

平成 21 年 6 月 16 日現在

研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19590321  
 研究課題名（和文） MAPK シグナル依存性 MITF 活性化機構の悪性黒色腫の病態における意義の解明  
 研究課題名（英文） Elucidation of the significance of MAPK -dependent MITF activation in melanoma  
 研究代表者  
 住本 秀敏（SUMIMOTO HIDETOSHI）  
 慶應義塾大学・医学部・助教  
 研究者番号：00306838

研究成果の概要：悪性黒色腫細胞で活性化の見られる二種類の癌遺伝子、BRAF と MITF を標的化する治療法の有用性を検討した。各単独の抑制で細胞増殖抑制効果に対して耐性を示す複数の悪性黒色腫細胞株において、両者を同時に抑制することでより強力な抑制効果を認めた。DNA マイクロアレイ解析により、両者の遺伝子により個別にまたは共通に発現制御を受ける遺伝子発現プロファイルを作製し、悪性黒色腫に対する新規分子標的の候補を得た。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,600,000	780,000	3,380,000
2008年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・病態医化学

キーワード：MITF, BRAF, MAPK, melanoma, DNA microarray

## 1. 研究開始当初の背景

MITF は、本来色素細胞の分化・生存に関わる主要な転写因子であるとして発見されたが、近年、悪性黒色腫特異的に遺伝子増幅が存在し、癌遺伝子として細胞増殖促進機能を持つことが報告されている一方で、増殖抑制機能を持つという矛盾した報告がなされていた。従って MITF が、悪性黒色腫の分子標的として妥当であるか否かに関しては、結論が出ておらず、MITF 機能制御の詳細な解析により、その機能の二面性を解明することが求められていた。

## 2. 研究の目的

(1)背景因子の異なる悪性黒色腫細胞株の MITF 発現抑制が悪性黒色腫細胞の増殖に与える影響を比較検討し、MITF 感受性に関連する因子の同定、及び MITF の機能の二面性の解明の手がかりを得る。

(2)上記の細胞株について、MITF 発現抑制した時と、BRAF(V600E)発現抑制した時の mRNA 発現プロファイルを DNA マイクロアレイにより解析し、各シグナル単独で発現制御される遺伝子群、両者のシグナルで共通に発現制御される遺伝子群のリストを作成する。特に後者の遺伝子リストより、BRAF-MAPK により MITF 転写活性の増強

がその発現に関連している可能性を持つ遺伝子を絞り込み、悪性黒色腫の新規分子標的の候補を探索する。

### 3. 研究の方法

(1)MITF の分子標的としての意義解明；MITF の発現レベルや増殖関連因子の発現が異なる複数の悪性黒色腫細胞株を選択し、RNAiによりMITFを安定に発現抑制した細胞株を作製し、内在性のMITF発現が細胞増殖に与える影響及び、それに関連する因子を解析する。内在性MITF発現レベルが異なる複数の悪性黒色腫細胞株に、MITF遺伝子を強制発現させて、発現レベルを高めたときの細胞増殖に与える影響を解析する。MITF発現抑制による増殖抑制効果の感受性が弱い細胞株に対して、MITFとBRAF(V600E)の両者を同時に抑制することにより、細胞増殖抑制効果が増強するか否かを検討する。

(2)MITFおよび、またはBRAF(V600E)により発現制御を受ける遺伝子の解析；(1)の解析で使用した悪性黒色腫細胞株につき、コントロール vs MITF発現抑制株 vs BRAF(V600E)発現抑制株間でDNAマイクロアレイ解析を行い、各単独抑制株でのみ発現変動する遺伝子、両者の発現抑制で共通に発現変動する遺伝子のリストを作成し、複数細胞株間で共通に変動する遺伝子のリストを作成する。前者のリストからは、MITF及びBRAF(V600E)同時抑制により細胞増殖抑制効果に影響を与えた因子を推測する手がかりを得る。後者のリストからは、MITFとBRAF-MAPKシグナル経路のシグナルクロストークにより発現制御される遺伝子の候補を得る。

### 4. 研究成果

#### (1)MITF発現抑制が悪性黒色腫細胞株の細胞増殖に与える影響の解析。

MITF発現レベルの異なる8種類の悪性黒色腫細胞株に対して、short hairpin RNA (shRNA)発現レンチウイルスベクターを感染させて、内在性MITF発現を安定に抑制した細胞株を作製し、MITFが細胞増殖に与える影響を検討した。8種類の細胞株全てにおいて、有意な細胞増殖抑制効果を認め、感受性に差を認めた。MITF発現抑制に伴い、CDKインヒビターであるp27<sup>Kip1</sup>やp21<sup>Cip1</sup>の発現上昇や、CDK2の発現抑制を認める細胞株が存在したが、細胞株によりその変動は異なっており、MITF発現抑制に伴う細胞増殖抑制効果に感受性の高い細胞株では、CDK2の発現抑制が強い傾向を認めた。過去の報告で、悪性黒色腫においてCDK2はMITFにより転写制御を受けるとされていた

が、細胞株によってはCDK2の発現はMITFにより制御されない細胞株も存在した。この経路が細胞増殖感受性に関連している可能性が示唆された。

#### (2)MITF強制発現が悪性黒色腫細胞株に与える影響の解析。

上記(1)で解析した悪性黒色腫細胞株の内、MITFの発現レベルの異なる3種類の細胞株に対して、レンチウイルスベクターを用いてMITFの強制発現を行い、その細胞増殖等に与える影響を検討した。3種類の細胞株全てにおいて、MITFの強制発現は、著明な細胞増殖抑制効果を誘導し、樹状突起の形成を伴う細胞形態の変化(メラノサイトに類似した形態変化)を誘導した。以上の観察から、内在性のMITFは、その発現レベルの如何によらず細胞増殖促進に作用するが、内在性のレベルを超えるMITFは、逆に細胞増殖を抑制する作用を示すことが明らかとなった。すなわち、研究背景で述べたMITFの細胞増殖に対する作用の二面性は、その発現レベルに依存していることにより説明することが可能であり、内在性のMITFを標的化する治療法は、悪性黒色腫の治療法として矛盾しないことが示された。悪性黒色腫細胞は、細胞増殖に都合が良いようにMITFの発現レベルを一定の範囲に維持している可能性が高く、また、細胞増殖の維持に必要な内在性のMITFレベルは、各細胞により異なることが示された。悪性黒色腫におけるMITFの発現レベルは、全ての症例で必ずしも高くなく、過去の報告では遺伝子増幅例の頻度も10-21%の範囲に留まる。しかし、本研究により、MITF発現レベルの低い悪性黒色腫細胞においてもMITFの抑制は細胞増殖抑制効果を示すことが初めて明らかにされ、多くの症例が治療適応になる可能性が示唆された。MITFは色素細胞特異的であり、多くの悪性黒色腫細胞で特異的な発現をすることから、疾患特異性の高い分子標的になりうる可能性が高く、本研究により、分子標的としての有用性を明らかにした意義があると考えられる。

#### (3)MITFとBRAF(V600E)の同時発現抑制が悪性黒色腫細胞株の細胞増殖に与える影響の解析。

前述のように、MITF発現抑制に伴う細胞増殖抑制効果には、細胞株により感受性が異なることが判明した。低感受性細胞に対しては、増殖抑制を高める他の治療法との併用が必要になると考えられる。そこで、悪性黒色腫で高頻度に活性化点突然変異を有するMAPKKKであるBRAF-V600E(600番目のバリンがグルタミン酸に変化する変異)に特異的なRNAi(Sumimoto *et al.* Oncogene 23: 6031-39, 2004)を併用することで、細胞増殖

抑制効果が強まるか否かを検討した。MITF shRNA と BRAF-V600E shRNA を同時に発現できるレンチウイルスベクターを作製し、各単独の shRNA ベクターとの間で悪性黒色腫細胞の細胞増殖抑制効果を比較した。4 種類の悪性黒色腫細胞株 ( MITF 低感受性株 2 株を含む ) において、MITF/BRAF-V600E 同時抑制は、各単独抑制群 ( いずれもコントロール shRNA と比較して有意な細胞増殖抑制効果を示す ) と比較しても、有意な細胞増殖抑制効果を示した。すなわち、MITF 低感受性細胞あるいは、BRAF-V600E 低感受性細胞に対しても、両者の同時抑制により、著明な感受性の増強を認めた。

後述の DNA マイクロアレイ解析により、複数の細胞株で、MITF 発現抑制または BRAF-V600E 発現抑制により発現変動する遺伝子プロフィールを解析したところ、各単独の抑制により複数の増殖関連遺伝子の変動が認められた ( MITF 抑制により、CDK2, PRDM2, MET, EMP1, NRG2 などが、また BRAF-V600E の抑制により、ADAM19, FOSL1, HIF1A, HMGA2 などの発現抑制を認めた )。両者の遺伝子発現を同時に抑制することにより、広範囲な増殖関連遺伝子の発現が抑制されることが、増殖抑制効果増強の背景として重要である可能性が示唆される。MITF も BRAF-V600E も悪性黒色腫に特異性の高い分子であり、細胞増殖を含む様々な病態に関連していることを報告してきた ( Sumimoto *et al.* Oncogene 2004, Sumimoto *et al.* J Exp Med.203, 1651-56, 2006 )。両者を同時に分子標的とする治療法により、悪性黒色腫に対して、特異性の高い、かつより強力な抑制が得られることは、今後の悪性黒色腫治療の治療法の開発に、極めて有用な方向性を示唆するものと思われる。

#### (4) MITF および、または BRAF 発現抑制により影響を受ける遺伝子発現プロフィールの解析。

MITF および BRAF-MAPK シグナルにより発現制御を受ける遺伝子には、悪性黒色腫の種々の病態に関連する遺伝子が多数含まれていることが予想される。一方、ERK2 が MITF の Ser73(73 番目のセリン残基)を、p90Rsk(ERK により活性化されるキナーゼ)が Ser409 をリン酸化することが報告されており、これら MITF のリン酸化修飾は、転写 co-factor である p300/CBP を MITF にリクルートすることにより、MITF の転写活性を上昇させることが知られている。すなわち、両者のシグナル間には、シグナルクロストークが存在している。ヒト培養メラノサイトに対して、MITF 遺伝子と活性型変異 BRAF(V600E)遺伝子の導入実験において、

両者の同時導入により相乗的な細胞増殖亢進が認められている ( Nature 436: 117, 2005 ) ことから、これら二種類のシグナルで制御される遺伝子群中に、重要な疾患関連遺伝子が含まれている可能性が高い。そこで、DNA マイクロアレイ解析により、BRAF 下流で発現制御を受ける遺伝子と、MITF の下流で発現制御を受ける遺伝子のプロフィールを作成して、各シグナル下流で個別に発現制御される遺伝子群と、両者のシグナルで共通に発現変動する遺伝子群のリストを作成した。特に後者のリスト中に、二つのシグナルのクロストークにより制御される遺伝子候補が含まれている可能性が高いと考えられる。上記 (1) の実験で使用した 8 種類の悪性黒色腫細胞株に対して、shRNA レンチウイルスベクターの感染により、MITF RNAi または BRAF(V600E) RNAi ( V600E 変異の無い株では、野生型 BRAF に対する RNAi を施行 ) を施行し、コントロール shRNA 感染細胞株との間で発現変動した遺伝子を DNA マイクロアレイ解析 ( Agilent 社 Whole Human Genome (4 × 44K) を使用 ) により抽出し、以下の三種類のカテゴリーに分類した。MITF 発現抑制により発現が上昇または減少するが、BRAF 発現抑制によつては変動しない遺伝子、 BRAF 発現抑制により発現が上昇または減少するが、MITF 発現抑制によつては変動しない遺伝子、 MITF と BRAF の発現抑制により、その発現が共通に上昇または減少する遺伝子。

まず、8 種類の細胞株毎に遺伝子リストを作成した後、上記三種類のカテゴリーについて、全ての細胞株で共通に変動する遺伝子を各細胞株の遺伝子リストから抽出を試みたが、どのカテゴリーでも 8 種類全ての株で共通に変動する遺伝子は存在しなかった。これは、細胞株により各シグナルにより発現制御される遺伝子が大きく異なる可能性を示唆している。次に、クラスター解析により遺伝子発現プロフィールの類似したグループを同定して、各グループ毎に細胞株間で共通に変動する遺伝子リストを作成することに方針を変更した。全ての細胞株において、マイクロアレイの raw signal > 100 である遺伝子 18,575 遺伝子に基づいて Pearson' correlation 法によりクラスター解析を行い、大きく二つのグループ ( 1363mel, 526mel, 624mel, 888mel and SKmel23 vs 397mel, WM266mel and A375 ) に分類できた。前者のグループは、さらに 1362mel, 526mel, and 624mel vs 888mel and SKmel23 の二つのグループに細分できた。各種クラスター毎に、三種類のカテゴリーについて、コントロールよりも 2 倍以上発現が増強または減少した遺伝子のリストを作成した。各クラスター毎に該当する遺伝子の数は異

なるが、比較的該当遺伝子数の多い(1363mel, 526mel, 624mel)クラスターについて見ると、

MITF 発現抑制により発現が 2 倍以上減少するが、BRAF 発現抑制によっては減少しない遺伝子プロフィール。

37 遺伝子が該当し、癌の病態形成との関連性が疑われる遺伝子として、ANAPC1, CDK2, EMP1, ERVK6, MET, PRDM7, PROM1, RAB27A, SENP1, TRPM1 などの遺伝子が同定された。

MITF 発現抑制により発現が 2 倍以上減少するが、BRAF 発現抑制によっては減少しない遺伝子プロフィール。

104 遺伝子が該当し、癌の病態形成との関連性が示唆される可能性のある遺伝子として、ADAM19, CD96, FOSL1, Fra-1, HIF-1, HMGA2, ICAM1DKK1, ETV1 遺伝子などが同定された。

MITF 及び BRAF 発現抑制に伴い、共通に発現が 1.5 倍以上または、2 倍以上減少する遺伝子プロフィール。

1.5 倍以上減少する遺伝子として 168 遺伝子が、また、2 倍以上減少する遺伝子として 25 遺伝子が該当し、癌の病態形成との関連性が積極的に疑われる遺伝子として、後者より BMX, PIWIL2, SPINK1, TGM2 の 4 遺伝子が、また前者より ETV4, GJB1, RPS6KA5 の 3 遺伝子を同定した(前者のグループでは、二つ以上の異なる遺伝子プロンプで同時に発現低下が見られた 11 遺伝子が、データの信頼性が高いと判断し、この中より、病態形成との関連性が疑われる遺伝子を取り上げた)。これらの遺伝子の発現は、MITF と BRAF(V600E)により発現が誘導されるが、活性化 MAPK(ERK)による MITF リン酸化による転写活性化が、その遺伝子発現に重要であるか否かを以下の方法により、検討した。

候補遺伝子の一つである ETV4 につき、その遺伝子プロモーター部位を蛍ルシフェラーゼ遺伝子の上流につないだレポータープラスミド(北大、東野博士より提供)を用いて、活性型 BRAF(V600E) cDNA 発現ベクター、及び MITF-M 発現ベクター、または MITF(S73A) (ERK リン酸化を受ける 73 番目のセリンをアラニンに置換した MITF-M) 発現ベクターと共に、293T 細胞にトランスフェクションして、蛍ルシフェラーゼの発光を定量することにより、ETV4 プロモーター活性が、MAPK シグナルと MITF のシグナルクロストークに依存しているか否かを検討した。しかし、プロモーター活性は、BRAF(V600E)単独の導入時が最も強く、MITF の同時導入または単独導入では、それよりも弱かった。MITF の結合配列(E-box)

を除いた短いプロモーター配列でも同様のパターンを示したことから、MITF 遺伝子による ETV4 の発現制御は、MITF が直接この遺伝子の転写を制御しているのではなく、他の遺伝子発現を介した間接的な機構による可能性が高いと考えられた。すなわち、ETV4 は、MAPK 経路と MITF のシグナルクロストークによって発現制御を受けている遺伝子ではないことが判明した。

今後は、残りの候補遺伝子に関して、両経路のシグナルクロストーク制御の可能性を検討し、悪性黒色腫の病態形成との関連性につき、解析を加えていく予定である。

## 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 6 件)

Yanagie H, Tanabe T, Sumimoto H, Sugiyama H, Matsuda S, Nonaka Y, Ogiwara N, Sasaki K, Tani K, Takamoto S, Takahashi H, Eriguchi M. Tumor growth suppression by adenovirus-mediated introduction of a cell growth suppressing gene to in a pancreatic cancer model. **Biomed Pharmacother.** 2008 Jun 18. [Epub ahead of print] 査読あり

Kawakami Y, Fujita T, Kudo C, Sakurai T, Udagawa M, Yaguchi T, Hasegawa G, Hayashi E, Ueda Y, Iwata T, Wang Q, Okada S, Tsukamoto N, Matsuzaki Y, Sumimoto H. Dendritic cell based personalized immunotherapy based on cancer antigen research. **Frontiers in Bioscience** 2008 Jan 1;13:1952-1958. 査読なし

Tomita K, Oike Y, Teratani T, Taguchi T, Noguchi M, Suzuki T, Mizutani A, Yokoyama H, Irie R, Sumimoto H, Takayanagi A, Miyashita K, Akao M, Tabata M, Tamiya G, Ohkura T, Hibi T. Hepatic AdipoR2 signaling plays a protective role against progression of nonalcoholic steatohepatitis in mice. **Hepatology.**

48:458-473, 2008. 査読あり

Kawakami Y, Fujita T, Kudo C, Sakurai T, Udagawa M, Hasegawa G, Ishida A, Kitagawa Y, Tanabe M, Saito M, Izumi Y, Kawamura M, Yaguchi T, Ueda Y, Hayashi E, Wang Q, Okada S, Tsukamoto N, Matsuzaki Y, Sumimoto H, Takeuchi H, Tanikawa A, Handa M, Amagai M, Kobayashi K, Ikeda Y, Azuma I, Kitajima M. Development of individualized immunotherapy based on the analysis on anti-tumor immune responses to the human tumor antigens identified using immunological and genetic methods. **Gene Therapy** 2007, 240-248, 2007 査読あり

Sumimoto H and Kawakami Y. Lentiviral vector-mediated RNAi and its use for cancer research. **Future Oncol.** 2007 Dec;3(6):655-664. 査読あり

住本秀敏、メラノーマ細胞の免疫回避機構、臨床免疫・アレルギー科, vol. 47, No.3, 361-366, 2007. 査読なし

[学会発表](計22件)

山本夏啓、住本秀敏、川村直、梅澤一夫、河上裕。ヒト悪性黒色腫細胞株によるヒト単球由来 MDSC 様サブセットの誘導。第38回日本免疫学会総会。平成20年12月2日、京都。

谷口智恵、木藤健治、塚本信夫、桜井敏晴、藤田知信、持丸博史、丸山正太郎、里見良輔、井田陽介、住本秀敏、河上裕。癌細胞における MAPK シグナル亢進による腫瘍免疫逃避機構の解明/Roles of activated MAPK pathway in generation of immunosuppressive microenvironment by the production of immunosuppressive cytokines from various cancers. 平成20年12月2日、京都。

谷口智恵、木藤健治、塚本信夫、桜井敏晴、持丸博史、丸山正太郎、里見良輔、井田陽介、住本秀敏、河上裕。Immunosuppression by human melanoma via activated Wnt/beta catenin signaling. (Wnt/beta catenin シグナル亢進による悪性黒色種の免疫逃避機構の解明)。第67回日本癌学会総会。平成20

年10月29日、名古屋。

川村直、住本秀敏、河上裕。siRNA ライブラリーを用いた癌免疫回避シグナルの同定。第67回日本癌学会総会。平成20年10月28-30日、名古屋。

河上裕、住本秀敏、工藤千恵、塚本信夫、藤田知信、桜井敏晴、谷口智恵、岩田知子、川村直。Use of cultured dendritic cells for immunotherapy of cancer. (培養樹状細胞を用いた免疫療法)。第67回日本癌学会総会。平成20年10月28日、名古屋。

飯塚秀子、樋口肇、住本秀敏、樺島彩乃、酒井元、泉谷幹子、山岸由幸、高石官均、河上裕、水口裕之、日比紀之。MCL-1 knockdown enhances 5-FU-INDUCED apoptosis in side population(SP) cells of gastric cancer cells. (胃癌細胞株の幹細胞における Myeloid cell Leukemia-1(Mcl-1) 蛋白阻害によるアポトーシス増強作用の検討)。第67回日本癌学会総会。平成20年10月28日、名古屋。

川村直、住本秀敏、河上裕。siRNA ライブラリーを用いた癌免疫回避シグナルの同定。第12回基盤の癌免疫研究会。平成20年7月2-3日、大宮、埼玉。

Yutaka Kawakami, Hidetoshi Sumimoto, Chie Kudo, Nobuo Tsukamoto, Tomonori Yaguchi. Molecular mechanisms for immuno-suppression induced by melanoma cells. 20th International Pigment Cell Conference & 5th International Melanoma Research Congress. 2008/5/12, Sapporo.

Yutaka Kawakami, Hidetoshi Sumimoto, Chie Kudo, Tomonori Yaguchi, Molecular mechanisms for generation of immunosuppressive microenvironment by cancer cells. 第37回日本免疫学会総会。平成19年11月22日、東京。

Tomonori Yaguchi, Kenji Kido, Nobuo Tsukamoto, Hiroshi Mochimaru, Shotaro Maruyama, Ryosuke Satomi, Hidetoshi Sumimoto, Yutaka Kawakami. Induction of high IL10 producing DC by melanoma cells with altered Wnt/beta catenin signaling. 第37回日本免疫学会総会。平成19年11月22日、東京。

Sumimoto, H., Takahashi, T., Kawakami, Y. Possible inhibition of TLR signaling by PI3K through preventing PIP2 associated TIRAP recruitment to plasma cell membrane in human dendritic cells. 第37回日本免疫学会総会。平成19年11月21日、東京。

Sumimoto, H., Kido, K., Asada, S.,

Okada, S.M., Yaguchi, T., Saida, T., Kawakami, Y. MITF protein levels determine the proliferation status of melanoma cells. The 4<sup>th</sup> International Melanoma Congress, 2007 Nov. 1-4, New York, USA.

Yutaka Kawakami, Tomonobu Fujita, Chie Kudo, Masaru Udagawa, Toshiharu Sakurai, Yoko Ueda, Tomonori Yaguchi, Hidetoshi Sumimoto. 第66回日本癌学会総会。平成19年10月5日、横浜。

Hideko Iizuka, Hajime Higuchi, Hidetoshi Sumimoto, Ayano Kabashima, Naoko Kuriyama, Gen Sakai, Motoko Izumiya, Yoshiyuki Yamagishi, Hiromasa Takaishi, Yutaka Kawakami, Hiroyuki Mizuguchi, Toshifumi Hibi. MCL-1 depletion by adenoviral-mediated short hairpin RNA enhances apoptosis sensitivity in gastrointestinal cancer cells. 第66回日本癌学会総会。平成19年10月5日、横浜。

住本秀敏、木藤健治、浅田咲世、岡田スターリン、谷口智慧、斎田俊雄、河上裕。The proliferation of melanoma cells depends on the protein levels of MITF. 第66回日本癌学会総会。平成19年10月4日、横浜。

谷口智慧、木藤健治、丸山正太郎、住本秀敏、河上裕。癌シグナル伝達異常による癌免疫逃避機構の解析。第28回日本炎症・再生医学会。2007/8/3、東京。

谷口 智慧、木藤 健治、塚本 信夫、持丸 博史、丸山 正太郎、住本 秀敏、河上 裕。Role of Wnt/beta-catenin Signaling Pathway in Production of an Immunosuppressive Cytokine, IL10, by Melanoma Cells : Possible Mechanisms for Cancer Immunoescape. 第11回基盤的癌免疫研究会総会, 2007/7/11、東京。

Hideko Iizuka, Hajime Higuchi, Hidetoshi Sumimoto, Ayano Kabashima, Naoko Kuriyama, Gen Sakai, Motoko Izumiya, Yoshiyuki Yamagishi, Hiromasa Takaishi, Yutaka Kawakami, Hiroyuki Mizuguchi, Toshifumi Hibi. MCL-1 depletion sensitizes the apoptosis of gastrointestinal cancer cells mediated by anti-cancer drugs. 13th International Congress of Mucosal Immunology. 2007/7/11, Tokyo.

Yutaka Kawakami, Masaru Udagawa, Kenji Kido, Tomonori Yaguchi, Masahiro Toda, Chie Kudo, Hidetoshi Sumimoto. Immunotherapy and gene therapy using viral vectors. The 13<sup>th</sup> annual meeting

of Japan Society of Gene Therapy. 2007 June 30, Nagoya.

Iwata, T., Sumimoto, H., Mizuguchi, H., Kawakami, Y. Enhancement of human monocyte-derived dendritic cell functions by adenovirus-mediated RNA interference of STAT-3. The 13<sup>th</sup> annual meeting of Japan Society of Gene Therapy. 2007 June 30, Nagoya.

21 Kido, K., Sumimoto, H., Asada, S., Okada, S.M., Yaguchi, T., Saida, T., Kawakami, Y. MITF protein levels determine the proliferation status of melanoma cells. The 13<sup>th</sup> annual meeting of Japan Society of Gene Therapy. 2007 June 30, Nagoya.

22 木藤健治、住本秀敏、浅田咲世、岡田スターリン、谷口智慧、斎田俊明、河上裕。レンチウイルス shRNA を用いた MITF 発現抑制による悪性黒色腫細胞の増殖・浸潤の抑制。日本研究皮膚科学会第32回年次学術大会・総会。2007/4/20、横浜。

〔図書〕(計1件)

Hidetoshi Sumimoto and Yutaka Kawakami. Chapter 13. The RNA silencing technology applied by lentiviral vectors in oncology. Lentivirus Gene Engineering Protocols. the 2<sup>nd</sup> edition, Human Press Ed. 2009(in press)

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

名称: 抗腫瘍剤  
発明者: 住本秀敏、川村直、河上裕  
権利者: 慶應義塾大学  
種類・番号: 特願 2008-166291  
出願年月日: 2008/06/25  
国内外の別: 国内

〔その他〕なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者  
住本 秀敏 (SUMIMOTO HIDETOSHI)  
慶應義塾大学・医学部・助教  
研究者番号: 00306838

(2) 研究分担者  
なし

(3) 連携研究者  
なし