

厚生労働科学研究委託費
革新的がん医療実用化研究研究事業

未治療原発不明癌に対する次世代シーケンスを用いた原発巣推定に基づく
治療効果の意義を問う第 Ⅰ 相試験

平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 中川 和彦

平成 27 (2015) 年 3 月

様式第 18

委託業務成果報告書への標記について

委託業務に係る成果報告書の表紙裏に、次の標記を行うものとする。

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究委託事業による委託業務として、学校法人近畿大学 理事長 清水由洋が実施した平成 26 年度「未治療原発不明癌に対する次世代シーケンスを用いた原発巣推定に基づく治療効果の意義を問う第 Ⅰ 相試験」の成果を取りまとめたものです。

別添 1

厚生労働科学研究委託費委託業務成果報告書表紙

別添 2

厚生労働科学研究委託費委託業務成果報告書目次

別添 3

厚生労働科学研究委託費委託業務成果報告（総括）

厚生労働科学研究委託費
革新的がん医療実用化研究研究事業

未治療原発不明癌に対する次世代シーケンスを用いた原発巣推定に基づく
治療効果の意義を問う第 Ⅰ 相試験

平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 中川 和彦

平成 27 (2015) 年 3 月

委託業務成果報告書目次

目 次

I . 委託業務成果報告（総括） 未治療原発不明癌に対する次世代シーケンスを用いた原発巣推定に基づく 治療効果の意義を問う第 Ⅰ 相試験 中川和彦	-----	1
II . 学会等発表実績	-----	5
III . 研究成果の刊行物・別刷	-----	10

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（総括）

未治療原発不明癌に対する次世代シーケンシングを用いた
原発巣推定に基づく治療効果の意義を問う第II相試験

業務主任者 中川 和彦
近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門 教授

研究要旨 原発不明がん(Cancer of Unknown Primary: CUP)を対象とした次世代シーケンシング技術 (Next generation sequencing: NGS)を用いた遺伝子発現解析により原発巣の推定を行う新しい治療戦略を臨床第II相試験にて評価する。同時にNGSを用いて特定のがん種において既に使用されている遺伝子変異/増幅を解析し、特定の分子を標的とした分子標的治療薬がCUPの治療戦略に応用可能であるかを評価する。CUPにおける遺伝子発現プロファイルを用い、より精度の高いCUP診断薬およびCUP特異的分子標的薬の創生を目指す。

倉田 宝保 (関西医科大学内科学第一講座 教授)
鶴谷 純司 (近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門 准教授)
西尾 和人 (近畿大学医学部ゲノム生物学教室 教授)
藤田 至彦 (近畿大学医学部ゲノム生物学教室 講師)
富田 秀太 (近畿大学医学部ゲノム生物学教室 講師)
竹内 文乃 (慶應義塾大学医学部 助教)
掛谷 秀明 (京都大学大学院・薬学研究科 教授)

A. 研究目的

原発不明がん(Cancer of Unknown Primary: CUP)を対象とした次世代シーケンシング技術 (Next generation sequencing: NGS)を用いた遺伝子発現解析により原発巣の推定を行う新しい治療戦略を臨床第II相試験にて評価する。同時にNGSを用いて特定のがん種において既に使用されている遺伝子変異/増幅を解析し、特定の分子を標的とした分子標的治療薬がCUPの治療戦略に応用可能であるかを評価する。CUPにおける遺伝子発現プロファイルを用い、より精度の高いCUP診断薬およびCUP特異的分子標的薬の創生を目指す。

B. 研究方法

研究期間は4年（臨床試験計画0.5年、登録2年、追跡1年、結果解析0.5年）とする。

（概要）

1. 対象となりうる患者に対して、適格性確認、同意説明を行い、同意が得られればデータセンターに登録、同時に採取済みのFFPE組織検体を近畿大学ゲノム生物学教室に送付する。
2. A. 抽出したRNAから得られた遺伝子発現データをもとに原発巣の推定を行う。具体的には、CUPSig natureの発現データは正規化処理後、発現量に基づいて算出された重みが加算された各癌腫の得点（We

ighted-voting)が算出される。もっとも高い得点を示した臓器(18癌種)が推定原発部位として診断される。B. DNAの解析から治療方針に重大な影響を与える癌種特異的な遺伝子変異および遺伝子増幅を検索する。具体的には肺癌における活性型EGFR遺伝子変異、GISTにおける活性型c-KIT遺伝子変異、乳癌、胃癌におけるHER2遺伝子の増幅および大腸癌におけるRAS遺伝子変異を検索する。これらの遺伝子変異・増幅情報をAのアルゴリズムにおける癌種推定に組み込み、また主治医にその情報を提示する。これらの遺伝子変異、増幅が存在したときにはそれぞれEGFR遺伝子変異陽性肺癌(ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブのいずれかによる治療)、消化管間質腫瘍(イマチニブによる治療)、HER陽性乳癌もしくは胃癌(トラスツズマブの併用治療)と推定し保険診療に応じた治療を行う事を許容する。

3. 2によって推定された癌種に対する、もしくは遺伝子変異に対する治療を各参加施設にて施行する。

4. 目標症例数は110例、登録期間2年、追跡期間1年とし、主要評価項目は試験参加から1年後の生存率とする。追跡期間終了時にデータセンターは最終解析を行い、「最終解析報告書」を作成する。試験期間中はWJOGデータセンターにてモニタリング、監査などを行い、また、有害事象情報等を適宜参加施設に知らせる。これは前述の中川班によるCUPを対象とした前臨床試験と同様の体制であり、既に実績を有する。

5. 本試験で得られた遺伝子発現や変異プロフィールを用いた付随研究として、CUP特異的分子標的薬の早期探索研究を実施する。我々は高転移性細胞株をもちい、マウス足底投与による膝下リンパ節への転移能を評価する方法を見出した(平成25年度がん臨床研究成果発表)。現在、CUP特異的遺伝子群のうち、我々はMIFに対する阻害薬としてレスベラトロール誘導体の有効性を示しており(Invest New Drugs

30:1878, 2012)、さらにdruggableな標的分子については、掛谷らが新規阻害剤を創製する予定である。これらの化合物のCUPに対する効果を含むPOCを上記in vivo転移モデルにて評価し、最適化を計ってゆく。

6. 全体責任者を近畿大学医学部腫瘍内科 中川和彦、研究事務局として市立岸和田市民病院 林秀敏を、また遺伝子発現解析責任者として近畿大学医学部ゲノム生物学 西尾和人、臨床・生物統計解析責任者を国立環境研究所 竹内文乃とする。
参加施設代表者は研究協力者とした。

(倫理面への配慮)

本研究では、抗癌剤感受性の高い予後良好な原発不明がん患者が本研究から最大限除外されるよう配慮する。さらに、ヘルシンキ宣言およびわが国の「臨床研究に関する倫理指針」に従い、以下の事項を厳守する。

研究実施計画書をWJOGプロトコル審査委員会で審査し、各施設のIRB承認の得られた施設のみ症例登録を可能とする。

全ての患者に説明文書を用いて十分な説明を行い、考慮の時間を設けた後に患者自身の自由意志による同意を文書で取得する。

データの取り扱いに関して、直接個人を識別できる情報を用いず、データベースのセキュリティを確保し、個人情報の保護を厳守する。

プロトコル審査委員会、効果・安全性評価委員会を組織し、研究の第三者的監視を行う。解析でおこなうマイクロアレイによる遺伝子発現解析はヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針の対象ではないが、指針の趣旨を尊重し、準じた管理を行うことにより個人情報等倫理的に十分に配慮する。

C . 研究結果

本年度は原発推定アルゴリズムを作成、Validationを行い確定した。

試験の遂行に際しスタートアップミーティングを行い、近畿大学医学部付属病院における倫理委員会で承認され試験が開始、第1例目が登録された。

D . 考察

臨床試験が開始された。進捗状況としては予定通り遂行されている。18施設が本試験に参加し、2015~2016年度にかけて110例の登録が予定されている。

E . 結論

NGSを用いたCUPの原発巣推定の治療戦略を策定した。臨床試験が開始された。

F . 研究発表

1.論文発表

1. Fujita Y, Koinuma S, De Velasco MA, Bolz J, Togashi Y, Terashima M, Hayashi H, Matsuo T, Nishio K. Melanoma transition is frequently accompanied by a loss of cytoglobin expression in melanocytes: a novel expression site of cytoglobin. PLoS One. 2014 Apr 10;9(4):e94772.
2. Hayashi H, Arao T, Matsumoto K, Kimura H, Togashi Y, Hirashima Y, Horita Y, Iwasa S, Okita NT, Honma Y, Takashima A, Kato K, Hamaguchi T, Shimada Y, Nakagawa K, Nishio K, Yamada Y. Biomarkers of reactive resistance and early disease progression during chemotherapy plus bevacizumab treatment for colorectal carcinoma. Oncotarget. 5(9):25:88-95, 2014
3. 高橋 邦彦、和泉 志津恵、竹内 文乃、位置情報を用いた疫学研究とその統計的方法、統計数理 第62 巻第1 号3- 24、2014
4. 竹内 文乃、野間 久史、観察研究におけるバイアスの感度解析、統計数理、第62 巻第1 号77 - 92、2014
5. Seto T, Kato T, Nishio M, Goto K, Atagi S, Hosomi Y, Yamamoto N, Hida T, Maemondo M, Nakagawa K, Nagase S, Okamoto I, Yamanaka T, Tajima K, Harada R, Fukuoka M, Yamamoto N. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (J025567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol. 15(11):1236-44, 2014
6. Kim H, Terazono H, Nakamura Y, Sakai K, Hattori A, Odaka M, Girault M, Arao T, Nishio K, Miyagi Y, Yasuda K. Development of On-Chip Multi-Imaging Flow Cytometry for Identification of Imaging Biomarkers of Clustered Circulating Tumor Cells. PLoS One. 2014 Aug 20;9(8):e104372.
7. Yoshida T, Zhang G, Smith MA, Lopez AS, Bai Y, Li J, Fang B, Koomen J, Rawal B, Fisher KJ, Chen AY, Kitano M, Morita Y, Yamaguchi H, Shibata K, Okabe T, Okamoto I, Nakagawa K, Haura EB. Tyrosine phosphoproteomics identifies both codrivers and cotargeting strategies for T790M-related EGFR-TKI resistance in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res. 20(15):4059-74, 2014
8. Tanioka M, Sakai K, Sudo T, Sakuma T, Kajimoto K, Hirokaga K, Takao S, Negoro S, Min

- ami H, Nakagawa K, Nishio K. Transcriptional CCND1 expression as a predictor of poor response to neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab in HER2-positive/ER-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 147 (3):513-25, 2014
9. Kurata T, Tsurutani J, Fujisaka Y, Okamoto W, Hayashi H, Kawakami H, Shin E, Hayashi N, Nakagawa K. Inhibition of EGFR, HER2 and HER3 signaling with AZD8931 alone and in combination with paclitaxel: Phase I study in Japanese patients with advanced solid malignancies and advanced breast cancer. *Invest New Drugs.* 32(5):946-54, 2014
 10. Sogabe S, Togashi Y, Kato H, Kogita A, Mizukami T, Sakamoto Y, Banno E, Terashima M, Hayashi H, de Velasco MA, Sakai K, Fujita Y, Tomida S, Yasuda T, Takeyama Y, Okuno K, Nishio K. MEK inhibitor for gastric cancer with MEK1 gene mutations. *Mol Cancer Ther.* 2014 Dec;13(12):3098-106.
 11. Yokoi T, Torii Y, Katashiba Y, Sugimoto H, Tanijiri T, Ogata M, Inagaki N, Kibata K, Hayashi M, Niki M, Shimizu T, Miyara T, Kurata T, Nomura S. Phase II study of pemetrexed and carboplatin plus bevacizumab, followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab in Japanese patients with non-squamous non-small cell lung cancer. *Oncol Lett.* 2014 Dec;8(6):2453-2457.
 12. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, Cappuzzo F, Paolini J, Usari T, Iyer S, Reisman A, Wilner KD, Tursi J, Blackhall F; PROFILE 1014 Investigators. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 371(23):67-77, 2014
 13. Kawakami H, Okamoto I, Yonesaka K, Okamoto K, Shibata K, Shinkai Y, Sakamoto H, Kitano M, Tamura T, Nishio K, Nakagawa K. The anti-HER3 antibody patritumab abrogates cetuximab resistance mediated by heregulin in colorectal cancer cells. *Oncotarget.* 5(23):11847-56, 2014
 14. Nishimura S, Tokukura M, Ochi J, Yoshida M, Takeyama Y. Balance between exocytosis and endocytosis determines the efficacy of steroid-targeting antibiotics. *Chem Biol.* 2014 Dec 18;21(12):1690-9.
 15. Sakai K, Kazama S, Nagai Y, Murono K, Tanaka T, Ishihara S, Sunami E, Tomida S, Nishio K, Watanabe T. Chemoradiation provides a physiological selective pressure that increases the expansion of aberrant TP53 tumor variants in residual rectal cancerous regions. *Oncotarget.* 2014 Oct 30;5(20):9641-9.
 16. T Michikawa, K Ueda, A Takeuchi, M Kinoshita, H Hayashi, T Ichinose, H Nitta. Impact of short-term exposure to fine particulate matter on emergency ambulance dispatches in Japan. *J Epidemiol Community Health.* 2015 Jan; 69(1):86-91.
 17. Togashi Y, Kogita A, Sakamoto H, Hayashi H, Terashima M, de Velasco MA, Sakai K, Fujita Y, Tomida S, Kitano M, Okuno K, Kudo M, Nishio K. Activin signal promotes cancer progression and is involved in cachexia in a subset of pancreatic cancer. *Cancer Lett.* 2015 Jan 28;356(2 Pt B):819-27.
 18. Sakai K, Yoneshige A, Ito A, Ueda Y, Kondo S, Nobumasa H, Fujita Y, Togashi Y, Terashima M, De Velasco MA, Tomida S, Nishio K. Performance of a novel KRAS mutation assay for formalin-fixed paraffin embedded tissues of colorectal cancer. *Springerplus.* 2015 Jan 5;4:7.
 19. Yasuda Y, Arakawa T, Nawata Y, Shimada S, Oishi S, Fujii N, Nishimura S, Hattori A, Takeyama Y. Design, synthesis, and structure-activity relationships of 1-ethylpyrazole-3-carboxamide compounds as novel hypoxia-inducible factor (HIF)-1 inhibitors. *Bioorg Med Chem.* 2015 Feb 25.
 20. Okamoto I, Miyazaki M, Takeda M, Terashima M, Azuma K, Hayashi H, Kaneda H, Kurata T, Tsurutani J, Seto T, Hirai F, Konishi K, Sarashina A, Yagi N, Kaiser R, Nakagawa K. Tolerability of Nintedanib (BIBF 1120) in Combination with Docetaxel: A Phase 1 Study in Japanese Patients with Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 10(2):346-52, 2015
 21. T Sakiyama, J Tsurutani, T Iwasa, H Kawakami, Y Nonagase, T Yoshida, K Tanaka, Y Fujisaka, T Kurata, Y Komoike, K Nishio and K Nakagawa. A phase I dose-escalation study of eribulin and S-1 for metastatic breast cancer. *Breast Cancer.* 2015 Mar 3;112(5):819-24.
 22. Michikawa T, Ueda K, Takeuchi A, Tamura K, Kinoshita M, Ichinose T, Nitta H. Coarse particulate matter and emergency ambulance dispatches in Fukuoka, Japan: a time-stratified case-crossover study. *Environ Health Prev Med.* 2015 Mar;20(2):130-6.
 23. Hasegawa Y, Ando M, Maemondo M, Yamamoto S, Is

a S, Saka H, Kubo A, Kawaguchi T, Takada M, Rosell R, Kurata T, O SH. The Role of Smoking Status on the Progression-Free Survival of Non-Small Cell Lung Cancer Patients Harboring Activating Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations Receiving First-Line EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Versus Platinum Doublet Chemotherapy: A Meta-Analysis of Prospective Randomized Trials. *Oncologist*. 2015 Mar;20(3):307-15.

2. 学会発表

1. Yoshihiko Fujita, A microarray-based gene expression analysis identified diagnostic biomarkers for unknown primary cancer. 2014年米国癌学会議 (AACR), 2014年4月
2. 掛谷秀昭, 創薬シーズ開発を指向した天然物ケミカルバイオロジー -表現型スクリーニングと

標的探索・同定-, 第20回天然薬物の開発と応用シンポジウム, 2014年11月

3. Takeya, H., Yoshimura, A., Sugiyama, R., Kishimoto, S., Nishimura, S., Hattori, A., Ishikawa, F., Yomoda, Y., Lu, S., Katagiri, N., Shimada, S., Seto, E., Hayashi, H., Takahashi, N., Harada, H. Chemical Biology for modulators targeting cancer microenvironment and cell membrane signaling, *Natural Products 2015; Natural product discovery & development in the post genomic era*, 2015年1月

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

様式第19

学会等発表実績

委託業務題目「未治療原発不明癌に対する次世代シーケンスを用いた原発巣推定に基づく治療効果の意義を問う第 相試験 機

関名 学校法人 近畿大学

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
A microarray-based gene expression analysis identified diagnostic biomarkers for unknown primary cancer.	Y Fujita	2014 年米国癌学会議 (AACR)	2014 年 4 月	国外
創薬シーズ開発を指向した天然物ケミカルバイオロジー -表現型スクリーニングと標的探索・同定- (招待講演)	掛谷秀昭	第 20 回天然薬物の開発と応用シンポジウム	2014 年 11 月	国内
Chemical Biology for modulators targeting cancer microenvironment and cell membrane signaling (ポスター)	Kakeya, H., Yoshimura, A., Sugiyama, R., Kishimoto, S., Nishimura, S., Hattori, A., Ishikawa, F., Yomoda, Y., Lu, S., Katagiri, N., Shimada, S., Seto, E., Hayashi, H., Takahashi, N., Harada	Natural Products 2015; Natural product discovery & development in the post genomic era	2015 年 1 月	国外

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
Melanoma transition is frequently accompanied by a loss of cytoglobin expression in melanocytes: a novel expression site of cytoglobin.	Fujita Y, Koinuma S, Develasco MA, Bolz J, Togashi Y, Terashima M, Hayashi H, Matsuo T, Nishio K.	PLOS ONE	2014 年 4 月	国外
Biomarkers of reactive resistance and early disease progression during chemotherapy plus bevacizumab treatment for colorectal carcinoma.	Hayashi H, Arao T, Matsumoto K, Kimura H, Togashi Y, Hirashima Y, Horita Y, Iwasa S, Okita NT, Honma Y, Takashima A, Kato K, Hamaguchi T, Shimada Y, Nakagawa K, Nishio K, Yamada Y.	Oncotarget	2014 年 5 月	国外

位置情報を用いた疫学研究とその統計的方法	高橋 邦彦、 泉 志津恵、 内 文乃	和竹	統計数理	2014 年 7 月	国内
観察研究におけるバイアスの感度解析	竹内 文乃、 野間 久史		統計数理	2014 年 7 月	国内
Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (J025567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study.	Seto T, Kato T, Nishio M, Goto K, Atagi S, Hosomi Y, Yamamoto N, Hida T, Maemondo M, <u>Nakagawa K</u> , Nagase S, Okamoto I, Yamanaka T, Tajima K, Harada R, Fukuoka M, Yamamoto N. Kim H,		Lancet Oncol	2014 年 8 月	国外
Development of On-Chip Multi-Imaging Flow Cytometry for Identification of Imaging Biomarkers of Clustered Circulating Tumor Cells.	Terazono H, Nakamura Y, Sakai K, Hattori A, Odaka M, Girault MA, Arai T, Nishio K, Miyagi K, Yasuda K. Yoshida T, Zhang G, Smith MA, Lopez AS, Bai Y, Li J, Fang B, Koomen J, Rawal B, Fisher KJ, Chen AY, Kitano M, Morita Y, Yamaguchi H, Shibata K, Okabe T, Okamoto I, <u>Nakagawa K</u> , Haura EB.		PLOS ONE	2014 年 8 月	国外
Tyrosine phosphoproteomics identifies both codrivers and cotargeting strategies for T790M-related EGFR-TKI resistance in non-small cell lung cancer.	Yoshida T, Zhang G, Smith MA, Lopez AS, Bai Y, Li J, Fang B, Koomen J, Rawal B, Fisher KJ, Chen AY, Kitano M, Morita Y, Yamaguchi H, Shibata K, Okabe T, Okamoto I, <u>Nakagawa K</u> , Haura EB.		Clin Cancer Res	2014 年 8 月	国外
Transcriptional CCND1 expression as a predictor of poor response to neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab in HER2-positive/ER-positive breast cancer.	Tanioka M, Sakai K, Sudo T, Sakuma T, Kajimoto K, Hirokaga K, Takao S, Negoro S, Minami H, <u>Nakagawa K</u> , <u>Nishio K</u> .		Breast Cancer Res Treat	2014 年 10 月	国外
Inhibition of EGFR, HER2 and HER3 signaling with AZD8931 alone and in combination with paclitaxel: Phase I study in Japanese patients with advanced solid malignancies and advanced breast cancer.	Kurata T, <u>Tsurutani J</u> , Fujisaka Y, Okamoto W, Hayashi H, Kawakami H, Shin E, Hayashi N, <u>Nakagawa K</u> .		Invest New Drugs	2014 年 10 月	国外

MEK inhibitor for gastric cancer with MEK1 gene mutations.	Sogabe S, Togashi Y, Kato H, Kogita A, Mizukami T, Sakamoto Y, Banno E, Terashima M, Hayashi H, Develasco MA, Sakai K, Fujita Y, Tomida S, Yasuda T, Takeyama Y, Okuno K, Nishio K.	Mol Cancer Ther	2014 年 12 月	国外
Phase II study of pemetrexed and carboplatin plus bevacizumab, followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab in Japanese patients with non-squamous non-small cell lung cancer.	Yokoi T, Torii Y, Katashiba Y, Sugimoto H, Tanijiri T, Ogata M, Inagaki N, Kibata K, Hayashi M, Niki M, Shimizu T, Miyara T, Kurata T, Nomura S.	Oncol Lett	2014 年 12 月	国外
First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer.	Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, Cappuzzo F, Paolini J, Usari T, Iyer S, Reisman A, Wilner KD, Tursi J, Blackhall F; PROFILE 1014 Investigators .	N Engl J Med	2014 月 12 月	国外
The anti-HER3 antibody patritumab abrogates cetuximab resistance mediated by heregulin in colorectal cancer cells.	Kawakami H, Okamoto I, Yonesaka K, Okamoto K, Shibata K, Shinkai Y, Sakamoto H, Kitano M, Tamura T, Nishio K, Nakagawa K.	Oncotarget	2014 月 12 月	国外
Balance between exocytosis and endocytosis determines the efficacy of sterol-targeting antibiotics.	Nishimura, S., Tokukura, M., Ochi, J., Yoshida, M., Kakeya, H.	Chem. Biol. 21, 1690-1699	2014 年 12 月	国外

Chemoradiation provides a physiological selective pressure that increases the expansion of aberrant TP53 tumor variants in residual rectal cancerous regions.	Sakai K, Kazama S, Nagai Y, Muruno K, Tanaka T, Ishihara S, Sunami E, Tomida S, Nishio K, Watanabe T.	Oncotarget	2015 年 1 月	国外
Impact of short-term exposure to fine particulate matter on emergency ambulance dispatches in Japan.	Michikawa T, Ueda K, Takeuchi A, Tamura K, Kinoshita M, Ichinose T, Nitta H.	J Epidemiol Community Health	2015 年 1 月	国外
Activin signal promotes cancer progression and is involved in cachexia in a subset of pancreatic cancer.	Togashi Y, Kogita A, Sakamoto H, Hayashi H, Terashima M, de Velasco MA, Sakai K, Fujita Y, Tomida S, Kitano M, Okuno K, Kudo M, Nishio K.	Cancer Lett	2015 年 1 月	国外
Performance of a novel KRAS mutation assay for formalin-fixed paraffin embedded tissues of colorectal cancer.	Sakai K, Yoneshige A, Ito A, Ueda Y, Kondo S, Nobumasa H, Fujita Y, Nishio K, et al.	Springerplus	2015 年 1 月	国外
Design, synthesis and structure-activity relationships of 1-ethylpyrazole-3-carboxamide as novel HIF-1 inhibitors.	Yasuda, Y., Arakawa, T., Nawata, Y., Shimada, S., Oishi, S., Fujii, N., Nishimura, S., Hattori, A., Kakeya, H.	Bioorg. Med. Chem. Lett. in press	2015 年 2 月	国外
Tolerability of nintedanib (BIBF 1120) in combination with docetaxel: a phase 1 study in Japanese patients with previously treated non-small-cell lung cancer.	Okamoto I, Miyazaki M, Takeda M, Terashima M, Azuma K, Hayashi H, Kaneda H, Kurata T, Tsurutani J, Seto T, Hirai F, Konishi K, Sarashina A, Yagi N, Kaiser R,	J Thorac Oncol	2015 年 2 月	国外

<p>A phase I dose-escalation study of eribulin and S-1 for metastatic breast cancer.</p>	<p>Sakiyama T, Tsurutani J, Iwasa T, Kawakami H, Nonagase Y, Yoshida T, Tanaka K, Fujisaka Y, Kurata T, Komoike Y, Nishio K, Nakagawa K.</p>	<p>Br J Cancer</p>	<p>2015 年 3 月</p>	<p>国外</p>
<p>Coarse particulate matter and emergency ambulance dispatches in Fukuoka, Japan: a time-stratified cas-crossover study.</p>	<p>Michikawa T, Ueda K, Takeuchi A, Kinoshita M, Hayashi H, Ichinose T, Nitta H.</p>	<p>Environmental Health and Preventive Medicine</p>	<p>2015 年 3 月</p>	<p>国外</p>
<p>The Role of Smoking Status on the Progression-Free Survival of Non-Small Cell Lung Cancer Patients Harboring Activating Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations Receiving First-Line EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Versus Platinum Doublet Chemotherapy: A Meta-Analysis of Prospective Randomized Trials.</p>	<p>Hasegawa Y, Ando M, Maemondo M, Yamamoto S, Isa S, Saka H, Kubo A, Kawaguchi T, Takada M, Rosell R, Kurata T, Ousshiki S.</p>	<p>Oncologist</p>	<p>2015 年 3 月</p>	<p>国外</p>

(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。