

[0025]九州大学生体防御医学研究所年報 : 2010

<https://doi.org/10.15017/26853>

出版情報 : 九州大学生体防御医学研究所年報. 25, 2011. 九州大学生体防御医学研究所
バージョン :
権利関係 :



細胞機能制御学部門
Department of Molecular and Cellular Biology

分子医科学分野

Division of Cell Biology

分子医科学分野（旧分子発現制御学分野）では、細胞の基本的性質である細胞周期と細胞死を制御する分子メカニズムを、遺伝学的・生化学的・細胞生物学的・発生工学的手法を用いて研究を進めている。つまり細胞周期や細胞死の制御に関わっていると推測される分子の遺伝子を単離・同定し、最終的にはその遺伝子を破壊したマウス（ノックアウトマウス）を人工的に作製し、その異常を調べることによって、その分子の生理的役割を個体レベルで明らかにしようというものである。同時に最新のプロテオミクス技術を駆使して、これらの変異マウスにおけるタンパク質の異常を網羅的に解析している。つまり遺伝学と生化学の両面から生物現象に迫るという手法を用いて、細胞の分化段階特異的な細胞周期と細胞死の制御因子の量的制御機構を、選択的タンパク質分解の視点から取り組んでいる。またこれらの異常がどのように発癌に関与するかという分子メカニズムの解明から、癌に対する根本的治療法の確立を目指している。

分子医科学分野は、中山敬一教授（主幹教授）、白根道子准教授、東田裕一助教、西山正章助教の教員を中心に、学術研究員4名、共同研究員1名、大学院生15名（博士課程12名、修士課程2名、特別研究学生1名）、卒業研究生1名、テクニカルスタッフ3名、技能補佐員1名、技術補佐員2名の体制で研究を進めている（2011年3月31日現在）。

人事異動について、2010年4月より弓本佳苗を学術研究員として雇用した。また、2010年4月より大学院博士課程に沖田康孝（九州大学・医学部卒）、幡野敦（早稲田大学・大学院先進理工学研究科・修士卒）、宗岡哲也（広島大学・大学院生物圏科学研究科・修士卒）、山内隆好（奈良先端科学技術大学院大学・バイオサイエンス研究科・博士前期課程卒）が入学した。

次いで退職者として、2011年3月に大学院博士課程の松本有樹修、松崎芙美子、武石昭一郎（3名とも学術研究員として引き続き採用予定）と同修士課程の坪井智広（就職）が卒業し、卒業研究生（九州大学・医学部・生命科学科4年）の樺山由佳が卒業した。同じく特別研究学生（長崎大学・大学院医学系研究科より受入）の西村泰亮の受入を終了した（引き続き、九州大学・大学院医学系学府に入学予定）。さらに共同研究者の小野山一郎が米国へ留学のために離脱した。

1997年11月より当研究室は科学技術振興機構（JST）による戦略的創造研究推進事業（CREST）「脳を守る（1997～2002年度）」・「生物の発生・分化・再生（2002～2007年度）」・「生命システムの動作原理の解明と活用のための基盤技術の創出（2007年度～）」の支援を受けている。2010年度は研究員として中津海洋一（継続）、弓本佳苗（新規）、技術員として小山田浩二（継続）、研究補助員として濱崎亜佳里（継続）、西村直子（継続）、事務員として太田茜（継続）を受け入れている。

A. Fbxw7の肝臓特異的欠損マウスにおける脂肪肝の発症メカニズムの解明

Fbxw7はユビキチンリガーゼであるSCF複合体を構成するF-boxタンパク質の一つであり、SCF^{Fbxw7}はNotch、c-Myc、cyclin E、c-Junなどの細胞周期を正に制御するタンパク質をユビキチン化依存的に分解することが知られている。実際、胸腺細胞特異的*Fbxw7*コンディショナルノック

クアウトマウス (*Fbxw7* CKO) や骨髄細胞特異的 *Fbxw7* CKO ではこれらのタンパク質が分解できずに異常蓄積し、細胞周期の制御異常と発がん (T 細胞リンパ腫、T 細胞性急性リンパ芽球性白血病) を引き起こすことを最近われわれは報告してきた。

一方、SCF^{Fbxw7} は細胞周期関連タンパク質のみならず、SREBP や PGC-1 α などの脂質代謝を司るタンパク質のユビキチン化依存的な分解をも担っていることが生化学的解析から近年明らかにされつつある。そこで、これらのタンパク質が機能する肝細胞における *Fbxw7* の機能を明らかにする目的で肝細胞特異的 *Fbxw7* CKO を作製して解析を行った。肝細胞特異的 *Fbxw7* CKO の作製には *Alb-Cre* および *Mx1-Cre* トランスジェニックマウスを用いた。

肝細胞において *Fbxw7* を欠損させると短期的には著明な脂肪 (トリグリセリド) の蓄積のため肝は腫大し、nonalcoholic steatohepatitis (NASH) 様の表現型を呈した。既知の *Fbxw7* の基質のうち、*Fbxw7* 欠損肝細胞では Notch1、cyclin E とともに SREBP1c が異常蓄積しており、これが脂肪蓄積の原因であることが示唆された。一方、肝細胞特異的 *Fbxw7* CKO は長期的には、肝臓に肉眼的、病理組織学的に著明な胆管増生を認め、過誤腫が多発した。未分化性が保たれているマウス胎児肝から肝細胞を分離培養し、*Fbxw7* を *in vitro* で欠失させると胆管細胞への分化が亢進し、*Fbxw7* とともに Notch の co-factor である RBP-J を一緒に欠失するとこの現象が見られなくなることから、肝細胞特異的 *Fbxw7* CKO における胆管増生は Notch の分解異常が原因であると考えられた。

以上の解析結果から、*Fbxw7* は肝臓においては細胞周期の制御のみならず、SREBP の分解を介した脂質代謝制御、Notch の分解を介した肝細胞と胆管細胞への分化制御を行っていることが明らかとなった。

B. *Fbxw7* の脳特異的欠損マウスにおける分化異常メカニズムの解明

上記と同じように *Fbxw7* の生物学的機能を解析するために、脳特異的な *Fbxw7* の欠損マウスを作製した。実際には Nestin-Cre トランスジェニックマウスと *Fbxw7*-flox マウスを交配し、神経系譜細胞の全てにおいて *Fbxw7* が欠損するように変異マウスを設計した。このようにして作製されたコンディショナルノックアウトマウス (脳特異的 *Fbxw7* CKO) は、生直後に死亡することが判明した。この変異マウスは胃内容がほとんどなく、吸乳行動に異常があることが示唆された。一方で呼吸器の異常は特に認められなかった。解剖学的な検索を行うと、第三脳室の変形や異常な水平溝の形成、小脳の形成不全、脳幹の低形成が認められた。また GFAP 免疫染色によってアストロサイトの数を調べたところ、正常マウスに比べて有意にアストロサイトの数が増加していることが判明した。生化学的検討により、脳内にリン酸化 Notch1 と Notch3 の過剰を認め、また Notch の下流遺伝子の転写も亢進していることがわかった。ニューロスフェア法によって神経幹細胞の数を評価したところ、脳特異的 *Fbxw7* CKO では神経幹細胞の数が増加していることが明らかとなった。つまり脳特異的 *Fbxw7* CKO では Notch の分解が不良となるために結果的に Notch の蓄積とそのシグナルの過剰状態が発生し、神経幹細胞の増加とアストロサイトへの分化傾斜が起こり、最終的に成熟神経細胞の数の減少に至ったものと推察された。つまり *Fbxw7* は Notch の量的制御を行うことによって、正常な神経細胞数やその分化配分を適切にコントロールしていることが明らかとなった。

C. 新規ユビキチン化酵素 E4B の脳内発現による肥満の発症メカニズムの解明

タンパク質のユビキチン化は、タンパク質分解のみならず、転写やエンドサイトーシス等、多くの生命現象を調節する主要なタンパク質の翻訳後修飾の一つである。このユビキチン化反応は、通常 E1 (ユビキチン活性化酵素)、E2 (ユビキチン結合酵素)、E3 (ユビキチンリガーゼ) の3つの酵素によって行われるが (=標準経路)、近年 E4 (ユビキチン鎖伸張因子) と呼ばれる酵素がポリユビキチン鎖の形成に必要な系 (=別経路) が発見された。われわれは酵母の E4 である Ufd2 のマウスホモログ E4B を世界で初めて同定したが、その生理的な役割は全く未解明であった。そこで E4B の個体レベルでの機能を探索するために、われわれは神経特異的に E4B を発現するトランスジェニックマウスを作製した。大変興味深いことに、この E4B トランスジェニックマウスは生後2ヶ月頃から著明な肥満を呈することが明らかとなった。このマウスでは摂食量が増加しており、基礎代謝量は正常であった。またヒトでは高度の肥満に付随する高レプチン・高インスリン血症が、この若齢 E4B トランスジェニックマウス (7~8 週齢) でも存在し、レプチン・インスリン抵抗性が肥満前より存在すると考えられた。これらの表現型、及びトランスジェニックの発現部位が神経系に局限していることから、われわれは視床下部における摂食中枢の障害がこのマウスにおける肥満の本態であると考え、摂食調節に関わる視床下部ニューロペプチドの量を検討した。その結果、レプチン・インスリンに対するこれらのニューロペプチドの反応性が低下していた。さらにわれわれは DNA マイクロアレイによる視床下部領域の遺伝子発現変化を観察し、p38MAPK 経路及び p53 経路が活性化されていることを突き止めた。組織学的に視床下部領域の異常を検索したところ、摂食中枢のひとつである室傍核領域にグリア細胞の増加や p38MAPK、p53 のリン酸化の増加が確認された。以上の結果より、E4B トランスジェニックマウスにおける肥満は、視床下部摂食中枢における神経変性様の器質的異常と、その結果生じる摂食・エネルギー代謝の異常が主な原因であることが強く示唆された。

業績目録

原著論文

1. Chan, C. H., Lee, S. W., Li, C. F., Wang, J., Yang, W. L., Wu, C. Y., Wu, J., Nakayama, K. I., Kang, H. Y., Huang, H. Y., Hung, M. C., Pandolfi, P. P., Lin, H. K. 2010.
Deciphering the transcriptional complex critical for RhoA gene expression and cancer metastasis.
Nature Cell Biol., 12, 457-467.
2. Susaki, E., Kaneko-Oshikawa, C., Miyata, K., Tabata, M., Yamada, T., Oike, Y., Katagiri, H., Nakayama, K. I. 2010.
Increased E4 activity in mice leads to ubiquitin-containing aggregates and degeneration of hypothalamic neurons resulting in obesity.
J. Biol. Chem., 285, 15538-15547.
3. Hatano, A., Matsumoto, M., Higashinakagawa, T., Nakayama, K. I. 2010.
Phosphorylation of the chromodomain changes the binding specificity of Cbx2 for methylated histone H3.
Biochem. Biophys. Res. Commun., 397, 93-99.

4. Iwatsuki, M., Mimori, K., Ishii, H., Yokobori, T., Takatsuno, Y., Sato, T., Toh, H., Onoyama, I., Nakayama, K. I., Baba, H., Mori, M. 2010.
Loss of FBXW7, a cell cycle regulating gene, in colorectal cancer: clinical significance.
Int. J. Cancer, 126, 1828-1837.
5. Ohzono, C., Etoh, S., Matsumoto, M., Nakayama, K. I., Hirota, Y., Tanaka, Y., Fujita, H. 2010.
Nedd4-interacting protein 2, a short half-life membrane protein degraded in lysosomes, negatively controls down-regulation of connexin43.
Biol. Pharm. Bull., 33, 951-957.
6. Mizokami, A., Tanaka, H., Ishibashi, H., Umebayashi, H., Fukami, K., Takenawa, T., Nakayama, K. I., Yokoyama, T., Nabekura, J., Kanematsu, T., Hirata, M. 2010.
GABA_A receptor subunit alteration-dependent diazepam insensitivity in the cerebellum of phospholipase C-related inactive protein knockout mice.
J. Neurochem., 114, 302-310.
7. Okumura, F., Matsunaga, Y., Katayama, Y., Nakayama, K. I., Hatakeyama, S. 2010.
TRIM8 modulates STAT3 activity through negative regulation of PIAS3.
J. Cell Sci., 123, 2238-2245.
8. Ma, H., Yu, L., Byra, E. A., Hu, N., Kitagawa, K., Nakayama, K. I., Kawamoto, T., Ren, J. 2010.
Aldehyde dehydrogenase 2 knockout accentuates ethanol-induced cardiac depression: role of protein phosphatases.
J. Mol. Cell. Cardiol., 49, 322-329.
9. Benirschke, R. C., Thompson, J. R., Nomine, Y., Wasielewski, E., Juranic, N., Macura, S., Hatakeyama, S., Nakayama, K. I., Botuyan, M. V., Mer, G. 2010.
Molecular basis for the association of human E4B U box ubiquitin ligase with E2-conjugating enzymes UbcH5c and Ubc4.
Structure, 18, 955-965.
10. Tsukada, Y., Nakayama, K. I. 2010.
In vitro histone demethylase assay.
Cold Spring Harb. Protoc., 2010, pdb prot5512.
11. Takeda, H., Kawamura, Y., Miura, A., Mori, M., Wakamatsu, A., Yamamoto, J., Isogai, T., Matsumoto, M., Nakayama, K. I., Natsume, T., Nomura, N., Goshima, N. 2010.
Comparative analysis of human SRC-family kinase substrate specificity in vitro.
J. Proteome Res., 9, 5982-5993.
12. Hayakawa, H., Fujikane, A., Ito, R., Matsumoto, M., Nakayama, K. I., Sekiguchi, M. 2010.
Human proteins that specifically bind to 8-oxoguanine-containing RNA and their responses to oxidative stress.
Biochem. Biophys. Res. Commun., 403, 220-224.
13. Katagiri, K., Ueda, Y., Tomiyama, T., Yasuda, K., Toda, Y., Ikehara, S., Nakayama, K. I., Kinashi, T. 2011.
Deficiency of Rap1-binding protein RAPL causes lymphoproliferative disorders through mislocalization of p27^{kip1}.
Immunity, 34, 24-38.
14. Onoyama, I., Suzuki, A., Matsumoto, A., Tomita, K., Katagiri, H., Oike, Y., Nakayama, K., Nakayama, K. I. 2011.
Fbxw7 regulates lipid metabolism and cell fate decisions in the mouse liver.

- J. Clin. Invest., 121, 342-354.
15. Sistrunk, h., Macias, E., Nakayama, K. I., Kim, Y., Rodriguez-Puebla, M. L. 2011.
Skp2 is necessary for Myc-induced keratinocyte proliferation but dispensable for Myc oncogenic activity in the oral epithelium.
Am. J. Pathol., in press.
 16. Tachiyama, R., Ishikawa, D., Matsumoto, M., Nakayama, K. I., Yoshimori, T., Yokota, S., Himeno, M., Tanaka, Y., Fujita, H. 2011.
Proteome of ubiquitin/MVB-Pathway: Possible involvement of iron-induced ubiquitylation of transferrin receptor in lysosomal degradation.
Genes Cells, in press.
 17. Iriuchishima, H., Takubo, K., Matsuoka, S., Onoyama, I., Nakayama, K. I., Nojima, Y., Suda, T. 2011.
Ex vivo maintenance of hematopoietic stem cells by quiescence induction through Fbxw7 α overexpression.
Blood, in press.
 18. Matsumoto, A., Tateishi, Y., Onoyama, I., Okita, Y., Nakayama, K., Nakayama, K. I. 2011.
Fbxw7 β resides in the endoplasmic reticulum membrane and protects cells from oxidative stress.
Cancer Sci., in press.
 19. Matsumoto, A., Onoyama, I., Sunabori, T., Kageyama, R., Okano, H., Nakayama, K. I. 2011.
Fbxw7-dependent degradation of Notch is required for control of stemness and neuronal-glial differentiation in neural stem cells.
J. Biol. Chem., in press.
 20. Wu, H., Pomeroy, S. L., Ferreira, M., Teider, N., Mariani, J., Nakayama, K. I., Hatakeyama, S., Tron, V. A., Saltibus, L. F., Spyropoulos, L., Leng, R. P. 2011.
UBE4B promotes Hdm2-mediated degradation of the tumor suppressor p53.
Nature Med., in press.
 21. Inuzuka, H., Shaik, S., Onoyama, I., Tseng, A., Gao, D., Maser, R., Zhai, B., Gutierrez, A., Wan, L., Lau, A., Xiao, Y., Christie, A., Aster, J., Settleman, J., Kung, A. L., Gygi, S. P., Look, T., Nakayama, K. I., DePinho, R. A., Wei, W. 2011.
SCF^{Fbw7} regulates cellular apoptosis by targeting the Mcl-1 oncoprotein for ubiquitination and destruction.
Nature, in press.

総説

1. Susaki, E., Nakayama, K. I. 2010.
An animal model manifesting neurodegeneration and obesity.
Aging, 2, 453-456.
2. 西山正章, 中山敬一. 2010.
発生過程におけるアポトーシスの新しい制御機構: クロマチンリモデリングによる p53 のエピジェネティックコントロール.
実験医学 (増刊)「細胞死研究総集編」, 28, 1029-1035.

3. 東田裕一, 中山敬一. 2010.
遺伝子サイレンシングマークを消去するヒストン脱メチル化酵素 KDM7 の発見.
細胞工学, 29, 596-597.
4. 東田裕一, 中山敬一. 2010.
脳形成に関与するヒストン脱メチル化酵素 KDM7 の発見.
実験医学, 28, 2129-2132.

著書

1. 松本雅記, 中山敬一. 2010.
in vitro 安定同位体標識法によるリン酸化の定量解析.
実験医学別冊「創薬・タンパク質研究のためのプロテオミクス解析」(小田吉哉・長野光司 編, 羊土社, 東京) 31-37.
2. 洲崎悦生, 中山敬一. 2010.
G0 期とその周辺: 細胞周期の停止と再増殖の分子メカニズム.
細胞周期フロンティア (佐方功幸・稲垣昌樹・岸本健雄 編, 共立出版, 東京) 212-217.
3. 松本雅記, 中山敬一. 2010.
プロテオミクスが拓く細胞周期研究.
細胞周期フロンティア (佐方功幸・稲垣昌樹・岸本健雄 編, 共立出版, 東京) 23-28.

学会発表

1. 中山敬一. (2010, 5/29).
次世代プロテオミクスが拓く生命科学研究の新地平: もうウェスタンブロッティングは要らない? !.
(招待講演)
第 74 回日本生化学会中部支部例会・シンポジウム, 名古屋.
2. 中山敬一. (2010, 6/1).
ユビキチンシステムの網羅的解析基盤の創出. (シンポジウム)
戦略的創造研究推進事業 (CREST) 「生命システムの動作原理と基盤技術」研究領域・平成 22 年度公開シンポジウム, 東京.
3. 中山敬一. (2010, 7/27).
プロテオミクスを用いた酵素-基質関係の網羅的解明: ターゲットプロテオミクスの現状と将来. (招待講演)
日本プロテオーム学会 2010 年会, 浦安.
4. Nakayama, K. I., Yumimoto, K., Matsumoto, M. (2010, 8/19).
Comprehensive elucidation of enzyme-substrate relationship by proteomics: Say good-bye to western blotting.
(Invited speaker)
6th Global-COE International Symposium: New Horizons for Modern Science - Biology and Medicine at the Crossroads, Fukuoka.
5. 中山敬一. (2010, 9/4).
次世代プロテオミクスが拓く生命科学研究の新地平: もうウェスタンブロッティングは要らない? !.

(シンポジウム)

Neuro 2010, 神戸.

6. 久家貴寿, 松下一之, 野村文夫, 松原久裕, 中山敬一, 朝長毅 (2010, 9/24).
大腸癌の大規模リン酸化プロテオーム解析.
第 69 回日本癌学会学術総会, 神戸.
7. 中山敬一. (2010, 9/24).
次世代プロテオミクスの現状と将来: もうウェスタンブロッティングは要らない? !. (モーニングレクチャー)
第 69 回日本癌学会学術総会, 神戸.
8. 中山敬一. (2010, 9/27).
次世代プロテオミクスが拓く新時代の医学生物学: もうウェスタンブロッティングは要らない? !. (特別講演)
RNA フロンティアミーティング 2010, 裾野.
9. Nakayama, K. I. (2010, 10/6).
Comprehensive elucidation of enzyme-substrate relationship in ubiquitylation by differential proteomics: Say good-bye to western blotting. (Invited speaker)
MEXT Priority Research Project "Cell Proliferation Control" International Symposium "Cell Cycle and Cell Differentiation: From A to Z", Nagoya.
10. 諸石寿朗, 西山正章, 岩井一宏, 中山敬一. (2010, 12/7).
ディファレンシャル・プロテオミクス技術を用いた鉄代謝制御ユビキチンリガーゼ Fbx15 の網羅的基質探索と個体における機能解析.
第 33 回日本分子生物学会年会, 神戸.
11. 西山正章, 中山敬一. (2010, 12/7).
発生過程におけるアポトーシスの新しい制御機構: クロマチンリモデリングによる p53 のエピジェネティックコントロール. (ワークショップ)
第 33 回日本分子生物学会年会, 神戸.
12. Shirane, M., Nakayama, K. I. (2010, 12/7).
Protrudin regulates Rab11-dependent synaptic function via interaction with sphingolipid. (一般口頭発表)
第 33 回日本分子生物学会年会, 神戸.
13. Hayakawa, H., Ito, R., Sekiguchi, M., Matsumoto, M., Nakayama, K. I. (2010, 12/7).
Human Proteins Specifically Bound to 8-Oxoguanine-containing RNA and their Responses to Oxidative Stress. (ワークショップ)
第 33 回日本分子生物学会年会, 神戸.
14. 蟹江共春, 小野山一郎, 松本有樹修, 立石悠基, 中山敬一. (2010, 12/8).
サイクリン D1 を抑制するユビキチンリガーゼの遺伝学的再検証
第 33 回日本分子生物学会年会, 神戸.
15. 片山雄太, 西山正章, 中山敬一. (2010, 12/8).
クロマチンリモデリング因子 CHD8 の L 型アイソフォームはマウスの個体発生や細胞分化に必須である.

- 第33回日本分子生物学会年会, 神戸.
16. 松崎芙美子, 白根道子, 松本雅記, 中山敬一. (2010, 12/8).
 Protrudin は KIF5 のアダプタータンパク質として働き、神経機能を制御する.
 第33回日本分子生物学会年会, 神戸.
 17. 松本有樹修, 洲崎悦生, 小野山一郎, 星野幹雄, 中山敬一. (2010, 12/8).
 p57 は E2F 活性を調節することにより脳発生に必須の役割担う. (一般口頭発表)
 第33回日本分子生物学会年会, 神戸.
 18. 村上裕輔, 岸ちひろ, 松本雅記, 中山敬一, 塩見泰史, 西谷秀男. (2010, 12/8).
 Cdt1 の M 期安定化分子機構の解析.
 第33回日本分子生物学会年会, 神戸.
 19. 押川清孝, 松本雅記, 中山敬一. (2010, 12/8).
 ユビキチン化修飾部位を網羅的に同定する方法の開発と応用. (ワークショップ)
 第33回日本分子生物学会年会, 神戸.
 20. Fujita, H., Iwabu, Y., Tokunaga, K., Sata, T., Fujimoto, K., Tachiyama, R., Ishikawa, D., Matsumoto, M., Nakayama, K. I., Tanaka, Y. (2010, 12/8).
 The endosomal vesicles carrying ubiquitylated cargos selectively localizes to the cleavage furrow during cytokinesis.
 (一般口頭発表)
 第33回日本分子生物学会年会, 神戸.
 21. 足立淳, 鳴海良平, 佐野聖三, 久家貴寿, 白水崇, 松本雅記, 中山敬一, 茂木章, 井倉毅, 高田穰, 朝長毅 (2010, 12/9).
 DNA 損傷応答ネットワークにおけるリン酸化・ユビキチン化修飾ダイナミクスのプロテオーム解析.
 第33回日本分子生物学会年会, 神戸.
 22. 松本雅記, 中山敬一, 五島直樹, 夏目徹 (2010, 12/9).
 次世代プロテオミクスを用いたヒト総プロテオームの絶対定量. (ワークショップ)
 第33回日本分子生物学会年会, 神戸.
 23. 宗岡哲也, 坪井智広, 弓本佳苗, 中山敬一. (2010, 12/9).
 ユビキチンリガーゼ SCFFbx13 は基質 Cry1 の結合に依存して SCF 複合体を形成する. (一般口頭発表)
 第33回日本分子生物学会年会, 神戸.
 24. 中山敬一. (2010, 12/9).
 次世代プロテオミクスが拓く生命科学研究の新地平: もうウェスタンブロットティングは要らない?!.
 (パイオニアズレクチャー)
 第33回日本分子生物学会年会, 神戸.
 25. Okumura, F., Matsunaga, Y., Katayama, Y., Nakayama, K. I., Hatakeyama, S. (2010, 12/9).
 TRIM8 modulates STAT3 activity through negative regulation of PIAS3.
 第33回日本分子生物学会年会, 神戸.
 26. Hatano, A., Matsumoto, M., Higashinakagawa, T., Nakayama, K. I. (2010, 12/9).
 Phosphorylation of the chromodomain changes the binding specificity of Cbx2 for methylated histone H3.
 第33回日本分子生物学会年会, 神戸.
 27. 鳴海良平, 久家貴寿, 松本雅記, 中山敬一, 石飛真人, 稲治英生, 宮本泰豪, 加藤菊也, 朝長毅. (2010,

- 12/10).
定量的リン酸化プロテオミクスによる乳癌組織の予後不良群と予後良好群の比較
第33回日本分子生物学会年会, 神戸.
28. 弓本佳苗, 松本雅記, 小山田浩二, 中山敬一. (2010, 12/10).
DiPIUS法を用いたユビキチンリガーゼ基質の網羅的同定.
第33回日本分子生物学会年会, 神戸.
29. 久家貴寿, 鳴海良平, 村岡賢, 足立淳, 松本雅記, 中山敬一, 松原久裕, 松下一之, 野村文夫, 長野一也, 角田慎一, 朝長毅. (2010, 12/10).
大規模リン酸化プロテオーム解析による大腸癌バイオマーカー探索. (一般口頭発表)
第33回日本分子生物学会年会, 神戸.
30. 中津海洋一, 松本雅記, 中山敬一. (2010, 12/10).
リン酸化プロテオミクスを用いた新規mTOR下流分子の網羅的探索と機能解析. (一般口頭発表)
第33回日本分子生物学会年会, 神戸.
31. Matsuzaki, F., Shirane, M., Matsumoto, M., Nakayama, K. I. (2011, 2/12).
Protrudin is a novel adaptor protein of KIF5 and regulates neuronal function. (Oral)
7th Global-COE International Symposium: Cancer Stem Cells, Inflammation and Immunity, Singapore.
32. Moroishi, T., Nishiyama, M., Yumimoto, K., Matsumoto, M., Iwai, K., Nakayama, K. I. (2011, 2/12).
Loss of SCFFbx15 results in deregulation of iron metabolism in mice. (Oral)
7th Global-COE International Symposium: Cancer Stem Cells, Inflammation and Immunity, Singapore.
33. Tateishi, Y., Matsumoto, A., Nakayama, K. I. (2011, 2/12).
Generation and characterization of mice lacking all CIP/KIP CDK inhibitors.
7th Global-COE International Symposium: Cancer Stem Cells, Inflammation and Immunity, Singapore.
34. Okita, Y., Matsumoto, A., Takeishi, S., Kanie, T., Susaki, E., Nakayama, K. I. (2011, 2/12).
p57 is required for quiescence and maintenance of adult hematopoietic stem cells.
7th Global-COE International Symposium: Cancer Stem Cells, Inflammation and Immunity, Singapore.
35. Muneoka, T., Tsuboi, T., Yumimoto, K., Nakayama, K. I. (2011, 2/12).
Association with Cry1 is essential for Fbx13 to form SCF complex.
7th Global-COE International Symposium: Cancer Stem Cells, Inflammation and Immunity, Singapore.

分子腫瘍学分野

Division of Molecular and Surgical Oncology

細胞機能制御学部門（分子腫瘍学分野）では、消化器癌・乳癌を対象に、A. 発癌の予測と感受性機構の解明、B. 転移再発機構の解明と予防法の確立、C. 新しい治療法の開発、以上3つの柱と位置づけ臨床的研究を推進している。人事面では、平成22年3月に秋吉清百合（九州大学・大学院・消化器総合外科）が転出、佐伯泰愼が大学院を卒業した。4月 岩谷 岳が岩手医大外科より医員に着任、甲斐裕一郎が研究生Bに着任した。8月三森功士が准教授に着任、10月田中文明が診療講師に着任した。平成22年3月現在総員9名で臨床・研究を進めている。

A. 発癌の予測と癌進展機構の解明

a. 大腸癌の発生、進展に関わる因子の解析

研究協力9機関の研究体制を確立し、疫学的要因解析のためのアンケートおよび遺伝子多形解析を実施した。大腸発癌あるいは癌進展を規定する因子として腫瘍側因子、宿主側因子、環境側因子の3つが考えられるが、各々について多数例を用いて精密な解析を行ってきた。1) 腫瘍側因子にはLMDとマイクロアレイを用いた癌細胞特異的遺伝子発現解析とゲノムコピー数変異解析（CGHアレイ解析）、2) 宿主側因子には遺伝子多型解析、3) 環境側因子には生活習慣のアンケートによる疫学的解析を実施した。

これまでに集積しえた標本のうち症例およびSNPの質的問題をクリアし臨床病理学的因子等の情報をすべて揃えた症例（全4902例：症例群1917例、対照群2985例）について解析を実施した。1) 全ゲノム相関解析による大腸癌発症関連遺伝子多型の探索を行い、スクリーニングの結果一つのSNPを同定した。また、2) 大腸がんの症例対照研究を行い、大腸発癌と関連する疫学因子を同定、さらに同定したSNP遺伝子-環境交互作用を明らかにした。また、3) CGHアレイ解析の結果、大腸癌症例はゲノム変異を伴う群と伴わない群とに分類され、特に前者は遺伝子発現変異と有意に相関した。また各臨床病理学的因子と関連する領域および遺伝子群を同定した。さらに4) 発現アレイの結果をもとに大腸発癌・進展に関する様々なテーマに取り組み成果を得た。

(1) 発癌関連遺伝子多型：全ゲノム相関解析による大腸癌発症関連遺伝子多型の探索：欧米で既に報告された8q24における遺伝子多型と大腸癌リスクとの関係について、本解析症例においても明らかにした。また、全ゲノム相関解析の結果、新たに同定された10p14領域の多型は欧米により既に報告されていた多型近傍に局在した。

(2) 大腸発癌に関する疫学因子：20歳時におけるBMI、高頻度の肉食、糖尿病の既往が危険因子

であり、 ビタミン剤内服、白内障の既往、大腸ポリープ切除歴が防御因子である。

(3) 交互作用:8q24 および 10p14 における多型と全疫学的因子間における遺伝子-疫学交互作用に関しては、肉食-10p14 間に認められ、10p14 にリスクがないヒトは、肉を沢山食べることが 2.07 倍の危険因子である。また、糖尿病既往者-10p14 あるいは 8q24 間において認められ、糖尿病既往が 10p14 リスク多型の認められない者に関して 3.13 倍、8q24 リスク多型の認められない者において 1.67 倍の危険因子である。

b. cDNA マイクロアレイによる発癌および癌進展関連遺伝子の同定

(1) 大腸癌におけるEMTおよびMETを制御する遺伝子: 正常部に比べ癌部で過剰発現した遺伝子の中で、上皮間葉移行 (epithelial mesenchymal transition: EMT) を制御する遺伝子を同定した。すなわち、同遺伝子導入により①上皮細胞形態から線維芽細胞様の間葉系細胞形態への形態学的変化、②遊走能、浸潤能の亢進、③上皮系マーカーの発現抑制 (E-cadherinなど)、間葉系マーカーの発現亢進 (Vimentin, Fibronectin, N-cadherinなど) を明らかにした。また、逆に同遺伝子のKOにより間葉上皮移行(MET)を惹起することも確認し、同遺伝子の臨床的意義および治療標的としての有用性を明らかにした。

(2) 肉眼型を規定する遺伝子群の同定: 大腸癌における肉眼型を規定する因子については明らかではない。これを規定する遺伝子を明らかにし、その過剰発現の臨床的意義を明らかにした。すなわち、CGHアレイの結果、肉眼型によりゲノムコピー数に有意差($q < 0.05$)を示すprobeが3091個存在した。このprobeのうち進行癌のみならず早期癌を含めた解析において 重要な分子を同定した。2) 臨床病理学的因子において、同遺伝子高発現症例は有意差をもち陥凹型病変が多く ($p < 0.05$)、腫瘍径が大きく ($p < 0.05$)、深達度が深かった ($p < 0.05$)。同遺伝子は間葉系変化(EMT)を来した癌細胞において高発現を示すことを明らかにした。大腸癌細胞におけるFN1高発現症例は粘膜表面より内方へ遊走・浸潤する傾向にあり、結果的に陥凹型を示すと同時に高い悪性度を示す可能性を示した。

c. aCGH法による包括的ゲノム解析

CGH (Comparative Genomic Hybridization) 用マイクロアレイを用いて、大腸癌症例に関連したゲノム領域の部分的な増幅や欠失 (染色体異常) を調査した。まず、ゲノムの欠失または増幅領域のパターンが類似する症例があるかどうかを確認するために、常染色体のゲノム領域の DNA コピー数に基づいて、クラスター分析により各症例を分類した。大腸癌臨床検体 157 例を用いてクラスタリングした結果、ゲノムコピー数変異を伴う群と伴わない群とに分類され、特に前者は MYC 遺伝子発現との相関が顕著であった。他方、後者は microsatellite instability (MSI) との

関連が強かった。また、前者は後者のグループに比べて有意に予後が悪かった。発現アレイ解析結果についてスーパーコンピュータ（東大医科研 宮野悟教授のご協力）を用いた extraction expression module (EEM) 解析法により遺伝子カスケード解明を行っている。

さらに 126 例についてマイクロサテライト不安定性(MSI)を調べたところ、MSI 陽性 7 例はすべてのゲノム変異の見られないクラスターに属していた。P53、K-RAS および B-RAF については特にクラスターとの相関は見られなかった。

d. 食道癌の発生、進展および治療感受性に関わる生活習慣および遺伝子多型の解析

平成 21 年度 4 月から二度目の採択をいただいた全国 6 施設共同による基盤研究 S（文部科学省）は、今年で 2 年目であった。目標の食道癌 1100 例以上、および健常人 1100 例以上の生活習慣アンケートおよび SNPs 解析用の血液を集めることができた。食道癌患者と健常人の白血球を用いた多型解析を行ったところ、アルコール代謝に重要な役割を果たす ADH1B、ALDH2 遺伝子多型がそれぞれオッズ比 4.08, P 値 4.4×10^{-40} 、オッズ比 4.13, P 値 10^{-76} と食道癌患者と健常人の間に著しい差を示した。これらが飲酒と関係する遺伝子であること、また喫煙が食道癌発症に関与するために、これらの遺伝子多型と生活習慣としての飲酒・喫煙との関連を詳細に検討した。これら 4 つの因子を全て有する場合、全く有しないヒトと比較して、食道癌発症の危険率は 146 倍高いことを示した(Tanaka F. *et al.* GUT 2010)。

(1) FBX031 : cyclinD1 をユビキチン化し分解する FBX031 に注目した。食道癌は cyclinD1 が増幅し予後と関連することが知られていることから、食道癌における FBX031 遺伝子と cyclinD1 との発現を調べたところ、両者の発現は正相関した。Cyclin D1 のゲノムレベルで増幅が反応性に FBX031 の発現を誘導した、あるいは FBX031 はゲノム障害レベルを示唆するマーカーであるため、食道癌細胞における様々な DNA 障害を反映して発現したと考えられた。

(2) 細胞静止期を誘導する因子の同定 : われわれは細胞周期を c-Myc ユビキチン化により静止期に誘導する FBXW7 遺伝子の臨床的意義に着目している。胃癌症例において p53 変異陽性および FBXW7 発現低下症例は最も予後が悪いことを明らかにした(Yokobori T. Cancer Res 2009)。また、大腸癌原発巣では FBXW7 発現はゲノムレベルにおいて変異を来していることを報告した(Int J Cancer 2009)。また今年度は食道癌における FBXW7 発現の低下とその臨床病理学的意義を明らかにした。他の癌腫同様に腫瘍部における発現低下と予後との極めて有意な相関を明らかにした。

B. 転移再発機構の解明と予防法の確立

真の転移・再発予測因子の検出にむけて：消化器癌症例では根治術施行あるいは補助化学療法併施にも拘わらず再発が生じ難治性を呈している。すなわち現在の技術レベルでは検出不可能な潜在的癌細胞が根治術にも拘わらず存在し、治療抵抗性を有し転移を完遂する能力を有することが示唆されている。われわれは1995年に病理診断転移陰性リンパ節において微量癌細胞が存在することを報告して以来、末梢血液(末血)中あるいは骨髓中における遊離癌細胞の存在と臨床的意義を明らかにしてきた。その結果、骨髓中遊離癌細胞は確かに存在するが、そのみでは消化器癌の転移・再発は成立せず、特別な転移能力を有する癌細胞。あるいは宿主側の環境因子とが必要であることを明らかにした。すなわち消化器癌の転移・再発の成立においては、癌側因子と宿主側因子とが転移形成に必須の新たな「転移巣社会」を形成すると推察されるため、両面から俯瞰的研究により転移再発機構を解明し、診断・治療の標的を求めることが重要である(Mimori K, et al. Ann Surg Oncol 2009, Mimori K, et al. Clin Cancer Res 2008, Mimori K, et al. Ann Surg Oncol 2008)。本研究に関してはハンブルグ大学 クラウspanテル教授との共同研究を進めている。

a. 遊離癌細胞-単球間のシグナル伝達

乳癌症例骨髓および末血をもちいて両者の発現を解析した結果、骨髓・末梢血液共にCD47 高発現群はDSF・OSにおいてともに有意に予後不良であった。また、骨髓・末血におけるCD47 およびSIRPAの発現は両者の間で強い相関を示し、実験上の癌細胞のマクロファージに対する”Don't Eat Me Signal”による食食回避機構が、実際の担癌患者の骨髓中においても存在する可能性を示した(Clin Cancer Res 2010)。

b. マイクロRNAを介した転移カスケードの解明

胃癌転移陽性5例と非転移5例の骨髓間においてmicroRNA(miR)マイクロアレイを実施したところ、前者において高い発現を示したmiRを同定した。また、同定されたmiRの標的遺伝子のひとつはFOSB遺伝子であり、胃癌症例の骨髓におけるmiRが宿主側幹細胞ニッチ、あるいは癌幹細胞におけるFOSBを制御している可能性を明らかにした。

c. 大腸癌末梢血液中遊離癌細胞検出の臨床的意義

われわれは大腸癌症例の遊離癌細胞由来の血清中MMP1レベルを測定し、再発・転移あるいは予後と有意に相関することを明らかにした(Tahara K, Mimori K., Ann Surg Oncol 2010)。また、CK20で検出される大腸癌末梢血中遊離癌細胞のうちCD133分画陽性症例は有意に予後と相関することを明らかにした(J Clin Oncol 2011)。

d. 癌の再発・転移に関与する non-coding RNA の同定とその機序解明（最先端・次世代研究開発支援プログラム研究）

転移・再発による癌死はわが国のひとつの社会問題である。近年、転移再発メカニズムに関して患者骨髄中の宿主細胞が深く関わることが報告された。他方、ヒト全ゲノム DNA の 98% の領域から「非翻訳 RNA」が生じ 2% の「遺伝子」を支配していることも新たに注目されてきた。

本研究の目的としては、転移(+) 消化器癌患者および転移(-) 患者の原発巣・骨髄・転移巣より癌と宿主細胞を採取。「非翻訳 RNA 発現」と「遺伝子発現」を次世代シーケンサーで解析する。全データよりスーパーコンピューターで解析し転移再発のネットワークを構築。更に治療標的となる非翻訳 RNA-支配下遺伝子群を同定したい。また、本研究の特色としては、1) 今日まで microRNA の転移への関与に関する研究を文科省若手研究 S 助成(H21〜)で推進してきたが、今後は次世代シーケンサーによる全非翻訳 RNA の解析が必要なため、本助成へコンバートする。2) 既に目標症例数の RNA を採取済みである。3) 原発から転移巣まで全ての細胞間における ncRNA 発現の複雑な関係をスーパーコンピューターで解析することが特色である。また、宿主側細胞を介する転移再発メカニズムの解明は、根治術後転移再発の予防となる。全く新しい治療法の確立が期待される。世界中が研究の途についたばかりの分野であり、転移再発を制御する非翻訳 RNA とメカニズムに関する特許取得競争に勝利したい。

C. 新しい治療法の開発

a. 既存の分子標的療法との併用により高い抗腫瘍効果を示した microRNA

miR125a は乳癌・卵巣癌・medulloblastoma においてその発現低下が報告されており、tumor suppressor としての役割が注目されている。その機構のひとつとして、Gary K. Scott らは HER 2・HER 3 の 3' UTR 領域上に miR125a/125b* の target 配列を確認、乳癌株化細胞において miR125a と miR125b が HER 2/neu を制御することを示した。HER2 の発現を転写レベルの段階で制御する miR125a は、HER2/neu 機構による癌進展機構を制御する上では、極めて重要な役割をになうことが期待される。HER 2/neu は近年、胃癌においても重要な治療標的因子として認知されている。IHC あるいは FISH で確認した胃癌症例の HER 2 陽性率は 5〜10% と低値であるが、HER2 高発現が予後不良因子であることが多くの文献で報告されている。また HER2 モノクローナル抗体

(trastuzumab) の胃癌への臨床応用が臨床第 3 相試験の段階にある。われわれは胃癌 HER2 陽性症例に対して、trastuzumab に加えて miR125a を併用することにより高い抗腫瘍効果を示すこと (in vitro) を示した。

b. 大腸癌細胞 CGH および発現アレイ pathway 解析による 5-FU 適応症例の決定

大腸癌症例の CGH アレイの結果を pathway 解析 (KEGG data base) したところ、genome コピー数変異の著しいグループが、DPD 酵素遺伝子群の発現が減少しており 5FU 感受性が高いことが明らかとなった。大腸癌細胞におけるゲノムレベルの変異により、リンパ節転移あるいは再発の予測が可能であった。また、Cluster 分類は 5-FU 剤を中心とした薬剤の適応症例の選択に応用可能である。

c. 消化器癌幹細胞を標的とした新規 DC ワクチン療法の開発

本研究の最終目標は、既存の癌に対する治療（手術、抗癌剤、放射線）に対して治療抵抗性を発揮し、また転移再発の根源を司る癌幹細胞を標的とした新規癌ワクチンの開発を目指している。マウス肝細胞癌株を用いて、細胞周期、SP 分離の手法を用いて癌幹細胞を分離し、樹状細胞を用いて特異的に免疫することによる特異的抗腫瘍効果のメカニズム解析を行っている。

d. 再生医療の確立にむけて

(1) ADSC による乳房再建術および消化管瘻孔

近年細胞工学の進展、各種増殖因子の同定などにより様々な組織のもとになる細胞、すなわち「幹細胞」の存在が明らかにされてきた。私たちは乳癌術後の乳房の変形、欠如治療のために脂肪幹細胞を用いた再生医療の可能性を検討し、脂肪幹細胞の分離・臨床応用を精力的に進めている。米国 Cytori 社との共同研究を開始した平成 20 年度末までに学内倫理委員会の承認のもと臨床応用を開始し、現在までに 9 例の治療を行いその結果は良好である。

他方、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）は、若年で生じるケースもあることから、病悩期間が長い症例もあり、本研究の確立が待たれる。われわれは、術後難治性腔瘻で苦悩している潰瘍性大腸炎で大腸全摘＋回腸囊肛門吻合術をうけた 28 歳女性を経験した。脂肪吸引は大腿内側から行い、腔壁に瘻孔の開口部を確認したのち、瘻孔搔把後に幹細胞移植を実施数週間後、同部は閉鎖したことを確認した。

(2) 消化管幹細胞の再生

これまで、消化管幹細胞の培養は困難であったがマウスにおける小腸、大腸の幹細胞を培養できることが報告された (*Nature* 459, 262, 2009、および *Nat Med* 2009.) これらの報告により Lgr5+ マウス腸管幹細胞は筋線維芽細胞などの niche の非存在下でも、in vitro 増殖可能であることが明らかとなった。われわれはマウス大腸粘膜における大腸幹細胞が同様の培養システムで培養可能であることを明らかにした。

業績目録

原著論文

1. Mimori K*, Ota D*, Yokobori T, Iwatsuki M, Kataoka A, Masuda N, Ishii H, Ohno S, Mori M Identification of recurrence-related microRNAs in the bone marrow of breast cancer patients. *Int J Oncol* 38: 955-62, 2011
2. Nishida N, Mimori K, Yokobori T, Sudo T, Tanaka F, Shibata K, Ishii H, Doki Y, Mori M FOXC2 is a Novel Prognostic Factor in Human Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 18: 535-42, 2011
3. Nishida N, Mimori K, Fabbri M, Yokobori T, Sudo T, Tanaka F, Shibata K, Ishii H, Doki Y, Mori M MicroRNA-125a-5p is an independent prognostic factor in gastric cancer, and inhibits the proliferation of human gastric cancer cells in combination with trastuzumab. *Clin Cancer Res* 2011
4. Nagahara M, Nishida N, Iwatsuki M, Ishimaru S, Mimori K, Tanaka F, Nakagawa T, Sato T, Sugihara K, Hoon DS, Mori M Kinesin 18A expression clinical relevance to colorectal cancer progression. *Int J Cancer* 2011
5. Maeda T, Oyama J, Higuchi Y, Nishiyama Y, Kudo Y, Yamori T, Nakazono T, Arima T, Mimori K, Makino N The physical ability of Japanese female elderly with cerebrovascular disease correlates with the telomere length and subtelomeric methylation status in their peripheral blood leukocytes. *Gerontology* 57: 137-43, 2011
6. Maeda T, Oyama J, Higuchi Y, Koyanagi M, Sasaki M, Arima T, Mimori K, Makino N The correlation between clinical laboratory data and telomeric status of male patients with metabolic disorders and no clinical history of vascular events. *Aging Male* 14: 21-6, 2011
7. Kita Y, Mimori K, Iwatsuki M, Yokobori T, Ieta K, Tanaka F, Ishii H, Okumura H, Natsugoe S, Mori M STC2: a predictive marker for lymph node metastasis in esophageal squamous-cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 18: 261-72, 2011
8. Kawamoto M, Tanaka F, Mimori K, Inoue H, Kamohara Y, Mori M Identification of HLA-A*0201/-A*2402-restricted CTL epitope-peptides derived from a novel cancer/testis antigen, MCAK, and induction of a specific antitumor immune response. *Oncol Rep* 25: 469-76, 2011
9. Inuma H, Watanabe T, Mimori K, Adachi M, Hayashi N, Tamura J, Matsuda K, Fukushima R, Okinaga K, Sasako M, Mori M Clinical Significance of Circulating Tumor Cells Including Cancer Stem-like Cells in Peripheral Blood for Recurrence and Prognosis in Colorectal Cancer Patients with Dukes stage B and C. *J Clin Oncol* 2011
10. Yokobori T, Mimori K, Ishii H, Iwatsuki M, Tanaka F, Kamohara Y, Ieta K, Kita Y, Doki Y, Kuwano H, Mori M Clinical Significance of Stanniocalcin 2 as a Prognostic Marker in Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* 2010

11. Uemura M, Yamamoto H, Takemasa I, Mimori K, Hemmi H, Mizushima T, Ikeda M, Sekimoto M, Matsuura N, Doki Y, Mori M Jumonji domain containing 1A is a novel prognostic marker for colorectal cancer: in vivo identification from hypoxic tumor cells. *Clin Cancer Res* 16: 4636-46, 2010
12. Tokuoka M, Miyoshi N, Hitora T, Mimori K, Tanaka F, Shibata K, Ishii H, Sekimoto M, Doki Y, Mori M Clinical significance of ASB9 in human colorectal cancer. *Int J Oncol* 37: 1105-11, 2010
13. Tanaka F, Yamamoto K, Suzuki S, Inoue H, Tsurumaru M, Kajiyama Y, Kato H, Igaki H, Furuta K, Fujita H, Tanaka T, Tanaka Y, Kawashima Y, Natsugoe S, Setoyama T, Tokudome S, Mimori K, Haraguchi N, Ishii H, Mori M Strong interaction between the effects of alcohol consumption and smoking on oesophageal squamous cell carcinoma among individuals with ADH1B and/or ALDH2 risk alleles. *Gut* 2010
14. Ozawa H, Iwatsuki M, Mimori K, Sato T, Johansson F, Toh H, Watanabe M, Mori M FANCD2 mRNA overexpression is a bona fide indicator of lymph node metastasis in human colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 17: 2341-8, 2010
15. Nishida N, Mimori K, Yokobori T, Sudo T, Tanaka F, Shibata K, Ishii H, Doki Y, Mori M FOXC2 is a Novel Prognostic Factor in Human Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2010
16. Nagahara M, Mimori K, Kataoka A, Ishii H, Tanaka F, Nakagawa T, Sato T, Ono S, Sugihara K, Mori M Correlated expression of CD47 and SIRPA in bone marrow and in peripheral blood predicts recurrence in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 16: 4625-35, 2010
17. Motoyama K, Inoue H, Mimori K, Tanaka F, Kojima K, Uetake H, Sugihara K, Mori M Clinicopathological and prognostic significance of PDCD4 and microRNA-21 in human gastric cancer. *Int J Oncol* 36: 1089-95, 2010
18. Miyoshi N, Ishii H, Nagai K, Hoshino H, Mimori K, Tanaka F, Nagano H, Sekimoto M, Doki Y, Mori M Defined factors induce reprogramming of gastrointestinal cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107: 40-5, 2010
19. Miyoshi N, Ishii H, Mimori K, Tanaka F, Nagai K, Uemura M, Sekimoto M, Doki Y, Mori M ATP11A is a novel predictive marker for metachronous metastasis of colorectal cancer. *Oncol Rep* 23: 505-10, 2010
20. Miyoshi N, Ishii H, Mimori K, Tanaka F, Hitora T, Tei M, Sekimoto M, Doki Y, Mori M TGM2 is a novel marker for prognosis and therapeutic target in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 17: 967-72, 2010
21. Miyoshi N, Ishii H, Mimori K, Sekimoto M, Doki Y, Mori M SCRN1 is a novel marker for prognosis in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 101: 156-9, 2010
22. Miyoshi N, Ishii H, Mimori K, Sekimoto M, Doki Y, Mori M TDGF1 is a novel predictive marker for metachronous metastasis of colorectal cancer. *Int J Oncol* 36: 563-8, 2010
23. Miyoshi N, Ishii H, Mimori K, Nishida N, Tokuoka M, Akita H, Sekimoto M, Doki Y, Mori M Abnormal Expression of PFDN4 in Colorectal Cancer: A Novel Marker for Prognosis. *Ann Surg Oncol* 2010

24. Mimori* K, Tahara* K, Inuma H, Iwatsuki M, Yokobori T, Ishii H, Anai H, Kitano S, Mori M Serum Matrix-Metalloproteinase-1 is a Bona Fide Prognostic Marker for Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2010
25. Mimori K, Yokobori T, Iwatsuki M, Sudo T, Tanaka F, Shibata K, Ishii H, Mori M FHIT Suppresses Inflammatory Carcinogenic Activity by Inducing Apoptosis in Esophageal Epithelial Cells. *J Nucleic Acid Invest* 2010
26. Maeda T, Oyama JI, Higuchi Y, Nishiyama Y, Kudo Y, Yamori T, Nakazono T, Arima T, Mimori K, Makino N The Physical Ability of Japanese Female Elderly with Cerebrovascular Disease Correlates with the Telomere Length and Subtelomeric Methylation Status in Their Peripheral Blood Leukocytes. *Gerontology* 2010
27. Maeda T, Oyama JI, Higuchi Y, Koyanagi M, Sasaki M, Arima T, Mimori K, Makino N The correlation between clinical laboratory data and telomeric status of male patients with metabolic disorders and no clinical history of vascular events. *Aging Male* 2010
28. Konishi K, Yamamoto H, Mimori K, Takemasa I, Mizushima T, Ikeda M, Sekimoto M, Matsuura N, Takao T, Doki Y, Mori M Expression of C4.4A at the invasive front is a novel prognostic marker for disease recurrence of colorectal cancer. *Cancer Sci* 101: 2269-77, 2010
29. Kita Y, Mimori K, Iwatsuki M, Yokobori T, Ieta K, Tanaka F, Ishii H, Okumura H, Natsugoe S, Mori M STC2: A Predictive Marker for Lymph Node Metastasis in Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2010
30. Kaieda S, Matsui C, Mimori-Kiyosue Y, Ikegami T Structural basis of the recognition of the SAMP motif of adenomatous polyposis coli by the Src-homology 3 domain. *Biochemistry* 49: 5143-53, 2010
31. Iwatsuki M, Mimori K, Yokobori T, Ishi H, Beppu T, Nakamori S, Baba H, Mori M Epithelial-mesenchymal transition in cancer development and its clinical significance. *Cancer Sci* 101: 293-9, 2010
32. Iwatsuki M, Mimori K, Sato T, Toh H, Yokobori T, Tanaka F, Ishikawa K, Baba H, Mori M Overexpression of SUGT1 in human colorectal cancer and its clinicopathological significance. *Int J Oncol* 36: 569-75, 2010
33. Iwatsuki M, Mimori K, Fukagawa T, Ishii H, Yokobori T, Sasako M, Baba H, Mori M The Clinical Significance of Vimentin-Expressing Gastric Cancer Cells in Bone Marrow. *Ann Surg Oncol* 2010
34. Inoue Y, Yokobori T, Yokoe T, Toiyama Y, Miki C, Mimori K, Mori M, Kusunoki M Clinical Significance of Human Kallikrein7 Gene Expression in Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2010
35. Hirose H, Ishii H, Mimori K, Ohta D, Ohkuma M, Tsujii H, Saito T, Sekimoto M, Doki Y, Mori M Notch pathway as candidate therapeutic target in Her2/Neu/ErbB2 receptor-negative breast tumors. *Oncol Rep* 23: 35-43, 2010

36. Haraguchi N, Ishii H, Mimori K, Tanaka F, Ohkuma M, Kim HM, Akita H, Takiuchi D, Hatano H, Nagano H, Barnard GF, Doki Y, Mori M CD13 is a therapeutic target in human liver cancer stem cells. *J Clin Invest* 120: 3326-39, 2010

総説

1. 三森功士 乳癌の骨髄転移 **乳癌の臨床** (in press)
2. 三森功士、森 正樹 Meta-analysis shows that detection of circulating tumor cells indicates poor prognosis in patients with colorectal cancer. メタアナリシスでは循環癌細胞の検出は大腸癌症例の予後予測因子である *Review of Gastroenterology & Clinical Gastroenterol and Heterol* (in press)
3. 田中文明、森 正樹 悪性黒色腫におけるMAGE Pharm Media 28: 25-8, 2010
4. 西田尚宏、三森功士、高角康志、佐藤哲也、森 正樹 大腸癌の個性を際立たせる発現遺伝子の変化～全発現遺伝子を研究対象としてみえてきたこと～ 大腸癌Frontier 3: 36-40, 2010
5. 竹政伊知朗、三森功士、水島恒和、池田正孝、山本浩文、関本貢嗣、土岐祐一郎、森正樹 大腸癌外科治療への分子生物学の臨床応用 臨床外科 65(11) : 219-227, 2010

学会発表

1. 田中文明 (2009/02/21)
男と女：それぞれのなりやすい癌の傾向と対策 こんなサインに要注意
第10回九州大学病院別府先進医療センター市民公開講座, 別府.
2. Mimori K, Saiki Y, Ishimaru K, Akiyoshi S, Nagahara M, Yamada K, Mori M. (2009/03/05)
Comprehensive Analysis of the Clinical Significance of Inducing Pluripotent Stemness-Related Gene Expression in Colorectal Cancer Cells.
62th Surgical Society of Oncology, Phoenix, AZ.
3. Ishimaru S, Mimori K, Mori M (2009/03/06)
Suppression of MAL gene expression in gastric cancer correlates with metastasis and mortality.
62th Surgical Society of Oncology, Phoenix, AZ.
4. Akiyoshi S, Mimori K, Haraguchi N, Tanaka F, Ishikawa K, Ishii H and Mori M (2009/03/06)
Comprehensive Analysis to Identify the CD133 Expression Committed Genes in Colorectal Cancer.
62th Surgical Society of Oncology, Phoenix, AZ.
5. 三森功士、深川剛生、片井 均、横堀武彦、岩槻政晃、小坂愉賢、笹子 三津留、森 正樹 (2009/04/01)
胃癌の転移・再発を制御する遺伝子治療法の開発をめざした分子標的機構の解明
第109回日本外科学会定期学術集会, 福岡.

6. 石丸神矢、杉原健一、三森功士、高角康志、永原 誠、佐藤哲也、藤 博幸、田中文明、井上 裕、森 正樹 (2009/04/02)
大腸癌において特異的に変化するmicroRNAとその意義
第109回日本外科学会定期学術集会, 福岡.
7. 岩槻政晃、三森功士、深川剛生、佐野 武、横堀武彦、田中文明、田原光一郎、井上 裕、笹子三津留、馬場秀夫、森 正樹 (2009/04/02)
胃癌における骨髄・末梢血中ID1 mRNA発現の臨床病理学的意義, サージカルフォーラム
第109回日本外科学会定期学術集会, 福岡.
8. 永原 誠、高角康志、井上 裕、杉原健一、森 正樹 (2009/04/02)
大腸癌における間質細胞の重要性: microRNA array解析を用いた検討, サージカルフォーラム
第109回日本外科学会定期学術集会, 福岡.
9. 佐伯泰慎、石丸神矢、永原 誠、高角康志、三森功士、山田一隆、森 正樹 (2009/04/02)
大腸癌症例におけるiPS遺伝子群発現の臨床的意義について, サージカルフォーラム
第109回日本外科学会定期学術集会, 福岡.
10. 真船健一、久保田啓介、黒田純子、三森功士、石井秀始、北島政樹、森 正樹 (2009/04/02)
炎症性発癌刺激による食道発癌・進展に対するFHITを介した抑制機構の解明, サージカルフォーラム
第109回日本外科学会定期学術集会, 福岡.
11. 田中洋一、安部 仁、横堀武彦、三森功士、川島吉之、坂本裕彦、森 正樹 (2009/04/02)
胃癌における細胞周期抑制因子FBXW7発現減弱とp53変異の臨床的意義, サージカルフォーラム
第109回日本外科学会定期学術集会, 福岡.
12. 横堀武彦、三森功士、井上 裕、桑野博行、森 正樹 (2009/04/03)
乳癌患者の末梢血中におけるPLS3遺伝子発現の意義, サージカルフォーラム
第109回日本外科学会定期学術集会, 福岡.
13. 小坂愉賢、三森功士、田中文明、井上 裕、渡邊昌彦、森 正樹 (2009/04/03)
乳癌患者における末梢血中のVEGFR1 mRNA発現の検討, サージカルフォーラム
第109回日本外科学会定期学術集会, 福岡.
14. 田中文明、石川健二、三森功士、田原光一郎、井上 裕、森 正樹 (2009/04/04)
癌幹細胞を標的とした癌治療開発: 癌ワクチン治療への応用, サージカルフォーラム
第109回日本外科学会定期学術集会, 福岡.
15. 秋吉清百合、三森功士、横堀武彦、岩槻政晃、井上 裕、中山敬一、前原喜彦、森 正樹 (2009/04/04)
乳癌患者の末梢血における細胞周期調節因子FBXW7発現の意義, サージカルフォーラム
第109回日本外科学会定期学術集会, 福岡.

16. 田原光一郎、飯沼久恵、三森功士、田中文明、石川健二、井上 裕、北野正剛、森 正樹 (2009/04/04)
大腸癌組織におけるMMP familyの包括的発現および血清MMP-1の予後因子としての意義, サージカル
フォーラム
第109回日本外科学会定期学術集会, 福岡.
17. 太田大介、片岡明美、三森功士、大野真司、森 正樹 (2009/04/04)
乳癌患者の骨髄中におけるmiR21の予後・再発予測因子としての意義, サージカルフォーラム
第109回日本外科学会定期学術集会, 福岡.
18. 高角康志、佐藤哲也、永原 誠、三森功士、田中文明、井上 裕、藤 博幸、杉原健一、森 正樹
(2009/04/04)
高解像度アレイCGH解析による大腸癌亜分類の試み, サージカルフォーラム
第109回日本外科学会定期学術集会, 福岡.
19. 原口直紹、三森功士、田中文明、蒲原行雄、石井秀始、森 正樹 (2009/04/12)
第25回学術大会脂肪由来幹細胞を用いた再生医療への現況, ポスター
日本医工学治療学会, 大阪.
20. 田中文明、石川健二、主藤朝也、三森功士、石川浩一、森 正樹 (2009/05/21)
固形癌に対する樹状細胞を用いた癌特異的免疫治療, シンポジウム
第30回癌免疫外科研究会, 久留米.
21. 柴田浩平、平下禎二郎、江口英利、遠藤裕一、岩下幸雄、太田正之、北野正剛 (2009/06/11)
WHO分類に基づいた非機能性膵内分泌腫瘍診断の重要性について, ポスター
第21回日本肝胆膵外科学会, 名古屋.
22. 田中文明、横江 毅、石川健二、三森功士、石川浩一、森 正樹 (2009/06/24)
Cell therapy の新たなアプローチ-3ステップ・マイクロRNA法を用いた新規癌抗原遺伝子の同定-, 一般口演
第13回日本がん免疫学会総会, 小倉.
23. 田中文明、秋吉清百合、三森功士、森 正樹 (2009/07/02)
生体腎移植後20年目に発症した乳癌の一例: 化学療法に際しての注意と工夫, 一般演題
第17回日本乳癌学会学術総会, 東京.
24. 三森功士、太田大介、秋吉清百合、田中文明、片岡明美、大野真司、森 正樹 (2009/07/02)
新たな乳癌転移再発予測因子としてのマイクロRNAの臨床的重要性, 一般演題
第17回日本乳癌学会学術総会, 東京.
25. 柴田浩平、平下禎二郎、江口英利、遠藤裕一、岩下幸雄、甲斐成一郎、太田正之、北野正剛 (2009/07/16)
分枝型膵管内乳頭状粘膜液性腫瘍の悪性度診断-嚢胞外結節とCA19-9の重要性-, 要望演題
第64回日本消化器外科学会総会, 大阪.

26. 三森功士、深川剛生、飯沼久恵、岩槻政晃、横堀武彦、田原光一郎、笹子三津留、森 正樹 (2009/07/16)
臨床応用にむけた消化器癌の真の転移・再発予測因子の同定について、パネルディスカッション
第64回日本消化器外科学会総会, 大阪
27. 田中文明、石川健二、主藤朝也、三森功士、石川浩一、森 正樹 (2009/07/16)
樹状細胞と癌抗原を用いた消化器癌ワクチン治療：未来への展望, ワークショップ
第64回日本消化器外科学会総会, 大阪
28. 主藤朝也、喜多芳昭、三森功士、石川健二、田中文明、石川浩一、森 正樹 (2009/07/16)
胃癌患者の骨髄、末梢血におけるuPARmRNAの発現意義, ポスター
第64回日本消化器外科学会総会, 大阪
29. 石川健二、横堀武彦、岩槻政晃、主藤朝也、三森功士、田中文明、石川浩一、森 正樹 (2009/07/16)
胃癌におけるp53による腫瘍抑制因子FBXW7mRNA発現抑制の意義, ポスター
第64回日本消化器外科学会総会, 大阪
30. 永原 誠、石丸神矢、石川健二、主藤朝也、三森功士、田中文明、石川浩一、杉原健一、森 正樹
(2009/07/16)
大腸癌患者におけるKIF18A遺伝子発現の臨床病理学的意義, 企画関連講演
第64回日本消化器外科学会総会, 大阪
31. 岩槻政晃、三森功士、深川剛生、主藤朝也、田中文明、石川浩一、馬場秀夫、森 正樹 (2009/07/16)
胃癌細胞における間葉系変化と転移規定因子としての意義, ポスター
第64回日本消化器外科学会総会, 大阪
32. 石川浩一、岩槻政晃、三森功士、横堀武彦、石川健二、主藤朝也、田中文明、森 正樹 (2009/07/16)
大腸癌における細胞周期調節因子FBXW7の臨床病理学的意義, ポスター
第64回日本消化器外科学会総会, 大阪
33. 石丸神矢、三森功士、永原 誠、石川健二、主藤朝也、田中文明、石川浩一、佐藤哲也、
杉原健一、森 正樹 (2009/07/16)
大腸癌CGHアレイを用いたmicroRNA局在部位の変異を有する高危険症例群の検出, ワークショップ
第64回日本消化器外科学会総会, 大阪
34. 岩槻政晃、三森功士、馬場秀夫、森 正樹 (2009/07/17)
胃癌細胞における間葉系変化と転移規定因子としての意義, ポスター
第64回日本消化器外科学会, 大阪
35. 三森功士、横堀武彦、岩槻政晃、石丸神矢、秋吉清百合、永原 誠、石井秀始、森 正樹 (2009/07/23)
大腸癌におけるEMTを制御し造腫瘍能と多分化能を有する遺伝子の臨床的意義と機能解析, シンポジウム

- 第18回日本がん転移学会学術集会総会, 旭川.
36. 主藤朝也、三森功士、岩槻正晃、横堀武彦、石丸神矢、秋吉清百合、石川健二、永原 誠、田中文明、石川浩一、藤田博正、白水和雄、森 正樹 (2009/07/24)
食道癌において化学療法がEMTを誘導する, シンポジウム
第18回日本がん転移学会学術集会総会, 旭川.
37. 岩槻政晃、三森功士、馬場秀夫、森 正樹 (2009/07/24)
大腸癌におけるSUGT1の臨床病理学的意義, ワークショップ
第18回日本がん転移学会学術集会総会, 旭川.
38. 横堀武彦、三森功士、岩槻政晃、田中文明、井上 裕、桑野博行、森 正樹 (2009/07/24)
胃癌における腫瘍抑制因子FBXW7発現の意義, ワークショップ
第18回日本がん転移学会学術集会総会, 旭川.
39. 岩槻政晃、三森功士、馬場秀夫、森 正樹 (2009/08/08)
胃癌転移を制御する骨髄中新規microRNA, 遺伝子の同定, ポスター
生医研リトリート, 阿蘇.
40. 横堀武彦、三森功士、石井秀治、岩槻政晃、桑野博行、森 正樹 (2009/08/08)
iEMT Induced Epithelial-Mesenchymal Transition in Circulating Tumor Cells in Colon Cancer Cases with Poor Prognosis, oral presentation
生医研リトリート 阿蘇
41. 岩槻政晃、三森功士、石丸神矢、西田尚弘、森 正樹 (2009/08/08)
胃癌転移における微量癌細胞の存在と宿主側因子の共存の意義, 一般演題
第41回胃病態機能研究会, 福岡.
42. Masaaki Iwatsuki, Koshi Mimori, Hideo Baba, Masaki Mori (2009/09/17)
7th International Symposium, Greece
Minimal Residual Cancer The clinical significance of VIMnexpression in gastric cancer cells in bone marrow, poster
43. 石丸神矢、三森功士、森 正樹、杉原健一、 (2009/10/01)
胃癌におけるMAL遺伝子発現の抑制と臨床病理学的因子の関連, 口演
第68回日本癌学会学術総会, 横浜.
44. 秋吉清百合、三森功士、原口直紹、石井秀始、森 正樹 (2009/10/01)
大腸癌におけるCD133発現と関連する遺伝子の解析: 新規癌幹細胞マーカーの可能性, 口演
第68回日本癌学会学術総会, 横浜.
45. 三森功士、横堀武彦、石井秀始、森 正樹 (2009/10/02)

新規EMT誘導遺伝子Xの大腸癌臨床的意義とX導入CD133発現大腸癌細胞における造腫瘍形成能、
口演

第68回日本癌学会学術総会, 横浜.

46. 主藤朝也、三森功士、横堀武彦、岩槻政晃、石丸神矢、田中文明、藤田博正、白水和雄、森 正樹
(2009/10/02)

食道癌において化学療法がEMTを誘導する, ポスター

第68回日本癌学会学術総会, 横浜.

47. 西田尚弘、三森功士、横堀武彦、古後龍之介、秋吉清百合、石丸神矢、岩槻政晃、石川健二、
主藤朝也、田中文明、柴田浩平、森 正樹 (2009/11/26)

会食道癌におけるEMT制御遺伝子FOXC2発現の臨床病理学的意義, ワークショップ

第20回日本消化器癌発生学会, 広島.

48. 古後龍之介、横堀武彦、三森功士、田中文明、小宗静男、森 正樹 (2009/11/26)

会食道癌におけるFBXO31発現の臨床的意義について, ワークショップ

第20回日本消化器癌発生学会, 広島.

49. 横堀武彦、三森功士、岩槻政晃、田中文明、井上 裕、桑野博行、森 正樹 (2009/11/27)

p53に発現制御されるFBXW7の胃癌における発現意, ワークショップ

第20回日本消化器癌発生学会, 広島.

50. 石丸神矢、三森功士、森 正樹 (2009/11/27)

大腸癌ゲノムにおけるmicroRNAcluster領域の変動とその臨床病理学的意義, ミニシンポジウム

第20回日本消化器癌発生学会, 広島.

51. 田中文明、秋吉清百合、三森功士、森 正樹 (2010/07/04)

生体腎移植後20年目に発症した乳癌の一例, 示説討論

第17回日本乳癌学会, 東京.

52. Takehiko Yokobori, Koshi Mimori, Masaaki Iwatsuki, Fumiaki Tanaka, Yutaka Inoue,
Hiroyuki Kuwano, Masaki Mori (2010/07/24)

Clinical significance of FBXW7 expression in gastric cancer, モーニングセッション

第18回日本がん転移学会学術集会総会, 旭川.

53. K.Mimori, K.Yamamoto, T.Sato, K.Yamada, M.Watanabe, M.Kusunoki, Y.Moriya, S.Kudo, H.Mochizuki,
K.Sugihara, M.Mori (2010/03/06)

Identification of the Target Gene Enhanced by Wnt/TCF Binding to the Common Predisposition SNP Rs6983267
at Chromosome 8q24 in Colorectal Cancer Cases, parallel session

63th The Society of Surgical Oncology, St.Louis, MO

54. T.Yokobori, K.Mimori, F.Tanaka, K.Shibata, T.Sudo, S.Ishimaru, S.Akiyoshi, N.Nishida, R.Kogo, H.Kuwano, M.Mori (2010/03/06)
clinical significance of miR-125 expression in colorectal cancer patients, poster
63th The Society of Surgical Oncology St.Louis, MO
55. S.Ishimaru, K.Mimori, K.Shibata, T.Sudo, T.Yokobori, N.Nishida, S.Akiyoshi, R.Kogo, T.Sato, H.Toh, K.Sugihara, M.Mori (2010/03/06)
The Clinicopathological Significance of Genomic Aberrations of MicroRNA Locus
in Colorectal Cancer Patients, poster
63th The Society of Surgical Oncology St.Louis, MO
56. T.Sudo, K.Mimori, T.Yokobori, M.Iwatsuki, F.Tanaka, M.Mori (2010/03/07)
FN1 is an Independent Prognostic Marker and a Susceptible Indicator of Chemotherapy
in Esophageal Cancer, parallel session
63th The Society of Surgical Oncology, St.Louis, MO
57. 主藤朝也、永原 央、張 翔、横堀武彦、石丸神矢、西田尚弘、古後龍之介、秋吉清百合、田中文明、柴田浩平、森 正樹 (2010/03/12)
大腸癌におけるEGFR突然変異とGefitinib感受性についての検討, 口演
第43回制癌剤適応研究会, 仙台.
58. 田中文明、石川健二、主藤朝也、三森功士、柴田浩平、森 正樹 (2010/04/08)
癌幹細胞を標的とした癌治療開発: 癌ワクチン治療への応用, ワークショップ
第110回日本外科学会定期学術集会, 名古屋
59. 三森功士、高角康志、井上 裕、佐藤哲也、藤 博幸、島田安博、森谷宜浩、杉原健一、森 正樹 (2010/04/08)
大腸癌細胞のゲノムCGHクラスター解析および発現アレイpathway解析による
5FU適応症例の決定, ワークショップ
第110回日本外科学会定期学術集会, 名古屋
60. 石川健二、三森功士、深川剛生、岩槻政晃、田中文明、笹子三津留、森 正樹 (2010/04/08)
胃癌腹膜播種を制御する骨髄中新規microRNA-遺伝子pathwayの臨床的意義, 一般口演
第110回日本外科学会定期学術集会, 名古屋
61. 岩槻政晃、高角康志、三森功士、主藤朝也、田中文明、柴田浩平、馬場秀夫、森 正樹 (2010/04/08)
大腸癌細胞特異的なゲノムコピー数変異と遺伝子発現の相関の検討, 一般口演
第110回日本外科学会定期学術集会, 名古屋
62. 西田尚弘、三森功士、横堀武彦、岩槻政晃、田中文明、柴田浩平、石井秀始、森 正樹 (2010/04/08)

- 胃癌におけるmicroRNA miR-125a-HER2/neu pathway発現の臨床病理学的意義, 一般口演
第110回日本外科学会定期学術集会, 名古屋
63. 柴田浩平、横堀武彦、三森功士、秋吉清百合、西田尚弘、岩槻政晃、石丸神矢、石川健二、主藤朝也、
田中文明、森 正樹、北野正剛 (2010/04/09)
肝細胞癌患者の背景肝組織におけるFBXW7の発現低下は予後不良を反映する, シンポジウム
第110回日本外科学会定期学術集会, 名古屋
64. 横堀武彦、三森功士、深川剛生、石丸神矢、岩槻政晃、笹子三津留、桑野博行、森 正樹 (2010/04/09)
高感度DNAチップアレイによる胃癌腹膜播種を制御する骨髄中遺伝子の同定, ワークショップ
第110回日本外科学会定期学術集会, 名古屋
65. 石丸神矢、三森功士、石川健二、主藤朝也、柴田浩平、田中文明、佐藤哲也、藤 博幸、
杉原健一、森 正樹 (2010/04/09)
大腸癌細胞における全てのmicroRNAゲノム クライスターの臨床的意義と
予後予測因子としての意義, 一般口演
第110回日本外科学会定期学術集会, 名古屋
66. 秋吉清百合、三森功士、太田大介、横堀武彦、田中文明、片岡明美、大野真司、
前原喜彦、森 正樹 (2010/04/09)
新たな乳癌転移再発予測因子としてのマイクロRNA発現解析の臨床病理学的意義, パネルディスカッション
第110回日本外科学会定期学術集会, 名古屋
67. 主藤朝也、三森功士、石川健二、田中文明、柴田浩平、森 正樹 (2010/04/10)
補助化学療法抵抗性食道癌細胞における耐性能獲得機構の解明とその克服にむけて, パネルディスカッション
第110回日本外科学会定期学術集会, 名古屋
68. Masaaki Iwatsuki, Koshi Mimori, Hideo Baba, Masaki Mori (2010/04/17)
Analysis of the cancer-specific correlation between genomic copy number aberration and gene expression
in colorectal cancer, poster
101st American Association of Cancer Research Annual Meeting 2010, Washington D.C.
69. 柴田浩平、主藤朝也、石川健二、三森功士、田中文明、北野正剛 (2010/05/26)
進行膵癌に対して、術前放射線化学療法後に根治切除を行った2例, ポスター
第22回日本肝胆膵外科学会学術集会, 仙台
70. 田中文明、石川健二、主藤朝也、三森功士、柴田浩平、森 正樹 (2010/02/20)
樹状細胞と癌抗原を用いた進行癌に対する癌ワクチン治療~これまでとこれから~, シンポジウム
第7回日本免疫治療学会, 東京
71. 田中文明、古後龍之介、主藤朝也、三森功士、柴田浩平、森 正樹 (2010/05/21)

固形癌に対する樹状細胞をも知多癌特異的免疫治療の現状と今後の工夫, シンポジウム
第31回癌免疫外科研究会, 大阪.

老化制御学分野

Division of Molecular and Clinical Gerontology

当分野では老化に関わる疾患、とりわけ心血管病の発症と老化の関係について研究を行っている。近年、老化に関する種々の遺伝子が発見され、ヒト老化の過程における分子シグナルが注目されている。当分野では生体防御機構の観点から老化研究を行っており、以下のような研究を推進している。①老化の過程と動脈硬化の進展はお互いが相乗的に作用していると考えられているが、詳細な分子制御機構は不明である。特に、最近注目されている酸化ストレスと老化シグナルに着目し、動脈硬化の進展にかかわる炎症性サイトカインの役割について研究している。②ヒト老化の程度を生物学的年齢として評価するために、末梢血球のテロメア関連構造を解析し、種々の疾病状態における老化促進をゲノムレベルでの解析を進めている。③加齢に伴い幹細胞の分化過程においてどのような分子シグナルが影響するのか研究する。更には心筋再生治療法の開発へと発展させて行く計画である。④難治性心不全の患者に対し温熱療法の治療応用を検討している。温泉浴により末梢血管拡張と抗ストレス物質の代謝を研究し本治療法の病態生理を明らかにする。

人事面では、尾山純一助教が佐賀大学医学部循環器内科講師として平成22年8月1日付けで転出した。尚、当分野は平成23年4月より生体防御医学研究所から九州大学病院へ所属部局の変更により本年報が最後となった。上記の研究テーマは今後も継続する予定であるため、生体防御医学研究所とは共同研究という形で研究して行いたいと思います。今後ともご支援ご協力をお願いしたい。

A. 心血管疾患と老化に関する研究

a. 動脈硬化進展に対する非侵襲的評価

血管老化の研究は世界的にもまだ端緒についたばかりであり、その機序はほとんど解明されていない。老化に伴い血管が硬くなるあるいはアテローム性動脈硬化が進展することは周知のことであり、その過程には老化に伴う血管のコンプライアンスの低下や炎症性の亢進が関与していると考えられている日本人の三大死因にも挙げられる心血管疾患は一般に加齢に従い増加する。糖尿病、高血圧、高脂血症などの疾患は病状の進行に従い動脈硬化は促進し、心血管病、脳血管病、認知症などを併発する危険性が高い。また、加齢に伴い血管は老化が進み上記の疾患に罹患する割合も高くなる。非侵襲的検査にて動脈硬化の程度を評価することは生活習慣の改善や治療の評価に重要であるのみならず、各個人の老化の程度を客観的に知ることが可能となる。このため、頸動脈エコ

一、脈波伝播速度や Ankle-Brachial index を非侵襲的に検査し、血液中の炎症性パラメータ、各種サイトカイン、血糖値、脂質値などの関係を明らかにしている。非侵襲的な全身の動脈硬化の評価法の開発を目指すとともに、その成因における老化の分子メカニズムとして炎症性サイトカインに着目して解析を進めている。

b. 不全心における Toll-like receptor (TLR) 4 の役割

心筋梗塞及び心不全患者において血中及び心筋中の炎症性サイトカイン濃度が上昇していることが報告され、これらのサイトカインは自身が心筋収縮抑制作用を持ち、さらに誘導性一酸化窒素またはパーオキシナイトライトを産生し心筋収縮力を低下させることが明らかにされてきたがその機序については依然不明であった。共同研究者である Harvard Univ. Ralph Kelly 準教授らは梗塞心や不全心においてグラム陰性菌菌体成分リポポリサッカライド (LPS) の受容体である TLR が正常心に比較し過剰に発現している事を報告している。この受容体は単にグラム陰性菌感染時における宿主側の免疫応答を司るだけではなく、壊死心筋を直接認識する Pattern Recognition Receptor (PRR) としての役割が示唆されている。現在 TLR-4 欠損マウスを用いて実験的心筋梗塞モデルを作成し、通常マウスと比較し炎症免疫細胞の浸潤が減弱し最終的に梗塞サイズが減少する事を報告した。現在、そのシグナル伝達において下流にある転写因子 NF- κ B 及び AP-1 の転写活性、さらにはさらなる下流にあるこれらの炎症性サイトカイン及びケモカインの発現の差異について検討中である。

B. 老化の機序に関する分子遺伝学的研究

a. ヒト末梢血白血球のテロメア長とサブテロメア領域のメチル化の解析による老化促進の評価

通常ヒト正常体細胞の分裂回数は有限であり、ある一定期間増殖後、細胞老化とよばれる分裂停止状態となる。その寿命は培養細胞のドナーの年齢に相関すること、また、早老症候群患者より得られた細胞の寿命は有意に短いことも報告されている。そこで老化研究を「細胞レベルの老化が個体老化の一部の形質、特に病的な形質を担う」という仮説に基づいて研究を進め、ヒト末梢血白血球のテロメア長とその分布の解析を行ってきた。パーキンソン病、サルコイドーシス、アルツハイマー病においてテロメア長変化とサブテロメア領域のメチル化変容の促進が見られることを報告し、従来テロメア長との関連が強く示唆されてきた動脈硬化性疾患のみにとどまらず、広く疾患のジャンルを超えて、テロメアとサブテロメア領域の構造変化が疾患によるゲノム老化性変化のバロメーターであることを確認した。さらに、同方法を用い、慢性疾患入院患者において、

身体活動能力の低下、ならびに女性では、貧血の程度、血清アルブミンや血清グロブリンの濃度などの臨床検査値が、また男性では、全身の筋肉量が、上記のテロメア関連パラメータの老化性変化と並行することを見いだし、ゲノム老化と身体能力や臨床検査値との関連を明らかにした。これらの結果を踏まえて、種々の病的環境に対応する外的要因による老化促進度の評価のために、*in vitro* で、短期間内に老化促進を再現して、細胞老化を比較的短期間に試験管内でテロメアの変容として捉えうる系が必要である。我々は、酸化的条件を老化促進因子として実験を進めている。すなわち、ヒトの体内で高酸素環境にあつて動脈硬化性病変の初期変化の場となる血管内皮細胞を、過酸化水素を含む培地で培養し、テロメアおよびテロメア関連の種々の因子の変化を解析し、捉えられる一連の細胞内変化を抑制するような、アンチエイジング効果を示す抗動脈硬化薬の開発に役立てたいと考えている。

C. 心筋分化を増加させることによる心筋修復の新たな治療法の開発

幹細胞・前駆細胞の心筋への分化の詳細なメカニズムを同定し、その知見を現在の臨床戦略に活用することである。

a. 心筋分化の分子生物学的メカニズム

in vitro データに基づき、我々は種々の因子が動物モデルにおいて心筋分化を増加させるかどうか確かめている。成人幹細胞・前駆細胞をそれらの因子であらかじめ刺激しておいて細胞療法に応用する計画である。

b. 小児の血液および臍帯血由来の幹細胞・前駆細胞の特徴を明らかにする

小児由来の細胞の特徴、遺伝子発現、治療効果を調べている。心筋再生能は動物モデルにおいて臍帯血、心筋幹細胞、成人 EPC、骨髄細胞と比較する。小児由来幹細胞は遺伝子異常による疾患における細胞移植、幹細胞・前駆細胞の機能低下症例に適している可能性がある。

D. 心血管病に対する温熱療法の有効性

慢性心不全患者における温熱療法は既にその有効性が報告されている。本疾患の温浴療法は末梢血管の拡張し心臓の負担を取る以外に、種々のサイトカインの軽減効果を報告している。現在、慢性疾患治療部との共同研究で温泉浴における微小循環反応、熱蛋白分子の生理的意義について研究中である。本治療法の有効性が科学的に証明されれば、心臓病以外の他の慢性疾患などに広く適応拡大されることが期待される。特に、薬物投

与量の減少は医療経済的観点からも大きな期待が寄せられている。また、別府市は温泉湧出量と温泉の種類が本邦で最大である利点を生かし、温泉の活用が健康増進にどのように作用することが出来るのか疫学的視点から研究開発を企画中である。

業績目録

原著論文

1. Koyanagi M, Iwasaki M, Rupp S, Tedesco FS, Yoon CH, Boeckel JN, Trauth J, Schütz C, Ohtani K, Goetz R, Iekushi K, Bushoven P, Momma S, Mummery C, Passier R, Henschler R, Akintuerk H, Schranz D, Urbich C, Galvez BG, Cossu G, Zeiher AM, Dimmeler S. 2010
Sox2 transduction enhances cardiovascular repair capacity of blood-derived mesoangioblasts. *Circ Res* 106:1290-1302.
2. Yoon CH, Koyanagi M, Iekushi K, Seeger F, Urbich C, Zeiher AM, Dimmeler S. 2010 Mechanism of improved cardiac function after bone marrow mononuclear cell therapy: role of cardiovascular lineage commitment. *Circulation* 121(18):2001-11.
3. Chavakis E, Koyanagi M, Dimmeler S. 2010
Enhancing the outcome of cell therapy for cardiac repair: progress from bench to bedside and back. *Circulation*. 121, 325-335.
4. Mizutani H, Okamoto R, Moriki N, Konishi K, Taniguchi M, Fujita S, Dohi K, Onishi K, Suzuki N, Satoh S, Makino S, Itoh T, Hartshorne DJ and Ito M. 2010 Overexpression of Myosin Phosphatase Reduces Ca²⁺ Sensitivity of Contraction and Impairs Cardiac Function. *Circ J*. 74, 120-128.
5. Oyama J-I, Maeda T, Kouzuma K, Ochiai R, Tokimitsu I, Higuchi Y, Sugano M, Makino N. 2010
Green Tea Catechins Improve Human Forearm Endothelial Dysfunction and Have Antiatherosclerotic Effects in Smokers. *Circ J*. 74, 578-588.
6. Oyama J-I, Satoh S, Suematsu N, Kadokami T, Maeda T, Sugano M, Makino N. 2010
Scavenging free radicals improves endothelial dysfunction in human coronary arteries in vivo. *Heart Vessels*. 25, 379-385.
7. Maeda T, Oyama J-I, Higuchi Y, Arima T, Mimori K, Makino N. 2010
The correlation between the telomeric parameters and the clinical laboratory data in the patients with brain infarct and metabolic disorders. *J Nutr Health Aging*. 14, 793-797.
8. Makino N, Sasaki M, Maeda T, Mimori K. 2010
Telomere biology in cardiovascular disease - role of insulin sensitivity in diabetic hearts. *Exp Clin Cardiol*. 15, e128-e133.

9. Maeda T, Oyama J-I, Higuchi Y, Nishiyama Y, Kudo Y, Yamori T, Nakazono T, Arima T, Mimori K, Makino N. 2010
The physical ability of Japanese female elderly with cerebrovascular disease correlates to the telomere length and subtelomeric methylation status in their peripheral blood leukocytes. *Gerontology*. 57, 137-143.
10. Salahshourifar I, Karimi H, Tavakolzadeh T, Beheshti Z, Maeda T, Aviv H and Gourabi H. 2010
Constitutional telomeric dysfunction in an azoospermic male with extensive telomeric association. *Am J Med Genet*. 152A, 2413-2416.
11. Maeda T, Oyama J-I, Sasaki M, Arima T, Makino N. 2010
The correlation between the clinical laboratory data and the telomere length in peripheral blood leukocytes of Japanese female patients with hypertension. *J Nutr, Health Aging*. 14, 793-797.
12. 前田豊樹, 牧野直樹. 2010
高血圧患者におけるアムロジピン錠「EMEC」の臨床的検討 *Prog Med*. 30, 3143-3152.
13. 前田豊樹, 牧野直樹. 2010
女性高血圧患者における血液検査値と末梢血テロメア長の相関について *日本老年医学雑誌*. 47, 573-577.
14. Oyama J-I, Maeda T, Sasaki M, Kozuma K, Ochiai R, Tokimitsu I, Taguchi S, Higuchi Y, Makino N. 2010
Green tea catechins improve human forearm vascular function and have potent anti-inflammatory and anti-apoptotic effects in smokers. *Intern Med*. 49, 2553-2559.
15. 前田豊樹, 小柳雅孔, 尾山純一, 樋口義洋, 牧野直樹. 2011
種々の臨床検査値と末梢血白血球テロメア関連パラメータとの連関の解析 *適応医学* 14, 50-59.
16. Maeda T, Oyama J-I, Koyanagi M, Higuchi Y, Sasaki M, Mimori K, Arima T, Makino N. 2011
The correlation between clinical laboratory data and telomeric status of male patients with metabolic disorders and no clinical history of vascular events. *Aging Male*. 14, 21-26.
17. Boon RA, Urbich C, Fischer A, Fontijn RD, Seeger FH, Koyanagi M, Horrevoets AJ, Dimmeler S. 2011
Kruppel-like factor 2 improves neovascularization capacity of aged proangiogenic cells. *Eur Heart J*. 32:371-7.
18. Makino N, Maeda T, Oyama J-I, Sasaki M, Higuchi Y, Mimori K, Shimizu T. (in press)
Antioxidant Therapy Attenuates Myocardial Telomerase Activity Reduction in Superoxide Dismutase-Deficient Mice. *J Mol Cell Cardiol*

19. Maeda T, Oyama J-I, Sasaki M, Nishiyama Y, Kudo Y, Yamori T, Nakazono T, Arima T and Makino N. (in press)
The physical ability of elderly female Japanese patients with cerebrovascular disease correlates with the telomere length in their peripheral blood leukocytes. Aging Clin Exp Res.
20. Boeckel JN, Guarani V, Koyanagi M, Roexe T, Lengeling A, Schermuly RT, Gellert P, Braun T, Zeiher A, Dimmeler S. (in press)
Jumonji domain-containing protein 6 (Jmjd6) is required for angiogenic sprouting and regulates splicing of VEGF-receptor 1. Proc Natl Acad Sci USA.
21. Iwasaki M*, Koyanagi M*, Kossmann H*, Monsefi N, Rupp S, Trauth J, Paulus P, Goetz R, Momma S, Tjwa M, Ohtani K, Henschler R, Schranz D, Cossu G, Zacharowski K, Martens S, Zeiher AM, Dimmeler S. (in press)
Hepatocyte growth factor mobilizes non-bone marrow-derived circulating mesoangioblasts. Eur Heart J. *equally contributed
22. Schröder K, Schütz S, Schlöffel I, Bätz S, Takac I, Michaelis-Popp UR, Koyanagi M, Brandes RP (in press)
Hepatocyte growth factor induces the mobilization of endothelial progenitor cells by activating Nox2. Antioxidants & Redox Signaling

学会発表

1. 樋口義洋、牧野直樹 (2010, 3/5-3/7)
Whole body hyperthermia improves cardiac function and survival without affecting inflammation in TNF- α induced cardiomyopathy.
第 74 回日本循環器学会総会・学術集会, 京都.
2. 牧野直樹 (2010, 3/5-3/7)
EUK-8, a Superoxide Dismutase and Catalase Mimetic, Reduces Cardiac Oxidative Stress and Increases Telomerase Activity in MnSOD-Deficient Mice.
第 74 回日本循環器学会総会・学術集会, 京都.
3. 尾山純一、牧野直樹 (2010, 3/5-3/7)
Green Tea Catechins Improve Human Forearm Endothelial Dysfunction and Have the Anti-atherosclerotic Effects in Smokers.
第 74 回日本循環器学会総会・学術集会, 京都.
4. 小柳雅孔 (2010, 3/5-3/7)
Wnt5a Increased Histone Lysine Demethylases and Induces Epigenetic Remodelling at Troponin T

Promoter in Adult Progenitor Cells.

第 74 回日本循環器学会総会・学術集会, 京都.

5. 小柳雅孔 (2010, 3/5-3/7)

Sox2 Transduction Induces Pluripotency and Enhances Cardiovascular Repair Capacity of Blood-derived Mesoangioblasts.

第 74 回日本循環器学会総会・学術集会, 京都.

6. 前田豊樹、牧野直樹 (2010, 3/13)

女性高血圧患者における各種臨床検査値と末梢血白血球テロメア長の相関の検討

第 20 回日本老年医学会九州地方会, 熊本.

7. 前田豊樹、尾山純一、樋口義洋、牧野直樹 (2010, 4/9-11)

高血圧治療中女性患者における各臨床検査値と末梢血白血球テロメア長の相関の検討

第 107 回日本内科学会総会, 東京.

8. 前田豊樹、牧野直樹 (2010, 6/24-26)

療養病床における女性脳卒中入院患者の身体機能と末梢血白血球テロメア長関連パラメータの相関について

第 52 回日本老年医学会学術集会, 神戸.