

(平成 23 年度研究報告書)

課題番号 9 血液サンプルを用いた難治性固形癌のがん薬物療法の
効果予測因子の臨床的有効性の検討

西尾 和人 近畿大学医学部ゲノム生物学教室

研究の分類・属性

内科系

研究の概要

【本研究の目的】 がん薬物療法を受ける検体採取困難な難治性固形がん患者の「血液サンプル」を試料として、がんの予後・治療効果を規定するバイオマーカーを特定することである。具体的には、①HGF/リガンドパネルによる EGFR チロシンキナーゼ阻害薬の効果予測、②糖鎖解析によるがん薬物療法の効果予測、③ADCC（抗体依存性細胞障害作用）活性定量化システムによる抗体治療感受性予測、④高感度血中遺伝子診断法の臨床応用の 4 点を目的としている。

【第 1・第 2 年次の研究成果】

①リガンドパネル・HGF によるチロシンキナーゼ阻害薬の効果予測研究については、HGF および VEGF が EGFR チロシンキナーゼ阻害薬の効果を予測できることを報告した。第 2 段階の独立サンプルの「対照化学療法治療群を加えたレトロスペクティブ研究」で再現性が確認され取りまとめを行っている。現在、第 3 段階の前向き臨床試験の準備を行っている。②糖鎖解析研究は、血清ヘパラン硫酸濃度が、EGFR チロシンキナーゼ阻害薬の効果に関与することを初めて示し、分子標的薬治療に対する糖鎖バイオマーカーの有用性を報告した。③新しく開発した ADCC 活性定量化システムによる抗体治療感受性予測については、前向き臨床試験で有用性を示した。④膵癌血漿中の microRNA へのマイクロアレイ解析により膵癌と膵良性疾患とを鑑別する microRNA を特定した。⑤膵癌化学療法の予後と血中 IL8 値が相関することを示した。

【第 3 年次の予定】 ①～⑤について臨床試験・基礎研究を進める。

平成 23 年度研究経費

10,280 千円

研究班の組織

西尾 和人	近畿大学医学部教授	血中等体液中微量核酸、蛋白質、糖鎖の質量分析系を用いた定量解析
小泉 史明	国立がん研究センター研究所、遺伝医学研究分野（国立がん研究センター中央病院計画治療病棟支援施設）ユニット長	抗体依存性細胞障害能活性を予測する血液細胞の遺伝子発現定量システム
笠原 寿郎	金沢大学医学部附属病院呼吸器内科講師	腫瘍代替組織（血液）を用いた肺癌分子標的治療の至適化
池田 徳彦	東京医科大学 外科第一講座主任教授	肺癌手術患者を対象として合理的な診断・治療のための血清バイオマーカー検索

米盛 勸	国立がん研究センター中央 病院乳腺科医員	乳がん患者を対象として抗がん剤の効果・副作用を予測する血清マイオマーカの探索
西尾 誠人	公益財団法人 癌研有明病院 呼吸器内科副部長	血漿および気管支洗浄液を用いた、肺がんがん薬物療法の効果予測因子の臨床的有効性の検討

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) :

原発性肺癌や膵臓癌などの難治性固形がんにおいて、血液サンプルを試料としてがん患者のがんの前・治療効果を予測する非侵襲的バイオマーカの臨床応用を図ることを目的とする。具体的にはリガンドパネル(血漿・血清を試料に数十種類分子を測定可能な Multiplex ELISA system)、遺伝子変異診断、グライコミクス、ADCC 定量化システムなど新しい技術を利用して、臨床検体に対する測定系の検証および実用化を行なう。

到達目標はリガンドパネル、糖鎖解析、高感度血中遺伝子変異検出法、ADCC 活性定量化定量化システムに関する臨床研究に対して、バイオマーカの探索・特定から検証を進め、バイオマーカ検証型臨床試験を経て実用化を図る。

第2年次

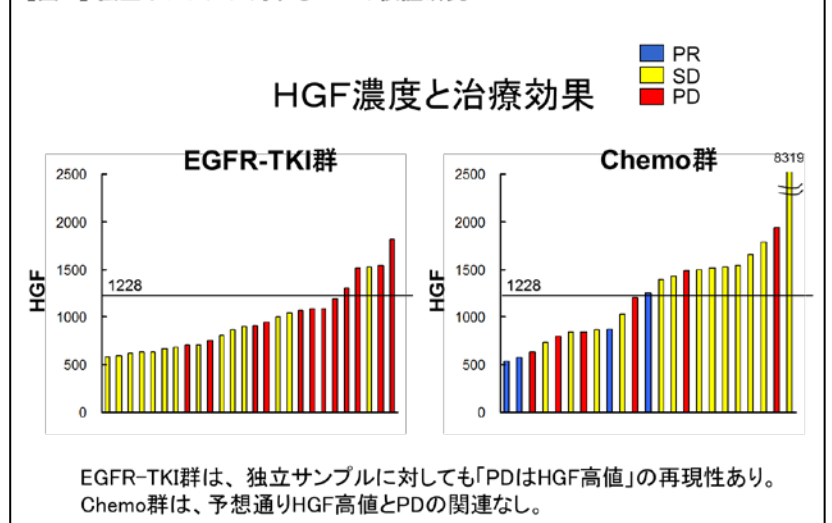
(到達目標)

- 1 HGF による EGFR チロシンキナーゼ阻害薬の効果予測研究は、第二段階の「対照化学療法治療群を加えたレトロスペクティブ研究」の測定・解析を行い、独立サンプルでの再現性を確認する。
- 2 血中ヘパラン硫酸濃度による EGFR チロシンキナーゼ阻害薬治療の効果予測を解析して報告する。
- 3 ADCC 活性定量化定量化システムによる臨床試験の解析を行う。
- 4 膵癌特異的血漿 microRNA による早期診断技術の開発。
- 5 膵癌血漿を試料とした血管新生関連分子の検討。
- 6 子宮体がんにおける circulating endothelial cell (CEC) の意義についての検討

(年次評価時点の実績要点)

平成 23 年度の成果として、①リガンドパネル・HGF によるチロシンキナーゼ阻害薬の効果予測研究については、現第二段階の「対照化学療法治療群を加えたレトロスペクティブ研究」の測定・解析を行い、独立サンプルでの再現性を確認した。第三段階の多施設共同前向き臨床試験の Protokol 作成を行った。②糖鎖解析研究においては、血清ヘパラン硫酸濃度が分子標的薬の新しい糖鎖バイオマーカとなり得ることを報告した (J Thorac Oncol. 2011)。③ ADCC 活性定量化定量化システムによる臨床試験の中間解析を行い、有望な結果が得られた。④膵癌血漿中の microRNA へのマイクロアレイ解析により膵癌と膵良性疾患とを鑑別する microRNA を 15 個特定した。⑤膵癌化学療法の前後と血中 IL8 値が相関することを示した (Jpn

【図 3】独立サンプルに対するHGFの検証研究



J Clin Oncol. in press)。⑥子宮体がんにおける circulating endothelial cell (CEC)の測定意義について解析を行った。

研究成果と考察

第2年次評価時点

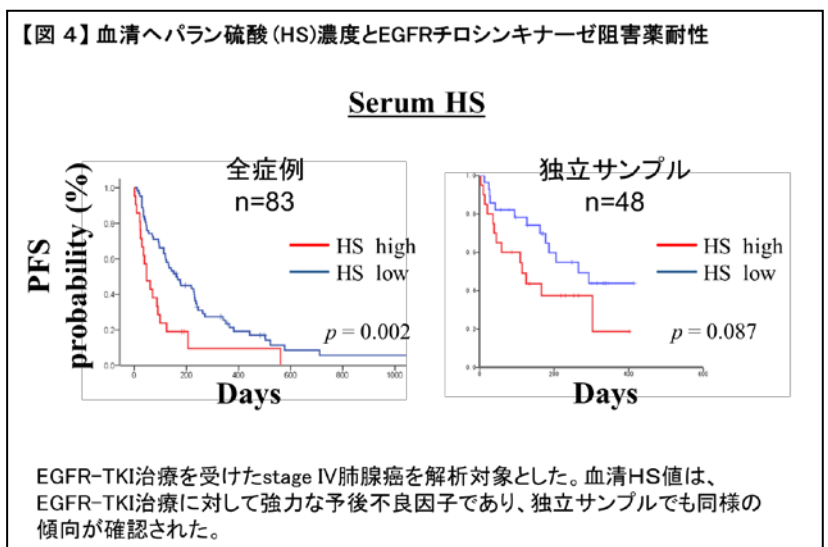
(1) HGF による EGFR チロシンキナーゼ阻害薬の効果予測

引き続き本年度は、HGF の層別化バイオマーカー実用化の第二次研究に相当する「対照化学療法治療群を加えたレトロスペクティブ研究」の測定・解析を実施した。サンプルは独立したサンプルの国立がん研究センター東病院からの試料を測定した。その結果、EGFR-TKI 治療群では、HGF 高値の症例は EGFR-TKI の効果が得られなかったことに対して、対象群の化学療法群においては、そのような傾向は確認されなかった (図3)。以上の点から、バイオマーカーの血清 HGF は、第二次研究においても、EGFR-TKI 治療に対して強力な予後不良因子であった。現在解析を取りまとめている (投稿準備中)。

(2) 血清ヘパラン硫酸濃度と EGFR チロシンキナーゼ阻害薬耐性

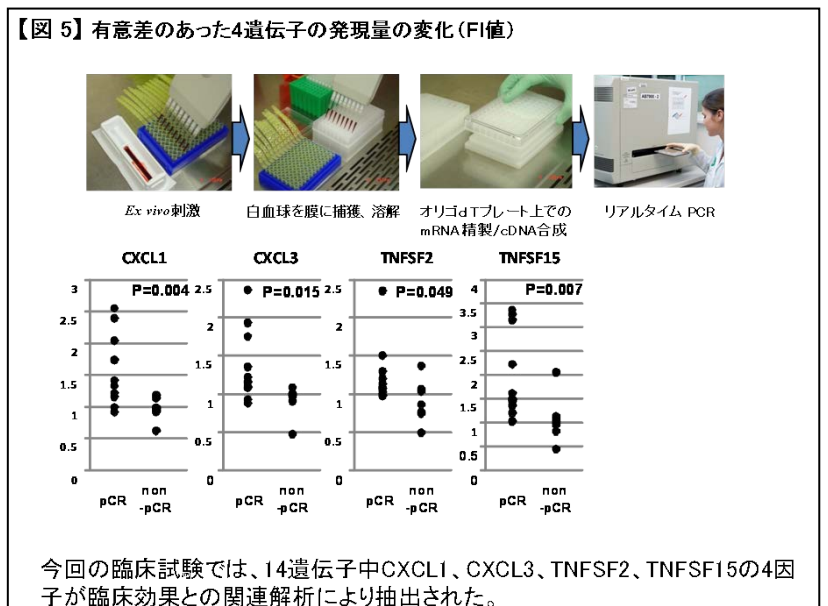
EGFR-TKI の抗腫瘍効果の解析においては、治療無効群 (PD) と治療有効群 (PR+SD) の間で、従来の報告どおり性別、PS、喫煙歴、EGFR 遺伝子変異に対して有意差が見られた。血中ヘパラン硫酸濃度は、EGFR-TKI 治療無効例で有意に高い結果であった (22.2 ± 23.1 vs $10.9 \pm 9.8 \mu\text{g/mL}$, $p=0.003$)。次に、EGFR-TKI 治療の PFS および OS に対する解析では、臨床的因子として性別、喫煙歴、PS が予後不良因子であった。一方、血中ヘパラン硫酸濃度は、PFS および OS に対して強力な予後不良因子 ($p=0.002$, $p=0.0003$) であった (図4)。最後に多変量解析においても血中ヘパラン硫酸濃度は有意な予後不良因子であった。まとめると、血中ヘパラン硫酸濃度は治療無効例で高く、耐性バイオマーカーとしての可能性が示唆された。

一方、血清ヘパラン硫酸の発現について、肺癌腫瘍組織との比較を行なった (図4)。一部の症例はヘパラン硫酸の過剰発現が確認された。また、肺癌手術サンプルと血清間のヘパラン硫酸の発現は相関していることが確認された。まとめると、血中ヘパラン硫酸濃度は、分子標的薬のバイオマーカーとしてはじめて糖鎖生物学的分子の関与を示し、第3の EGFR-TKI 耐性バイオマーカーとしての可能性を示唆するものである。本研究はさらに研究を進める価値があると考えられ、耐性バイオマーカーとしての実用化に向けて次の症例を集積中である。(Nishio M, et al. J Thorac Oncol. 2011)



(3) ADCC 活性定量化システム構築と臨床試験の開始

11 遺伝子の発現変化と臨床効果の関連については、FcγR 機能を評価する際に用いる 14 遺伝子 (TNFSF2、8、15、IL1B、8、CCL2、3、4、11、20、CXCL1、2、3) の中で、ADCC との関連が確認された IL6、CXCL3、TNFSF15 以外の 11 遺伝子に関しても、凍結保存検体を用いて遺伝子発現量の変化を測定し (Fold increase 値 (FI 値))、臨床効果 (pCR) との相関解析をおこなった。11 遺伝子中、CXCL1 と TNFSF2 (TNF α) が pCR



群と non-pCR 群で有意差が確認された。今回の臨床試験では、14 遺伝子中 CXCL-1、3、TNFSF2、15 の 4 因子が臨床効果との関連解析により抽出された。この 4 つの遺伝子はいずれも pCR 群において、有意に値が上昇した (図 5)。また、14 遺伝子中 12 個の遺伝子が、pCR 群において FI 値が大きかった。

Vitro での ADCC 活性と相関がみられた IL6、CXCL3、TNFSF15 の中で、CXCL3 と TNFSF15 に関しては、臨床試験において術前化学療法 (5FU, ADM, CPA + Trastuzumab) の効果 (pCR) との関連も確認された。今回の検討では、さらに CXCL1 と TNFSF2 (TNF α) も効果との関連が確認された。これら 4 つの遺伝子の発現変化は、いずれも pCR 例において FI 値が有意に高値であった。また、今回検討した 14 遺伝子中 12 遺伝子が、pCR 例において、FI 値が高値であった。これらの結果は、Fc γ R の反応性が高い (Fc γ R 機能が低い) 症例において治療効果が得られやすい可能性が示唆される。個々の遺伝子がどのように ADCC に関与しているかについては不明な点が多いが、CXCL1、3 は化学走性因子であり、他の白血球細胞の recruiting することで、作用を発揮する可能性が示唆される。TNFSF は、より直接的に細胞死を誘導することが考えられるが、詳細な役割については今後さらなる検討する必要がある。

(4) 膵臓癌の血漿中血管新生関連分子の検討

目的：膵臓癌患者の血漿中血管新生関連分子を測定し、その臨床的意義を評価する。

方法：45 人の膵臓癌患者、100 人の大腸癌患者、27 人の炎症性良性疾患 (膵炎 9 人、肝胆道系疾患 16 人) を対象とした。診断時に採取された血漿を用いた。血管新生関連因子として、Angiopoietin-2, Follistatin, G-CSF, HGF, IL-8, Leptin, PDGF-BB, PECAM-1, VEGF を、Bio-Plex suspension array system[®] (Bio-Rad Lab.) を用いて測定した。

結果：全ての血管新生関連因子の測定および評価が可能であった。疾患間の解析において、膵臓癌患者の血管新生関連因子濃度は、炎症性良性疾患と比較して増加していなかった。一方で、大腸癌患者との比較では、follistatin のみ有意に増加しており、G-CSF, HGF, IL-8, leptin, PECAM, VEGF は有意に減少していた。膵臓癌患者の IL-8 は遠隔転移を有する症例で有意に高く、高 IL-8 値は化学療法を受けた症例を対象とした生存解析において、無増悪生存期間および全生存期間が有意に短縮していた (図 5)。結論：膵臓癌患者における血漿中血管新生関連因子は炎症性疾患と比較して増加していなかったが、IL-8 値は予後不良因子である可能性がある。(Sakamoto H, et al. Jpn J Clin Oncol. in press)

(5) 膵臓癌特異的 microRNA による膵癌早期診断

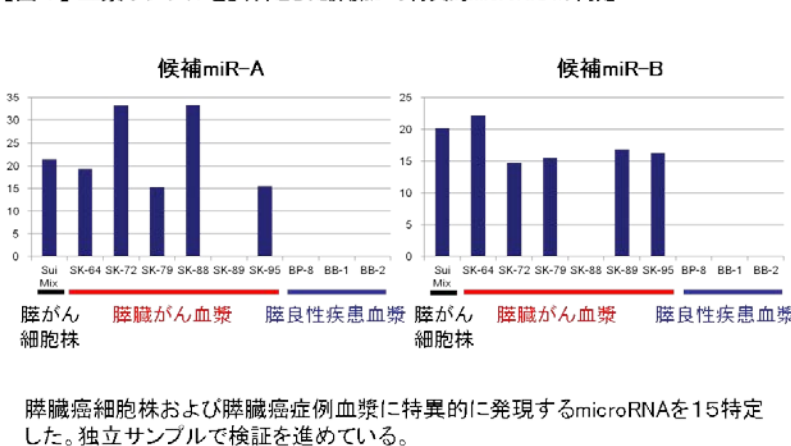
膵臓癌特異的 microRNA と特定するために、本年度は進行 stage IV 膵癌症例の血清 6 サンプル、膵臓癌患者血清 3 サンプル、および膵臓癌細胞株 cell lysate 5 株混ぜたもの 1 サンプルに対して、マイクロアレイ解析を行った。解析により膵臓癌特異的な 15miRNA を同定した。これらの microRNA に対して、独立サンプル 50-100 例に対して PCR ベースで検証を進めている。再現性において 5miRNA ぐらいに絞り込んで、膵臓癌早期診断システムとして多施設臨床試験を行う予定である。

【図 6】膵臓癌の血漿中血管新生関連分子の検討

Clinical features	Progression-free Survival			Overall Survival		
	HR	(95%CI)	p value	HR	(95%CI)	p value
Age (years) (≤ 60 vs. > 60)	1.641	(0.542 - 4.970)	0.381	2.032	(0.585 - 7.066)	0.265
Gender (male vs. female)	1.008	(0.388 - 2.621)	0.986	0.985	(0.357 - 2.723)	0.977
Tumor Location (Head vs. Body-Tail)	0.637	(0.266 - 1.528)	0.313	0.698	(0.286 - 1.706)	0.431
Tumor Size (mm) (≤ 20 vs. > 20)	0.770	(0.222 - 2.668)	0.68	0.766	(0.212 - 2.768)	0.684
TNM Stage (III vs. IV)	2.483	(0.945 - 6.520)	0.065	2.141	(0.845 - 5.427)	0.109
LN meta. (absence vs. presence)	1.098	(0.451 - 2.675)	0.836	1.380	(0.559 - 3.407)	0.485
Distnat meta. (absence vs. presence)	2.425	(0.946 - 6.217)	0.065	1.878	(0.752 - 4.691)	0.177
PS (0 vs. 1)	1.805	(0.645 - 5.052)	0.261	1.350	(0.448 - 4.075)	0.594
CRP (< 0.3 vs. ≥ 0.3)	3.434	(1.160 - 10.171)	0.026	2.315	(0.810 - 6.619)	0.117
CEA	1.088	(1.016 - 1.165)	0.015	1.125	(1.040 - 1.218)	0.003
CA19-9	1.000	(1.000 - 1.000)	0.017	1.000	(1.000 - 1.000)	0.012
Angiogenesis-related factors						
Angiopoietin-2	1.000	(1.000 - 1.000)	0.653	1.000	(1.000 - 1.001)	0.444
Follistatin	1.000	(1.000 - 1.001)	0.237	1.000	(1.000 - 1.001)	0.14
G-CSF	1.000	(0.999 - 1.001)	0.849	1.000	(0.999 - 1.001)	0.81
HGF	1.000	(1.000 - 1.001)	0.2	1.001	(1.000 - 1.002)	0.118
IL-8	1.012	(1.001 - 1.023)	0.039	1.016	(1.004 - 1.029)	0.01
Leptin	1.000	(0.999 - 1.000)	0.137	1.000	(1.000 - 1.000)	0.468
PDGF-BB	1.000	(0.999 - 1.001)	0.927	1.000	(1.000 - 1.001)	0.394
PECAM-1	1.000	(1.000 - 1.000)	0.542	1.000	(1.000 - 1.000)	0.443
VEGF	1.001	(0.991 - 1.008)	0.878	1.002	(0.991 - 1.010)	0.626

化学療法を受けた膵臓癌症例に対して、臨床情報及び血清中の血管新生関連分子濃度の検討を行った。血清 IL-8 値は、膵臓癌化学療法症例において、無増悪生存期間および全生存期間に対する予後不良因子であった。

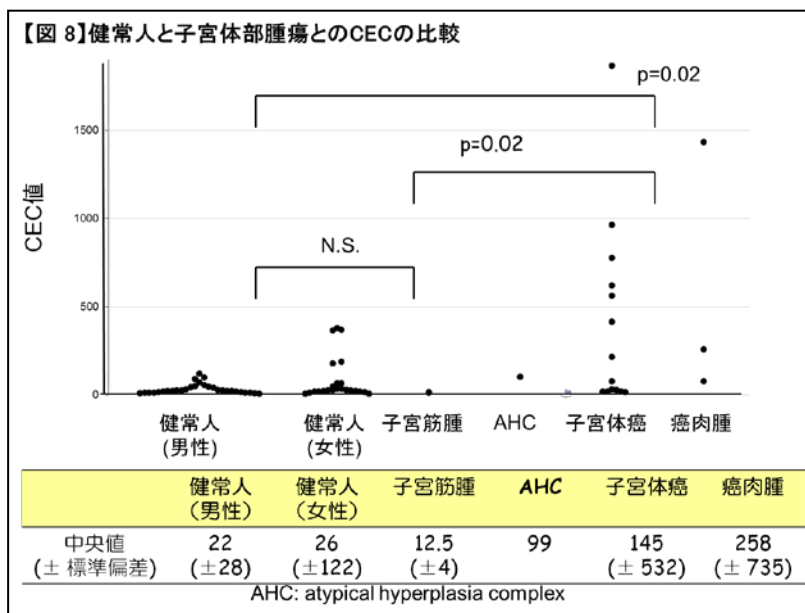
【図 7】血漿サンプルを試料とした膵臓がん特異的 microRNA の同定



膵臓癌細胞株および膵臓癌症例血漿に特異的に発現する microRNA を 15 特定した。独立サンプルで検証を進めている。

(6) 子宮体がんにおける circulating endothelial cell (CEC) の意義についての検討

子宮体部悪性腫瘍（子宮体癌、癌肉腫）では他がん種に比較し CEC 値が高い傾向にあった。他がんはほとんどの症例が進行がん、または再発腫瘍である。また、当院支援施設（小泉 史明室長ら）で以前行われた肺がん患者（IIIA-IV 期）での検討結果と比較したところ、肺がんと同程度の値が得られていることが確認された。術前に子宮体部悪性腫瘍と診断され手術が行われた患者 20 例の内、手術後の病理診断で子宮筋腫：2 例、子宮内膜複雑型増殖症：1 例、子宮内膜癌：9 例、子宮癌肉腫：3 例であった。まず、健常人の CEC との比較では、子宮体部悪性腫瘍（子宮内膜癌、子宮癌肉腫）の患者においては有意に CEC 値は高かった。また、良性疾患である子宮筋腫との比較では、子宮体部悪性腫瘍において有意に CEC が高かった（図 8）。子宮体部悪性腫瘍は他がん種に比較し、CEC が高い傾向にあった。成因としては、もともと子宮内膜は血管が豊富で血管新生が活発な組織であり、さらに、子宮体部悪性腫瘍においては、腫瘍増生にともない、さらに血管新生が活発に行われているためであると考えられる。しかし、臨床病理学的検討で示したように、腫瘍体積と CEC 値との直接の関係はなかった。以上の結果より、CEC 値は腫瘍内の血管数の密度（microvessel density: MVD）や血管の脆弱性と関係する可能性が高いと考え、現在、手術検体を用いて、MVD、周皮細胞包囲率、血管新生に関与する分子の免疫染色を行い、病理学的検討を加えている。



子宮体がんは比較的予後良好な腫瘍であり、本研究の 18 症例中 1 例のみ再発死亡したのみである。この症例は術前 CEC 値が 258 個/4ml と高かった。今後、長期的に経過を追うことにより、CEC 値の予後因子としての有用性についても検討予定である。

倫理面への配慮

本研究では、検体提供者に登録前に同意説明文書・同意書に基づき、本研究の意義、目的、方法、予測される結果や不利益について説明し、文書により自由意思による検体提供者の同意を得る。原則的に各施設は倫理委員会への承認を必要とする。個人情報情報は個人情報管理者により連結可能匿名化され、厳重に管理される。連結した遺伝子情報が第三者に渡ることはない。本研究では、遺伝子変異はがん細胞の体細胞性変異を検出するため、3省合同「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の対象ではないが、その趣旨を踏まえた対応を行う。各臨床試験の実施にあたっては「ヘルシンキ宣言」「臨床試験に関する倫理指針」「個人情報保護法」「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」など関連の指針や法律・省令・告示等に従う。

本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文等

(雑誌論文)

【第 1 年次】

1. [Kasahara, K., Nishio, M., Ikeda, N., Nishio, K., et al.](#) Impact of serum HGF on treatment response to EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with non-small-cell lung adenocarcinoma. Clin Cancer Res, 16(18): 4616-24, 2010.
2. Kato, G., [Ikeda, N., Nishio, K., Marko-Varga, G., et al.](#) Developments for a growing Japanese patient population: Facilitating new technologies for future health care. J Proteomics, E-pub ahead of print, 2011.
3. Nagai, T., [Nishio, K., et al.](#) Sorafenib inhibits the hepatocyte growth factor-mediated epithelial mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma. Mol Cancer Ther, 10(1): 169-77, 2011.
4. Kudo, K., [Nishio, K., et al.](#) Antitumor activity of BIBF 1120, a Triple Angiokinase Inhibitor, and Use of VEGFR2+pTyr+ Peripheral Blood Leukocytes as a Pharmacodynamic Biomarker. Clin Cancer Res, 17(6): 1373-81, 2011.
5. Kashiwagi, E., [Nishio, K., Kohno, K., et al.](#) Enhanced expression of nuclear factor I/B in oxaliplatin-resistant human cancer cell lines. Cancer Sci, 102(2): 382-6, 2011.

6. Kim, HK., Nishio, K., Green, JE., et al. Three-gene predictor of clinical outcome for gastric cancer patients treated with chemotherapy. *Pharmacogenomics J*, E-pub ahead of print, 2010.
7. Okamoto, K., Nishio, K., Nakagawa, K., et al. Role of survivin in EGFR tyrosine kinase inhibitor-induced apoptosis in EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer. *Cancer Res*, 70(24): 10402-10, 2010.
8. Tamura, K., Yonemori, K., Koizumi, F., Nishio, K., Fujiwara, Y., et al. FcγR 2A and 3A polymorphisms predict clinical outcome of trastuzumab in both neoadjuvant and metastatic settings in patients with HER2 positive breast cancer. *Ann Oncol*, 22(6): 1302-7, 2011.
9. Izumi, H., Nishio, K., Kohno, K., et al. Role of ZNF143 in tumor growth through transcriptional regulation of DNA replication and cell cycle-associated genes. *Cancer Sci*, 101(12): 2538-45, 2010.
10. Okamoto, W., Nishio, K., Nakagawa, K., et al. TAK-701, a humanized monoclonal antibody to HGF, reverses gefitinib resistance induced by tumor-derived HGF in non-small cell lung cancer with an EGFR mutation. *Mol Cancer Ther*, 9(10): 2785-92, 2010.

【第2年次】

1. Nishio, M., Koizumi, F., Kasahara, K., Ikeda, N., Nishio, K., et al. Serum heparan sulfate concentration is correlated with the failure of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor treatment in patients with lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*, 6(11): 1889-94, 2011.
2. Sakamoto H, Nishio, K., et al. Plasma concentrations of angiogenesis-related molecules in patients with pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2012;42(2):105-12.
3. Furuta, K., Nishio, K., et al. Integrated analysis of whole genome exon array and array-comparative genomic hybridization in gastric and colorectal cancer cells. *Cancer Sci*, 103(2): 221-7, 2012.
4. Goto, K., Nishio, K., et al. Epidermal growth factor receptor mutation status in circulating free DNA in serum: from IPASS, a phase III study of gefitinib or carboplatin/paclitaxel in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 7(1): 115-21, 2011.
5. Yonesaka, K., Nishio, K., et al. Activation of ERBB2 signaling causes resistance to the EGFR-directed therapeutic antibody cetuximab. *SciTransl Med*, 3(99): 99ra86, 2011.
6. Kaneda, H., Nishio, K., et al. Activin A inhibits vascular endothelial cell growth and suppresses tumor angiogenesis in gastric cancer. *Br J Cancer*, 105(8): 1210-7, 2011.
7. Okamoto, W., Nishio, K., et al. Differential roles of STAT3 depending on the mechanism of STAT3 activation in gastric cancer cells. *Br J Cancer*. 26;105(3):407-12, 2011.
8. Kodera, Y., Nishio, K., Koizumi, F., et al. Sunitinib inhibits lymphatic endothelial cell functions and lymph node metastasis in a breast cancer model through inhibition of vascular endothelial growth factor receptor 3. *Breast Cancer Res*. 13(3):R66, 2011.
9. Tanizaki, J., Nishio, K., et al. Roles of BIM induction and survivin downregulation in lapatinib-induced apoptosis in breast cancer cells with HER2 amplification. *Oncogene*. 30(39): 4097-106, 2011.
10. Nishimura, S., Nishio, K., et al. Overexpression of cofilin 1 can predict progression-free survival in patients with epithelial ovarian cancer receiving standard therapy. *Hum Pathol*. 42(4):516-21, 2011.
11. Yamada, K., Koizumi, F., Nishio, K., et al. Phase I dose-escalation study and biomarker analysis of E7080 in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res*. 17(8):2528-37, 2011.
12. Azuma, K., Nishio, K., et al. Switching addictions between HER2 and FGFR2 in HER2-positive breast tumor cells: FGFR2 as a potential target for salvage after lapatinib failure. *BiochemBiophys Res Commun*. 407(1):219-24, 2011.
13. Usuda, J., Ikeda, N., et al. Klotho is a novel biomarker for good survival in resected large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Lung Cancer*, 72(3): 355-359, 2011.
14. Kato, H., Ikeda, N., et al. A Clinician View of Proteomic Studies in the Light of the Experience in the Lung Cancer in Japanese Healthcare. *J Proteome Res*, 10(1): 51-57, 2011.
15. Horiike A, Nishio, M., et al. Phase I study of irinotecan and gefitinib in patients with gefitinib treatment failure for non-small cell lung cancer. *Br J Cancer*, 105(8): 1131-6, 2011.

(知的財産権)

1. 薬剤性肺障害の発生リスク予測、該リスク予測のための遺伝子の検出方法及び検出用キット (特願2010-130992) 発明者: 小泉史明、西尾和人、他
2. EML4-ALK融合遺伝子の高感度検出方法 (特願2010-254179) 発明者: 西尾和人、他
3. 抗体依存性細胞傷害活性を測定するための方法及びキット Method and Kit for Determining Antibody-Dependent

Cell-Mediated Cytotoxicity (アメリカ合衆国特許出願 (出願番号 61/241, 066) 発明者: 小泉史明)