

平成 21 年 5 月 18 日現在

研究種目：基盤研究 B

研究期間：2007 ~ 2008

課題番号：19390336

研究課題名（和文） 癌患者の骨髄・末血中における遺伝子発現解析よりみた転移機構の解明

研究課題名（英文） Clarification of the mechanism giving rise to metastasis by the analysis of gene expression in bone marrow and peripheral blood in cancer patients.

研究代表者

三森 功士 (KOSHI MIMORI)

九州大学・生体防御医学研究所・助教

研究者番号：50322748

研究成果の概要：消化器癌の転移・再発の成立においては、癌側因子と宿主側因子とが転移形成に必須の新たな「転移巣社会」を形成すると推察されるため、両面から俯瞰的研究により転移再発機構を解明し、診断・治療の標的を求めることが重要である。われわれはその観点から、特に、1)癌細胞における転移再発促進機構および 2)宿主側におけるその幫助機構の二つの側面から検討している(Ann Surg Oncol 2009 16:1070-1)。

今年度中に報告しえた成果は、癌細胞より直接分泌され浸潤・転移に重要な役割を担う u-PAR/u-PA (胃癌 Br J Cancer 2008;100:159-3、乳癌 Ann Surg Oncol 2009 in press)、MT1-MMP(Ann Surg Oncol 2008;15:2934-42)の胃癌における重要な意義を明らかにした。また、MMP1 については血清における蛋白測定の意義を明らかにした(Clin Cancer Res 投稿中)。さらに大腸癌において癌細胞の EMT を誘導する新規分子を同定したが同分子は、特に CD133 陽性細胞において過剰発現した場合造腫瘍能を有することを明らかにした(Nat Med 投稿中)。さらに胃癌においても EMT 誘導が生じることも明らかにしており、VEGFR1 を発現する胃癌細胞が骨髄中において過剰発現することが高い悪性度に関与することを示した(Gut, revise 中)。細胞周期関連分子としては、G0 期を誘導する分子の原発巣における役割を明らかにした(Cancer Res 2009 in press)。一方、宿主側の転移幫助機構としては、癌幹細胞のニッチとなる骨髄前駆細胞由来の VEGFR1 の意義を明らかにしたが(Clin Cancer Res 2008;14:2609-16)、血管内皮前駆細胞由来の Id1 の臨床的意義を明らかにした(Br J Cancer, minor revise 中)。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	7,600,000	2,280,000	9,880,000
2008 年度	6,900,000	2,070,000	8,970,000
年度			
年度			
年度			
総計	14,500,000	4,350,000	18,850,000

研究分野：医学薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・外科学一般

キーワード：癌転移、EPC、HPC、末梢血、骨髄

1. 研究開始当初の背景

癌転移機構の解明、あるいは新規転移予測因子の同定を目的とした研究の一環として、循環血液中の癌細胞の存在診断に関する研究が行われてきた。われわれは、これまでに胃癌 1007 症例、乳癌 740 例、および大腸癌 600 例における末梢血液と骨髄中に遊離する癌細胞の検出を試み、それらの存在と予後や転移・再発との関係を調べた。その結果、乳癌ではサイトケラチン 7 mRNA の末血中陽性症例は陰性症例よりも再発率が高いことが明らかとなり、大腸癌でも同様に検出陽性と再発との相関関係がみられた (Inuma et al. Int J Oncol 2006)。一方、胃癌では末血中陽性 463 例 (46.0%) と陰性例および骨髄中陽性 352 例 (30.5%) と陰性例との間で、それぞれ再発・予後との関係は認めず、各病期間でも差を認めなかった。以上より遊離癌細胞の検出の意義は癌腫によって異なることが明らかとなった。

他方、ごく最近、循環血液中出现する骨髄由来細胞などの宿主側細胞が転移形成に重要な役割を担う可能性が指摘されはじめた。Kaplan らはマウス肺転移モデルにおいて、転移成立に先駆けて VEGFR-1 を発現する骨髄由来の造血系骨髄前駆細胞 (hematopoietic progenitor cell, HPC) が前転移ニッチ (細胞塊) を形成し、腫瘍細胞が集積しやすい状態を作ること明らかにした (Nature 2005)。また、Dome らは非小細胞肺癌症例において循環血中血管内皮前駆細胞 (endothelial progenitor cell, EPC) 数の増加が予後増悪と極めて相関することを明らかにした (Cancer Res 2006)。

上述の報告を踏まえ、われわれは胃癌 1007 症例を用いて VEGFR-1 遺伝子の骨髄と末血中の mRNA 発現を調べたところ、その発現は転移・再発と極めてよく相関した。また、大腸癌、乳癌でも同様の結果を得たことから、この結果は臓器間の差異なく、普遍的な事象を捉えている可能性が考えられた。

2. 研究の目的

今日までに、担癌患者の末梢血あるいは骨髄中の遺伝子発現解析を、転移形成に関与する宿主側因子の視点に着目して調べた報告はほとんどない。そこでわれわれは癌患者の末梢血液・骨髄液サンプルより採取した RNA を用い、(1) 転移に最も関与する遺伝子の同定、(2) その遺伝子を発現する細胞の同定、さらに (3) その遺伝子の分子作用機序の解明を行い

たい。これにより特に宿主側よりみた癌転移機構が明らかにできると考えている。

3. 研究の方法

対象：特に対象としたのは罹患頻度の高い疾患である大腸癌、胃癌の骨髄、末血、還流静脈血、さらに胃癌症例の腹水を用いた。また機能解析については様々な株化細胞を適宜使用した。

方法：癌細胞側要因となる癌幹細胞の分離同定には cell sorting machine を用いた解析が行われた。大腸癌における CD133 あるいは CD44 等が用いられた。また、上皮間葉系移行 (EMT) も癌細胞側要因のひとつと考えられるが、その EMT マーカーの解析、EMT 誘導因子の同定と機能解析を行った。さらに癌細胞の浸潤転移に重要な分子 matrix metalloproteinase (MMP) について遺伝子レベルあるいは血清蛋白レベルで重要性を明らかにした。

一方、宿主側因子 (骨髄・末血全体の) 解析については、転移再発陽性例特異的に発現する遺伝子群をマイクロアレイを用いて同定し、多数例で validation を行った。さらに同定した遺伝子の発現由来を明らかにするために、骨髄前駆細胞、血管内皮前駆細胞、マクロファージ等の細胞分離に取り組んだ

4. 研究成果

(1) 癌細胞側因子

癌幹細胞関連の研究：われわれは癌幹細胞の分子標的化 (消化器癌幹細胞に特異的に発現している分子の同定を行い、消化器癌幹細胞の維持に必要な分子を決定する事) を具体的目標として解析を行い以下の様な成果を得た。

まず、癌細胞と非癌細胞を分けるためのマーカー分子の同定のために、発現解析を実施、静止期にある細胞のみで特異的に発現している分子を同定した。これにより、癌幹細胞のみで発現している細胞群の特徴を明らかにすることが可能となった。表面抗原分子 CD133, CD44 を高精度細胞分離装置での解析後、細胞を回収、免疫不全マウスに接種して、造腫瘍性を調べ、特異的分子に対する抗体を調整し、中和実験を実施。癌幹細胞を個体レベルで癌幹細胞制御するために手がかりを得た。

EMT 誘導かつ癌幹細胞様性質分子の同定：

われわれは遺伝子導入により EMT (epithelial mesenchymal transition) をき

たし、逆にその抑制により MET を惹起する分子を同定した。TGF beta の下流に位置し Cofirin の制御により EMT と関連することを明らかにしている。また、同遺伝子導入株化細胞が造腫瘍能を有することも明らかにしており、EMT を来した細胞が末血中あるいは骨髄中で anoikis を回避した状態にあり、幹細胞様の性質を有すると考えられている。また、臨床的にも同遺伝子の過剰発現大腸癌症例は悪性度が高く、再発率が高いことを明らかにした。

さらに、EMT マーカーである VIM の胃癌における発現を調べた。まず、胃癌細胞株を用いて TGF と低酸素環境下で胃癌でも EMT が誘導されることを初めて明らかにした。また、実際の臨床検体において、VIM を発現した細胞が浸潤、転移において重要であることを示した。

MMP 高発現により高い細胞浸潤能を維持する大腸癌に関する研究：

大腸癌治療切除 75 症例について、MMPX 高値群 25 例と低値群 50 例とに分けたところ、前者は後者に比して統計学的有意差を持ち高い再発率を示し独立した再発予測および予後予測因子であった。

(2) 宿主側転移補助因子について

骨髄前駆細胞

胃癌骨髄中あるいは末血中において特異的に発現される VEGFR-1 遺伝子について解析し、興味深い知見を得た。

術後 2 年以上経過した胃癌 810 例について解析を行った結果、骨髄中 VEGFR-1 陽性は 50 例(6.2%)、末血中 81 例(10%)。臨床病理学的因子との相関において統計学的に有意な相関がみられたのは、骨髄中における VEGFR1 発現と同時性肝転移、再発肝肺転移の頻度であった。特に注目すべき点は、CEA, CK7, CK19 の 3 遺伝子中いずれかの遺伝子を骨髄中または末血中に発現した症例は、特にこれだけは臨床病理学的因子との相関がみられず、stage I から 230 例(46.7%)に発現がみられたが、VEGFR-1 発現とを併せて解析すると、両者をもとに発現していない 380 例中、肝肺転移を来した症例数は 0 であった。大規模症例を用いた本結果は HPC により発現される VEGFR-1 存在のもと癌細胞が蓄積され転移が成立するという Lyden らの *in vivo* での報告の仮説を裏付ける結果となった(*Clin Cancer Res* 2008)。

癌幹細胞ニッチに関する研究：われわれは癌ニッチの把握と応用のため、モデル小動物に、事前に骨髄移植を実施、造血環境の接着分子や血管内皮細胞が欠損した状態を再構築し、上記の癌幹細胞を接種した。現在経過観察中である。特異的分子に対する抗体とともにマイクロ RNA を調整し、中和実験を実施。癌ニッチを分子レベルで把握するための基

盤を整備した。

Gao らは、転移形成後の転移巣増殖にも血管新生が必要となるが、その際、宿主側の骨髄由来の EPCs が転移巣に誘導され、それは転写因子 Id1 が制御することを示した。さらに Id1 を阻害することにより、転移巣の血管新生が抑制されることを示した。今回われわれは、はじめて胃癌患者の骨髄および末梢血サンプルにおいて、Id1 mRNA の発現を検討した。その結果、ID1 が胃癌の転帰に重要な役割を担う、腹膜播種およびリンパ節転移と極めて良く相関することを明らかにした。

Id1 は、リンパ行性の腹膜播種再発・転移に深く関与していた。とくに胃癌では腹膜播種およびリンパ節転移は予後予測因子であり、術前採取した骨髄あるいは末血を用いこの二つの転帰が予測できるマーカーというのは他にはなく、臨床的にも極めて有用である。また、本研究における Id1 遺伝子の発現であるが、二つの考え方ができると考えている。一つは Id1 の発現は宿主側の細胞のみならず、癌細胞においても高発現するという考え方であり、いくつかの報告がなされている。実験的には、Tsuchiya らは胃癌細胞株の Id1, Id3 ノックダウンを作成し、マウスの腹膜播種モデルにおいて、腹膜播種転移を抑制しえることを報告した。さらに、胸腺細胞特異的に Id1 を強制発現させると、T 細胞リンパ腫へ進展することが報告されている。また、臨床検体を用いた報告では、食道癌、大腸癌の臨床検体においても正常組織に比べ癌組織に Id1 が高発現しており、高発現群は低分化型のもが多く、予後不良であるという報告もある。これらの報告は Id1 自体が潜在的な癌遺伝子である可能性を示唆するものである。しかし、今回われわれは、胃癌転移症例の骨髄において、免疫染色で癌細胞以外の Id1 陽性細胞が大きな population を占めていることを示した。この結果は、胃癌転移において Id1 陽性の骨髄由来宿主側細胞が多く集積していることを示し、骨髄中の宿主側細胞において Id1 が高発現であることを裏付ける所見であった(*Br J Cancer* 2009)。

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 43 件)

1. Saiki Y, Ishimaru S, Mimori K, Takatsuno Y, Nagahara M, Iwatsuki M, Ishii H, Yamada K and Mori M. Comprehensive analysis of the clinical significance of inducing pluripotent stemness-related gene expression in colorectal cancer cells. *Ann Surg Oncol* in press.
2. Yokobori T, Mimori K, Iwatsuki M, Ishii H, Onoyama I, Fukagawa T, Kuwano H, Nakayama KI and Mori M. p53-Altered

- FBXW7 Expression Determines Poor Prognosis in Gastric Cancer Cases. *Cancer Res* Apr 14. 2009.
3. Motoyama K, Inoue H, Takatsuno Y, Tanaka F, Mimori K, Uetake H, Sugihara K and Mori M. Over- and under-expressed microRNAs in human colorectal cancer. *Int J Oncol* 34(4):1069-75. Apr. 2009.
 4. Mimori K, Kataoka A, Yamaguchi H, Masuda N, Kosaka Y, Ishii H, Ohno S and Mori M. Preoperative u-PAR Gene Expression in Bone Marrow Indicates the Potential Power of Recurrence in Breast Cancer Cases. *Ann Surg Oncol* Apr 30. 2009.
 5. Mimori K, Iwatsuki M, Yokobori T and Mori M. Important matters to identify robust markers for metastasis and recurrence in solid cancer. *Ann Surg Oncol* 16(4):1070-1. Apr. 2009.
 6. Kita Y, Mimori K, Tanaka F, Matsumoto T, Haraguchi N, Ishikawa K, Matsuzaki S, Fukuyoshi Y, Inoue H, Natsugoe S, Aikou T and Mori M. Clinical significance of LAMB3 and COL7A1 mRNA in esophageal squamous cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 35(1):52-8. Jan. 2009.
 7. Kita Y, Fukagawa T, Mimori K, Kosaka Y, Ishikawa K, Aikou T, Natsugoe S, Sasako M and Mori M. Expression of uPAR mRNA in peripheral blood is a favourite marker for metastasis in gastric cancer cases. *Br J Cancer* 100(1):153-9. Jan 13. 2009.
 8. Iwatsuki M, Mimori K, Yokobori T, Tanaka F, Tahara K, Inoue H, Baba H and Mori M. A platinum agent resistance gene, POLB, is a prognostic indicator in colorectal cancer. *J Surg Oncol* Mar 27. 2009.
 9. Zhang X, Nagahara H, Mimori K, Inoue H, Sawada T, Ohira M, Hirakawa K and Mori M. Mutations of epidermal growth factor receptor in colon cancer indicate susceptibility or resistance to gefitinib. *Oncol Rep* 19(6):1541-4. Jun. 2008.
 10. Yoshinaga K, Yamashita K, Mimori K, Tanaka F, Inoue H and Mori M. Activin A causes cancer cell aggressiveness in esophageal squamous cell carcinoma cells. *Ann Surg Oncol* 15(1):96-103. Jan. 2008.
 11. Yoshinaga K, Mimori K, Inoue H, Kamohara Y, Yamashita K, Tanaka F and Mori M. Activin A enhances MMP-7 activity via the transcription factor AP-1 in an esophageal squamous cell carcinoma cell line. *Int J Oncol* 33(3):453-9. Sep. 2008.
 12. Yokoe T, Tanaka F, Mimori K, Inoue H, Ohmachi T, Kusunoki M and Mori M. Efficient identification of a novel cancer/testis antigen for immunotherapy using three-step microarray analysis. *Cancer Res* 68(4):1074-82. Feb 15. 2008.
 13. Sasaki A, Tanaka F, Mimori K, Inoue H, Kai S, Shibata K, Ohta M, Kitano S and Mori M. Prognostic value of tumor-infiltrating FOXP3+ regulatory T cells in patients with hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 34(2):173-9. Feb. 2008.
 14. Sakashita K, Tanaka F, Zhang X, Mimori K, Kamohara Y, Inoue H, Sawada T, Hirakawa K and Mori M. Clinical significance of ApoE expression in human gastric cancer. *Oncol Rep* 20(6):1313-9. Dec. 2008.
 15. Sakashita K, Mimori K, Tanaka F, Tahara K, Inoue H, Sawada T, Ohira M, Hirakawa K and Mori M. Clinical significance of low expression of Prostatein mRNA in human gastric cancer. *J Surg Oncol* 98(7):559-64. Dec 1. 2008.
 16. Sakashita K, Mimori K, Tanaka F, Kamohara Y, Inoue H, Sawada T, Hirakawa K and Mori M. Clinical significance of loss of Fhl1 expression in human gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 15(8):2293-300. Aug. 2008.
 17. Sakashita K, Mimori K, Tanaka F, Kamohara Y, Inoue H, Sawada T, Hirakawa K and Mori M. Prognostic relevance of Tensin4 expression in human gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 15(9):2606-13. Sep. 2008.
 18. Ohta M, Mimori K, Fukuyoshi Y, Kita Y, Motoyama K, Yamashita K, Ishii H, Inoue H and Mori M. Clinical significance of the reduced expression of G protein gamma 7 (GNG7) in oesophageal cancer. *Br J Cancer* 98(2):410-7. Jan 29. 2008.
 19. Nakamura Y, Tanaka F, Yoshikawa Y, Mimori K, Inoue H, Yanaga K and Mori M. PDGF-BB is a novel prognostic factor in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 15(8):2129-36. Aug. 2008.
 20. Motoyama K, Tanaka F, Kosaka Y, Mimori K, Uetake H, Inoue H, Sugihara K and Mori M. Clinical significance of BMP7 in human colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 15(5):1530-7. May. 2008.
 21. Mimori K, Ishii H, Inoue H, Barnard GF and Mori M. Identification of the expression profile of apoptotic esophageal cancer cells by adenoviral-fragile histidine triad treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 23 Suppl 2(S205-9. Dec. 2008.
 22. Mimori K, Fukagawa T, Kosaka Y, Kita Y, Ishikawa K, Etoh T, Iinuma H, Sasako M and Mori M. Hematogenous metastasis in gastric cancer requires isolated tumor cells and expression of vascular endothelial growth factor receptor-1. *Clin Cancer Res* 14(9):2609-16. May 1. 2008.
 23. Mimori K, Fukagawa T, Kosaka Y, Ishikawa K, Iwatsuki M, Yokobori T, Hirasaki S, Takatsuno Y, Sakashita H, Ishii H, Sasako M and Mori M. A large-scale study of MT1-MMP as a marker for isolated tumor cells in peripheral blood and bone marrow in gastric cancer cases. *Ann Surg Oncol* 15(10):2934-42. Oct. 2008.
 24. Kita Y, Mimori K, Tanaka F, Matsumoto T, Haraguchi N, Ishikawa K, Matsuzaki S, Fukuyoshi Y, Inoue H, Natsugoe S, Aikou T and Mori M. Clinical significance of LAMB3 and COL7A1 mRNA in esophageal squamous cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol* Mar 8. 2008.
 25. Kamohara Y, Haraguchi N, Mimori K, Tanaka F, Inoue H, Mori M and Kanematsu T. The search for cancer stem cells in hepatocellular carcinoma. *Surgery* 144(2):119-24. Aug. 2008.

26. Ishikawa K, Kamohara Y, Tanaka F, Haraguchi N, Mimori K, Inoue H and Mori M. Mitotic centromere-associated kinesin is a novel marker for prognosis and lymph node metastasis in colorectal cancer. *Br J Cancer* 98(11):1824-9. Jun 3. 2008.
27. Ishii H, Mimori K, Ishikawa K, Okumura H, Pichiorri F, Druck T, Inoue H, Vecchione A, Saito T, Mori M and Huebner K. Fhit-deficient hematopoietic stem cells survive hydroquinone exposure carrying precancerous changes. *Cancer Res* 68(10):3662-70. May 15. 2008.
28. Ishii H, Iwatsuki M, Ieta K, Ohta D, Haraguchi N, Mimori K and Mori M. Cancer stem cells and chemoradiation resistance. *Cancer Sci* 99(10):1871-7. Oct. 2008.
29. Ieta K, Tanaka F, Haraguchi N, Kita Y, Sakashita H, Mimori K, Matsumoto T, Inoue H, Kuwano H and Mori M. Biological and genetic characteristics of tumor-initiating cells in colon cancer. *Ann Surg Oncol* 15(2):638-48. Feb. 2008.
30. Haraguchi N, Ohkuma M, Sakashita H, Matsuzaki S, Tanaka F, Mimori K, Kamohara Y, Inoue H and Mori M. CD133+CD44+ population efficiently enriches colon cancer initiating cells. *Ann Surg Oncol* 15(10):2927-33. Oct. 2008.
31. Yokoe T, Ohmachi T, Inoue H, Mimori K, Tanaka F, Kusunoki M and Mori M. Clinical significance of growth differentiation factor 11 in colorectal cancer. *Int J Oncol* 31(5):1097-101. Nov. 2007.
32. Tanaka F, Sonoda H, Okamoto M, Mimori K, Utsunomiya T, Inoue H, Hanai T and Mori M. TIMP-3 and Phosphatidylinositol 3-kinase genes were found to be related to the progression of colon cancer in a comparison of pneumoperitoneum and laparotomy in a murine model. *Surg Today* 37(3):220-5. 2007.
33. Sudo T, Mimori K, Nagahara H, Utsunomiya T, Fujita H, Tanaka Y, Shirouzu K, Inoue H and Mori M. Identification of EGFR mutations in esophageal cancer. *Eur J Surg Oncol* 33(1):44-8. Feb. 2007.
34. Nakamura Y, Tanaka F, Nagahara H, Ieta K, Haraguchi N, Mimori K, Sasaki A, Inoue H, Yanaga K and Mori M. Opa interacting protein 5 (OIP5) is a novel cancer-testis specific gene in gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 14(2):885-92. Feb. 2007.
35. Nakamura Y, Tanaka F, Haraguchi N, Mimori K, Matsumoto T, Inoue H, Yanaga K and Mori M. Clinicopathological and biological significance of mitotic centromere-associated kinesin overexpression in human gastric cancer. *Br J Cancer* 97(4):543-9. Aug 20. 2007.
36. Mimori K, Nishida K, Nakamura Y, Ieta K, Yoshikawa Y, Sasaki A, Ishii H, Alonso MA and Mori M. Loss of MAL expression in precancerous lesions of the esophagus. *Ann Surg Oncol* 14(5):1670-7. May. 2007.
37. Mimori K, Kosaka Y, Hirasaki H, Kita Y, Moriyama N and Mori M. Disseminated isolated tumor cells in bone marrow of esophageal cancer cases. *Esophagus*:29-33. 2007.
38. Kosaka Y, Mimori K, Tanaka F, Inoue H, Watanabe M and Mori M. Clinical significance of the loss of *MATSI* mRNA expression in colorectal cancer. *Int J Oncol* 31(2):333-8. Aug. 2007.
39. Kosaka Y, Mimori K, Fukagawa T, Ishikawa K, Etoh T, Katai H, Sano T, Watanabe M, Sasako M and Mori M. Identification of the high-risk group for metastasis of gastric cancer cases by vascular endothelial growth factor receptor-1 overexpression in peripheral blood. *Br J Cancer* 96(11):1723-8. Jun 4. 2007.
40. Kosaka Y, Inoue H, Ohmachi T, Yokoe T, Matsumoto T, Mimori K, Tanaka F, Watanabe M and Mori M. Tripartite motif-containing 29 (TRIM29) is a novel marker for lymph node metastasis in gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 14(9):2543-9. Sep. 2007.
41. Ishikawa K, Ishii H, Murakumo Y, Mimori K, Kobayashi M, Yamamoto K, Mori M, Nishino H, Furukawa Y and Ichimura K. Rad9 modulates the P21WAF1 pathway by direct association with p53. *BMC Mol Biol* 8(37). 2007.
42. Ieta K, Ojima E, Tanaka F, Nakamura Y, Haraguchi N, Mimori K, Inoue H, Kuwano H and Mori M. Identification of overexpressed genes in hepatocellular carcinoma, with special reference to ubiquitin-conjugating enzyme E2C gene expression. *Int J Cancer* 121(1):33-8. Jul 1. 2007.
43. Hirasaki S, Noguchi T, Mimori K, Onuki J, Morita K, Inoue H, Sugihara K, Mori M and Hirano T. BAC clones related to prognosis in patients with esophageal squamous carcinoma: an array comparative genomic hybridization study. *The oncologist* 12(4):406-17. Apr. 2007.

〔学会発表〕(計6件)

1. 三森功士、井上裕、森 正樹
(2008,7/16-7/18)食道発癌機構における癌抑制遺伝子 FHIT の役割の解明 第63回日本消化器外科学会定期学術総会、札幌
2. 三森功士、石井秀始、主藤朝也、永原央、井上裕、森 正樹(2008,10/28-10/30) 難治性食道癌における放射線化学療法抵抗性と FHIT 消失との関係について 第67回日本癌学会学術総会、名古屋
3. Mimori K, Yokobori Y, Iwatsuki M, Sakashita K, Tanaka F, Kamohara Y, Inoue H, Mori M (2008,3/15) Clinical significance of u-PAR gene expression in peripheral blood and bone marrow in breast cancer cases, The Society of Surgical Oncology, 61 st Annual Cancer Symposium, Chicago

4. Mimori K, Mori M (2008,3/14)
Comprehensive analysis of the mechanism of metastasis in cancer patients” Department of molecular biology, immunology and medical genetics Special Seminar of The Ohio State University Comprehensive Cancer Center, Columbus, OH.
5. Mimori K, Ishii H, Inoue H, Barnard GF, Mori M, (2008,4/27-4/28)
Identification of the expression profile of apoptotic esophageal cancer cells by adenoviral-fragile histidine triad treatment The12th Taishotoyama International Symposium on Gastroenterology, Shimoda
6. Ishii H, Ieta K, Tanaka F, Haraguchi N, Kita Y, Sakashita H, Mimori K, Matsumoto T, Inoue H, Kuwano H, Mori M, (2008,10/5-10/9) Characteristics of Colon Cancer-Initiating Cells. The 36th Congress of the International Society of Oncology & BioMarkers (ISOBM2008), Tokyo

6 . 研究組織

(1)研究代表者

三森 功士 (KOSHI MIMORI)
九州大学・生体防御医学研究所・助教
研究者番号：50322748

(2)研究分担者

井上 裕 (HIROSHI INOUE)
九州大学・生体防御医学研究所・共同研究員
研究者番号：90203249

石井 秀始 (HIDESHI ISHII)
九州大学・生体防御医学研究所・学術研究員
研究者番号：10280736