

令和 4 年 5 月 4 日現在

機関番号：32206

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K08727

研究課題名(和文) 肺癌における機能的AKT複合系の制御異常の解析と”精密医療”への応用

研究課題名(英文) Dysregulation of AKT network and its application for precision medicine in lung cancer

研究代表者

土橋 洋 (Dobashi, Yoh)

国際医療福祉大学・国際医療福祉大学病院・教授

研究者番号：90231456

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：mammalian Target of Rapamycin (mTOR)により発現抑制される分子として抽出した Trefoil factor-1 (TFF-1)のヒト肺癌での機能を解析した。培養細胞ではTFF1はアポト-シスを誘導することで細胞増殖を抑制し、遊走、浸潤能にも抑制的に機能した。TFF1の分泌は腺癌細胞のみで見られたが、ヒト肺癌組織では全組織型で発現を認めた。肺癌患者では血清中TFF1-3の全てが正常コントロール群より統計的有意差をもって高かった。以上より、TFF1は肺癌細胞では腫瘍抑制的に機能し、TFF1-3の血中濃度は肺癌患者のバイオマーカーとなる可能性も示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

TFF-1は肺癌培養細胞においてアポト-シスを誘導することで細胞増殖を抑制し、遊走、浸潤能も抑制した。TFF-1が肺癌細胞では腫瘍抑制的に機能するという新規の結果は、基礎研究面での意義だけでなく、TFF-1の発現、機能を亢進させる薬剤が肺癌における新たな抗癌剤の候補となり得るということで臨床応用が期待できる点でも意義がある。またTFF-1-3の血中濃度は肺癌のスクリーニング、あるいは治療後の再発や転移のモニターリングの際のバイオマーカーとなる可能性も示唆され、こちらは肺癌の診断、治療に大きく貢献できる可能性がある事で社会的にも非常に意義のある結果と考えている。

研究成果の概要(英文)：We identified Trefoil factor 1 (TFF1) as a molecule negatively regulated by mammalian Target of Rapamycin (mTOR). In cultured cells, TFF1 was found to be negatively regulated by mTOR at promoter level by Luciferase assay. TFF1 functions as a suppressor of cancer proliferation, cell migration and invasion and thus, may provide a synergistic target for potential treatment strategies for human lung carcinoma. Although TFF1 was secreted only in adenocarcinoma cells in culture, its expression was observed in all histological types of human lung carcinoma tissues. Moreover, serum levels of TFF1,2,3 measured by ELISA were significantly higher in lung cancer patients than controls. Therefore, serum TFF1,2,3 levels are promising and predictive biomarkers, and their measurement provide a useful in vivo and non-invasive diagnostic screening.

研究分野：腫瘍病理学

キーワード：Trefoil factor-1 mTOR 肺癌 増殖抑制 遊走 浸潤 バイオマーカー

## 1. 研究開始当初の背景

癌関連遺伝子蛋白は近年、“分子標的療法”のターゲットとなり、そこに立脚したゲノム創薬は癌研究、治療の大きな柱となっている。しかし、奏効した分子標的療法剤は未だ少数で、更なる遺伝子(gene signature)、蛋白の-ome解析が進み、個別化医療 精密医療へと発展した。我々も含めた近年の研究で、癌の遺伝子多型、抑制系蛋白の分解、microRNA (miRNA)の重要性も報告され、基質や周辺分子の同時解析も必要とする新しい局面を迎えた。我々もその一策として、癌で特に注目される Akt, その中でも mammalian target of rapamycin (mTOR)を介する系に注目し、特に実験系とヒト癌の差異、臓器特異性、個体間/個体内 heterogeneity による多様性を重視し、治療プロトコルが確立した癌でも多因子に対する多種の解析法を用いた詳細なプロファイリングが必要と考え、個々の癌の悪性度(増殖、浸潤、転移、治療抵抗性)を規定する因子群の解明と、それに基づいた癌症例の新たなクラスター化、層別化を目的とした研究を計画した。「ターゲット因子の多面的解析から癌治療へのアプローチ」は今後の癌研究の蓋然的戦略であるが、Akt を軸とした包括的解析研究の報告はほとんど無かった。

## 2. 研究の目的

我々が専門に研究してきた肺癌を中心に、細胞内増殖シグナルのハブ蛋白・Akt/mTOR 系について、遺伝子の数的異常、蛋白質活性化異常に伴う下流因子、及びそれに関与する microRNA (miRNA)含めて包括的に解析し、個々の肺癌のプロファイルを詳細に解明する。この Akt と下流、周辺因子のネットワーク(“Akt/mTOR 系 complex”)の複数因子の異常をパラメータとして用い、肺癌の悪性度を規定するプロファイル、バイオマーカー(群)を探索する”精密医療(precision medicine)”をめざした基礎的研究を目的とした。

## 3. 研究の方法

(1) Akt とその周辺の分解系 ligase の関与について解析を行った。我々は Akt に細胞周期抑制因子 p27 が関与していると推定しており、その ligase の 3 種(Skp2、KPC、Pirh2)について p27 との相関を肺癌組織 93 例を用いて定量的 RT-PCR (qRT-PCR)、免疫組織染色で解析した。

(2) 固形癌(胃癌、肺癌)の手術材料のパラフィン切片を用いて fluorescence *in situ* hybridization (FISH 法)と Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA 法)で癌遺伝子、細胞周期制御因子遺伝子の数的変化を解析した。また FISH 法ではとらえられない *AKT1,2* 遺伝子の微細な増加を MLPA により同定する方法論を確立することを試みた。

(3) *AKT* 増幅により変動する miRNA としてアレイ解析から miR-200a と miR-200b を同定したので、そのターゲット蛋白を免疫染色で検討し、肺癌への関与を臨床病理学的に解析する。

(4) mRNA アレイ解析で得た Akt/mTOR 活性化で制御される Trefoil factor-1 (TFF-1)の肺癌における機能解析を行った。

内因性 pmTOR、TFF-1 については両者の(逆)相関関係に注目して肺癌細胞株 5 種(SBC5[小細胞癌]、LK-2、LC-AI、SQ-5[扁平上皮癌]、PC-3 [腺癌])の細胞溶解液を用いて immunoblot, qRT-PCR、ELISA で解析した。また mTOR は(290kd)の蛋白質で cDNA 導入による過剰発現が困難なので、mTOR 抑制剤 Temsirolimus (Tronto Chem, 0.3-3 $\mu$ M)、pmTOR-siRNA(Cell Signaling Tech. [CST])存在下で発現変動の関係を検討した。pmTOR の ELISA は CST 社製プレートで、TFF-1 は東大・野村らが確立した系を用いた(1)。また pGL4.18/luc2p の luciferase vector (Promega)に

合成した TFF-1 promoter の 1kb(GenScript)を挿入し、Temsirolimus、あるいは pmTOR-siRNA 存在下で reporter assay を行った。

肺癌培養細胞で TFF-1 の構成的過剰発現株を樹立して形質の変化を解析した。細胞増殖能への影響は血球計算板による計測と CKK assay (Dojin 社製)で行った。細胞周期への影響は propidium iodide で染色した細胞を flow cytometry (FACSVerse, Becton-Dickinson 社製)で解析した。細胞遊走能への影響は confluent な培養皿をピペットで擦過することで無細胞野を作り、そこへの細胞移動度で計算した。浸潤能は Matrigel (Corning 社製)を通過する移動細胞数から算出した。これらの実験では全て TFF-1 特異的 siRNA (ThermoFisher Scientific 社製)で処理することで TFF-1 特異性を確認した。

バイオマーカーとしての有用性を肺癌患者血清中、尿中の TFF-1-3 を ELISA でアッセイすることにより検討した。このアッセイは上記の東大グループが作製し、既に報告した in-house ELISA plate の系を用いた。

#### 4 . 研究成果

上記のごとく、肺癌における増殖シグナル effector の Akt/mTOR を中心とした活性化制御異常を解析した。

(1) 細胞周期抑制因子 p27 は Akt 以外に ubiquitin ligase により分解制御される。93 症例 (全組織型) の肺癌組織で p27 と ligase の発現を免疫染色で検索した。Skp2 は扁平上皮癌、小細胞癌で Pirh2、KPC は非小細胞癌で発現が高頻度だった。臨床病理学的に腺癌で KPC 発現は T 因子、Pirh2 はリンパ節転移(pN)、pStage と、扁平上皮癌で細胞質 p27 は pN と有意な相関を示した。Pirh2 は腺癌では予後と相関し、組織型特異的 p27 制御機構と、ligase の悪性度規定因子としての有用性を示した(Hum. Pathol. 2017)。

(2) MLPA 法により胃癌の約 20%で *CCNE1*、*CCND1*、*CDK6* が発癌早期に増幅し、後期に *ERBB2*、*EGFR*、*KRAS* 等の癌遺伝子の増幅が加わることより、*CCNE1*、*CCND1*、*CDK6* が胃癌の早期治療のための標的遺伝子となることを明らかにした(Hum Pathol. 2017)。また MLPA 法の *AKT1*、*AKT2* のカスタムプローブを独自合成し、遺伝子数を肺癌材料で定量解析した。cut-off 値も独自で再設定し、腫瘍内不均一性を克服できるレベルで解析できることを FISH 解析との同時解析で確認した(Int J Clin Exp Pathol 2019)。

(3) miR200 ファミリー、特に miR200a の標的遺伝子としては beta-catenin、EphA2、ZEB1、PTEN、YAP-1 そして間接的な標的として E-cadherin が知られている。亢進している *AKT1*、2 遺伝子増幅群ではそのターゲットの中でも EphA2 が有意に抑制されていることを 38 例の肺癌材料での免疫組織学的染色から明らかにし、誌上報告した(Int J Clin Exp Pathol 2020)。

(4) mTOR に抑制される蛋白として microarray 解析で Trefoil factor-1(TFF-1)を同定した。TFF-1 は immunoblot, qRT-PCR、ELISA のいずれの方法でも腺癌でのみ細胞内発現、細胞外分泌を認めた(OncoTargets. Therapy 2021)。TFF-1 promoter 導入 Luciferase vector を用いた培養細胞系で、mTOR 抑制剤により TFF-1 promoter 活性が亢進した。また、免疫染色で mTOR と TFF-1 は拮抗的な発現を示した。in vitro, in vivo 両系で mTOR-TFF-1 の制御を確認した(論文準備中)。

小細胞癌(SBC5)、扁平上皮癌(LC-AI)の TFF-1 過剰発現株で、細胞増殖能を細胞数計測と CKK assay で検索したところ、TFF-1 過剰発現株では細胞増殖能は亢進するが、死細胞も有意に増加した(下図 1)。FACS 解析でも TFF-1 過剰発現株では S-G2/M 期分画が有意に増加することを確認できた。以上より TFF-1 により細胞周期の回転は促進されるがアポト - シスの亢進による abortive cell cycle で、結果的に増殖は抑制されると結論した。また遊走能、浸潤能も統計的有意差をもって抑制され、これは特異的 siRNA の導入で回避された(OncoTargets. Therapy 2021)。

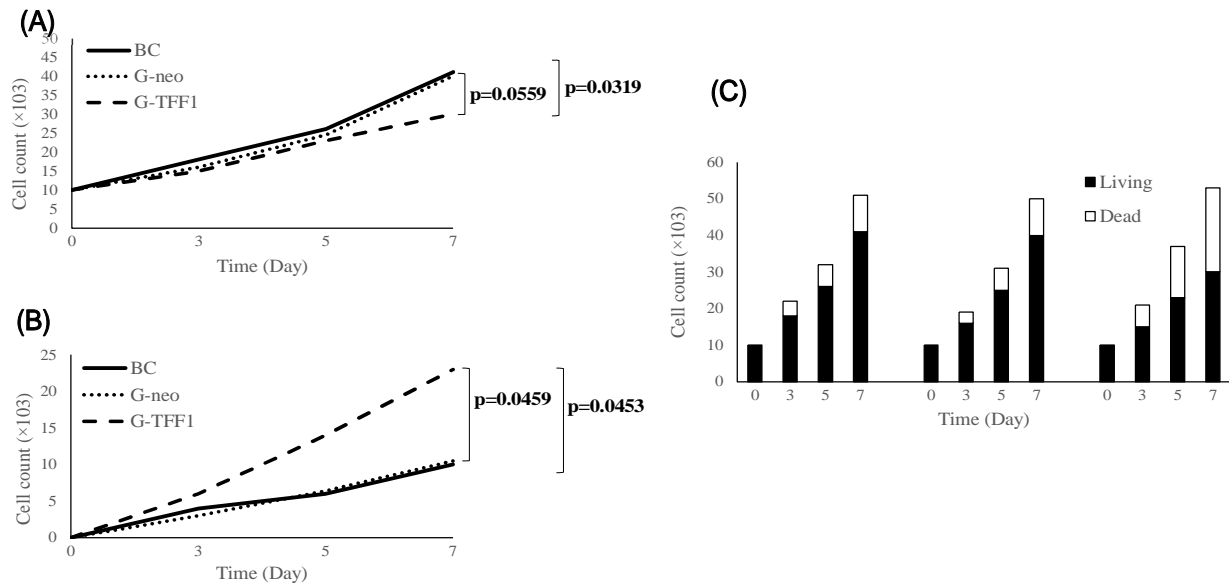


図1. Hemocytometer による SBC-5 生細胞数(A)と死細胞数(B)の計測値の変化と両者の合計(C)。BC, 親株; G-neo, ベクター導入株; G-TFF-1, TFF-1 過剰発現株

患者血清レベルの ELISA による定量解析系に加え、尿中レベルの解析系も確立した。結果、肺癌患者では血清中では TFF-1-3 いずれもが高いが、尿中では逆にすべて統計的有意差をもって低かった (下表1. 論文投稿中)。

表1. 血清、尿中 TFF1~3 レベル

		TFF1 血清			TFF1 尿/cre		
	n	平均値	SD	p	平均値	SD	p
LK	200	1.421	1.095	<0.001*	1.341	1.442	0.042*
control	200	0.925	0.881		1.613	2.007	
		TFF2 血清			TFF2 尿/cre		
	n	平均値	SD	p	平均値	SD	p
LK	200	4.687	2.822	<0.001*	18.255	13.801	0.302
control	200	3.128	1.622		19.01	15.158	
		TFF3 血清			TFF3 尿/cre		
	n	平均値	SD	p	平均値	SD	p
LK	200	8.517	5.478	<0.001*	5.382	5.113	<0.001*
control	200	6.005	4.487		8.317	7.398	

\*有意差あり LK, 肺癌患者; control, 健常者; n, 検体数. 単位, ng/mL

#### 引用文献

1. Aikou S, Ohmoto Y, Gunji T, Matsubashi N, Ohtsu H, Miura H, Kubota K, Yamagata Y, Seto Y, Nakajima A, Goldenring JR, Kaminishi M, Nomura S. Tests for serum levels of trefoil factor family proteins can improve gastric cancer screening. *Gastroenterology*. 2011 Sep;141(3):837-845.e1-7. doi: 10.1053/j.gastro.2011.05.040.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 25件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Minegishi, K., Dobashi, Y., Tsubochi, H., Hagiwara, K., Ishibashi, Y., Nomura, S., Nakamura, R., Ohmoto, Y. and Endo, S.	4. 巻 14
2. 論文標題 TFF-1 Functions to suppress multiple phenotypes associated with Lung Cancer Progression	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 OncoTargets and Therapy	6. 最初と最後の頁 4761-77
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2147/OTT.S322697	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Nakamura, R., Oyama, T., Inokuchi, M., Ishikawa, S., Hirata, M., Kawashima, H., Ikeda, H., Dobashi, Y. and Ooi, A.	4. 巻 71(5)
2. 論文標題 Neural EGFL like 2 expressed in myoepithelial cells and suppressed breast cancer cell migration	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pathol Int	6. 最初と最後の頁 326-36
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/pin.12914	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Horikiri A, Tsubochi H, Mizukoshi N, Myobatake R, Sakurai H, Shibano T, Kanai Y, Yamamoto S.	4. 巻 2021(2)
2. 論文標題 Intrapulmonary solitary fibrous tumour	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Surg Case Rep	6. 最初と最後の頁 rjaa603
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jscr/rjaa603.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tsubochi H, Maki M, Minegishi K, Shibano T, Kanai Y, Otani S, Yamamoto S, Tetsuka K, Endo S	4. 巻 69
2. 論文標題 Can the Japanese National Clinical Database risk calculator predict long-term survival of patients who undergo palliative segmentectomy for primary lung cancer?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gen Thorac Cardiovasc Surg	6. 最初と最後の頁 1096-104
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11748-021-01585-6.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Minegishi K, Tsubochi H, Ohno K, Komori K, Ozeki M, Endo S	4. 巻 112
2. 論文標題 Salvage Surgery Post Definitive Chemoradiotherapy and Durvalumab for Lung Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ann Thorac Surg	6. 最初と最後の頁 e53-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.athoracsur.2020.09.083	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tamura Y., Ohhata, T., Niida, H., Sakai, S., Uchida C., Masumoto, K., Kotou, F., Wuts, A. and Kitagawa, M	4. 巻 22
2. 論文標題 Homologous recombination is reduced in female embryonic stem cells by two active X chromosomes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 EMBO Rep	6. 最初と最後の頁 e52190
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embr.202052190.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ohhata, T., Yamazawa, K., Kamio, M.A., Takahashi, S., Sakai, S., Tamura, Y., Uchida C., Kitagawa, K., Niida, H., Hiratani. I., Kobayashi, H., Kimura, H., Wuts, A. and Kitagawa, M	4. 巻 34(13)
2. 論文標題 Dynamics of transcription-mediated conversion from euchromatin to facultative heterochromatin at the Xist promoter by Tsix	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Rep	6. 最初と最後の頁 108912
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2021.108912	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Inui, N., Sakai, S., Kitagawa, M	4. 巻 22
2. 論文標題 Molecular Pathogenesis of Pulmonary Fibrosis, with Focus on Pathways Related to TGF- and the Ubiquitin-Proteasome Pathway	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci	6. 最初と最後の頁 6107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22116107.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura R, Oyama T, Inokuchi M, Ishikawa S, Hirata M, Kawashima H, Ikeda H, Dobashi Y.	4. 巻 70(6)
2. 論文標題 The relation between anti-TGFR1 immunohistochemical reaction and low Ki67, small tumor size and high estrogen receptor expression in invasive breast cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pathol Int.	6. 最初と最後の頁 330-9.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.12914.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsubochi H, Minegishi K, Goto A, Nakamura R, Matsubara D, Dobashi Y.	4. 巻 13(8)
2. 論文標題 EphA2, a possible target of miR-200a, functions through the AKT2 pathway in human lung carcinoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Clin Exp Pathol.	6. 最初と最後の頁 2201-10.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 K. Minegishi, Y. Dobashi, H. Tsubochi, R. Tokuda, K. Okudela, A. Ooi	4. 巻 12(9)
2. 論文標題 Screening of the copy number increase of AKT in lung carcinoma by Custom-Designed MLPA	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Inter. J. Clin. Exp. Pathol.	6. 最初と最後の頁 3344-56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ito Y, Yoshida M, Inoue T, Habuchi T, Ikoma S, Katoh H, Kato M, Shibata T, Ishikawa S, Yachida S, Goto A.	4. 巻 10(1)
2. 論文標題 Post-mortem Plasma Cell-Free DNA Sequencing: Proof-of-Concept Study for the "Liquid Autopsy".	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 2120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-59193-y.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sakai S, Ohhata T, Kitagawa K, Uchida C, Aoshima T, Niida H, Suzuki T, Inoue Y, Miyazawa K, Kitagawa M.	4. 巻 79(11)
2. 論文標題 Long Noncoding RNA ELIT-1 Acts as a Smad3 Cofactor to Facilitate TGF /Smad Signaling and Promote Epithelial-Mesenchymal Transition.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Res	6. 最初と最後の頁 2821-38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-18-3210	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nagai Y, Koyama N, Iwai Y, Tsubochi H, Hiruta M, Mizushina Y, Koyama S, Ishikawa Y, Hagiwara K	4. 巻 20(1)
2. 論文標題 Pulmonary mucoepidermoid carcinoma arising in a patient with Kartagener syndrome.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Pulm Med.	6. 最初と最後の頁 93
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12890-020-1133-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ozaki Y, Yamada H, Kikuchi H, Hirotsu A, Murakami T, Matsumoto T, Kawabata T, Hiramatsu Y, Kamiya K, Yamauchi T, Goto K, Ueda Y, Okazaki S, Kitagawa M, Takeuchi H, Konno H	4. 巻 14
2. 論文標題 Label-free classification of cells based on supervised machine learning of subcellular structures.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PloS one	6. 最初と最後の頁 e0211347
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0211347	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Wong JYY, Zhang H, Hsiung CA, Goto A, et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 Tuberculosis infection and lung adenocarcinoma: Mendelian randomization and pathway analysis of genome-wide association study data from never-smoking Asian women.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genomics	6. 最初と最後の頁 1223-32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ygeno.2019.07.00	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -



1. 著者名 Ashizawa M, Saito M, Min AKT, Ujiie D, Saito K, Sato T, Kikuchi T, Okayama H, Fujita S, Endo H, Sakamoto W, Momma T, Ohki S, Goto A, Kono K	4. 巻 9
2. 論文標題 Prognostic role of ARID1A negative expression in gastric cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific reports	6. 最初と最後の頁 6769
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ooi A, Inokuchi M, Horike S, Kawashima H, Ishikawa S, Ikeda H, Nakamura R, Oyama T, Dobashi Y	4. 巻 85:
2. 論文標題 Amplicons in breast cancers analyzed by multiplex ligation-dependent probe amplification and fluorescence in situ hybridization.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hum Pathol.	6. 最初と最後の頁 33-43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.humpath.2018.10.017.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Li Z, Maeda D, Yoshida M, Umakoshi M, Nanjo H, Shiraiishi K, Saito M, Kohno T, Konno H, Saito H, Minamiya Y, Goto A.	4. 巻 123
2. 論文標題 The intratumoral distribution influences the prognostic impact of CD68- and CD204-positive macrophages in non-small cell lung cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 127-135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2018.07.015.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Umakoshi M, Takahashi S, Itoh G, Kuriyama S, Sasaki Y, Yanagihara K, Yashiro M, Maeda D, Goto A, Tanaka M.	4. 巻 38(12):
2. 論文標題 Macrophage-mediated transfer of cancer-derived components to stromal cells contributes to establishment of a pro-tumor microenvironment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 2162-2176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-018-0564-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mikamo M, Kitagawa K, Sakai S, Uchida C, Ohhata T, Nishimoto K, Niida H, Suzuki S, Nakayama KI, Inui N, Suda T, Kitagawa M.	4. 巻 19(2).
2. 論文標題 Inhibiting Skp2 E3 Ligase Suppresses Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 E474
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms19020474	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Dobashi Y, Tsubochi H, Minegishi K, Kitagawa M, Otani S, Ooi A.	4. 巻 66:
2. 論文標題 Regulation of p27 by ubiquitin ligases and its pathological significance in human lung carcinomas.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Hum Pathol.	6. 最初と最後の頁 67-78
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.humpath.2017.05.022	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ooi, A., Oyama, T., Nakamura, R., Ikeda, H., Fushida, S. and Dobashi, Y.	4. 巻 61
2. 論文標題 Gene amplification of CCNE1, CCND1 and CDK6 in gastric cancers detected by multiplex ligation-dependent probe amplification and fluorescence in situ hybridization.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Hum Pathol	6. 最初と最後の頁 58-67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.humpath.2016.10.025	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Goto A, Tanaka M, Yoshida M, Umakoshi M, Nanjo H, Shiraishi K, Saito M, Kohno T, Kuriyama S, Konno H, Imai K, Saito H, Minamiya Y, Maeda D.	4. 巻 12
2. 論文標題 The low expression of miR-451 predicts a worse prognosis in non-small cell lung cancer cases.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0181270
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0181270	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Harada M, Sakai S, Ohhata T, Kitagawa K, Mikamo M, Nishimoto K, Uchida C, Niida H, Kotake Y, Sugimura H, Suda T, Kitagawa M	4. 巻 15
2. 論文標題 Homeobox transcription factor NKX2-1 promotes Cyclin D1 transcription in lung adenocarcinomas.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mol Can Res	6. 最初と最後の頁 1388- 97
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1541-7786.MCR-17-0114.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計21件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 土橋 洋、中村 律子、楢村 春彦、岡田 真也、潮見 隆之
2. 発表標題 培養細胞におけるTrefoil factor-1の発現、分泌様式とその細胞増殖、浸潤能への関与
3. 学会等名 第110回日本病理学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坪地 宏嘉、明畠 良太、櫻井 秀嵩、水越 奈津樹、堀切 映江、大関 雅樹、根岸 秀樹、柴野 智毅、峯岸 健太郎、金井 義彦、大谷 真一、山本 真一、遠藤 俊輔
2. 発表標題 拡大管状肺葉切除の手技と成績
3. 学会等名 第38回日本呼吸器外科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坪地宏嘉、滝雄史、小林哲哉、加藤梓、大須賀史枝、根岸秀樹、峯岸健太郎、柴野智毅、金井義彦、大谷真一、山本真一、遠藤俊輔
2. 発表標題 胸部悪性腫瘍手術における心嚢内での肺動脈確保
3. 学会等名 第62回日本肺癌学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高金 くらら, 馬越 通信, 後藤 明輝, 田中 正光
2. 発表標題 SKAP2はチロシンホスファターゼSHP-1,2を介してTLR炎症経路を抑制する
3. 学会等名 第80回日本癌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 舩城 桐子, 伊東 剛, 後藤 明輝, 仁木 利郎, 松原 大祐, 村上 善則
2. 発表標題 細胞接着分子CADM1は4.1Rを介して小細胞肺がんの悪性を促進する
3. 学会等名 第80回日本癌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 土橋 洋, 梶村 春彦, 中村 律子, 山田 茂樹, 大井章史
2. 発表標題 mTORによるtrefoil factor-1 の制御と 肺癌における意義.
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 土橋 洋, 梶村 春彦, 山田 茂樹
2. 発表標題 mTORにより制御されるtrefoil factor-1 と肺癌におけるその意義.
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤 行信、馬越 通信、後藤 明輝
2. 発表標題 In vivo血管新生誘導法で生じた新生血管の遺伝子発現解析とヒトAVM検体との比較.
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村 暁子、馬越 通信、伊藤 行信、後藤 明輝.
2. 発表標題 軟部肉腫における腫瘍随伴マクロファージ浸潤の臨床病理的意義
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akiteru Goto, Michinobu Umakoshi, Masamitsu Tanaka.
2. 発表標題 Macrophage-mediated transfer of cancer-derived components to stromal cells in gastric cancer.
3. 学会等名 第38回札幌国際がんシンポジウム(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋 壮、高金 くらら、後藤 明輝
2. 発表標題 DIPA familyタンパク質CCDC85Aは miR-224により調節され、膵癌細胞の移動能及び増殖能を変化させる
3. 学会等名 第178回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 後藤 明輝、今井 一博、南谷 義弘
2. 発表標題 煙関連肺癌の進展における Macrophage migration inhibitory factor (MIF) の役割 .
3. 学会等名 第60回日本肺癌学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北川雅敏,酒井聡,大畑樹也
2. 発表標題 新規 lncRNA ELIT-1 は Smad3 コファクターとして TGF シグナリング と EMT を促進する
3. 学会等名 第71回日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北川雅敏,酒井聡,大畑樹也
2. 発表標題 Smad3の標的遺伝子へのリクルーターとして機能する新規lncRNA ELIT-1
3. 学会等名 第21回日本RNA学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北川雅敏,酒井聡,大畑樹也
2. 発表標題 TGF によって誘導され、TGF -Smadシグナリングの正の制御因子として機能する新規lncRNA ELIT-1
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 M.Kitagawa, S.Sakai
2. 発表標題 A novel lncRNA ELIT-1 promotes Snail induction and EMT via TGFb signaling
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 M.Kitagawa,T.Ohhata, S.Sakai
2. 発表標題 Long noncoding RNA ELIT-1 act as a Smad3 cofactor to promotes TGFbeta-Smad signaling and epithelial-mesenchymal transition
3. 学会等名 EMBO Workshop The Non-Coding Genome (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 土橋 洋、梶村 春彦、山田 茂樹、大井 章史
2. 発表標題 mTORにより制御されるtrefoil faactor-1と肺癌におけるその意義
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 土橋 洋、山田 茂樹、中村 律子、梶村 春彦、大井 章史
2. 発表標題 mTORにより制御されるtrefoil faactor-1と肺癌におけるその意義
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会 (予定)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 土橋 洋、後藤 明輝、松原 大祐、梶村 春彦、大井 章史
2. 発表標題 肺癌でAKT 遺伝子増幅に伴い変動するmicroRNA とそのターゲット
3. 学会等名 第106回日本病理学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大井 章史、中村 律子、尾山 武、池田 博子、土橋 洋.
2. 発表標題 MLPA とFISH を用いた乳癌における遺伝子増幅の準網羅的検索
3. 学会等名 第106回日本病理学会総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 土橋 洋、 他	4. 発行年 2020年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 428
3. 書名 シンプル病理学	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	北川 雅敏  (Kitagawa Masatoshi)  (50294971)	浜松医科大学・医学部・教授   (13802)	



6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	坪地 宏嘉  (Tubochoi Hiroyoshi)  (50406055)	自治医科大学・医学部・教授    (32202)	
研究分担者	後藤 明輝  (Goto Akiteru)  (90317090)	秋田大学・医学系研究科・教授    (11401)	

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	野村 幸世  (Nomura Sachio)  (70301819)	東京大学医学部・消化管外科・准教授    (12601)	
連携研究者	梶村 春彦  (Sugimura Haruhiko)  (00196742)	浜松医科大学医学部・病理学講座・教授    (13802)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関