

平成22年 5月26日現在

研究種目：特定領域研究
 研究期間：2005～2009
 課題番号：17013072
 研究課題名（和文） p53 遺伝子ファミリーの機能解析とがん治療への応用
 研究課題名（英文） p53 family: function and cancer therapy

研究代表者
 時野 隆至（TOKINO TAKASHI）
 札幌医科大学・医学部・教授
 研究者番号：40202197

研究成果の概要(和文):ゲノム インフォマティクスを利用した新規 p53 標的遺伝子の予測は、発現解析との組合せによって新規標的遺伝子の同定に有用なこと明らかにした。マイクロアレイを利用した p73 および p63 特異的標的遺伝子の検索を行い、新たに *PEDF*、*FLOT2* および *APOD* などの同定に成功した。p53 ファミリー組換えアデノウイルスは、マウスモデルでの骨肉腫に対する遺伝子治療において p53 に比較して強力な腫瘍抑制効果を得た。また、p53 とヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 FK228 との併用効果もマウスモデルにおいて明らかにした。

研究成果の概要(英文): Our *in silico* approach is powerful for identification of p53 target genes and for further understanding the function of p53 in tumorigenesis. We identified that *PEDF*, *FLOT2*, and *APOD* are direct transcriptional targets of the p53 family member genes. We found that significant antitumor effect of adenovirus-mediated p53 family gene transfer on osteosarcoma cell lines in a mouse model. Furthermore, the histone deacetylase inhibitor FK228 was found to enhance adenovirus-mediated p53 family gene therapy in cancer models.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	9,400,000	0	9,400,000
2006年度	9,400,000	0	9,400,000
2007年度	9,400,000	0	9,400,000
2008年度	9,400,000	0	9,400,000
2009年度	9,400,000	0	9,400,000
総計	47,000,000	0	47,000,000

研究分野：癌の分子生物学

科研費の分科・細目：

キーワード：癌、癌抑制遺伝子、遺伝子治療、p53、p63、p73、アポトーシス

1. 研究開始当初の背景

(1) p53 はヒト癌において最も高頻度に遺伝子変異が検出されている癌抑制遺伝子であり、細胞が DNA 損傷などのストレスを受けると、p53 は活性化され標的遺伝子の転写を制御することで細胞周期調節・アポトーシス誘導・ゲノム安定性・血管新生抑

制などに関与し、腫瘍抑制機能を発揮していることが明らかになってきた。臨床的には p53 異常は癌の悪性度や予後に関わっており、p53 の機能を解明することは癌の診断・治療の上でも重要と考えられ、これまで多くの研究者により p53 の活性化機構、p53 標的遺伝子の同定に

力を注いできた。しかしながら、アポトーシス誘導における p53 遺伝子ファミリーの相互作用・協調作用についての理解は不十分と言わざるを得ない。

(2) さらに p53 遺伝子導入治療は多種類の悪性腫瘍で臨床試験が行われているが、この治療法は正常型 p53 導入によって癌細胞をアポトーシスに誘導することに依存している。しかしながら、臨床試験においては p53 遺伝子治療が必ずしも腫瘍の増殖抑制を導くとは限らないことを考慮すると、外来性に導入した正常型 p53 に抵抗性の腫瘍が存在することがわかってきており、これを克服する新たな治療法が求められている。

2. 研究の目的

(1) 本研究では、3 遺伝子のメンバーから構成される p53 ファミリーの機能的類似点と相違点、および p53 依存性アポトーシス誘導における相互作用・協調作用について解明することを目的としている。その分子機序を明らかにするため、p53 遺伝子ファミリーの標的遺伝子群の同定などを行う。

(2) これらの成果を踏まえ、p53 遺伝子ファミリーのタンパクレベルの相互作用、転写活性化レベルの協調作用、p53 特異的な標的遺伝子産物と p63 特異的な標的遺伝子産物の協調作用・相互作用について解析し、がんの遺伝子治療へつながる研究を発展させる予定である。

3. 研究の方法

(1) p53 遺伝子ファミリーの類似性と差違性の検討

cDNA マイクロアレイ解析を施行し、p53 遺伝子ファミリーで共通して発現誘導される標的遺伝子群および特異的に発現誘導される標的遺伝子に区別する。これらの標的遺伝子について p53 遺伝子ファミリー結合配列の有無を検索し、クロマチン免疫沈降法、レポーターアッセイによって、順次、直接の標的遺伝子であることを証明する。細胞増殖抑制活性をもつ遺伝子については、全長 cDNA クローンを単離し、アデノウイルス発現系に導入し *in vitro* での細胞増殖抑制効果および動物実験での抗腫瘍効果を検討する。

(2) p53 遺伝子ファミリーによるアポトーシス誘導の分子機序

p53 依存性アポトーシス誘導における p53 ファミリーメンバーの果たす役割を解明するため、p53 タンパクと p63(あるいは p73) タンパクの直接の相互作用、p53 と p63(あるいは p73) の転写活性化レベルでの協調作

用、p53 特異的な標的遺伝子産物と p63 特異的な標的遺伝子産物との協調作用について分子生物学的解析を進める。

(3) p53 遺伝子ファミリーによる機能性 RNA の発現制御

p53 により発現が抑制される遺伝子群に関して、p53 が誘導する micro RNA や noncoding RNA が関与するかどうか、RT-PCR、レポーターアッセイおよびクロマチン免疫沈降法を用いて検討する。

4. 研究成果

(1) *in silico* 解析による新規 p53 標的遺伝子の網羅的な検索

ゲノム上の p53 応答配列 (p53RE) に着目し、*in silico* 解析による p53 標的遺伝子群の網羅的な予測・同定を行った。この比較ゲノム解析によりビタミン D 受容体 (VDR: vitamin D receptor) が p53 標的遺伝子であることを明らかにした。

解析対象とする遺伝子座を機能未知な遺伝子、EST、noncoding RNA も含み、およそ 35000 部位として、さらに新しい標的候補の予測を試みた。既に構築した全ゲノム上の p53 応答性配列 (p53RE) データベースをもとに、転写開始部位の周辺に存在する p53RE 候補を 24105 個抽出した。次に、種間の配列保存性、応答配列の特徴・位置、その他のゲノム情報を利用して、約 100 個の候補遺伝子に絞り込んだ。これら遺伝子の発現における p53 応答性を種々の腫瘍細胞株・誘導条件で検討し、さらに ChIP アッセイにより p53RE 配列候補と p53 タンパクとの結合を確認した。以上の結果より、*in silico* 解析による p53 標的遺伝子の予測は発現解析と組み合わせることによって、新規 p53 標的遺伝子の同定に有用であることが明らかにした。

(2) p53 ファミリー p73 および p63 標的遺伝子の検索

p53 ファミリーとして同定された p73 および p63 は p53 と構造的類似性は高いが、p53 とは異なる機能を合わせ持つことが明らかになってきた。cDNA マイクロアレイを利用し、新たに PEDF (pigment epithelium derived factor: 色素上皮由来因子) および FLOT2 (flotillin-2) を同定した。PEDF は中枢神経系と網膜の両方に強い作用を示す多能性神経因子であり、これまでに哺乳動物の眼球で発見された最も強力な血管新生インヒビターでもある。脂質ラフト構成タンパクである FLOT2 の発現は、種々の細胞内シグナル伝達を増強することが知られている。p53 ファミリーメンバーが、PEDF の発現誘導を介して細胞分化に関与していること、さらに FLOT2 の発現誘導を介して細胞

分化・炎症反応に関わっている可能性が示唆された。

(3) p53ファミリーを用いた骨肉腫に対する遺伝子治療の基礎的研究

骨肉腫は手術療法のみでは生命予後が極めて悪く、化学療法を含めた集学的治療が行われている。骨肉腫におけるp53遺伝子の変異は低頻度であるが、遺伝子増幅などによるMDM2過剰発現によりp53経路が不活性化していることが多い。本研究では、p53、p73およびp63を発現する組換えアデノウイルスベクターを利用して、骨肉腫細胞11株に対する細胞増殖抑制能、アポトーシス誘導効果を*in vitro*、*in vivo*解析で比較検討した。その結果、約半数の細胞株でp63 γ およびp73 β がp53よりも強力にアポトーシスを誘導し、その傾向はMDM2の発現量の多い骨肉腫細胞で顕著であった。マウス*in vivo*皮下移植モデルにおいても同様の治療効果が得られた。

(4) p53 遺伝子治療とヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 FK228 との併用効果

ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 (HDACI) には細胞周期停止や細胞死誘導効果が報告されており、腫瘍細胞の増殖を抑制する新規の抗がん剤として注目されている。また、白血病などで第2相臨床試験が行われている天然化合物 HDACI の FK228 は CAR (coxsackievirus adenovirus receptor) の発現を増強させることによって、アデノウイルス感染を促進することが報告されている。本研究では、腫瘍細胞の増殖抑制におけるFK228処理とAd-p53遺伝子導入の相乗効果を、細胞レベルおよびマウスモデルで検討した。その結果、FK228処理はCARの発現増強を介してAd-p53感染効率を2-5倍増加させることによって、癌細胞のアポトーシス誘導を増強した。ヌードマウス*in vivo*皮下移植モデルにおいて、p53遺伝子導入単独では増殖抑制の見られなかった癌細胞株においても、FK228との併用によってアポトーシスが誘導され、増殖抑制効果が認められた。本研究からFK228はp53遺伝子治療との併用薬剤として有望と考えられる。

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50件)

- ① Fujikane T, Nishikawa N, Toyota M, Suzuki H, Nojima M, Maruyama R, Ashida M, Ohe-Toyota M, Kai M, Nishidate T, Sasaki Y, Ohmura T, Hirata K, Tokino T: Genomic screening for genes upregulated by demethylation revealed novel targets of epigenetic silencing in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* (in press) 査読有

- ② Suzuki H, Igarashi S, Nojima M, Maruyama R, Yamamoto E, Kai M, Akashi H, Watanabe Y, Yamamoto H, Sasaki Y, Itoh F, Imai K, Sugai T, Shen L, Issa J-P J, Shinomura Y, Tokino T, Toyota M: IGFBP7 is a p53 responsive gene specifically silenced in colorectal cancer with CpG island methylator phenotype. *Carcinogenesis* 31(3): 342-349, 2010. 査読有
- ③ Idogawa M, Sasaki Y, Suzuki H, Mita H, Imai K, Shinomura Y, Tokino T: A single recombinant adenovirus expressing p53 and p21-targeting artificial microRNAs efficiently induces apoptosis in human cancer cells. *Clinical Cancer Research* 15(11): 3725-3732, 2009. 査読有
- ④ Kashima L, Toyota M, Mita H, Suzuki H, Idogawa M, Ogi K, Sasaki Y, Tokino T: CHFR, a potential tumor suppressor, downregulates interleukin -8 via inhibition of NF - κ B. *Oncogene* 28(29): 2643-2653, 2009. 査読有
- ⑤ Sasaki Y, Negishi H, Koyama R, Anbo N, Ohori K, Idogawa M, Mita H, Toyota M, Imai K, Shinomura Y, Tokino T: p53 family members regulate the expression of the apolipoprotein D gene. *J Biol Chem* 284(2): 872-883, 2009. 査読有
- ⑥ Mita H, Toyota M, Aoki F, Akashi H, Maruyama R, Sasaki Y, Suzuki H, Idogawa M, Kashima L, Yanagihara K, Fujita M, Hosokawa M, Kusano M, Sabau SV, Tatsumi H, Imai K, Shinomura Y, Tokino T: A novel method, digital genome scanning detects KRAS gene amplification in gastric cancers: involvement of overexpressed wild-type KRAS in downstream signaling and cancer cell growth. *BMC Cancer* 9:198(Online), 2009. 査読有
- ⑦ Tokino T: A novel biomarker for cervical cancer. *Cancer Biology Therapy* 8(12): 1154-1155, 2009. 査読有
- ⑧ Nojima M, Maruyama R, Yasui H, Suzuki H, Maruyama Y, Tarasawa I, Sasaki Y, Asaoku H, Sakai H, Hayashi T, Mori M, Imai K, Tokino T, Ishida T, Toyota M, Shinomura Y: Genomic Screening for genes silenced by DNA methylation revealed an association between RASD1 inactivation and dexamethasone resistance in multiple myeloma. *Clinical Cancer Research* 15(13): 4356-4364, 2009. 査読有
- ⑨ Toyota M, Suzuki H, Yamashita T, Hirata K, Imai K, Tokino T, Shinomura Y: Cancer epigenomics: Implications of DNA methylation in personalized cancer therapy. *Cancer Science* 100(5): 787-791, 2009. 査読有
- ⑩ Tomita M, Toyota M, Ishikawa C, Nakazato T, Okudaira T, Matsuda T, Uchihara JN, Taira N, Ohshiro K, Senba M, Tanaka Y, Ohshima K, Saya H,

- Tokino T, Mori N: Overexpression of Aurora A by loss of CHFR gene expression increases the growth and survival of HTLV-1-infected T cells through enhanced NF- κ B activity. *Int J Cancer* 124(11): 2607-2615, 2009. 査読有
- ⑪ Sasaki Y, Negishi H, Idogawa M, Suzuki H, Mita H, Toyota M, Shinomura Y, Imai K, Tokino T: The histone deacetylase inhibitor FK228 enhances adenovirus-mediated p53 family gene therapy in cancer models. *Molecular Cancer Therapeutics* 7(4): 779-787, 2008. 査読有
- ⑫ Sasaki Y, Oshima Y, Koyama R, Maruyama R, Akashi H, Mita H, Toyota M, Shinomura Y, Imai K, Tokino T: Identification of flotillin-2, a major protein on lipid rafts, as a novel target of the p53 family members. *Molecular Cancer Res* 6(3): 395-406, 2008. 査読有
- ⑬ Kawamura YI, Toyota M, Kawashima R, Hagiwara T, Suzuki H, Imai K, Shinomura Y, Tokino T, Kannagi R, Dohi T: DNA hypermethylation causes incomplete synthesis of carbohydrate determinants in gastrointestinal cancer. *Gastroenterology* 135(1): 142-151, 2008. 査読有
- ⑭ Ting AH, Suzuki H, Cope L, Schuebel KE, Lee BH, Toyota M, Imai K, Shinomura Y, Tokino T, Baylin SB: A requirement for DICER to maintain full promoter CpG island hypermethylation in human cancer cells. *Cancer Research* 68(8): 2570-2575, 2008. 査読有
- ⑮ Toyota M, Suzuki H, Sasaki Y, Maruyama R, Imai K, Shinomura Y, Tokino T: Epigenetic silencing of microRNA-34b/c and BTG4 is associated with CpG island methylation in colorectal cancer. *Cancer Research* 68(11): 4124-4132, 2008. 査読有
- ⑯ Maruyama R, Akino K, Toyota M, Suzuki H, Imai T, Ohe-Toyota M, Yamamoto E, Nojima M, Fujikane, Sasaki Y, Yamashita T, Watanabe Y, Hiratsuka H, Hirata K, Itoh F, Imai K, Shinomura Y, Tokino T: Cytoplasmic RASSF2A is a pro-apoptotic mediator whose expression is epigenetically silenced in gastric cancer. *Carcinogenesis* 29(7): 1312-1318, 2008. 査読有
- ⑰ Suzuki H, Toyota M, Caraway H, Gabrielson E, Ohmura T, Fujikane T, Nishikawa N, Sogabe Y, Nojima M, Sonoda T, Mori M, Hirata K, Imai K, Shinomura Y, Baylin SB, Tokino T: Frequent epigenetic inactivation of Wnt antagonist genes in breast cancer. *Br J Cancer* 98(6): 1147-1156, 2008. 査読有
- ⑱ Suzuki H, Tokino T, Shinomura Y, Imai K, Toyota M: DNA methylation and cancer pathways in gastrointestinal tumors. *Pharmacogenomics* 9(12): 1917-1928, 2008. 査読有
- ⑲ Imai T, Toyota M, Suzuki H, Akino K, Ogi K, Sogabe Y, Kashima L, Maruyama R, Nojima M, Mita H, Sasaki Y, Itoh F, Imai K, Shinomura Y, Hiratsuka H, Tokino T: Epigenetic inactivation of RASSF2 in oral squamous cell carcinoma. *Cancer Science* 99(5): 958-966, 2008. 査読有
- ⑳ Sogabe Y, Suzuki H, Toyota M, Ogi K, Imai T, Nojima M, Sasaki Y, Hiratsuka H, Tokino T: Epigenetic inactivation of SFRP genes in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oncology* 32(6): 1253-1261, 2008. 査読有
- ㉑ Yamamoto E, Toyota M, Suzuki H, Kondo Y, Sanomura T, Murayama Y, Ohe-Toyota M, Muruyama R, Nojima M, Ashisa M, Fujii K, Sasaki Y, Hayashi N, Mori M, Imai K, Tokino T, Shinomura Y: LINE-1 hypomethylation is associated with increased CpG island methylation in Helicobacter pylori-related enlarged-fold gastritis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17(10): 2555-2564, 2008. 査読有
- ㉒ Takagi H, Sasaki S, Suzuki H, Toyota M, Maruyama R, Nojima M, Yamamoto H, Omata M, Tokino T, Imai K, Shinomura Y: Frequent epigenetic inactivation of SFRP genes in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 43(5): 378-389, 2008. 査読有
- ㉓ Kawasaki H, Mizuguchi T, Kikkawa Y, Oshima H, Sasaki Y, Tokino T, Kokai Y, Miyazaki J, Katsuramaki T, Mitaka T, Hirata K: In vitro transformation of adult rat hepatic progenitor cells into pancreatic endocrine hormone-producing cells. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 15(3): 310-317, 2008. 査読有
- ㉔ Nishikawa N, Toyota M, Suzuki H, Honma T, Fujikane T, Ohmura T, Nishidate T, Ohe-Toyota M, Maruyama R, Sonoda T, Sasaki Y, Urano T, Imai K, Hirata K, Tokino T: Gene Amplification and Overexpression of PRDM14 in Breast Cancers. *Cancer Research* 67(20): 9649-9657, 2007. 査読有
- ㉕ Oshima Y, Sasaki Y, Negishi H, Toyota M, Yamashita T, Wada T, Nagoya S, Kawaguchi S, Yamashita T, Tokino T: Antitumor effect of adenovirus-mediated p53 family gene transfer on osteosarcoma cell lines. *Cancer Biology Therapy* 6(7): 1058-1066, 2007. 査読有
- ㉖ Watanabe Y, Toyota M, Kondo Y, Suzuki H, Imai T, Ohe-Toyota M, Maruyama R, Nojima M, Sasaki Y, Sekido Y, Hiratsuka H, Shinomura Y, Imai K, Tokino T: Expression profiling of PRDM family genes identified PRDM5 as a target of epigenetic silencing in colorectal and gastric cancer. *Clinical Cancer Res* 13(16): 4786-4794, 2007. 査読有
- ㉗ Idogawa M, Masutani M, Shitashige M, Honda K, Tokino T, Shinomura, Imai K,

- Hirohashi S, Yama da T: Ku70 and poly(ADP-ribose) polymerase-1 competitively regulate beta-catenine and T-cell factor-4-mediated gene trans-activation: possible linkage of DNA damage recognition and Wnt signaling. *Cancer Research* 67(3): 911-918, 2007. 査読有
- ②⑧ Akino K, Toyota M, Suzuki H, Imai T, Maruyama R, Kusano M, Nishikawa N, Watanabe Y, Sasaki Y, Abe T, Yamamoto E, Tarasawa I, Sonoda T, Mori M, Imai K, Shinomura Y, Tokino T: Identification of DFNA5 as a target of epigenetic inactivation in gastric cancer. *Cancer Science* 98(1): 88-95, 2007. 査読有
- ②⑨ Nojima M, Suzuki H, Toyota M, Watanabe Y, Maruyama R, Sasaki S, Sasaki Y, Mita H, Nishikawa N, Yamaguchi K, Hirata K, Itoh F, Tokino T, Mori M, Imai K, Shinomura Y: Frequent epigenetic inactivation of SFRP genes and constitutive activation of Wnt signaling in gastric cancer. *Oncogene* 26(32): 4699-4713, 2007. 査読有
- ③⑩ Sato H, Suzuki H, Toyota M, Nojima M, Maruyama R, Sasaki S, Takagi H, Sogabe Y, Sasaki Y, Idogawa M, Sonoda T, Mori M, Imai K, Tokino T, Shinomura Y: Frequent epigenetic inactivation of DICKKOPF family genes in human gastrointestinal tumors. *Carcinogenesis* 28(12): 2459-2466, 2007. 査読有
- ③⑪ Maruyama R, Aoki F, Toyota M, Sasaki Y, Akashi H, Mita H, Suzuki H, Akino K, Ohe-Toyota M, Maruyama Y, Tatsumi H, Imai K, Shinomura Y, Tokino T: Comparative genome analysis identifies the vitamin D receptor gene as a direct target of p53-mediated transcriptional activation. *Cancer Research* 66(9): 4574-83, 2006. 査読有
- ③⑫ Kusano M, Toyota M, Suzuki H, Akino K, Aoki F, Fujita M, Hosokawa M, Shinomura Y, Imai K, Tokino T: Genetic, epigenetic and clinicopathological features of gastric cancers with CpG island methylator phenotype and association to Epstein-Barr virus. *Cancer* 106(7): 1467-1479, 2006. 査読有
- ③⑬ Kang X, Xiao X, Harata M, Bai Y, Nakazaki Y, Soda Y, Kurita R, Tanaka T, Komine F, Izawa K, Kunisaki R, Setoyama M, Nishimori H, Natsume A, Sunamura M, Lozonshi L, Saitoh I, Tokino T, Asano S, Nakamura Y, Tani K: Antiangiogenic potency of BA11 in vivo: Implications for gene therapy treatment of human glioblastomas. *Cancer Gene Therapy* 13(4): 385-392, 2006. 査読有
- ③⑭ Okuda H, Toyota M, Ishida W, Furihata M, Tsuchiya M, Kamada M, Tokino T, Shuinn T: Epigenetic inactivation of the candidate tumor suppressor gene HOXB13 in human renal cell carcinoma. *Oncogene* 25(12): 1733-1742, 2006. 査読有
- ③⑮ King KE, Ponnampertuma RM, Gerdes MJ, Tokino T, Yamashita T, Baker CC, Weinberg WC: Unique domain functions of p63 isoforms that differentially regulate distinct aspects of epidermal homeostasis. *Carcinogenesis* 27(1): 53-63, 2006. 査読有
- ③⑯ Terasawa K, Toyota M, Sagae S, Ogi K, Suzuki H, Sonoda T, Akino K, Maruyama R, Nishikawa N, Imai K, Shinohara Y, Saito T, Tokino T: Epigenetic inactivation of TCF2 in ovarian cancer and various cancer cell lines. *Br J Cancer* 94(6): 914-921, 2006. 査読有
- ③⑰ Kobayashi T, Sasaki Y, Oshima Y, Yamamoto H, Mita H, Suzuki H, Toyota Y, Tokino T, Itoh F, Imai K, Shinomura Y: Activation of the ribosomal protein L13 gene in human gastrointestinal cancer. *Int J Mol Med* 18(1): 161-170, 2006. 査読有
- ③⑱ Sasaki Y, Naishiro Y, Oshima Y, Imai K, Nakamura Y, Tokino T: Identification of pigment epithelium derived factor as a direct target of the p53 family member genes. *Oncogene* 24(32): 5131-5136, 2005. 査読有
- ③⑲ Akino K, Toyota M, Suzuki H, Mita H, Sasaki Y, Ohe-Toyota M, Issa J-P J, Hinoda Y, Imai K, Tokino T: The Ras effector RASSF2 is a novel tumor suppressor gene in human colorectal cancer. *Gastroenterology* 129(1): 156-169, 2005. 査読有
- ④⑰ Irifune H, Nishimori H, Watanabe G, Yoshida K, Ikeda T, Matsui C, Morohashi M, Kawaguchi S, Nagoya S, Wada T, Yamashita T, Nakamura Y, Tokino T: Identification of laminin b3 isoforms downstream of EWS-ETS fusion genes in Ewing family tumors. *Cancer Biology Therapy* 4(4): 449-455, 2005. 査読有
- ④⑲ Ogi K, Toyota M, Mita H, Satoh A, Kashima L, Sasaki Y, Suzuki H, Akino K, Nishikawa N, Shinomura Y, Imai K, Hiratsuka H, Tokino T: Small interfering RNA-induced CHFR silencing sensitizes oral squamous cell cancer cells to microtubule inhibitors. *Cancer Biology Therapy* 4(7): 773-780, 2005. 査読有
- ④⑳ Simbulan-Rosenthal CM, Trabosh V, Velarde A, Chou FP, Daher A, Tenzin F, Tokino T, Rosenthal DS: Id2 protein is selectively upregulated by UVB in primary, but not in immortalized human keratinocytes and inhibits differentiation. *Oncogene* 24(35): 5443-5458, 2005. 査読有
- ④㉑ Abe T, Toyota M, Suzuki H, Murai M, Akino K, Ueno M, Nojima M, Yawata A, Miyakawa H, Suga T, Ito H, Endo T,

- Tokino T, Hinoda Y, Imai K: Upregulation of BNIP3 by 5-aza-2'-deoxycytidine sensitizes pancreatic cancer cells to hypoxia-mediated cell death. *J Gastroenterol* 40(5): 504-510, 2005. 査読有
- ④④ Murai M, Toyota M, Satoh A, Suzuki H, Akino K, Mita H, Sasaki Y, Ishida T, Shen L, Garcia-Manero G, Issa JP, Hinoda Y, Tokino T, Imai K: Aberrant DNA methylation associated with silencing BNIP3 gene expression in haematopoietic tumours. *Br J Cancer* 92(6): 1165-1172, 2005. 査読有
- ④⑤ Odajima T, Sasaki Y, Tanaka N, Kato-Mori Y, Asanuma H, Ikeda T, Satoh M, Hiratsuka H, Tokino T, Sawada N: Abnormal beta-catenin expression in oral cancer with no gene mutation: correlation with expression of cyclin D1 and epidermal growth factor receptor, Ki-67 labeling index, and clinicopathological features. *Hum Pathol* 36(3): 234-241, 2005. 査読有
- ④⑥ Ikeda H, Sasaki Y, Kobayashi T, Suzuki H, Mita H, Toyota M, Itoh F, Shinomura Y, Tokino T, Imai K: The role of T-fimbrin in the response to DNA damage: Silencing of T-fimbrin by small interfering RNA sensitizes human liver cancer cells to DNA-damaging agents. *Int J Oncol* 27(4):933-40, 2005. 査読有
- ④⑦ Murai M, Toyota M, Suzuki H, Satoh A, Sasaki Y, Akino K, Ueno M, Takahashi F, Kusano M, Mita H, Yanagihara K, Endo T, Hinoda Y, Tokino T, Imai K: Aberrant methylation and silencing of the BNIP3 gene in colorectal and gastric cancer. *Clinical Cancer Res* 11(3) 1021-1027, 2005. 査読有
- ④⑧ Takemura K, Noguchi M, Ogi K, Tokino T, Kubota H, Miyazaki A, Kohama G, Horatsuka H: Enhanced Bax in oral SCC in relation to antitumor effects of chemotherapy. *J Oral Pathol Med* 34(2): 93-99, 2005. 査読有
- ④⑨ Murata M, Kojima T, Yamamoto T, Go M, Takano K, Chiba H, Tokino T, Sawada N: Tight junction protein MAGI-1 is up-regulated by transfection with connexin 32 in an immortalized mouse hepatic cell line: cDNA microarray analysis. *Cell Tissue Res* 319(2): 341-347, 2005. 査読有
- ⑤⑩ Aoki M, Yamamura Y, Noshiro H, Sakai K, Yokota J, Kohno T, Tokino T, Ishida S, Ohyama S, Ninomiya I, Uesaka K, Kitajima M, Shimada S, Matsuno S, Yano M, Hiratsuka M, Sugimura H, Itoh F, Minamoto T, Maehara Y, Takenoshita S, Aikou T, Katai H, Yoshimura K, Takahashi T, Akagi K, Sairenji M, Yamamoto K, Sasazuki T: A full genome scan for gastric cancer. *J Medical Genetics* 42(1): 83-87, 2005. 査読有

[学会発表] (計6件)

- ① Tokino T, Kashima L, Toyota M, Sasaki Y. CHFR, a potential tumor suppressor, downregulates interleukin-8 via inhibition of NF- κ B. 101th American Association of Cancer Research (AACR) Annual Meeting. April 20th 2010, Washington DC, USA.
- ② Tokino T, Idogawa M, Sasaki Y. A single adenovirus expressing p53 protein and p21-targeting artificial microRNAs improves therapeutic outcome in cancer. 8th Joint Conference of the American Association for Cancer Research and the Japanese Cancer Association. February 9th 2010, Hawaii, USA.
- ③ Tokino T, Sasaki Y. Identification of flotillin-2, a major protein on lipid rafts, as a novel target of the p53 family members. 99th American Association of Cancer Research (AACR) Annual Meeting. April 14th 2008, San Diego, USA.
- ④ Tokino T, Oshima Y, Yamashita T, Sasaki Y. Antitumor effect of adenovirus-mediated p53 family gene transfer on osteosarcoma cell lines. 98th American Association of Cancer Research (AACR) Annual Meeting. April 17th 2007, Los Angeles, USA.
- ⑤ Tokino T, Sasaki Y. Pigment epithelium derived factor as a direct target of the p53 family member genes. 97th American Association of Cancer Research (AACR) Annual Meeting. April 3rd 2006, Washington DC, USA.
- ⑥ Tokino T, Irifune H, Sasaki Y, Yoshida K, Kawaguchi S, Wada T, Yamashita T. Identification of laminin beta 3 isoforms downstream of EWS-ETS fusion genes in Ewing family tumor. 96th American Association of Cancer Research (AACR) Annual Meeting. April 19th 2005, Anaheim, USA.

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

ホームページ等

<http://web.sapmed.ac.jp/canmol/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

時野 隆至 (TOKINO TAKASHI)

札幌医科大学・医学部・教授

研究者番号: 40202197