

## 平成 26 年度科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）交付申請書

平成 26 年 4 月 11 日

独立行政法人  
日本学術振興会理事長 殿

所属研究機関の本部の 所在地及び名称	〒108-8641 東京都港区白金5-9-1		
	名称 北里大学		
所属研究機関の長の 職名・氏名	職名 学長	氏名 岡安 勲	
研究代表者の部局名（番号）・ 職名（職番号）・研究者番号	部局番号： 901 部局名 北里大学メディカルセンタ ー	職番号： 28 職名 助教	研究者番号：  40306600
	フリガナ フタワタリ ノブエ		
研究代表者の氏名	二渡 信江		

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）（挑戦的萌芽研究）について、  
次のとおり交付を申請します。なお、交付された助成金は、交付条件に従い適正に使用します。

研究課題名

新規癌関連抗原KK-LC-1の発現機序及び免疫動態解析

補助事業期間

平成 26 年度 ～ 平成 28 年度

助成金額  
（交付予定額）

直接経費合計①		間接経費合計②		直接経費と間接経費の合計（①+②）		
2,900,000 円		870,000 円		3,770,000 円		
年度別・費目別 内訳	直接経費（円）					間接経費 （円）
	物品費	旅費	人件費・謝金	その他	計	
平成 26 年度	1,500,000	100,000	50,000	50,000	1,700,000	510,000
平成 27 年度	500,000	100,000	50,000	50,000	700,000	210,000
平成 28 年度	300,000	100,000	50,000	50,000	500,000	150,000
平成 29 年度	0	0	0	0	0	0
平成 30 年度	0	0	0	0	0	0
合計	2,300,000	300,000	150,000	150,000	2,900,000	870,000

主要な物品の内訳（1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの）

品名	仕様 （製造会社名・型）	数量	単価 （円）	金額 （円）	納入予定時期
PS-nano100	極微量分光光度計（BMS・PS-nano 100）	1	1,200,000	1,200,000	平成 26 年 7 月
					平成 年 月
					平成 年 月
					平成 年 月
					平成 年 月
					平成 年 月
					平成 年 月
					平成 年 月
					平成 年 月

キーワード① 癌	② 外科	③	④	⑤
機関番号 32607	研究種目 挑戦的萌芽研究	課題番号 26670609		

経費管理担当者・部局・職・氏名

部局・職  
北里大学メディカルセンタ  
ー・教務課  
氏名  
寺山 悦子

(1/4)

## 研究の目的

新規癌抗原Kita-kyushu lung cancer antigen-1 (KK-LC-1)は癌/精巢抗原様の発現パターンを呈しているが肺癌以外の組織癌における発現の報告はない。申請者らは胃癌におけるKK-LC-1の予備的検討を実施したところ、8割以上の高頻度発現を観察した。同発現頻度は本邦の胃癌患者の*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染率とほぼ同値であった。このことから申請者らは*H. pylori*感染がKK-LC-1の誘導体であるという仮説を立てた。本申請研究ではKK-LC-1がCTAsであることを証明し、その発現が*H. pylori*感染によって誘導されていることを明らかにする。最終的に、KK-LC-1に関するepigenetic alteration解析を行い、その発現機序について解明する。さらに、臨床癌におけるKK-LC-1の抗原としての有用性についても検討する。

## 平成26年度の研究実施計画

<胃癌および他組織癌患者由来の臨床癌組織等の試料の採取> (二渡、高橋、山崎) 本研究計画では、研究試料として胃癌患者由来の胃より癌部位および非癌部位の採取および同一患者血清の採取が必要である。試料の採取に関しては北里大学メディカルセンター所属の外科医、病理医および検査技師の協力を得て行う。本研究計画は倫理委員会からの承認を得ている(承認番号25-19)。手術前にインフォームドコンセントを行い、了承の得られた胃癌患者より術前血清、摘出胃の癌部位と正常部位の一部を採取する。採取した周辺の組織よりホルマリン固定パラフィン包埋ブロックを作製する。目標症例数を100例とする。また、他組織癌についても検討する。

<In vitroにおける胃上皮癌細胞株に対する*H. pylori*感染とそれに伴って誘導されるCTAの同定> (二渡、福山)

胃癌細胞株AGS、KATOIIIおよびMKN45に対して*H. pylori* 11637株をMOI 1~10で72時間感染させる。なお、感染成立の可否は顕鏡によるhummingbird phenotypeおよび細胞内の空泡にて確認する。感染が成立した細胞を回収し、total RNAを抽出し、cDNAを合成する。さらに、*H. pylori*感染前後におけるKK-LC-1の発現を定量RT-PCRにて解析する。

<KK-LC-1の発現機序解析> (福山) 前項にてKK-LC-1の発現誘導の認められた細胞株より、Limiting dilution法を用いてKK-LC-1発現派生株を樹立する。樹立した派生株におけるKK-LC-1の発現にはDNAのメチル化、ヒストンのメチル化・アセチル化およびmiRNAが関与している可能性がある。さらに、KK-LC-1はX染色体上に位置しており、染色体に座位する遺伝子の発現制御にはlong non-coding RNAが関与している。当該項目では、KK-LC-1自体のepigenetic alterationについて*H. pylori*感染前の細胞株と上記派生株との差を解析する。

## 平成27年度の研究実施計画

<胃癌および他組織癌患者由来の臨床癌組織等の試料の採取> (二渡、高橋、山崎) 平成26年度同様、胃癌より摘出胃の癌部位と正常部位の一部を採取する。採取した周辺の組織よりホルマリン固定パラフィン包埋ブロックを作製する。

<In vitroにおける胃上皮癌細胞株に対する*H. pylori*感染とそれに伴って誘導されるCTAの同定> (二渡、福山) *H. pylori*感染によりメチル化異常が優位に生じる遺伝子が*H. pylori*の直接的作用によるものか否かを検証するため、バイサルファイトシークエンス法により*H. pylori*感染によりメチル化が亢進される遺伝子のメチル化の定量を行う。CTAsは悪性形質獲得に伴って発現するため、発癌におけるドライバー遺伝子のepigenetic alterationとの連動が考えられるため、それらとの関連性についても解析する。

<臨床胃癌組織における*H. pylori*感染とKK-LC-1発現との関連性> (二渡、福山) 胃癌患者血清を用いて、ELISA法により*H. pylori*に対する血中抗体価を測定し、*H. pylori*感染の指標とし、KK-LC-1の発現が*H. pylori*感染と相関があるか否かを検討する。

<Field for cancerization状態におけるKK-LC-1の発現解析> (二渡、福山、山崎) 当該項目ではField for cancerization状態の組織におけるKK-LC-1の発現を胃癌患者の胃の正常部位および健常人の胃より生検にて採取した試料で解析する。また、胃癌患者、健常人共に*H. pylori*感染の有無と正常胃組織における遺伝子のメチル化解析を行い、KK-LC-1発現との関連性を検討する。なお、胃癌患者由来の正常組織については、作製したブロックを用いて病理組織学的に腫瘍細胞が混在していないこと、*H. pylori*が局在しているか否かを確認する。また、炎症との関連性についてもTNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、iNOSの発現にて確認する。

## 平成 28 年度の研究実施計画

<胃癌および他組織癌患者由来の臨床癌組織等の試料の採取> (二渡、高橋、山崎) 平成26年度同様、胃癌及び他癌患者より摘出胃と他癌部位と正常部位の一部を採取する。採取した周辺の組織よりホルマリン固定パラフィン包埋ブロックを作製する。

<KK-LC-1の免疫原としての有用性および臨床胃癌成立における免疫抑制状態解析> (二渡、山崎)

KK-LC-1はHLA-B62拘束性に抗原性を有している(Fukuyama T. et al. Cancer Res. 2006. 66:4922)。100症例の胃癌患者のHLA serotypeを外注で検査する。(KK-LC-1発現, HLA-B62)を(+, +)、(+, &#8722;), (&#8722;, +)、(&#8722;, &#8722;)に群分けし、統計解析を実施し、(+, +)群の症例数が低値であるか否かを評価する。作製した胃癌組織のブロックを薄切し、腫瘍細胞におけるPD-L1、PD-L2の発現を免疫組織化学染色にて試験し、KK-LC-1の発現との関連性を検討する。また、蛍光抗体を用いた2重染色によりcagAがリンパ球内に存在し、リン酸化を受けていることを確認し、リンパ球に対するH. pyloriの作用の有無を評価する。cagAの結果が明瞭でなかった場合、KK-LC-1を認識するCTL clone H1に対して通常のcagAおよびリン酸化耐性cagAを遺伝子導入し、抗腫瘍活性の相違を試験する。

課題番号 2 6 6 7 0 6 0 9

※この別紙は、研究分担者がいる場合のみ作成・添付してください。

補助事業者	研究者番号	機関番号	部局番号	職番号	補助事業期間全体を通じた役割分担等	補助事業期間全体を通じた直接経費 (研究者別内訳) (円)
	氏名	所属研究機関・部局・職			(補助事業期間全体を通じた研究実施計画に対する分担 事項等を具体的に記入すること。)	
研究代表者	40306600	32607901	28		In vitroにおけるH. pylori感染とKK-LC-1の発現 解析胃癌および他組織癌患者由来の臨床癌組織等 の試料の採取	2,000,000
	二渡 信江	北里大学・北里大学メディカ ルセンター・助教				
研究分担者	10462251	32607901	24		In vitroにおける胃上皮癌細胞株に対するH. pylo ri感染とそれに伴って誘導されるCTAの同定	700,000
	福山 隆	北里大学・北里大学メディカ ルセンター・研究員				
研究分担者	20191273	32607601	27		Field for cancerization状態におけるKK-LC-1の 発現解析KK-LC-1の免疫原としての免疫抑制状態解 析	100,000
	山崎 等	北里大学・医学部・准教授				
研究分担者	80245406	32607601	22		胃癌および他組織癌患者由来の臨床癌組織等の試 料の採取	100,000
	高橋 禎人	北里大学・医学部・講師				
補助事業者合計 (小計)		4 名			直接経費合計 (小計)	2,900,000

2016 年 7 月 9 日

北里研究所  
北里大学メディカルセンタ研究センター  
福山 隆 様

公益財団法人 武田科学振興財団  
理事長 横山 巖  
(理事長印省略)

拝啓 時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

さて、先般ご応募いただきました貴殿のご研究が、選考の結果、弊財団 2016 年度「医学系研究奨励（がん領域・臨床）」（贈呈金額：200 万円）の贈呈対象に決定いたしました。

誠にありがとうございます。贈呈にあたりましての留意事項は、下記のとおりでございますので、よろしく願いいたします。また、この結果につきましては、ご推薦者にご連絡いただきますようお願い申し上げます。

敬具

#### 記

1. 研究助成金・奨励金の合同の贈呈式を 11 月 14 日（月）シェラトン都ホテル東京にて開催いたしますので、ご出席いただきますようお願いいたします（会場までの交通費は財団負担です）。  
贈呈式の開催予定時間は 11：30～15：00 です。詳細は 8 月末にご案内申し上げます。
2. 研究奨励金のお取り扱い・納付手続きについて：別紙「研究助成金・奨励金について」をご参照願います。
3. 本年度の全贈呈対象者のご氏名、ご所属、研究テーマ等を、また研究結果（公表論文のみ）を、当財団のホームページ等にて公開させていただきます（ご所属・職位は申請時のもの）。
4. ご所属が変更された場合は、速やかに当方までご連絡ください（出来るだけ E メールにてお願いいたします）。

《参考》2016 年度 応募件数 63 件、贈呈件数 28 件

#### ※継続助成（予定）

2016 年度に採択された研究対象のなかで 2018 年 3 月または 2019 年 3 月時点までに成果として評価でき、さらなる発展が期待できる研究に関しては「2018 年度医学系研究奨励継続助成」または「2019 年度医学系研究奨励継続助成」として公募し、審査のうえ継続助成金を贈呈する予定です。ただし応募は 1 回のみです。

詳細につきましては 2018 年 1 月または 2019 年 1 月に財団ホームページに掲載する予定です。

以上

<本件についての問い合わせ>

〒541-0045 大阪府中央区道修町 2-3-6

公益財団法人 武田科学振興財団 研究助成事務局 村田 旭、三上 百合子

Tel (06)6233-6103 Fax (06)6233-6112 E-mail: info@takeda-sci.or.jp

# 研究助成金・奨励金について

当財団の研究助成金・奨励金のお取り扱いならびにご研究の報告のお願い等につきましては、以下のとおりですので、ご確認ください。

## 【研究助成金・奨励金のお取り扱い】

- (1) 研究助成金・奨励金の納付：  
貴所属機関所定の方法にて手続きさせていただきますので、納付方法について当事務局までご連絡願います。手続きが完了次第、順次納付いたします。助成金・奨励金は納付後からご使用が可能です。
- (2) 研究助成金・奨励金は採択対象研究に直接関係ある費用に限ってご使用ください。  
なお、助成金・奨励金の使用期限は特に定めておりませんが、下記の提出期限に研究報告・収支報告をご提出願います。
- (3) 本助成金・奨励金は、ご所属機関のルールに従ってご使用ください。

## 【ご報告（研究概要・収支報告書）】 当財団所轄省庁からの指示により提出をお願いしております

- (4) 収支報告書を 2019 年 5 月末までにご提出ください  
貴機関で管理される収支簿（予算差引簿等）の写しで結構です。  
なお、残金がおありの場合は 2019 年 3 月末時点での収支報告書を中間報告として 2019 年 5 月末までにご提出ください。  
研究終了時に改めて最終の収支報告書をご提出願います。
- (5) 研究結果（論文等）を 2019 年 5 月末までにご提出ください。  
① 研究途中の場合は A 4 用紙 2 ～ 3 枚程度の経過概要（書式自由）をご提出ください。  
② 研究経過概要は公開いたしません、論文は、研究助成対象者公表文献一覧として、「タイトル・掲載誌名等」を当財団ホームページに掲載させていただきます。

ご提出方法は郵送・E メールに添付のいずれかで結構です

- (6) 成果を論文等として発表された場合：別刷を当財団宛に送付願います。  
また、当財団からの援助を受けた旨の記載をお願いいたします。  
(英名：Takeda Science Foundation)  
※謝辞のあるもののみ、研究報告書の代替として承ります。

## 【送付先および連絡先】

〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-3-6

公益財団法人 武田科学振興財団 研究助成事務局

TEL: (06) 6233-6103 FAX: (06) 6233-6112 E-mail: info@takeda-sci.or.jp

本資料は助成金・奨励金の残金が 0 円となるまでお手元に保管願います。

平成 27 年 4 月 17 日

北里大学メディカルセンター  
上級研究員 福 山 隆 殿

北里大学  
学長 小 林 弘 祐  
(公印省略)

平成 27 年度（第 28 期）北里大学学術奨励研究計画に係る選考結果について（通知）

貴殿から申請のありました研究計画については、北里大学学術奨励研究審査委員会（平成 27 年 2 月 16 日開催）の選考結果に基づき、北里大学学部長会（平成 27 年 3 月 6 日開催）において慎重審議の結果、平成 27 年度助成対象研究として採択されましたので通知いたします。

ご参考までに委員会における審査概評をお知らせいたします。

なお、助成金の使用等につきましては、所属部門事務室にお問い合わせください。

【研究課題名】

新規癌/精巢抗原 KK-LC-1 を標的とした胃癌診断における非/低侵襲診断の可能性の証明

【助成金額】

3 4 2 千円

【審査概評】

- ◆複数年度（H27-30）にわたる計画になっている。
- ◆癌/精巢抗原KK-LC-1を胃癌の診断に用いる研究。
- ◆新たな胃がん診断の標的分子の解析から始めるという優れたアプローチ。
- ◆良と評価可能。

以上

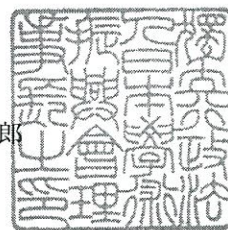
平成29年度科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）（若手研究（B））  
交付決定通知書

福山 隆 殿

さきに交付申請のありました平成29年度科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）（若手研究（B））につきましては、独立行政法人日本学術振興会科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）取扱要領（平成23年独立行政法人日本学術振興会規程第19号。以下「取扱要領」という。）第11条第2項の規定により、下記のとおり交付することに決定しましたので、同取扱要領第11条第4項の規定により通知します。

平成29年6月23日

独立行政法人日本学術振興会  
理事長 安 西 祐 一 郎



（印影印刷）

記

- 1 助成金の交付の対象となる事業及びその内容は、交付申請書（課題番号：17K16578）に記載のとおりとする。
- 2 助成金の交付決定額は、

直接経費 3,100,000円  
間接経費 930,000円  
合計 金 4,030,000円とする。
- 3 間接経費は、研究機関の管理等に必要な経費として、研究機関において執行するものとする。
- 4 助成金の確定額は、補助事業に要した経費と助成金の交付決定額とのいずれか低い額とする。
- 5 交付条件は、別紙のとおりとする。
- 6 この交付決定に対し不服があるときは、取扱要領第12条第1項の規定に基づき、平成29年6月30日までに、申請の取下げをすることができる。



学振助一第123号

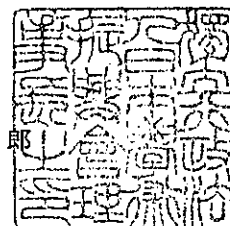
平成24年度科学研究費助成事業（科学研究費補助金）確定通知書

福山 隆 殿

平成24年度科学研究費助成事業（科学研究費補助金）（若手研究（B））については、独立行政法人日本学術振興会科学研究費助成事業（科学研究費補助金）取扱要領第15条の規定により、下記のとおり額を確定します。

平成25年8月30日

独立行政法人日本学術振興会  
理事長 安 西 祐 一



（印影印刷）

記

1 課 題 番 号	2 1 7 0 0 5 1 0
2 確 定 額	金 5 2 0 , 0 0 0 円
うち（直接経費	4 0 0 , 0 0 0 円）
（間接経費	1 2 0 , 0 0 0 円）

平成23年度科学研究費助成事業（科学研究費補助金（若手研究（B）））  
交付決定通知書

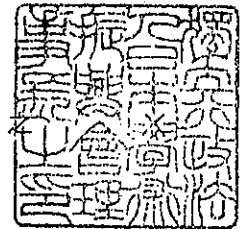
北里大学  
福山 隆 殿

さきに交付申請のありました平成23年度科学研究費助成事業（科学研究費補助金（若手研究（B）））につきましては、独立行政法人日本学術振興会科学研究費助成事業（科学研究費補助金）取扱要領（平成15年独立行政法人日本学術振興会規程第17号。以下「取扱要領」という。）第11条第2項の規定により、下記のとおり交付することに決定しましたので、同取扱要領第11条第4項の規定により通知します。

平成23年6月30日

独立行政法人日本学術振興会

理事長 小 野 元



記

- 1 補助金の交付の対象となる事業及びその内容は、交付申請書（課題番号：21700510）に記載のとおりとする。
- 2 補助金の交付決定額は、金520,000円とする。  
うち（直接経費400,000円）  
（間接経費120,000円）  
ただし、平成23年3月11日に発生した東日本大震災により甚大な被害が生じたことから緊急に財源確保が求められる可能性があり、今後の状況によっては交付額の減額変更を行う可能性がある。この場合、本年度交付する補助金の額は上記の額にかかわらず減額されることとなるため、当面、補助金の慎重な執行に留意すること。
- 3 補助金の確定額は、補助事業に要した経費と補助金の交付決定額とのいずれか低い額とする。
- 4 補助条件は、別紙のとおりとする。
- 5 この交付決定に対し不服がある場合における取扱要領第12条第1項の規定による申請の取下げをすることができる期限は、平成23年7月13日とする。

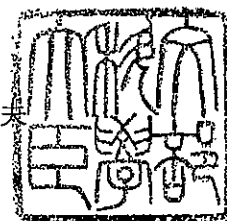
平成 22 年度科学研究費補助金（若手研究（B））  
交付決定通知書

福山 隆

さきに交付申請のあった平成 22 年度科学研究費補助金（若手研究（B））については、補助金等に係る予算の執行の適正化に関する法律（昭和 30 年法律第 179 号。以下「適正化法」という。）第 6 条第 1 項の規定により、下記のとおり交付することに決定しましたので、同法第 8 条の規定により通知します。

平成 22 年 6 月 22 日

文部科学大臣 川 端 達 夫



（印影印刷）

記

- 1 補助金の交付の対象となる事業、その目的及び内容並びに経費の配分（直接経費の使用内訳）は、交付申請書（課題番号： 21700510 ）に記載されたとおりとする。
- 2 交付する補助金の額は、金 650,000 円とする。  
うち（直接経費 500,000 円）  
（間接経費 150,000 円）
- 3 補助金の額は、実績報告書の提出後、補助事業に要した経費と補助金の交付額のいずれか低い額により確定する。
- 4 補助条件は、別紙のとおりとする。
- 5 この交付決定（別紙の補助条件を含む）に不服があるときは、適正化法第 9 条第 1 項の規定に基づき、平成 22 年 7 月 1 日までに、申請の取下げをすることができる。

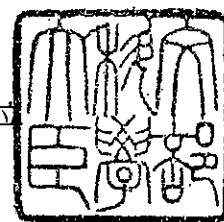
平成 21 年度科学研究費補助金（若手研究（B））  
交付決定通知書

福山 隆

さきに交付申請のあった平成 21 年度科学研究費補助金（若手研究（B））については、補助金等に係る予算の執行の適正化に関する法律（昭和 30 年法律第 179 号。以下「適正化法」という。）第 6 条第 1 項の規定により、下記のとおり交付することに決定しましたので、同法第 8 条の規定により通知します。

平成 21 年 6 月 9 日

文部科学大臣 塩 谷 立



（印影印刷）

記

- 1 補助金の交付の対象となる事業、その目的及び内容並びに経費の配分（直接経費の使用内訳）は、交付申請書（課題番号：21700510）に記載されたとおりとする。
- 2 交付する補助金の額は、金 3, 120, 000 円とする。  
うち（直接経費 2, 400, 000 円）  
（間接経費 720, 000 円）
- 3 補助金の額は、実績報告書の提出後、補助事業に要した経費と補助金の交付額のいずれか低い額により確定する。
- 4 補助条件は、別紙のとおりとする。
- 5 この交付決定（別紙の補助条件を含む）に不服があるときは、適正化法第 9 条第 1 項の規定に基づき、平成 21 年 6 月 16 日までに、申請の取下げをすることができる。

平成 25 年 5 月 14 日

外科

二渡 信江 様

研究委員会

委員長 小 林 憲 忠

平成 25 年度研究計画承認について

標記について、平成 25 年 4 月 10 日付研究委員会審議にて、倫理委員会承認をもって下記のとおり通知いたします。

記

1. 研究課題 (No.)

「胃癌における新規癌/精巣抗原 KK-LC-1 の発現と臨床及び病理学的因子との関連性についての検討」(H25-10)

2. 承認額

金 200,000 円

3. 承認日

平成 25 年度第 1 回倫理委員会 (平成 25 年 4 月 24 日付承認)

※平成 25 年第 1 回研究委員会 (平成 25 年 4 月 10 日審議)

4. 留意事項

- (1) 研究費は、原則として直接実験に使用する器具、消耗品、試薬および実験動物などの経費に限定いたします。
- (2) 研究費は一括してバイオメディカル・ラボで管理いたします。各研究者は研究委員会研究費に関わるすべての経費について、バイオメディカル・ラボまで事前に報告してください。
- (3) 実験器具、試薬等を業者に発注する場合は、必ずバイオメディカル・ラボを通して発注してください。個別に発注した場合は、研究費の支払いを致しません。
- (4) 不明な点、詳細につきましては、研究委員会事務局又はバイオメディカル・ラボの小林 (内線 6810) までご連絡ください。

以上

研究委員会事務局

小林真紀 (教務課)

E-mail : k-kyoumu@kitasato-u.ac.jp

内線 6076