

機関番号：14501

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20590341

研究課題名（和文） 胃粘膜幹細胞におけるCdx2の機能解析

研究課題名（英文） Analysis of function of Cdx2 in gastric mucosal stem cells

研究代表者 横崎 宏 (YOKOZAKI HIROSHI)

神戸大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：10200891

研究成果の概要（和文）：がん幹細胞の観点からCdx2の機能解析を試み、最終的には病理組織学的診断に有効な形態学的特徴と関連づけることを目標として、以下の研究を行った。まず、Cdx2発現とPTEN活性化の関連を見るため、胃癌細胞株TMK-1細胞に野生型及び不活型PTEN発現ベクターを導入したところ、野生型PTEN導入細胞のみにCdx2と腸型クローデイン（Claudin-3、Claudin-4）の速やかな発現誘導が見られた。クロマチン免疫沈降法により、Cdx2は腸型クローデイン遺伝子プロモーター領域に直接結合することが確認された。胃癌症例の免疫組織化学的検索より、核内PTENとリン酸化型Akt発現レベルは逆相関し、核内PTEN陰性例は予後不良で、腸型分化傾向も低かった。以上より、胃癌細胞の分化を司るCdx2の機能発揮にはPTENのフォスファターゼ活性が必要であることが判明した。次に、Cdx2陰性CD133陽性SW480細胞にCdx2を強制発現することにより、増殖抑制、形態学的変化、造腫瘍能抑制が認められ、CD133陽性並びに陰性細胞の発現遺伝子の比較より、CD133陽性細胞ではTGF-βレセプター発現が高く、これはCdx2発現細胞では低下する傾向が確認され、がん幹細胞性維持にTGF-β高感受性が必要とみなされた。3次元培養においてTGF-β存在下で腺管構造の延長や分岐抑制が観察され、TGF-βはtumor sphere表面でのSnail発現を亢進させ、これはSW480細胞の腫瘍形成能を増加させることがSnail発現ベクター導入実験より明らかとなった。腫瘍表面でのTGF-β誘導性Snail発現は大腸癌腫瘍先進部でのtumor budding像と関連し、そのがん幹細胞性再獲得との密接な関連性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：Introduction of PTEN expression vectors into TMK-1 gastric cancer cell line revealed that wild type PTEN induced the expressions of Cdx2 as well as intestinal type claudins (claudin-3 and -4). Direct binding of Cdx2 to the promoter region of intestinal claudins was confirmed by chromatin immunoprecipitation. Inverse correlation was observed between the expression levels of nuclear PTEN and phosphorylated Akt in human gastric cancer tissues. Cases with negative nuclear PTEN expression had poor prognosis and infrequent intestinal differentiation. These indicated that activity of Cdx2, inducing the differentiation of gastric cancer, requires the active PTEN phosphatase. Introduction of Cdx2 in the CD133 positive SW480 cells induced growth inhibition, morphological change and suppression of tumorigenesis. Microarray analysis showed that CD133 positive cells express higher levels of TGF-β receptors which was reduced by Cdx2 transfection suggesting the higher sensitivity to TGF-β may required for the maintenance of stemness of the cancer cells. In the three dimensional culture, TGF-β suppressed the tubular elongation or branching with the induction of Snail at the surface of tumor sphere. Enhanced Snail expression induced by TGF-β was confirmed at the tumor budding of invasion front of the colorectal cancer suggesting the close correlation of Snail expression and reacquisition of stemness of cancer cells.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
総計	3,800,000	1,140,000	4,940,000

研究分野：人体病理学

科研費の分科・細目：消化器・唾液腺

キーワード：病理学、胃癌、幹細胞、Cdx2、分化、増殖、腸上皮化生、異時多発胃癌

1. 研究開始当初の背景

がんは遺伝子の病気であり、複数の遺伝子異常の蓄積により発生する疾患であるが、がん幹細胞の概念の立場からは、『がんは複数の遺伝子異常の蓄積が自己複製 (self-renewal) 能を有する幹細胞に生じた結果起こる疾患である』とも言える。しかしながら、がん幹細胞が分化・増殖していく過程における、腸上皮への分化を司るホメオボックス遺伝子 Cdx2 の役割については未だ不明な点が多い。

Cdx2 は胎生期の組織形成、特に小腸及び大腸上皮細胞の分化の過程で重要な役割を担うが、癌抑制遺伝子としての機能も存在することが報告され、Cdx2 ヘテロ欠失マウス (Cdx2^{-/-}) が大腸過誤腫性ポリープを高率に発生、家族性大腸ポリポーシス原因遺伝子 APC 変異マウスと交配させることにより、Apc^{+/Δ716}Cdx2^{-/-}マウスには著しい大腸腫瘍発生率の増加を見ることが報告された。しかし、胃癌の発生メカニズムの見地より『腸上皮化生は胃癌の前癌性病変』と考えると、Cdx2 の癌抑制機能とは相反する。この様に本研究開始当初は、Cdx2 が細胞分化のみならず、細胞増殖やアポトーシス、細胞間接着、形態形成にどの様に関与しているのか不明な点が多く、がん細胞の発生・進展過程での生物学的意義の解明が期待されていた。

2. 研究の目的

消化管粘膜の幹細胞における Cdx2 の役割を解明することは、胃粘膜上皮の生体防御機構や胃の多段階発癌メカニズムのみならず、がん幹細胞を理解するために重要であると考えられた。そこで本研究では、Cdx2 の機能解析を中心に以下の点を明らかにすることを目的とした。

研究① 胃癌における Cdx2 発現と PTEN 活性化の関連: これまでにタイトジャンクション関連因子クローディンによる胃癌分類を提唱し、胃型クローディン (Claudin-18) や腸型クローディン (Claudin-3, Claudin-4) による胃癌悪性度との相関について報告した。この発現クローディンパターンによる胃癌細胞の分化を Cdx2 が調節する可能性について検討することを目的とした。また、Cdx2 による胃癌細胞の分化過程における癌抑制遺伝子産物 PTEN の機能についても検討を行った。

研究② がん幹細胞の分化誘導と組織学的形態との関連性についての研究: がん幹細胞の観点から Cdx2 の機能解析を試み、Cdx2 強制発現ががん幹細胞に及ぼす影響を形態学的な変化、細胞動態、網羅的な遺伝子解析を行うこととした。また、これらの研究からがん幹細胞性維持機構やがん幹細胞性を有

する細胞の特性を明らかにし、最終的には病理組織学的診断に有効な形態学的特徴と関連づけることを目標とした。

3. 研究の方法

研究① 胃癌における Cdx2 発現と PTEN 活性化の関連: 胃癌細胞株 TMK-1 (PTEN 陰性・Akt 陽性) を用い、野生型及び不活型 PTEN 発現ベクターを導入し、Cdx2 発現や胃型・腸型クローディン発現の変化を検討した。Cdx2 が腸型クローディン (Claudin-3, Claudin-4) の発現を直接的に調節する可能性については、クロマチン免疫沈降法を用い、プロモーター領域への Cdx2 結合の有無を検討した。更に、核内に局在する PTEN 発現と活性化 Akt 発現レベルの相関について、外科的に切除された胃癌症例 81 例を用い検討を行った。

研究② がん幹細胞の分化誘導と組織学的形態との関連性についての研究: 大腸癌細胞株 SW480 のうち CD133 陽性細胞は、陰性のもものと比べ腫瘍形成能や多分化の観点からがん幹細胞性を有していることが確認されている。これを利用し、CD133 陽性 SW480 細胞に Cdx2 発現ベクターを導入し、がん幹細胞の分化モデルを作製した。マイクロアレイを用いた網羅的な発現遺伝子解析を行い、CD133 陽性細胞と陰性細胞の違いを検討。更には、マトリジェルを用いた 3 次元での細胞培養による腺管構造の延長や分岐についても実験を行うとともに、Snail 発現ベクターによるがん幹細胞性回復についても検討した。

4. 研究成果

研究① 胃癌における Cdx2 発現と PTEN 活性化の関連: TMK-1 細胞に野生型及び不活型 PTEN 発現ベクターを導入したところ、いずれも核内へ PTEN が発現したが、野生型 PTEN 導入細胞のみ Cdx2 と腸型クローディン (Claudin-3, Claudin-4) 発現が速やかに誘導された。しかし、フォスファターゼ活性を失った変異型 PTEN 導入細胞では腸への分化は認められず、PTEN フォスファターゼ活性が胃癌細胞の腸への分化に不可欠である可能性が示唆された。この際に誘導される腸型クローディンは Cdx2 の転写調節によるものかについても検討を行ったところ、クロマチン免疫沈降法にて Cdx2 の Claudin-3, Claudin-4 両遺伝子プロモーター領域への直接的な結合が確認された。胃癌症例では、核内 PTEN 発現とリン酸化型 Akt 発現レベルとの間に逆相関が認められ、核内 PTEN 陰性例は患者予後も悪く、腸への分化傾向も低下することが明らかとなった。これらの結果より、胃癌細胞の分化を司る Cdx2 の機能発揮には PTEN のフォスファターゼ活性が必要である

ことが判明した。

研究② がん幹細胞の分化誘導と組織学的形態との関連性についての研究：正常大腸粘膜と同様に、CD133陽性SW480細胞には腸上皮への分化を誘導するCdx2は発現が認められなかったことから、CD133陽性細胞にCdx2強制発現実験を行った。Cdx2による細胞分化誘導は、CD133陽性SW480細胞の増殖を抑制し、形態学的な変化、腫瘍形成能を低下させた。CD133陽性並びに陰性細胞の発現遺伝子の比較・検討より、CD133陽性細胞ではTGF-βレセプター発現が高く、これはCdx2発現細胞では低下する傾向が確認された。この事実よりがん幹細胞性維持のためにはTGF-βに対する感受性が高い必要があると考えられ、実際にマトリジェルによる3次元での細胞培養はTGF-β存在下では腺管構造の延長や分岐抑制が観察された。また興味深いことに、TGF-βはtumor sphere表面でのSnail発現を亢進させ、これはSW480細胞の腫瘍形成能を増加させることがSnail発現ベクター導入実験より明らかとなった。腫瘍表面でのTGF-βにより誘導されるSnail発現は大腸癌腫瘍先進部でのtumor budding像と関連し、tumor buddingとがん幹細胞性再獲得との密接な関連性が示唆される結果が得られた。

以上の研究より、Cdx2による胃癌細胞の分化調節メカニズムには内在性のPTENの役割が重要であることが判明したと同時に、がん幹細胞性の再獲得・維持には周囲微小環境からのTGF-β刺激を誘因とするSnail発現誘導が大きな役割を果たすことが明らかとなった。

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19件)

- ① 横崎 宏、仙波秀峰：多発胃癌の病理学的特徴 — 分子病理学的立場から。胃と腸, 査読有, 46巻, 2011, 23 — 29
- ② Watanabe T, Semba S, Yokozaki H: Regulation of PTEN expression by the SWI/SNF chromatin-remodelling protein BRG1 in human colorectal carcinoma cells. Br. J. Cancer, 査読有, 104巻, 2011, 146 — 154
- ③ Masuda R, Semba S, Mizuuchi E, Yanagihara K, Yokozaki H: Negative regulation of the tight junction protein tricellulin by snail-induced epithelial-mesenchymal transition in gastric carcinoma cells. Pathobiology, 査読有, 77巻, 2010, 106 — 113
- ④ Matsukawa Y, Semba S, Kato H, Koma Y, Yanagihara K, Yokozaki H: Constitutive suppression of PRL-3 inhibits invasion and proliferation of gastric cancer cell *in vitro* and *in vivo*. Pathobiology, 査読有, 77巻, 2010, 155 — 162
- ⑤ Maeda N, Semba S, Nakayama S, Yanagihara K, Yokozaki H: Loss of WW domain-containing oxidoreductase expression in the progression and development of gastric carcinoma: clinical and histopathologic correlations. Virchows Arch., 査読有, 457巻, 2010, 423 — 432
- ⑥ Semba S, Mizuuchi E, Yokozaki H: Requirement of phosphatase of regenerating liver-3 for the nucleolar localization of nucleolin during the progression of colorectal carcinoma. Cancer Sci., 査読有, 101巻, 2010, 2254 — 2261
- ⑦ Mizuuchi E, Semba S, Kodama Y, Yokozaki H: Down-modulation of keratin 8 phosphorylation levels by PRL-3 contributes to colorectal carcinoma progression. Int. J. Cancer, 査読有, 124巻, 2009, 1802 — 1810
- ⑧ Omori Y, Nakayama F, Li D, Kanemitsu K, Semba S, Ito A, Yokozaki H: Alternative lengthening of telomeres frequently occurs in mismatch repair system-deficient gastric carcinoma. Cancer Sci., 査読有, 100巻, 2009, 413 — 418
- ⑨ Nakayama S, Semba S, Maeda N, Matsushita M, Kuroda Y, Yokozaki H: Hypermethylation-mediated reduction of WWOX expression in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. Br. J. Cancer, 査読有, 100巻, 2009, 1438 — 1443
- ⑩ Hasuo T, Semba S, Satake S, Shirasaka D, Aoyama N, Yokozaki H: Superficially elevated-type serrated hyperplastic lesion of the stomach with minute adenocarcinoma. Dig. Endosc., 査読有, 21巻, 2009, 101 — 105
- ⑪ Semba S, Kodama Y, Ohnuma K, Mizuuchi E, Masuda R, Yashiro M, Hirakawa K, Yokozaki H: Direct cancer-stromal interaction increases fibroblast proliferation and enhances invasive properties of scirrhous-type gastric carcinoma cells. Br. J. Cancer, 101巻, 2009, 1365 — 1373

- ⑫ Nakayama S, Semba S, Maeda N, Aqeilan RI, Huebner K, Yokozaki H: Role of the *WWOX* gene, encompassing fragile region FRA16D, in suppression of pancreatic carcinoma cells. *Cancer Sci.*, 査読有, 99 巻, 2008, 1370 — 1376
- ⑬ Ito A, Hagiyaama M, Mimura T, Matsumoto M, Wakayama T, Iseki S, Yokozaki H, Okada M: Expression of cell adhesion molecule 1 in malignant pleural mesothelioma as a cause of efficient adhesion and growth on mesothelium. *Lab. Invest.*, 88 巻, 2008, 504 — 514
- ⑭ Fujita H, Sugimoto K, Inatomi S, Maeda T, Osanai M, Uchiyama Y, Yamamoto Y, Wada T, Kojima T, Yokozaki H, Yamashita T, Kato S, Sawada N, Chiba H: Tight junction proteins claudin-2 and -12 are critical for vitamin D-dependent Ca^{2+} absorption between enterocytes. *Mol. Biol. Cell*, 査読有, 19 巻, 2008, 1912 — 1921
- ⑮ Koma Y, Furuno T, Hagiyaama M, Hamaguchi K, Nakanishi M, Masuda M, Hirota S, Yokozaki H, Ito A: Cell adhesion molecule 1 is a novel pancreatic-islet cell adhesion molecule that mediates nerve-islet cell interactions. *Gastroenterology*, 査読有, 134 巻, 2008, 1544 — 1554
- ⑯ Semba S, Hasuo T, Satake S, Nakayama F, Yokozaki H: Prognostic significance of intestinal claudins in high-risk synchronous and metachronous multiple gastric epithelial neoplasias after initial endoscopic submucosal dissection. *Pathol. Int.*, 58 巻, 2008, 371 — 377
- ⑰ Usami Y, Satake S, Nakayama F, Matsumoto M, Ohnuma K, Komori T, Semba S, Ito A, Yokozaki H: Snail-associated epithelial-mesenchymal transition promotes oesophageal squamous cell carcinoma motility and progression. *J. Pathol.*, 215 巻, 2008, 330 — 339
- ⑱ Nakayama F, Semba S, Usami Y, Chiba H, Sawada N, Yokozaki H: Hypermethylation-modulated downregulation of claudin-7 expression promotes the progression of colorectal carcinoma. *Pathobiology*, 査読有, 75 巻, 2008, 177 — 185
- ⑲ Semba S, Satake S, Matsushita M, Yokozaki H: Phosphatase activity of nuclear PTEN is required for CDX2-mediated intestinal differentiation of gastric carcinoma. *Cancer Lett.*, 査読有, 274 巻, 143 — 150
- [学会発表] (計 39 件)
- ① 仙波秀峰, 横崎 宏, 他: 骨髄由来間葉系幹細胞との直接的接触による胃癌細胞の幹細胞性再獲得機構、第 21 回日本消化器癌発生学会総会、2010 年 11 月 18 日、長野県
- ② Yokozaki H, Semba S, et al.: CD133 positive tumor cell ratio is a marker for the prediction of sensitivity to preoperative chemotherapy in distal rectal cancer、20th International Symposium of Hiroshima Cancer Seminar、2010 年 10 月 31 日、広島市
- ③ Yusra, 仙波秀峰, 横崎 宏, 他: The effect of Cdx2 transfection on colon cancer stem cell、第 69 回日本癌学会学術総会、2010 年 9 月 24 日、大阪市
- ④ 西村加奈子, 仙波秀峰, 横崎 宏: 胃癌の増殖、転移における骨髄由来間葉系幹細胞の役割、第 69 回日本癌学会学術総会、2010 年 9 月 23 日、大阪市
- ⑤ 横崎 宏, 仙波秀峰, 他: 遠位直腸癌術前放射線化学療法効果予測における治療前生検組織内 CD133 陽性癌細胞比率測定の有用性、第 69 回日本癌学会学術総会、2010 年 9 月 23 日、大阪市
- ⑥ 横崎 宏, 仙波秀峰, 他: 遠位直腸がん術前放射線化学療法効果予測における治療前生検組織内 CD133 陽性癌細胞比率測定の有用性、第 30 回日本分子腫瘍マーカー研究会、2010 年 9 月 21 日、大阪市
- ⑦ 宇佐美悠, 仙波秀峰, 横崎 宏, 他: 大腸癌細胞株における CD133 発現細胞と放射線感受性、第 99 回日本病理学会総会、2010 年 4 月 28 日、東京都
- ⑧ 橋本興人, 仙波秀峰, 横崎 宏, 他: 低酸素環境下における癌細胞の悪性度獲得機構の解明、第 99 回日本病理学会総会、2010 年 4 月 27 日、東京都
- ⑨ 増田理沙代, 仙波秀峰, 横崎 宏, 他: スキルス胃癌の組織形成と進展における胃癌細胞と間質細胞の相互作用因子の同定及び解析、第 99 回日本病理学会総会、2010 年 4 月 27 日、東京都
- ⑩ 仙波秀峰, 横崎 宏, 他: 胃癌の増殖、転移における骨髄由来間葉系幹細胞の役割、第 99 回日本病理学会総会、2010 年 4 月 27 日、東京都
- ⑪ 横崎 宏, 仙波秀峰, 他: 遠位直腸癌に

- における術前放射線化学療法効果予測に関する解析、第99回日本病理学会総会、2010年4月27日、東京都
- ⑫ 西村加奈子、仙波秀峰、横崎 宏、他：胃癌の増殖、転移における骨髄由来間葉系幹細胞の役割、第20回日本消化器癌発生学会総会、2009年11月27日、広島市
- ⑬ 増田理沙代、仙波秀峰、横崎 宏、他：スキルス胃癌の組織形成と進展における胃癌細胞と間質細胞の相互作用因子の同定及び解析、第20回日本消化器癌発生学会総会、2009年11月27日、広島市
- ⑭ 橋本興人、仙波秀峰、横崎 宏、他：低酸素環境下における癌細胞の悪性度獲得機構の解明、第20回日本消化器癌発生学会総会、2009年11月27日、広島市
- ⑮ 横崎 宏、仙波秀峰、他：胃癌の細胞不死化制御機構におけるDNAミスマッチ修復系不活化の関与、第20回日本消化器癌発生学会総会、2009年11月27日、広島市
- ⑯ 宇佐美悠、仙波秀峰、横崎 宏、他：Snailによる上皮間葉系形質転換は食道扁平上皮癌の運動と悪性度に関与する、第20回日本消化器癌発生学会総会、2009年11月27日、広島市
- ⑰ 横崎 宏、仙波秀峰：消化管癌の組織発生における癌・間質相互作用の役割（招待講演）、第20回日本消化器癌発生学会総会、2009年11月26日、広島市
- ⑱ 仙波秀峰、横崎 宏、他：ヒト大腸癌におけるWwox発現回復はリン酸化型Aktを抑制し、p53核内移行を促進する、第20回日本消化器癌発生学会総会、2009年11月26日、広島市
- ⑲ Semba S, Yokozaki H, et al. : Direct cancer-stromal interaction increases fibroblast proliferation and enhances invasive properties of scirrhous-type gastric carcinoma cells, 19th Hiroshima Cancer Seminar International Symposium, 2009年11月1日、広島市
- ⑳ 横崎 宏、仙波秀峰、他：Alternative lengthening of telomeres frequently occurs in mismatch repair system-deficient gastric carcinoma、第68回日本癌学会総会、2009年10月3日、横浜市
- 21 仙波秀峰、横崎 宏、他：Requirement of PRL-3 phosphatase for the nucleolar localization of nucleolin during the progression of colorectal cancer、第68回日本癌学会総会、2009年10月2日、横浜市
- 22 増田理沙代、仙波秀峰、横崎 宏、他：Negative regulation of tight junction protein tricellulin by epithelial mesenchymal transition in gastric carcinoma、第68回日本癌学会総会、2009年10月2日、横浜市
- 23 西村加奈子、仙波秀峰、横崎 宏：The role of bone-marrow derived mesenchymal stem cells in progression and metastasis of gastric cancer、第68回日本癌学会総会、2009年10月2日、横浜市
- 24 橋本興人、仙波秀峰、横崎 宏、他：Hypoxia induces tumor aggressiveness via acquired stemness in pancreatic cancer、第68回日本癌学会総会、2009年10月1日、横浜市
- 25 松下麻衣、仙波秀峰、横崎 宏、他：The tumor suppressing pathway of WW domain containing oxidoreductase (WWOX) in human colorectal carcinogenesis、第68回日本癌学会総会、2009年10月1日、横浜市
- 26 横崎 宏、仙波秀峰、他：胃癌におけるミスマッチ修復系の不活化とテロメラーゼ非依存性細胞不死化の関連、第29回日本分子腫瘍マーカー研究会、2009年9月30日、横浜市
- 27 橋本興人、仙波秀峰、横崎 宏、他：Hypoxia induces tumor aggressiveness via acquired stemness in pancreatic cancer、第18回日本がん転移学会学術集会、2009年7月23日、旭川市
- 28 橋本興人、仙波秀峰、横崎 宏、他：低酸素応答における癌細胞の悪性度獲得機構の解明、第28回分子病理学研究会、2009年7月18日、神戸市
- 29 西村加奈子、仙波秀峰、横崎 宏：胃癌の増殖、転移における骨髄由来間葉系幹細胞の役割、第28回分子病理学研究会、2009年7月18日、神戸市
- 30 松下麻衣、仙波秀峰、横崎 宏、他：ヒト大腸癌における癌制御遺伝子WW domain containing oxidoreductase (WWOX)シグナル経路についての検討、第98回日本病理学会総会、2009年5月2日、京都市
- 31 橋本興人、仙波秀峰、横崎 宏、他：膵臓癌において低酸素はacquired stemnessを介して腫瘍進行を誘導する、第98回日本病理学会総会、2009年5月2日、京都市
- 32 西村加奈子、仙波秀峰、横崎 宏：胃癌の増殖、転移における骨髄由来間葉系幹細胞の役割、第98回日本病理学会総会、2009年5月2日、京都市

- 33 仙波秀峰、横崎 宏、他：PRL-3 結合タンパクとしてのNucleolinの同定と生物学的意義についての検討、第98回日本病理学会総会、2009年5月2日、京都市
- 34 横崎 宏、仙波秀峰、他：胃癌・大腸癌の細胞不死化制御機構におけるDNAミスマッチ修復系不活化の関与、第98回日本病理学会総会、2009年5月2日、京都市
- 35 増田理沙代、仙波秀峰、横崎 宏、他：胃癌におけるtricellulin発現と上皮間葉移行に関する検討、第98回日本病理学会総会、2009年5月1日、京都市
- 36 大森靖弘、仙波秀峰、横崎 宏、他：胃癌の細胞不死化制御機構におけるDNAミスマッチ修復系不活化の関与、第67回日本癌学会学術総会、2008年10月28日、名古屋市
- 37 増田理沙代、仙波秀峰、横崎 宏、他：タイトジャンクション関連分子claudin発現調節メカニズムと胃粘膜分化マーカーとしての有用性に関する検討、第28回日本分子腫瘍マーカー研究会、2008年10月27日、名古屋市
- 38 仙波秀峰、横崎 宏、他：Cdx2 発現は腸への分化を誘導し、胃癌における細胞周期を遅延させる、第97回日本病理学会総会、2008年5月15日、金沢市
- 39 児玉良典、仙波秀峰、横崎 宏、他：スキルス胃癌細胞の組織形成と進展における胃癌細胞と間質細胞の相互作用因子の同定及び解析、第97回日本病理学会総会、2008年5月15日、金沢市

[図書] (計2件)

- ① 横崎 宏、仙波秀峰：改訂版 新編 スキルス胃癌 (曾和融生、井藤久雄・編) V.2) 2. 増殖因子、医療ジャーナル社、2010、131 - 136
- ② 横崎 宏：解明 病理学 病気のメカニズムを解く (青笹克之・編) 各論第3章 消化器、医歯薬出版、2009、319 - 366

[その他]

ホームページ等

<http://www.med.kobe-u.ac.jp/gs/field/basic/patho.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

横崎 宏 (YOKOZAKI HIROSHI)
神戸大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号：10200891

(2) 研究分担者

仙波秀峰 (SEMBA SHUHO)

神戸大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：00302092