

平成22年 4月 27日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005～2009

課題番号：17016049

研究課題名（和文） 細胞表面抗原分子を標的とした免疫治療

研究課題名（英文） Cell surface antigenic molecules as targets for immunotherapy

研究代表者

日野田 裕治 (HINODA YUJI)

山口大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：10165128

研究成果の概要(和文):細胞表面に発現する分子を標的とした免疫治療法の開発を目的として、mRNAを抗原とした樹状細胞療法と抗体療法について検討した。樹状細胞療法については、マウスモデルによる前臨床研究を行った後に、肝・胆・膵癌患者への臨床応用を実施した。抗体療法については、まずは癌幹細胞に発現する分子を探索した。その結果、大腸癌で高率に発現する受容体分子 Frizzled-7を見出し、治療標的分子となり得ることを明らかにした。

研究成果の概要(英文): For the purpose of development of the immunotherapy targeting cell surface antigenic molecules, we evaluated dendritic cell therapy using mRNA as antigen and antibody therapy in this study. For dendritic cell therapy, we performed the preclinical studies with several mouse models and then its clinical application in liver, biliary and pancreatic cancer patients. With regard to antibody therapy, we examined the molecules that express in cancer stem cells and found that a receptor molecule, Frizzled-7, is highly expressed in colorectal cancer and could be a potential therapeutic target.

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	9,000,000	0	9,000,000
2007年度	9,000,000	0	9,000,000
2008年度	9,000,000	0	9,000,000
2009年度	9,000,000	0	9,000,000
総計	45,000,000	0	45,000,000

研究分野：腫瘍免疫学、分子腫瘍学

科研費の分科・細目：

キーワード：がん、免疫療法、細胞表面抗原分子、樹状細胞、mRNA、Wnt シグナル経路

1. 研究開始当初の背景

次のような当初の研究背景に基き本研究を立案した。

(1) MUC1 ペプチドワクチン療法の第1相臨床試験: 切除不能膵癌5例、再発膵癌1例、再発胆管癌3例の計9例において安全にワク

チン投与(ペプチド量 300 µg 3例、1000 µg 2例、3000 µg 4例)を終了し、第1相試験を完了した。全例において注射局所の発赤を認めしたが、軽度であり薬物療法を必要とした例はなかった。再発胆管癌の1例で腫瘍マーカーの低下を認め、現在も生存中である。しかし、

明らかな clinical response は認められなかった。

(2) 膵癌における血中抗 MUC1 IgG 抗体の測定：膵癌患者血中の抗 MUC1 IgG 抗体レベルを EIA 法にて測定し、各種臨床病理学的因子との関連を検討した結果、生存期間と有意な相関を認め、独立した予後因子であることが明らかとなった。

(3) 樹状細胞への mRNA 導入の基礎的検討および in vitro CTL の誘導：発現レベルの追跡が容易な EGFP mRNA を用いて、リポソームによる樹状細胞への導入効率の検討を行い、以下の点を明らかにした。1) mRNA およびリポソーム濃度の至適条件を明らかにした。2) この条件下で、HLA の異なる複数の健常者ドナーから、in vitro EGFP 特異的 CTL 活性を ELISPOT アッセイおよび ^{51}Cr リリースアッセイで証明した。3) PHA 刺激リンパ球などの浮遊細胞に対しても EGFP mRNA の導入が可能であり、実際、本 mRNA 導入自家リンパ球は、ELISPOT アッセイにおける stimulator として有用であった。

(4) mRNA 導入樹状細胞による in vivo 抗腫瘍効果の前臨床研究：マウス B16 メラノーマあるいは EL4 リンパ腫を C57BL/6 マウス背部皮下に移植後、mRNA 導入樹状細胞 (DC) を 3 日目から 1 週間おきに 2 回投与しその抗腫瘍効果を観察した。B16 メラノーマでは、TRP2 mRNA + DC および T-E-T + DC 群において有意な腫瘍増殖の抑制が認められた。peptide + DC および T-E + DC 群でも抑制傾向を認めた。次に生存期間を Kaplan-Meier 法にて検討したところ、TRP-2 mRNA + DC、T-E + DC、T-E-T + DC のいずれの群でも有意な生存期間の延長を示した。peptide + DC 群では生存期間の延長を認めなかった。T-E + DC 群の腫瘍抑制効果に対して、抗 CD4 および抗 CD8 抗体の影響を検討したところ、いずれの抗体投与群でも有意な腫瘍抑制効果の消失を認めた。

(5) 胃癌及び大腸癌における Class II transactivator 遺伝子のメチル化：メチル化の基礎的検討を進めると共に、クラス II 分子の発現に必須である class II transactivator 遺伝子のメチル化を培養細胞下部および臨床検体を用いて明らかにし、免疫療法と脱メチル化療法との併用療法の可能性を示した。

(6) 大腸癌における SFRP 遺伝子のメチル化：大腸癌細胞において Wnt のインヒビターである SFRP 遺伝子のメチル化を明らかにし、Wnt および FZD が免疫療法の標的として重要であることを示唆した。

(7) mRNA 導入樹状細胞の臨床試験：平成 16 年度に学内倫理委員会承認を得ているが、GMP 準拠の cell processing center (CPC) で実施すべく、現在手順書の作成を進めている。

2. 研究の目的

本研究では、癌細胞表面抗原分子を標的として次の 2 点につき検討し、新しい免疫治療法を確立することを目的とする。(1) mRNA を抗原とした樹状細胞療法、(2) モノクローナル抗体療法。この際、細胞表面治療標的分子について併せて検討する。

3. 研究の方法

(1) 樹状細胞療法の前臨床研究

マウスリンパ腫細胞株 EL4 細胞の皮下腫瘍モデル、マウス脳腫瘍細胞株 KR158B を脳内接種して作成した脳腫瘍モデルを用いて mRNA 導入樹状細胞療法の in vivo 効果を検討する。

(2) モノクローナル抗体の作成

癌幹細胞に発現する抗原に対するモノクローナル抗体を作成する。

(3) 樹状細胞療法の前臨床研究

平成 17 年年 5 月より cell processing center (CPC) が稼動したため、CPC での臨床研究を実施する。

(4) 細胞表面治療標的分子の探索と解析

とくに癌幹細胞とも関連する Wnt シグナル経路に関する分子群の発現、機能について検討する。

4. 研究成果

(1) 樹状細胞療法の前臨床研究

①マウスリンパ腫細胞株 EL4 の皮下腫瘍に対する receptor for hyaluronan-mediated motility (RHAMM) mRNA 導入樹状細胞療法の効果を検討し、明らかな抗腫瘍効果に加えて、その作用機序として CD4^+ T 細胞の関与を明らかにした。②マウス脳腫瘍細胞株 KR158B を脳内接種して作成した脳腫瘍モデルに対する効果も検討した。RHAMM mRNA 導入樹状細胞を用いた治療群で有意な生存期間の延長を認めた。また、脳腫瘍組織内に、T 細胞を中心とした明らかなリンパ球浸潤を認めた。脳腫瘍モデルによる治療効果は、標的分子を interleukin-13 receptor alpha 2 に変えても同様であった。

(2) 樹状細胞療法の前臨床研究

CPC を使用した臨床研究「肝および胆・膵の高度進行癌に対する腫瘍抗原 mRNA 導入樹状細胞療法の第 1 相試験」を平成 21 年 3 月から開始した。胆・膵の高度進行癌を中心

に症例を蓄積しつつある。研究室レベルでの同様の臨床研究も平成 20 年 9 月より並行して実施しており、肝細胞癌の 1 例が CR を示し、残肝機能の低下した肝細胞癌症例における治療法として注目している。

末梢血単核細胞 (PBMC) を利用した簡便なモニタリング法を確立した。PBMC に結核菌抗原 85A の mRNA を導入して刺激細胞とし、自己 PBMC と 1 晩培養した後、フローサイトメトリーで抗原特異的 interferon- γ (IFN- γ) 産生 CD4+又は CD8+ T 細胞を検出することが可能となった。10 名の健康人ボランティアを対象とした検討では、5 名に IFN- γ 産生 CD4+又は CD8+ T 細胞が検出された。同時にツベルクリン皮内テストと HLA-A/B タイピングを行ったが、陽性例はすべて皮内テスト陽性者であった。特定の HLA-A/B タイプとの関連は認めなかった。皮内テスト陰性者を含め、IFN- γ 産生 T 細胞が検出されなかった者について、85A mRNA 導入 PBMC と自己 PBMC を 1 週間共培養した後、新たに作成した 85A mRNA 導入 PBMC で 1 晩再刺激してアッセイを行ったところ、全例で IFN- γ 産生 T 細胞が検出された。この結果は、結核菌抗原に感作されていない個体であっても、樹状細胞による能動免疫を繰り返すことによって IFN- γ 産生 T 細胞が検出可能になることを示唆した。

(3) 細胞表面治療標的分子の探索と解析

Cancer stem cell を標的とした治療法を目指して、その主要なシグナル経路の 1 つである Wnt シグナル経路の受容体を標的候補分子と考え、frizzled (FZD) 遺伝子ファミリー (FZD1~10) の発現を大腸癌細胞株で検討した。その結果、FZD7 が多くの細胞に共通して高発現しており、主要な役割を担っていると推測された。

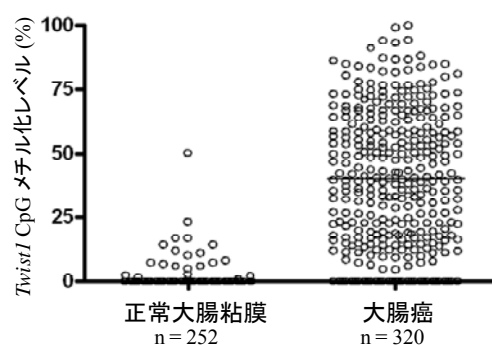
6 種類の大腸癌細胞株に FZD7 を過剰発現させると、すべての細胞株で Tcf 活性の増大が認められ、Tcf 標的遺伝子 (myc, cyclin D, Jun, CD44, VEGF, surviving, Id2) の発現レベルも増加した。一方、siRNA により内因性の FZD7 を抑制すると、すべての細胞株で Tcf 活性は低下し、Tcf 標的遺伝子の発現レベルも低下した。これらの大腸癌細胞株はすべて APC または CTNNB1 の変異を有していたことから、Wnt シグナル経路の活性化はこれらの遺伝子変異だけによるものではなく、上流のシグナルも活性化に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

さらに、FZD7 に対する siRNA を多数作成し、その中から最も強力な抑制作用を示すも

のを選んで実験を進めた。Si-RNA による in vivo 抗腫瘍効果を明らかにするために、si-RNA 導入 stable transfectants を大腸癌細胞株 HCT-116 を用いて作成した。本 transfectants は、親細胞と比較して、明らかなコロニー形成の低下、Tcf 活性の低下、in vitro 浸潤能の低下、wnt 標的遺伝子発現の低下を示した。SCID マウスにおける HCT-116 の肝転移モデルを用いて in vivo 効果を検討した結果、siRNA 導入 transfectants は明らかな肝転移の減少を示した。これらの成績は FZD7 が治療標的として有用であることを支持するものと考えられた。

135 例の大腸癌組織における FZD7 mRNA の発現レベルを定量 PCR にて検討した結果、大腸癌組織では非癌組織に比べて有意に高値を示した。術後再発例では非再発例よりも高く、高値例では全生存期間も有意に短縮していた。さらに、FZD7 のリガンドの 1 つとされる wnt11 の発現も調べたところ、両者の発現は有意に相関しており、wnt11 mRNA レベルも非癌組織に比べて大腸癌組織で有意に高値を示した。

Wnt シグナル経路に関する分子を検討する過程で、細胞表面分子ではないが、Twist1 のメチル化頻度が大腸癌で顕著に高頻度であることも見出した。下図に示すように、非癌部粘膜 3.7%に対して癌部では 90.0%がメチル化されており、本定量メチル化測定法の感度は 90.0%、特異度は 93.7%であることを明らかにした



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 42 件) (全て査読あり)

- ① Okada T, Suehiro Y, Ueno K, Mitomori S, Kaneko S, Nishioka M, Okayama N, Sakai K, Higaki S, Hazama S, Hirata H, Sakaida I, Oka M, Hinoda Y. TWIST1 hyper-methylation is observed frequently in colorectal tumors and

- its overexpression is associated with unfavorable outcomes in patients with colorectal cancer. *Genes Chromosomes Cancer*. 49:452-62, 2009
- ② Hirata H, Hinoda Y, Ueno K, Majid S, Saini S, Dahiya R. Role of secreted frizzled-related protein 3 in human renal cell carcinoma. *Cancer Res*. 70:1896-905, 2009
 - ③ Kawai Y, Sakano S, Suehiro Y, Okada T, Korenaga Y, Hara T, Naito K, Matsuyama H, Hinoda Y. Methylation level of the RASSF1A promoter is an independent prognostic factor for clear-cell renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2009 Dec 27. [Epub ahead of print]
 - ④ Hazama S, Nagashima A, Kondo H, Yoshida S, Shimizu R, Araki A, Yoshino S, Okayama N, Hinoda Y, Oka M. Phase I study of irinotecan and doxifluridine for metastatic colorectal cancer focusing on the UGT1A1*28 polymorphism. *Cancer Sci*. 101:722-7, 2009
 - ⑤ Saka M, Amano T, Kajiwara K, Yoshikawa K, Ideguchi M, Nomura S, Fujisawa H, Kato S, Fujii M, Ueno K, Hinoda Y, Suzuki M. Vaccine therapy with dendritic cells transfected with Il13ra2 mRNA for glioma in mice. *J Neurosurg*. 2009 Nov 6. [Epub ahead of print]
 - ⑥ Ueno K, Hazama S, Mitomori S, Nishioka M, Suehiro Y, Hirata H, Oka M, Imai K, Dahiya R, Hinoda Y. Down-regulation of frizzled-7 expression decreases survival, invasion and metastatic capabilities of colon cancer cells. *Br J Cancer*. 101:1374-81, 2009
 - ⑦ Shinohara A, Sakano S, Hinoda Y, Nishijima J, Kawai Y, Misumi T, Nagao K, Hara T, Matsuyama H. Association of TP53 and MDM2 polymorphisms with survival in bladder cancer patients treated with chemoradiotherapy. *Cancer Sci*. 100:2376-82, 2009
 - ⑧ Hirata H, Hinoda Y, Nakajima K, Kawamoto K, Kikuno N, Kawakami K, Yamamura S, Ueno K, Majid S, Saini S, Ishii N, Dahiya R. Wnt antagonist gene DKK2 is epigenetically silenced and inhibits renal cancer progression through apoptotic and cell cycle pathways. *Clin Cancer Res*. 15:5678-87, 2009
 - ⑨ Hirata H, Hinoda Y, Nakajima K, Kikuno N, Yamamura S, Kawakami K, Suehiro Y, Tabatabai ZL, Ishii N, Dahiya R. Wnt antagonist gene polymorphisms and renal cancer. *Cancer*. 115:4488-503, 2009
 - ⑩ Hirata H, Hinoda Y, Nakajima K, Kikuno N, Suehiro Y, Tabatabai ZL, Ishii N, Dahiya R. The bcl2 -938CC genotype has poor prognosis and lower survival in renal cancer. *J Urol*. 182:721-7, 2009
 - ⑪ Hirata H, Hinoda Y, Kikuno N, Suehiro Y, Shahryari V, Ahmad AE, Tabatabai ZL, Igawa M, Dahiya R. Bcl2 -938C/A polymorphism carries increased risk of biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Urol*. 181:1907-12, 2009
 - ⑫ Ueno K, Hiura M, Suehiro Y, Hazama S, Hirata H, Oka M, Imai K, Dahiya R, Hinoda Y. Frizzled-7 as a potential therapeutic target in colorectal cancer. *Neoplasia*. 10:697-705, 2008
 - ⑬ Suehiro Y, Okada T, Okada T, Anno K, Okayama N, Ueno K, Hiura M, Nakamura M, Kondo T, Oga A, Kawauchi S, Hirabayashi K, Numa F, Ito T, Saito T, Sasaki K, Hinoda Y. Aneuploidy predicts outcome in patients with endometrial carcinoma and is related to lack of CDH13 hypermethylation. *Clin Cancer Res*. 14:3354-61, 2008
 - ⑭ Suehiro Y, Wong CW, Chirieac LR, Kondo Y, Shen L, Webb CR, Chan YW, Chan AS, Chan TL, Wu TT, Rashid A, Hamanaka Y, Hinoda Y, Shannon RL, Wang X, Morris J, Issa JP, Yuen ST, Leung SY, Hamilton SR. Epigenetic-Genetic Interactions in the APC/WNT, RAS/RAF, and P53 Pathways in Colorectal Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 14:2560-9, 2008
 - ⑮ Suehiro Y, Hinoda Y. Genetic and epigenetic changes in aberrant crypt foci and serrated polyps. *Cancer Sci*. 99:1071-6, 2008
 - ⑯ Hirata H, Hinoda Y, Kawamoto K, Kikuno N, Suehiro Y, Okayama N, Tanaka Y, Dahiya R. Mismatch repair gene MSH3 polymorphism is associated with the risk of sporadic prostate cancer. *J Urol*. 179:2020-4, 2008
 - ⑰ Hirata H, Hinoda Y, Okayama N, Suehiro Y, Kawamoto K, Kikuno N, Rabban JT, Chen LM, Dahiya R. COMT polymorphisms affecting protein expression are risk factors for endometrial cancer. *Mol Carcinog*. 47:768-74, 2008
 - ⑱ Sasaki M, Sakano S, Okayama N, Akao J, Hara T, Kawai Y, Ohmi C, Hinoda Y, Naito K. DNA repair gene polymorphisms may be associated with prognosis of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Neoplasia*. 10:255-65, 2008
 - ⑲ Hirata H, Hinoda Y, Okayama N, Suehiro Y, Kawamoto K, Kikuno N, Rabban JT, Chen LM, Dahiya R. CYP1A1, SULT1A1, and SULT1E1 polymorphisms are risk factors for endometrial cancer susceptibility. *Cancer*. 112:1964-73, 2008
 - ⑳ Hashimoto K, Shimizu Y, Suehiro Y, Okayama N, Hashimoto S, Okada T, Hiura M, Ueno K, Hazama S, Higaki S, Hamanaka Y, Oka M, Sakaida I, Hinoda Y. Hyper-methylation status of APC inversely correlates with the presence of submucosal invasion in laterally spreading colorectal tumors. *Mol Carcinog*.

- 47:1-8, 2008
- ②① Kondo H, Hazama S, Kawaoka T, Yoshino S, Yoshida S, Tokuno K, Takashima M, Ueno T, Hinoda Y, Oka M. Adoptive immunotherapy for pancreatic cancer using MUC1 peptide-pulsed dendritic cells and activated T lymphocytes. *Anticancer Res.* 28:379-87, 2008
- ②② Hiura M, Ueno K, Suehiro Y, Hazama S, Oka M, Imai K, Hinoda Y. A simple immunomonitoring procedure for mRNA-loaded dendritic cell therapy. *Tumour Biol.* 28:350-7, 2007
- ②③ Hirata H, Hinoda Y, Kikuno N, Kawamoto K, Dahiya AV, Suehiro Y, Tanaka Y, Dahiya R. CXCL12 G801A polymorphism is a risk factor for sporadic prostate cancer susceptibility. *Clin Cancer Res.* 13:5056-62, 2007
- ②④ Sakano S, Hinoda Y, Okayama N, Kawai Y, Korenaga Y, Eguchi S, Nagao K, Ohmi C, Naito K. The association of DNA repair gene polymorphisms with the development and progression of renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 18:1817-27, 2007
- ②⑤ Hirata H, Hinoda Y, Kikuno N, Kawamoto K, Suehiro Y, Tanaka Y, Dahiya R. MDM2 SNP309 polymorphism as risk factor for susceptibility and poor prognosis in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 13:4123-9, 2007
- ②⑥ Hirata H, Hinoda Y, Tanaka Y, Okayama N, Suehiro Y, Kawamoto K, Kikuno N, Majid S, Vejdani K, Dahiya R. Polymorphisms of DNA repair genes are risk factors for prostate cancer. *Eur J Cancer.* 43:231-7, 2007
- ②⑦ Okayama N, Suehiro Y, Hamanaka Y, Nakamura J, Hinoda Y. Association of interleukin-19 gene polymorphisms with age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 62:507-11, 2007
- ②⑧ Amano T, Kajiwara K, Yoshikawa K, Morioka J, Nomura S, Fujisawa H, Kato S, Fujii M, Fukui M, Hinoda Y, Suzuki M. Antitumor effects of vaccination with dendritic cells transfected with modified receptor for hyaluronan-mediated motility mRNA in a mouse glioma model. *J Neurosurg.* 106:638-45, 2007
- ②⑨ Hirata H, Hinoda Y, Matsuyama H, Tanaka Y, Okayama N, Suehiro Y, Zhao H, Urakami S, Kawamoto K, Kawakami T, Igawa M, Naito K, and Dahiya R.: Polymorphisms of DNA repair genes are associated with renal cell carcinoma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 342: 1058-1062, 2006
- ③⑩ Tanaka Y, Sasaki M, Shiina H, Tokizane T, Deguchi M, Hirata H, Hinoda Y, Okayama N, Suehiro Y, Urakami S, Kawakami T, Kaneuchi M, Pookot D, Igawa M, Okuyama A, Ishii N, and Dahiya R. Catechol-O- methyltransferase gene polymorphisms in benign prostatic hyperplasia and sporadic prostate cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 15: 238-244, 2006
- ③⑪ Hashimoto T, Uchida K, Okayama N, Imai Y, Suehiro Y, Hamanaka Y, Ueyama Y, Yamashita H, and Hinoda Y.: Interaction of OGG1 Ser326Cys polymorphism with cigarette smoking in head and neck squamous cell carcinoma. *Mol Carcinog.* 45:344-348, 2006
- ③⑫ Fukui M, Ueno K, Suehiro Y, Hamanaka Y, Imai K, Hinoda Y. Anti-tumor activity of dendritic cells transfected with mRNA for receptor for hyaluronan-mediated motility is mediated by CD4+ T cells. *Cancer Immunol Immunother.* 55:538-46, 2006
- ③⑬ Sakamoto K, Oka M, Yoshino S, Hazama S, Abe T, Okayama N, and Hinoda Y.: Relation between cytokine promoter gene polymorphism and toxicity of 5-fluorouracil plus cisplatin chemotherapy. *Oncol Rep.* 16: 381-387, 2006
- ③⑭ Goto A, Arimura Y, Shinomura Y, Imai K, and Hinoda Y.: Antisense Therapy of MAdCAM-1 for Trinitrobenzenesulfonic Acid-Induced Murine Colitis. *Inflamm. Bowel Dis.* 12: 758-765, 2006
- ③⑮ Yamamoto K, Ueno T, Kawaoka T, Hazama S, Fukui M, Suehiro Y, Hamanaka Y, Ikematsu Y, Imai K, Oka M, Hinoda Y. MUC1 peptide vaccination in patients with advanced pancreas or biliary tract cancer. *Anticancer Res.* 25:3575-9, 2005
- ③⑯ Akino K, Toyota M, Suzuki H, Mita H, Sasaki Y, Ohe-Toyota M, Issa JP, Hinoda Y, Imai K, and Tokino T.: The Ras effector RASSF2 is a novel tumor-suppressor gene in human colorectal cancer. *Gastroenterology.* 129: 156-169, 2005
- ③⑰ Korenaga Y, Naito K, Okayama N, Hirata H, Suehiro Y, Hamanaka Y, Matsuyama H, and Hinoda Y.: Association of the BCRP C421A polymorphism with nonpapillary renal cell carcinoma. *Int. J. Cancer.* 117: 431-434, 2005
- ③⑱ Min Y, Adachi Y, Yamamoto H, Imsumran A, Arimura Y, Endo T, Hinoda Y, Lee CT, Nadaf S, Carbone DP, and Imai K.: Insulin-like growth factor I receptor blockade enhances chemotherapy and radiation responses and inhibits tumour growth in human gastric cancer xenografts. *Gut.* 54: 591-600, 2005
- ③⑲ Nosho K, Yamamoto H, Adachi Y, Endo T, Hinoda Y, and Imai K.: Gene expression profiling of colorectal adenomas and early invasive carcinomas by cDNA array analysis. *Br. J. Cancer.* 92: 1193-200, 2005
- ④⑰ 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,

and Imai K.: Aberrant DNA methylation associated with silencing BNIP3 gene expression in haematopoietic tumours. Br. J. Cancer. 92: 1165-1172, 2005

- ④ 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, and Imai K.: Aberrant methylation and silencing of the BNIP3 gene in colorectal and gastric cancer. Clin. Cancer Res. 11: 1021-1027, 2005
- ④ Nosho K, Yoshida M, Yamamoto H, Taniguchi H, Adachi Y, Mikami M, Hinoda Y, and Imai K.: Association of Ets-related transcriptional factor E1AF expression with overexpression of matrix metalloproteinases, COX-2 and iNOS in the early stage of colorectal carcinogenesis. Carcinogenesis. 26: 892-899, 2005

[学会発表] (計 84 件) (一部記載)

- ① 川井禎久、坂野 滋、末広 寛、岡田季之、原 智彦、長尾一公、原 貴彦、松山豪泰、日野田裕治 : RASSF1A 遺伝子プロモーター領域のメチル化レベルは淡明細胞型腎癌患者の独立予後予測因子となる、第 68 回日本癌学会学術総会、横浜市、2009.10.1-3
- ② 坂 真人、梶原浩司、天野貴之、吉川功一、出口 誠、上野耕司、日野田裕治、鈴木倫保 : IL13R α 2 (interleukin thirteen receptor alpha2) mRNA 導入樹状細胞を用いたグリオーマワクチン療法、第 13 回日本がん免疫学会総会、北九州市、2009.6.24-25
- ③ Koji Ueno, Sayaka kaneko, Mikiko Nakamura, Yutaka Suehiro, Kohzoh Imai, Yuji Hinoda: Frizzled-7 as a Potential Therapeutic Target in Colorectal Cancer, The 36th Meeting of the International Society of Oncology and BioMarkers, ISOBM 2008, Tokyo, 2008.10.5-9
- ④ Yutaka Suehiro, Yuji Hinoda: Aneuploidy Predicts Outcome in Patients with Endometrial Carcinoma and is Related to Lack of CDH13 Hypermethylation, The 36th Meeting of the International Society of Oncology and BioMarkers, ISOBM 2008, Tokyo, 2008.10.5-9
- ⑤ Mikako Hiura, Koji Ueno, Mikiko Fukui, Yutaka Suehiro, Kohzoh Imai, Yuji Hinoda : A simple method for immuno-monitoring mRNA-loaded dendritic cell therapy, 第 66 回日本癌学会学術総会、横浜市、2007.10.3-5
- ⑥ Koji Ueno, Mikako Hiura, Mikiko Fukui, Yutaka Suehiro, Kohzoh Imai, Yuji Hinoda: Frizzled-7 is a candidate therapeutic target for colorectal cancer, 第 66 回日本癌学会学術総会、横浜市、2007.10.3-5

- ⑦ Yutaka Suehiro, Yuji Hinoda: Hypermethylation status of APC predicts the presence of submucosal invasion in laterally spreading colorectal tumors. American Association for Cancer Research Annual Meeting, Los Angeles, 2007.4.14-18

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 2 件)

- ① 名称 : Frizzled-7 活性抑制物質
発明者 : 日野田裕治他
権利者 : 日野田裕治他
種類 : 特許
番号 : 2009-29261
出願年月日 : 2009 年 2 月 12 日
国内外の別 : 国内
- ② 名称 : 大腸腫瘍の検出方法
発明者 : 日野田裕治他
権利者 : 日野田裕治他
種類 : 特許
番号 : 2009-091487
出願年月日 : 2009 年 4 月 3 日
国内外の別 : 国内、PCT 申請中

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

特記なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

日野田 裕治 (HINODA YUJI)
山口大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号 : 10165128

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし