

平成21年 4月 1日現在

研究種目：基盤研究（B）
 研究期間：2006～2008
 課題番号：18390379
 研究課題名（和文）
 肺癌のプログレッションを包括的に抑制する Wnt と TM4SF のカクテル癌遺伝子治療
 研究課題名（英文）
 Cancer gene therapy of Wnt and TM4SF to inhibit progression of lung cancer
 研究代表者
 黄 政龍 (HUANG CHENG-LONG)
 香川大学・医学部・准教授
 研究者番号：10271511

研究成果の概要：Wnt抑制ベクター作製のため、shRNA配列をpBasi-hU6 DNAプラスミドベクターに組み入れ、COS-TPC法でWnt抑制shRNA発現アデノウィルスベクターを作製した。Wnt2b抑制ベクターは、in vitro実験でWnt2b高発現癌細胞株に対して細胞障害活性を認め、Wnt2b高発現癌細胞株を移植した担癌ヌードマウスによる実験でも強力な抗腫瘍効果を認めた。我々はTM4SFのメンバーであるCD9の発現誘導アデノウィルスベクターも用いて、癌転移抑制遺伝子治療の研究も行い、機能解析を行っている。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	6,300,000	1,890,000	8,190,000
2007年度	4,500,000	1,350,000	5,850,000
2008年度	4,500,000	1,350,000	5,850,000
年度			
年度			
総計	15,300,000	4,590,000	19,890,000

研究分野：胸部外科学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・胸部外科学

キーワード：遺伝子治療，Wnt シグナル，TM4SF，アデノウィルスベクター，RNA 干渉，癌転移抑制遺伝子，癌転移，肺癌

1. 研究開始当初の背景

これまでの我々の臨床的研究により、イニシエーションに関わる癌抑制遺伝子の異常よりも、CD9などの癌転移抑制遺伝子やVEGF-Aなどの血管新生因子などのプログレッションに関わる異常の方が、より悪性度の高い腫瘍細胞を形成し、非小細胞肺癌の予後不良因子であることが判明した (J Clin Oncol 16: 1397-1406, 1998; Br J Cancer 92: 1231-1239, 2005)。我々はこれまで研究してきた CD9 の発現誘導が、Wnt シグナル発現を抑制することをみいだした (Oncogene 23: 7475-7483,

2004)。この Wnt シグナルは癌のプログレッションに広く関わっている。進行期肺癌の93%に Wnt5a または Wnt1 の過剰発現がみられた。Wnt1 と Wnt5a の過剰発現は、VEGF-A や cMyc などの標的遺伝子発現を誘導し、腫瘍増殖の亢進や血管新生・転移に関与する (J Clin Oncol 23:8765-8773, 2005)。以上のように我々の研究成果から、CD9 の減弱は Wnt シグナルの発現異常を抑制すること、更に非小細胞肺癌のプログレッションにおいて Wnt の過剰発現が悪性度の高い進行癌の形成に関わっていることが判明した。

2. 研究の目的

我々は肺癌の遺伝子治療として、Wnt シグナル抑制と TM4SF(transmembrane 4 superfamily)誘導の両面から、腫瘍のプログレッションを包括的に抑制するカクテル遺伝子治療を研究する。Wnt シグナルでは shRNA (short hairpin RNA) 発現ベクターを開発する。TM4SF は我々が研究してきた癌転移抑制遺伝子 MRP-1/CD9, KAI1/CD82 の発現誘導ベクターを用いる。ベクターとしては、導入効率の高いアデノウイルスベクターを中心に行う。癌細胞株での RNA interference (RNAi) 実験で、作製したベクターの抑制効果を確認後、実験動物 (担癌マウスモデル) で遺伝子治療の研究を行う。実験動物で抗腫瘍効果が確認できたベクターについては、アテロコラーゲンとの複合体も作製し、その徐放効果を検討する。

更に我々は、これらの癌遺伝子治療プロトコールが広く臨床応用されることを目指し、個々の腫瘍におけるこれら遺伝子の異常に応じたカクテル遺伝子治療のために、様々な組み合わせのカクテルベクターも作製する。我々は CD9 と CD82 の遺伝子導入ベクターを既に作成済みである。そのためまず我々は、Wnt1 と Wnt5a を抑制する shRNA 発現ウイルスベクターの開発を行う。

3. 研究の方法

(1) 合成 siRNA の目的細胞株への導入実験

対象とする Wnt に数種類のターゲット部位に対する合成 siRNA を作製する。そして、Wnt 高発現癌細胞株に対して、リポフェクションにより、合成 siRNA を導入する。real-time quantitative RT-PCR による標的遺伝子発現定量と Western Blot による標的蛋白発現定量によりノックダウン効率を評価し、最適な siRNA 配列を決定する。

(2) shRNA 発現プラスミドベクターの作製

決定した siRNA 配列を元に、ループ配列を組み入れた shRNA 配列に対する合成オリゴ DNA (sh オリゴ) を作製する。この合成オリゴ DNA を、RNA polymerase III 系プロモーターを搭載したプラスミドベクターに組み込み、shRNA 発現プラスミドベクターを作製する。Wnt 高発現癌細胞株に対して、リポフェクションで shRNA 発現プラスミドベクターを導入する。real-time quantitative RT-PCR による標的遺伝子発現定量と Western Blot による標的蛋白発現定量によりノックダウン効率を評価し、最も抑制効果の優れた shRNA 発現プラスミドベクターを選別する。

(3) shRNA 発現アデノウイルスベクター作製 shRNA 発現プラスミドベクターから、“プロ

モーター+shRNA 配列”を切出し、インサートとする。このインサートをコスミドベクターに組み込み、COS-TPC 法で shRNA 発現アデノウイルスベクターを作製する。

Wnt 高発現癌細胞株に対して、shRNA 発現プラスミドベクターを導入する。real-time quantitative RT-PCR による標的遺伝子発現定量と Western Blot による標的蛋白発現定量によりノックダウン効率を評価し、ノックダウン効率の最適な shRNA 発現アデノウイルスベクターを選別する。

選別した shRNA 発現アデノウイルスベクターを大量培養、塩化セシウム法で濃縮・精製し、臨床応用可能なまでの高力価 shRNA 発現アデノウイルスベクターを作製する。

(4) Wnt 高発現癌細胞株への RNA interference 実験

Wnt 高発現癌細胞株に対して、shRNA 発現アデノウイルスベクターによる RNAi 実験を行う。Wnt とその標的遺伝子 (cyclin D1, c-Myc, VEGF-A, MMP7 など) について遺伝子発現の抑制効果と蛋白発現抑制効果の評価を行う。更に、Wnt 抑制ベクターの Wnt 高発現癌細胞株に対する機能解析も行う。

(5) 担癌実験動物における遺伝子治療実験

ヌードマウスに、Wnt 高発現癌細胞株を移植し担癌モデルを作製する。作製した Wnt 抑制 shRNA 発現アデノウイルスベクターを投与し、抗腫瘍効果を総合的に評価する。評価項目としては、腫瘍における Wnt とその下流標的遺伝子 (cyclin D1, c-Myc, VEGF-A, MMP7 など) についての遺伝子発現と蛋白発現の定量、免疫組織化学法による腫瘍増殖能 (Ki-67 増殖指数) と腫瘍内血管新生の評価、及び組織学的評価を行う。

(6) アテロコラーゲンによる徐放効果の検討

抗腫瘍効果がみられた shRNA 発現アデノウイルスベクターに対して、アテロコラーゲンとの複合体も作製する。実験動物での遺伝子治療実験を行い、アテロコラーゲンによる徐放効果を評価する。

(7) カクテルベクターの作製

Wnt 抑制プラスミドベクターと CD9 または CD82 発現誘導ベクターからインサートを切り出し、Wnt を抑制し、CD9 または CD82 を誘導するカクテルベクターを作製する。各腫瘍のタイピング (Wnt1 高発現, Wnt5a 高発現, CD9 低発現, CD82 低発現) に合わせて、遺伝子治療の実験を行う。

4. 研究成果

Wnt 抑制ベクターの作製については、Wnt1,

Wnt2b, Wnt5a を研究対象とした。我々はこの三種類の Wnt について抑制ベクターの作製を行った。まず、現在研究成果が最も進んでいる Wnt2b 抑制ベクターを中心に報告する。

(1) 合成 siRNA の目的細胞株への導入実験

まず 8 種類のヒト癌細胞株の Wnt2b 遺伝子発現を定量した。real-time quantitative RT-PCR で遺伝子発現を定量した結果、肺癌細胞株 A549 を Wnt2b 高発現癌細胞と選別した。

Wnt2b 遺伝子 (NM_004185) に対する siRNA のターゲット部位を 3 か所を選び、合成 siRNA を 3 種類作製 (配列 1, 配列 2, 配列 3) した。scrambled siRNA も作製し、ネガティブコントロールとした。

TransIT-TKO (TaKaRa) を用いて、これら 3 種類の Wnt2b 抑制合成 siRNA を、A549 細胞株に導入した。合成 siRNA 導入後 2 4 時間と 4 8 時間に、Wnt2b 遺伝子発現を TaqMan real-time quantitative PCR で定量し、siRNA 導入後 4 8 時間に、Western Blot 法を用いて、Wnt2b 蛋白発現も定量した。その結果配列 1 (Wnt2bsiRNA, Oncogene 25:6480-6488, 2006) による導入が、Wnt2b 蛋白発現のノックダウン効率も最も高かった。

(2) shRNA 発現プラスミドベクターの作製

配列 1 を元に、ループ配列を組入れて、Wnt2b 抑制合成オリゴ shRNA を作製した。この Wnt2b 抑制合成オリゴ shRNA を、human U6 プロモーターを搭載したプラスミドベクター pBasi-hU6Pur DNA に組み込み、Wnt2b 抑制プラスミドベクター TA0288 を作製した。当初の研究計画では、RNA polymerase III 系のプロモーターとして、human U6 と human H1 の二つを試みる予定であったが、human U6 プロモーターの方が、shRNA の発現効率が良好であることが明らかとなったので、human U6 プロモーターのみでベクター作製を行った。

そして、この Wnt2b 抑制プラスミドベクター TA0288 を、Wnt2b 高発現癌細胞株 A549 に TransIT-TKO で導入した結果、この Wnt2b 抑制プラスミドベクターによる Wnt2b 遺伝子発現のノックダウン効率は良好であった。

(3) shRNA 発現アデノウイルスベクター作製

Wnt2b 抑制プラスミドベクター TA0288 から、EcoRV による制限酵素処理により、「human U6 プロモーター+Wnt2b 抑制 shRNA 配列」を切り出した。これをアガロースゲルで電気泳動後、回収しインサートとした。このインサートをコスミドベクター pAxcw にライゲーションした。ライゲーション後、in vitro packaging し、大腸菌に感染させ、クローニングした。アルカリ mini-prep 法でコスミドベクターを抽出し、PCR によりコスミドベクターの構造を確認した。アデノウイルスベク

ターでは、E1A・E1B の転写の向きと逆向きにインサートが挿入された方が、力価が高いので、このようなコスミドベクターを選別した。コスミドベクターを再び in vitro packaging し、大腸菌に感染させ、大量培養後 Wnt2b 抑制コスミドベクターを大量抽出した。

次に Wnt2b 抑制コスミドベクターを用いて、COS-TPC 法によりアデノウイルスベクターを作製した。手順としては、作製した Wnt2b 抑制コスミドベクターと DNA-TPC を、CellPfect Transfection Kit で、293 細胞に co-transfection した。24 時間後に 96 ウェルプレートに限界希釈法でクローニングした。クローニング後 8 日より 13 日までに full CPE を確認したクローンを採取した (First seed)。制限酵素処理と PCR によってアデノウイルスベクターの構造確認を行った。その結果、目的とする Wnt2b 抑制アデノウイルスベクターが確認できたクローンを 293 細胞に感染させ、Third seed から Forth seed へと、Wnt2b 抑制アデノウイルスベクター (Wnt2bshRNA-Ad5) を作製した。

この Wnt2bshRNA-Ad5 を Wnt2b 高発現癌細胞株である A549 に感染させた。感染後 48 時間に Wnt2b 遺伝子発現を定量すると、91% と高いノックダウン効率が確認された。

そこで、この Wnt2b 抑制アデノウイルスベクターを大量培養し、塩化セシウム法で濃縮・精製した。そして 1.7×10^9 PFU/ml の力価を持った Wnt2b 抑制アデノウイルスベクター (Wnt2bshRNA-Ad5) を作製した。

(4) Wnt 高発現癌細胞株への RNA interference 実験

Wnt2b 高発現癌細胞株 A549 を用いて、MTT アッセイで細胞障害性を比較検討した。ネガティブコントロール用ベクターとして、LacZ 発現アデノウイルスベクター (以下 LacZ-Ad5) を用いた。A549 細胞株を 96 ウェルプレートに 2000 個/ウェルまき、ベクター投与群ではそれぞれのベクターを 30 PFU/cell で感染を行った。5 日間 incubation 後、Cell Proliferation Kit I (Roche) により MTT アッセイを行い、細胞抑制率を定量した。A549 細胞における細胞抑制率は Wnt2bshRNA-Ad5 投与群で 89% であった。以上の結果から、Wnt2b 高発現癌細胞株である A549 細胞に対し、Wnt2bshRNA-Ad5 は強力な抗腫瘍効果を持っていることが示された。現在、他の Wnt2b 高発現癌細胞株についても、結果の再現性を検討している。

(5) 担癌実験動物における遺伝子治療実験

Wnt2b 高発現癌細胞株 A549 をヌードマウスに皮下移植し、生着した腫瘍組織を継代移植し、担癌モデルを作製した。2mm 角の腫瘍組織を皮下移植し、腫瘍が 6mm 角になったとこ

ろで、Wnt2bshRNA-Ad5 または PBS (コントロール) をそれぞれ皮下腫瘍に直接注射 (4 日に 1 回, 計 4 回) した. 腫瘍の大きさを経時的に観察し, 治療後 4 週目で組織学的検査を行った. その結果, PBS 投与群と比べて, Wnt2bshRNA-Ad5 投与群では有意に腫瘍増殖抑制が認められた. 現在アポトーシスなどについて組織学的検討を行っている.

このように Wnt2b 抑制ベクターは, Wnt2b 高発現腫瘍に対して強力な抗腫瘍効果があることが判明した. 我々は Wnt5a 抑制アデノウイルスベクター (Wnt5ashRNA-Ad5) も作製済みであり, 現在 Wnt5a 高発現癌細胞株における *in vitro* 実験を行っている. Wnt1 抑制ベクターについては, 合成 siRNA による実験段階で, 抑制効果が不安定であったため, 追加検討中である. その理由としては, 癌細胞株内における Wnt1 発現が培養環境などに影響され変動していることが一因かもしれない.

(6) アテロコラーゲンによる徐放効果の検討

担癌実験動物における遺伝子治療の研究結果が, 組織学的検討を含めてまとめた段階で, Wnt2b 抑制ベクターとアテロコラーゲンの複合体を作製し, その徐放効果についても検討して行く予定である.

(7) カクテルベクターの作製

CD9 誘導ベクター (CD9-Ad5) と Wnt2b 抑制ベクター (Wnt2bshRNA-Ad5) を用い, CD9 誘導 + Wnt2b 抑制カクテルベクターの作製にも取り組んできた. それぞれのプラスミドベクターから制限酵素 EcoR V で, 発現誘導ユニット (CAG プロモーター + CD9cDNA) と発現抑制ユニット (human U6 プロモーター + Wnt2b 抑制 shRNA 配列) を切り出した. この二つのユニットをコスミドベクター pAxcw にダブルライゲーションで組み込むことを試みてきたが, 未だ安定したコスミドベクターを作製するには至っていない. 二つのユニットとも blunt end であるため, ライゲーション効率が低く, 希望する構造をもったコスミドベクターが作製できなかったものと思われる. 今後, 組み込むユニットの両端に修飾を加えることで導入効率をあげたいと考えている. このカクテルベクター作製の研究は, 多様な遺伝子異常を伴う癌細胞に対する遺伝子治療の理想型であり, その開発に今後も我々は精力的に取り組んで行く.

我々はこの研究期間中に, CD9 誘導ベクター (CD9-Ad5) を用い, CD9 の細胞運動能に関与する機序についても検討した. その結果, CD9 誘導は WAVE2 発現を介して, Actin 細胞骨格を調節していることが明らかとなった (Oncogene 25:6480-6488, 2006).

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 20 件)

- ① Huang C., Liu D., Ishikawa S., Nakashima T., Nakashima N., Yokomise H., Kadota K., Ueno M. Wnt1 overexpression promotes tumour progression in non-small cell lung cancer. *Eur. J. Cancer* 44, 2680-2688 (2008) 査読有
- ② Nakano J., Huang C., Liu D., Masuya D., Yokomise H., Ueno M., Haba R. The clinical significance of splice variants and subcellular localization of survivin in non-small cell lung cancers. *Br. J. Cancer* 98, 1109-1117 (2008) 査読有
- ③ Kadota K., Huang C., Liu D., Ueno M., Kushida Y., Haba R., Yokomise H. The clinical significance of lymphangiogenesis and angiogenesis in non-small cell lung cancer patients. *Eur. J. Cancer* 44, 1057-1067 (2008) 査読有
- ④ Nakashima T., Liu D., Nakano J., Ishikawa S., Yokomise H., Ueno M., Kadota K., Huang C. Wnt1 overexpression associated with tumor proliferation and a poor prognosis in non-small cell lung cancer patients. *Oncol. Rep.* 19, 203-209 (2008) 査読有
- ⑤ Iwanaga Y., Ueno M., Ueki M., Huang C., et al. (10人中4番目) The expression of osteopontin is increased in vessels with blood-brain barrier impairment. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 34, 145-154 (2008) 査読有
- ⑥ Huang C., Liu D., Nakano J., Yokomise H., Ueno M., Kadota K., Wada H. E2F1 overexpression correlates with thymidylate synthase and survivin gene expressions and tumor proliferation in non-small cell lung cancer. *Clin. Cancer Res.* 13, 6938-6946 (2007) 査読有
- ⑦ Huang C., Yokomise H., Mitake A. Clinical significance of the p53 pathway and associated gene therapy in non-small cell lung cancers. *Future Oncol.* 3, 83-93 (2007) 査読有
- ⑧ Liu D., Nakano J., Ishikawa S., Yokomise H., Ueno M., Kadota K., Urushihara M., Huang C. Overexpression of matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) correlates with tumor proliferation, and a poor prognosis in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 58, 384-391

- (2007) 査読有
- ⑨ Yokomise H., Gotoh M., Okamoto T., Yamamoto Y., Ishikawa S., Nakashima T., Masuya D., Liu D., Huang C. Induction chemoradiotherapy (Carboplatin-taxanes and concurrent 50 Gy radiation for bulky c-N2, N3 non-small-cell lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 133, 1179-1185 (2007) 査読有
- ⑩ Yokomise H., Gotoh M., Okamoto T., Yamamoto Y., Ishikawa S., Liu D., Oka S., Huang C. En block partial vertebrectomy for lung cancer invading the spine after induction chemoradiotherapy. *Eur. J. Cardio-thorac. Surg.* 31, 788-790 (2007) 査読有
- ⑪ Gotoh M., Yamamoto Y., Igai H., Chang S., Huang C. and Yokomise H. Clinical application of infrared thoracoscopy to detect bullous or emphysematous lesions of the lung. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 134, 1498-1501 (2007) 査読有
- ⑫ Kusaka T., Ueno M., Miki T., Huang C., et al. (1 2 人中 6 番目) Accumulation of triosephosphate isomerase, with sequence homology to α -amyloid peptides, in vessel walls of the newborn piglet hippocampus. *Microsc. Res. Techniq.* 70, 648-655 (2007) 査読有
- ⑬ Huang C., Ueno M., Liu D., Masuya D., Nakano J., Yokomise H., Nakagawa T., Miyake M. MRP-1/CD9 gene transduction regulates the actin cytoskeleton through the down-regulation of WAVE2. *Oncogene* 25, 6480-6488 (2006) 査読有
- ⑭ Huang C., Yokomise H., Fukushima M., Kinoshita M. Tailor-made chemotherapy for non-small cell lung cancer patients. *Future Oncol.* 2, 289-299 (2006) 査読有
- ⑮ Masuya D., Huang C., Liu D., Nakashima T., Yokomise H., Ueno M., Nakashima N., Sumitomo S. HAUSP gene plays an important role in carcinogenesis through p53 pathways in non-small cell lung cancers. *J. Pathol.* 208, 724-732 (2006) 査読有
- ⑯ Nakano J., Huang C., Liu D., Masuya D., Nakashima T., Yokomise H., Ueno M., Wada H., Fukushima M. Evaluations of biomarkers associated with 5-FU sensitivity for non-small cell lung cancer patients postoperatively treated with UFT. *Br. J. Cancer* 95, 607-615 (2006) 査読有
- ⑰ Liu D., Nakano J., Ueno M., Masuya D., Nakashima T., Yokomise H., Yube K., Huang C. A useful protocol for analyses of mutations of the epidermal growth factor receptor gene. *Oncol. Rep.* 15, 1503-1505 (2006) 査読有
- ⑱ Kontani K., Kajino K., Huang C., Fujino S., Taguchi O., Yamauchi A., Yokomise H., Ogasawara K. Spontaneous elicitation of potent antitumor immunity and eradication of established tumors by administration of DNA encoding soluble transforming growth factor-beta II receptor without active antigen-sensitization. *Cancer Immunol. Immunother.* 55, 579-587 (2006) 査読有
- ⑲ Ueno M., Tomita S., Nakagawa T., Huang C., et al. (1 2 人中 8 番目) Effects of aging and HIF-1 α deficiency on permeability of hippocampal vessels. *Microsc. Res. Techniq.* 69, 29-35 (2006) 査読有
- ⑳ Ueno M., Tomita S., Ueki M., Iwanaga Y., Huang C., Onodera M., Maekawa N., Gonzalez F.J., Sakamoto, H. Two pathways of apoptosis are simultaneously induced in the embryonal brains of neural cell-specific HIF-1 α -deficient mice. *Histochem. Cell Biol.* 125, 535-544 (2006) 査読有
- [学会発表] (計 20 件)
- ① 劉 大革, 黄 政龍, 他. Adenoviral vector expressing short hairpin RNA targeting Wnt2b has a strong antitumor activity against Wnt2b-overexpressing tumors. 100th Annual Meeting of America Association for Cancer Research, 2009 年 4 月 21 日. Denver, U.S.A.
- ② 門田球一, 黄 政龍, 他. Combined therapy with an adenoviral vector expressing short hairpin RNA targeting thymidylate synthase and S-1 has effective antitumor activity against 5-FU-resistant tumors. 100th Annual Meeting of America Association for Cancer Research, 2009 年 4 月 21 日. Denver, U.S.A.
- ③ 黄 政龍, 他. 非小細胞肺癌における腫瘍内Wnt1 発現による腫瘍増殖亢進と血管新生. 第 67 回日本癌学会学術総会,

- 2008年10月28日.名古屋.
- ④ 劉 大革, 黄 政龍, 他. Wnt2b抑制アデノウィルスベクターによる癌遺伝子治療の基礎的研究. 第 67 回日本癌学会学術総会, 2008年10月28日.名古屋.
- ⑤ 黄 政龍. Tailor-made chemotherapy and gene therapy based on biomarkers in non-small cell lung cancer. Sixth Annual Congress of International Drug Discovery Science and Technology, 2008年10月20日.北京, 中国.
- ⑥ 黄 政龍. Overexpression of the Wnt family promotes carcinogenesis in non-small cell lung cancer. First Annual World Cancer Congress, 2008年6月13日.上海, 中国.
- ⑦ 黄 政龍, 他. 非小細胞肺癌における分子マーカーに基づく個別化化学療法と遺伝子治療の展開. 第 108 回日本外科学会定期学術集会, 2008年5月16日.長崎.
- ⑧ 黄 政龍, 他. Wnt1 overexpression is associated with tumor proliferation and angiogenesis in non-small cell lung cancer. 99th Annual Meeting of America Association for Cancer Research, 2008年4月14日. San Diego, U. S. A.
- ⑨ 門田球一, 黄 政龍, 他. Lymphangiogenesis is associated with nodal metastasis and a poor prognosis in non-small cell lung cancer patients. 99th Annual Meeting of America Association for Cancer Research, 2008年4月13日. San Diego, U. S. A.
- ⑩ 黄 政龍, 他. 非小細胞肺癌におけるWntシグナルの過剰発現とその制御への試み. 第 48 回日本肺癌学会総会, 2007年11月8日.名古屋.
- ⑪ 門田球一, 黄 政龍, 他. 非小細胞肺癌における腫瘍増殖能関連分子マーカーに関する臨床的検討. 第 66 回日本癌学会学術総会, 第 66 回日本癌学会学術総会, 2007年10月5日.横浜.
- ⑫ 劉 大革, 黄 政龍, 他. 非小細胞肺癌におけるWnt1 過剰発現の臨床的意義. 第 66 回日本癌学会学術総会, 2007年10月4日.横浜.
- ⑬ 黄 政龍, 他. 非小細胞肺癌におけるE2F1 過剰発現によるTS発現と腫瘍増殖能への関与. 第 66 回日本癌学会学術総会, 2007年10月3日.横浜.
- ⑭ 黄 政龍, 他. E2F1 overexpression associated with TS and surviving gene expressions in non-small cell lung cancer. 43rd Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology, 2007年6月3日. Chicago, U. S. A.
- ⑮ 劉 大革, 黄 政龍, 他. 非小細胞肺癌におけるWnt1 及びWnt5aの腫瘍内発現とVEGF-A発現との関連. 第 24 回日本呼吸器外科学会総会, 2007年5月17日.横浜.
- ⑯ 中野 淳, 黄 政龍, 他. 非小細胞肺癌における腫瘍内survivin及びsurvivin delta Ex3 発現の臨床的意義. 第 24 回日本呼吸器外科学会総会, 2007年5月17日.横浜.
- ⑰ 黄 政龍, 他. 非小細胞肺癌におけるバイオマーカーに基づく個別化化学療法の展開. 第 24 回日本呼吸器外科総会, 2007年5月17日.横浜.
- ⑱ 黄 政龍. WNT signal pathways and TM4SF in non-small cell lung cancer. 11 World Congress on Advances in Oncology, 2006年10月12日. Crete, Greece.
- ⑲ 黄 政龍, 他. 癌転移抑制遺伝子MRP-1/CD9 のWAVE2 抑制を介した細胞運動抑制. 第 65 回日本癌学会学術総会, 2006年9月29日. 横浜.
- ⑳ 黄 政龍, 他. 非小細胞肺癌におけるバイオマーカーに基づいた個別化アジュヴァント化学療法. 第 23 回日本呼吸器外科学会総会, 2006年5月26日. 東京

〔図書〕(計 1 件)

- ①Huang C. Springer-Verlag. Motility, in Encyclopedia of Cancer Second Edition (2008), 1954-1957.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

黄 政龍 (HUANG CHENG-LONG)
香川大学・医学部・准教授
研究者番号: 10271511

(2) 研究分担者

石川 真也 (ISHIKAWA SINYA)
香川大学・医学部・講師
研究者番号: 20363210

横見瀬 裕保 (YOKOMISE HIROYASU)
香川大学・医学部・教授
研究者番号: 80231728

上野 正樹 (UENO MASAKI)
香川大学・医学部・准教授
研究者番号: 30322267