

平成 22 年 6 月 21 日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2004～2009

課題番号：16059101

研究課題名（和文） 遺伝情報システム異常と発がん

研究課題名（英文） Genetic and Epigenetic Dysregulation in Cancer

研究代表者

野田 哲生 (NODA TETSUO)

財団法人癌研究会・癌研究所・所長

研究者番号：10183550

研究成果の概要（和文）：

本総括班は、特定領域研究「遺伝情報システムと発がん」において、計画班と公募班からなる研究組織の立ち上げから、各研究班の研究成果の評価までを行い、さらに研究代表者会議の開催などを通じて情報交換の促進を図るなど、本領域の研究活動の効果的な推進のため、各種の支援活動を行った。その結果、がんの発生と進展の過程の分子機構に関し、がんの予防法の確立と治療法の開発に貢献する多くの新たな知見が得られた。

研究成果の概要（英文）：

The research area for “Genetic and Epigenetic Dysregulation in Cancer” was organized to elucidate the molecular mechanisms for the process of cancer initiation and progression. This board for the research consists of section chiefs and leading investigators in this area and has been working to promote research activities of principle investigators through varied types of activity, such as the organization of researchers and the evaluation of their activities. We also organized workshops to promote information exchange among investigators. Our activity has substantially contributed for the promotion of research activity and the production of many novel scientific findings by investigators in the area.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2004 年度	3,500,000	0	3,500,000
2005 年度	3,600,000	0	3,600,000
2006 年度	5,200,000	0	5,200,000
2007 年度	5,200,000	0	5,200,000
2008 年度	5,200,000	0	5,200,000
2009 年度	5,200,000	0	5,200,000
総計	27,900,000	0	27,900,000

研究分野：分子遺伝学

科研費の分科・細目：腫瘍学・発がん

キーワード：遺伝学、ウイルス、癌、ゲノム、細胞・組織

1. 研究開始当初の背景

A01「遺伝子変異導入の分子機構」

遺伝子変異が導入される機構として、忠実度の低い損傷乗り越え (TLS) タイプの DNA

ポリメラーゼによる反応、DNA 損傷などによって複製フォークの進行が阻害されたときの相同組換え反応や複製フォークの後退反応の異常、抗体に多様性をもたらす突然変異誘導因子 AID や GANP による反応、いわゆる自然突然変異の主演として考えられる酸化 DNA 損傷によるものなど、様々な原因が考えられ、それらの分子メカニズムが研究の対象となっていた。

#### A02「染色体動態異常と発がん」

腫瘍細胞は、特徴的に遺伝的不安定性を有し、さまざまな突然変異を獲得しながら、悪性化に貢献する突然変異をもつクローンが選択され、増殖・浸潤・転移からなる悪性化を達成する。遺伝的不安定性は、塩基配列異常を示す点突然変異と染色体の数や構造異常に二分される。近年、後者が従来想定されてきたよりも発がん過程に大きな役割を果たすことが示されつつあるが、その生成機構の詳細は明らかではない。

#### A03「がん遺伝子・がん抑制遺伝子機能異常と発がん」

ヒトがんの発生には、ゲノム上の遺伝情報異常の蓄積が不可欠であることは既に周知の事実であった。特に、シグナル伝達系を活性化するがん遺伝子、発がん性の転写制御因子、p53、BRCA1/2、PTEN 等のがん抑制遺伝子の変異は重要であり、これらの変異が細胞機能に及ぼす異常の解明が待たれていた。また、これらの異常の発がんにおける意義を解析するために、生化学的、細胞生物学的、或は動物個体を用いた実験系の開発が必要であった。

#### A04「遺伝子発現制御異常と発がん」

ジェネティクスとエピジェネティクスの異常が蓄積し、細胞に内在する恒常性維持機構が破綻することが、細胞の癌化を招来していることが明らかにされつつあった。そこで、転写因子機能、エピジェネティクス制御、DNA メチル化、そして、転写制御高次複合体形成などの破綻と発がんとの関係に焦点を絞り、遺伝子発現制御機構の失調に関連する発がん研究領域の最先端課題への取り組みを行うことが緊急課題であった。

#### A05「感染・免疫・炎症と発がん」

ウイルスや細菌などの微生物感染を基盤として発症する感染がんは、全がん死亡の 20-25% を占める。これら感染がんは、がんの原因となる微生物の感染阻止または感染排除により、がんの発症を確実に予防できるという意味できわめて大きな社会的意義を有している。さらに、感染がんの発がんメカニズム解明は、持続的な炎症を背景に発症する多くのヒトがん発症に関わる普遍的な細胞プロセスの理解に重要な情報をもたらしてくれることが期待される。

## 2. 研究の目的

### A01「遺伝子変異導入の分子機構」

上述のような様々な機構によって、塩基配列レベルでの突然変異が誘導され、発がんあるいはがん細胞の悪性化がもたらされる。そこでこれらの機構が実際にどのようにして遺伝子に変異を導入するかを解明する。これらの機構の分子メカニズムが明らかになれば、それに応じて発がんを抑制したり、がん細胞の悪性化を防いだりするための、創薬をはじめとした応用的な研究も基礎的な研究と並行して進められるはずである。

### A02「染色体動態異常と発がん」

本項目では、染色体が生理的にどのように維持され、その維持機構の破綻がどのような染色体異常を誘導して発がん過程に貢献するのかを分子レベルで解明する。最終的には、塩基レベルの遺伝子不安定性と対となった染色体不安定性のヒト発がん過程への寄与を総合的に理解し、がん細胞悪性化を阻止する治療方法の開発の基礎となる知見を得ることを目標とする。

### A03「がん遺伝子・がん抑制遺伝子機能異常と発がん」

がん遺伝子やがん抑制遺伝子の異常が発がん果たす役割を解析することを目的とした。細胞レベルでは、がん抑制遺伝子 p53 及び BRCA1/2、シグナル伝達分子 Tob ファミリーの機能とその異常を調べる。動物個体を用いて c-kit、Maf、PTEN、Rb の機能解析を行う。さらに、革新的なコンディショナル変異マウスの作製や挿入変異モデル、ラット腎がんモデル等のユニークな実験系の利用とともに、ヒト血液腫瘍や胃がんのゲノム解析を通して発がんの全貌の解明に迫るとともに、がん治療に向けた新規分子標的候補を探索する。

### A04「遺伝子発現制御異常と発がん」

エピジェネティック変化に起因するがん関連遺伝子の発現異常、また、タンパク質翻訳後修飾異常や高次複合体形成異常、転写因子機能異常が及ぼす細胞増殖・分化の不均衡などについての研究を、ゲノムワイド網羅的解析や細胞内局在網羅的解析、構造生物学解析、モデルマウスを用いた個体解析など活用して、班員が互いに協力しながら研究を展開し、発がんに関わる遺伝子発現制御異常の包括的理解を目指す。

### A05「感染・免疫・炎症と発がん」

本項目では、社会的な「がんの激減」を実現化するための治療法・予防法の開発を目指し、感染性因子による発がん機構の解明と標的分子の同定を進める。とりわけ、ヒトのがん発症に直接関わるヘリコバクター・ピロリ菌(胃がん)、肝炎ウイルス(肝臓がん)、ヒト T 細胞白血病ウイルス(ATL) および EB ウイルス(バーキットリンパ腫、胃がん)を中心にその発がんメカニズムの解明ならびに新規分子標的治療・免疫治療開発への道を拓くことを目的とする。

### 3. 研究の方法

#### A01「遺伝子変異導入の分子機構」

TLS に働く DNA ポリメラーゼ $\eta$ や相同組換え修復の早期に働く NBS1 の欠損による変異・発がんの研究には、それぞれ色素性乾皮症 (XP) バリエーション患者細胞およびナイミーヘン症候群の患者細胞を用いる。対象とする遺伝子を欠損したヒトの患者細胞が利用出来ない場合や、同時に複数の遺伝子欠損を細胞に持たせたい場合には、遺伝子ノックアウトの手法をマウス ES 細胞やニトリ DT40 細胞に適用する。何らかの理由でこれらがうまく行かない場合には、RNAi の手法を適用する。通常、正常細胞では遺伝子に変異が導入されるのを抑制する様々な機構 (上記の項目 1 参照) が働いている。それらの機構には、多くのタンパク質が関わっており、タンパク質-タンパク質相互作用が働いているケースも多い。どのタンパク質間相互作用が生理的に意味のあるものかを調べるためには、まずは色んな欠失変異体を作成して、相互作用領域を絞り込む。その領域でタンパク質間相互作用に重要と思われるアミノ酸残基を異なる性質のアミノ酸に変換し、相互作用が出来なくなるかどうかを調べる。最終的には、相互作用が欠損した変異体タンパク質を細胞内で発現し、どのような機能に変化が起きるかを検討する。

#### A02「染色体動態異常と発がん」

正常染色体が有するテロメアや動原体などの機能ドメインについて、モデル生物を用いて、その構成成分を同定し、機能を明らかにする。分配異常などの染色体異常がおこりやすい G2 期から M 期への移行について、M 期に特異的に機能する蛋白質リン酸化酵素の役割や抗腫瘍剤の作用機構を明らかにする。高発がん性遺伝性疾患の多くは、DNA 修復機能や細胞周期チェックポイント因子をコードする遺伝子異常にもとづくが、特に、いまだ生理機能が明らかでないファンコニ貧血症をもたらす一群の因子からなるファンコニ経路の機能と、その異常が発がんをもたらす意味を明らかにする。腫瘍の悪性化機構を理解するためには、*in vivo* で悪性化しつつある細胞クローンを詳細に解析する必要があるが、電離放射線によるマウスリンパ腫の発がん実験系を用いて、遺伝的不安定性とその結果生じる発がんに貢献する遺伝子異常を明らかにする。生体内の腫瘍細胞は、血管を新生できないために、低酸素、低栄養状態にあるが、腫瘍細胞にそのような環境ストレスに対する抵抗性を与える分子機構を解明する。

#### A03「がん遺伝子・がん抑制遺伝子機能異常と発がん」

動物個体を用いた研究として、Patched や Pten を組織特異的に、或は誘導的に変異を導入するモデルを作製するとともに、Rb 変異マウスを N-ras や Ink4a 変異マウスと交配させて複合変異モデルを確立した。また、ヒト GIST のモデ

ルとして変異型 c-kit をノックインしたモデルを、多発性骨髄腫や T 細胞性リンパ腫のモデルとして c-Maf トランスジェニックマウスを作製した。さらに、多段階発がんにおける協調遺伝子の同定を目指してレトロウイルス挿入変異モデル系の確立を進めた。細胞レベルの研究として、p53 の標的遺伝子や p53 ファミリー蛋白の異同を明らかにする目的で、発現アレイを用いた解析を行なった。さらに、p53 とクラスリンの相互作用を生化学的に解析した。Tob ファミリー及び Ndr 蛋白質の機能解析に向けて RNAi を用いた細胞生物学的な解析やリン酸化の標的分子の同定を行った。一方、大規模なアレイ CGH 解析を用いてヒト造血器腫瘍や神経芽腫のゲノム異常を網羅的に解析した。

#### A04「遺伝子発現制御異常と発がん」

がん細胞で著しい変化が見られるヘテロクロマチン形成機構や同細胞において発現レベルや局在が大きく変化するクロマチン因子に注目して、それらと発がんの関連性にアプローチする。特に、ポリコム複合体や ATP 依存性クロマチンリモデリング複合体、また、マイクロ RNA によるエピゲネティックな変化に焦点をあて、その結果として生じるがん関連遺伝子の発現異常と発がんの関連性について解析する。また、核内因子、タンパク質修飾、細胞核構造の視点から発がん機構の解明に挑戦する。特に、最先端の発生工学手法を駆使して、ステロイドホルモン受容体群に結合する核内巨大複合体、白血病関連因子 AML1 転写複合体、血球分化関連因子 GATA1、生体の発がん防御に重要な役割を担う Nrf2-Keap1 システムの機能解析を行い、生体の恒常性維持機構とその破綻による発がんメカニズムの分子基盤の解明に挑む。

#### A05「感染・免疫・炎症と発がん」

本項目では、個々の発がん微生物が固有に所持する発がん関連遺伝子 (タンパク質) を、試験管内感染を含めた細胞生物学的手法、実験動物を用いた感染実験、遺伝子改変マウスの作成、さらにはヒト臨床サンプルの分子病理学的解析、等を通して同定する。次に、同定した微生物由来がんタンパク質の病原生物活性、とりわけこれら感染微生物タンパク質が直接標的とする宿主細胞側因子群を網羅的トランスクリプトーム解析、網羅的プロテオーム解析等を含む分子生物学的・生化学的・細胞生物学的手法を駆使して同定する。同時に、こうした発がん微生物ががんタンパク質と呼応してがん化を促進する宿主側因子を炎症・免疫系さらには DNA 修復系との関連から検討し、感染がんの効果的予防に直結する宿主細胞内の標的分子・標的シグナル伝達系を明らかにするとともに、腫瘍ワクチン等による自然・獲得免疫系賦活化法の開発を進め、感染動物モデルを用いた感染がんの治療・予防実験につなげる。

#### 4. 研究成果

##### A01「遺伝子変異導入の分子機構」

花岡（学習院大）は、Pol $\eta$ 単独およびPol $\eta$ /Pol $\iota$ 二重 KO マウスでの紫外線による高頻度皮膚がんを観察し、発がん抑制における TLS 機構の明確な役割を世界で初めて示した。またヒト Pol $\eta$ の構造を解明し、紫外線損傷に対して比較的正しい塩基を重合して TLS を起こす機構の分子的基盤を確立した。武田（京大）、大森（京大）もそれぞれ Pol $\eta$ の相同組換え修復における役割、Pol $\kappa$ のベンゾピレン損傷処理における役割を明らかにした。榎本（東北大）による RecQ ファミリーヘリカーゼの機能解析、小松（京大）による NBS1 のチェックポイント機構における機能解析、阪口（熊大）による RNA プライマーゼ GANP の「がん抑制分子」としての同定など、独創性の高い成果も得られている。さらに木下（滋賀成人病セ）による AID のヒト発がんに対する関与の可能性を示す実験や真木（奈良先端大）による自然突然変異の原因の究明、續（九大）による Mutyh、Msh2 および Trp53 遺伝子の酸化ストレス誘発消化管がんの抑制における役割など、発がん遺伝子変異を直接結びつける知見が数多く得られた。

##### A02「染色体動態異常と発がん」

石川（京大）は、分裂酵母とヒトの新規テロメア構成因子を同定し、テロメレースをテロメアにリクルートするために必要な蛋白質を同定した(Science, 2008; Mol Cell, 2009 など)。この蛋白質機能を阻害することで、がん細胞におけるテロメレーズ機能を阻害できる可能性がある。動原体は、S 期で複製された一対の染色体を M 期において娘細胞に正確に 1 : 1 で分配するために必要な染色体機能ドメインである。深川（遺伝研）は、新規動原体蛋白質をニワトリ細胞およびヒトやマウス細胞において、20 種類あまり同定し、それらがいかに集合して動原体機能に機能するのかを明らかにした(Cell, 2008 など)。佐谷（慶應大）は、Aurora-A、WARTS、Cdh1、Mklp2 が、G2/M 期における細胞周期進行制御に重要な役割を果たすことを示した(Nat Cell Biol, 2009 など)。また、佐谷と原（癌研）は、がん細胞を抗がん剤によって処理すると、分裂期において停止し酸化ストレスが上昇することによって分裂期崩壊に陥ることを明らかにした(Nat Cell Biol, 2006)。さらに、原は、癌抑制遺伝子である p16INK4a の発現をマウスの生体内でリアルタイムに解析出来る新しいシステムの開発に成功した(J Cell Biol, 2009)。このシステムを用いて p16INK4a の生体内での発現動態を解析した結果、代表的ながん抑制遺伝子である p53 が失活すると、発現レベルが更に増大することで発癌を防御していることを見いだした。ファンコニ貧血は、代表的な染色体不安定性疾患で、小児

期における白血病などの高発がん性を特徴とする。高田（京大）は、ファンコニ貧血の原因遺伝子群の形成するファンコニ貧血経路の分子機能を、主にニワトリ DT40 細胞株による遺伝子破壊株の樹立によって解析し、ファンコニ貧血経路の DNA 修復機能とその制御機構を明らかにした(Nat Str Mol Biol, 2008 など)。田中（遺伝研）は、細胞周期制御の鍵をにぎる CDK が、複製開始にかかわる多数の蛋白質を制御し、その不調が染色体の構造変化をもたらすことを明らかにした(Chromosoma, 2010)。木南（新潟大）は、放射線誘導マウスリンパ腫発がん系を用いて、その過程の早い時期から Bcl11b が変異を起こし、チェックポイントキナーゼの一つである Chk1 の機能低下をもたらすことを示した(Oncogene, 2007 など)。がん組織は、低酸素・低栄養に耐性であるが、江角（がんセ）は、AKT、AMPK などの分子とオートファジー、嫌気性呼吸としてのフマル酸呼吸がこれらの耐性現象に関わることを明らかにした(Cancer Res, 2007 など)。本研究項目では、計画班員である佐谷と原、および佐谷と公募研究者である広常による共同研究が結実するなど、項目や領域内の活発な共同研究が行われていることも注目に値する。

##### A03「がん遺伝子・がん抑制遺伝子機能異常と発がん」

野田（癌研）は、Patched1 変異マウスにおいてヒト Gorlin 症候群を反映する基底細胞腫と小脳髄芽腫の誘導に成功し、Shh シグナルの発がんにおける役割を明らかにした。山本雅（東大医科研）は、Tob による細胞増殖・細胞死の制御機構を詳細に解析した。小川（東大）は、高密度 SNP アレイによる網羅的ゲノム解析を通して、骨髄系腫瘍における c-CBL や B 細胞性リンパ腫における A20 の変異を含む多数の遺伝子変異・ゲノム異常を同定した。田矢（がんセ）は、クラスリン重鎖による p53 の転写活性化能増強効果機構を明らかにした。荒川（がんセ）は、p53 の 7 種の標的遺伝子を新たに同定し、その機能を明らかにすることで p53 によるがん抑制機構に新しい概念を提起した。時野（札医）は、p53 ファミリー組換えアデノウイルスとマウスモデルを用いて、新たな遺伝子治療法を開発した。中村（癌研）は、レトロウイルス挿入変異を用いて Hox/Meis の協調遺伝子 Trib1 を同定し、この分子が MAPK と C/EBP を結ぶ新たながん遺伝子であることを示した。三木（東京医科大学）は、BRCA2 の中心体との関係に着目することで細胞周期における役割について新たな知見をもたらした。鈴木（九大）は、組織特異的 PTEN 欠損マウスを作製し、肺がんの発症機構や色素細胞の老化を初めとする各種疾患に多くの知見をもたらした。高橋智聡（京大）は、Rb による E2F と SREBP

依存的な Ras のイソプレニル化ががんの悪性化と細胞老化を調節する新たな分子機構を提示した。

#### A04 「遺伝子発現制御異常と発がん」

Nrf2-Keap1 系の機能異常が生体防御を攪乱してがん細胞の悪性化や転移に寄与すること、GATA1、AML1、PU.1、c-Myc などの転写因子や MOZ などの共役因子が種々の翻訳後修飾や複合体形成を介して遺伝子発現を精密制御しており、その破綻ががん発症に密接に関与することを明らかにした。また、遺伝子のエピジェネティック変化が細胞のがん化に密接に関わっており、特に、CTCF がリモデリング因子と協力してエンハンサーを遮断すること、また、メチル化 DNA の密度変化が遺伝子サイレンシングを介して発がんやがん悪性化に関与すること、その DNA メチル化に RNA 干渉が関与することを見いだした。さらに、選択的エストロゲン受容体モジュレーターが転写伸長を修飾する可能性も見いだした。これらの知見は、発がんに直結する遺伝子の発現制御の破綻は、その制御に関連する因子に対する多様な修飾・変異導入により招来されることを示している。

#### A05 「感染・免疫・炎症と発がん」

17年度は、発がん微生物が作り出す多くの分子の中から、がん化の鍵を握る分子の同定に成功した。18年度には、感染性因子に由来する発がん分子が宿主細胞の増殖を脱制御する機構の解明が進み、また感染者体内で感染性因子やがん細胞を選択的に攻撃するための免疫系の研究が進んだ。19年度は、感染性因子により細胞ががん化する機序についての分子レベルの研究が進展するとともに、がん予防のための抗ウイルス研究や免疫系活性化の研究が前進した。20年度には、個体レベルにおける感染性因子の発がん研究が進展し、がん予防・治療研究への強力な動物モデル系が樹立された。また、炎症による発がんを促進する宿主側因子の同定に成功し、実効性のあるがん治療・予防に向けての新たな分子標的が明らかにされた。21年度には、感染がん発症における脂質代謝異常の重要性が示されるとともに、発がん微生物側が保有する複数の新たな免疫抑制機構の存在が明らかにされた。また、微生物発がん因子が示す構造多型と発がん活性との関連が示され、今後の予防戦略立案に重要な情報を与えた。一方、感染がん治療へ向けて、人為的炎症制御、がんワクチン、免疫アジュバントの新たな応用展開が進められた。

#### 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 106 件) (全て査読有り)

1. H. Shibata, H. Takano, M. Ito, H. Shioya, M. Hirota, H. Matsumoto, Y. Kakudo, C. Ishioka, T. Akiyama, Y. Kanegae, I. Saito and T. Noda.  $\alpha$ -Catenin is essential in intestinal adenoma formation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104: 18199-18204, 2007.
2. R. Yao, Y. Natsume and T. Noda. TACC3 is required for the proper mitosis of sclerotome mesenchymal cells during formation of the axial skeleton. *Cancer Sci.*, 98: 555-562, 2007.
3. Y. Miyake, M. Nakamura, A. Nabetani, S. Shimamura, M. Tamura, S. Yonehara, M. Saito and F. Ishikawa. RPA-like mammalian Ctc1-Stn1-Ten1 complex binds to single-stranded DNA and protects telomeres independently of the Pot1 pathway. *Mol. Cell*, 36: 193-206, 2009.
4. T. Miyoshi, J. Kanoh, M. Saito and F. Ishikawa. Fission yeast Pot1-Tpp1 protects telomeres and regulates telomere length. *Science*, 320: 1341-1344, 2008.
5. C. Biertümpfel, Y. Zhao, Y. Kondo, S. Ramon-Maiques, M. Gregory, J.Y. Lee, C. Masutani, A. R. Lehmann, F. Hanaoka and W. Yang. Structure and mechanism of human DNA polymerase  $\eta$ . *Nature*, 465: 1044-1049, 2010.
6. K. Sugawara, Y. Okuda, M. Saijo, R. Nishi, N. Matsuda, G. Chu, T. Mori, S. Iwai, K. Tanaka, K. Tanaka and F. Hanaoka. UV-induced ubiquitylation of XPC protein mediated by UV-DDB-ubiquitin ligase complex. *Cell*, 121: 387-400, 2005.
7. M. Komatsu, H. Kurokawa, S. Waguri, K. Taguchi, A. Kobayashi, Y. Ichimura, Y-S. Sou, I. Ueno, A. Sakamoto, K.I. Tong, M. Kim, S. Iemura, T. Natsume, T. Ueno, E. Kominami, H. Motohashi, K. Tanaka and M. Yamamoto. Novel regulation of the Nrf2-Keap1 pathway by the selective autophagy substrate p62. *Nat. Cell Biol.*, 12: 213-223, 2010.
8. R. Shimizu, J.D. Engel and M. Yamamoto. GATA1-related leukaemias. *Nat. Rev. Cancer*, 8: 279-287, 2008.
9. N. Ohnishi, H. Yuasa, S. Tanaka, H. Sawa, M. Miura, A. Matsui, H. Higashi, M. Musashi, K. Wabuchi, M. Suzuki, G. Yamada, T. Azuma and M. Hatakeyama. Transgenic expression of *Helicobacter pylori* CagA induces gastrointestinal and hematopoietic neoplasms in mouse. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 105: 1003-1008, 2008.
10. I. Saadat, H. Higashi, C. Obuse, M. Umeda, N. Murata-Kamiya, Y. Saito, H. Lu, N. Ohnishi, T. Azuma, A. Suzuki, S. Ohno and M. Hatakeyama. *Helicobacter pylori* CagA targets PAR-1/MARK kinase to disrupt epithelial cell polarity. *Nature*, 447: 330-333,

- 2007.
11. T. Yokoyama, Y. Kanno, Y. Yamazaki, T. Takahara, S. Miyata and T. Nakamura. Trib1 links the MEK1/ERK pathway in myeloid leukemogenesis. *Blood*, in press.
  12. G. Jin, Y. Yamazaki, M. Takuwa, T. Takahara, K. Kaneko, T. Kuwata, S. Miyata and T. Nakamura. Trib1 and Evl1 cooperate with Hoxa and Meis1 in myeloid leukemogenesis. *Blood*, 109: 3998-4005, 2007.
  13. Y. Takai, J. Miyoshi, W. Ikeda and H. Ogita. Nectins and nectin-like molecules: roles in contact inhibition of cell movement and proliferation. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 9: 603-615, 2008.
  14. T. Fujito, W. Ikeda, S. Kakunaga, Y. Minami, M. Kajita, Y. Sakamoto, M. Monden and Y. Takai. Inhibition of cell movement and proliferation by cell-cell contact-induced interaction of Nect1-5 with nectin-3. *J. Cell Biol.*, 171: 165-173, 2005.
  15. Y. Akishima-Fukasawa, Y. Ino, Y. Nakanishi, A. Miura, Y. Moriya, T. Kondo, Y. Kanai and S. Hirohashi. Significance of PGP9.5 expression in cancer-associated fibroblasts for prognosis of colorectal carcinoma. *Am. J. Clin. Pathol.*, 134: 71-79, 2010.
  16. T. Yamanashi, Y. Nakanishi, G. Fujii, Y. Akishima-Fukasawa, Y. Moriya, Y. Kanai, M. Watanabe and S. Hirohashi. Podoplanin expression identified in stromal fibroblasts as a favorable prognostic marker in patients with colorectal carcinoma. *Oncology*, 77: 53-62, 2009.
  17. Y. Miyanri, K. Atsuzawa, N. Usuda, K. Watashi, T. Hishiki, M. Zayas, R. Bartenschlager, T. Wakita, M. Hijikata and K. Shimotohno. The lipid droplet is an important organelle for hepatitis C virus production. *Nat. Cell Biol.*, 9: 1089-1097, 2007.
  18. K. watashi, N. Ishii, M. Hijikata, D. Inoue, T. Murata, Y. Miyanari and K. Shimotohno. Cyclophilin B is a functional regulator of hepatitis C virus RNA polymerase. *Mol. Cell*, 19: 111-122, 2005.
  19. D. Zhang, T. Shimizu, N. Araki, T. Hirota, M. Yoshie, K. Ogawa, N. Nakagata, M. Takeya and H. Saya. Aurora-A overexpression induces cellular senescence in mammary gland hyperplastic tumors developed in p53-deficient mice. *Oncogene*, 27: 4305-4314, 2008.
  20. T. Marumoto, D. Zhang and H. Saya. Aurora A - A guardian of poles. *Nat. Rev. Cancer*, 5: 42-50, 2005.

[学会発表] (計 179 件)

[その他]

ホームページ等

<http://gantoku3.umin.jp/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

野田 哲生 (NODA TETSUO)  
財団法人癌研究会・癌研究所・所長  
研究者番号：10183550

(2) 研究分担者

田矢 洋一 (TAYA YOUICHI) (H16→19)  
国立がんセンター・研究所  
研究者番号：60133641

(3) 連携研究者

石川 冬木 (ISHIKAWA FUYUKI)  
京都大学・生命科学研究所  
研究者番号：30184493

(H16→19: 研究分担者)

花岡 文雄 (HANAOKA FUMIO)  
学習院大学・理学部・教授  
研究者番号：50012670

(H16→19: 研究分担者)

山本 雅之 (YAMAMOTO MASAYUKI)  
東北大学・医学系研究科  
研究者番号：50166823

(H16→19: 研究分担者))

畠山 昌則 (HATAKEYAMA MASANORI)  
東京大学・大学院医学系研究科  
研究者番号：40189551

(H20→21)

中村 卓郎 (NAKAMURA TAKURO)  
財団法人癌研究会・癌研究所  
研究者番号：00180373

(H16→19: 研究分担者)

高井 義美 (TAKAI YOSHIMI)  
神戸大学・医学研究科  
研究者番号：60093514

(H16→19: 研究分担者)

丹羽 太貫 (NIWA OHTSURA)  
放射線医学研究所・重粒子医科学センター  
研究者番号：80093293

(H16→19: 研究分担者)

廣橋 説雄 (HIROHASHI SETSUO)  
国立がんセンター  
研究者番号：70129625

(H16→19: 研究分担者)

下遠野 邦忠 (SHIMOTONO KUNITADA)  
千葉工業大学・附属総合研究所  
研究者番号：10000259

(H16→19: 研究分担者))

佐谷 秀行 (SAYA HIDEYUKI)  
慶應義塾大学・医学部  
研究者番号：80264282

(H20→21)