

研究の分類・属性

基礎系

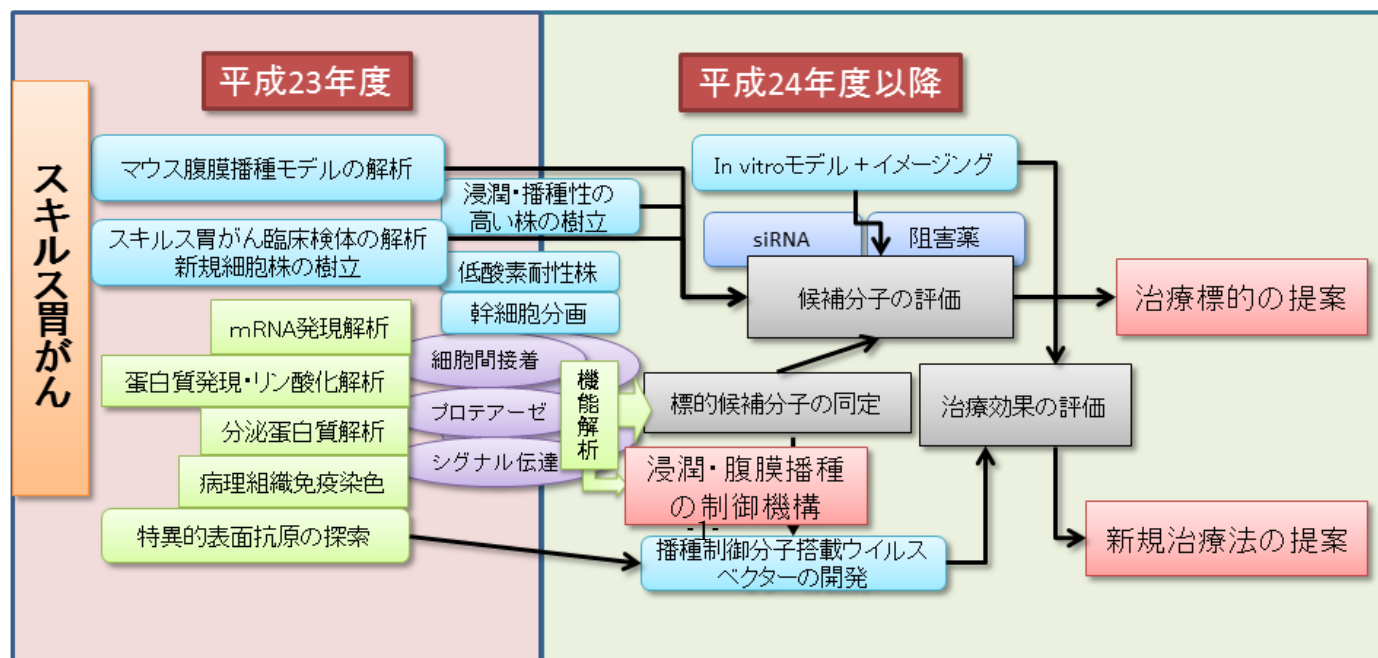
研究の概要

スキルス胃がんは比較的若年者に発症し、短期間に浸潤・腹膜播種を起こす、極めて予後の悪い腫瘍である。本研究班は、消化器外科、臨床病理、細胞生物学、実験動物学の各立場からスキルス胃がんの病態を研究する研究者で協力体制を作り、スキルス胃がんの浸潤や腹膜播種の分子メカニズムの解明を目指す。さらには動物モデルやイメージングを使って治療標的としての有用性を評価することを目標とする。びまん性に広がるスキルス胃がんは細胞株を樹立したり、遺伝子解析、蛋白質解析を行ったりするのに多くの困難を伴い、専門とアプローチの異なる研究者間で試料・技術・情報を交換することで研究が飛躍的に進展するものと期待される。

具体的には、平成 23 年度は、既に分担研究者が樹立した細胞株、あるいはそのマウス腹膜播種モデルを用いて、mRNA 発現解析、蛋白質リン酸化解析、分泌蛋白質解析、病理組織免疫染色などを行い、浸潤・腹膜播種を伴うスキルス胃がんの特徴的な分子を絞る。一方で、マウスのスキルス胃がん移植モデルを用いて、さらに浸潤や腹膜播種を起こしやすい亜株を樹立し、同様の手法を用いてそのような変化に関わる分子群を明らかにする。またアデノウイルスベクターによる標的化を目指し、遺伝子工学的にキャプシドゲノム構造の改変を行い、腹膜播種巣を標的するベクターの開発を開始する。

平成 24 年度以降は上がってきた候補分子のスキルス胃がんにおける生物学的作用を、浸潤能・運動能、プロテアーゼ分泌、シグナル伝達の変化、接着能、血管新生、線維化の誘導などの各面から検討する。候補分子の評価の手段として腹膜中皮細胞に対する接着や、基質細胞に対する浸潤をディッシュ上で経時的に観察する系を立ち上げ、播種や浸潤の in vitro イメージングとして定量化するシステムを構築する。さらに候補分子の siRNA や可能なら阻害剤を用いて in vivo および in vitro の系における効果を解析し、スキルス胃がんの治療分子としての有用性を評価する。また開発の進んだ標的ベクターを腫瘍溶解ウイルス療法に発展し、新規治療法としての効果を評価する。

それらの流れを下の図にまとめる。このような流れによって、スキルス胃がん臨床で最も問題になる浸潤と腹膜播種をもたらす分子メカニズムを明らかにしてモデル系で評価することで、スキルス胃がんの新規治療への道筋を提案す



ることを本研究班の目標とする。

研究経費

19,800 千円

研究班の組織

堀 隆一	研究所・転移浸潤シグナル研究分野・分野長	スキルス胃がんの浸潤・播種のモデル構築・イメージングとシグナル解析
青木 一教	研究所・遺伝子免疫細胞医学研究分野・分野長	腹膜播種を標的とするバイオベクターの開発
落合 淳志	東病院臨床開発センター・臨床腫瘍病理部・部長	スキルス胃がんのがん間質相互作用に関わる分子基盤の解明
八代 正和	大阪市立大学大学院・准教授	スキルス胃がん細胞株の浸潤・播種を制御する分子/薬剤の検索
安井 弥	広島大学大学院・教授	スキルス胃がんの新規診断・治療標的の同定
柳原 五吉	安田女子大学薬学部・教授	スキルス胃がん動物実験モデルの開発と分子病理学的解析
田中 正光	秋田大学大学院・教授	スキルス胃がんの微小環境の分子機構

研究の目的と到達目標及び実績要点

全期間

(目的と到達目標) :

目的

胃がんの治療成績は近年向上しているが、胃がん全体の約1割をしめるスキルス胃がんは、未だに5年生存率が15%~20%程度と悪く、有効な治療法の開発が医療の場で求められている。また30代~40代の働き盛りの年代に好発することもあり、スキルス胃がんの克服は社会的にも深刻な課題である。

スキルス胃がんは、粘膜下でびまん性に浸潤するタイプの胃がんで、大きな潰瘍や腫瘍を形成しにくいことから早期発見が困難で、発見時には広範な浸潤や腹膜播種を伴っていることが多い。そのため発見時に手術不能な症例が多く、腹膜播種による多臓器不全は生命予後を規定する因子である。

本研究班の研究では、スキルス胃がんの浸潤と腹膜播種の分子メカニズムの基礎研究からアプローチすることで、全く新しいスキルス胃がんの治療法の糸口が見つかることが成果として期待される。さらに立ち上げた腹膜播種のモデル系で候補分子の有効性が評価できれば、臨床応用に向けた大きな一歩となる。

腹膜播種は、膵臓がんや卵巣がんなど他の固形腫瘍でも進行例において認められることがあり、現在治療法のないこのような進行癌にも本研究で得られた成果が光明を与えると期待される。

特徴的な進展形式や線維化を伴う腫瘍の性質から、他の胃がんと異なった遺伝子異常を持っているのではないかと考えられているが、高度の間質の増生を伴うので腫瘍細胞が散在していることなどから解析用の試料を得るのが難しく、細胞株や動物におけるモデルも極めて限られており、研究が立ち遅れている。

主任研究者は分担研究者の柳原が樹立したヒトスキルス胃がん細胞株を用いて腹膜播種に関わるシグナル蛋白質の解析を行ってきた。その結果、足場非依存性に関わる分子 CDCP1、腫瘍の酸化ストレス抵抗性に関わる新規分子 Ossa、細胞間相互作用を調節する ARAP3 や ephrinB1 がマウスモデルの腹膜播種に関わることを分担研究者田中との共同

研究で示してきた。また八代は臨床検体から独自にスキルス胃癌細胞株を樹立し、間質との相互作用や VEGFR-3 や FGFR2 の腹膜播種への関わりを示してきた。落合は浸潤に関わるプロテアーゼや微小環境の解析を進めてきた。安井は胃癌の病理組織解析・発現解析・エピゲノムの解析を精力的に行って新規の診断マーカーや治療標的の候補を見出している。また青木は固形腫瘍を標的とした腫瘍溶解ウイルスの開発を手がけてきており腹膜播種への応用に着手している。

臨床・基礎・病理の各立場からスキルス胃癌の病態を研究する研究者で協力体制を作り、発現解析、機能解析、病理組織解析など多彩な手法でスキルス胃癌の浸潤や腹膜播種の分子メカニズムの解明を目指し、さらには動物モデルやイメージングを使って新規治療法の有用性を評価することが本研究班の目的である。

到達目標

全期間

臨床・基礎・病理の各立場からスキルス胃癌の病態を研究する研究者で協力体制を作り、発現解析、機能解析、病理組織解析など多彩な手法でスキルス胃癌の浸潤や腹膜播種の分子メカニズムの解明を目指し、さらには動物モデルやイメージングを使って治療効果の評価法を確立する。独自の細胞株やモデル動物を用い、違う分野の研究者間で試料・技術・情報を交換することで、スキルス胃癌が予後に大きく関わる浸潤と腹膜播種といった病態をきたす分子メカニズムを明らかにして治療標的となる分子を評価し、またがん腹膜播種の発生進展を制御する遺伝子を搭載した標的化腫瘍溶解ウイルスを構築し、スキルス胃癌の新規治療法を提案することを目標とする。具体的には実験材料、技術、知見を共有しながら以下の7つのアプローチで研究をすすめる。

1. スキルス胃癌動物実験モデルの開発と分子病理学的解析 (柳原、武井)

新規にスキルス胃癌の腹膜播種、あるいはリンパ行性転移マウスモデルを樹立する。さらに、親株と樹立した転移株とを用いて、miRNA 発現・遺伝子発現解析、組織免疫染色などを行い、スキルス胃癌の浸潤・転移に関わる分子を探索し、その機能を明らかにする。

2. スキルス胃癌細胞株の浸潤・播種を制御する分子/薬剤の検索 (八代)

低酸素耐性スキルス胃癌株の細胞生物学的解析によりそのメカニズムを明らかにするとともに、がん幹細胞的性質を持つSide Population細胞を分離しmRNAや蛋白質レベルでの解析から幹細胞性に関わる分子を明らかにする。

3. スキルス胃癌の浸潤・播種のモデル構築・イメージングとシグナル解析 (塚)

スキルス胃癌細胞-腹膜中皮細胞の in vivo の重層培養モデル、マウス腹膜上でのヒト胃癌細胞の ex vivo の接着・浸潤モデルを樹立し、ラベルしたがん細胞をライブイメージングによる経時的に観察などで腹膜播種のプロセスを観察することで、in vitro の腹膜播種の過程のモデルを樹立する。

4. スキルス胃癌のがん間質相互作用に関わる分子基盤の解明 (落合)

スキルス胃癌の臨床病理学的生物像の多数症例を用いた検証と、スキルス胃癌細胞と間質細胞の創り出す微小環境の分子基盤の解明による、新しい診断法・治療法を開発を提案する。

5. スキルス胃癌の微小環境の分子機構 (田中)

スキルス胃癌の播種・浸潤における、腹膜中皮細胞や胃壁線維芽細胞との協調関係およびがん細胞の微小環境に関わる因子を明らかにし、その連携に関する分子を明らかにする。

6. スキルス胃癌の新規診断・治療標的の同定 (安井)

膜蛋白・分泌蛋白のみを網羅的に効率良く同定できる CAST 法、定量的網羅的遺伝子解析法である SAGE で得られたスキルス胃癌ライブラリーに基づいた解析、スキルス胃癌の microRNA により、その発生・進展に関わる分子・遺伝子・microRNA を同定し、新規診断・治療標的の可能性を検証することを目的とする。

7. 腹膜播種を標的とするバイオベクターの開発 (青木)

最先端の Ad ベクター改変技術を用いて、スキルス胃癌などの腹膜播種を効率よく標的するバイオベクターを開

発し、新規治療を開発する上での基盤を確立する。

第1年次

(到達目標)

腫瘍組織や腹水穿刺液などの試料から腹膜播種や浸潤の程度の異なる幾つかのスキルス胃癌細胞株を樹立してきている。まだスキルス胃癌の細胞株は非常に少ないので、さらにその数を増やし保存・管理する。また腹膜播種・リンパ行性転移、低酸素耐性など悪性形質の増強した亜株を樹立する。(八代・柳原)

これらの細胞株およびそのマウス腹膜播種モデルを積極的に用いて以下の解析を行う。

1. スキルス胃癌動物実験モデルの開発と分子病理学的解析(柳原)

樹立された転移性株について、腹膜播種株あるいはリンパ行性転移株と非転移性親株との比較解析(遺伝子発現、miRNA解析など)を施行し、腹膜播種やリンパ行性転移に関わる分子を明らかにする。

2. スキルス胃癌細胞株の浸潤・播種を制御する分子/薬剤の検索(八代)

スキルス胃癌細胞株から癌幹細胞様細胞を樹立する。細胞生物学的解析、生化学的解析、発現解析によりスキルス胃癌幹細胞の特徴を明らかにする。

3. スキルス胃癌の浸潤・播種のモデル構築・イメージングとシグナル解析(塚)

スキルス胃癌細胞と胃壁線維芽細胞の相互作用を蛍光ラベルを用いた共培養系のリアルタイム観察により明らかにする。チロシン抗体カラムなどを用いてスキルス胃癌細胞の腹膜播種に際してチロシンリン酸化を受ける蛋白質を解析し、質量分析により同定を行う。

4. スキルス胃癌のがん間質相互作用に関わる分子基盤の解明(落合)

1000症例を超える実際のヒト切除胃癌組織を用いた臨床病理学的検索による、ヒトスキルス胃癌の生物像を明らかにするとともに、実際のヒト胃腹膜線維芽細胞およびヒトスキルス胃癌細胞との相互作用の解明を目指す。

5. スキルス胃癌の微小環境の分子機構(田中)

スキルス胃癌細胞と腹膜中皮細胞、および癌関連線維芽細胞の浸潤様式を三次元培養と移植癌組織でモニターする。スキルス胃癌細胞と中皮細胞または癌関連線維芽細胞で相互作用のみられる、癌の浸潤に寄与する候補分子を選別する。

6. スキルス胃癌の新規診断・治療標的の同定(安井)

膜蛋白・分泌蛋白のみを網羅的に効率良く同定できるCAST法によってスキルス胃癌細胞を解析し、その発生・進展に関わる膜蛋白・分泌蛋白質を同定する。胃癌で高発現するmicroRNAのプロファイルと組織型の関連解析から、スキルス胃癌特異的microRNAを同定する。

7. 腹膜播種を標的とするバイオベクターの開発(青木)

腹膜播種モデルを用いて、Adライブラリーを生体内でスクリーニングする方法を確立する。

(年次評価時点の実績要点)

1. スキルス胃癌動物実験モデルの開発と分子病理学的解析(柳原)

高頻度で遠隔リンパ節に転移を認めるリンパ行性転移細胞株(44LN6Luc)を分離した。44As3において発現低下の認められたmiRNA-516a-3pの安定発現株は*in vitro*では増殖及び浸潤の抑制が見られ、*in vivo*では播種形成が有意に抑制された。

2. スキルス胃癌細胞株の浸潤・播種を制御する分子/薬剤の検索(八代)

低酸素耐性株に加えて、新たにスキルス胃癌細胞株から癌幹細胞様細胞を樹立し、それらの細胞生物学的特徴を明らかにすると共に、発現解析やシグナル経路の解析を行う。

3. スキルス胃がんの浸潤・播種のモデル構築・イメージングとシグナル解析 (塚)

スキルス胃がん細胞の浸潤・腹膜播種をイメージングで定量化するシステムを構築する。これまでに得た腹膜播種制御分子のシグナルを抑制するペプチドを用いた治療モデルの作成を開始する。

4. スキルス胃がんのがん間質相互作用に関わる分子基盤の解明 (落合)

1006例のヒト胃がん組織のTissue microarray (TMA)を用いて、EGFR, c-ERBB2, c-MET, Glypican 3などの分子発現および遺伝子増幅を検索し、臨床病理学的所見と比較検討した。また胃がんまたは大腸癌漿膜から採取された正常腹膜線維芽細胞および粘膜下層線維芽細胞の初代培養法の確立を目指した。

5. スキルス胃がんの微小環境の分子機構 (田中)

癌のマウス腹壁への播種において腹膜表層の中皮細胞は癌細胞と共に腹壁内浸潤に参加している様子が観察された。またがん細胞と上記間質細胞の相互作用に関する候補としてWntとその受容体、細胞外分泌蛋白質Agr2やEphB2など複数の分子を選別した。

6. スキルス胃がんの新規診断・治療標的の同定 (安井)

CAST法によって同定した膜蛋白・分泌蛋白質の機能解析から、診断・治療標的の可能性を検証する。既に得ているスキルス胃がんSAGEライブラリーに基づいた解析により、その発生・進展に関わる分子、新規診断・治療標的の候補を同定する。

7. 腹膜播種を標的とするバイオベクターの開発 (青木)

AsPC-1 腹膜播種マウスにおいて、Ad ライブラリーの in vivo スクリーニングを行い2種のペプチド (VRLRGGE と PFWSGAV)を提示する Ad ベクターが同定でき、これらは、AsPC-1 腹腔内腫瘍に対して特異的に4-20倍感染効率が上昇していた。

研究成果と考察

第1年次評価時点

1. スキルス胃がん動物実験モデルの開発と分子病理学的解析 (柳原)

(1) スキルス胃がんの転移マウスモデルの樹立に関する研究

スキルス胃がん HSC-60 細胞を SCID マウスに同所移植し、stepwise selection を施行した。腹腔注入後 14 日で腹膜播種を惹起し、腹水貯留を認める 60As6 細胞を樹立した。一方、腹膜播種株 44As3 を移植し、stepwise selection を施行した。最終的に同所移植 30 日前後に、高頻度で遠隔リンパ節に転移を認めるリンパ行性転移細胞株 (44LN6Luc) を分離した。

(2) スキルス胃がんの浸潤・転移に特徴的な分子の探索に関する研究

腹膜播種株 44As3 と親株 HSC-44PE の miRNA 発現アレイ解析を行い、44As3 において発現低下の認められた miRNA-516a-3p を同細胞に導入し、安定発現株を作製した。この細胞は in vitro では増殖及び浸潤の抑制が見られ、in vivo では播種形成が有意に抑制され、延命効果を認めた。この miRNA-516a-3p は、スキルス胃がんの治療標的となる可能性が示唆された。

2. スキルス胃がん細胞株の浸潤・播種を制御する分子/薬剤の検索 (八代)

(1) スキルス胃がん細胞株に由来する癌幹細胞様細胞の樹立

スキルス胃がん細胞株 OCUM-2M を用い、FACS にて癌幹細胞様細胞 SP 細胞を分離し OCUM-2MSP と命名した。SP 細胞は、OCUM-2M が 1.4%で、OCUM-2MSP が 22.3%であった。

(2) スキルス胃がん幹細胞の発現解析および治療反応性などの特徴の研究

接着分子 CD44H、integrin α 3、integrin α 5 は OCUM-2M に比し OCUM-2MSP や OCUM-2MD3 に高発現していた。また SP 細胞は抗癌剤耐性を検討した。OCUM-2M/SP 細胞は抗癌剤 irinotecan の感受性が低下していた。Met 阻害剤 SU11274 の併用により、OCUM-2M/SP の irinotecan に対する感受性が増強された。SU11274 は OCUM-2M/SP の bcl-2 と MDR1 の mRNA 発現を抑制した。接着分子 CD44H、integrin α 3、integrin α 5 はスキル

ス胃がんの癌幹細胞マーカーである可能性が示唆された。癌幹細胞は抗癌剤 irinotecan 耐性に関与し、Met 阻害剤 SU11274 は、irinotecan 治療の併用剤として有効と考えられた。

3. スキルス胃がんの浸潤・播種のモデル構築・イメージングとシグナル解析 (塚)

(1) スキルス胃がんの浸潤・播種のモデル構築

腹膜播種・浸潤の詳細な過程を、細胞間接着の変化、浸潤突起の形成の有無などに着目しながら、タイムラプス蛍光顕微鏡で経時的に観察すると共に、蛍光抗体染色を用いてEMT様の変化や細胞間接着・細胞-基質間接着の詳細を解析した。分担研究者の八代からスキルス胃がん症例の胃壁線維芽細胞(がん部・非がん部)を5セット供与され、蛍光ラベルした後、柳原の樹立した腹膜播種性のスキルス胃がん細胞との共培養系で胃壁での浸潤モデルの検討を開始した。がん部由来の胃壁線維芽細胞との共培養で線維芽細胞に強い収縮がみられ浸潤性の凝集塊が作られることがわかった。この形成にはアクトミオシン系の活性化が関わっており、共培養の時のみミオシン軽鎖(MLC)のリン酸化が更新しており、ミオシンIIの特異的阻害剤プレビスタチンでこのような浸潤性凝集塊の形成が抑えられることが示された。

(2) スキルス胃がんの浸潤・播種のシグナル解析

マウスモデルでの腹膜播種部位の腫瘍組織におけるリン酸化蛋白質として同定されたARAP3は、その発現がほとんど無いスキルス胃がん細胞株のひとつである58As9細胞にARAP3を恒常的に発現させたところ、予想に反してヌードマウス腹膜播種モデルにおける腸間膜転移や血清腹水の産生が顕著に抑制された。また、腹膜播種に関わると考えられる性質についてin vitroで解析をおこなったところ、ARAP3を発現させることで細胞外基質との接着が弱くなること、細胞の浸潤能・運動能が低下することが分かった。また、ARAP3を発現するスキルス胃がん細胞である44As3細胞からARAP3の発現を恒常的に抑制したところ、細胞の接着能と浸潤能・運動能が亢進することが分かった。ARAP3変異体を発現させる実験によりこの腹膜播種抑制能はARAP3のRhoGAP活性を持つドメインと、チロシンリン酸化部位が重要であることが明らかになった。ARAP3はチロシンリン酸化を介した他分子との結合と低分子量G蛋白質のRhoの制御によって浸潤や腹膜播種を抑制する分子であることが示された。

4. スキルス胃がんのがん間質相互作用に関わる分子基盤の解明(落合)

(1) スキルス胃がんの分子病理学的解析

ヒト胃がん1006例を用いて現在分子標的薬として各種癌に利用されている、または、分子標的薬の治験が行なわれている標的分子であるEGFR、HER2、MET、そしてglypcian3の分子発現を調べた。その結果、HER2の発現は分化型胃がんによく、スキルス胃がんではほとんど認められないが、EGFRおよびMET発現は低分化腺癌においても確認できた。今後、これらの分子は治療対象になると考えられる。

(2) 腹膜ならびに粘膜下層線維芽細胞の初代培養およびスキルス胃がん細胞との相互作用の解析

ヒト胃組織から線維芽細胞を培養を試み、線維芽細胞の培養に成功した。多数の症例から得られた線維芽細胞とスキルス由来ヒト胃がん細胞株の共培養による線維芽細胞の変化、特に炎症性反応に関して、分子発現変化を検討中である。

5. スキルス胃がんの微小環境の分子機構(田中)

(1) スキルス胃がん細胞と腹膜中皮細胞、および癌関連線維芽細胞の浸潤様式の研究

三次元培養でのゲル浸潤先進部において、腹膜中皮細胞や癌関連線維芽細胞はスキルス胃がん細胞を先導する形式で両者が共に浸潤している事、また癌のマウス腹壁への播種において腹膜表層の中皮細胞は癌細胞と共に腹壁内浸潤に参加している様子が観察された。

(2) スキルス胃がん細胞と中皮細胞または癌関連線維芽細胞で相互作用のみられる分子の研究:

癌細胞とラット腹膜中皮細胞、癌関連線維芽細胞で発現している細胞間接着分子、サイトカインとその受容体をRT-PCRと抗体で抽出する。

6. スキルス胃がんの新規診断・治療標的の同定(安井)

(1) CAST法によるスキルス胃がん細胞に発現する膜蛋白・分泌蛋白コード遺伝子の研究

スキルス胃がん細胞株HSC-44PEと44As3についてそれぞれ1152クローンのシーケンス解析を終了した。HSC-44PEでは、発現レベルの高い順に、MMP10, MMP1, FAM3C, ITGB6, SLC38A2, LAMA3, PRSS1, RFT1, AZGP1, CD63等がリストアップされ、44As3では、発現レベルの高い順に、ITGB6, ZDHHC14, DLG1, FAM3C, MMP1, LAMA3, TFRC, ARSJ, COL17A1, CLDN7等がリストアップされた。膜蛋白コード遺伝子では、ITGB6, ZDHHC

14, DLG1が44As3において発現が特に亢進しており、分泌蛋白コード遺伝子では、TFPI, MMP10, PRSS1, PRSS2が44As3において発現が低下していた。14種の正常臓器および胃がん組織を用いた定量的RT-PCR解析において発現の検証を行なっている。

(2) スキルス胃がんの発生・進展におけるmicroRNAの役割に関する研究

マイクロアレイによる解析から、高分化腺がんと比較して、スキルス胃がんを含む低分化腺がんを高発現するmicroRNAとしてmiR-143を同定した。miR-143は正常胃粘膜と比較すると胃がんでは低いレベルである。がん細胞株と胃間質線維芽細胞の解析により、miR-143はがん細胞ではメチル化により発現が抑制されていることを見いだした。さらに、がん細胞ではmiR-143による発現抑制を受けないためにTGF-βが高レベルであるのに対し、間質細胞ではmiR-143による発現抑制のためにTGF-βが低レベルであることが分かった。

7. 腹膜播種を標的とするバイオベクターの開発 (青木)

Adライブラリー作成方法に関して、従来はin vitroでのCre/lox反応によりシャトルプラスミドライブラリーとウイルスゲノムを結合しているが、高純度で多様性に富むライブラリーを構築するために、基本骨格の改変とヘルパー細胞内での反応を検討している。また、AsPC-1腹膜播種マウスにおいて、Adライブラリーのin vivoスクリーニングを試みた。1回目のスクリーニングでは42種のペプチドを提示するAdベクターが認められた。それらを再び腹腔内に投与して2回目のスクリーニングを行うと、2種のペプチド(VRLRGGEとPFWSGAV)を提示するAdベクターが同定でき、これらは、AsPC-1腹腔内腫瘍に対して特異的に4-20倍感染効率が上昇していた。本研究成果から、in vivoスクリーニングにより腹膜播種標的ベクターの開発が可能であることが明らかとされた。今後、柳原分担研究者が開発したスキルス胃がん腹膜播種モデル等を用いて、標的ベクターを探索・開発する。

★サブテーマごとの連携および全体の考察

柳原、八代らが樹立した転移性・低酸素転移性細胞株についてはすでに代表研究者を含めこの研究班内で共有され、それぞれの細胞生物学的・生化学的解析やゲノム、miRNAにのせられており、来年度以降この班の共同成果として発表していけると考えている。また浸潤や腹膜播種にかかわる分子群の新規に得られた情報は、今年度2回開かれた班会議で親密に情報の交換をただけでなく、随時共同研究ベースで試料、cDNA、抗体などのやり取りが行われている。安井の出しているスキルス胃がん特異的な膜蛋白質の情報は、青木の行っている標的分子搭載ベクターの設計に大きく貢献するものと考えられる。

本研究班は、臨床・基礎・病理の各立場からスキルス胃がんの病態を研究する研究者で協力体制を作り、今年度まず組織標本、細胞株、解析手法を提供しあうことで発現解析、機能解析、病理組織解析など多彩な手法でスキルス胃がんの浸潤や腹膜播種の分子メカニズムの解明に向けて滑り出すことができた。さらにスキルス胃がんの動物モデルやイメージングを使って浸潤・腹膜播種を評価する系を確立が進んでおり、来年度以降は、これらの系を用いて候補分子の発現抑制、阻害薬など治療標的としての有用性を評価することで、生命予後に関わるスキルス胃がんの浸潤・腹膜播種に対する新規の標的分子を絞り込んでいくことが可能である。この班の特徴であるところの、他で得られない独自の細胞株やモデル動物を用い、違う分野の研究者間で試料・技術・情報を交換することで、困難を伴うスキルス胃がんの新規の治療法を見出す方向に向けて確実に前進していけるものと期待している。

倫理面への配慮

ヒト試料を用いた研究は「疫学研究に関する倫理指針」に従い、施設内倫理委員会の承認を受けて実施する。研究の実施にあたっては提供者である患者に、個人情報厳密に守られること、研究への承諾が得られなかったとしても診療上の不利益がないことを説明し、自由意志により承諾を得た上で検体の採取を行う。動物実験は「厚生労働省における動物実験等の実施に関する基本指針」及び「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針」に従い、施設内動物倫理委員会の承認を受けて、生命の尊重と苦痛をとまなう実験への十分な配慮のもとに実施する。増殖性ウイルスを用いた実験に関しては、その研究計画書の拡散防止措置に関して大臣確認を受けている(19国文科振第65号:平成20年7月7日)。

本研究の研究開発が臨床応用の段階に達した場合は、「遺伝子治療臨床試験に関する指針」、「臨床研究に関する倫理指針」等を遵守し、必要な研究計画の審査・承認や、被検者の同意を得て実施する。ヒトES細胞、ヒトゲノム遺伝子情報は扱わない。

本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文等

(雑誌論文)

堺 隆一

1. Yagi R, Tanaka M, Sasaki K, Kamata R, Nakanishi Y, Kanai Y, Sakai R. ARAP3 inhibits peritoneal dissemination of scirrhous gastric carcinoma cells by regulating cell adhesion and invasion. *Oncogene* 30 :1413-1421, 2011
2. Ozeki C, Sawai Y, Shibata T, Kohno T, Okamoto K, Yokota J, Tashiro F, Tanuma S, Sakai R, Kawase T, Kitabayashi I, Taya Y, Ohki R. Cancer susceptibility polymorphism of p53 at codon 72 affects phosphorylation and degradation of p53 protein. *J Biol Chem.* 286: 18251-18260, 2011.
3. Yamaguchi H, Yoshida S, Muroi E, Yoshida N, Kawamura M, Kouchi Z, Nakamura Y, Sakai R, and Fukami K. Phosphoinositide 3-kinase signaling pathway mediated by p110 α regulates invadopodia formation. *J. Cell Biol.* 193: 1275-1288, 2011
4. Uekita T, Sakai R. Roles of CUB domain-containing protein 1 signaling in cancer invasion and metastasis. *Cancer Sci.* 102: 1943-1948, 2011

青木一教

1. Narumi K, Udagawa T, Kobayashi A, Hara H, Kondoh A, Goto N, Ikarashi Y, Ohnami S, Takeshita F, Ochiya T, Okada T, Yamagishi M, Yoshida T, Aoki K. In vivo interferon- γ gene transfer enhances antitumor immunity after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Gene Ther.* (in press)
2. Udagawa T, Narumi K, Goto N, Aida K, Suzuki K, Makimoto A, Ochiya T, Yoshida T, Chikaraishi T, Aoki K. Syngeneic hematopoietic stem cell transplantation enhances the antitumor immunity of intratumoral type I interferon gene transfer for sarcoma. *Hum Gene Ther* (in press)
3. Kosaka T, Julia D, Ono HA, Endo I, Hirai S, Ohno S, Takeshita F, Aoki K, Ochiya T, Yamamoto M, Kunisaki C. Imaging small metastatic gastric cancer lesions using Cox2-specific replicative adenovirus. *Cancer Sci.* (in press)
4. 青木一教、期待される最新治療：膵癌に対する標的サイトカイン遺伝子治療の開発、膵・胆道癌 *FRONTIER* 1:48-51, 2011
5. 青木一教、遺伝子治療の進歩 がん、小児科診療 (in press)

落合 淳志

- 1 Fujita T, Gotohda N, Kato Y, Kinoshita T, Takahashi S, Konishi M, Daiko H, Nishimura M, Kuwata T, Ochiai A, Kinoshita T. Clinicopathological features of stomach cancer with invasive micropapillary component. *Gastric Cancer.* 2011 Oct 12. [Epub ahead of print]
- 2 Takahashi Y, Ishii G, Taira T, Fujii S, Yanagi S, Hishida T, Yoshida J, Nishimura M, Nomori H, Nagai K, Ochiai A. Fibrous stroma is associated with poorer prognosis in lung squamous cell carcinoma patients. *J Thorac Oncol.* 2011 Sep;6(9):1460-7.
3. Hoshino A, Ishii G, Ito T, Aoyagi K, Ohtaki Y, Nagai K, Sasaki H, Ochiai A. Podoplanin-positive fibroblasts enhance lung adenocarcinoma tumor formation. *Cancer Res.* 2011 Jul 15;71(14):4769-79.

八代 正和

1. Yashiro M, Qiu H, Hasegawa T, Zhang X, Matsuzaki T, Hirakawa K: An EGFR inhibitor enhances the efficacy of SN38, an active metabolite of irinotecan, in SN38-refractory gastric carcinoma cells. *British journal of cancer* 2011 (in press).
2. Shirai YT, Ehata S, Yashiro M, Yanagihara K, Hirakawa K, Miyazono K: Bone Morphogenetic Proteins 2 and 4 Play Tumor Suppressive Roles in Human Diffuse-Type Gastric Carcinoma. *The American journal of pathology* 2011 (in press).
3. Kato Y, Yashiro M, Fuyuhiko Y, Kashiwagi S, Matsuoka J, Hirakawa T, Noda S, Aomatsu N, Hasegawa T, Matsuzaki T et

al: Effects of acute and chronic hypoxia on the radiosensitivity of gastric and esophageal cancer cells. *Anticancer research* 2011, 31(10):3369-3375.

4. Fuyuhiko Y, Yashiro M, Noda S, Kashiwagi S, Matsuoka J, Doi Y, Kato Y, Hasegawa T, Sawada T, Hirakawa K: Upregulation of cancer-associated myofibroblasts by TGF-beta from scirrhous gastric carcinoma cells. *British journal of cancer* 2011, 105(7):996-1001.

5. Forster S, Gretschel S, Jons T, Yashiro M, Kemmner W: THBS4, a novel stromal molecule of diffuse-type gastric adenocarcinomas, identified by transcriptome-wide expression profiling. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2011, 24(10):1390-1403.

6. Matsuoka T, Yashiro M, Kato Y, Shinto O, Kashiwagi S, Hirakawa K: RhoA/ROCK signaling mediates plasticity of scirrhous gastric carcinoma motility. *Clinical & experimental metastasis* 2011, 28(7):627-636.

7. Kataoka Y, Mukohara T, Tomioka H, Funakoshi Y, Kiyota N, Fujiwara Y, Yashiro M, Hirakawa K, Hirai M, Minami H: Foretinib (GSK1363089), a multi-kinase inhibitor of MET and VEGFRs, inhibits growth of gastric cancer cell lines by blocking inter-receptor tyrosine kinase networks. *Investigational new drugs* 2011.

8. Noda S, Yashiro M, Toyokawa T, Morimoto J, Shinto O, Muguruma K, Sawada T, Hirakawa K: Borrmann's Macroscopic Criteria and p-Smad2 Expression Are Useful Predictive Prognostic Markers for Cytology-Positive Gastric Cancer Patients Without Overt Peritoneal Metastasis. *Annals of surgical oncology* 2011.

9. Qiu H, Yashiro M, Zhang X, Miwa A, Hirakawa K: A FGFR2 inhibitor, Ki23057, enhances the chemosensitivity of drug-resistant gastric cancer cells. *Cancer letters* 2011, 307(1):47-52.

10. Than SS, Kataoka K, Sakaguchi M, Murata H, Abarzua F, Taketa C, Du G, Yashiro M, Yanagihara K, Nasu Y et al: Intraperitoneal administration of an adenovirus vector carrying REIC/Dkk-3 suppresses peritoneal dissemination of scirrhous gastric carcinoma. *Oncology reports* 2011, 25(4):989-995.

11. Matsuoka J, Yashiro M, Sakurai K, Kubo N, Tanaka H, Muguruma K, Sawada T, Ohira M, Hirakawa K: Role of the Stemness Factors Sox2, Oct3/4, and Nanog in Gastric Carcinoma. *The Journal of surgical research* 2010.

12. Yashiro M, Hirakawa K: Cancer-stromal interactions in scirrhous gastric carcinoma. *Cancer microenvironment: official journal of the International Cancer Microenvironment Society* 2010, 3(1):127-135.

13. Fuyuhiko Y, Yashiro M, Noda S, Kashiwagi S, Matsuoka J, Doi Y, Kato Y, Kubo N, Ohira M, Hirakawa K: Clinical significance of vimentin-positive gastric cancer cells. *Anticancer research* 2010, 30(12):5239-5243.

14. Ehata S, Johansson E, Katayama R, Koike S, Watanabe A, Hoshino Y, Katsuno Y, Komuro A, Koinuma D, Kano MR, Yashiro M et al: Transforming growth factor-beta decreases the cancer-initiating cell population within diffuse-type gastric carcinoma cells. *Oncogene* 2011, 30(14):1693-1705.

安井 弥

1. Saeki N, Saito A, Choi II, Matsuo K, Ohnami S, Totsuka H, Chiku S, Kuchiba A, Lee YS, Yoon KA, Kook MC, Park SR, Kim YW, Tanaka H, Tajima K, Hirose H, Tanioka F, Matsuno Y, Sugimura H, Kato S, Nakamura T, Nishina T, Yasui W, Aoyagi K, Sasaki H, Yanagihara K, Katai H, Shimoda T, Yoshida T, Nakamura Y, Hirohashi S and Sakamoto H: A functional SNP in MUC1, at chromosome 1q22, determines susceptibility to diffuse-type gastric cancer Short title: MUC1 is a gastric cancer susceptibility gene. *Gastroenterology* 140:892-902, 2011

2. Sumida T, Kitadai Y, Shinagawa K, Tanaka M, Kodama M, Ohnishi M, Ohara E, Tanaka S, Yasui W and Chayama K: Anti-stromal therapy with imatinib inhibits growth and metastasis of gastric carcinoma in an orthotopic mouse model. *Int J Cancer* 128:2050-2062, 2011

3. Wakamatsu Y, Sakamoto N, Oo HZ, Naito Y, Uraoka N, Anami K, Sentani K, Oue N and Yasui W: Expression of cancer stem cell markers ALDH1, CD44 and CD133 in primary tumor and lymph node metastasis of gastric cancer. *Pathol Int* (in press)

4. Hayashi D, Tamura A, Tanaka H, Yamazaki Y, Watanabe S, Suzuki K, Suzuki K, Sentani K, Yasui W, Rakugi H, Isaka Y and Tsukita S: Deficiency of claudin-18 causes paracellular H⁺ leakage, up-regulation of interleukin-1beta, and atrophic gastritis in mice. *Gastroenterology* 142:292-304, 2012
5. Yasui W, Sentani K, Sakamoto N, Anami K, Naito Y and Oue N: Molecular pathology of gastric cancer: Research and practice (Review). *Path Res Pract* 207:608-612, 2011
6. Takami H, Sentani K, Matsuda M, Oue N, Sakamoto N and Yasui W: expression profiling in gastric carcinoma: clinicopathologic significance and comparison with tumor-associated molecules. *Pathobiology* 79:154-161, 2012
7. Wakamatsu Y, Sakamoto N, Oo HZ, Naito Y, Uraoka N, Anami K, Sentani K, Oue N and Yasui W. Expression of cancer stem cell markers ALDH1, CD44 and CD133 in primary tumor and lymph node metastasis of gastric cancer. *Pathol Int* 62:112-119, 2012

田中 正光

- 1 Yagi R., Tanaka M, Sasaki K, Kamata R, Nakanishi Y, Kanai Y, Sakai R. ARAP3 inhibits peritoneal dissemination of scirrhous gastric carcinoma cells by regulating cell adhesion and invasion. *Oncogene* 30 1413-1421, 2011

武井 佳史

1. Kubo T, Yanagihara K, Takei Y, Mihara K, Sato Y, Seyama T. Lipid-conjugated 27-nucleotide double-stranded RNAs with dicer-substrate potency enhance RNAi-mediated gene silencing. *Mol Pharm*, in press.
2. Suzuki Y, Ito Y, Mizuno M, Kinashi H, Sawai A, Noda Y, Mizuno T, Shimizu H, Fujita Y, Matsui K, Maruyama S, Imai E, Matsuo S, Takei Y. Transforming growth factor- β induces vascular endothelial growth factor-C expression leading to lymphangiogenesis in rat unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int*, in press.
3. Koide, N, Yasuda K, Kadomatsu K, Takei Y. Establishment and optimal culture conditions of microRNA-induced pluripotent stem cells generated from HEK293 cells via transfection of microRNA-302s expression vector. *Nagoya J Med Sci*, 74(1-2):157-165, 2012.
4. Kubo T, Takei Y, Mihara K, Yanagihara K, Seyama T. Amino-modified and lipid-conjugated dicer-substrate siRNA enhances RNAi efficacy. *Bioconjugate Chem*, 23(2):164-173, 2012.
5. Bhattacharyya J, Mihara K, Ohtsubo M, Yasunaga S, Takei Y, Yanagihara K, Sakai A, Hoshi M, Takihara Y, Kimura A. Overexpression of BMI-1 correlates with drug resistance in B-cell lymphoma cells through the stabilization of survivin expression. *Cancer Sci*, 103(1):34-41, 2012.
6. Inaba S, Nagahara S, Makita N, Tarumi Y, Ishimoto T, Matsuo S, Kadomatsu K, Takei Y. Atelocollagen-mediated systemic delivery prevents immunostimulatory adverse effects of siRNA in mammals. *Mol Ther*, 20(2):356-366, 2012.
7. Mihara K, Bhattacharyya J, Kitanaka A, Yanagihara K, Kubo T, Takei Y, Asaoku H, Takihara Y, Kimura A. T-cell immunotherapy with a chimeric receptor against CD38 is effective in eliminating myeloma cells. *Leukemia*, 26(2):365-367, 2012.
8. Kubo T, Yanagihara K, Takei Y, Mihara K, Morita Y, Seyama T. Palmitic acid-conjugated 21-nt siRNA enhances gene-silencing activity. *Mol Pharm*, 8(6):2193-2203, 2011.
9. Sakamoto K, Bu G, Chen S, Takei Y, Hibi K, Kodera Y, McCormick LM, Nakao A, Noda M, Muramatsu T, Kadomatsu K. The premature ligand-receptor interaction during biosynthesis limits the production of growth factor midkine and its receptor LDL receptor-related protein 1 (LRP1). *J Biol Chem*, 286(10):8405-8413, 2011.
10. Takei Y* (*, corresponding author), Takigahira M, Mihara K, Tarumi Y, Yanagihara K. The metastasis-associated microRNA miR-516a-3p is a novel therapeutic target for inhibiting peritoneal dissemination of human scirrhous gastric cancer. *Cancer Res*, 71(4):1442-1453, 2011.
11. Sawai A, Ito Y, Mizuno M, Suzuki Y, Toda S, Ito I, Hattori R, Matsukawa Y, Gotoh M, Takei Y, Yuzawa Y, Matsuo S.

Peritoneal macrophage infiltration is correlated with baseline peritoneal solute transport rate in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 26(7):2322-2332, 2011.

(学会発表)

堺 隆一

山口英樹、堺隆一：スキルス胃癌細胞の胃癌由来線維芽細胞を介した細胞外基質リモデリングと浸潤 (2011.6.30-7.1) 第20回日本がん転移学会学術集会・総会 (浜松)

上北尚正、堺隆一：CDCP1によるオートファジーの抑制はがん細胞の足場非依存性増殖に重要である (2011.10.3-5) 第70回日本癌学会総会 (名古屋)

山口英樹、柳原五吉、八代正和、堺隆一：腫瘍由来線維芽細胞との共培養によるスキルス胃癌浸潤機構の解析 (2011.10.3-5) 第70回日本癌学会総会 (名古屋)

二見仁康、堺隆一：神経芽腫のALK標的治療におけるRETシグナルの関わり (2011.10.3-5) 第70回日本癌学会総会 (名古屋)

富山新太、山口英樹、鎌田礼子、中川原章、北中千史、堺隆一：神経芽腫におけるALKのチロシンリン酸化結合体白質群の同定とALK特異的ながん化シグナルにおける役割 (2011.10.3-5) 第70回日本癌学会総会 (名古屋)

Uekita T, Sakai R: CDCP1 links RAS and Src signaling pathways as a common effector for the promotion of tumor metastasis (2011.8.10-14) *Mechanisms & Models of Cancer 2011*, La Jolla, USA

Uekita T, Miyazawa Y, Sakai R: CDCP1 links Ras and Src signaling pathways as a common effector for the promotion of tumor metastasis (2011.9.17-20) *Japanese-German Cancer Workshop*, Hiroshima, Japan.

Sakai R: Critical role of CDCP1 in RAS-mediated tumor progression and cell death (2011.11.1-2) *France-Japanese Symposium on Cancer Research*, Tokyo, Japan.

青木 一教

Aoki. K Development of targeted virus therapy using the adenovirus library displaying random peptides on the fiber knob (Symposium). 第17回日本遺伝子治療学会学術集会. July 15-17, 2011

安井 弥

Yasui W, Oue N, Sentani K, and Sakamoto N: Molecular character of gastric and intestinal phenotypes of gastric cancer. The 6th International Conference on Gastroenterological Carcinogenesis, Lecture: Session 4 "Molecular Marker in GI Cancers", Houston, Texas (USA), January 6-8, 2011

Yasui W, Sentani K, Sakamoto N, Anami K, Naito Y and Oue N: Novel diagnostic and therapeutic targets of gastric cancer identified by "Omics" study. 9th International Gastric Cancer Congress, Symposium 7 "Translational research for gastric cancer", Seoul (Korea), April 20-23, 2011

Oo HZ, Uraoka N, Hayashi T, Anami K, Sakamoto N, Sentani K, Oue N and Yasui W: Gene expression profile in scirrhous type gastric cancer by CAST method. 9th International Gastric Cancer Congress, Seoul (Korea), April 20-23, 2011

Yasui W: Identification of novel diagnostic and therapeutic targets of gastric cancer by transcriptome dissection. The Third CREST - SBM International Conference "Mathematical Methods in Cancer Cell Biology", Hiroshima (Japan), June 8-9, 2011

Oo HZ, Uraoka N, Hayashi T, Anami K, Sakamoto N, Sentani K, Oue N and Yasui W: Gene expression profile of scirrhous type gastric cancer analyzed by CAST method. 8th International Symposium on Minimal Residual Cancer, Osaka (Japan), September 21-23, 2011

Yasui W: Molecular characteristics of gastric and intestinal phenotypes of gastric cancer. The 21st International Symposium of the Hiroshima Cancer Seminar "Recent Progress in Carcinogenesis, Progression and Management of Upper GI Cancer", Hiroshima

(Japan), November 6, 2011

Oo HZ, Sakamoto N, Anami K, Wakamatsu Y, Naito Y, Uraoka N, Sentani K, Oue N and Yasui W: Identification of transmembrane protein in scirrhous type gastric cancer by the Escherichia coli ampicillin secretion trap method. The 21st International Symposium of the Hiroshima Cancer Seminar "Recent Progress in Carcinogenesis, Progression and Management of Upper GI Cancer", Hiroshima (Japan), November 6, 2011

安井 弥: 胃癌研究のマイルストーン: 胃癌の発生・進展の分子機序のマイルストーン. 第 100 回日本病理学会総会、シンポジウム 1、4 月 28-30 日、東京、2011

Htoo Zarni Oo、坂本直也、阿南勝宏、浦岡直礼、仙谷和弘、大上直秀、安井 弥: 胃癌組織を用いた CAST 法による解析: 新規マーカー TM9SF3 の同定. 第 100 回日本病理学会総会、4 月 28-30 日、横浜、2011

坂本直也、Htoo Zarni Oo、阿南勝宏、浦岡直礼、仙谷和弘、大上直秀、安井 弥: スキルス胃癌組織を用いた CAST 法による解析: 新規マーカー TM9SF3 の同定. 第 20 回日本がん転移学会学術集会・総会、6 月 30 日-7 月 1 日、浜松、2011

内藤 寛、坂本直也、浦岡直礼、仙谷和弘、大上直秀、安井 弥: microRNA-143 の胃癌における機能解析と腫瘍マーカーとしての有用性. 第 31 回日本分子腫瘍マーカー研究会、10 月 2 日、名古屋、2011

阿南勝宏、大上直秀、坂本直也、林哲太郎、仙谷和弘、浦岡直礼、Htoo Zarni Oo、内藤 寛、坂根潤一、後藤景介、野口 剛、安井 弥: CAST 法を用いた胃癌細胞株における遺伝子発現解析. 第 70 回日本癌学会学術総会、10 月 3-5 日、名古屋、2011

柳原 五吉

柳原五吉, スキルス胃がんのリンパ行性転移動物モデルの樹立と遺伝子発現解析. 第 20 回日本がん転移学会学術集会・総会, 浜松 7/30-8/1 (2011)

山口英樹, 柳原五吉, 八代正和, 堺 隆一, 腫瘍由来線維芽細胞との共培養によるスキルス胃癌浸潤機構の解析. 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋 10/3-10/5 (2011)

藤田 剛, 高橋陵宇, 千脇史子, 柳原五吉, 青柳一彦, 坂本裕美, 深川剛生, 片井 均, 落谷孝広, 今野弘之, 吉田輝彦, 佐々木博己, びまん性胃癌における癌幹細胞の特性とその同定. 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋 10/3-10/5 (2011)

嬉野浩樹, 村上雄一, 渡 公佑, 河原明彦, 鹿毛政義, 柳原五吉, 桑野信彦, 小野真弓, NDRG1 によるヒト胃癌の転移促進へ EMT が関与する. 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋 10/3-10/5 (2011)

洪 泰浩, 芹澤昌邦, Rik de Wijn, Riet Hilhorst, 中島貴子, 安井博史, 柳原五吉, Martijn Dankers, Rob Ruijtenbeek, 朴 成和, キナーゼ活性に基づくスキルス胃癌におけるマルチキナーゼ阻害剤の効果予測バイオマーカーの探索. 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋 10/3-10/5 (2011)

北島吉彦, 三宅修輔, 中村 淳, 甲斐敬太, 柳原五吉, 田中智和, 井手貴雄, 古賀靖大, 能城浩和, ノードマウス自然転移モデルにおいて HIF-1 α 発現欠失はスキルス胃癌の腹膜播種転移を抑制する. 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋 10/3-10/5 (2011)

細田文恵, 新井康仁, 宮本正之, 北川敬之, 片井 均, 谷口浩和, 柳原五吉, 井本逸勢, 稲澤譲治, 大木 操, 柴田龍弘, 胃がんにおける新規がん遺伝子グリオキサラーゼ 1 の機能解析. 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋 10/3-10/5 (2011)

安井 弥, 大上直秀, 柳原五吉, 仙谷和弘, 坂本直也, 浦岡直礼, 野口 剛, SEC11A は TGF- α の分泌を促進し, 胃癌の進行に関与する. 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋 10/3-10/5 (2011)

白井陽太郎, 江幡正悟, 八代正和, 柳原五吉, 平川弘聖, 宮園浩平, ヒトスキルス胃癌において BMP-2/4 は腫瘍抑制因子として作用する. 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋 10/3-10/5 (2011)

勝野蓉子, 江幡正悟, 八代正和, 柳原五吉, 平川弘聖, 宮園浩平, ALDH1+スキルス胃癌幹細胞の解析. 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋 10/3-10/5 (2011)

田中 正光

Ephrin-B1 affects contact inhibition of locomotion through negative regulation of Nm23-H1. Tanaka M and Aiba N. 70th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association.

A Src substrate SKAP2 regulates actin cytoskeleton by interacting with WAVE2 and cortactin. Shimamura S. and Tanaka M. 70th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association.

細胞移動の接触阻止機構と腫瘍における破綻

田中正光、相場なみ子 第100回日本病理学会総会

武井 佳史

久保貴紀、柳原五吉、武井佳史、瀬山敏雄：脂肪酸コンジュゲート2本鎖RNAはRNA干渉効果を向上する アンチセンス・遺伝子・デリバリー シンポジウム 2011 (第21回アンチセンスシンポジウム・第11回遺伝子・デリバリー研究会シンポジウム 合同シンポジウム) 吹田 2011年9月1日

小出直史、武井佳史：miR-302ファミリーの導入によってHEK293細胞からリプログラミングしたmirPS細胞における網羅的遺伝子発現解析 第84回日本生化学会大会 京都 2011年9月23日

久保貴紀、柳原五吉、武井佳史、瀬山敏雄：パルミチン酸コンジュゲートsiRNAはin vitro及びin vivoにおけるジーンサイレンシング効果を向上する 第70回日本癌学会総会 名古屋 2011年10月5日

Kinashi H, Ito Y, Mizuno M, Suzuki Y, Nagura F, Sato W, Tsuboi N, Maruyama S, Imai E, Takei Y, Matsuo S.: Lymphangiogenesis develops during peritoneal fibrosis in peritoneal dialysis patients and rat peritonitis model. American Society of Nephrology, Renal Week 2011. Philadelphia, PA, USA. Nov 8, 2011.

Takei Y. Antimetastatic therapy for human scirrhou gastric cancers to repress their peritoneal dissemination via microRNA-based medicine. Global COE 3rd International Symposium. New Trends in Basic and Clinical Cancer Research for Innovative Therapy. Nagoya, Japan. Dec 8, 2011.

Takei Y. Antimetastatic therapy for human scirrhou gastric cancers to repress their peritoneal dissemination via microRNA-based medicine. Gastroenterology-2012 World Congress on Gastroenterology and Urology. Omaha, NE, USA. Mar 12, 2012.

(書籍)

青木 一教

Narumi K, Aoki K.. Combination of immune gene therapy with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation against solid cancers. In: Cellular and Genetic Practices for Translational Medicine ed. by J-Y. Kwak and J-Y. Han. Research Signpost, Kerala, India 2011,

安井 弥

Yasui W, Oue N and Sentani K: Chapter 33: Molecular diagnostics of esophageal and gastric cancer. In: Principle of Molecular Diagnostics and Personalized Cancer Therapy, ed. by Dongfeng Tan, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. (in press)

(知的財産権)

青木 一教

1. Method of Treating Solid Tumor (Patent No.: US 7,985,407 B2)

Date of Patent : Jul 26, 2011

Inventors : Kazunori Aoki, Teruhiko Yoshida

Assignee : National Cancer Center