

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 1 日現在

機関番号：74314

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591926

研究課題名(和文) 肺癌のプログレッション抑制を目指したTM4SFとWntによる網羅的シグナル解析

研究課題名(英文) Comprehensive signal analysis of TM4SF and Wnt for inhibition of lung cancer progression

研究代表者

黄 政龍 (Huang, Cheng-long)

公益財団法人田附興風会・医学研究所 第1研究部・研究主幹

研究者番号：10271511

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：TM4SF誘導とWnt抑制について、機能的解析を行った。CD9誘導とCD82誘導で細胞運動能の抑制がみられた。Wntでは、Wnt2B抑制ベクターが強力な細胞増殖抑制とアポトーシス誘導がみられた。一方、Wnt1抑制とWnt5A抑制による効果は少なかった。

CD9誘導+Wnt2B抑制とCD82+Wnt2B抑制による機能的解析を行った結果、CD9誘導+Wnt2B抑制がプログレッション抑制に最も有効な組み合わせと考えた。しかし、新規ターゲットの検索のためには、複合遺伝子治療で、CD9誘導とWnt2B抑制の両方ともに行われている細胞の集団が必要であるが、その選別に未だ至っていない。

研究成果の概要(英文)：Functional analysis was performed regarding induction of TM4SF and inhibition of Wnt. Induction of CD9 and CD82 inhibited cell motility. Wnt2B-inhibiting vector caused inhibition of cell proliferation and induction of apoptosis. However, suppression of Wnt1 or Wnt5A caused only small effect. Functional analysis regarding CD9-induction plus Wnt2B-inhibition, and CD82-induction plus Wnt2B-inhibition, found that CD9-induction plus Wnt2B-inhibition was most effective combination for inhibition of tumor progression. Selection of cells both with CD9-induction and Wnt2B-inhibition was important for detection of new targets. However, it has not been established.

研究分野：胸部外科学

キーワード：癌 プロゲッション TM4SF Wnt 遺伝子治療

## 1. 研究開始当初の背景

肺癌の約3分の2は進行期癌で、その治療成績は未だ不良である。そのため我々は肺癌患者の治療成績の向上を目指し、癌研究にこれまで取り組んできた。近年肺癌のイニシエーションに関わる遺伝子異常が認められ、それらに対する分子標的薬剤の臨床実用も行われるようになってきた。EGFR 遺伝子変異肺癌では gefitinib などの EGFR-TKI が有効で (Oncol Rep 15:1503-1505,2006), BRAF 遺伝子の codon 600 に変異 (V600E) をもつ腫瘍では sorafenib が有効で (Rev Recent Clin Trials 2:121-134,2007), EML4-ALK 融合遺伝子肺癌では crizotinib が有効である (Cancer Sci 102:1602-1604,2011)。そのため我々も個別化化学療法を肺癌診療で臨床実用してきた (Future Oncol 2:289-299,2006)。しかしこれらの異常の多くは腺癌にみられ、EGFR 変異は腺癌の約40%にみられるが、BRAF の V600E 変異と EML4-ALK 融合遺伝子はそれぞれ約4%のみで治療対象となる肺癌患者は少ない。つまり残りの約75%の肺癌患者では新たな治療戦略の開発が急務である。

その中で、癌はイニシエーションからプログレッションの過程を経ながら、悪性腫瘍としての性格を形成し、癌細胞が担癌患者である宿主の中で増殖、生育するための様々な生物学的機能を獲得することが判明してきた。我々はこれまで悪性腫瘍への形質転化に重要な役割をはたしている transmembrane 4 superfamily (TM4SF) family と Wnt family について基礎的及び臨床的研究を重ねてきた。TM4SF は細胞膜貫通型糖蛋白で、様々なシグナル系の調節に関与している。我々はこのメンバーである CD9 と CD82 の発現減弱が肺癌及び乳癌、膵癌など多くのヒト癌でみられ、悪性度の高い腫瘍が形成されることを明らかにしてきた (J Clin Oncol 16:1397-1406, 1998; Am J Pathol 153:973-983,1998; Int J Cancer 79:509-516,1998)。更に、この CD9 発現減弱が Wnt1, Wnt2B, Wnt5A などの Wnt family の発現亢進も惹起していることも我々はみいだした (Oncogene 23:7475-7483,2004)。Wnt family は分泌型蛋白で paracrine に作用し、癌細胞と周囲の宿主細胞に作用し、様々な癌関連標的遺伝子の発現を調節している。我々の肺癌における臨床的研究から、Wnt1 過剰発現は canonical pathway を介して c-Myc や survivin, VEGF などの発現を誘導し、増殖促

進やアポトーシス抑制、血管新生促進に関与することが明らかとなった (Eur J Cancer 44:2680-2688,2008)。肺癌における Wnt2B 過剰発現も同様に c-Myc と survivin の発現を誘導し、増殖促進とアポトーシス抑制に関わることを我々は示した (Eur J Cancer 48:1208-1218,2012)。一方、non-canonical pathway のメンバーである Wnt5A 過剰発現が、tumor-stromal interaction を介して肺癌の増殖を促進することも我々は示した (J Clin Oncol 23:8765-8773,2005)。つまり、CD9 と CD82 の発現減弱とそれに続く Wnt family の過剰発現は、腫瘍のプログレッションに広く関わっていることが明らかとなってきた。そのため、我々は TM4SF 誘導及び Wnt 抑制による遺伝子治療の基礎的研究にもこれまで取り組んできた (Oncogene 25:6480-6488,2006; Eur J Cancer 48:1208-1218,2012)。

更に、癌のプログレッションに炎症が深く関与していることも近年明らかとなってきている。詳細な機序は不明であるが、癌細胞自体が炎症を誘導していることと、腫瘍に対する担癌患者の宿主反応が関与していることが示唆されている。実際に我々の肺癌における臨床的研究からも、Wnt の過剰発現が CRP 上昇と好中球数の増加と有意に相関していることが明らかとなった (投稿中)。一般に炎症反応は、血管新生なども引き起こし、癌細胞の生育と転移の促進に関わり、Wnt family はその誘因とも結果とも考えられる。

以上のような我々の研究成果から、TM4SF 発現減弱と Wnt 過剰発現、炎症反応は、複雑に関与しながら、肺癌のプログレッションを促進していることが判明してきた。

## 2. 研究の目的

これまでの我々の研究から TM4SF family の発現減弱と Wnt family の過剰発現が、肺癌のプログレッションに深く関与していることが判明してきた。そこで今回我々はこれらのシグナル系に関与する機序を解明し、プログレッションの抑制を目指した有効な癌治療の新規ターゲットの探索を行う。まず癌細胞株における遺伝子治療実験で、プログレッションを抑制するのに有効な新規治療ターゲットを cDNA と miRNA で探索する。更に、同定した新規治療ターゲットについて、肺癌の腫瘍組織におけるその発現と担癌患者である宿主の炎症反応や免疫反応なども解析し、その臨床的意義を検討する。

### 3. 研究の方法

#### (1) ヒト癌細胞株における TM4SF 誘導及び Wnt 抑制

ヒト癌細胞株における TM4SF 発現と Wnt 発現の定量

解析対象

TM4SF family: CD9, CD82

Wnt family: Wnt1, Wnt2B, Wnt5A

解析項目

Real-time PCR による遺伝子発現の定量

Western blot による蛋白発現の定量

TM4SF 減弱癌細胞株と Wnt 高発現癌細胞株の選別

ヒト細胞株における TM4SF 誘導と Wnt 抑制の遺伝子治療

ベクター：リポソームベクターと非増殖型アデノウィルスベクターを使用

TM4SF 減弱癌細胞株への TM4SF 誘導と Wnt 高発現癌細胞株への Wnt 抑制について、様々な組み合わせで遺伝子治療実験を行う。

TM4SF 誘導と Wnt 抑制による機能的解析

細胞周期解析：Flow cytometer, TUNEL

細胞増殖能：MTT アッセイ

細胞運動能：Transwell 法

プログレッション抑制に有効な TM4SF 誘導と Wnt 抑制の選別

TM4SF 誘導と Wnt 抑制による cDNA 発現と miRNA 発現の解析

プログレッション抑制に有効な TM4SF 誘導と Wnt 抑制の組み合わせを行い、cDNA マイクロアレイと miRNA マイクロアレイによる発現変化の網羅的解析

癌のプログレッション抑制に有効と考えられる新規治療ターゲット（遺伝子または miRNA）を選別

#### (2) 肺癌における新規治療ターゲットの臨床的解析

肺癌における新規治療ターゲットの retrospective study

肺癌組織における新規治療ターゲット発現定量：real-time PCR による遺伝子発現定量または miRNA 発現の定量，免疫組織化学法による蛋白発現の定量

機能的解析：増殖能（Ki67 指数），血管新生（CD34 染色）

臨床的解析：転移能（リンパ節，遠隔臓器），予後解析

肺癌患者における新規治療ターゲットの prospective study

肺癌組織における新規治療ターゲット発現定量：real-time PCR による遺伝子発現定量または miRNA 発現の定量，免疫組織化学法による蛋白発現の定量

肺癌患者の宿主における解析

患者血清における miRNA 発現定量

患者における炎症反応と免疫系の評価

炎症反応：CRP，好中球数など

免疫系：リンパ球数，サイトカインなど

### 4. 研究成果

#### (1) ヒト癌細胞株における TM4SF 誘導及び Wnt 抑制

ヒト癌細胞株における TM4SF 発現と Wnt 発現の定量

まず、対象とする解析項目の遺伝子発現の定量を行った。細胞株から total RNA を抽出し、cDNA を作成後、quantitative real-time PCR により、遺伝子発現を定量した。また、GAPDH 遺伝子発現を内因性コントロールとして遺伝子発現を標準化した。

TM4SF family の CD9 については、ヒト内皮細胞株 ECV304 に対して、CD9 遺伝子発現率はヒト肺癌細胞株 MAC10 が 110%，ヒト肺癌細胞株 A549 が 46%，ヒト乳癌細胞株 ZR75-30 が 120%，ヒト膵癌細胞株 BxPC1 が 100%，ヒト膵癌細胞株 PANC1 が 87%，ヒト繊維肉腫細胞株 HT1080 が 11%であった。これらの遺伝子発現の結果は、抗 CD9 抗体を用いた Western Blot による蛋白発現の定量でも確認を行った。以上より、MAC10 を CD9 陽性細胞、A549 と HT1080 を CD9 減弱細胞とした。

CD82 については、ヒト内皮細胞株 ECV304 に対して、CD82 遺伝子発現率は MAC10 が 26%，A549 が 28%，ZR75-30 が 123%，BxPC1 が 81%，PANC1 が 43%，HT1080 が 145%であった。これらの遺伝子発現の結果は、抗 CD82 抗体を用いた Western Blot による蛋白発現の定量でも確認を行った。以上より、ZR75-30 を CD82 陽性細胞、MAC10 と A549 を CD82 減弱細胞とした。

次に Wnt family では、Wnt1 についてみると、ヒト内皮細胞株 ECV304 に対して、Wnt1 遺伝子発現率は MAC10 が 32%，A549 が 50%，HT1080 が 29%であった。一方、ZR75-30 と BxPC1，PANC1 は Wnt1 陰性であった。これらの遺伝子発現の結果は、抗 Wnt1 抗体を用いた Western Blot による蛋白発現の定量でも確認を行った。そのため、MAC10 と A549 を Wnt1 高発現細胞、ZR75-30 と BxPC1，PANC1

を Wnt1 低発現細胞とした。

Wnt2B については、ヒト肺癌細胞株 A549 に対して Wnt2B 遺伝子発現率は MAC10 が 3%、BxPC1 が 15%、PANC1 が 330%、ヒト頭頸部癌細胞株 HeLa が 83%、HT1080 が 8%であった。これらの遺伝子発現の結果は、抗 Wnt2B 抗体を用いた Western Blot による蛋白発現の定量でも確認を行った。そのため、A549 と HeLa、PANC1 を Wnt2B 高発現細胞、MAC10 と HT1080 を Wnt2B 低発現細胞とした。

Wnt5A については、ヒト内皮細胞株 ECV304 に対して、Wnt5A 遺伝子発現率は MAC10 が 417%、A549 が 413%であった。これらの遺伝子発現の結果は、抗 Wnt5A 抗体を用いた Western Blot による蛋白発現の定量でも確認を行った。そのため、MAC10 と A549 を Wnt5A 高発現細胞、ECV304 を Wnt5A 低発現細胞とした。

#### ヒト細胞株における TM4SF 誘導と Wnt 抑制の遺伝子治療

まず、TM4SF 誘導による遺伝子治療実験を行った。CD9 減弱細胞である A549 と HT1080 に、CD9 誘導アデノウイルスベクターによる CD9 誘導を行った。その結果、それぞれの細胞株において Transwell 法で細胞運動の抑制がみられた。その中で、CD9 誘導は HT1080 細胞においてアクチンフィラメントの構築に関与する WAVE2 の発現を抑制することが判明した。一方、CD9 陽性細胞である MAC10 に、CD9 誘導アデノウイルスベクターによる CD9 誘導を行っても、細胞運動能に変化はみられなかった。更に、CD9 減弱細胞である A549 と HT1080 に CD9 誘導を行ったところ、Wnt family のメンバーで、Wnt1、Wnt2B、Wnt5A の発現抑制がみられ、Wnt の標的遺伝子である c-Myc や vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A) などの発現低下が惹起されることも判明した。

同様に CD82 減弱細胞である A549 と MAC10 に、CD82 誘導アデノウイルスベクターによる CD82 誘導も行った。その結果、それぞれ細胞株において Transwell 法で細胞運動の抑制がみられた。

次に、Wnt 抑制による遺伝子治療実験を行った。Wnt2B 高発現細胞である A549 と HeLa、PANC1 に対して、Wnt2B 抑制アデノウイルスベクターによる Wnt2B 抑制を行った。その結果、それぞれの細胞株において、MTT アッセイで強力な細胞増殖抑制がみられた。更に、Flow cytometer と TUNEL 法で、それぞれの細胞においてアポトーシスの誘導がみられた。以上より、Wnt2B 抑制は Wnt2B 高発現細胞に対して、細胞増殖抑制とアポトーシス誘導を示すことが判明した。

一方 Wnt1 高発現細胞である MAC10 と A549 への Wnt1 抑制アデノウイルスベクターによる Wnt1 抑制と、Wnt5A 高発現細胞である MAC10 と A549 への Wnt5A 抑制アデノウイルス

ベクターによる Wnt5A 抑制では、細胞増殖抑制とアポトーシス誘導の効果は少なかった。

#### TM4SF 誘導と Wnt 抑制による機能的解析

TM4SF 誘導または Wnt 抑制の単独遺伝子治療の実験成果から、CD9 誘導+Wnt2B 抑制による遺伝子治療と CD82 誘導+Wnt2B 抑制による遺伝子治療における機能解析を行った。細胞株は CD9 と CD82 がともに減弱で、Wnt2B 高発現である A549 を用いた。そして、単独ベクターによる遺伝子治療と、CD9 または CD82 誘導と Wnt2B 抑制による複合遺伝子治療の機能的変化を比較検討した。

まず、アデノウイルスベクターを用いて実験を行った。その中で、CD9 誘導単独の遺伝子治療で Wnt2B 発現を抑制することが判明し、その結果、Wnt 標的遺伝子である c-Myc と survivin の発現が抑制され、細胞増殖の抑制がみられた。そして、CD9 誘導+Wnt2B 抑制の複合遺伝子治療は、Wnt2B 抑制単独と CD82 誘導+Wnt2B 抑制と比べて、A549 細胞の増殖抑制効果がより強く認められた。

以上の実験結果から、CD9 誘導+Wnt2B 抑制がプログレッションの抑制に最も有効な組み合わせと考えた。

#### TM4SF 誘導と Wnt 抑制による cDNA 発現と miRNA 発現の解析

癌のプログレッション抑制に有効と考えられる新規治療ターゲットの検索を行うために、CD9 誘導+Wnt2B 抑制による複合遺伝子治療実験を、A549 細胞株 (CD9 減弱、Wnt2B 高発現) を用いて行った。

cDNA 発現と miRNA 発現を網羅的に解析するためには、CD9 誘導と Wnt2B 抑制の両方とも確実に行われている細胞の集団の選別が重要である。しかしながら、アデノウイルスでは単一の発現ユニットしか搭載できないため、CD9 誘導または Wnt2B 抑制の単独ベクターしか作成することができず、CD9 誘導と Wnt2B 抑制の両方ともが行われている細胞株を選別することが困難であった。また、アデノウイルスベクターでは、ウイルス固有の遺伝子もあるため、網羅的なシグナル解析への利用として不相当と考えられた。

そのため、次にリポソームベクターによる遺伝子治療実験に取り組んだ。リポソームベクターは、外来遺伝子がないため、シグナル解析に適している。そして cDNA 発現と miRNA 発現の網羅的解析も目的に、CD9 誘導+Wnt2B 抑制によるリポソームによる複合遺伝子治療実験を行った。CD9 誘導リポソームと Wnt2B 抑制リポソームを用いた実験では、CD9 誘導と Wnt2B 抑制の両方ともが行われている細胞株を選別することが困難であった。リポソームベクター自体の遺伝子導入効率が低いため、実験の再現性が低かったのが原因と考えられた。そのため、我々は CD9 の発現ユニ

ット(CD9誘導)とWnt2BのshRNA(Wnt2B抑制)をともに搭載したダブルリポソームベクターを作製し、遺伝子治療実験を行うこととした。しかし、CD9の発現ユニットとWnt2BのshRNAをともに均一搭載したリポソームベクターの作製は困難で、十分なダブルリポソームベクターの完成には未だ至っていない。

#### 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 11 件)

1. Kumagai S, Marumo S, Shoji T, Sakuramoto M, Hirai T, Nishimura T, Arima N, Fukui M, Huang C. Prognostic impact of preoperative monocyte counts in patients with resected lung adenocarcinoma. Lung Cancer 査読有 2014; 85: 457-464
2. Kumagai S, Tokuno J, Ueda Y, Marumo S, Shoji T, Nishimura T, Fukui M, Huang C. Prognostic significance of preoperative mean platelet volume in resected non-small-cell lung cancer. Molecular and Clinical Oncology 査読有 2014; 3: 197-201
3. Kumagai S, Marumo S, Yamanashi K, Tokuno J, Ueda Y, Shoji T, Nishimura T, Huang C, Fukui M. Prognostic significance of combined pulmonary fibrosis and emphysema in patients with resected non-small-cell lung cancer: a retrospective cohort study. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 査読有 2014; 46: e113-e119
4. Kobayashi M, Huang C, Sonobe M, Kikuchi R, Ishikawa M, Imamura N, Kitamura J, Iwakiri S, Itoi K, Yasumizu R, Date H. Snail expression is associated with a poor prognosis in malignant pleural mesotheliomas. Ann Thorac Surg 査読有 2013; 95: 1181-1188
5. Liu D, Kadota K, Ueno M, Nakashima N, Yokomise H, Huang C. Adenoviral vector expressing short hairpin RNA targeting Wnt2B has an effective antitumor activity against Wnt2B2-overexpressing tumours. Eur J Cancer 査読有 2012; 48: 1208-1218
6. Nakashima N, Liu D, Huang C, Ueno M, Zhang X, Yokomise H. Wnt3 gene expression promotes tumor progression in non-small cell lung cancer. Lung Cancer 査読有 2012; 76: 228-234
7. Kobayashi M, Huang C, Sonobe M, Kikuchi R, Ishikawa M, Kitamura J, Miyahara R, Menju T, Iwakiri S, Itoi K, Yasumizu R, Date H. Intratumoral Wnt2B expression affects tumor proliferation and survival in malignant pleural mesothelioma patients. Experimental and Therapeutic Medicine 査読有 2012; 3: 952-958
8. Sonobe M, Kobayashi M, Ishikawa M, Kikuchi R, Nakayama E, Takahashi T, Menju T, Takenaka K, Miyahara R, Huang C, Okubo K, Bando T, Date H. Impact of KRAS and EGFR gene mutations on recurrence and survival in patients with surgically resected lung adenocarcinomas. Ann Surg Oncol 査読有 2012; 19: 347-354
9. Kikuchi R, Sonobe M, Kobayashi M, Ishikawa M, Kitamura J, Nakayama E, Menju T, Miyahara R, Huang C, Date H. Expression of IGF1R is associated with tumor differentiation and survival in patients with lung adenocarcinoma. Annals of Surg Oncol 査読有 2012; 19: 412-420
10. Ishikawa M, Miyahara R, Sonobe M, Horiuchi M, Menju T, Nakayama E, Kobayashi M, Kikuchi R, Kitamura J, Imamura N, Huang C, Date H. Higher expression of EphA2 and ephrin-A1 is related to favorable clinicopathological features in pathological stage I non-small cell lung carcinoma. Lung Cancer 査読有 2012; 76: 431-438
11. Chen F, Sonobe M, Sato T, Sakai H, Huang C, Bando T, Date H. Clinicopathological characteristics of surgically resected pulmonary pleomorphic carcinoma. Eur J Cardio-Thorac Surg 査読有 2012; 41: 1037-1042

[学会発表](計 15 件)

1. 上田雄一郎, 山梨恵次, 徳野純子, 庄司剛, 黄政龍. 肺大細胞神経内分泌癌(LCNEC)における臨床像および抗腫瘍剤関連バイオマーカーの検討. 第31回日本呼吸器外科学会総会. 2014.5.29. ホテル日航東京(東京都・港区)
2. 黄政龍, 劉大革, 横見瀬裕保, 庄司剛, 住友亮太, 平井達也. 外科的切除を行なった非小細胞肺癌患者における炎症反応と予後. 第73回日本癌学会学術総会. 2014.9.25. パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)
3. 平井達也, 庄司剛, 住友亮太, 黄政龍. 非小細胞肺癌における個別化化学療

- 法のための class III beta-tubulin 発現の評価. 第 73 回日本癌学会学術総会. 2014.9.25. パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)
4. 住友亮太, 平井達也, 庄司 剛, 黄 政龍. 非小細胞肺癌における topoisomerase1 と 2 の腫瘍内発現. 第 73 回日本癌学会学術総会. 2014.9.25. パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)
  5. 劉 大革, 徳永義昌, 中野淳, 張霞, 新居和人, 中島成泰, 黄 政龍, 横見瀬裕保. RRM1 抑制アデノウイルスベクターによる癌遺伝子治療の基礎的研究. 第 73 回日本癌学会学術総会. 2014.9.27. パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)
  6. 庄司 剛, 山梨恵次, 徳野純子, 住友亮太, 黄 政龍. pN2 非小細胞肺癌切除症例における EGFR-TKI 投与を含めた術後・再発後治療成績の検討. 第 55 回日本肺癌学会学術集会. 2014.11.16. 国立京都国際会館(京都府・京都市)
  7. 庄司 剛, 徳野純子, 上田雄一郎, 長 博之, 黄 政龍. 非小細胞肺癌における個別化治療への取り組み. 第 30 回日本呼吸器外科学会総会. 2013.5.9. 名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市)
  8. 黄 政龍, 劉 大革, 中島成泰, 横見瀬裕保, 庄司 剛, 平井達也. 非小細胞肺癌における腫瘍内 Wnt 発現と炎症反応. 第 72 回日本癌学会学術総会. 2013.10.3. パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)
  9. 平井達也, 庄司 剛, 黄 政龍. 個別化化学療法のための腫瘍内 class III beta-tubulin 発現の評価法の検討. 第 72 回日本癌学会学術総会. 2013.10.3. パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)
  10. 小林正嗣, 黄 政龍, 菊地柳太郎, 今村直人, 志熊 啓, 曾和輝正, 園部 誠, 伊達洋至. Ad-shWnt2B 胸腔内投与モデルに対する IVIS を用いた治療評価. 第 72 回日本癌学会学術総会. 2013.10.4. パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)
  11. 庄司 剛, 平井達也, 徳野純子, 上田雄一郎, 黄 政龍. 非小細胞肺癌における抗腫瘍剤関連バイオマーカー発現と個別化治療への取り組み. 第 54 回日本肺癌学会総会. 2013.11.21. ホテルニューオータニ(東京都・千代田区)
  12. Masashi K, Huang CL, Sonobe M, Kikuchi R, Ishikawa M, Imamura N, Kitamura J, Iwakiri S, Itoi K, Yasumizu R, Date H. Snail expression is associated with epithelial to mesenchymal transition and a poor prognosis in malignant pleural mesotheliomas. AACR 103<sup>rd</sup> Annual Meeting 2012. 4.4. Chicago, U.S.A.
  13. 黄 政龍, 劉 大革, 横見瀬裕保, 大政貢, 庄司 剛, 長 博之, 岡部 亮, 上田雄一郎, 徳野純子. 非小細胞肺癌における Wnt family 腫瘍内発現の包括的検討. 第 29 回日本呼吸器外科学会. 2012.5.18. 秋田キャッスルホテル(秋田県・秋田市)
  14. 小林正嗣, 黄 政龍, 園部 誠, 菊地柳太郎, 石川将史, 喜多村次郎, 岩切章太郎, 糸井和美, 伊達洋至. 悪性胸膜中皮腫において Snail 発現は予後不良因子である. 第 29 回日本呼吸器外科学会. 2012.5.18. 秋田キャッスルホテル(秋田県・秋田市)
  15. 黄 政龍, 庄司 剛, 長 博之, 上田雄一郎, 徳野純子, 横見瀬裕保. 非小細胞肺癌における腫瘍内 Wnt 発現の包括的検討と Wnt 抑制遺伝子治療. 第 53 回日本肺癌学会総会. 2012.11.8. 岡山コンベンションセンター(岡山県・岡山市)
- 〔その他〕  
ホームページ等
- バイオマーカーによる肺がん個別化化学療法  
[http://www.kitano-hp.or.jp/etcproject/kokyuki-center/kenkyu\\_kokyuki-center/index.html](http://www.kitano-hp.or.jp/etcproject/kokyuki-center/kenkyu_kokyuki-center/index.html)
6. 研究組織
- (1) 研究代表者  
黄 政龍 (HUANG, Cheng-long)  
(公益財団法人田附興風会・医学研究所 第 1 研究部・研究主幹)  
研究者番号: 10271511
  - (2) 研究分担者  
庄司 剛 (SHOJI, Tsuyoshi)  
(公益財団法人田附興風会・医学研究所 第 1 研究部・主任研究員)  
研究者番号: 80402840
- 福井 基成 (FUKUI, Motonari)  
(公益財団法人田附興風会・医学研究所 第 12 研究部・部長)  
研究者番号: 50342697
- 竹村 昌也 (TAKEMURA, Masaya)  
(名古屋市立大学・大学院医学研究科・助教)  
研究者番号: 30378707