

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 7 日現在

機関番号：82402

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390269

研究課題名(和文) 腫瘍スフェア形成機構の網羅的・遺伝的解析によるがん幹細胞特異的療法の開発

研究課題名(英文) Development of cancer stem cell-targeted therapy by study of tumor sphere formation mechanism using comprehensive and genetic approach

研究代表者

上條 岳彦(Kamijo, Takehiko)

埼玉県立がんセンター(臨床腫瘍研究所)・その他部局等・その他

研究者番号：90262708

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：神経芽腫初代培養スフェア細胞において、Tumor sphere特異的に発現増加し、高発現が不良な予後と相関する分子をスクリーニングし、co-receptor CXX1と転写因子HXX1を同定した。このCXX1の発現を抑制するshRNAを神経芽腫スフェアで発現させたところ、CXX1の発現抑制とスフェア形成の抑制が示された。神経芽腫のがん幹細胞性制御分子CD133の機能解析を行った。CD133 C末端に結合する脱リン酸化酵素として受容体型チロシン脱リン酸化酵素K (PTPRK)をYeast-2-hybrid法で同定し、AKT活性化への影響を明らかにした(ONCOGENE, 2015)。

研究成果の概要(英文)：We performed screening of molecules which specifically expressed in neuroblastoma sphere and its high expression related to poor prognosis of neuroblastoma patients. Finally, we identified two interesting candidates by the wet/dry experiments; the candidate molecules were co-receptor molecule CXX1 and transcription factor HXX1. Knockdown of co-receptor molecule CXX1 in sphere-forming neuroblastoma cells successfully inhibited sphere formation. Further, using yeast two-hybrid screening, we identified receptor-type protein tyrosine phosphatase K (PTPRK) as a binding partner of CD133, a cancer stemness-related molecule. Silencing of PTPRK elevated the tyrosine phosphorylation of CD133, while forced expression of PTPRK reduced its phosphorylation level markedly and abrogated CD133-mediated AKT phosphorylation. The tyrosine phosphorylation of CD133, which is dephosphorylated by PTPRK, regulates AKT signaling and plays a critical role in tumorigenesis (ONCOGENE, 2015).

研究分野：小児科学、腫瘍細胞生物学

キーワード：癌幹細胞 腫瘍スフェア 神経芽腫

## 1. 研究開始当初の背景

神経芽腫進行例は予後不良であり、特に転移例は再発が高率に起きる。このことから再発・難治化神経芽腫に対する新規治療の開発にがん幹細胞の同定と研究は重要と考えられる。しかしながら神経芽腫では表面マーカーによるがん幹細胞同定は未報告である。近年、Tumor sphere 形成細胞が非常に高率に腫瘍を形成する tumor initiating cell という報告が成された (Hansfold et al., Cancer Res, 1997)。この報告では骨髄転移 NB 細胞から高率に TIC を取得しており、これは骨髄転移 NB 細胞が高い造腫瘍能を示すがん幹細胞類似の性質を示す可能性を示唆している。この報告のほかに、高い造腫瘍能を示す I-type (intermediate type) 細胞の存在が神経芽腫では報告されており、この I-type 細胞では CD133 の発現増加が認められた (Walton JD et al., Neoplasia, 2004)。CD133 発現は脳転移 NB 細胞では増加を示し、この転移細胞も Tumor sphere を形成し、やはり NB 難治化にかかわる可能性が示唆されている (2010ANR presentation)。CD133 が神経芽腫のがん幹細胞性にかかわることを支持するデータと考えられる。

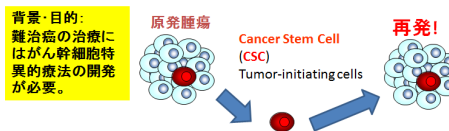
現時点で Tumor sphere 形成が神経芽腫の造腫瘍能を高率に促進するものであり、この Tumor sphere 形成による神経芽腫がん幹細胞性の分子機構解明が、難治性神経芽腫に対する新規治療法の解明に結びつく可能性が示唆される。我々は従来から神経芽腫難治化のメカニズムとして、がん幹細胞の存在が重要であると認識し、がん幹細胞性を制御する分子の機能解析を行い興味深い結果を得ており、これらをこれまで報告してきた。まず我々は世界に先駆けてがん幹細胞マーカー CD133 の機能解析を行い、1. CD133 が神経芽腫の分化を抑制する機能を持っていること、2. この分子機構として、CD133 下流の PI3K/AKT 経路、および p38MAPK 経路が重要であり、さらにこの下流に神経芽腫分化を促進する分子 RET があり、CD133 によって RET 転写が抑制されること、3. Sphere 形成によって転写レベルで CD133 発現が増加し、さらに CD133 が Sphere 細胞の生存を維持し、神経芽腫細胞の Tumor sphere 形成を促進することを見出した (Takenobu H et al., ONCOGENE, 2011)。現在、Tumor sphere 特異的な CD133 発現制御機構の解析を行っており、Tumor sphere における CD133 の発現に重要なプロモーターの同定 (CD133 には 5 種のプロモーターが報告されている。Shmelkov SV et al., Blood, 2004) を行い、さらにこのプロモーター部位に結合して CD133 転写を増加させる転写因子 CXXX1 を見出した (未発表データ)。この転写因子 CXXX1 を標的分子として、CD133 転写を特異的に抑制する低分子化合物の同定を行い、がん幹細胞特異的療法の開発へ発展させるべく研究を継続している。

さらに我々はこの神経芽腫におけるがん幹細胞性調節因子の研究を行い、いくつかの興味深い事項を見出した。ポリコム蛋白 BMI1 は幹細胞性を制御し、発がんを促進する分子として知られている (Nature Rev Cancer, 2006, 6: 846; Nature Rev Cancer, 2009, 9: 773)。神経芽腫における BMI1 の役割・制御は未解明であったので、これを解析した。BMI1 は MYCN で転写誘導されることが、細胞レベル及び個体レベル、さらに神経芽腫組織で確認された。このエフェクターが ARF/p16 ではなく、神経芽腫で重要ながん抑制遺伝子 KIF1Bbeta および TSLC1 であることを網羅的解析で見出し、RT-PCR と ChIP アッセイでこれを証明した。これによって神経芽腫では、MYCN がポリコム BMI1 を転写誘導し、BMI1 によるがん抑制遺伝子の抑制によって発がんを制御していることを見出した (Ochiai H et al., ONCOGENE, 2010)。現在、BMI1 の神経芽腫がん幹細胞性に与える影響、さらに近年注目されている細胞死に与える影響を検討している。

以上の様に我々は神経芽腫のがん幹細胞性についての研究を従来から行い、手法を確立し、重要な報告を行ってきた。

## 2. 研究の目的

課題：腫瘍スフェア形成機構の網羅的・遺伝的解析によるがん幹細胞特異的療法の開発



難治性神経芽腫の難治化のメカニズムには、神経芽腫再発が腫瘍のマクロスコピックレベルの消失後に起きることからも、がん幹細胞の存在が関与することは明らかである。この難治性神経芽腫に対する有効な治療法を見出すためには、がん幹細胞特異的療法を開発が重要な解決策の一つと考えられる。

腫瘍スフェア：Tumor sphere 形成が神経芽腫・脳腫瘍の造腫瘍能を高率に促進するものであり、この Tumor sphere 形成によるがん幹細胞性の分子機構解明が、難治性神経芽腫・脳腫瘍に対する新規治療法の解明に結びつく可能性が示唆される。我々は従来からがん難治化のメカニズムとして、がん幹細胞の存在が重要であると認識し、がん幹細胞性を制御する分子の機能解析を行い興味深い結果を得ており、これらをこれまで報告してきた (ONCOGENE 2009, 2010, 2011, Cancer Sci 2011)。

そこで本研究では、神経芽腫のがん幹細胞と考えられる Tumor sphere 形成の分子機構を、発現遺伝子の遺伝子発現量及びその発現調節におけるエピジェネティックな調節の網羅的解析から検討し、tumor sphere 形成およ

びその幹細胞性（高い造腫瘍能、薬剤耐性など）に關する分子を治療標的分子として同定し、がん幹細胞特異的療法の基盤を開発することを目的とする。

### 3. 研究の方法

1. Sphere 形成因子の網羅的解析（平成 24～25 年度）

1-1. Primary NB Tumor sphere 5～10 検体を樹立する。すでに 2 検体は樹立している。分担研究者から原発腫瘍、骨髄転移腫瘍細胞、脳転移腫瘍細胞を年間それぞれ 2～3 検体程度初代培養し、Tumor sphere の樹立をさらに行う。

1-2. 細胞株 3 種で Sphere と adherent の 2 種の培養が可能な細胞株を検討。すでに Sphere 形成が可能な NB 細胞株を 3 種類同定している（NBTS1, NBTS2, NBTS3）。

1-3. 標的遺伝子の網羅的解析とその分子機構：腫瘍とその Tumor Sphere、または細胞株での Tumor Sphere 細胞と adherent 細胞の発現遺伝子を網羅的解析によって比較し、その分子機構及び意義を解析する。

1-3-1. Sphere 特異的発現遺伝子（の網羅的解析

・次世代 DNA シークエンス（NGS）による遺伝子発現解析

次世代シークエンス装置を用い mRNA の発現解析を網羅的に行う手法である。DNA マイクロアレイでは見逃していた低発現量の遺伝子転写産物の捕捉も可能となり、また、プローブに依存しない未知の遺伝子の発現解析が可能である。3' 領域タグプロファイリング（PolyA tail 近傍を解析することにより、遺伝子の網羅的な発現解析が可能）がコントロールとサンプル 2 回を 1 セットとして実施する。Sphere から RNA 抽出に際し、RNAiso（タカラバイオ）と NucleoSpin 抽出キットおよび High Pure miRNA Isolation Kit を組み合わせ、高純度の RNA および miRNA を抽出する。品質についてはアジレント 2100 を用いて RIN 値が 8 以上のサンプルを調整する。ライブラリーを Illumina® TruSeq™ RNA Sample Preparation Kit にて作成し、2 検体混合法を用いる。Illumina 社 HiSeq2000 によって発現プロファイリングを解析する。シークエンスの結果解析は ERANGE を用いて解析が行われ、各遺伝子の遺伝子名、遺伝子長、遺伝子の概要、遺伝子発現情報、ゲノム上の位置が解析される。

・マイクロアレイによる遺伝子発現解析

マイクロアレイによる Sphere 特異的発現遺伝子の解析も並行して行う。マイクロアレイによる発現解析は、定量性に優れており、解析手法も安定しているため、付着培養神経芽腫細胞と腫瘍スフェア形成細胞間で発現に差がある遺伝子群を検出することを試みる。

2. 同定された遺伝子の Tumor sphere 形成への生物学的影響を実験で確認する。（レンチ

ウイルスによる導入後に Tumor sphere アッセイ、造腫瘍能の in vivo assay 他）

2-1. 細胞レベル遺伝子機能解析

・同定された遺伝子については、既にシークエンスが確認された cDNA clone を Thermo Scientific Open Biosystems の cDNA & ORF クローンコレクションから購入し、レンチウイルスベクター pCDH-CMV-MCS-EF1-Puro にクローニングし、レンチウイルスを産生して Sphere 形成が可能な NB 細胞株および Primary NB Tumor sphere に導入する。これを用いて 1. Tumor sphere 形成アッセイ、2. 下流遺伝子群の網羅的解析を行う。また同定された遺伝子が腫瘍スフェアで発現増加する場合には、この遺伝子群を shRNA 発現レンチウイルスの系を用いてノックダウンし、そのフェノタイプを検索する。Sphere 形成が可能な NB 細胞株および Primary NB Tumor sphere に導入し、これを用いて 1. Tumor sphere 形成アッセイ、2. 下流遺伝子群の網羅的解析を行う。

2-2. 個体レベル遺伝子機能解析

2-2-1. 網羅的スクリーニングによって、Tumor sphere 特異的に発現増加し、臨床検体での発現解析において高発現が不良な予後と相関、かつ細胞レベル遺伝子機能解析で Tumor sphere 形成促進に作用する遺伝子群に関しては、新規神経芽腫がん遺伝子候補としてトランスジェニックマウス作成を行う。単独での効果が弱い場合には既存の MYCN TG マウス（ヘテロ）と交配し、その腫瘍発症等に対する併用効果を検討する。

3. 細胞レベル、個体レベルでがん遺伝子、またはがん抑制遺伝子としての機能が確認された遺伝子については、千葉県がんセンターバイオバンク小児がんバンクに保存されている約 2000 検体の神経芽腫サンプルでの遺伝子変異解析等を行い、臨床的な意義をさらに検討する。

4. 研究成果

1. 神経芽腫のがん幹細胞性制御分子の機能解析

1-1. 神経芽腫では表面マーカーによるがん幹細胞同定は未報告であるが、Tumor sphere 形成細胞が非常に高率に腫瘍を形成する tumor initiating cell という報告がある（Hansfold et al., Cancer Res, 1997）。この腫瘍スフェア形成に関わる遺伝子群の機能解析を我々が行っており、その中でがん幹細胞マーカー CD133 の機能解析を行っている。これまでに、1. CD133 が神経芽腫の分化を抑制する機能を持っていること、2. この分子機構として、CD133 下流の PI3K/AKT 経路、および p38MAPK 経路が重要であり、さらにこの下流に神経芽腫分化を促進する分子 RET が

あり、CD133 によって RET 転写が抑制されること、3 . Sphere 形成によって転写レベルで CD133 発現が増加し、さらに CD133 が Sphere 細胞の生存を維持し、神経芽腫細胞の Tumor sphere 形成を促進することを見出した (Takenobu H et al., ONCOGENE, 2011)。Tumor sphere 特異的な CD133 発現制御機構の解析を行い、Tumor sphere における CD133 の発現に重要なプロモーターの同定 (CD133 には 5 種のプロモーターが報告されている。Shmelkov SV et al., Blood, 2004) を行った。神経芽腫の腫瘍スフェア形成では P1 プロモーターからの転写が促進し、付着状態では P2 プロモーターからの転写がこれを維持していることが明らかになった。さらに詳細なルシフェラーゼアッセイを行い、P1 プロモーター 1.1K のうち、0.4K が高い転写活性化能を持つことが明らかになった。

この P1 プロモーター 0.4K に結合する転写因子を insilico で解析し、候補分子を ~10 分子同定した。これらの転写因子のスフェア形成での増加を半定量的 RT-PCR で検索したところ、転写因子 CDX1 が、調べた 3 種の細胞株すべてで転写増加していた。さらに CDX1 は P1 プロモーター部位に直接結合することが ChIP アッセイで示された。

この転写因子 CDX1 の神経芽腫患者の予後に対する影響を検索するため、R2 データベースを用いて遺伝子発現と予後との相関を検討した。 Kaplan-Meier 解析を行い、差の検定を log-rank 検定したところ、 $p < 0.05$  で CDX1 高発現は神経芽腫患者の不良な予後と相関した。

CDX1 をレンチウイルス系を用いて神経芽腫細胞株 SH-SY5Y に発現したところ、WST アッセイにおいて細胞増殖を促進し、さらに soft agar コロニー形成アッセイにおいて足場非依存性増殖能を促進することが示された。また、ヌードマウスにて移植腫瘍形成を示す神経芽腫細胞株 NGP に CDX1 をレンチ初発で発現し、移植腫瘍アッセイを行ったところ、CDX1 は有意に移植腫瘍形成を促進した。この CDX1 高発現 NGP 移植腫瘍では、Ki67 タンパクの高発現が認められ、CDX1 による移植腫瘍形成促進のメカニズムの一つを思われた。

CDX1 高発現はさらに神経芽腫スフェア形成を促進することが、細胞株及び初代培養スフェアで示された。

また、CDX1 発現株での CDX1 ノックダウンは神経芽腫スフェア形成を抑制した。この CDX1 ノックダウン細胞に CD133 をレンチウイルスで強制発現すると、抑制されたスフェア形成が回復した。

CDX1 が胃癌において初期化因子 SALL4 と KLF5 の転写を促進する報告があり (PNAS, 2012) 山中 4 因子を含む初期化因子への CDX1 の影響を神経芽腫で検討したところ、OCT4, NANOG, SALL4 の転写を促進することが明らかになった。特に OCT4 のプロモーターには CDX1 が直接結合することが ChIP アッセイで示さ

れた。OCT4 の高発現は神経芽腫患者の不良な予後と相関する。

以上から、転写因子 CDX1 は神経芽腫がん幹細胞モデル腫瘍スフェアの形成促進、ヌードマウスでの移植腫瘍形成促進に関わることが明らかになった。この機構として、がん幹細胞マーカー CD133 のみならず、初期化因子 OCT4, NANOG, SALL4 の転写を促進する CDX1 の機能が重要であることが示唆された (Takenobu H et. Al., manuscript in preparation)。

この神経芽腫細胞株および初代培養スフェアでの実験結果をさらに確立すべく、マウス ROSA26 部位に hCDX1 および hCD133 のノックインマウスを作製した。このマウスを組織特異的発現 Cre マウスと交配させ、組織特異的 CDX1 発現マウスおよび組織特異的 CD133 発現マウスを作成し、CD133 および CDX1 の神経芽腫発がんに対する影響を明らかにすべく継続している。

#### 1-2. がん幹細胞マーカー/がん幹細胞性制御分子 CD133 の下流シグナル解析

CD133 は神経芽腫のがん幹細胞性を制御する分子として我々が世界に先駆けて報告していた (ONCOGENE 2011)。しかしその下流シグナルは良く解析されておらず、これを解析した。

CD133 の細胞内ドメインの 828 番目と 852 番目のチロシン残基がリン酸化されることは知られていたが、この脱リン酸化機構は知られていなかった。そこでこれを解析したところ、このチロシン残基の活性型変異 CD133-EE は移植腫瘍形成を促進し、失活型変異 CD133-FF は移植腫瘍形成を抑制した。また、活性型変異 CD133-EE は CD133 下流の AKT のリン酸化を促進し、PI3K 阻害剤 (LY294002) によるアポトーシス誘導を抑制した。以上から CD133 の細胞内ドメインの 828 番目と 852 番目のチロシンリン酸化が CD133 シグナル伝達に重要な機能を持つことが明らかになった。

このチロシンリン酸化を制御する分子をスクリーニングするために、Yeast-2-hybrid スクリーニングを行った。CD133 リン酸化チロシンを含む細胞内ドメインを bait にして胎児脳由来の cDNA を含むライブラリーをスクリーニングした。最終的に 6 遺伝子がスクリーニングされた中に、受容体型チロシン脱リン酸化酵素 K (PTPRK) が見出された。Furin 蛋白質によって細胞外ドメイン (110kDa) と細胞内ドメイン (100kDa) に分割される膜結合型蛋白質で、第 1 ホスファターゼドメインは活性型、第 2 ホスファターゼドメインは不活性型である。膵臓がん【Barghorn A et al., Am J Pathol 2001】、ホジキンリンパ腫【Flavell JR et al., Blood 2008】、乳がん【Sun PH et al., J Cancer Res Clin Oncol 2013】において PTPRK の低発現は予後不良であることが報告され、がん抑制遺伝子として

の機能が推定されている。

この解析を行ったところ、蛍光免疫にて PTPRK と CD133 はがん細胞の細胞膜上で共存することが示された。次に免疫沈降法で CD133 の C 末端部は PTPRK の細胞内ドメインと結合すること、GST 融合蛋白質と PTPRK 変異体の GST プルダウンアッセイでも CD133 の C 末端部は PTPRK の細胞内ドメインと結合することが明らかになった。

ホスファターゼ阻害剤を用いた遺伝子導入実験で、PTPRK が CD133 の 828 番目と 852 番目のチロシンを脱リン酸化することが示された。これは PTPRK 過剰発現における CD133 のリン酸化実験、および PTPRK ノックダウンにおける CD133 のリン酸化実験で確認された。PI3K 阻害剤 LY294002 によるアポトーシス誘導実験および活性化 AKT を確認するウエスタンブロットにおいて、PTPRK による CD133 の脱リン酸化は CD133 の機能を負に制御することが示された。

がん初代培養 [cancer tissue-originating spheroids (CTOS)] 実験で、CD133 による AKT リン酸化と下流活性化が検証された。

以上から、1. CD133 のリン酸化は AKT/-catenin 経路を活性化させ、腫瘍形成を促進させること、2. Yeast Two-hybrid Screening によって新たに得られた受容体型チロシン脱リン酸化酵素 PTPRK は、CD133 と結合し、CD133 の C 末端部のチロシンを脱リン酸化すること、さらに神経芽腫においては MYCN 発現との逆相関が認められ、がん抑制に作用する可能性が示された (Shimozato O et al., ONCOGENE 2015)。

## 2. 神経芽腫 Sphere 形成因子の網羅的解析と神経芽腫 Sphere 形成因子の分子細胞生物学的機能解析

神経芽腫初代培養スフェア細胞において、Tumor sphere 特異的に発現増加し、臨床検体での発現解析において高発現が不良な予後と相関する分子をまずスクリーニングした。マイクロアレイによる発現解析と RNAseq による発現解析を行った。腫瘍スフェアにおいてマイクロアレイで 10 倍上発現増加 ( $\log_2 > 3.32$ ) する遺伝子群を抽出したところ、34 遺伝子群が抽出された。これらの遺伝子の神経芽腫患者予後に対する影響を R2 データベースでの解析で検討した。その結果 2 つのデータセットで高発現が不良な予後と相関する分子をスクリーニングし、特に co-receptor CXX1 と転写因子 HXX1 に注目した。

co-receptor CXX1 は膜型チロシンキナーゼ受容体ファミリー分子であり、 $\log_2 X = 10.63$  と発現増加が顕著であった。半定量的 RT-PCR と qPCR 法で、スフェア形成時の遺伝子発現増加が確認された。カプランマイヤー法でも  $p = 7.5e-03$  と有意に高発現が不良な予後と相

関していた。この CXX1 の発現を抑制する shRNA 発現レンチウイルス 5 種を入手し、スフェア形成神経芽腫細胞で発現させたところ、CXX1 の発現抑制と、スフェア形成の抑制が示された。

転写因子 HXX1 はがん幹細胞の微小環境制御に関わることが推測される分子である。 $\log_2 X = 5.67$  と発現増加が顕著であった。半定量的 RT-PCR と qPCR 法で、スフェア形成時の遺伝子発現増加が確認された。カプランマイヤー法でも  $p = 6.7e-03$  と有意に高発現が不良な予後と相関していた。この CXX1 の発現を抑制する shRNA 発現レンチウイルス 5 種を入手し、スフェア形成神経芽腫細胞で発現させたところ、CXX1 の発現抑制と、スフェア形成の抑制が示された。

## 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 14 件)

1. Kamijo T(corresponding author), Nakagawara A.

Molecular and genetic bases of neuroblastoma.

Int J Clin Oncol. 2012 Jun;17(3):190-5.

Epub 2012 May 16 PMID:22588778

2. Hossain S, Takatori A, Nakamura Y, Suenaga Y, Kamijo T, Nakagawara A.

NLR1 Enhances EGF-Mediated MYCN Induction in Neuroblastoma and Accelerates Tumor Growth In Vivo.

Cancer Res. 2012 Sep 1;72(17):4587-96.

Epub 2012 Jul 19. PMID:22815527

3. Oonishi K, Cui X, Hirakawa H, Fujimori A, Kamijo T, Yamada S, Yokosuka O, Kamada T.

Different effects of carbon ion beams and X-rays on clonogenic survival and DNA repair in human pancreatic cancer stem-like cells.

Radiother Oncol. 2012 Nov;105(2):258-65.

doi: 10.1016/j.radonc.2012.08.009. Epub 2012 Sep 24. PMID:23017870

4. Takagi D, Tatsumi Y, Yokochi T, Takatori A, Ohira M, Kamijo T, Kondo S, Fujii Y, Nakagawara A.

Novel adaptor protein Shf interacts with ALK receptor and negatively regulates its downstream signals in neuroblastoma.

Cancer Sci. 2013 May;104(5):563-72. doi: 10.1111/cas.12115. Epub 2013 Mar 13.

5. Honda S, Miyagi H, Suzuki H, Minato M, Haruta M, Kaneko Y, Hatanaka KC, Hiyama E, Kamijo T, Okada T, Taketomi A. RASSF1A methylation indicates a poor prognosis in hepatoblastoma patients.

Pediatr Surg Int. 2013 Nov;29(11):1147-52.

doi: 10.1007/s00383-013-3371-z.

6. Yamaguchi Y, Takenobu H, Ohira M, Nakazawa A, Yoshida S, Akita N, Shimozato O, Iwama A, Nakagawara A, Kamijo T(corresponding author).

Novel 1p tumour suppressor Dnmt1-associated protein 1 regulates MYCN/ataxia telangiectasia mutated/p53 pathway.

Eur J Cancer. 2014 May;50(8):1555-65. doi: 10.1016/j.ejca.2014.01.023. Epub 2014 Feb 19. PMID: 24559687

7. Haruta M, Kamijo T, Nakagawara A, Kaneko Y.

RASSF1A methylation may have two biological roles in neuroblastoma tumorigenesis depending on the ploidy status and age of patients.

Cancer Lett. 2014 Jun 28;348(1-2):167-76. doi: 10.1016/j.canlet.2014.03.022. Epub 2014 Mar 26.

8. Shimozato O, Waraya M, Nakashima K, Souda H, Takiguchi N, Yamamoto H, Takenobu H, Uehara H, Ikeda E, Matsushita S, Kubo N, Nakagawara A, Ozaki T, Kamijo T(corresponding author).

Receptor-type protein tyrosine phosphatase K (PTPRK) directly dephosphorylates CD133 and regulates downstream AKT activation.

Oncogene. 2015 Apr 9;34(15):1949-60. doi: 10.1038/onc.2014.141. Epub 2014 Jun 2.

9. Sun Y, Furihata T, Ishii S, Nagai M, Harada M, Shimozato O, Kamijo T, Motohashi S, Yoshino I, Kamiichi A, Kobayashi K, Chiba K.

Unique expression features of cancer-type organic anion transporting polypeptide 1B3 mRNA expression in human colon and lung cancers.

Clin Transl Med. 2014 Nov 18;3:37. doi: 10.1186/s40169-014-0037-y. eCollection 2014.

10. Nakazawa A, Haga C, Ohira M, Okita H, Kamijo T, Nakagawara A.

Correlation between the International Neuroblastoma Pathology Classification and genomic signature in neuroblastoma.

Cancer Sci. 2015 Apr 1. doi: 10.1111/cas.12665. [Epub ahead of print]

11. Sai S, Wakai T, Vares G, Yamada S, Kamijo T, Kamada T, Shirai T.

Combination of carbon ion beam and gemcitabine causes irreparable DNA damage and death of radioresistant pancreatic cancer stem-like cells in vitro and in vivo.

Oncotarget. 2015 Mar 20;6(8):5517-35.

12. 上條岳彦、小児固形腫瘍の分子標的療法 日本小児血液・がん学会雑誌 第 50 巻第 1

号 (2013 年)、367-373

13. 上條岳彦、檜山英三、肝芽腫の診断と治療、「最新肝癌学」、日本臨牀社、805-811、2014

14. 上條岳彦、小児固形腫瘍のがん幹細胞 小児外科、47 巻第 2 号 123-128、2015

〔学会発表〕(計 56 件)

〔図書〕(計 1 件)

1. Takehiko Kamijo, Neuroblastoma: Role of MYCN/Bmi1 Pathway in Neuroblastoma. Pediatric Cancer, Volume 1, Neuroblastoma, Springer Science+Business Media B.V. 2012

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称: CDX1 測定による神経芽腫の悪性度の決定と予後判定

発明者: 上條岳彦、竹信尚典

権利者: 千葉県

種類: 特願

番号: 2013-002842

出願年月日: 平成 25 年 1 月 10 日

国内外の別: 国内

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者 上條岳彦 (埼玉県立がんセンター 臨床腫瘍研究所・所長)

研究者番号: 90262708

(2) 研究分担者 田尻達郎 (京都府立医科大学大学院・教授)

研究者番号: 80304806

(3) 研究分担者 吉田英生 (千葉大学医学系研究科・研究院・教授)

研究者番号: 60210712

(4) 研究分担者 竹信尚典 (千葉県がんセンター・研究所・研究員)

研究者番号: 60392247

(5) 研究分担者 春田雅之 (埼玉県立がんセンター 臨床腫瘍研究所・研究員)

研究者番号: 80392190