

機関番号：32645

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20390116

研究課題名 (和文) 新規癌遺伝子 hWAPL の診断と治療への応用

研究課題名 (英文) Development of novel diagnosis and therapy against human oncogene hWAPL

研究代表者

黒田 雅彦 (KURODA MASAHIKO)

東京医科大学・医学部・主任教授

研究者番号：80251304

研究成果の概要 (和文)：

ヘテロクロマチンの構造制御は細胞の正常な生命活動に必須であり、その制御異常は染色体不安定性を引き起こし、発癌を誘導する。申請者らが新規に同定した human WAPL (hWAPL) 遺伝子は、*Drosophila* のヘテロクロマチンの構造制御に関わる *wapl* 遺伝子のヒトホモログであり、その過剰発現が子宮頸癌の発生に関与することが示された。また、small interfering RNA (siRNA) を用いた RNA interference (RNAi) による hWAPL の発現抑制は腫瘍の増殖を抑制したことから、分子標的療法の標的分子になる可能性が想定されている。このような背景から申請者は、本研究課題において、未だ不明な hWAPL の生理学的な機能を明らかにし、また子宮頸癌の進展における hWAPL の関与とそれに基づく診断、他の癌における hWAPL の関与の有無、そして hWAPL に対する分子標的治療の臨床応用を目指した。その中で我々は、細胞診検体の診断に応用可能な、hWAPL の抗体を作成することに成功した。本抗体はこれまでの hWAPL 抗体にくらべ、Western blotting での特異性も高い。一方、分子標的医薬の開発として、これまでに siRNA を用いた手法を行ってきた。しかし、生体内の安定性に関して幾つかの問題が指摘されている。そこで、本研究において hWAPL を標的にした miRNA の単離を行ったところ、hWAPL の発現を抑制する miRNA の単離に成功した。今後、さらにこの miRNA を用いた分子標的医薬品の開発を目指していく。

研究成果の概要 (英文)：

Human WAPL (hWAPL) gene is human homologue of *wings apart-like (wapl)* gene which encodes a protein that regulates heterochromatin structure of *Drosophila*. Our previous study demonstrated that the novel human gene *hWAPL* showed the unscheduled high level expression in cervical dysplasia and carcinoma. In addition, NIH3T3 cells overexpressing hWAPL developed into tumours upon injection into nude mice, suggesting that hWAPL plays a significant role in cervical carcinogenesis and tumour progression as an oncogene. Because the repression of hWAPL by RNA interference (RNAi) using small interfering RNA (siRNA) decrease the tumor growth, the possibility that it becomes the target of the molecular target therapy is assumed. We identified the microRNA which regulated the expression of hWAPL gene this time. These microRNAs bound to 3'UTR of hWAPL gene and were shown to participate in repression of hWAPL mRNA and protein. We push forward analysis more and will investigate usefulness of the treatment of uterine cervical cancer with microRNA in future.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	3,900,000	1,170,000	5,070,000
2009年度	4,300,000	1,290,000	5,590,000
2010年度	3,900,000	1,170,000	5,070,000
年度			
年度			
総計	12,100,000	3,630,000	15,730,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・実験病理学

キーワード：hWAPL、子宮頸癌、miRNA、分子標的治療

### 1. 研究開始当初の背景

ヘテロクロマチンの構造制御は細胞の正常な生命活動に必須であり、その制御異常は染色体不安定性を引き起こし、発癌を誘導する。申請者らが新規に同定した human WAPL (hWAPL) 遺伝子は、*Drosophila* のヘテロクロマチンの構造制御に関わる wapl 遺伝子のヒトホモログであり、その過剰発現が子宮頸癌の発生に関与することが示された (Oikawa K, Kuroda M, et al. *Cancer Res.* 2004, 64: 3545)。また、small interfering RNA (siRNA) を用いた RNA interference (RNAi) による hWAPL の発現抑制は腫瘍の増殖を抑制したことから、分子標的療法の標的分子になる可能性が想定されている (Kuroda M, et al. *Br. J. Cancer*, 2005, 92: 290)。このような背景から申請者は、未だ不明な hWAPL の生理学的な機能を明らかにし、また子宮頸癌の進展における hWAPL の関与とそれに基づく診断、他の癌における hWAPL の関与の有無、そして hWAPL に対する分子標的治療の臨床応用を目指していく。

### 2. 研究の目的

- (1) 遺伝子改変マウスを用いて hWAPL の生理的な機能を明らかにする。
- (2) hWAPL による子宮頸部病変の病期の診断法を開発する。また、他の癌における hWAPL の発現を検討する。
- (3) Cre-Lox P を用いた子宮頸癌マウスモデルの作製をおこない、本マウスモデルを用いて、hWAPL を標的とした子宮頸癌の分子標的治療法を開発する。

これらの研究を通じて、新規癌遺伝子 hWAPL の疾患との関与、またそれに基づく治療法の基礎開発が進展する。

### 3. 研究の方法

- (1) WAPL ノックアウトマウスの解析と hWAPL コンディショナルノックアウトマウス

### スの作製

これまでの研究から hWAPL の適正な発現が正常な細胞周期制御に必須であると想定されているが、その具体的な機能については未だに不明であった。そこで、hWAPL の生理的機能を明らかにするために hWAPL 遺伝子を欠失させた遺伝子改変マウスを作製する。

### (2) hWAPL に関連した新規癌診断法の開発

これまでの細胞診検体を用いた検討において、hWAPL の定量的 real time PCR が可能である事を確認した。そして病期との相関が示唆されるデータが蓄積されてきた。しかし、細胞診検診の検体から取得できる RNA 量は少なく、臨床応用においては、より高感度で定量性の高い系を開発する必要がある。そこで、hWAPL に対する高感度で定量性の高い系を開発し、また細胞診検体で使用可能な抗体の作製も目指していく。

### (3) hWAPL を標的にした miRNA の単離

siRNA による hWAPL の発現抑制は、腫瘍の増殖を抑制したことから、分子標的療法の標的分子になる可能性が示唆される。一方核酸医薬の実現を考える時、siRNA は生体内において不安定で、ドラッグデリバリーシステムに問題があるとされてきた。このような背景から、hWAPL を標的とした miRNA を単離することにより、子宮頸癌の治療法の開発を試みた。

### 4. 研究成果

#### (1) hWAPL ノックアウトマウスの作製と解析

hWAPL の生理的機能を明らかにするために hWAPL 遺伝子を欠失した遺伝子改変マウスを作製した。現在までの解析から hWAPL をホモ接合性に欠失した個体は胎生致死であることが確認された。そこで、ヘテロ結合性に hWAPL を欠失した個体を用いて体外受精を行い 2 cell stage から順に hWAPL の欠失個体の観察を行っている。特に hWAPL の細胞内局在と細胞内における cohesin や他の分

子との相互作用の検討を現在行っているが、4cell satge という極めて初期の段階での卵の致死が確認された。hWAPL は、個体の発生に極めて重要な分子であることが示された。(2)細胞診検体に使用可能な hWAPL 特異抗体の作製

hWAPL を用いた臨床応用を考えると、細胞診検体での発現解析は大変重要である。一方で、これまでに数種類の hWAPL に対する抗体を作製してきたが、アルコール固定による細胞診検体においては、hWAPL を認識することが出来なかった。そこで、今回我々は、モノクローナル抗体のスクリーニングの段階で、アルコール固定検体を用いて、クローンの選別を行った。そこで、2種類のクローンを得ることができた。また、これらのクローンは、ホルマリン固定組織切片でも反応が観察された。さらに、臨床検体においては、CIN 2以上の病変において陽性所見をみた。今後、さらに症例数を増やしていくことで、本抗体を用いた診断は、CIN 病変の進展を予測するための新規の診断法となる可能性がある。

### (3)hWAPL を標的にした miRNA の単離

具体的には、コンピューターによる配列予測によって hWAPL の 3'UTR において標的となる miRNA を 90 種類同定した。さらに、候補 miRNA を HeLa 細胞や ShiH 細胞に導入したのち、hWAPL の発現を RT-qPCR によって確認した。最終的に hWAPL を標的とする 3 種類の miRNA の単離に成功した。今後さらにこの miRNA を用いた、分子標的医薬品の開発を目指していく。

## 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 19 件)

1. Suzuki R, Tanaka M, Takanashi M, Hussain A, Yuan B, Toyoda H, Kuroda M. Anthocyanidins-enriched bilberry extracts inhibit 3T3-L1 adipocyte differentiation via the insulin pathway. *Nutr Metab (Lond)*. 8:14. Mar 2011. 査読有
2. Murakami Y, Toyoda H, Tanaka M, Kuroda M, Harada Y, Matsuda F, Tajima A, Kosaka N, Ochiya T, Shimotohno K. The progression of liver fibrosis is related with overexpression of the miR-199 and 200 families. *PLoS One*. 6(1):e16081. Jan 2011. 査読有
3. Ohyashiki K, Umezumi T, Yoshizawa S, Ito Y, Ohyashiki M, Kawashima H, Tanaka M, Kuroda M, Ohyashiki JH. Clinical Impact of Down-regulated Plasma miR-92a Levels in Non-Hodgkin's Lymphoma. *PLoS ONE*. 6(2):e16408. Feb 2011. 査読有

4. Ohyashiki JH, Umezumi T, Kobayashi C, Hamamura RS, Tanaka M, Kuroda M, Ohyashiki K. Impact on cell to plasma ratio of miR-92a in patients with acute leukemia: in vivo assessment of cell to plasma ratio of miR-92a. *BMC Res Notes*. 3:347. Dec 2010. 査読有
5. Shigoka M, Tsuchida A, Matsudo T, Nagakawa Y, Saito H, Suzuki Y, Aoki T, Murakami Y, Toyoda H, Kumada T, Bartenschlager R, Kato N, Ikeda M, Takashina T, Tanaka M, Suzuki R, Oikawa K, Takanashi M, Kuroda M. Deregulation of miR-92a expression is implicated in hepatocellular carcinoma development. *Pathol Int*. 60(5) 351-357. May 2010. 査読有
6. Zhang L, Ma J, Takeuchi M, Usui Y, Hattori T, Okunuki Y, Yamakawa N, Kezuka T, Kuroda M, Goto H. Suppression of Experimental Autoimmune Uveoretinitis by Inducing Differentiation of Regulatory T Cells via Activation of Aryl Hydrocarbon Receptor. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 51(4):2109-2117. Apr 2010. 査読有
7. Iejima D, Minegishi Y, Takenaka K, Siswanto A, Watanabe M, Huang L, Watanabe T, Tanaka F, Kuroda M, Gotoh N. FRS2beta, a potential prognostic gene for non-small cell lung cancer, encodes a feedback inhibitor of EGF receptor family members by ERK binding. *Oncogene*. 29(21):3087-3099. May 2010. 査読有
8. Ohtomo T, Miyazawa K, Naito M, Moriya S, Kuroda M, Itoh M and Tomoda A. Cytoprotective Effect of Imatinib Mesylate in Non-BCR-ABL-expressing Cells and Autophagosome Formation. *BBRC*. 391(1):310-315. Jan 2010. 査読有
9. Murohashi M, Hinohara K, Kuroda M, Isagawa T, Tsuji S, Kobayashi S, Umezawa K, Tojo A, Aburatani H and Gotoh N. Gene set enrichment analysis provides insight into novel signaling pathways in breast cancer stem cells. *British journal of cancer*. 102(1):206-212. Jan 2010. 査読有
10. Yamamoto Y, Kosaka N, Tanaka M, Koizumi F, Kanai Y, Mizutani T, Murakami Y, Kuroda M, Miyajima A, Kato T, Ochiya T. MicroRNA-500 as a potential diagnostic marker for hepatocellular carcinoma. *Biomarkers*. 14(7):529-538. Nov 2009. 査読有
11. Higuchi R, Nakamura F, Matsuura Y, Hattori K, Suda H, Kawazaki H, Ohta A, Kuroda M, Matsubayashi J. Mucinous Carcinoma of the

Rectosigmoid Colon, Transforming from a Pedunculated (Ip type) Polypoid Cancer in about One Year, Report of a Case. *Stomach and Intestine(Tokyo)*. 44(11):1777-1784. Oct 2009. 査読有

12. Xu M, Takanashi M, Oikawa K, Tanaka M, Nishi H, Isaka K, Kudo M, Kuroda M. USP15 plays an essential role for caspase-3 activation during Paclitaxel-induced apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 388(2):366-371. Oct 2009. 査読有
13. Takanashi M, Oikawa K, Sudo K, Tanaka M, Fujita K, Kasper R, Matsuzaki M, Kuoda M. Therapeutic silencing of an endogenous gene by the siRNA cream in an arthritis model mouse. *Gene Therapy*. 16(8): 982-989. Aug 2009. 査読有
14. Tanaka M, Oikawa K, Takanashi M, Kudo M, Ohyashiki J, Ohyashiki K, Kuroda M. Down-regulation of miR-92 in human plasma is a novel marker for acute leukemia patients. *PloS ONE* 4 (5): e5532. May 2009. 査読有
15. Takanashi M, Oikawa K, Fujita K, Kudo M, Kinoshita M, Kuroda M. HP1 $\gamma$  epigenetically regulates cell differentiation and exhibits potential as a therapeutic target for various types of cancers. *Am J Pathol*. 174(1): 309-316. Jan 2009. 査読有
16. Matsubayashi J, Takanashi M, Oikawa K, Mingli Xu, Mukai K, Kuroda M, Mukai K. Expression of G-protein-coupled receptor kinase 4 is associated with breast cancer tumorigenesis. *J Pathol*. 216: 317-327. Nov 2008. 査読有
17. Oikawa K, Akiyoshi A, Tanaka M, Takanashi M, Nishi H, Isaka K, Kiseki H, Idei T, Tsukahara Y, Hashimura N, Mukai K, Kuroda M. Expression of various types of alternatively spliced WAPL transcripts in human cervical epithelia. *Gene*. 423(1):57-62. Oct 2008. 査読有
18. Oikawa K, Yoshida K, Takanashi M, Tanabe H, Kiyuna T, Ogura M, Saito A, Umezawa A, Kuroda M. Dioxin interferes in chromosomal positioning through the aryl hydrocarbon receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 374(2):361-364. Sep 2008. 査読有

[学会発表] (計 44 件)

1. Ohno S, Tanaka M, Suzuki R, Naraso, Go I, Fujita K, Takanashi M, Kuroda M. Deregulation of miR-92a expression is implicated in colon cancer development. 第 33 回日本分子生物学会年会、神戸、2010 年 12 月 7-10 日
2. 田中 正視、上田 しのぶ、大野 慎一郎、

高梨 正勝、柴田 篤志、黒田 雅彦. エキソソーム内のマイクロ RNA による細胞間情報伝達効率. 第 33 回日本分子生物学会年会、神戸、2010 年 12 月 7-10 日

3. 那日蘇、吳偉紅、藤田 浩司、松山 永久、田中 正視、鈴木 理英子、高梨 正勝、大野 慎一郎、倉田 厚、黒田 雅彦. 大腸癌における miR-17-92 クラスターの解析. 第 69 回日本癌学会学術総会、大阪、2010 年 9 月 22-24 日
4. 大野 慎一郎、田中 正視、鈴木 理英子、那日蘇、吳偉紅、藤田 浩司、高梨 正勝、黒田 雅彦. miR-92a の発現は大腸癌の増殖に関与する. 第 69 回日本癌学会学術総会、大阪、2010 年 9 月 22-24 日
5. 田中 正視、村上 善基、下遠野 邦忠、田嶋 敦、高梨 正勝、大野 慎一郎、鈴木 理英子、黒田 雅彦. microRNA プロファイルと C 型慢性肝炎へのインターフェロン治療効果. 第 69 回日本癌学会学術総会、大阪、2010 年 9 月 22-24 日
6. 山口 学、大平 達夫、黒田 雅彦、田中 正視、高梨 正勝、大野 慎一郎、片場 寛明、吉田 浩一、垣花 昌俊、臼田 実男、梶原直央、内田 修、池田 徳彦. EGFR 遺伝子を標的とする miRNA の単離と解析. 第 69 回日本癌学会学術総会、大阪、2010 年 9 月 22-24 日
7. 高梨 正勝、須藤 カツ子、石川 章夫、黒田 雅彦. 骨髄間葉系幹細胞による皮膚炎モデルマウスへの症状の抑制効果について. 第 99 回日本病理学会総会、東京、2010 年 4 月 27-29 日
8. 藤田 浩司、田中 正視、高梨 正勝、黒田 雅彦. LNA probe を用いた in situ hybridization による miRNA の検出. 第 99 回日本病理学会総会、東京、2010 年 4 月 27-29 日
9. Hinohara K, Murohashi M, Kuroda M, Isagawa T, Tsuji S, Kobayashi S, Umezawa K, Tojo A, Aburatani H, Goto N. Potential roles of NF- $\kappa$ B pathways in breast cancer-initiating cells. Washington, DC USA. AACR, 101<sup>st</sup> Annual Meeting April 17-21, 2010
10. Tanaka M, Tsuchida A, Shigoka M, Aoki T, Takashina T, Takanashi M, Murakami Y, Kuroda M. Deregulation of miR-92a expression is implicated in hepatocellular carcinoma development. Washington, DC USA. AACR, 101<sup>st</sup> Annual Meeting April 17-21, 2010
11. Hinohara K, Murohashi M, Kuroda M, Isagawa T, Tsuji S, Kobayashi S, Umehara K, Tojo A, Aburatani H, Gotoh N. Potential roles of NF- $\kappa$ B pathways in breast cancer-initiating cells. 第 32 回日本分子生

- 物学会年会(MBSJ2009)、横浜、2009年12月9-12日
12. Tanaka M, Suzuki R, Murakami Y, Toyoda H, Matsudo T, Shigoka M, Tsutida A, Aoki T, Ohyashiki J, Ohyashiki K, Kuroda M. Circulating microRNAs in plasma as novel biomarkers. 第32回日本分子生物学会年会(MBSJ2009)、横浜、2009年12月9-12日
  13. Oikawa K, Tanaka M, Ito S, Takanashi M, Uetani K, Muragaki Y, Kuroda M. The chimeric oncoprotein TLS - CHOP represses the expression of an anticancer molecule through induction of specific microRNAs. 第32回日本分子生物学会年会(MBSJ2009)、横浜、2009年12月9-12日
  14. Takanashi M, Oikawa K, Sudo K, Tanaka M, Nakae S, Kuroda M. Therapeutic silencing of an endogenous gene by siRNA cream in an arthritis model mouse. 第32回日本分子生物学会年会(MBSJ2009)、横浜、2009年12月9-12日
  15. Suzuki R, Tanaka M, Toyoda H, Kuroda M. Bilberry extract inhibits adipocyte differentiation. 第32回日本分子生物学会年会(MBSJ2009)、横浜、2009年12月9-12日
  16. Tanaka M, Oikawa K, Ohyashiki K, Ohyashiki J, Kuroda M. Down-regulation of miR- in human plasma is a novel marker for acute leukemia patients. 68<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Cancer Association、横浜、2009年10月1-3日
  17. Murohashi M, Hinohara K, Kuroda M, Isagawa T, Tsuji S, Aburatani H, Gotoh N. Molecular signatures of tumor-initiating cells in human breast cancer cell lines. 68<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Cancer Association、横浜、2009年10月1-3日
  18. Kosaka N, Yamamoto Y, Murakami Y, Kuroda M, Ochiya T. Oncofetal microRNA as a potential diagnostic marker for hepatocellular carcinoma. 68<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Cancer Association、横浜、2009年10月1-3日
  19. Ohtomo T, Miyazawa K, Kuroda M, Tomoda A. Autophagy Inducing Effect of Imatinib Mesylate in Non-BCR-ABL Expressing Cells along with Suppression of ER Stress. 68<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Cancer Association、横浜、2009年10月1-3日
  20. 田中正視、及川恒輔、大屋敷一馬、大屋敷純子、黒田雅彦. ヒト血漿における miR-92 の下方制御は急性白血球の新規マーカーである. 日本癌学会総会記事 (0546-0476)68回 Page145, 2009年8月
  21. Takeuchi A, Takeuchi M, Oikawa K, Sonoda K, Usui Y, Okunuki Y, Takeda A, Oshima Y, Yoshida K, Usui M, Goto H, Kuroda M. Effects of Dioxin on Vascular Endothelial Growth Factor(VEGF) Production in the Retina Associated with Chroidal Neovascularization. Invest Ophthalmol Vis Sci. 50(7):3410-6. Jul 2009.
  22. 黒田雅彦. miRNAによる癌診断の臨床応用. 第1回日本 RNAi 研究会、広島、2009年8月28~29日
  23. 黒田雅彦、高梨正勝、工藤玄恵、松林純、長尾俊孝、斉藤彰、田伏洋、木下雅雄. 乳癌における G protein-coupled Receptor Kinase 4 の役割とその関連分子の同定. 第5回日本臨床プロテオーム研究会. 東京. 2009年5月9日
  24. Xu M, Takanashi M, Oikawa K, Tanaka M, Nishi H, Isaka K, Kudo M, Kuroda M. A functional genomic screen identifies a role of USP15 and Septin 10 in spindle-checkpoint and Paclitaxel-resistance in human cancers. Denver, Colorado USA. AACR, 100<sup>th</sup> Annual Meeting April 18-22, 2009
  25. Kuroda M. Therapeutic Silencing of an Endogenous Gene by the siRNA Cream in an Arthritis model Mouse. KEYSTONE SYMPOSIA on Molecular and Cellular Biology, Therapeutic Modulation of RNA Using Oligonucleotides, Canada, Feb 8-13, 2009.
  26. 鈴木理英子、及川恒輔、田中正視、高梨正勝、黒田雅彦. 脂肪細胞分化に関与する microRNA の探索. 第31回日本分子生物学会年会 (BMB2008)、神戸、2008年12月9日-12日
  27. 及川恒輔、秋好歩美、田中正視、高梨正勝、黒田雅彦. ヒト子宮頸部病変における WAPL 遺伝子の多様な選択的スプライシングバリエーションの発現. 第31回日本分子生物学会年会 (BMB2008)、神戸、2008年12月9日-12日
  28. Oikawa K, Takanashi M, Kuroda M. Expression of various types of alternatively spliced WAPL transcripts in human cervical epithelia. 67<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Nagoya, Oct 28-30, 2008
  29. Murohashi M, Kuroda M, Kobayashi S, Tojo A, Gotoh N. Analysis of tumor initiating cells/cancer stem cells in human breast cancer cell lines. 67<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Nagoya, Oct 28-30, 2008
  30. Takanashi M, Oikawa K, Fujita K, Gotoh N, Kuroda M. HP1 $\gamma$  epigenetically regulates cell differentiation and exhibits potential as a therapeutic target for various types of cancers.

AACR-NCI-EORTC Symposium Molecular Targets and Cancer Therapeutics, Geneva, Switzerland, Oct 21 – 24, 2008

31. 黒田雅彦、及川恒輔、服部宏行、山本謙吾、向井 清 軟部腫瘍の病理診断における免疫組織化学の新展開。第 41 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会、浜松、2008 年 7 月 17-18 日
32. 樋口良太、可児 希、橋本 剛、戸田隆洋、中村文彦、松浦良徳、服部克哉、須田浩晃、太田昭彦、剛崎寛徳、黒田雅彦 I p 型ポリープから発育伸展した直腸粘液癌の 1 例 早期胃癌研究会、東京、2008 年 6 月 18 日
33. 鈴木理英子、及川恒輔、高梨正勝、黒田雅彦、向井 清 粘液型脂肪肉腫と PRG4 の各スプライシングバリエーションとの関わり。第 97 回日本病理学会、石川県、2008 年 5 月 15-17 日
34. 及川恒輔、高梨正勝、黒田雅彦、向井 清 粘液型及び円形細胞型脂肪肉腫における TLS-CHOP キメラ癌タンパク質の癌細胞増殖制御機構。第 97 回日本病理学会、石川県、2008 年 5 月 15-17 日
35. 向井 清、黒田雅彦 特別発言 研究費申請書の書き方のポイント。第 97 回日本病理学会、石川県、2008 年 5 月 15-17 日
36. Watanabe T, Kuroda M, Gotoh N. FRS2beta adaptor is a novel tumor suppressor for breast cancer by attenuating ErbB signaling. San Diego, USA. AACR, Annual meeting April 12-16, 2008

[産業財産権]

○取得状況 (計 4 件)

名称：新規な癌遺伝子、該癌遺伝子由来の組換えタンパク質、およびそれらの用途  
発明者：黒田雅彦、齋藤 彰  
権利者：東京医科大学、日本電気(株)  
種類：特許権 US 出願(分割 2)  
番号：7893246  
取得年月日：2011 年 2 月 22 日  
国内外の別：国外(米国)

名称：新規な癌遺伝子、該癌遺伝子由来の組換えタンパク質、およびそれらの用途  
発明者：黒田雅彦、齋藤 彰  
権利者：東京医科大学、日本電気(株)  
種類：特許権 中国出願(分割)  
番号：200610149330.2  
取得年月日：2010 年 6 月 9 日  
国内外の別：国外(中国)

名称：新規な癌遺伝子、該癌遺伝子由来の組換えタンパク質、およびそれらの用途  
発明者：黒田雅彦、齋藤 彰  
権利者：東京医科大学、日本電気(株)

種類：特許権 US 出願(分割 1)  
番号：7432358  
取得年月日：2008 年 10 月 7 日  
国内外の別：国外(米国)

名称：新規な癌遺伝子、該癌遺伝子由来の組換えタンパク質、およびそれらの用途  
発明者：黒田雅彦、齋藤 彰  
権利者：東京医科大学、日本電気(株)  
種類：特許権 US 出願  
番号：7358350  
取得年月日：2008 年 7 月 15 日  
国内外の別：国外(米国)

[その他]  
ホームページ等  
<http://www.tokyo-med.ac.jp/molpathol/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

黒田 雅彦 (KURODA MASAHIKO)  
東京医科大学・医学部・主任教授  
研究者番号：80251304

### (2) 研究分担者

### (3) 連携研究者