

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 3 月 31 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590406

研究課題名（和文）ヒト肺腺癌イニシエーティング細胞の同定と分子生物学的特徴の解析および治療への応用

研究課題名（英文）Identification of initiating cells of lung adenocarcinoma, analysis of its characteristics and application to therapy of lung adenocarcinoma.

研究代表者

穴見洋一（ANAMI YOICHI）

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：40317376

研究成果の概要（和文）：

7週令のブタ胎児肺を免疫原にしてマウスモノクローナル抗体を作製した。成体ブタに陰性でブタ胎児肺に発現し、ヒト肺腺癌にも特異的に発現するハイブリドーマクローンを11個選択した。この中に肺腺癌間質に特異的に陽性なクローンが存在し、その認識する抗原はDimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH2)であった。

研究成果の概要（英文）：

Mouse monoclonal antibodies were developed using normal seventh gestational week fetuses of miniature swine as antigen. Eleven clones reacted against fetal lung tissue and lung adenocarcinoma specifically. Among the 11 clones, one clone reacted against tumor stroma specifically and the antigen recognized by the antibody was Dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH2).

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：呼吸器外科学

科研費の分科・細目：基礎医学・人体病理学

キーワード：肺腺癌 tumor-initiating cell 異型腺腫様過形成病変（AAH） 細気管支肺胞上皮癌 Dimethylarginine dimethylaminohydrolase 2 (DDAH2)

1. 研究開始当初の背景 tumor-initiating cell についての研究は徐々に進んできており、CD133 など tumor-initiating cell に特異的な表面マーカーは報告されているが肺腺癌の tumor-initiating cell についてはその報告はほとんど見ない。一方で腫瘍発生には EMT (epithelia mesenchymal transformation) や逆の MET 等が重要な役割

を果たしている事も報告されている。そこで今回の研究で肺腺癌の tumor-initiating cell のマーカー蛋白を同定するための研究を行う事にした。

2. 研究の目的 本研究は肺腺癌の前癌病変である異型腺腫様過形成病変（AAH）や上皮内癌である細気管支肺胞上皮癌

(BAC) の段階で tumor-initiating cell あるいは浸潤癌での cancer stem cell にあたる細胞を同定し、その病理組織学的な特徴と分子生物学的特性明らかにすることを目的とするものである。

3. 研究の方法 ①tumor-initiating cell あるいは cancer stem cell において発現しているといわれるマーカー蛋白を同定する。Tumor-initiation cell は胎児性の蛋白を発現していることが予想されるので、ヒトとの相同性が高いブタ胎児5週令を抗原にしてマウスモノクローナル抗体を作製する。②作製したモノクローナル抗体についてヒト肺腺癌でスクリーニングを行い、tumor-initiating cell として興味あるクローンを選択し、その抗原を LC-MS/MS にて同定する。

ヒト研究材料についてはすべて病理診断に必要な部分を除いた残余の検体を用い、研究使用の包括同意を得た。患者のプライバシーに考慮して、検体はすべて匿名化して使用した。

4. 研究成果

7週令のブタ胎児を抗原にマウス腹腔に免疫し、脾臓より採取したB細胞とマウスミエロマを細胞融合した。得られた109個のハイブリドーマ上清を用いて成体ブタ、胎児ブタ、6症例の肺腺癌組織、1例の肺肉腫、および正常肺を搭載した組織アレイを用いて免疫組織学的にスクリーニングし、興味ある染色性を示す抗体を産生するハイブリドーマを選択した。その結果成体ブタで陰性で胎児ブタで陽性のクローンで肺癌に特異的に陽性を示すクローンが11個選別された。

選別された11個のハイブリドーマクローンのなかで肺癌細胞そのものでなく、癌細胞周囲間質に特異的に染色されるモノクローナル抗体を産生するクローンが1つ(D-7)見つかった。このクローンはいわゆる肺腺癌の前浸潤性病変である異型腺腫様過形成(AAH)でもその間質に陽性所見を示した。

そこで、このハイブリドーマの産生する抗体が認識する抗原を同定することにした。ウエスタンブロットにてD-7クローンの産生する抗体が認識する抗原は23kDaの分子量を持つ事がわかった。そこで新鮮ヒト肺腺癌組織から蛋白質を抽出しD-7抗体で免疫沈降を行い、得られたサンプルについてLC-MS/MS法にて質量分析を行ったところ、D-7が認識する抗原はDimethylarginine dimethylaminohydrolase 2 (DDAH2)であることが判明した。DDAH2は1989年にラットの腎臓から発見された酵素で6q21.3に位置する。DDAH2は現在まで血管領域での研究が進んでおり、eNOSの内因性阻害物質である

Asymmetric dimethylarginine (ADMA)に対して拮抗し、血管保護の作用がある事が報告されている。しかし腫瘍に関する報告は非常に数少ない。

DDAH2は腫瘍間質に陽性になるが、発現細胞が腫瘍細胞なのか、間質細胞なのか、血管内皮細胞なのかについて明らかにするために*in situ* hybridization法を用いて解析した。その結果DDAH2は腫瘍周囲の線維芽細胞に陽性になることが明らかになった。

DDAH2は腫瘍と間質がクロストークをする際に重要な蛋白と考えられる。Tumor-initiating cell そのものの同定マーカーとは言えないかもしれないが、腫瘍化に関与する腫瘍外のマーカーとして診断、あるいは治療の対象にもなり得るマーカーであり、将来腫瘍の組織発生を説明する上で重要な蛋白である可能性が高いと考えられる。

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20件)

- 1) Shiba-Ishii A, Noguchi M. Aberrant stratifin overexpression is regulated by tumor-associated CpG demethylation in lung adenocarcinoma. *Am J Pathol* 180:1653-1662, 2012. 査読有
- 2) Tachibana K, Minami Y, Shiba-Ishii A, Kano J, Nakazato Y, Sato Y, Goya T, Noguchi M. Abnormality of the hepatocyte growth factor/MET pathway in pulmonary adenocarcinogenesis. *Lang Cancer* 75:181-188, 2012. 査読有
- 3) Yano S, Yamada T, Takeuchi S, Tachibana K, Minami Y, Yatabe Y, Mitsudomi T, Tanaka H, Kimura T, Kudoh S, Nokihara H, Ohe Y, Yokota J, Uramoto H, Yasumoto K, Kiura K, Higashiyama M, Oda M, Saito H, Yoshida J, Kondoh K, Noguchi M. Hepatocyte growth factor expression in EGFR mutant lung cancer with intrinsic and acquired resistance to tyrosine kinase inhibitors in a Japanese cohort. *J Thorac Oncol*. 6:2011-2017, 2011. 査読有
- 4) Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y, Powell CA, Beer D, Riely G, Garg K, Austin JH, Rusch VW, Hirsch FR, Jett J, Yang PC, Gould M. International association for the study of lung cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society: international multidisciplinary classification of lung

- adenocarcinoma: executive summary. Proc Am Thorac Soc. 8:381-385, 2011. 査読有
- 5) Nishikii H, Nakamura N, Kondo Y, Okoshi Y, Suzukawa K, Hasegawa Y, Yokoyama Y, Sakata-Yanagimoto M, Enami T, Noguchi M, Chiba S. Treatment outcome of adult burkitt lymphoma in Japanese patients with modified LMB protocol: a signal center retrospective analysis. J Clin Exp Hematopathol 51:109-114, 2011. 査読有
 - 6) Tanaka H, Kimura T, Kudoh S, Mitsuoka S, Watanabe T, Suzumura T, Tachibana K, Noguchi M, Yano S, Hirata K. Reaction of plasma hepatocyte growth factor levels in non-small cell lung cancer patients treated with EGFR-TKIs. Int J Cancer 129:1410-1416, 2011. 査読有
 - 7) Iwakawa R, Kohno T, Kato M, Shiraishi K, Tsuta K, Noguchi M, Ogawa S, Yokota J. MYC amplification as a prognostic marker of early stage lung adenocarcinoma identified by whole genome copy number analysis. Clin Cancer Res. 17:1481-1489, 2011. 査読有
 - 8) Satomi K, Morishita Y, Sakashita S, Kondou Y, Furuya S, Minami Y, Noguchi M. Specific expression of ZO-1 and N-cadherin in rosette structures of various tumors: possible recapitulation of neural tube formation in embryogenesis and utility as a potentially novel immunohistochemical marker of rosette formation in pulmonary neuroendocrine tumors. Virchows Arch 459:399-407, 2011. 査読有
 - 9) Sugita S, Morishita Y, Kano J, Furuya S, Shiba-Ishii A, Noguchi M. IGFBP-1 is expressed specifically in ovarian clear cell adenocarcinoma. Histopathology 58:729-738, 2011. 査読有
 - 10) Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, Beer DG, Powell CA, Riely GJ, Van Schil PE, Garg K, Austin JH, Asamura H, Rusch VW, Hirsch FR, Scagliotti G, Mitsudomi T, Huber RM, Ishikawa Y, Jett J, Sanchez-Cespedes M, Sculier JP, Takahashi T, Tsuboi M, Vansteenkiste J, Wistuba I, Yang PC, Aberle D, Brambilla C, Flieder D, Franklin W, Gazdar A, Gould M, Hasleton P, Henderson D, Johnson B, Johnson D, Kerr K, Kuriyama K, Lee JS, Miller VA, Petersen I, Roggli V, Rosell R, Saijo N, Thunnissen E, Tsao M, Yankelewitz D. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. J Thorac Oncol. 6:244-285, 2011. 査読有
 - 11) Behjati R, Kawai K, Inadome Y, Kano J, Akaza H, Noguchi M. *APAF-1* is related to an undifferentiated state in the testicular germ cell tumor pathway. Cancer Science 102:267-274, 2011. 査読有
 - 12) Li D, Sakashita S, Morishita Y, Kano J, Shiba-Ishii A, Sato T, Noguchi M. Binding of lactoferrin to IGBP1 triggers apoptosis in a lung adenocarcinoma cell line. Anticancer Res 31:529-534, 2011. 査読有
 - 13) Sakashita S, Li D, Nashima N, Minami Y, Furuya S, Morishita Y, Tachibana K, Sato Y, Noguchi M. Overexpression of immunoglobulin (CD79a) binding protein1 (IGBP-1) in small lung adenocarcinomas and its clinicopathological significance. Pathol Int. 61:130-137, 2011. 査読有
 - 14) Shiba-Ishii A, Kano J, Morishita Y, Sato Y, Minami Y, Noguchi M. High expression of Stratifin is a universal abnormality during the course of malignant progression of early-stage lung adenocarcinoma. Int J Cancer 129:2445-2453, 2011. 査読有
 - 15) Kobayashi H, Minami Y, Anami Y, Kondou Y, Iijima T, Kano J, Morishita Y, Tsuta K, Hayashi S, Noguchi M. Expression of the GA733 gene family and its relationship to prognosis in pulmonary adenocarcinoma. Virchows Arch. 457:69-76, 2010. 査読有
 - 16) Nakazato Y, Minami Y, Kobayashi H, Satomi K, Anami Y, Tsuta K, Tanaka R, Okada M, Goya T, Noguchi M. Nuclear Grading of Primary Pulmonary Adenocarcinomas -Correlation of nuclear size with prognosis-. Cancer 116:2011-2019, 2010. 査読有
 - 17) Ishii A, Suzuki M, Satomi K, Kobayashi H, Sakashita S, Kano J, Pei Y, Minami Y, Ishikawa S, Noguchi M. Increased cytoplasmic S100A6 expression is associated with pulmonary

- adenocarcinoma progression. *Pathol Int.* 59:623-30, 2009. 査読有
- 18) Anami Y, Iijima T, Suzuki K, Yokota J, Minami Y, Kobayashi H, Satomi K, Nakazato Y, Okada M, Noguchi M. Bronchioloalveolar carcinoma (lepidic growth) component is a more useful prognostic factor than lymph node metastasis. *J Thorac Oncol.* 4:951-958, 2009. 査読有
- 19) Pei Y, Kano J, Iijima T, Morishita Y, Inadome Y, Noguchi M. Overexpression of Dickkopf 3 in hepatoblastomas and hepatocellular carcinomas. *Virchows Arch.* 454:639-46, 2009. 査読有
- 20) Nakanishi H, Matsumoto S, Iwakawa R, Kohno T, Suzuki K, Tsuta K, Matsuno Y, Noguchi M, Shimizu E, Yokota J. Whole genome comparison of allelic imbalance between noninvasive and invasive small-sized lung adenocarcinomas. *Cancer Res* 69:1615-1623, 2009. 査読有

[学会発表] (計 68 件)

- 1) 倉持雅己、山岡賢俊、小林敬祐、井口けさ人、菊池慎二、酒井光昭、後藤行延、鬼塚正孝、佐藤幸夫、薄井真悟、南優子、野口雅之。術前気管支鏡、術中針生検で確定診断に至らなかった肺腺癌の1例。第163回日本肺癌学会関東支部会、2012年3月10日、日本教育会館
- 2) 薄井真悟、山田健二、坂田晃子、南優子、佐藤幸夫、野口雅之。ヒト肺腺癌間質における Dimethylarginine dimethylaminohydrolase 2 (DDAH2) 発現の検討。第52回日本肺癌学会総会、2011年11月4日、大阪国際会議場
- 3) 南優子、村田佳彦、野口雅之。小型肺腺癌のArray CGH解析。第52回日本肺癌学会総会、2011年11月4日、大阪国際会議場
- 4) 山岡賢俊、小林尚寛、薄井真悟、菊池慎二、酒井光昭、後藤行延、鬼塚正孝、佐藤幸夫、南優子、野口雅之。Stiff person 症候群を合併した胸腺腫の1切除例。第52回日本肺癌学会総会、2011年11月3日、大阪国際会議場
- 5) 坂下信悟、里見介史、鈴木恵子、南優子、野口雅之。肺の異型腺腫様過形成をターゲットとしたプロテオミクス解析。第52回日本肺癌学会総会、2011年11月3日、大阪国際会議場
- 6) 里見介史、森下由紀雄、南優子、野口雅之。肺神経内分泌腫瘍のロゼット構造における、ZO-1 の特異的局在と診断への応用。第52回日本肺癌学会総会、2011年11月3日、大阪国際会議場
- 7) 後藤行延、山岡賢俊、小林敬祐、薄井真悟、井口けさ人、倉持雅己、菊池慎二、酒井光昭、鬼塚正孝、佐藤幸夫、南優子、野口雅之。悪性胸膜中皮腫に対する生検時胸腔鏡下狭帯域光 (NBI:Narrow Band Imaging) 観察。第52回日本肺癌学会総会、2011年11月3日、大阪国際会議場
- 8) 野口雅之。肺腺がんのWHO新分類。第70回日本癌学会学術総会、2011年10月4日、名古屋国際会議場
- 9) 大原玲奈、柴綾、里見介史、坂下信悟、加野准子、吉川裕之、野口雅之。Moesin は子宮腺筋症の浸潤に関与する。第70回日本癌学会学術総会、2011年10月3日、名古屋国際会議場
- 10) 柴綾、野口雅之、加野准子。肺腺癌における stratifin の発現上昇はプロモーター領域の脱メチル化によって引き起こされる。第70回日本癌学会学術総会、2011年10月3日、名古屋国際会議場
- 11) 坂田晃子、上杉憲子、森下由紀雄、野口雅之。好中球浸潤を伴って主に胞巣状に増殖する核異型の高度な子宮頸部腫瘍の1例。第26回日本臨床細胞学会茨城県支部学術集会、第32回茨城病院病理医の会、2011年9月17日、筑波大学
- 12) 原田哲也、坂中都子、小曾根浩一、市川良太、大坪保雄、新井ゆう子、西田正人、斎藤広樹、高野克己、永田千草、近藤譲、野口雅之。子宮頸部小細胞癌の4例。第26回日本臨床細胞学会茨城県支部学術集会、第32回茨城病院病理医の会、2011年9月17日、筑波大学
- 13) Sakashita S, Li D, Tachibana K, Minami Y, Yoshida T, Sato T, Morishita Y, Noguchi M. Immunoglobulin binding protein 1 (IGBP1) is a key protein related to anti-apoptotic activity in lung adenocarcinoma. 14th World Conference on Lung Cancer, 7 July 2011, Amsterdam, The Netherlands
- 14) Minami Y, Murata Y, Noguchi M. Array CGH analysis of small-sized adenocarcinoma of the lung. 14th World Conference on Lung Cancer, 5 July 2011, Amsterdam, The Netherlands
- 15) Yoshida T, Minami Y, Shiba-Ishii A, Sakashita S, Tachibana K, Nakazato Y, Goya T, Noguchi M. Abnormal golml gene expression in adenocarcinoma of the lung. 14th World Conference on Lung Cancer, 4 July 2011, Amsterdam, The Netherlands
- 16) Savic S, Glatz K, Kerr KM, Nicholson AG, Noguchi M, Popper HH, Yatabe Y,

- Travis WD, Bubendorf. Accuracy of histological non-small cell lung carcinoma subtyping in diagnostic lung. 14th World Conference on Lung Cancer, 5 July 2011, Amsterdam, The Netherlands
- 17) Nakazato Y, Maeshima AM, Ishikawa Y, Yatabe Y, Fukuoka J, Yokose T, Tomita Y, Minami Y, Asamura H, Tachibana K, Goya T, Noguchi M. Interobserver agreement in the nuclear grading of primary pulmonary adenocarcinoma: a collaborative microscopy project. 14th World Conference on Lung Cancer, 4 July 2011, Amsterdam, The Netherlands
 - 18) Thunnissen E, Beasley M, Borczuk A, Brambilla E, Chirieac LR, Dacic S, Flieder D, Gazdar AF, Geisinger K, Ishikawa Y, Kerr KM, Minami Y, Lantéjoul S, Matsuno Y, Moreira AL, Motoi N, Nicholson AG, Noguchi M, Nonaka D, Pelosi G, Peterson I, Rekhtman N, Roggli VL, Travis WD, Tsao MS, Wistuba I, Xu H, Yatabe Y, Kuik DJ. Reproducibility of invasion in pulmonary adenocarcinoma. An international interobserver study. 14th World Conference on Lung Cancer, 4 July 2011, Amsterdam, The Netherlands
 - 19) Shiba-Ishii A, Kano J, Noguchi M. Demethylation-induced overexpression of stratifin is a universal abnormality during the progression of lung adenocarcinoma. 14th World Conference on Lung Cancer, 6 July 2011, Amsterdam, The Netherlands
 - 20) Noguchi M. Molecular pathogenesis of adenocarcinoma and its precursor lesions. 14th World Conference on Lung Cancer, 4 July 2011, Amsterdam, The Netherlands
 - 21) 小林敬祐、山岡賢俊、井口けさ人、菊池慎二、倉持雅巳、後藤行延、酒井光昭、鬼塚正孝、佐藤幸夫、薄井真悟、南優子、野口雅之。左S6過分葉肺の臓側胸膜から発生した孤立性繊維性腫瘍の1例。第161回日本肺癌学会関東支部会、2011年6月18日、京王プラザホテル
 - 22) 里見介史、柴綾、村田佳彦、森下由紀雄、南優子、野口雅之。Atypical teratoid / rhabdoid tumor における上皮成長因子受容体の検討。第100回日本病理学会総会、2011年4月30日、パシフィコ横浜
 - 23) 山田健二、戸嶋章太郎、坂田晃子、稲留征典、野口雅之。Dimethylarginine dimethylaminohydrolase 2 (DDAH2) のヒト肺腺癌間質における発現の特徴。第100回日本病理学会総会、2011年4月28日、パシフィコ横浜
 - 24) 坂下信悟、南優子、村田佳彦、古屋周一郎、永田千草、森下由紀雄、鈴木恵子、野口雅之。肺腺癌初期悪性化過程における抗アポトーシス蛋白質の発現。第100回日本病理学会総会、2011年4月28日、パシフィコ横浜
 - 25) 飯嶋達雄、近藤譲、斉藤仁昭、野上達也、内田好明、常松一恵、阿部香織、新発田雅晴、石井愛美、土井幹雄、野口雅之。乳癌HER2過剰発現判定の個人差の検討—特に病理経験年数との関係について—。第100回日本病理学会総会、2011年4月28日、パシフィコ横浜
 - 26) 吉田勤、南優子、柴綾、中里宜正、野口雅之。肺腺癌症例におけるGOLM1遺伝子発現の特徴。第100回日本病理学会総会、2011年4月28日、パシフィコ横浜
 - 27) Noguchi M. Pulmonary adenocarcinoma: current concepts and updates. 4th Asia Pacific Lung Cancer Conference (第4回アジア・太平洋肺癌学会) 2010年12月3日
 - 28) 野口雅之。つくばヒト組織診断センター (Tsukuba Human Tissue Diagnostic Center, THDC) の試み。シンポジウム-2 病理診断体制の現状と今後のあり方。第56回日本病理学会秋期特別総会、2010年11月26日、西日本展示場
 - 29) 田中秀典、木村達郎、工藤新三、橘啓盛、野口雅之、矢野聖二、平田一人。非小細胞肺癌症例におけるEGFR-TKIs投与と肝細胞増殖因子の応答についての検討。第51回日本肺癌学会総会、2010年11月4日、広島国際会議場
 - 30) 鈴木久史、大野智之、福岡俊彦、菅野雅人、森下由紀雄、野口雅之。血清CA19-9高値を呈した縦隔成熟奇形腫の1切除例。第51回日本肺癌学会総会、2010年11月4日、広島国際会議場
 - 31) 李冬平、森下由紀雄、佐藤泰樹、坂下信悟、柴綾、南優子、野口雅之。肺腺癌におけるLfのanti-apoptotic機能。第51回日本肺癌学会総会、2010年11月4日、広島国際会議場
 - 32) 里見介史、森下由紀雄、南優子、野口雅之。肺神経内分泌腫瘍のロゼット構造における、ZO-1の特異的発現。第51回日本肺癌学会総会、2010年11月3日、広島国際会議場
 - 33) 中里宜正、前島亜希子、谷田部恭、富田裕彦、横瀬智之、石川雄一、福岡順也、浅村尚生、呉屋朝幸、橘啓盛、南優子、野口雅之。核グレードを利用した小型肺腺癌の悪性度評価における観察者間変動の検討。第51回日本肺癌学会総会、2010年11月3日、広島国際会議場

- 34) 坂下信悟、李冬平、南優子、野口雅之. 小型肺腺癌におけるIGBP1 発現と組織学的特徴. 第 51 回日本肺癌学会総会、2010 年 11 月 3 日、広島国際会議場
- 35) 橋啓盛、南優子、柴綾、吉田勤、中里宜正、佐藤幸夫、呉屋朝幸、野口雅之. 小型肺腺癌におけるMET遺伝子コピー数とHepatocyte growth factor, MET発現解析. 第 51 回日本肺癌学会総会、2010 年 11 月 3 日、広島国際会議場
- 36) 南優子、中里宜正、石川雄一、谷田部恭、柿沼龍太郎、野口雅之. 微小浸潤肺腺癌診断の再現性の検証. 第 51 回日本肺癌学会総会、2010 年 11 月 3 日、広島国際会議場
- 37) Behjati R, Kawai K, Inadome Y, Kano J, Shiba-Ishii A, Shimazui T, Noguchi M. Effect of APAF-1 down-regulation on the cell morphology and proliferation rate of testicular germ cell tumor cell lines. 69th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, September 24, 2010, Osaka
- 38) 里見介史、森下由紀雄、南優子、野口雅之. 肺神経内分泌腫瘍のロゼット構造におけるZO-1 発現の検討. 第 69 回日本癌学会学術総会、2010 年 9 月 24 日、大阪国際会議場
- 39) 岩川麗香、河野隆志、加藤元博、松原亜以子、白石航也、蔦幸治、野口雅之、小川誠司、横田淳. MYC過増幅と早期肺腺がん患者の予後との関連性. 第 69 回日本癌学会学術総会、2010 年 9 月 23 日、大阪国際会議場
- 40) 李冬平、森下由紀雄、佐藤泰樹、野口雅之. 肺腺癌細胞におけるラクトフェリンとIGBP1 の結合によるアポトーシスの誘導. 第 69 回日本癌学会学術総会、2010 年 9 月 23 日、大阪国際会議場
- 41) 松崎英樹、岩城隼、平尾嘉利、安部美奈子、榎谷内晶、久野敦、大倉隆司、梶裕之、野村将春、野口雅之、池原譲、成松久. 新規糖鎖解析技術を駆使した肺がん糖鎖バイオマーカー候補分子の同定. 第 69 回日本癌学会学術総会、2010 年 9 月 22 日、大阪国際会議場
- 42) 柴綾、野口雅之. Stratifinの発現上昇は早期肺腺癌の悪性化に関与する. 第 69 回日本癌学会学術総会、2010 年 9 月 22 日、大阪国際会議場
- 43) 野口雅之. WHO病理組織分類の改訂について(主に腺癌). 第 25 回日本肺癌学会ワークショップ、2010 年 7 月 3 日、国立がん研究センター
- 44) 里見介史、松岡健太郎、大喜多肇、森下由紀雄、野口雅之、吉田眞理、中川温子. 急性リンパ性白血病再発後、亜急性連合変性症を合併したダウン症候群の 1 剖検例. 第 99 回日本病理学会総会、2010 年 4 月 29 日、京王プラザホテル
- 45) 飯嶋達生、近藤譲、斉藤仁昭、野上達也、内田好明、常松一恵、阿部香織、新発田雅晴、土井幹雄、野口雅之. 免疫染色結果判定の精度管理に対するバーチャルスライド活用の有用性についての検討. 第 99 回日本病理学会総会、2010 年 4 月 29 日、京王プラザホテル
- 46) 坂下信悟、森下由紀雄、柴綾、菅野雅人、里見介史、野口雅之. Epithelial to mesenchymal transitionによって発生したと考えられる胃の癌肉腫の 1 例. 第 99 回日本病理学会総会、2010 年 4 月 29 日、京王プラザホテル
- 47) 深沢政勝、藤原広美、倉田美由紀、村田佳彦、沖明典、佐藤豊実、松本浩司、岡田智志、小貫麻美子、森下由紀雄、杉田真太郎、南優子、野口雅之. 子宮頸部細胞診におけるLBC法の特徴—SurePath(BD社)とTACAS(MBL社)の比較—. 第 25 回日本臨床細胞学会茨城県支部学術集会、2010 年 3 月 27 日、茨城県医師会
- 48) Noguchi M. Histological and immunohistochemical identification of minimally invasive adenocarcinoma. 22nd International Conference on Screening for Lung Cancer. (第 22 回国際肺癌CT検診会議) 2010 年 3 月 19 日
- 49) 野口雅之. 肺癌診療 50 年の総括と将来展望: 病理・病態. 特別企画① 肺癌診療 50 年の総括と将来展望I、第 50 回日本肺癌学会総会、2009 年 11 月 12 日、京王プラザホテル
- 50) Shiba-Ishii A, Noguchi M. Stratifin Facilitates Cell Proliferation of Human Small Lung Adenocarcinoma via the IGF-1-PI3K/AKT Pathway. The 19th HCS-The 3rd Three Universities' Consortium International Symposium (第 19 回広島がんセミナー)、2009 年 11 月 1 日、広島国際会議場
- 51) Noguchi M. Pathology and Staging of BAC. The 19th Biennial Congress of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of Asia in conjunction with The 41st Annual Meeting of Korea Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. (アジア胸部心臓血管外科学会)、2009 年 10 月 25 日、Sheraton Grande Walkhill (ソウル)
- 52) 野口雅之. 肺非小細胞、特に腺癌の組織分類と生物学. 第 89 回北海道医学大会、肺癌・呼吸器内視鏡合同分科会 (第 35 回日本肺癌学会北海道支部会、第 31 回日本呼吸器内視鏡学会北海道支部会)、2009

- 年10月17日、札幌医科大学記念ホール
- 53) 石井綾、加野准子、小林弘美、橘啓盛、南優子、野口雅之. StratifinはPI3K/Akt pathwayを介して初期肺腺癌の増殖能を亢進させる. 第68回日本癌学会学術総会、2009年10月3日、パシフィコ横浜
 - 54) Behjati R, Inadome Y, Kawai K, Akaza H, Noguchi M. Analysis of APAF-1 expression in the testicular germ cell tumor tissue and germ cell tumor cell lines. 68th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. Yokohama
 - 55) 永田千草、小林弘美、南優子、森下由紀雄、野口雅之. 卵巣粘液性腫瘍におけるOCIAD2の発現解析. 第68回日本癌学会学術総会、2009年10月2日、パシフィコ横浜
 - 56) 安藤秀信、尾崎秀徳、白川彩弓、板谷純、福岡順也、南優子、野村将春、野口雅之、梶谷内晶、佐藤隆、池原譲、成松久. 肺腺癌細胞株および肺腺癌組織におけるシリアルTnキャリアタンパク質の同定. 第68回日本癌学会学術総会、2009年10月1日、パシフィコ横浜
 - 57) Yoshida J, Ishii G, Yokose T, Aokage K, Hishida T, Nishimura M, Onuki T, Noguchi M, Nagai K. Possible delayed cut-end recurrence after limited resection for ground-glass opacity adenocarcinoma, intraoperatively diagnosed as Noguchi Type B, in three patients. 13th World Conference on Lung Cancer, July 31-August 4, 2009, San Francisco, CA, USA
 - 58) Nakazato Y, Minami Y, Kobayashi H, Satomi K, Anami Y, Tsuta K, Goya T, Noguchi M. Nuclear grading of primary pulmonary adenocarcinomas - correlation between nuclear size and prognosis. 13th World Conference on Lung Cancer, July 31-August 4, 2009, San Francisco, CA, USA
 - 59) Noguchi M. In situ status, invasion, and extension as prognostic factors in adenocarcinoma. 13th World Conference on Lung Cancer, July 31-August 4, 2009, San Francisco, CA, USA
 - 60) Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Geisinger K, Beer D, Powell CA, Johnson B, Riely GJ, Rusch V, Asamura H, Garg K, Austin J, Aberie D, Brambilla C, Flieder D, Franklin W, Gazdar A, Gould M, Hasleton P, Henderson D, Hirsch F, Hube RM, Ishikawa Y, Jett J, Kerr K, Johnson D, Kuriyama K, Lee JS, Miller V, Mitsudomi T, Nicholson A, Peterson I, Roggli V, Rosell R, Saijo N, Sanchez-Cespedes M, Scagliotti G, Sculier JP, Takahashi T, Thunnissen E, Tsao M, Tsuboi M, Van Schil PE, Vansteenkiste J, Yatabe Y, Wistuba I, Yang PC. The new IASLC/ATS/ERS international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification. 13th World Conference on Lung Cancer, July 31-August 4, 2009, San Francisco, CA, USA
 - 61) 後藤行延、小林敬祐、酒井光昭、石川成美、鬼塚正孝、深沢政勝、南優子、森下由紀雄、野口雅之. 肺癌手術例における開胸時胸腔洗浄細胞診擬陽性例の検討. 第50回日本臨床細胞学会総会、2009年6月27日、京王プラザホテル
 - 62) 野口雅之. 肺腺癌の組織分類の現状と今後. シンポジウム 1. 肺腺癌の分子生物学から臨床まで、第50回日本臨床細胞学会総会、2009年6月27日、京王プラザホテル
 - 63) 杉田真太郎、森下由紀雄、富樫真二、野口雅之. 異所性骨組織と連続した右腋窩の微小な骨外性間葉型軟骨肉腫の一例. 第98回日本病理学会総会、2009年5月
 - 64) 斐一花、加野准子、稲留征典、飯嶋達生、森下由紀雄、野口雅之. 悪性肝腫瘍におけるdickkopf3の発現とその診断応用. 第98回日本病理学会総会、2009年5月
 - 65) 石井綾、里見介史、坂下信悟、加野准子、野口雅之. S100A6は進行肺腺癌で高発現し、組織型特異的染色性を示す. 第98回日本病理学会総会、2009年5月
 - 66) 志水裕昭、古屋周一郎、近藤譲、野口雅之. 再発性リンパ腫と二次原発性リンパ腫: 組織学的鑑別の限界とその解決についての検討. 第98回日本病理学会総会、2009年5月
 - 67) 近藤譲、飯嶋達生、野口雅之. パーチャルスライドを用いた免疫染色結果判定の試み—乳癌症例のHER2判定を例として—. 第98回日本病理学会総会、2009年5月
 - 68) 野口雅之. 肺腺癌組織分類の今後. コンパニオンミーティング 5. 日本肺病理学会JPPS学術集会「WHO肺癌分類改訂の課題」、第98回日本病理学会総会、2009年5月
- [図書] (計2件)
- 1) 石川雄一、野口雅之. 9. 現在の組織分類にはどのような問題点がありますか? 第3章 肺癌の病理と分類. 弦間昭彦編著. 肺癌診療Q&A 一つ上を行く診療の実践. 東京、中外医学社、2011: 43-44.
 - 2) Noguchi M, Shimosato Y. Chapter 26 Pulmonary Neoplasm. In: Sternberg SS,

ed. Diagnostic Surgical Pathology. 5th Edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2009:1173-1222.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

穴見 洋一 (ANAMI YOICHI)
順天堂大学・医学部・准教授
研究者番号：40317376

(2) 研究分担者

野口 雅之 (NOGUCHI MASAYUKI)
筑波大学・医学研究科・教授
研究者番号：0019882

(3) 研究分担者

松岡 周二 (MATSUOKA SHUJI)
順天堂大学・医学部・助教
研究者番号：20286743