

歯根膜再生に機能するペリオスチンの心筋梗塞修復，癌被膜形成への寄与

島崎，雅司
東京工業大学大学院生命理工学研究科生命情報専攻

工藤，明
東京工業大学大学院生命理工学研究科生命情報専攻

<https://doi.org/10.15017/14669>

出版情報：福岡醫學雑誌. 100 (3), pp.67-74, 2009-03-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

総 説

歯根膜再生に機能するペリオスチンの 心筋梗塞修復, 癌被膜形成への寄与

東京工業大学大学院 生命理工学研究科 生命情報専攻

島 崎 雅 司, 工 藤 明

はじめに

細胞外基質 (ECM) は動的な構造を持ち, 絶えず力学的負荷やインテグリンシグナル, 病態などに応答してリモデリングをし続けている. ECM は *in vitro* 培養条件下と生体内ではその配向性や成熟に大きな違いがあるため, 研究がなかなか進まなかったが, 近年の分子技術の発達により, ECM リモデリングやそれを構成するたんぱく質の機能に関してより詳細に知ることが可能となった. とりわけ, ノックアウトマウスは ECM 分子群を研究する上で非常に有用なツールとして利用されてきている. これらのモデルにより, 発生過程や創傷治癒過程において, マトリックス構成因子の合成が一過性の性質をもち, 経時的に厳密に制御されたある特定の細胞集団に組織だった合図を送っていることが明かとなってきた. 本総説では当初歯・骨形成に関与するものとして同定されたマトリセルラーたんぱく質であるペリオスチンに焦点をあて, 心筋梗塞や癌といった病態における役割について概説したい.

1. ペリオスチンの起源

ペリオスチンは当初, 骨芽細胞に特異的に発現し, *Drosophila melanogaster* の細胞間接着因子である *midline fasciclin-1* に類似する遺伝子 *osf-2* として Takeshita らによってクローニングされ, その後, 骨外膜と歯根膜に特異的に局在し, 細胞接着に関与することからペリオスチンと改名されるに至った¹⁾²⁾. ペリオスチンは分子量約 90kDa の細胞外分泌たんぱく質であり, N 末より分泌シグナルペプチド, システイン残基に富んだ EMI ドメイン, 4つの FAS1 ドメイン, ヘパリン結合ドメインを含んだ C 末端ドメインから構成される (図 1). EMI ドメインには 6つの高度に保存されたシステイン残基が存在し, これによりジスルフィド結合を形成していると推測される. これらのドメインのうち, EMI ドメインと 4つの FAS1 ドメインはペリオスチンのホモログである *βigh3* と高い相同性を示しているが, C 末端ドメインは相同性を示さず, さらに, 他のたんぱく質にも類似性を示さないユニークなドメインと言える.

近年の研究により, 骨外膜, 歯根膜だけでなく, 胚発生過程, 心筋梗塞・癌・骨髄線維症・筋ジストロフィーといった各種病態, 創傷治癒・骨格筋再生などの治癒・再生過程においてもペリオスチンの発現が報告されてきている^{3)~11)}. また, 培養条件下においては細胞の接着や移動, 増殖に関与するという報告がなされている. さらに, ペリオスチンタンパク質は, 細胞表面や細胞外基質中に存在し, フィブロネクチンやコラーゲン等の細胞外基質構成成分と直接相互作用し, また, 細胞の運動性に関与する受容体である *αvβ3*, *αvβ5* などのインテグリン群のリガンドとして作用する, との報告もなされている^{5)12)~14)}. これらのことからペリオスチンもマトリセルラーたんぱく質に属するものと考えられた. このため, ペリオスチンは, 生体内において, 胚発生時や創傷治癒, さらに各種病態における細胞増殖・アポトーシス・細胞外基質代謝等, 組織恒常性維持に必要な応答を担っていると推測されるが, 実際にはその生体内での機能に関して不明な点が多い. また, ペリオスチンには多数のスプライシングバリエントが存在すること

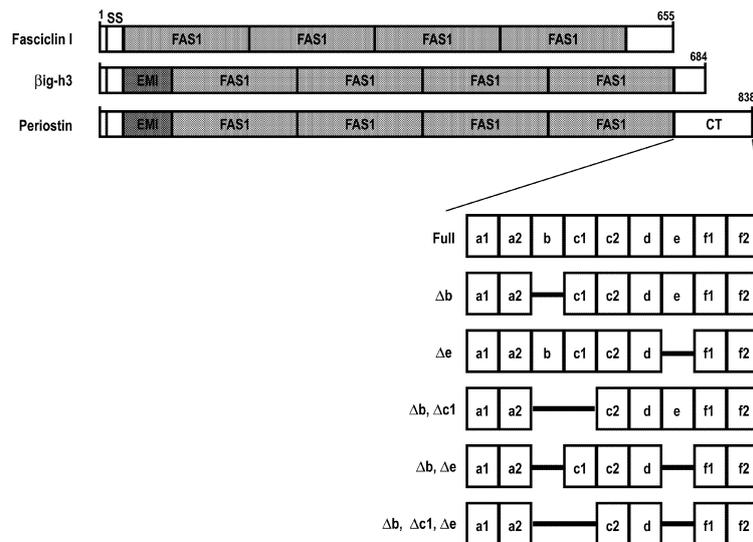


図1 ペリオスチンの基本的構造とスプライシング

が報告されているが¹⁾、各々のバリエーション間の機能の差に関しては不明である。近年、ペリオスチンノックアウトマウスが我々を含めた複数のグループで作製され、生体内での機能が徐々に明らかとなってきている^{14)~17)}。以下に、ノックアウトマウスを通じて現時点で明らかとなった心筋梗塞、腫瘍でのペリオスチンの機能を中心に紹介する。

2. 心筋梗塞とペリオスチン

心筋梗塞に代表されるような心機能障害が起こると生体機能に致命的な損傷を与えかねず、実際、我が国における主たる死因を占めている。心筋梗塞では不可逆な心筋細胞の喪失とECMのリモデリング、scar formation（癒痕形成）を伴うが、心筋梗塞を起こした組織がどのように修復されるのかについて、その詳細な機序は不明な点が多い。

急性心筋梗塞後の心筋層の修復過程には、inflammatory phase と scar formation phase という大きく二つの連続的な過程に分けることが出来る。Inflammatory phase では壊死した心筋層に単球やリンパ球の浸潤が見られ、その一方で、scar formation phase では活性化した間質線維芽細胞や circulating fibroblast などが傷害部に遊走してくることが報告されている¹⁸⁾¹⁹⁾。

近年のノックアウトマウスの技術発達により、inflammatory phase における様々な因子が心破裂や心拡張に対して作用していることが明らかとなってきた^{20)~26)}。一方、scar formation phase では、コラーゲンやフィブロネクチンといったECM構成たんぱく質が安定的なscarを形成する一方、これらのたんぱく質の減少や崩壊などにより心拡張や心破裂が引き起こされると思われるが、いくつかの因子を除き、分子レベルでの解析があまり進んでいない^{27)~29)}。このため、心筋梗塞や心不全などの環境の変化に応答し、scar formation phase を制御する因子を決定することや、心筋層に存在するヘテロな細胞集団への影響について明らかにすることは、非常に有意義であるといえよう。

ペリオスチンは、マウス胚およびヒト胎児においては心臓での発現が見られるが、成獣や健常人ではその発現は弁を除き消失し、心筋梗塞や高圧負荷刺激などの傷害時に再度発現してくることが知られている⁴⁾⁵⁾⁷⁾¹⁵⁾。また、房室間充識のinvasionやリモデリングを促進すること、心不全時の心拡張に寄与することが報告されている⁸⁾³⁰⁾。

マウスを用いた左室下行冠動脈結紮モデルでは、結紮後3日目からペリオスチンタンパク質は心筋層と梗塞層の境界部分に発現がみられるようになり、7日目には心筋梗塞層内における発現が急激に増加する(図2A)¹⁵⁾。これは、心筋梗塞急性期のscar formation phase と一致する。また、ペリオスチンにはスプライシングバリエーションが多数報告されているが、心筋梗塞急性期にはC末端を一部欠いたΔbΔeというア

イソフォーム (以下 $\Delta b\Delta e$) が特異的に発現していることが報告されている¹⁵⁾. さらに, TGF β 中和抗体やバルサルタンによってペリオスチンの発現が抑制されることから, TGF β やアンジオテンシンにより何らかの制御を受けていると考えられる¹⁵⁾³¹⁾.

我々を含む複数のグループにより, ペリオスチン欠損マウスの作製及びその解析が行われた. 我々の結果から, ノックアウトマウスでは, 心臓の機能・形態に異常は見られなかったが, このマウスに急性心筋梗塞を誘導したところ, 急性期における心筋梗塞層の修復能力が低く, 野生型マウスと比較して心臓破裂を頻発することが明かとなった (図 2 B). さらに, 心筋層の剛性を調べてみると, 生理的条件下では野生型と欠損マウスに差は見られないものの, 心筋梗塞が起こった部位の剛性は欠損マウスにおいて顕著に減少していた. その一方で, 慢性期に於いては心室拡張が抑制されることが報告されている. 以上のことから, ペリオスチンの欠損は心臓の形態形成や心機能に関して生理的条件下では影響を与えないものの, ペリオスチンが心筋梗塞後の梗塞修復および心室リモデリングに対して重要な役割を果たすことが明かとなった¹⁵⁾.

ペリオスチン欠損マウスの心筋梗塞部位をより詳細に調べてみると, 細胞外基質タンパク質である I 型コラーゲンやフィブロネクチンの沈着が減少し, コラーゲン細線維形成も未熟であるだけでなく, 細胞外基質の産生源である vimentin/ α SMA 陽性の心筋線維芽細胞数自体も減少していた. さらに, ペリオスチン欠損マウスの心筋梗塞部位にペリオスチン $\Delta b\Delta e$ アイソフォームを導入したところ, 梗塞部位での α SMA 陽性の心筋線維芽細胞が増加し, 心破裂の発症頻度を改善できたことから, ペリオスチンの $\Delta b\Delta e$ アイソフォームは少なくとも梗塞部位への心筋線維芽細胞の細胞移動とコラーゲンの細線維形成に重要な役割を果たしていると考えられる (図 2 C).

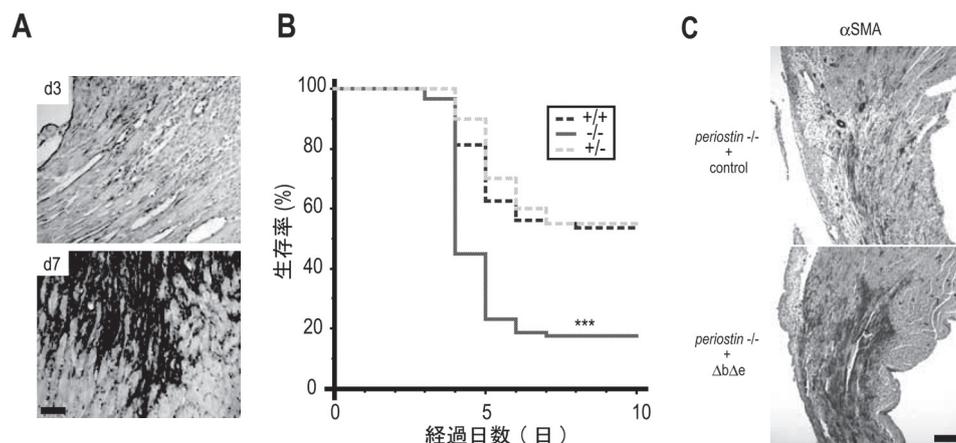


図 2 ペリオスチンは心筋梗塞修復に必須である
A: マウス心筋梗塞モデルでの梗塞部/非梗塞部境界面でのペリオスチン抗体による免疫染色像. スケールバーは 50 μ m. B: 野生型 (+/+) (n=80), ペリオスチン欠損型 (-/-) (n=91), ペリオスチンヘテロ欠損型 (+/-) (n=20) マウスの心筋梗塞後の経過日数と生存曲線 (P < 0.0001). C: ペリオスチン欠損マウスに $\Delta b\Delta e$ アイソフォームを導入した際の心筋梗塞部位での α SMA 抗体による免疫染色像. スケールバーは 200 μ m.

興味深いことに, ペリオスチン欠損マウスの心筋梗塞部位では, 野生型に比べて FAK のリン酸化が大きく減少していることが分かった. また, in vitro 培養条件下で $\Delta b\Delta e$ を添加すると, FAK のリン酸化亢進が見られたが, αv インテグリンを阻害することで FAK のリン酸化, およびペリオスチンによって誘導される線維芽細胞の遊走も阻害された. こうした実験結果から, ペリオスチン $\rightarrow \alpha v$ インテグリン \rightarrow FAK という細胞内シグナルを介して線維芽細胞の遊走を調節しているものと考えられる. これらのことから, 急性心筋梗塞の修復において, ペリオスチンによる線維芽細胞の梗塞部位への移動・活性化とコラーゲンの細線維形成が重要であることが明かとなった¹⁵⁾. しかしながら, ペリオスチンとコラーゲン細線維形成との関係やコラーゲン形成と線維芽細胞の遊走の関係, スプライシングバリエーション間の機能の差異などに

関してはさらなる解明が求められる。

2007年、Kurnらによってペリオスチンが直接的に心筋細胞のDNA合成や細胞分裂を誘導するという驚くべき現象が報告され論争を呼んでいる³²⁾。それによると、C末端領域のb-f領域を完全に欠失したりコンビナントペリオスチンがin vitroにおいて分化した成熟ラット心筋細胞上の $\alpha v \beta 1 / \beta 3 / \beta 5$ インテグリン-PI3Kを介して心筋細胞を活性化し完全な有糸分裂周期を起こしうることが示され、さらにin vivoにおいてもこのリコンビナントたんぱく質を導入することでラットの心室リモデリングと心筋機能が改善し、線維化と梗塞サイズは減少し、血管新生は増加した。

しかし、一方で、ノックアウトマウスを用いた解析や、遺伝子再導入実験、さらには過剰発現させたトランスジェニックマウスを用いた実験では、心筋細胞に対する増殖作用を支持するようなデータは得られていない¹⁵⁾³³⁾。生体内でペリオスチンのC末端領域がプロセッシングを受けることや細胞内での他の分子と会合することなどを示唆するデータも報告されており(喜井ら投稿準備中)、細胞外における作用のみならず、細胞内での機能についても今後詳細に検討する必要があるだろう。また、ペリオスチンが作用する細胞集団として、循環性の線維芽細胞や炎症性細胞、常在性線維芽細胞、EMTによる分化転換によって生じた細胞集団、心筋細胞などが考えられるが、これについても、今後、より明確にしていく必要があるだろう。

3. 癌における役割

腫瘍とペリオスチンに関する研究は、2001年にSasakiらが胸腺腫や非小細胞肺癌での過剰発現を報告したことに端を発し、gene chipを用いた遺伝子発現解析手法の発達などにより、卵巣癌、神経芽腫、乳癌、大腸癌、膀胱癌、頭頸部扁平上皮癌、膵臓癌、甲状腺癌など多くの癌種で報告され^{12)34)~54)}、ペリオスチンの発現と癌の浸潤、転移、予後などの悪性化・進行度に密接な関係があることが明らかになってきた(表1)。ペリオスチンと癌に関する研究の多くは、免疫組織化学的な手法により、腫瘍組織での癌細胞による過剰発現を示し、それを前提に癌組織中でのペリオスチンの機能解析がなされている。これらの研究では、ペリオスチンを産生していない癌細胞株にペリオスチンを強制発現させると、マウス移植モデルで形成される腫瘍の大きさが大きくなり、転移も促進することが示されている³⁹⁾⁴⁰⁾。その機序として、ペリオスチンがインテグリンのリガンドとなり、下流のシグナル(遊走・浸潤、生存など)を亢進させることが示唆されている¹²⁾³⁹⁾⁴⁰⁾⁵¹⁾。また、上皮細胞にペリオスチンを過剰発現させるとEMTを誘導するという報告

表1 腫瘍とペリオスチンに関するこれまでの報告(参考文献60より改変)

Cancer type	Periostin expression	Periostin function	Reference
Thymoma	serum	Correlation with clininal stage	35
Non-small cell lung cancer	cancer cell < stroma	Correlation with clininal stage and survival	36
Neuroblastoma	tissues	Correlation with clininal stage	37
Ovarian cancer	cancer cell	Cell motility	12
Breast cancer	cancer cell < stroma	Correlation with bone metastasis	38
	cancer cell	In vivo tumor growth and angiogenesis	40
	cancer cell and stroma	Correlation with survival	46
Colon cancer	cancer cell	Cellular survival, angiogenesis, and metastasis	39
	cancer cell	Cell proliferation and cellular survival	34
	stroma	Tumor-supportive microenvironment	43
Bladder cancer	cancer cell (down-regulation)	Suppress invasion and metastasis	42
Nasopharyngeal cancer	tissues	Correlation with TGF- β expression	54
Head and Neck cancer	cancer cell	Invasion and suppression of hypoxia-induced cell death	41
Oral cancer	cancer cell	Invasion, angiogenesis, and metastasis	45
Pancreatic cancer	cancer cell	Invasion and suppression of hypoxia-induced cell death	51
	stroma	Tumor-supportive microenvironment	43
	stroma	Correlation with Laminin-5 γ 2 expression	44
	stroma	Cell migration and EMT	53

もなされている⁵⁵⁾。

しかし一方、近年、膵癌や乳癌、大腸癌などにおいては、癌細胞ではなく、それを取り巻く間質細胞においてペリオスチンが発現し、癌細胞の増殖促進・抑制のどちらにも作用していると報告され、論議されている⁴³⁾⁴⁴⁾⁴⁶⁾⁵¹⁾⁵²⁾⁵⁶⁾。また、培養条件下においては、ペリオスチンを過剰に発現する癌細胞株は一部のメラノーマや骨肉腫などのわずかな細胞株のみで、多くの細胞株では発現が見いだされていない。そのため、ペリオスチンは、癌細胞自身によるオートクライン的な作用というよりはむしろ、間質細胞による癌微小環境の構築に対して何らかの機能を果たしている可能性が考えられる。

転移能の有無に関しても報告があり、我々のグループでは、これまで既にペリオスチンの過剰発現が報告された腫瘍組織を含め、代表的な各癌種組織におけるペリオスチンの局在について解析し、乳癌、肝癌、頭頸部扁平上皮癌などの症例においてはRNA in situ hybridizationによるペリオスチン mRNA の局在についても確認したところ、ペリオスチンの発現・局在はほぼいずれも腫瘍間質細胞や線維性被膜に一致した。この結果は、腫瘍組織中のペリオスチンは、腫瘍間質由来であることを示している。

このため、我々は間質細胞が産生するペリオスチンの機能を調べるため、ペリオスチン欠損マウスと野生型マウスにそれぞれ担癌させ、ペリオスチンを欠いた状況下での腫瘍の増殖・浸潤に関して検討した⁵⁶⁾。その結果、野生型に接種した場合には、ペリオスチンは腫瘍間質細胞および線維性被膜に発現し、さらに接種2週間後には心筋梗塞時に見られたアイソフォームと同じ $\Delta b \Delta e$ が特異的に発現していることが分かった。一方、ペリオスチンを欠いた状況下では、腫瘍およびそれを取り巻く間質においてもペリオスチンの発現はみられず、腫瘍の拡大傾向が観察され、肺への転移が促進することが明かとなった。さらに、ペリオスチン欠損マウスに接種した腫瘍に於いては、被膜形成が乏しく、腫瘍内のI型コラーゲンタンパク質が減少し、腫瘍内に存在する筋線維芽細胞の数も減少していることが明かとなった。

癌細胞由来のペリオスチンと間質細胞由来のペリオスチンに機能的な差異があるかは不明であるが、間質由来のペリオスチンは、間質細胞に作用し、それによってコラーゲンに富んだ被膜の形成に関与していることが示唆される。ECM中のコラーゲンが増加することで腫瘍の剛性が増加し、ECMからの圧力が増加すると腫瘍の成長が抑制されることが知られており⁵⁷⁾⁵⁹⁾、ペリオスチンがその調節因子としての役割を果たしている可能性が考えられる。

おわりに

上述のことから、ペリオスチンの共通の機能として、

- ①コラーゲン線維形成・架橋形成への関与
- ②線維芽細胞の遊走・活性化促進

という点が挙げられる。

今後、腫瘍細胞や心筋細胞だけでなく、それらを取りまく微小環境や線維芽細胞に焦点を当て、ペリオスチンが作用する細胞群はどこから出現し、どのような特徴を持っているのか、ペリオスチンはコラーゲン線維形成のどの過程で作用するのか、また、アイソフォーム間に機能的な違いがあるのか、などについて、より詳細な解析を行うことが、ペリオスチンの作用機序および分子病態の解明に必要であろう。

参 考 文 献

- 1) Horiuchi K, Amizuka N, Takeshita S, Takamatsu H, Katsuura M, Ozawa H, Toyama Y, Bonewald LF and Kudo A : Identification and characterization of a novel protein, periostin, with restricted expression to periosteum and periodontal ligament and increased expression by transforming growth factor beta. *J Bone Miner Res* 14 : 1239-1249, 1999.
- 2) Takeshita S, Kikuno R, Tezuka K and Amann E : Osteoblast-specific factor 2 : cloning of a putative bone adhesion protein with homology with the insect protein fasciclin I. *Biochem J* 294 (Pt 1) : 271-278, 1993.
- 3) Urasawa K, Yoshida I, Takagi C, Onozuka H, Mikami T, Kawaguchi H and Kitabatake A : Enhanced expression of beta-adrenergic receptor kinase 1 in the hearts of cardiomyopathic Syrian hamsters, BIO53. 58.

- Biochem Biophys Res Commun 219 : 26-30, 1996.
- 4) Kruzynska-Freitag A, Machnicki M, Rogers R, Markwald RR and Conway SJ : Periostin (an osteoblast-specific factor) is expressed within the embryonic mouse heart during valve formation. *Mech Dev* 103 : 183-188, 2001.
 - 5) Norris RA, Damon B, Mironov V, Kasyanov V, Ramamurthi A, Moreno-Rodriguez R, Trusk T, Potts JD, Goodwin RL, Davis J, Hoffman S, Wen X, Sugi Y, Kern CB, Mjaatvedt CH, Turner DK, Oka T, Conway SJ, Molkentin JD, Forgacs G and Markwald RR : Periostin regulates collagen fibrillogenesis and the biomechanical properties of connective tissues. *J Cell Biochem* 101 : 695-711, 2007.
 - 6) Stanton LW, Garrard LJ, Damm D, Garrick BL, Lam A, Kapoun AM, Zheng Q, Protter AA, Schreiner GF, White RT: Altered patterns of gene expression in response to myocardial infarction. *Circ Res* 86 : 939-945, 2000.
 - 7) Wang D, Oparil S, Feng JA, Li P, Perry G, Chen LB, Dai M, John SW and Chen YF : Effects of pressure overload on extracellular matrix expression in the heart of the atrial natriuretic peptide-null mouse. *Hypertension* 42 : 88-95, 2003.
 - 8) Katsuragi N, Morishita R, Nakamura N, Ochiai T, Taniyama Y, Hasegawa Y, Kawashima K, Kaneda Y, Ogihara T, Sugimura K: Periostin as a novel factor responsible for ventricular dilation. *Circulation* 110 : 1806-1813, 2004.
 - 9) Goetsch SC, Hawke TJ, Gallardo TD, Richardson JA and Garry DJ : Transcriptional profiling and regulation of the extracellular matrix during muscle regeneration. *Physiol Genomics (Online)* 14 : 261, 2003.
 - 10) Hamilton DW : Functional role of periostin in development and wound repair : implications for connective tissue disease. *J Cell Commun Signal* 2 : 9-17, 2008.
 - 11) Oku E, Kanaji T, Takata Y, Oshima K, Seki R, Morishige S, Imamura R, Ohtsubo K, Hashiguchi M, Osaki K, Yakushiji K, Yoshimoto K, Ogata H, Hamada H, Izuhara K, Sata M and Okamura T : Periostin and bone marrow fibrosis. *Int J Hematol* 88 : 57-63, 2008.
 - 12) Gillan L, Matei D, Fishman DA, Gerbin CS, Karlan BY and Chang DD : Periostin secreted by epithelial ovarian carcinoma is a ligand for alpha (V)beta (3) and alpha (V)beta (5) integrins and promotes cell motility. *Cancer Res* 62 : 5358-5364, 2002.
 - 13) Takayama G, Arima K, Kanaji T, Toda S, Tanaka H, Shoji S, McKenzie AN, Nagai H, Hotokebuchi T and Izuhara K : Periostin : a novel component of subepithelial fibrosis of bronchial asthma downstream of IL-4 and IL-13 signals. *J Allergy Clin Immunol* 118 : 98-104, 2006.
 - 14) Kii I, Amizuka N, Minqi L, Kitajima S, Saga Y and Kudo A : Periostin is an extracellular matrix protein required for eruption of incisors in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 342 : 766-772, 2006.
 - 15) Shimazaki M, Nakamura K, Kii I, Kashima T, Amizuka N, Li M, Saito M, Fukuda K, Nishiyama T, Kitajima S, Saga Y, Fukayama M, Sata M and Kudo A : Periostin is essential for cardiac healing after acute myocardial infarction. *J Exp Med* 205 : 295-303, 2008.
 - 16) Oka T, Xu J, Kaiser RA, Melendez J, Hambleton M, Sargent MA, Lorts A, Brunskill EW, Dorn GW, II, Conway SJ, Aronow BJ, Robbins J and Molkentin JD : Genetic manipulation of periostin expression reveals a role in cardiac hypertrophy and ventricular remodeling. *Circ Res* 101 : 313-321, 2007.
 - 17) Rios H, Koushik SV, Wang H, Wang J, Zhou H-M, Lindsley A, Rogers R, Chen Z, Maeda M, Kruzynska-Freitag A, Feng JQ and Conway SJ : Periostin null mice exhibit dwarfism, incisor enamel defects, and an early-onset periodontal disease-like phenotype. *Mol Cell Biol* 25 : 11131-11144, 2005.
 - 18) Wynn TA : Common and unique mechanisms regulate fibrosis in various fibroproliferative diseases. *J Clin Invest* 117 : 524-529, 2007.
 - 19) Baudino TA, Carver W, Giles W and Borg TK : Cardiac fibroblasts: friend or foe? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 291 : H1015-1026, 2006.
 - 20) Nahrendorf M, Hu K, Frantz S, Jaffer FA, Tung C-H, Hiller K-H, Voll S, Nordbeck P, Sosnovik D, Gattenlohner S, Novikov M, Dickneite G, Reed GL, Jakob P, Rosenzweig A, Bauer WR, Weissleder R and Ertl G : Factor XIII deficiency causes cardiac rupture, impairs wound healing, and aggravates cardiac remodeling in mice with myocardial infarction. *Circulation* 113 : 1196-1202, 2006.
 - 21) Matsusaka H, Ide T, Matsushima S, Ikeuchi M, Kubota T, Sunagawa K, Kinugawa S and Tsutsui H : Targeted deletion of p53 prevents cardiac rupture after myocardial infarction in mice. *Cardiovasc Res* 70 : 457-465, 2006.
 - 22) Matsumura S-I, Iwanaga S, Mochizuki S, Okamoto H, Ogawa S and Okada Y : Targeted deletion or pharmacological inhibition of MMP-2 prevents cardiac rupture after myocardial infarction in mice. *J Clin*

- Invest 115 : 599-609, 2005.
- 23) Sun M, Dawood F, Wen W-H, Chen M, Dixon I, Kirshenbaum LA and Liu PP : Excessive tumor necrosis factor activation after infarction contributes to susceptibility of myocardial rupture and left ventricular dysfunction. *Circulation* 110 : 3221-3228, 2004.
 - 24) Askari AT, Brennan M-L, Zhou X, Drinko J, Morehead A, Thomas JD, Topol EJ, Hazen SL and Penn MS : Myeloperoxidase and plasminogen activator inhibitor 1 play a central role in ventricular remodeling after myocardial infarction. *J Exp Med* 197 : 615-624, 2003.
 - 25) Ichihara S, Senbonmatsu T, Price E, Jr., Ichiki T, Gaffney FA and Inagami T : Targeted deletion of angiotensin II type 2 receptor caused cardiac rupture after acute myocardial infarction. *Circulation* 106 : 2244-2249, 2002.
 - 26) Heymans S, Lutun A, Nuyens D, Theilmeier G, Creemers E, Moons L, Dyspersin GD, Cleutjens JPM, Shipley M, Angellilo A, Levi M, Nue O, Baker A, Keshet E, Lupu F, Herbert JM, Smits JFM, Shapiro SD, Baes M, Borgers M, Collen D, Daemen MJAP and Carmeliet P : Inhibition of plasminogen activators or matrix metalloproteinases prevents cardiac rupture but impairs therapeutic angiogenesis and causes cardiac failure. *Nat Med* 5 : 1135-1142, 1999.
 - 27) Bujak M and Frangogiannis NG : The role of TGF-beta signaling in myocardial infarction and cardiac remodeling. *Cardiovasc Res* 74 : 184-195, 2007.
 - 28) Berk BC, Fujiwara K and Lehoux S : ECM remodeling in hypertensive heart disease. *J Clin Invest* 117 : 568-575, 2007.
 - 29) Jugdutt BI : Ventricular remodeling after infarction and the extracellular collagen matrix : When is enough enough? *Circulation* 108 : 1395-1403, 2003.
 - 30) Butcher JT, Norris RA, Hoffman S, Mjaatvedt CH and Markwald RR : Periostin promotes atrioventricular mesenchyme matrix invasion and remodeling mediated by integrin signaling through Rho/PI 3-kinase. *Dev Biol* 302 : 256-266, 2007.
 - 31) Iekushi K, Taniyama Y, Azuma J, Katsuragi N, Dosaka N, Sanada F, Koibuchi N, Nagao K, Ogihara T and Morishita R : Novel mechanisms of valsartan on the treatment of acute myocardial infarction through inhibition of the antiadhesion molecule periostin. *Hypertension* 49 : 1409-1414, 2007.
 - 32)** Kuhn B, del Monte F, Hajjar RJ, Chang YS, Lebeche D, Arab S and Keating MT : Periostin induces proliferation of differentiated cardiomyocytes and promotes cardiac repair. *Nat Med* 13 : 962-969, 2007.
 - 33) Lorts A, Schwanekamp JA, Elrod JW, Sargent MA and Molkentin JD : Genetic Manipulation of Periostin Expression in the Heart Does Not Affect Myocyte Content, Cell Cycle Activity, or Cardiac Repair. *Circ Res* 104 : e1-7, 2009.
 - 34) Tai IT, Dai M and Chen LB : Periostin induction in tumor cell line explants and inhibition of in vitro cell growth by anti-periostin antibodies. *Carcinogenesis* 26 : 908-915, 2005.
 - 35) Sasaki H, Dai M, Auclair D, Kaji M, Fukai I, Kiriyama M, Yamakawa Y, Fujii Y and Chen LB : Serum level of the periostin, a homologue of an insect cell adhesion molecule, in thymoma patients. *Cancer Lett* 172 : 37-42, 2001.
 - 36) Sasaki H, Dai M, Auclair D, Fukai I, Kiriyama M, Yamakawa Y, Fujii Y and Chen LB : Serum level of the periostin, a homologue of an insect cell adhesion molecule, as a prognostic marker in nonsmall cell lung carcinomas. *Cancer* 92 : 843-848, 2001.
 - 37) Sasaki H, Sato Y, Kondo S, Fukai I, Kiriyama M, Yamakawa Y and Fujii Y : Expression of the periostin mRNA level in neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 37 : 1293-1297, 2002.
 - 38) Sasaki H, Yu CY, Dai M, Tam C, Loda M, Auclair D, Chen LB and Elias A : Elevated serum periostin levels in patients with bone metastases from breast but not lung cancer. *Breast Cancer Res Treat* 77 : 245-252, 2003.
 - 39) Bao S, Ouyang G, Bai X, Huang Z, Ma C, Liu M, Shao R, Anderson RM, Rich JN and Wang XF : Periostin potently promotes metastatic growth of colon cancer by augmenting cell survival via the Akt/PKB pathway. *Cancer Cell* 5 : 329-339, 2004.
 - 40) Shao R, Bao S, Bai X, Blanchette C, Anderson RM, Dang T, Gishizky ML, Marks JR and Wang X-F : Acquired expression of periostin by human breast cancers promotes tumor angiogenesis through up-regulation of vascular endothelial growth factor receptor 2 expression. *Mol Cell Biol* 24 : 3992-4003, 2004.
 - 41) Kudo Y, Ogawa I, Kitajima S, Kitagawa M, Kawai H, Gaffney PM, Miyauchi M and Takata T : Periostin promotes invasion and anchorage-independent growth in the metastatic process of head and neck cancer. *Cancer Res* 66 : 6928-6935, 2006.
 - 42) Kim CJ, Isono T, Tambe Y, Chano T, Okabe H, Okada Y and Inoue H : Role of alternative splicing of periostin

- in human bladder carcinogenesis. *Int J Oncol* 32 : 161-169, 2008.
- 43) Kikuchi Y, Kashima TG, Nishiyama T, Shimazu K, Morishita Y, Shimazaki M, Kii I, Horie H, Nagai H, Kudo A and Fukayama M : Periostin Is Expressed in Pericryptal Fibroblasts and Cancer-associated Fibroblasts in the Colon. *J Histochem Cytochem* 56 : 753-764, 2008.
 - 44) Fukushima N, Kikuchi Y, Nishiyama T, Kudo A and Fukayama M : Periostin deposition in the stroma of invasive and intraductal neoplasms of the pancreas. *Mod Pathol* 21 : 1044-1053, 2008.
 - 45) Siriwardena BS, Kudo Y, Ogawa I, Kitagawa M, Kitajima S, Hatano H, Tilakaratne WM, Miyauchi M and Takata T : Periostin is frequently overexpressed and enhances invasion and angiogenesis in oral cancer. *Br J Cancer* 95 : 1396-1403, 2006.
 - 46) Grigoriadis A, Mackay A, Reis-Filho JS, Steele D, Iseli C, Stevenson BJ, Jongeneel CV, Valgeirsson H, Fenwick K, Iravani M, Leao M, Simpson AJ, Strausberg RL, Jat PS, Ashworth A, Neville AM and O'Hare MJ : Establishment of the epithelial-specific transcriptome of normal and malignant human breast cells based on MPSS and array expression data. *Breast Cancer Res* 8 : R56, 2006.
 - 47) Schuetz CS, Bonin M, Clare SE, Nieselt K, Sotlar K, Walter M, Fehm T, Solomayer E, Riess O, Wallwiener D, Kurek R and Neubauer HJ : Progression-specific genes identified by expression profiling of matched ductal carcinomas in situ and invasive breast tumors, combining laser capture microdissection and oligonucleotide microarray analysis. *Cancer Res* 66 : 5278-5286, 2006.
 - 48) Hunter KD, Thurlow JK, Fleming J, Drake PJH, Vass JK, Kalna G, Higham DJ, Herzyk P, MacDonald DG, Parkinson EK and Harrison PR : Divergent routes to oral cancer. *Cancer Res* 66 : 7405-7413, 2006.
 - 49) Eszlinger M, Wiench M, Jarzab B, Krohn K, Beck M, Lauter J, Gubala E, Fujarewicz K, Swierniak A and Paschke R : Meta- and reanalysis of gene expression profiles of hot and cold thyroid nodules and papillary thyroid carcinoma for gene groups. *J Clin Endocrinol Metab* 91 : 1934-1942, 2006.
 - 50) Dahl E, Kristiansen G, Gottlob K, Klaman I, Ebner E, Hinzmann B, Hermann K, Pilarsky C, Durst M, Klinkhammer-Schalke M, Blaszyk H, Knuechel R, Hartmann A, Rosenthal A and Wild PJ : Molecular profiling of laser-microdissected matched tumor and normal breast tissue identifies Karyopherin $\alpha 2$ as a potential novel prognostic marker in breast cancer. *Clin Cancer Res* 12 : 3950-3960, 2006.
 - 51) Baril P, Gangeswaran R, Mahon PC, Caulee K, Kocher HM, Harada T, Zhu M, Kalthoff H, Crnogorac-Jurcevi T and Lemoine NR : Periostin promotes invasiveness and resistance of pancreatic cancer cells to hypoxia-induced cell death : role of the beta4 integrin and the PI3k pathway. *Oncogene* 26 : 2082-2094, 2007.
 - 52) Erkan M, Kleeff J, Gorbachevski A, Reiser C, Mitkus T, Esposito I, Giese T, Buchler MW, Giese NA, Friess H: Periostin creates a tumor-supportive microenvironment in the pancreas by sustaining fibrogenic stellate cell activity. *Gastroenterology* 132 : 1447-1464, 2007.
 - 53) Kanno A, Satoh K, Masamune A, Hirota M, Kimura K, Umino J, Hamada S, Satoh A, Egawa S, Motoi F, Unno M and Shimosegawa T : Periostin, secreted from stromal cells, has biphasic effect on cell migration and correlates with the epithelial to mesenchymal transition of human pancreatic cancer cells. *Int J Cancer* 122 : 2707-2718, 2008.
 - 54) Chang Y, Lee TC, Li JC, Lai TL, Chua HH, Chen CL, Doong SL, Chou CK, Sheen TS and Tsai CH : Differential expression of osteoblast-specific factor 2 and polymeric immunoglobulin receptor genes in nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck* 27 : 873-882, 2005.
 - 55) Yan W and Shao R : Transduction of a Mesenchyme-specific Gene Periostin into 293T Cells Induces Cell Invasive Activity through Epithelial-Mesenchymal Transformation. *J Biol Chem* 281 : 19700-19708, 2006.
 - 56]** Shimazaki M and Kudo A : Impaired capsule formation of tumors in periostin-null mice. *Biochem Biophys Res Commun* 367 : 736-742, 2008.
 - 57) Lubkin SR and Jackson T : Multiphase mechanics of capsule formation in tumors. *J Biomech Eng* 124 : 237-243, 2002.
 - 58) Koike C, McKee TD, Pluen A, Ramanujan S, Burton K, Munn LL, Boucher Y and Jain RK : Solid stress facilitates spheroid formation : potential involvement of hyaluronan. *Br J Cancer* 86 : 947-953, 2002.
 - 59) Helmlinger G, Netti PA, Lichtenbeld HC, Melder RJ and Jain RK : Solid stress inhibits the growth of multicellular tumor spheroids. *Nat Biotechnol* 15 : 778-783, 1997.
 - 60) Kudo Y, Siriwardena BS, Hatano H, Ogawa I and Takata T : Periostin: novel diagnostic and therapeutic target for cancer. *Histol Histopathol* 22 : 1167-1174, 2007.

(参考文献のうち、数字がゴシック体で表示されているものについては、著者により重要なものと指定された分です.)