

令和 2 年 6 月 30 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10987

研究課題名(和文)「希少がん」軟部肉腫のキナーゼ阻害剤著効症例に基づいた新規治療法の開発

研究課題名(英文) Analyses of anti-tumor activities regarding pazopanib in soft tissue sarcoma

研究代表者

金子 和夫 (Kaneko, Kazuo)

順天堂大学・医学部・教授

研究者番号：50311981

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：軟部肉腫にてTyrosine kinase 阻害剤であるpazopanibは近年治療適応を受けた。報告された使用成績では部分奏効は約8%、完全奏効は0%と奏効性は低い。本研究グループでは進行軟部肉腫例に短期pazopanib投与で完全奏効する著効例を認めたため、分子病理学的背景の網羅的探索と比較検証コホートをを用い同定遺伝子変化・発現とリン酸化タンパク質発現の比較検証を進めた。その結果PDGFRBリン酸化タンパク質の高発現及び染色体部位12q13-14 (GLI1, CDK4部位)に特異的遺伝子増幅を認め、GLI1がpazopanibの標的であるPDGFRBの発現を誘導することを確認した。

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「希少がん」である高悪性軟部肉腫における生命予後の改善に貢献する新規治療法の開発を目的とした。具体的には我々のグループが、Tyrosine kinase (TK)阻害剤であるpazopanib 著効例の高悪性軟部肉腫手術検体より新規発見したキナーゼ遺伝子変異、及びそれらに一致したリン酸化タンパク質の高発現に注目し、大規模コホートによる変異・発現検証及びin vitro, in vivoの機能解析を行った。それら成果は現在まで未知であった難治性軟部肉腫におけるpazopanibの治療奏効・抵抗因子の解明に寄与し、新規個別化治療法の開発に貢献した。

研究成果の概要(英文)：In this study, we performed integrate analyses using tumor/normal samples of a advanced STS that achieved a CR to pazopanib to elucidate molecular pathological background of pazopanib response in STSs. The integrate analyses was consisting of a next-generation sequencer (DNA / RNA sequence) and phosphorylation kinase membrane antibody array. As validation study, we verified identified gene alterations and phosphorylated protein expression using the comparative verification cohorts. As the results, we found both characteristic elevated PDGFRB phosphorylation protein of PDGFRB which is the target of pazopanib and specific gene amplification (12q13-14 locus: GLI1, CDK4) in cases that had highly sensitive response to pazopanib. Furthermore, functional analysis also confirmed that characteristic gene amplifications induced the expression of PDGFRB. Based on subsequent validation studies, it was considered that it would contribute to the development of personalized medicine for STSs.

研究分野：骨軟部腫瘍

キーワード：軟部肉腫 pazopanib GLI1 12q13

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

軟部肉腫は悪性腫瘍であり主にアドリアマイシン、イフォマイドをファーストラインとして治療される¹⁾。現在、軟部肉腫に唯一保険適応されている Tyrosine kinase (TK)阻害剤である pazopanib は、2012年に進行軟部肉腫に承認を受けた²⁾。pazopanibの標的は VEGFR, PDGFR, c-Kit, FGFR などである^{2,3)}。しかし、肉腫には pazopanib が標的とする明確な“driver-oncogene” (肺癌の EGFR, ALK, ROS1, RET など) や “passenger-oncogene”などは存在せず、肉腫に PDGFR が高発現していることや VEGFR などの血管新生阻害作用などの機能的理由にて承認されている現状がある^{2,3)}。更には実臨床の現場では、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、奏効性と副作用とのバランスについて疑問が残る^{4,5)}。現在までの軟部肉腫に対する奏効性の報告では完全奏効 (CR) はない^{2,3)} (図1)。そのような治療背景の中、順天堂大学グループが治療した進行軟部肉腫患者に極めて貴重な Pazopanib 著効例 (1月で全転移が消失: CR)、所謂 “super-responder” を認めた。その貴重な著効症例の奏効作用機序を解明し軟部肉腫における TK 阻害剤 pazopanib の著効理由の解明を本研究の着想とした。

図1: 現在までの軟部肉腫における pazopanib の臨床試験と結果

Clinical trials			Complete Response	Partial Response	Stable Disease	Progression Disease	No data	Total	
PALETTE study	A van der Graaf WT et al.	Lancet 2012	Pazopanib	0 (0.0%)	14 (5.7%)	164 (66.7%)	57 (23.2%)	11	n = 246
			Placebo	0 (0.0%)	0 (0.0%)	47 (38.2%)	70 (56.9%)	6	n = 123
JMOG study	Nakamura T et al.	Cancer 2016	Pazopanib	0 (0.0%)	13 (10.4%)	74 (59.2%)	38 (30.4%)	0	n = 125

2. 研究の目的

本研究では難治性かつ「希少がん」である高悪性軟部肉腫における生命予後の改善に貢献する新規治療法の開発を目的とし、具体的には我々のグループが、TK 阻害剤である pazopanib 著効例の高悪性軟部肉腫手術検体を次世代シーケンサー(NGS)解析、網羅的リン酸化タンパク質解析を進め、プロファイリングされたキナーゼ遺伝子変異、リン酸化タンパク質の動態に注目し、検証コホートによる変異・発現検証及び in vitro, in vivo の機能解析を進め、pazopanib の個別化 (オーダーメイド) 治療開発を目指した。

3. 研究の方法

①対象

順天堂大学において収集された pazopanib 著効例の手術検体 (79 才女性, 右腋窩原発の進行軟部肉腫の原発検体、未分化多形肉腫) に対して網羅的な遺伝子変異解析・発現解析を行った。比較検証サンプルとして順天堂大学において収集された軟部肉腫 25 例 (紡錘型細胞肉腫) について検証解析を行った。本研究は順天堂大学・国立がん研究センターにおいて研究倫理委員会の承認を得ている。また、ヘルシンキ宣言に則り、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」及び「人を対象とする医学研究に関する倫理指針」を遵守して行った。

②次世代シーケンサーを用いた DNA シーケンシング及び RNA シーケンシング

患者手術検体より得られた pazopanib 著効例の腫瘍部と正常組織部は、DNA は Agilent Exome Kit (v6) を用いてライブラリ作成し HiSeq2500 にて解析された。獲得されたデータは BWA-MEM、Bowtie2、および NovoAlign を用いて GRCh38 にマッピングした。体細胞変異は MuTect、SomaticIndelDetector および VarScan を用いて解析した。以下の(1)-(3)の変異はリストから除外した(1)シーケンシング深度が 100×以下の場合もしくはアレレル頻度が 0.05 以下の場合、(2)片側の strand でしか支持されない変異の場合、(3)1000 genomes に登録のある SNP の場合やインハウスのデータベースにおいて正常ゲノムの変異として登録されている場合。遺伝子変異は SnpEff を用いてアノテーションを行った。

患者手術検体より得られた pazopanib 著効例の腫瘍部から抽出した RNA を用いて cDNA 合成を行い、NEBNext Ultra Directional RNA Library Prep Kit (New England Bio Labs) を用いて RNA-seq ライブラリを作成し、HiSeq2500 にて解析した。獲得されたデータは deFuse を用いて融合遺伝子探索された。

③リン酸化キナーゼ膜抗体アレイ

患者手術検体より得られた pazopanib 著効例の腫瘍部と正常組織部は、Human Phospho-Kinase Antibody Array (ARY003, BR&D Systems, MN, USA) を用いて、46 種類のヒトキナーゼ (セリン、スレオニン、チロシンキナーゼ) に対するリン酸化部位特異的抗体でリン酸化変化の解析を行った。

④同定遺伝子変異のフォーカスフォーメーションアッセイ

3T3 細胞株を用いて同定遺伝子変異 (FLT1 p.G38S, PDGFRA p.T83S, PDGFRB exon 13 skipping) 及び FLT1, PDGFRA, PDGFRB の野生型遺伝子、GFP 陰性コントロールをリコンビナントレトロウイルスにて感染させ遺伝子導入を行った。14 日間培養を行いギムザ染色にてその評価を行った。

⑤特異抗体を用いたウェスタンブロットによるリン酸化タンパク質の発現検証

リン酸化キナーゼ膜抗体アレイで同定されたタンパク質発現のために、特異抗体

Phospho-PDGFRB (Tyr751, C63G6, Rabbit, #4549, Cellsignaling 社), PDGFRB (42G12, mouse, #LS-B3667, LSBio 社),

⑥定量 PCR (polymerase chain reaction) による検証軟部肉腫サンプルを用いた発現検証 pazopanib 著効例と紡錘型細胞肉腫 (未分化多形肉腫を含む) 25 例のコホートをを用い、同定遺伝子の mRNA 発現を定量 PCR にて発現検証を行った。

4. 研究成果

①DNA シークエンス解析

pazopanib 著効例手術検体 (腫瘍部検体と正常組織検体) の遺伝子変化解析として、次世代シーケンサーを用いた遺伝子配列・コピー数の網羅的な解析を行った。その結果

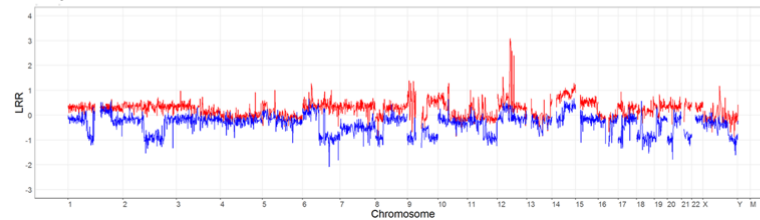
図2:Pazopanib著効例のDNAシーケンス及びコピーナンバー数の変化

Pazopanib著効例のシーケンス解析

DNAシーケンス

Feature_ID	Feature_protein_ID	Family	Chromosome	Annotation	Gene_Name	HGVS.p	Polyphen-2	SIFT	Mutation_type	HGVS.c	Ref-Alk(forward)
NM_006206	NP_006197	kinase	chr4	missense_variant	PDGFRA	p.Thr83Ser	0.002	1	snv	c.247A>T	A>T
NM_002019	NP_002010	kinase	chr13	missense_variant	FLT1	p.Gly38Ser	0.791	0.11	snv	c.112G>A	C>T

Pazopanib著効例のコピーナンバー数の変化



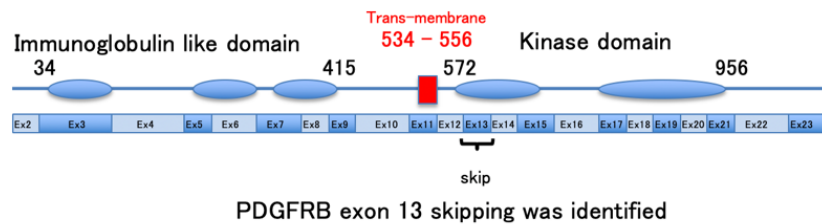
pazopanib の治療標的である遺伝子リストと比較し同定の絞り込みを行った。その結果、pazopanib 著効例特徴的遺伝変位として FLT1 p. G38S 及び PDGFRA p. T83S の遺伝子変異の同定に成功した (図 2)。

遺伝子コピー数変化では、染色体部位 12q13-14 の遺伝子増幅を認めた (図 2)。

②RNA シークエンス解析

pazopanib 著効例手術検体 (腫瘍部検体と正常組織検体) の遺伝子変化解析として、次世代シーケンサーを用いた遺伝子配列・遺伝子発現の網羅的な解析を行った。

図3:Pazopanib著効例のシーケンス解析 (RNAシーケンス)

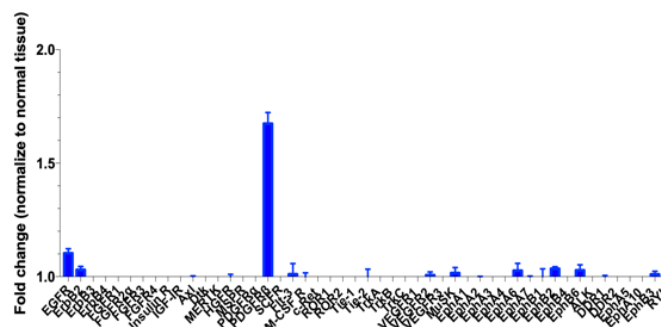


その結果は pazopanib の治療標的である遺伝子リストと比較し同定の絞り込みを行った。その結果、pazopanib 著効例特徴的遺伝変位として PDGFRB exon 13 skipping の同定に成功した (図 3)。

③リン酸化キナーゼメンブレン抗体アレイ

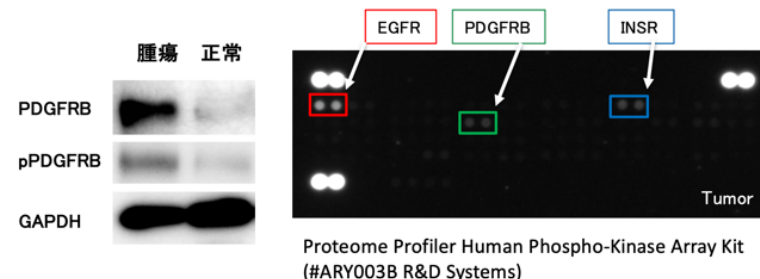
pazopanib 著効例手術検体 (腫瘍部検体と正常組織検体) のキナーゼタンパク質のリン酸化変化の解析として、Human Phospho-Kinase Antibody Array (#ARY003B R&D Systems) を用いて解析を行い、PDGFRB のリン酸化発現が正常部と比較して腫瘍内で高発現していることを確認した (図 4)。

図4:リン酸化キナーゼメンブレン抗体アレイとウエスタンブロット検証



④同定遺伝子変異のフォーカスフォーメーションアッセイ

3T3 細胞株に FLT1 p. G38S, PDGFRA p. T83S, PDGFRB exon 13 skipping 遺伝子及び野生型 PDGFRA, 野



Proteome Profiler Human Phospho-Kinase Array Kit (#ARY003B R&D Systems)

生型 PDGFRB 遺伝子の遺伝子導入を行い、フォーカスフォーメーションアッセイにて癌化及び細胞増殖の観察を行った。その結果 PDGFRA p. T83S, PDGFRB exon 13 skipping にてフォーカスフォーメーションを認めた。また、野生型 PDGFRA, 野生型 PDGFRB の遺伝子導入でも同様のフォーカスフォーメーションを認めた。以上の結果より同定遺伝子変異特異的な癌化機能変化は認めなかった。

⑤ウエスタンブロット法による PDBFRB のリン酸化タンパク質の発現検証

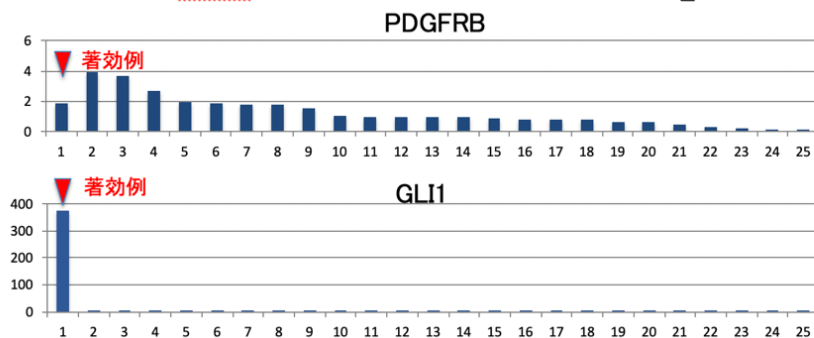
リン酸化キナーゼメンブレン抗体アレイにて PDBFRB のリン酸化タンパク質発現が著効例腫瘍内で高発現していることに対して、ウエスタンブロット法にて Phospho-PDGFRB と PDGFRB 特異抗体を使用し発現検証を行ったところ、著効例正常部と比較して腫瘍部にて PDBFRB のリン酸化タンパク質と PDGFRB タンパク質が高発現していることの確認に成功した (図 4)。

⑥定量 PCR (polymerase chain reaction) による検証軟部肉腫サンプルを用いた発現検証

ウエスタンブロット法で PDGFRB のタンパク質が高発現していること (図 4) 及び NA シークエンス解析にて染色

体部位 12q13-14 の遺伝子増幅 (GLI1, CDK4 部位) を認めていること (図 3) より、比較検証サンプル及び著効例の腫瘍部検体の PDGFRB, GLI1, CDK4 遺伝子の mRNA 発現検証を行った。その定量

図5A: PDGFRBとGeneAの定量的PCR結果(比較検証サンプル_紡錘形細胞肉腫)



PCR、PDGFRB は比較検証サンプル群と比して中等度高発現、GLI1, CDK4 は 10 倍以上の高発現を認めた (図 5A)。

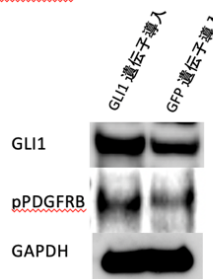
⑦GLI1 遺伝子変異のフォーカスフォーメーションアッセイ

3T3 細胞株を用いて同定遺伝子 (同定 GLI1 遺伝子) 及び GFP 陰性コントロールをリコンビナントレトロウイルスにて感染させ遺伝子導入を行い、フォーカスフォーメーションアッセイにて癌化及び細胞増殖の観察を行った。その結果 GLI1 遺伝子にてフォーカスフォーメーションを認めた。

⑧ウエスタンブロット法による GLI1 タンパク質及び PDBFRB リン酸化タンパク質の発現検証

3T3 細胞株を用いて同定 (GLI1 遺伝子) 遺伝子導入細胞株及び GFP コントロール株に対してウエスタンブロット法にて GLI1、Phospho-PDGFRB、PDGFRB 特異抗体を使用し発現検証を行ったところ、GLI1 遺伝子導入細胞株において GFP コントロール株と比較し GLI1 タンパク質の高発現を確認し、PDBFRB のリン酸化タンパク質と PDGFRB タンパク質においても GLI1 遺伝子導入細胞株において GFP コントロール株と比較し、タンパク質が高発現していることの確認に成功した (図 5B)。以上より GLI1 の高発現が pazopanib のターゲットである PDGFRB の高発現を誘導している可能性示唆した。

図5B: GLI1遺伝子導入細胞による pPDGFRBタンパク質発現検証



<引用文献>

- 1) Tanaka K, Mizusawa J, Fukuda H, Araki N, Chuman H, Takahashi M, Ozaki T, et al. Perioperative chemotherapy with ifosfamide and doxorubicin for high-grade soft tissue sarcomas in the extremities (JCOG0304). *Jpn J Clin Oncol.* 2015 45(6):555-61
- 2) Nakamura T, Matsumine A, Kawai A, Araki N, Goto T, Yonemoto T, Sugiura H, et al. The clinical outcome of pazopanib treatment in Japanese patients with relapsed soft tissue sarcoma: A Japanese Musculoskeletal Oncology Group (JMOG) study. *Cancer.* 2016 122(9):1408-16.
- 3) van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B, Casali PG, Schöffski P, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012 379(9829):1879-86.
- 4) van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B, Casali PG, Schöffski P, et al. PALETTE: Final overall survival (OS) data and predictive factors for OS of EORTC 62072/GSK VEG110727, a randomized double-blind phase III trial of pazopanib versus placebo in advanced soft tissue sarcoma (STS) patients. #10009 ASCO 2012
- 5) Kawai A, Araki N, Hiraga H, Sugiura H, Matsumine A, Ozaki T, Ueda T, et al. *Jpn J Clin Oncol.* 2016 46(3):248-53.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Kurihara T, Suehara Y, Akaike K, Hayashi T, Okubo T, Kim Y, Takagi T, Kaneko K, Yao T, Saito T.	4. 巻 16
2. 論文標題 Squamous cell carcinoma arising from chronic osteomyelitis massively expanding into the medullary cavity: A case report.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Human Pathology Case reports	6. 最初と最後の頁 100288
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1016/j.ehpc.2019.01.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Saito T, Motoi T, Suehara Y, Takagi T, Okubo T, Kurihara T, Hayashi T, Kudo T, Maruyama Y, Kaneko K, Yao T.	4. 巻 16
2. 論文標題 Fibrocartilagenous mesenchymoma of the tibia with predominant microcystic features: A case report and literature review	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Human Pathology Case reports	6. 最初と最後の頁 100288
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1016/j.ehpc.2019.01.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ishii M, Suehara Y, Kohsaka S, Tanabe Y, Hayashi T, Kazuno S, Tanabe Y, Akaike K, Mukaiharu K, Kim Y, Okubo T, Takamochi K, Takahashi F, Kaneko K, Saito T.	4. 巻 9
2. 論文標題 Proteomic signatures corresponding to the SS18/SSX fusion gene.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 37509-37519
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.26493	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 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.	4. 巻 9
2. 論文標題 PPP2R1A regulated by PAX3/FOXO3 fusion contributes to the acquisition of aggressive behavior in PAX3/FOXO1-positive alveolar rhabdomyosarcoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 25206-25215
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.25392	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Suehara Y, Akaike K, Mukaiharu K, Kurisaki-Arakawa A, Kubota D, Okubo T, Mitomi H, Mitani K, Takahashi M, Toda-Ishii M, Taguchi T, Takagi T, Kaneko K, Yao T, Saito T.	4. 巻 9
2. 論文標題 KCTD12 may be negatively regulated by KIT in gastrointestinal stromal tumors.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 27016-27026
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.25469	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 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.	4. 巻 9
2. 論文標題 IRE1 -XBP1 inhibitors exerted anti-tumor activities in Ewing's sarcomas.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 14428-14443
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.24467.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tanabe Yu, Suehara Yoshiyuki, Kohsaka Shinji, Hayashi Takuo, Akaike Keisuke, Mukaiharu Kenta, Kurihara Taisei, Kim Youngji, Okubo Taketo, Ishii Midori, Kazuno Saiko, Kaneko Kazuo, Saito Tsuyoshi	4. 巻 9
2. 論文標題 IRE1 -XBP1 inhibitors exerted anti-tumor activities in Ewing's sarcomas.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 14428-14443
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.24467	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mukaiharu Kenta, Tanabe Yu, Kubota Daisuke, Akaike Keisuke, Hayashi Takuo, Mogushi Kaoru, Hosoya Masaki, Sato Shingo, Kobayashi Eisuke, Okubo Taketo, Kim Youngji, Kohsaka Shinji, Saito Tsuyoshi, Kaneko Kazuo, Suehara Yoshiyuki	4. 巻 12
2. 論文標題 Cabozantinib and dasatinib exert anti-tumor activity in alveolar soft part sarcoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS ONE	6. 最初と最後の頁 e0185321
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0185321	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 8件）

1. 発表者名 Sasa K, Suehara Y, Akaike K, Hayashi T, Taka H, Youngji K, Okubo T, Kaneko K, Saito T.
2. 発表標題 Metabolic fluctuations in adriamycin-resistant osteosarcomas using metabolomic approaches
3. 学会等名 the 65th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kurihara T, Suehara Y, Hayashi T, Akaike K, Okubo T, Kim Y, Kaneko K, Saito T.
2. 発表標題 IRE1 -XBP1 Inhibitor exerts antitumor activity in osteosarcoma.
3. 学会等名 the 65th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 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.
2. 発表標題 Comprehensive mRNA-based screen for tyrosine kinase fusions and a de novo alternative transcription initiation site in soft tissue sarcomas.
3. 学会等名 European Society For Medical Oncology ASIA, (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kurihara T, Suehara Y, Hayashi T, Akaike K, Okubo T, Kim Y, Kaneko K, Saito T.
2. 発表標題 IRE1 -XBP1 Inhibitor exerts antitumor activity in osteosarcoma.
3. 学会等名 Connective Tissue Oncology Society, 23th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1 . 発表者名 Suehara Y, Tanabe Y, Mukaihara K, Kurihara K, Akaike K, Hayashi T, Mogushi K, Kaneko K, Saito T.
2 . 発表標題 Anti-tumor activity of tyrosine kinase inhibitors and gene expression profiles in alveolar soft part sarcoma.
3 . 学会等名 the 64th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society March 10-13 2018, New Orleans, USA (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Suehara Y, Tanabe Y, Akaike K, Mogushi K, Hayashi T, Kurihara T, Kaneko K, Saito T.
2 . 発表標題 Anti-tumor activity of tyrosine kinase inhibitors in alveolar soft part sarcoma.
3 . 学会等名 European Society For Medical Oncology ASIA, Nov 17-19th 2017, Singapore, Singapore (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 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.
2 . 発表標題 A complete responder to pazopanib in high-grade soft tissue sarcomas.
3 . 学会等名 Connective Tissue Oncology Society, 22th Annual Meeting, November 8 - 11, 2017 , Hawaii, USA (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Kim Y, Suehara Y, Kaneko K.
2 . 発表標題 Diagnostic strategy for skeletal metastasis of unknown primary origin at the initial visit/ Up-to-date treatment of skeletal metastasis
3 . 学会等名 27th Korean-Japanese Combined Orthopedic Symposium May 25-26 2017, Incheon, Korea (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1. 発表者名 末原義之、高阪真路、赤池慶祐、加藤俊介、林大久生、山口茂夫、田邊雄、窪田大介、高木辰哉、金子和夫、間野博行、齋藤剛
2. 発表標題 軟部肉腫Pazopanib著効例における分子病理学的探索
3. 学会等名 第32回日本整形外科学会基礎学術集会 2017年10月26-27日 沖縄コンベンションセンター 那覇市 沖縄県（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 末原義之、高阪真路、赤池慶祐、加藤俊介、林大久生、山口茂夫、田邊雄、窪田大介、高木辰哉、金子和夫、間野博行、齋藤剛
2. 発表標題 軟部肉腫Pazopanib著効例 “super-responder” に基づいた分子病理学的探索
3. 学会等名 第50回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会 2017年7月13-14日 京王プラザホテル 新宿 東京
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	末原 義之 (Suehara Yoshiyuki) (70509405)	順天堂大学・医学部・准教授 (32620)	研究統率、検体確保、研究指導、遂行、論文作成
研究分担者	齋藤 剛 (Saito Tsuyoshi) (80439736)	順天堂大学・医学部・准教授 (32620)	病理診断、研究指導、遂行