

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590414

研究課題名(和文) 肺癌における早期診断、抗がん剤感受性マーカーの網羅的解析

研究課題名(英文) Exhaustive study for acquisition of early diagnostic or the anti-cancer drug sensitivity markers for lung cancer

研究代表者

佐藤 雄一 (Sato, Yuichi)

北里大学・医療衛生学部・教授

研究者番号：30178793

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：作製した肺癌に対する単クローン性抗体の中から、早期血清診断に有用な抗体群を選択した。その結果、血清診断用マーカーとして抗CAXII抗体を報告した。その他、組織診断に有用と思われる抗MYH9抗体、抗BSG抗体は投稿中、抗MUC5B抗体は投稿準備中である。プラチナ製剤感受性マーカーとして抗IMMT抗体を樹立した。腫瘍関連自己抗体の解析では、抗Hu-C、Hu-D自己抗体は小細胞癌と大細胞性神経内分泌癌を鑑別出来ることを報告した。抗がん剤感受性予測マーカーとして抗Galectin-3自己抗体を見出した。自己抗体を見出す方法として癌組織と同一患者の血清を用いる方法の利点を報告した。報告は業績参照。

研究成果の概要(英文)：From established monoclonal antibodies for lung cancer, I selected useful early sero-diagnostic markers. As a result, anti-CAXII antibody was reported as a sero-diagnostic marker (PLOS ONE 7(3): e33952, 2012). In addition, I submitted that antiBSG and MYH9 antibodies were useful markers for pathological diagnosis of lung cancer. Anti-IMMT antibody was established as a sensitivity prediction marker of the platinum. By the analysis of tumor-associated autoantibodies, I reported antiHu-C, Hu-D autoantibodies were novel differential sero-diagnostic markers for small cell lung carcinoma from large cell neuroendocrine carcinoma (Int J Oncol 40: 1957-1962, 2012). Anti-Galectin-3 autoantibody was found as an anticancer drug sensitivity prediction marker. And, I reported methodology that acquisition of useful sero-diagnostic autoantibodies using the same patients' sera and tumor tissues (Biomed Res 35(2): 133-143, 2014).

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・人体病理学

キーワード：肺癌 抗がん剤感受性予測 早期診断 単クローン性抗体 自己抗体

### 1. 研究開始当初の背景

肺癌は肺癌とともに難治性癌の代表である。その要因として、肺癌では、初診時すでに stage 以上の進行癌であることが多いこと、化学療法としてはプラチナ製剤を基本とした多剤併用療法が用いられているが、その効果は依然として不十分であることなどが考えられている。現在、悪性腫瘍の早期診断には放射線被爆を伴う画像診断や侵襲性のある内視鏡検査が主として行われている。侵襲を伴わない検査として血清腫瘍マーカーも用いられているが、癌の早期診断に有用なマーカーは数少ない。また、抗癌剤感受性に関与する分子として幾つかの報告はあるが、特定の抗癌剤に対する個々の患者の感受性を予測する分子の解析は遅れており、感受性の有無にかかわらず共通のプロトコルで治療されているのが現状である。今後、肺癌に対する根治的治療の可能性を広げ、その予後を改善するには、単に、小細胞癌、非小細胞癌という単純な枠組みでなく、新たな検索方法やマーカーを用いた新しい診断基準に基づく検討が重要と考える。このような目的から、様々な方法で腫瘍マーカーの獲得が検討されている。この研究では、抗体を基盤とした腫瘍マーカーの獲得とその有用性を検討した。

### 2. 研究の目的

(1) 肺癌の早期診断や抗がん剤感受性を予知等、肺癌の個別化医療の実現を検討するために、すでに作製済みの肺癌特異的単クローン性抗体、抗がん剤感受性に関与する分子に対する単クローン性抗体を用いて、多数症例の肺癌組織マイクロアレイ、抗がん剤感受性の結果の出ている治療前肺生検組織、並びにそれら肺癌患者の血清を用いた早期血清診断および抗がん剤感受性予測マーカーとしての有用性を検討する。

(2) すでに肺癌患者血清中の自己抗体が認識する腫瘍関連タンパク質を多数同定している。多数例の肺癌患者血清を用いた、これら自己抗体の早期診断への有用性、抗がん剤感受性への応用の可能性を検討する。

### 3. 研究の方法

(1) 樹立済み抗体を用いた患者血清との反応性の検討：すでに肺癌細胞株や肺癌組織を免疫源にランダム免疫法で作製済みの抗体や、シスプラチン耐性肺癌細胞株を免疫源に抗体を作製した抗体の肺癌患者血清や肺癌組織との反応性を検討し、有用な抗体の選択を行う。方法は、肺癌特異的抗体と患者血清との反応性に関しては、血清からアルブミンと免疫グロブリンを除き、PVDF膜に所有のマイクロドットアレイヤーを用いてドットする。その後、Blocking剤で処理したPVDF膜は、樹立した単クローン性抗体の培養上清(希釈なし)を用いて反応、TBS-Tで洗浄後、

HRP 標識二次抗体との反応を行う。TBS-Tで洗浄後、化学発光試薬との反応を行い、その発光をイメージアナライザーに記録し、このドットプロット用に最適化された Dot Blot Chip System ver.4 ソフトウェア上で解析する。肺癌組織との反応性はホルマリン固定した肺癌細胞株(腺癌 A549 細胞と LC-2/ad 細胞、扁平上皮癌 RERF-LCA1 細胞、小細胞癌 N231 細胞、大細胞性神経内分泌癌 LCN1 細胞)を用いて染色し、特徴のある染色性を示した抗体は、肺癌組織マイクロアレイを用いて染色する。その後、患者の臨床病理学的検討、予後との相関、発現と患者の予後との単変量、多変量解析を行う。シスプラチン感受性に関与する抗体に関しては、上記細胞株を 3,200 µg/ml の濃度で生育する細胞株を樹立済みであり、これら耐性細胞株と感受性の親株のホルマリン固定・パラフィン包埋細胞を作製済みであり、これら細胞株との反応性を免疫組織化学的に検討する。シスプラチン感受性との関連性が示唆された抗体に関しては、治療効果の結果が明かな、抗がん剤治療前の肺生検組織を免疫染色し、抗がん剤感受性を予測できる抗体が否か検討する。

(2) 血清中の自己抗体を利用した腫瘍関連抗原の同定：すでに二次元電気泳動-免疫ブロット法(2D-IB)法で肺癌患者血清中の自己抗体を解析する方法を確立しており、有用な腫瘍関連抗原も同定している。この方法を基本に上述の細胞株を二次元電気泳動し、PVDF膜に転写後、限局型小細胞癌、進展型小細胞癌、大細胞性神経内分泌癌、低分化型腺癌、高分化型腺癌、高分化型扁平上皮癌、低分化型扁平上皮癌患者血清を3名ずつ混合したプール血清をそれぞれ2組ずつ用いて一次抗体とし、網羅的に自己抗体が認識する腫瘍関連抗原を同定した。その結果、それぞれの癌で合計 130 個、抗原数で合計 86 種類のタンパク質を同定した。同定したタンパク質はすでに合成しており、このタンパク質をマイクロドットアレイヤーで PVDF 膜にドットし、一次スクリーニングを行っていく。また、新たに肺癌特異的自己抗体の解析を継続していく。

### 4. 研究成果

(1) 樹立済みの抗体を用いた患者血清との反応性の検討：神経内分泌肺癌由来細胞株や腺癌由来細胞株を用いて作製した抗体における肺癌患者血清、健常者血清との反応性を dot-blot 法で検討し、その結果を ROC 解析した。また、肺癌組織マイクロアレイや患者の予後を含めた詳細な情報のある外科摘出組織を免疫染色し、診断に有用な抗体群の選別を行った。その中で幾つかの有用な抗体を見いだし報告した。

肺腺癌細胞株 A549 を免疫源にランダム免疫法で単クローン性抗体を作製した。その中

で、免疫に用いた A549 細胞の細胞膜に強い染色性を示し、その他の組織型由来の肺癌細胞株に反応性を示さなかった抗体に注目し、その抗原タンパク質を免疫沈降法により同定した。その結果、CAXII を認識する抗体である事が確認された。肺癌組織を免疫染色したところ、様々な組織型の腫瘍組織の細胞膜に陽性を示し、腺癌特異的でないことが明らかとなった。肺癌患者と健常人血清中の CAXII の発現量を解析したところ、有意に肺癌患者血清中で高値を示すことが分かった ( $p < 0.0001$ )。肺癌患者内では、腺癌(AC)に比して扁平上皮癌(SCC)で発現量が有意に高く( $p = 0.03$ )、SCC でも低分化型に比して中分化、高分化型で有意に高い傾向を示した( $p = 0.027$ )。ROC 解析では健常人に比して肺癌患者では AUC 0.794、特異度 70.0%、感度 82.9%で鑑別出来ることが明らかとなった。さらに別の 26 症例の肺癌患者と 30 例の健常人の血清を用いた検討においても、両者を有意に鑑別出来ることを証明した ( $p = 0.030$ ) (PLOS ONE 7(3): e33952, 2012)。

シスプラチン耐性にした大細胞性神経内分泌肺癌細胞 LCN1-cis を免疫源に、スクリーニングに AMeX 固定した感受性親株 LCN1 とこの LCN1-cis 細胞を免疫染色し、耐性株のみで発現が認められた抗体を樹立した。この抗体は免疫沈降法により Myosin-9(MYN9)を認識していることが分かった。この抗体を用いて外科的に摘出された 266 例のホルマリン固定・パラフィン包埋された非小細胞性肺癌組織を免疫染色した。その結果、MYN9 の発現は主に腫瘍細胞の細胞膜に認められ、腺癌に強く発現しており、低分化型、脈管侵襲、リンパ管侵襲や予後不良と関連していた。多変量解析の結果、MYN9 の発現は独立した予後不良因子であることが証明された。血清中では明らかな発現を同定できなかった。(現在、投稿中)

大細胞性神経内分泌肺癌細胞 LCN1 を免疫源に、大細胞性神経内分泌肺癌細胞株 LCN1 と小細胞癌細胞株 N231 で、異なる分子量のタンパク質を認識する抗体として KU-Lu-8 抗体を樹立した。この抗体は免疫沈降法により、basigin (BSG)を認識していることを証明した。この分子は、当初 2 つのタイプの神経内分泌肺癌を鑑別可能な抗体として選択したが、腺癌、扁平上皮癌細胞株でも発現が亢進しており、汎肺癌マーカーとしての有用性を 150 例の外科的に切除された非小細胞性肺癌組織を免疫組織化学的に検討した。その結果、BSG の発現は腫瘍の分化度、脈管侵襲、リンパ管侵襲、予後不良と優位に関連していた。特に、Stage I の腺癌患者の予後不良と関連していた ( $P < 0.0001$ )。非小細胞性肺癌と腺癌において、BSG の発現は独立した予後不良因子となることが明らかとなった。特に、早期腺癌患者においても BSG の発現が高い患者

は、予後不良であるので、手術後の補助化学療法や放射線療法が必要であり、そのような患者の選別に優れたマーカーである可能性を報告した。この分子はマクロファージにも発現しており、血清診断マーカーとしては期待できないことも明らかとなった。(現在、投稿中)

肺腺癌細胞株 A549 を免疫源に他の組織系の肺癌細胞株や組織に比して腺癌細胞や腺癌組織と強い反応性を示す抗体を獲得した。この抗体は免疫沈降法により、MUC5B を認識していることが確認された。この抗体を用いて、腺癌と扁平上皮癌の鑑別に有用か否か免疫組織化学的に検討した。材料は 166 例のホルマリン固定・パラフィン包埋された非小細胞性肺癌組織を用いた。比較として肺腺癌の特異的マーカーとして知られている TTF-1 の発現も同時に検討した。その結果、MUC5B の発現は腺癌 134 例中 89 例 (66.4%) に認められたが、扁平上皮癌では 32 例中 3 例 (9.4%) に認められた ( $P < 0.00001$ )。腺癌組織での発現は低分化、予後不良と関連していた ( $P = 0.0324$ ,  $P = 0.0179$ )。多変量解析の結果、MUC5B の発現は独立した予後不良因子であった。さらに、TTF-1 と MUC5B の両者を染色することにより、より肺腺癌の鑑別能が高まることが分かった。予後解析では、MUC5B が高発現で、TTF-1 の陰性群は多野郡に比して、予後不良であることが証明された ( $P = 0.0030$ )。以上より、TTF-1 と MUC5B の両方を染色することにより、腺癌と扁平上皮癌の鑑別能が向上することと同時に、腺癌における予後不良因子となることが証明された。(投稿準備中)

シスプラチン耐性肺癌細胞株 4 種を作製し、免疫源に用いると同時に、感受性親株とのタンパク質発現を比較した。4 種それぞれのシスプラチン耐性株と感受性の親株のタンパク質発現を二次元電気泳動法で比較検討した結果、1.5 倍以上相違のあるものは LCN1cis で発現亢進は 54 スポットで減少は 33 スポット、LCN2cis では発現亢進は 55 スポットと減少は 39 スポット、A549cis では発現亢進は 69 スポットと減少は 60 スポット、LC2Adcis では発現亢進は 28 スポットと減少は 21 スポットと、4 細胞株併せてシスプラチン耐性株での発現亢進は 206 スポットと減少は 153 スポットであった。この 359 スポットのうち 298 スポット (83%) のタンパク質名が明らかとなり、217 個の異なるタンパク質であることが確認された。2 つの細胞株以上で同じような増減をする 25 のタンパク質が確認され、その中で 4 つのシスプラチン耐性株の全てで発現量が亢進していた hydroxyl-coenzyme A dehydrogenase/ 3-ketoacyl-coenzyme A thiolase/ enoyl-coenzyme A hydratase alpha subunit (HADHA) に注目した。用いた 4 つずつ計 8 個の細胞株における発現を免疫染色法、

免疫プロット法により確認したところ、二次元電気泳動法の結果と同様にシスプラチン耐性株で発現の亢進が認められた。肺癌組織を用いた同様の検討でも肺癌組織では非腫瘍性末梢肺組織に比して発現量が亢進していた。また、その発現は細胞質に認められた。さらにプラチナ製剤を基本とした多剤併用療法で治療を受けた肺癌患者の治療前生検組織 46 例を免疫染色した。その結果、CR, PR 症例を治療奏功群、SD, PD を治療非奏功群とした場合、検討した全症例 ( $p = 0.00367$ )、非小細胞性肺癌 ( $p = 0.002$ )、小細胞性肺癌 ( $p = 0.038$ )、肺腺癌 ( $p = 0.008$ ) で抗癌剤が奏功した患者に比して治療非奏功群の患者で有意に発現が亢進していた。癌細胞株を抗癌剤の濃度を徐々に上げていく方法で、高濃度の抗癌剤で安定して生育する細胞株を樹立した。その後、それぞれの抗癌剤感受性の親株とのタンパク質の発現プロファイリングを二次元電気泳動法で比較した。元々同じ細胞株であるので、抗癌剤耐性に関与したタンパク質の発現のみが変化している可能性があり、両者を比較することにより抗癌剤感受性を予測する可能性のあるマーカータンパク質を検索できる。実際、その方法で HADHA を見出した。見出した分子に対する抗体を購入し、抗癌剤治療前の肺生検材料を免疫染色したところ、抗癌剤が効いた PR 群では発現が見られないが、効果のなかった SD, PD 群では細胞質に発現が認められ、この分子のプラチナ製剤への感受性が治療前に予測出来る可能性が示唆された。

(2) 血清中の自己抗体を利用した腫瘍関連抗原の同定：肺癌の早期診断や抗癌剤感受性予測に有用な自己抗体を解析した。以下に、報告した主な内容を列記する。

神経内分泌肺癌の新たな血清診断マーカーを獲得するために、SCLC と LCNEC 患者の血清中の腫瘍関連自己抗体を解析するために二次元電気泳動 - 免疫プロット法 (2DE-IB) を行った。その結果、SCLC 患者からは Hu-C タンパク質を含んだ 63 スポット、41 抗原タンパク質が、LCNEC 患者からは 62 スポット、32 抗原タンパク質が同定された。18 抗原タンパク質は両方で共通して認められた。様々な組織型の肺癌細胞株における Hu-C, Hu-D の mRNA 発現は両方とも 8 例全例の SCLC や LCNEC 由来の細胞株のみに認められた。タンパク質の発現は Hu-C は 6 例中 5 例の SCLC 由来細胞株、2 例全例の LCNEC 由来細胞株、Hu-D は 6 例中 4 例の SCLC 由来細胞株で発現が認められた。しかし、他の組織型の肺癌細胞株では Hu-C, Hu-D の mRNA、タンパク質の発現は認められなかった。各種肺癌患者、非腫瘍性疾患患者、健常人の血清を用いて Hu-C, Hu-D に対する自己抗体の検出をドットプロット法で検出した。その結果、抗 Hu-C、抗 Hu-D 自己抗体は、それぞれ 31 例中 4 例と 31 例中

6 例の SCLC 患者に認められたが、他の組織型の肺癌患者や非腫瘍性疾患患者、健常人血清では認められなかった。ROC 解析の結果、SCLC 患者は Hu-C で AUC 0.577、感度 12.9%、Hu-D で AUC 0.602、感度 19.6%、両者とも特異度 100% で他の疾患や健常人と鑑別できることが確認された。また、抗 Hu-C、Hu-D 自己抗体の量は、症例により様々であり、腫瘍随伴神経症候群の発症とは無関係であった。同じ神経内分泌肺癌である、SCLC と LCNEC の鑑別に有用なマーカーとなる可能性が示唆された (*Int J Oncol* 40: 1957-1962, 2012)。

癌組織は腫瘍細胞とそれを取り囲んでいる間質から構成されている。これまでの腫瘍マーカーの獲得は主に腫瘍細胞を対象としたものが多い。今回、通常当研究室で自己抗体解析に使用している肺癌細胞株と肺癌患者血清を用いた解析法に加えて、外科的に摘出された新鮮肺腺癌組織とその組織の患者血清を用いた方法 (血清は同じもの) を用いて比較検討した。その結果、肺癌組織を用いた自己抗体解析では 58 スポット、45 抗原が同定され、細胞株では 53 スポット、41 抗原が同定された。両者の方法で共通して認められたのは 9 抗原のみであった。さらに、肺癌組織を用いた方法では、腫瘍細胞に対する自己抗体とともに、腫瘍間質成分に対する自己抗体も獲得できた。腫瘍組織とその患者血清を用いた方法は腫瘍細胞に加えて、腫瘍の進展等に重要な役割を果たしている腫瘍間質成分に対する自己抗体も獲得でき、新たな腫瘍マーカーの獲得が期待できることを報告した。 (*Biomed Res* 35(2): 133-143, 2014)

#### 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 29 件)

Kobyashi M, Nagashio R, Sato Y, et al. Acquisition of useful sero-diagnostic autoantibodies using the same patients' sera and tumor tissues. *Biomed Res* 35(2): 133-143, 2014 (12 名中 12 番目) 査読あり [10.2220/biomedres.35.133](https://doi.org/10.2220/biomedres.35.133)

Ryuge S, Sato Y, Jiang X, et al. The clinicopathological significance of Lgr5 expression in lung adenocarcinoma. *Lung Cancer* 82(1): 134-138, 2013 (10 名中 2 番目) 査読あり [10.1016/j.lungcan.2013.06.010](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2013.06.010)

Iyoda A, Jiang SX, Sato Y, et al. Clinicopathological features and the impact of the new TNM classification of malignant tumours in patients with pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma. *Mol Clin Oncol* 1:437-443, 2013 (10 名中 7 番目) 査読あり [10.3892/mco.2013.80](https://doi.org/10.3892/mco.2013.80)

Igawa S, Ryuge S, Sato Y, et al. Pemetrexed for previously treated patients with non-small cell lung cancer and differences in efficacy according to thymidylate synthetase expression. *Chemotherapy* 58: 313-320, 2012 (10名中9番目) 査読あり

[10.1159/000343048](http://10.1159/000343048)

Ryuge S, Sato Y, Jiang SX, et al. Prognostic impact of nestin expression in resected large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Lung Cancer* 77(2): 415-420, 2012 (11名中2番目) 査読あり

[10.1016/j.lungcan.2012.03.025](http://10.1016/j.lungcan.2012.03.025)

Kobayashi M, Matsumoto T, Sato Y, et al. CAXII is sero-diagnostic marker for lung cancer. *PLoS ONE* 7 (3): e33952, 2012 (13名中13番目) 査読あり

[10.1371/journal.pone.0033952](http://10.1371/journal.pone.0033952)

Kageyama T, Nagashio R, Ryuge S, Sato Y, et al. HADHA is a potential predictor of the response to platinum-based chemotherapy. *Asian Pacific J Cancer Prev* 12 (12): 3457-3463, 2012 (10名中10番目) 査読あり

<http://www.apocpcontrol.org/>

Matsumoto T, Ryuge S, Sato Y, et al. Anti HuC and HuD autoantibodies are differential sero-diagnostic markers for small cell carcinoma from large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Int J Oncol* 40: 1957-1962, 2012 (12名中12番目) 査読あり

[10.3892/ijo.2012.1405](http://10.3892/ijo.2012.1405)

Iyoda A, T ravis WD, Sato Y, et al. Expression profiling and identification of potential molecular targets for therapy in pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma. *Exp Ther Med* 2: 1041-1045, 2011 (9名中6番目) 査読あり

[10.3892/etm.2011.343](http://10.3892/etm.2011.343)

Nagashio R, Sato Y, Matsumoto T, et al. The balance between the expressions of hASH1 and HES1 differs between large cell neuroendocrine carcinoma and small cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer* 74 (3): 405-410, 2011 (11名中2番目) 査読あり

[10.1016/j.lungcan.2011.04.012](http://10.1016/j.lungcan.2011.04.012)

Ryuge S, Sato Y, Wang GQ, et al. Prognostic significance of nestin expression in resected non-small cell lung cancer. *Chest* 139(4): 862-869, 2011 (9名中2番目) 査読あり

[10.1378/chest.10-1121](http://10.1378/chest.10-1121)

〔学会発表〕(計96件)

小林 信、佐藤雄一．抗体を基本としたプロテオミクスによる Annexin A2 の獲得と血清・組織診断マーカーとしての有用性．第103回日本病理学会総会．2014.4.25 (広島市、

広島国際会議場)

柳田憲吾、佐藤雄一．抗癌剤感受性予測マーカーとしての抗 Galectin-3 自己抗体．第103回日本病理学会総会．2014.4.25(広島市、広島国際会議場)

萩生田大介、佐藤雄一．ランダム免疫法を用いた肺癌のシスプラチン感受性予測マーカーの獲得

第64回日本電気泳動学会総会．2013.11.15 (仙台市、東北福祉大学ステーションキャンパス)

Kengo Yanagita, Yuichi Sato. Study of Usefulness of Established Monoclonal Antibodies as a Sero Diagnostic Marker for Lung Cancer. HUP0 12th Annual World Congress. 2013.9.15 (Yokohama city, Pacifico Yokohama)

Ryo Nagashio, Yuichi Sato. Diagnostic Significance of MUC5B and TTF-1 Expression in Resected Non-Small Cell Lung Cancer. HUP0 12th Annual World Congress. 2013.9.15 (Yokohama city, Pacifico Yokohama)

Makoto Kobayashi, Yuichi Sato. Detection and Clinical Validation of Circulating Autoantibodies as a Useful Sero-Diagnostic Markers for Non-Small Cell Lung Cancer. HUP0 12th Annual World Congress. 2013.9.15 (Yokohama city, Pacifico Yokohama)

小林 信、佐藤雄一．Annexin A2 - 血清・組織診断マーカーとしての可能性 - .平成25年度 第26回北里大学バイオサイエンスフォーラム 2013.8.8 (相模原市、北里大学)

長塩 亮、佐藤雄一．肺腺癌における TTF-1 発現と MUC5B 発現の関係性とその診断的有用性について．第102回日本病理学会総会 2013.6.7 (札幌市、ロイトン札幌)

柳田憲吾、佐藤雄一．肺腺癌患者血清中の自己抗体を利用した Galectin-3 のプラチナ製剤感受性予測マーカーとしての有用性．第102回日本病理学会総会 2013.6.7 (札幌市、ロイトン札幌)

小林 信、佐藤雄一．肺腺癌組織と同一患者血清を用いて獲得した自己抗体の有用性評価．第102回日本病理学会総会 2013.6.7 (札幌市、ロイトン札幌)

佐藤雄一．プロテオミクス手法を利用した腫瘍関連マーカー候補の獲得戦略．第102回日本病理学会総会．2013.6.7 (札幌市、ロイトン札幌)

Makoto Kobayashi, Yuichi Sato. Comparative study for the acquisition of useful sero-diagnostic autoantibodies using cell lines or cancer tissues as the antigen. Proteomic Forum 2013 2013.3.18 (Berlin, Freie Universität)

佐藤雄一．特別講演2．抗体を基本としたプロテオミクス手法を用いた腫瘍マーカー候補タンパク質の探索．第9回千葉疾患プロ

テオミクス研究会 2012.11.24 (東京、日東紡八重洲ビル)

Makoto Kobayashi, Yuichi Sato. CAXII is a sero-diagnostic marker for lung cancer. 14th International Congress of Histochemistry and Cytochemistry. 2012.08.29 (Kyoto, Kyoto International Congress Center)

佐藤雄一. 教育講演 各種プロテオミクス手法を用いた腫瘍マーカー候補タンパク質の探索. 2012.08.21 (宜野湾市、沖縄コンベンションセンター)

柳田憲吾、佐藤雄一. 自己抗体を用いた肺癌患者血清中のシスプラチン感受性に関わる分子の探索. 第 63 回日本電気泳動学会総会. 2012.08.20 (宜野湾市、沖縄コンベンションセンター)

佐藤雄一. S1-3 抗体を基本としたプロテオミクス手法を用いた腫瘍関連抗原の獲得戦略. S1 バイオマーカー探索の最前線 日本プロテオーム学会 2012 年大会. 2012.7.26 (東京、日本科学未来館)

小林 信、佐藤雄一. 同一患者組織と血清から得られる自己抗体を標的とした診断マーカーの獲得に向けて. 第 101 回日本病理学会総会. 2012.4.27 (東京、京王プラザ)

柳田憲吾、佐藤雄一. 肺腺癌におけるシスプラチン感受性予測マーカーの網羅的解析. 第 101 回日本病理学会総会. 2012.4.27 (東京、京王プラザ)

佐藤雄一. 抗体を利用した疾患関連抗原の獲得. BI0tech2012 アカデミックフォーラム. 2012.4.25 (東京、東京ビッグサイト)

①佐藤雄一. 抗体を利用した血清腫瘍マーカーの獲得. 平成 23 年度神奈川県受託事業「ライフサイエンス分野振興事業」. 第 2 回バイオビジネス・スタートアップ 2011.12.20 (川崎市、ホテル KSP)

②小林 信、佐藤雄一. 肺腺癌における同一患者組織・血清を用いた早期血清診断マーカーの探索. 第 62 回日本電気泳動学会総会. 2011.11.13 (横浜市、横浜開港記念会館)

③佐藤雄一. S5-4 自己抗体を活用した癌関連自己抗体の網羅的解析. シンポジウム 5 疾患プロテオミクス: 診断・創薬. 日本ヒトプロテオーム学会 2011 年会 2011.7.28 (新潟市、朱鷺メッセ)

④佐藤雄一. 抗体を利用した腫瘍マーカーの獲得. 国際バイオ EXPO2011. 2011.6.30 (東京、東京ビッグサイト)

〔図書〕(計 5 件)

長塩 亮、佐藤 雄一. 文光堂、病理と臨床 第 32 巻臨時増刊号 免疫組織化学 診断と治療選択の指針、2014、12-18

佐藤 雄一. 組織細胞化学 2012 組織細胞化学技術プロトコール 日本組織細胞化学学会編、中西出版、2102、73-84

〔産業財産権〕

出願状況 (計 5 件)

名称: 生体試料中の個別多種及び/又は混合多種の疾患関連自己抗体の検出方法、キット及び検出装置

発明者: 鉢村和男、佐藤雄一 他

権利者: 同上

種類: 特許

番号: 特許願 2014-84841 号

出願年月日: 平成 26 年 4 月 16 日

国内外の別: 国内

名称: 生体試料中の疾患関連自己抗体の検出方法、キット及び検出装置

発明者: 鉢村和男、佐藤雄一 他

権利者: 同上

種類: 特許

番号: 特許願 2014-048169 号

出願年月日: 平成 26 年 03 月 11 日

国内外の別: 国内

名称: 有機分子と作用物質との反応方法

発明者: 佐藤雄一、志水加代

権利者: 同上

種類: 特許

番号: 特許願 2011-269550 号

出願年月日: 平成 23 年 12 月 09 日

国内外の別: 国内

名称: 肺腺癌を判定するためのデータ検出方法、診断薬、及び診断用キット

発明者: 佐藤雄一、長塩 亮 他

権利者: 同上

種類: 特許

番号: 特許願 2011-238483 号

出願年月日: 平成 23 年 10 月 31 日

国内外の別: 国内

取得状況 (計 1 件)

名称: 組織薄切片パラフィンマスキング方法、及び装置

発明者: 佐藤雄一、田村学

権利者: 同上

種類: 特許

番号: 特許第 4840695 号

取得年月日: 平成 23 年 10 月 14 日

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://kerid-web.kitasato-u.ac.jp/scripts/websearch/index.htm?lang=ja>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐藤 雄一 (SATO, Yuichi)

北里大学・医療衛生学部・教授

研究者番号: 30178793