

領域略称名：がん微小環境  
領域番号：3203

平成24年度科学研究費補助金「新学術領域研究  
(研究領域提案型)」に係る研究経過等の報告書

「がん微小環境ネットワークの統合的研究」

(領域設定期間)  
平成22年～平成26年

平成24年6月

領域代表者 東京大学・大学院医学系研究科・教授・宮園 浩平

## 目次

|                                  |    |
|----------------------------------|----|
| 研究領域の目的及び概要                      | 3  |
| 研究の進展状況                          | 4  |
| 研究を推進する上での問題点と今後の対応策             | 5  |
| 主な研究成果（発明及び特許を含む）                | 5  |
| 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等） |    |
| （1）主な論文等一覧                       | 11 |
| （2）ホームページ                        | 19 |
| （3）公開発表等                         | 19 |
| （4）国民との科学・技術対話                   | 25 |
| 研究組織と各研究項目の連携状況                  | 26 |
| 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）   | 28 |
| 今後の研究領域の推進方策                     | 30 |
| 総括班評価者による評価の状況                   | 30 |

## 研究領域の目的及び概要

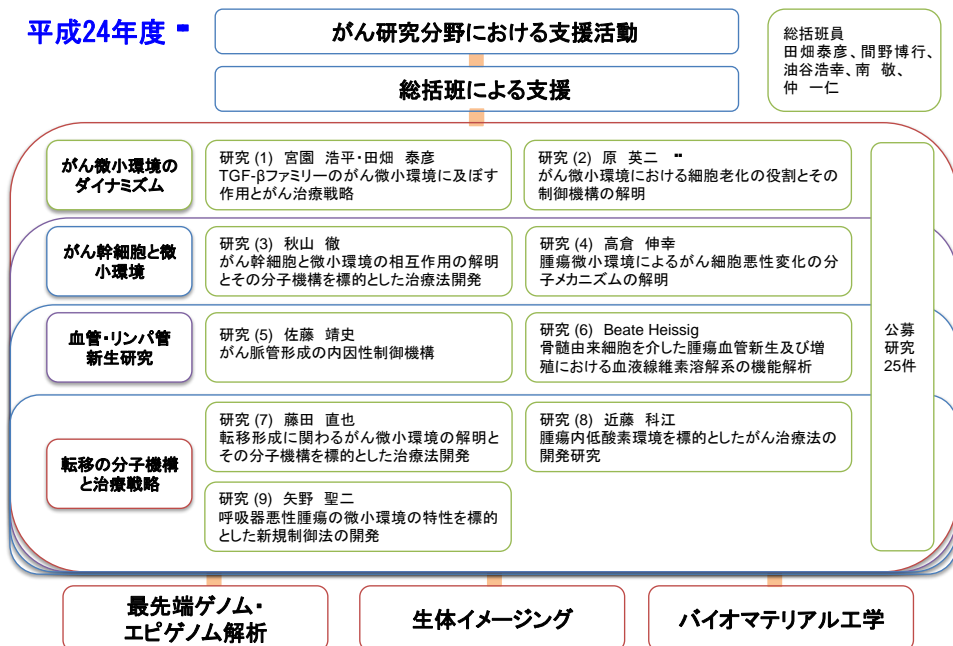
研究領域名 がん微小環境ネットワークの統合的研究  
 研究期間 平成22年度～26年度  
 領域代表者 東京大学大学院医学系研究科・教授 宮園 浩平

### 補助金交付額（直接経費）

|       | 総括班       | 計画研究        | 公募研究       | 合計          |
|-------|-----------|-------------|------------|-------------|
| 平成22年 | 2,500,000 | 246,200,000 | 0          | 248,700,000 |
| 平成23年 | 2,400,000 | 226,100,000 | 90,700,000 | 319,200,000 |
| 平成24年 | 2,400,000 | 218,200,000 | 90,400,000 | 311,000,000 |

本研究領域の目的：がん細胞の増殖にはこれを取りまく微小環境が極めて重要であることが指摘されて来た。がんの間質は線維芽細胞をはじめ、炎症細胞、免疫担当細胞、血管、リンパ管に加えて結合組織が存在して特徴的な微小環境を構築している。「がんには個性がある」と言われるように、がんをとりまく微小環境もきわめて多様である。がんの増殖・浸潤・転移のしやすさは、がん細胞自体のもつ特性のみならず、がん細胞と微小環境との相互関係が深く関わっている。しかしがん微小環境の重要性が注目されているにもかかわらず、これを多角的かつ統合的にアプローチしようという試みはなされてこなかった。がん微小環境に関する研究には多様なバックグラウンドを持った研究者が結集することがきわめて重要である。こうした研究者が密接な連携のもとに研究を行うことによって新たな展開が生まれ、学術的にも飛躍的な発展が望まれると期待されることから本領域の設定を提案するに至った。

本研究領域の概要：本研究領域では、がん微小環境のダイナミズム、がん幹細胞と微小環境、血管・リンパ管新生研究の新展開、転移の分子機構と治療戦略の4つの分野に焦点を当てて研究を行う。本研究領域では腫瘍生物学・分子生物学の研究者に加えて、薬学、臨床医学、生体イメージング、ゲノム科学、生体材料学など、様々なバックグラウンドを持った専門家が集まった。平成23年度以降は公募研究者を含めて有機的な連携を計りながら、領域全体でこの分野の研究を飛躍的に発展させる。



## 研究の進展状況

### 総括班

総括班は、領域の研究の推進に必要な国内外の情報の収集を行い、研究者間の連携を強化する役割を担うことを目的として活動を行った。毎年、総括班会議、公開シンポジウムなどを開催し、領域内の密接な交流を図っているが、領域は全体として順調に研究が進展していると考えられる。

#### 1) がん微小環境のダイナミズム

宮園浩平はTGF- $\beta$ やBMPなどのTGF- $\beta$ ファミリーの因子や下流因子のがん微小環境に対する作用を多角的な角度から分子レベルで明らかにし、がんの浸潤・転移の分子機構の解明と新たな治療法の開発のための基礎的な知見を得ることを目指して研究を進めている。南 敬（平成22年度）は血管内皮細胞を用い、がん微小環境下で生じうる刺激前後での活性化機構、特に重要転写因子とヒストンプロファイルをゲノムワイドに解析した。原 英二（平成23年度）は細胞老化に伴うSASPの誘導機構解明を試み、DNA損傷応答によるG9a及びGLPの分解が主な原因であることを見出した。

#### 2) がん幹細胞と微小環境

秋山 徹は神経膠芽腫および大腸がんの幹細胞にRNAiライブラリーを導入することにより同定した造腫瘍性に重要な遺伝子について研究を行った。高倉伸幸は生理的な血管成熟化因子アペリンや、がん幹細胞のニッチとなりうる筋線維芽細胞の働き、内皮細胞の接着に必須の役割を果たすVE-cadherinのmicroRNAによる制御について研究を行った。

#### 3) 血管・リンパ管新生研究の新展開

佐藤靖史はバズヒビン（VSH）ファミリーに関し、VASH1では内皮細胞の $\alpha$ チューブリン脱チロシン化を介した作用機序、VASH2では血管新生促進とともに、癌細胞に対するオートクリン作用について研究を行った。Beate Heissigは血液線維素溶解系因子プラスミンの阻害剤が、骨髄由来細胞の増殖と動員を障害し、白血病・リンパ腫等の一部のがん増殖を有意に抑制することを明らかにした。

#### 4) 転移の分子機構と治療戦略

藤田直也は新規がん転移促進分子Merm1の同定に成功し、その転移促進機構の解明に成功するなど、順調に研究を進めている。近藤科江は腫瘍内微小環境での主要な因子間のクロストークをモニターする系の構築をほぼ完成した。また、転移モデルにおける網羅的解析により、治療標的因子の検索を順調に進めている。矢野聖二はEGF受容体変異肺癌および胸膜中皮腫において微小環境の線維芽細胞が腫瘍進展や分子標的薬感受性を制御していることを明らかにし、研究はおおむね順調に進んでいる。

### 公募研究

本領域は4つの項目が有機的に連携して研究を進めることを目的としたことから公募研究は4つの項目に分けずに公募を行った。公募研究は当初10件を採択予定であったが、公募申請件数が極めて多かったことから、予算が増額され25件が採択された。平成23年度に総括班会議を行い、平成24年度の総括班会議（平成24年7月5～6日開催予定）では公募班員全員が進捗状況を発表する予定である。

## 研究を推進する上での問題点と今後の対応策

本研究領域の計画研究代表者である南 敬（東京大学）が最先端次世代研究開発支援プログラムに採択されたことに伴い、平成23年度より原英二（がん研究会）が代わって計画班員となった。

佐藤靖史（東北大学：計画班員）らは東日本大震災で研究室は壊滅的ダメージを受け、ほぼ半年間研究がストップしたが、現在は復旧し、その後研究は順調に進行している。

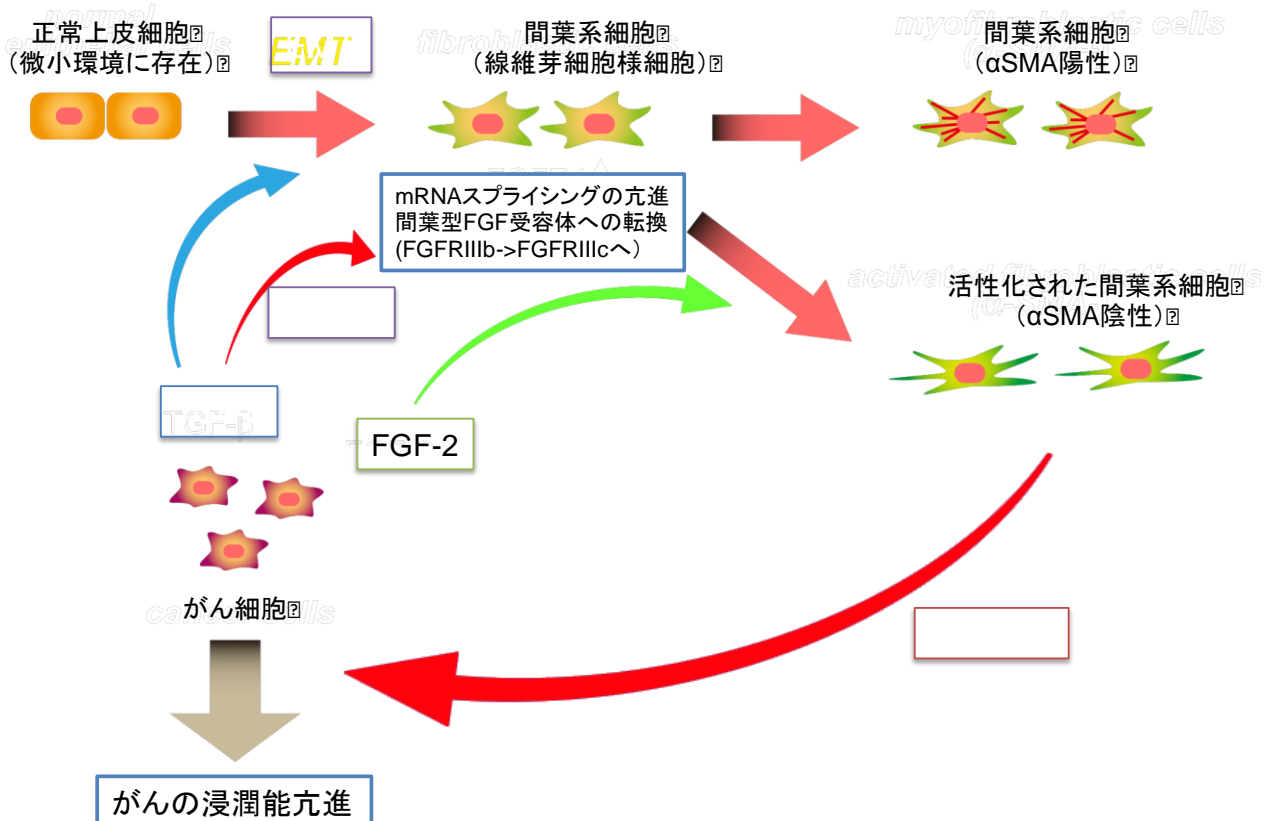
## 主な研究成果

### 1) がん微小環境のダイナミズム

（宮園 浩平：TGF- $\beta$ ファミリーのがん微小環境に及ぼす作用とがん治療戦略）

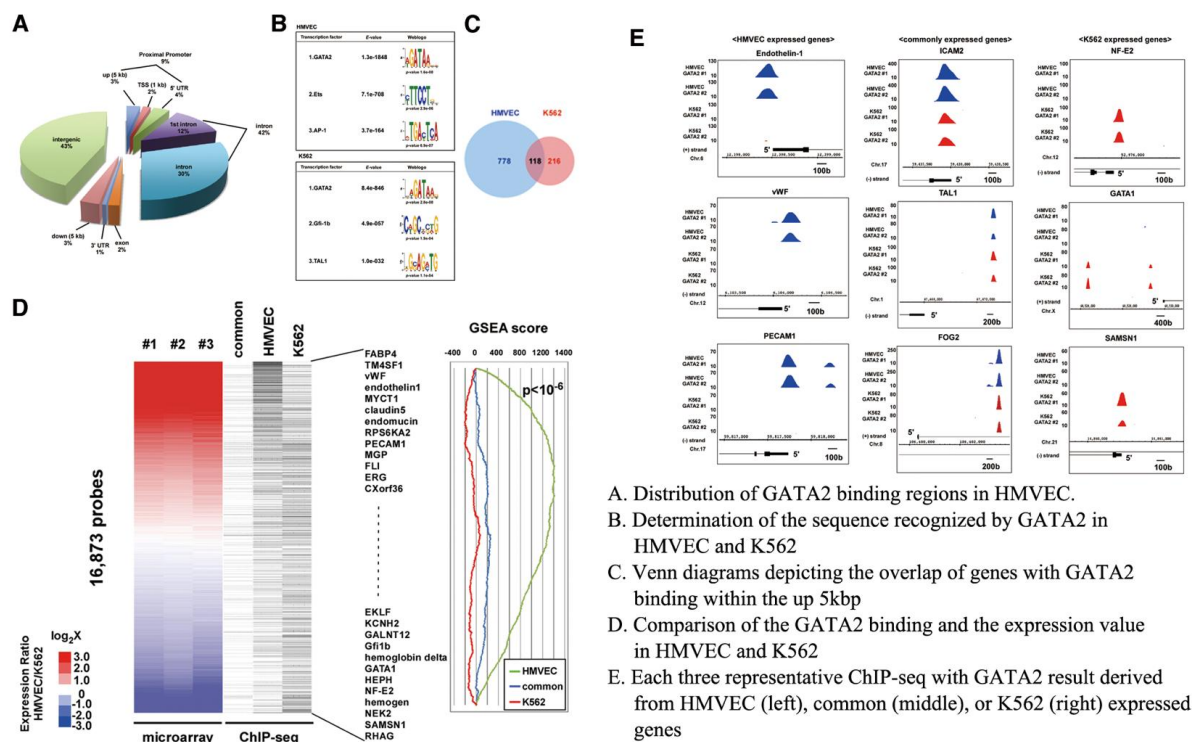
TGF- $\beta$ -SmadシグナルはEMTを制御する。宮園らはがん細胞由来のTGF- $\beta$ が正常上皮細胞に作用するとEMTが起こるが、がん細胞がTGF- $\beta$ とFGF-2を産生すると、正常上皮細胞が活性化された間葉系細胞となることを示した。活性化された間葉系細胞はMMPなどを産生することでがん細胞の浸潤能を亢進させることから、がん細胞と微小環境の正常上皮細胞が相互に作用し合ってがんの悪性化に寄与することを明らかにした。また、TGF- $\beta$ は転写因子 $\delta$ EF1やSIP1を誘導し、mRNAのsplicingを制御するタンパク質ESRPの発現を減少させることでFGF-2に対する間葉系細胞の反応性を亢進させることを示し、さらにESRPの発現低下は乳がんの悪性度の上昇と関連することを明らかにした。またBMP-9が血管内皮細胞の増殖を促進し、腫瘍血管新生に密接に関わることを示した。

田畑泰彦ら（研究分担者）は、人生体吸収性ハイドロゲルを利用することで、細胞増殖因子や細胞分化因子などの複数の因子を徐放化することができた。また、徐放化によりそれらの因子のin vivoでの生物活性の相乗効果が認められた。



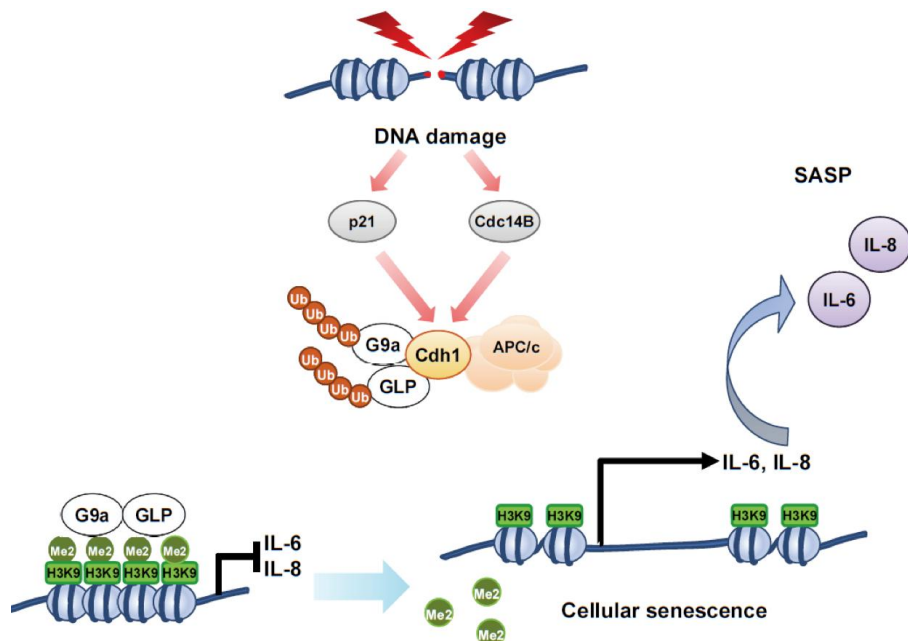
(南敬:腫瘍微小環境における血管細胞、がん細胞の相互遺伝子発現制御システム解明)

南らは、がん微小環境を構成する微小血管内皮細胞に発現する転写因子 GATA2 に着目し、全ゲノム発現アレイと GATA2-ChIP-seq を用い、微小血管内皮細胞で GATA2 が存在している意義付けを調査した結果、GATA2 は内皮としての機能維持に重要な遺伝子(内皮特異的因子)のほとんどの制御領域に結合していること、実際に GATA2 が結合することでそのターゲット遺伝子において発現上昇していることを明らかにした。特に新規 GATA2 依存性の内皮特異的因子エンドムチンを見出し、これがないと増殖因子依存性の血管の遊走能、3次元管腔構造形成能に支障が生じてくることを見出した。さらに chromosome conformation capture (3C) アッセイからエンドムチンの転写開始点近傍と 139 kbp 上流の遠く離れた領域に GATA2が強く結合し、これらの領域が、エンハンサーとしてのヒストン修飾を受けて GATA2 依存的に内皮細胞特異的なクロマチン高次構造を取ることで内皮特異的にエンドムチン発現が生じることを初めて明らかにした。一方、GATA2 がないと逆に TGF- $\beta$ , snail, slug, HMGA2, SM-actinの発現上昇が生じ、一部に内皮—上皮形質転換 (EndMT) が生じることを明らかにした。



(原 英二:がん微小環境における細胞老化の役割とその制御機構の解明)

不可逆的増殖停止状態である細胞老化はがん抑制機構として働くと同時に、時間が経つと、発がん促進作用がある様々な分泌性蛋白質を発現するSASPという副作用を起こすことが明らかになってきた。このため、がん微小環境に存在する老化細胞がSASPを介して発がんを促進している可能性が考えられる。そこで、細胞老化が起こると何故SASPが起こるようになるのかを解明することを目指し、以下の研究結果を得た。(i) DNA損傷シグナルによりATMが過度に活性化されると、ユビキチンリガーゼであるAPC/C-Cdh1が活性化され、ヒストンメチル化酵素であるG9a及びGLPの蛋白分解が促進される。(ii) G9a/GLPの発現低下はユークロマチンの遺伝子発現抑制に重要なヒストン3リジン9のジメチル化(H3K9me2)レベルの低下を引き起こし、そのためにSASP因子の発現レベルが上昇する。以上の結果によりがん微小環境に存在する老化細胞がヒストンメチル化酵素の分解を介してSASPを起こすことでがんの進展を促進している可能性が示された。



## 2) がん幹細胞と微小環境

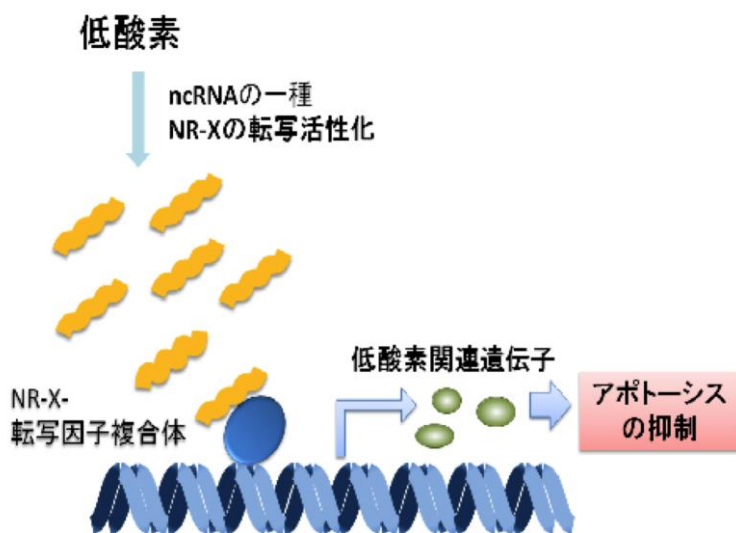
(秋山 徹：がん幹細胞と微小環境の相互作用の解明とその分子機構を標的とした治療法開発)

神経膠芽腫および大腸がんの微小環境の相互作用について以下の研究を行った。

i) 機能未知の1回膜貫通型蛋白質EN-9、EN-10（仮称）が神経膠芽腫の基質および隣接細胞との接着、運動、生存に重要な役割を果たしていることを見出した。さらに、細胞内ドメイン結合蛋白質を同定し、下流のシグナル経路の同定を進めた。

ii) APCにより活性化されるGEF分子Asefの大腸がんでの過剰発現にはNotchシグナルが関与していることを明らかにした。さらに、微小環境中の血管内皮細胞の発現するNotchリガンドがAsefの過剰発現に重要な役割を果たしていることを見出した。

iii) ncRNAの一種（NR-X）が大腸がんの造腫瘍性に必須の役割を果たしていることを明らかにした。さらに、a) NR-Xの転写は低酸素状態で亢進すること、b) NR-Xは転写因子と複合体を形成し、c) CA9, SPRY4, GPRC5Aなどの低酸素関連遺伝子の転写を促進し、d) アポトーシスを抑制していることを明らかにした。



(高倉伸幸：腫瘍微小環境によるがん細胞悪性変化の分子メカニズムの解明)

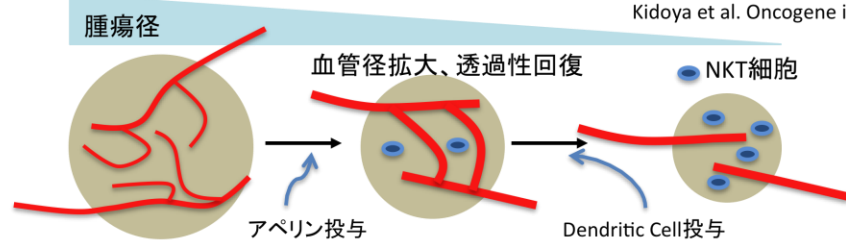
近年、腫瘍血管を正常化させることで抗がん剤の腫瘍内送達を高める治療法が考案されつつある。臨床的に用いられているのは血管新生抑制剤であり、部分的に正常化しても、多くの血管が退縮して低酸素を招き、がんの悪性化が誘導されることが懸念されている。高倉らは生理的な血管成熟化因子であるアペリンを同定し、このアペリンによる内皮細胞上の受容体APJの活性化により、腫瘍内血流の改善と薬剤透過性の正常化を誘導し、他のがん治療の効果を高めることを解明した。一方で、筋線維芽細胞を細胞壁に

配した成熟血管は、がん幹細胞のニッチとなっており、抗がん剤投与後も、この血管ニッチでがん幹細胞の細胞死が抑制されていた。よって血管制御による治療においては、最終的には成熟化した血管を含めて退縮させることが必要である。

また、高倉らは内皮細胞同士の接着による管腔維持に必須の役割を果たす VE-cadherin の蛋白翻訳を抑制する miR-125B を

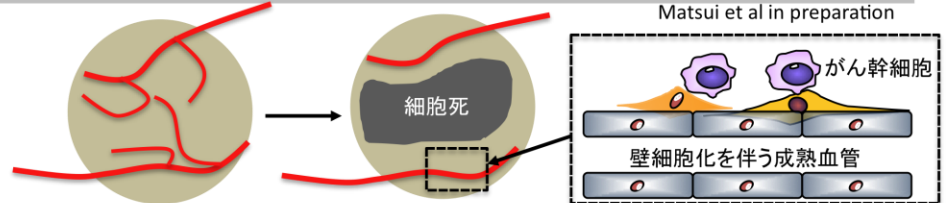
発見し、このmiRの投与により成熟血管の破綻を誘導させることに成功した。

アペリンによる血管成熟化は血管透過性を回復させ、他の併用がん治療の効果を高める



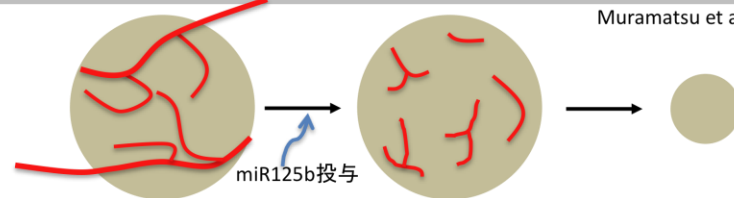
Kidoya et al. Oncogene inpress

抗がん剤投与後に残存するがん幹細胞は、腫瘍周囲の成熟血管近傍に存在する



Matsui et al in preparation

miR125bは血管内皮細胞におけるVE-cadherin蛋白翻訳を抑制し成熟血管も破綻させる



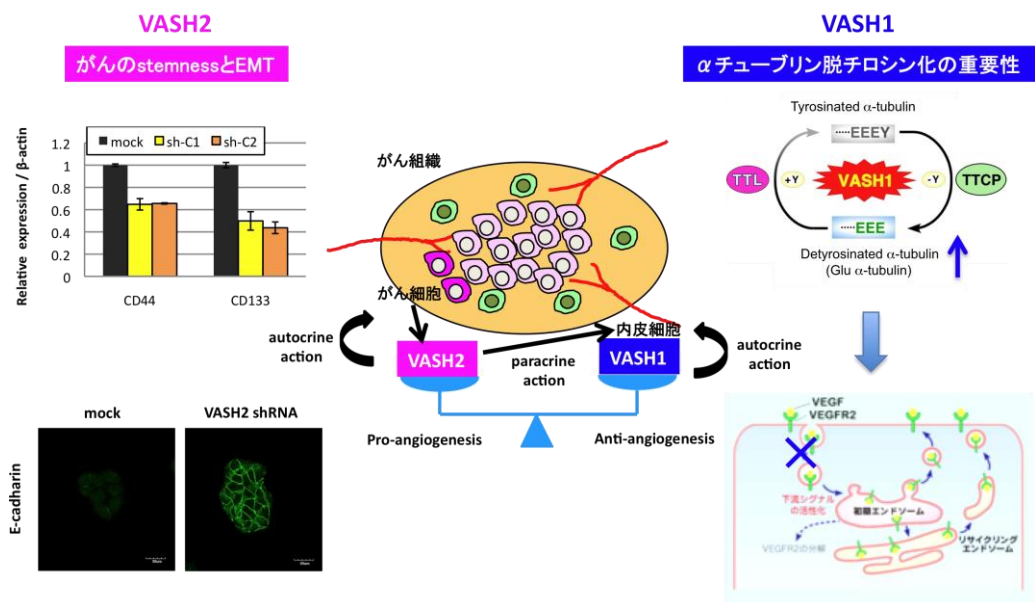
Muramatsu et al Oncogene inpress

### 3) 血管・リンパ管新生研究の新展開

(佐藤靖史：がん脈管形成の内因性制御機構)

佐藤らは、Vasohibionファミリー分子のうちVASH1は内皮細胞を障害することなく、広いスペクトルで血管新生ばかりかリンパ管新生をも抑制する活性を有しており、VASH1(-/-)マウスでは癌の発育だけでなく、遠隔転移とリンパ節転移が著増することを明らかにした。VASH1は内皮細胞のαチューブリンを脱チロシンするというユニークな作用を持っており、このことが内皮細胞の遊走を阻止するだけでなく、増殖因子受容体のinternalizationをブロックすることにより細胞内シグナル伝達を阻止するという全く新しい作用機序を明らかにしつつある。一方、VASH2は癌細胞に発現し、主に内皮細胞の遊走促進を

介して血管新生を促進するが、shRNAを安定導入してVASH2の発現をノックダウンすると、腫瘍発育と腫瘍血管新生は顕著に阻害されることを明らかにした。

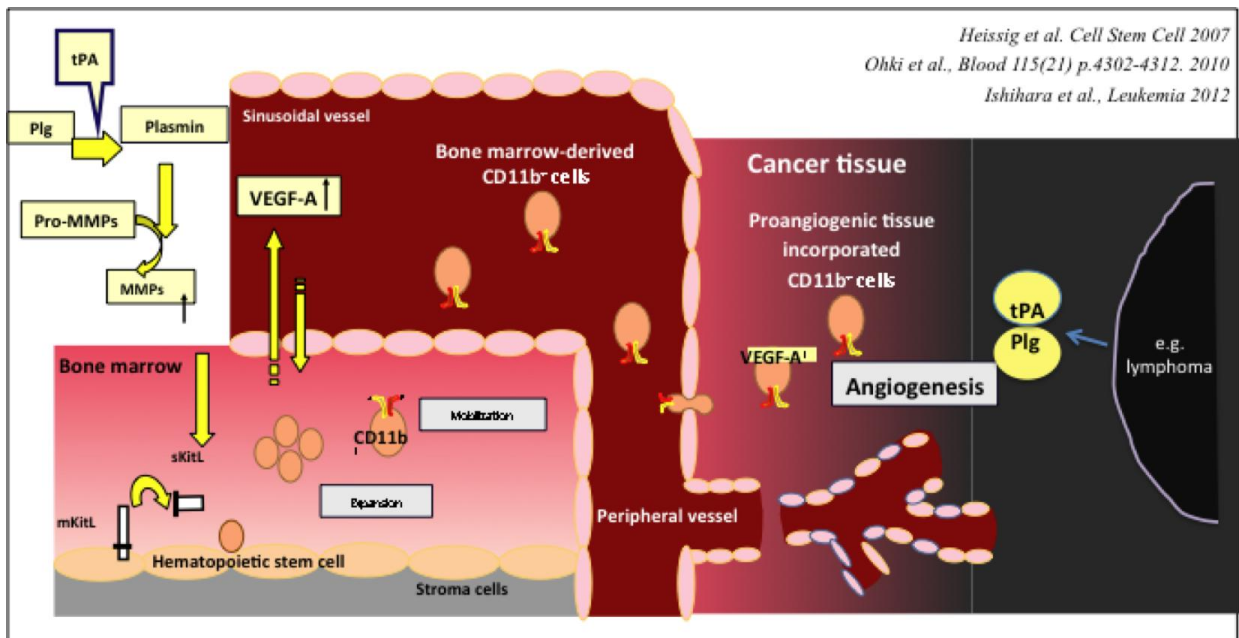




また、 $\alpha$ チューブリンを脱チロシンは癌細胞のstemnessやEMTをオートクリンの調節することを明らかにしつつある。

(Heissig, Beate : 骨髄由来細胞を介した腫瘍血管新生及び増殖における血液線維素溶解系の機能解析)

がん微小環境は細胞成分と細胞外マトリックスとで構成されており、マトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP)及びセリンプロテアーゼに代表されるプロテアーゼは、細胞外成分としてがん細胞のみならず骨髄由来細胞の各種細胞の生体内動態を制御している。Heissigらは、生体中のMMPの活性化を起点とした一部の造血因子のプロセッシングの促進と共に、分化・増殖、そして骨髄より動員される骨髄由来のCD11b陽性F4/80陽性細胞が、一部の血液腫瘍細胞周囲の微小環境中に集簇し、血管新生因子やさらなるMMPの産生を通じて、これらの腫瘍増殖に関与することを明らかにした。さらにHeissigらが神戸学院大学との共同研究で見出したプラスミン阻害剤は、各種プロテアーゼの活性化を上流より阻害し、一部の血液腫瘍の増殖を抑制することを報告した。このことは、血液線維素溶解系因子群の血液腫瘍性疾患病態における新たな機能ばかりでなく、腫瘍増殖における骨髄由来細胞の重要性を示した。

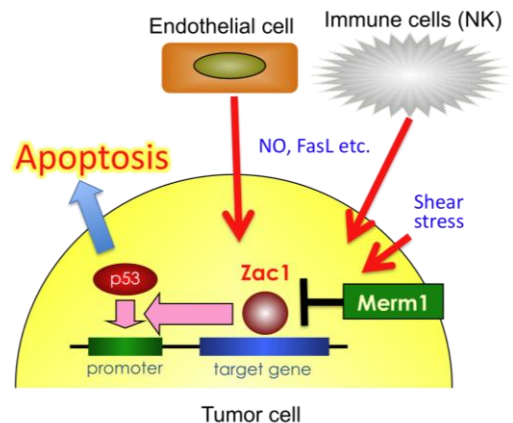
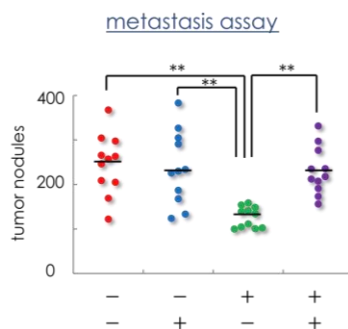


#### 4) 転移の分子機構と治療戦略

(藤田直也：転移形成に関わるがん微小環境の解明とその分子機構を標的とした治療法開発)

藤田らは、高転移細胞株より調製したcDNAライブラリーを低転移細胞に遺伝子導入し、その細胞を*in vivo*でスクリーニングすることにより、新規がん転移促進遺伝子Merm1をクローニングすることに成功した。Merm1の発現がん腫を検討した結果、浸潤・転移能の高い乳管がんやメラ

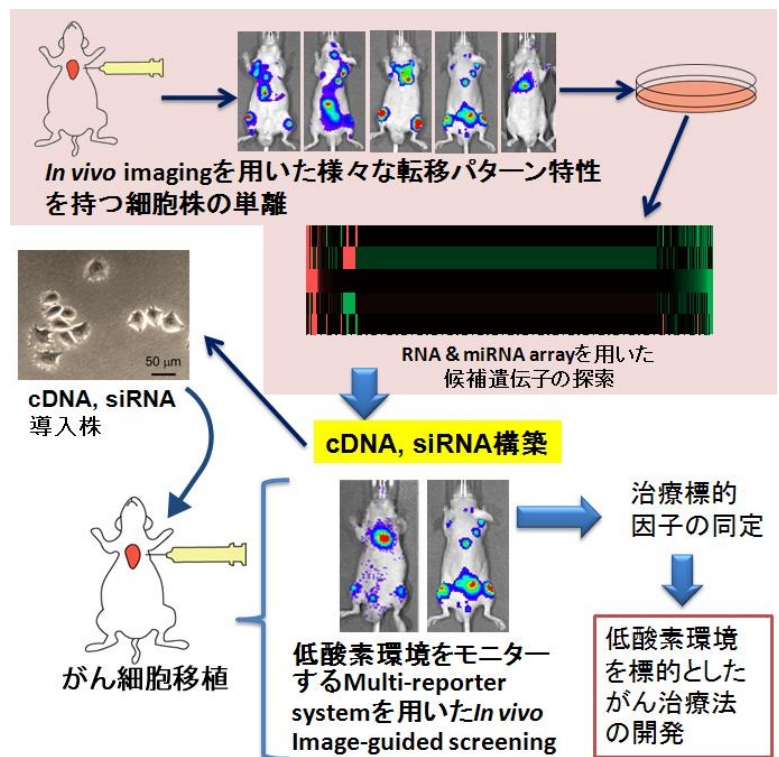
Merm1によるがん転移促進には、Zac1の転写抑制に伴うp53/Zac1依存的なアポトーシスの抑制が関与している



ノーマで高発現していることを見いだした。また、Merm1遺伝子をノックダウンした際に発現誘導される遺伝子をマイクロアレイで網羅的に検索した結果、がん抑制遺伝子であるZac1が見いだされた。Zac1はp53の転写活性を上げるco-activatorとの報告があるが、Merm1をノックダウンすると、確かにp53依存的な細胞死が誘導されることが確認された。よってMerm1は、shear stressや免疫細胞からの攻撃などによって引き起こされるがん細胞の脈管内における細胞死を抑制し、その結果がんの転移を促進していることが明らかとなった。

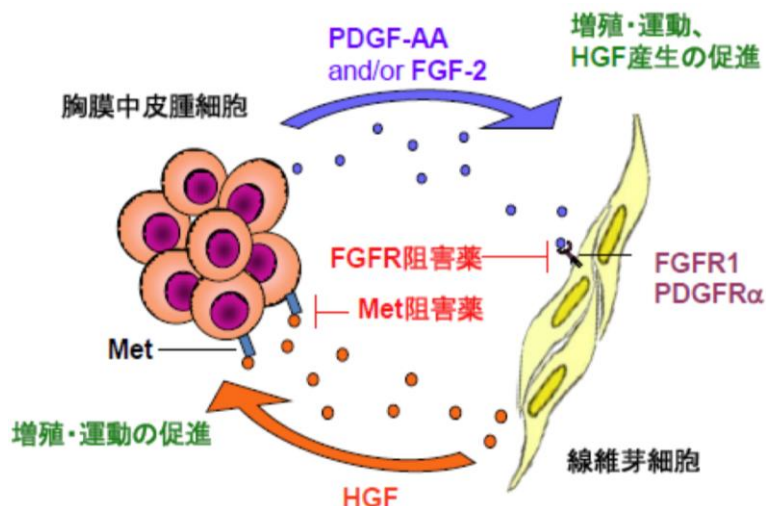
(近藤 科江：腫瘍内低酸素環境を標的としたがん治療法の開発研究)

低酸素環境特異的抗がん剤の開発を行う事を目的として、イメージングでモニターできる転移がんモデルなど*in vivo*での腫瘍内低酸素環境の評価系を構築するとともに、骨や肝臓などの転移臓器が異なるがん細胞を*ex vivo*イメージングを用いて回収し、特異な転移パターンを繰り返し示すがん細胞株を単離した。これらのがん細胞株をRNAおよびmiRNAマイクロアレイの解析を行い、親株と異なる遺伝子発現を示す遺伝子を検索して、特異な転移パターンの責任遺伝子の候補を絞り込んだ。また、単離した細胞株における、これらの候補遺伝子について、培養細胞系にてそれらの因子の低酸素に対する応答を転写レベルで解析した。さらに候補遺伝子の中で治療標的になりそうな遺伝子を選んで、cDNA, siRNAを構築する準備を行った。今後、これらの遺伝子を、親株のがん細胞において、過剰発現やノックダウンする事によって、がん細胞の表現型の変化を観察し、上記転移モデルマウスを用いて*in vivo* imagingで観察することで、候補遺伝子の同定を行う。



(矢野 聖二：呼吸器悪性腫瘍の微小環境の特性を標的とした新規制御法の開発)

EGFR変異肺癌において、腫瘍微小環境の線維芽細胞が産生する肝細胞増殖因子(HGF)がその受容体であるMetを活性化することで、ゲフィチニブ耐性克服薬として期待されている不可逆型EGFR-TKIに対しても耐性を誘導することを明らかにした。さらに、抗HGF抗体やMet阻害薬などでHGF-Metの活性を阻害することによりHGFによる耐性が解除されることを示した。また、Met下流のPI3Kを短時間であっても強



力に阻害すれば、HGFによる耐性を解除できることを明らかにした。

胸膜中皮腫の同所移植モデルにおいて、胸膜中皮腫細胞はFGF-2やPDGF-AAなどの線維芽細胞遊走因子を発現し、遊走された線維芽細胞がHGFを産生し、中皮腫細胞の増殖を促進していることを見出した。胸膜中皮腫は臓器微小環境と悪性サイトカインネットワークを形成することで腫瘍進展を促進しており、このサイトカインネットワークの構成因子を標的とした治療薬の開発を現在行っている。

以上より、EGFR変異肺癌および胸膜中皮腫において微小環境の線維芽細胞が腫瘍進展や分子標的薬感受性を制御していることが明らかになり、新しい治療標的となることが示唆された。

## 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）

### （1）主な論文等一覧

|      |      | 平成22年度 | 平成23年度 | 平成24年度 | 計   |
|------|------|--------|--------|--------|-----|
| 計画研究 | 原著論文 | 52     | 51     | 22     | 125 |
|      | 英文総説 | 6      | 12     | 5      | 23  |
|      | 計    | 58     | 63     | 27     | 148 |
| 公募研究 | 原著論文 |        | 123    | 49     | 172 |
|      | 英文総説 |        | 17     | 5      | 22  |
|      | 計    |        | 140    | 54     | 194 |
| 合計   |      | 58     | 203    | 81     | 342 |

### 計画研究（研究毎に10編までを記載）

（宮園 浩平）

- Ikushima H, \*Miyazono K. (2010) TGF $\beta$  signalling: a complex web in cancer progression. **Nat Rev Cancer**. 10 (6), 415-424.
- Ehata S, Johansson E, Katayama R, Koike S, Watanabe A, Hoshino Y, Katsuno Y, Komuro A, Koinuma D, Kano MR, Yashiro M, Hirakawa K, Aburatani H, Fujita N, \*Miyazono K. (2011) Transforming growth factor- $\beta$  decreases the cancer-initiating cell population within diffuse-type gastric carcinoma cells. **Oncogene**. 30 (14), 1693-1705.
- Shirakihara T, Horiguchi K, Miyazawa K, Ehata S, Shibata T, Morita I, \*Miyazono K, \*Saitoh M. (2011) TGF- $\beta$  regulates isoform switching of FGF receptors and epithelial-mesenchymal transition. **EMBO J**. 30 (4), 783-795.
- Morikawa M, Koinuma D, Tsutsumi S, Vasilaki E, Kanki Y, Heldin C-H, Aburatani H, \*Miyazono K. (2011) ChIP-seq reveals cell type-specific binding patterns of BMP-specific Smads and a novel binding motif. **Nucleic Acids Res**. 39 (20), 8712-8727.
- Shirai YT, Ehata S, Yashiro M, Yanagihara K, Hirakawa K, \*Miyazono K. (2011) Bone morphogenetic protein-2 and -4 play tumor suppressive roles in human diffuse-type gastric carcinoma. **Am J Pathol**. 179 (6), 2920-2930.
- Suzuki HI, Arase M, Matsuyama H, Choi YL, Ueno T, Mano H, Sugimoto K, \*Miyazono K. (2011) MCPIP1 ribonuclease antagonizes dicer and terminates microRNA biogenesis through precursor microRNA degradation. **Mol Cell**. 44 (3), 424-436.
- Ratanavaraporn J, Furuya H, Kohara H, \*Tabata Y. (2011) Synergistic effects of the dual release of stromal cell-derived factor-1 and bone morphogenetic protein-2 from hydrogels on bone regeneration. **Biomaterials**. 32 (11), 2797-2811.
- Katsuno Y, Ehata S, Yashiro M, Yanagihara K, Hirakawa K, \*Miyazono K. (2012) Coordinated expression of REG4 and aldehyde dehydrogenase 1 regulating tumorigenic capacity of diffuse-type gastric carcinoma-initiating cells is inhibited by TGF- $\beta$ . **J Pathol**. [Epub ahead of print]
- Nishimori H, \*Ehata S, Suzuki HI, Katsuno Y, \*Miyazono K. (2012) Prostate cancer cells and bone stromal cells mutually interact with each other through bone morphogenetic protein-mediated signals. **J Biol Chem**. [Epub ahead of print]
- Horiguchi K, Sakamoto K, Koinuma D, Semba K, Inoue A, Inoue S, Fujii H, Yamaguchi A, Miyazawa K, \*Miyazono K, \*Saitoh M. (2012) TGF- $\beta$  drives epithelial-mesenchymal transition through  $\delta$ EF1-mediated downregulation of ESRP. **Oncogene**. [Epub ahead of print]

(南 敬)

- 1) Kanki, Y., Kohro, T., Jiang, S., Tsutsumi, S., Mimura, I., Suehiro, J.I., Wada Y., Ohta, Y., Ihara, S., Iwanari, H., Naito, M., Hamakubo, T., Aburatani, H., Kodama, T., and Minami, T.\*: Epigenetically coordinated GATA2 binding is necessary for endothelium specific endomucin expression. **EMBO J.****30**:2582-95, 2011
- 2) Tozawa, H., Kanki, Y., Suehiro, J.I., Tsutsumi, S., Kohro, T., Aburatani, H., Aird, W.C., Kodama, T., and Minami, T.\*: Genome-wide approaches reveal functional IL-4 inducible STAT6 binding to the vascular cell adhesion molecule-1 promoter. **Mol Cell Biol.****31**: 2196-209, 2011
- 3) Yoshimatsu, Y., Yamazaki, T., Mihira, H., Itoh, T., Suehiro, J., Yuki, K., Harada, K., Morikawa, M., Iwata, C., Minami, T., Morishita, Y., Kodama, T., Miyazono, K., and Watabe, T.: Ets family members induce lymphangiogenesis through physical and functional interaction with Prox1. **J. Cell Sci.****124**: 2753-62, 2011
- 4) Shioyama, W., Nakaoka, Y., Higuchi, K., Minami, T., Taniyama, Y., Nishida, K., Kidoya, H., Sonobe, T., Naito, H., Arita, Y., Hashimoto, T., Kuroda, T., Fujio Y., Shirai, M., Takakura, N., Morishita, R., Yamauchi-Takahara, K., Kodama, T., Hirano, T., Mochizuki, N., and Komuro, I.: Docking Protein Gab1 Is an Essential Component of Postnatal Angiogenesis After Ischemia via HGF/c-Met Signaling. **Circ. Res.****108**: 664-75, 2011
- 5) Liu, J., Yuan, L., Molema, G., Regan, E., Janes, L., Beeler, D., Spokes, K.C., Okada, Y., Minami, T., Oettgen, P., and Aird, W.C.: Vascular bed-specific regulation of the von Willebrand factor promoter in the heart and skeletal muscle. **Blood****117**:342-51, 2011
- 6) Omori, Y., Katoh, K., Sato, S., Muranishi, Y., Chaya, T., Onishi, A., Minami, T., Fujikado, T., and Furukawa, T.: Analysis of transcriptional regulatory pathways of photoreceptor genes by expression profiling of the Otx2-deficient retina. **PLoS One.****6**: e19685. 2011
- 7) Nagahama, Y., Ueno, M., Miyamoto, S., Morii, E., Minami, T., Mochizuki, N., Saya, H., and Takakura, N.: PSF1, a DNA replication factor expressed widely in stem and progenitor cells, drives tumorigenic and metastatic properties. **Cancer Res.****70**: 1215-24 2010
- 8) Suehiro, J., Hamakubo, T., Kodama, T., Aird, W.C., and Minami, T.\*: Vascular endothelial growth factor activation of endothelial cells is mediated by early growth response-3. **Blood****115**: 2520-32, 2010

(原 英二)

- 1) Takahashi, A., Imai, Y., Yamakoshi, K., Kuninaka, S., Ohtani, N., Yoshimoto, S., Hori, S., Tachibana, M., Anderton, E., Takeuchi, T., Shinkai, Y., Peters, G., Saya, H. and \*Hara E (2012) DNA damage signaling triggers degradation of histone methyltransferases through APC/C<sup>Cdh1</sup> in senescent cells. **Mol. Cell**, 45: 123-131.
- 2) Fukuyo Y, Takahashi A, Hara E, Horikoshi N, Pandita TK, \*Nakajima T. (2011) E2FBP1 antagonizes the p16(INK4A)-Rb tumor suppressor machinery for growth suppression and cellular senescence by regulating promyelocytic leukemia protein stability. **Int. J. Oral Sci.** 3: 200-208.

(秋山 徹)

- 1) Matsuura K, Jigami T, Taniue K, Morishita Y, Adachi A, Senda T, Nonaka A, Aburatani H, Nakamura T, \*Akiyama T. (2012) Identification of a link between Wnt/b-catenin signaling and the cell fusion pathway. **Nat. Commun.** 2:548 doi:10.1038/ncomms1551.
- 2) Funato K. and \*Akiyama T. (2011) The tyrosine phosphatase PTPRD suppresses colon cancer cell migration in coordination with CD44. **Exp. Therap. Med.** 2:457-463.
- 3) Taniue K, Oda T, Hayashi T, Okuno M, \*Akiyama T. (2011) A member of the ETS family, EHF, and the ATPase RUVBL1 inhibit p53-mediated apoptosis. **EMBO Rep.** 12:682-689.
- 4) Morishita EC, Murayama K, Kato-Murayama M, Ishizuka-Katsura Y, Tomabechi Y, Hayashi T, Terada T, Handa N, Shirouzu M, Akiyama T, Yokoyama S. (2011) Crystal structures of the armadillo repeat domain of adenomatous polyposis coli and its complex with the tyrosine-rich domain of sam68. **Structure** 19:1496-1508.
- 5) Taniue K, Nishida A, Hamada F, Sugie A, Oda T, Ui-Tei K, Tabata T and \*Akiyama T. (2010) Sunspot, a link between Wingless signaling and endoreplication in Drosophila. **Development.**137:1755-1764.
- 6) Kawasaki Y, Jigami T, Furukawa S, Sagara M, Echizen K, Shibata Y, Sato R, \*Akiyama T. (2010) The adenomatous polyposis coli-associated guanine nucleotide exchange factor Asef is involved in angiogenesis. **J. Biol. Chem.**285:1199-1207.
- 7) Nakamura T, Hayashi T, Mimori-Kiyosue Y, Sakaue F, Matsuura K, Iemura S, Natsume T. and \*Akiyama T. (2010). The PX-RICS/14-3-3ζ/θ complex couples N-cadherin/β-catenin with Dynein/Dynactin to mediate its export from the endoplasmic reticulum. **J. Biol. Chem.**285:16145-16154.

- 8) Niimi R, Matsumine A, Iino T, Murata T, Shintani K, Nakazora S, Nakamura T, Uehara Y, Kusuzaki K, Akiyama T, and Uchida A. (2010) The expression of hDlg as a biomarker of the outcome in malignant fibrous histiocytomas. **Oncol Rep.**23:631-638.
- 9) Roy BC, Kohno T, Iwakawa, R, Moriguchi T, Kiyono T, Morishita K, Sanchez-Cespedes M, Akiyama T, Yokota J. (2010) Involvement of LKB1 in Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) of Human Lung Cancer Cells. **Lung Cancer**70:136-145.
- 10) Hasegarwa Y, Iizuka-Kogo A, Akiyama T, Senda T. (2010) High expression of Pitx-1 in the ICAT-deficient metanephros leads to developmental arrest. **Acta. Histochem. Cytochem.** 43:51-59.

(高倉 伸幸)

- 1) Kidoya H, Naito H, and \*Takakura N. (2010) Apelin induces enlarged and non-leaky blood vessels for functional recovery from ischemia. **Blood** 115: 3166-3174.
- 2) Naito H, Kidoya H, Sakimoto S, Wakabayashi T, \*Takakura N. (2011) Identification and characterization of a resident vascular stem/progenitor cell population in preexisting blood vessels. **EMBO J.** 31: 842-855.
- 3) Yamakawa D, Kidoya H, Sakimoto S, Jia W, \*Takakura N. (2011) 2-Methoxycinnamaldehyde inhibits tumor angiogenesis by suppressing Tie2 activation. **Biochem Biophys Res Commun.** 415: 174-180.
- 4) \*Takakura N. (2011) Role of intimate interactions between endothelial cells and the surrounding accessory cells in the maturation of blood vessels. **J Thromb Haemost.** 9: 144-150.
- 5) Naito H, Takara K, Wakabayashi T, Kawahara H, Kidoya H, \*Takakura N. (2011) Changes in blood vessel maturation in the fibrous cap of the tumor rim. **Cancer Sci.** 103: 433-438.
- 6) Sakimoto S, Kidoya H, Naito H, Kamei M, Sakaguchi H, Goda N, Fukamizu A, Nishida K, \*Takakura N. (2012) A role for endothelial cells in promoting the maturation of astrocytes through the apelin/APJ system in mice. **Development** 139: 1327-1335.
- 7) Kidoya H, Kunii N, Naito H, Muramatsu F, Okamoto Y, Nakayama T, \*Takakura N. (2012) The apelin/APJ system induces maturation of the tumor vasculature and improves the efficiency of immune therapy. **Oncogene** in press
- 8) Muramatsu F, Kidoya H, Naito H, Sakimoto S, \*Takakura N. (2012) microRNA-125b inhibits tube formation of blood vessels through translational suppression of VE-cadherin. **Oncogene** in press
- 9) Kajiya K, Kidoya H, Sawane M, Matsumoto-Okazaki Y, Yamanishi H, Furuse M, \*Takakura N. (2012) Promotion of Lymphatic Integrity by Angiopoietin-1/Tie2 Signaling during Inflammation. **Am J Pathol.** 180: 1273-1282.
- 10) \*Takakura N. (2012) Formation and regulation of the cancer stem cell niche. **Cancer Sci.** in press

(佐藤 靖史)

- 1) Heishi T, Hosaka T, Suzuki Y, Miyashita H, Oike Y, Takahashi T, Nakamura T, Arioka S, Mitsuda Y, Takakura T, Hojo K, Matsumoto M, Yamauchi C, Ohta H, Sonoda H, Sato Y. (2010) Endogenous angiogenesis inhibitor vasohibin1 exhibits a broad-spectrum anti-lymphangiogenic activity and suppresses lymph node metastasis. **Am. J. Pathol.** 176: 1950-1958.
- 2) Tamaki K, Sasano H, Maruo Y, Takahashi Y, Miyashita M, Moriya T, Sato Y, Hirakawa H, Tamaki N, Watanabe M, Ishida T, Ohuchi N. (2010) Vasohibin-1 as a potential predictor of aggressive behavior of ductal carcinoma in situ of the breast. **Cancer Sci.** 101: 1051-1058.
- 3) Suzuki Y, Kobayashi M, Miyashita H, Ohta H, Sonoda H, Sato Y. (2010) Isolation of a small vasohibin-binding protein (SVBP) and its role in vasohibin secretion. **J. Cell Sci.** 123: 3094-4101.
- 4) Bai X, Margariti A, Hu Y, Sato Y, Zeng L, Ivetic A, Habi O, Mason JC, Wang X, Xu Q. (2010) PKCd-deficiency accelerates neointimal lesion of mouse injured artery involving delayed reendothelialization and vasohibin-1 accumulation. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.** 30, 2467-2474.
- 5) Sato Y. (2010) The vasohibin family. **Pharmaceuticals** 3, 433-440.
- 6) Yoshinaga K, Ito K, Moriya T, Nagase S, Takano T, Niikura H, Sasano H, Yaegashi N, Sato Y. (2011) Roles of intrinsic angiogenesis inhibitor, vasohibin, in cervical carcinomas. **Cancer Sci.** 102, 446-51.
- 7) Miyashita H, Suzuki H, Ohkuchi A, Sato Y. (2011) Mutual Balance between Vasohibin-1 and Soluble VEGFR-1 in Endothelial Cells. **Pharmaceuticals** 4, 1551-1577.
- 8) Sato Y. (2011) Persistent vascular normalization as an alternative goal of anti-angiogenic cancer therapy. **Cancer Sci.** 102, 1253-1256.
- 9) Xue X, Gao W, Sun B, Xu Y, Han B, Wang F, Zhang Y, Sun J, Wei J, Lu Z, Zhu Y, Sato Y, Sekido Y, Miao Y, Kondo Y. (2012) Vasohibin 2 is transcriptionally activated and promotes angiogenesis in hepatocellular carcinoma. **Oncogene**. [Epub ahead of print].
- 10) Sato Y. (2012) The Vasohibin Family: Novel Regulators of Angiogenesis. **Vascular**

**Pharmacology**[Epub ahead of print].

(HeissigBeate; ハイジツヒ ベアテ)

- 1) Tashiro Y, Nishida C, Sato-Kusubata K, Ohki-Koizumi M, Ishihara M, Sato A, Gritli I, Komiyama H, Sato Y, Dan T, Miyata T, Okumura K, Tomiki Y, Sakamoto K, Nakauchi H, \*Hattori K and Heissig B. (2012) Inhibition of PAI-1 induces neutrophil-driven neoangiogenesis and promotes tissue regeneration via production of angiocrine factors in mice. **Blood**. [Epub ahead of print]
- 2) Nishida C, Kusubata K, Tashiro Y, Gritli I, Sato A, Ohki-Koizumi M, Morita Y, Nagano M, Sakamoto T, Koshikawa N, Kuchimaru T, Kizaka-Kondoh S, Seiki M, Nakauchi H, \*Hattori K, Heissig B. (2012) MT1-MMP plays a critical role in hematopoiesis by regulating HIF-mediated chemo-/cytokine gene transcription within niche cells. **Blood**. [Epub ahead of print]
- 3) Heissig B, Ohki-Koizumi M, Tashiro Y, Gritli I, Sato-Kusubata, \*Hattori K. (2012) New functions of the fibrinolytic system in bone marrow cell-derived angiogenesis. **Int J Hematol**. 95:131-137.
- 4) Okaji Y, Tashiro Y, Gritli I, Nishida C, Sato A, Ueno Y, Del Canto Gonzalez S, Ohki-Koizumi M, Akiyama H, Nakauchi H, Hattori K, \*Heissig B. (2012) Plasminogen deficiency attenuates post-natal erythropoiesis in male C57BL/6 mice through decreased activity of the LH-testosterone axis. **Exp. Hematology**, 40:143-154.
- 5) Ishihara M, Nishida C, Tashiro Y, Ismael Gritli I, Rosenkvist J, Koizumi M, Okaji Y, Yamamoto R, Yagita H, Okumura K, Nishikori M, Wanaka K, Tsuda Y, Okada Y, Nakauchi H, \*Hattori K, Heissig B. (2012) Plasmin inhibitor reduces lymphoid tumor growth by suppressing matrix metalloproteinase-9 dependent CD11b<sup>+</sup>/F4/80<sup>+</sup> myeloid cell recruitment. **Leukemia**. 26: 332-339.
- 6) Piao JH, Hasegawa M, Heissig B, Hattori K, Takeda K, Iwakura Y, Okumura K, Inohara N, \*Nakano H. (2011) Tumor necrosis factor receptor-associated factor (Traf)2 controls homeostasis of the colon to prevent spontaneous development of murine inflammatory bowel disease. **J Biol Chem**. 286:17879-88.
- 7) \*Heissig B, Nishida C, Tashiro Y, Sato Y, Ishihara M, Ohki M, Gritli I, Rosenkvist J, Hattori K. (2010) Role of neutrophil-derived matrix metalloproteinase-9 in tissue regeneration. **Histology and Histopathology**, 25:765-70.
- 8) Ohki M, Ohki Y, Ishihara M, Nishida C, Tashiro Y, Akiyama H, Komiyama H, Lund LR, Atsumi Nitta A, Yamada K, Zhu Z, Ogawa H, Yagita H, Okumura K, Nakauchi H, Werb Z, \*Hattori K, Heissig B. (2010) Tissue type plasminogen activator regulates myeloid-cell dependent neoangiogenesis during tissue regeneration. **Blood**. 115:4302-4312.
- 9) \*Aoki N, Yokoyama R, Asai N, Ohki M, Ohki Y, Kusubata K, Heissig B, Hattori K, Nakagawa Y, and Matsuda T. (2010) Adipocyte-Derived Microvesicles are Associated with Multiple Angiogenic Factors and Induce Angiogenesis *in Vivo* and *in Vitro*. **Endocrinology** 151:2567-76.

(藤田 直也)

- 1) Mohanty AR, Kan Q, Srivastava S, Uranbileg B, Arakawa-Takeuchi S, Fujita N, \*Okayama H. (2012) Successive phosphorylation of p27<sup>Kip1</sup> at serine-10 and C-terminus crucially controls its potency to inactivate Cdk2. **J Biol Chem**, in press.
- 2) Morishita D, Takami M, Yoshikawa S, Katayama R, Sato S, Kukimoto-Niino M, Umehara T, Shirouzu M, Sekimizu K, Yokoyama S, \*Fujita N. (2011) Cell-permeable carboxy-terminal p27<sup>Kip1</sup> peptide exhibits anti-tumor activity by inhibiting Pim-1 kinase. **J Biol Chem**, 286:2681-2688.
- 3) Konishi S, \*Yasuchika K, Ishii T, Fukumitsu K, Kamo N, Fujita N, Ikai I, Uemoto S. (2011) A transmembrane glycoprotein, gp38, is a novel marker for immature hepatic progenitor cells in fetal mouse livers. **In Vitro Cell Dev Biol Anim**, 47:45-53.
- 4) Nakazawa Y, Arai H, \*Fujita N. (2011) The novel metastasis promoter Merm1/Wbscr22 enhances tumor cell survival in the vasculature by suppressing Zac1/p53-dependent apoptosis. **Cancer Res**, 71:1146-1155.
- 5) Ehata S, Johansson E, Katayama R, Koike S, Watanabe A, Hoshino Y, Katsuno Y, Komuro A, Koinuma D, Kano MR, Yashiro M, Hirakawa K, Aburatani H, Fujita N, \*Miyazono K. (2011) Transforming growth factor- $\beta$  decreases the cancer-initiating cell population within diffuse-type gastric carcinoma cells. **Oncogene**, 30:1693-1705.
- 6) Nakazawa Y, Takagi S, Sato S, Oh-hara T, Koike S, Takami M, Arai H, \*Fujita N. (2011) Prevention of hematogenous metastasis by neutralizing mouse and its chimeric anti-Aggrus/podoplanin antibodies. **Cancer Sci**, 102:2051-2057.
- 7) Misawa A, Katayama R, Koike S, Tomida A, Watanabe T, \*Fujita N. (2010) AP-1-dependent miR-21 expression contributes to chemoresistance in cancer stem cell-like SP cells. **Oncol Res**, 19:23-33.
- 8) Nakamura A, Naito M, Arai H, \*Fujita N. (2010) Mitotic phosphorylation of Aki1 at Ser<sup>208</sup> by cyclin

B1-Cdk1 complex. **Biochem Biophys Res Commun**, 393:872-876.

- 9) Péterfy M, Harris TE, Fujita N, \*Reue K. (2010) Insulin-stimulated interaction with 14-3-3 promotes cytoplasmic localization of lipin-1 in adipocytes. *J Biol Chem*, 285:3857-3864.
- 10) Katayama R, Ishioka T, Takada S, Takada R, Fujita N, Tsuruo T, \*Naito M. (2010) Modulation of Wnt signaling by the nuclear localization of cellular FLIP-L. *J Cell Sci*, 123:23-28.

(近藤 科江)

- 1) Okuda K, Okabe Y, Kadonosono T, Ueno T, Youssif BG, Kizaka-Kondoh S, Nagasawa H. (2012) 2-Nitroimidazole-Tricarbocyanine Conjugate as a Near-Infrared Fluorescent Probe for in Vivo Imaging of Tumor Hypoxia. **Bioconjug Chem**. 22, 324–329.
- 2) Kadonosono T, Kuchimaru T, Yamada S, Takahashi Y, Murakami A, Watanabe H, Tani T, Inoue M, Tsukamoto T, Toyoda T, Tanaka T, Hirota K, Urano K, Machida K, Eto T, Ogura T, Tsutsumi H, Ito M, Hiraoka M, Kondoh G, \*Kizaka-Kondoh S (2011) Detection of the onset of ischemia and carcinogenesis by hypoxia-inducible transcription factor-based in vivo bioluminescence imaging. **PLoS ONE**,6(11):e26640 .
- 3) Ueda M, Kudo T, Mutou Y, Umeda IO, Miyano A, Ogawa K, Ono M, Fujii H, Kizaka-Kondoh S, Hiraoka M, Saji H. (2011) Evaluation of [(125) I]IPOS as a molecular imaging probe for hypoxia-inducible factor-1-active regions in a tumor: Comparison among SPECT/CT imaging, autoradiography, and immunohistochemistry. **Cancer Sci**. 102(11):2090-6.
- 4) Kudo T, Ueda M, Konishi H, Kawashima H, Kuge Y, Mukai T, Miyano A, Tanaka S, Kizaka-Kondoh S Hiraoka M, Saji H. (2011) PET imaging of hypoxia-inducible factor-1-active tumor cells with pretargeted oxygen-dependent degradable streptavidin and a novel (18)F-labeled biotin derivative. **Mol Imaging Biol**. 13(5):1003-10.
- 5) \*Kizaka-Kondoh S, Kuchimaru T and Kadonosono T. (2011) HIF-1-active cells as a target for cancer therapy. **J Pharmacol Sci**,115(4):440-445.
- 6) Kuchimaru T, Kadonosono T, Tanaka S, Ushiki T, Hiraoka M, \*Kizaka-Kondoh S. (2010) In vivo imaging of HIF-active tumors by an oxygen-dependent degradation protein probe with an interchangeable labeling system. **PLoS ONE** 5(12): e15736.
- 7) Fujita Y, Ihara M, Ushiki T, Hirai H, Kizaka-Kondoh S, Hiraoka M, Ito H, Takahashi R. (2010) Early protective effect of bone marrow mononuclear cells against ischemic white matter damage through augmentation of cerebral blood flow. **Stroke** 41(12):2938-43.
- 8) Kitamura T, Fujishita T, Loetscher P, Revesz L, Hashida H, Kizaka-Kondoh S Aoki M, Taketo MM.(2010)Inactivation of chemokine (C-C motif) receptor 1 (CCR1) suppresses colon cancer liver metastasis by blocking accumulation of immature myeloid cells in amouse model. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 107(29): 13063-13068.
- 9) Ushiki T, \*Kizaka-Kondoh S, Ashihara E, Tanaka S, Masuko M, Hirai H, Kimura S, Aizawa Y, Maekawa T, Hiraoka M. (2010) Noninvasive tracking of donor cell homing by near-infrared fluorescence imaging shortly after bone marrow transplantation. **PLoS One**. 5(6):e11114.
- 10) Kimura M, Murakami T,Kizaka-Kondoh S, Itoh M, Yamamoto K, Hojo Y, Takano M, Kario K, Shimada K, and Kobayashi E. (2010) Functional molecular imaging of integrin-linked kinase-Akt/PKB-mediated signaling and associated role of beta-parvin. **J Cell Sci**., 123:747-755.

(矢野 聖二)

- 1) Takeuchi S, Wang W, Li Q, Yamada T, Kita K, Donev IS, Nakamura T, Matsumoto K, Mukaida N, Shimizu E, Nishioka Y, Sone S, Uenaka T, \*Yano S. (2012) Dual inhibition of Met kinase and angiogenesis to overcome HGF-induced EGFR-TKI resistance in *EGFR* mutant lung cancer. **Am J Pathol**, in press.
- 2) Yamada T, Takeuchi S, Nakade J, Kita K, Nakagawa T, Nanjo S, Nakamura T, Matsumoto K, Soda M, Mano H, \*Yano S. (2012) Paracrine receptor activation by microenvironment triggers bypass survival signals and ALK inhibitor-resistance in EML4-ALK lung cancer cells. **Clin Cancer Res**, May 2 [Epub ahead of print].
- 3) Koizumi H, Yamada T, Takeuchi S, Nakagawa T, Kita K, Nakamura T, Matsumoto K, Suda K, Mitsudomi T, \*Yano S. (2012) Hsp90 inhibition overcomes HGF-triggering resistance to EGFR-TKIs in *EGFR* mutant lung cancer by decreasing client protein expression and angiogenesis. **J Thorac Oncol** May 15 [Epub ahead of print].
- 4) Wang W, Li Q, Takeuchi S, Yamada T, Koizumi H, Nakamura T, Matsumoto K, Mukaida N, Nishioka Y, Sone S, Uenaka T, \*Yano S. (2012) E7050, a Met kinase inhibitor, reverses three different mechanisms of hepatocyte growth factor-induced resistance to tyrosine kinase inhibitors in *EGFR* mutant lung cancer cells. **Clin Cancer Res**, 18:1663-71.
- 5) Yamada T, Takeuchi S, Kita K, Bando H, Nakamura T, Matsumoto K, \*Yano S. (2012) Hepatocyte growth factor induces resistance to anti-epidermal growth factor receptor antibody in lung cancer. **J**

**Thorac Oncol**, 7:272-80.

- 6) Li Q, Wang W, Yamada T, Matsumoto K, Bando Y, Uehara H, Nishioka Y, Sone S, Iwakiri S, Itoi K, Utsugi T, \*Yano S. (2011) Pleural mesothelioma instigates tumor associated fibroblasts to promote progression via malignant cytokine network. **Am J Pathol**. 179:1483-93.
- 7) \*Yano S, Yamada T, Takeuchi S, Tachibana K, Minami Y, Yatabe Y, Mitsudomi T, Tanaka H, Kimura T, Kudoh S, Nokihara H, Ohe Y, Yokota J, Uramoto U, Yasumoto Y, Kiura K, Higashiyama M, Oda M, Saito H, Yoshida J, Kondoh K, Noguchi M. (2011) Hepatocyte growth factor expression in EGFR mutant lung cancer with intrinsic and acquired resistance to tyrosine kinase inhibitors in a Japanese cohort. **J Thorac Oncol**, 6:2011-7.
- 8) Donev IS, Wang W, Yamada T, Li Q, Takeuchi S, Matsumoto K, Yamori T, Nishioka Y, Sone S, \*Yano S. (2011) Transient PI3K inhibition induces apoptosis and overcomes HGF-mediated resistance to EGFR-TKIs in EGFR mutant lung cancer. **Clin Cancer Res**, 17; 2260-9.
- 9) \*Yasumoto K, Yamada T, Kawashima A, Wang W, Li Q, Donev IS, Takeuchi S, Mouri H, Yamashita K, Ohtsubo K, Yano S. (2011) The EGFR ligands amphiregulin and heparin-binding EGF-like growth factor promote peritoneal carcinomatosis in CXCR4-expressing gastric cancer. **Clin Cancer Res**, 17:3619-30.
- 10) Yamada T, Matsumoto K, Wang W, Li Q, Nishioka Y, Sone S, \*Yano S. (2010) Hepatocyte growth factor reduces susceptibility to an irreversible epidermal growth factor receptor inhibitor in EGFR-T790M mutant lung cancer. **Clin Cancer Res**, 16:174-83.

#### 公募研究（研究毎に2編までを記載）

（樋田 京子）

- 1) Ohga N., Ishikawa S., Maishi N., Akiyama K., Hida Y., Kawamoto T., Sadamoto Y., Osawa T., Yamamoto K., Kondoh M., Ohmura H., Shinohara N., Nonomura K., Shindoh M., \*Hida K. (2012) Heterogeneity of Tumor Endothelial Cells: Comparison between Tumor Endothelial Cells Isolated from Highly Metastatic and Low Metastatic Tumors. **Am J Pathol**, 180 (3), 1294-1307
- 2) Akiyama K., Ohga N., Hida Y., Kawamoto T., Sadamoto Y., Ishikawa S., Maishi N., Akino T., Kondoh M., Matsuda A., Inoue N., Shindoh M. and \*Hida K (2012) Tumor endothelial cells acquire drug resistance by MDR1 upregulation via VEGF signaling in tumor microenvironment, **Am J Pathol**, 180(3), 1283-1293, 2012

（鈴木 隆史）

- 1) Suzuki T, Maher JM, and \*Yamamoto M. (2011) Select heterozygous Keap1 mutations have a dominant-negative effect on wild-type Keap1 in vivo. **Cancer Res** 71: 1700-1709.
- 2) Kawatani Y, Suzuki T, Shimizu R, Kelly VP, and \*Yamamoto M. (2011) Nrf2 and selenoproteins are essential for maintaining oxidative homeostasis in erythrocytes and protecting against hemolytic anemia. **Blood**, 117: 986-996.

（岡島 史和）

- 1) Komachi M, Sato K, Tobo M, Mogi C, Yamada T, Ohta H, Tomura H, Kimura T, Im DS, Yanagida K, Ishii S, Takeyoshi I, \*Okajima E. (2012) An orally active lysophosphatidic acid receptor antagonist attenuates pancreatic cancer invasion and metastasis in vivo. **Cancer Sci**. in press
- 2) He XD, Tobo M, Mogi C, Nakakura T, Komachi M, Murata N, Takano M, Tomura H, Sato K, \*Okajima E. (2011) Involvement of proton-sensing receptor TDAG8 in the anti-inflammatory actions of dexamethasone in peritoneal macrophages. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 415: 627-631.

（上久保 靖彦）

- 1) Kumano K, Arai S, Hosoi M, Taoka K, Takayama N, Otsu M, Nagae G, Ueda K, Nakazaki K, Kamikubo Y, Eto E, Aburatani H, Nakauchi H and \* Kurokawa M. Generation of induced pluripotent stem cells from primary chronic myelogenous leukemia patient samples. **Blood**. 2012 May 16. [Epub ahead of print]
- 2) Nishimoto N, Arai S, Ichikawa M, Nakagawa M, Goyama S, Kumano K, Takahashi T, Kamikubo Y, Imai Y, and \* Kurokawa M. Loss of AML1/Runx1 accelerates the development of MLL-ENL leukemia through downregulation of p19ARF. **Blood**. 2011;118(9):2541-50.

（坂本 毅治）

- 1) Yoshino S, Hara T, Weng JS, Takahashi Y, Seiki M, Sakamoto T (2012) Genetic Screening of New Genes Responsible for Cellular Adaptation to Hypoxia Using a Genome-Wide shRNA Library. **PLoS One** 7: e35590
- 2) Hara T, Mimura K, Abe T, Shioi G, Seiki M, Sakamoto T (2011) Deletion of the Mint3/Apba3 gene



in mice abrogates macrophage functions and increases resistance to lipopolysaccharide-induced septic shock. **J Biol Chem.** 286: 32542-32551

(金田 篤志)

- 1) \*Kaneda A, Fujita T, Anai M, Yamamoto S, Nagae G, Morikawa M, Tsuji S, Oshima M, Miyazono K, Aburatani H. (2011) Activation of Bmp2-Smad1 signal and its regulation by coordinated alteration of H3K27 trimethylation in Ras-induced senescence. **PLoS Genet**, 7:e1002359.

(前川 平)

- 1) Yamamoto-Sugitani M, \*Kuroda J, Ashihara E, Nagoshi H, Kobayashi T, Matsumoto Y, Sasaki N, Shimura Y, Kiyota M, Nakayama R, Akaji K, Taki T, Uoshima N, Kobayashi Y, Horiike S, Maekawa T, Taniwaki M. Galectin-3 induced by leukemia microenvironment promotes drug resistance and bone marrow lodgment in chronic myelogenous leukemia. **Proc Natl Acad Sci USA** 108:17468-73, 2011.
- 2) Takeuchi M, \*Ashihara E, Yamazaki Y, Kimura S, Nakagawa Y, Tanaka R, Yao H, Nagao R, Hayashi Y, Hirai H, Maekawa T. Rakicidin A effectively induces apoptosis in hypoxia adapted Bcr-Abl positive leukemic cells. **Cancer Sci** 102:591-596, 2011.

(扇田 久和)

- 1) Fukumoto Y, Kurita S, Takai Y, \*Ogita H. (2011) Role of Scaffold Protein Afadin Dilute Domain-interacting Protein (ADIP) in Platelet-derived Growth Factor-induced Cell Movement by Activating Rac Protein through Vav2 Protein. **J Biol Chem.** 286: 43537-43548.
- 2) Kurita S, Ogita H, Takai Y. (2011) Cooperative role of the nectin-nectin and nectin-afadin interactions in the formation of the nectin-based cell-cell adhesion. **J Biol Chem.** 2011; 286: 36297-36303.

(的崎 尚)

- 1) Kaneko T, Saito Y, Kotani T, Okazawa H, Iwamura H, Sato-Hashimoto M, Kanazawa Y, Takahashi S, Hiromura K, Kusakari S, Kaneko Y, Murata Y, Ohnishi H, Nojima Y, Takagishi K, \*Matozaki T. (2012) Dendritic Cell-Specific Ablation of the Protein Tyrosine Phosphatase Shp1 Promotes Th1 Cell Differentiation and Induces Autoimmunity. **J Immunol.** 188: 5397-5407.
- 2) Sato-Hashimoto M, Saito Y, Ohnishi H, Iwamura H, Kanazawa Y, Kaneko T, Kusakari S, Kotani T, Mori M, Murata Y, Okazawa H, Ware CF, Oldenborg PA, Nojima Y, \*Matozaki T. (2011) Signal regulatory protein  $\alpha$  regulates the homeostasis of T lymphocytes in the spleen. **J Immunol.** 187: 291-297.

(竹永 啓三)

- 1) Imanishi H, Hattori K, Wada R, Ishikawa K, Fukuda S, Takenaga K, Nakada K, \*Hayashi J. (2011) Mitochondrial DNA mutations regulate metastasis of human breast cancer cells. **PLoS One.** 6:e23401.
- 2) Hashizume O, Shimizu A, Yokota M, Sugiyama A, Nakada K, Miyoshi H, Itami M, Ohira M, Nagase H, Takenaga K, \*Hayashi J. (2012) A specific mitochondrial DNA mutation in mice regulates diabetes and lymphoma development. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, in press

(近藤 亨)

- 1) Hide T, Takezaki T, Nakatani Y, Nakamura H, Kuratsu J, \*Kondo T. (2011) Combination of a Ptg2 inhibitor and an EGFR signaling inhibitor prevents tumorigenesis of oligodendrocyte-lineage derived glioma-initiating cells. **Stem Cells** 29:590-599.
- 2) Takezaki T, Hide T, Takanaga H, Nakamura H, Kuratsu J, \*Kondo T. (2011) Essential role of the Hedgehog signaling pathway in human glioma-initiating cells. **Cancer Sci.** 102:1306-1312.

(東山 繁樹)

- 1) Nakayama H, Fukuda S, Inoue H, Nishida-Fukuda H, Shirakata Y, Hashimoto K, \*Higashiyama S. (2012) Cell surface-annexins regulate ADAM-mediated ectodomain shedding of proamphiregulin. **Mol. Biol. Cell** 23: 1964-1975.
- 2) Ohnuki H, Inoue H, Takemori N, Nakayama H, Sakaue T, Fukuda S, Miwa D, Nishiwaki E, Hatano M, Tokuhisa T, Endo Y, Nose M, \*Higashiyama S. (2012) BAZF, a novel component of cullin3-based E3 ligase complex, mediates VEGFR and Notch cross-signaling in angiogenesis. **Blood** 119, 2688-2698, 2012.

(石井 秀始)

- 1) Miyoshi, N., Ishii, H.\*, Nagano, H., Haraguchi, N., Dewi, D.L., Kano, Y., Nishikawa, S., Tanemura, M., Mimori, K., Tanaka, F., Saito, T., Nishimura, J., Takemasa, I., Mizushima, T., Ikeda, M., Yamamoto, K., Sekimoto, M., Doki, Y., Mori, M.\* Reprogramming of mouse and human cells to pluripotency using mature microRNAs. **Cell Stem Cell**. 8(6): 633-8, 2011.
- 2) Hoshino, H., Nagano, H., Haraguchi, N., Nishikawa, S., Tomokuni, A., Kano, Y., Fukusumi, T., Saito, T., Osaki, M., Sakai, D., Satoh, T., Eguchi, H., Sekimoto, M., Doki, Y., Mori, M., Ishii, H.\* Hypoxia and TP53 deficiency for induced pluripotent stem cell-like properties in gastrointestinal cancer. **Int. J. Oncol.** 40: 1423-1430, 2012.

(小野 眞弓)

- 1) Garofalo M, Romano G, Di Leva G, Nuovo G, Jeon YJ, Ngankee A, Sun J, Lovat F, Alder H, Condorelli G, Engelman JA, Ono M, Rho JK, Cascione L, Volinia S, Nephew KP, \*Croce CM. (2011) EGFR and MET receptor tyrosine kinase-altered microRNA expression induces tumorigenesis and gefitinib resistance in lung cancers. **Nat Med**. 18:74-82.
- 2) Watari K, Nakamura M, Fukunaga Y, Furuno A, Shibata T, Kawahara A, Hosoi F, Kuwano T, Kuwano M, \*Ono M. (2012) The antitumor effect of a novel angiogenesis inhibitor (an octahydronaphthalene derivative) targeting both VEGF receptor and NF- $\kappa$ B pathway. **Int J Cancer**. 131:310-321.

(遠藤元誉)

- 1) Endo M, Nakano M, Kadomatsu T, Fukuhara S, Kuroda H, Mikami S, Hato T, Aoi J, Horiguchi H, Miyata K, Odagiri H, Masuda T, Harada M, Horio H, Hishima T, Nomori H, Ito T, Yamamoto Y, Minami T, Okada S, Takahashi T, Mochizuki N, Iwase H. & \*Oike Y. (2012) Tumor cell-derived angiopoietin-like protein ANGPTL2 is a critical driver of metastasis. **Cancer Res**. 72: 1784-1794.
- 2) Aoi J, Endo M, Kadomatsu T, Miyata K, Nakano M, Horiguchi H, Ogata A, Odagiri H, Yano M, Araki K, Jinnin M, Ito T, Hirakawa S, Ihn H. & \*Oike Y. (First two authors are equal contribution) (2011) Angiopoietin-like Protein 2 is an Important Facilitator of Inflammatory Carcinogenesis and Metastasis. **Cancer Res**. 71: 7502-7512.

(宮崎 香)

- 1) Komiya E, Furuya M, Watanabe N, Miyagi Y, Higashi S, \*Miyazaki K. (2012) Elevated expression of angiomodulin (AGM/IGFBP-rP1) in tumor stroma and its roles in fibroblast activation. **Cancer Sci**. 103: 691-699.
- 2) Kariya Y, Sato H, Katou H, Kariya Y, \*Miyazaki K. (2012) Polymerized Laminin-332Matrix Supports Rapid and Tight Adhesion of Keratinocytes, Suppressing Cell Migration. **PLoS One**, 7, e35546.

(河田 則文)

- 1) Thuy le TT, Morita T, Yoshida K, Wakasa K, Iizuka M, Ogawa T, Mori M, Sekiya Y, Momen S, Motoyama H, Ikeda K, Yoshizato K, Kawada N\*. (2011) Promotion of liver and lung tumorigenesis in DEN-treated cytoglobin-deficient mice. **Am J Pathol**. 179:1050-1060.
- 2) Ogawa T, Enomoto M, Fujii H, Sekiya Y, Yoshizato K, Ikeda K, Kawada N\*. (2012) MicroRNA-221/222 upregulation indicates the activation of stellate cells and the progression of liver fibrosis. **Gut**. In press.

(竹田 和由)

- 1) \*Takeda K, Nakayama M, Sakaki M, Hayakawa Y, Imawari M, Ogasawara K, Okumura K, Smyth MJ. (2011) IFN- $\gamma$  production by lung NK cells is critical for the natural resistance to pulmonary metastasis of B16 melanoma in mice. **J Leukoc Biol**. 90: 777-785.
- 2) Nakayama M, Takeda K, Kawano M, Takai T, Ishii N, \*Ogasawara K. (2011) Natural killer (NK)-dendritic cell interactions generate MHC class II-dressed NK cells that regulate CD4+T cells. **Proc Natl Acad Sci USA**. 108:18360-18365

(神奈木玲児)

- 1) Sakuma, K., Aoki, M., and \*Kannagi, R. (2012) Transcription factors c-Myc and CDX2 mediate E-selectin ligand expression in colon cancer cells undergoing EGF/bFGF-induced epithelial-mesenchymal transition. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, 109: 7776-7781.
- 2) Miyazaki, K., Sakuma, K., Kawamura, Y. I., Izawa, M., Ohmori, K., Mitsuki, M., Yamaji, T., Hashimoto, Y., Suzuki, A., Saito, Y., Dohi, T., and \*Kannagi, R. (2012) Colonic epithelial cells express specific ligands for mucosal macrophage immunosuppressive receptors, siglec-7 and -9. **J. Immunol.**, 188: 4690-4700.

(渡辺 秀人)

- 1) Shimokawa K, Kimura-Yoshida C, Nagai N, Mukai K, Matsubara K, Watanabe H, Matsuda Y, Mochida K, \*Matsuo I. (2011) Cell surface heparan sulfate chains regulate local reception of FGF signaling in the mouse embryo. **Dev Cell**. 21: 257-272.
- 2) \*Sugiura N, Setoyama Y, Chiba M, Kimata K, Watanabe H. (2011) Baculovirus envelope protein ODV-66 is a novel chondroitinase with distinct substrate specificity. **J Biol Chem**. 286: 29026-29034.

(川田 学)

- 1) Sakamoto S, Kojima F, Momose I, Kawada M, Adachi H, Nishimura Y. Decalpenic acid induces early osteoblastic markers in pluripotent mesenchymal cells via activation of retinoic acid receptor  $\gamma$ . **Biochem Biophys Res Commun**. 2012; 422 (4): 751-7.
- 2) Kimura K, Sakamoto Y, Fujisawa N, Uesugi S, Aburai N, Kawada M, Ohba S, Yamori T, Tsuchiya E, Koshino H. Cleavage mechanism and anti-tumor activity of 3,6-epidioxy-1,10-bisaboladiene isolated from edible wild plants. **Bioorg Med Chem**. 2012; 20 (12): 3887-97.

(岡本 康司)

- 1) \*Okamoto K, Ishiguro T, Midorikawa Y, Ohata H, Izumiya M, Tsuchiya N, Sato A, Sakai H, \*Nakagama H. (2012) miR-493 induction during carcinogenesis blocks metastatic settlement of colon cancer cells in liver. **EMBO J**. 31:1752-1763.
- 2) Ishiguro T, Sato A, Ohata H, Sakai H, Nakagama H, \*Okamoto K. (2012) Differential expression of nanog1 and nanogp8 in colon cancer cells. **Biochem. Biophys. Res. Commun**. 418:199-204.

(堺 隆一)

- 1) Yagi, R, Tanaka, M, Sasaki, K, Kamata, R, Nakanishi, Y, Kanai, Y, \*Sakai, R. (2011) ARAP3 inhibits peritoneal dissemination of scirrhous gastric carcinoma cells by regulating cell adhesion and invasion. **Oncogene** 30 :1413-1421.
- 2) \*Yamaguchi H, Yoshida S, Muroi E, Yoshida N, Kawamura M, Kouchi Z, Nakamura Y, Sakai R, Fukami K. (2011) Phosphoinositide 3-kinase signaling pathway mediated by p110a regulates invadopodia formation. **J. Cell Biol**. 193: 1275-1288.

(藤井 博史)

- 1) Kimura S, \*Umeda IO, Moriyama N, Fujii H (2011) Synthesis and evaluation of a novel  $^{99m}\text{Tc}$ -labeled bioreductive probe for tumor hypoxia imaging. **Bioorg Med Chem Lett** 21: 7359-7362
- 2) \*Umeda IO, Tani K, Tsuda K, Kobayashi M, Ogata M, Kimura S, Yoshimoto M, Kojima S, Moribe K, Yamamoto K, Moriyama N, Fujii H (2012) High resolution SPECT imaging for visualization of intratumoral heterogeneity using a SPECT/CT scanner dedicated for small animal imaging. **Ann Nucl Med** 26: 67-76

## (2) ホームページ

本領域で得られた研究成果を領域内外及び社会へ発信するために、本領域のホームページ(URL: <http://cancer-microenvironment.jp/>)の「研究成果」において班員が発表した論文などの成果を紹介し、「集会」では本領域が行う公開シンポジウムなどの紹介を行っている。また、「領域概要」で本領域の目的ならびに研究内容について説明し、「研究組織」「計画研究」「公募研究」で領域の組織ならびに班員の紹介を行っている。

また「がん研究支援活動」のホームページでは本領域の高倉伸幸が「血管領域でがんを潰す」と題して研究紹介を行った。領域と関連したセミナー(平成24年2月24日開催の千里ライフサイエンスセミナー「がんの転移・浸潤と微小環境」など)を広報することで本領域の研究のさらなる活性化を図った。

## (3) 公開発表等

- 1) 公開シンポジウムの開催:平成23年度は6月17日に本領域の公開ワークショップを行い、領域内の研究成果の発表を行った。また「がん研究支援活動」に支援されている新学術領域研究の中から大島正伸博士(金沢大学)に「炎症性微小環境と消化管発がん」

と題して特別講演をお願いした。平成24年度は7月5日に東京で公開シンポジウムを開催予定である。

さらに「がん研究支援活動」と連携を計り、平成23年2月8～9日に行われた公開シンポジウムにおいて本領域の高倉伸幸が「がん幹細胞の血管ニッチの形成とその制御」について、平成24年1月30～31日に行われた公開シンポジウムにおいては佐藤靖史が「Vasohibinファミリーを応用したがん治療法の開発研究」について発表を行った。

2) 学術集会における公開：得られた研究成果は国内ならびに国際学術集会において活発に発表している。

#### 国内外での会議での招待講演による発表の状況

|      |      | 平成22年度 | 平成23年度 | 平成24年度 | 計   |
|------|------|--------|--------|--------|-----|
| 計画研究 | 国際集会 | 3      | 8      | 6      | 17  |
|      | 国内集会 | 15     | 26     | 2      | 43  |
|      | 計    | 18     | 34     | 8      | 60  |
| 公募研究 | 国際集会 |        | 14     | 1      | 15  |
|      | 国内集会 |        | 32     | 5      | 37  |
|      | 計    |        | 46     | 6      | 52  |
| 合計   |      | 18     | 80     | 14     | 112 |

#### 代表的な発表

<計画研究>

平成22年度

(国際学会)

| 発表者名  | 発表標題  |                                   |  |
|---|---|-----------------------------------|--|
| 学会等名  | 発表年月日   | 発表場所                              |  |
| Kohei Miyazono  | TGF-beta, EMT, and TGF-beta signaling inhibitors in cancer progression  |                                   |  |
| Keystone symposia: Epithelial plasticity and epithelial to mesenchymal transition               | 2011年1月25日  | Fairmont Waterfront (カナダ、バンクーバー)  |  |
| Heissig Beate   | The impact of membrane type-1 matrix metalloproteinase and plasminogen deficiency on post-natal hematopoiesis.          |                                   |  |
| 3rd Symposium of IMSUT & RCAST Global COE on New Horizon of Stem Cell Biology and Immunotherapy | 2011年3月4日   | 東京大学医科学研究所 (東京都)                  |  |
| Shinae Kizaka-Kondoh  | In vivo Imaging of HIF-active Cancers by an Oxygen-Dependent Degradative Probe with an Interchangeable Labeling System. |                                   |  |
| 4th International Symposium on Nanomedicine   | 2010年11月29日   | Okazaki Conference Center (愛知県岡崎) |  |

(国内学会)

| 発表者名                                   | 発表標題  |                    |  |
|--|---|--------------------|--|
| 学会等名                                   | 発表年月日   | 発表場所               |  |
| 宮園浩平                                   | TGF-βシグナルのがん幹細胞と微小環境における役割                          |                    |  |
| 第69回日本癌学会学術総会(招待講演)                    | 2010年9月22日  | 大阪国際会議場(大阪府大阪市)    |  |
| Kohei Miyazono                         | Roles of TGF-beta signaling in cancer (大会長企画シンポジウム) |                    |  |
| 第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会・合同年会(招待講演) | 2010年12月9日  | 神戸ポートアイランド(兵庫県神戸市) |  |
| 宮園 浩平                                  | がん細胞とこれを取り巻く細胞・新しいがん治療の試み(市民公開講座)                   |                    |  |
| 第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会・合同年会(招待講演) | 2010年12月11日   | 東京大学安田講堂(東京都文京区)   |  |

|                       |   |                       |  |
|-----------------------|---|-----------------------|--|
| 南 敬                   | 血管内皮活性化における遺伝子発現と血管疾患                             |                       |  |
| 宮崎サイエンスキャンプ           | 2011年2月27日  | ワールドコンベンションセンターサミット宮崎 |  |
| 高倉 伸幸                 | Cancer stem cells and their vascular niche        |                       |  |
| 第69回日本癌学会学術総会         | 2010年9月24日  | 大阪国際会議場(大阪府大阪市)       |  |
| 佐藤 靖史                 | 血管新生抑制とがん   |                       |  |
| 第69回日本癌学会学術集会         | 2010年9月23日  | 大阪国際会議場(大阪府大阪市)       |  |
| 佐藤 靖史                 | A system for the termination of angiogenesis      |                       |  |
| 第18回日本血管生物医学会学術集会     | 2010年12月1日  | 梅田スカイビル(大阪府大阪市)       |  |
| 藤田 直也                 | 抗がん剤耐性機構の解明とその克服                                  |                       |  |
| 第69回日本癌学会学術総会         | 2010年9月22日  | 大阪国際会議場(大阪府大阪市)       |  |
| 近藤科江                  | 低酸素誘導因子 HIF を標的としたイメージング・ターゲティング                  |                       |  |
| 第69回日本医学放射線学会総会       | 2010年4月9日   | パシフィコ横浜(横浜市)          |  |
| 近藤科江                  | 低酸素誘導因子 HIF-活性の生体イメージング                           |                       |  |
| 日本分子生物学会第10回春季シンポジウム  | 2010年6月7日   | ホテル松島大観荘(仙台市)         |  |
| 近藤科江                  | 病的低酸素細胞の生体イメージング                                  |                       |  |
| 第16回癌治療増感研究会          | 2010年6月19日  | 県民文化ホール未来会館(岐阜市)      |  |
| 近藤科江                  | 低酸素誘導因子 HIF 活性の生体光イメージングと創薬研究                     |                       |  |
| 第20回日本サイトメトリー学会学術集会   | 2010年6月27日  | 慈恵医大(東京)              |  |
| 近藤科江                  | In vivo imaging of tumor hypoxia                  |                       |  |
| 第69回日本癌学会総会           | 2010年9月24日  | 大阪国際会議場(大阪市)          |  |
| 近藤科江                  | 低酸素誘導因子 HIF 活性を有する細胞のイメージング・ターゲティング               |                       |  |
| 発生工学・疾患モデル研究会 第84回定例会 | 2011年2月10日  | 国立がんセンター国際研究交流会館(東京)  |  |
| 矢野 聖二                 | HGF による EGFR-TKI 耐性の分子機構解明とその克服に向けた研究(篠井・河合賞受賞講演) |                       |  |
| 第51回日本肺癌学会            | 2010年11月4日  | 広島国際会議場(広島県)          |  |

平成23年度  
(国際学会)

| 発表者名  | 発表標題   |  |  |
|---|--|--|--|
| 学会等名  | 発表年月日  | 発表場所   |  |
| Kohei Miyazono  | TGF- $\beta$ signaling and tumor microenvironment                                    |  |  |
| JSIR-MMCB2011   | 2011年5月20日   | ANA ゲートタワーホテル大阪(大阪府泉)  |  |
| Eiji Hara   | The roles and mechanisms regulating cellular senescence in aging and cancer          |  |  |
| 第34回日本分子生物学会年会・シンポジウム   | 2011年12月14日  | パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)   |  |
| Nobuyuki Takakura   | Molecular Analysis of Blood Vessel Maturation  |  |  |
| XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis   | 2011年7月26日   | 京都国際会議場(京都市左京区)  |  |
| Nobuyuki Takakura   | Cancer stem cells and their vascular niche   |  |  |
| The 2nd Pacific Symposium on Vascular Biology   | 2011年11月1日   | Shilla hotel(韓国, チェジュ島)  |  |
| Nobuyuki Takakura   | Identification of endothelial stem cell population in the pre-existing blood vessels |  |  |
| The 1st Asia-Pacific Vascular Biology Meeting   | 2011年12月9日   | 東京ステーションコンファレンス(東京都)   |  |
| Nobuyuki Takakura   | Impact of blood vessel maturation on vascular diseases                               |  |  |
| University of Washington-Kobe University Joint Symposium on Integrative Membrane Biology and Signal Transduction Medicine | 2011年12月14日  | 神戸ポートピアホテル(兵庫県神戸市)   |  |
| Sato Y  | The role of vasohibin family in the regulation of angiogenesis                       |  |  |
| The 9th Japan-Korea Joint Symposium on Vascular Biology   | 2011年8月26日   | Westin Chosun Hotel(韓国, 釜山)  |  |
| Sato Y  | The role of vasohibin family in the regulation of tumor angiogenesis                 |  |  |
| 6th European Meeting for Vascular Biology and Medicine  | 2011年9月23日   | Didactic and Congress Centre of the Faculty of Medicine(ポーランド, クラクフ) |  |

## (国内学会)

| 発表者名  | 発表標題   |                             |  |
|---|--|-----------------------------|--|
| 学会等名  | 発表年月日  | 発表場所                        |  |
| 宮園 浩平   | TGF- $\beta$ シグナルによるがん微小環境ネットワークの制御  |                             |  |
| 第70回日本癌学会学術集会   | 2011年10月5日   | 名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)           |  |
| 宮園 浩平   | 腫瘍微小循環の機能的破綻   |                             |  |
| 千里ライフサイエンスセミナー「がんの転移・浸潤と微小環境」   | 2012年2月24日   | 千里ライフサイエンスセンタービル(大阪府豊中市)    |  |
| 南 敬   | がん誘導転写因子による網羅的遺伝子制御解析  |                             |  |
| 第70回日本癌学会学術集会   | 2011年10月5日   | 名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)           |  |
| 南 敬   | Epigenetically coordinate GATA2 occupancy is necessary for the determination of the endothelial cell specificity                       |                             |  |
| 第18回日本血管生物医学会学術集会   | 2011年12月1日   | 梅田スカイビル(大阪府)                |  |
| 原 英二  | 細胞老化の癌抑制と発癌促進における役割  |                             |  |
| 第12回光老化研究会  | 2011年7月22日   | 大阪大学(大阪府吹田市)                |  |
| 原 英二  | 細胞老化の分子機構とその役割   |                             |  |
| 第19回日本血管生物医学会学術集会・シンポジウム  | 2011年12月9日   | サピアタワー(東京都千代田区)             |  |
| 高倉 伸幸   | 血管新生における血管成熟化の意義   |                             |  |
| 第63回日本細胞生物学会  | 2011年6月29日   | 北海道大学(北海道札幌市)               |  |
| Nobuyuki Takakura   | Cancer stem cells and their vascular niche   |                             |  |
| 日本脳神経外科学会 第70回学術総会  | 2011年10月13日  | パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)            |  |
| Nobuyuki Takakura   | Cancer stem cells and their vascular niche   |                             |  |
| 第34回日本分子生物学会年会  | 2011年12月16日  | パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)            |  |
| 佐藤 靖史   | 腫瘍血管新生の内因性調節機構   |                             |  |
| がん微小環境ネットワークの統合的研究 第一回公開ワークショップ                                       | 2011年6月17日   | 東京大学農学部弥生講堂(東京都文京区)         |  |
| 佐藤 靖史   | がんを脈管から治療する  |                             |  |
| 第70回日本癌学会学術集会モーニングレクチャー   | 2011年10月4日   | 名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)           |  |
| 佐藤 靖史   | 血管新生抑制因子 Vasohibin の新展開  |                             |  |
| 第38回日本臓器保存生物医学会学術集会   | 2011年11月25日  | 江陽グランドホテル(宮城県仙台市)           |  |
| 佐藤 靖史   | A system that prevents angiogenesis and vascular aging   |                             |  |
| 第19回日本血管生物医学会学術集会   | 2011年12月10日  | 東京ステーションコンファレンス(東京都千代田区)    |  |
| 佐藤 靖史   | がんを血管から治療する  |                             |  |
| 平成23年度北海道大学公開シンポジウム   | 2012年1月12日   | 北海道大学(北海道札幌市)               |  |
| 佐藤 靖史   | Vasohibin ファミリーを応用したがん治療法の開発研究   |                             |  |
| 第3次対がん10か年総合戦略(平成16年~25年度)文部科学省新学術領域研究「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動」合同公開シンポジウム | 2012年1月31日   | 学術総合センター一橋記念講堂(東京都千代田区)     |  |
| Beate Heissig   | Fibrinolytic factors regulate tumor progression and growth by altering the interaction between cells of the tumor microenvironment     |                             |  |
| 第70回日本癌学会学術総会   | 2011年10月5日   | 名古屋国際会議場(愛知県)               |  |
| Beate Heissig   | A role for niches in hematopoietic cell development.   |                             |  |
| 第772回千葉県がんセンター研究局集団会  | 2011年10月19日  | 千葉県がんセンター研究局カンファレンスルーム(千葉県) |  |
| Beate Heissig   | Plasmin inhibition reduces lymphoid tumor growth in mice by suppressing matrix metalloproteinase-9 dependent myeloid cell recruitment. |                             |  |
| 第4回疾患モデルシンポジウム -がん研究のモデル動物-   | 2011年11月11日  | 癌研究会癌研究所吉田富三記念講堂(東京都)       |  |

|                               |  |                          |  |
|-------------------------------|--|--------------------------|--|
| 藤田 直也                         | がん分子標的的探索から治療薬開発への展開とその現状  |                          |  |
| 第 141 回日本医学会シンポジウム            | 2011 年 12 月 8 日  | 日本医師会館大講堂(東京都文京区)        |  |
| 近藤科江                          | 低酸素誘導因子 HIF 関連疾患のイメージング・ターゲティング  |                          |  |
| 第27回 DDS 学会                   | 2011 年 6 月 10 日  | 東京大学 (東京)                |  |
| 近藤科江                          | 低酸素誘導因子 HIF 活性のインビボイメージング  |                          |  |
| 遺伝子病制御研究所共同研究集会               | 2011 年 9 月 6 日   | 北海道大学医学部プラテホール(札幌市)      |  |
| 近藤科江                          | Novel strategies for targeting hypoxic cancer cells, Symposium: New molecular targets: Identification and applications |                          |  |
| 第70回 日本癌学会総会                  | 2011 年 10 月 4 日  | 名古屋国際会議場(名古屋市)           |  |
| 近藤科江                          | 低酸素環境を標的としたがん治療とイメージングに関するモデル  |                          |  |
| 第 4 回疾患モデルシンポジウム              | 2011 年 11 月 11 日   | 癌研究所 吉田富三記念講堂(東京)        |  |
| 近藤科江                          | 環境に順応する細胞機能  |                          |  |
| 第18回肝血流動態イメージ研究会              | 2012 年 1 月 29 日  | 神戸国際会議場(神戸市)             |  |
| 近藤科江                          | 腫瘍の低酸素環境応答とその可視化   |                          |  |
| 千里ライフサイエンスセミナー「がんの転移・浸潤と微小環境」 | 2012 年 2 月 24 日  | 千里ライフサイエンスセンタービル(大阪府豊中市) |  |
| 近藤科江                          | 悪性化に関与する低酸素誘導因子特異的イメージングプローブの開発  |                          |  |
| 第 85 回日本薬理学会年会                | 2012 年 3 月 14 日  | 京都国際会議場(京都市)             |  |

平成24年度  
(国際学会)

| 発表者名   | 発表標題   |   |  |
|--|--|---|--|
| 学会等名   | 発表年月日  | 発表場所  |  |
| Eiji Hara  | Cellular senescence: double edged sword in the fighting against cancer     |   |  |
| International Symposium on Translational & Clinical Cancer Research              | 2012 年 5 月 18 日  | 高雄医科大学(台湾、高雄)   |  |
| Tetsu Akiyama  | The Achilles' heel of cancers  |   |  |
| International Symposium on Cellular Signaling                                    | 2012 年 4 月 7 日   | 東京大学医科学研究所  |  |
| Nobuyuki Takakura  | Identification of endothelial stem like cells in preexisting blood vessels |   |  |
| 2012 Suzhou International Symposium on Basic and Translational Vascular Research | 2012 年 5 月 5 日   | 蘇州大学(中国、蘇州)   |  |
| Sato Y   | The role of vasohibin family in the reculation of angiogenesis             |   |  |
| 2012 Suzhou International Symposium on Basic and Translational Vascular Research | 2012 年 5 月 4 日   | Cyrus Tang Hematology Center, Soochow University (中国、蘇州)        |  |
| Sato Y   | The role of vasohibin family in tumor angiogenesis                         |   |  |
| 17th International Vascular Biology Meeting 2012                                 | 2012 年 6 月 4 日   | Rhein-Main Hallen (ヴェースバーデン、ドイツ)                                |  |
| Kohei Miyazono   | BMPs and Regulation of Cancer: Charles Huggins Lecture                     |   |  |
| International Conference on Bone Morphogenetic Proteins                          | 2012 年 6 月 21 日  | Granlibakken Conference Center (Lake Tahoe, California, U.S.A.) |  |

(国内学会)

| 発表者名                | 発表標題                   |                 |  |
|---------------------|------------------------|-----------------|--|
| 学会等名                | 発表年月日                  | 発表場所            |  |
| 高倉伸幸                | 血管成熟化による血管病の治療戦略       |                 |  |
| 第 49 回日本臨床分子医学会学術集会 | 2012 年 4 月 13 日        | 都メッセ(京都府京都市左京区) |  |
| 近藤科江                | 生体光イメージングを用いた低酸素応答の可視化 |                 |  |
| 第101回日本病理学会総会       | 2012 年 4 月 26 日        | 京王プラザホテル(東京)    |  |

< 公募研究 > (国際集会のみ記載)

平成23年度

| 発表者名   | 発表標題  |   |  |
|--|---|---|--|
| 学会等名   | 発表年月日   | 発表場所  |  |
| Kyoko Hida   | A New Insights into Tumor endothelial cell  |   |  |
| The 5th Meeting of Asian Society of Oral and Maxillofacial Pathology   | 2011年8月24日  | 九州大学医学部百年講堂(福岡市)  |  |
| Takashi Matozaki   | A new phosphotyrosine signaling pathway related to autoimmune diseases and cancers  |   |  |
| 2nd International Joint Symposium Frontier In Biomedical Sciences: From Genes to Applications                      | 2011年11月18日   | Universitas Gadjah Mada(インドネシア、ジョグジャカルタ)                  |  |
| Takashi Matozaki   | The R3 subtype of receptor-type protein tyrosine phosphatases: Expression, localization, and biological function                                    |   |  |
| The First Japan-Taiwan Bilateral Conference on Protein Phosphatases  | 2011年12月2日  | 基礎生物学研究所(愛知県岡崎市)  |  |
| Toru Kondo   | Combination of a Ptgs2 inhibitor and an EGFR-signaling inhibitor prevents tumorigenesis of oligodendrocyte-lineage derived glioma-initiating cells. |   |  |
| The 9th Stem cell symposium  | 2011年5月14日  | Izumi Garden Gallery(東京都港区)                               |  |
| Toru Kondo   | Sox11 is a novel tumor suppressor in glioma-  |   |  |
| 3rd International Sox Meeting.   | 2011年9月12日  | Hotel am Badersee(ドイツ、Grainau)                            |  |
| Toru Kondo   | Glim - a novel glioma stem cell marker and a potential therapeutic target.  |   |  |
| 16th World Congress on Advances in Oncology&14th International Symposium on Molecular Medicine                     | 2011年10月7日  | Hotel Rodos Palace(ギリシャ、ロードス島)                            |  |
| Toru Kondo   | Stress response in neural stem cells  |   |  |
| Cambridge JSPS UK-Japan meeting  | 2012年2月9日   | Cancer Research Institute(イギリス、ケンブリッジ)                    |  |
| Shigeki Higashiyama  | Novel molecular mechanism of endothelial cell suppression/growth switch in angiogenesis.  |   |  |
| International Scientific Coordination Network (ISCN) France-Japan  | 2011年11月22日   | Mercure Hotel, Montpellier(フランス)                          |  |
| Norifumi Kawada  | MicroRNA and Stellate Cell Biology  |   |  |
| International Society of Hepatic Sinusoidal Research -16th Internatonal Symposium on Cells of the Hepatic Sinusoid | 2011年9月22日  | フローレンス、イタリア   |  |
| Kazuyoshi Takeda   | Reseach on the role of DR5-mediated apoptosis for Induction of promary sclerosing cholangitis-like disease by slide-based cytometry                 |   |  |
| 10th China-Japan Joint Seminar on Histochemistry and Cytochemistry (CJJSHC)  | 2011年10月22日   | Capital medical University, Beijing, China(中国・北京)         |  |
| Reiji Kannagi  | Role of glycan ligands for se-lectins and siglecs in cancer progression and metastasis.   |   |  |
| International Symposium on Inflammation and Disease  | 2011年9月8日   | Institute of Biomedical Sciences, Academia Sinica(台湾、台北市) |  |
| Reiji Kannagi  | Biology of sugar modification   |   |  |
| The 3rd Workshop of the Netherlands-Japan on Recent Advances in Glycobiology                                       | 2011年10月9日  | Nagoya University(愛知県名古屋市)                                |  |
| 堺 隆一   | Critical role of CDCP1 in RAS-mediated tumor progression and cell death   |   |  |
| France-Japanese Symposium on Cancer Research   | 2011年11月2日  | フランス大使館(東京)   |  |
| Hirofumi Fujii   | in vivo visualization of tumor heterogeneity using SPECT  |   |  |
| International symposium on technologies against cancer   | 2011年9月2日   | タワーホール船堀(東京)  |  |

平成24年度

(国際学会)

| 発表者名   | 発表標題   |   |  |
|--|--|---|--|
| 学会等名   | 発表年月日  | 発表場所                                    |  |
| Hirofumi Fujii   | Small animal SPECT/CT and SPECT-MRI fusion imaging |   |  |
| Harvard Medical School Joint Program in Nuclear Medicine | 2012年6月14日   | Harvard Medical School(Boston, MA, USA) |  |



4) 国民との科学・技術対話：得られた研究成果は学術集会ならびにマスコミを通じて広く国民に広めている。

4-1) 千里ライフサイエンスセミナー「がんの浸潤・転移と微小環境」

本セミナーは平成24年2月24日に千里ライフサイエンスセンタービル(大阪)において開催された。本領域の宮園と高倉がコーディネーターを務め、演者のすべてが本領域の班員(宮園、高倉、佐藤、近藤、矢野、樋田)という内容であり、本領域の活動を広く社会に広める良い機会となった。参加者は189名であったが、特筆すべきはその内訳の71%が産業界からの参加だったということであり、学術集会とは異なる聴衆に対して本領域の成果を広めることができた。

4-2) マスコミにより紹介された記事

|      | 平成22年度 | 平成23年度 | 平成24年度 | 合計 |
|------|--------|--------|--------|----|
| 計画研究 | 0      | 6      | 0      | 6  |
| 公募研究 |        | 13     | 2      | 15 |
| 合計   | 0      | 19     | 2      | 21 |

| 代表者名          | 媒体名             | 日付          | タイトル   |
|---------------|-----------------|-------------|--|
| 宮園 浩平         | 科学新聞            | 2011年11月11日 | miRNA破壊の仕組み解明：新たなタンパク質が産生を抑制—がんなどの研究進展へ期待—東大 |
| 南 敬           | 日経産業新聞          | 2011年6月21日  | 血管保つ遺伝子特定・東大、マウス細胞で観察                        |
| 原 英二          | 日経産業新聞          | 2011年12月20日 | 老化細胞から炎症性物質：抑制酵素分解が原因、がん研究会                  |
| 高倉 伸幸         | 日本経済新聞          | 2011年5月16日  | がん幹細胞 識別法開発 阪大、遺伝子の働きが目印                     |
| Beate Heissig | YAHOOニュース       | 2011年10月4日  | 東大、悪性度の高いリンパ腫・白血病でも生体内増殖を抑制できる薬剤を開発          |
| 近藤科江          | 日経産業新聞          | 2011年2月9日   | がん病巣、光で照らし特定                                 |
| 樋田 京子         | 朝日新聞            | 2011年9月3日   | 副作用少ない抗がん剤研究                                 |
| 樋田 京子         | YAHOOマイナビニュース   | 2012年2月2日   | 北大、従来の常識を覆してがん内の血管も薬剤耐性が起こることを発見             |
| 樋田 京子         | YAHOOマイナビニュース   | 2012年2月17日  | 北大、がんの転移能の違いで「腫瘍血管内皮細胞」にも違いがあることを解明          |
| 樋田 京子         | 科学新聞            | 2012年2月17日  | がんを養う血管においても薬剤耐性が起こることを発見                    |
| 前川 平          | Medical Tribune | 2012年1月19日  | アカデミア発の創薬研究・開発の最新治験を報告                       |
| 石井秀始、森正樹      | 日本経済新聞          | 2011年5月27日  | iPS細胞、がん化しない作製法を阪大チームが開発                     |
| 石井秀始、森正樹      | 共同通信47news      | 2011年5月27日  | 安全簡単にiPS細胞作製 がん化回避に微小RNA                     |
| 石井秀始、森正樹      | 時事通信            | 2011年5月27日  | iPS作製で新「導入剤」＝がん化抑え臨床応用へ—大阪大ijicom            |
| 遠藤 元誉、尾池雄一    | 日経産業新聞          | 2011年11月19日 | メタボ・がん原因は共通                                  |
| 遠藤 元誉、尾池雄一    | 熊本日日新聞          | 2011年11月19日 | 皮膚がん促す因子特定                                   |
| 遠藤 元誉、尾池雄一    | 熊本日日新聞          | 2012年3月9日   | がん転移促す物質解明                                   |
| 川田 学          | 日経新聞(長野版)       | 2012年1月6日   | 副作用少ない抗がん剤                                   |
| 川田 学          | 日経産業新聞          | 2012年1月6日   | 微生物化学研と抗がん剤                                  |
| 川田 学          | 日経新聞(静岡版)       | 2012年5月24日  | がん治療薬の候補物質                                   |
| 川田 学          | 日経新聞(長野版)       | 2012年5月24日  | 前立腺がん治療薬候補                                   |

## 研究組織と各研究項目の連携状況

### <研究組織>

#### 総括班

宮園 浩平・東京大学大学院・医学系研究科・教授

(研究分担者 秋山 徹・東京大学・分子細胞生物学研究所・教授)

(研究分担者 藤田 直也・公益財団法人がん研究会・がん化学療法センター・部長)

がん微小環境ネットワークの統合的研究

#### 計画研究

宮園 浩平・東京大学大学院・医学系研究科・教授 A01

(研究分担者 田畑泰彦・京都大学・再生医科学研究所・教授)

TGF- $\beta$ ファミリーのがん微小環境に及ぼす作用とがん治療戦略

南 敬・東京大学・先端科学技術研究センター・特任教授 A01 (平成22年度)

腫瘍微小環境における血管細胞、がん細胞の相互遺伝子発現制御システム解明

原 英二・公益財団法人がん研究会・がん研究所・部長 A01 (平成23年度へ)

がん微小環境における細胞老化の役割とその制御機構の解明

秋山 徹・東京大学・分子細胞生物学研究所・教授 A02

がん幹細胞と微小環境の相互作用の解明とその分子機構を標的とした治療法開発

高倉 伸幸・大阪大学・微生物病研究所・教授 A02

腫瘍微小環境によるがん細胞悪性変化の分子メカニズムの解明

佐藤 靖史・東北大学・加齢医学研究所・教授 A03

がん脈管形成の内因性制御機構

Heissig, Beate・東京大学・医科学研究所・幹細胞治療研究センタ・准教授 A03

骨髄由来細胞を介した腫瘍血管新生及び増殖における血液線維素溶解系の機能解析

藤田 直也・公益財団法人がん研究会・がん化学療法センター・部長 A04

転移形成に関わるがん微小環境の解明とその分子機構を標的とした治療法開発

近藤 科江・東京工業大学・大学院生命理工学研究科・教授 A04

腫瘍内低酸素環境を標的としたがん治療法の開発研究

矢野 聖二・金沢大学・がん進展制御研究所・教授 A04

(研究分担者 鈴木健之・金沢大学・がん進展制御研究所・教授)

(研究分担者 西岡安彦・徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授)

呼吸器悪性腫瘍の微小環境の特性を標的とした新規制御法の開発

#### 公募研究

樋田 京子・北海道大学・大学院歯学系研究科・特任准教授

腫瘍血管と微小環境との相互作用の解明とその分子機構を標的とした治療法開発

鈴木 隆史・東北大学・大学院医学系研究科・助教

がん微小環境における酸化ストレス防御機構の意義

岡島 史和・群馬大学・生体調節研究所・教授

癌微小環境因子としてのプロトンならびに脂質分子とリゾ脂質受容体

上久保 靖彦・東京大学・医学部附属病院・助教

骨髄微小環境におけるAML1/RUNX1及び癌抑制遺伝子WTXの役割の解明

坂本 毅治・東京大学・医科学研究所・助教

がん組織における高一中酸素分圧下での新規HIF活性化メカニズムの機能解析

金田 篤志・東京大学・先端科学技術研究センター・特任准教授

癌遺伝子活性化が誘導する分泌蛋白環境の癌化防御における役割とその異常による癌化

前川 平・京都大学・大学院医学研究科・教授

骨髄低酸素環境における骨髄腫幹細胞の解析と治療標的分子同定

扇田 久和・滋賀医科大学・分子病態生化学・教授

がん細胞と周囲環境の相互作用における接着分子ネクチンと関連分子の役割と作用機構

的崎 尚・神戸大学・大学院医学研究科・教授

血管内皮細胞特異的に発現する受容体型チロシンホスファターゼによる腫瘍血管新生制御

竹永 啓三・島根大学・医学部生命科学講座・准教授

がん微小環境におけるIL-33/ST2L発現と悪性度進展への影響の解析

廣畑 聡・岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教

ADAMTSメタロプロテアーゼによる血管・リンパ管新生研究の新展開

近藤 亨・北海道大学遺伝子病制御研究所・教授

癌幹細胞—正常細胞間コミュニケーション分子の同定と性状解析

東山 繁樹・愛媛大学・プロテオ医学研究センター・教授

血管内皮細胞の増殖促進と抑制の新規バランス制御分子による腫瘍血管新生制御の解析

石井 秀始・大阪大学・大学院医学系研究科・教授

骨髄内遊離癌細胞の転移形成能を左右するマイクロRNAの研究

小野 真弓・九州大学・大学院薬学研究院・教授

がん微小環境の炎症による血管新生の誘導とその治療戦略—マクロファージの関与

遠藤 元誉・熊本大学・大学院生命科学研究部（医学系）・助教

新規炎症関連因子ANGPTL2による癌の発症・浸潤・転移の分子機構解明

宮崎 香・横浜市立大学・大学院生命ナノシステム科学研究科・教授

がん浸潤を支える細胞外マトリックス環境の形成とその役割

河田 則文・大阪市立大学・大学院医学研究科・教授

癌微小環境形成におけるサイトグロビン陽性あるいは陰性筋線維芽細胞の役割

竹田 和由・順天堂大学・医学部・准教授

がん微小環境により癌が免疫耐性を新規に獲得する機構の研究

神奈木 玲児・愛知医科大学・先端医学研究センター・客員教授

がん微小環境における糖鎖を介した細胞接着の役割解明と制御法の開発

渡辺 秀人・愛知医科大学・分子医科学研究所・教授

細胞外プロテオグリカンがつくるがん細胞制御環境

川田 学・（公財）微生物化学研究会・微生物化学研究所沼津支所・主席研究員

がん微小環境を制御する低分子プローブの開発

岡本 康司・国立がん研究センター研究所・がん分化制御解析分野・分野長

がん転移制御因子の同定と解析を通じた臓器特異的な転移機構の解明

堺 隆一・国立がん研究センター研究所・転移浸潤シグナル研究分野・分野長

腹膜播種におけるがんと腹膜との相互作用

藤井 博史・国立がん研究センター東病院・臨床開発センター機能診断開発部・部長

複合分子イメージング技術によるがん微小環境ネットワークのイン・ビボ可視化

## <各研究項目の連携状況>

1) 領域会議の開催：平成22年9月8日（第1回）、平成23年2月9日（第2回）、平成23年6月17日（第3回）の3回にわたって領域会議を東京で開催した。領域会議では領域内の研究の進捗状況を報告した。第2回総括班会議では平成23年3月までに決定される公募研究を含めた今後の領域の運営について議論を行った。また宮園浩平の分担研究者・城潤一郎の転出に伴い、分担研究者の交代（京都大学・田畑泰彦）について承認を得

た。

2) 共同研究の推進：領域内の研究の有機的連携を促進し、共同研究のコーディネーター、とくに若手研究者間の交流の促進などを推進した。第2回総括班会議では共同研究の促進のために総括班の田畑泰彦教授からバイオマテリアルを用いた人工微小環境について領域内の研究者に紹介があった。これまで本領域内での共同研究により得られた成果ならびに現在推進中の共同研究を下に記す。

- ・(宮園—藤田)がん幹細胞の研究で共同研究を推進した結果、論文Ehata et al., 2011, *Oncogene*を公表した。
- ・(宮園—油谷)次世代シーケンサーを用いたゲノム研究で共同研究を推進した結果、論文Morikawa et al., 2011, *Nucleic Acids Res.*を公表した。
- ・(宮園—間野)次世代シーケンサーを用いたゲノム研究で共同研究を推進した結果、論文Suzuki et al., 2011, *Mol Cell*を公表した。
- ・(宮園—樋田)「腫瘍血管内皮と正常血管内皮細胞におけるTGF-βとBMP9に対する感受性の比較」についての共同研究を推進し、論文Suzuki et al., 2011, *J Cell Sci.* を公表した。
- ・(宮園—南)COUP-TFII の機能解析について共同研究を推進し、現在論文投稿中である。
- ・(佐藤—南)Vasohibin-1 の転写発現において GATA の寄与を検討している。
- ・(Heissig—近藤)Heissigのプロジェクトにおいて、近藤がイメージングに協力し、*Blood*誌に論文(in press)を公表した。
- ・(近藤—藤井)低酸素腫瘍特異的光イメージングプローブをSPECTプローブに応用する研究を開始した。
- ・(樋田—南)「腫瘍培養上清処理による正常血管内皮細胞への遺伝子発現プロファイルの変動解析」のために、南がマイクロアレイ解析を行っている。
- ・(佐藤—樋田)「腫瘍血管内皮細胞におけるVasohibin 1の機能解析」のため腫瘍血管内皮細胞においてVASH1のノックダウンを行っている。
- ・(坂本—Heissig)骨髄ニッチにおけるMT1-MMPとHIF-1の関係について共同研究を行い、その一部を論文報告している(Nishida et al., *Blood*, in press)。
- ・(金田—宮園)抗Smad1抗体を用いたChIP-seqによる下流標的探索を行い、Kaneda et al., 2011, *PLoS Genet*を公表した。

### 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）

本領域の推進にあたっては、計画研究ならびに公募研究の班員ともに現有設備を有効に活用することをこころがけ、研究費は主に物品費ならびに成果発表のための旅費などに効果的に使用している。本領域の研究費で購入した50万円以上の全ての備品のリストを下に記す。

| 代表者名 | 年度 | 物品名   | 仕様・型・性能など                               | 金額(円)     | 設置研究機関名 |
|------|----|---|---|-----------|---------|
| 宮園   | 22 | 実体顕微鏡                                       | ライカマクロシステムズ社・M80-ICD80HD                | 899,745   | 東京大学    |
| 宮園   | 22 | 極微量分光光度計                                    | Thermo Fisher Scientific社・Nanodrop 2000 | 1,596,000 | 東京大学    |
| 宮園   | 22 | リアルタイムPCRシステム                               | ライフテクノロジーズ社・Step One Plus-D             | 4,488,750 | 東京大学    |
| 宮園   | 23 | マルチガスインキュベーター                               | MCO-5M (UV)・三洋電機                        | 724,500   | 東京大学    |
| 宮園   | 23 | 微量高速遠心機                                     | MX305・トミー精工                             | 1,083,495 | 東京大学    |
| 秋山   | 22 | Thermal Cycler Dice Real Time System II MRQ | タカラバイオ社 TP960AE                         | 3,360,000 | 東京大学    |
| 秋山   | 22 | 次世代ゲル撮影装置 Gel Doc EZシステム                    | BioRad社 170-8270J1PC                    | 889,350   | 東京大学    |
| 原    | 23 | 超低温フリーザー                                    | Thermo社 ULT-1386-5                      | 1,642,200 | がん研究会   |
| 原    | 23 | リアルタイムPCRシステム                               | Applied Biosystems社 StepOne-01          | 3,075,975 | がん研究会   |
| 秋山   | 23 | コンフォーカル顕微鏡除振台                               | ZEISS LSM510META用除振台                    | 546,000   | 東京大学    |

|         |    |  |  |            |        |
|---------|----|--|--|------------|--------|
| 高倉      | 22 | インキュベータ蛍光顕微鏡                               | オリンパス(株)・LCV110                              | 12,715,500 | 大阪大学   |
| 高倉      | 22 | バイオロジカルセーフティーキャビネット                        | 日本エアテック・BHC-1006ⅡA2                          | 1,165,500  | 大阪大学   |
| 高倉      | 22 | オートクレーブ                                    | トミー精工・LSX-500                                | 580,125    | 大阪大学   |
| 高倉      | 22 | PCR装置                                      | タカラ・PCR Thermal Cycler Dice Gradient         | 681,450    | 大阪大学   |
| 高倉      | 22 | 微量高速冷却遠心機                                  | トミー精工・MX-305                                 | 1,190,595  | 大阪大学   |
| 高倉      | 22 | 多本架冷却遠心機                                   | トミー精工・AX-301                                 | 1,052,257  | 大阪大学   |
| 高倉      | 22 | オートクレーブ                                    | トミー精工・LSX-500特別価格                            | 553,350    | 大阪大学   |
| 高倉      | 22 | マイクロインジェクション装置                             | エッペンドルフ・フェムトシット                              | 876,015    | 大阪大学   |
| 高倉      | 22 | インキュベータ蛍光顕微鏡                               | オリンパス(株)・LCV110                              | 12,715,500 | 大阪大学   |
| 高倉      | 22 | バイオロジカルセーフティーキャビネット                        | 日本エアテック・BHC-1006ⅡA2                          | 1,165,500  | 大阪大学   |
| 高倉      | 22 | オートクレーブ                                    | トミー精工・LSX-500                                | 580,125    | 大阪大学   |
| 高倉      | 22 | PCR装置                                      | タカラ・PCR Thermal Cycler Dice Gradient         | 681,450    | 大阪大学   |
| 高倉      | 22 | 微量高速冷却遠心機                                  | トミー精工・MX-305                                 | 1,190,595  | 大阪大学   |
| 高倉      | 22 | 多本架冷却遠心機                                   | トミー精工・AX-301                                 | 1,052,257  | 大阪大学   |
| 高倉      | 22 | オートクレーブ                                    | トミー精工・LSX-500特別価格                            | 553,350    | 大阪大学   |
| 高倉      | 22 | マイクロインジェクション装置                             | エッペンドルフ・フェムトシット                              | 876,015    | 大阪大学   |
| 高倉      | 22 | 微量サンプル分光光度計                                | GEヘルスケア・GeneQuant1300 with printer           | 803,250    | 大阪大学   |
| 高倉      | 22 | 微量サンプル分光光度計                                | GEヘルスケア・GeneQuant1300 with printer           | 803,250    | 大阪大学   |
| 高倉      | 23 | 画像取得・制御・解析ソフトウェア<br>MetaMorph              | オリンパス(株)インキュベータ蛍光顕微鏡<br>制御装置Meta Imaging     | 1,963,500  | 大阪大学   |
| 高倉      | 23 | 制御コントローラ                                   | オリンパス(株)インキュベータ蛍光顕微鏡<br>制御装置Meta Imaging     | 661,500    | 大阪大学   |
| 高倉      | 23 | 冷却CCDカメラ                                   | オリンパス(株)インキュベータ蛍光顕微鏡<br>制御装置Meta Imaging     | 1,659,000  | 大阪大学   |
| 高倉      | 23 | 画像取得・制御・解析ソフトウェア<br>MetaMorph              | オリンパス(株)インキュベータ蛍光顕微鏡<br>制御装置Meta Imaging     | 1,963,500  | 大阪大学   |
| 高倉      | 23 | 制御コントローラ                                   | オリンパス(株)インキュベータ蛍光顕微鏡<br>制御装置Meta Imaging     | 661,500    | 大阪大学   |
| 高倉      | 23 | 冷却CCDカメラ                                   | オリンパス(株)インキュベータ蛍光顕微鏡<br>制御装置Meta Imaging     | 1,659,000  | 大阪大学   |
| 佐藤      | 22 | リトラトーム                                     | REM-710・SB                                   | 1,049,895  | 東北大学   |
| 佐藤      | 22 | ライカMMAF Winning Termパッケージ                  | ライカマイクロシステムズ社                                | 8,689,800  | 東北大学   |
| 佐藤      | 23 | マウス非観血血圧測定装置                               | ソフトロン・BP-98L                                 | 1,088,860  | 東北大学   |
| 佐藤      | 23 | CFXTouchリアルタイムPCR解析システム                    | パイオラッド                                       | 5,260,500  | 東北大学   |
| Heissig | 22 | 感染防止対策用クリオスタッド                             | ライカ・マイクロシステムズ社・<br>CM1950-OUV                | 4,635,750  | 東京大学   |
| Heissig | 23 | PCRサーマルサイクラー<br>Tprofessional Standard 96G | BioMetra社製・070-851                           | 866,250    | 東京大学   |
| Heissig | 23 | ライフサイエンス紫外可視分光光度計                          | ベックマン・コールター社製・DU730                          | 1,695,750  | 東京大学   |
| Heissig | 23 | バイオハザード対策用キャビネット                           | 三洋電機社製・MHE-S1300A2                           | 1,506,435  | 東京大学   |
| Heissig | 23 | ゲル撮影装置                                     | UVP社製・GDS-7900                               | 991,200    | 東京大学   |
| 藤田      | 22 | ユニバーサル冷却遠心機                                | 久保田製作所・型番5911                                | 936,000    | がん研究会  |
| 藤田      | 23 | 純水製造装置                                     | ヤマト科学株式会社・オートスチールWG2<br>50                   | 536,500    | がん研究会  |
| 藤田      | 24 | 細胞凍結保存容器                                   | Thermo Scientific社・ローゲーター8プラス                | 698,250    | がん研究会  |
| 近藤(科)   | 22 | 超低温フリーザー                                   | サンヨー・MDF-394                                 | 999,600    | 東京工業大学 |
| 近藤(科)   | 22 | 超音波発生機                                     | トミー精工・UD-201                                 | 686,700    | 東京工業大学 |
| 近藤(科)   | 22 | 微量高速冷却遠心機一式                                | トミー精工・MX-305                                 | 993,300    | 東京工業大学 |
| 近藤(科)   | 22 | マルチ検出モードマイクロプレート<br>リーダー                   | テカン・INFINIT F500                             | 5,277,825  | 東京工業大学 |
| 矢野      | 22 | 蛍光/発光マイクロプレートリーダー                          | サーモフィッシャーサイエンティフィック社<br>Fluoroskan Ascent FL | 2,173,500  | 金沢大学   |
| 矢野      | 22 | 超低温フリーザ                                    | 三洋電機 MDF-C2156VAN<br>(貯蔵ラック・貯蔵ボックスフルセット)     | 2,761,500  | 金沢大学   |
| 矢野      | 22 | CO2インキュベータ                                 | 三洋電機 MCO-19AIC(UV)                           | 832,272    | 金沢大学   |
| 矢野      | 22 | 超低温用補助冷却容器                                 | 三洋電機 MDF-135N                                | 630,000    | 金沢大学   |
| 矢野      | 22 | 薬用保冷庫                                      | 三洋電機 MPR-1014                                | 722,610    | 金沢大学   |
| 矢野      | 22 | バイオハザード対策用キャビネット                           | 三洋電機 MHE-132AJ                               | 1,228,500  | 金沢大学   |
| 矢野      | 23 | バイオイメージングナビゲータ                             | オリンパス FSX100-PCSET                           | 4,914,000  | 金沢大学   |
| 樋田      | 23 | 集細胞遠心装置 サイトスピン4                            | A78300003                                    | 1,314,495  | 北海道大学  |

|       |    |               |                           |           |            |
|-------|----|---------------|---------------------------|-----------|------------|
| 鈴木    | 23 | センサーディッシュリーダー | Presicion Sensing社・SDRv4  | 1,491,000 | 東北大学       |
| 鈴木    | 23 | 凍結乾燥機         | 東京理化社・FDU-1200            | 743,400   | 東北大学       |
| 前川    | 23 | 倒立型リサーチ顕微鏡    | オリンパス、IX-71N-22TFL/PH     | 2,107,350 | 京都大学       |
| 前川    | 23 | 炭酸ガス培養器       | Thermo フォーマ ユニバーサル、3110T  | 821,000   | 京都大学       |
| 扇田    | 23 | 培養倒立顕微鏡       | (株)ニコン製 TSI00-F           | 512,400   | 滋賀医科大学     |
| 扇田    | 23 | ファイバー蛍光装置     | (株)ニコン製 C-HGFI            | 832,650   | 滋賀医科大学     |
| 的崎    | 24 | フリーズ超低温槽 500L | CLN-50CD1・日本フリーザ          | 1,464,750 | 神戸大学       |
| 近藤(亨) | 23 | 反電動回転式マイクローム  | ライカマクロシステムズ社・RM2245       | 2,415,000 | 愛媛大学       |
| 東山    | 23 | CO2インキュベーター   | K SAN-MC019AIC(UVH)・三洋電機  | 950,000   | 愛媛大学       |
| 遠藤    | 22 | 実体顕微鏡         | ライカマクロシステムズ社・M80-ICD80HD  | 899,745   | 東京大学       |
| 遠藤    | 23 | マルチガスインキュベーター | MCO-5M (UV)・三洋電機          | 724,500   | 東京大学       |
| 堺     | 23 | 微量高速遠心機       | CF15RXII・日立工機             | 573,300   | 国立がん研究センター |
| 藤井    | 23 | 超微量分光光度計      | Thermoscientific・NanoDrop | 1,627,500 | 国立がん研究センター |

### 今後の研究領域の推進方策

1) 本研究領域は平成22年度に開始したが、当初の予定の2倍を超える公募研究者を加えて、平成23年度より35件の研究グループによる大きな研究領域となった。すでに領域内では活発に共同研究が開始されているが、今後も総括班会議やワークショップ、ホームページなどを通じて研究者間の連携をさらに密接にし、領域全体の研究の発展を図る。

2) 本研究領域ではこれまでに合計26件の研究成果がマスコミを通じて紹介された。がん微小環境の重要性を産業界や一般の方にもさらに広く理解してもらうために、今後もマスコミなどを通じて研究成果を一般に公表することを領域全体で目指す。

3) 本研究領域は新学術領域研究「がん研究支援活動」と密接な連携をとりながら研究を進めてきた。今後も「がん研究支援活動」との連携を図り、とくに若手研究者の育成について、連絡を取りながら進めて行く。

4) がん微小環境の重要性は国際的にも広く認知されつつある。平成25年度には国際シンポジウムを開催して本領域の更なる発展を図る。

### 総括班評価者による評価の状況

本領域では平成23年6月と平成24年7月の公開シンポジウムですべての計画班員が発表を行う。また公募班員は平成24年7月5日～6日にかけて全員が研究成果を発表する予定である。

計画研究については間野博行教授（自治医科大学医学部）を総括評価委員長として、これまでの研究業績の評価と今後の領域の推進方策について、平成24年8月末までに評価を依頼する予定である。