

令和 4 年 5 月 31 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03498

研究課題名(和文)炎症性・線維性微小環境による大腸がん転移促進機構の解明

研究課題名(英文) Inflammatory and fibrotic microenvironment in promotion of liver metastasis of colon cancer

研究代表者

大島 浩子(Oshima, Hiroko)

金沢大学・がん進展制御研究所・准教授

研究者番号：80362515

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：炎症反応や線維性微小環境の形成は、発がんに必要な役割を果たすことが示されているが、転移などの悪性化過程における役割は未だ不明な点が多い。本研究では、マウス腸管腫瘍由来オルガノイドの移植モデルを用いて、大腸がん肝転移機構の解析を行なった。その結果、転移性がん細胞が肝臓に到達すると、肝星細胞の活性化により線維性微小環境が形成され、がん細胞の生存と増殖を促進することが明らかとなった。さらに、宿主側のTGF- $\beta$ シグナルや自然免疫、炎症反応が、線維性微小環境形成と肝転移巣形成に重要な役割を果たすことが、個体レベルの解析により明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

発がん過程における炎症性微小環境の役割について研究が進み、発がん予防戦略に重要な知見を与えている。一方で、転移などの悪性化進展過程における微小環境については、未だ不明な点が多い。本研究では、腸管腫瘍の肝転移過程における線維性微小環境の役割に着目し、ヒト大腸がん細胞の遺伝子変異を再現したマウスオルガノイドの移植モデルを用いて、線維性微小環境の形成機構とその重要性について明らかにした。以上の研究成果は、転移巣形成機構の理解を広げ、将来的な転移がんに対する治療戦略にも貢献が期待される。

研究成果の概要(英文)：In this project, we have studied the role of inflammatory and fibrotic microenvironment in the liver metastasis of intestinal tumor cells. For this purpose, we have established mouse intestinal tumor-derived organoids carrying major driver mutations of colon cancer, and generated liver metastasis models by transplantation of these organoids to the spleen. We found that fibrotic microenvironment was generated surrounding the disseminated tumor cells by activation of hepatic stellate cells, which support survival and proliferation of the disseminated tumor cells, leading to development of metastatic foci. Moreover, we found that host TGF- $\beta$  signaling is required for generation of fibrotic niche and development of metastatic foci in the liver. Moreover, host innate immune response and inflammatory pathway also contributed to the metastatic foci formation. These results expand our knowledge about the role of microenvironment in colon cancer metastasis.

研究分野：腫瘍生物学

キーワード：大腸がん 転移 微小環境 線維化 オルガノイド

## 1. 研究開始当初の背景

非ステロイド抗炎症薬 (NSAIDs) の長期服用者は、大腸がんによる死亡リスクが有意に低く、NSAIDs の標的分子である COX-2 に依存した炎症反応が、発がん促進に作用すると考えられた。研究代表者らはこれまでに、大腸がん、胃がんマウスモデルを作製し、それをを用いた解析により、COX-2 の下流で生合成される PGE<sub>2</sub> によるシグナル経路 (COX-2/PGE<sub>2</sub> 経路) が消化管腫瘍組織に炎症性微小環境を形成し、発がん重要な役割を果たすことを明らかにした (Oshima et al, *Cell*, 1996; Oshima et al, *Gastroenterology*, 2006)。さらに、胃がんマウスモデルの解析により、COX-2/PGE<sub>2</sub> 経路と、Toll 様受容体 (TLR) /MyD88 を介した自然免疫との相互作用が、炎症性微小環境形成と胃粘膜腫瘍形成の双方に必要であることを明らかにした (Maeda et al, *Cancer Prev Res*, 2016)。以上の知見は、COX-2/PGE<sub>2</sub> および TLR/MyD88 経路の遮断が消化管腫瘍の発生を予防できる可能性を示している。

一方で、転移をとまなう大腸がん患者の 5 年生存率は 15%前後と低く、転移がんに対する薬剤開発のために、転移機構の解明は重要である。悪性がん組織でも、マクロファージ浸潤やリンパ球浸潤などの炎症性微小環境の形成が病理学的に確認されるが、その役割については未だ不明な点が多い。最近、大腸がんの CMS 分類 (consensus molecular subtype 分類) では、CMS4 に分類される大腸がんが、線維性微小環境形成による間質増生を特徴とし、転移再発率が高く、予後が悪いことが報告された (Dienstmann et al, *Nat Rev Cancer*, 2017)。しかし、転移巣形成における線維性微小環境の役割についても、十分な解析がなされていない。

研究代表者らのグループでは、これまでに大腸がん発生に関与する 4 種類のドライバー遺伝子、*Apc*、*Kras*、*Tgfr2*、*Trp53* の全てに、ヒトの大腸がん検出されるのと同様の変異を導入したマウスモデルを作製して、発生した腸管腫瘍からオルガノイドを樹立し (以下、AKTP 細胞)、オルガノイドの脾臓移植による肝転移巣形成モデルを作製した (Sakai et al, *Cancer Res*, 2018)。このモデルでは、ヒト大腸がん転移巣と同様に、線維芽細胞の増殖による間質増生が認められ、大腸がん転移巣の微小環境研究に適したモデルである。

## 2. 研究の目的

以上の学術的背景を基盤とし、本研究は「大腸がん転移巣における宿主反応による線維性微小環境形成機構およびその役割の解明」を目的として推進した。この目的達成のため、研究代表者らが開発したオルガノイド移植による肝転移モデルマウスを使って以下の実験を実施し、肝星細胞の活性化による線維性微小環境形成機構、および転移巣形成機構について解析した。

- (1) 肝転移巣における線維性微小環境形成の組織学的解析:  
転移性および非転移性細胞を脾臓移植し、肝臓における腫瘍細胞が誘導する線維性微小環境の形成過程について、経時的な組織解析を行った。
- (2) 腫瘍細胞と肝星細胞の相互作用の解析:  
*Trp53*<sup>-/-</sup>マウス肝臓から肝星細胞を採取し、AKTP 細胞との共培養実験等により、腫瘍細胞と肝星細胞の相互活性化機構について解析した。
- (3) 線維性微小環境および肝転移巣形成における TGF-β の役割の解析:  
TGF-βII 型受容体遺伝子 *Tgfr2* 欠損マウスに AKTP 細胞を移植し、線維性微小環境や肝転移巣形成過程について、組織解析を行った。
- (4) 線維性微小環境および肝転移巣形成における自然免疫および炎症反応の役割の解析:  
TLR2/4 遺伝子欠損マウス、PGE<sub>2</sub> 受容体 EP4 遺伝子欠損マウス、さらに炎症反応で重要な転写因子、*Stat3* および *NF-κB* 遺伝子欠損マウスの脾臓に AKTP 細胞を移植し、線維性微小環境や肝転移巣形成における、宿主自然免疫や炎症反応の役割を解析した。

## 3. 研究の方法

上記 (1) ~ (4) の項目について、以下のように実験を実施した。

- (1) 肝転移巣における線維性微小環境形成の組織学的解析:  
*Apc*<sup>Δ716</sup>、*Kras*<sup>G12D</sup>、*Tgfr2*<sup>-/-</sup>、*Trp53*<sup>R270H</sup> の 4 種類のドライバー遺伝子変異を導入したマウスの腸管腫瘍から樹立したオルガノイド (AKTP) 細胞は、脾臓移植すると肝転移巣を形成する。AKTP オルガノイド細胞を脾臓移植後 1 日、3 日、7 日、14 日で肝臓組織を採取、固定し、病理組織標本 (H&E) の観察、および α-SMA 抗体、Ki-67 抗体を用いた免疫染色を行い、線維性微小環境の形成、肝星細胞の活性化、および腫瘍細胞と間質細胞の増殖について解析した。対象として、*Apc*<sup>Δ716</sup>、*Trp53*<sup>R270H</sup> の 2 種類の遺伝子変異を導入した非転移性腸管腫瘍の AP 細胞を脾臓移植し、同様の観察を行った。

(2) 腫瘍細胞と肝星細胞の相互作用の解析:

*Trp53*<sup>-/-</sup>マウスから肝星細胞 (hepatic stellate cell, HSC) を採取し、継代培養により不死化した HSC 細胞株を樹立する。HSC 細胞の培地に、AKTP 細胞および非転移性オルガノイドの AK 細胞、AP 細胞の培養上清 (conditioned medium, CM) を添加し、HSC 細胞の増殖率および活性化を、それぞれ *Ki67* と *Tgfbr1* 遺伝子発現により解析した。さらに、HSC 細胞と AP 細胞を共培養してキメラ状のスフェロイドを形成した状態で、AKTP 細胞の CM で刺激し、AP 細胞の増殖率を *Ki67* 抗体を用いた免疫細胞染色で解析した。この解析は、悪性腫瘍細胞 (AKTP) と HSC 細胞の相互活性化機構を明らかにすることを目的に実施した。

(3) 線維性微小環境および肝転移巣形成における TGF- $\beta$  の役割の解析:

*Rosa26-CreER Tgfbr2*<sup>fllox/fllox</sup> マウスはタモキシフェン (Tam) 投与により、TGF- $\beta$  II 型受容体を全身組織の細胞で欠損し、TGF- $\beta$  シグナルが遮断される。このマウス脾臓に AKTP 細胞を移植し、移植後 1 週間で Tam 投与した。Tam 投与後 3 週間で病理解剖し、線維性微小環境形成、および肝転移巣形成について病理組織学的解析、および  $\alpha$ -SMA 抗体、*Ki-67* 抗体を用いた免疫染色により解析した。

(4) 線維性微小環境および肝転移巣形成における自然免疫および炎症反応の役割の解析:

TLR2/4 遺伝子欠損マウス、PGE<sub>2</sub> 受容体 EP4 遺伝子欠損マウス、および *Stat3*、*NF- $\kappa$ B* 遺伝子欠損マウスの脾臓に、それぞれ AKTP 細胞を移植し、移植後 4 週間で病理解剖し、肝転移巣形成について病理組織学的に解析した。

4. 研究成果

(1) 肝転移巣における線維性微小環境形成の組織学的解析:

AKTP 細胞を脾臓に移植して 1 日後、肝臓類洞内に到達した腫瘍細胞塊が観察された。また、移植後 3 日目には、腫瘍細胞周囲の血管壁側から線維芽細胞様の細胞増殖が認められ、移植後 14 日目には腫瘍細胞周囲に線維性微小環境の形成が認められた (図 1 上)。また、*Ki67* 抗体を用いた免疫染色により、腫瘍細胞および間質の線維芽細胞、双方の増殖が認められた。さらに、免疫染色の結果、増殖した間質細胞は  $\alpha$ -SMA 陽性であり、血管壁側から増殖することから、血管内皮を裏打ちする HSC が活性化して増殖したと考えられた。

一方で、非転移性の AP 細胞を脾臓移植した際、AKTP 細胞と同様に肝臓類洞内に到達した腫瘍細胞塊が観察されたが、線維性微小環境の形成は認められず、腫瘍細胞の増殖は認められなかった (図 1 下)。以上の結果から、転移性を獲得した悪性腫瘍細胞が、肝星細胞を活性化させて線維性微小環境を形成し、腫瘍細胞の生存や増殖に関与すると考えられた。

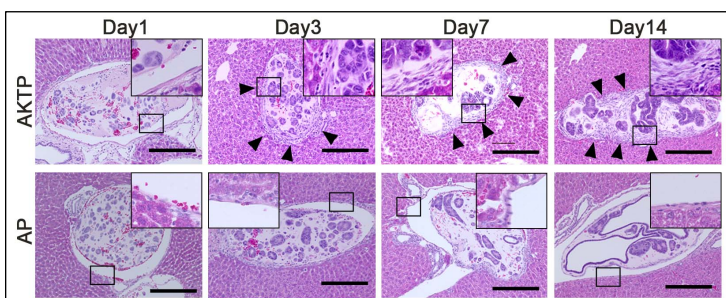


図 1. AKTP 細胞 (上) および AP 細胞 (下) の肝臓類洞到達後の経時的な組織学的変化。AKTP 細胞周囲には線維性微小環境が形成される。

(2) 腫瘍細胞と肝星細胞の相互作用の解析:

*Trp53*<sup>-/-</sup>マウスから樹立した不死化 HSC 細胞を、AKTP 細胞および AK、AP 細胞からそれぞれ調製した CM を添加した培地で培養した結果、AKTP 細胞 CM は、HSC 細胞の形態を紡錘型に変化させ (図 2 a)、TGF- $\beta$ 1 遺伝子 (*Tgfbr1*) および *Ki67* 遺伝子 (*Mki67*) の発現を亢進させた (図 2 b)。一方で、AK、AP 細胞 CM ではそのような変化は認められず、悪性腫瘍細胞が産生する因子が HSC を活性化すると考えられた。

また、非転移性 AP 細胞を AKTP 細胞 CM で刺激しても、あるいは HSC と共培養しても細胞増殖率は変化しなかった (図 3)。しかし、AP 細胞と HSC を共培養してキメラ状のスフェロイドを形成させ、さら

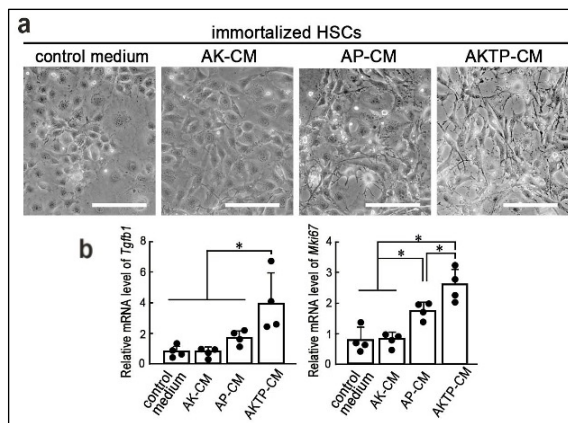


図 2. HSC と腫瘍細胞の相互作用。(a) 各遺伝子型の腫瘍細胞 CM で刺激した HSC の形態変化。(b) 腫瘍細胞 CM で刺激した HSC の遺伝子発現変化。

に AKTP 細胞 CM で刺激すると、AP 細胞の増殖率 (Ki67 取り込み率) が有意に上昇した (図 3)。この結果は、AKTP 産生因子により活性化した HSC が、非転移性 AP 細胞の細胞増殖を亢進させたことを示しており、悪性がん細胞による HSC の活性化と、活性化 HSC による腫瘍細胞の増殖亢進という相互活性化機構が想定された。

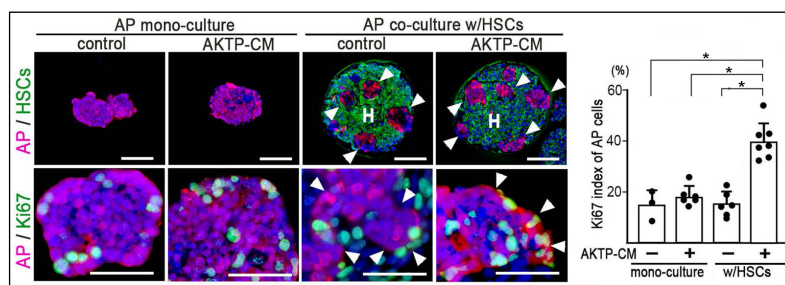


図 3. AP 細胞の単独培養 (写真左) および HSC との共培養スフェロイド (写真右) を AKTP 細胞 CM で刺激した際の細胞増殖率 (Ki67 染色; 写真下)。Ki67 取り込み率をグラフに示す (右)。

(3) 線維性微小環境および肝転移巣形成における TGF- $\beta$  の役割の解析:

*Rosa26-CreER Tgfr2<sup>lox/lox</sup>* マウスの脾臓に AKTP 細胞を移植し、移植後 1 週目に Tam 投与したマウスでは、肝転移巣形成が顕著に抑制された (図 4)。組織学的解析の結果、Tam 非投与対象マウスでは  $\alpha$ -SMA 陽性の線維芽細胞による線維性微小環境形成と、AKTP 細胞の増殖が確認されたが、Tam 投与マウスでは、残存する腫瘍細胞周囲には  $\alpha$ -SMA 陽性細胞は認められず、Ki67 染色で観察される腫瘍細胞の増殖も顕著に低下した。したがって、TGF- $\beta$  シグナルにより活性化した HSC が形成する線維性微小環境が、肝転移巣形成に重要な役割を果たすと考えられた。

(4) 線維性微小環境および肝転移巣形成における自然免疫および炎症反応の役割の解析:

TLR2/4、EP4、NF- $\kappa$ B、Stat3 各遺伝子欠損マウスの脾臓に AKTP 細胞を移植し、移植後 4 週間肝臓病変を病理解析した結果、TLR2/4 および EP4 遺伝子欠損マウスで、有意に肝転移巣形成が抑制された (図 4)。一方で、NF- $\kappa$ B と Stat3 遺伝子欠損マウスでは、肝転移巣形成効率が減少する傾向が観察されたが、有意差は見られなかった。

以上の本研究成果により、転移性を獲得した悪性腫瘍細胞は肝臓に到達すると、近傍の肝星細胞 (HSC) を活性化させて線維性微小環境を形成し、それにより腫瘍細胞の生存と増殖が促進されると考えられた。また、HSC の活性化には宿主側の TGF- $\beta$  シグナルが重要な役割を果たすことが明らかとなった。さらに、宿主側の TLR2/4 を介した自然免疫反応や、EP4 を介した PGE<sub>2</sub> シグナルも、転移巣形成に関与することが示され、大腸がんの肝転移機構の理解に貢献する知見が得られた。今後、線維性微小環境による腫瘍細胞の生存と増殖の促進機構の解明が重要な課題となる。

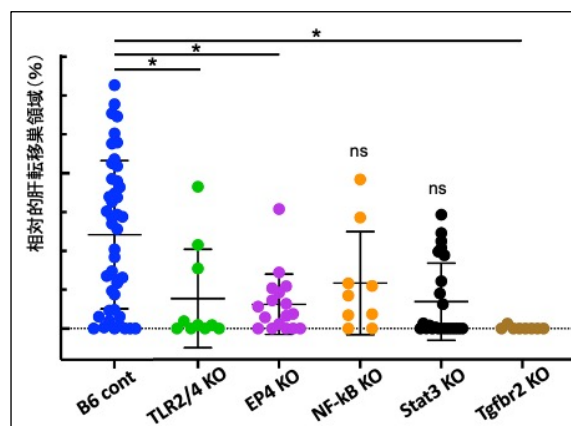


図 4. 自然免疫、炎症反応関連因子および *Tgfr2* 遺伝子欠損マウス脾臓に AKTP 細胞を移植し、形成された肝転移巣 (相対領域)。1 ドット=1 匹。

以上、線維性微小環境による腫瘍細胞の生存と増殖の促進機構の解明が重要な課題となる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 7件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Yamamoto Daisuke, Oshima Hiroko, Wang Dong, Takeda Haruna, Kita Kenji, Lei Xuelian, Nakayama Mizuho, Murakami Kazuhiro, Ohama Takashi, Takemura Hirofumi, Toyota Mutsumi, Suzuki Hiromu, Inaki Noriyuki, Oshima Masanobu	4. 巻 257
2. 論文標題 Characterization of RNF43 frameshift mutations that drive Wnt ligand and R spondin dependent colon cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 39 ~ 52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/path.5868	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Wang Dong, Sun Linhao, Okuda Satoru, Yamamoto Daisuke, Nakayama Mizuho, Oshima Hiroko, Saito Hideyuki, Kouyama Yuta, Mimori Koshi, Ando Toshio, Watanabe Shinji, Oshima Masanobu	4. 巻 280
2. 論文標題 Nano-scale physical properties characteristic to metastatic intestinal cancer cells identified by high-speed scanning ion conductance microscope	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomaterials	6. 最初と最後の頁 121256 ~ 121256
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biomaterials.2021.121256	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Tsuji Toshikatsu, Maeda Yusuke, Kita Kenji, Murakami Kazuhiro, Saya Hideyuki, Takemura Hirofumi, Inaki Noriyuki, Oshima Masanobu, Oshima Hiroko	4. 巻 40
2. 論文標題 FOXO3 is a latent tumor suppressor for FOXO3-positive and cytoplasmic-type gastric cancer cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 3072 ~ 3086
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-021-01757-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kok Sau Yee, Oshima Hiroko, Takahashi Kei, Nakayama Mizuho, Murakami Kazuhiro, Ueda Hiroki R., Miyazono Kohei, Oshima Masanobu	4. 巻 12
2. 論文標題 Malignant subclone drives metastasis of genetically and phenotypically heterogenous cell clusters through fibrotic niche generation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 863
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-21160-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Dawson Ruby E, Deswaerte Virginie, West Alison C, Tang Ke, West Alice J, Balic Jesse J, Gearing Linden J, Saad Mohamed I, Yu Liang, Wu Yonghui, Bhathal Prithi S, Kumar Beena, Chakrabarti Jayati T, Zavros Yana, Oshima Hiroko, Klinman Dennis M, Oshima Masanobu, Tan Patrick, Jenkins Brendan J	4. 巻 online ahead of print
2. 論文標題 STAT3-mediated upregulation of the AIM2 DNA sensor links innate immunity with cell migration to promote epithelial tumorigenesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gut	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/gutjnl-2020-323916	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 該当する

1. 著者名 Hangai Sho, Kawamura Takeshi, Kimura Yoshitaka, Chang Ching-Yun, Hibino Sana, Yamamoto Daisuke, Nakai Yousuke, Tateishi Ryosuke, Oshima Masanobu, Oshima Hiroko, Kodama Tatsuhiko, Moriya Kyoji, Koike Kazuhiko, Yanai Hideyuki, Taniguchi Tadatsugu	4. 巻 22
2. 論文標題 Orchestration of myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment by ubiquitous cellular protein TCTP released by tumor cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Immunology	6. 最初と最後の頁 947 ~ 957
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41590-021-00967-5	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 Nakayama Mizuho, Hong Chang Pyo, Oshima Hiroko, Sakai Eri, Kim Seong-Jin, Oshima Masanobu	4. 巻 11
2. 論文標題 Loss of wild-type p53 promotes mutant p53-driven metastasis through acquisition of survival and tumor-initiating properties	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-16245-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Lim Kee Siang, Yong Zachary Wei Ern, Wang Huajing, Tan Tuan Zea, Huang Ruby Yun-Ju, Yamamoto Daisuke, Inaki Noriyuki, Hazawa Masaharu, Wong Richard W., Oshima Hiroko, Oshima Masanobu, Ito Yoshiaki, Voon Dominic Chih-Cheng	4. 巻 295
2. 論文標題 Inflammatory and mitogenic signals drive interleukin 23 subunit alpha (IL23A) secretion independent of IL12B in intestinal epithelial cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 6387 ~ 6400
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA120.012943	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 該当する

1. 著者名 Fujiwara Nobuyuki, Shibutani Shusaku, Sakai Yusuke, Watanabe Toshio, Kitabayashi Issay, Oshima Hiroko, Oshima Masanobu, Hoshida Hisashi, Akada Rinji, Usui Tatsuya, Ohama Takashi, Sato Koichi	4. 巻 111
2. 論文標題 Autophagy regulates levels of tumor suppressor enzyme protein phosphatase 6	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4371 ~ 4380
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14662	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 Tae-Su, Voon Dominic Chih-Cheng, Oshima Hiroko, Nakayama Mizuho, Echizen Kanae, Sakai Eri, Yong Zachary Wei Ern, Murakami Kazuhiro, Yu Liang, Minamoto Toshinari, Ock Chan-Young, Jenkins Brendan J., Kim Seong-Jin, Yang Han-Kwang, Oshima Masanobu	4. 巻 156
2. 論文標題 Interleukin 1 Up-regulates MicroRNA 135b to Promote Inflammation-Associated Gastric Carcinogenesis in Mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 1140 ~ 1155.e4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.gastro.2018.11.059	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Echizen Kanae, Horiuchi Keigo, Aoki Yayoi, Yamada Yoichi, Minamoto Toshinari, Oshima Hiroko, Oshima Masanobu	4. 巻 38
2. 論文標題 NF- B-induced NOX1 activation promotes gastric tumorigenesis through the expansion of SOX2-positive epithelial cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 4250 ~ 4263
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-019-0702-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Jangphattananont Nawaphat, Sato Hiroki, Imamura Ryu, Sakai Katsuya, Terakado Yumi, Murakami Kazuhiro, Barker Nick, Oshima Hiroko, Oshima Masanobu, Takagi Junichi, Kato Yukinari, Yano Seiji, Matsumoto Kunio	4. 巻 20
2. 論文標題 Distinct Localization of Mature HGF from its Precursor Form in Developing and Repairing the Stomach	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2955 ~ 2955
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20122955	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 該当する

1. 著者名 Buzzelli Jon N., O' Connor Louise, Scurr Michelle, Chung Nien Chin Sharleen, Catubig Angelique, Ng Garrett Z., Oshima Masanobu, Oshima Hiroko, Giraud Andrew S., Sutton Philip, Judd Louise M., Menheniott Trevelyan R.	4. 巻 316
2. 論文標題 Overexpression of IL-11 promotes premalignant gastric epithelial hyperplasia in isolation from germline gp130-JAK-STAT driver mutations	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology	6. 最初と最後の頁 G251 ~ G262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpgi.00304.2018	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 該当する

1. 著者名 Takeda Haruna, Kataoka Shiho, Nakayama Mizuho, Ali Mohamed A. E., Oshima Hiroko, Yamamoto Daisuke, Park Jun-Won, Takegami Yujiro, An Tadaichi, Jenkins Nancy A., Copeland Neal G., Oshima Masanobu	4. 巻 116
2. 論文標題 CRISPR-Cas9 mediated gene knockout in intestinal tumor organoids provides functional validation for colorectal cancer driver genes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 15635 ~ 15644
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1904714116	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 該当する

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 大島浩子
2. 発表標題 消化器癌のポリクローナル転移機構
3. 学会等名 北信がんプロFD講演会・金沢女性研究者フォーラム (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Oshima H, Nakayama M, Takahashi K, Miyazono K, Oshima M.
2. 発表標題 The fibrotic microenvironment that promotes polyclonal metastasis of intestinal tumors.
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 Oshima H
2. 発表標題 FOX03, A latent tumor suppressor of gastric cancer.
3. 学会等名 The 10th FUSCC-KUCRI Joint Symposium on Tumor Biology (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Oshima H, Kok SY, Takahashi K, Nakayama M, Miyazono K, Oshima M.
2. 発表標題 Polyclonal metastasis of colon cancer subclones through fibrotic niche generation.
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Oshima H, Maeda Y, Tsuji T, Oshima M.
2. 発表標題 Regulation of Foxo3a localization in gastric cancer cells.
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 Kok SY, Oshima H, Sakai E, Nakayama M, Oshima M.
2. 発表標題 Mechanism for intestinal tumor metastasis by polyclonal origins.
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Oshima M, Ju X, Echizen K, Han TS, Oshima M.	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Academic Press	5. 総ページ数 17
3. 書名 Research and clinical applications of targeting gastric neoplasms	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------	---------