

平成 22 年 5 月 1 日現在

研究種目： 特定領域研究  
 研究期間： 2005 ～ 2009  
 課題番号： 17015019  
 研究課題名（和文） ヒト肺がんの個性解明と個別的分子診断・治療への展開  
 研究課題名（英文） Molecular dissection of molecular pathogenesis of lung cancer towards realization of personalized medicine

研究代表者  
 高橋 隆 (TAKAHASHI TAKASHI)  
 名古屋大学・大学院医学系研究科・教授  
 研究者番号： 50231395

## 研究成果の概要（和文）：

我々の多角的な研究は、ヒト肺腺癌が遺伝子発現プロファイルに基づいて臨床病態の異なる 2 群に大別できることや、末梢肺の発生・分化を担う TTF-1 がリネッジ特異的生存シグナルを担うことを明らかとした。また、外科切除後の再発の高精度予測が可能な、遺伝子及び蛋白発現シグネチャーを同定するとともに、予後不良と mTOR に集約するパスウェイの脱統御との関連性を明らかとした。さらに、let-7 や miR-17-92 マイクロ RNA の肺癌における異常を発見し、その機能的役割を明らかとした。

## 研究成果の概要（英文）：

Our multi-faceted approach towards a better understanding of lung cancer pathogenesis revealed that two major expression profile-defined subtypes exist in lung adenocarcinomas and that TTF-1 confers lineage-specific dependency in lung adenocarcinomas. In addition, we identified mRNA and protein expression signatures highly related to postoperative prognosis, while we also found relationship between deregulation of mTOR-converging signaling and poor prognosis. Finally, we reported for the first time that let-7 is reduced, while miR-17-92 is overexpressed in lung cancers, suggesting important roles of miRNA alterations in lung carcinogenesis.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	41,880,000	0	41,880,000
2006 年度	31,700,000	0	31,700,000
2007 年度	31,700,000	0	31,700,000
2008 年度	31,700,000	0	31,700,000
2009 年度	31,700,000	0	31,700,000
総計	168,680,000	0	168,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：総合領域・腫瘍学

キーワード：肺がん、マイクロアレイ、プロテオミクス、マイクロ RNA、バイオインフォマティクス

## 1. 研究開始当初の背景

本研究の対象としたヒト肺癌は、最も病理形態学的或いは臨床病態学的多

様性に富む癌腫の一つであり、その分子病態の多様性の理解に基づいた、個別化医療の実現を目指すことは極めて

重要である。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、極めて多様性に富む肺癌を対象とし、主に近年のヒトゲノム情報の充実とバイオテクノロジー解析技術の進歩を最大限に活用したゲノミクス及びプロテオミクス解析を進め、革新的な個別的分子診断・治療法開発へと結実させるための基盤を構築することにある。

## 3. 研究の方法

本研究においては、高精度な転帰や病理形態学的臨床情報が付随するヒト肺癌患者腫瘍組織を用いた全ゲノム的な遺伝子或いは蛋白の網羅的発現解析を遂行し、得られたデータの綿密なバイオインフォマティクス解析を通じて個別化医療の実現に迫る。また、我々が樹立したヒト肺癌転移研究モデル系などを用いて、最新のゲノミクス及びプロテオミクス解析技術を駆使した検討を加えて、肺癌の発症と進展の分子機構の解明を進める。

## 4. 研究成果

(1) 網羅的遺伝子発現解析に基づく肺癌の分子病態の解明：

治療切除を受けた149症例のヒト肺非小細胞がん腫瘍組織における網羅的遺伝子発現プロファイル情報に基づいた詳細なバイオインフォマティクス解析を進めた。現行の形態学的分類では不明な、遺伝子異常や臨床病態と密接に関連する2群の肺腺がん存在を明らかとし、また、末梢肺の発生・分化にリネジ特異的に関わるTTF-1遺伝子が、ときに遺伝子増幅を伴って特徴的高発現を示し、肺腺癌におけるリネジ特異的生存シグナルを担うことを明らかとした。さらに、TTF-1が生存シグナルの伝達以外にも、細胞骨格関連遺伝子を直接転写活性化して、細胞運動や浸潤・転移に抑制的に働くことが明らかとなり、正負両面のシグナルを伝えているところが示唆された。

(2) 遺伝子或いは蛋白の網羅的発現解析の個別化医療への応用研究：

外科切除後の予後予測モデルの構築を進めた。まず、60例の学習用データセットにおいて、100回の無作為再区分を伴う10-foldクロスバリデーションを組み入れた予測モデルの構築と評価を行うとともに、さらに全く独立した27例の検証用データセットを用いて汎用性を確認し

た。I期症例においても、術後5年以内の無再発生存が僅か10%に満たない、極めて予後不良な一群を同定可能とした。

また、gene set enrichment analysis (GSEA)と connectivity map (C-MAP)解析という2つのバイオインフォマティクス解析を用いて、肺腺癌外科切除症例の予後を規定する遺伝子群について検討を加え、アミノ酸やグルコースの飢餓状態への適応を含む mTOR に集約する複数のパスウェイの脱統御を検出した。また、mTOR に集約する複数パスウェイを阻害する既知及び未知の薬剤が、肺癌細胞株の発現プロファイルを再発群類似から治癒群類似へと変化させ得ることや、それらの抗腫瘍活性を明らかとした。

マスマスペクトロメトリー法によって174症例のヒト肺がん外科切除例を解析し、再発関連死亡と密接に関連する蛋白発現シグネチャーを同定し、再発・死亡を病期に関わらず極めて正確且つ個別的に予測できるモデルの構築に成功した。完全に独立した58症例を用いたバリデーションにおいても、その有用性を確認した。

(3) 肺癌の分子病態へのマイクロRNA発現異常の関与の発見

我々が世界に先駆けてヒト肺癌における異常を示した let-7 マイクロRNAの標的遺伝子の一つが、let-7自身を含むマイクロRNAの生成に必須の Dicer 遺伝子であることを同定し、マイクロRNAとその上流及び下流(標的)の蛋白を規定する遺伝子との間の、精緻な発現制御フィードバックループが存在を示した。

ヒト肺癌において時に遺伝子増幅を伴って過剰発現を示す miR17-92 マイクロRNAクラスターを同定し、その肺がん細胞増殖促進能を明らかとした。また、miR-17-92 マイクロRNAクラスター中の miR-17-5p 及び miR-20a の抑制が肺癌細胞株に細胞死を惹起することを明らかとした。さらに、癌化と深く関わる HIF1 $\alpha$  が、miR-17-92 マイクロRNAクラスター(とくに miR-20a)の標的遺伝子であることを同定した。さらに、miR-20a が標的遺伝子の E2F1 等を抑制することによって、肺小細胞癌のほぼ全例に検出される RB 遺伝子の不活化による過度の DNA 損傷を低減し、結果的に構成的なゲノム不安定性を誘導している可能性を示した。

マイクロRNAの網羅的発現解析を76例の肺腺癌外科切除例を用いて進め、肺腺癌がマイクロRNA発現プロファイル

に基づいて、術後再発に有意な差のある4群に分類可能なことを示した。最も予後の良いクラスターは正常肺組織に極めて類似した発現プロファイルを示した。一方、我々が肺癌における異常を世界に先駆けて報告した miR-17-92 クラスターの高発現と let-7 の低発現という、胎生期肺に類似した発現プロファイルを特徴とするクラスターは有意に悪い術後予後を示し、胚性幹細胞で高発現を示す mRNA の遺伝子セットに有意な脱統御がみられることを明らかとした。

(4) 肺癌の浸潤・転移に関わる遺伝子の探索・同定及び機能解析:

我々が樹立した高転移性ヒト肺癌細胞垂株 NCI-H460-LNM35 を用い、その網羅的発現解析を通じて同定した新規転移関連遺伝子 (CIM) 産物が、小胞体ストレスに対するレスポンスに関わるを明らかとした。また、NCI-H460-LNM35 とヒト肺癌腫瘍組織の統合的な網羅的発現解析は、低転移性や肺癌外科切除例における良好な予後と関連する分子として、DLX4 遺伝子をみいだした。また、転移・予後関連分子として見出した 19S プロテアソームサブユニットが、分子標的となり得ることを示した。

(5) 肺癌の分子病態に関連するその他の遺伝子に関する検討:

ヒト肺癌における S 期チェックポイント異常について検討を進める過程で、DNA ダメージチェックポイントに深く関わる NBS1 遺伝子の異常を日本人において初めて同定し、その新規変異について機能的解析を行った。さらに、1743 例の肺癌を含む各種癌患者と 2348 例の対照非癌健康常人群の解析を通じて、同定した新規 NBS1 遺伝子変異のヘテロ接合性が、胃癌や大腸癌発症の有意な危険因子であることを示した。

## 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 61 件) 全て査読あり

1 Matsuyama, Y., Suzuki, M., Arima, C., Huang, Q.M., Tomida, S., Takeuchi, T., Sugiyama, R., Itoh, Y., Yatabe, Y., Goto, H. and Takahashi, T. Proteasomal non-catalytic subunit PSMD2 as a potential therapeutic target in association with various clinicopathologic features in lung adenocarcinomas. **Mol. Carcinogenesis** (2010 in press).

- 2 Tanaka, S., Cao, K., Niimi, A., Limsirichaikul, S., Huang, Q., Nakamura, N., Murate, T., Hasegawa, Y., Takahashi, T. and Suzuki M. Functions of base selection step in human DNA polymerase alpha DNA Repair. **DNA Repair** (2010 in press).
- 3 Huang, Q.A., Akashi, T., Matsuda, Y., Kamiya, K., Takahashi, T. and Suzuki, M. Roles of POLD4, smallest subunit of DNA polymerase  $\delta$  in nuclear structures and genomic stability of human cells. **Biochem. Biophys. Res. Comm.** 391:542-546, 2010.
- 4 Hu Q, Akatsuka S, Yamashita Y, Ohara H, Nagai H, Okazaki Y, Takahashi T, and Toyokuni S. Homozygous deletion of CDKN2A/2B is a hallmark of iron-induced high-grade rat mesothelioma. **Lab. Invest.** (2010 in press)
- 5 Tomida, S., Takeuchi, T., Shimada, Y., Arima, C., Matsuo, K., Mitsudomi, T., Yatabe, Y., and Takahashi, T. Relapse-related molecular signature in lung adenocarcinomas identifies patients with dismal prognosis. **J. Clin. Oncol.** 27:2793-2799, 2009.
- 6 Ebi, H.\*, Tomida, S.\*, Takeuchi, T., Arima, C., Sato, T., Mitsudomi, T., Yatabe, Y., Osada, H., and Takahashi, T. Relationship of deregulated signaling converging onto mTOR with prognosis and classification of lung adenocarcinoma shown by two independent in silico analyses. **Cancer Res.** 69: 4027-2035, 2009 (\*equal contributors).
- 7 Ebi, H.\*, Sato, T.\*, Sugito, N., Hosono, Y., Suzuki, M., Yamaguchi, T., Yatabe, Y., Osada, H., and Takahashi, T. Counterbalancing influence of *miR-17-92* overexpression on adverse effects of RB inactivation in lung cancers. **Oncogene** 28:3371-3379, 2009. (\*equal contributors)
- 8 Suzuki M, Niimi A, Limsirichaikul S, Tomida S, Huang QM, Izuta S, Usukura J, Itoh Y, Hishida T, Akashi T, Nakagawa Y, Kikuchi A, Pavlov Y, Murate T, and Takahashi T. PCNA Mono-ubiquitination and Activation of Translesion DNA Polymerases by DNA Polymerase  $\alpha$ . **J. Biochem.** 146 : 13-21, 2009.
- 9 Yazawa, T., Sato, H., Shimoyamada, H., Okudela, K., Woo, H., Tajiri, M., Ogura, T., Ogawa, N., Suzuki, T., Mitsui, H., Ishii, J., Miyata, C., Sakaeda, M., Goto, K., Kashiwagi, K., Masuda, M., Takahashi, T., and Kitamura, H. Neuroendocrine cancer-specific up-regulating mechanism of insulin-like growth factor binding protein-2 in small cell lung cancer. **Am. J. Pathol.** 175: 976-987, 2009.
- 10 Taguchi, A., Yanagisawa, K., Tanaka, M., Cao, K., Matsuyama, Y., Goto, H., and Takahashi, T.

- Identification of HIF-1 $\alpha$  as a novel target for *miR-17-92* microRNA cluster. **Cancer Res.** 68: 5540-5545, 2008.
- 11 Osada, H., Tomida, S., Yatabe, Y., Tatematsu, Y., Takeuchi, T., Murakami, H., Kondo, Y., Sekido, Y. and Takahashi, T. Roles of ASH1 in DKK1 and E-cadherin repression and neuroendocrine differentiation in lung cancer. **Cancer Res.** 68:1647-1655, 2008.
  - 12 Yamada, H., Yanagisawa, K., Tokumaru, S., Taguchi, A., Nimura, Y., Osada, H., Nagino, M., and Takahashi, T. Detailed characterization of a homozygously deleted region corresponding to a candidate tumor suppressor locus at 21q11-21 in human lung cancer. **Genes, Chromosomes, Cancer.** 47: 810-818, 2008.
  - 13 Yatabe, Y., Takahashi, T., and Mitsudomi, T. Epidermal growth factor receptor gene amplification is acquired in association with tumor progression of EGFR-mutated lung cancer. **Cancer Res.** 68:2106-2111, 2008.
  - 14 Tokumaru, S., Suzuki, M., Yamada, H., Nagino, N. and Takahashi, T. *let-7* regulates Dicer expression and constitutes a negative feedback loop. **Carcinogenesis** 29: 2073-2077, 2008.
  - 15 Tomida, S., \* Yanagisawa, K., \* Koshikawa, K., Yatabe, Y., Mitsudomi, T., Osada, H. and Takahashi, T. Identification of a metastasis signature and the DLX4 homeobox protein as a regulator of metastasis by combined transcriptome approach. **Oncogene** 26: 4600-4608, 2007. (\*equal contributors)
  - 16 Nagai, H., Sugito, N., Matsubara, H., Tatematsu, Y., Hida, T., Sekido, Y., Nagino, M., Nimura, Y., Takahashi, T., and Osada, H. CLCP1 interacts with semaphorin 4B and regulates motility of lung cancer cells. **Oncogene** 26: 4025-4031, 2007.
  - 17 Matsubara, H.\*, Takeuchi, T.\*, Nishikawa, E.\*, Yanagisawa, K., Hayashita, Y., Ebi, H., Yamada, H., Suzuki, M., Nagino, M., Nimura, Y., Osada, H. and Takahashi, T. Apoptosis induction by antisense oligonucleotides against miR-17-5p and miR-20a in lung cancers overexpressing miR-17-92. **Oncogene** 26:6099-6105, 2007.
  - 18 Yanagisawa, K., \* Tomida, S.,\* Shimada, Y., Yatabe, Y., Mitsudomi, T. and Takahashi, T. A 25-signal proteomic signature and outcome for patients with resected non-small-cell lung cancer. **J. Natl. Cancer Inst.** 99: 858-867, 2007. (\*equal contributors)
  - 19 Tanaka, H.,\* Yanagisawa, K.,\* Shinjo, K., Taguchi, A., Maeno, K., Tomida, S., Shimada, Y., Osada, H., Kosaka, T., Matsubara, H., Mitsudomi, T., Sekido, Y., Tanimoto, M., Yatabe, Y., and Takahashi, T. Lineage-specific dependency of lung adenocarcinomas on the lung development regulator TTF-1. **Cancer Res.** 67: 6007-6011, 2007. (\*equal contributors)
  - 20 Ranganathan, P., Agrawal, A., Bhushan, R., Chavalmane, A.K., Kalathur, R.K.R., Takahashi, T. and Kondaiah P. Expression profiling of genes regulated by TGF-beta: Differential regulation in normal and tumour cells. **BMC Genomics** 8: 98, 2007.
  - 21 Majidi, M., Al-Wadei, H. A., Takahashi, T. and Schuller H. M. Non-genomic  $\beta$  estrogen receptors enhance  $\beta$ 1 adrenergic signaling induced by the nicotine-derived carcinogen 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butane in human small airway epithelial cells. **Cancer Res.** 67: 6863-6871, 2007.
  - 22 Ebi, H., Matsuo, K., Sugito, N., Suzuki, M., Osada, H., Tajima, K., Ueda, R., and Takahashi, T. Novel NBS1 heterozygous germline mutation causing MRE11-binding domain loss predisposes to common types of cancer. **Cancer Res.** 67:11158-11165, 2007.
  - 23 Osada, H. and Takahashi, T. MicroRNAs in Biological Processes and Carcinogenesis. **Carcinogenesis** 28: 2-12, 2007.
  - 24 Takeuchi, T.,\* Tomida, S.,\* Yatabe, Y., Kosaka, T., Osada, H., Yanagisawa, K., Mitsudomi, T., and Takahashi, T. Expression profile-defined classification of lung adenocarcinoma shows close relationship with underlying major genetic changes and clinicopathologic behaviors. **J. Clin. Oncol.** 24: 1679-1688, 2006. (\*equal contributors)
  - 25 Maeno, K., Masuda, A., Yanagisawa, K., Konishi, H., Osada, H., Saito, T., Ueda, R., and Takahashi, T. Altered regulation of c-jun and its involvement in anchorage-independent growth of human lung cancers. **Oncogene** 25: 271-277, 2006.
  - 26 Ko, K., Furukawa, K., Takahashi, T., Urano, T., Sanai, Y., Nagino, M., Nimura, Y., and Furukawa, K. Fundamental study of small interfering RNAs for ganglioside GD3 synthase gene as a therapeutic target of lung cancers. **Oncogene** 25: 6924-6935, 2006.
  - 27 Sato, H., Yazawa, T., Suzuki, T., Shimoyamada, H., Okudela, K., Ikeda, M., Hamada, K., Yamada-Okabe, H., Yao, M., Kubota, Y., Takahashi, T., Kamma, H. and Kitamura H. Growth regulation via insulin-like growth factor binding protein-4 and -2 in association with mutant K-ras in lung epithelia. **Am J Pathol.** 169: 1550-1566, 2006.
  - 28 Hayashita, Y.,\* Osada, H.,\* Tatematsu, Y., Yamada, H., Yanagisawa, K., Tomida, S.,

- Kawahara, K., Sekido, Y., and Takahashi, T. A polycistronic miRNA cluster, miR-17-92, is overexpressed in human lung cancers and enhances cell proliferation. **Cancer Res.** 65: 9628-9632, 2005. (\*equal contributors)
- 29 Osada, H., Tatematsu, Y., Yatabe, Y., Horio, Y., and Takahashi, T. The ASH1 gene is a specific therapeutic target for lung cancers with neuroendocrine features. **Cancer Res.** 65: 10680-10685, 2005.
- 30 Osada, H., Tatematsu, Y., Sugito, N., Horio, Y., and Takahashi, T. Histone modification in the TGF $\beta$ R2 gene promoter and its significance for responsiveness to HDAC inhibitor in lung cancer cell lines. **Mol. Carcinog.** 44: 233-241, 2005.
- 31 Karube, Y., Tanaka, H., Osada, H., Tomida, S., Tatematsu, Y., Yanagisawa, K., Yatabe, Y., Takamizawa, J., Miyoshi, S., Mitsudomi, T., and Takahashi, T. Reduced expression of Dicer associated with poor prognosis in lung cancer patients. **Cancer Sci.** 96: 111-115, 2005.
- 32 Mitsudomi, T., Kosaka, T., Endoh, H., Horio, Y., Hida, T., Mori, S., Hatooka, S., Shinoda, M., Takahashi, T. and Yatabe, Y. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after gefitinib treatment in patients with non-small cell lung cancer with postoperative recurrence. **J. Clin. Oncol.** 23: 2513-2520, 2005.
- 33 Yatabe, Y., Kosaka, T., Takahashi, T. and Mitsudomi, T. EGFR mutation is specific for terminal respiratory unit type adenocarcinoma. **Am. J. Surg. Pathol.** 29: 633-639, 2005.
- 34 He, Y., Rajantie, I., Pajusola, K., Jeltsch, M., Holopainen, T., Yla-Herttuala, S., Harding, T., Jooss, K., Takahashi, T., and Alitalo, K. Vascular endothelial cell growth factor receptor 3-mediated activation of lymphatic endothelium is crucial for tumor cell entry and spread via lymphatic vessels. **Cancer Res.** 65: 4739-4746, 2005.
- 35 Tomida, S., Yatabe, Y., Yanagisawa, K., Mitsudomi, T., and Takahashi, T. Throwing new light on lung cancer pathogenesis: updates on three recent topics. **Cancer Sci.** 96: 63-68, 2005.(review)
- 36 Endoh, H., Tomida, S., Yatabe, Y., Konishi, H., Osada, H., Tajima, K., Kuwano, H., Takahashi, T., and Mitsudomi, T. Prognostic model of pulmonary adenocarcinoma by expression profiling of eight genes as determined by quantitative real-time RT-PCR. **J. Clin. Oncol.** 22: 811-819, 2004.
- 37 Okudela, K., Hayashi, H., Ito, T., Yazawa, T., Suzuki, T., Nakane, Y., Sato, H., Ishi, H., Keqin, X., Masuda, A., Takahashi, T., and Kitamura, H. K-ras gene mutation enhances motility of immortalized airway cells and lung adenocarcinoma cells via Akt activation (possible contribution to non-invasive expansion of lung adenocarcinoma). **Am. J. Pathol.** 164: 91-100, 2004.
- 38 Yatabe, Y., Mitsudomi, T., and Takahashi, T. Maspin expression in normal lung and non-small-cell lung cancers: cellular property-associated expression under the control of promoter DNA methylation. **Oncogene** 23: 4041-4049, 2004.
- 39 Yatabe, Y., Koga, T., Mitsudomi, T., and Takahashi, T. CK20 expression, CDX2 expression, *K-ras* mutation, and goblet cell morphology in a subset of lung adenocarcinomas. **J. Pathol.** 203: 645-652, 2004.
- 40 Osada H., Tatematsu, Y., Saito, H., Yatabe, Y., Mitsudomi, T., and Takahashi, T. Reduced expression of class II HDAC genes are associated with poor prognosis in lung cancer patients. **Int. J. Cancer** 112: 26-32, 2004.
- 41 Tomida, S.\*, Koshikawa, K.,\* Yatabe, Y., Harano, T., Ogura, N., Mitsudomi, T., Some, M., Yanagisawa, K., Takahashi, T., Osada, H., and Takahashi, T. Gene expression-based, individualized outcome prediction of surgically treated lung cancer patients. **Oncogene** 23: 5360-5370, 2004. (\*equal contributors)
- 42 Takamizawa, J.\*, Konishi, H.\*, Yanagisawa, K., Tomida, S., Osada, T., Harano, T., Yatabe, Y., Nagino, M., Nimura, Y., Mitsudomi, T., and Takahashi, T. Reduced expression of the *let-7* microRNAs in human lung cancers in association with shortened postoperative survival. **Cancer Res.** 64: 3753-3756, 2004. (\*equal contributors)
- 43 Nakagawa, T., Hayashita, Y., Maeno, K., Masuda, A., Sugito, N., Osada, T., Hideki, E., Yanagisawa, K., Ebi, H., Shimokata, K., and Takahashi, T. Identification of decatenation G2 checkpoint impairment independently of DNA damage G2 checkpoint in human lung cancer cell lines. **Cancer Res.** 64: 4826-4832, 2004.
- 44 Kosaka, T., Yatabe, Y., Endoh, H., Kuwano, H., Takahashi, T., and Mitsudomi, T. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene in lung cancer: biological and clinical implications. **Cancer Res.** 64: 8919-8923, 2004.

[学会発表] (計 10 件)

- 1 Takahashi, T. MicroRNA alterations in the pathogenesis of lung cancers. 1<sup>st</sup> AACR-IASLC Joint Conference: Molecular

Origins of Lung Cancer: Prospects for Personalized Prevention and Therapy. San Diego, USA. January 11-14, 2010.

- 2 Takahashi, T. Expression profiling-based approaches for a better understanding of human lung cancer biology. 13<sup>th</sup> World Conference on Lung Cancer, IASLC. San Francisco, USA. July 31-August 4, 2009.
- 3 Takahashi, T. Improved integrative “omics” view and an unresolved question in lung cancer pathogenesis. 1<sup>st</sup> European Lung Cancer Conference. Geneva, Switzerland, April 23-26, 2008.
- 4 Takahashi, T. Multidirectional dissection of the molecular pathogenesis of lung cancers. The 11<sup>th</sup> World Conference on Lung Cancer - International Association for the Study of Lung Cancer. Barcelona, Spain, July 2-7, 2005.

[図書] (計 3 件)

- 1 Takahashi T. and Sidransky, D. Biology of lung cancer. In: RJ Mason, VC Broaddus JF Murray, JA Nadel, (eds.), Textbook of Respiratory Medicine. 4<sup>th</sup> edition. pp1311-1327. Philadelphia, Elsevier Science, 2005. (共著)

[産業財産権]

○出願状況 (計 4 件)

名称：細胞増殖阻害剤  
発明者：高橋隆、山口知也、富田秀太  
権利者：名古屋大学  
種類：特許  
番号：特願 2008-187857  
出願年月日：平成 20 年 7 月 18 日  
国内外の別：国内

名称：肺腺癌患者の術後再発を予測するための方法及び組成物  
発明者：高橋隆、富田秀太、竹内俊幸、他  
権利者：名古屋大学、(株)オンコミクス、愛知県  
種類：特許  
番号：特願 2007-339214  
出願年月日：平成 19 年 12 月 28 日  
国内外の別：PCT

名称：がん転移抑制組成物  
発明者：高橋隆、柳澤聖、富田秀太、他  
権利者：名古屋大学、愛知県  
種類：特許  
番号：特願 2006-92568

出願年月日：平成 18 年 3 月 39 日  
国内外の別：PCT

名称：がん転移抑制組成物  
発明者：高橋隆、柳澤聖  
権利者：名古屋大学  
種類：特許  
番号：特願 2005-132926  
出願年月日：平成 17 年 4 月 28 日  
国内外の別：国内

[その他]

平成19年6月7付 読売新聞、日本経済新聞、中日新聞、日刊工業新聞  
「肺癌症例の術後予後の予測に有用な 25 種類のタンパクで構成されるタンパク発現パターンの抽出に成功し、分子病態解明と個別化治療(オーダーメイド医療)の実現に大きく寄与し得る結果を得た。」との内容で新聞報道された。

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

高橋 隆 (TAKAHASHI TAKASHI)  
名古屋大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：50231395

### (2) 研究分担者

柳澤聖 (YANAGISAWA KIYOSHI) H17-H20  
名古屋大学・高等研究院・特任講師  
研究者番号：20372112

富田秀太 (TOMIDA SHUTA) H17-H20  
名古屋大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号：10372111

山口知也 (YAMAGUCHI TOMOYA) H20  
名古屋大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号：70452191

### (3) 連携研究者

柳澤聖 (YANAGISAWA KIYOSHI) H21  
名古屋大学・高等研究院・特任講師  
研究者番号：20372112

山口知也 (YAMAGUCHI TOMOYA) H21  
名古屋大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号：70452191