

平成22年 4月 1日現在

研究種目：特定領域研究
 研究期間：2005～2009
 課題番号：17015003
 研究課題名（和文） 膵臓、婦人科領域がんの分子診断の新局面
 研究課題名（英文） New avenue for molecular diagnosis of pancreatic and gynecological cancers
 研究代表者
 堀井 明（HORII AKIRA）
 東北大学・大学院医学系研究科・教授
 研究者番号：40249983

研究成果の概要（和文）：

AURKA と *S100A4* の高発現と *DUSP6* の発現抑制は膵癌の発生・進展で driver として働いている証拠が得られた。*AURKA* の抑制は taxane 系薬剤との相乗的抗腫瘍効果を生じ、個別化医療へつながる。*DUSP6* の再活性化は *AURKA* の抑制を引き起こす。これらの異常により、*ETS-2*、*PRDM2*、*VASH1* はじめ、重要な遺伝子の発現変化が特定された。子宮内膜癌では MAPK と PI3K の両ルートの異常が重要で、発現制御による増殖抑制を示した。

研究成果の概要（英文）：

Overexpression of the *AURKA* and *S100A4* genes and expressional suppression of the *DUSP6* gene functions as the drivers of pancreatic carcinogenesis. In addition, knockdown of *AURKA* caused synergistic chemosensitivity with taxane. Restoration of *DUSP6* caused suppression of *AURKA* via suppression of *ETS-2*. Further, expressional link of *PRDM2* and *VASH1* with *S100A4* was found. Both MAPK and PI3K cascades are keys in endometrial carcinogenesis and regulation of these cascade are potentially useful for clinical managements.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	9,000,000	0	9,000,000
2006年度	9,100,000	0	9,100,000
2007年度	9,100,000	0	9,100,000
2008年度	8,100,000	0	8,100,000
2009年度	8,100,000	0	8,100,000
総計	43,400,000	0	43,400,000

研究分野：がん診断と疫学

科研費の分科・細目：分子病理学

キーワード：膵癌、婦人科癌、個別化医療、RNAi、epigenetic、がん遺伝子、がん抑制遺伝子

1. 研究開始当初の背景

がんは遺伝子異常により発生、進展するため、分子・遺伝子の異常を明らかにすることにより、新しい診断法、治療法の開発につながる。特に、昨今はヒトゲノム計画により遺伝子が続々と明らかになってきており、個別

のがんの標的分子を狙ったオーダーメイド医療の実現に向けた研究が進められる環境が整ってきた。

2. 研究の目的

本研究では、特に膵臓と婦人科領域がんを

対象とし、分子診断や治療の際に役立つ新たな標的分子を明らかにして、がんの個別化医療を推進することを目的とする。

3. 研究の方法

ゲノム解析から得られたコピー数の増加、減少が見られる領域から候補遺伝子を特定し、発現を変化させることによりがん細胞がどのような挙動を示すかを調べ、がん診療の標的分子となりうるか否かを検討する。マイクロアレイ解析により発現が変化している遺伝子についてはエピジェネティクスの観点から検討を加え、発現を変化させることによるがん細胞の挙動を調べ、がん診療の標的分子となりうるか否かを検討する。

4. 研究成果

膵癌では高頻度に20qのコピー数の増加が見られていたが、この部に位置するAURKAは膵癌において発現が亢進していた。RNAi法により遺伝子機能を抑制すると、細胞増殖抑制効果、G2 arrest、ならびにアポトーシスの誘導が見られ、さらにtaxaneを併用することにより、相乗的抗腫瘍効果が見られた。患者に応じて薬剤の量を変化させることで副作用の少ない薬物量で最大限の効果が得られる治療法へと導く成果である。卵巣癌においてもAURKA遺伝子をノックダウンして検討を加えたが、膵癌のような相乗効果は見られなかった。

膵癌において、12qの欠失は高頻度である。その領域から候補癌抑制遺伝子DUSP6を単離した。この分子はMAP kinaseの経路でERKを特異的に脱リン酸化することで増殖シグナルを負に調節している。膵癌では高頻度に発現抑制が見られたが、機序としてはepigeneticなメカニズムが重要で、主にイントロン1のCpGサイトのメチル化で発現抑制されており、同部へのETS2の結合がメチル化で阻害されることが重要であった。膵癌細胞でDUSP6を再発現させるとアポトーシスを起こすが、その際、発現が変化している遺伝子をマイクロアレイでスクリーニングし、重要と考えられる遺伝子について、さらに解析を加えた。その結果、DUSP6の再発現により、ETS-2の抑制を介したAURKAの著明な発現抑制が確認された。

4qの家族性膵癌の遺伝子座近傍にがん抑制遺伝子としての働きが報告されているFBXW7遺伝子がマップされた。異常の有無を18例の膵癌細胞株で検討を加えたが、6例でFBXW7の発現の減少とCCNE1の発現亢進が見られたのみであり、主要ながん抑制

機能を果たしているとは考えにくかった。他の腫瘍でも検討すると、6例中2例の大腸癌細胞株と7例中1例の卵巣癌細胞株において変異が検出された。この遺伝子は3箇所のプロモーターからの転写による3種類のisoformがあるが、beta formが脳で主要な働きをしている。脳腫瘍において、このbeta formの発現が著明に抑制されていることを発見した。さらに、胸腺腫において、FBXW7 beta formのCpG siteの高度メチル化を発見した。さらにこのメチル化の程度とWHOの組織分類とは強い相関関係が見られることを明らかにした。

膵癌の発生、進展に関わる18qのがん抑制遺伝子の候補としてマイクロアレイ解析からPMAIP1遺伝子を特定した。本遺伝子を高発現させるとがん細胞の増殖抑制が見られ、ノックダウンすると細胞増殖が活性化されるが、18番染色体を移入した場合と比べ、程度は低く、これ以外に候補遺伝子がある可能性が考えられた。さらに、18qの候補遺伝子としてRAB27Bの検討も加えたが、やはり程度は低かった。miRNAのアレイによる候補を抽出し、検討を加えている。

膵癌において高頻度に過剰発現するS100A4遺伝子はイントロン1の低メチル化が原因である。RNAi法によりノックダウンすると、増殖能抑制とアポトーシス誘導、加えて浸潤能の抑制が示された。ノックダウン前後に発現が変化する遺伝子をマイクロアレイにより解析し、発現が著明に亢進する遺伝子としてVASH1とPRDM2を特定した。また、低発現膵癌細胞株にS100A4遺伝子の発現コンストラクトを導入すると、細胞増殖と遊走能が亢進した。遺伝子導入の前後で発現が変化している遺伝子を特定しており、解析の途中である。

膵癌においてGemcitabine感受性が比較的高いものと低いもの、これらの中のものを用い、Gemcitabine耐性の膵癌細胞株を樹立した。これらの細胞における変化をマイクロアレイ解析で進めている。

MAPKの経路とPI3Kの経路はいずれも発がん過程で重要な働きをしているが、子宮内膜がんと悪性黒色腫でMAPK、PI3Kの両ルートの異常を検討し、両者に共通性が見られるものの、明らかな違いもあることを明らかにした。さらに、子宮内膜がんでAKT1をノックダウンすると顕著な増殖抑制効果が見られた。このことから、AKT1が分子標的の良い候補となると考えられた。

多くのがん抑制遺伝子はエピジェネティックな機序で発現が抑制されるが、同部のメ

チル化された CpG 配列に親和性の高い MBD タンパクと転写因子を含むタンパクを用いて再活性化できることを示した。これを MeTA 法と命名し、膵癌と肺癌で検討した。これまでに報告されていない遺伝子で、癌で発現が抑制されている遺伝子群を抽出しており、解析している段階である。

メチル化により遺伝子発現が制御されるプロモーター領域を正確に知るために、マイクロアレイとメチル化感受性、抵抗性の制限酵素を組み合わせた MIAMI 法を開発し、従来の COBRA 法などと比較検討し、8091 個の遺伝子について、プロモーター領域のメチル化の状態を正確に知ることを可能にした。また、p16 や hMLH1 遺伝子は発現過程で高頻度に発現抑制されているが、この機構に MBD4 が密接に関わっていることを明らかにした。

分子生物学的研究を行う際、ligation 反応を効率的に進める必要があるが、極めて迅速かつ安価に行うための改良型バッファシステムを開発した。100 反応を 1 ドルで 10 分以内に行うことが可能であり、コーヒーブレイクの間に全てが済むとの意味で「coffee break ligation 法」と命名した。

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 28 件)

- (1)堀井明 膵臓癌の診療 —基礎から臨床へ— 日本医事新報 印刷中、2010 (査読無：招待論文)
- (2)Tabata T, Tsukamoto N, Imani Fooladi AA, Yamanaka S, Furukawa T, Ishida M, Sato D, Gu Z, Nagase H, Egawa S, Sunamura M, Horii A. RNA interference targeting against *S100A4* suppresses cell growth and motility and induces apoptosis in human pancreatic cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 390, 475-480, 2009 (査読有)
- (3)Unno J, Satoh K, Hirota M, Kanno A, Hamada S, Ito H, Masamune A, Tsukamoto N, Motoi F, Egawa S, Unno M, Horii A, Shimosegawa T. LIV-1 enhances the aggressive phenotype through the induction of epithelial to mesenchymal transition in human pancreatic carcinoma cells. *Int J Oncol* 35, 813-821, 2009 (査読有)
- (4)Kaneko N, Miura K, Gu Z, Karasawa H, Ohnuma S, Sasaki H, Tsukamoto N, Yokoyama S, Yamamura A, Nagase H, Shibata C, Sasaki I, Horii A. siRNA-mediated knockdown against *CDCA1* and *KNTC2*, both frequently

overexpressed in colorectal and gastric cancers, suppresses cell proliferation and induces apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 390, 1235-1240, 2009 (査読有)

- (5)Fukushige S, Kondo E, Horii A. Methyl-CpG targeted recruitment of p300 reactivates tumor suppressor genes in human cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 379, 1021-1026, 2009 (査読有)
- (6)Lefter LP, Dima S, Sunamura M, Furukawa T, Sato Y, Abe M, Chivu M, Popescu I, Horii A. Transcriptional silencing of ETS-1 efficiently suppresses angiogenesis of pancreatic cancer. *Cancer Gene Ther*. 16, 137-148, 2009 (査読有)
- (7)Ohnuma S, Miura K, Horii A, Fujibuchi W, Kaneko N, Gotoh O, Nagasaki H, Mizoi T, Tsukamoto N, Kobayashi T, Kinouchi M, Okabe M, Sasaki H, Shiiba K, Miyagawa K, Sasaki I. Cancer-associated splicing variants of the *CDCA1* and *MSMB* genes expressed in cancer cell lines and surgically resected stomach cancer tissues. *Surgery* 145, 57-68, 2009 (査読有)
- (8)砂村眞琴, 浅野武彦, 堀井明 膵癌細胞の悪性度の解明と新たな治療法開発の試み *Frontiers in Gastroenterology* 14, 39-48, 2009 (査読無：招待論文)
- (9)Fukushige S, Kondo E, Horii A. Methyl-CpG targeted transcriptional activation allows re-expression of tumor suppressor genes in human cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 377, 600-605, 2008 (査読有)
- (10)Furukawa T, Tanji E, Xu S, Horii A. Feedback regulation of *DUSP6* transcription responding to MAPK1 via ETS2 in human cells. *Biochem Biophys Res Commun* 377, 317-320, 2008 (査読有)
- (11)Suzuki A, Shibata T, Shimada Y, Murakami Y, Horii A, Shiratori K, Hirohashi S, Inazawa J, Imoto I. Identification of *SMURF1* as a possible target for 7q21.3-22.1 amplification detected in pancreatic cancer cell line by in-house array-based comparative genomic hybridization. *Cancer Sci* 99, 986-994, 2008 (査読有)
- (12)Ishida M, Egawa S, Kawaguchi K, Aoki T, Sakata N, Mikami Y, Motoi F, Abe T, Fukuyama S, Katayose Y, Sunamura M, Unno M, Moriya T, Horii A, Furukawa T. Synchronous and metachronous extra-pancreatic malignant neoplasms in patients with intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas. *Pancreatology* 8, 577-582, 2008 (査読有)
- (13)Ishida M, Sunamura M, Furukawa T, Lefter LP, Morita R, Akada M, Egawa S, Unno M, Horii A. The *PMAIP1* gene on chromosome 18 is a candidate tumor suppressor gene in human pancreatic cancer. *Dig Dis Sci* 53, 2576-2582, 2008 (査読有)

(14)Gu Z, Inomata K, Ishizawa K, Horii A. The FBXW7 β -form is suppressed in human glioma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 354, 992-998, 2007 (査読有)

(15)Ishida M, Sunamura M, Furukawa T, Akada M, Fujimura H, Shibuya E, Egawa S, Unno M, Horii A. Elucidation of the relationship of BNIP3 expression to gemcitabine chemosensitivity and prognosis. *World J Gastroenterol* 13, 4593-4597, 2007 (査読有)

(16)Ishida M, Egawa S, Aoki T, Sakata N, Mikami Y, Motoi F, Abe T, Fukuyama S, Sunamura M, Unno M, Moriya T, Horii A, Furukawa T. Characteristic clinicopathological features of the types of intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas. *Pancreas* 35, 348-352, 2007 (査読有)

(17)Yoshino Y, Ishida M, Horii A. A new 10-minute ligation method using a modified buffer system with a very low amount of T4 DNA ligase: the "Coffee Break Ligation" technique. *Biothchnol Lett* 29, 1557-1560, 2007 (査読有)

(18)Fukushige S, Kondo E, Gu Z, Suzuki H, Horii A. RET finger protein enhances MBD2- and MBD4-dependent transcriptional repression. *Biochem Biophys Res Commun* 351, 85-92, 2006 (査読有)

(19)Furukawa T, Kanai N, Shiwaku HO, Soga N, Uehara A, Horii A. *AURKA* is a major downstream target of MAPK1/ERK2 in pancreatic cancer. *Oncogene* 25, 4831-4839, 2006 (査読有)

(20)Hatada I, Fukasawa M, Kimura M, Morita S, Yamada K, Yoshikawa T, Yamanaka S, Endo C, Sakurada A, Sato M, Kondo T, Horii A, Ushijima T, Sasaki H. Genome-wide profiling of promoter methylation in human. *Oncogene* 25, 3059-3064, 2006 (査読有)

(21)Furukawa T, Sunamura M, Horii A. Molecular mechanisms of pancreatic carcinogenesis. *Cancer Sci* 97, 1-7, 2006 (査読有)

(22)堀井明 膵癌の遺伝子診断 臨床消化器内科 21, 1737-1745, 2006 (査読無:招待論文)

(23)Ogawa K, Sun C, Horii A. Exploration of genetic alterations in human endometrial cancer and melanoma: Distinct tumorigenic pathways that share a frequent abnormal PI3K/AKT cascade. *Oncol Rep* 14, 1481-1485, 2005 (査読有)

(24)Furukawa T, Klöppel G, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Fukushima N, Horii A, Hruban RH, Kato Y, Klimstra DS, Longnecker DS, Lüttges J, Offerhaus GJA, Shimizu M, Sunamura M, Suriawinata A, Takaori K, Yonezawa S. Classification of types of

intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas: A consensus study. *Virchows Archiv* 447, 794-799, 2005 (査読有)

(25)Kume K, Masamune A, Mizutamari H, Kaneko K, Kikuta K, Satoh M, Satoh K, Kimura K, Suzuki N, Nagasaki Y, Horii A, Shimosegawa T. Mutations in the serine protease inhibitor Kazal type 1 (*SPINK1*) gene in Japanese patients with pancreatitis. *Pancreatology* 5, 354-360, 2005 (査読有)

(26)Okada T, Noji S, Goto Y, Iwata T, Fujita T, Okada T, Matsuzaki Y, Kuwana M, Hirakata M, Horii A, Matsuno S, Sunamura M, Kawakami Y. Immune responses to DNA mismatch repair enzymes hMSH2 and hPMS1 in patients with pancreatic cancer, dermatomyositis and polymyositis. *Int J Cancer* 116, 925-933, 2005 (査読有)

(27)Kondo E, Gu Z, Horii A, Fukushige S. The thymine DNA glycosylase MBD4 represses transcription and is associated with methylated *p16^{INK4a}* and *MLH1* genes. *Mol Cell Biol* 25, 4388-4396, 2005 (査読有)

(28)Xu S, Furukawa T, Kanai N, Sunamura M, Horii A. Abrogation of *DUSP6* by hypermethylation in human pancreatic cancer. *J Hum Genet* 50, 159-167, 2005 (査読有)

[学会発表] (計 35 件)

(1)清水秀幸、福重真一、堀井明 メチル化で発現抑制された遺伝子を特定する新規の方法「MeTA」の膵癌解析への応用 第 99 回日本病理学会総会 東京 2010.4.27-29

(2)Sekine H, Tabata T, Tsukamoto N, Yamamura A, Abe K, Yoshino Y, Sato K, Chen N, Umetsu Y, Sato D, Gu Z, Fukushige S, Shima K, Motoi F, Egawa S, Sunamura M, Horii A. *S100A4* regulates tumor growth, motility, and invasion in pancreatic cancer. 101st Annual Meeting of American Association for Cancer Research, Washington DC, 2010.4.17-21

(3)Yamamura A, Miura K, Karasawa H, Abe K, Mizuguchi Y, Jin G, Gu Z, Fukushige S, Kaneko N, Kinouchi M, Ando T, Yazaki N, Tanaka N, Sase T, Shibata C, Sasaki I, Horii A. Expression of the N-myc downstream-regulated gene 2 (*NDRG2*) is frequently suppressed by promoter hypermethylation in human gastrointestinal and pancreatic cancers. 101st Annual Meeting of American Association for Cancer Research, Washington DC, 2010.4.17-21

(4)Fukushige S, Shimizu H, Sato Y, Horii A. Identification of novel targets for aberrant methylation in pancreatic cancer by a newly developed method "methyl-CpG targeted transcriptional activation (MeTA)." 101st Annual Meeting of American Association for Cancer

Research, Washington DC, 2010.4.17-21

(5) Shimizu H, Sato Y, Horii A, Fukushige S. Identification of epigenetically silenced genes by the novel “methyl-CpG targeted transcriptional activation” method in human pancreatic cancer. 8th Joint Conference of the American Association for Cancer Research and the Japanese Cancer Association. Waikoloa, HI, 2010.2.5-10

(6) 関根均、塚本信和、田畑孝洋、吉野優樹、梅津有紀子、Zhaodi Gu、佐藤大亮、嶋健太郎、福重真一、元井冬彦、江川新一、砂村眞琴、堀井明 *S100A4* regulates cell growth and motility in pancreatic cancer cells. 第68回日本癌学会学術総会 横浜 2009.10.1-3

(7) 福重真一、清水秀幸、堀井明 メチルCpG配列を標的とする転写再活性化による膵がんにおいてエピジェネティックに転写抑制された遺伝子の同定 第68回日本癌学会学術総会 横浜 2009.10.1-3

(8) 佐藤裕子、堀井明、福重真一 メチルCpG配列を標的とする転写再活性化と遺伝子発現マイクロアレイの組合せは、DNAメチル化によってエピジェネティックに転写抑制された遺伝子を同定する新しいアプローチを提供する 第68回日本癌学会学術総会 横浜 2009.10.1-3

(9) 山村明寛、三浦康、安藤敏典、矢崎伸樹、田中直樹、唐澤秀明、佐瀬友彦、福重真一、Zhaodi Gu、森下和広、佐々木巖、堀井明 *NDRG2* is a novel tumor suppressor gene which expression reduced by promoter hypermethylation in digestive cancer 第68回日本癌学会学術総会 横浜 2009.10.1-3

(10) 砂村眞琴、紙健次郎、石田晶玄、堀井明、浅野武秀、曾我朋義 メタボローム解析を用いた膵癌個別化療法の展望 第40回日本膵臓学会大会 東京 2009.7.30-31

(11) Tsukamoto N, Tabata T, Gu Z, Yokoyama S, Kaneko N, Abe H., Hayashi H., Egawa S, Unno M, Horii A. Knockdown of *S100A4* causes suppression of cell growth and motility in pancreatic cancer cells. 39th American Pancreatic Association, Chicago, IL, 2008.11.6-7

(12) Fukushige S, Horii A. Methyl-CpG targeted p300 recruitment reactivates the expression of epigenetically silenced tumor suppressor genes. 第67回日本癌学会総会 名古屋 2008.10.28-30

(13) Tsukamoto N, Tabata T, Gu Z, Yokoyama S, Kaneko N, Furukawa T, Sunamura M, Ishida M, Otsuka H, Motoi F, Egawa S, Unno M, Horii A. Knockdown of *S100A4* causes suppression of cell growth and motility in pancreatic cancer cells. 第67回日本癌学会総会 名古屋 2008.10.28-30

(14) Yokoyama S, Ochiya T, Ishida M, Tsukamoto N, Kaneko N, Furukawa T, Sunamura M, Otsuka H, Motoi F, Egawa S, Unno M, Horii A.

Identification and characterization of a novel tumor suppressor gene on chromosome arm 18q in human pancreatic cancer. 第67回日本癌学会総会 名古屋 2008.10.28-30

(15) Gu Z, Tsukamoto N, Tabata T, Sunamura M, Horii A. Controlling the tumor progression through knockdown of *S100A4* in pancreatic cancer. 第67回日本癌学会総会 名古屋 2008.10.28-30

(16) Gu Z, Tsukamoto N, Tabata T, Sato D, Horii A. Elucidation of *S100A4*, one of the strong candidates for molecular target therapy in pancreatic cancer. 99th Annual Meeting of American Association for Cancer Research, San Diego, CA, 2008.4.12-16

(17) 福重真一、近藤恵美子、堀井明 がん抑制遺伝子のエピジェネティックサイレンシングはヒストン修飾の改変によって再活性化される 第30回日本分子生物学会年会 横浜 2007.12.11-15

(18) Fukushige S, Kondo E, Horii A. Changes in histone modifications reactivate the expression of epigenetically silenced tumor suppressor genes in cancer cells. 57th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics. San Diego, CA, 2007.10.23-27

(19) Ishida M, Chung C-W, Motoi F, Egawa S, Sunamura M, Unno M, Horii A. The chemosensitivity of 5-FU in human pancreatic cancer cell lines after inhibition of DPD by CDHP and siRNA. 第66回日本癌学会学術総会 横浜 2007.10.3-5

(20) Tsukamoto N, Tabata T, Furukawa T, Sunamura M, Ishida M, Egawa S, Unno M, Horii A. Knockdown of *S100A4* causes suppression of cell growth and motility in pancreatic cancer cells. 第66回日本癌学会学術総会 横浜 2007.10.3-5

(21) Inomata K, Gu Z, Ogawa K, Horii A. Development of a molecular target therapy using *AKT1* in endometrial cancer. 第66回日本癌学会学術総会 横浜 2007.10.3-5

(22) Tabata T, Sato D, Sunamura S, Furukawa T, Ishida M, Sunamura M, Horii A. Knockdown of *S100A4* causes suppression of cell growth and motility in pancreatic cancer cells. 98th Annual Meeting of American Association for Cancer Research, Los Angeles, CA, 2007.4.14-18

(23) 堀井明 膵癌の分子標的治療法の開発 第65回日本癌学会学術総会 横浜 2006.9.28-30

(24) 近藤恵美子、Zhaodi Gu、堀井明、福重真一 メチルCpG結合蛋白MBD2、MBD4を介した転写抑制におけるRET finger proteinの役割 第65回日本癌学会学術総会 横浜 2006.9.28-30

(25) Zhaodi Gu、堀井明 各種ヒトがんにおける候補癌抑制遺伝子*FBXW7*の異常の検討 第

65 回日本癌学会学術総会 横浜 2006.9.28-30
(26)田畑孝洋、堀井明 膵臓における*SI00A4*を分子標的とした治療法の開発 第 65 回日本癌学会学術総会 横浜 2006.9.28-30

(27)孫春蘭、堀井明 ヒト卵巣癌における新たな分子標的治療の候補としての*Aurora-A*のRNA干渉法による解析 第 65 回日本癌学会学術総会 横浜 2006.9.28-30

(28)Fukushige S, Gu Z, Kondo E, Horii A. Ret finger protein mediates MBD2- and MBD4-dependent transcriptional repression. 97th Annual Meeting of American Association for Cancer Research Washington DC, 2006.4.1-5

(29)Furukawa T, Horii A. *AURKA* is one of the downstream targets of MAPK1/ERK2 in pancreatic cancer. 97th Annual Meeting of American Association for Cancer Research Washington DC, 2006.4.1-5

(30)Horii A. Elucidation of potential therapeutic possibility of siRNA for human cancer. 11th International Charles Heidelberger Symposium on Cancer Research, Phitsanulok, Thailand, 2006.1.26-29

(31)石田晶玄、古川徹、江川新一、元井冬彦、金井菜緒美、畠達夫、堀井明、砂村眞琴. 膵の発癌推進に働く*Aurora-A* kinaseの高発現は予後に影響する 第 64 回日本癌学会総会 札幌 2005.9.14-16

(32)田畑孝洋、山中澄隆、古川徹、堀井明 膵臓における分子標的治療候補としての*SI00A4* のRNAi法によるノックダウンの効果 第 64 回日本癌学会総会 札幌 2005.9.14-16

(33)近藤恵美子、堀井明、福重真一 *Cre-lox* 遺伝子挿入系を用いた*p53* ミスセンス変異の解析 第 64 回日本癌学会総会 札幌 2005.9.14-16

(34)古川徹、金井奈緒美、塩飽浩美、堀井明 膵臓癌におけるMAPK1/ERK2 の下流標的遺伝子の網羅的解析 第 64 回日本癌学会総会 札幌 2005.9.14-16

(35)福重真一、近藤恵美子、Zhaodi Gu、堀井明 癌関連遺伝子の高度メチル化プロモーターにおけるMBD4 蛋白の役割 第 64 回日本癌学会総会 札幌 2005.9.14-16

[図書] (計 2 件)

(1)堀井明 膵臓がん 鶴尾隆編 南山堂 がんの分子標的治療 pp. 403-408, 2008

(2)Furukawa T, Horii A. The role of DUSP6/MKP-3 in pancreatic carcinoma. In: Hayat MA (ed.) Handbook of immunohistochemistry and in situ hybridization of human carcinomas, volume 3: Molecular genetics, liver carcinoma, and pancreatic carcinoma. pp. 335-339, Elsevier (USA), Philadelphia, PA, 2005

[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://www.med.tohoku.ac.jp/org/medical/13/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

堀井 明 (HORII AKIRA)

東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：40249983

(2) 研究分担者

2005 年度～2008 年度

砂村 眞琴 (SUNAMURA MAKOTO)

東北大学・大学院医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：10201584

2005 年度～2008 年度

八重樫 伸生 (YAEGASHI NOBUO)

東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：00241597

2007 年度～2008 年度

江川 新一 (EGAWA SHINICHI)

東北大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：00270679

(3) 連携研究者

2009 年度

砂村 眞琴 (SUNAMURA MAKOTO)

東北大学・大学院医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：10201584

2009 年度

八重樫 伸生 (YAEGASHI NOBUO)

東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：00241597

2009 年度

江川 新一 (EGAWA SHINICHI)

東北大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：00270679