

厚生労働科学研究費補助金

がん対策推進総合研究事業(革新的がん医療実用化研究事業)

難治癌を標的治療できる完全オリジナルのウイルス遺伝子医薬の
実用化のための前臨床研究

平成26年度 総括研究報告書

研究代表者 小賤 健一郎

平成27(2015)年 5月

目 次

I . 総括研究報告 研究総括 小賤 健一郎	-----	1
II . 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	7
III . 研究成果の刊行物・別刷	-----	11

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業（革新的がん医療実用化研究事業））
総括研究報告書

研究総括

研究代表者 小賤 健一郎 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・教授

研究要旨

独自開発の m-CRA（多因子で癌特異化する増殖制御型アデノウイルスベクター）作製技術を基盤に開発した、Surv.m-CRA の医師主導治験開始に向け、3 年間の前臨床研究の 3 年目であった。本年も、GMP 製造、非臨床試験、ならびに当局対応を計画通り行った。

研究分担者

三井 薫	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・講師
入江 理恵	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・助教
伊地知 暢広	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・助教
王 宇清	鹿児島大学産学連携推進センター・プロジェクト研究員
小宮 節郎	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・教授
永野 聡	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・助教
夏越 祥次	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・教授
福崎 好一郎	株式会社新日本科学・専務取締役

性）と治療効果を向上した新型Surv.m-CRAの開発を行った(*Cancer Gene Ther* 2011)。さらに、Surv.m-CRAは既存の治療法が効果を示さない、癌幹細胞を効果的に治療できることを実証した(*J Trans Med* 2014)。

本研究は、Surv.m-CRA の臨床用のGMP製造、GLP基準での非臨床試験のデータ取得等を3年間で行い、平成27年度よりこの分野で本邦初の医師主導治験を開始することを目的とする。

B . 研究方法と C . 研究結果

「本研究終了後の翌（平成27）年度に本邦初の癌遺伝子治療の医師主導治験を開始」という当初の研究計画通り、本研究は以下のように順調に進んだ。

1. 医師主導治験に使用する本ウイルスの治験薬の製造と品質・安定性試験など
治験薬のGMP原薬の製造
医師主導治験に使用することを目的として、本ウイルスのGMP原薬の製造をSAFC社に委託実施し、製造した。
GMP原薬の品質試験
GMP原薬の力価、品質試験をSAFC社及びBioReliance社で実施し、治験に使用する上で必要な品質が確保されていることを確認した。試験項目は以下のとおりである。
 - 安全性試験（細菌・真菌、エンドトキシン、マイコプラズマ、混入ウイルス等）
 - 製造品の確認試験（制限酵素マッピング、GLP対応の全シークエンスの確認）
 - 純度試験（宿主DNA・蛋白、Benzonaseなどの工程由来不純物の残存）

A . 研究目的

この研究にいたる背景として、研究代表者は、まず遺伝子治療研究の黎明期（90年代初頭）に米国専門施設でアデノウイルスベクターによる癌遺伝子治療法の開発に世界に先駆け成功し（*PNAS* 1995, 1996等）、米国共同研究者が臨床試験にも成功した。帰国後に本邦の自身の研究室で、完全オリジナルの「多因子で同時に精密に癌特異標的治療できる増殖制御型アデノウイルス（m-CRA）の作製技術の開発に成功し（*Gene Ther* 2005）、Survivin 依存性 m-CRA (Surv.m-CRA)（第一弾のm-CRA医薬）を開発した（*Cancer Res* 2005）。さらに癌特異性（安全

- 強度試験（本ウイルスの力価、粒子数、感染ウイルス純度）
- 活性/能力試験（本ウイルスの癌特異的なウイルス増殖能）
- その他（外観、pH）

GMP製剤の安定性試験

GMP製剤を製造し、安定性試験を開始した。

2. 前臨床（非臨床）試験

1) POC (Proof of Concept / Efficacy)試験

*in vivo*治療試験

マウスの骨肉腫モデルにおいて、治験薬 surv.m-CRA-1を用いた治療実験を行い、有効性を確認した。

2) 安全性試験

この分野では実績のある英国のハンティンドンライフサイエンス（HLS）社に委託して行った。

ハムスター単回投与（静脈投与）による毒性試験（GLP）

PMDAの助言に従い、前年度までの皮下・筋肉投与と合わせて、ワーストケースシナリオを想定した静脈投与の毒性試験を実施した。

ハムスター単回ならびに反復投与（静脈投与）による薬物動態試験

上記の毒性試験と併せて、薬物動態試験も実施した。

3. 医師主導治験のための準備

当局対応、大学の治験体制整備も以下のように進めた。

1) PMDAとの相談

<全体の方向性の相談：個別相談、事前相談>

2012年8月2日（個別面談）

2012年11月26日（事前相談）

2013年10月10日（事前相談）

2014年6月24日（事前相談）

本研究が3次公募で採択されてすぐに、PMDAに個別面談を申し込み実施した。その後、平成24、25、26年度（毎年）に事前相談を着実に進めながら、製造・品質、非臨床試験、臨床プロトコルについての全体事項を適切に進捗させた。2014年6月24日の事前相談にて最終的な方向性ならびに、正式な対面助言の進め方もPMDAと確認し、製造・品質、非臨床試験、臨床プロトコルの3つを順次進めることとなり、そのスケジュールにしたがって適切に3つの対面助言を以下のように進めた。

<製造・品質：対面助言等>

2014年10月2日（対面助言）

2014年12月24日（事前相談：フォローアップ）

製造・品質についてはPMDAとの意見相違はなく、大きな問題はなかった。生物由来原料は全情報（CMOでの20年前位のMaster cell bank製造時の使用材料の情報等まで含めて）を一旦は情報入手を試みて欲しいこと、そしてその後物理的に情報入手不可能な部分は適切性を説明していく、という方向性の助言をPMDAより受けた。それに従い、情報収集をして、フォローアップの事前相談も行い、確認をとった。

<非臨床試験：対面助言等>

2014年11月2日（対面助言）

非臨床試験はPMDAの助言を受け入れて進めているため、問題は何もなかった。

<臨床プロトコル：対面助言等>

2014年11月11日（事前相談）

2015年3月3日（対面助言）

事前相談で方向性などは確認し、3月3日に対面助言を実施し、臨床プロトコルの全体像が確定した。

2) 大学の治験体制整備

本学に臨床研究支援センターを平成26年度4月に設置し、専従スタッフも配置した。よって、協力している京都大学医学部附属病院臨床研究総合センターの支援ももらいながら、本プロジェクトの本学での医師主導治験の支援体制も具体的に整備していった。

D. 考察とE. 結論

独自開発の m-CRA（多因子で癌特異化する増殖制御型アデノウイルスベクター）作製技術を基盤に開発した、Surv.m-CRA の医師主導治験開始に向け GMP 製造、非臨床試験、ならびに当局対応を計画通り行った。平成 27 年度に医師主導治験を開始できる予定で、順調に進捗している。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nagano S, Yokouchi M, Setoguchi T, Ishidou Y, Sasaki H, Shimada H, Komiya S. Differentiation of lipoma and atypical lipomatous tumor by ascoring system: implication of increased vascularity on pathogenesis of liposarcoma. *BMC Musculoskelet Disord*. 16:36, 2015
2. Tanoue K, Wang Y, Ikeda M, Mitsui K, Irie R, Setoguchi T, Komiya S, Natsugoe S, Kosai K:

- Survivin-responsive conditionally replicating adenovirus kills rhabdomyosarcoma stem cells more efficiently than their progeny. *J Transl Med* 27;12(1):27.doi: 10.1186/1479-5876-12-27,2014
3. Yuge K, Takahashi T, Khai NC, Goto K, Fujiwara T, Fujiwara H, Kosai K.: Intramuscular injection of adenoviral hepatocyte growth factor at a distal site ameliorates dextran sodium sulfate-induced colitis in mice. *Int J Mol Med* 33(5):1064-74, 2014
 4. Nagao-Kitamoto H, Setoguchi T, Kitamoto S, Nakamura S, Tsuru A, Nagata M, Nagano S, Ishidou Y, Yokouchi M, Kitajima S, Yoshioka T, Maeda S, Yonezawa S,Komiya S. Ribosomal protein S3 regulates GLI2-mediated osteosarcoma invasion *Cancer Lett* , 2014
 5. Nagao-Kitamoto H, Nagata M, Nagano S, Kitamoto S, Tsuru A, Abematsu M, Fujimoto Y, Yokouchi M, Kitajima S, Yoshioka T, Maeda S, Yonezawa S, Komiya S, Setoguchi T. Gli2 is a novel therapeutic target for metastasis of osteosarcoma. *Int J Cancer* , 2014
 6. Tanoue K, Wang Y, Ikeda M, Mitsui K, Irie R, Setoguchi T, Komiya S, Natsugoe S, Kosai K. Survivin-responsive conditionally replicating adenovirus kills rhabdomyosarcoma stem cells more efficiently than their progeny. *J Transl Med* 12:27-40, 2014
 7. Komiya S. Personal development through research. *J Orthop Sci* 19:697-698, 2014
 8. Yokouchi M, Ueno Y, Nagano S, Shimada H, Nakamura S, Setoguchi T, Kawamura I, Ishidou Y, Komiya S. Extended curettage and heat ablation for desmoplastic fibroma of the distal femur with a 12-year follow-up period: A case report. *Oncol Lett* 8:1103-1106, 2014
 9. Shimada H, Setoguchi T, Yokouchi M, Sasaki H, Ishidou Y, Kawamura I, Abematsu M, Nagano S, Komiya S. Metastatic bone tumors: Analysis of factors affecting prognosis and efficacy of CT and (18)F-FDG PET-CT in identifying primary lesions. *Mol Clin Oncol* 2:875-881, 2014
 10. Yokouchi M, Nagano S, Kijima Y, Yoshioka T, Tanimoto A, Natsugoe S, Komiya S. Solitary breast metastasis from myxoid liposarcoma. *BMC Cancer* 14:482, 2014
 11. Tofuku K, Koga H, Komiya S. Percutaneous drainage combined with hyperbaric oxygen therapy for pyogenic spondylitis with iliopsoas abscess. *Asian Spine J* 8:253-259, 2014
 12. Sakamoto Y, Yokouchi M, Nagano S, Shimada H, Nakamura S, Setoguchi T, Kawamura I, Ishidou Y, Tanimoto A, Komiya S. Metastasis of osteosarcoma to the trapezius muscle: a case report. *World J Surg Oncol* 12:176, 2014
 13. Yokouchi M, Nagano S, Shimada H, Nakamura S, Setoguchi T, Kawamura I, Ishidou Y, Komiya S. Early complete remission of osteoid osteoma with conservative medical management. *Pediatr Rep* 6:5311, 2014
 14. Shimada H, Setoguchi T, Yokouchi M, Sasaki H, Ishidou Y, Kawamura I, Abematsu M, Nagano S, Komiya S. Metastatic bone tumors: Analysis of factors affecting prognosis and efficacy of CT and 18F-FDG PET-CT in identifying primary lesions. *Mol Clin Oncol*, 2:875-881, 2014
 15. Nagano S, Yokouchi M, Setoguchi T, Sasaki H, Shimada H, Kawamura I, Ishidou Y, Kamizono J, Yamamoto T, Kawamura H, Komiya S. Analysis of surgical site infection after musculoskeletal tumor surgery: risk assessment using a new scoring system. *Sarcoma*. 2014:645496, 2014
 16. Nagano S, Yokouchi M, Setoyama T, Sasaki H, Shimada H, Kawamura I, Ishidou Y, Setoguchi T, Komiya S. Elastofibroma dorsi: Surgical indications and complications of a rare soft tissue tumor. *Mol Clin Oncol*. 2(3):421-424, 2014
 17. Nishimura H, Enokida H, Nagano S, Yokouchi M, Hayami H, Komiya S, Nakagawa M. Effects of blood purification therapy on a patient with ifosfamide-induced neurotoxicity and acute kidney injury. *J Artif Organs*. 17(1):110-3, 2014
 18. Kakoi H, Maeda S, Shinohara N, Matsuyama K, Imamura K, Kawamura I, Nagano S, Setoguchi T, Yokouchi M, Ishidou Y, Komiya S. BMP signaling upregulates neutral sphingomyelinase 2 to suppress chondrocyte maturation via the Akt signaling pathway as a negative feedback mechanism. *J Biol Chem* 289: 8135-8150, 2014
 19. Imamura K, Maeda S, Kawamura I, Matsuyama K, Shinohara N, Yahiro Y, Nagano S, Setoguchi T, Yokouchi M, Ishidou Y, Komiya S. Human Immunodeficiency Virus Type I Enhancer Binding Protein 3 is Essential for the Expression of Asparagine-linked Glycosylation 2 in the Regulation of Osteoblast and Chondrocyte Differentiation. *J Biol Chem* 289: 9865-9879, 2014
 20. Ikeda R, Nishizawa Y, Tajitsu Y, Minami K, Mataka H, Masuda S, Furukawa T, Akiyama S, Yamada K, Takeda Y.: Regulation of major vault protein expression by upstream stimulating factor 1 in SW620 human colon cancer cells.

- Oncol Rep.* 31(1):197-201,2014
21. Omoto I, Matsumoto M, Okumura H, Uchikado Y, Setoyama T, Kita Y, Owaki T, Kijima Y, Shinchu H, Ishigami S, Ueno S, Natsugoe S.: Expression of vascular endothelial growth factor-C and vascular endothelial growth factor receptor-3 in esophageal squamous cell carcinoma.*Oncol Lett.*7(4):1027-103, 2014
 22. Mizoguchi T, Kijima Y, Hirata M, Kaneko K, Arima H, Nakajo A, Higashi M, Tabata K, Koriyama C, Arigami T, Uenosono Y, Okumura H, Maemura K, Ishigami S, Yoshinaka H, Shinden Y, Ueno S, Natsugoe S.: Histological findings of an autologous dermal fat graft implanted onto the pectoralis major muscle of a rat model.*Breast Cancer*, 2014 [Epub ahead of print]
 23. Kijima Y, Yoshinaka H, Hirata M, Mizoguchi T, Ishigami S, Nakajo A, Arima H, Ueno S, Natsugoe S.: Oncoplastic surgery in a Japanese patient with breast cancer in the lower inner quadrant area: partial mastectomy using horizontal reduction mammoplasty.*Breast Cancer.* 21(3):375-8, 2014
 24. Yoneyama T, Fukukura Y, Kamimura K, Takumi K, Umanodan A, Ueno S, Nakajo M.: Efficacy of liver parenchymal enhancement and liver volume to standard liver volume ratio on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI for estimation of liver function. *Eur Radiol.* 24(4):857-65, 2014
 25. Arigami T, Uenosono Y, Ishigami S, Matsushita D, Hirahara T, Yanagita S, Okumura H, Uchikado Y, Nakajo A, Kijima Y, Natsugoe S. : Decreased density of CD3+ tumor-infiltrating lymphocytes during gastric cancer progression.*J Gastroenterol Hepatol* 29(7):1435-41, 2014
 26. Omoto I, Matsumoto M, Okumura H, Uchikado Y, Setoyama T, Kita Y, Owaki T, Kijima Y, Shinchu H, Ishigami S, Ueno S, Natsugoe S.: Expression of vascular endothelial growth factor-C and vascular endothelial growth factor receptor-3 in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Lett* 7(4):1027-1032, 2014
 27. Omoto I, Matsumoto M, Uchikado Y, Kita Y, Sakurai T, Sasaki K, Setoyama T, Okumura H, Owaki T, Ishigami S, Natsugoe S.: Immunohistochemical evidence of association between ghrelin expression and tumor growth in esophageal carcinoma. *Anticancer Res* 34(6):2727-33, 2014
 28. Okumura H, Uchikado Y, Omoto I, Kita Y, Sasaki K, Arigami T, Uenosono Y, Matsushita D, Hiraki Y, Owaki T, Ishigami S, Natsugoe S. : The usefulness of neoadjuvant chemoradiation therapy for locally advanced esophageal cancer with multiple lymph-node metastases. *Ann Surg Oncol* 21(9):2845-9, 2014
 29. Kita Y, Nishizono Y, Okumura H, Uchikado Y, Sasaki K, Matsumoto M, Setoyama T, Tanoue K, Omoto I, Mori S, Owaki T, Ishigami S, Nakagawa H, Tanaka F, Mimori K, Mori M, Natsugoe S. : Clinical and biological impact of cyclin-dependent kinase subunit 2 in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Rep* 31(5):1986-92, 2014
- ## 2.学会発表
1. 三井 薫、井手佳菜子、高山明子、和田忠久、小賤健一郎：独自開発の増殖制御型アデノウイルスベクターによる新たな ES/iPS 細胞の腫瘍化細胞 治療技術の開発。第 14 回日本再生医療学会総会。口頭発表。2015 年 3 月 21 日（横浜）
 2. 井手佳菜子、三井 薫、松下洋平、小賤健一郎：ES/iPS 細胞の腫瘍化細胞を可視化・標的殺傷するレンチウイルスベクターの効率的な作製法の開発。第 14 回日本再生医療学会総会。口頭発表。2015 年 3 月 21 日（横浜）
 3. 井手佳菜子、三井 薫、松下洋平、小賤健一郎：ES/iPS 細胞の腫瘍化細胞を可視化・標的殺傷するレンチウイルスベクターの効率的な作製法の開発（国内・口頭発表）第 8 回桜ヶ丘地区基礎系研究発表会。2015 年 1 月 28 日（鹿児島）
 4. 三井 薫、井手佳菜子、王 宇清、入江理恵、小賤健一郎：独自開発の増殖制御型アデノウイルスベクターを用いた新たな ES/iPS 細胞の腫瘍化細胞除去方法の開発（国内・口頭発表）第 8 回桜ヶ丘地区基礎系研究発表会。2015 年 1 月 28 日（鹿児島）
 5. 小賤健一郎：増殖制御型アデノウイルスによる革新的癌治療法の独自開発と臨床応用への展望。（国内・特別講演）第 29 回日本整形外科基礎学術集会 2014 年 10 月 9-10 日（鹿児島）
 6. 小賤健一郎：癌への遺伝子治療の独自開発と本学での医師主導治験を目指して。市民公開講座・鹿児島大学公開講座 2014 年 7 月 19 日（鹿児島）

H . 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

【特許出願・取得】

1. 幹細胞における腫瘍化原因細胞の新たな標識法と治療法
発明者：小賤健一郎、三井薫、井手佳菜子
出願人：鹿児島大学
国際出願：2015年1月14日
(PCT/JP2015/000138)
2. 血管新生抑制剤
発明者：小賤健一郎、坂本泰二、上笹貫太郎
出願人：鹿児島大学
【国内特許取得】 2014年8月15日（特許第5594695号）
3. ヘパリン結合性上皮増殖因子様増殖因子の新規医薬用途
発明者：小賤健一郎、ニン・チン・カイ、高橋知之 出願人：鹿児島大学
【欧州特許取得】:2014年7月2日（特許番号:EP 1949907）(ドイツ登録 No.60 2006 042 158.3)
4. サービピン(Survivin)プロモーターを含む増殖型ベクターを有効成分とする癌治療薬
発明者：小賤健一郎、神園純一、永野聡
出願人：小賤健一郎
【国内特許取得】2014年7月11日（特許第5574284号）
5. Drug Comprising As The Active Ingredient Proliferative Vector Containing Survivin Promoter
発明者：小賤健一郎、神園純一、永野聡
出願人：小賤健一郎
【米国特許取得】2014年4月29日（特許番号：US 8,709,812）

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業(がん関係研究分野)）
分担研究報告書

研究分担者	三井 薫	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科（遺伝子治療・再生医学）・講師
研究分担者	入江 理恵	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科（遺伝子治療・再生医学）・助教
研究分担者	伊地知 暢広	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科（遺伝子治療・再生医学）・助教
研究分担者	王 宇清	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科（遺伝子治療・再生医学）・特任研究員
研究分担者	小宮 節郎	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科（整形外科学）・教授
研究分担者	夏越 祥次	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科（消化器・乳腺甲状腺外科）・教授
研究分担者	永野 聡	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科（整形外科学）・助教
研究分担者	福崎 好一郎	株式会社新日本科学・専務取締役

上記研究者の分担報告はすべて研究総括報告書に記載している。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nagano S, Yokouchi M, Setoguchi T, Ishidou Y, Sasaki H, Shimada H, <u>Komiya S</u>	Differentiation of lipoma and atypical lipomatous tumor by ascorbic acid system: implication of increased vascularity on pathogenesis of liposarcoma	<i>BMC Musculoskeletal Disorders</i>	16	36	2015
Yuge K, Takahashi T, Khai NC, Goto K, Fujiwara T, Fujiwara H, <u>Kosai K</u>	Intramuscular injection of adenoviral hepatocyte growth factor at a distal site ameliorates dextran sodium sulfate-induced colitis in mice.	<i>Int J Mol Med</i>	33(5)	1064-1074	2014
Tanoue K, <u>Wang Y</u> , Ikeda M, <u>Mitsui K</u> , <u>Irie R</u> , Setoguchi T, <u>Komiya S</u> , <u>Natsugoe S</u> , <u>Kosai K</u>	Survivin-responsive conditionally replicating adenovirus kills rhabdomyosarcoma stem cells more efficiently than their progeny.	<i>J Trans Med</i>	12		2014
Nagao-Kitamoto H, Setoguchi T, Kitamoto S, Nakamura S, Tsuru A, Nagata M, Nagano S, Ishidou Y, Yokouchi M, Kitajima S, Yoshioka T, Maeda S, Yonezawa S, <u>Komiya S</u>	Ribosomal protein S3 regulates GLI2-mediated osteosarcoma invasion.	<i>Cancer Lett</i>			2014

Shimada H, Setoguchi T, Yokouchi M, Sasaki H, Ishidou Y, Kawamura I, Abematsu M, Nagano S, <u>Komiya S.</u>	Analysis of factors affecting prognosis and efficacy of CT and (18)F-FDG PET-CT in identifying primary lesions.	<i>Mol Clin Oncol</i>	2	875-881	2014
Imamura K, Maeda S, Kawamura I, Matsuyama K, Shinohara N, Yahiro Y, <u>Nagano S</u> , Setoguchi T, Yokouchi M, Ishidou Y, <u>Komiya S.</u>	Human Immunodeficiency Virus Type 1 Enhancer-binding Protein 3 Is Essential for the Expression of Asparagine-linked Glycosylation 2 in the Regulation of Osteoblast and Chondrocyte Differentiation.	<i>J Biol Chem.</i>	289(14)	9865-79	2014
Kakoi H, Maeda S, Shinohara N, Matsuyama K, Imamura K, Kawamura I, <u>Nagano S</u> , Setoguchi T, Yokouchi M, Ishidou Y, <u>Komiya S</u>	Bone Morphogenic Protein (BMP) Signaling Up-regulates Neutral Sphingomyelinase 2 to Suppress Chondrocyte Maturation via the Akt Protein Signaling Pathway as a Negative Feedback Mechanism.	<i>J Biol Chem.</i>	289(12)	8135-50	2014
Omoto I, Matsumoto M, Okumura H, Uchikado Y, Setoyama T, Kita Y, Owaki T, Kijima Y, Shinchi H, Ishigami S, Ueno S, <u>Natsugoe S.</u>	Decreased density of CD3+ tumor-infiltrating lymphocytes during gastric cancer progression	<i>J Gastroenterol Hepatol</i>	29(7)	1435-41	2014
Uenosono Y, Arigami T, Kozono T, Yanagita S, Hagihara T, Haraguchi N, Matsushita D, Hirata M, Arimura H, Funasako Y, Kijima Y, Nakajima A, Okumura H, Ishigami S, Hokita S, Ueno S, <u>Natsugoe S</u>	Expression of vascular endothelial growth factor-C and vascular endothelial growth factor receptor-3 in esophageal squamous cell carcinoma.	<i>Oncol Lett</i>	7(4)	1027-1032	2014
Omoto I, Matsumoto M, Uchikado Y, Kita Y, Sakurai T, Sasaki K, Setoyama T, Okumura H, Owaki T, Ishigami S, Natsugoe S.	Immunohistochemical evidence of association between ghrelin expression and tumor growth in esophageal carcinoma.	<i>Anticancer Res</i>	34(6)	2727-33	2014

Okumura H, Uchikado Y, Omoto I, Kita Y, Sasaki K, Arigami T, Uenosono Y, Matsuhita D, Hiraki Y, Owaki T, Ishigami S, <u>Natsugoe S.</u>	The usefulness of neoadjuvant chemoradiation therapy for locally advanced esophageal cancer with multiple lymph-node metastases.	<i>Ann Surg Oncol</i>	21(9)	2845-9	2014
Kita Y, Nishizono Y, Okumura H, Uchikado Y, Sasaki K, Matsumoto M, Setoyama T, Tanoue K, Omoto I, Mori S, Owaki T, Ishigami S, Nakagawa H, Tanaka F, Mimori K, Mori M, <u>Natsugoe S.</u>	Clinical and biological impact of cyclin-dependent kinase subunit 2 in esophageal squamous cell carcinoma.	<i>Oncol Rep</i>	21(7)	1986-92	2014
Kawasaki Y, Okumura H, Uchikado Y, Kita Y, Sasaki K, Owaki T, Ishigami S, <u>Natsugoe S.</u>	Nrf2 is useful for predicting the effect of chemoradiation therapy on esophageal squamous cell carcinoma.	<i>Ann Surg Oncol</i>	21(7)	2347-52	2014