

機関番号：13802

研究種目：基礎研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20591854

研究課題名（和文）腎癌微小環境における脳型遊離脂肪酸結合蛋白の機能解明と
バイオマーカーキットの開発研究課題名（英文）Function determination and exploiting biomarker kit of brain-type
free fatty acid binding protein in tumor microenvironment

研究代表者

大園 誠一郎 (OZONO SEIICHIRO)

浜松医科大学・医学部・教授

研究者番号：00183228

研究成果の概要（和文）：腎細胞癌のバイオマーカーとして脳型脂肪酸結合蛋白質（B-FABP）を同定後、早期診断キット開発の第1段階としてB-FABPに対する特異性の高い抗体を作成し、尿を用いてB-FABPの発現を検討した。次いで、B-FABPの機能解析のため行ったプロモーター解析で、B-FABPの発現にBrn-2、NF1、YY1の関与が示唆された。癌の基本環境である低酸素状態でのB-FABPの機能解明のため、現在メタボローム解析を行っている。この解析結果から、さらなる発展が期待される。

研究成果の概要（英文）：We identified brain-type fatty acid binding protein(B-FABP) as a specific biomarker. First of all, we have made up anti-B-FABP antibody, we also determined the expression of B-FABP in the urine. Promoter analysis revealed that Brn-2, NF1 and YY1 affect on the expression of B-FABP. Function determination of B-FABP by metabolome analysis in tumor microenvironment should be lead to the development of tumor biology.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2009年度	700,000	210,000	910,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・泌尿器科学

キーワード：腫瘍学

1. 研究開始当初の背景

腎癌には未だ特異的なバイオマーカーは存在しないとされているが、我々がこれまでに同定したB-FABPは、腎の正常組織での発現が認められないことから特異性が高く、非常に有望なマーカーなり得ると考えられ、診断や治療標的として期待されている。一方、癌の基本環境は低酸素状態であり、低酸素バイオロジーによる生体に近い環境下でのアプローチが行われつつある。

2. 研究の目的

我々はこれまで腎癌における早期診断および分子標的治療の可能性を追究する目的で、3つのマーカー候補遺伝子（S100A10、AnnexinII、B-FABP）の有効性について検討してきた（Tertani T, Teratani T, Takayama T, Ozono S et al:Urology. 2007 Feb;69(2):236-40, Domoto T, Teratani T, Takayama T, Ozono S et al: Cancer Sci.

98(1):77-82、2006)。いずれも腫瘍部位で mRNA および蛋白質の過剰発現が確認され、とくに近位尿管由来と考えられる腎癌組織では、S100A10 と AnnexinII がテトラマーを形成し、細胞膜表面上で発現していることを見出した。さらに S100A10 は分泌型蛋白質であり、腎癌担癌状態（術前）の血清や尿で認められ、一方、腎摘除術後では検出されなかったことから腫瘍マーカーとしての有望であると考えられる。B-FABP は腎の正常組織での発現が認められないことから、腎癌の腫瘍マーカーとして特異性が高い。我々は腎摘除術前の尿中 B-FABP mRNA は術後に消失することを確認した。そこで、S100A10 と共に最も低侵襲なスポット尿からのスクリーニング法を開発し、腎癌検出に対する信頼性を高める。

癌の基本環境は低酸素状態であり、細胞の低酸素ストレス応答反応として、解糖系の活性化や血管新生の誘導がおこることが知られている。癌細胞も他の細胞と同様に酸素や栄養分は必要であるが、異常な増殖により血管が破壊され孤立した癌細胞は十分に酸素も栄養分も届かないにも関わらず生存している。そして、同じ癌組織中に低酸素下でも活動を維持するための経路と活動レベルを下げた潜在型となり生存するための経路が別々に存在していると考えられている。そこで、腎癌における B-FABP の発現が脂肪酸からの β 酸化によるエネルギー産生へ関与しているのか、また、固形腫瘍における酸素分布は血管近傍では高く、血管から離れるにつれて低くなるが、どの領域で B-FABP が発現しているのか、低酸素状態で誘導される転写因子が B-FABP 発現にどのように関与しているかを検討し、腎癌の分子標的となり得るかどうかについて検討する。

3. 研究の方法

S100A10 および B-FABP に対するモノクローナル抗体を作製し、金コロイド標識抗体を用いたイムノクロマト法を開発する。腎癌における B-FABP 発現の意義を、エネルギー産生の観点から検証するために、腫瘍組織における発現部位を免疫染色で特定し、実際に正常腎細胞株に B-FABP を過剰発現させ、ATP がどの程度産生され、それが低酸素環境下でどの程度影響を受けるか、また同様に B-FABP を siRNA で発現低下させた場合の ATP 産生の変化について *in vitro* で検討する。さらに、低酸素下で誘導される HIF 等の転写因子が B-FABP の発現に影響するかを、ゲルシフトアッセイや B-FABP プロモーターとの共沈などで明らかにする。

また、これまで研究してきた S100 蛋白質ファミリーの中で、癌の浸潤や転移に関与している可能性の高い S100A4 の発現を、臨床検

体で観察し、S100A4 の細胞内局在と癌の悪性度や予後との関係を明らかにする。

4. 研究成果

これまでに腎細胞癌のバイオマーカーとして脳型脂肪酸結合蛋白質 (B-FABP) を同定し、その有用性についていくつかの学会で報告した。最も低侵襲な尿による早期診断キット開発の第一段階として、モノクローナル抗体を作成するため S100A1, S100A5, S100A10、B-FABP 遺伝子を大腸菌の発現ベクターに導入し、形質転換した大腸菌より発現クローン株を選抜し、組み換え蛋白質を His-Tag カラムで精製した。また、並行して B-FABP に対するかなり特異性の高いポリクローナル抗体を作成した。これらを用いて尿からの B-FABP の発現を検討した。

次いで、B-FABP 蛋白質の機能を解明するため、プロモーター解析を行った。開始コドンより -1000bp の核酸をルシフェラーゼ発現ベクターにサブクローニングした。プロモーターアッセイにより B-FABP の発現に Brn2/Oct-6、NF1、YY1 の関与が示唆された（論文投稿中）。

また、癌の基本環境は低酸素状態であり、細胞の低酸素ストレス応答反応として、解糖系の活性化や血管新生の誘導がおこる。腎癌における B-FABP の発現がこの点にどのように関与しているかを検討するために、腎癌のいくつかの cell line で低酸素培養を行った。HIF2 α の発現がほとんどの cell line で認められた。S100A10 プロモーターの解析を含めたさらなる解析が必要である。さらにメタボローム解析も開始した。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 45 件）

1. 甲斐文丈、高山達也、鈴木明彦、工藤真哉、杉山貴之、古瀬 洋、栗田 豊、麦谷 荘一、牛山知己、大園誠一郎、下大静脈腫瘍血栓を伴う腎癌手術症例の臨床的検討、腎癌研究会会報、査読無、34 巻、2008、36-37
2. 内藤誠二、大園誠一郎、富田善彦、腎細胞癌治療-これからのスタンダード治療と安全管理-、新薬と臨牀[別冊]、査読有、57 巻、2008、998-1008
3. 大園誠一郎、高山達也、麦谷 荘一、分子標的薬の診療ガイドラインへの位置づけ、Urology View、査読無、6 巻、2008、65-69
4. 大園誠一郎、高山達也、麦谷 荘一、The paradigm shift in treatment of

- advanced RCC in Japan、泌尿器外科、査読有、21 卷、2008、940-944
5. Ito K, Nakazawa H, Marumo K, Ozono S, Igarashi T, Shinohara N, Fukuda M, Tsushima T, Naito S, Hayakawa M. Risk Factors for Ipsilateral Adrenal Involvement in Renal Cell Carcinoma. *Urology*, 査読有, Vol.72, 2008, 354-358
 6. 赤座英之、植村天受、江藤正俊、大園誠一郎、金山博臣、篠原信雄、執印太郎、富田善彦、内藤誠二、樋之津史郎、三木恒治、水谷陽一、縣直樹、Susan Pitman Lowenthal、腎がん治療におけるスーテントへの期待、泌尿器外科、査読有、21 卷、2008、1221-1229
 7. 大園誠一郎、高山達也、甲斐文丈、古瀬洋、麦谷荘一、牛山知己、Incidentaloma のわが国の実態、第 34 回尿路悪性腫瘍研究会記録 腎細胞癌の診断と治療、査読無、2008、6-11
 8. 高山達也、劉紅明、麦谷荘一、大園誠一郎、腫瘍周囲の生物学的活性からみた腎癌に対する部分切除範囲の決定、泌尿器外科、査読有、21 卷、2008、1467-1471
 9. 森田剛文、高山達也、今野弘之、大園誠一郎、瀬藤光利、質量顕微鏡によるメタボローム解析からみた腎癌周囲環境、泌尿器外科、査読有、21 卷、2008、1473-1480
 10. 大園誠一郎、高山達也、麦谷荘一、腎細胞癌の疫学・統計、RCC FOREFRONT、査読無、1 卷、2009、8-9
 11. 大園誠一郎、高山達也、麦谷荘一、腎癌と分子標的治療、*BIO Clinica*、査読無、24 卷、2009、435-439
 12. Kai F, Takayama T, Sugiyama T, Furuse H, Mugiya S, Ozono S. Efficacy of adjuvant interferon-alpha therapy following curative resection in renal cell carcinoma: before the molecular targeting therapy era. *Jpn J Clin Oncol*, 査読有, Vol.39, 2009, 310-314
 13. Liu H, Takayama T, Ogawa H, Kai F, Sugiyama T, Aoki T, Harada M, Otsuka A, Furuse H, Kurita Y, Mugiya S, Ushiyama T, Ozono S. Impact of thymidine phosphorylase-expressing macrophages for surgical margin in partial nephrectomy. *Urol Int*, 査読有, Vol.82, 2009, 388-393
 14. 大園誠一郎、腎細胞癌、104th American Urological Association Annual Meeting Highlights of AUA、査読無、2009、37-38
 15. 大園誠一郎、日本における腎癌治療の現状 Annual Meeting Highlights of AUA、査読無、2009、4-5
 16. 高山達也、甲斐文丈、杉山貴之、麦谷荘一、大園誠一郎、分子標的療法時代以前の転移性腎細胞癌に対する治療の検討、腎癌研究会会報、査読無、37 卷、2009、39-40
 17. 大園誠一郎、高山達也、進行性腎癌に対する分子標的薬、腎と透析、査読有、11 卷、2009、615-619
 18. 大園誠一郎、NCCN アジア版ガイドラインの展望、泌尿器外科、査読有、22 卷、2009、1578-1579
 19. 高山達也、大園誠一郎、脳型脂肪酸結合蛋白質の発現に基づいた腎癌の診断、泌尿器外科、査読有、22 卷、2009、1572-1573
 20. 内藤誠二、大園誠一郎、大家基嗣、腎細胞癌における分子標的治療薬の位置づけ-治療アルゴリズムの検討から-、RCC Today、査読無、1 卷、2009、1-6
 21. 高山達也、大園誠一郎、進行性腎細胞癌のリスク分類-汎用される Motzer、MSKCC、CCF、UISS 分類の有用性と問題点-、RCC Today、査読無、1 卷、2009、9-10
 22. Fukasawa H, Yamamoto T, Fujigaki Y, Misaki T, Ohashi N, Takayama T, Suzuki S, Mugiya S, Oda T, Uchida C, Kitagawa K, Hattori T, Hayashi H, Ozono S, Kitagawa M, Hishida A. Reduction of transforming growth factor- type II receptor is caused by the enhanced ubiquitin-dependent degradation in human renal cell carcinoma. *Int J Cancer*, <http://www3.interscience.wiley.com/journal/123239103/abstract>, 2010
 23. Naito S, Yamamoto N, Takayama T, Muramoto M, Shinohara N, Nishiyama K, Takahashi A, Maruyama R, Saika T, Hoshi S, Nagao K, Yamamoto S, Sugimura I, Uemura H, Koga S, Takahashi M, Ito F, Ozono S, Terachi T, Naito S, Tomita Y. Prognosis of Japanese Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients in the Cytokine Era: A Cooperative Group Report of 1463 Patients. *Eur Urol*, 査読有, Vol.57, 2010, 317-326
 24. 【総監修】赤座英之 【監修】植村天受、大園誠一郎、大家基嗣、小川修、金山博臣、篠原信雄、富田善彦、内藤誠二、堀江重郎、遠藤正浩、工藤翔二、弦間昭彦、アフィニートール適正使用ガイド、2010
 25. 高山達也、甲斐文丈、杉山貴之、永田仁夫、古瀬洋、栗田豊、麦谷荘一、大園誠一郎、分子標的薬の切り替えが奏効

- した進行性腎細胞癌の1例、腎癌研究会会報、査読無、38巻、2010、33-34
26. Uemura H, Shinohara N, Yuasa T, Tomita Y, Fujimoto H, Niwakawa M, Mugiya S, Miki T, Nonomura N, Takahashi M, Hasegawa Y, Agata N, Houk B, Naito S, Akaza H. A phase II study of sunitinib in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma: insights into the treatment, efficacy and safety. *Jpn J Clin Oncol*, 査読有, Vol.40, 2010, 194-202
 27. Takayama T, Zaima N, Kyono Y, Miyazaki M, Takaoka T, Nagata M, Kai F, Sugiyama T, Setou M, Ozono S. Analysis of lipid profile of renal cell carcinoma by imaging mass spectrometry. 第15回欧州癌学会・第34回欧州臨床腫瘍学会合同総会記録集, 査読無, 2010, 7
 28. 大園誠一郎、杉山貴之、野畑俊介、腎癌予防研究のレビュー、日本腎泌尿器疾患予防医学研究会誌、査読無、18巻、2010、28-31
 29. 内藤誠二、木村 剛、篠原信雄、藤井靖久、大園誠一郎、津島知靖、舛森直哉、野々村祝夫、岸田 健、五十嵐辰男、腎癌研究会世話人一同、腎がんと診断されたら-治療の前に知っておきたいこと-、腎癌研究会、2010
 30. 【総監修】赤座英之 【監修】植村天受、大園誠一郎、大家基嗣、小川 修、金山博臣、篠原信雄、富田善彦、内藤誠二、堀江重郎、遠藤正浩、工藤翔二、弦間昭彦、アフィニトール適正使用ガイド(ポケット版)、2010
 31. Akaza H, Kawai K, Tsukamoto T, Fujioka T, Tomita Y, Kitamura T, Ozono S, Miki T, Naito S, Zembutsu H, Nakamura Y, Successful Outcomes Using Combination Therapy of Interleukin-2 and Interferon- α for Renal Cell Carcinoma Patients with Lung Metastasis. *Jpn J Clin Oncol*, 査読有, Vol.40, 2010, 684-689
 32. 加藤大貴、永田仁夫、高山達也、栗田 豊、麦谷荘一、大園誠一郎、腎癌術後に発生した遺残尿管癌、臨床泌尿器科、査読有、64巻、2010、601-604
 33. 高山達也、大園誠一郎、小径腎腫瘍の診断と治療Update「分子生物学的アプローチによる至適腎部分切除範囲決定の試み、Urology View、査読無、8巻、2010、94-96
 34. 赤座英之、B.I.Rini、植村天受、江藤正俊、大園誠一郎、縣 直樹、狩野宗英、スニチニブのベネフィット最適化のため-ASCO GU2010における最新知見を交えて-、泌尿器外科、査読有、23巻、2010、935-944
 35. Tomita Y, Shinohara N, Yuasa T, Fujimoto H, Niwakawa M, Mugiya S, Miki T, Uemura H, Nonomura N, Takahashi M, Hasegawa Y, Agata N, Houk B, Naito S, Akaza H. Overall Survival and Updated Results from a Phase II Study of Sunitinib in Japanese Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* <http://jjco.oxfordjournals.org/cgi/reprint/hyq146v1>, 査読有, 2010
 36. Kyono Y, Takayama T, Kinoshita M, Kurita Y, Mugiya S, Baba S, Ozono S. Combination therapy with sorafenib and S-1 for renal cell carcinoma producing granulocyte colony-stimulating factor. *Int J Clin Oncol*, 査読有, Online First (September), 2010
 37. 大園誠一郎、第105回米国泌尿器科学会記録集：はじめに、第105回米国泌尿器科学会記録集、査読無、2010、3 ※監修
 38. 大園誠一郎、「症例1：85歳高齢者における肺、リンパ節、骨転移、両側胸水貯留コントロール不良例に対するソラフェニブ投与の経過報告」に対するコメント、RCC Today、査読無、3巻、2010、6
 39. 赤座英之、大園誠一郎、金山博臣、富田善彦、舛森直哉、高橋俊二、エベロリムス(アフィニトール)による腎細胞癌の治療戦略(前編)、泌尿器外科、査読有、23巻、2010、1591-1599
 40. 赤座英之、大園誠一郎、金山博臣、富田善彦、舛森直哉、高橋俊二、エベロリムス(アフィニトール)による腎細胞癌の治療戦略(後編)泌尿器外科、査読有、23巻、2010、1731-1737
 41. Kai F, Takayama T, Ito T, Hadano S, Ozono S. Natural history of renal cell carcinoma: a case with 18 years follow-up. *Clin Exp Nephrol*, 査読有, <http://www.springerlink.com/content/gh1722643466176/>, 2011
 42. 赤座英之、大園誠一郎、Rha SY、大家基嗣、塚本泰司、富田善彦、内藤誠二、樋之津史郎、堀江重郎、アジアにおける腎細胞癌治療戦略と薬剤評価、RCC FOREFRONT、査読無、1巻、2011、2-7
 43. 大園誠一郎、RCC Clinical Forefront：「腎癌取り扱い規約」改訂第4版について

- て、RCC FOREFRONT、査読無、1巻、2011、8-9
44. Miyao N, Naito S, Ozono S, Shinohara N, Masumori N, Igarashi T, Nakao M, Tsushima T, Senga Y, Horie S, Kanayama HO, Tokuda N, Kobayashi M; Japanese Society of Renal Cancer. Late Recurrence of Renal Cell Carcinoma: Retrospective and Collaborative Study of the Japanese Society of Renal Cancer. *Urology*, 査読有, Vol. 77, 2011, 379-384
 45. 高山達也、大園誠一郎、腎細胞癌の分子標的治療 第二世代の血管新生阻害薬: axitinib、医学のあゆみ、査読無し、236巻、2011、1121-1124
- [学会発表] (計 36 件)
1. 高山達也、劉 紅明、高岡直央、甲斐文丈、杉山貴之、青木高広、細川真吾、今西武志、原田雅樹、古瀬 洋、麦谷荘一、牛山知己、大園誠一郎、腎細胞癌周囲に浸潤したマクロファージが産生する thymidine phosphoylase 活性は T1aN0M0 腎癌の腎部分切除ライン決定の根拠となり得る、第 96 回日本泌尿器科学会総会、2008 年 4 月 27 日、横浜市
 2. Mugiya S, Ozono S, Nagata M, Takayama T, Ushiyama T. Investigation of Preoperative serum c-reactive protein elevation in recurrence for patients with localized renal cell carcinoma. 2008 AUA Annual Meeting, May 19, 2008, Orlando, florida USA.
 3. Takayama T, Teratani T, Takaoka N, Sugiyama T, Ozono S, Nozawa R. Brain-type fatty acid binding protein in the urine of patients with renal cell carcinoma is a novel biomarker. 第 67 回日本癌学会学術総会、2008 年 10 月 29 日、名古屋市
 4. 麦谷荘一、高山達也、甲斐文丈、永田仁夫、古瀬 洋、栗田 豊、牛山知己、大園誠一郎、鈴木明彦、佐藤滋則、太田信隆、平野恭弘、永江浩史、工藤真哉、波多野伸輔、宇佐美隆利、海野智之、斎須和浩、新保 齊、中西利方、腎癌 844 例における血清CRP値の検討、第 46 回日本癌治療学会総会、2008 年 10 月 31 日、名古屋市
 5. 伊藤寿樹、波多野伸輔、斎須和浩、平野恭弘、永江浩史、高山達也、麦谷荘一、牛山知己、大園誠一郎、嫌色素性腎細胞癌 27 例の臨床的検討、第 46 回日本癌治療学会総会、2008 年 10 月 31 日、名古屋市
 6. 麦谷荘一、甲斐文丈、杉山貴之、高山達也、栗田 豊、牛山知己、大園誠一郎、腎癌治癒切除例の予後予測因子としての血清CRP・IAP値の検証、第 36 回腎癌研究会、2008 年 11 月 2 日、名古屋市
 7. 大園誠一郎、わが国における今後の腎癌治療-分子標的療法時代を迎えて-、第 60 回日本泌尿器科学会西日本総会、2008 年 11 月 7 日、北九州市
 8. Takayama T, Teratani T, Takaoka N, Sugiyama T, Kai F, Nozawa R, Ozono S. Detection of the transcript for brain-type fatty acid binding protein in the tumor and urine of patients with renal cell carcinoma. 2009 Genitourinary Cancers Symposium: A Multidisciplinary Approach, February 28, 2009, Orlando, florida USA.
 9. 伊藤寿樹、高山達也、松本力哉、甲斐文丈、今西武志、永田仁夫、大塚篤史、古瀬 洋、栗田 豊、麦谷荘一、牛山知己、大園誠一郎、術後 18 年目に対側副腎転移を来した腎細胞癌の 1 例、第 97 回日本泌尿器科学会総会、2009.04.17、岡山市
 10. 高山達也、甲斐文丈、杉山貴之、麦谷荘一、大園誠一郎、分子標的療法時代以前の転移性腎細胞癌に対する治療の検討、第 37 回腎癌研究会、2009.04.18、岡山市
 11. 河合弘二、赤座英之、塚本泰司、藤岡知昭、富田善彦、北村唯一、大園誠一郎、三木恒治、内藤誠二、前佛 均、中村祐輔、腎細胞癌の肺転移巣に対しては低用量IL-2 とINF α 併用療法が有効である、第 97 回日本泌尿器科学会総会、2009.04.19、岡山市
 12. Mugiya S, Ozono S, Nagata M, Takayama T, Kurita Y. Investigation of preoperative serum c-reactive protein level on the prognosis for patients with localized renal cell carcinoma. 2009 AUA Annual Meeting, April 27, 2009, Chicago, Illinois USA.
 13. 大園誠一郎、わが国の進行腎癌治療の展望 -分子標的療法時代の今、どうするべきか?-福岡腎癌勉強会、2009.05.15、福岡市
 14. Takayama T, Zaima N, Kyono Y, Miyazaki M, Takaoka T, Nagata M, Kai F, Sugiyama T, Setou M, Ozono S. Analysis of lipid profile of renal cell carcinoma by imaging mass spectrometry. 欧州癌・癌治療学会 (Joint ECCO 15-34th ESMO), September 21, 2009. Berlin, Germany.
 15. 水守 理、前佛 均、加藤陽一郎、塚本

- 泰司、藤岡知昭、富田善彦、北村唯一、大園誠一郎、三木恒治、内藤誠二、赤座英之、中村祐輔、肺転移のある腎細胞癌患者に対するインターロイキン2、インターフェロン α 、2剤併用療法の感受性予測システムの構築、第69回日本癌学会学術総会、2009.10.01、横浜市
16. 樋之津史郎、河合弘二、大園誠一郎、津島知靖、徳田倫章、野俣浩一郎、赤座英之、内藤誠二、腎細胞癌根治術後の天然型IFN- α 術後補助療法：多施設共同研究の結果、第69回日本癌学会学術総会、2009.10.02、横浜市
 17. 高山達也、甲斐文丈、田村啓多、京野陽子、加藤大貴、伊藤寿樹、松本力哉、杉山貴之、永田仁夫、今西武志、大塚篤史、古瀬 洋、栗田 豊、大園誠一郎、分子標的治療時代以前の治癒切除された腎細胞癌に対するインターフェロン α 療法の効果、第47回日本癌治療学会学術集会、2009.10.22、横浜市
 18. 杉山貴之、高山達也、甲斐文丈、大園誠一郎、栗田 豊、古瀬 洋、大塚篤史、永田仁夫、今西武志、伊藤寿樹、松本力哉、加藤大貴、京野陽子、田村啓多、大園誠一郎、腎癌症例における重複癌の検討、第47回日本癌治療学会学術集会、2009.10.22、横浜市
 19. 廣野正法、鈴木和浩、伊藤一人、小林幹男、篠原信雄、公文裕巳、早川正道、内藤誠二、大園誠一郎、福井 巖、金武 洋、近藤幸尋、下大静脈腫瘍血栓を伴う腎細胞癌症例の臨床的検討、第47回日本癌治療学会学術集会、2009.10.23、横浜市
 20. 高山達也、杉山貴之、大園誠一郎、分子標的薬の切り替えが奏効した進行性腎細胞癌の1例、第38回腎癌研究会、2009.10.25、東京都
 21. 大園誠一郎、杉山貴之、野畑俊介、腎癌予防研究のレビュー、第18回日本腎泌尿器疾患予防医学研究会、2009.11.14、つくば市
 22. 京野陽子、高山達也、田村啓多、加藤大貴、松本力哉、伊藤寿樹、今西武志、杉山貴之、永田仁夫、大塚篤史、古瀬 洋、栗田 豊、大園誠一郎、鈴木孝尚、新保 斉、SorafenibとS-1を併用したG-CSF産生腎細胞癌の1例、第246回日本泌尿器科学会東海地方会、2009.12.13、名古屋市
 23. Mizumori O, Zembutsu H, Kato Y, Tsukamoto T, Fujioka T, Tomita Y, Kitamura T, Ozono S, Miki T, Naito S, Akaza H, Nakamura Y. Predicting response to IL-2 and IFN- α combination therapy for renal cell carcinoma through genome-wide gene expression profiling. AACR/JCA Joint Conference: Cancer Genomics, Epigenomics, and the Development of Novel Therapeutics, February 6, 2010, Waikoloa, Hawaii.
 24. 高山直央、杉山貴之、高山達也、Tan C、宮崎美紀、大園誠一郎、腎癌細胞株におけるS100A10のプロモーター解析、第19回泌尿器科分子・細胞研究会、2010.02.20、神戸市
 25. 高山達也、財満信宏、宮崎美紀、高山直央、京野陽子、伊藤寿樹、杉山貴之、永田仁夫、古瀬 洋、栗田 豊、大園誠一郎、大園誠一郎、腎癌の脂質プロファイリング、第98回日本泌尿器科学会総会、2010.04.29、盛岡市
 26. 高山達也、大園誠一郎、腎細胞癌の分子標的薬：内科的マネジメント；分子標的薬の臨床効果、第53回日本腎臓学会学術総会、2010.06.16、神戸市
 27. Takayama T, Kai F, Sugiyama T, Furuse H, Mugiya S, Ozono S. Efficacy of Adjuvant Interferon-alpha Therapy Following Curative Resection in Renal Cell Carcinoma - Before the Molecular Targeting Therapy Era-, 第9回アジア臨床腫瘍学会(ACOS), August 26, 2010. Gifu.
 28. Takayama T, Sugiyama T, Kai F, Ito T, Furuse H, Mugiya S, Ozono S. Ipsilateral solitary adrenal involvement in renal cell carcinoma should be staged as M1? The 27th Japan-korea Urological Congress, September 11, 2010. Kyoto.
 29. 水守 理、前佛 均、加藤陽一郎、塚本泰司、藤岡知昭、富田善彦、北村唯一、大園誠一郎、三木恒治、内藤誠二、赤座英之、中村祐輔、肺転移を有する腎細胞癌患者に対するインターロイキン2、インターフェロン α 2剤併用療法の感受性予測システムの構築、第69回日本癌学会学術総会、2010.09.22、大阪市
 30. 高山直央、高山達也、寺谷 工、宮崎美紀、譚 成、杉山貴之、大園誠一郎、腎癌での脂肪酸結合タンパク質7 (FABP7)のプロモーター解析、第69回日本癌学会学術総会、2010.09.22、大阪市
 31. 高山達也、高山直央、宮崎美紀、譚 成、杉山貴之、古瀬 洋、大園誠一郎、多価不飽和脂肪酸は腎癌細胞株の増殖を抑制する、第69回日本癌学会学術総会、2010.09.24、大阪市
 32. Tomita Y, Uemura H, Fujimoto H, Kanayama H, Shinohara N, Nakazawa H, Ozono S, Naito S, Akaza

H. Key predictive factors of axitinib (AG-013736)-induced proteinuria and efficacy: A Japanese phase II study in patients with cytokine-refractory metastatic renal cell cancer (mRCC).The 35th ESMO Congress, October 9, 2010, Milan, Italy.

33. 高山達也、杉山貴之、海野智之、古瀬 洋、水野卓爾、平野恭弘、栗田 豊、中西利方、佐藤滋則、永江浩史、工藤真哉、麦谷莊一、鈴木明彦、太田信隆、大園誠一郎、腎癌におけるTNM分類 2009 の評価、第 48 回日本癌治療学会、2010.10.28、京都市
34. 大園誠一郎、NCCNガイドライン-アジアへの適応-：腎細胞癌、第 48 回日本癌治療学会、2010.10.29、京都市
35. 金山博臣、植村天受、富田善彦、藤元博行、篠原信雄、中澤速和、大園誠一郎、内藤誠二、赤座英之、進行性腎がん治療の現状と新たな展開（分子標的治療薬の使い方）：サイトカイン治療抵抗性腎細胞癌患者に対するアキシチニブの国内第Ⅱ相試験、第 48 回日本癌治療学会、2010.10.29、京都市
36. 高岡直央、高山達也、寺谷 工、佐々木茂和、杉山貴之、譚 成、麦谷莊一、大園誠一郎、腎癌特異的に発現するFABP7の発現制御機構の解析、第 20 回泌尿器科分子・細胞研究会、2011.03.12、津市

〔図書〕（計 5 件）

1. 大園誠一郎、高山達也、メディカルレビュー社、腎細胞癌の病期分類、腎細胞癌診断・治療ハンドブック-腎細胞癌における分子標的治療薬の役割-、2008、pp34-46
2. 大園誠一郎、ファイザー(株)、腎細胞癌RCCをよく知っていただくために-スーテント®で治療を受ける方へ-、2008、pp1-7
3. Akaza H, Gupta N, Hinotsu S, Kwong P, Lai MK, Ozono S, Rha SY, Song JM, Umbas R. NCCN'S Official Representative in Asia:EMD Scientific Communication Group, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Asia Consensus Statement -Kidney Cancer-, 2009, [http:// www.nccn-asia.org/Adaptation.aspx?CatorID=3&KoID=3&Opsition=1001](http://www.nccn-asia.org/Adaptation.aspx?CatorID=3&KoID=3&Opsition=1001)
4. 大園誠一郎、浜松医科大学附属病院、泌尿器がん、地域がん診療連携拠点病院広報誌ひかり、5 巻、2010、pp1
5. 高山達也、浜松医科大学附属病院、泌尿器がん「腎がん」、地域がん診療連携拠点病院広報誌ひかり、5 巻、2010、pp2-4

〔産業財産権〕

○出願状況（計 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計◇件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等
無

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大園 誠一郎 (OZONO SEIICHIRO)
浜松医科大学・医学部・教授
研究者番号：00183228

(2) 研究分担者

高山 達也 (TAKAYAMA TATSUYA)
浜松医科大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：90324250

寺谷 工 (TERATANI TAKUMI)
自治医科大学・医学部・助教
研究者番号：70373404

高岡 直央 (TAKAOKA NAOHISA)
浜松医科大学・医学部・特任研究員
研究者番号：30467229

(3) 連携研究者

該当者なし