

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 12 日現在

機関番号：13701

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2012～2013

課題番号：24890081

研究課題名(和文) 肝癌幹細胞におけるmiRNAの解析：発癌予防と抑制そして転移制圧に向けて

研究課題名(英文) Analysis of miRNA in the liver cancer stem cell: For cancer chemoprevention and metastasis suppression

研究代表者

末次 淳(SUETSUGU, Atushi)

岐阜大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：30340079

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円、(間接経費) 690,000円

研究成果の概要(和文)：癌は、原発巣及び転移巣において微小環境を形成し、その癌組織内は癌細胞のみでなく、周囲の癌関連細胞が重要な役割を果たしている。原発巣及び肝転移において、癌細胞周囲の癌関連繊維芽細胞や腫瘍関連マクロファージの重要性が明らかにされた。癌細胞内のエクソソームが転移前に繊維芽細胞内に入り込み、転移する環境を形成することを視覚的に証明した。さらに、血液などの体液中に分泌され、他の細胞に取り込まれることを確かめられ、エクソソームを介した細胞間コミュニケーションが存在することを示唆していた。癌形成及び転移時において、癌細胞と周囲の細胞間のコミュニケーションは必要であることが証明された。

研究成果の概要(英文)：Cancer cells form microenvironment in primary tumor and metastatic formation. The cancer-associated cells play an important role. Cancer-associated fibroblast cells and tumor-associated macrophages are important at the time of the liver metastasis formation. Cancer cells shed exosomes and transfer exosomal molecules to fibroblast cells during tumor progression. We confirmed that cancer cells release exosomes into the circulation of mice with liver metastasis. We collected blood from mice and detected exosomes. Imaging of exosomes can contribute to understanding the role of intercellular communication in tumor progression. Tumor-driven exosomes have been viewed as a mediator to condition tissues and prepare niches for metastasis.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：消化器内科学

キーワード：肝癌 癌幹細胞 miRNA

1. 研究開始当初の背景

肝細胞癌は、アジアで多い癌種で、近年欧米で増加しており、これまで肝細胞癌に対するさまざまな治療法が開発されているが、十分と言えない。正常細胞でなく癌細胞のみを選択的に治療するという戦略は極めて魅力的であり、そのために腫瘍増殖の中心的な役割を担う細胞集団の同定が必要である。近年、幹細胞能力と癌形成能を併せ持つ少数の癌幹細胞により癌が形成、維持されていることが明らかにされ、精力的に研究が進められている。以前、癌幹細胞の特徴を持つマーカーの一つとして CD133 を見出し肝細胞癌において報告し、さらに、蛍光タンパク質を用いて、肝癌細胞に導入し、癌幹細胞の抗癌剤耐性を証明した。

一方、癌は、原発巣及び転移巣において微小環境を形成し、その癌組織内は癌細胞のみでなく、周囲の癌関連細胞が重要な役割を果たしていることが報告されている。癌形成及び転移時において、癌細胞と周囲の細胞間のコミュニケーションは必要である。近年、細胞が分泌するエンドソーム由来の小胞顆粒であるエクソソームの中に、遺伝物質である non-coding RNA が発見され、細胞及び個体間においてメッセンジャーとしての役割を果たしていることが明らかになってきている。最近になり、癌細胞が自らの microRNA をエクソソームに封入して分泌していることが明らかになってきた。癌細胞は自らの増殖及び転移において、細胞内外の輸送システムを利用していると思われる。

Valadi.H らの研究グループは、細胞から放出されるエクソソームといわれる直径 30~100nm ほどの小胞に mRNA や miRNA が含まれていることを発見した。これが血液などの体液中に分泌され、他の細胞に取り込まれ、タンパク質の合成することを確認しており、エクソソームを介した細胞間コミュニケーションが存在することを示唆している。

実際に、肝臓癌の原因となる C 型慢性肝炎の治療としてインターフェロンや核酸アナログ製剤、プロテアーゼ阻害剤を併用とする治療が開始されているが、デンマークと米国において、miR-122 に対するアゴニスティック核酸分子を作り、miR-122 をターゲットとした新規治療薬の開発に取り組んでいて、近年実際長類でウイルス減少を認めた報告があった。(Lanford RE, Cell 2010)

こうした背景の中、癌幹細胞の治療標的として miRNA 研究が関心を集めている。乳癌の癌幹細胞は、分化度の進んだ癌細胞集団と比較し、いくつか miRNA の発現減少を見だし、let-7 がその一つであると報告された。(Yu F, Cell 2007) 癌分野において発現の低下する miRNA をターゲットとした診断ツールおよび治療法の開発は急務と思われる。

2. 研究の目的

本研究の目標は、癌幹細胞の内部に存在

するエクソソームの役割について明らかにすること、また、原発巣及び癌転移巣で、癌幹細胞内部のエクソソームがどのような役割を果たすかを解明することである。

3. 研究の方法

癌細胞株に細胞内の CD63(エクソソームの分子マーカー)を蛍光タンパク質 GFP でラベルし、confocal microscope にて 30~100nm 径の小胞が安定して観察される細胞を樹立する。細胞膜タンパク質 CD133 癌幹細胞マーカーや CD44 などの他のマーカーで細胞を FACS 磁気ビーズを利用して分離し、癌幹細胞群と非癌幹細胞群との間に違いがあるかを検討する。正常繊維芽細胞との共培養で、エクソソームの癌細胞への移動の違いが認められるかを検討する。さらに、これらの癌幹細胞を Nude mouse の脾臓に注射することで癌転移モデルを作成し、宿主肝臓を主に各種臓器(肺、リンパ節など)の転移巣のエクソソームの局在を confocal microscope を用いて in vivo で検討する。転移モデルマウスの血液サンプルを回収し、血液中へのエクソソーム流出を画像的にとらえる。

4. 研究成果

蛍光蛋白を用いてそれら癌微小環境を形成する細胞をシングルレベルで画像化し、癌細胞周囲の癌関連細胞特に癌関連繊維芽細胞(cancer associated fibroblasts)や腫瘍関連マクロファージ(tumor associated macrophages)の重要性を証明した。癌細胞の転移の際にエクソソームが転移巣を形成するときに、転移前に特に繊維芽細胞内に入り込み、転移する環境を形成することを視覚的に証明した。癌細胞内のエクソソームが転移巣の特に fibroblast にエクソソームが取り込まれていることを証明し、血液中のエクソソームの存在も確認した。しかし、癌幹細胞特異的な miRNA の同定は困難であった。上記の結果より、癌細胞と癌周囲細胞のエクソソームを介した細胞間コミュニケーションが存在することを示唆していると考えられた。癌形成及び転移時において、癌細胞と周囲の細胞間のコミュニケーションは必要であることが証明された。

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 24 件)

(以下全ての論文、査読有り)

1. Shimizu M, Shirakami Y, Hanai T, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Shiraki M, Moriwaki H. Pharmaceutical and nutraceutical approaches for preventing liver carcinogenesis: chemoprevention of hepatocellular carcinoma using acyclic retinoid and branched-chain amino acids.

- Mol Nutr Food Res. 2014 Jan;58(1):124-35.
2. Hanai T, Shiraki M, Nishimura K, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Shimizu M, Naiki T, Moriwaki H. Free fatty acid as a marker of energy malnutrition in liver cirrhosis. *Hepatol Res.* 2014 Feb;44(2):218-28.
 3. Momiyama M, Suetsugu A, Kimura H, Kishimoto H, Aki R, Yamada A, Sakurada H, Chishima T, Bouvet M, Endo I, Hoffman RM. Imaging the efficacy of UVC irradiation on superficial brain tumors and metastasis in live mice at the subcellular level. *J Cell Biochem.* 2013 114(2):428-34.
 4. Suetsugu A, Honma K, Saji S, Moriwaki H, Ochiya T, Hoffman RM. Imaging exosome transfer from breast cancer cells to stroma at metastatic sites in orthotopic nude mouse models. *Adv Drug Deliv Rev.* 2013 65(3):383-90.
 5. Momiyama M, Suetsugu A, Chishima T, Bouvet M, Endo I, Hoffman RM. Subcellular real-time imaging of the efficacy of temozolomide on cancer cells in the brain of live mice. *Anticancer Res.* 2013 Jan;33(1):103-6.
 6. Momiyama M, Hiroshima Y, Suetsugu A, Tome Y, Mii S, Yano S, Bouvet M, Chishima T, Endo I, Hoffman RM. Enhanced resection of orthotopic red-fluorescent-protein-expressing human glioma by fluorescence-guided surgery in nude mice. *Anticancer Res.* 2013 Jan;33(1):107-11.
 7. Osawa Y, Suetsugu A, Matsushima-Nishiwaki R, Yasuda I, Saibara T, Moriwaki H, Seishima M, Kozawa O. Liver acid sphingomyelinase inhibits growth of metastatic colon cancer. *J Clin Invest.* 2013 Feb 1;123(2):834-43.
 8. Momiyama M, Suetsugu A, Kimura H, Chishima T, Bouvet M, Endo I, Hoffman RM. Dynamic subcellular imaging of cancer cell mitosis in the brain of live mice. *Anticancer Res.* 2013 Apr;33(4):1367-71.
 9. Ke CC, Liu RS, Suetsugu A, Kimura H, Ho JH, Lee OK, Hoffman RM. In vivo fluorescence imaging reveals the promotion of mammary tumorigenesis by mesenchymal stromal cells. *PLoS One.* 2013 Jul 25;8(7):e69658.
 10. Hiroshima Y, Zhao M, Zhang Y, Maawy A, Hassanein MK, Uehara F, Miwa S, Yano S, Momiyama M, Suetsugu A, Chishima T, Tanaka K, Bouvet M, Endo I, Hoffman RM. Comparison of efficacy of *Salmonella typhimurium* A1-R and chemotherapy on stem-like and non-stem human pancreatic cancer cells. *Cell Cycle.* 2013 Sep 1;12(17):2774-80.
 11. He G, Dhar D, Nakagawa H, Font-Burgada J, Ogata H, Jiang Y, Shalapour S, Seki E, Yost SE, Jepsen K, Frazer KA, Harismendy O, Hatzia Apostolou M, Iliopoulos D, Suetsugu A, Hoffman RM, Tateishi R, Koike K, Karin M. Identification of liver cancer progenitors whose malignant progression depends on autocrine IL-6 signaling. *Cell.* 2013 Oct 10;155(2):384-96.
 12. Suetsugu A, Jiang P, Moriwaki H, Saji S, Bouvet M, Hoffman RM. Imaging nuclear-cytoplasm dynamics of cancer cells in the intravascular niche of live mice. *Anticancer Res.* 2013 Oct;33(10):4229-36.
 13. Kishimoto H, Momiyama M, Aki R, Kimura H, Suetsugu A, Bouvet M, Fujiwara T, Hoffman RM. Development of a clinically-precise mouse model of rectal cancer. *PLoS One.* 2013 Nov 12;8(11):e79453
 14. Zhao M, Suetsugu A, Ma H, Zhang L, Liu F, Zhang Y, Tran B, Hoffman RM. Efficacy against lung metastasis with a tumor-targeting mutant of *Salmonella typhimurium* in immunocompetent mice. *Cell Cycle.* 2012;1:187-93.
 15. Suetsugu A, Hassanein MK, Reynoso J, Osawa Y, Nagaki M, Moriwaki H, Saji S, Bouvet M, Hoffman RM. The cyan fluorescent protein nude mouse as a host for multicolor-coded imaging models of primary and metastatic tumor microenvironments. *Anticancer Res.* 2012 ;1:31-8.
 16. Suetsugu A, Katz M, Fleming J, Truty M, Thomas R, Saji S, Moriwaki H, Bouvet M, Hoffman RM. Imageable Metastasis Occuring in Transgenic GFP Mice Orthotopically Implanted with Human-Patient Primary Pancreatic Cancer Specimens. *Anticancer Res.* 2012 ;4:1175-80.
 17. Momiyama M, Kumamoto T, Suetsugu A, Kishimoto H, Chishima T, Tanaka K, Akiyama H, Ichikawa Y, Bouvet M, Endo I, Hoffman RM. Major liver resection stimulates atromal recruitment and metastasis compared with repeated minor resection. *J Surg Res.* 2012 ;178(1):280-7.
 18. Suetsugu A, Katz M, Fleming J, Truty M, Thomas R, Moriwaki H, Bouvet M, Saji S, Hoffman RM. Multi-color pallet of fluorescent proteins for imaging the tumor microenvironment of orthotopic tumorgraft mouse models of clinical pancreatic cancer specimens. *J Cell Biochem.* 2012 ;7:2290-5.
 19. Menen R, Pinney E, Hassanein MK, Kolostova K, Bobek V, Suetsugu A, Zhang N, Bouvet M, Naughton GK, Hoffman RM. Inhibition of metastasis of circulating human prostate cancer cells in the chick embryo by

- an extracellular matrix produced by foreskin fibroblasts in culture. *Anticancer Res.* 2012 ;5:1573-7.
20. Zhang Y, Tome Y, Suetsugu A, Zhang L, Zhang N, Hoffman RM, Zhao M. Determination of the optimal route of administration of *Salmonella typhimurium* A1-R to target breast cancer in nude mice. *Anticancer Res.* 2012 ;7:2501-8.
 21. Hu M, Zhao M, An C, Yang M, Li Q, Zhang Y, Suetsugu A, Tome Y, Yano S, Fu Y, Hoffman RM, Hu K. Real-time imaging of apoptosis induction of human breast cancer cells by the traditional Chinese medicinal herb tubeimu. *Anticancer Res.* 2012 ;7:2509-14.
 22. Menen RS, Hassanein MK, Momiyama M, Suetsugu A, Moossa AR, Hoffman RM, Bouvet M. Tumor-educated macrophages promote tumor growth and peritoneal metastasis in an orthotopic nude mouse model of human pancreatic cancer. *In Vivo.* 2012 ;26(4):565-9.
 23. Suetsugu A, Katz M, Fleming J, Truty M, Thomas R, Saji S, Moriwaki H, Bouvet M, Hoffman RM. Non-invasive Fluorescent-protein Imaging of Orthotopic Pancreatic-cancer-patient Tumorgraft Progression in Nude Mice. *Anticancer Res.* 2012 ;8:3063-7.
 24. Momiyama M, Suetsugu A, Kimura H, Kishimoto H, Aki R, Yamada A, Sakurada H, Chishima T, Bouvet M, Bulgakova NN, Endo I, Hoffman RM. Fluorescent proteins enhance UVC PDT of cancer cells. *Anticancer Res.* 2012 ;10:4327-30.
 - 25.
- [学会発表](計 40件)
1. 第 40 回日本肝臓学会西部会 2013 12/6 ~ 12/7 シンポジウム C 型慢性肝炎 IFN 治療 SVR 後の発癌症例の検討
末次 淳、内木隆文、森脇久隆
 2. JDDW 東京 10/10 2013 HIV 感染治療開始後に伴う B 型肝炎の免疫再構築症候群の検討
末次 淳、宮崎恒起、華井竜徳、今井健二、白木 亮、高井光治、清水雅仁、内木隆文、鶴見寿、森脇久隆
 3. JDDW 東京 10/9 2013 当院における C 型慢性肝炎に対する 3 剤併用療法の初期治療効果と副作用の検討
末次 淳、宮崎恒起、華井竜徳、今井健二、白木 亮、高井光治、大澤陽介、清水雅仁、内木隆文、森脇久隆
 4. 第 72 回日本癌学会学術総会 東京 2013. 10/5 Comparison of *Salmonella typhimurium* A1-R and chemotherapy of human-patient pancreatic tumorgrafts
Hiroshima Y, Zhao M, Zhang Y, Ali Maawy, Hassanein MK, Suetsugu A, Chishima T, Kuniya Tanaka, Micheal Bouvet, Endo I, Hoffman RM
 5. 第 72 回日本癌学会学術総会 東京 2013. 10/3 Cell cycle position and chemoresponse depends on location in tumor
Tome Y, Michelle A. Digman, Momiyama M, Suetsugu A, Enrico Gratton, Yano S, Hoffman RM
 6. American Society of Clinical Oncology (ASCO) Chicago, Illinois May 31-June 4, 2013
Salmonella typhimurium A1-R targets chemoresistant stem-like human pancreatic cancer cells.
Hiroshima Y, Zhao M, Zhang Y, Ali Maawy, Hassanein MK, Suetsugu A, Chishima T, Kuniya Tanaka, Bouvet M, Endo I, Hoffman RM
 7. American Society of Clinical Oncology (ASCO) Chicago, Illinois May 31-June 4, 2013
Salmonella typhimurium A1-R effectively targets human-patient pancreatic tumorgrafts in nude mice. Zhao M, Katz MH, Fleming J, Suetsugu A, Zhang Y, Ali Maawy, Chishima T, Kuniya Tanaka, Bouvet M, Endo I, Hoffman RM, Hiroshima Y
 8. European Association for the Study of the Liver (EASL) Amsterdam (The Netherlands) April 24 - 28, 2013 CHARACTERIZATION AND IMAGING OF CD133+ LIVER CANCER STEM CELLS Suetsugu A, Y. Osawa, H. Aoki, T. Kunisada, H. Tsurumi, R.M. Hoffman, H. Moriwaki
 9. European Association for the Study of the Liver (EASL) Amsterdam (The Netherlands) April 24 - 28, 2013 ACID SPHINGOMYELINASE INHIBITS GROWTH OF METASTATIC LIVER TUMOR Y. Osawa, A. Suetsugu, H. Moriwaki, O. Kozawa
 10. AACR annual meeting 2013. 4/6~4/10 Washington DC Efficacy of *Salmonella typhimurium* A1-R on chemoresistant stem-like human pancreatic cancer cells
Hiroshima Y, Zhao M, Zhang Y, Ali Maawy, Mohamed Hassanein, Suetsugu A, Chishima T, Kuniya Tanaka, Bouvet M, Endo I, Hoffman RM.
 11. AACR annual meeting 2013. 4/6~4/10 Washington DC Cancer cell location in tumor determines cell cycle position and dormancy Yano S, Tome

- Y, Michelle Digman, Momiyama M, Suetsugu A, Enrico Gratton, Hoffman RM.
12. AACR annual meeting 2013. 4/6~4/10 Washington DC
Imaging of methioninase-induced S/G₂-phase-trapping for subsequent effective chemotherapy Yano S, Tome Y, Michelle Digman, Momiyama M, Suetsugu A, Enrico Gratton, Hoffman RM.
 13. AACR annual meeting 2013. 4/6~4/10 Washington DC
Efficacy of *Salmonella typhimurium* A1-R treatment on human patient pancreatic tumorgrafts Zhao M, Katz MH, Fleming J, Suetsugu A, Zhang Y, Ali Maawy, Chishima T, Kuniya Tanaka, Bouvet M, Hiroshima Y, Endo I, Hoffman RM.
 14. AACR annual meeting 2013. 4/6~4/10 Washington DC
Imaging exosome transfer from colon cancer cells to stroma at liver metastatic sites in nude mouse Suetsugu A, Honma K, Saji S, Moriwaki H, Ochiya T, Hoffman RM.
Hoffman RM
 15. 第 71 回日本癌学会学術総会 札幌 2012. 9/21
Highly-effective resection of orthotopic human glioma by fluorescence-guided surgery in nude mice
Momiyama M, Hiroshima Y, Suetsugu A, Tome Y, Mii S, Syuya Yano, Micheal Bouvet, Chishima T, Endo I, Hoffman RM
 16. 第 71 回日本癌学会学術総会 札幌 2012. 9/21
Treatment of brain tumors in nude mice with intra-cranial UV irradiation
Satoshi Hasegawa, Momiyama M, Hiroshima Y, Suetsugu A, Tome Y, Mii S, Syuya Yano, Chishima T, Micheal Bouvet, Hoffman RM
 17. 第 71 回日本癌学会学術総会 札幌 2012. 9/20
Role of stellate cells during liver metastasis of pancreatic cancer in nude mice
Cynthia Snyder, Suetsugu A, Moriwaki H, Saji S, Micheal Bouvet, Hoffman RM
 18. 第 71 回日本癌学会学術総会 札幌 2012. 9/19
Paxillin-expressing breast cancer imaged by raster-image-correlation spectroscopy of GFP in vivo and in vitro
Suetsugu A, Michelle Digman, Federica Sabatini, Moriwaki H, Saji S, Micheal Bouvet, Enrico Gratton, Hoffman RM
 19. 第 71 回日本癌学会学術総会 札幌 2012. 9/19
Use of fluorescent protein labeling of stroma to image orthotopic pancreatic patient tumors in nude mice
Hoffman RM, Suetsugu A, Matthew H Katz,
 - Fleming J, Mark Truty, Ryan Thomas, Hassanein MK, Moriwaki H, Micheal Bouvet, Saji S
 20. 第 71 回日本癌学会学術総会 札幌 2012. 9/19
Trafficking of exosomes imaged in vivo with GFP
Ochiya T, Kimi Honma, Suetsugu A, World Molecular imaging congress (WMIC) 2012. 9/5~8 Dublin
RFP-expressing glioma successfully resected in orthotopic mouse models using fluorescence-guided surgery. Momiyama M, Suetsugu A, Kishimoto H, Chishima T, Bouvet M, Endo I
 21. 第 10 回日本臨床腫瘍学会 大阪 2012. 7/27
Making patient tumors glow in nude mice by coloring the stroma with fluorescent proteins
Suetsugu A, Katz MH, Fleming J, Mark Truty, Saji S, Moriwaki H, Bouvet M, Hoffman RM.
 22. 第 21 回 日本がん転移学会学術集会・総会 金沢 2012. 7/12, 13
Multi-color imaging model of the tumor environment
Suetsugu A, Katz MH, Fleming J, Hassanein MK, Moriwaki H, Bouvet M, Saji S, Hoffman RM.
 23. 第 21 回 日本がん転移学会学術集会・総会 金沢 2012. 7/12, 13
Salmonella typhimurim can eradicate human glioma in a nude mouse orthotopic model
Momiyama M, Zhao M, Hiroshima Y, Suetsugu A, Tome Y, Mii S, Syuya Yano, Micheal Bouvet, Chishima T, Endo I, Hoffman RM
 24. American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2012. 6/1 ~ 5 Chicago
Effect of major liver resection on colon cancer metastasis in the lung and liver.
Hoffman RM, Momiyama M, Suetsugu A, Kishimoto H, Chishima T, Bouvet M, Endo I
 25. American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2012. 6/1 ~ 5 Chicago
Determining the metastatic potential of circulating tumor cells. Menen RS, Emmett Pinney, Katarina Kolostova, Vladimir Bobek, Suetsugu A, Nan Zhang, Hoffman RM
 26. Asian pacific Digestive Week 2012 5-8 December 2012 Bangkok, Thailand
L-tryptophan-mediated enhancement of susceptibility to NAFLD is dependent on the mTOR Yosuke Osawa, Yoichi Yasuda, Suetsugu A, Moriwaki H, Osamu Kozawa
 27. Asian pacific Digestive Week 2012 5-8 December 2012 Bangkok, Thailand
Potential use of CD133-positive bone marrow cells in the treatment of liver fibrosis
Suetsugu A, Yosuke Osawa, Hitomi Aoki,

- Takahiro Kunisada, Ogata H, Hisashi Tsurumi, Hoffman RM, Moriwaki H
28. AACR annual meeting 2012. 3/31~4/4 Chicago
Determination of the optimal route of administration of *Salmonella typhimurium* A1-R to target breast cancer in nude mice. Zhang Y, Suetsugu A, Nan Zhang, Lei Zhang, Hoffman RM, Zhao M.
29. AACR annual meeting 2012. 3/31~4/4 Chicago
In vivo tracking of cancer-cell-derived exosomes. Honma K, Suetsugu A, Ochiya T, Hoffman RM.
30. AACR annual meeting 2012. 3/31~4/4 Chicago
Multicolor imageable orthotopic tumorgraft models of human patient pancreatic cancer. Suetsugu A, Katz MH, Fleming J, Hassanein MK, Moriwaki H, Bouvet M, Saji S, Hoffman RM.
31. AACR annual meeting 2012. 3/31~4/4 Chicago
Imaging stromal recruitment during liver metastasis formation in the GFP-MUP-uPA mouse. Suetsugu A, Ogata H, Moriwaki H, Saji S, Karin M, Hoffman RM.
32. AACR annual meeting 2012. 3/31~4/4 Chicago
Tumor-educated macrophages promote tumor growth and peritoneal metastasis in an orthotopic nude mouse model of human pancreatic cancer. Menen RS, Hassanein MK, Momiyama M, Suetsugu A, Abdool R. Moossa, Bouvet M, Hoffman RM.
33. AACR annual meeting 2012. 3/31~4/4 Chicago
Imaging sub-cellular dynamics of proliferating intra- and extra-vascular cancer cells Suetsugu A, Michelle Digman, Jose A. Aguilar, Ping Jiang, Mohamed Hassanein, Moriwaki H, Bouvet M, Saji S, Enrico Gratton, Hoffman RM.
34. AACR annual meeting 2012. 3/31~4/4 Chicago
Imaging cell cycle progression in gastric cancer lymph node metastasis indicates large fraction of proliferating cancer cells. Suetsugu A, Mohamed Hassanein, Moriwaki H, Yano S, Toshiyoshi Fujiwara, Bouvet M, Saji S, Hoffman RM.
35. AACR annual meeting 2012. 3/31~4/4 Chicago
Color-coded imaging of the pre-metastatic niche in the lung and liver indicates the involvement of cancer-associated fibroblasts. Suetsugu A, Momiyama M, Yosuke Osawa, Moriwaki H, Bouvet M, Saji S, Hoffman RM.
36. AACR annual meeting 2012. 3/31~4/4

- Chicago
Raster-image-correlation spectroscopy of paxillin-GFP-expressing breast cancer cell in vitro and in vivo. Suetsugu A, Michelle Digman, Federica Sabatini, Moriwaki H, Saji S, Enrico Gratton, Hoffman RM.
37. AACR annual meeting 2012. 3/31~4/4 Chicago
Imaging of the interaction of pancreatic cancer and stellate cells during liver metastasis. Suetsugu A, Cynthia Snyder, Moriwaki H, Saji S, Bouvet M, Hoffman RM.
38. AACR annual meeting 2012. 3/31~4/4 Chicago
Real-time imaging of inter-cellular communication via exosomes. Honma K, Suetsugu A, Ochiya T, Hoffman RM.
39. 56th Annual Meeting of the Biophysical Society. 2012. February 25-29, San Diego, California.
Fluorescence lifetime imaging microscopy of extravasating cancer cells in the mouse microenvironment. Michelle A. Digman, Suetsugu A, Federica Sabatini, Hoffman RM, Enrico Gratton.

〔産業財産権〕
出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織
(1) 研究代表者
末次 淳 (SUETSUGU, Atsushi)
岐阜大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：30340079