

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 30 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21590380

研究課題名（和文） 胃癌前癌病変であるテロメア短縮病変における遺伝子異常

研究課題名（英文） Genetic alteration in the short telomere lesion as a precancerous lesion of gastric cancer

研究代表者 藤井 澄 (FUJII KIYOMU) 奈良県立医科大学・医学部・研究員

研究者番号：60284189

研究成果の概要（和文）：胃癌においてテロメアが短縮することは広く知られている。非癌部胃粘膜におけるテロメアの変化と分布を検討すると、テロメアが短縮を示す局在性領域が認められ、テロメア短縮病変と名付けた。病理組織学的にはテロメア短縮病変は *dysplastic metaplasia* の像を呈しており、腸上皮化生上皮における *high risk lesion* である可能性が考えられた。このテロメア短縮病変における特異的遺伝子変化を検討すると、*CR-1 pseudogene* の一つである *TDGF-2* の遺伝子欠失が高頻度に認められた。*TDGF-2* 遺伝子産物は *CR-1* と *Nodal* の相互作用を阻害し *negative regulator* として作用した。*TDGF-2* 欠失は *CR-1-Nodal* 活性化をもたらし *stem cell hyperplasia* を惹起すると考えられた。また、*CYP2D6* 遺伝子の変異型がテロメア短縮病変に発現している可能性が認められ、発癌物質の代謝に変化が生じていることが考えられた。

研究成果の概要（英文）：Telomere is shortened in gastric cancer. A semi-quantitative and geographic analysis of telomere in non-cancerous gastric mucosa showed the localized mucosal area with shortened telomere, which was named as short telomere lesion (STL)". In this project, specific genetic alterations in STL were examined. *TDGF-2*, which is one of pseudogene of *CR-1*, was deleted in high frequency in STL. *TDGF-2* gene product inhibited the physical association of *CR-1* and *Nodal*. The lack of *TDGF-2* as a *CR-1* negative regulator induced activation of *CR-1-Nodal* pathway, which might provoke stem cell hyperplasia in gastric epithelium. A variant type of *CTP2D6* was expressed in STL, which might affect the metabolism of genotoxic substances.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| 2009年度 | 1,300,000 | 390,000 | 1,690,000 |
| 2010年度 | 1,100,000 | 330,000 | 1,430,000 |
| 2011年度 | 1,200,000 | 360,000 | 1,560,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 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：テロメア、胃癌、幹細胞因子、ステムネス、前癌病変

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

1. 研究開始当初の背景

テロメアは染色体末端に存在する TTAGGG の繰返し配列であり、染色体を保護するとともに細胞分裂に伴い短縮するため細胞の分裂限界を規定する因子と見なされている。癌においてはその増殖活性の高さのためテロメアは一般に短縮しているがテロメラーゼ活性化により分裂限界を逸脱している。胃では *H. pylori* 菌感染による慢性炎症から粘膜上皮細胞の分裂活性は促進されており、テロメアは短縮している。このテロメアの短縮をマーカーとして胃における前がん病変を検索することは *H. pylori* 菌感染者の中から high risk group を抽出する強力な tool となると考えられた。

2. 研究の目的

テロメアの短縮は、上記のように、がん組織では広く認められるが、前癌状態においても認められており、肝細胞癌、胆道癌、膵癌、乳癌等の前癌病変、あるいは、潰瘍性大腸炎において報告が見られる(①-⑤)。テロメア短縮はやがて染色体不安定性を惹起し種々の遺伝子変異の原因となると考えられる(⑥)。胃癌においても申請者らの検討ではほとんどの症例で telomere の短縮・telomerase 活性化が見られ(⑦)、*Helicobacter pylori* 感染量・腸上皮化生の程度と telomerase RNA component 発現量、EGF family 増殖因子である *cripto-1* 発現との間には相関が認められた(⑧⑨)。しかし、これらの検討では heterogeneity の強い非癌部胃粘膜での telomere の変化を十分に詳細に検討できなかったため *in situ* で telomere 量を FISH 法で評価する方法を開発した(⑩)。この結果、組織学的には腸上皮化生に分類される粘膜に種々の程度の telomere の減少が存在することが明らかとなった。

さらに、申請者はヒト胃切除標本の全割標本を用いて FISH 法によるテロメア量の検討を行ったところ、テロメア量が粘膜内リンパ球の 60-70% に低下している限局性病変を認め、「Short telomere lesion」と名づけた。この short telomere lesion は組織学的には腸上皮化生の像を示し、少数には再生異型を示すが腫瘍性病変とは見なしがたい。また、一部の病変では弱い telomerase 蛋白発現が認められた。申請者らは、この short telomere lesion の発生機序、特に *H. pylori* の影響、stem cell の変化、telomerase 発現・telomerase 活性誘導の解明とともに、short telomere lesion の発生頻度、胃癌・腺腫との関連を検討し、胃癌の前癌病変あるいは腸上皮化生のハイリスク群としての意義を明らかにしたいと考え、平成 18-19

年度の科研費補助金による検討から主として以下のような結果を得た。

①short telomere lesion を有するすべての患者は *H. pylori* 陽性であるが、除菌前後で short telomere lesion の変化を内視鏡下生検により follow up した結果、約 70% の症例において telomere volume は周囲粘膜と同等まで回復していたが、他の症例では short telomere lesion は存続していた。

②short telomere lesion における遺伝子変化を検討したところ、特異的に部分的欠損が生じた遺伝子が存在することを発見した(遺伝子 A, B と表示する)。遺伝子 A は cytochrome 450 系の遺伝子であり、薬物感受性・遺伝子毒性物質の活性化に関与することが考えられる。遺伝子 B は、EGF family に属する growth factor の pseudogene であり、その mRNA 発現を申請者は確認している。pseudogene の本来の遺伝子は粘膜の発生に関与することが報告されている。

これらの結果は、short telomere lesion の中に遺伝子変異を伴い胃癌発生に密接に関連した前がん病変が存在することを示唆するものと考えられる。本申請では、①short telomere lesion を手掛かりとして胃癌発生の最も早期の変化を見出し、②その内視鏡学的に把握しうる特徴を明瞭にし臨床的な診断を可能にすること、さらに、③その早期病変の生物学的・生化学的・免疫学的特徴、発生機序を解明し、予防法・治療法の基礎を築くことを目的とする。

生物学的意義、遺伝子変化、臨床応用の各々における到達目標を以下のように考えている。

(1) short telomere lesion に見出された変異遺伝子を同定しその役割を解明する

(2) 遺伝子異常を手がかりとして short telomere lesion の内視鏡的診断を可能にしハイリスクな胃粘膜変化の早期診断を可能にする

(3) 遺伝子異常による胃粘膜機能障害を治療の標的とし、ハイリスク群の胃癌発生からの化学的予防を可能にする

すなわち、(1)については short telomere lesion における変異候補遺伝子を多数の症例において検索し組織学的表現型との相関を明らかにし、また、*in vitro* の系を用い遺伝子異常の胃癌発生における役割を解明することにより、胃前がん病変あるいは前がん状態の病態への理解を深める。特に、*H. pylori* 感染と申請者が発見した遺伝子異常との関係、胃癌組織における遺伝子異常の発見、胃癌以外の癌における遺伝子異常の関与の有無、遺伝子

異常と細胞内シグナル伝達の異常・胃粘膜細胞の機能変化については、強い興味を持たれる。

(2) については、short telomere lesion は現在内視鏡的に発見することが困難であるため、(1) における症例検討に内視鏡的所見を組み合わせ、short telomere lesion を内視鏡的診断を可能にするマクロ形態学的特徴あるいは内視鏡下に検出を可能にするマーカーの開発に着手する。

(3) においては、(1) において明らかになった遺伝子異常の胃癌発生における役割をもとに、胃粘膜機能異常を明らかにし、この機能異常を解消する薬物的あるいは食物学的方法を考案し、ハイリスク患者の化学的予防の方策に発展させることを目的とする。

Telomere 短縮は癌における universal な変化であり広く検討されているが、FISH 法を用いた組織特異的な telomere の変化は少数のグループで検討されるに留まっている(⑪)。Telomere 短縮を標的とした前がん病変同定の試みは少数の報告が見られるのみであり(①-⑤)、胃癌では申請者ら以外(⑨⑩⑬)には論文報告はごく少数である(⑫)。一方、胃癌の真の前がん病変を同定する試みから形態的に腸上皮化生を形成しない経路(⑭)と腸上皮化生から癌が発生する経路(⑮)が提唱されており、short telomere lesion はその解明に重要な知見をもたらすと期待される。さらに、申請者が発見している遺伝子異常はこれまで報告がなく胃癌発生の最も早期の遺伝子変化である可能性が考えられる。H. pylori 感染と遺伝子異常との関連を明らかにすることで、胃癌の高リスク群の絞込みや早期発見、さらには、化学的予防にも役立つと考えられる。

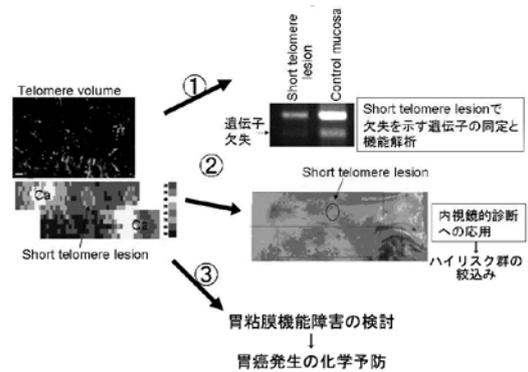
文献

- ① Plentz RR, Park YN et al. Hepatology 45(4):968-76. 2007.
- ② Hansel DE, Meeker AK et al. Mod Pathol 19(6):772-9, 2006.
- ③ Meeker AK, Hicks JL et al. Am J Pathol 164(3):925-35, 2004.
- ④ van Heek NT, Meeker AK et al. Am J Pathol 161(5):1541-7, 2002.
- ⑤ Vieth M, Tannapfel A. Eur J Gastroenterol Hepatol 18(2):123-4, 2006.
- ⑥ O'Sullivan JN, Bronner MP et al. Nat Genet 32(2):280-4, 2002.
- ⑦ Tahara H, Kuniyasu H et al. Clin Cancer Res 1(11):1245-1251, 1995.
- ⑧ Kuniyasu H et al. Jpn J Cancer Res 88(2):103-107, 1997.
- ⑨ Kuniyasu H et al. J Exp Clin Cancer Res 13:151-157, 1994.
- ⑩ Kuniyasu H et al. Oncology 65(3): 275-282,

2003

- ⑪ Kammori M, Izumiyama N et al. Oncology 71(5-6):430-436, 2007.
- ⑫ Kameshima H, Yagihashi A et al. World J Surg 24(10):1243-9, 2001.
- ⑬ Fujii K, Sasahira T et al. Int J Mol Med
- ⑭ Tatematsu M et al. Cancer Sci. 94(2):135-41, 2003.
- ⑮ Mutoh H et al. Biochem Biophys Res Commun 294(2):470-9, 2002.

研究は、「研究の目的」にも記したように、①Short telomere lesion における遺伝子変異の解析、②内視鏡診断への応用の検討、③化学的予防法の検討の3点について行う(下図)。



平成21年度

平成21年度では、short telomere lesion において申請者が発見した遺伝子変異の解析を行う。

①Short telomere lesion における変異遺伝子の解析申請者らは、平成18-19年度の科研費補助金により2遺伝子に部分的欠損が生じていることを見出した。平成21年度では、この2種類の遺伝子の機能、胃癌発生への関与を検討する。

1) 遺伝子Aはcytochrome 450系に属し薬物感受性・遺伝子毒性物質の活性化に関与することが考えられる。また、遺伝子BはEGF系のpseudogeneに相同性を有する。両遺伝子の遺伝子欠損を含む遺伝子ベクターを胃粘膜上皮細胞に導入し、細胞形質や種々の細胞内シグナルの変化、形質転換の有無を検討する。このとき、H. pylori 菌感染を遺伝子導入とともに処理し、胃粘膜細胞への変化を検討する。

2) 遺伝子AあるいはBの変異を有する胃癌細胞株に各々の正常遺伝子ベクターを導入し、胃癌細胞の形質の変化、種々の細胞内シグナルの変化を検討する。また、ヌードマウスに移植しin vivoでの形質の変化も検討する。

平成22年度以降

①前がん病変としての short telomere lesion の確認

1) 遺伝子 A・B について siRNA を作成し実験動物の胃内投与により胃粘膜上皮における遺伝子発現を knock down し短期的・長期的な組織像の変化を検討する。特にスナネズミ H. pylori 菌感染モデルを用い、慢性胃炎の形成への影響を検討する。

2) 発癌モデルに遺伝子 A および遺伝子 B のリコンビナント蛋白を投与しその効果を検討する。

3) 遺伝子 A の knockout mouse あるいは遺伝子 B の異常遺伝子 transgenic mouse を作成し、粘膜の形態変化、胃癌発生への影響を検討する。

②内視鏡下生検組織における short telomere lesion の検出

1) Retrospective な検討：内視鏡生検標本で採取時に採取部粘膜の写真が残っている検体について FISH 法にて telomere volume を検討する。また、pot1 や遺伝子 A・B の発現も検討する。

2) 1)で検出された short telomere lesion とその内視鏡像を比較し short telomere lesion の内視鏡的特徴を見出す。

3) 蛍光標識した遺伝子 A・B のリコンビナント蛋白および抗体を用い short telomere lesion の検出を試みる。

4) 遺伝子 A に異常を来たした粘膜では、その遺伝子産物の特異的基質の分解障害が惹起されている可能性がある。これを利用し、蛍光標識した特異的基質を胃内投与し分解が遅延している部位についての遺伝子異常の有無を検索する。これは、当初、胃切除後の固定前標本を用い検討する。有用と考えられ、人体への無害が確認される場合、奈良県立医科大学医の倫理委員会の認可を得て内視鏡検査への応用も視野に入れたい。

③遺伝子異常を標的とする胃癌発癌の化学予防の検討

1) 遺伝子 A の knockout mouse あるいは遺伝子 B の異常遺伝子 transgenic mouse をもちい、遺伝子 A あるいは遺伝子 B のリコンビナント蛋白あるいはウイルスベクター遺伝子解析は3年間を通して、臨床解析は平成 21-22 年を中心に施行し、のべ 14 人の研究者により課題の達成に取り組む。

4. 研究成果

平成 21 年度

テロメア短縮病変は組織学的にはほとんどが dysplastic intestinal metaplasia の像を示すことから、まず、腸上皮化生において変化を示す遺伝子を検討した。腸上皮化生で過剰発現する遺伝子として cripto (CR-1, TDGF-1)を報

告者はすでに報告しているが、この遺伝子の cDNA を用いてサザン法で遺伝子変化を検討すると 2.2-2.4kbp の fragment の欠失が癌周囲腸上皮化生粘膜と胃癌組織に認められる。一方、ホルマリン固定胃切除標本を全割し、ISH によりテロメア量を全粘膜について検討し検出されたテロメア短縮病変部から DNA を抽出しマイクロサテライト領域の変化を検討すると、2q に欠失が認められ、CR-1 の pseudogene である TDGF-2 の遺伝子座に近接する。そこで、TDGF-2 に対する primer を作成し同一症例のテロメア短縮病変、腸上皮化生粘膜、及び、癌部組織で TDGF-2 遺伝子の変化を検討すると、テロメア短縮病変と癌部組織で TDGF-2 遺伝子欠失が認められた。TDGF-2 は functional pseudogene とされ RT-PCR でも TDGF-2 特異的配列の発現が認められる。また、TDGF-1 (CR-1)は nodal (activin)と結合し ES 細胞の stemness 維持に働くことが報告されている。報告者は TDGF-2 の ES 細胞における意義について検討中である。

平成 22 年度

テロメア短縮病変は組織学的にはほとんどが dysplastic intestinal metaplasia の像を示すことから、まず、腸上皮化生において変化を示す遺伝子を検討した。腸上皮化生で過剰発現する遺伝子として cripto (CR-1, TDGF-1)を報告者はすでに報告しているが、この遺伝子の cDNA を用いてサザン法で遺伝子変化を検討すると 2.2-2.4kbp の fragment の欠失が癌周囲腸上皮化生粘膜と胃癌組織に認められる。この欠損フラグメントをシーケンシングすると、昨年度研究実績で報告した TDGF-1 が高い相同性を示したが、これとは別に CYP2D6 との相同性を有するフラグメントも認められた。CYP2D6 は、肺癌ではタバコ特異的ニトロサミンの活性化に参与するが大腸癌では低活性化型 SNP を有する患者で、大腸粘膜内 ATPase 活性が高いとの報告がある。CYP2D6 の非担癌胃粘膜における発現は全例で見られ、男性より女性で高く認められた。そこで、short telomere lesion が同定されたホルマリン固定胃切除全割標本で CYP2D6 の発現を検討すると、short telomere lesion を含む腸上皮化生粘膜で発現はほぼ保たれていた。しかし、CR-1 との相同性を示したフラグメントを用いて ISH を行うと発現の低下が認められ、特に、short telomere lesion では発現は非常に低かった。以上のことから、酵素活性の異なる変異型 CYP2D6 が short telomere lesion に発現している可能性が考えられ、現在、詳細を検討している。

平成 23 年度

本年度は、昨年度見出したテロメア短縮病変

特異的な新規遺伝子異常である CR-1 pseudogene である TDGF-2 の遺伝子欠損について、その機能を中心に検討を行った。TDGF-2 遺伝子欠損部位は CR-1 や同じく intronless pseudogene である TDGF-3 の coding region の全長を含む領域を欠損しており、CR-1 や TDGF-3 の機能との比較は困難と考えられた。また、TDGF-2 近傍の遺伝子の検索を行ったが、遺伝子欠損範囲は小範囲であり、他に遺伝子は含まれてはいなかった。欠損部位の coding region のアミノ酸配列を検討すると、CR-1 と TDGF-2 では、同じ領域に 10 数個のアミノ酸変異がありタンパク結合ドメインを含んでいる。このため、TDGF-2 は CR-1 と異なる機能を有する、あるいは、CR-1 と競合阻害作用を有する可能性が考えられた。このためタンパク結合ドメインを含む約 100 アミノ酸領域を CR-1、TDGF-2 について作成し、Nodal との結合性を検討した。すると、TDGF-2 は Nodal との結合性を欠いており、CR-1 と Nodal との結合性を部分的に阻害することが明らかになった。このことから、TDGF-2 の欠損は CR-1-Nodal 結合を促進し、stemness の亢進を招くことが示唆された。これは、腸上皮化生、とくに、dysplastic metaplasia において stem cell hyperplasia が生じているという観察によく一致する。TDGF-2 遺伝子欠損は腸上皮化生由来胃発がんの重要な早期遺伝子変化と見なされた。

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 16 件)

1. 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
2. Shimomoto T, Luo Y, Ohmori H, Chihara Y, Sasahira T, Fujii K, Kuniyasu H: Advanced glycation end products (AGE) induce the receptor for AGE in the colonic mucosa of azoxymethane-injected Fischer 344 rats fed with a high-linoleic acid and high-glucose diet. *J Gastroenterol*, in press
3. Sasaki T, Kuniyasu H, Luo Y, Kato D, Shinya S, Fujii K, Ohmori H, Yamashita Y. Significance of epithelial growth factor in the epithelial-mesenchymal transition of human gallbladder cancer cells. *Cancer Sci*, in press.

4. Shimomoto T, Ohmori H, Luo Y, Chihara Y, Denda A, Sasahira T, Tatsumoto N, Fujii K, Kuniyasu H: Diabetes-associated angiotensin activation enhances liver metastasis of colon cancer. *Clin Exp, Metasta*, in press.
5. Fujii K, Kuniyasu H: Molecular markers of peritoneal dissemination in gastric cancer. *J Nara Med Assoc* 62(6):95-108, 2011
6. Luo Y, Ohmori H, Shimomoto T, Fujii K, Sasahira T, Chihara Y, Kuniyasu H: Anti-angiotensin and hypoglycemic treatments suppress liver metastasis of colon cancer cells. *Pathobiology* 78(5):285-290, 2011.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.

14. 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.

15. 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.

16. 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

[学会発表] (計 10 件)

1. Luo Y, Chihara Y, Ohmori H, Fujii K, Yoshikawa M, Kuwata M, Fujimoto K, Hirao Y, Kitadai Y, Kuniyasu H: Angiotensin in colorectal cancer metastasis. 103rd Annual Meeting of American Association for Cancer Research, Chicago, 2011.3.31-4.4

2. 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.

3. 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.

4. 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

5. 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

6. 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

7. 笹平智則、栗原 都、大森 斉、藤井 澄、國安弘基: 大腸癌におけるTrk発現に関する臨床病理学的検討. 第20回日本消化器癌発生学会、ワークショップ(2)-3 消化器癌の基礎と臨床: 大腸癌-3、広島、2009.11.26-27

8. 羅 奕、藤井 澄、梶原義典、佐藤真吾、國安弘基: 脂肪酸の大腸癌転移に及ぼす影響. 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

9. 賀屋大介、福岡宏倫、藤井 澄、大森 斉、國安弘基: 小腸粘膜に発現するCD10は粘膜免疫系の保持に関与する. 第20回日本消化器癌発生学会、ワークショップ(2)-1 消化器癌の基礎と臨床: 大腸癌-1、広島、2009.11.26-27

10. 大森 斉、羅 奕、栗原 都、笹平智則、藤井 澄、國安弘基: CD10は肝細胞から分泌されるMet-エンケファリンの抗腫瘍作用を阻害し大腸癌の肝転移を促進する. 第18回日本癌転移学会、ワークショップ、旭川、2009.7.23-24

[図書] (計 1 件)

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. 2009

[その他]

ホームページ等

奈良県立医科大学分子病理学講座

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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤井 澄 (FUJII KIYOMU)

奈良県立医科大学・医学部・研究員

研究者番号: 60284189

(2) 研究分担者

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

(3)連携研究者

大森 斉 (OHMORI HITOSHI)
奈良県立医科大学・医学部・研究員
研究者番号：80213875

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

バワール ウジャール (BHAWAL
UJJAL)
奈良県立医科大学・医学部・研究員
研究者番号：50433339