

機関番号：24601

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：平成20～22年度

課題番号：20590349

研究課題名（和文）

アンジオテンシン活性化機構を標的とする大腸癌肝転移治療戦略の確立

研究課題名（英文）

Establish of anti-liver metastasis therapy of colorectal cancer—targeting of angiotensin activation system

研究代表者

國安弘基（KUNIYASU HIROKI）

奈良県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：00253055

研究成果の概要（和文）：

本課題ではアンジオテンシン系の腫瘍における作用を総合的に検討した。高血糖は大腸癌細胞にレニン発現を誘導し、キマーゼとともにアンジオテンシンを活性化し、肝転移を促進した。アンジオテンシン分解産物のアンジオテンシン1-7受容体であるMAS1の発現は乳癌特にスキルス癌で顕著に低下しstage、リンパ節転移、HER2発現と逆相関した。MAS1は乳癌における新たな癌抑制遺伝子と考えられた。このように、癌におけるアンジオテンシンの役割に応じた標的治療が有効であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：

Angiotensin provides pro-tumoral effects. Our study reveals colorectal cancer cells possess the hyperglycemia-induced angiotensin-activating mechanism, which is associated with liver metastasis. These findings suggest a new molecular target for liver metastasis of colorectal cancer. MAS1 is a receptor of angiotensin 1-7, which is a degradation product of angiotensin I and II. MAS1 expression is decreased in breast ductal carcinomas, especially in scirrhous carcinomas. MAS1 levels are reversely correlated with stage, nodal metastasis, and HER2 expression. These findings suggest that MAS1 might be a novel tumor suppressor gene in breast cancer.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・人体病理学

キーワード：消化器・唾液腺

1. 研究開始当初の背景

アンジオテンシン（AGT）の有する pro-tumoral な作用は肝細胞癌などで報告があり、AGTII 1型受容体阻害薬（ARB）の抗腫瘍効果の検討を散見された。一方、AGT系には種々の活性化経路と活性化・分解産物とそれらの種々の受容体が存在する高い多様性・複雑性が見られ、より詳細な検討が必

要と考えられていた。本課題では、癌細胞の有する AGT 活性化機構、古典的 AGT 活性化・受容体経路に属さない因子の役割に焦点を当てて、癌における AGT 系の役割を詳細かつ俯瞰的に把握することを課題と考えた。

2. 研究の目的

AGTII はアンジオテンシノーゲン(ATG)から

AGTI を経て活性化され、その受容体(AT1R)を活性化し効果をあらわす。AGTII は血圧の主要な調節因子であるが、AGTII は癌細胞に対しても直接作用を有し、細胞増殖、浸潤、VEGF 発現亢進を介した血管新生を促進する。しかし、癌細胞が内因性のアンギオテンシン活性化機構を有することが最近明らかになってきた。AGTII は肝で産生される ATG が腎で産生されるレニンで AGTI に変換され、さらに肺血管に主として発現する AGTI 変換酵素(ACE)により AGTII が生成する。このようにして体循環に分泌される AGTII の作用がこれまで癌の進展において重要視されてきたが、申請者は厚生労働省班研究における CD10 の大腸癌肝転移における分担研究を行う中で、癌細胞自身が AII 産生機構を有し AII を生成し癌の進展・転移を促進することを見出した。

現在でも ACE 阻害剤あるいは AT1R 阻害剤をがん治療に応用する試みがなされているが、その効果は期待されたレベルには達していない。この背景には癌細胞に内在する AGT 活性化機構の解明が不十分であるという問題が存在する。本課題では、癌細胞に内在する AGT 活性化機構の詳細をより明らかにし、これを標的とした転移予知、転移予防、ならびに、転移治療の総合的戦略を構築するため基礎的知見を明らかにすることを目的とした。

本課題では、癌細胞が内在性に自前の AGT 活性化機構を有し、それが癌の進展、とくにアンギオテンシノーゲン産生臓器である肝への転移において転移の形成に重要な役割をはたすという申請者が見出した新しい知見に基づいて、癌細胞に内在する AGT 活性化機構を標的とする大腸癌肝転移の予測・予防・治療の戦略を構築しようとするものである。一方、AGT 系を標的とする治療は循環器疾患の分野で著しい進展を示しており、その成果を援用することで早期に癌治療への臨床応用が可能になると期待される。

3. 研究の方法

本課題の検討内容は以下の4点から行う予定である。

1) AGT 活性化機構を標的とする治療実験：現在申請者が明らかにした癌細胞に内在する AGT 活性化機構の阻害剤を用いた肝転移抑制効果を検討する。

2) 詳細の明らかにされていない AGT 活性化因子及び受容体の検討：ACE 阻害剤あるいは AT1R 阻害剤の抗腫瘍効果が不十分な原因として考えられる、レニン/ACE 以外の AGT 活性化機構の解明、および、AT1R 以外の AGT 受容体の関与を明らかにする。

3) 肝転移マーカーとしての AGTII 腫瘍内濃度の測定：AGT 活性化機構が内在する癌細

胞が存在すると原発巣における AII 濃度が高いと予測されるから、原発巣における AGTII 濃度を測定することで肝転移のリスクを予測できると考えられる。

4. 研究成果

1) AGT 活性化機構を標的とする治療実験
大腸癌における AGT 系の活性化とその肝転移への関与を検討した。ヒト大腸癌細胞株 Colo320 では、AGT 受容体(AR1)の発現が認められたが、ATG の発現は認められなかった。Colo320 細胞を AGT II で処理すると、濃度依存性に細胞増殖及び4型コラーゲンに対する浸潤に AGT II による促進が認められた。次に、ATG により Colo320 細胞を処理すると、AGT II と同様に、細胞増殖及び4型コラーゲン浸潤能の促進が認められ、HT29 細胞に AGT 系の活性化機構が存在することが示唆された。Colo320 細胞を ATG 処理すると、経時的に AGT I 及び AGT II が生成することが ELISA により確認された。しかし、CD10 阻害剤(thiorphan)処理で AGT I・II ともに生成が阻害され、キマーゼ阻害剤では AGT I の生成は保持され AT II の生成は阻害された。これに対し ACE 阻害剤では AGT I・II の生成に抑制は認められなかった。これらの結果から、HT29 細胞では CD10 とキマーゼにより ATG から AGT II が生成されると考えられた。BALB/c マウスを ATG・アンチセンスを処理し肝における AGT 産生を抑制した上で、Colo320 細胞を脾注すると、肝転移の形成は転移巣の数・大きさとも有意に抑制された。これらの結果から、Colo320 大腸癌細胞は CD10 とキマーゼによる AGT 活性化機構を有することで、その肝転移能が促進されていることが示唆された。

口腔扁平上皮癌・胃癌においてこの機構について検討を行った。口腔扁平上皮癌においては、CD10 の発現はごく低頻度であった。キマーゼの発現は腫瘍細胞では微弱なものが約 30%に認められたが、stage との間に相関は認められなかった。一方、キマーゼを高発現するマスト細胞の腫瘍内浸潤数は stage との間に相関が認められ、口腔扁平上皮癌ではキマーゼを介する AGT 活性化機構が存在することが明らかになった。一方、胃癌では約 10%において CD10 陽性であり、これらの症例の 85%で肝転移が認められた。

なお、大腸癌における CD10 と肝転移の相関は、転移により肝細胞から反応性に分泌される腫瘍抑制性のメチオニン・エンケファリンを CD10 が分解することによることを報告者は本年度論文報告しており、胃癌においても同様の機構が存在することが明らかになった。

大腸癌の AGT 活性化機構を検索してゆくと、大腸癌培養細胞の中に培養液中グルコー

ス濃度を増加させたときにその濃度に比例してアンジオテンシン II が生成されるものが認められた。この細胞で発現している AGT 活性化関連遺伝子の発現を検討すると、CD10 は陰性であり、レニンおよびキマーゼの発現が認められた。興味深いことにレニンの発現は培養液グルコース濃度と関連していた。さらにこの細胞を用いて、ストレプトゾシン誘発糖尿病マウスにおける肝転移の形成を検討すると、血中糖濃度に関連した AGTII 生成の亢進と肝転移の促進が認められた。このような糖濃度依存性の AGT 活性化機構に基づく肝転移の促進が実験系で認められたため、ヒト大腸癌における糖尿病、HbA1c レベル、原発巣におけるレニン発現、AGTII 濃度を検討すると、肝転移陽性大腸癌は有意に糖尿病合併患者に多く見られた。さらに、大腸癌糖尿病合併大腸癌患者では、特に肝転移陽性例で、HbA1c 高レベル、レニン発現亢進、AGTII 高濃度が見られた。これらのことから、糖尿病における高血糖は大腸癌肝転移の促進因子と考えられた。これを踏まえ、ストレプトゾシン誘発糖尿病マウス肝転移系を用いて、AGT 系抑制剤、血糖降下剤を単独あるいは組み合わせで処理したところ、単独でも肝転移抑制・生存期間改善が見られたが、両者の併用による相乗効果も認められた。このように、AGT 系は増加しつつある糖尿病患者における大腸癌の肝転移抑制治療の標的としても重要と考えられた。

2) 詳細の明らかにされていない AGT 活性化因子及び受容体の検討

AGT 受容体としては、AT1R が AGTII の正の作用を発現するものとされる。一方、AGTII 分解物の一つである AGT (1-7) の受容体である MAS1 は AGTII 抑制性の作用を発現するとされる。この AGT 抑制性受容体の発現を大腸癌で検討すると、癌・正常粘膜ともにまったく発現は認められなかった。これに対し、乳癌では、正常乳管上皮・上皮過形成・管内乳頭腫では MAS1 発現が保たれているのに対し、DCIS、IDC では発現が消失していた。乳癌細胞株を用いた実験でも、AGT (1-7) により腫瘍細胞の増殖・浸潤の抑制が見られ、MAS1 ノックダウンで消失した。また、同細胞によるマウス皮下腫瘍の増大も AGT (1-7) で抑制された。このように、AGT (1-7)/MAS1 による腫瘍抑制系が乳癌に認められた。

血圧に対しては、アンジオテンシン II 1 型受容体が血管収縮・血圧上昇というアンジオテンシンの作用を発現するが、一方、2 型受容体は血管拡張・血圧低下という 1 型受容体と相反する作用を示す。大腸癌においては、この 2 型受容体の発現は腫瘍進展・肝転移と関連しており、1 型・2 型受容体の共発現は

高い肝転移との相関を示した。このように、癌においては、アンジオテンシン系の活性化経路、活性化・分解産物、受容体が生理作用とは異なった複雑な関与を示すことが明らかになった。癌におけるアンジオテンシンの役割に応じた標的治療が有効であると考えられる。

3) 肝転移マーカーとしての AGTII 腫瘍内濃度、キマーゼ発現の検討

121 例について原発巣の AGTII 濃度を測定すると HbA1c レベルと相関が見られ、糖尿病群の肝転移症例では有意に AGTII 濃度は有意に高値を示した。とくに、手術時 stage C で異時性に肝転移を来した症例でも AGTII は高値を示し、肝再発のマーカーとしても有用と考えられた。一方、AGT I 濃度と stage や肝転移との間に相関は認められなかった。ヒト大腸癌におけるキマーゼの発現を免疫染色により検討したところ、原発巣では Dukes' B: 22%、Dukes' C: 38%、Dukes' D(肝転移・リンパ節転移): 67%に見られた。Dukes' D 肝転移症例でキマーゼ・CD10 共陽性率を転移巣別に比較すると、原発巣 58%、リンパ節転移巣 17%、肝転移巣 83%と肝転移巣で有意に共陽性率が高かった。

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 33 件)

総説

1. Kuniyasu H: The roles of dietary PPAR γ ligands for metastasis in colorectal cancer. *In* PPARs: A Double-Edged Sword in Cancer Therapy? (ed) Panigrahy D. PPAR Res 2008;5:297-20, 2008.
 2. Katsui R, Kuniyasu H, Matsuyoshi H, Fujii H, Nakajima Y, Takaki M. The plasticity of the defecation reflex pathway in the enteric nervous system of guinea pigs. *J Smooth Muscle Res* 45(1):1-13, 2009.
 3. Ohmori H, Luo Y, Kuniyasu H: Non-histone nuclear factor HMGB1 as a target in colorectal cancer. *Expert Opin Ther Tar* 15(2):183-193, 2011
 4. Chihara Y, Fujimoto K, Hirao Y, Kuniyasu H: Evaluation of metastatic potential of prostate cancer. *Oncol Rev*, in press
 5. Sasahira T, Yamamoto K, Kurihara M, Bhawal UK, Chihara Y, Kirita T, Kuniyasu H: The roles of HMGB1 related angiogenesis and lymphangiogenesis in oral cancer. *Oncol Rev*, in press
- 原著
6. Bhawal UK, Sugiyama M, Nomura Y, Sawajiri M, Otsubo A, Tsukinoki K, Ikeda M, Kuniyasu H: Loss of 14-3-3 sigma

- expression and human papillomavirus 16 E6 presence in oral squamous cell carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 134(10):1055-1059, 2008.
7. Yagyuu T, Kirita T, Sasahira T, Moriwaka Y, Yamamoto K, Kuniyasu H: Recurrence of keratocystic odontogenic tumor: clinico-pathological features and immunohistochemical study of the hedgehog signaling pathway. Pathobiology, 75(3):171-176, 2008
 8. Ohmori H, Sasahira T, Fujii K, Luo Y, Shimomoto T, Kuniyasu H: Linoleic acid-induced growth suppression induces quiescent cancer cell nests in nude mice. Pathobiology 75(4):226-232, 2008.
 9. Fujii K, Sasahira T, Moriwaka Y, Oue N, Yasui W, Kuniyasu H: Protection of telomeres protein levels are associated with telomere length in gastric cancer. Int J Mol Med 21(5):599-604, 2008.
 10. Katsui R, Kojima Y, Kuniyasu H, Shimizu J, Koyama F, Fujii H, Nakajima Y, Takaki M: Plasticity of enteric nerve pathways for the recto-rectal and recto-internal sphincter reflexes in guinea pigs. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 294(4):G1084-1093, 2008.
 11. Maruyama H, Ohyama N, Hosokawa Y, Momose H, Yamada K, Tsutsumi M, Kuniyasu H, Enomoto Y, Uematsu K, Konishi Y: Serous borderline tumor of the paratestis. Pathol Int 58(5):311-316, 2008.
 12. Ohara S, Oue N, Matsubara A, Mita K, Hasegawa Y, Hayashi T, Usui T, Amatya V, Takeshima Y, Kuniyasu H, Yasui W: Reg IV is an independent prognostic factor for relapse in patients with clinically localized prostate cancer. Cancer Sci 99(8):1570-1577, 2008.
 13. Sasahira T, Kirita T, Oue N, Bhawal UK, Yamamoto K, Fujii K, Ohmori H, Luo Y, Yasui W, Bosserhoff AK, Kuniyasu H: High mobility group box-1-inducible melanoma inhibitory activity is associated with nodal metastasis and lymphangiogenesis in oral squamous cell carcinoma. Cancer Sci 99(9):1806-1812, 2008.
 14. Sasahira T, Oue N, Kirita T, Luo Y, Bhawal UK, Yasui W, Kuniyasu H: Reg IV expression is associated with cell growth and prognosis of adenoid cystic carcinoma in the salivary gland. Histopathol 53(6): 667-675, 2008.
 15. Kuniyasu H: Oue N, Sasahira T, Moriwaka Y, Shimomoto T, Fujii K, Ohmori H, Yasui W: Reg IV enhances peritoneal metastasis in gastric carcinomas. Cell Prolif 42(1):110-121, 2009.
 16. Fujii K, Luo Y, Sasahira T, Denda A, Ohmori H, Kuniyasu H: Co-treatment with deoxycholic acid and azoxymethane accelerates the secretion of HMGB1 in IEC6 intestinal epithelial cells. Cell Prolif 42(5):701-709, 2009.
 17. Ohmori H, Fujii K, Sasahira T, Luo Y, Isobe M, Tatsumoto N, Kuniyasu H: Methionine-enkephalin secreted by human colorectal cancer cells suppresses T lymphocytes. Cancer Sci 100(3):497-502, 2009.
 18. Kusume A, Sasahira T, Luo Y, Isobe M, Nakagawa N, Tatsumoto N, Fujii K, Ohmori H, Kuniyasu H: Suppression of dendritic cells by HMGB1 is associated with lymph node metastasis of human colon cancer. Pathobiology 76(4):155-162, 2009.
 19. Luo Y, Fujii K, Ohmori H, Sasahira T, Moriwaka Y, Isobe M, Kuniyasu H: Antisense phosphorothioate oligodeoxynucleic acid for CD10 suppresses liver metastasis of colorectal cancer. Pathobiology 76(5): 267-273, 2009.
 20. Moriwaka Y, Luo Y, Ohmori H, Fujii K, Tatsumoto N, Sasahira T, Kuniyasu H: HMGB1 attenuates anti-metastatic defense of the lymph nodes in colorectal cancer. Pathobiology 77(1):17-23, 2010.
 21. Kuniyasu H: Luo Y, Fujii K, Sasahira T, Moriwaka Y, Tatsumoto N, Sasaki T, Yamashita Y, Ohmori H. CD10 enhances metastasis of colorectal cancer by abrogating the antitumoral effect of methionine-enkephalin in the liver. Gut 59(3):348-56, 2010. On line publication, Oct 14, 2009
 22. Luo Y, Ohmori H, Fujii K, Moriwaka Y, Sasahira T, Kurihara M, Tatsumoto N, Sasaki T, Yamashita Y, Kuniyasu H: HMGB1 attenuates anti-metastatic defense of the liver in colorectal cancer. Eur J Cancer 46(4):791-799, 2010
 23. Matsuyoshi H, Kuniyasu H, Okumura M, Misawa H, Katsui R, Zhang GX, Obata K, Takaki M: A 5-HT4-receptor activation-induced neural plasticity enhances *in vivo* reconstructs of enteric nerve circuit insult. Neurogastroenterol Motil 22(7):806-814, 2010
 24. Ohmori H, Luo Y, Fujii K, Sasahira T, Shimomoto T, Denda A, Kuniyasu H: Dietary linoleic acid and glucose enhances azoxymethane-induced colon cancer and the metastasis through the expression of high mobility group box 1. Pathobiology 77(4):210-7, 2010.
 25. Sasahira T, Kirita T, Kurihara M, Yamamoto K, Bhawal UK, Bosserhoff AK, Kuniyasu H: MIA dependent angiogenesis and lymphangiogenesis are closely associated with progression, nodal metastasis and poor prognosis in tongue squamous cell carcinoma. Eur J Cancer 46:2285-2294, 2010.
 26. Sasahira T, Kurihara M, Yamamoto K, Bhawal UK, Kirita T, Kuniyasu H: Downregulation of runt-related transcription factor 3 (RUNX3) associated with poor prognosis of adenoid cystic and mucoepidermoid carcinomas of the salivary gland. Cancer Sci 102(2):492-497, 2011
 27. Luo Y, Takaki M, Misawa H,

- Matsuyoshi H, Sasahira T, Chihara Y, Fujii K, Ohmori H, **Kuniyasu H**: Determinants of the epithelial-muscle axis on embryonic stem cell-derived gut-like structures. *Pathobiology* 77(5):253-259, 2010
28. Maruyama H, Tatsumi M, Kitayama H, Enomoto Y, **Kuniyasu H**, Uematsu K, Fukuda I, Kameya T, Konishi Y. A case of gastric cancer with non-islet cell tumor hypoglycemia detected by insulin-like growth factor II. *Pathol Int* 60(8):595-597, 2010.
29. Takaki M, Misawa H, Matsuyoshi, H, Kawahara I, Goto K, Zhang GX, Obata K, **Kuniyasu H**: *In vitro* enhanced differentiation of neural networks in ES gut-like organ from mouse ES cells by a 5-HT4-receptor activation. *Biochem Biophys Res Commun* 406(4):529-533, 2011.
30. Bhawal UK, Sato F, Arakawa Y, Fujimoto K, Kawamoto T, Tanimoto K, Ito Y, Sasahira T, Sakurai T, Kobayashi M, Kashima I, Kajima H, **Kuniyasu H**, Abiko Y, Kato Y, Sato S: Basic helix-loop-helix transcription factor DEC1 negatively regulates CyclinD1. *J Pathol*, in press
31. Ito Y, Bhawal UK, Sasahira T, Toyama T, Sato T, Matsuda D, Kobayashi M, Sugiyama M, Hamada N, Arakawa H, **Kuniyasu H**: Involvement of HMGB1 and RAGE in IL-18-induced gingival inflammation. *Arch Oral Biol*, in press
32. Luo Y, Ohmori H, Fujii K, Chihara Y, Maruyama S, **Kuniyasu H**: High matrix metalloproteinase-to-E-cadherin ratio measured by bicolor fluorescent in situ hybridization is associated with lymphangiogenesis and lymph node metastasis in prostate cancer. *Urol Oncol-Semin Ori*, in press
33. Luo Y, Ohmori H, Shimomoto T, Fujii K, **Kuniyasu H**: Anti-angiotensin and hypoglycemic treatments suppress liver metastasis of colon cancer cells. *Pathobiology*, in press.
- [学会発表] (計 18 件)
シンポジウム
1. 大森 斉、大家理伸、森若優希子、笹平智則、立本直邦、**國安弘基**: 大腸癌のアンギオテンシン活性化能は肝転移と相関する。第 20 回日本消化器癌発生学会、ミニシンポジウム(5)-3 消化器癌の分子基盤: 浸潤・転移-3、広島、2009.11.26-27
2. **國安弘基**、羅 奕、千原良友、笹平智則、傳田阿由美、大森 斉、品川 慶、北台靖彦。HMGB1 の間葉系幹細胞への影響。第 25 回発癌病理研究会「幹細胞」、松島、2010.8.24-26
国際学会
3. Moriwaka Y, Kuwai T, Sasahira T, Ohmori H, Kitadai Y, **Kuniyasu H**: CD10 reduces inhibitory effect of Methionine-enkephalin in colon cancer. 99th Annual Meeting of American Association for Cancer Research, San Diego, 2008.4.12-16
4. Sasahira T, **Kuniyasu H**, Luo Y, Bhawal UK, Yamamoto K, Kirita T: Receptor for advanced glycation end products (RAGE) is associated with prognosis and angiogenesis in human oral squamous cell carcinoma (OSCC). 12th International Congress on Oral Cancer, Shanghai, 2008.5.22-25
5. Ohya M, Iwatsubo S, Moriwaka Y, Luo Y, Denda A, Ohmori H, **Kuniyasu H**: Activation of angiotensin system enhances liver metastasis of human colorectal cancer. 18th International Symposium of Hiroshima Cancer Seminar, Hiroshima, 2008.11.9
6. Kaya D, Fukuoka H, Luo Y, Shimomoto T, Sasahira T, Ikeda M, Fujii K, Ohmori H, **Kuniyasu H**: CD10 abrogates immune disturbance by beta-casomorphin in intestinal mucosa. 18th International Symposium of Hiroshima Cancer Seminar, Hiroshima, 2008.11.9
7. Toyama Y, Nishii R, Sasahira T, Luo Y, Fujii K, Ohmori H, **Kuniyasu H**: A trans fatty acid, eridic acid enhances metastasis of colorectal cancer. 18th International Symposium of Hiroshima Cancer Seminar, Hiroshima, 2008.11.9
8. Luo Y, Shimomoto T, Tatsumoto N, Fujii K, **Kuniyasu H**: CD10 enkephalinase enhances liver metastasis by suppression of Kupffer cell-derived Methionine-enkephalin in human colorectal cancer. 18th International Symposium of Hiroshima Cancer Seminar, Hiroshima, 2008.11.9
9. Luo Y, Sasahira T, Isobe M, Nakagawa N, Tatsumoto N, Ohmori H, **Kuniyasu H**: Suppression of dendritic cells by HMGB1 is associated with lymph node metastasis of human colon cancer. 18th International Symposium of Hiroshima Cancer Seminar, Hiroshima, 2008.11.9
10. Kuwai T, Kitadai Y, Luo Y, Sasahira T, Masaki K, Kohno H, Isobe M, Ohmori H, **Kuniyasu H**: Activation of angiotensin system enhances liver metastasis of human colorectal cancer. 100th Annual Meeting of American Association for Cancer Research, Denver, 2009.4.18-22.
11. Luo Y, Moriwaka Y, Fujii K, Ohmori H, **Kuniyasu H**: Methionine-enkephalin inhibits liver metastasis of colorectal cancers. 19th International Symposium of Hiroshima Cancer Seminar, Hiroshima, 2009.10.1
12. Luo Y, Isobe M, Fujii K, Ohmori H, **Kuniyasu H**: Angiotensin II expression is associated with liver metastasis of colorectal cancer. 19th International Symposium of Hiroshima Cancer Seminar, Hiroshima, 2009.10.1
13. Kitadai Y, Luo Y, Ohmori H, Fujii K, Sasahira T, Chihara Y, **Kuniyasu H**: Cancer cell necrosis induces tumor growth and metastasis by releasing HMGB1. 101th Annual Meeting of American Association for Cancer Research, Washington DC, 2009.4.17-21.

14. Kitadai Y, Luo Y, Ohmori H, Fujii K, Sasahira T, Chihara Y, Kuniyasu H: Cancer cell necrosis induces tumor growth and metastasis by releasing HMGB1. 101th Annual Meeting of American Association for Cancer Research, Washington DC, 2010.4.17-21.
15. Sasahira T, Kuniyasu H: MIA induces angiogenesis and lymphangiogenesis. Japan-Korea Urology Research Meeting 2010, Kashihara, 2010.5.22
16. Chihara Y, Kuniyasu H: Diagnostic indicator of urological cancer based on quantitative DNA methylation analysis. Japan-Korea Urology Research Meeting 2010, Kashihara, 2010.5.22
17. Luo Y, Chihara Y, Fujii K, Moriwaka Y, Ohmori H, Kuniyasu H: Expression of MAS1 in breast cancer. 20th International Symposium of Hiroshima Cancer Seminar, Hiroshima, 2010.10.31
18. Luo Y, Yoneda J, Ohmori H, Shimbo K, Eto S, Fujii K, Sasahira T, Chihara Y, Kuniyasu H: HMGB1 affects plasma amino acid profiles in colon carcinogenesis. 102nd Annual Meeting of American Association for Cancer Research, Florida, 2011.4.2-6.

〔図書〕(計 13 件)

編著

1. Kuniyasu H, Kitadai Y: Recent advances in metastasis of gastrointestinal cancers. B5, 214 pages, Transworld Research Network, Kerala, India. 2010.

著書

2. Kuniyasu H: New angiogenic factors in oral cancer. *In*: Current Research in Cancer 2008, (ed) Sunitha M. pp1-11, Research Media, Kerala, India, 2008.
3. Kuniyasu H: Linoleic acid. *In*: Encyclopedia of cancer, 2nd edition, (ed) Schwab M. pp3235, Springer-Verlag, Berlin, 2009.
4. Kuniyasu H: CD10 - a significant determinant of liver metastasis in colon cancer. *In*: Current research in cancer 3, 2009, eds: Sunitha M. pp65-73, B5, Research Media, Kerala, India, 2009.
5. Kuniyasu H: Application of *in situ* hybridization technique to pathology researches. *In*: Current Research in Pathology, eds: Sunitha M. pp1-12, B5, Research Media, Kerala, India, 2009.
6. Kuniyasu H: Hyperplastic change of the mucosa adjacent to colorectal carcinomas: a newly recognized cancer-host relationship. *In*: Recent advances in metastasis of gastrointestinal cancers, eds: Kuniyasu H, Kitadai Y. pp65-85, A5, Transworld Research Network, India. 2010.
7. Sasahira T, Kuniyasu H: Angiogenesis and lymphangiogenesis in oral cancer. *In*: Recent advances in metastasis of gastrointestinal cancers, eds: Kuniyasu H, Kitadai Y. pp22-40, A5, Transworld Research Network, India. 2010.
8. Luo Y, Kuniyasu H: Diverse roles of

linoleic acid on development and progression of colorectal cancer. *In*: Recent advances in metastasis of gastrointestinal cancers, eds: Kuniyasu H, Kitadai Y. pp87-102, A5, Transworld Research Network, India. 2010.

9. Ohmori H, Tatsumoto N, Kuniyasu H: Histological characteristics of the colorectal cancer metastasized to the liver. *In*: Recent advances in metastasis of gastrointestinal cancers, eds: Kuniyasu H, Kitadai Y. pp161-173, A5, Transworld Research Network, India. 2010.
10. Fujii K, Kuniyasu H: Peritoneal dissemination of gastric cancer. *In*: Recent advances in metastasis of gastrointestinal cancers, eds: Kuniyasu H, Kitadai Y. pp115-130, A5, Transworld Research Network, Kerala, India. 2010.
11. Kuniyasu H: RAGE, AGE, and HMGB1 - dramatypes of Western diet in colon cancer development. *In*: Current research in cancer 4, 2010, eds: Sunitha M. In press, Research Media, Kerala, India, 2010.
12. Kuniyasu H: Application of *in situ* hybridization technique to pathology researches. *In*: Research advances in histopathology 1, eds: Sunitha M. pp1-9, B5, Research Media, Kerala, India, 2010.
13. Kuniyasu H: HMGB1 induces drug resistance in cancer cells. *In*: Current research in cancer 5, 2011, eds: Sunitha M. pp, B5, Research Media, Kerala, India, 2011.

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.naramed-u.ac.jp/~molepath/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

國安 弘基 (KUNIYASU HIROKI)

奈良県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：00253055

(2) 連携研究者

傳田 阿由美 (DENDA AYUMI)

奈良県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：90110858

笹平 智則 (SASAHIRA TOMONORI)

奈良県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：90405374

大森 斉 (OOMORI HITOSHI)

奈良県立医科大学・医学部・博士研究員

研究者番号：80213875

藤井 澄 (HUJII KIYOMU)

奈良県立医科大学・医学部・博士研究員

研究者番号：60284189

パワー ル ウジャール (Bhawal, Ujjal)

奈良県立医科大学・医学部・博士研究員

研究者番号：50433339