

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）
委託業務成果報告（業務項目）

「血中エクソソーム解析によるバイオマーカーの開発」

担当責任者

落谷孝広 国立がん研究センター研究所 分子細胞治療研究分野 分野長
小林英介 国立がん研究センター中央病院 骨軟部腫瘍科 医員

研究要旨

本研究の目的は、肉腫で唯一承認されている分子標的薬である Pazopanib の治療法を最適化するために有用な知見を得ることである。コンパニオン診断に有用なバイオマーカーの同定を目指して、Pazopanib 処理に反応して放出されるエクソソームの解析を行った。Pazopanib への応答性の異なる滑膜肉腫の細胞株を用い、Pazopanib 処理前後で放出されるエクソソームを培養上清から回収し、内包される miRNA の網羅的解析を行った。

A. 研究目的

本研究の目的は、肉腫で唯一承認されている分子標的薬である Pazopanib の治療法を最適化するために有用な知見を得ることである。

B. 研究方法

Pazopanib への応答性を肉腫培養細胞において調べ、同一の組織型でありながら応答性の異なる肉腫培養細胞の比較実験を行った。培養細胞を Pazopanib で処理し、処理前後で細胞から放出されるエクソソームを培養上清から回収した。そして、網羅的解析（miRNA マイクロアレイ実験）のために miRNA を抽出した。

（倫理面への配慮）

手術検体などの臨床検体を用いる研究の実施について国立がん研究センターの倫理委員会で承認を得てから実施した。また、診療の過程で得られた残余の臨床検体を医学研究に用いることについて説明を受け同意を表明した症例の検体を使用した。検体は匿名化され個人が特定されることがなく、提供者に不利益がおよばないように配慮した状態で研究は実施された。

C. 研究結果

Pazopanib 処理への応答性を骨肉腫の培養細胞を用いて調べたところ、調べたいずれの培養細胞においても強い抵抗性を示した。奏効性・抵抗性の分子背景を調べるモデルとしては 相

応しくないと判断し、次に滑膜肉腫の培養細胞株について調べた。その結果、感受性を示す株と抵抗性を示す株と、それぞれ2種類を同定した。合計4種類の滑膜肉腫培養細胞株について網羅的な解析のための試料調整を行い、いずれの試料についてもmiRNAを十分量確保することができた。

D. 考察

骨肉腫ではパゾパニブの有効性は未だ確立していない。骨肉腫の培養細胞を用いて調べたところ、調べたいずれの培養細胞においても強い抵抗性を示した。この *in vitro* の実験データが臨床的な観察事実とどのように関連するかは今後の課題である。

エクソソームに含まれる分子(miRNA やタンパク質など)のバイオマーカーとしての有用性に関する研究が進んでいる。臨床検体からいきなり解析を始めると、非腫瘍細胞に由来するエクソソームも解析することになり、特異的なバイオマーカーが同定できない危険性がある。培養細胞を用いた解析ではそのような危険性を回避することができる。一方、得られたデータを臨床検体で検証することが必須である。本研究でも臨床検体を用いた解析を組み込む計画である。

miRNA は多数の mRNA の発現を制御することで、分子ネットワークに影響を与えている。本研究から期待される miRNA、mRNA そして分子ネットワークは、バイオマーカーのみならず、治療標的しても有用かもしれない。得られ

るデータの解析に基づく *in vitro* 実験が次年度の課題である。

E. 結論

パゾパニブの奏効性・抵抗性の分子背景を明らかにする目的で、同一の組織型の腫瘍に由来する肉腫培養細胞において、パゾパニブへ応答して放出されるエクソソームを調べた。網羅的解析のデータが得られるのは平成 27 年 4 月だが、概ね当初の計画通りに研究が進められている。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yoshioka Y, Kosaka N, Konishi Y, Ohta H, Okamoto H, Sonoda H, Nonaka R, Yamamoto H, Ishii H, Mori M, Furuta K, Nakajima T, Hayashi H, Sugisaki H, Higashimoto H, Kato T, Takeshita F, Ochiya T. Ultra-sensitive liquid biopsy of circulating extracellular vesicles using ExoScreen. *Nat Commun*, 5:3591, 2014.
2. Fujiwara T, Katsuda T, Hagiwara K, Kosaka N, Yoshioka Y, Takahashi RU, Takeshita F, Kubota D, Kondo T, Ichikawa H, Yoshida A, Kobayashi E, Kawai A, Ozaki T, Ochiya T. Clinical relevance and therapeutic

significance of microRNA-133a expression profiles and functions in malignant osteosarcoma-initiating cells. *Stem Cells*. 2014 Apr;32(4):959-73.

3. Fujiwara T, Kunisada T, Takeda K, Uotani K, Yoshida A, Ochiya T, Ozaki T. MicroRNAs in soft tissue sarcomas: overview of the accumulating evidence and importance as novel biomarkers. *Biomed Res Int*. 2014;2014:592868.
4. Fujiwara T, Takahashi RU, Kosaka N, Nezu Y, Kawai A, Ozaki T, Ochiya T. RPN2 Gene Confers Osteosarcoma Cell Malignant Phenotypes and Determines Clinical Prognosis. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2014 Sep 2;3:e189.

2. 学会発表

口演発表

1. Yusuke Yoshioka, Yuki Konishi, Nobuyoshi Kosaka, Hideki Ohta, Hiroyuki Okamoto, Hikaru Sonoda, Hideo Sasaki, and Takahiro Ochiya. ExoScreen as a novel ultra-sensitive liquid biopsy of circulating extracellular vesicles. International Society for Extracellular Vesicles, 2014年1月
2. Yusuke Yoshioka and Takahiro

Ochiya. Extracellular vesicles and miRNA as emerging cancer biomarker for liquid biopsy. The 40th Annual meeting of Korean cancer association, 2014年6月

3. 落谷孝広. Transfer of Exosomal microRNAs in Cancer Angiogenesis 18th 国際血管生物学会大会、2014年4月
4. 落谷孝広. 体液中の細胞外分泌顆粒による新規がんバイオマーカーの開発. 第52回日本癌治療学会学術集会、2014年8月
5. 落谷孝広. がん細胞が分泌する新規体液診断マーカー:エクソソーム. 第34回日本分子腫瘍マーカー研究会、2014年9月

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

特記事項なし

I. その他

特記事項なし

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）
委託業務成果報告（業務項目）

「既存薬の肉腫細胞での効果とその薬効の分子背景の解析」

担当責任者

近藤格 国立がん研究センター研究所 希少がん研究分野 分野長

太田力 国立がん研究センター研究所 創薬標的・シーズ評価部門 ユニット長

研究要旨

本研究の目的は、肉腫に適応拡大可能な分子標的薬を同定することである。分子背景の解析から同定された、滑膜肉腫に奏効すると予測された2種類の分子標的薬の奏効性を、滑膜肉腫と骨肉腫の培養細胞において調べた。調べた2種類の分子標的薬のうち一つは滑膜肉腫と骨肉腫の培養細胞において著しい細胞障害性を示した。奏効性・抵抗性の分子機構を調べる目的で、本研究班で開発しているバイオインフォマティクスの系のフォーマットに合わせて滑膜肉腫と骨肉腫の細胞を薬剤で処理し、その前後の細胞の網羅的 mRNA 発現データを DNA マイクロアレイで取得した。

A. 研究目的

本研究の目的は、肉腫に適応拡大可能な分子標的薬を同定することである。滑膜肉腫において今までの分子生物学的実験から適応拡大候補と目されている2種類の分子標的薬に関して、培養細胞を用いた感受性試験を行い、①奏効性を呈する新たな組織型を同定し、②奏効性・抵抗性の分子背景を調べるために mRNA の網羅的発現解析データを取得を試みた。

B. 研究方法

今までの研究成果から滑膜肉腫培養細胞に奏効すると予測された2種類の分子標的薬への応答性を7種類の肉腫

培養細胞において調べた。内訳は滑膜肉腫4種類、骨肉腫3種類である。コントロールとして他の分子標的薬と化学療法剤についても調べ、IC50を算出して感受性の程度を評価するデータを得た。並行して、同薬剤の処理前後で RNA を抽出して網羅的解析（DNA マイクロアレイ実験）のための発現データを取得した。

（倫理面への配慮）

手術検体などの臨床検体を用いる研究の実施について国立がん研究センターの倫理委員会で承認を得てから実施した。また、診療の過程で得られた残余の臨床検体を医学研究に用い

ることについて説明を受け同意を表明した症例の検体を使用した。検体は匿名化され個人が特定されることがなく、提供者に不利益がおよばないように配慮した状態で研究は実施された。

C. 研究結果

2種類の分子標的薬への応答性を7種類の肉腫培養細胞において調べた。1つの分子標的薬は滑膜肉腫にも骨肉腫にも細胞株にて強い増殖抑制効果を示した。処理前後の7種類の培養細胞について、DNAマイクロアレイ実験を行い、mRNAの網羅的発現解析データを取得した。

D. 考察

肉腫は、発生や進展の分子機構が多様であり、個々の組織型に対応する分子の異常は十分にわかっていない。ゲノム研究の発展により、形態学を基盤とした従来の分類法に加え、分子背景に基づく分類の重要性も着目されるようになった。分子標的薬の標的となる分子の異常は、治療法との関連から注目されている。一方、分子の異常だけで特定の分子標的薬の奏効性・抵抗性を十分に予測することはできない。分子標的薬の標的分子が複数ある場合が多いこと、標的分子がすべてわかっているわけではないこと、などに加え、標的とされる分子の抑制が他の分子ネットワークを活性化する腫瘍の存在も報告されている。したがって、分子レベルの解析と並行して、実際に薬

剤を腫瘍細胞に投与して応答性を調べる研究も実施する必要がある。両者を統合することによって、ゲノムデータを治療に反映させる方法論を確立することができるようになるだろう。

本研究では、滑膜肉腫培養細胞に増殖抑制効果を示すと予測された2種類の分子標的薬について、その細胞毒性を肉腫培養細胞において調べた。今後並行して取得した mRNA の網羅的発現解析データと薬剤感受性の結果を Connectivity Map 法で統合することで、治療効果に結びつく新しい肉腫の分類法が得られるかもしれない。

E. 結論

今までの解析から候補と目された分子標的薬に応答性を示す組織型を培養細胞レベルで特定した。並行して mRNA の網羅的発現解析データも取得した。両者を統合する解析を平成 27 年度に実施する。今年度は当初の計画通り概ね順調に研究が進められている。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yamamoto Y, Miyamoto M, Tatsuda D, Kubo M, Nakagama H, Nakamura Y, Satoh H, Matsuda K, Watanabe T, Ohta T. A Rare Polymorphic Variant of NBS1 Reduces DNA Repair Activity and Elevates Chromosomal Instability.

Cancer
Jul;74(16):3707-3715.

Res. 2014

I. その他
特記事項

2. 学会発表

1. Tsutomu Ohta, Mamiko Ohno-Miyamoto, Koichi Matsuda, Toshiki Watanabe and Yuki Yamamoto 「A rare polymorphic variant of NBS1 reduces DNA repair activity and elevates chromosomal instability」第 73 回日本癌学会学術総会、2014 年 9 月
2. Hiroyuki Yamasaki, Mamiko Ohno-Miyamoto, Yuki Yamamoto, Toshiki Watanabe, Tsutomu Ohta 「Synovial sarcoma is deficient in homologous recombination」第 37 回日本分子生物学会年会、2014 年 11 月
3. Tsutomu Ohta, Mamiko Ohno-Miyamoto, Koichi Matsuda, Hitoshi Satoh, Toshiki Watanabe and Yuki Yamamoto 「A rare polymorphic variant of NBS1 which is associated with breast cancer risk reduces DNA repair activity and elevates chromosomal instability」第 37 回日本分子生物学会年会、2014 年 11 月

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

特記事項なし

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）
委託業務成果報告（業務項目）

「バイオマーカー分子の機能解析および治療標的としての可能性の検討」

担当責任者

齊藤秀 株式会社オプト データサイエンスラボ 所長

研究要旨

本研究の目的は、肉腫に適応拡大可能な分子標的薬を同定することである。4種類の滑膜肉腫細胞株について、16種類の抗がん剤（分子標的薬14種類、化学療法剤2種類）の感受性を調べ、並行して抗がん剤処理前後のRNAの網羅的発現データを取得した。得られたmRNAの網羅的解析データを調べて奏効性・抵抗性の分子機構を明らかにし、データベース化することで新たな分子標的薬の適応を予測するアルゴリズムを構築することを目的として、カスタムデータベースに対応するConnectivity Map法のシステムを構築した。

A. 研究目的

本研究の目的は、肉腫に適応拡大可能な分子標的薬を同定することである。

B. 研究方法

4種類の滑膜肉腫細胞株について、16種類の抗がん剤（分子標的薬14種類、化学療法剤2種類）の感受性を調べ、IC50を算出した。算出したIC50の値を参考に肉腫培養細胞株を抗がん剤で処理し、処理前後の細胞からRNAを抽出して網羅的発現データを取得した。

薬剤応答性のデータとmRNAの網羅的解析データを統合し、データベース化するために、カスタムデータベースに対応するConnectivity Map法のシステムを構築した

（倫理面への配慮）

手術検体などの臨床検体を用いる研究の実施について国立がん研究センターの倫理委員会で承認を得てから実施した。また、診療の過程で得られた残余の臨床検体を医学研究に用いることについて説明を受け同意を表明した症例の検体を使用した。検体は匿名化され個人が特定されることがなく、提供者に不利益がおよばないように配慮した状態で研究は実施された。

C. 研究結果

4種類の滑膜肉腫細胞株について、15種類の抗がん剤（分子標的薬13種類、化学療法剤2種類）の感受性を調べ、IC50を算出した。肉腫で承認されてい

るパゾパニブも実験対象に含まれていたが、パゾパニブ以上にきわめて低濃度で増殖抑制効果を示す分子標的薬を同定することができた。同分子標的薬は他の悪性腫瘍では使用されていた。独自のカスタムデータベースに対して Connectivity Map 法を使用するシステムを構築し、研究環境整備を行った。

D. 考察

肉腫に奏効する分子標的薬は *in vitro* と *in vivo* のレベルで多数報告がある。しかし、さまざまな分子標的薬を同一の系で分子レベルから細胞レベルまで多層的に調べた方向はない。本研究は適応拡大に目的を集中させており、肉腫研究では従来にない研究である。今年度は網羅的解析のデータを取得し、来年度以降、解析を進める。

Connectivity Map 法は薬剤の感受性と mRNA の網羅的解析データをデータベース化することで、薬剤の相動性を分子レベルで明らかにし奏効性・抵抗性の分子背景を統合的に調べるための方法である。データを蓄積することで質の高い解析が可能になる。本研究グループで得られる mRNA の情報を一か所にまとめて解析することを計画している。比較的頻度の高いがん種においては Connectivity Map 法を用いた創薬研究・適応拡大研究が行われてきた。しかし、肉腫を始めとする希少がんでは実施例がなかった。

・並行して行う臨床検体を用いた発

現解析のデータの活用、公開型データベースに保管されている網羅的解析のデータの導入等も、今後の挑戦的な課題として検討したい。

E. 結論

肉腫に適応拡大可能な分子標的薬を同定する目的で、滑膜肉腫に対して奏効性・抵抗性を示させる分子標的薬を調べた。並行して得られた網羅的解析のデータと細胞レベルのデータを統合した解析するバイオインフォマティクスのプラットフォームも完成した。今年度は当初の計画通り順調に研究が進められている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
特記事項なし

2. 学会発表
特記事項なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

特記事項なし

I. その他

特記事項なし

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）
委託業務成果報告（業務項目）

「基礎研究の成果に基づく希少がんにおける適応拡大のあり方に関する検討」

担当責任者

近藤格 国立がん研究センター研究所 希少がん研究分野 分野長

研究要旨

本研究の目的は、希少がんにおける適応拡大を促進するためのトランスレーショナル・リサーチの方法論を確立することである。希少がんは発生頻度で定義される疾患であり、症例数の少ない多数の疾患の集合体である。したがって、分子背景の異なる多種多様な疾患が含まれている。希少がんの研究には、症例数・臨床検体数が限られていることに由来する独特の課題が存在する。肉腫をテーマとして進める本研究課題を遂行しながら、臨床医と基礎研究者の相互の意思疎通の方法、臨床検体や培養細胞を用いた網羅的解析や機能解析の進め方、バイオバンキングの構築と利用の方法、基礎研究から臨床試験への成果の応用、などについて班員と共に検討した。

A. 研究目的

本研究の目的は、希少がんにおける適応拡大を促進するためのトランスレーショナル・リサーチの方法論を確立することである。

た解析)、③臨床検体の効果的な利用のためのバイオバンクの構築と利用の方法、④基礎研究の成果の臨床への還元、である。それぞれの項目について、研究を進めながら議論し、課題を抽出し、解決策を検討した。

B. 研究方法

基礎研究からアプローチする適応拡大の研究にはいくつかの重要なステップが存在する。①臨床現場で問題になっている課題を基礎研究者が理解し、並行して基礎研究で何ができるかを理解すること、②分子標的薬の奏効性・抵抗性のポイントとなる分子背景の理解（臨床検体を用いた解析）および機能的な検証実験（培養細胞を用い

（倫理面への配慮）

手術検体などの臨床検体を用いる研究の実施について国立がん研究センターの倫理委員会で承認を得て実施した。また、診療の過程で得られた残余の臨床検体を医学研究に用いることについて説明を受け同意を表明した症例の検体を使用した。検体は匿名化され個人が特定されることがなく、

提供者に不利益がおよばないように配慮した状態で研究は実施された。

C. 研究結果

①～④のいずれの課題についても検討中であり、途中の結果としては主観に基づく感想のレベルに過ぎないが、現実に存在する課題と意見を抽出した。①臨床現場で問題になっている課題を基礎研究者が理解し、並行して基礎研究で何ができるかを理解すること。臨床医と基礎研究者の背景がたいへん異なっていることが、適応拡大のような問題解決型の研究の遂行においては大きな障害となる。臨床医が基礎研究に参加し日常的に意見交換することで、両者の垣根を克服することができる。また、希少がん研究分野では、月曜日から土曜日まで毎朝の抄読会を通じて知識背景と現場の問題点を臨床医と基礎研究者が共有するようにしている。②分子標的薬の奏効性・抵抗性のポイントとなる分子背景の理解（臨床検体を用いた解析）および機能的な検証実験（培養細胞を用いた解析）。臨床検体と培養細胞と、それぞれからしか得られない特色のあるデータの活用を図ることを試みた。治療抵抗性や転移・再発に関わる遺伝子プロファイルの同定は臨床検体を用いた解析から、抗がん剤の応答性に関わる遺伝子プロファイルの同定は培養細胞を用いた解析から取得するようにした。適応拡大を目的として設定すると、ただ網羅的に解析するよりも既存の抗がん剤の標的に解析対象

を限定した方が効率がよいと考え、本研究では国立がん研究センターが独自に開発したクリニカルシーケンスシステム（治療標的候補の104遺伝子の変異と増幅及び16遺伝子の融合の解析）を使用している。予後等の臨床病理情報の付加された臨床検体や培養細胞を用いた実験データの解析結果との統合の方法を検討している。③臨床検体の効果的な利用のためのバイオバンクの構築と利用の方法。バイオバンクの内容を精査したところ、いかに本格的なバイオバンクであっても希少がんについては保管されている腫瘍の種類は限られていることがわかった。全国レベルのネットワークの構築に基づく臨床検体の共有あるいは集約化が必要である。また、肉腫の診断基準は、分子背景の理解に伴って変化しており、診断名（組織名）についてはアップデートしていくことが必要である。④基礎研究の成果の臨床への還元。本研究はまだ臨床に還元しうる成果が得られていないが、製薬企業との早期からの共同研究を検討している。

D. 考察

肉腫における適応拡大の研究を推進する臨床医や研究者が、適応拡大の研究の方法論を検討することには意義がある。肉腫研究の困難さの多くは、症例が少なく臨床検体が得難い、という希少がんに共通した課題に由来するからである。本研究班で得られた成果を、希少がん研究全般に還元できる

よう、今後も検討を続けていきたい。

E. 結論

希少がんにおける適応拡大に向けた基礎研究の進め方について検討している。今年度は当初の計画通り順調に研究が進められている。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

特記事項なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

特記事項なし

I. その他

特記事項なし

III. 学会等発表実績

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
Translational Research of Sarcoma、口頭発表	近藤格	第1回国際がん研究シンポジウム	2015年2月	国内
Proteomics toward personalized treatment of sarcoma、ポスター発表	Tadashi Kondo, Akira Kawai	10th Siena Meeting	2014年8月	国外
Biomarker development for sarcoma toward personalized medicine、口頭発表	Tadashi Kondo	19th World Congress on Advances in Oncology and 17th International Symposium on Molecular Medicine	2014年10月	国外
ExoScreen as a novel ultra-sensitive liquid biopsy of circulating extracellular vesicles.、口頭発表	Yusuke Yoshioka, Yuki Konishi, Nobuyoshi Kosaka, Hideki Ohta, Hiroyuki Okamoto, Hikaru Sonoda, Hideo Sasaki, and Takahiro Ochiya.	International Society for Extracellular Vesicles	2014年1月	国外
Extracellular vesicles and miRNA as emerging cancer biomarker for liquid biopsy、口頭発表	Yusuke Yoshioka and Takahiro Ochiya	The 40th Annual meeting of Korean cancer association	2014年6月	国外
Transfer of Exosomal microRNAs in Cancer Angiogenesis、口頭発表	落谷孝広	18th国際血管生物学会大会	2014年4月	国内
体液中の細胞外分泌顆粒による新規がんバイオマーカーの開発	落谷孝広	第52回日本癌治療学会学術集会	2014年8月	国内
がん細胞が分泌する新規体液診断マーカー：エクソソーム	落谷孝広	第34回 日本分子腫瘍マーカー研究会	2014年9月	国内
18F-FDG PET/CT assessment for lymph node metastases from bone and soft tissue sarcomas、ポスター発表	小林英介	10th Asia Pacific Musculoskeletal Tumour Society	2014年4月	国外

Reversible hair depigmentation in Japanese woman treated with pazopanib、ポスター発表	小林英介	8th World Congress for Hair Research	2014年5月	国外
四肢発生骨肉腫におけるFDG-PETによる化学療法効果判定および予後予測に関する検討、口頭発表	小林英介	第87回日本整形外科学会学術総会	2014年5月	国内
悪性軟部腫瘍におけるPazopanib使用経験、口頭発表（シンポジウム）	小林英介	第47回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会	2014年7月	国内
Denosumab療法が有効であった小児発生仙骨骨巨細胞腫の1治験例、ポスター発表	小林英介	第48回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会	2014年7月	国内
メタボリックエラーを利用した骨・軟部肉腫の新規治療開発、口頭発表	小林英介	2014年骨軟部腫瘍基礎を語る会	2014年10月	国内
メタボリックエラーを利用した骨軟部肉腫の新規治療開発、口頭発表	小林英介	第29回日本整形外科学会基礎学術集会	2014年10月	国内
Denosumab Treatment for Sacral Giant-Cell Tumor of Bone in a 10-Year-Old Boy、ポスター発表	小林英介	19th Connective Tissue Oncology Society. 2014	2014年10月	国外
マイクロRNA～発がん機構の理解とTranslational Research～、口頭発表	土屋 直人	RNA科学総合研究センター公開シンポジウム	2014年12月	国内
Regulation of p53-dependent G2 arrest and apoptosis by miR-101 through the regulation of EG5 - p53 pathway	Yuko Fujiwara, Takashi Kohno, Naoto Tsuchiya	第37回日本分子生物学会年会	2014年11月	国内
NEK9-dependent cell cycle progression of cancer cells inactivated p53	Naoto Tsuchiya	第37回日本分子生物学会年会	2014年11月	国内
大腸がん診断マーカーとしてのエクソソームマイクロRNAの有用性、口頭発表	土屋 直人	第69回大腸肛門病学会学術集会	2014年11月	国内

MicroRNA target screen identifies NEK9 as a crucial component of cell cycle network in p53-inactivated cancer cells	Daisuke Kurioka, Masatoshi Watanabe, Takashi Kohno, Naoto Tsuchiya	第73回日本癌学会学術総会	2014年9月	国内
EG5-p53 axis, a novel pathway to control cell cycle and apoptosis, is regulated by miR-101	Naoto Tsuchiya	第73回日本癌学会学術総会	2014年9月	国内
A rare polymorphic variant of NBS1 reduces DNA repair activity and elevates chromosomal instability、ポスター発表	Tsutomu Ohta, Mamiko Ohno-Miyamoto, Koichi Matsuda, Toshiki Watanabe and Yuki Yamamoto	第73回日本癌学会学術総会	2014年9月	国内
Synovial sarcoma is deficient in homologous recombination、ポスター発表	Hiroyuki Yamasaki, Mamiko Ohno-Miyamoto, Yuki Yamamoto, Toshiki Watanabe, Tsutomu Ohta	第37回日本分子生物学会年会	2014年11月	国内
A rare polymorphic variant of NBS1 which is associated with breast cancer risk reduces DNA repair activity and elevates chromosomal instability、ポスター発表	Tsutomu Ohta, Mamiko Ohno-Miyamoto, Koichi Matsuda, Hitoshi Satoh, Toshiki Watanabe and Yuki Yamamoto	第37回日本分子生物学会年会	2014年11月	国内
骨盤腫瘍手術-解剖学的アプローチ-、口頭発表	川井 章	第1回日本骨盤手術手技研究会	2014年2月	国内
Ewing Sarcoma(ESFT)、口頭発表	川井 章	8th SIOP Asia Congress	2014年4月	国外
骨盤腫瘍の診断と治療-主に外科的治療-、口頭発表	川井 章	第20回倉敷駅前会	2014年5月	国内

肉腫（サルコーマ）、口頭発表	川井 章	AKIBA Cancer Forum 2014	2014年8月	国内
骨・軟部腫瘍（肉腫）、口頭発表	川井 章	第52回日本癌治療学会学術集会	2014年8月	国内
AYA世代軟部肉腫の外科治療、口頭発表	川井 章, 中谷文彦, 小林英介, 丹澤義一, 窪田大介, 薛 宇孝, 山家健作, 三浪友輔, 清水光樹, 中馬広一	第52回日本癌治療学会学術集会	2014年8月	国内
骨腫瘍の診断と治療、口頭発表	川井 章	第63回東日本整形災害外科学会	2014年9月	国内
腫瘍用人工関節-現状と今後の課題-, 口頭発表	川井 章	第15回徳島整形外科フォーラム	2014年11月	国内
小児四肢悪性骨腫瘍に対する患肢・機能温存の試みと課題、口頭発表	川井 章	第56回日本小児血液・がん学会学術集会	2014年11月	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
Prognostic significance of promyelocytic leukemia expression in gastrointestinal stromal tumor; integrated proteomic and transcriptomic analysis.	Ichikawa H, Yoshida A, Kanda T, Kosugi SI, Ishikawa T, Hanyu T, Taguchi T, Sakumoto M, Katai H, Kawai A, Wakai T, Kondo T.	Cancer Sci. 2015 Jan;106(1):115-124.	2015年 1月	国外
Proteomics identified overexpression of SET oncogene product and possible therapeutic utility of protein phosphatase 2A in alveolar soft part sarcoma.	Kubota D, Yoshida A, Kawai A, Kondo T.	J Proteome Res. 2014 May 2;13(5):2250-61	2014年 3月	国外
Proteomic Profile of Epithelioid Sarcoma.	Mukaihara K, Kubota D, Yoshida A, Asano N, Suehara Y, Kaneko K, Kawai A and Kondo T	J Proteomics Bioinform 2014, 7:7 158-165(2014)	2014年 6月	国外
Ultra-sensitive liquid biopsy of circulating extracellular vesicles using ExoScreen	Yoshioka Y, Kosaka N, Konishi Y Ohta H,	Nat Commun, 5:3591, 2014	2014年 4月	国外

stromal tumor; integrated proteomic and transcriptomic analysis.	Okamoto H, Sonoda H, Nonaka R, Yamamoto H, Ishii H, Mori M, Furuta K, Nakajima T, Hayashi H, Sugisaki H, Higashimoto H, Kato T, Takeshita F, Ochiya T			
Clinical relevance and therapeutic significance of microRNA-133a expression profiles and functions in malignant osteosarcoma-initiating cells.	Fujiwara T, Katsuda T, Hagiwara K, Kosaka N, Yoshioka Y, Takahashi RU, Takeshita F, Kubota D, Kondo T, Ichikawa H, Yoshida A, Kobayashi E, Kawai A, Ozaki T, Ochiya T.	Stem Cells. 2014 Apr;32(4):959-73.	2014年 4月	国外
MicroRNAs in soft tissue sarcomas: overview of the accumulating evidence and importance as novel biomarkers.	Fujiwara T, Kunisada T, Takeda K, Uotani K, Yoshida A, Ochiya T, Ozaki T.	Biomed Res Int. 2014;2014:592868.	2014年 8月	国外

RPN2 Gene Confers Osteosarcoma Cell Malignant Phenotypes and Determines Clinical Prognosis.	Fujiwara T, Takahashi RU, Kosaka N, Nezu Y, Kawai A, Ozaki T, Ochiya T.	Mol Ther Nucleic Acids. 2014 Sep 2;3:e189.	2014年 9月	国外
Pedicled superficial femoral artery perforator flaps for reconstruction of large groin defects.	Miyamoto S, Kayano S, Kamizono K, Fukunaga Y, Nakao J, Nakatani F, Kobayashi E, Sakuraba M	Microsurgery. 2014 Sep;34(6):470-4.	2014年 9月	国外
Chronic expanding hematoma with a significantly high fluorodeoxyglucose uptake on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography, mimicking a malignant soft tissue tumor: a case report.	Nishida Y, Kobayashi E, Kubota D, Setsu N, Ogura K, Tanzawa Y, Nakatani F, Kato Y, Chuman H, Kawai A.	J Med Case Rep. 2014 Oct 21;8(1):349. doi: 10.1186/1752-1947-8-349.	2014年 10月	国外
Multiple Metastases from Histologically Benign Intraarticular Diffuse-type Tenosynovial Giant Cell Tumor: A Case Report	Asano N, Yoshida A, Kobayashi E, Yamaguchi T, Kawai A	Human Pathology. 2014 Nov;45(11):2355-8.	2014年 11月	国外
Reversible hair depigmentation in a Japanese female treated with pazopanib.	Kobayashi E, Koyama T, Kobayashi K, Setsu N, Kawashima M, Kawai A.	J Dermatol. 2014 Nov; 41(11)1021-2.	2014年 11月	国外

Venous-supercharged free-style posterior thigh flap without a descending branch of the inferior gluteal artery for reconstruction in the infragluteal region	Fukunaga Y, Miyamoto S, Kobayashi E, M Sakuraba	J Plast Reconstr Aes. 2014 Dec;67(12):1740-3	2014年 12月	国外
Osteosclerosis Induced by Denosumab	Kobayashi E, Setsu N	Lancet. 2015 Feb 7;385(9967):539	2015年 2月	国外
Prognostic Value of Relevant Clinicopathologic Variables in Epithelioid Sarcoma: A Multi-institutional Retrospective Study of 44 Patients	Asano N, Yoshida A, Ogura K , Kobayashi E, Susa M, Morioka H, Iwata S, Ishii T, Hiruma T, Chuman H , Kawai A.	Ann Surg Oncol. 2015 Feb 7.	2015年 2月	国外
Carbon-ion beam irradiation kills X-ray-resistant p53-null cancer cells by inducing mitotic catastrophe.	Amornwichet N, Oike T, Shibata A, Ogiwara H, Tsuchiya N, Yamauchi M, Saitoh Y, Sekine R, Isono M, Yoshida Y, Ohno T, Kohno T, Nakano T	PLoS One. 2014 Dec 22; 9(12):e115121.	2014年 12月	国外
A three-micron signature predicts responses to platinum-based doublet chemotherapy in patients	Saito M., Shiraishi K., Matsumoto	Clin. Can. Res. 2014 15:4784-93.	2014年 9月	国外