

平成 30 年 5 月 21 日現在

機関番号：82504

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K06817

研究課題名(和文) マウスとヒトの遺伝学的統合によるがん関連遺伝子多型の同定

研究課題名(英文) Identification of cancer-related gene polymorphisms by genetic integration of mouse and human

研究代表者

奥村 和弘 (Okumura, Kazuhiro)

千葉県がんセンター(研究所)・がんゲノムセンター 腫瘍ゲノム研究室・研究員

研究者番号：80584680

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)：我々は多段階皮膚発がんモデルを用いた順遺伝学的手法によりマップした皮膚がん抵抗性/感受性遺伝子座(Stmm)の原因遺伝子の同定を目指して研究してきた。Stmm1の候補遺伝子として副甲状腺ホルモン(PTH)に着目した。PTHは副甲状腺から分泌されるペプチドホルモンであり、生体内カルシウムの恒常性に重要な因子である。血清中のインタクトPTH(iPTH)をがん抵抗性系統MSMと感受性系統FVB間で比較した結果、MSMの方が有意に高いことが明らかとなった。MSM-BACクローンをを用いたTgマウスおよびPth-KOマウスを用いた発がん実験から、PTHがマウス皮膚腫瘍抑制因子であることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：Using a forward genetics approach to map loci in a mouse skin cancer model, we previously identified a genetic locus, Skin Tumor modifier of MSM 1 (Stmm1) on chromosome 7, conferring strong Tumor resistance. Here, we report that serum intact-PTH (iPTH) and a genetic polymorphism in Pth are important for skin Tumor resistance. We identified higher iPTH levels in sera from cancer-resistant MSM/Ms mice compared with susceptible FVB/NJ mice. Therefore, we performed skin carcinogenesis experiments with MSM-BAC transgenic mice (PthMSM-Tg) and Pth knockout heterozygous mice (Pth +/-). As a result, the higher amounts of iPTH in sera conferred stronger resistance to skin Tumors. Taken together, our data suggest that Pth is one of the genes responsible for Stmm1, and serum iPTH could serve as a prevention marker of skin cancer and a target for new therapies.

研究分野：がん遺伝学

キーワード：DMBA-TPA多段階皮膚発がん 日本産野生マウス系統 発がん抵抗性/感受性遺伝子 副甲状腺ホルモン

### 1. 研究開始当初の背景

日本産野生由来近交系マウス MSM/Ms の発がん抵抗性に着目し、マウス系統間の遺伝的背景効果を利用した順遺伝学的ながん感受性/抵抗性遺伝子の探索を DMBA/TPA による多段階皮膚発がんモデルにより実施した。その結果、これまでに *Skin Tumor Modifier of MSM* (*Stmm*) 遺伝子座を第 7 番および 4 番染色体を含めた複数の染色体上にマップしている。そこで、これら *Stmm* 遺伝子座の候補領域を遺伝学的に限定し、がん感受性/抵抗性遺伝子の同定を試みた。特に早期良性腫瘍に対して抵抗性遺伝子座である *Stmm1* を中心に解析を実施した。

### 2. 研究の目的

変異原物質である DMBA と TPA を用いた多段階皮膚発がんモデルは皮膚良性腫瘍、扁平上皮がんをマウスに誘導する実験系として広く用いられている。我々は、良性腫瘍、扁平上皮がんに対して抵抗性を与える遺伝子座の探索を日本産野生マウス由来近交系 MSM を用いて行った。その結果、早期良性腫瘍に対してはマウス第 7 番染色体上 (*Stmm1*) に、後期良性腫瘍、扁平上皮がんに対しては第 4 番染色体上 (*Stmm3*) にそれぞれ強い抵抗性を与える遺伝子座を検出し、2012 年および 2014 年に報告した (文献 1、2 および 3)。そこで、これらの遺伝子座の候補領域を遺伝学的に狭め、原因遺伝子の同定を行うことを本研究の目的とする。

### 3. 研究の方法

#### 多段階皮膚発がん実験

各マウスは、7-8 週齢の雌の個体を各 15 頭前後用意し、実験に供試した。まず、マウスの背部を剃毛後、翌日 DMBA (0.1mg/マウス) を塗布し、その後、TPA (10mg/マウス) 処理を開始し、週 2 回 20 週間続けた。良性腫瘍は背部皮膚にマルチタイプに発症する。この数を 8 週から 20 週まで週 1 回のカウントを続け、扁平上皮がんが進展するまでさらに 10-20 週飼育維持した。

#### *Stmm1b* のコンジェニックマウス系統の作製

これまでにマウス 7 番染色体のサブコンジェニック・マッピングの結果から、*Stmm1* 領域を 52.92-60.49 cM の約 8 cM に絞り込んでいた。その領域内で組換えを起こした新たな系統として 127 (52.92-57.52 cM) および 124 (58.21-60.49 cM) 系統を作製し、発がん実験をおこなった。

#### MSM-BAC を用いた Tg マウス (*Pth<sup>MSM</sup>*-Tg) の作製

*Stmm1b* の候補遺伝子である *Pth* 周辺領域をカバーする MSM の BAC クローンを MSM-BAC クローンライブラリーのデータベース上で検索した結果、MSMg01-047A16 が存在していた。そのクローンを理化学研究所・BRC から取り寄せ、BAC クローンを精製後、東京医学総合

研究所・遺伝子改変動物開発室と共同で FVB 遺伝子背景のトランスジェニックマウス (*Tg* (*MSMg01-047A16*):*Pth<sup>MSM</sup>*-Tg) を作製し、発がん実験をおこなった (図 1a)。

#### 副甲状腺ホルモンの発現解析

mRNA の発現に関しては E18.5 の B6 マウスのホールエンブリオの組織切片を用いた *in situ* hybridization 法および各マウス系統の P0 から抽出したトータル RNA を使用した。また各マウスの血清中のマウスインタクト PTH は ELISA 法により実施した。さらに併せてカルシウムは OCPC 法および活性型ビタミン D は ELISA 法により測定した。

#### PTH における cSNP の機能解析

PTH は 115 のアミノ酸 (pre-pro-Pth) から成り、小胞体およびゴルジ体を経て分泌され、生体内では主に Pth (1-34 aa) が機能し、逆に Pth (7-34 aa) が拮抗作用することが明らかとなっている。MSM は pro-Pth から活性型 Pth になる認識配列内に Val Met のアミノ酸置換をもつ。そこで、*Pth<sup>MSM</sup>* と *Pth<sup>FVB</sup>* を発現させた培養細胞株をレトロウィルスベクターを用いて作製した。これらの細胞はクローニング後、mRNA、蛋白量を qRT-PCR、WB 法および蛍光免疫染色法により解析した。また培養上清中に分泌された PTH については免疫沈降法により解析を行った。

#### 細胞内カルシウム測定

正常表皮細胞由来の C5N および扁平上皮がん細胞由来の B9 を用いた細胞内のカルシウム測定には Fluo4-AM プローブによるキットを用いた。また細胞の蛍光の定量には ARVO X3 を用いた。

#### *Pth<sup>MSM</sup>*-Tg マウスの表皮組織学的解析

8 から 12 週齢の各マウスの背部皮膚を 4% パラホルムアミドにより固定し、パラフィン包埋後、組織切片を作成した。それらを HE 染色および表皮細胞分化マーカーである *Lor* および *Krt10* 抗体を用いた免疫染色を行った。また *Lor*、*Krt10* および *Flg* の mRNA の定量には qRT-PCR 法を用いた。

### 4. 研究成果

#### マウス第 7 番染色体上の *Stmm1b* 領域の決定

発がん実験の結果、127 系統の DMBA 処理後 10 週目の平均良性腫瘍数は、 $2.6 \pm 3.4$  であったのに対し、124 系統では  $14.5 \pm 6$ 、また野生型では  $18.2 \pm 5.2$  であり、早期良性腫瘍に対する候補領域は、52.92-57.52 cM の約 4.5 cM まで絞り込むことが可能であった。しかしながら、興味深いことに 124 系統においては DMBA 処理後 20 週目の良性腫瘍数が、 $29.2 \pm 6.4$  であるのに対し、野生型は  $47.2 \pm 7.8$  であり有意に低かった。このことから *Stmm1* は 2 個以上の修飾遺伝子によるマルチジーンローカスであることが示唆された。よって、我々は、52.92-57.52 cM の領域を *Stmm1a* および 58.21-60.49 cM の領域を *Stmm1b* とした。*Stmm1b* には約 30 個の遺伝子が存在していた。そこで、まずは *Stmm1b* に

着目し、MSM と FVB 間の SNP を検索した結果、5 つの遺伝子において、MSM に 1 つ以上の非同義置換が存在することが明らかとなった。なかでも、副甲状腺ホルモン *Pth* は表皮細胞増殖や分化に関連することが報告されていたことから *Pth* を *Stmm1b* の有力候補遺伝子とした (図 1a)。

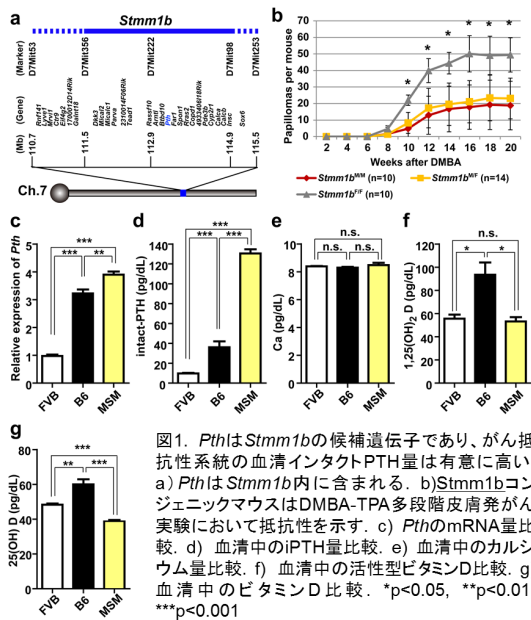


図1. *Pth*は*Stmm1b*の候補遺伝子であり、がん抵抗性システムの血清インタクTPH量は有意に高い。a) *Pth*は*Stmm1b*内に含まれる。b) *Stmm1b*コンジェニックマウスはDMBA-TPA多段階皮膚発がん実験において抵抗性を示す。c) *Pth*のmRNA量比較。d) 血清中のiPTH量比較。e) 血清中のカルシウム量比較。f) 血清中の活性型ビタミンD比較。g) 血清中のビタミンD比較。\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$

## 副甲状腺ホルモンの発現解析

*Stmm1* 領域のコンジェニックマッピングの結果から、*Stmm1b* 遺伝子座の最有力候補遺伝子として、副甲状腺ホルモン *Pth* に着目した。まず、*Pth* が異所性発現している可能性を考慮し、B6 マウスの E18.5 のホールエンブリオ、MSM および FVB マウスの表皮組織のパラフィン切片を用いた *in situ* hybridization 法を実施した結果、*Pth* は副甲状腺のみに発現することが明らかになった。次に各系統のマウス P0 マウスの mRNA を用いて *Pth* の mRNA 量の測定を行った結果、MSM の方が FVB よりも有意に発現が高いことが明らかとなった。そこで、各系統の 12 週齢の雌マウスを各 4 頭から血清を採取し、iPTH 量を測定した結果、MSM の方が FVB よりも 5 倍以上高いことが明らかとなった。一方で、カルシウムおよび活性型ビタミン D 量に有意な変化はなかった (図 1c, d, e, f)。

## *Pth<sup>MSM</sup>-Tg* マウスを用いた多段階皮膚発がん実験

*Pth* 周辺領域をカバーする MSM-BAC クローンを FVB に導入したトランスジェニックマウス (*Pth<sup>MSM</sup>-Tg*) および *Pth* 領域を含まないコントロールトランスジェニックマウス (*Pth<sup>FVB</sup>-Tg*) を作製した (図 2a)。これらのマウスの *Pth* アレルコピー数を特異的 TaqMan プローブでチェックを行い、また発現量は mRNA を用いた qRT-PCR 法によって行った。その結果、*Pth<sup>MSM</sup>-Tg* マウスにおいては *Pth<sup>MSM</sup>* アレルが 4 コピーであった。また発現量は  $F_1$

マウスおよび MSM と同等であることを確認した。また血清中の iPTH 量においては *Pth<sup>MSM</sup>-Tg* の方が同腹仔の野生型マウスよりも約 2 倍量であることが明らかとなった (図 2b)。一方、カルシウムおよび活性型ビタミン D 量に有意な差はなかった (図 2c, d, e)。これらのマウスを用いて発がん実験を行った結果、DMBA 処理後 20 週目において *Pth<sup>MSM</sup>-Tg* ( $n=23$ ) の平均良性腫瘍数は  $20.5 \pm 9.51$  であり、同腹仔の野生型は  $34.5 \pm 13.6$  であった (図 2f, g)。一方、*Pth<sup>FVB</sup>-Tg* ( $n=7$ ) においては、 $35.8 \pm 6.2$  であったのに対し、同腹仔の野生型は  $37.0 \pm 8.5$  であり差はなかった (図 2h, i)。これらの結果から、*Pth<sup>MSM</sup>-Tg* は皮膚腫瘍を形成しにくいことが示された。

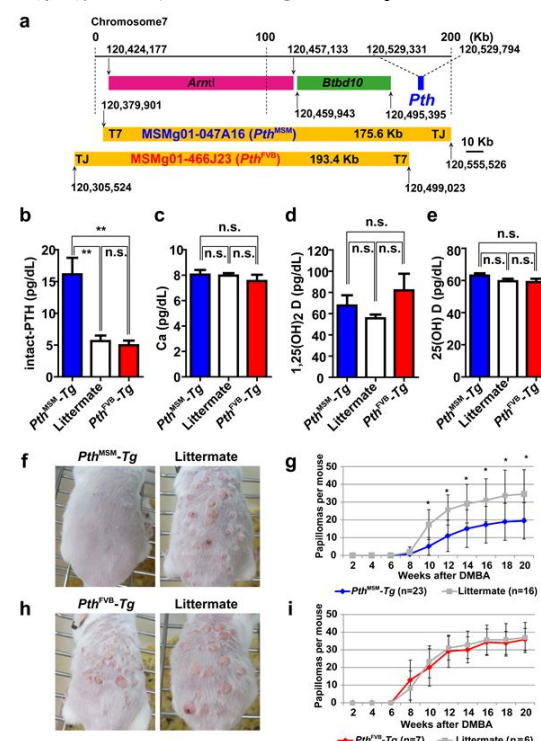


図2. *Pth<sup>MSM</sup>-Tg*マウスはDMBA-TPA多段階皮膚発がん実験において良性腫瘍抵抗性を示す。a) 使用したMSM-BACクローンの領域の模式図。b) 血清中のiPTH量の比較。c) 血清中のカルシウム量の比較。d) 血清中の活性型ビタミンD量の比較。e) 血清中のビタミンD量の比較。f) DMBA処理後12週の*Pth<sup>MSM</sup>-Tg*マウスと同腹仔の背部皮膚。g) *Pth<sup>MSM</sup>-Tg*マウスにおけるDMBA-TPA多段階皮膚発がん実験結果。h) DMBA処理後12週の*Pth<sup>FVB</sup>-Tg*マウスと同腹仔の背部皮膚。i) *Pth<sup>FVB</sup>-Tg*マウスにおけるDMBA-TPA多段階皮膚発がん実験結果。\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$

## *Pth* ヘテロ接合体ノックアウトマウス (*Pth<sup>+/-</sup>*)を用いた多段階皮膚発がん実験

血清中の iPTH 量が高い Tg マウスが皮膚腫瘍を抑制したことから、次に我々は B6 遺伝子背景の *Pth* のノックアウトマウス (*Pth<sup>-/-</sup>*) を用いた。*Pth<sup>+/+</sup>*、*Pth<sup>+/-</sup>* および *Pth<sup>-/-</sup>* マウスの iPTH 量を測定した結果、*Pth<sup>-/-</sup>* は *Pth<sup>+/+</sup>* と比較して約 1/2 量に低下していた (図 3c)。一方、Ca 量および活性型ビタミン D 量に変化はなかった (図 3a, b)。*Pth<sup>-/-</sup>* マウスにおいてはカルシウム量が有意に低下していたことから、発がん実験からは除外した。これらのマウスを用いて発がん実験を行った結果、*Pth<sup>-/-</sup>* は *Pth<sup>+/+</sup>* よりも有意に良性腫瘍数が多く、*Pth<sup>+/-</sup>*



がDMBA 処理後 20 週目において  $13.4 \pm 7.2$  であったのに対して  $Pth^{+/+}$  は  $3.2 \pm 1.4$  であった(図 3d, e)。このことから、血清中の iPTH 量が減少すると腫瘍感受性が増すことが考えられた。

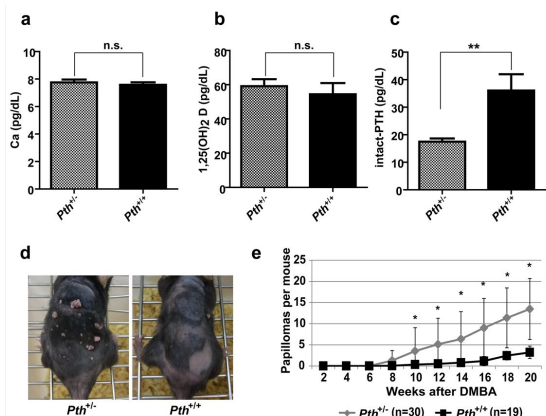


図3.  $Pth^{+/-}$ マウスはDMBA-TPA多段階皮膚がん実験に対して感受性を示す。a) 血清中のカルシウム量の比較。b) 血清中の活性型ビタミンD量の比較。c) 血清中のiPTH量の比較。d) DMBA処理後16週の $Pth^{+/-}$ と $Pth^{+/+}$ の背部皮膚。e)  $Pth^{+/-}$ マウスにおけるDMBA-TPA多段階皮膚がん実験結果。\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$

### MSM および FVB 系統間に認められた Pro-PTH 認識部位における cSNP の解析

MSM と FVB 間の PTH のアミノ酸配列を比較した結果、PTH のプロセッシングに重要な Pro 領域内の 28 番目のバリンがロイシンに変化する非同義置換が存在した(図 4a)。そこで、この cSNP の機能解析をするために、NIH-3T3 細胞に  $PTH^{MSM}$ -GFP アレルと  $PTH^{FVB}$ -GFP アレル

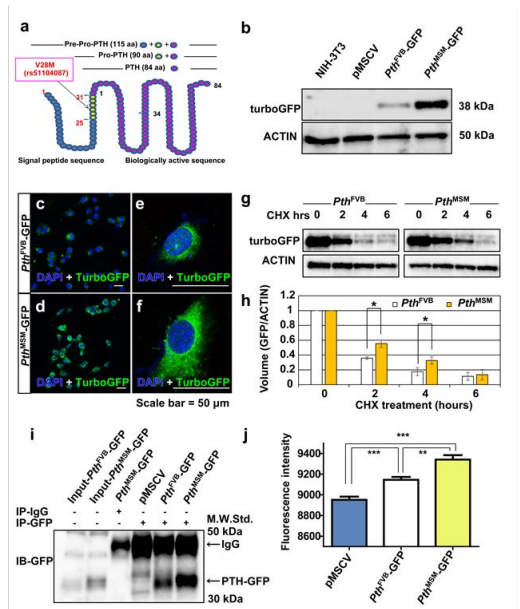


図4.  $Pth^{MSM}$ アレルおよび $Pth^{FVB}$ アレル間におけるin vitro機能解析。a) Pre-Pro-PTHの模式図とMSMおよびFVB間のcSNP。b) 細胞内PTH-GFP蛋白量の比較。c)  $Pth^{MSM}$ におけるGFP抗体を用いた免疫染色。d)  $Pth^{FVB}$ におけるGFP抗体を用いた免疫染色。e) c)の拡大図。f) d)の拡大図。g) シクロヘキシミド処理による蛋白分解比較。h) 画像解析によるg)の定量。i) 抗GFP抗体による免疫沈降法による上清中の蛋白量解析。j) 蛍光プレートリーダーによるi)の定量。\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$

を導入した。これら細胞株の mRNA および蛋白量を測定した結果、mRNA 量は同等であるにも関わらず、 $PTH^{MSM}$  の細胞内蛋白量の方が約 10 倍量に増加した(図 4b)。さらに詳しく解析するために免疫染色およびシクロヘキシミドを用いた蛋白安定性試験を実施した結果、 $PTH^{FVB}$  アレルは主にゴルジ体中存在するのに対して、 $PTH^{MSM}$  アレルではゴルジ体以外にも小胞体にも GFP の局在が認められた(図 4c, d, e, f)。一方、蛋白の安定性においても、 $PTH^{MSM}$  の方がより蛋白安定性が高いことが示された(図 4g, h)。次に細胞外分泌量を測定するため、それぞれの細胞の培養上清を回収しアセトン濃縮後、GFP 抗体を用いた免疫沈降を実施した結果、 $PTH^{FVB}$  アレルよりも  $PTH^{MSM}$  アレルの方が細胞外分泌量も多いことが示された(図 4i, j)。これらのことから、PTH の V28L は PTH の分泌プロセッシングに影響する可能性が考えられた。

### PTH は表皮細胞内カルシウムを上昇させる

PTH がどのように表皮細胞に対して影響するのかを解析する目的で、表皮由来の C5N と B9 培養細胞株に hPTH1-34 アゴニストを添加した結果、濃度依存的に細胞増殖抑制効果が見られた。またすでに PTH が細胞内カルシウムを上昇させることがいくつかの細胞で報告されている(文献)そこで、hPTH1-34 を添加した際の細胞内カルシウムを測定を行った。その結果、C5N および B9 とともに濃度依存的に細胞内カルシウムを上昇させることが明らかとなった。さらに、同様に  $PTH^{MSM}$  および  $PTH^{FVB}$  を発現させた NIH-3T3 細胞株の上清を用いて、C5N および B9 への細胞内カルシウムの影響を測定した。その結果、 $PTH^{MSM}$  アレルの上清を添加した細胞の方が細胞内カルシウムを上昇させ、細胞増殖抑制効果も高かった(図 5)。このことから、PTH が表皮細胞の細胞内カルシウムを上昇させ、細胞分化の方向へ誘導し、細胞増殖抑制に結びついてい

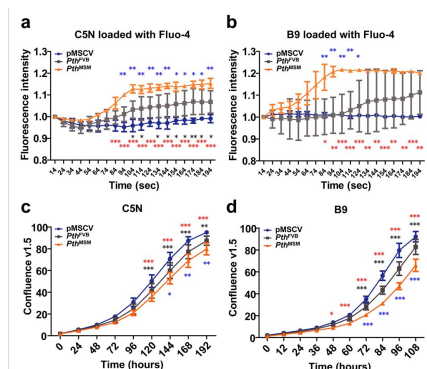


図5.  $Pth^{MSM}$ -GFPおよび $Pth^{FVB}$ -GFPによるC5NおよびB9の細胞内カルシウム濃度の比較。a) C5Nにおける $Pth^{MSM}$ -GFPおよび $Pth^{FVB}$ -GFP添加時の細胞内カルシウム濃度変化。b) B9における $Pth^{MSM}$ -GFPおよび $Pth^{FVB}$ -GFP添加時の細胞内カルシウム濃度変化。c) C5Nにおける $Pth^{MSM}$ -GFPおよび $Pth^{FVB}$ -GFP添加時の細胞増殖推移。d) B9における $Pth^{MSM}$ -GFPおよび $Pth^{FVB}$ -GFP添加時の細胞増殖推移。\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$

ることが予測された。

### $Pth^{MSM}$ -Tg マウスの正常皮膚における表皮細胞分化マーカーの発現解析

PTH が直接的に表皮細胞の細胞内カルシウ

ムに影響し、細胞分化へと導くことが *in vitro* の実験系で示されたことから、*Pth<sup>MSM</sup>-Tg* マウスの皮膚組織を用いて、細胞分化マーカーの発現比較を実施した。マーカーには表皮顆粒層で発現する周辺体タンパクの Lor および基底層以外の棘皮層マーカーである *Krt10* の特異抗体を用いて免疫染色を行った結果、Tg マウスの方がより発現量が多い傾向であった(図 6a, b, c, d, e, f)。さらに、それら分化マーカーに Flg を加えて qRT-PCR にて mRNA 発現を定量した結果、すべての表皮分化マーカーで発現亢進が認められた(図 6g, h, i)。

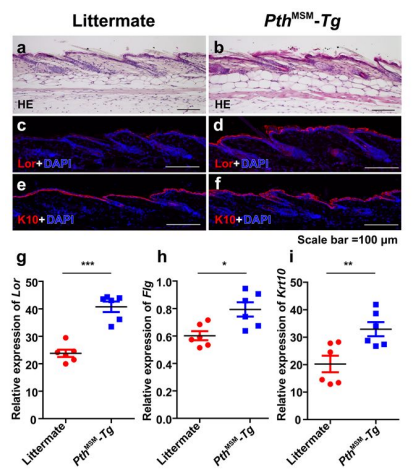


図6. *Pth<sup>MSM</sup>-Tg*マウスの皮膚組織における表皮細胞分化マーカーの発現量解析。a) 野生型の皮膚組織におけるHE染色図。b) *Pth<sup>MSM</sup>-Tg*マウスの皮膚組織におけるHE染色図。c) 野生型の皮膚組織における抗Lor抗体を用いた免疫染色図。d) *Pth<sup>MSM</sup>-Tg*マウスの皮膚組織における抗Lor抗体を用いた免疫染色図。e) 野生型の皮膚組織における抗Krt10抗体を用いた免疫染色図。f) *Pth<sup>MSM</sup>-Tg*マウスの皮膚組織における抗Krt10抗体を用いた免疫染色図。g) qRT-PCRによるLorの発現比較。h) qRT-PCRによるFlgの発現比較。i) qRT-PCRによるKrt10の発現比較。\*p<0.05, \*\*p<0.01

これらのすべての結果から、MSM および FVB 間の cSNP により、MSM アレルでは血中の iPTH 量が高くなり、その後 PTH が直接的に表皮細胞の細胞内カルシウムを上昇させ、細胞分化に導くことで皮膚発がんに対して抵抗性を与えていることが考えられた。よって、*Pth* が *Stmm1b* の原因遺伝子の一つであり、今後の皮膚がん予防および治療のターゲットとなる可能性も考えられた。今後、ヒトにおける解析が重要となってくる。

## 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7件)

1. Aoto Y, Hachiya T, Okumura K, Hase S, Sato K, Wakabayashi Y, Sakakibara Y. DEClust: A statistical approach for obtaining differential expression profiles of multiple conditions. *PLoS One*. 2017 Nov 21;12(11):e0188285. doi: 10.1371/journal.pone.0188285. eCollection 2017. 査読あり
2. Okumura K, Saito M, Yoshizawa Y,

Munakata H, Isogai E, Miura I, Wakana S, Yamaguchi M, Shitara H, Taya C, Karaplis AC, Kominami R, Wakabayashi Y., The parathyroid hormone regulates skin tumour susceptibility in mice. *Sci Rep.*, 2017 Sep;7(1):11208. 査読あり

3. Okumura K, Kagawa N, Saito M, Yoshizawa Y, Munakata H, Isogai E, Fukagawa T, Wakabayashi Y., CENP-R acts bilaterally as a tumor suppressor and as an oncogene in the twostage skin carcinogenesis model. *Cancer Sci*. 2017 Aug [Epub ahead of print]. 査読あり
4. Miyasaka Y, Shitara H, Suzuki S, Yoshimoto S, Seki Y, Ohshiba Y, Okumura K, Taya C, Tokano H, Kitamura K, Takada T, Hibino H, Shiroishi T, Kominami R, Yonekawa H, Kikkawa Y., Heterozygous mutation of *Ush1g/Sans* in mice causes early-onset progressive hearing loss, which is recovered by reconstituting the strain-specific mutation in *Cdh23*. *Hum Mol Genet*. 2016 May 15;25(10):2045-2059. 査読あり
5. Saito M, Okumura K, Yoshizawa Y, Munakata H, Isogai E, Wakabayashi Y., *Meis1* Is Required for c-Met Inhibition to Suppress Cell Proliferation of Skin Squamous Cell Carcinoma Cells. *JBM*. 2016 ;4:53-65. 査読あり
6. Isogai E, Okumura K, Saito M, Yoshizawa Y, Itoh K, Tando S, Ohira M, Haraguchi S, Nakagawara A, Fushiki S, Nagase H, Wakabayashi Y., Oncogenic *Lmo3* cooperates with *Hen2* to induce hydrocephalus in mice. *Exp Anim*. 2015;64(3):241-51. 査読あり
7. Suzuki S, Ishikawa M, Ueda T, Ohshiba Y, Miyasaka Y, Okumura K, Yokohama M, Taya C, Matsuoka K, Kikkawa Y., Quantitative trait loci on chromosome 5 for susceptibility to frequency-specific effects on hearing in DBA/2J mice. *Exp Anim*. 2015;64(3):241-51. 査読あり

[学会発表](計11件)

1. 奥村和弘, 齋藤 慈, 磯貝恵理子, 三浦郁生, 若菜茂晴, 島貫 碧, 設楽浩志, 多屋長治, 木南 凌, 若林雄一, 副甲状腺ホルモンのマウス皮膚腫瘍形成における機能, 第 62 回実験動物学会, 2015年5月
2. 奥村和弘, 齋藤慈, 吉澤康博, 磯貝恵理子, 若林雄一, マウス皮膚発がんモデルを用いたがん抵抗性/感受性遺伝子の同定, 日本遺伝学会第 87 回大会マウス遺伝学 WS, 2015年9月

3. **Kazuhiro Okumura**, Megumi Saito, **Eriko Isogai**, Ikuo Miura, Shigeharu Wakana, Midori Shimanuki, Hiroshi Shitara, **Choji Taya**, Ryo Kominami, **Yuichi Wakabayashi**, A cancer modifier role for Parathyroid hormone in mouse skin carcinogenesis, 29<sup>th</sup> International Mammalian Genome Conference, 2015年11月
4. 齋藤 慈、**奥村和弘**、吉澤康博、**磯貝恵理子**、**若林雄一**、マウス4番染色体上に存在する腫瘍悪性を制御する原因遺伝子の探索, 第63回日本実験動物学会総会、2016年5月
5. **奥村和弘**、齋藤 慈、吉澤康博、**磯貝恵理子**、三浦郁生、若菜茂晴、木南 凌、**若林雄一**、コンジェニックマッピングおよび遺伝子発現解析による皮膚発がん抵抗性遺伝子座 *Stmm1a* の原因遺伝子探索, 第63回日本実験動物学会総会、2016年5月
6. **Kazuhiro Okumura**, Yasuhiro Yoshizawa, Megumi Saito, Haruka Munakata, **Eriko Isogai**, Ryo Kominami, **Yuichi Wakabayashi**, Genetic dissection of *Stmm1* modifier locus and evaluation of *Stmm1* candidate genes, 第75回日本癌学会学術総会, 2016年10月
7. **奥村和弘**、吉澤康博、齋藤 慈、宗形春花、**磯貝恵理子**、三浦郁生、若菜茂晴、木南 凌、**若林雄一**、多段階皮膚発がん実験を用いたマウスがん抵抗性遺伝子座 *Stmm1a* の遺伝学的解析, 第39回日本分子生物学会年会, 2016年11月
8. 齋藤 慈、**奥村和弘**、吉澤康博、宗形春花、**磯貝恵理子**、**若林雄一**、発がん抵抗性遺伝子座 *Stmm3* の原因遺伝子の同定と機能解析, 第30回モロシヌス研究会, 2017年6月
9. **奥村和弘**、齋藤 慈、吉澤康博、宗形春花、**磯貝恵理子**、三浦郁夫、若菜茂晴、島貫 碧、設楽浩志、**多屋長治**、木南 凌、**若林雄一**、副甲状腺ホルモンは皮膚腫瘍形成を制御する, 第30回モロシヌス研究会, 2017年6月
10. 齋藤 慈、**奥村和弘**、吉澤康博、宗形春花、**磯貝恵理子**、**若林雄一**、発がん抵抗性遺伝子座 *Stmm3* の原因遺伝子の同定と機能解析, 第76回日本癌学会学術総会, 2017年9月
11. **奥村和弘**、齋藤 慈、吉澤康博、宗形春花、**磯貝恵理子**、木南 凌、**若林雄一**、副甲状腺ホルモンは表皮細胞内カルシウムを制御し皮膚腫瘍形成を抑制する, 第76回日本癌学会学術総会, 2017年9月

〔図書〕(計0件)

〔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

奥村 和弘 (OKUMURA, Kazuhiro)  
 千葉県がんセンター研究所・腫瘍ゲノム研究室・研究員  
 研究者番号: 80584680

##### (2) 研究分担者

磯貝恵理子 (Isogai, Eriko)  
 千葉県がんセンター研究所・実験動物研究室・上席研究員  
 研究者番号: 40300917

##### (3) 連携研究者

若林雄一 (Wakabayashi, Yuichi)  
 千葉県がんセンター研究所・実験動物研究室・室長  
 研究者番号: 40303119

多屋長治 (Taya, Chouji)  
 公益財団法人東京都医学総合研究所・基盤技術研究センター・動物実験開発室・室長  
 研究者番号: 90175456

榊原 康文 (Sakakibara, Yasubumi)  
 慶應義塾大学・理工学部・教授  
 研究者番号: 10287427

松田 浩一 (Matsuda, Koichi)  
 東京大学・医科学研究所・准教授  
 研究者番号: 90401257

##### (4) 研究協力者

( )