

平成 30 年 5 月 30 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08394

研究課題名(和文) 高悪性度の悪性腫瘍に対する新たな治療戦略の開発

研究課題名(英文) Development of novel therapeutic strategy against highly malignant tumors

研究代表者

北川 昌伸 (KITAGAWA, Masanobu)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：10177834

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：悪性腫瘍の中には、高悪性度、予後不良といわれる型のものがある。このような腫瘍に高発現する分子として MCM2 (minichromosome maintenance 2) に注目した。我々はこれまで、マウスを用いた実験でMCM2を介したアポトーシス増強作用の機序を解明してきた。そこで、本研究ではMCM2発現の高い悪性腫瘍細胞株を用いた実験系でこの現象を再現し、それを応用した治療モデルの作成を目的として研究を進めた。リコンビナント蛋白としてgp70を細胞内に導入する手法を開発し、白血病細胞及び上皮性の固型腫瘍細胞においてアポトーシス誘導実験系を構築したところ、非常に良好な結果が得られた。

研究成果の概要(英文)：Some of malignant tumors are known to show highly malignant potential and worse prognosis. We have clarified the function of MCM2 (minichromosome maintenance 2) protein as the enhancer of the DNA-damage-induced apoptosis. In the present study, we introduced gp70 protein to tumor cells by the protein transduction experiment system and created the treatment experiments of highly malignant tumors in vitro and in vivo by using the interaction of MCM2 and gp70 to enhance apoptosis. The results showed the prominent enhancement of apoptosis to tumor cells by the treatment with gp70 and DNA-damage stimuli by doxorubicin. Not only leukemia cells but also solid tumors such as breast cancer and ovarian cancer revealed the successful reduction of tumor volume by the novel strategy of MCM2-targeted therapy.

研究分野：実験病理学

キーワード：アポトーシス誘導 MCM2 悪性腫瘍の治療 DNA損傷

(1) 研究開始当初の背景

レトロウイルス感染に伴って起こるさまざまな宿主細胞反応について実験病理学的に解析を行う中で宿主蛋白とウイルス由来蛋白の協調作用による全く新しいアポトーシス誘導シグナル経路を見出し、造血器系の腫瘍に対して動物モデルを用いた新たな抗腫瘍治療法の開発を目指した研究を進めてきた。レトロウイルスはウイルス増殖に有利な状況を作り出すために、細胞をできるだけ長く生存させるようなシグナルを増強するのが一般的である。しかし最近、HIVやHTLV-1などのヒトのレトロウイルスが種々の細胞にアポトーシスを惹起するシグナルを誘導することが見出され、感染に伴う宿主細胞のシグナル経路の修飾は細胞生物学的な現象として、また疾患の病態を解明し、新たな治療法を開発する糸口として注目を集めてきた。

我々はこれまで、動物宿主のウイルス抵抗性機序をヒトのウイルス感染性疾患の治療に応用することを目的として、レトロウイルスの一つであるフレンド白血病ウイルス (FLV) のマウス感染実験系を用いて、ウイルス感染に対する様々な宿主反応系を明らかにし (Cancer Res 1986, Am J Pathol 1991, Leukemia 1993, 1994, Blood 1995, J Virol 2000, Arch Virol 2003 他)、骨髄移植を用いたウイルス誘発白血病に対する遺伝子治療モデル実験系を確立してきた (Leukemia 1994, 1997, 2002, Exp Hematol 1996, 1999, Mech Ageing Dev 2001)。その流れの中で、ウイルス感染に対して低線量放射線照射による宿主の免疫賦活化治療モデルを作製していたところ、偶然にもウイルス感染に伴う著明なアポトーシス増強作用を見出した (J Virol 2002)。

これは全く予想されない発見だったが、宿主/ウイルス相互反応の中からヒト疾患、特に腫瘍の病態改善につながる細胞反応を抽出できる可能性があると考えられた。ノックアウトマウスを用いた検討などから、通常とは全く異なる新たな経路で p53 依存性アポトーシスシグナルが増強されていることが明らかになった (Leukemia Res 2005a, b, 2009; J MDS 2011)。この系はヒトの腫瘍性疾患においても作用している可能性も示唆され (Leukemia Res 2004a, 2004b, 2005, Haematologica 2006, Leukemia, 2007, Br J Haematol 2007, Oncogene 2007, Am J Hematol 2008; Exp Mol Pathol 2010a, 2010b; Mol Med Rep 2011; Cell Death Dis 2011; Exp Mol Pathol 2012; J Clin Invest 2012; DNA Repair 2013)、ヒトの抗腫瘍治療へ応用できる可能性が高まってきた。さらに *in vitro* の実験系を用いてこの現象の機序を徹底解明した

ところ、新たなアポトーシス誘導経路に関わる MCM2 の作用を明らかにするとともに、その作用機構の全貌を解明することができた (PLoS ONE 2012)。

これまで、DNA 損傷後の p53 依存性アポトーシスに関連して同定された分子の多くは p53 の下流で作用するもので、p53 へのシグナルを調節する上流蛋白の作用機構の全貌は未だ明らかにされていないのが現状である。従って DNA 損傷に付随して起こる細胞のアポトーシス/修復のスイッチングに関わる現象を捕らえた本実験系の持つ細胞生物学的意義は非常に大きいと考えられる。今回見出された経路ではウイルス関連の外来性蛋白が宿主蛋白とともにシグナル伝達系を直接的に増強している点が特徴的で、宿主蛋白としては MCM2 が key molecule となっていることがわかってきた。MCM2 は本来 DNA 複製の際に必要な helicase 作用を持つ分子であり核内で機能する。しかしこれまでの *in vitro* での解析から、MCM2 はウイルス由来蛋白である gp70 と結合することにより核内移行が阻害され、細胞質内にとどまることで DNA-PK の活性化を介して p53 依存性アポトーシスを誘導することがわかった。この細胞内局在変化に伴う作用転換を応用すれば、多くの難治性腫瘍で発現が増強している MCM2 の作用をアポトーシス誘導へと向かわせるシグナルに変換することができると考えられる。また、これまで我々が行ってきたヒト造血器系疾患細胞のシグナル異常についての解析から、本研究で扱うアポトーシス誘導経路は骨髄異形成症候群など、一部の造血器系疾患の病態と密接な関係があることが明らかになってきた (Exp Mol Pathol 2012)。そこで本研究では、MCM2 を主体とするアポトーシス増強効果の詳細な作用機構の解析と、特異的結合分子を用いた MCM2 の機能修飾によるヒトの悪性腫瘍 (造血器系腫瘍、固型腫瘍) に対する抗腫瘍治療実験系の開発を行う。

(2) 研究の目的

そこで本研究では、まず MCM2 発現の高い悪性腫瘍細胞株を用いた *in vitro* の実験系でこの現象を再現し、新たなアポトーシス誘導経路に関わる MCM2 の作用を明らかにするとともに、それを応用した治療モデルの作製を目的として実験を行う。具体的にはリコンビナント蛋白として gp70 を細胞内に導入する手段を開発し、白血病細胞および固型腫瘍細胞において、MCM2 を用いたアポトーシス誘導実験系を構築する。*in vitro* での確認ができれば、*in vivo* の腫瘍に対する治療実験を行い、その有効性を検証する。白血病細胞については、Friend leukemia virus (FLV)

を感染させることによって gp70 の導入に成功しているが (PLoS ONE 2012)、ウイルスの感染しない固型腫瘍由来の細胞についても gp70 を細胞内に導入するために細胞内導入ペプチドと gp70 をタンデムに繋いだ蛋白を用いた手法を開発する。予備実験では非常に良好な結果が得られている。

本研究は我々が *in vivo* のレトロウイルス感染動物モデル実験系で見出した新たな現象をもとにレトロウイルス感染に伴うアポトーシスの増強作用について *in vitro* で詳細な解析を加え、さらに臨床検体での解析結果も踏まえて *in vivo* でヒト疾患の治療に応用するといった独創性の高いトランスレショナルリサーチである。外来性の蛋白が宿主蛋白と協調して急激かつ強度の致死性的アポトーシスを誘発するという現象はこれまで知られておらず、その作用機構を分子病理学的立場から解析・応用する点が本研究の学術的な特色である。また MCM2 は増殖細胞で高発現するという特徴があるので、増殖の盛んな悪性度の高い腫瘍細胞にアポトーシスを特異的に誘発できるように実験系を組める点が治療応用面での特色である。

この現象の機序として、gp70 による MCM2 の核内移行の障害が重要であることがわかってきた。ヒト細胞でも gp70 と同様の作用を示す分子の存在が予想されるため、この点についてヒト由来の細胞株を用いて *in vitro* での実験系も構築する。これまでの動物、細胞を用いた解析から、ヒト疾患の治療への応用を展開する準備が整ってきた。従って、本研究は学術的のみならず社会的にもインパクトのある意義を持ち、その成果は幅広い医科学の発展に貢献すると考える。

### (3) 研究の方法

#### 治療実験系の確立

- ① マウス白血病細胞に対する効果検討：C3H マウス由来の MCM2 発現の高い白血病細胞を移植した SCID マウスに FLV を感染させることによって gp70 を導入し、Doxorubicin を投与することによって DNA 損傷を誘導して腫瘍の治療効果が得られるかどうかを検証した。その結果、白血病細胞には著明なアポトーシスが誘導され、マウスの延命効果という観点からも優れた治療効果が得られた。宿主の SCID マウスの造血系細胞は MCM2 発現が低いために、アポトーシスに陥ることはない。さらに治療効率を上げるための条件について詳細な検討を加える。
- ② 細胞内への蛋白導入実験系の確立：上記実験で用いた C3H マウス由来の白血病細胞株は FLV が感染するため gp70 の導入は容易であるが、上皮系細胞等には FLV の

感染効率は非常に低いので、gp70 を細胞内に導入するための実験系が必要となる。そのために、膜透過性ペプチドを gp70 に付加することにより細胞内に導入し機能させる技術を用いる。白血病細胞、293T 細胞、HeLa 細胞、乳癌細胞株、卵巣癌細胞株を用いた *in vitro* の予備実験では非常に良好な結果が得られているので、*in vivo* への応用を含めてこの手法を進める予定である (連携研究者、阿部晋也 博士)。

- ③ 細胞内に導入した gp70 蛋白が、FLV を感染させた場合と同じように機能するかどうかについて、*in vitro* および *in vivo* で解析を行う (連携研究者、阿部晋也 博士)。

#### 効率の良い細胞内導入へ向けての多面的解析

これまでのところ、導入実験は順調に進んでいるが、細胞腫によっては膜透過性ペプチドの種類を変える必要が出てくる可能性もあるので、いくつかのペプチドを用意して解析を進める。

#### 固型腫瘍およびヒトの腫瘍細胞の治療実験系の確立

- ① MCM2 発現の高い C3H マウス由来の乳癌細胞および卵巣癌細胞を C3H マウスへ移植し、細胞内導入ペプチドと結合した gp70 を用いて (全身投与あるいは局所投与) gp70 の細胞内導入とともに doxorubicin 全身投与あるいは放射線の局所への照射による DNA 損傷を与えて、腫瘍細胞にアポトーシスが誘導されるかどうか、マウスの延命効果が得られるかどうかについて検討を行う。
- ② マウスとヒトの MCM2 遺伝子配列の比較から核移行シグナルに関わる MCM2 の NLS (nuclear localization signal) domain に結合するような gp70 遺伝子産物のホモログとなる低分子化合物を探索する。MCM2 に結合する分子の同定はある程度進んでいるので、さらに、ヒト腫瘍細胞株への導入、過剰発現による機能解析、アポトーシス増強作用の解析を行う。
- ③ ヒトの高悪性度腫瘍細胞における MCM2 発現の解析：研究目的の項に示したとおり TN 型乳癌で MCM2 発現が非常に高いことは確認済みである。他にも乳腺髄様癌、甲状腺未分化癌、膵未分化癌、卵巣低分化腺癌、肺大細胞型神経内分泌細胞癌 (LCNEC)、Burkitt リンパ腫、膠芽腫 (glioblastoma)、高悪性度骨軟部腫瘍などのように細胞の増殖能が高く、高悪性度といわれる腫瘍群で MCM2 発現の程度

を解析し、本治療の標的となり得るかどうかを検証する。

- ④ ヒトの腫瘍細胞における *MCM2* 遺伝子変異の解析：骨髄中で非常に高頻度のアポトーシスが起きていることが知られている骨髄異形成症候群では骨髄細胞の *MCM2* 遺伝子に共通した変異があることを見出した（論文準備中）。遺伝子変異は機能ドメインが集中する N 末端付近に認められており、この変異による *MCM2* 分子の機能変化とくに細胞動態に与える影響について詳細な解析を加える予定である（申請者、連携研究者：山本浩平博士）。また神経細胞の減少が起こる中枢神経系の変性疾患でもアポトーシスを誘導するような *MCM2* 遺伝子の変異がある可能性が考えられ、解析を行う予定である。
- ⑤ *MCM2* 発現が非常に高いヒト由来の高悪性度腫瘍細胞を SCID マウスへ移植し、上記実験系で確立された細胞内導入手法を必要に応じて用いて腫瘍細胞にマウスにおける gp70 と同様の作用を有する化合物を導入する。その後、上記実験と同様、doxorubicin あるいは放射線照射による DNA 損傷を与えて、ヒトの高悪性度腫瘍細胞にアポトーシスが誘導されるかどうか、マウスの延命効果が得られるかどうかについて検討を行う。

#### (4) 研究成果

悪性腫瘍の中には、高悪性度、予後不良といわれる型のものがある。例えば、乳癌では Triple negative (TN) 型 (ER 陰性、PgR 陰性、HER2 陰性) の導管型浸潤癌は、ホルモン治療やハーセプチン治療が無効で、neoadjuvant や adjuvant 化学療法の有効性も低いため、非常に予後が悪いことが知られている。このような腫瘍に高発現する分子の一つとして *MCM2* (minichromosome maintenance 2) に注目した。TN 乳癌では *MCM2* が非常に効率かつ強く発現されている。我々はこれまで、マウスを用いた実験により *MCM2* を介したアポトーシス増強作用の機序を解明してきた。そこで、本研究ではまず *MCM2* 発現の高い悪性腫瘍細胞株を用いた *in vitro* の実験系でこの現象を再現し、新たなアポトーシス誘導経路に関わる *MCM2* の作用を明らかにするとともに、それを応用した治療モデルの作成を目的として研究を進めた。具体的にはリコンビナント蛋白として gp70 を細胞内に導入する手法を開発し、白血病細胞及び上皮性の固型腫瘍細胞において *MCM2* の作用を応用したアポトーシス誘導実験系を構築した。*In vitro* での実験ではほぼ予想通りの結果が得られたので、さらに *in vivo* の腫瘍に対する治療実験を行って有効性を

検証した。その結果、白血病のみならず固型腫瘍に対しても非常に良好な結果が得られた。

#### (5) 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 13 件)

- ① Abe S, Yamamoto K, Kurata M, Abe-Suzuki S, Horii R, Akiyama F, Kitagawa M. Targeting *MCM2* function as a novel strategy for the treatment of highly malignant breast tumors. *Oncotarget* 27;6(33):34892-909, 2015. doi: 10.18632/oncotarget.5408. 査読有り。
- ② Toru S, Uchihara T, Hara M, Mae S, Toru M, Hirokawa K, Endo T, Sugawara E, Kitagawa M, Kobayashi T. An autopsy case of dementia with Levy bodies with vocal cord abductor paralysis. *Eur Neurol* 74:186-187, 2015. DOI: 10.1159/000441448. 査読有り。
- ③ Yamamoto K, Miwa Y, Abe-Suzuki S, Abe S, Kirimura S, Onishi I, Kitagawa M, Kurata M. Extramedullary hematopoiesis: hints for understanding the function of hematopoietic stem cell niche. *Mol Med Report* 13: 587-591, 2016. 査読有り。
- ④ Kirimura S, Kurata M, Nakagawa Y, Onishi I, Abe-Suzuki S, Abe S, Yamamoto K, Kitagawa M. Role of microRNA 29b in myelodysplastic syndromes during transformation to overt leukemia. *Pathology* 43(3): 233-241, 2016. doi: 10.1016/j.pathol.2016.02.003. 査読有り。
- ⑤ Kihara A, Wakana K, Kubota T, Kitagawa M. SLUG expression is an indicator of tumour recurrence in high-grade endometrial carcinomas. *Histopathology* 69(3):374-382, 2016. doi: 10.1111/his.12971. 査読有り。
- ⑥ Suzuki K, Yamamoto K, Arakawa Y, Yamada H, Aiba K, Kitagawa M. Antimyeloma activity of bromodomain inhibitors on the human myeloma cell line U266 via downregulation of MYCL. *Anticancer Drugs* 27(8):756-765, 2016. doi: 10.1097/CAD.000000000000389. 査読有り。
- ⑦ Furukawa Y, Tanemura K, Igarashi K, Ideta-Otsuka M, Aisaki K, Kitajima S, Kitagawa M, Kanno J. Learning and memory deficits in male adult mice treated with a benzodiazepine sleep-inducing drug during the juvenile period. *Frontiers in Neuroscience* 2016 Jul 20;10:339. doi: 10.3389/fnins.2016.00339. 査読有り。

- ⑧ Jin XH, Yamamoto K, Abe S, Onishi I, Kirimura S, Aihemaiti G, Kinowaki Y, Kitagawa M. Prognostic impact of the cancer stem cell-like phenotypes in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Exp Pathol* 6:5, 2016. doi: 10.4172/2161-0681.10002952016. 査読有り。
- ⑨ Kasahata N, Uchihara T, Kitagawa M, Hirokawa K. Three Repeat Tau with Grain-Like Structures and Distribution in an 83-Year-Old Man. *Journal of Alzheimer's Disease* 58: 681-685, 2017. doi: 10.3233/JAD-160672. 査読有り。
- ⑩ Miyamoto K, Kurata M, Nagiri T, Yamamoto K, Onishi I, Kirimura S, Kitagawa M. Differential expression of ACINUS variants in the bone marrow of myelodysplastic syndromes. *Int J Clin Exp Pathol* 10:4330-4338, 2017. 査読有り。
- ⑪ Kinowaki K, Soejima Y, Kumagai A, Kondo F, Sano K, Fujii T, Kitagawa M, Fukusato T. Clinical and pathological significance of myeloid differentiation factor 88 expression in human hepatocellular carcinoma tissues. *Pathology International* 67(5):256-263, 2017. doi: 10.1111/pin.12529. 査読有り。
- ⑫ Tsuyama N, Sakata S, Baba S, Mishima Y, Nishimura N, Ueda K, Yokoyama M, Terui Y, Hatake K, Kitagawa M, Ishizuka N, Tomita N, Takeuchi K. BCL2 expression in DLBCL: reappraisal of immunohistochemistry with new criteria for therapeutic biomarker evaluation. *Blood* 130(4):489-500, 2017. doi: 10.1182/blood-2016-12-759621. 査読有り。
- ⑬ Ohata Y, Tatsuzawa A, Ohyama Y, Ichikawa A, Mochizuki Y, Ishibashi S, Itakura Y, Sakamoto K, Ikeda T, Kitagawa M, Yamamoto K. A distinctive subgroup of oral EBV+ B-cell neoplasm with polymorphous features is identical to EBV+ mucocutaneous ulcer. *Hum Pathol* 69:129-139, 2017. doi: 10.1016/j.humpath.2017.09.013. 査読有り。
- 〔学会発表〕(計 22件)
- ① 大畑 八重(東京医科歯科大学 口腔病理学), 山本 浩平, 立澤 杏奈, 大山 巖雄, 市川 理子, 望月 裕美, 石橋 佐知子, 坂本 啓, 池田 通, 北川 昌伸 Epstein-Barr virus 陽性口腔びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫における臨床病理学的検討および遺伝子変異解析. 日本病理学会会誌 (0300-9181)106 巻 2 号 Page 86 (2017.09)
- ② 立澤 杏奈(文京学院大学 大学院保健医療科学・検査情報), 山本 浩平, 大畑 八重, 大山 巖雄, 望月 裕美, 小松 博義, 北川 昌伸. 口腔びまん性大細胞 B 細胞性リンパ腫における遺伝子変異解析および臨床病理学的検討. 日本癌学会総会記事 (0546-0476) 76 回 Page P-2233 (2017.09)
- ③ 山本 浩平(東京医科歯科大学 大学院・包括病理), 阿部 晋也, 倉田 盛人, 本田 彩華, 武村 太郎, 花形 信孝, 北川 昌伸. 悪性リンパ腫におけるミトコンドリア三機能タンパク過剰発現の臨床病理・分子学的検討. 日本癌学会総会記事 (0546-0476) 76 回 Page P-2231 (2017.09)
- ④ 木脇 祐子(東京医科歯科大学 院・包括病理), 山本 浩平, 倉田 盛人, 大西 威一郎, 北川 昌伸. びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫における GPX4 の臨床病理学的検討. 日本癌学会総会記事 (0546-0476) 76 回 Page P-2230 (2017.09)
- ⑤ 倉田 盛人(東京医科歯科大学 医歯学総合・包括病理), 山本 浩平, 北川 昌伸. 発現調整可能な癌遺伝子 癌遺伝子の発現調整による新たなシグナリングの解析について. 日本癌学会総会記事 (0546-0476) 76 回 Page J-2055 (2017.09)
- ⑥ 新宅 洋(東京医科歯科大学 医・病理), 大西 威一郎, 星野 顕宏, 西村 聡, 北川 昌伸. 臍帯血移植後に形質細胞性の移植後リンパ増殖症を発症し、複数の自己免疫疾患を合併した 1 例. 日本病理学会会誌 (0300-9181) 106 巻 1 号 Page474 (2017.03)
- ⑦ 木脇 祐子(東京医科歯科大学 大学院包括病理), 山本 浩平, 倉田 盛人, 大西 威一郎, 北川 昌伸. びまん性大細胞リンパ腫における GPX4 の臨床病理学的検討(Clinico-pathological analysis of GPX4 expression in diffuse large B cell lymphoma). 日本病理学会会誌 (0300-9181 )106 巻 1 号 Page 464 (2017.03)
- ⑧ 倉田 盛人(東京医科歯科大学 大学院包括病理), Largaesapda David, 北川 昌伸. CRISPR library を用いた Ara-C 耐性遺伝子の同定. 日本病理学会会誌 (0300-9181) 106 巻 1 号 Page 398 (2017.03)
- ⑨ 山本 浩平(東京医科歯科大学 大学院・包括病理), 本田 彩華, 倉田 盛人, 山本 正英, 三浦 修, 北川 昌伸. 悪性リンパ腫におけるミトコンドリア三機能タンパク過剰発現の臨床病理・分子学的検討 (Clinico-pathologic and molecular analysis of HADHA and HADHB in malignant lymphoma). 日本病理学会会誌 (0300-9181) 106 巻 1 号 Page355 (2017.03)
- ⑩ 本田 彩華(文京学院大学 大学院保医学・検査), 山本 浩平, 阿部 晋也, 小松 博義, 北川 昌伸. びまん性大細胞 B 細胞性リンパ腫におけるミトコンドリア三機能タンパク過剰発現の臨床病理学的検討. 日本癌学会総会記事

- ⑪ 木脇 祐子(東京医科歯科大学 大学院・包括病理), 山本 浩平, 石橋 佐知子, 阿部 志保, 大西 威一郎, 桐村 進, 木原 淳, 北川 昌伸. びまん性大細胞リンパ腫における GPX4 の臨床病理学的検討. 日本癌学会総会記事 (0546-0476) 75 回 Page P-2183 (2016.10)
- ⑫ 山本 浩平(東京医科歯科大学 大学院・包括病理), 阿部 晋也, 阿部 志保, 本田 彩華, 武村 太郎, 花形 信孝, 北川 昌伸. データベース解析を用いた B 細胞性リンパ腫のエネルギー代謝解析および代謝関連遺伝子の発現の意義について. 日本癌学会総会記事 (0546-0476) 75 回 Page P-2182 (2016.10)
- ⑬ 阿部 晋也(東京医科歯科大学 医・包括病理), 山本 浩平, 阿部 志保, 北川 昌伸. MCM2 をターゲットとした新規癌治療モデル. 日本生化学会大会・日本分子生物学会年会合同大会講演要旨集 88 回・38 回 Page [2LBA039] (2015.12)
- ⑭ 山本 浩平(東京医科歯科大学 医歯学総合・包括病理), 阿部 晋也, 阿部 志保, 本田 彩華, 武村 太郎, 花形 信孝, 北川 昌伸. 悪性リンパ腫に過剰発現する HADHA 遺伝子の分子病理学的検討. 日本癌学会総会記事 (0546-0476) 74 回 Page P-2271 (2015.10)
- ⑮ 北川 昌伸(東京医科歯科大学 院医・包括病理), 阿部 志保, 倉田 盛人, 阿部 晋也, 大西 威一郎, 桐村 進, 山本 浩平. 骨髄異形成症候群の骨髄における CXCL12 陽性細胞. 日本癌学会総会記事 (0546-0476) 74 回 Page P-2268 (2015.10)
- ⑯ 阿部 晋也(東京医科歯科大学 医歯学総合・包括病理学), 山本 浩平, 阿部 志保, 北川 昌伸. MCM2 をターゲットとした新規癌治療モデル. 日本癌学会総会記事 (0546-0476) 74 回 Page P-1182 (2015.10)
- ⑰ 本田 彩華(文京学院大学 大学院保健医療科学・検査情報解析), 山本 浩平, 阿部 晋也, 小松 博義, 北川 昌伸. びまん性大細胞 B 細胞性リンパ腫におけるミトコンドリア三機能タンパク過剰発現の臨床病理学的検討. 日本病理学会会誌 (0300-9181) 105 巻 1 号 Page 536 (2016.04)
- ⑱ 木脇 祐子(東京医科歯科大学 大学院・包括病理), 明石 巧, 江石 義信, 北川 昌伸. 肺原発髄膜腫の 1 症例. 日本病理学会会誌 (0300-9181) 105 巻 1 号 Page 536 (2016.04)
- ⑲ 山本 浩平(東京医科歯科大学 大学院・包括病理), 阿部 晋也, 本田 彩華, 竹村 太郎, 山本 正英, 花形 信孝, 三浦 修, 北川 昌伸. データベース解析を用いた濾胞性リンパ腫のエネルギー代謝解析および代謝関連遺伝子発現の意義について. 日本病理学会会誌 (0300-9181) 105 巻 1 号 Page 500 (2016.04)

- ⑳ 木原 淳(東京医科歯科大学 院・包括病理学), 若菜 公雄, 久保田 俊郎, 北川 昌伸. High-grade endometrial carcinoma における SNAIL と SLUG の発現の検討. 日本病理学会会誌 (0300-9181) 105 巻 1 号 Page 479 (2016.04)
- 矢内 雅恵(東京医科歯科大学 包括病理), 山本 浩平, 武藤 豊, 本田 彩華, 北川 昌伸. 肝細胞癌における Sirtuin7 発現の免疫組織化学的検討. 日本病理学会会誌 (0300-9181) 105 巻 1 号 Page 384 (2016.04)
- ㉑ 北川 昌伸(東京医科歯科大学 院・包括病理), 阿部 志保, 阿部 晋也, 大西 威一郎, 桐村 進, 倉田 盛人, 山本 浩平. 骨髄異形成症候群における造血幹細胞ニッチの関与. 日本病理学会会誌 (0300-9181) 105 巻 1 号 Page 359 (2016.04)
- ㉒ 阿部 晋也(東京医科歯科大学 医歯学総合・包括病理学), 山本 浩平, 阿部 志保, 北川 昌伸. DNA 損傷誘発アポトーシス増強による新規腫瘍治療モデル. 日本病理学会会誌 (0300-9181) 104 巻 1 号 Page 497 (2015.03)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

北川 昌伸 (KITAGAWA, Masanobu) 東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授  
研究者番号: 10177834

### (2) 研究分担者

研究者番号:

### (3) 連携研究者

山本 浩平 (YAMAMOTO, Kouhei) 東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・助教  
研究者番号: 40451926

阿部 晋也 (ABE, Shinya) 兵庫医科大学医学部・助教  
研究者番号: 70596725

長谷川 真紀 (HASEGAWA, Maki) 武田薬品  
研究者番号: 00431958