

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24～26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 | ----- | 10 |
| III . 研究成果の刊行物・別刷 | ----- | 15 |

研究総括

研究代表者 小戩 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

研究代表者は90年代初頭に米国で革新的な癌遺伝子治療法を開発後、癌根治に繋がる完全オリジナルのm-CRA（多因子で癌特異標的治療する増殖制御型アデノウイルス）技術を本邦で開発した（*Gene Ther* 2005；日米欧で基本特許取得）。この技術で第一弾医薬として開発したSurvivin反応性m-CRA（Surv.m-CRA）（日米特許取得）は、治療効果と安全性の両性能で当該分野（腫瘍溶解性ウイルス：OV）の競合技術を凌いでいた（*Cancer Res* 2005）。本研究の目的は、Surv.m-CRAの医師主導治験を実現に移すための、前臨床研究を行うことである。

まず今回対象の悪性骨軟部腫瘍への薬効薬理試験を行い、さらに既存治療法が無効の肉腫幹細胞を強力に治療（*J Trans Med* 2014）等の画期的な治療効果を示して優位性と有望性を実証した。Surv.m-CRAの実用化のため、特許対策も万全に行い特許取得していった。また患者さんへの投与できるGMP製剤の製造とその試験などは、米国の専門企業に委託し、3年間で着実にいった。また毒性試験やBiodistributin studyなどの非臨床試験も着実に進捗できた。また規制、PMDA対応も着実に進め、製造品質、非臨床試験、臨床プロトコールの3つの対面助言も実施できた。このように着実に前臨床研究を進めることができ、来年度早期の治験準備ができた。

治験実施機関の鹿児島大学病院も、医師主導治験に対応できる臨床研究管理センターを2014年4月に設置し、学内の実施体制を着実に整備できた。

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 |

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年間で完了、平成27年度よりこの分野で本邦初の医師主導試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試験を開始」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. 医師主導試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

Master Viral bank (MVB)の構築:医薬品製造受託会社であるSAFC社(米国、カールスバッド)において、本ウイルスのGMPグレードのMaster viral bank (MVB)を樹立した。

MVBの品質テスト:ウイルス力価、無菌性及びウイルス安全性試験などICH(日米欧医薬品規制調和会議)等のガイドラインで規定された試験を実施し、GMPグレードの治験薬製造に使用可能な品質であることを確認した。治験薬のGMP原薬の製造:医師主導試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対応の全シーケンスの確認)
- 純度試験(宿主DNA・蛋白、Benzonaseなどの工程由来不純物の残存)
- 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)

GLP毒性試験用の原薬製造:治験開始までに実施が必要なGLP毒性試験などの前臨床試験に使用する原薬を、GMP原薬と同一の製造法で製造し、その品質に問題のないことを確認した。

本ウイルスの腫瘍細胞特異性に関する検討:Survivinの発現レベルの異なる腫瘍細胞及び正常細胞由来の株化細胞各2種を用い、本ウイルスがSurvivinの発現レベルに依存して細胞傷害性を発揮することを確認した。

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 vitro*試験(対象の癌を特異的かつ効果的に治療する性能を実証)

癌細胞、正常細胞で行った。

1) 定量RT-PCRによる内因性survivinの癌特異的な発現を実証(今回のウイルス遺伝子医薬のSurv.m-CRAはsurvivin高発現の細胞を特異的に殺傷)

2) Surv.m-CRAの*in vitro*での癌特異的な殺傷効果を実証

*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米国MPI社ならびに英国のハンティンドンライフサイエンス(HLS)社に委託して行っている。

毒性試験

・ハムスター単回投与予備毒性試験(非GLP(皮下・筋注))

本ウイルスの 5×10^9 、 5×10^{10} 及び 5×10^{11} virus particle (VP)/kg、並びにvehicleを雄雌各12匹のハムスターに筋肉内投与し、一般状態及び体重変化を記録するとともに、投与後7及び14日に雄雌6匹ずつを安楽死させ、臨床病理学的、病理解剖学的及び病理組織学的検査を実施した。その結果、想定された肝傷害が高用量群でのみ検出されたが、中用量・低用量群で毒性兆候は認められず、治験における最大投与量(2×10^{10} VP/kg)まで安全に投与できることが示唆された。

・ハムスター単回投与毒性試験(GLP)(皮下・筋注)

治験開始までに必要なGLP試験として、本ウイルスの 5×10^9 、 5×10^{10} 及び 5×10^{11} virus particle (VP)/kg、並びにvehicleを雄雌各13匹のハムスターに筋肉内及び皮下投与(皮下投与は高用量群のみ設定)し、一般状態及び体重変化を記録するとともに、投与後及び14日に雄雌各5匹につき眼科学的検査を実施後、安楽死させ、臨床病理学的、病理解剖学的、及び病理組織学的検査を実施した。予備試験と同様の結果で、最大投与量まで安全に投与できることが示唆された。

薬物動態試験(単回投与)

・本ウイルスの 5×10^{12} VP/kgを雌雄ハムスター各15匹に単回皮下投与し、7、15、及び30日後に雌雄各5例から各種組織・器官(血液、生殖器、主要臓器、骨髄、注射部)を採取し、定量PCRにてウイルスの生体内分布と経日

的变化を検討した結果、雌雄生殖器官系を含め安全性面で問題となる分布・残留は観察されなかった。

- ・ 上記2)- のハムスター単回投与毒性試験 (GLP)において、高用量投与群で投与7日後に採取した主要組織・器官及び血液についてPCR法によりウイルス濃度を測定し、本ウイルスの生体内分布を検討する。また、各群の雌雄各3例については、投与後4および8時間後に採血し、血中ウイルス濃度を測定する。
ハムスター単回投与 (静脈投与) による毒性ならびに薬物動態試験
ハムスター反復投与 (静脈投与) による毒性試験
- ・ PMDA相談の中で、ワーストケースシナリオを想定した静脈投与も推奨されたため、実施。

3. 医師主導治験のための準備状況

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、臨床プロトコー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、臨床プロトコールの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。

< 臨床プロトコール：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、臨床プロトコー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

本研究にて、治験を来年度開始するための、前臨床研究 (製剤製造、非臨床試験、規制対応) を着実に進捗させることができた。よってこの成果を損失することなく、医師主導治験実施という成果に結実させるべきであり、その予定である。

今回のSurv.m-CRAの医師主導治験の意義は、癌遺伝子治療という先進的な治療薬の臨床応用であること、この分野 (当該技術) 初の医師主導治験であること、First-in-humanの臨床試験となることなど、科学的、厚生労働行政、社会的にも非常に大きな以後持つ成果となる。

また本医薬は再生医療製品であるため、条件付きの早期製造販売承認が期待できるため、治験前期で実用化ができる可能性がある。そのため、医師主導治験第一相を介したら、次の治験第二相や実用化をにらんで企業への技術移転や連携の活動を促進していく予定である。

最終的には、革新的癌治療薬の実用化により、国民福祉向上という厚労行政上の成果、国際特許もあり、際的な臨床開発へも繋がるため、「医療における成長戦略 (日本再興戦略)」の「がんへの革新医薬の実用化」の政策目標に貢献する経済的成果も期待できるものである。

これらの意義、本研究の進捗を認められ、平成27年度のAMED事業に採択されたので、予定通り医師

主導治験を平成27年度より開始する予定である。

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 ascorbic acid 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, Kamazono 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 BiolChem* 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 BiolChem* 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
 30. Nakamura S, Nagano S, Nagao H, Ishidou Y, Yokouchi M, Abematsu M, Yamamoto T, Komiya S, Setoguchi T.: Arsenic trioxide prevents osteosarcoma growth by inhibition of GLI transcription via DNA damage accumulation. *PLoS One.* 8(7):e69466,2013
 31. Natsugoe S, Arigami T, Uenosono Y, Yanagita S, Nakajo A, Matsumoto M, Okumura H, Kijima Y, Sakoda M, Mataka Y, Uchikado Y, Mori S, Maemura K, Ishigami S.: Lymph node micrometastasis in gastrointestinal tract cancer--a clinical aspect. *Int J Clin Oncol.* 18(5):752-61,2013
 32. Uenosono Y, Arigami T, Kozono T, Yanagita S, Hagihara T, Haraguchi N, Matsushita D, Hirata M, Arima H, Funasako Y, Kijima Y, Nakajo A, Okumura H, Ishigami S, Hokita S, Ueno S, Natsugoe S. Clinical significance of circulating

- tumor cells in peripheral blood from patients with _____ gastric cancer. *Cancer*.;119(22):3984-91,2013
33. Irie-Maezono R. and Tsuyama S.: Immunohistochemical analysis of the acid secretion potency in gastric parietal cells. *Open journal of Cell biology*. 2:179-185, 2013
 34. Ijichi N., Shigekawa T, Ikeda K, Miyazaki T, Horie-Inoue K, Shimizu C, Saji S, Aogi K, Tsuda H, Osaki A, Saeki T, Inoue S.: Association of positive EBAG9 immunoreactivity with unfavorable prognosis in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Clin Breast Cancer*. 13(6):465-70. doi: 10.1016/j.clbc.2013.08.015, 2013
 35. Ijichi N., Ikeda K, Horie-Inoue K, Inoue S.: FOXP1 and estrogen signaling in breast cancer. *Vitam Horm*. 93:203-12. doi: 10.1016/B978-0-12-416673-8.00006-X, 2013
 36. Okabe Y, Takahashi T, Mitsumasu C, Kosai K, MD, Tanaka E, Matsuishi T.: Alterations of Gene Expression and Glutamate Clearance in Astrocytes Derived from an MeCP2-null Mouse Model of Rett Syndrome. *PLoS ONE* 7(4):e35354, 2012
 37. Hino S, Sakamoto A, Nagaoka K, Anan K, Wang Y, Mimasu S, Umehara T, Yokoyama S, Kosai K, and Nakao M.: FAD-dependent lysine-specific demethylase-1 regulates cellular energy expenditure. *Nat. Commun*. 3, doi:10.1038/ncomms1755 (Open journal) (2012)
 38. Nagao H, Setoguchi T., Kitamoto S, Ishidou Y, Nagano S, Yokouchi M, Abematsu M, Kawabata N, Maeda S, Yonezawa S, Komiya S.: RBPJ Is a Novel Target for Rhabdomyosarcoma Therapy. *PLoS One*. 2012;7(7):e39268.
 39. Kawamura I., Maeda S., Imamura K., Setoguchi T., Yokouchi M., Ishidou Y., Komiya S.: SnoN suppresses maturation of chondrocytes by mediating signal cross-talk between transforming growth factor- β and bone morphogenetic protein pathways. *J Biol Chem*. 2012;287(34):29101-13.
 40. Tanaka M, Setoguchi T., Ishidou Y, Arishima Y, Hirotsu M, Saitoh Y, Nakamura S, Kakoi H, Nagano S, Yokouchi M, Kamizono J, Komiya S.: Pathological femoral fractures due to osteomalacia associated with adefovir dipivoxil treatment for hepatitis B: a case report. *Diagn Pathol*. 7:108. 2012
 41. Kato T, Koriyama C, Khan N, Samukawa T, Yanagi M, Hamada T, Yokomakura N, Otsuka T, Inoue H, Sato M, Natsugoe S., Akiba S.: EGFR mutations and human papillomavirus in lung cancer. *Lung Cancer*. 78(2):144-7. 2012
 42. Arigami T, Uenosono Y, Ishigami S, Hagihara T, Haraguchi N, Matsushita D, Yanagita S, Nakajo A, Okumura H, Hokita S, Natsugoe S.: Expression of stanniocalcin 1 as a potential biomarker of gastric cancer. *Oncology*. 83(3):158-64 . 2012
 43. Hayashi T, Ding Q, Kuwahata T, Maeda K, Miyazaki Y, Matsubara S, Obara T, Natsugoe S., Takao S.: Interferon-alpha modulates the chemosensitivity of CD133-expressing pancreatic cancer cells to gemcitabine. *Cancer Sci*. 103(5):889-96. 2012
 44. Ding Q, Yoshimitsu M, Kuwahata T, Maeda K, Hayashi T, Obara T, Miyazaki Y, Matsubara S, Natsugoe S., Takao S. Establishment of a highly migratory subclone reveals that CD133 contributes to migration and invasion through epithelial-mesenchymal transition in pancreatic cancer. *Hum Cell*. 25(1):1-8. 2012
 45. Owaki T, Matsumoto M, Okumura H, Uchicado Y, Kita Y, Setoyama T, Sasaki K, Sakurai T, Omoto I, Shimada M, Sakamoto F, Yoshinaka H, Ishigami S, Ueno S, Natsugoe S.: Endoscopic ultrasonography is useful for monitoring the tumor response of neoadjuvant chemoradiation therapy in esophageal squamous cell carcinoma. *Am J Surg*. 203(2):191-7. 2012

2.学会発表

1. 三井 薫、井手佳菜子、高山明子、和田忠久、小戥健一郎：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、小戥健一郎：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、小戥健一郎：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、小戥健一郎：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）

- 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)
 7. 小賤健一郎: 新しい遺伝子治療ウイルスベクターの開発と基礎・臨床への応用。(国内・ランチョンセミナー) 第 91 回日本生理学会大会、2014 年 3 月 16 日(鹿児島)
 8. 三井薫、高橋知之、井手佳菜子、小賤健一郎: アデノウイルスベクターでのヒト多能性幹細胞への効率的遺伝子導入技術の開発。(国内・ポスター) 第 13 回日本再生医療学会総会、2014 年 3 月 4-6 日(京都)
 9. 井手佳菜子、三井薫、小賤健一郎: 多能性幹細胞の再生医療応用における新規腫瘍化阻止技術の開発(1)ヒト ES 細胞での検証。(国内・口頭発表) 第 7 回桜ヶ丘地区基礎系研究発表会、2014 年 1 月 16 日(鹿児島)
 10. 松下洋平、井手佳菜子、三井薫、小賤健一郎: 多能性幹細胞の再生医療応用における新規腫瘍化阻止技術の開発(2)マウス ES 細胞での検証。(国内・口頭発表) 第 7 回桜ヶ丘地区基礎系研究発表会、2014 年 1 月 16 日(鹿児島)
 11. 小賤健一郎: 癌を標的治療する増殖型アデノウイルスの独自技術開発と臨床応用への展望。鹿児島がんフォーラム 2013 年 11 月 30 日(鹿児島)
 12. 小賤健一郎: 革新的ながん治療薬(癌だけを殺すウイルス)の開発と臨床応用に向けて。鹿児島大学公開講座 2013 年 7 月 27 日(鹿児島)
 13. 入江(前衛)理恵、津山新一郎: 「胃底腺壁細胞の腺内分布と酸分泌能の関与」第 69 回日本解剖学会九州支部学術集会、2013 年 11 月 2 日(鹿児島)
 14. 宮崎 優美、王 宇清、三井 薫、丁 強、政 幸一郎、松原 修一郎、小賤 健一郎、高尾 尊身: Immunohistochemical comparative analysis of the sphere cells of CD133-positive pancreatic cancer cells with iPS cells. CD133+腫がん Sphere 形成細胞と iPS 細胞の免疫組織学的比較解析。第 72 回日本癌学会学術総会、2013 年 10 月 3-5 日(横浜)
 15. Ken-ichiro Kosai: Development of conditionally replicating adenovirus specifically targeting and/or efficiently treating cancer stem cells。(国内、口演[English]) 第 71 回日本癌学会学術総会、2012 年 9 月 19-21 日(札幌)
 16. Kiyonori Tanoue, Yuqing Wang, Takao Setoguchi, Setsuro Komiya, Shoji Natusgoe, Ken-ichiro Kosai.: Survivin-Responsive Conditionally Replicating Adenovirus Efficiently Treats Rhabdomyosarcoma-Initiating Cells。(国内、口演[Japanese]) 第 71 回日本癌学会学術総会、2012 年 9 月 19-21 日(札幌)
 17. 小賤健一郎、三井薫、王宇清、高橋知之: ヒト ES/iPS 細胞での再生医療の課題を克服する独自のアデノウイルスベクターと発現技術の開発。(国内・パネルディスカッション) 第 11 回日本再生医療学会総会、2012 年 6 月 12-14 日(横浜)
 18. 田上聖徳、王宇清、池田美奈子、三井薫、瀬戸口啓夫、小宮節郎、夏越祥次、小賤健一郎: 独自開発の増殖型アデノウイルスベクターで癌幹細胞は効果的に治療できる。(国内・ポスター) 第 11 回日本再生医療学会総会、2012 年 6 月 12-14 日(横浜)
 19. 三井薫、井手佳菜子、高山明子、小賤健一郎: 増殖型アデノウイルスベクターを用いた安全なヒト ES/iPS 細胞治療の開発。(国内・口演) 第 11 回日本再生医療学会総会、2012 年 6 月 12-14 日(横浜)
 20. 小賤健一郎: 癌の遺伝子異常を標的とした診断と治療の可能性。(国内・特別講演) 第 175 回日本医学放射線学会九州地方会 2012 年 6 月 9-10 日(鹿児島)
 21. Tanoue K, Wang Y, Ikeda M, Mitsui K, Setoguchi T, Komiya S, Natusgoe S, Kosai K.: Efficient treatment of Rhabdomyosarcoma-initiating cells by Survivin-responsive conditionally replicating adenovirus: Promising m-CRA strategy for treating cancer stem cells。(国際・ポスター) The American Society of Gene Therapy's 15th Annual Meeting, May 16-May 19, 2012 (Philadelphia, USA)
- 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、上笹貴太郎
 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. サービビン(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)
6. 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
国内出願：2014年1月14日(特願2014-004262)
7. 増殖制御型組換えアデノウイルスベクターの効率的な作製方法及びその作製用キット
発明者：小賤健一郎、永野聡
出願人：小賤健一郎(国内)；財団法人 名古屋産業科学研究所(中部 TLO)(米、欧)
【欧州特許取得】2013年11月20日(特許番号：EP 1662004)
8. 癌幹細胞を標的とするウイルスベクター
発明者：小賤健一郎、王宇清
出願人：鹿児島大学
米国出願：2013年9月24日(US 14/007,227)
9. Aurora キナーゼプロモーターを含む増殖制御型ウイルスベクター
発明者：小賤健一郎
出願人：鹿児島大学
米国出願：2013年7月5日(US 13/876,916)
10. シノビオリンプロモーターを含む増殖制御型ウイルスベクター
発明者：小賤健一郎
出願人：鹿児島大学

国内出願：2012年8月23日(特願2012-184651)

11. ヒト ES/iPS 細胞における遺伝子発現方法
発明者：小賤健一郎、三井薫、高橋知之
出願人：鹿児島大学、久留米大学
国内出願：2012年5月23日(特願2012-117128)

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。

別紙 4

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 |
|---|---|--------------------------------|-------|-----------|------|
| <u>Nagano S</u> , Yokouchi M, Setoguchi T, Ishidou Y, Sasaki H, Shimada H, <u>Komiya S</u> | Differentiation of lipoma and atypical lipomatous tumor by ascoring system: implication of increased vascularity on pathogenesis of liposarcoma | <i>BMC Musculoskelet Disor</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, Matsushita 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) | 2347-52 | 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 |
| Nakamura S, <u>Nagano S.</u> , Nagao H, Ishidou Y, Yokouchi M, Abematsu M, Yamamoto T, <u>Komiya S.</u> , Setoguchi T | Arsenic trioxide prevents osteosarcoma growth by inhibition of GLI transcription via DNA damage accumulation. | <i>PLoS One.</i> | 8(7) | e69466 | 2013 |
| <u>Natsugoe S.</u> , Arigami T, Uenosono Y, Yanagita S, Nakajima A, Matsumoto M, Okumura H, Kijima Y, Sakoda M, Mataka Y, Uchikado Y, Mori S, Maemura K, Ishigami S | Lymph node micrometastasis in gastrointestinal tract cancer--a clinical aspect. | <i>Int J Clin Oncol.</i> | 18(5) | 752-61 | 2013 |
| Uenosono Y, Arigami T, Kozono T, Yanagita S, Hagiwara T, Haraguchi N, Matsushita D, Hirata M, Arima H, Funasako Y, Kijima Y, Nakajima A, Okumura H, Ishigami S, Hokita S, Ueno S, <u>Natsugoe S</u> | Clinical significance of circulating tumor cells in peripheral blood from patients with gastric cancer. | <i>Cancer</i> | 119(22) | 3984-91 | 2013 |

| | | | | | |
|---|--|-------------------------------------|---------|----------|------|
| Irie-Maezono R, and Tsuyama S | Immunohistochemical analysis of the acid secretion potency in gastric parietal cells. | Open journal of <i>Cell biology</i> | 2 | 179-185 | 2013 |
| Ijichi N, Shigekawa T, Ikeda K, Miyazaki T, Horie-Inoue K, Shimizu C, Saji S, Aogi K, Tsuda H, Osaka A, Saeki T, Inoue S | Association of positive EBAG9 immunoreactivity with unfavorable prognosis in breast cancer patients treated with tamoxifen. | <i>Clin Breast Cancer</i> | 13(6) | 465-70 | 2013 |
| Ijichi N, Ikeda K, Horie-Inoue K, Inoue S | FOXP1 and estrogen signaling in breast cancer. | <i>Vitam Horm.</i> | 93 | 203-12 | 2013 |
| Okabe Y, Takahashi T, Mitsumasa C, Kosai K, Miki D, Tanaka E, Matsushita T | Alterations of Gene Expression and Glutamate Clearance in Astrocytes Derived from an MCP2-null Mouse Model of Rett Syndrome | <i>PLoS ONE</i> | 7 | e35354 | 2012 |
| Hino S, Sakamoto A, Nagaoka K, Anan K, Wang Y, Mimasu S, Uemehara T, Yokoyama S, Kosai K, and Nakao M | FAD-dependent lysine-specific demethylase-1 regulates cellular energy expenditure | <i>Nat. Commun.</i> | 3 | 758 | 2012 |
| Tanaka M, Setoguchi T, Ishidou Y, Arishima Y, Hirotsu M, Saitoh Y, Nakamura S, Kakoi H, Nagano S, Yokouchi M, Kamizono J, Komiyama S. | Pathological femoral fractures due to osteomalacia associated with adefovir dipivoxil treatment for hepatitis B: a case report. | <i>Diagn Pathol.</i> | 7 | 108 | 2012 |
| Kawamura I., Maeda S., Imamura K., Setoguchi T., Yokouchi M., Ishidou Y., Komiyama S. | SnoN suppresses maturation of chondrocytes by mediating signal cross-talk between transforming growth factor- β and bone morphogenetic protein pathways. | <i>J Biol Chem.</i> | 287(34) | 29101-13 | 2012 |

| | | | | | |
|--|---|--------------------|--------|---------|------|
| Nagao H, Setoguchi T, Kitamoto S, Ishidou Y, Nagano S, Yokouchi M, Abematsu M, Kawabata N, Maeda S, Yonezawa S, <u>Komiya S</u> . | RBPJ Is a Novel Target for Rhabdomyosarcoma Therapy. | <i>PLoS One.</i> | 7(7) | e39268. | 2012 |
| Kato T, Koriyama C, Khan N, Samukawa T, Yanagi M, Hamada T, Yokomakura N, Otsuka T, Inoue H, Sato M, <u>Natsugoe S</u> , Akiba S | EGFR mutations and human papillomavirus in lung cancer | <i>Lung Cancer</i> | 78 | 144-147 | 2012 |
| Arigami T, Uenono Y, Ishigami S, Hagihara T, Haraguchi N, Matsushita D, Yanagita S, Nakajo A, Okumura H, Hokita S, <u>Natsugoe S</u> | Expression of stanniocalcin 1 as a potential biomarker of gastric cancer | <i>Oncology</i> | 83 | 158-164 | 2012 |
| Hayashi T, Ding Q, Kuwahata T, Maeda K, Miyazaki Y, Matsubara S, Obara T, <u>Natsugoe S</u> , Takao S. | Interferon-alpha modulates the chemosensitivity of CD133-expressing pancreatic cancer cells to gemcitabine. | <i>Cancer Sci.</i> | 103(5) | 889-96 | 2012 |
| Ding Q, Yoshimitsu M, Kuwahata T, Maeda K, Hayashi T, Obara T, Miyazaki Y, Matsubara S, <u>Natsugoe S</u> , Takao S. | Establishment of a highly migratory subclone reveals that CD133 contributes to migration and invasion through epithelial-mesenchymal transition in pancreatic cancer. | <i>Hum Cell.</i> | 23(1) | 1-8 | 2012 |
| Owaki T, Matsumoto M, Okumura H, Uchicado Y, Kita Y, Setoyama T, Sasaki K, Sakurai T, Omoto I, Shimada M, Sakamoto F, Yoshinaka H, Ishigami S, Ueno S, <u>Natsugoe S</u> . | Endoscopic ultrasonography is useful for monitoring the tumor response of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in esophageal squamous cell carcinoma. | <i>Am J Surg.</i> | 203(2) | 191-7 | 2012 |