

201438079A

81 薬夫科

厚生労働科学研究委託費

革新的がん医療実用化研究事業

「膵癌症例の術後転移再発抑制を目差した慢性肝炎治療薬3-オキシゲ
ルミルプロピオン酸重合体を用いた臨床治験に関する研究」

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 中山 敬一

平成27年(2015)年3月

様式第 18

本報告書は、厚生労働省の平成26年度厚生労働科学研究委託事業（革新的がん医療実用化研究事業）による委託業務として、国立大学法人九州大学 総長 久保 千春 代理人 産学官連携本部長 若山 正人が実施した平成26年度「膵癌症例の術後転移再発抑制を目差した慢性肝炎治療薬3-オキシゲルミルプロピオン酸重合体を用いた臨床治験に関する研究」の成果を取りまとめたものです。

目 次

I. 委託業務成果報告（総括）	
膵癌症例の術後転移再発抑制を目差した慢性肝炎治療薬 3-オキシゲルミルプロピオン酸重合体を用いた臨床治験に関する研究 中山 敬一	----- 1
II. 委託業務成果報告（業務項目）	
1. 動物モデルによる膵癌進展・転移抑制効果の検討に関する研究 中山敬一	----- 6
2. 3-オキシゲルミルプロピオン酸重合体による癌転移抑制効果に関する 臨床研究 三森功士	----- 10
3. 固形がんの再発転移においてコンパニオン診断マーカーとなる CCL2 に関する研究 森 正樹	----- 13
III. 学会等発表実績	----- 15
IV. 研究成果の刊行物・別刷	----- 19

膵癌症例の術後転移再発抑制を目差した慢性肝炎治療薬
3-オキシゲルミルプロピオン酸重合体を用いた臨床治験に関する研究

業務主任者 中山 敬一 九州大学生体防御医学研究所 主幹教授

研究要旨

膵癌は現在のところ有効な治療アームはなく治療法の開発が希求されている。膵臓癌は浸潤・転移能が非常に高く、また他の癌と比較して癌間質が豊富であることから、癌間質相互作用を標的とした転移抑制剤は、膵臓癌の進行を抑制する戦略として期待される。Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)/CCL2 は癌間質相互作用に働く分子の1つであり、癌細胞の浸潤・血管新生・転移を促進する。われわれは癌転移モデルマウスを作製し、MCP-1 の抑制が強力に癌転移を阻害することを発見した。本申請課題の対象薬剤である3-オキシゲルミルプロピオン酸重合体（商品名：セロシオン）はMCP-1 に対し拮抗作用を持ち、現在は慢性肝炎の治療薬として使用されているが、実際に癌転移モデルマウスに投与したところ、3-オキシゲルミルプロピオン酸重合体には強い癌転移抑制作用があることが判明した。そこで本研究では、膵癌に対する3-オキシゲルミルプロピオン酸重合体の抗腫瘍効果あるいは承認済み薬剤との併用による上乗せ効果、さらにMCP-1 を治療標的とした新たな分子標的療法の確立をめざす。

併せて、前臨床試験を終えて有効性を確認した乳癌症例での安全性試験への準備、さらにすでに血液サンプルを集積した大腸癌症例におけるコンパニオン診断マーカーとしての意義についても進捗を報告する。

①動物モデルによる膵癌進展・転移抑制効果の検討に関する研究

中山敬一・九州大学生体防御医学研究所・主幹教授

②3-オキシゲルミルプロピオン酸重合体による癌転移抑制効果に関する臨床研究

三森功士・九州大学病院別府病院外科・教授

③固形がんの再発転移においてコンパニオン診断マーカーとなるCCL2 に関する研究

森 正樹

大阪大学大学院消化器外科・教授

効な治療アームはなく治療法の開発が希求されている。膵臓癌は浸潤・転移能が非常に高く、また他の癌と比較して癌間質が豊富であることから、癌間質相互作用を標的とした転移抑制剤は、膵臓癌の進行を抑制する戦略として期待される。Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)/CCL2 は癌間質相互作用に働く分子の1つであり、癌細胞の浸潤・血管新生・転移を促進する。われわれは癌転移モデルマウスを作製し、MCP-1 の抑制が強力に癌転移を阻害することを発見した。本申請課題の対象薬剤である3-オキシゲルミルプロピオン酸重合体（商品名：セロシオン）はMCP-1 に対し拮抗作用を持ち、現在は慢性肝炎の治療薬として使用されているが、実際に癌転移モデルマウスに投与したところ、3-オキシゲルミルプロピオン酸重合体には強い癌転移抑制作用があることが判明した。そこ

A. 研究目的

①動物モデルによる膵癌進展・転移抑制効果の検討に関する研究：膵癌は現在のところ有

で本研究では、膵癌に対する 3-オキシゲルミルプロピオン酸重合体の抗腫瘍効果あるいは承認済み薬剤との併用による上乗せ効果、さらに MCP-1 を治療標的とした新たな分子標的療法の確立をめざす。

②3-オキシゲルミルプロピオン酸重合体による癌転移抑制効果に関する臨床研究：既以前臨床研究を終えている乳がんについて、臨床試験あるいは医師主導型治験を目指して鋭意準備中である。膵癌症例に用いるための準備として働いている。

③固形がんの再発転移においてコンパニオン診断マーカーとなる CCL2 に関する研究：さらに、膵癌症例において 3-オキシゲルミルプロピオン酸重合体を将来的に使用する際のコンパニオン診断マーカーとして CCL2 活性あるいは FBXW7 の有用性が期待されている。われわれは既に集積を終えている大腸癌 80 症例の経時的サンプルを用いて CCL2 の発現と術再発との関係について明らかにする。

B. 研究方法

①動物モデルによる膵癌進展・転移抑制効果の検討に関する研究：マウス膵癌細胞株 PANC02 に蛍光タンパク質 tdTomato をコードする遺伝子をトランスフェクションし、tdTomato 発現する株を樹立する。それを C57BL/6 マウス（野生型）または Mx1-Cre/Fbxw7(F/F) マウス（既に poly(I):poly(C) を注射して骨髄由来細胞における Fbxw7 遺伝子を破壊したマウス）の膵臓に同種同所移植し、主要臓器（主に肝臓）における重量測定、肉眼的検査、顕微鏡的検査、免疫蛍光抗体法検査、等を行い、転移率や転移巣の大きさを評価し、宿主側の Fbxw7 の有無（特に骨髄由来細胞における Fbxw7 の有無）が転移率や転移巣の増大に影響するかどうかを検討する。

②3-オキシゲルミルプロピオン酸重合体による癌転移抑制効果に関する臨床研究：対象疾患 トリプルネガティブ型の根治術可能乳がんにおいて、根治術後補助療法患者に対し

て投薬。被験者数：9~12 例（シングルアーム）を計画している。治験薬投与から 1 年間。試験終了後、同意を得られた患者に対して治験薬を投与し治験終了後 4 年間まで経過観察。

1) 安全性 ①主要評価項目：術後アジュバンド（抗がん剤）との併用投与における有害事象（身体所見、血算、血液生化学検査）。2) 有効性 ①主要評価項目：治験薬投与後 1 年間の最大対量 (MTD) 及び用量制限毒性 (DLT) をプライマリーエンドポイントとする。5 年間まで経過観察する。

③固形がんの再発転移においてコンパニオン診断マーカーとなる CCL2 に関する研究：大腸癌初回根治術を行った stage II、III、IV のうち、本研究に同意を得られた 80 例を対象とした。術前、術後 1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、1 年、2 年に CCL2 を測定し、臨床病理学的因子および臨床経過との関連について解析を行った。手術療法および術後補助化学療法、術後サーベイランスは大腸癌治療ガイドラインに沿って施行した

C. 研究結果

①動物モデルによる膵癌進展・転移抑制効果の検討に関する研究：マウス膵癌細胞株 PANC02 に蛍光タンパク質 tdTomato をコードする遺伝子をトランスフェクションし、tdTomato 発現する株を樹立した。C57BL/6 マウス（野生型）の膵臓にその細胞株 (5×10^5 個) を移植し、死亡するまでの時間を検討したところ、ほとんどのマウスは移植後 45~50 日で死亡することが明らかとなった。死亡個体を解剖してみると、肝臓に 1~数個の肉眼的な転移巣を認めた。また腹膜播種している個体も数例あったが、これは転移巣というよりも、移植時の人為ミスによって腹膜へ播種された可能性が高いと考えられた。

さらに C57BL/6 マウス（野生型）または Mx1-Cre/Fbxw7(F/F) マウス（既に poly(I):poly(C) を注射して骨髄由来細胞における Fbxw7 遺伝子を破壊したマウス）の膵臓に同種同所移植し、主要臓器（主に肝臓）

における重量測定、肉眼的検査、顕微鏡的検査、免疫蛍光抗体法検査、等を行い、転移率や転移巣の大きさを検討した。現在まで骨髄特異的 Fbxw7 コンディショナルノックアウトマウスの方が野生型マウスよりも転移数や転移巣のサイズが大きい傾向が認められているものの、有意差が出るまでには至っておらず、もう少しサンプル数を増やして統計的な有意差を検討する必要がある。

②3-オキシゲルミルプロピオン酸重合体による癌転移抑制効果に関する臨床研究：本治験計画については、平成 26 年 11 月 25 日に PMDA 薬事戦略相談（事前面談）を受けた結果を反映させ作成している。

③固形がんの再発転移においてコンパニオン診断マーカーとなる CCL2 に関する研究：CCL2 は術後 3 ヶ月まで緩やかに上昇し 6 ヶ月から陰転化していた。この推移は stage 毎でも同じであったが、再発 6 例で、再発確認時まで上昇もしくは再上昇していた。

D. 考察

①動物モデルによる膵癌進展・転移抑制効果の検討に関する研究：3-オキシゲルミルプロピオン酸重合体（商品名：セロシオン）は CCL2 の作用を抑制して転移を阻害するため、骨髄特異的 Fbxw7 コンディショナルノックアウトマウスにおいて転移能の差がないと 3-オキシゲルミルプロピオン酸重合体の効果は期待できない。既にわれわれはメラノーマ・肺癌・乳癌細胞株において骨髄特異的 Fbxw7 コンディショナルノックアウトマウスにおいて転移能の増大を認めているが、それらの評価系は主に肺転移であった。今回の主要な転移先臓器は解剖学的に肝臓であることが予想され、肺転移の結果がそのまま適応できるかどうかは不明である。つまり本研究は、用いた癌細胞の種類と標的転移臓器が従来の研究と異なっており、3-オキシゲルミルプロピオン酸重合体が多くのがんにおいて広く利用できるかどうかを問う重要な研究になると考えられる。

②3-オキシゲルミルプロピオン酸重合体による癌転移抑制効果に関する臨床研究：あくまで膵癌症例に対する試験にむけての予備的研究であるが、安全性、有用性が確認できれば、トリプルネガティブ乳癌の社会的ニーズは大きく、こちらを併せて有用な治験が得られることが期待される。

③固形がんの再発転移においてコンパニオン診断マーカーとなる CCL2 に関する研究：CCL2 の発現由来は宿主側であり、術後なんらかの理由で常に CCL2 が過剰に発現している状況下としては、すなわち、cancer niche が形成されようとしている状態が保たれている症例では高頻度に転移再発が生じていることが推察される。

E. 結論

本年度はマウスにおける膵癌同種同所移植系の確立と、その時間経過および対照と検討群（骨髄特異的 Fbxw7 コンディショナルノックアウトマウス）における転移能の比較を行った。野生型マウスに比較して骨髄特異的 Fbxw7 コンディショナルノックアウトマウスにおいて PANC02 の転移能の増加傾向は認められたが、統計的に有意な差は得られなかった。しかし、サンプル数を増やせば統計的な有意差が得られることが期待され、今後も同様の検討を続けている方針である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

初年度であるため、本研究課題の直接の成果はない。ここでは、本研究に関連した論文・学会発表を記載する。

G-1. 論文発表

1. Yumimoto, K., Akiyoshi, S., Ueo, H., Sagara, Y., Onoyama, I., Ueo, H., Ohno, S., Mori, M., Mimori, K. and Nakayama, K.I. F-box protein Fbxw7 inhibits cancer metastasis in a

- non-cell-autonomous manner. *J. Clin. Invest.* **in press** (2015).
2. Adachi, S., Homoto, M., Tanaka, R., Hioki, Y., Murakami, H., Suga, H., Matsumoto, M., Nakayama, K.I., Hatta, T., Iemura, S. and Natsume, T. ZFP36L1 and ZFP36L2 control LDLR mRNA stability via the ERK-RSK pathway. *Nucleic Acids Res.* **42**, 10037-10049 (2014).
 3. Yamauchi, T., Nishiyama, M., Moroishi, T., Yumimoto, K. and Nakayama, K.I. MDM2 mediates nonproteolytic polyubiquitylation of the DEAD-Box RNA helicase DDX24.
 4. Yugi, K., Kubota, H., Toyoshima, Y., Noguchi, R., Kawata, K., Komori, Y., Uda, S., Kunida, K., Tomizawa, Y., Funato, Y., Miki, H., Matsumoto, M., Nakayama, K.I., Kashikura, K., Endo, K., Ikeda, K., Soga, T. and Kuroda, S. Reconstruction of insulin signal flow from phosphoproteome and metabolome data. *Cell Rep.* **8**, 1171-1183 (2014).
 5. Kanatsu-Shinohara, M., Onoyama, I., Nakayama, K.I. and Shinohara, T. Skp1-Cullin-F-box (SCF)-type ubiquitin ligase FBXW7 negatively regulates spermatogonial stem cell self-renewal. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **111**, 8826-8831 (2014).
 6. Takahashi Y.,...Mimori K (last) et al. The AURKA/TPX2 axis drives colon tumorigenesis cooperatively with MYC. *Ann Oncol* (in press)
 7. Kurashige J.,...Mimori K (last), et al. Epigenetic modulation and repression of miR-200b by cancer-associated fibroblasts contribute to cancer invasion and peritoneal dissemination in gastric cancer. *Carcinogenesis.* **36**: 133-41. 2015
 8. Hamabe A.,Konno M.,Tanuma N.,Shima H.,Tsunekuni K.,Kawamoto K.,Nishida N.,Koseki J.,Mimori K.,Gotoh N., Yamamoto H., Doki Y.,Mori M. Ishii H. Role of pyruvate kinase M2 in transcriptional regulation leading to epithelial-mesenchymal transition. *Proc Natl Acad Sci USA.*2014: 111(43):15526-31.
 9. Watanabe M.,Miyata H., Gotoh M., Baba H., Kimura W., Tomita N., Nakagoe T., Shimada M., Kitagawa Y., Sugihara K., Mori M. Total gastrectomy risk model: data from 20,011 Japanese patients in a nationwide internet-based database. *Ann Surg* 2014: 260(6):1034-9.
 10. Takeuchi H.,Miyata H., Gotoh M., Kitagawa Y., Baba H., Kimura W., Tomita N., Nakagoe T., Shimada M., Sugihara K., Mori M. A risk model for esophagectomy using data of 5354 patients included in a Japanese nationwide web-based database. *Ann Surg* 2014: 260(2):259-66.
- G-2. 学会発表
1. 中山敬一: がん幹細胞の撲滅による新しいがん治療法. 第12回日本免疫治療学研究会 学術集会, 東京, 2/28, 2015.
 2. 中山敬一: がんにおける二つの謎: がん幹細胞とワールブルグ効果. 第3回婦人科がんバイオマーカー研究会学術集会, 福岡, 2/21, 2015.
 3. 中山敬一: 次世代プロテオミクスが拓く生命科学の新天地: 90年来のがんの謎を解く. 第13回群馬大学大学院医学系研究

- 科・大学院生によるワークショップ「未来を切り拓く医学研究」, 前橋, 2/13, 2015.
4. 中山敬一: 次世代プロテオミクスを用いたがん特性の解明. 第45回ヒューマンサイエンス総合研究セミナー「がんの多様性に応じた研究・治療 — 創薬のパラダイムシフト —, 東京, 1/13, 2015.
 5. 中山敬一: 次世代プロテオミクスが拓く医学生物学の新地平: 90年来のがんの謎を解く. 第61回日本臨床検査医学会学術集会, 福岡, 11/23, 2014.
 6. Nakayama, K.I.: Deep and absolute quantification of human proteome unveils a global landscape of cancer metabolism. The 4th Japan-France Cancer Workshop, Kyoto, 11/19, 2014.
 7. 中山敬一: がんにおける二つの謎: がん幹細胞とワールブルグ効果. 第134回山口県医師会生涯研修セミナー, 山口, 11/9, 2014.
 8. 中山敬一: 次世代プロテオミクスが拓く医学生物学の新地平: 90年来のがんの謎を解く. 第23回長崎障害者支援再生医療研究会, 長崎, 11/4, 2014.
 9. 中山敬一: 癌幹細胞の理解と制御: 癌を完治させる治療戦略. 第73回日本癌学会学術総会, 横浜, 9/26, 2014.
 10. 中山敬一: 次世代プロテオミクスと数理科学の融合が解き明かすがんの秘密. 第73回日本癌学会学術総会, 横浜, 9/25, 2014.
 11. 中山敬一: ユビキチンリガーゼFBXL5による鉄代謝制御とその破綻. 第38回鉄バイオサイエンス学会学術集会, 仙台, 9/6, 2014.
 12. 中山敬一: 次世代プロテオミクスが拓く医学生物学の新地平: 90年来のがんの謎を解く. 第8回レドックス・ライフィノベーション第170委員会, 宮崎, 8/21, 2014.
 13. 中山敬一: がんの完治に向けた次世代型アプローチ. 第50回姫路市医師会夏期大学, 姫路, 7/27, 2014.
 14. 中山敬一: 医学研究に貢献する最先端分析技術. 九州プロサーチオープンニングセミナー, 福岡, 7/26, 2014.
 15. 中山敬一: 次世代プロテオミクスが拓く医学生物学の新地平: 90年来のがんの秘密を解き明かす. 第7回KAITEKI Forum, 東京, 7/8, 2014.
 16. 中山敬一: 全タンパク質の絶対定量によるがん代謝シフトの解明. 第14回日本蛋白質科学会年会, 横浜, 6/25, 2014.
 17. Nakayama, K.I.: FBXL12 targets ALDHs for degradation in trophoblast stem cells to induce differentiation. The 12th Stem Cell Research Symposium, Fukuoka, 5/31, 2014.
 18. 中山敬一: 次世代プロテオミクスと数理科学の融合が解き明かすがんの秘密. 生命科学系3分野がん・ゲノム・脳支援活動合同シンポジウム, 東京, 5/27, 2014.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許出願

発明の名称: 「癌の処置のための方法」
 発明者: 中山敬一、三森功士
 出願日: 2014年12月26日
 出願番号: 特願2014-266001
 出願人: 国立大学法人九州大学
 1. 実用新案登録
なし。
 2. その他
なし。

動物モデルによる膵癌進展・転移抑制効果の検討に関する研究

担当責任者 中山 敬一 九州大学生体防御医学研究所 主幹教授

研究要旨

転移のメカニズムは未知の部分が多く残されているが、近年転移巣の周辺環境（転移ニッチ）が転移率や転移巣の増大に大きな役割を果たしているらしいことが突き止められている。われわれは有名な癌抑制遺伝子産物である Fbxw7 の研究を通じて、Fbxw7 が癌細胞自身だけでなく、周辺環境においても重要な役割を果たしていることを発見した。つまり Fbxw7 が転移ニッチで低下すると、ケモカイン CCL2 の分泌が上昇し、その結果として転移ニッチが活性化して、癌転移巣が増大するというものである。本研究では、現在臨床的に最も予後の悪い癌の一つである膵癌においても 3-オキシゲルミルプロピオン酸重合体が転移抑制を示すかどうかを調べるため、まずマウスにおける膵癌の同種同所移植系の確立を目指した。そして宿主側の Fbxw7 の高低が膵癌細胞の転移能に影響を与えるかどうかを、コンディショナルノックアウトマウスを用いて検討したところ、骨髄由来細胞における Fbxw7 遺伝子が欠失すると膵癌の転移能が上昇する傾向が認められた。しかし統計的に有意な差は得られなかったため、もう少し検体数を増やして解析を行う必要がある。

A. 研究目的

癌制圧に対して、一つの大きな目標は転移の抑制である。特に膵癌は初期の発見が困難なため、しばしば発見時には既に転移していることも多い。また切除可能例においても、手術後に遠隔転移が発見されることもしばしばである。転移のメカニズムは未知の部分が多く残されているが、近年転移巣の周辺環境（転移ニッチ）が転移率や転移巣の増大に大きな役割を果たしているらしいことが突き止められている。われわれは有名な癌抑制遺伝子産物である Fbxw7 の研究を通じて、Fbxw7 が癌細胞自身だけでなく、周辺環境においても重要な役割を果たしていることを発見した。つまり Fbxw7 が転移ニッチで低下すると、ケモカイン CCL2 の分泌が上昇し、その結果として転移ニッチが活性化して、癌転移巣が増大するというものである。そこでわれわれは CCL2 の阻害薬である 3-オキシゲルミルプロピオン酸重合体（商品名：セロシオン）で癌ニッチにおける CCL2 の役割を抑制する

ことによって、癌転移を防ぐことができるという可能性を考案した。この方法は既に動物実験レベルではメラノーマ・肺癌・乳癌由来の細胞については有効であることが示されている。本研究では、現在臨床的に最も予後の悪い癌の一つである膵癌においても 3-オキシゲルミルプロピオン酸重合体が転移抑制を示すかどうかを検討することを目的とする。

B. 研究方法

マウス膵癌細胞株 PANC02 に蛍光タンパク質 tdTomato をコードする遺伝子をトランスフェクションし、tdTomato 発現する株を樹立する。それを C57BL/6 マウス（野生型）または Mx1-Cre/Fbxw7(F/F)マウス（既に poly(I):poly(C)を注射して骨髄由来細胞における Fbxw7 遺伝子を破壊したマウス）の膵臓に同種同所移植し、主要臓器（主に肝臓）における重量測定、肉眼的検査、顕微鏡的検査、免疫蛍光抗体法検査、等を行い、転移率や転移巣の大きさを評価し、宿主側の Fbxw7

の有無（特に骨髄由来細胞における Fbxw7 の有無）が転移率や転移巣の増大に影響するかどうかを検討する。

C. 研究結果

マウス膵癌細胞株 PANC02 に蛍光タンパク質 tdTomato をコードする遺伝子をトランスフェクションし、tdTomato 発現する株を樹立した。C57BL/6 マウス（野生型）の膵臓にその細胞株（ 5×10^5 個）を移植し、死亡するまでの時間を検討したところ、ほとんどのマウスは移植後 45～50 日で死亡することが明らかとなった。死亡個体を解剖してみると、肝臓に 1～数個の肉眼的な転移巣を認めた。また腹膜播種している個体も数例あったが、これは転移巣というよりも、移植時の人為ミスによって腹膜へ播種された可能性が高いと考えられた。

さらに C57BL/6 マウス（野生型）または Mx1-Cre/Fbxw7(F/F) マウス（既に poly(I):poly(C) を注射して骨髄由来細胞における Fbxw7 遺伝子を破壊したマウス）の膵臓に同種同所移植し、主要臓器（主に肝臓）における重量測定、肉眼的検査、顕微鏡的検査、免疫蛍光抗体法検査、等を行い、転移率や転移巣の大きさを検討した。現在まで骨髄特異的 Fbxw7 コンディショナルノックアウトマウスの方が野生型マウスよりも転移数や転移巣のサイズが大きい傾向が認められているものの、有意差が出るまでには至っておらず、もう少しサンプル数を増やして統計的な有意差を検討する必要がある。

D. 考察

3-オキシゲルミルプロピオン酸重合体（商品名：セロシオン）は CCL2 の作用を抑制して転移を阻害するため、骨髄特異的 Fbxw7 コンディショナルノックアウトマウスにおいて転移能の差がないと 3-オキシゲルミルプロピオン酸重合体の効果は期待できない。既にわれわれはメラノーマ・肺癌・乳癌細胞株において骨髄特異的 Fbxw7 コンデ

ィショナルノックアウトマウスにおいて転移能の増大を認めているが、それらの評価系は主に肺転移であった。今回の主要な転移先臓器は解剖学的に肝臓であることが予想され、肺転移の結果がそのまま適応できるかどうかは不明である。つまり本研究は、用いた癌細胞の種類と標的転移臓器が従来の研究と異なっており、3-オキシゲルミルプロピオン酸重合体が多くの癌において広く利用できるかどうかを問う重要な研究になると考えられる。

E. 結論

本年度はマウスにおける膵癌同種同所移植系の確立と、その時間経過および対照と検討群（骨髄特異的 Fbxw7 コンディショナルノックアウトマウス）における転移能の比較を行った。野生型マウスに比較して骨髄特異的 Fbxw7 コンディショナルノックアウトマウスにおいて PANC02 の転移能の増加傾向は認められたが、統計的に有意な差は得られなかった。しかし、サンプル数を増やせば統計的な有意差が得られることが期待され、今後同様の検討を続けている方針である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

G-1. 論文発表

1. Yumimoto, K., Akiyoshi, S., Ueo, H., Sagara, Y., Onoyama, I., Ueo, H., Ohno, S., Mori, M., Mimori, K. and Nakayama, K.I. F-box protein Fbxw7 inhibits cancer metastasis in a non-cell-autonomous manner. *J. Clin. Invest. in press* (2015).
2. Adachi, S., Homoto, M., Tanaka, R., Hioki, Y., Murakami, H., Suga, H., Matsumoto, M., Nakayama, K.I., Hatta, T., Iemura, S. and Natsume, T. ZFP36L1 and ZFP36L2 control LDLR mRNA stability via the ERK-RSK

- pathway. *Nucleic Acids Res.* **42**, 10037-10049 (2014).
3. Yamauchi, T., Nishiyama, M., Moroiishi, T., Yumimoto, K. and Nakayama, K.I. MDM2 mediates nonproteolytic polyubiquitylation of the DEAD-Box RNA helicase DDX24.
 4. Yugi, K., Kubota, H., Toyoshima, Y., Noguchi, R., Kawata, K., Komori, Y., Uda, S., Kunida, K., Tomizawa, Y., Funato, Y., Miki, H., Matsumoto, M., Nakayama, K.I., Kashikura, K., Endo, K., Ikeda, K., Soga, T. and Kuroda, S. Reconstruction of insulin signal flow from phosphoproteome and metabolome data. *Cell Rep.* **8**, 1171-1183 (2014).
 5. Kanatsu-Shinohara, M., Onoyama, I., Nakayama, K.I. and Shinohara, T. Skp1-Cullin-F-box (SCF)-type ubiquitin ligase FBXW7 negatively regulates spermatogonial stem cell self-renewal. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **111**, 8826-8831 (2014).
- G-2. 学会発表
1. 中山敬一: がん幹細胞の撲滅による新しいがん治療法. 第12回日本免疫治療学研究会学術集会, 東京, 2/28, 2015.
 2. 中山敬一: がんにおける二つの謎: がん幹細胞とワールブルグ効果. 第3回婦人科がんバイオマーカー研究会学術集会, 福岡, 2/21, 2015.
 3. 中山敬一: 次世代プロテオミクスが拓く生命科学研究の新地平: 90年来のがんの謎を解く. 第13回群馬大学大学院医学系研究科・大学院生によるワークショップ「未来を切り拓く医学研究」, 前橋, 2/13, 2015.
 4. 中山敬一: 次世代プロテオミクスを用いたがん特性の解明. 第45回ヒューマンサイエ
 5. 中山敬一: 次世代プロテオミクスが拓く医学生物学の新地平: 90年来のがんの謎を解く. 第61回日本臨床検査医学会学術集会, 福岡, 11/23, 2014.
 6. Nakayama, K.I.: Deep and absolute quantification of human proteome unveils a global landscape of cancer metabolism. The 4th Japan-France Cancer Workshop, Kyoto, 11/19, 2014.
 7. 中山敬一: がんにおける二つの謎: がん幹細胞とワールブルグ効果. 第134回山口県医師会生涯研修セミナー, 山口, 11/9, 2014.
 8. 中山敬一: 次世代プロテオミクスが拓く医学生物学の新地平: 90年来のがんの謎を解く. 第23回長崎障害者支援再生医療研究会, 長崎, 11/4, 2014.
 9. 中山敬一: 癌幹細胞の理解と制御: 癌を完治させる治療戦略. 第73回日本癌学会学術総会, 横浜, 9/26, 2014.
 10. 中山敬一: 次世代プロテオミクスと数理科学の融合が解き明かすがんの秘密. 第73回日本癌学会学術総会, 横浜, 9/25, 2014.
 11. 中山敬一: ユビキチンリガーゼFBXL5による鉄代謝制御とその破綻. 第38回鉄バイオサイエンス学会学術集会, 仙台, 9/6, 2014.
 12. 中山敬一: 次世代プロテオミクスが拓く医学生物学の新地平: 90年来のがんの謎を解く. 第8回レドックス・ライフイノベーション第170委員会, 宮崎, 8/21, 2014.
 13. 中山敬一: がんの完治に向けた次世代型アプローチ. 第50回姫路市医師会夏期大学, 姫路, 7/27, 2014.
- ンス総合研究セミナー「がんの多様性に応じた研究・治療 — 創薬のパラダイムシフト —, 東京, 1/13, 2015.

14. 中山敬一: 医学研究に貢献する最先端分析技術. 九州プロサーチオープニングセミナー, 福岡, 7/26, 2014.
15. 中山敬一: 次世代プロテオミクスが拓く医学生物学の新天地: 90年来のがんの秘密を解き明かす. 第7回KAITEKI Forum, 東京, 7/8, 2014.
16. 中山敬一: 全タンパク質の絶対定量によるがん代謝シフトの解明. 第14回日本蛋白質科学会年会, 横浜, 6/25, 2014.
17. Nakayama, K.I.: FBXL12 targets ALDHs for degradation in trophoblast stem cells to induce differentiation. The 12th Stem Cell Research Symposium, Fukuoka, 5/31, 2014.
18. 中山敬一: 次世代プロテオミクスと数理科学の融合が解き明かすがんの秘密. 生命科学系3分野がん・ゲノム・脳支援活動合同シンポジウム, 東京, 5/27, 2014.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許出願

発明の名称: 「癌の処置のための方法」

発明者: 中山敬一、三森功士

出願日: 2014年12月26日

出願番号: 特願 2014-266001

出願人: 国立大学法人九州大学

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

3-オキシゲルミルプロピオン酸重合体による癌転移抑制効果に関する臨床研究

担当責任者 三森功士 九州大学病院別府病院外科 教授

研究要旨

膵癌は有効な治療法の開発が希求されている高い悪性度の癌腫である。本助成は当初 3-オキシゲルミルプロピオン酸重合体（商品名：セロシオン）の膵癌症例における Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) / CCL2 抑制の臨床効果の確認を最終目標としているが、われわれは膵癌の研究に先行して、すでに前臨床試験を終えている乳がん症例に対する臨床治験を併施した。特に治療アームに乏しい triple negative 乳がんは社会的ニーズも高く、膵癌同様にその開発が求められている極めて重要な疾患である。したがって、本申請課題は乳がん症例を先行させるが、臨床応用の実現性がより高い研究としてすでに関係各位と調整を進めている。

さらに、乳がんの臨床治験が進展し、併施していた膵癌の前臨床試験が終了した段階で 3-オキシゲルミルプロピオン酸重合体の膵癌症例に対する臨床治験へと推進する。

3-オキシゲルミルプロピオン酸重合体が、B16F10 悪性黒色腫細胞や LLC 肺癌の肺転移を抑制されることを見出したが、同薬剤は既に承認済薬剤であること。すでに同薬剤の医師主導臨床治験について、平成 26 年 11 月 25 日 薬事戦略相談事前面談を終えている。

A. 研究目的

膵癌の前臨床試験と併施して、トリプルネガティブ型の根治手術可能乳がんに対する経口プロパゲルマニウム製剤の第 I / II 相臨床試験を行う。がんが致命的である最大の原因はその転移であるが、がん転移を抑制する治療法は現存しない。最近の研究から、がん周辺の多様な細胞群（がんニッチ）が転移を支援していることが明らかになっている。

Fbxw7 はがん抑制遺伝子産物の一つであるが、「次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム」における研究の一環として乳がん患者 406 名の血液を解析した結果、血液細胞中の Fbxw7 の発現が低い群は高い群と比較して有意に予後が悪いことを発見した。このヒト病態を模倣するマウスモデルを作製したところ、がんニッチに存在する骨髄由来の間葉系幹細胞で Fbxw7 が低下すると CCL2 が過剰に産生され、さらに腫瘍随伴マクロファージが転移巣に集積してがん転移巣の増殖を亢進させることが判明した。さらに CCL2 の

レセプターへの結合を阻害するプロパゲルマニウム製剤を投与したところ、マウスにおけるがん転移巣の増大を抑制することに成功した。

そこで本研究では、トリプルネガティブの根治手術可能乳がん症例 12 例に対してプロパゲルマニウム製剤を投与し、術後アジュバンドとして投与されている抗がん剤（アンストラサイクリン系及びタキサン系）との併用による用量依存性毒性を評価するものである。さらに抗腫瘍効果についても合わせて確認したい。

B. 研究方法

試験名：トリプルネガティブ型の根治手術可能乳がんに対する経口プロパゲルマニウム製剤の第 I 相試験

1. 目的

トリプルネガティブ型乳がん症例における根治術適応患者を対象として経口プロパゲルマ

ニウムを経口投与と術後化学療法に用いる抗癌剤との併用における安全性を検討することにより本剤の臨床推奨用量を探索する。

(試験の性質・種類) 探索的、介入試験

(試験のフェーズ) 第 I 相

2. 対象疾患 トリプルネガティブ型の根治術可能乳がん

3. 症例数 被験者数: 9~12 例 (シングルアーム)

4. 試験デザイン

被験薬 30mg/日を術前 1 週間前からトリプルネガティブ型根治術可能乳がん患者に投与を開始し、30mg/日及び 90mg/日の投与群を設定し各 3 例で術後アジュバンドである抗がん剤 (アンスラサイクリン系+タキサン系抗がん剤) 投与後 3 週間毎 4 クールまでの抗がん剤との併用による治験薬の用量依存性毒性を評価する。すなわち、組み入れ/除外基準を満たした被験者に対し、プロパゲルマニウム製剤の 30mg/日を投与し、3 例で安全性を評価し(術後アジュバンド投与から 3 週間後)、増量が可能と判断された場合に、90mg/日の用量漸増投与群を割り付ける。なお、90mg/日で有害事象のために減少すべきと治験担当医師が判断した場合、60mg/日として、治験を継続する。プロパゲルマニウム製剤を 1 日 3 回毎食後に経口投与する。なお統計解析(主要評価項目と副次評価項目)は九大病院 ARO 次世代医療センターにて実施予定

5. 試験実施予定期間

治験薬投与から 1 年間。試験終了後、同意を得られた患者に対して治験薬を投与し治験終了後 4 年間まで経過観察。治験薬の初回投与は、手術日の 1 週間前とする。

6. 評価項目及び評価基準

1) 安全性 ①主要評価項目: 術後アジュバンド (抗がん剤) との併用投与における有害事象 (身体所見、血算、血液生化学検査)

2) 有効性 ①主要評価項目: 治験薬投与後 1 年間の最大対量 (MTD) 及び用量制限毒性

(DLT) をプライマリーエンドポイントとする。5 年間まで経過観察する。

②副次評価項目: (1) 抗癌剤 (アドリア系及びタキサン系) との併用による安全性、忍容性の評価。(2) 治験薬投与後 12 週毎の腫瘍マーカー (CA15-3、CA125、CEA) 値及び 24 週毎の画像診断による転移有無の評価。治験終了時点で PET-CT によりがん細胞転移の有無の評価。(3) 血中プロパゲルマニウム濃度の評価 (薬物動態試験)

C. 研究結果

本治験計画については、平成 26 年 11 月 25 日に PMDA 薬事戦略相談 (事前面談) を受けた結果を反映させ作成している。

治験薬である経口プロパゲルマニウム製剤は、株式会社三和化学研究所 (名古屋市) から無償提供を受ける。本剤は B 型慢性肝炎治療薬として薬事承認を得ている製剤 (製品名: セロシオン) と同一の有効成分と製剤組成である。現在、医師主導治験としての実施をめざしている

D. 結論

膀胱癌症例に対する 3-オキシゲルミルプロピオン酸重合体投与実施のむけての準備として、前臨床試験 (中山) おこないつつ、われわれは前臨床試験を終えた乳癌症例での臨床試験あるいは医師主導型治験を目指し、有用性を確認する。

E. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

G-1. 論文発表

1. Takahashi Y, ...Mimori K (last) et al. The AURKA/TPX2 axis drives colon tumorigenesis cooperatively with MYC. *Ann Oncol* (in press)
2. Kurashige J, ...Mimori K (last), et al. Epigenetic modulation and repression of miR-200b by cancer-associated fibroblasts contribute to cancer invasion and peritoneal

dissemination in gastric cancer.
Carcinogenesis. 36: 133-41. 2015

3. Hamabe A....Mimori K, (10th), et al. Role of pyruvate kinase M2 in transcriptional regulation leading to epithelial-mesenchymal transition. *Proc Natl Acad Sci (USA)*. 2014;111:15526-31.

固形がんの再発転移においてコンパニオン診断マーカーとなる CCL2 に関する研究

研究責任者 森 正樹 大阪大学大学院 消化器外科 教授

研究要旨

癌細胞の転移再発は癌細胞のみならず、宿主側の細胞の幫助によるところが大きく、癌・宿主細胞間の共役関係を標的に据えた治療あるいは再発の予防が希求されている。われわれは、乳癌再発患者の宿主細胞由来の血漿中蛋白 MCP-1/CCL2 が、癌細胞の浸潤・血管新生・転移を促進することを明らかにした。乳癌症例の非再発 100 例にくらべて再発陽性 100 例の血漿中において CCL2 は有意に高値であった。本研究について膵癌症例は集積中であるが、既に集積を終えている大腸癌 80 例の経時的変化における有用性を検証した。その結果、大腸癌の 8 例の転移再発例における癌 niche の存在が示唆され、またそれが維持・継続されている症例において再発が生じるものであることが示された。

A. 研究目的

膵癌症例において 3-オキシゲルミルプロピオン酸重合体の有用性を明らかにすることを本研究のプライマリエンドポイントしておくが、投与対象症例の選定のためのコンパニオン診断マーカーの存在は極めて重要である。

われわれは膵癌症例の血液サンプルについては倫理委員会に申請をしているが、既に集積を終えている大腸癌 80 症例の経時的サンプルを用いて CCL2 の発現と術再発との関係について明らかにする。

B. 研究方法

大腸癌初回根治術を行った stage II、III、IV のうち、本研究に同意を得られた 80 例を対象とした。術前、術後 1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、1 年、2 年に CCL2 を測定し、臨床病理学的因子および臨床経過との関連について解析を行った。手術療法および術後補助化学療法、術後サーベイランスは大腸癌治療ガイドラインに沿って施行した

C. 研究結果

1) 臨床病期と CCL2

M:F=47:33 平均年齢 64.0 歳 術後観察期間中央値 360.5 日(25~919) stage II:IIIa:IIIb:IV=31:23:17:9 例 各 stage の術前 CCL2 平均値は stage II:IIIa:IIIb:IV =137.4:153.8:132.8:136.8 (pg/ml) (n.s)で、年齢、性別、肉眼型、腫瘍径、組織型、深達度、脈管侵襲・リンパ節転移・他臓器転移の有無、腫瘍マーカー(CEA,Ca19-9)との間に相関は認めなかった。

2) 再発予測因子としての CCL2

CCL2 は術前:術後 1 ヶ月:3 ヶ月:6 ヶ月:1 年=141.1:192.1:219.1:214.9:196.7(pg/ml)と、術後 3 ヶ月まで緩やかに上昇し 6 ヶ月から陰転化していた。この推移は stage 毎でも同じであったが、再発例 8 例の内、他院フォローとなり測定できなかった 1 例と再発確認時の結果が未着の 1 例を除いた 6 例で、再発確認時まで上昇もしくは再上昇していた。

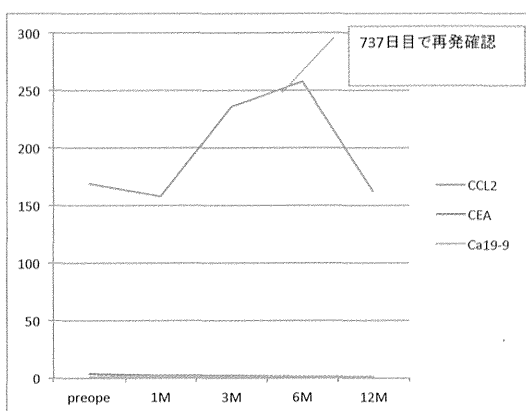


図) 術後 CEA, CA19-9 では検出できなかったが、CCL2 で再発を鋭敏に検出しえた 1 例。

D. 考察

CCL2 はケモカインの一種であり、経時的推移は手術治療の影響を反映しているものと思われた。再発例では、非再発例と明らかに異なる推移を示し、再発予測マーカーとして期待される。今後、測定タイミングを見直し、さらに検討を重ね報告する。CCL2 の発現由来は宿主側であり、術後なんらかの理由で常に CCL2 が過剰に発現している状況下としては、すなわち、cancer niche が形成されようとしている状態が保たれている症例では高頻度に転移再発が生じていることが推察される。

E. 結論

膵癌症例における CCL2 の発現推移を観察する前に、大腸がん 80 例の経時的観察で解析を終えた。感度・特異度の高いバイオマーカーとしての有用性を明らかにすることはなかったが、転移再発例における癌 niche の存在が示唆され、またそれが継続されている症例において再発が生じるものであることが予測された。

今後の膵がん前臨床試験および臨床検体における発現解析が待たれるところである。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

G-1. 論文発表

1. Hamabe A., Konno M., Tanuma N., Shima H., Tsunekuni K., Kawamoto K., Nishida N., Koseki J., Mimori K., Gotoh N., Yamamoto H., Doki Y., Mori M., Ishii H. Role of pyruvate kinase M2 in transcriptional regulation leading to epithelial-mesenchymal transition. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 111(43):15526-31.
2. Watanabe M., Miyata H., Gotoh M., Baba H., Kimura W., Tomita N., Nakagoe T., Shimada M., Kitagawa Y., Sugihara K., Mori M. Total gastrectomy risk model: data from 20,011 Japanese patients in a nationwide internet-based database. *Ann Surg* 2014; 260(6):1034-9.
3. Takeuchi H., Miyata H., Gotoh M., Kitagawa Y., Baba H., Kimura W., Tomita N., Nakagoe T., Shimada M., Sugihara K., Mori M. A risk model for esophagectomy using data of 5354 patients included in a Japanese nationwide web-based database. *Ann Surg* 2014; 260(2):259-66.

様式第 19

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「膵癌症例の術後転移再発抑制を目差した慢性肝炎治療薬
3-オキシゲルミルプロピオン酸重合体を用いた臨床治験に関する研究」

機関名 国立大学法人九州大学

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
がん幹細胞の撲滅による新しいがん治療法（口頭）	中山 敬一	東京（第12回日本免疫治療学研究会学術集会）	2015. 2. 28	国内
がん幹細胞の撲滅による新しいがん治療法（口頭）	中山 敬一	福岡（第3回婦人科がんバイオマーカー研究会学術集会）	2015. 2. 21	国内
次世代プロテオミクスが拓く生命科学の新天地：90年来のがんの謎を解く（口頭）	中山 敬一	前橋（第13回群馬大学大学院医学系研究科・大学院生によるワークショップ「未来を切り拓く医学研究」）	2015. 2. 13	国内
次世代プロテオミクスを用いたがん特性の解明（口頭）	中山 敬一	東京（第45回ヒューマンサイエンス総合研究セミナー「がんの多様性に応じた研究・治療－創薬のパラダイムシフト－）	2015. 1. 13	国内
次世代プロテオミクスが拓く医学生物学の新天地：90年来のがんの謎を解く（口頭）	中山 敬一	福岡（第61回日本臨床検査医学会学術集会）	2014. 11. 23	国内
Deep and absolute quantification of human proteome unveils a global landscape of cancer metabolism（口頭）	中山 敬一	京都（The 4th Japan-France Cancer Workshop）	2014. 11. 19	国内
がんにおける二つの謎：がん幹細胞とワールブルグ効果（口頭）	中山 敬一	山口（第134回山口県医師会生涯研修セミナー）	2014. 11. 9	国内
次世代プロテオミクスが拓く医学生物学の新天地：90年来のがんの謎を解く（口頭）	中山 敬一	長崎（第23回長崎障害者支援再生医療研究会）	2014. 11. 4	国内
癌幹細胞の理解と制御：癌を完治させる治療戦略（口頭）	中山 敬一	横浜（第73回日本癌学会学術総会）	2014. 9. 26	国内
次世代プロテオミクスと数理科学の融合が解き明かすがんの秘密（口頭）	中山 敬一	横浜（第73回日本癌学会学術総会）	2014. 9. 25	国内
ユビキチンリガーゼFBXL5による鉄代謝制御とその破綻（口頭）	中山 敬一	仙台（第38回鉄バイオサイエンス学会学術集会）	2014. 9. 6	国内
次世代プロテオミクスが拓く医学生物学の新天地：90年来のがんの謎を解く（口頭）	中山 敬一	宮崎（第8回レドックス・ライフイノベーション第170委員会）	2014. 8. 21	国内
がんの完治に向けた次世代型アプローチ	中山 敬一	姫路（第50回姫路市医師会夏期大学）	2014. 7. 27	国内
医学研究に貢献する最先端分析技術（口頭）	中山 敬一	福岡（九州プロサーチオープンニングセミナー）	2014. 7. 26	国内
次世代プロテオミクスが拓く医学生物学の新天地：90年来のがんの秘密を解き明かす	中山 敬一	東京（第7回KAITEKI Forum）	2014. 7. 8	国内
全タンパク質の絶対定量によるがん代謝シフトの解明（口頭）	中山 敬一	横浜（第14回日本蛋白質科学会年会）	2014. 6. 25	国内
FBXL12 targets ALDHs for degradation in trophoblast stem cells to induce differentiation（口頭）	中山 敬一	福岡（The 12th Stem Cell Research Symposium）	2014. 5. 31	国内
次世代プロテオミクスと数理科学の融合が解き明かすがんの秘密（口頭）	中山 敬一	東京（生命科学系3分野がん・ゲノム・脳支援活動合同シンポジウム）	2014. 5. 27	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 （学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
F-box protein Fbxw7 inhibits cancer metastasis in a non-cell-autonomous manner	Yumimoto, K., Akiyoshi, S., Ueo, H., Sagara, Y., Onoyama, I., Ueo, H., Ohno, S., Mori, M., Mimori, K., Nakayama, K. I.	J. Clin. Invest.	2015年1月	国外
ZFP36L1 and ZFP36L2 control LDLR mRNA stability via the ERK-RSK pathway	Adachi, S. Homoto, M. Tanaka, R. Hioki, Y. Murakami, H. Suga, H. Matsumoto, M. Nakayama, K. I. Hatta, T. Iemura, S. Natsume, T.	Nucleic Acids Res.	2014年11月	国外
MDM2 mediates nonproteolytic polyubiquitylation of the DEAD-Box RNA helicase DDX24	Yamauchi, T. Nishiyama, M. Moroishi, T. Yumimoto, K. Nakayama, K. I.	Mol. Cell. Biol.	2014年9月	国外
Reconstruction of insulin signal flow from phosphoproteome and metabolome data	Yugi, K. Kubota, H. Toyoshima, Y. Noguchi, R. Kawata, K. Komori, Y. Uda, S. Kunida, K. Tomizawa, Y. Funato, Y. Miki, H. Matsumoto, M. Nakayama, K. I. Kashikura, K. Endo, K. Ikeda, K. Soga, T. Kuroda, S.	Cell Rep.	2014年8月	国外
Skp1-Cullin-F-box (SCF)-type ubiquitin ligase FBXW7 negatively regulates spermatogonial stem cell self-renewal	Kanatsu-Shinohara, M. Onoyama, I. Nakayama, K. I. Shinohara, T.	Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.	2014年6月	国外

The AURKA/TPX2 axis drives colon tumorigenesis cooperatively with MYC.	Takahashi Y, Sheridan P, Niida A, Sawada G, Uchi R, Mizuno H, Kurashige J, Sugimachi K, Sasaki S, Shimada Y, Hase K, Kusunoki M, Kudo S, Watanabe M, Yamada K, Sugihara K, Yamamoto H, Suzuki A, Doki Y, Miyano S, Mori M, Mimori K.	Ann Oncol.	2015年1月	国外
Epigenetic modulation and repression of miR-200b by cancer-associated fibroblasts contribute to cancer invasion and peritoneal dissemination in gastric cancer.	Kurashige J, Mima K, Sawada G, Takahashi Y, Eguchi H, Sugimachi K, Mori M, Yanagihara K, Yashiro M, Hirakawa K, Baba H, Mimori K	Carcinogenesis.	2015年1月	国外
Role of pyruvate kinase M2 in transcriptional regulation leading to epithelial-mesenchymal transition.	Hamabe A., Konno M., Tanuma N., Shima H., Tsunekuni K., Kawamoto K., Nishida N., Koseki J., Mimori K., Gotoh N., Yamamoto H., Doki Y., Mori M. Ishii H.	Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.	2014年10月	国外
Total Gastrectomy Risk Model Data From 20,011 Japanese Patients in a Nationwide Internet-Based Database	Watanabe M, Miyata H, Gotoh M, Baba H, Kimura W, Tomita N, Nakagoe T, Shimada M, Kitagawa Y, Sugihara K, Mori M.	Ann Surg.	2014年12月	国外
A Risk Model for Esophagectomy Using Data of 5354 Patients Included in a Japanese Nationwide Web-Based Database	Takeuchi H, Miyata H, Gotoh M, Kitagawa Y, Baba H, Kimura W, Tomita N, Nakagoe T, Shimada M, Sugihara K, Mori M.	Ann Surg.	2014年8月	国外

(注1) 発表者氏名は、連名による発表の場合には、筆頭者を先頭にして全員を記載すること。

(注2) 本様式はexcel形式にて作成し、甲が求める場合は別途電子データを納入すること。