

令和 2 年 6 月 19 日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08761

研究課題名(和文)慢性炎症による大腸発癌に果たすドライバー遺伝子の決定

研究課題名(英文) Determining the driver gene for colon carcinogenesis accelerated by chronic inflammation

研究代表者

岡田 太 (OKADA, Futoshi)

鳥取大学・医学部・教授

研究者番号：00250423

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：ヒト大腸発癌のどの遺伝子変化が炎症性腸管発癌と結びつくのかを検討した。炎症は異物を移入して生じさせた。K-ras変異とAPCノックダウンの雄マウス腸管由来のオルガノイドを作り、これを雌ヌードマウスの炎症下に置くと増殖した。p53遺伝子ホモ欠損マウス由来オルガノイドを炎症下に置くと増殖したが、その組織型は線維肉腫であった。p53遺伝子ヘテロ欠損マウス由来のオルガノイドを炎症下に置いても増殖しなかった。p53遺伝子ホモ欠損マウスオルガノイドにAPC遺伝子をノックダウンさせた後に炎症下に移植したが、癌腫型の腫瘍の出現はこれまでに観察することはできなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性炎症による大腸発癌のdriver遺伝子として、p53遺伝子に加えてどの大腸癌関連遺伝子が、どのような組合せで、真の“癌腫発生に必要なdriver遺伝子”となるのかを決定する。これにより、大腸の炎症発癌に対する新規の治療・予防のための標的遺伝子を明らかにすることができる。今後の炎症性腸疾患に対する創薬研究開発等への波及効果が望める。

研究成果の概要(英文)：We investigated which genetic alterations observed in human colorectal carcinogenesis are critical in the inflammation-related bowel carcinogenesis. The inflammation was evoked by implantation of foreign substances such as plastic plate. Male mouse intestinal organoids with K-ras activation and APC knockdown were grown lethally in the inflammation formed in female nude mice. When an organoid obtained from a homozygous p53 gene-deficient mouse and implanted them into the inflammatory region, they formed fibrous tumors. Organoids obtained from a heterozygous p53 gene-deficient mouse, they did not grow under the inflammation. Organoid obtained from a p53 gene homozygous mouse with APC knockdown formed tumors in mice, however, the histological type were fibrous ones.

研究分野：実験病理学

キーワード：炎症発癌 ドライバー遺伝子 大腸発癌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ヒト発癌要因の中で、炎症の占める割合は国別に異なるが、世界の平均としては約25%の関与と推計されている(文献)。大腸発癌においても炎症がリスク因子となることが提唱されて久しい。一方で、大腸発癌における遺伝子変化は、人類が最初に示した“多段階発癌”機構でもある(文献)。大腸癌は、散発性大腸癌(adenoma-carcinoma sequence)と、炎症性大腸癌(dysplasia-carcinoma sequence)に大別される。両者の発癌に係わる主要な遺伝子変化(APC, K-ras, COX-2, DCC, p53)は共通しているが、各遺伝子の変異導入の時期や変異が入る遺伝子の順番が異なる。また、どのような遺伝子変化(あるいは遺伝子変化の組み合わせ)が炎症発癌のドライバーとなるのかは未決の課題である。

代表研究者は、平成26-28年度基盤C「慢性炎症による腸管発癌のドライバー遺伝子の同定」の採択を受けて異物移入による慢性炎症を限局誘導する仕組みと正常腸管上皮の遺伝子発現をshRNA等により任意に調節し、長期維持できるオルガノイド培養を導入した。マウスから得た正常腸管上皮細胞をオルガノイド培養し、発癌関連遺伝子の発現を調節後、慢性炎症下に置いて発癌の有無をみると、慢性炎症下ではp53^{-/-}遺伝子の大腸オルガノイドのみが腫瘍増殖した。腫瘍は上皮由来のオルガノイドであることをY染色体の存在により確認したが、その組織型は当初の予想に反して肉腫型であった(図)。

申請者は、この予想に反する矛盾に対し、これの解決に結び付く下記の2つの仮説に行き着き、本申請に至っている。炎症による癌腫形成には、p53ホモ変異に加えてAPC, K-ras, COX-2, DCC/DPC4等の発現異常の加算を必要とすること。慢性炎症下の大腸上皮は、p53の欠失を伴うことで上皮間葉転換を生じて肉腫様(GIST様)に腫瘍化することを想定した。本申請は、p53欠失の大腸オルガノイドに発癌関連遺伝子(APC, K-ras, COX-2, DCC/DPC4)発現を調節し、これを慢性炎症環境下に置くことで、p53遺伝子に加え、どの遺伝子変化が、慢性炎症による真の大腸発癌のdriver遺伝子となるかの決定に挑むことにある。

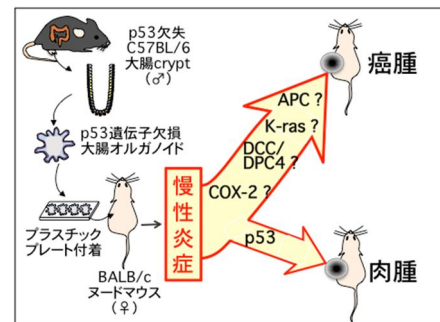


図 大腸上皮オルガノイドの炎症発癌(癌腫形成)に必要なp53遺伝子に加重する遺伝子異常探索

2. 研究の目的

本研究の目的は、慢性炎症による大腸発癌のdriver遺伝子として、p53遺伝子に加え、どの大腸癌関連遺伝子が、こういった組合せで、真の“癌腫発生に必要な炎症発癌driver”となるのかを決定する。本研究により慢性炎症による大腸癌の発生に最小限必要なdriver遺伝子を決定することで、初となる炎症発癌の予防に資する新たな分子機構を提示する。

3. 研究の方法

代表研究者がこれまで独自に開発してきた“炎症”と“上皮細胞”の2つの側面を同時に追究することができるように研究手法を融合して、以下の未決の課題に挑むことにした。

【炎症側研究の方法論】

従来の炎症発癌研究は、発癌物質の投与後に起炎性の化学物質(LPS, DSS 等)の投与や、大腸発癌関連遺伝子を改変した動物における自家発癌が主であった。いずれも重要な実験系であるが、炎症発癌を決定する分子機構の解析には必ずしも適さなかった。そこで申請者は、異物移入により誘発される炎症に着目し、生体に非吸収性の基材により急性期を経て慢性期に自然と至る炎症を誘発し、慢性炎症反応を移入局所に限局させて維持できる仕組みを開発した(文献)。この異物誘発の炎症を用いる最大の利点は、異物存在下の限局した炎症のもとで発癌が進行するため、発癌に占める炎症と上皮細胞の直接的な関係を分子病理学的に決定することを初めて可能とする点にある。

【上皮細胞側研究の方法論】

従来の腸管発癌は in vivo における発癌系が中心であったことから、炎症がどの遺伝子変化を誘発したか、あるいはどのような遺伝子変化やメチル化が加重した際に炎症の下で発癌するのかは明確に決定することができなかった。加えて、in vitro の環境下では正常大腸上皮細胞の長期培養が不可能であったため、やむなく不死化細胞や低悪性度の大腸癌細胞を代替細胞として用いざるを得ず、正常大腸上皮細胞の癌化過程を追跡・解析することは叶わなかった。そこで本申請は、マウス由来の正常腸管組織を用いた上皮細胞再構成オルガノイド培養技術を導入した。これは大腸上皮を剥離し、3次元培養にて初代上皮組織を再構成(オルガノイド)する。この正常大腸上皮由来のオルガノイドに対して、レンチウイルスによる shRNA を介した癌抑制遺伝子の抑制や、コンディショナルに癌遺伝子を活性化させることが初めて可能となった。従って、

大腸上皮細胞に任意の発癌関連遺伝子を、任意の発現レベルに調節し、これを自在に組み合わせさせた大腸上皮組織（オルガノイド）を作ることができ、かつ長期培養できる利点を活用した。

このオルガノイドを炎症誘発性の異物基盤に付着させて体内に移入することで、慢性炎症による大腸発癌の真のドライバー遺伝子を初めて決定することが可能となる。本申請は、本邦独自に開発した“異物誘発炎症を介した炎症発癌研究”と、“遺伝子発現を調節した上皮組織再構成オルガノイド作製技術”の研究手法をひとつに融合させることで、懸案の“大腸癌発生のための初の炎症発癌ドライバー遺伝子”の同定に挑むことにある。

(1) p53^{-/-}マウスの大腸上皮由来オルガノイドの癌抑制遺伝子抑制と癌遺伝子活性化

大腸上皮は p53^{-/-}の雄ヌードマウスから得る。移植宿主は雌性ヌードマウスを用いることで、炎症下で発癌する細胞がオルガノイド由来のものであるのか否かを Y 染色体を指標に評価する。大腸上皮を腺管単位で剥離し、オルガノイド培養を行う。

癌抑制遺伝子(DCC, APC)は、shRNA を用いレンチウイルスを介して発現を抑制する。

癌遺伝子(K-ras)は、LoxP-Stop-LoxP-K-ras^{G12D} ノックインマウスの腸管上皮にレンチウイルスを介して Cre を発現し、変異型 K-ras アレル発現(活性化)を誘導する。その後 p53 遺伝子は shRNA を用い、レンチウイルスを介して発現を抑制する。

COX-2 遺伝子は発現ベクターを構築し、レンチウイルスを介して発現を誘導する。

目的通りに DCC, APC, p53 の発現抑制および K-ras^{G12D} の活性化、ならびに COX-2 の誘導が生じていることを WB 等にて確認・検証を行う。

大腸上皮において単独遺伝子改変では炎症発癌に至らないことを確認済である。

(2) 炎症による大腸発癌の driver 遺伝子の決定

先行研究より大腸上皮の癌化は、急性期から慢性期の炎症へ自然移行するプラスチックプレートに移入した場合のみに観察され、急性炎症（自然吸収性のゼラチンスポンジ）では癌化に至らないことから、慢性炎症発癌モデル(文献)を用いる。オルガノイドを異物プレートとともに皮下移入して発癌の有無を観察する。

慢性炎症による発癌評価

1)プラスチックプレート(1×5×10 mm)上にマトリゲルを薄塗する。

2)このプラスチックプレート上に実験(1)にて作製した遺伝子改変オルガノイド(1×10⁵個)を付着させる。

3)ヌードマウスの背部皮下に小切開を加え、プレートごとオルガノイドを皮下移入する。

発癌した際には、炎症によるメチル化の影響を明らかにするため、脱メチル化剤(5-aza-dc, 125 μg/kg, 週2回腹腔内投与)を投与する群を追加し、再度発癌頻度を比較する。

移入局所の組織を経時的に回収し、以降の解析のためにタンパク質と核酸を抽出・保存する。また、免疫組織染色用に一部組織を固定保存する。

増殖腫瘍は細胞株(オルガノイド)として樹立し、以降の解析実験に備える。また、発癌は組織学的に検証する。

発癌組織は、雄マウスより得た移植大腸上皮オルガノイドに由来することを確認するために、Y 染色体 FISH プローブ(マウス用 MXY-10)にて同定を行う。また、K-ras^{G12D} 遺伝子ノックインマウスより採取した大腸上皮の場合には、Neo 遺伝子の PCR により同定する。なお、対照群はいずれも異物移入を行わないオルガノイド単独移植とする。

(3) 炎症による大腸発癌の driver 遺伝子の検証

増殖腫瘍から樹立した培養細胞株に、発癌前のオルガノイドに加えた遺伝子発現を解除（抑制の場合には強制発現、活性化の場合には抑制）して、造腫瘍性が喪失することを指標として大腸発癌の driver 遺伝子であることの検証を試みる。

4. 研究成果

(1)腸管の炎症発癌におけるドライバー遺伝子の同定を目的として、マウスの腸管上皮組織を 3 次元培養下で再構築し、多段階発癌過程のどの遺伝子変化が炎症性の発癌と結びつくのかを検討した。急性炎症の誘発には生体外異物(ゼラチンスポンジ)を、急性～慢性期炎症の誘発にはプラスチックプレートを用いている。現在までのところ、K-ras^{G12D} 遺伝子変異ノックインマウスを有する雄マウスから得た腸管組織を雌のヌードマウスに生じさせた慢性炎症下に置くと触知可能な dormant 腫瘍を形成した。

(2)p53 遺伝子ホモ欠損マウスから得た大腸組織を慢性炎症下に置くと、移植約 3 ヶ月を経過してから増殖を開始し、最終的に致死増殖した。増殖腫瘍は移植した雄マウス由来の腸管組織に由来することは、Y 染色体を指標として検証した。当該移植はこれまでに時期をずらして繰り返した。

たが、その増殖腫瘍の組織型はすべて肉腫型であり、癌腫型の出現は観察できなかった。

(3)一方で、p53 遺伝子ヘテロ欠損マウス由来の大腸上皮組織を用いても腫瘍増殖する個体は現在まで観察されなかった。また、p53 遺伝子ホモ欠損マウスやヘテロ欠損マウスから得た大腸上皮組織をゼラチンスポンジ内に移入して生じさせた急性炎症下(文献)に置いても致死増殖する腫瘍は観察されなかった。従って、炎症性大腸発癌に関わるドライバー遺伝子として、p53 遺伝子のホモ欠失(変異)は必須の遺伝子変化と考えられた。また、炎症性大腸発癌に係わる炎症の質は、急性期の炎症だけでは生じないことが示唆された。

(4)p53 遺伝子のホモ欠失に加えてどのような遺伝子変異を伴う時に肉腫型の組織型が癌腫型になるのかを決定するために、APC 遺伝子発現の抑制(shRNA), ならびに活性化 K-ras 癌遺伝子のノックインマウス由来の腸管オルガノイドを用いて検討した。その結果、異物誘発の慢性炎症組織内への移植を終え、観察を続けているがこれまでに癌腫型の組織は生じていない。同様の遺伝子発現の変化を加えたオルガノイド移植を繰り返しており、現在も経過を観察中である。

(5)p53 遺伝子のホモ欠失は、腸管炎症発癌のドライバー分子として想定されたが、当該研究の実施範囲内では、出現した腫瘍の全例が肉腫型腫瘍であった。現時点においては、腸管組織から上皮細胞を腺管単位で剥離する際に混在した線維芽細胞ががん化した場合を想定している。線維芽細胞の混入を回避するために、腸管上皮から回収した細胞から単クローニング培養を数回試みたが、これまで腸上皮細胞のクローン化に成功していない。現在は、腸管から腺管を回収して直ちに細胞レベルにまで単離し、これを flow cytometer を用いて上皮系細胞マーカー(E-cadherin 等)による上皮細胞のみの選択回収や、間葉系細胞マーカー(vimentin 等)を用いた線維芽細胞等の非上皮系細胞の排除を行った後にオルガノイドを作製する方法論を駆使して細胞の純化を検討し、研究を継続している。

<引用文献>

- Okada F, Inflammation-related carcinogenesis: current findings in epidemiological trends, causes and mechanisms, *Yonago Acta Med*, 57 巻, 2014, 65-72
- Vogelstein B, Kinzler KW, The multistep nature of cancer, *Trends Genet*, 9 巻, 1993, 138-141
- Okada F, Kawaguchi T, Habelhah H, Kobayashi T, Tazawa H, Takeichi N, Kitagawa T, Hosokawa M, Conversion of human colonic adenoma cells to adenocarcinoma cells through inflammation in nude mice, *Lab Invest*, 80 巻, 2000, 1617-1628
- Okada F, Hosokawa M, Hamada JI, Hasegawa J, Kato M, Mizutani M, Ren J, Takeichi N, Kobayashi H, Malignant progression of a mouse fibrosarcoma by host cells reactive to a foreign body (gelatin sponge), *Br J Cancer*, 66 巻, 1992, 635-639

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Taniguchi N, Osaki M, Ishikawa M, Ryoke K, Kotani I, Okada F	4. 巻 in press
2. 論文標題 Bisphosphonates induced reactive oxygen species inhibit proliferation and migration of oral fibroblast: A pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Periodontol	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/JPER.19-0385	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Minato H, Hisatome I, Kurata Y, Notsu T, Nakasone N, Ninomiya H, Hamada T, Tomomori T, Okamura A, Miake J, Tsuneto M, Shirayoshi Y, Endo R, Otsuki A, Okada F, Inagaki Y	4. 巻 in press
2. 論文標題 Pretreatment with cilnidipine attenuates hypoxia/reoxygenation injury in HL-1 cardiomyocytes through enhanced NO production and action potential shortening	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hypertension Res	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-019-0391-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sasaki R, Osaki M, Okada F	4. 巻 11
2. 論文標題 MicroRNA-based diagnosis and treatment of metastatic human osteosarcoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 553
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers11040553	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Uruma Y, Sivasany L, Yen PYM, Onuma K, Omura Y, Doe M, Osaki M, Okada F	4. 巻 27
2. 論文標題 Synthesis and biological evaluation of glucose conjugated phthalocyanine as a second generation photosensitizer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bioorgan Med Chem	6. 最初と最後の頁 3279-3284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2019.06.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kimura Y, Honda M, Sasaki R, Yumioka T, Iwamoto H, Tsounapi P, Morizane S, Hikita K, Osaki M, Okada F, Takenaka A	4. 巻 14
2. 論文標題 The circadian rhythm of bladder clock genes in the spontaneously hypersensitive rat	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0220381
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0227321	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ohira T, Kojima H, Kuroda Y, Inaoka D, Osaki M, Okada F, Oshimura M, Kugoh H	4. 巻 14
2. 論文標題 PITX1 protein interacts with ZCCHC10 to regulate hTERT mRNA transcription	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0217605
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0217605	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kanda Y, Kawaguchi T, Osaki M, OnumaK, Ochiya T, Kitagawa T and Okada F.	4. 巻 67
2. 論文標題 Fascin protein stabilization by miR-146a implicated in the process of a chronic inflammation-related colon carcinogenesis model.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Inflamm Res	6. 最初と最後の頁 839-846
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00011-018-1175-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kurai J, Onuma K, Sano H, Okada F and Watanabe M.	4. 巻 40
2. 論文標題 Ozone augments interleukin-8 production induced by ambient particulate matter.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Genes & Environment	6. 最初と最後の頁 14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s41021-018-0102-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsuge M, Osaki M, Sasaki R, Hirahata M and Okada F.	4. 巻 19
2. 論文標題 SK-216, a novel inhibitor of plasminogen activator-1, suppresses lung metastasis of human osteosarcoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 736
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms19030736	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kurumi H, Kanda T, Kawaguchi K, Yashima K, Koda H, Ogihara K, Matsushima K, Nakao K, Saito H, Fujiwara Y, Osaki M, Okada F and Isomoto H.	4. 巻 22
2. 論文標題 Protoporphyrinogen oxidase is involved in the fluorescence intensity of 5-aminolevulinic acid-mediated laser-based photodynamic endoscopic diagnosis for early gastric cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Photodiagnosis Photodyn Ther	6. 最初と最後の頁 79-85
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pdpdt.2018.02.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanno S, Yamamoto K, Kurata Y, Adachi M, Inoue Y, Otani N, Mishima M, Yamamoto Y, Kuwabara M, Ogino K, Miake J, Ninomiya H, Shirayoshi Y, Okada F, Yamamoto K and Hisatome I.	4. 巻 82
2. 論文標題 Protective effects of topiroxostat on an ischemia-reperfusion model of rat hearts.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circ J	6. 最初と最後の頁 1101-1111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-17-1049	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yumioka T, Osaki M, Sasaki R, Yamaguchi N, Onuma K, Iwamoto H, Morizane S, Honda M, Takenaka A and Okada F.	4. 巻 15
2. 論文標題 Lysosome-associated membrane protein 2 (LAMP-2) expression induced by miR-194-5p down-regulation contributes to sunitinib resistance in human renal cell carcinoma cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncol Lett	6. 最初と最後の頁 893-900
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2017.7423	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamaguchi N, Osaki M, Onuma K, Yumioka T, Iwamoto H, Sejima T, Kugoh H, Takenaka A and Okada F.	4. 巻 37
2. 論文標題 Identification of microRNAs involved in resistance to Sunitinib in renal cell carcinoma cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Anticancer Res	6. 最初と最後の頁 2985-2992
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.11652	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kanda Y, Osaki M and Okada F.	4. 巻 18
2. 論文標題 Chemopreventive strategies for inflammation-related carcinogenesis: Current status and future direction.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 867
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms18040867	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Uruma Y, Nonomura T, Yen PYM, Edatani M, Yamamoto R, Onuma K and Okada F.	4. 巻 25
2. 論文標題 Design, synthesis, and biological evaluation of a highly water-soluble psoralen-based photosensitizer.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Bioorgan Med Chem	6. 最初と最後の頁 2372-2377
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2017.02.050	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kanda Y, Osaki M, Onuma K, Sonoda A, Kobayashi M, Hamada J, Nicolson GL, Ochiya T and Okada F.	4. 巻 7
2. 論文標題 Amigo2-upregulation in tumour cells facilitates their attachment to liver endothelial cells resulting in liver metastases.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 43567
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep43567	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 谷尾彬充, 齊藤博昭, 植嶋千尋, 多田陽一郎, 山本 学, 藤原義之, 尾崎充彦, 岡田 太
2. 発表標題 AMIG02は肝血管内皮細胞への接着を介して大腸癌肝転移形成に関与する
3. 学会等名 第28回日本がん転移学会学術集会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 尾崎充彦, 岡田 太
2. 発表標題 骨肉腫の肺転移に対する予防標的分子の探索
3. 学会等名 第26回日本がん予防学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石川瑞穂, 尾崎充彦, 山岸 誠, 小沼邦重, 井藤久雄, 岡田 太, 遠藤英也.
2. 発表標題 血管内皮細胞におけるMTA1発現の抑制はS100A4発現抑制を介した血管新生阻害による抗腫瘍効果を引き起こす.
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 神田裕介, 小沼邦重, 園田彩奈, 尾崎充彦, 岡田 太
2. 発表標題 肝転移に必要な新規分子の同定
3. 学会等名 第106回日本病理学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡田 太
2. 発表標題 がん予防基礎研究者が思う出口戦略
3. 学会等名 第24回日本がん予防学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 神田裕介, 小沼邦重, 園田彩奈, 濱田淳一, 小林正伸, 尾崎充彦, 岡田 太
2. 発表標題 肝転移のドライバー分子としてのAmigo2の同定
3. 学会等名 第26回日本がん転移学会学術集会・総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 石川瑞穂, 尾崎充彦, 小沼邦重, 神田裕介, 岡田 太
2. 発表標題 血管内皮細胞に発現するMTA1は血管新生阻害の標的分子となりうる
3. 学会等名 第26回日本がん転移学会学術集会・総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 石川瑞穂, 尾崎充彦, 山岸 誠, 岡田 太, 遠藤英也
2. 発表標題 MTA1 expressed in endothelial cells is a candidate target molecule for inhibiting angiogenesis
3. 学会等名 第9回日本RNAi研究会・第4回日本細胞外小胞学会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

鳥取大学医学部実験病理学分野
<https://byoutaiseikagaku.jimdo.com/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----