

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 15 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460667

研究課題名(和文) T細胞性急性リンパ性白血病の新規発症メカニズムの解明と診断・治療への応用

研究課題名(英文) Development of a novel mechanism of T-ALL and its clinical application for the diagnosis and treatment.

研究代表者

松下 一之 (MATSUSHITA, Kazuyuki)

千葉大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：90344994

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：c-myc遺伝子転写抑制因子FIR(FBP-interacting repressor)は基本転写因子TFIIHを抑制する。FIR+/-p53-/-マウスを作製したところT細胞性急性リンパ性白血病を発症した。T-ALL発症マウスの胸腺リンパ腫組織(腫瘍)及び末梢血液(血清)の比較プロテオーム解析・RNA-sequenceを行い、ヒトT-ALL臨床サンプルを用いて新たな早期診断法の開発と治療応用を目指した。

研究成果の概要(英文)：The switch of pyruvate kinase (PK) M1 and PKM2 is pivotal for glucose metabolism in cancers. FUSE-binding protein (FBP)-interacting repressor (FIR) is a transcriptional repressor of the c-myc gene. This study investigated the thymic lymphoma tissues of mice and revealed that haploinsufficiency of FIR significantly contributed to the splicing of PKM1 to PKM2 in mice thymic lymphoma using six-plex tandem mass tag (TMT) quantitative proteomic analysis in this mice model. TMT revealed 648 proteins that were up- or downregulated in mice thymic lymphoma tissues. Among them, PKM2 protein, but not PKM1, was upregulated in the thymic lymphoma as well as T-ALL. These results indicated that FIR haploinsufficiency contributes the alternative splicing of PKM1 to PKM2 by partly inhibiting hnRNPA1 expression in the thymic lymphoma cells prior to T-ALL. Taken together, our findings suggest that FIR and its related spliceosomes are potential therapeutic targets for cancers, including T-ALL.

研究分野：臨床検査医学

キーワード：T細胞性急性リンパ性白血病 質量分析 モデルマウス c - m y c PKM2 PUF60/FIR

## 1. 研究開始当初の背景

(1) T細胞性急性リンパ性白血病(T-ALL)の新規病態メカニズム解明による早期診断法や治療開発を目指して発症モデルマウス、c-myc 遺伝子転写抑制因子 FIR(FBP interacting repressor)と p53 のヘテロコンパウンド KO マウス (FIR<sup>+/-</sup>p53<sup>+/-</sup>) 同士を交配し c-myc 遺伝子の発現増大を伴う T-ALL 発症モデルマウス(FIR<sup>+/-</sup>p53<sup>-/-</sup>, C57BL6)を作製した。T-ALL では高率(約50%)に Notch1 の遺伝子変異が認められる。一方、近年の報告では T-ALL ではポリユビキチンリガーゼ FBW7(F-box and WD-repeat domain-containing 7)の機能低下により c-Myc や Notch1 が細胞内に蓄積し、同時に p53 機能喪失を伴っている。

我々は多くの癌で高発現している c-myc 遺伝子の転写抑制因子 FIR はその転写抑制部位が欠損したスプライシング変異 (FIR $\Delta$ exon2) が癌で高発現し、大腸癌では FIR $\Delta$ exon2/FIR mRNA 比が診断的に有用であることを報告してきた。さらに FIR $\Delta$ exon2 が正常型 FIR の機能を拮抗阻害する結果、TFIIH/p89 の DNA ヘリカーゼ機能を抑制できず c-myc 遺伝子の持続的な賦活化が惹起されることを報告した。

(2)以上の研究成果から c-myc 転写抑制因子 FIR と p53 のダブルヘテロノックアウト (KO)(FIR<sup>+/-</sup>p53<sup>-/-</sup>) マウスを作製したところ T-ALL を発症し論文として報告した。この T-ALL 細胞では c-Myc の発現増大が認められることを確認した。すなわち T-ALL では (Notch1 の遺伝子変異によらず) c-Myc の発現増大と p53 の機能喪失がその発症に重要であることが示唆される。

このような研究は本邦のみならず、世界的にもほとんど行われていない。このような我々の研究背景から、難治である T-ALL の未解明の病態機序を解明して、新規の診断・治療法の手がかりを得たいと考え本研究を着想した。

## 2. 研究の目的

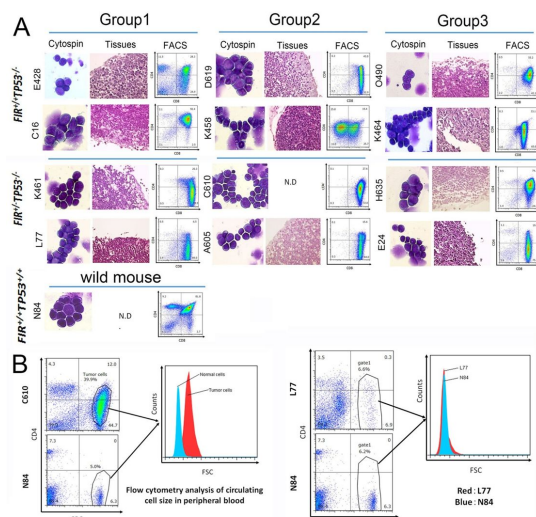
(1) T-ALL ではポリユビキチンリガーゼ FBW7 の機能低下により c-Myc や Notch1 タンパク質が分解されずに細胞内に蓄積し、p53 機能喪失を伴っているため、本研究では新規 T-ALL 発症モデルマウスの知見をヒト T-ALL 臨床サンプルで確認し、さらに我々がこれまで報告してきた FIR /FIR $\Delta$ exon2 と SAP155 (骨髄異型性症候群で遺伝子変異あり)の機能的な相互作用と FBW7 (SAP155 と一部類似構造を持つ)の関連を調べ T-ALL の新規コンパニオン診断 (早期診断) と治療応用を目指すことを当初の目的とした。

(2) T-ALL の発症に重要な FBW7 の機能低下により細胞内の c-Myc はユビキチン化阻害により増加する。また FIR は SAP155 の W (tryptophan)D(aspartic acid) domain と結合することが方向されている (図5)。FIR と結合する SAP155 の WD domain は FBW7 の WD domain と極めて高い相同性 (立体構造) を有する (未発表)。これらの未発表データから FIR が SAP155 のみならず FBW7 とも相互作用して T-ALL における c-Myc 発現増大に関与しているのではないかとこの着想に至った。

## 3. 研究の方法

(1) 我々は近年、FIR と SAP155 の相互作用が癌化に強く関与していることを報告した。すなわち多くのヒト癌組織において FIR と SAP155 が高発現していること、SAP155 が FIR pre-mRNA のスプライシングに必要なこと、大腸癌において FIR $\Delta$ exon2 が高発現する理由として (正常では見られない) FIR/SAP155 の結合が FIR と SAP155 本来の機能をそれぞれ阻害して c-myc 転写制御や SF3b によるスプライシング調節の逸脱を惹起していること、癌細胞では FIR-SAP155 の結合が SF3b の機能低下により FIR のスプライシングを変化させて FIR $\Delta$ exon2 が産生され c-Myc の発現増大を惹起すること等を見出した。

(2)本研究ではヒト臨床検体 (白血病細胞) を用いて FIR $\Delta$ exon2/FIR mRNA 比の診断的な意義を検討する。FBW7 の機能低下は T-ALL の発症に重要であり FIR-SAP155-FBW7 の結合を阻害する低分子化合物は細胞増殖抑制剤 (抗癌剤) 候補と考えられるため FIR の結合化合物をスクリーニングした。本研究ではこれらの化合物の生理活性をさらに詳細に我々の樹立した動物モデル (FIR<sup>+/-</sup>p53<sup>-/-</sup>) を用いて調べた。



## 4. 研究成果

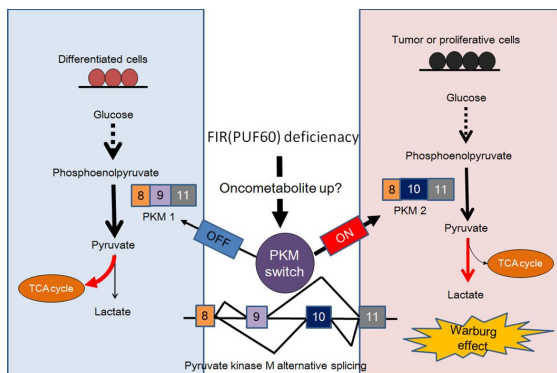
(1) T-ALL 発症モデルマウス(p53<sup>-/-</sup>FIR<sup>+/-</sup> 及び

p53<sup>-/-</sup>-FIR<sup>+/+</sup> マウス)に発生する胸腺リンパ腫の組織及び末梢血液中に発現するプロテオーム比較解析を行い、疾患時に発現の変化が見られるタンパク質すなわちバイオマーカー候補を網羅的に同定し論文を投稿した(2017年5月11日現在査読中)。**白血病が遺伝子・染色体異常のみならずタンパク質相互作用により発症するという可能性を追求した。**

(2) 本研究は難治性の白血病である T-ALL の分子メカニズムを、これまで指摘されている白血病的 Notch シグナル変異とは全く異なる『FIR-SAP155 の相互作用ならびに FBW7 の機能不全による c-myc 遺伝子の制御機構の逸脱』という観点から解明するものである。癌で認められる「多くのタンパク質間の相互作用」の中でも、FIR-SAP155 の相互作用の解析から癌を治療とする試みは、独創性(新規性)が高い成果である。

(3) Tandem Mass Tag(TMT)スペクトロメトリー解析の結果、PKM2 の発現がマウスのリンパ腫では正常マウスの胸腺に比べて約 2 倍発現増大していた。PKM2 mRNA の qRT-PCR。FIR<sup>+/-</sup> P53<sup>-/-</sup> マウスの胸腺リンパ腫 (N=5) では FIR<sup>+/+</sup> P53<sup>+/+</sup> マウスの胸腺リンパ腫 (N=2) と比較して PKM2 mRNA が約 2.2 倍であった。このことから、Tandem Mass Tag(TMT)スペクトロメトリー解析と合わせて、マウス胸腺リンパ腫では PKM2 は転写レベルで発現増大していることが示唆された。さらに FIR<sup>+/-</sup> P53<sup>-/-</sup> マウスの胸腺リンパ腫 (N=5) では FIR<sup>+/+</sup> P53<sup>-/-</sup> マウスの胸腺リンパ腫 (N=5) と比較して PKM2 mRNA が 40%増大していた。このことから、FIR haploinsufficiency はマウス胸腺リンパ腫の PKM2 の発現増大に寄与していることが強く示唆された。

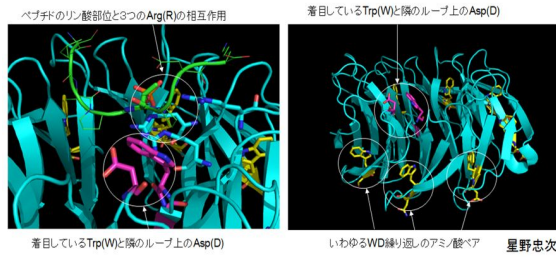
(4) 結果からの考察：マウスモデルにおける PKM2 の発現増大 (転写レベル、タンパク質レベル) の理由は FIR haploinsufficiency (FIR<sup>+/-</sup>) に起因する c-myc 遺伝子の発現増大によるのか、他の要因によるのか。例えば FIR のスプライシングや相互作用するタンパク質が関与しているのか。ヒト臨床サンプル (T-ALL を含む白血病的サンプル) で今回のマウスの結果を検証する予定である。



これまでの論文報告 (FIR, FIR $\Delta$ exon2 と相互作用するタンパク質候補) や今回の TMT 解析により、PKM2 の発現増大に關するタンパク質群を table や Figure に整理して、論文投稿中である。

(5) FBW7 のプロペラ・ポケットには FIR と相互作用可能な WD 配列が存在することを FBW7 の 3 次元立体構造解析から明らかにした。

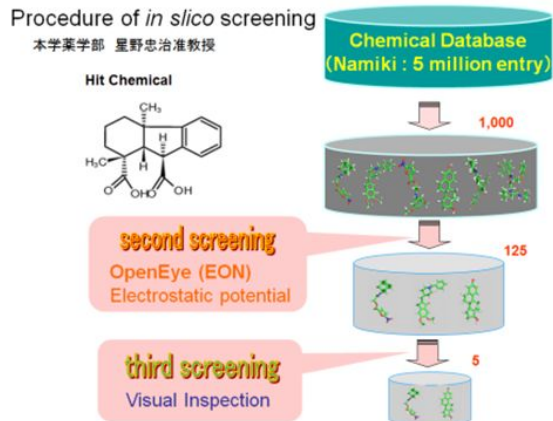
#### Fbw7の表面WとDのアミノ酸の組合わせの位置



Fbw7は特徴的なリン酸化部位(CPD配列)を持つ基質のみと結合してポリユビキチン化する。しかしCPD配列を持たないタンパク質(FIR)も基質になるのではないか？

FBW7 の 3 次元立体構造解析の結果より、FBW7 のユビキチン化分解タンパク質結合部位 (degron pocket) には、WD 類似の配列が存在することが確認された。今後、同部位と FIR などの直接的な相互作用の可能性を調べる予定である。

(6) FIR (FIR $\Delta$ exon2) に結合する低分子化合物の同定とそれらの生理活性を調べた。我々はこれまでの研究 (理化学研究所長田裕之研



究室との共同研究)により、FIR (FIR $\Delta$ exon2) に結合する低分子化合物を 2 万種類以上の化合物バンクの中からスクリーニングした。

本研究ではそれらの化合物の中から人工合成し易い化合物をデザインして、種々の生理活性 (細胞増殖抑制、細胞死誘導、細胞周期停止) などを調べた。FIR-SAP155 の相互作用阻害による癌治療。我々は FIR-SAP155 の相互作用を **低分子化合物や抗体** 阻害することにより、FIR と Sap155 の本来の機能が回復して癌治療に応用可能であると考えられる。同時に本研究で FIR と FBW7 の相互作用が証

明できれば、FIR の SAP155 結合部位と FIR と FBW7 の相互作用部位は同じであると考えられるため、FIR-SAP155 の相互作用を阻害する低分子物質あるいは抗体を癌治療薬候補として検討した。

(7) 我々の研究成果および他の研究者の論文報告から、「**T-ALL の発症には (シグナル伝達の如何によらず) 最終的には c-Myc の発現増大と p53 の機能喪失の 2 つが必要十分**」である可能性が示唆された。本研究では我々の樹立した動物モデルを用いて、白血病細胞をフローサイトメトリーによりソーティング (選別) して個々の腫瘍細胞と非腫瘍細胞の正常を詳細に検討した。さらに動物モデル、あるいはヒト臨床サンプル (末梢血) を用いて、すでに我々の研究室で確立されたプロテオミクス解析により白血病の診断や治療に役立つ分子を同定して論文投稿中である。本研究の成果は今後の臨床検査 (白血病の診断) や治療にも役立つと考えられる。すなわち FIR あるいは FIR $\Delta$ exon2 に結合する低分子化合物の生理活性を詳細に調べることにより、抗癌剤開発の有効なスクリーニング法になると考えられる。本研究は本邦発の医薬品が極めて少ないという現状を打破する一助になる可能性が高い。千葉大学医学部附属病院は医療法上の臨床研究中核病院の認定を受けている。本研究の成果を受けて、今後は医師主導の臨床研究を積極的にサポートしていきたい。

## 5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 21 件)

- Ahmadloo S, Nakaoka H, Hayano T, Hosomichi K, You H, Utsuno E, Sangai T, Nishimura M, Matsushita K, Hata A, Nomura F, Inoue I. Rapid and cost-effective high-throughput sequencing for identification of germline mutations of BRCA1 and BRCA2. *J Hum Genet.* 2017 Feb 9. doi: 10.1038/jhg.2017.5. [Epub ahead of print] (査読有)
- Beppu M, Sawai S, Misawa S, Mori M, Ito S, Sogawa K, Nishimura M, Matsushita K, Nomura F, Kuwabara S. Serum cytokine and chemokine profiles in patients with juvenile muscular atrophy of distal upper extremity (Hirayama disease). *J Neuroimmunol.* 2017 Jan 15;302:20-22. doi: 10.1016/j.jneuroim.2016.11.011. (査読有)
- Hoshino I, Nagata M, Takiguchi N, Nabeya Y, Ikeda A, Yokoi S, Kuwajima A, Tagawa M, Matsushita K, Satoshi Y, Hideaki S. A panel of autoantibodies against multiple tumor-associated antigens for detecting gastric cancer. *Cancer Sci.* 2017 Jan 8. doi: 10.1111/cas.13158. [Epub ahead of print] (査読有)
- Kobayashi S, Hoshino T, Hiwasa T, Satoh M, Rahmutulla B, Tsuchida S, Komukai Y, Tanaka T, Matsubara H, Shimada H, Nomura F, Matsushita K. Anti-FIRs (PUF60) auto-antibodies are detected in the sera of early-stage colon cancer patients. *Oncotarget.* 2016 Dec 13;7(50):82493-82503. doi: 10.18632/oncotarget.12696. (査読有).
- Satoh M, Ishige T, Ogawa S, Nishimura M, Matsushita K, Higashi T, Nomura F. Development and validation of the simultaneous measurement of four vitamin D metabolites in serum by LC-MS/MS for clinical laboratory applications. *Anal Bioanal Chem.* 2016 Nov 408(27):7617-7627. Epub 2016 Aug 15, doi:10.1007/s00216-016-9821-4 (査読有).
- Takane K, Matsusaka K, Ota S, Fukuyo M, Yue Y, Nishimura M, Sakai E, Matsushita K, Miyachi H, Aburatani H, Nakatani Y, Takayama T, Matsubara H, Akagi K, Kaneda A. Two subtypes of colorectal tumor with distinct molecular features in familial adenomatous polyposis. *Oncotarget.* 2016 Aug 22. doi: 10.18632/oncotarget.11510. [Epub ahead of print] (査読有).
- Ishige T, Itoga S, Matsushita K, Nomura F. Locked nucleic acid probe enhances Sanger sequencing sensitivity and improves diagnostic accuracy of high-resolution melting-based KRAS mutational analysis. *Clin Chim Acta.* 2016 Apr 9. pii: S0009-8981(16)30130-9. doi: 10.1016/j.cca.2016.04.005. (査読有).
- Ishige T, Nishimura M, Satoh M, Fujimoto M, Fukuyo M, Semba T, Kado S, Tsuchida S, Sawai S, Matsushita K, Togawa A, Matsubara H, Kaneda A, Nomura F. Combined secretomics and transcriptomics revealed cancer-derived GDF15 is involved in diffuse-type gastric cancer progression and fibroblast activation. *Scientific Reports* 2016 Feb 19;6:21681. doi: 10.1038/srep21681 (査読有).
- Segawa S, Nishimura M, Sogawa K, Sachio T, Murata S, Watanbe M, Matsushita K, Kamei K, Nomura F. Identification of Nocardia species using matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry. *Clinical Proteomics* 2015;12:6-14. (査読有).
- Suzuki Y, Matsushita K, Seimiya M, Yoshida T, Sawabe Y, Ogawa M, Nomura F. Sex dependent analysis of estimated glomerular filtration rate by serum creatinine or standardized cystatin C in Japanese patients with Graves' disease. *Data in Brief.* 2015. Nov 24;5:1092-5. doi: 10.1016/j.dib.2015.11.023. eCollection 2015 Dec. (査読有).

11. Suzuki Y, Matsushita K, Seimiya M, Yoshida T, Sawabe Y, Ogawa M, Nomura F. Paradoxical effects of thyroid function on glomerular filtration rate estimated from serum creatinine or standardized cystatin C in patients with Japanese Graves' disease. **Clinica Chimica Acta**, 2015. Oct 20. pii: S0009-8981(15)30021-8. doi: 10.1016/j.cca.2015.10.018. [Epub ahead of print] PMID:26499253 (査読有).
  12. Kano M, Matsushita K, Rahmutulla B, Yamada S, Shimada H, Kubo S, Hiwasa T, Matsubara H, Nomura F. Replication-defective adenovirus encoding FBP-interacting repressor, FIR, enhanced the anti-tumor effect of carbon ion irradiation in xenografted esophageal cancer model. **Gene Therapy** 2016 Jan;23(1):50-6. doi: 10.1038/gt.2015.84. Epub 2015 Aug 4. (査読有).
  13. Takatani R, Minagawa M, Molinaro A, Kinoshita K, Takatani T, Kazukawa I, Kashimada K, Sato K, Matsushita K, Nomura F, Shimojo N, Jüppner H. Similar frequency of paternal uniparental disomy involving chromosome 20q (patUPD20q) in Japanese and Caucasian patients affected by sporadic pseudohypoparathyroidism type 1b (sporPHP1B). **Bone** 2015. May 19;79:15-20 (査読有).
  14. Oshima Y, Shimada H, Yajima S, Nanami T, Matsushita K, Nomura F, Kainuma O, Takiguchi N, Soda H, Ueda K, Iizasa T, Yamamoto N, Yamamoto H, Nagata M, Yokoi S, Tagawa M, Ohtsuka S, Kuwajima A, Murakami A, Kaneko H. NY-ESO-1 autoantibody as a tumor-specific biomarker for esophageal cancer: Screening in 1969 patients with various cancers. **J Gastroenterol**. 2016 Jan;51(1):30-4. doi: 10.1007/s00535-015-1078-8. Epub 2015 Apr 24 (査読有).
  15. Shimada H, Ito M, Kagaya A, Shiratori T, Kuboshima M, Suzuki M, Matsubara H, Ochiai T, Matsushita K, Nomura F, Nabeya Y, Wu M, Tanaka N, Takiguchi M and Hiwasa T. Serum antibody levels against cyclin L2 are a tumor marker specific for esophageal squamous cell carcinoma. **Journal of Cancer Science & Therapy** 2015; 7:60-66. (査読有).
  16. Mizokami D, Araki K, Tanaka N, Suzuki H, Tomifuji M, Yamashita T, Ueda Y, Shimada H, Matsushita K, Shiotani A. Tacrolimus prevents laryngotracheal stenosis in an acute injury rat model. **The Laryngoscope** 2015. Feb 3. doi: 10.1002/lary.25178. [Epub ahead of print] (査読有).
  17. Ikeda K, Ichihara K, Hashiguchi T, Hidaka Y, Kang D, Maekawa M, Matsumoto H, Matsushita K, Okubo S, Tsuchiya T, Furuta K. Evaluation of various conditions for storing specimens for laboratory testing. **Biopreservation and Biobanking**. 2015;13:1-10. (査読有).
  18. Matsushita K, Kitamura K, Rahmutulla B, Tanaka N, Ishige T, Satoh M, Hoshino T, Miyagi S, Mori T, Itoga S, Shimada H, Tomonaga T, Kito M, Nakajima-Takagi Y, Kubo S, Nakaseko C, Hatano M, Miki T, Matsuo M, Fukuyo M, Kaneda A, Iwama A and Nomura F. Haploinsufficiency of the c-myc transcriptional repressor FIR, as a dominant negative-alternative splicing model, promoted p53- dependent T-cell acute lymphoblastic leukemia progression by activating Notch1. **Oncotarget**. 2015;6:5102-17(査読有).
  19. Mizokami D, Araki K, Tanaka N, Suzuki H, Tomifuji M, Yamashita T, Ueda Y, Shimada H, Matsushita K, Shiotani A. Gene therapy of c-myc suppressor FUSE-binding protein-interacting repressor by Sendai virus delivery prevents tracheal stenosis. **PLoS One**. 2015;10:e0116279. (査読有).
  20. Tanaka N, Araki K, Mizokami D, Miyagawa Y, Yamashita T, Tomifuji M, Ueda Y, Inoue M, Hasegawa M, Matsushita K, Nomura F, Shimada H, Shiotani A. Sendai virus-mediated c-myc suppressor far-upstream element binding protein interacting repressor gene transfer suppresses head and neck squamous cell carcinoma. **Gene Therapy** 2015; 22:297-304 (査読有).
  21. Seimiya M, Suzuki Y, Yoshida T, Sawabe Y, Matsushita K, and Nomura F. The abnormal reaction data-detecting function of the automated biochemical analyzer was useful to prevent erroneous total-bilirubin measurement and to identify monoclonal proteins. **Clinica Chimica Acta** . 2015;441:44-6. (査読有).
- [学会発表](計10件)
1. 松下一之, 石毛崇之, 糸賀 栄, 西村 基, 北村浩一, 松原久裕, 宇津野恵美, 内垣洋祐, 澤部祐司, 野村文夫. 体細胞変異検査としての Lynch 症候群スクリーニングにおける MSI (microsatellite instability) 検査の有用性と課題について. 第23回 日本遺伝子診療学会大会 シンポジウム5 体細胞検査 2016年10月8日 イイノホール&カンファレンスセンター(東京都・千代田区)
  2. 小林宗平, 松下一之, 西村 基, 日和佐隆樹. 新規腫瘍マーカーと術後モニタリングマーカー候補としての消化器癌患者血清における抗 FIRs 自己抗体の検出. 第36回日本分子腫瘍マーカー研究会 2016年10月5日(水) パシフィコ横浜会議センター3階 (神奈川県・横浜市)
  3. 松下一之, 糸賀 栄, 石毛崇之, 北村浩一, 西村 基, 姚 躍, 別府美奈子, 内垣洋祐,

- 宇津野恵美、野村文夫、宮内英聡、松原久裕、澤部祐司。qPCR-HRM 法および NGS により同定した Adenomatous Polyposis Coli 遺伝子 Exon8 欠失による家族性大腸腺腫症 (FAP) 症例—遺伝学的検査による先制医療・発症前診断—日本臨床検査自動化学会第 48 回大会 2016 年 9 月 23 日 パシフィコ横浜会議センター3 階 (神奈川県・横浜市)
4. 松下一之、石毛崇之、糸賀 栄、西村基、松原久裕、野村文夫、澤部祐司。リンチ症候群のユニバーサルスクリーニングとしての MSI (microsatellite instability) 検査と地域ネットワーク形成について。第 63 回日本臨床検査医学会学術集会 2016 年 9 月 2 日 神戸国際会議場 5 階 (兵庫県・神戸市)
  5. 松下一之、石毛崇之、糸賀 栄、大平学、宮内英聡、太田 聡、中谷行雄、野村文夫、松原久裕。Lynch 症候群のスクリーニングのための千葉大学病院における MSI (microsatellite instability) 検査の現況について。第 25 回日本癌病態治療研究会 2016 年 6 月 8 日 三井ガーデンホテル千葉 (千葉県・千葉市)
  6. 松下一之、糸賀 栄、西村 基、宇津野恵美、石毛崇之、内垣洋祐、別府美奈子、宮内英聡、松原久裕。Lynch 症候群の診療における MSI (microsatellite instability) 検査の意義と遺伝カウンセリング・地域ネットワークの連携について。第 22 回日本家族性腫瘍学会 2016 年 6 月 3 日 ひめぎんホール (愛媛県・松山市)
  7. 松下一之。クリニカルシーケンス導入と千葉大クリニカルバイオバンクの紹介 (品質標準化とキャンサーパネル実用化への課題) 千葉県がんセンター臨床研究総合シンポジウム 2015 年 12 月 5 日 千葉県がんセンター (千葉県・千葉市)
  8. 松下一之。「強み・特色のある大学病院検査部創りに向けての取り組み」先端的医療について。第 62 回全国国立大学法人病院検査部会議 2015 年 6 月 11 日 J R クレメントホテル高松 (香川県・高松市)
  9. 松下一之。バイオバンク活用に向けた生体試料品質を考える国際標準化の動きと将来に向けての日本の取り組み「アカデミアからみた保存された生体試料品質の評価法と重要性」第 2 回 J M A C サテライト国際シンポジウム 2015 年 1 月 8 日 T K P 東京駅前カンファレンスホール (東京都・中央区)

〔図書〕

松下一之、西村 基、澤部祐司、糸賀 栄、清宮正徳、土田祥央、野村文夫。臨床検体の産学官の利活用を目指した千葉大学クリニカルバイオバンク・データベース構築の試み。臨床病理 (0047-1860) 63 巻補冊 Page231(2015.10)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1 件)

名称：芳香環含有化合物並びに癌の予防剤および / または治療剤  
 発明者：松下一之他  
 権利者：千葉大学  
 種類：特許  
 番号：特願 2014-110822  
 出願年月日：平成 26 年 5 月 29 日  
 国内外の別： 国内

○取得状況 (計 1 件)

名称：癌の予防剤および / または治療剤  
 発明者：松下一之他  
 権利者：千葉大学  
 種類：特許  
 番号：特許第 6057408 号  
 取得年月日：平成 28 年 12 月 16 日  
 国内外の別： 国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.ho.chiba-u.ac.jp/section/kensa/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松下一之 (MATSUSHITA, Kazuyuki)  
 千葉大学・医学部附属病院・准教授  
 研究者番号：9 0 3 4 4 9 9 4

(2) 研究分担者

野村文夫 (NOMURA, Fumio)  
 千葉大学・医学部附属病院・特任教授  
 研究者番号：8 0 1 6 4 7 3 9

星野忠治 (HOSHINO, Tyuji)

千葉大学・大学院薬学研究院・准教授  
 研究者番号：9 0 2 5 7 2 2 0