

令和元年6月11日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H04964

研究課題名(和文)「希少癌」骨軟部腫瘍の迅速な新規治療法の開発

研究課題名(英文) Development of novel therapeutic strategies for bone and soft tissue tumors

研究代表者

末原 義之 (Suehara, Yoshiyuki)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：70509405

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、難治性かつ希少がんである骨軟部腫瘍の生命予後の改善を目的として、腫瘍発生・悪性化・治療抵抗の原因因子を特定し、個別化医療や治療標的の開発を進めた。特徴として、(1)組織型特異的融合遺伝子のタンパク質発現プロファイリングによる腫瘍発生・悪性化の鍵因子の解明、(2)骨軟部腫瘍検体を用いた免疫応答解析による免疫担当細胞プロファイリングならびに免疫応答の側面より発癌・悪性化・抵抗性の因子の同定、(3)阻害剤(特にチロシンキナーゼ)が奏効するチロシンキナーゼ遺伝子変異の探索を実施し、新規分子標的治療法開発を推進の上、早期骨軟部腫瘍の予後改善に向けた臨床医学の基盤構築を進めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、難治性かつ「希少癌」である骨軟部腫瘍の生命予後の改善を目的として、治療成績向上の要となる腫瘍発生・悪性化・治療抵抗の原因因子を特定し、その結果に基づいた新規バイオマーカーや治療標的の開発を進めた。具体的には症例試料の確保、そして他癌で成功を収めている最新研究手法(1)組織型特異的融合遺伝子のタンパク質発現解明、(2)免疫応答解析による免疫担当細胞プロファイリング、(3)TK阻害剤などが奏効するTK遺伝子変異の探索)を取り入れて研究を推進することで新規治療法開発を行い、希少癌患者の生命予後改善を試みた。

研究成果の概要(英文)： Our research projects conducted comprehensive researches harboring the proteomics, genomics, molecular pathogenesis and immune response of bone and soft tissue sarcomas, with an emphasis on the clinical translation of potential diagnostic markers and therapeutic targets.

In this study, we focused on some of our main projects as follows: (1) Proteomic analyses of bone and soft tissue tumors, (2) The identification of novel tyrosine kinase mutations in lung cancer, (3) Immune response analyses of bone and soft tissue tumors. In this study, We successfully identified several novel therapeutic targets and biomarkers. We think that these identified gene and proteins may be useful for clinical application in the setting of bone and soft tissue tumors.

研究分野：整形外科

キーワード：骨軟部腫瘍 骨軟部肉腫 プロテオミクス 融合遺伝子 チロシンキナーゼ 免疫応答 がんクリニカルシーケンス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

悪性骨軟部腫瘍の治療成績は、軟部肉腫の初診時に転移がない III 期 (UICC/AJCC) においても、5 年生存率が約 50% と依然不良であり、これは「希少」であるが故に限られたデータ量や、それに伴う製薬会社の消極的取組みが影響している。治療の成績向上のためには、他の癌種と同様に「治療抵抗性や生命予後を規定する因子の特定」「バイオマーカー・治療標的の開発」を欠かすことができない。この 2 点の課題に対して、現在までの研究では主に CGH アレイ、DNA アレイ、micro アレイ、次世代シーケンサー (NGS) を用いた DNA・RNA ベースの研究が進められている。加えて、他の癌種同様、腫瘍発生・悪性度・治療抵抗性の正確な解明のためには、生命データの基盤となる「タンパク質」の状態に関するデータセット整備も求められる。しかしながら、骨軟部腫瘍は「希少癌」であること、そしてタンパク質は DNA のように容易な増幅はできない、という研究試料入手の困難性から、他癌と比べると研究が遅れている。一方、近年国内で Tyrosin Kinase (TK) 阻害剤である pazopanib が悪性軟部腫瘍に適応拡大されたが、多種組織型が混在する軟部肉腫に対し一律に臨床応用された結果、多くの副作用が生じ、生存改善効果について疑問が生じている。このため、基礎的裏付けに則った新規 TK 阻害剤の開発等が早急に望まれるが、やはり「希少性」を起因とした情報不足と製薬企業の消極性が、創薬への壁として立ちはだかっている。

このような骨軟部腫瘍患者に医学的に著しい不利益を与えている現状を打破するために、症例試料の確保、そして他癌で成功を収めている最新研究手法 (免疫応答、TK 遺伝子変異など) を取り入れて研究を推進することが、現在の希少癌患者の早期救済への最良の術である。

以上の研究背景の基に研究を進めた。

2. 研究の目的

本研究は、難治性かつ「希少癌」である骨軟部腫瘍の生命予後の改善を目的として、治療成績向上の要となる腫瘍発生・悪性化・治療抵抗の原因因子を特定し、その結果に基づいた新規バイオマーカーや治療標的の開発を進めた。

特徴として、(1) 組織型特異的融合遺伝子のタンパク質発現プロファイリングによる腫瘍発生・悪性化の鍵因子の解明、(2) 骨軟部腫瘍検体を用いた免疫応答解析による免疫担当細胞プロファイリングならびに免疫応答の側面より発生・悪性化・抵抗性の因子の同定、(3) TK 阻害剤などが奏効する TK 遺伝子変異の探索と同定を行った。以上の 3 テーマを達成し、骨軟部腫瘍の予後改善に向けた新規治療法開発と臨床医学の基盤構築を行った。

3. 研究の方法

本研究は、順天堂大学と国立がん研究センターが共同し、「希少癌」である骨軟部腫瘍に対して、タンパク質の発現解析のデータ整備、免疫応答解析、分子標的治療の中心である TK 遺伝子変異探索の 3 つのテーマで構成し、4 年の研究期間内に新規治療法の開発を行った。

具体的な研究内容は、

- (1) 組織型特異的融合遺伝子のタンパク質発現解析によるデータ基盤の整備、新規治療法開発
- (2) 骨軟部腫瘍検体の免疫応答解析と骨軟部腫瘍特異的免疫担当細胞の解明、
- (3) 骨軟部腫瘍検体における TK 遺伝子変異の解明、骨軟部腫瘍における TK 阻害剤の適応拡大を行った。

(1) 融合遺伝子のタンパク質発現解析：

本研究では、先行のタンパク質発現解析のデータ (Suehara Y et al. Clin Cancer Res 2008, J Proteomics 2011 他) と並行して、組織型特異的融合遺伝子の発現解析データベースを構築し、腫瘍の悪性化・抵抗性因子を明らかにした。(1) 骨軟部肉腫の組織型特異的融合遺伝子の発現調整と発現細胞株の作成：各組織型特異的融合遺伝子 (EWS/FLi1, PAX3-FOXO1, PAX7-FOXO1, SYT/SSX など) の発現抑制を siRNA にて各種細胞株に行い、遺伝子導入をヒト間葉系幹細胞 (hMSC) 又はヒト骨格筋芽細胞 (hSMM) に対して行い細胞株の作成を行った。(2) プロテオミクス・メタボロミクス解析法：各細胞株のタンパク質を i-TRAQ (isobaric tags for relative and absolute quantification) 法を用いて質量分析解析を行った。また並行して、代謝物質の網羅的解析 (メタボローム解析) を実施して、細胞内の代謝状況のデータを集積した。(3) タンパク質発現プロファイリングのネットワーク解析：同定されたタンパク質発現プロファイリングは Pathway analyses system (主に Ingenuity Pathway Analysis (IPA) 等) を用いてネットワークの解明を行った。(4) 同定されたタンパク質及びパスウェイの機能解析：腫瘍発生・悪性度・治療抵抗性因子として同定されたタンパク質・ネットワークは腫瘍細胞株で細胞増殖能、薬剤耐性を含んだ機能解析を行い、バイオマーカーや治療標的としての可能性を検証した。

(2) 免疫応答解析：

多種の癌種に抗 PD-1 抗体など、新規性という側面から免疫療法剤の臨床試験が盛んであり、本研究では免疫応答解析を骨軟部腫瘍に対して世界に先駆けその解析を行った。方法は主にマルチカラーフローサイトメーターを用いて未知である免疫応答のデータベース化とその生物学的解明を行った。(1) 骨軟部腫瘍の免疫担当細胞のプロファイリング：研究対象は悪性骨軟部腫瘍患者血液を用い、標準治療である i) 手術単独例、ii) 新規術前化学療法導入例、iii) 進行例に対

する化学療法例が行われる骨肉腫、ユーイング肉腫、高悪性度軟部肉腫を対象とした。それらの患者を対象に実地臨床に合わせて前向き採血を実施した。採血採取後、末梢血リンパ球(peripheral blood mononuclear cell: PBMC)を分離し、マルチカラーフローサイトメーターにてT細胞/B細胞のフェノタイプ・活性化マーカー、免疫抑制細胞(制御性T細胞、骨髄由来抑制細胞(Myeloid Derived Suppressor Cell; MDSC))を中心として各種免疫担当細胞を解析した。(2)免疫担当細胞のプロファイリングと臨床病理学的解析: 解析を行った症例に関しては臨床病理学データの整理を行いバイオマーカーの開発を進めた。

(3) TK 遺伝子変異探索:

本研究では、実際のTK阻害剤臨床応用を目指し、骨軟部腫瘍の全TK遺伝子変異のプロファイリングを進めた。特にNanoStringを用いたTK遺伝子変異探索システム、NGS、がんクリニカルシーケンスであるMSK-IMPACTを用いて解析を行った。同定された遺伝子変異やコピー数以上は、“Driver-oncogene”としての機能を明らかにし、新規治療標的や奏効性・副作用に関わるバイオマーカーとしての妥当性の検討を進めた。(1)NanoStringシステムによるTK融合遺伝子探索: 解析対象は原発の骨軟部腫瘍とし、RNAは凍結手術検体及び手術検体FFPEの腫瘍部より抽出した。全TK遺伝子変異探索のために約200個のカスタムプローブデザインを行いmRNA発現プロファイリングを獲得した。(2)NGSシステム、がんクリニカルシーケンス検査(MSK-IMPACT)によるTK融合変異探索: 解析対象は原発の骨軟部腫瘍とし、DNA、RNAは凍結手術検体及び手術検体FFPEの腫瘍部より抽出し解析を行った。がんクリニカルシーケンスは、米国Memorial Sloan-Kettering Cancer Center(MSKCC)が開発したがんクリニカルシーケンス(MSK-IMPACT)にて解析を行った。(3)肉腫細胞株のTK阻害剤の感受性試験: 各種肉腫細胞株に既存のTK阻害剤を用いて感受性データベースを構築し、その方面からの新規治療薬検証を行った。(4)遺伝子変異シーケンス同定: 同定された新規TK遺伝子変異候補に対してシーケンス解析で遺伝子変異を同定した。(5)新規遺伝子変異のRT-PCR及びFISHを用いた同定検証と大規模スクリーニング検証: 同定された新規遺伝子変異についてはRT-PCR及びFISHを用い、大規模な発現頻度の検証及び阻害剤を使用した臨床試験に向けたスクリーニングを行った。(6)新規遺伝子変異の機能解析: 新規遺伝子変異のPlasmid Constructを作成しそのPlasmid Vectorを作成した。各種腫瘍細胞株を用いて、その新規遺伝子変異Plasmid Vectorの遺伝子導入を行い、細胞増殖、TK阻害薬奏効性の確認を行った。また実験動物を用いて細胞のin vivo解析を行った。(7)TK阻害剤を使用した臨床試験: その発現解析・機能解析の過程で有望であると判断されたTK遺伝子変異については、臨床応用を目指したTK阻害剤を用いた臨床試験を計画した。(8)TK阻害剤奏効性バイオマーカーの検証: 骨軟部腫瘍のTK阻害剤(特にpazopanib)の感受性因子の同定を行い、大規模検証の基にTK阻害剤の奏効性・副作用のバイオマーカー検証を行った。

4. 研究成果

本研究は、難治性かつ希少がんである骨軟部腫瘍の生命予後の改善を目的として、腫瘍発生・悪性化・治療抵抗の原因因子を特定し、個別化医療や治療標的の開発を進めた。特徴として、下記3つの探索を実施し、TK阻害剤の適応拡大による新規分子標的治療法開発を進めた。以上を進め、早期骨軟部腫瘍の予後改善に向けた臨床医学の基盤構築を進めた。

(1) 骨軟部腫瘍のタンパク質発現プロファイリング:

手術検体及び組織型特異的融合遺伝子の発現解析データベースを構築し、ネットワーク解析及び阻害剤効果を含めた機能解析を進め、腫瘍の悪性化・抵抗性因子を明らかにした。ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、滑膜肉腫、GIST、骨巨細胞腫、類上皮肉腫について研究を進めた。特にユーイング肉腫のXBP1タンパク質(小胞体ストレス)、横紋筋肉腫のPP2A(セリンスレオニン)が予後因子及び治療標的になることを同定した。

ユーイング肉腫(EWS/FLI1)の網羅的タンパク質発現解析:

ユーイング肉腫の生物学的な特徴をプロファイリングするために、細胞株と凍結手術検体を用いて網羅的なタンパク質発現解析を行った。特にユーイング肉腫の組織型特異的融合遺伝子EWS/FLI1)のタンパク質発現解析を行った。

(a)組織型特異的融合遺伝子の発現調整と発現細胞株の作成: ユーイング肉腫細胞株にEWS/FLI1の発現抑制をsiRNAのシステムを用いて行った。また、hMSCに対して、同様に組織型特異的融合遺伝子EWS/FLI1を遺伝子導入し、安定的発現細胞株の作成を行った。(b) iTRAQ: 比較する両群間(発現変化前後)での定量的なタンパク質発現プロファイルを作成した。Mass Spectrometryベースで約1500-2000個のタンパク質(15000-20000のアミノ酸フラグメント)の同定に全8ペアで成功し、ユーイング肉腫にEWS/FLI1融合遺伝子関連タンパク質のデータベースに成功した。(c)データの選択: 4つのユーイング肉腫細胞株にEWS/FLI1の発現抑制し、有意に発現変化のあったタンパク質数(共通発現)は89種類(P<0.05)タンパク質であった。(d)IPAを使用したネットワーク解析: IPAを使用したネットワーク解析を行い、EWS/FLI1 pathwayに関連したタンパク質ネットワークを解明した。その結果、小胞体ストレス応答経路を担う転写因子として知られるXBP1の同定に成功した。(e)検証解析: XBP1の細胞株内・組織

内発現の検証を行った

4つのユーイング肉腫細胞株及び4例のユーイング肉腫手術検体についてXBP1のタンパク質発現及びXBP1のsplicing variant 検証をおこなった。その結果4つのユーイング肉腫細胞株及び4例のユーイング肉腫手術検体においてXBP1の発現及びsplicing variant の存在を確認した。タンパク質発現解析を支持するデータであった。(f)機能解析: XBP1の遺伝子調整及びXBP1阻害剤であるToyocamycinなどが、細胞株の細胞増殖抑制能を示すことを同定。さらに、ヒト由来の腫瘍組織を移植したゼノグラフトモデル(マウス)においても、Toyocamycinが腫瘍の体積・重量の両方において濃度依存的に優位に腫瘍の増大を抑制し、抗腫瘍効果を持つことを証明した。上記成果は(Tanabe Y, Suehara Y, Kohsaka S, Hayashi T, Akaike K, Mukaiharu K, Kurihara T, Kim Y, Okubo T, Ishii M, Kazuno S, Kaneko K, Saito T. IRE1 α -XBP1 inhibitors exerted anti-tumor activities in Ewing's sarcomas. *Oncotarget* 9:14428-14443. 2018))にて発表を行い、引き続き骨軟部腫瘍と小胞体ストレスの機能解明を進めている。

横紋筋肉腫(PAX3-FOXO1)の網羅的タンパク質発現解析:

横紋筋肉腫の生物学的な特徴をプロファイリングするために、細胞株と凍結手術検体を用いて網羅的なタンパク質発現解析を行った。特に横紋筋肉腫の組織型特異的融合遺伝子PAX3-FOXO1)のタンパク質発現解析を行った。

(a)組織型特異的融合遺伝子の発現調整と発現細胞株の作成: 横紋筋肉腫細胞株にPAX3-FOXO1の発現抑制をsiRNAのシステムを用いて行った。また、hMSCに対して、同様に組織型特異的融合遺伝子PAX3-FOXO1を遺伝子導入し、安定的発現細胞株の作成を行った。(b) iTRAQ : 比較する両群間(発現変化前後)での定量的なタンパク質発現プロファイルを作成した。Mass Spectrometryベースで約1500-2000個のタンパク質(15000-20000のアミノ酸フラグメント)の同定に全8ペアで成功し、横紋筋肉腫にPAX3-FOXO1融合遺伝子関連タンパク質のデータベースに成功した。(c)データの選択: 4つの横紋筋肉腫細胞株にPAX3-FOXO1の発現抑制し、有意に発現変化のあったタンパク質数(共通発現)は107種類($P < 0.05$)タンパク質であった(d)IPAを使用したネットワーク解析: IPAを使用したネットワーク解析を行い、PAX3-FOXO1 pathwayに関連したタンパク質ネットワークを解明した。以上よりセリンスレオニン脱リン酸化酵素であるPPP2R1Aの同定に成功した。(e)機能解析: PPP2R1Aの遺伝子調整を行い横紋筋肉腫細胞株の腫瘍増殖能変化を示すことを同定した。またPP2A阻害因子であるSETの発現とも関連している事を同定し、SET抑制薬であるFTY720を用いた細胞増殖試験において、横紋筋肉腫に対する抗腫瘍効果も同定した。さらに、横紋筋肉腫細胞株に対するFTY720投与下でのリン酸化キナーゼアレイにて、eNOS, AKT1/2/3, RSK1/2/3, STAT3がFTY720により変動を示し、それらキナーゼパスウェイが抗腫瘍効果と関連することを証明した。上記成果は(Akaike K, Suehara Y, Kohsaka S, Hayashi T, Tanabe Y, Kazuno S, Mukaiharu K, Ishii M, Kurihara T, Youngji K, Okubo T, Hayashi Y, Takamochi K, Takahashi F, Kaneko K, Ladanyi M, Saito T. PPP2R1A regulated by PAX3/FOXO3 fusion contributes to the acquisition of aggressive behavior in PAX3/FOXO1-positive alveolar rhabdomyosarcoma. *Oncotarget* 9:25206-25215, 2018))にて発表を行い、引き続き骨軟部腫瘍とセリンスレオニンの機能解明を進めている。

(2)骨軟部腫瘍検体を用いた免疫応答解析による免疫担当細胞プロファイリングならびに免疫応答の側面より発癌・悪性化・抵抗性の因子の同定: 前年度に引き続き、骨軟部腫瘍検体に対して免疫応答解析を行い、免疫担当細胞のプロファイリングを構築し、腫瘍の悪性化・抵抗性因子を明らかにした。同定された免疫担当細胞について発現検証を行いデータベース化を行った。

骨軟部腫瘍の血液検体を使用した免疫応答解析:

105症例に対して免疫モニタリング採血を施行した。疾患内訳は、脂肪肉腫28例、UPS15例、骨肉腫12例、粘液繊維肉腫9例、デスマイド8例、軟骨肉腫7例、他26例であった。これらの症例中、高悪性度の肉腫で肺転移を認めないM0症例61例を対象に無病生存期間(DFS: disease free survival)との関連について解析を行った。Monocytic-MDSC、CD8+/Tim-3発現増加によりDFSが優位に不良であり、逆にCD8+/NKG2D発現増加によりDFSは優位に良好であった。Monocytic-MDSCやTim-3は強力な免疫抑制能をもち、癌患者における免疫抑制状態の中心的役割を果たしている事が知られている。反対にNKG2D発現は癌による免疫逃避機構の一部であることが知られている。本研究において、前者の増加が予後不良と関連し、後者の増加が予後良好との関連を示唆した事は新たな知見である。これらのデータは、(Kim Y, Kobayashi E, Kubota D, Suehara Y, Kawai A, Chuman H, Kaneko K, Ito A, Kitano S. Immune monitoring in patients with bone and soft tissue sarcoma. *Connective Tissue Oncology Society, 22th Annual Meeting, November 8 - 11, 2017, Hawaii, USA*)などで発表を行った。しかしながら、担肉腫患者におけるこれらの発現に関しては不明な点も多く、現在引き続き検討を進めている段階である。

(3)阻害剤(特にチロシンキナーゼ)が奏効するチロシンキナーゼ遺伝子変異の探索: 骨軟部腫瘍の遺伝子変異プロファイリングを進め、その同定されたTK遺伝子変異に対して、阻害剤奏効性を含めた機能解析及びその発見に基づいた臨床応用(臨床試験)を進めた。特にNTRK、ROS1の新

規融合遺伝子を軟部肉腫に同定しプレシジョンメディスンに基づいた新規治療法開発を行った。また、承認薬 TK 阻害剤(pazopanib)の著効因子の同定にて個別化医療促進に成功した。軟部肉腫細胞株を使用した TK 阻害剤スクリーニングでは、胞巣状軟部肉腫に dasatinib と cabozantinib が奏効することを解明した。

紡錘型細胞肉腫の TK 遺伝子変異スクリーニング

軟部肉腫の遺伝子変異(特に治療に繋がる TK 融合遺伝子)をプロファイリングするために凍結手術検体を用いて網羅的遺伝子変異解析を行った。特に組織学的融合遺伝子を持たない非紡錘型軟部腫瘍検体に焦点を当てて解析を行った。

(a) 紡錘型細胞肉腫の病理学的整理： 紡錘型細胞肉腫の病理組織整理を行い通常型平滑筋肉腫、多形型平滑筋肉腫、高悪性粘液繊維肉腫、低悪性肉腫などの分類を行った。(b) NanoString システムによる TK 融合遺伝子タンパク質プロファイリング： 上記組織型 60 例の手術検体より RNA を抽出し、全 TK 遺伝子変異探索を行った。その結果 ROS1 融合遺伝子と NTRK1 融合遺伝子を疑う発現不均衡を同定した。(c) 遺伝子変異のシーケンスによる同定： 同定された新規 TK 遺伝子変異候補に対してシーケンス解析(MSK-IMPACT, NGS)で遺伝子変異を同定した。その結果 MAN1A1/ROS1 融合遺伝子及び LMNA/NTRK1 融合遺伝子であることが明らかになった。(d) 同定融合遺伝子の発現検証： 同定された遺伝子変異に対して RT-PCR 及び FISH にて遺伝子変異の発現確認を行った。また特異的抗体を用いて、そのタンパク質発現を確認した。(e) 新規遺伝子変異の RT-PCR 及び FISH を用いた大規模スクリーニング検証： 同定された新規遺伝子変異(MAN1A1/ROS1 融合遺伝子及び LMNA/NTRK1 融合遺伝子)については RT-PCR 及び FISH を用い、大規模な発現頻度の検証及び阻害剤を使用した。その結果それぞれの融合遺伝子の軟部肉腫における頻度は約 2%程度であった。(f) 新規遺伝子変異の機能解析： 全癌的に新規融合遺伝子(ROS1 パートナーが)であった MAN1A1/ROS1 に関しては、その Plasmid Construct を作成しその Plasmid Vector を作成した。3T3 細胞株を用いて、その新規遺伝子変異 Plasmid Vector の遺伝子導入を行った。その結果、細胞増殖、ROS1 阻害薬(crizotinib)奏効性の確認に成功した。(g) NTRK 阻害剤(larotrectinib)を使用した臨床試験： 上記探索で同定された NTRK1 融合遺伝子陽性腫瘍患者には病院内倫理審査及びクリアラボ基準検査を追加し、Single patient protocol にて larotrectinib の投与を行った。その結果 3 カ月で CR(完全奏効)となり大きな副作用ななかった。

上記成果は(Kohsaka S, Saito T, Akaike K, **Suehara Y**, Hayashi T, Takagi T, Kaneko K, Ueno T, Kojima S, Kohashi K, Mano H, Oda Y, Yao T. Pediatric soft tissue tumor of the upper arm with LMNA-NTRK1 fusion (*Human Pathology* 2018 72:167–173). **Suehara Y**, Kohsaka S, Kurisaki A, Akaike K, Hayashi T, Mogushi K, Okubo T, Kim Y, Sato S, Kobayashi E, Kaneko K, Mano H, Saito T. Comprehensive mRNA-based screen for tyrosine kinase fusions and a de novo alternative transcription initiation site in soft tissue sarcomas. European Society For Medical Oncology – ASIA, Nov 23-25th 2018, Singapore, Singapore)にて発表を行い、引き続き骨軟部腫瘍について解析を進めている。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 29 件)

1. Akaike K, **Suehara Y***[†], Kohsaka S, Hayashi T, Tanabe Y, Kazuno S, Mukaihara K, Ishii M, Kurihara T, Youngji K, Okubo T, Hayashi Y, Takamochi K, Takahashi F, Kaneko K, Ladanyi M, **Saito T**. PPP2R1A regulated by PAX3/FOXO3 fusion contributes to the acquisition of aggressive behavior in PAX3/FOXO1-positive alveolar rhabdomyosarcoma. (*Oncotarget* 9:25206-25215, 2018) *corresponding author [†]equal first
2. Tanabe Y, **Suehara Y***, Kohsaka S, Hayashi T, Akaike K, Mukaihara K, Kurihara T, Kim Y, Okubo T, Ishii M, Kazuno S, Kaneko K, **Saito T**. IRE1 α -XBP1 inhibitors exerted anti-tumor activities in Ewing's sarcomas. (*Oncotarget* 9:14428-14443. 2018) *corresponding author
3. Kohsaka S, **Saito T**, Akaike K, **Suehara Y**, Hayashi T, Takagi T, Kaneko K, Ueno T, Kojima S, Kohashi K, Mano H, Oda Y, Yao T. Pediatric soft tissue tumor of the upper arm with LMNA-NTRK1 fusion (*Human Pathology* 2018 72:167–173)
4. Ishii M, Akaike K, **Suehara Y**, Mukaihara K, Kubota K, Kohsaka S, Okubo T, Mitani K, Mogushi K, Takagi T, Kaneko K, Yao T, **Saito T**. Clinicopathological effects of protein phosphatase 2, regulatory subunit A, alpha mutations in gastrointestinal stromal tumors (*Modern Pathology*. 2016 29, 1424–1432)
5. Mukaihara K, **Suehara Y***, Kohsaka S, Kubota D, Toda-Ishii M, Akaike K, Fujimura T, **Kobayashi E**, Yao T, Ladanyi, M, Kaneko K, **Saito T**. Expression of F-actin-capping protein subunit beta is associated with cell growth and motility in epithelioid sarcoma. (*BMC cancer*. 2016 16(1):206.) *corresponding author

[学会発表](計 32 件)

1. **Suehara Y**, Kohsaka S, Kurisaki A, Akaike K, Hayashi T, Mogushi K, Okubo T, Kim Y, Sato S, Kobayashi E, Kaneko K, Mano H, **Saito T**. Comprehensive mRNA-based screen for tyrosine kinase

- fusions and a de novo alternative transcription initiation site in soft tissue sarcomas. European Society For Medical Oncology – ASIA, Nov 23-25th 2018, Singapore, Singapore
2. **Suehara Y**, Trahair T, Kirby M, Saito S, Capra M, Ghosh T, Henry D, Ku NC, Cox MC, Kato S, Ziegler DS. Expanded access of larotrectenib to manage pediatric TRK fusion sarcomas. 50th Congress of International Society of Paediatric Oncology, Nov 16-19 2018 Kyoto, Japan
 3. **Suehara Y**, Tanabe Y, Mukaihara K, Kurihara K, Akaike K, Hayashi T, Mogushi K, Kaneko K, **Saito T**. Anti-tumor activity of tyrosine kinase inhibitors and gene expression profiles in alveolar soft part sarcoma. the 64th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society March 10–13 2018, New Orleans, USA
 4. Kim Y, **Kobayashi E**, Kubota D, **Suehara Y**, Kawai A, Chuman H, Kaneko K, Ito A, **Kitano S**. Immune monitoring in patients with bone and soft tissue sarcoma. Connective Tissue Oncology Society, 22th Annual Meeting, November 8 - 11, 2017 , Hawaii, USA
 5. **Suehara Y**, Kohsaka S, Yamaguchi S, Akaike K, Hayashi T, Tanabe Y, Ueno T, Kojima S, Takeda I, Hayashi R, **Saito T**, Mano H, Kato S. A complete responder to pazopanib in high-grade soft tissue sarcomas. Connective Tissue Oncology Society, 22th Annual Meeting, November 8 - 11, 2017 , Hawaii, USA

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：齋藤 剛

ローマ字氏名：SAITO, Tsuyoshi

所属研究機関名：順天堂大学

部局名：医学部

職名：准教授

研究者番号（8桁）：80439736

研究分担者氏名：窪田 大介

ローマ字氏名：KUBOTA, Daisuke

所属研究機関名：順天堂大学

部局名：医学部

職名：助教

研究者番号（8桁）：70638197

研究分担者氏名：北野 滋久

ローマ字氏名：KITANO, Shigehisa

所属研究機関名：国立がん研究センター

部局名：中央病院

職名：医員

研究者番号（8桁）：60402682

研究分担者氏名：小林 英介

ローマ字氏名：KOBAYASHI, Eisuke

所属研究機関名：国立がん研究センター

部局名：中央病院

職名：医長

研究者番号（8桁）：40365292

(2)研究協力者

研究協力者氏名：高阪 真路

ローマ字氏名：KOHSAKA, Shinji

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。