

平成23年3月31日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2008~2010

課題番号：20390360

研究課題名(和文) 癌の発生とその治療困難性における癌幹細胞の遺伝学的解明

研究課題名(英文) Genetic analysis of cancer stems cells in the carcinogenesis and the intractability of treatment of cancer.

研究代表者

井上 裕(学術研究者(共同研究員))

九州大学・生体防御医学研究所・腫瘍外科

研究者番号：90203249

研究成果の概要(和文)：**背景と目的**；大腸発癌は多因子疾患でありこのために治療困難性が生じる。特に大腸癌は多因子疾患であり、遺伝子多型であらわされる遺伝的背景と疫学因子との交互作用が重要である。**対象と方法**；われわれは1511例の大腸癌症例と2098例の対照症例においてGWAS研究および既知の遺伝子多型における発癌関連リスクを確認した。さらに多型を調べた症例については疫学因子との関係を(年齢および地域補正の後)調べた。**結果と考察**；8q24 遺伝子多型(rs6983267 OR = 1.16 (1.06-1.27), p=0.0015).が大腸発癌関連多型であることを明らかにした。また、Meta GP 解析の結果、non-risk allele 症例群において、有意に発現する遺伝子 pathway を同定し、糖代謝関連遺伝子群が有意に相関することを明らかにした。さらに大腸癌進展に関する遺伝子群を同定し、その機能を明らかにした。特に p53 を制御する PICT1 遺伝子が発癌関連多型 19q13 の近傍に存在し、大腸癌の予後予測因子となることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：**Background**: Colorectal cancer (CRC) oncogenesis is considered to be determined by interactions between genetic and environmental factors. Specific interacting factors that influence CRC morbidity have yet to be fully investigated. **Patients and Methods**: A multi-institutional collaborative study with 1511 CRC patients and 2098 control subjects was used to compare the odds ratios for the occurrence of polymorphisms at eleven known single nucleotide polymorphisms (SNPs) and performed GWAS study. TaqMan PCR and questionnaires were used to evaluate the effects of environmental exposures. Then, we performed microarray analysis of genes from cancer cells extracted from 110 primary tumors by laser microdissection. **Results**: Variants of rs6983267 on 8q24 were the most significant markers of risk for CRC (OR = 1.16 (1.06-1.27), p=0.0015). Non-insulin-dependent diabetes mellitus, a higher body mass index (BMI) at age 20 and meat consumption were environmental risk factors, whereas a tuna-rich diet and vitamin intake were protective factors. The cohort of rs6983267 SNP major (T) allele at 8q24 and diabetes had a 1.66 fold higher risk ratio than the cohort of major allele patients without diabetes. Meta-analysis of gene profiles (MetaGP) provide a clue to explain the risk for CRC in major allele at rs6983267 with diabetes mellitus. **Conclusion**: We confirmed that interactions between the genetic background and environmental factors are associated with increased risk for CRC. There is a robust risk of the minor G-allele at the 8q24 rs6983267 SNP, however, a major T-allele SNP could more clearly reveal a correlation with CRC specifically when diabetes mellitus is present. In addition, PICT1 gene, located on 19q13 (CRC oncogenic SNP), a p53 regulating gene, is associated with the progression of CRC and determined prognosis of CRC cases definitely.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	5,500,000	1,650,000	7,150,000
2009年度	5,000,000	1,500,000	6,500,000
2010年度	4,300,000	1,290,000	5,590,000
総計	14,800,000	4,440,000	19,240,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・外科学一般

キーワード：遺伝子多型、疫学関連因子、交互作用、p53 制御分子

1. 研究開始当初の背景

大腸癌は世界で年間約100万人もの新規発生を生み、世界で3番目に頻度の高い悪性腫瘍である[1]。また食生活の西洋化を背景に、日本を含めたアジア人、アフリカ人の罹患率上昇が依然続いており、日本でも癌による死因の第3位(女性1位、男性3位)を占めるに至り、重点的な対策が必要な癌種であるといえる。

全ゲノム関連解析 Genome-wide association studies(GWAS)の登場以来、大腸癌疾患感受性に関連する遺伝子多型に注目が集まり、遺伝的要因から大腸癌になるリスクを予測し、早期発見、予防につなげる試みが活発に行われている。一方で、従来から行われている癌に特異的な遺伝子発現変化の研究も、マイクロアレイ技術の進歩、大規模試験をなしえる組織の整備などから、さらにその重要性を増している。われわれは2003年約5000人を対象とした臨床研究では大腸癌を宿主要因(遺伝子多型)、腫瘍要因(遺伝子発現・変異)、環境要因(疫学)の3つの観点から多面的にとらえることで大腸癌の全体像を明らかにすることを目的としている。

2. 研究の目的

同一患者において(1)宿主側因子として遺伝子多型、(2)腫瘍側因子として遺伝子発現と変異、(3)環境側因子として疫学情報の各解析結果を得て、これらを統合的に利用することで消化器癌の発生・進展・治療感受性に関わる因子を明らかにする。

3. 研究の方法

対象：大腸癌患者1511例、対照群2098例(全例大腸内視鏡を施行)。方法：1)遺伝子多型：患者と対照の末梢血DNAを用いて50万SNPs遺伝子多型(Affimetrix社)を解析。GWAS研究を行った。患者群には抗癌剤治療例を含む。2)疫学因子解析：遺伝子多型解析を行った3609例について行った。質問項目は、肥満、喫煙、飲酒、ストレス・睡眠、食生活(副食・主食)、病歴(現在治療中、既往歴)、手術歴、家族歴、葉・ビタミン、女性の病気等である。3)腫瘍側因子：手術標本の利用が可能であった例からマイクロアレイセクションサンプルを収集し、cDNA・ゲノムmicroarray(Agilent社)解析をおこなった。疫学因子と遺伝子多型間において交互作用を認める場合には発現遺伝子profileの詳細解析によりGSEA解析を行った。

4. 研究成果

1)発癌関連遺伝子多型解析：280,972 SNPのgenotypeを決定した結果、上位100個の遺伝子多型をphase 1トラックで同定した。このうち、最も重要な多型は染色体2番rs13000465(p=5.16E-05)であり、染色体10番においても統計学に有意な多型を同定した(p=6.57E-05)。100個からLD block等を考慮して62個の多型に絞り、phase 2.1 studyでは4つの多型に絞られた。Phase 2.2解析では、PCRで有意差を確認した。

また、GWAS研究では上位100多型にも入ってこなかったが、既知の遺伝子多型について今回の症例で確認をおこなった。染色体8番rs6983267(p=0.0016, OR=1.16(1.06-1.27)), rs10808556(p=0.0048, 1.14(1.04-1.25))

が有意差をもち大腸発癌関連多型であることを確認した。

2) 疫学因子解析

疫学因子では20歳時のBMI、肉食習慣、糖尿病の既往が危険因子であり、ビタミン内服歴、ツナ食等は防御因子であった。さらに交互作用を調べた結果、糖尿病と8q24多型のnon-risk alleleとが有意に関連していることを明らかにした。

3) 腫瘍側因子：

A) 大腸癌進展関連遺伝子の解析：

(1)リンパ節転移を規定する遺伝子群；リンパ節転移陽性対陰性、1群リンパ節陽性対リンパ節転移陰性、2群以上リンパ節転移陽性対1群リンパ節転移陽性の発現変化においていずれか1項目でも有意水準(t検定発現比：1.5倍以上p<0.01)を満たすものとして78遺伝子をピックアップした。

(2)DNAコピー数と関連し発現変化する遺伝子群；遺伝子の発現レベルはゲノムからの転写後、様々の修飾をうけて変化するが、今回の研究では遺伝子発現マイクロアレイとCGHマイクロアレイとの統合解析によって、ゲノムとの高い相関を示す遺伝子群を同定した。またリンパ節転移に関連し、尚且つDNAコピー数の変化と遺伝子レベルの変動が相関する遺伝子20個を同定、この中の3個の遺伝子microtubule associated tumor suppressor 1(MTUS1), pericentriolar material 1(PCM1), N-acylsphingosine amidohydrolase (acid ceramidase) 1(ASAHI)はゲノム上で8p22にclusterを形成するという興味深い結果が得られた。

(3)DNA polymerase beta (POLB)；大腸癌癌部での発現増加がみられた遺伝子の一つとして同定された。POLBは細胞障害時のDNA修復に関わり、この遺伝子の発現変化がプラチナ製剤の化学療法感受性を規定することが示された。またPOLBの発現は大腸癌においてリンパ節転移、遠隔転移に関わり、独立予後因子、予後予測因子であることを明らかにした。

(4)Stanniocalcin 2 (STC2)；大腸癌組織での高度な発現増加がみられる遺伝子の一つとして同定された。150例の別の大腸癌サンプルでその発現を検証したところ、この遺伝子の発現高値は高度なリンパ節転移、壁深達に関与し、予後不良であり、重要な予後マーカーであることを明らかにした。

(5)SUGT1；13番染色体長腕上で、DNAコピー数と遺伝子発現が高度に相関する遺伝子の一つとして同定された。SUGT1高発現は有意に予後不良と関わっており、ゲノムレベルでの変動が転写に直接影響を与える癌遺伝子として重要であると考えられた。

(6)iEMT；大腸癌転移関連遺伝子として同定された。In vitroの機能解析ではこの遺伝子がEMT誘導に強く関わっていることが示された。この遺伝子は非担癌状態では血中に全く発現がない上、癌患者血液中から検出される発現量が予後と有意に関連するため、新規バイオマーカーとしての働きが期待される。またCD133陽性の癌幹細胞分画においてのみiEMTの導入で浸潤能の亢進がみられ、幹細胞制御に何らかの役割を果たしていることを明らかにした。

(7)serine/threonine kinase 31 (STK31)；正常上皮に比べ大腸癌組織で発現増加を示す遺伝子の一つとして同定した。食道癌、胃

癌でも顕著な発現増加がみられることが分かった。この遺伝子は正常組織では精巣にしか発現していない cancer/testis (CT) antigen で、癌抗原ペプチド特異的な細胞傷害性 T 細胞 (CTL) を誘導可能で、癌免疫療法に応用できる可能性が示された。

(8) kallikrein gene 6 (KLK6), 大腸癌癌部で発現上昇している遺伝子の一つとして同定した。KLK family はセリンプロテアーゼをコードするが、卵巣癌での発現増加が指摘されていた。われわれはこの遺伝子が大腸癌において高度な壁深達度や肝転移に関わり、予後規定因子となることを発見した

(9) Bone morphogenetic proteins 7 (BMP7); 大腸癌癌部で発現上昇している遺伝子の一つとして同定した。BMP7 は transforming growth factor (TGF)-beta superfamily. に属し、壁浸潤や肝転移に寄与、予後不良に関与していることを示した。

(10) PICT1 遺伝子; PICT1 は全く新しい p53 活性化機構であり、RPL11 を核小体に留め、p53 経路の活性化を抑制する PICT1 は癌抑制遺伝子としては作用せず、その発現は p53 野生型食道癌において予後増悪のマーカーとなる。PICT1 発現制御機構や RPL11 との結合部位検索は、特に p53 が保たれた腫瘍に対する治療薬開発が期待される。

B) 遺伝子疫学因子相互作用に関する Meta-analysis of gene profiles (MetaGP 解析); non-risk allele 症例群において、有意に発現する遺伝子 pathway を同定し、糖代謝関連遺伝子群が有意に相関することを明らかにした。さらに大腸癌進展に関する遺伝子群を同定し、その機能を明らかにした。

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 58 件)

1. Kogo R, Mimori K, Tanaka F, Komune S, Mori M. Clinical significance of miR-146a in gastric cancer cases. *Clin Cancer Res* (in press)
2. Miyoshi N, Ishii H, Nagano H, Haraguchi, Dewi DL, Kano Y, Nishikawa S, Tanemura T, Mimori K, Tanaka F, Saito T, Nishimura J, Takemasa I, Mizusima T, Ikeda M, Yamamoto H, Sekimoto M, Doki Y, Mori M. Reprogramming of mouse and human cells to pluripotency using mature microRNAs. *Cell Stem Cell* (in press)
3. Sasaki M, Kawahara K, Nishio M, Mimori K, Kogo R, Hamada K, Itoh B, Wangjia J, Komatsu Y, Yang YR, Hikasa H, Horie Y, Yamashita T, Kamijo T, Zhang Y, Prives C, Nakano T, Mak TW, Sasaki T, Maehama T, Mori M, Suzuki A. Regulation of the MDM2-p53 Pathway and Tumor Growth by PICT1/GLTSCR2 via Nucleolar RPL11. *Nat Med* (in press)
4. Reply to B Faltas et al. Iinuma H, Watanabe T, Mimori K, Adachi M, Hayashi N, Tamura J, Nozawa K, Ishihara Matsuda KN, Fukushima R, Okinaga K, Sasako M, Mori M. *J Clin Oncol* (in press)
5. Kogo R, Mimori K, Tanaka F, Komune S, Mori M. FBXO31 determines poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Oncol* (in press)
6. Ohkuma M, Haraguchi N, Ishii H, Mimori K, Tanaka F, Kim HM, et al. Absence of CD71 Transferrin Receptor Characterizes Human Gastric Adenosquamous Carcinoma Stem Cells. *Ann Surg Oncol* (in press).
7. Nishida N, Yokobori T, Mimori K, Sudo T, Tanaka F, Shibata K, Ishii H, Doki Y, Kuwano H, Mori M. MicroRNA miR-125b is a prognostic marker in human colorectal cancer. *Int J Oncol* 38:1437-43.
8. Ota D, Mimori K, Yokobori T, Iwatsuki M, Kataoka A, Masuda N, Ishii H, Ohno S, Mori M. Identification of recurrence-related microRNAs in the bone marrow of breast cancer patients. *Int J Oncol* 38:955-62.
9. Kawamoto M, Tanaka F, Mimori K, Inoue H, Kamohara Y, Mori M. Identification of HLA-A*0201/-A*2402-restricted CTL epitope-peptides derived from a novel cancer/testis antigen, MCAK, and induction of a specific antitumor response. *Oncol Rep* 25:469-76.
10. Nishida N, Mimori K, Yokobori T, Sudo T, Tanaka F, Shibata K, Ishii H, Doki Y, Mori M. FOXC2 is a novel prognostic factor in human esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 18:535-42.
11. Kita Y, Mimori K, Iwatsuki M, Yokobori T, Ieta K, Tanaka F, Ishii H, Okumura H, Natsugoe S, Mori M. STC2: a predictive marker for lymph node metastasis in esophageal squamous-cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 18:261-72.
12. Iinuma H, Watanabe T, Mimori K, Adachi M, Hayashi N, Tamura J, Matsuda K, Fukushima R, Okinaga K, Sasako M, Mori M. Clinical Significance of Circulating Tumor Cells Including Cancer Stem-like Cells in Peripheral Blood for Recurrence and Prognosis in Colorectal Cancer Patients with Dukes stage B and C. *J Clin Oncol* 29:1547-55
13. Nishida N, Mimori K, Fabbri M, Yokobori T, Sudo T, Tanaka F, Shibata K, Ishii H, Doki Y, Mori M. MicroRNA-125a-5p is an independent prognostic factor in gastric cancer, and inhibits the proliferation of human gastric cancer cells in combination with trastuzumab. *Clin Cancer Res*. 2011
14. Nagahara M, Nishida N, Iwatsuki M, Ishimaru S, Mimori K, Tanaka F, Nakagawa T, Sato T, Sugihara K, Hoon DS, Mori M. Kinesin 18A expression clinical relevance to colorectal cancer progression. *Int J Cancer*. 2011
15. Mimori K*, Tahara K*, Iinuma H, Iwatsuki M, Yokobori T, Ishii H, Anai H, Kitano S, Mori M. Serum Matrix-Metalloproteinase-1 is a Bona Fide Prognostic Marker for Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2010
16. Mimori K*, Ota D*, Yokobori T, Iwatsuki M, Kataoka A, Masuda N, Ishii H, Ohno S, Mori M.

- Identification of Recurrence-Related microRNAs in the Bone Marrow of Breast Cancer Patients. *Int J Oncol* 2010
17. Mimori K, Yokobori T, Iwatsuki M, Sudo T, Tanaka F, Shibata K, Ishii H, Mori M FHIT Suppresses Inflammatory Carcinogenic Activity by Inducing Apoptosis in Esophageal Epithelial Cells. *J Nucleic Acid Invest* 2010
 18. Iwatsuki M, Mimori K, Tahara K, Baba H, Mori M. Reply: Preanalytical Interferences Compromise the Clinical Validity of Matrix Metalloproteinase 1 as Marker of Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*.
 19. Yokobori T, Mimori K, Ishii H, Iwatsuki M, Tanaka F, Kamohara Y, Ieta K, Kita Y, Doki Y, Kuwano H, Mori M Clinical Significance of Stanniocalcin 2 as a Prognostic Marker in Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* 2010
 20. Tanaka F, Yamamoto K, Suzuki S, Inoue H, Tsurumaru M, Kajiyama Y, Kato H, Igaki H, Furuta K, Fujita H, Tanaka T, Tanaka Y, Kawashima Y, Natsugoe S, Setoyama T, Tokudome S, Mimori K, Haraguchi N, Ishii H, Mori M Strong interaction between the effects of alcohol consumption and smoking on oesophageal squamous cell carcinoma among individuals with ADH1B and/or ALDH2 risk alleles. *Gut* 2010
 21. Ozawa H, Iwatsuki M, Mimori K, Sato T, Johansson F, Toh H, Watanabe M, Mori M FANCD2 mRNA overexpression is a bona fide indicator of lymph node metastasis in human colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 17: 2341-8, 2010
 22. Nishida N, Mimori K, Yokobori T, Sudo T, Tanaka F, Shibata K, Ishii H, Doki Y, Mori M FOXC2 is a Novel Prognostic Factor in Human Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2010
 23. Nagahara M, Mimori K, Kataoka A, Ishii H, Tanaka F, Nakagawa T, Sato T, Ono S, Sugihara K, Mori M Correlated expression of CD47 and SIRPA in bone marrow and in peripheral blood predicts recurrence in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 16: 4625-35, 2010
 24. Motoyama K, Inoue H, Mimori K, Tanaka F, Kojima K, Uetake H, Sugihara K, Mori M Clinicopathological and prognostic significance of PDCD4 and microRNA-21 in human gastric cancer. *Int J Oncol* 36: 1089-95, 2010
 25. Miyoshi N, Ishii H, Nagai K, Hoshino H, Mimori K, Tanaka F, Nagano H, Sekimoto M, Doki Y, Mori M Defined factors induce reprogramming of gastrointestinal cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107: 40-5, 2010
 26. Kita Y, Mimori K, Iwatsuki M, Yokobori T, Ieta K, Tanaka F, Ishii H, Okumura H, Natsugoe S, Mori M STC2: A Predictive Marker for Lymph Node Metastasis in Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2010
 27. Iwatsuki M, Mimori K, Yokobori T, Ishii H, Beppu T, Nakamori S, Baba H, Mori M Epithelial-mesenchymal transition in cancer development and its clinical significance. *Cancer Sci* 101: 293-9, 2010
 28. Iwatsuki M, Mimori K, Sato T, Toh H, Yokobori T, Tanaka F, Ishikawa K, Baba H, Mori M Overexpression of SUGT1 in human colorectal cancer and its clinicopathological significance. *Int J Oncol* 36: 569-75, 2010
 29. Iwatsuki M, Mimori K, Fukagawa T, Ishii H, Yokobori T, Sasako M, Baba H, Mori M The Clinical Significance of Vimentin-Expressing Gastric Cancer Cells in Bone Marrow. *Ann Surg Oncol* 2010
 30. Inoue Y, Yokobori T, Yokoe T, Toyama Y, Miki C, Mimori K, Mori M, Kusunoki M Clinical Significance of Human Kallikrein7 Gene Expression in Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2010
 31. Haraguchi N, Ishii H, Mimori K, Tanaka F, Ohkuma M, Kim HM, Akita H, Takiuchi D, Hatano H, Nagano H, Barnard GF, Doki Y, Mori M CD13 is a therapeutic target in human liver cancer stem cells. *J Clin Invest* 120: 3326-39, 2010
 32. Yokobori T, Mimori K, Iwatsuki M, Ishii H, Onoyama I, Fukagawa T, Kuwano H, Nakayama KI, Mori M p53-Altered FBXW7 Expression Determines Poor Prognosis in Gastric Cancer Cases. *Cancer Res* 2009
 33. Saiki Y, Ishimaru S, Mimori K, Takatsuno Y, Nagahara M, Ishii H, Yamada K, Mori M Comprehensive analysis of the clinical significance of inducing pluripotent stemness-related gene expression in colorectal cancer cells. *Ann Surg Oncol* 16: 2638-44, 2009
 34. Motoyama K, Inoue H, Takatsuno Y, Tanaka F, Mimori K, Uetake H, Sugihara K, Mori M Over- and under-expressed microRNAs in human colorectal cancer. *Int J Oncol* 34: 1069-75, 2009
 35. Mimori K, Kataoka A, Yamaguchi H, Masuda N, Kosaka Y, Ishii H, Ohno S, Mori M Preoperative u-PAR Gene Expression in Bone Marrow Indicates the Potential Power of Recurrence in Breast Cancer Cases. *Ann Surg Oncol* 2009
 36. Mimori K, Iwatsuki M, Yokobori T, Mori M Important matters to identify robust markers for metastasis and recurrence in solid cancer. *Ann Surg Oncol* 16: 1070-1, 2009
 37. Kita Y, Mimori K, Tanaka F, Matsumoto T, Haraguchi N, Ishikawa K, Matsuzaki S, Fukuyoshi Y, Inoue H, Natsugoe S, Aikou T, Mori M Clinical significance of LAMB3 and COL7A1 mRNA in esophageal squamous

- cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 35: 52-8, 2009
38. Kita Y, Fukagawa T, Mimori K, Kosaka Y, Ishikawa K, Aikou T, Natsugoe S, Sasako M, Mori M Expression of uPAR mRNA in peripheral blood is a favourite marker for metastasis in gastric cancer cases. *Br J Cancer* 100: 153-9, 2009
 39. Iwatsuki M, Mimori K, Yokobori T, Ishii H, Beppu T, Nakamori S, Baba H, Mori M Epithelial-mesenchymal transition in cancer development and its clinical significance. *Cancer Sci* 2009
 40. Iwatsuki M, Mimori K, Ishii H, Yokobori T, Takatsuno Y, Sato T, Toh H, Onoyama I, Nakayama KI, Baba H, Mori M Loss of FBXW7, a cell cycle regulating gene, in colorectal cancer: Clinical significance. *Int J Cancer* 2009
 41. Iwatsuki M, Fukagawa T, Mimori K, Nakanishi H, Ito S, Ishii H, Yokobori T, Sasako M, Baba H, Mori M Bone marrow and peripheral blood expression of ID1 in human gastric carcinoma patients is a bona fide indicator of lymph node and peritoneal metastasis. *Br J Cancer* 100: 1937-42, 2009
 42. Ieta K, Tanaka F, Yokobori T, Kita Y, Haraguchi N, Mimori K, Kato H, Asao T, Inoue H, Kuwano H, Mori M Clinicopathological significance of stanniocalcin 2 gene expression in colorectal cancer. *Int J Cancer* 2009
 43. Yoshinaga K, Yamashita K, Mimori K, Tanaka F, Inoue H, Mori M Activin a causes cancer cell aggressiveness in esophageal squamous cell carcinoma cells. *Ann Surg Oncol* 15: 96-103, 2008
 44. Yoshinaga K, Mimori K, Inoue H, Kamohara Y, Yamashita K, Tanaka F, Mori M Activin A enhances MMP-7 activity via the transcription factor AP-1 in an esophageal squamous cell carcinoma cell line. *Int J Oncol* 33: 453-9, 2008
 45. Yokoe T, Tanaka F, Mimori K, Inoue H, Ohmachi T, Kusunoki M, Mori M Efficient identification of a novel cancer/testis antigen for immunotherapy using three-step microarray analysis. *Cancer Res* 68: 1074-82, 2008
 46. Sakashita K, Mimori K, Tanaka F, Tahara K, Inoue H, Sawada T, Ohira M, Hirakawa K, Mori M Clinical significance of low expression of Prostatein mRNA in human gastric cancer. *J Surg Oncol* 98: 559-64, 2008
 47. Sakashita K, Mimori K, Tanaka F, Kamohara Y, Inoue H, Sawada T, Hirakawa K, Mori M Clinical significance of loss of Fhl1 expression in human gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 15: 2293-300, 2008
 48. Sakashita K, Mimori K, Tanaka F, Kamohara Y, Inoue H, Sawada T, Hirakawa K, Mori M Prognostic relevance of Tensin4 expression in human gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 15: 2606-13, 2008
 49. Ohta M, Mimori K, Fukuyoshi Y, Kita Y, Motoyama K, Yamashita K, Ishii H, Inoue H, Mori M Clinical significance of the reduced expression of G protein gamma 7 (GNG7) in oesophageal cancer. *Br J Cancer* 98: 410-7, 2008
 50. Nakamura Y, Tanaka F, Yoshikawa Y, Mimori K, Inoue H, Yanaga K, Mori M PDGF-BB is a novel prognostic factor in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 15: 2129-36, 2008
 51. Motoyama K, Tanaka F, Kosaka Y, Mimori K, Uetake H, Inoue H, Sugihara K, Mori M Clinical significance of BMP7 in human colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 15: 1530-7, 2008
 52. Mimori K, Ishii H, Inoue H, Barnard GF, Mori M Identification of the expression profile of apoptotic esophageal cancer cells by adenoviral-fragile histidine triad treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 23 Suppl 2: S205-9, 2008
 53. Mimori K, Fukagawa T, Kosaka Y, Kita Y, Ishikawa K, Etoh T, Iinuma H, Sasako M, Mori M Hematogenous metastasis in gastric cancer requires isolated tumor cells and expression of vascular endothelial growth factor receptor-1. *Clin Cancer Res* 14: 2609-16, 2008
 54. Mimori K, Fukagawa T, Kosaka Y, Ishikawa K, Iwatsuki M, Yokobori T, Hirasaki S, Takatsuno Y, Sakashita H, Ishii H, Sasako M, Mori M A large-scale study of MT1-MMP as a marker for isolated tumor cells in peripheral blood and bone marrow in gastric cancer cases. *Ann Surg Oncol* 15: 2934-42, 2008
 55. Kamohara Y, Haraguchi N, Mimori K, Tanaka F, Inoue H, Mori M, Kanematsu T The search for cancer stem cells in hepatocellular carcinoma. *Surgery* 144: 119-24, 2008
 56. Ishii H, Mimori K, Ishikawa K, Okumura H, Pichiorri F, Druck T, Inoue H, Vecchione A, Saito T, Mori M, Huebner K Flit-deficient hematopoietic stem cells survive hydroquinone exposure carrying precancerous changes. *Cancer Res* 68: 3662-70, 2008
 57. Ishii H, Iwatsuki M, Ieta K, Ohta D, Haraguchi N, Mimori K, Mori M Cancer stem cells and chemoradiation resistance. *Cancer Sci* 99: 1871-7, 2008
 58. Haraguchi N, Ohkuma M, Sakashita H, Matsuzaki S, Tanaka F, Mimori K, Kamohara Y, Inoue H, Mori M CD133+CD44+ population efficiently enriches colon cancer initiating cells. *Ann Surg Oncol* 15: 2927-33, 2008
- [学会発表] (計 14 件)
1. Mimori K. et al. Carcinogenic Rs6983267 at 8q24 SNP regulate MYC transcription, one of iPS genes, which also determines the progression of colorectal cancer cases. 第 111

- 回日本外科学会 国際シンポジウム
2. 三森 功士、岩槻政晃、深川剛生、石丸神矢、横堀武彦、笹子 三津留、森 正樹 胃癌の進展転移を制御する宿主側細胞由来のmicroRNAの同定 第65回日本消化器外科学会 2010 (シンポジウム)
 3. 三森 功士、横堀武彦、渡邊 昌彦、工藤進英、楠 正人、森谷 宜皓、山田 一隆、望月 英隆、杉原健一、森 正樹 「10年後の消化器癌罹患率および致死率低減のための分子生物学的アプローチ」第65回日本消化器外科学会 2010 (特別企画講演:「消化器外科領域におけるリサーチの重要性-具体的アプローチについて」)
 4. 三森 功士、横堀武彦、飯沼久恵、石井秀始、クラウスパンテル、森 正樹 臨床病理学的診断を凌駕する、マイクロアレイを用いた Dukes B 大腸癌における転移予測因子の同定 第69回日本癌学会 2010 (シンポジウム6)
 5. 三森 功士、深川剛生、ムーラ・ファブリ、岩槻政晃、横堀武彦、西田尚弘、石井秀始、笹子三津留、カルロ・クロッチェ、森 正樹 The identification of novel microRNAs and target genes in bone marrow regulating gastric cancer progression. 第69回日本癌学会 2010 (English Workshop)
 6. 三森 功士、横堀武彦、岩槻政晃、石丸神矢、秋吉清百合、永原 誠、石井秀始、森 正樹 大腸癌における EMT を制御し造腫瘍能と多分化能を有する遺伝子の臨床的意義と機能解析 第18回日本がん転移学会総会 2009 (シンポジウム)
 7. 三森 功士、深川剛生、横堀武彦、岩槻政晃、飯沼久恵、田原光一郎、笹子 三津留、森 正樹 臨床応用にむけた消化器癌の真の転移・再発予測因子の同定について 第64回日本消化器外科学会 2009 (パネルディスカッション)
 8. 三森 功士、深川剛生、小坂愉賢、石川健二、横堀武彦、岩槻政明、笹子 三津留、森 正樹 胃癌転移成立における癌側因子(ITCの存在)と宿主側因子との共存の臨床的意義 第108回日本外科学会定期学術集会 2008 (ワークショップ)
 9. 三森 功士、深川剛生、井上 裕、石川健二、原口直紹、田中文明、蒲原行雄、片岡明美、衛藤 剛、山本聖一郎、石井秀始、大野真司、笹子三津留、森 正樹 癌の浸潤・転移機構の包括的解明 第108回日本外科学会定期学術集会 2008 (シンポジウム)
 10. Mimori K. et al. Single nucleotide Polymorphism of Fibronectin 1, Determining Tumor Shape and Malignant Behavior in Colorectal Cancer Cases. 64th Society of Surgical Oncology (San Antonio) 2011 (Poster Presentation)
 11. Mimori K. et al. Identification of target gene enhanced by Wnt/TCF binding to the predisposition SNP rs6983267 at chromosome 8q24 in colorectal cancer cases. 63rd Society of Surgical Oncology (St. Louis) 2010 Cancer Forum 1(Oral Presentation)
 12. Mimori K., Saiki, Y, Mori, M. Comprehensive Analysis of the

- Clinical Significance of Inducing Pluripotent Stemness-Related Gene Expression in Colorectal Cancer Cells. 62nd Society of Surgical Oncology (Phoenix) 2009 (Poster Presentation)
13. Mimori K., Yokobori T, Ishii H., Iwatsuki M, Eguchi H, Klaus Pantel and Mori M EMT Induction by a gene Determines Poorer Prognosis in CRC Cases. 7th ISMRC (Athens) 2009 (Symposium)
 14. Mimori K., Kataoka A, Masuda N, Yokobori T, Iwatsuki T, Mori M Clinical significance of u-PAR gene expression in peripheral blood and bone marrow in breast cancer cases. 61th Society of Surgical Oncology (Chicago) 2008. (Poster Presentation)

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称: 固形がんの再発および予後因子、およびその臨床利用

発明者: 森 正樹 三森 功士

権利者: 森 正樹

基礎出願番号: US 61/172271

弊所整理番号: P10-42

国際出願番号: PCT/JP2010/057298

6. 研究組織

(1) 研究代表者

井上 裕 (Inoue Hiroshi)

研究者番号: 90203249

(2) 研究分担者

森 正樹 (Mori Masaki)

研究者番号: 70190999

三森 功士 (Mimori Koshi)

研究者番号: 50322748

石井 秀始 (Ishii Hideshi)

研究者番号: 10280736