

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 3 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2010～2013

課題番号：22390262

研究課題名(和文) スキルス胃癌の病態と治療抵抗性の克服 - 癌幹細胞を標的として -

研究課題名(英文) Molecular mechanisms responsible for the development of scirrhous gastric cancer: an analysis of cancer stem cells.

研究代表者

平川 弘聖 (Hirakawa, Kosei)

大阪市立大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：40188652

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,000,000円、(間接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：スキルス胃癌は、高頻度に腹膜転移をきたす。癌幹細胞は、転移と関連している。本研究は、スキルス胃癌の病態を癌幹細胞の観点から解明し新規治療法を開発することを目的とした。スキルス胃癌幹細胞の転移能の解析、抗癌剤耐性能の解析、およびスキルス胃癌幹細胞とニッチ線維芽細胞との相互作用を解析した。その結果、スキルス胃癌には癌幹細胞が存在し、腹膜播種形成に重要で、CD44、integrinの関与が示唆された。胃癌幹細胞はUGT1A1が亢進することで抗癌剤耐性に関与していた。c-Met阻害剤は胃癌治療に有効であることが示唆された。さらに、ニッチ線維芽細胞はTGF β によってスキルス胃癌の幹細胞性を維持していた。

研究成果の概要(英文)：Scirrhous gastric cancer frequently develops into peritoneal metastasis, resulting in a poor prognosis. Cancer stem cells (CSCs) are considered to be responsible for cancer metastasis. The side population (SP), as evaluated by a flowcytometric analysis has been known as CSCs rich population. The aim of this study is to clarify the characterization of the SP cells in peritoneal metastasis of gastric carcinoma and to determine an effective signal inhibitor with effects on the proliferation of CSC. We used three gastric cancer cell lines and three SP-enriched CSC cell lines. CSCs-like SP cells expressing integrin, and CD44 may play an important role for peritoneal metastasis in gastric carcinoma. CSCs have chemo-resistance to irinotecan. c-Met inhibitor may be a promising target molecule for irinotecan-based chemotherapy of gastric cancer. CAFs might regulate the stemness of CSCs in scirrhous gastric cancer by TGF-beta signaling.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード：スキルス胃癌 癌幹細胞 胃癌由来線維芽細胞 TGF integrin 腹膜転移

1. 研究開始当初の背景

スキルス胃癌は急速広範に増殖浸潤し、診断時にはすでに進行癌でかつ高頻度に腹膜転移やリンパ節転移を伴うことが多く、また抗癌剤の有効性も低いため、他型の胃癌に比し極めて予後不良である。スキルス胃癌の病態解明と有効な治療法の開発は、胃癌診療の中でも重要な課題である。最近、癌組織が幹細胞能力と癌形成能力を併せもつ少数の幹細胞様癌細胞（癌幹細胞）により形成・維持されていることが明らかにされ、癌幹細胞の性状解析や新規治療法の開発が重要視されている。幹細胞は正常組織における分化階層の頂点に位置する細胞として知られているが、癌組織にもまた階層性が存在し、その頂点に位置する癌幹細胞が通常の癌細胞を供給しながら癌組織を構成していることが指摘されている。この癌幹細胞は、癌細胞供給の中心的役割を担うのみならず、抗癌剤や放射線に対する抵抗性、癌の再発・転移にも重要な役割を果たすと考えられる。すなわち抗癌剤や放射線療法によって、通常の癌細胞は消退するが癌幹細胞は残存し、これが再発や転移などの難治性の原因となると考えられる。スキルス胃癌は難治性で高頻度に転移することから、この癌幹細胞がその病態に深く関与していることが推察されるが、スキルス胃癌幹細胞の報告は認められない。今回、胃癌のなかでも特にスキルス胃癌を中心に、癌幹細胞様 Side Population (SP) 細胞の同定とその特性の解析を行い、スキルス胃癌幹細胞の病態解明と有効な治療法を開発する。

2. 研究の目的

スキルス胃癌は、高頻度に腹膜転移をきたすため予後不良であり、その病態解明が重要課題となっている。スキルス胃癌は腹膜播種性の転移再発が高頻度で、極めて難治性の癌である。最近、自己複製能と多分化能を合わせ持つ癌幹細胞の存在が報告されている。悪性腫瘍において癌幹細胞は、転移・再発と関連していることで注目されている。そこで本研究では、スキルス胃癌の病態を癌幹細胞の観点から解明し新規治療法を開発することを目的とした。この癌幹細胞は FACS にて同定される Side Population (SP) 細胞分画に多く存在するとされている。また、がん幹細胞は転移・抗癌剤耐性などの癌難治性に関与すると考えられており、新規癌治療法開発にはがん幹細胞の特性解明が重要である。また、癌幹細胞の周囲微小環境にはニッチ細胞が存在し、癌幹細胞性の維持や転移・再発に関係すると考えられている。そこで、スキルス胃癌微小環境における癌幹細胞とニッチ線維芽細胞と

の相互作用を検討した。さらにスキルス胃癌幹細胞の転移能や抗癌剤耐性能について検討した。

3. 研究の方法

(1) スキルス胃癌幹細胞の転移能の解析：スキルス胃癌の癌幹細胞様 Side Population (SP) 細胞の分離・同定・特性解析を行った。癌幹細胞は Hoechst33342 染色によるフローサイトメトリー (FACS) で同定される SP 細胞分画に多く含まれるとされている。親株スキルス胃癌細胞株 OCUM-2M を用い、SP 細胞含有率を FACS にて解析し、OCUM-2M の SP 細胞を FACS でソーティングの後、癌幹細胞様 SP 細胞 OCUM-2M/SP を収集した。これら 2 種類の細胞を用い腹膜成分に対する接着能を adhesion assay にて比較した。また 2 種類の細胞をマウス腹腔内投与し腹膜転移能を比較した。それぞれの細胞より RNA を抽出し RTPCR にて接着分子 CD44H、integrin の発現を比較検討した。

(2) 抗癌剤耐性能の解析：がん幹細胞は抗癌剤耐性などの癌難治性に関与すると考えられることから、難治癌には幹細胞の特性に基づいた新規開発が重要である。今回、胃癌幹細胞の抗癌剤耐性機序を解析しその病態に基づいた分子標的治療について検討した。FACS にてそれぞれの SP 分画を分離培養し胃癌幹細胞様 SP 細胞として用いた。抗癌剤は irinotecan (SN38)、oxaliplatin (OXA)、taxol (PTX) を用いた。それぞれの抗癌剤 IC50 値を算出し、さらに幹細胞シグナルに関与する分子の阻害剤である c-Met 阻害剤、mTOR 阻害剤、GSK3 阻害剤と抗癌剤との併用効果を検討した。また、c-Met 阻害剤が癌幹細胞の抗癌剤耐性遺伝子や細胞周期におよぼす影響を mRNA や蛋白レベルで比較検討した。さらにマウス腫瘍を用いて c-Met 阻害剤の SN38 併用効果を in vivo で検討した。

(3) スキルス胃癌微小環境における癌幹細胞とニッチ線維芽細胞との相互作用の解析：スキルス胃癌細胞株および胃線維芽細胞を用いた。SP 細胞に CaF-37 培養上清を添加し SP 分画率や幹細胞関連遺伝子発現、spheroid 形成能におよぼす影響を検討した。さらに抗 TGF β 1 中和抗体、TGF β R 阻害剤、FGFR 阻害剤、c-Met 阻害剤を添加し、SP 分画率におよぼす影響を検討した。マウス皮下に OCUM-12/SP 単独接種群と CaF-37 との混合接種群を作成し、ニッチ線維芽細胞が癌幹細胞の腫瘍形成能におよぼす影響を検討した。

4. 研究成果

(1) スキルス胃癌幹細胞の転移能：SP 細胞

分画は OCUM-2M、1.4%、OCUM-2M/SP、6.4% であった。腹膜成分への接着は OCUM-2M/SP (20.0%、26.3%、19.3%) であり OCUM-2M (1.2%、4.0%、11.7%) に比べ有意に接着能が亢進していた ($p < 0.01$)。OCUM-2M/SP はマウス腹膜播種を形成したが OCUM-2M は腹膜播種を形成しなかった。接着分子 CD44H、integrin 3、integrin 5 の mRNA は OCUM-2M/SP で高発現していた。スキルス胃癌幹細胞は膜成分に対する接着能が有意に亢進していた。癌幹細胞は接着分子 CD44H、 $\alpha 3$ 1-integrin、 $\alpha 5$ 1-integrin が高発現し、マウス腹膜転移形成能が有意に亢進していた。以上のことから、スキルス胃癌には癌幹細胞が存在し、癌幹細胞がスキルス胃癌腹膜播種形成に重要で、接着分子 CD44H、integrin 3、integrin 5 の関与が示唆された。

(2) 抗癌剤耐性能：胃癌幹細胞 OCUM-2M/SP の抗癌剤 IC50 値は OCUM-2M に比べ SN38 で 7.9 倍、OXA で 2.7 倍、PTX で 2 倍高値であった。他の胃癌幹細胞様 SP 細胞 OCUM-2D/SP、OCUM-2MD3/SP においても SN38 の IC50 値はそれぞれ 7.3 倍、4.3 倍の亢進がみられた。胃癌幹細胞は ABC トランスポーターおよび UGT1A1 発現が増加していた。c-Met 阻害剤は SN38 の IC50 値を有意に低下させ、併用による相乗効果を認めた。一方、mTOR 阻害剤および GSK3 阻害剤は併用効果を認めなかった。c-Met 阻害剤は胃癌幹細胞の UGT1A1 および ABC トランスポーター発現を抑制し、細胞周期の S 期を増加させた。SN38 と c-Met 阻害剤の併用によりマウス皮下腫瘍が有意に抑制され、アポトーシスの有意な増加が認められた。以上のことから、胃癌幹細胞は ABC トランスポーターおよび UGT1A1 発現が亢進することで抗癌剤耐性に関与していた。特に UGT1A1 亢進による irinotecan 耐性に深く関与しており、c-Met 阻害剤は irinotecan 耐性胃癌治療に有効であることが示唆された。

(3) ニッチ線維芽細胞 CaF-37 はスキルス胃癌細胞の SP 分画、spheroid 形成能、CD44、ALDH1、OCT3/4、NANOG の幹細胞関連遺伝子発現を増加させた。また TGF β R1、TGF β R2 及び SMAD2 発現を亢進させた。非スキルス胃癌細胞では SP 分画の増加は認められなかった。CAF 培養上清にて増加した spheroid 形成能と幹細胞関連遺伝子は TGF β R 阻害剤もしくは TGF β 1 中和抗体にて抑制された。CaF-37 による SP 細胞増加促進作用は、TGF β 1 中和抗体および TGF β R 阻害剤により抑制された。一方、FGFR 阻害剤および c-Met 阻害剤は抑制しなかった。CaF-37 と SP 細胞の混合接種により SP

細胞の腫瘍形成能が亢進した。形成された腫瘍では、混合接種群において p-Smad2 発現の亢進を認めた。以上のことから、ニッチ線維芽細胞は TGF β によってスキルス胃癌幹細胞の幹細胞性を維持していることが示唆された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 43 件)

1. Hasegawa T, Yashiro M, Nishii T, Matsuoka J, Morisaki T, Fukuoka T, Shimizu K, Shimizu T, Miwa A, Hirakawa K. Cancer-associated fibroblasts might sustain the stemness of scirrhous gastric cancer cells via transforming growth factor- β signaling. **Int J Cancer**. **2014**, 134, 1785–1795. 査読有
2. Yashiro M, Nishii T, Matsuzaki T, Hasegawa T, Morisaki T, Fukuoka T, Hirakawa K. A cMet inhibitor increases the chemosensitivity of cancer stem cells to the irinotecan in gastric carcinoma. **Br J Cancer**. **2013**. 109:2619-28. 査読有
3. Yoshii M, Tanaka H, Ohira M, Muguruma K, Sakurai K, Kubo N, Yashiro M, Sawada T, Hirakawa K. Association of MHC class I expression and lymph node metastasis of gastric carcinoma. **Hepatogastroenterology**. 60: 611-5. **2013**. 査読有
4. Ohashi M, Oyama T, Putranto EW, Waku T, Nobusada H, Kataoka K, Matsuno K, Yashiro M, Morikawa K, Huh NH, Miyachi H. Design and synthesis of a series of alpha-benzyl phenylpropanoic acid-type peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma partial agonists with improved aqueous solubility. **Bioorg Med Chem**. 21:2319-32. **2013**. 査読有
5. Kubo N, Ohira M, Sakurai K, Toyokawa T, Tanaka H, Muguruma K, Nagahara H, Kimura K, Noda E, Amano R, Yamada N, Yashiro M, Maeda K, Sawada T, Hirakawa K. SPan-1 is a useful prognostic marker for patients with stage IV gastric cancer who underwent palliative gastrectomy: a retrospective multivariate study. **World J Surg**. 37:1681-7. **2013**. 査読有
6. Nakamoto K, Nagahara H, Maeda K, Noda E, Inoue T, Yashiro M, Nishiguchi Y, Ohira M, Hirakawa K. Expression of E-cadherin and KRAS mutation may serve as biomarkers of cetuximab-based therapy in metastatic colorectal cancer. **Oncol Lett**. 5:1295-300. **2013**. 査読有
7. Ohira G, Kimura K, Yamada N, Amano R, Nakata B, Doi Y, Murata A, Yashiro M,

- Tanaka S, Ohsawa M, Wakasa K, [Hirakawa K](#). MUC1 and HER2 might be associated with invasive phenotype of intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN). **Hepatogastroenterology**. 60. 2013. 査読有
8. Matsuoka J, [Yashiro M](#), Doi Y, Fuyuhiko Y, Kato Y, Shinto O, Aomatsu N, Hirakawa T, Hasegawa T, Shimizu K, Shimizu T, Miwa A, Yamada N, Sawada T, [Hirakawa K](#). Hypoxia stimulates the EMT of gastric cancer cells through autocrine TGFbeta signaling. **PLoS One**. 8:e62310. 2013. 査読有
 9. Murata A, Amano R, Yamada N, Kimura K, [Yashiro M](#), Nakata B, [Hirakawa K](#). Prognostic predictive values of gemcitabine sensitivity-related gene products for unresectable or recurrent biliary tract cancer treated with gemcitabine alone. **World J Surg Oncol**. 11:117. 2013. 査読有
 10. Hirakawa T, [Yashiro M](#), Murata A, Hirata K, Kimura K, Amano R, Yamada N, Nakata B, [Hirakawa K](#). IGF-1 receptor and IGF binding protein-3 might predict prognosis of patients with resectable pancreatic cancer. **BMC Cancer**. 13:392. 2013. 査読有
 11. Amano R, Yamada N, Nakata B, Kimura K, [Yashiro M](#), Ohira M, [Hirakawa K](#). A prognostic indicator for the resection of liver metastasis of colorectal cancer. **Surg Today**. 2013. 査読有
 12. Tanaka T, Kuramitsu Y, Wang Y, Baron B, Kitagawa T, Tokuda K, [Hirakawa K](#), [Yashiro M](#), Naito S, Nakamura K. Glyoxalase 1 as a candidate for indicating the metastatic potential of SN12C human renal cell carcinoma cell clones. **Oncol Rep**. 2013. 査読有
 13. Kubo N, Ohira M, Lee T, Sakurai K, Toyokawa T, Tanaka H, Muguruma K, Kimura K, Nagahara H, Noda E, Amano R, Ohtani H, Yamashita Y, [Yashiro M](#), Maeda K, [Hirakawa K](#). Successful resection of esophageal cancer with right aortic arch by video-assisted thoracoscopic surgery: a case report. **Anticancer Res**. 33:1635-40. 2013. 査読有
 14. Kashiwagi S, [Yashiro M](#), Takashima T, Aomatsu N, Kawajiri H, Ogawa Y, Onoda N, Ishikawa T, Wakasa K, [Hirakawa K](#). c-Kit expression as a prognostic molecular marker in patients with basal-like breast cancer. **Br J Surg**. 100:490-6. 2013. 査読有
 15. Doi Y, [Yashiro M](#), Yamada N, Amano R, Noda S, [Hirakawa K](#). VEGF-A/VEGFR-2 Signaling Plays an Important Role for the Motility of Pancreas Cancer Cells. **Ann Surg Oncol**. 19:2733-43. 2012. 査読有
 16. Aomatsu N, [Yashiro M](#), Kashiwagi S, Takashima T, Ishikawa T, Ohsawa M, Wakasa K, [Hirakawa K](#). CD133 is a useful surrogate marker for predicting chemosensitivity to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. **PLoS One**. 7:e45865. 2012. 査読有
 17. [Hirakawa K](#), (他 38 名 30 番目). Multi-peptide immune response to cancer vaccine IMA901 after single dose cyclophosphamide associates with longer patient survival. **Nat Med**. 18:1254-61. 2012. 査読有
 18. Kataoka Y, Mukohara T, Tomioka H, Funakoshi Y, Kiyota N, Fujiwara Y, [Yashiro M](#), [Hirakawa K](#), Hirai M, Minami H. Foretinib (GSK1363089), a multi-kinase inhibitor of MET and VEGFRs, inhibits growth of gastric cancer cell lines by blocking inter-receptor tyrosine kinase networks. **Invest New Drugs**. 30:1352-60. 2012. 査読有
 19. Yamazaki M, Yamashita Y, Kubo N, [Yashiro M](#), Ohira M, Ako E, Tanaka H, Muguruma K, Sawada T, [Hirakawa K](#). Concurrent biological targeting therapy of squamous cell carcinoma of the esophagus with cetuximab and trastuzumab. **Oncol Rep**. 28:49-54. 2012. 査読有
 20. Matsuoka J, [Yashiro M](#), Sakurai K, Kubo N, Ohira M, [Hirakawa K](#). Role of the stemness factors sox2, oct3/4, and nanog in gastric carcinoma. **J Surg Res**. 174:130-5. 2012. 査読有
 21. Yoshii M, Tanaka H, Ohira M, Muguruma K, [Yashiro M](#), Sawada T, [Hirakawa K](#). Expression of Forkhead box P3 in tumour cells causes immunoregulatory function of signet ring cell carcinoma of the stomach. **Br J Cancer**. 106:1668-74. 2012. 査読有
 22. Harada M, Iwata C, Saito H, [Yashiro M](#), [Hirakawa K](#), Miyazono K, Kato Y, Kano MR. NC-6301, a polymeric micelle rationally optimized for effective release of docetaxel, is potent but is less toxic than native docetaxel in vivo. **Int J Nanomedicine**. 7:2713-27. 2012. 査読有
 23. Ito G, Tanaka H, Ohira M, Yoshii M, [Yashiro M](#), Yamada N, Maeda K, Sawada T, [Hirakawa K](#). Correlation between efficacy of PSK postoperative adjuvant immunochemotherapy for gastric cancer and expression of MHC class I. **Exp Ther Med**. 3:925-30. 2012. 査読有

24. Kubo N, Ohira M, Yamashita Y, Sakurai K, Kimura K, Nagahara H, Noda E, Amano R, Yashiro M, Maeda K, Hirakawa K. Successful resection of esophageal carcinoma associated with double aortic arch: a case report. **Anticancer Res.** 32:3351-5. **2012**. 査読有
25. Nishioka N, Matsuoka T, Yashiro M, Hirakawa K, Roberts JD. Plasminogen activator inhibitor 1 RNAi suppresses gastric cancer metastasis in vivo. **Cancer Sci.** 103:228-32. **2012**. 査読有
26. Rafi M, Cabral H, Kano MR, Mi P, Iwata C, Yashiro M, Hirakawa K, Miyazono K, Nishiyama N, Kataoka K. Polymeric micelles incorporating (1,2-diaminocyclohexane)platinum (II) suppress the growth of orthotopic scirrhous gastric tumors and their lymph node metastasis. **J Control Release.** 159:189-96. **2012**. 査読有
27. Noda E, Maeda K, Inoue T, Fukunaga S, Nagahara H, Shibutani M, Amano R, Nakata B, Tanaka H, Muguruma K, Yamada N, Yashiro M, Ohira M, Ishikawa T, Hirakawa K. Predictive value of expression of ERCC 1 and GST-p for 5-fluorouracil/oxaliplatin chemotherapy in advanced colorectal cancer. **Hepatogastroenterology.** 59:130-3. **2012**. 査読有
28. Matsuoka T, Yashiro M, Nishioka N, Hirakawa K, Olden K, Roberts JD. PI3K/Akt signalling is required for the attachment and spreading, and growth in vivo of metastatic scirrhous gastric carcinoma. **Br J Cancer.** 106:1535-42. **2012**. 査読有
29. Katsuno Y, Ehata S, Yashiro M, Yanagihara K, Hirakawa K, Miyazono K. Coordinated expression of REG4 and aldehyde dehydrogenase 1 regulating tumorigenic capacity of diffuse-type gastric carcinoma-initiating cells is inhibited by TGF-beta. **J Pathol.** 228(3):391-404. **2012**. 査読有
30. Fuyuhiko Y, Yashiro M, Noda S, Matsuoka J, Hasegawa T, Kato Y, Sawada T, Hirakawa K. Cancer-associated orthotopic myofibroblasts stimulates the motility of gastric carcinoma cells. **Cancer Sci.** 103:797-805. **2012**. 査読有
31. Yashiro M, Qiu H, Hasegawa T, Zhang X, Matsuzaki T, Hirakawa K. An EGFR inhibitor enhances the efficacy of SN38, an active metabolite of irinotecan, in SN38-refractory gastric carcinoma cells. **Br J Cancer.** 105:1522-32. **2011**. 査読有
32. Than SS, Kataoka K, Sakaguchi M, Murata H, Du G, Yashiro M, Yanagihara K, Nasu Y, Kumon H, Huh NH. Intraperitoneal administration of an adenovirus vector carrying REIC/Dkk-3 suppresses peritoneal dissemination of scirrhous gastric carcinoma. **Oncol Rep.** 25:989-95. **2011**. 査読有
33. Shirai YT, Ehata S, Yashiro M, Yanagihara K, Hirakawa K, Miyazono K. Bone morphogenetic protein-2 and -4 play tumor suppressive roles in human diffuse-type gastric carcinoma. **Am J Pathol.** 179:2920-30. **2011**. 査読有
34. Qiu H, Yashiro M, Zhang X, Miwa A, Hirakawa K. A FGFR2 inhibitor, Ki23057, enhances the chemosensitivity of drug-resistant gastric cancer cells. **Cancer Lett.** 307:47-52. **2011**. 査読有
35. Noda S, Yashiro M, Toyokawa T, Sawada T, Hirakawa K. Borrmann's macroscopic criteria and p-Smad2 expression are useful predictive prognostic markers for cytology-positive gastric cancer patients without overt peritoneal metastasis. **Ann Surg Oncol.** 18:3718-25. **2011**. 査読有
36. Nishioka N, Matsuoka T, Yashiro M, Hirakawa K, Olden K, Roberts JD. Linoleic acid enhances angiogenesis through suppression of angiostatin induced by plasminogen activator inhibitor 1. **Br J Cancer.** 105:1750-8. **2011**. 査読有
37. Matsuoka T, Yashiro M, Shinto O, Hirakawa K. RhoA/ROCK signaling mediates plasticity of scirrhous gastric carcinoma motility. **Clin Exp Metastasis.** 28:627-36. **2011**. 査読有
38. Kato Y, Yashiro M, Fuyuhiko Y, Kashiwagi S, Matsuoka J, Hirakawa T, Noda S, Aomatsu N, Ohira M, Hirakawa K. Effects of acute and chronic hypoxia on the radiosensitivity of gastric and esophageal cancer cells. **Anticancer Res.** 31:3369-75. **2011**. 査読有
39. Kashiwagi S, Yashiro M, Takashima T, Aomatsu N, Ishikawa T, Hirakawa K. Advantages of adjuvant chemotherapy for patients with triple-negative breast cancer at Stage II: usefulness of prognostic markers E-cadherin and Ki67. **Breast Cancer Res.** 13:R122. **2011**. 査読有
40. Iwauchi T, Tanaka H, Yamazoe S, Yashiro M, Kubo N, Muguruma K, Sawada T, Ohira M, Hirakawa K. Identification of HLA-A*2402-restricted epitope peptide

derived from ERas oncogene expressed in human scirrhou gastric cancer. **Cancer Sci.** 102:683-9. **2011**. 査読有

41. Fuyuhiko Y, Yashiro M, Noda S, Kashiwagi S, Matsuoka J, Doi Y, Kato Y, Hasegawa T, Sawada T, Hirakawa K. Upregulation of cancer-associated myofibroblasts by TGF-beta from scirrhou gastric carcinoma cells. **Br J Cancer.** 105:996-1001. **2011**. 査読有
42. Forster S, Gretschel S, Jons T, Yashiro M, Kemmner W. THBS4, a novel stromal molecule of diffuse-type gastric adenocarcinomas, identified by transcriptome-wide expression profiling. **Mod Pathol.** 24:1390-403. **2011**. 査読有
43. Ehata S, Johansson E, Katayama R, Koike S, Watanabe A, Hoshino Y, Katsuno Y, Komuro A, Koinuma D, Kano MR, Yashiro M, Hirakawa K, Aburatani H, Fujita N, Miyazono K. Transforming growth factor-beta decreases the cancer-initiating cell population within diffuse-type gastric carcinoma cells. **Oncogene.** 30:1693-705. **2011**. 査読有

〔学会発表〕(計 2 件)

1. Yashiro M, Fukuoka T, Kinoshita H, Nishii T, Hasegawa T, Matsuzaki T, Morisaki T, Hirakawa K. A c-Met inhibitor increases the chemosensitivity of cancer stem cells to the irinotecan active metabolite SN38 in gastric carcinoma. American Association for Cancer Research 104rd Annual Meeting 2013.4.7, Washington.
2. Yashiro M, Fukuoka T, Kinoshita H, Nishii T, Hasegawa T, Matsuzaki T, Morisaki T, Hirakawa K. An EGFR inhibitor enhances the efficacy of SN38, an active metabolite of irinotecan, in SN38-refractory gastric carcinoma cells. American Association for Cancer Research 103rd Annual Meeting. Convention Center, Chicago. 2012 年 04 月 04 日

〔図書〕(計 1 件)

八代正和. 最新胃癌学. 日本臨床. 2014. 751

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称: プロスタグランジン D2 合成酵素を利用した消化器癌治療剤

発明者: 公立大学法人大阪市立大学

権利者: 平川弘聖, 八代正和, 福岡達成

番号: 特願 2013-268465

出願年月日: 平成 25 年 12 月 26 日

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ:

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/surgical-oncology>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

平川 弘聖 (HIRAKAWA, Kosei)

大阪市立大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号: 40188652

(2) 研究分担者

八代 正和 (YASHIRO, Masakazu)

大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号: 60305638

(3) 連携研究者

なし