

令和 3 年 6 月 22 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07016

研究課題名(和文) 遺伝子改変オルガノイドを用いたドライバー変異による正常胃粘膜の初期変化の解析

研究課題名(英文) Analysis of driver gene mutation using organoid model

研究代表者

大上 直秀 (Oue, Naohide)

広島大学・医系科学研究科(医)・准教授

研究者番号：60346484

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：胃・大腸癌スフェロイドを形成した状態で発現上昇している遺伝子としてQPRT、CST2、ANKRD45、ZWINT、FAM111Bを同定した。外科的に切除された大腸癌を材料にZWINTとFAM111Bの発現を免疫染色で検討した結果、ZWINTは52%、FAM111Bは45%の症例で陽性であった。蛍光二重免疫染色で解析した結果、幹細胞マーカーであるKIFC1陽性腫瘍細胞はZWINTも陽性である傾向にあった。KIFC1陽性腫瘍細胞はFAM111Bも陽性である傾向にあった。以上の結果から、ZWINT、FAM111B遺伝子はいずれも癌幹細胞に重要な役割を担っている可能性が高く、新規治療標的となりえる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ZWINTは47%の大腸癌で高発現しており、高発現例は有意に予後不良であったことから、大腸癌の予後予測マーカーとして有用である。さらにZWINTは癌幹細胞のマーカーであるKIFC1陽性細胞において発現していたことから、幹細胞において重要な役割を果たしている可能性もあり、治療標的としても期待される。

研究成果の概要(英文)：Spheroid colony formation is a useful method of cancer stem cell characterization. We found that QPRT, CST2, ANKRD45, ZWINT, FAM111B gene is up-regulated in spheroid body-forming cancer cells compared with parental cells. We investigated ZWINT expression in colorectal cancer. Immunohistochemical analysis demonstrated that 61 (47%) of 129 colorectal cancer cases were positive for ZWINT and ZWINT expression was significantly correlated with KIFC1 expression. ZWINT-positive cases exhibited significantly worse overall survival. KIFC1 siRNA-transfected cells showed reduced ZWINT expression while ZWINT siRNA-transfected cells decreased cell proliferation. Both KIFC1 and ZWINT knockdown cells attenuated spheroid formation ability. This study provides new insights into KIFC1 regulating ZWINT in colorectal cancer progression and its potential as a therapeutic target.

研究分野：分子病理学

キーワード：胃癌 幹細胞 大腸癌

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

消化管癌は悪性腫瘍の中で最も頻度が高く、この克服は現代社会の最大の課題である。進行胃癌に対するさまざまな治療薬が開発されており一定の効果をあげている。増殖因子受容体である HER2 の抗体薬であるハーセプチンは進行胃癌に有効性が認められているものの、HER2 陽性症例の大部分は高分化腺癌であり、低分化腺癌には使用できない場合が多い。その他の増殖因子受容体である MET や EGFR を標的とした抗体薬も開発されているが、進行胃癌に対する治療効果は低いことが報告されている。従って進行胃癌、特に低分化腺癌の治療開発の目処は全くたっており、新規治療標的の同定が急務となっている。次世代シーケンサーの登場により、各種臓器癌の遺伝子変異を短時間で検出できるようになったものの、早期診断マーカー・有効な治療法は開発されていない。次世代シーケンサーの登場によりさまざまなドライバー遺伝子が発見され、病態解明および新規治療法の開発が期待されている。TP53 遺伝子変異は古くから解析されているが、低分化腺癌、スキルス胃癌において見出された RHOA や CDH1 の変異が発癌過程にどのように関わっているのかほとんど分かっていない。さらに RHOA や CDH1 は癌抑制遺伝子であり、これらの機能を回復する抗体薬の作成は困難であり、現時点で治療標的にはならない。

2. 研究の目的

正常胃粘膜細胞に RHOA や CDH1 の変異がおきた場合、これらの変異により正常細胞の遺伝子発現がどのように変化し発癌に至るのかを明らかにする必要がある。さらに RHOA や CDH1 の変異により誘導される遺伝子のうち、細胞表面分子をコードするものは診断マーカー・治療標的として期待される。そこで本研究の目的は RHOA および CDH1 の変異により正常胃粘膜細胞において特異的に誘導される遺伝子を同定し、胃癌の病態解明を通して新規診断マーカー・治療開発に資することである。

3. 研究の方法

(1) 胃癌細胞株におけるドライバー遺伝子変異により誘導される遺伝子の同定

本研究では、RHOA および CDH1 の変異を CRISPER-Cas9 システムを用いて導入する。はじめに胃癌細胞株である MKN-45、MKN-74 に使用し、システムが適切に作用することを確認する。RHOA の変異は胃癌に高頻度である G17E を、CDH1 の変異は胃癌に高頻度である I250N を用いる。変異導入後、RHOA については GTP-RHOA の Western blot を用いて RHOA 活性を測定し、抑制されることを確認する。CDH1 については遺伝子産物である E-cadherin の免疫染色を行い細胞表面に発現しないことを確認する。うまく作用しない場合は、別の変異部位を導入する CRISPER-Cas9 システムを構築し同様に確認する。RHOA および CDH1 の変異導入後、GeneChip を用いて CDH1 および RHOA の変異株、親株の網羅的遺伝子発現解析を行い、これらの遺伝子発現プロファイルを比較する。

(2) 正常胃粘膜オルガノイドにおけるドライバー遺伝子変異により誘導される遺伝子の同定

外科的に切除された胃癌の非癌部胃粘膜を材料にオルガノイドを作成する。オルガノイドの作成方法の詳細は省略するが、Sakamoto N, Yasui W, et al: BRAFV600E cooperates with CDX2 inactivation to promote serrated colorectal tumorigenesis. *Elife*, 2017 に記載されている方法で行う。非癌部胃粘膜のオルガノイドを材料に、RHOA および CDH1 の変異を CRISPER-Cas9 システムを用いて導入し、GeneChip を用いて網羅的遺伝子発現解析を行う。胃癌細胞株のデータと合わせて CDH1 変異株、RHOA 変異株で発現が上昇している遺伝子のリストを作成し、文献検索を行い細胞表面に局在する蛋白質をコードする遺伝子を抽出する。さらに同定した RHOA、CDH1 変異株において発現が上昇していた細胞表面蛋白質の免疫染色を行い、RHOA、CDH1 変異株のオルガノイドにおいてどのような細胞が染色されてくるのかを解析し、HE 染色(ヘマトキシリン・エオジン染色)上で形態学的特徴を明らかにする。

(3) 胃癌における同定した遺伝子の発現解析・機能解析

外科的に切除された胃癌組織のパラフィン切片を材料に、RHOA、CDH1 変異株において発現が上昇していた細胞表面蛋白質の免疫染色を行う。さらにパラフィン切片を材料に RHOA、CDH1 の変異の有無を解析する。RHOA、CDH1 は低分化腺癌のドライバー変異であるが、高分化腺癌も合わせて解析し、組織型、臨床病理的因子、予後との関連を解析する。また、RHOA、CDH1 変異株において発現が上昇していた細胞表面蛋白質は前癌性病変でも発現している可能性があり、癌部で染色された症例では非癌部についても広範囲に免疫染色を行う。陽性像があれば RHOA、CDH1 の変異を解析し、免疫染色像との関連を解析する。RHOA、CDH1 変異株において発現が上昇していた細胞表面蛋白質について、胃癌細胞株を材料に RNAi を用いてノックダウンし、細胞増殖能を MTT アッセイで、浸潤能を Invasion アッセイで解析する。

4. 研究成果

(1) 胃癌細胞株を材料にスフェロイドを作成し、胃癌の癌幹細胞関連遺伝子の同定を行った。スフェロイドは幹細胞を含むことが知られており、幹細胞の研究にしばしば用いられる。細胞が接着した状態と比較し、スフェロイドを形成した状態では、QPRT、CST2、ANKRD45 遺伝子が特に発現が上昇していた。胃癌組織を材料に定量的 RT-PCR で遺伝子発現を測定した結果、QPRT は 80%、CST2 は 40%、ANKRD45 は 20%の胃癌組織で高発現していた。QPRT 遺伝子は、quinolinate phosphoribosyl transferase をコードする遺伝子であり、トリプトファンからの NAD の合成に関わる分子である。癌における文献を検索すると、甲状腺濾胞腺腫と癌との鑑別に有効であったとの報告があるが、消化管癌を含むその他の悪性腫瘍における報告は認められない。そこで胃癌組織を材料に QPRT の発現を免疫染色で解析したところ、138 例中 47 例 (34%) の症例で陽性像を認めた。臨床病理学的遺伝子との関連を解析した結果、QPRT 陽性例は有意に深達度が深く、遠隔転移例が多く、またステージも進行していた。予後との関連を解析したが予後との関連はなかった。以上の結果から、QPRT 遺伝子は胃癌の癌幹細胞に重要な役割を担っている可能性があり、今後は胃癌の癌幹細胞における機能解析を行う。

(2) 胃癌細胞株を材料にスフェロイドを作成し、胃癌の癌幹細胞関連遺伝子の同定を行った。スフェロイドは幹細胞を含むことが知られており、幹細胞の研究にしばしば用いられる。細胞が接着した状態と比較し、スフェロイドを形成した状態で発現が低下していた遺伝子として ZWINT、FAM111B を同定した。外科的に切除された大腸癌 129 例を材料に ZWINT と FAM111B の発現を免疫染色で検討した。その結果、ZWINT、FAM111B いずれも非腫瘍部ではほとんど染色されなかったが、腫瘍部では明瞭な染色像を認めた。ZWINT は 52%、FAM111B は 45%の症例で陽性であった。ZWINT、FAM111B と臨床病理学的な因子との統計学的な関連は認めなかった。KIFC1 の発現も免疫染色で解析したところ、KIFC1 陽性例は有意に ZWINT 陽性であった。さらに蛍光二重免疫染色で解析した結果、KIFC1 陽性腫瘍細胞は ZWINT も陽性である傾向にあった。FAM111B についても同様に、KIFC1 陽性例は有意に陽性であり、蛍光二重免疫染色において KIFC1 陽性腫瘍細胞は FAM111B も陽性である傾向にあった。以上の結果から、ZWINT、FAM111B 遺伝子はいずれも癌幹細胞に重要な役割を担っている可能性が高く、遺伝子の機能解析に向けて準備を進めている。

(3) 癌幹細胞の特徴の一つに薬剤耐性が知られている。化学療法を行っても薬剤抵抗性のある癌幹細胞は生存し、再発の原因となることが想定されている。本年度は胃癌における薬剤耐性について解析を行った。Endothelial cell-specific molecule-1 (ESM-1) 遺伝子は多様な機能を有する遺伝子である。予後予測の困難である Stage II/III の外科的に切除された胃癌 253 例を材料に EMS-1 の発現をリアルタイム RT-PCR (qRT-PCR) で測定した。その結果、S-1 をベースとした術後補助化学療法を施行された症例では、高 EMS-1 症例は有意に予後不良であったのに対し、術後補助化学療法を施行されなかった症例では、EMS-1 の発現と予後との間に統計的な関連は認めなかった。Gliomaassociated oncogene 1 (GLI1) は多様な機能を有する転写因子である。様々な癌において GLI1 の異常が報告されているが、胃癌の薬剤耐性との関連については解析されていない。そこで外科的に切除された Stage II/III の胃癌で、S1 ベースの補助化学療法が施行された 142 例の胃癌を材料に GLI1 の発現を qRT-PCR で解析した。その結果、高 GLI1 症例は低 GLI1 症例と比較し有意に予後不良であった。以上から、ESM-1 および GLI1 は胃癌幹細胞の薬剤耐性に重要な役割を担っているものと考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 21件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Katsuya Narutaka, Sentani Kazuhiro, Sekino Yohei, Yamamoto Yuji, Kobayashi Go, Babasaki Takashi, Oue Naohide, Amatya Vishwa Jeet, Takeshima Yukio, Yasui Wataru	4. 巻 70
2. 論文標題 Clinicopathological significance of intelectin 1 in colorectal cancer: Intelectin 1 participates in tumor suppression and favorable progress	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 943 ~ 952
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.13027	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 HASHIMOTO ITARU, OUE NAOHIDE, KIMURA YAYOI, HIROSHIMA YUKIHIKO, HARA KENTARO, MAEZAWA YUKIO, KANO KAZUKI, FUJIKAWA HIROHITO, AOYAMA TORU, NUMATA MASAKATSU, YAMADA TAKANOBU, TAMAGAWA HIROSHI, YAMAMOTO NAOTO, OGATA TAKASHI, SHIOZAWA MANABU, et al.	4. 巻 40
2. 論文標題 Clinical Significance of Glioma-associated Oncogene 1 Expression in Patients With Locally Advanced Gastric Cancer Administered Adjuvant Chemotherapy With S-1 After Curative Surgery	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 5815 ~ 5821
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.14599	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kochi Masatoshi, Hinoi Takao, Niitsu Hiroaki, Miguchi Masashi, Saito Yasufumi, Sada Haruki, Sentani Kazuhiro, Sakamoto Naoya, Oue Naohide, Tashiro Hirotaka, Sotomaru Yusuke, Yasui Wataru, Ohdan Hideki	4. 巻 111
2. 論文標題 Oncogenic mutation in RAS RAF axis leads to increased expression of GREB1, resulting in tumor proliferation in colorectal cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3540 ~ 3549
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14558	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Han Xiangrui, Sekino Yohei, Babasaki Takashi, Goto Keisuke, Inoue Shogo, Hayashi Tetsutaro, Teishima Jun, Sakamoto Naoya, Sentani Kazuhiro, Oue Naohide, Yasui Wataru, Matsubara Akio	4. 巻 38
2. 論文標題 Microtubule-associated protein tau (MAPT) is a promising independent prognostic marker and tumor suppressive protein in clear cell renal cell carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations	6. 最初と最後の頁 605.e9 ~ 605.e17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.urolonc.2020.02.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kobayashi Go, Sentani Kazuhiro, Babasaki Takashi, Sekino Yohei, Shigematsu Yoshinori, Hayashi Tetsutaro, Oue Naohide, Teishima Jun, Matsubara Akio, Sasaki Naomi, Yasui Wataru	4. 巻 111
2. 論文標題 Claspin overexpression is associated with high grade histology and poor prognosis in renal cell carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1020 ~ 1027
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14299	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sekino Yohei, Han Xiangrui, Babasaki Takashi, Miyamoto Shunsuke, Kitano Hiroyuki, Kobayashi Go, Goto Keisuke, Inoue Shogo, Hayashi Tetsutaro, Teishima Jun, Sakamoto Naoya, Sentani Kazuhiro, Oue Naohide, Yasui Wataru, Matsubara Akio	4. 巻 98
2. 論文標題 TUBB3 Is Associated with High-Grade Histology, Poor Prognosis, p53 Expression, and Cancer Stem Cell Markers in Clear Cell Renal Cell Carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncology	6. 最初と最後の頁 689 ~ 698
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000506775	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto Yuji, Oue Naohide, Asai Ryuichi, Katsuya Narutaka, Uraoka Naohiro, Sakamoto Naoya, Sentani Kazuhiro, Tanabe Kazuaki, Ohdan Hideki, Yasui Wataru	4. 巻 87
2. 論文標題 SPC18 Expression Is an Independent Prognostic Indicator of Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pathobiology	6. 最初と最後の頁 254 ~ 261
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000506956	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishiguchi Yukiko, Oue Naohide, Fujiwara-Tani Rina, Sasaki Takamitsu, Ohmori Hitoshi, Kishi Shingo, Mori Shiori, Mori Takuya, Ikeda Naoya, Matsumoto Sohei, Wakatsuki Kohei, Luo Yi, Yasui Wataru, Sho Masayuki, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 21
2. 論文標題 Role of Metastasis-Related Genes in Cisplatin Chemoresistance in Gastric Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 254 ~ 254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21010254	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 HASHIMOTO ITARU, SAKAMAKI KENTARO, OUE NAOHIDE, KIMURA YAYOI, HIROSHIMA YUKIHIKO, HARA KENTARO, MAEZAWA YUKIO, KANO KAZUKI, AOYAMA TORU, YAMADA TAKANOBU, YAMAMOTO NAOTO, OGATA TAKASHI, ITO HIROYUKI, SHIOZAWA MANABU, MORINAGA SOICHIRO, RINO YASUSHI, YASUI WATARU, MASUDA MUNETAKA, MIYAGI YOHEI, OSHIMA TAKASHI	4. 巻 39
2. 論文標題 Clinical Significance of PRKI Gene Expression in Cancerous Tissue in Patients With Gastric Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 5715 ~ 5720
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.13771	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sekino Yohei, Sakamoto Naoya, Sentani Kazuhiro, Oue Naohide, Teishima Jun, Matsubara Akio, Yasui Wataru	4. 巻 97
2. 論文標題 miR-130b Promotes Sunitinib Resistance through Regulation of PTEN in Renal Cell Carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncology	6. 最初と最後の頁 164 ~ 172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000500605	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 TANIYAMA DAIKI, TANIYAMA KIYOMI, KURAOKA KAZUYA, YAMAMOTO HIDEKI, ZAITSU JUNICHI, SAITO AKIHISA, SAKAMOTO NAOYA, SENTANI KAZUHIRO, OUE NAOHIDE, YASUI WATARU	4. 巻 39
2. 論文標題 CD204-Positive Tumor-associated Macrophages Relate to Malignant Transformation of Colorectal Adenoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 2767 ~ 2775
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.13403	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Oue N, Naito Y, Hayashi T, Takigahira M, Kawano-Nagatsuma A, Sentani K, Sakamoto N, Oo H Z, Uraoka N, Yanagihara K, Ochiai A, Sasaki H, Yasui W	4. 巻 38
2. 論文標題 Correction: Signal peptidase complex 18, encoded by SEC11A, contributes to progression via TGF-secretion in gastric cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 5748 ~ 5748
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-019-0837-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shigematsu Yoshinori, Oue Naohide, Sekino Yohei, Sakamoto Naoya, Sentani Kazuhiro, Uraoka Naohiro, Hayashi Tetsutaro, Teishima Jun, Matsubara Akio, Yasui Wataru	4. 巻 86
2. 論文標題 SEC11A Expression Is Associated with Basal-Like Bladder Cancer and Predicts Patient Survival	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pathobiology	6. 最初と最後の頁 208 ~ 216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000497206	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Oue N, Sentani K, Sakamoto N, Uraoka N, Yasui W.	4. 巻 95
2. 論文標題 Molecular carcinogenesis of gastric cancer: Lauren classification, mucin phenotype expression, and cancer stem cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 668 ~ 672
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sekino Yohei, Oue Naohide, Koike Yuki, Shigematsu Yoshinori, Sakamoto Naoya, Sentani Kazuhiro, Teishima Jun, Shiota Masaki, Matsubara Akio, Yasui Wataru	4. 巻 8
2. 論文標題 KIFC1 Inhibitor CW069 Induces Apoptosis and Reverses Resistance to Docetaxel in Prostate Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 225 ~ 225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm8020225	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hattori Yui, Sentani Kazuhiro, Shinmei Shunsuke, Oo Htoo Zarni, Hattori Takuya, Imai Takeharu, Sekino Yohei, Sakamoto Naoya, Oue Naohide, Niitsu Hiroaki, Hinoi Takao, Ohdan Hideki, Yasui Wataru	4. 巻 74
2. 論文標題 Clinicopathological significance of RCAN2 production in gastric carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Histopathology	6. 最初と最後の頁 430 ~ 442
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/his.13764	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kobayashi Go, Sentani Kazuhiro, Hattori Takuya, Yamamoto Yuji, Imai Takeharu, Sakamoto Naoya, Kuraoka Kazuya, Oue Naohide, Sasaki Naomi, Taniyama Kiyomi, Yasui Wataru	4. 巻 84
2. 論文標題 Clinicopathological significance of claspin overexpression and its association with spheroid formation in gastric cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Human Pathology	6. 最初と最後の頁 8~17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.humpath.2018.09.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Abe Tomoyuki, Tanaka Yuka, Piao Jinlian, Tanimine Naoki, Oue Naohide, Hinoi Takao, Garcia Noel Verjan, Miyasaka Masayuki, Matozaki Takashi, Yasui Wataru, Ohdan Hideki	4. 巻 2
2. 論文標題 Signal regulatory protein alpha blockade potentiates tumoricidal effects of macrophages on gastroenterological neoplastic cells in syngeneic immunocompetent mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annals of Gastroenterological Surgery	6. 最初と最後の頁 451~462
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ags3.12205	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sekino Yohei, Sakamoto Naoya, Goto Keisuke, Honma Ririno, Shigematsu Yoshinori, Quoc Thang Pham, Sentani Kazuhiro, Oue Naohide, Teishima Jun, Kawakami Fumi, Karam Jose A, Sircar Kanishka, Matsubara Akio, Yasui Wataru	4. 巻 18
2. 論文標題 Uc.416+A promotes epithelial-to-mesenchymal transition through miR-153 in renal cell carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 952
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-018-4863-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Pham Quoc Thang, Oue Naohide, Sekino Yohei, Yamamoto Yuji, Shigematsu Yoshinori, Sakamoto Naoya, Sentani Kazuhiro, Uraoka Naohiro, Yasui Wataru	4. 巻 95
2. 論文標題 TD02 Overexpression Is Associated with Cancer Stem Cells and Poor Prognosis in Esophageal Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncology	6. 最初と最後の頁 297~308
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000490725	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yuge Ryo, Kitadai Yasuhiko, Takigawa Hidehiko, Naito Toshikatsu, Oue Naohide, Yasui Wataru, Tanaka Shinji, Chayama Kazuaki	4. 巻 11
2. 論文標題 Silencing of Discoidin Domain Receptor-1 (DDR1) Concurrently Inhibits Multiple Steps of Metastasis Cascade in Gastric Cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Translational Oncology	6. 最初と最後の頁 575 ~ 584
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tranon.2018.02.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 大上直秀、山本悠司、浅井竜一、赤羽慎太郎、坂本直也、仙谷和弘、安井 弥
2. 発表標題 胃癌の進展におけるDSG1遺伝子の発現と意義
3. 学会等名 第28回日本がん転移学会学術集会・総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大上直秀、山本悠司、浅井竜一、藤木佑斗、坂本直也、仙谷和弘、安井 弥
2. 発表標題 食道扁平上皮癌におけるprotocadherin B9の発現機能解析
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大上直秀、藤木佑斗、浅井竜一、浦岡直礼、坂本直也、仙谷和弘、安井 弥
2. 発表標題 食道扁平上皮癌におけるProtocadherin B9の発現と腫瘍の進行との関連
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大上直秀、坂本直也、本間りりの、仙谷和弘、安井 弥
2. 発表標題 Precision medicineを目指したオルガノイドモデルによる胃がんの薬剤効果判定
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大上直秀、山本悠司、今井健晴、國安弘基、仙谷和弘、坂本直也、大段秀樹、吉田和弘、安井 弥
2. 発表標題 トランスクリプトームによる胃がんの発生・進展の理解
3. 学会等名 第29回日本消化器癌発生学会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

広島大学大学院医系科学研究科分子病理学 https://home.hiroshima-u.ac.jp/byori1/index.html
--

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------