

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20590313

研究課題名(和文) 発癌に関わる癌抑制遺伝子 Fhit の細胞死制御機構の解明

研究課題名(英文) A role of Tumor Suppressor Fhit Product in Cell Death, Survival and Carcinogenesis

研究代表者：石井 秀始(いしい ひでし)

九州大学・生体防御医学研究所

研究者番号：10280736

## 研究成果の概要(和文)：

発癌は多段階過程で進行し癌遺伝子の活性化と癌抑制遺伝子の不活性化を伴う。特に癌抑制遺伝子はジェネティック(DNAの配列変化を伴う)、エピジェネティック(DNAの配列変化を伴わないがヒストンのアセチル化やDNA・ヒストンのメチル化等の生化学的修飾を介して転写変化に帰する)異常により両親由来の2コピー遺伝子の機能が少なくとも2段階で変化する(癌抑制遺伝子Rbに代表されるKnudsonの2ヒット理論)。本研究で対象にしたFHITはヒト第三番染色体短腕13領域に存在し多くの癌で欠損が報告されている。その変異頻度の高さから癌抑制遺伝子としての機能が想定されマウスモデルでも癌の発生と進展に関わるものが強く示唆されているが細胞生物学的な分子機構とその解明は十分ではない。本科学研究費補助金では最近の内外の研究の動向として同蛋白質のリン酸化制御に焦点をあてつつその機構の解明と意義の把握を推進し臨床応用に向けて基盤を構築した。

## 研究成果の概要(英文)：

More than 12 years and >800 scientific publications after the discovery of the first gene at a chromosome fragile site, the FHIT gene at FRA3B, there are still questions to pursue concerning the selective advantage conferred to cells by loss of expression of FHIT, the most frequent target of allele deletion in precancerous lesions and cancers. These questions include how the cell death of cancer cells are prohibited by deficiency or alterations of FHIT gene and cancer cells would survive in the microenvironment; the Fhit protein can be phosphorylated though the response to extracellular stimuli. Thus this notion is considered in light of recent investigations of genetic and epigenetic alterations to the locus and in a retrospective consideration of biological roles of the Fhit protein discovered through functional studies.

## 交付決定額

(金額単位：円)

|        | 直接経費      | 間接経費      | 合計        |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| 2008年度 | 1,700,000 | 510,000   | 2,210,000 |
| 2009年度 | 1,000,000 | 300,000   | 1,300,000 |
| 2010年度 | 900,000   | 270,000   | 1,170,000 |
| 総計     | 3,600,000 | 1,080,000 | 4,680,000 |

研究分野：病態生化学

科研費の分科・細目：

キーワード：(1)癌抑制遺伝子 (2)活性酸素 (3)ゲノム (4)染色体

## 1. 研究開始当初の背景

1960年代から癌は遺伝子の病気であることが強く示唆される証拠が提出されてきた。それは、癌の殆ど全てのケースに於いて染色体または遺伝子レベルの異常が見いだされること、また多くの発癌物質が遺伝子変異源であること、また高発癌家系の存在が知られて遺伝形質の伝搬と癌とが密接な関わ

りがある事が示唆された。しかし、実際に癌細胞の中でどのような遺伝子変化が発生しているのかは分子生物学的な研究手法が発達するまではよくわからなかった。1980年代の後半には網膜芽細胞腫家系から癌抑制遺伝子Rb遺伝子が発見され、またTrp53遺伝子産物が癌抑制機能を持つことが示された。実際に、Rbとp53の経路は全癌の60%以上

で何らかの変異が観察される。しかし、癌の遺伝子変化は個々の組織系、病期、進行度、また個々の症例によって多彩を極めており、精度の高い癌治療を安全に施行するためには癌の染色体遺伝子変化を更に詳細に検討して全体像を把握する必要がある。

このように、発癌の多段階過程、あるいは進展・転移の段階を含めて、癌の生物学的悪性度を忠実に反映し、疾病制御に直接繋がる癌遺伝子の活性化と癌抑制遺伝子の不活性化の原因となるジェネティック (DNA の配列変化を伴う)、エピジェネティック (DNA の配列変化を伴わないがヒストンのアセチル化や DNA・ヒストンのメチル化等の生化学的修飾を介して転写変化に帰する) 異常を究明することは極めて重要である。両親由来の 2 コピー遺伝子の機能が少なくとも 2 段階で変化することが知られ、癌抑制遺伝子 Rb に代表されるものとして Knudson の 2 ヒット理論と呼ばれる。

本科学技術研究費補助金で推進する研究ではヒト第三番染色体短腕 14 領域から同定した癌抑制遺伝子 FHIT は発癌の初期段階から進展・転移の段階まで含めて、上皮性悪性腫瘍の約 30~80% で変化を示す。同遺伝子のクローニングから携わった筆者らのデータ、あるいは内外の他の研究室の知見を合わせても、FHIT の経路は Rb や p53 のような既知の経路とは相違するものであり、その究明の重要性が認識されていた。機能が十分にわからない段階から遺伝子改変実験を用いた実験から、FHIT 遺伝子の欠損が発癌の初期段階から進展・転移の段階まで含めて深く関わり、また FHIT 遺伝子産物を遺伝子治療の手法で補充すると一定の効果が得られる事から、この分子の詳細な解明が強く期待されていた。

## 2. 研究の目的

本研究で対象にした FHIT はヒト第三番染色体短腕 13 領域に存在し多くの癌で欠損が報告されている。その変異頻度の高さから癌抑制遺伝子としての機能が想定されマウスモデルでも癌の発生と進展に関わることが強く示唆されているが細胞生物学的な分子機構とその解明は十分ではない。特に、FHIT 遺伝子産物には複数のリン酸化部位が存在し、そのリン酸化部位周辺のアミノ酸配列の特徴から、癌の生物学的悪性度の鍵を握る癌遺伝子 (Src を含む癌遺伝子ファミリー) の基質相当性が情報科学および実験的手法の双方で一致して示され、新しい展開が期待される (特許申請中)。本科学研究費補助金では最近の内外の研究の動向として同蛋白質のリン酸化制御に焦点をあてつつその機構の解明と意義の把握を推進し臨床応用に向けて基盤を構築した。

## 3. 研究の方法

試験管内実験:

### 1) 局在

FHIT 遺伝子産物の変異体を作成し癌遺伝子 (Src を含む癌遺伝子ファミリー) の基質相当性を生化学的に研究した。FHIT 遺伝子産物の野生型と変異型を作成し、細胞内での局在 (細胞質、ミトコンドリア) を分画して詳細に検討し、分子リン酸化の生物学的意義を検討した。

### 2) ミトコンドリア活性

ミトコンドリア変異型 (ローゼロ) 細胞を用いて FHIT 遺伝子産物の野生型と変異型を導入し、生物学的意義を検討した。

### 3) 活性酸素

DCFDA などの分子プローブを用いて細胞内の活性酸素を測定し、FHIT 遺伝子産物のリン酸化修飾がミトコンドリア活性を通じて細胞死 (アポトーシス経路) の入力に関わる分子メカニズムを究明した。

動物実験:

### 1) 発癌

FHIT 遺伝子欠損マウスを作成し、環境変異減物質 (メチルベンジルアミン) を経口投与した。マウスの前胃に形成された腫瘍の分子病態を検討し、リン酸化特異的抗体を用いて、環境変異減物質に反応する細胞内の FHIT リン酸化の意義を明らかにした。またベンゼン誘導体を用いた造血器腫瘍の発癌実験も平行して実施し、リン酸化特異的抗体を用いて、環境変異減物質に反応する細胞内の FHIT リン酸化の意義を明らかにした (FHIT 変異マウスの骨髄移植モデル)。

### 2) 転移・進展

転移・進展段階に於ける FHIT 遺伝子の重要性を明らかにする目的で、FHIT 遺伝子細胞を用いてマウス脾臓、回盲部に移植し、転移のモデルを作成し、個体レベルでの重要性を明らかにした。

### 3) 局所の活性酸素

癌細胞内で FHIT 遺伝子産物が制御に関わる活性酸素の動態を個体レベルで明らかにする目的で、ベンゼン誘導体を用いた造血器腫瘍の発癌実験を実施した。骨髄局所で活性酸素が低レベルにあるニッチ領域で FHIT 遺伝子産物がどのように細胞外の情報を受け取り生理機能の作動原理に基づいて細胞の運命を決定しているかを究明した。

### 4) 癌幹細胞

腫瘍を癌細胞の視点から新しく捉えることを試みた。治療後に局所の低レベル活性酸素領域で生存する治療抵抗性癌細胞における FHIT 遺伝子産物のリン酸化制御を解明した。

## 4. 研究成果

試験管内実験:

詳細な検討の結果、FHIT 遺伝子産物のリン酸化は癌細胞が細胞外の微小環境に反応して運命を決定する上で重要な役割を果たすことが明らかとなった。細胞外の微小環境としては、炎症および低酸素があげられる。炎症 (IL6 等) や低酸素分圧とともに細胞表面受容体 (IGFR 等) に反応する HIF の経路が重要であり、いずれも癌遺伝子ファミリーの関与を介して FHIT 遺伝子産物のリン酸化レベルの制御に関わる。FHIT 遺伝子産物のリン酸化はミトコンドリアへの局在移行に必須であり、活性酸素スカベンジャー経路とともにミトコンドリアにおける活性酸素レベルの制御に関わる。癌での FHIT 遺伝子産物変異は Fdxr 蛋白質の低下を来し、ミトコンドリアにおける活性酸素レベルの低下を来す結果となり、変異細胞の生存により更なる悪性形質を蓄積する。

試験管内実験:

FHIT 遺伝子欠損マウスを作成し、環境変異減物質 (メチルベンジルアミン) を経口投与した。マウスの前胃に形成された腫瘍の分子病態を検討し、リン酸化特異的抗体を用いて、環境変異減物質に反応する細胞内の FHIT リ

ン酸化の検討したところ、細胞周期チェックポイント蛋白質 CHK1 のリン酸化に異常を来すことを見いだした。ベンゼン誘導体を用いた造血器腫瘍の発癌実験も平行して実施し、リン酸化特異的抗体を用いて、環境変異減物質に応答する細胞内の FHIT リン酸化の意義を検討したところ、FHIT 欠損マウス由来の骨髄にベンゼン誘導体で損傷を加えた系では、造血幹細胞レベル (KSL) において変異細胞の異常な生存が示され、一方で分化した細胞では変異細胞の自己複製能は限定されたものであり組織から経時的に除去された。ここに正常組織幹細胞レベルでの抑制遺伝子 FHIT の制御異常が、癌幹細胞の創成に関わる可能性が強く示唆された。

## 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 38 件)

- 1) Ota, D. Mimori, K., Yokobori, T. Iwatsuki, M. K. Kataoka, A. Masuda, N. Ishii, H. Ohno, S. M. Mori. Identification of recurrence-related microRNAs in the bone marrow of breast cancer patients. (doi: 10.3892/ijo.2011.926 [Epub ahead of print]) Int. J. Oncol. 2011. (in press)
- 2) Hirose, H. Ishii, H. Mimori, K. et. al The significance of PITX2 overexpression in human colorectal cancer. Ann Surg Oncol. 2011. (in press)
- 3) Kita, Y. Mimori, K. Iwatsuki, M. Yokobori, T. Ieta, K. Tanaka, F. Ishii, H. et. al STC2: A Predictive marker for lymph node metastasis in esophageal squamous-cell carcinoma. Ann Surg Oncol. 18(1):261-72, 2011.
- 4) 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(2):535-42, 2011.
- 5) Tokuoka, M. Miyoshi, N. Hitora, T. Mimori, K. Tanaka, F. Shibata, K. Ishii, H. et. al Clinical significance of ASB9 in human colorectal cancer. Int. J. Oncol. 37(5):1105-11, 2010.
- 6) 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. (2011 Jan 10. [Epub ahead of print]) Clin. Cancer Res. 2010. (in press)
- 7) Tahara, K. Mimori, 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. 17(12):3362-9, 2010.
- 8) Takahashi, H. Ishii, H. Nishida, N. Okano, M. Kim, H. Yokobori, T. Mimori, K. et. al Significance of Lgr5+ve Cancer Stem Cells in the Colon and Rectum. 2010 Dec 2. [Epub ahead of print] Ann Surg Oncol. 2010. (in press)

- 9) Mimori, K. Yokobori, T. Iwatsuki, M. Ishii, H. Mori, M. FHIT suppresses inflammatory carcinogenic activity by inducing apoptosis in esophageal epithelial cells. J. Nucl. Acid. Invest. 2010. (in press)
- 10) Mimori, K. Ota, D. Yokobori, T. Kataoka, A. Masuda, N. Tanaka, F. Ishii, H. Mori, M. Clinical significance of miR-21 overexpression in bone marrow from breast cancer cases. J. Nucl. Acid. Invest. 2010. (in press)
- 11) 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. 17(9):2526-33, 2010.
- 12) Nagahara, M. Mimori, K. Kataoka, A. Ishii, H. et. al Correlated expression of CD47 and SIRP1 in bone marrow and in peripheral blood predicts recurrence in breast cancer patients. Clin. Cancer Res. 16(18):4625-35, 2010.
- 13) Yokobori, T. Mimori, K. Ishii, H. et. al Clinical significance of Stanniocalcin 2 as a prognostic marker in gastric cancer. Ann Surg Oncol. 17(10):2601-2607, 2010.
- 14) Nagai, K. Ishii, H. et. al Long-term culture following ES-like gene-induced reprogramming elicits an aggressive phenotype in mutated cholangiocellular carcinoma cells. Biochem. Biophys. Res. Commun. 30;395(2):258-263, 2010.
- 15) Iwatsuki, M. Mimori, K. Ishii, H. et. al Loss of FBXW7, a cell cycle regulating gene, in colorectal cancer: Clinical significance. Int. J. Cancer 126, 1828-1837, 2010.
- 16) Haraguchi, N. Ishii, H. Mimori, K. et. al CD13 is a therapeutic target in human liver cancer stem cells. J. Clin. Invest. 120(9):3326-39, 2010.
- 17) Hirose, H. Ishii, H. Mimori, K. et. al Notch pathway as candidate therapeutic target in Her2/Neu/ErbB2 receptor-negative breast tumors. Oncology Report. 23:35-43, 2010.
- 18) Miyoshi, N. Ishii, H. Nagai, K. Hoshino, H. Mimori, K. et. al Defined factors induce reprogramming of gastrointestinal cancer cells. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 107(1), 40-45, 2010
- 19) Miyoshi, N. Ishii, H. Mimori, K. et. al TDGF1 is a novel predictive marker for metachronous metastasis of colorectal cancer. Int. J. Oncol. 36, 563-568, 2010.
- 20) Miyoshi, N. Ishii, H. Mimori, K. et. al Abnormal expression of PFDN4 in colorectal cancer: a novel marker for prognosis. Ann. Surg. Oncol. 17(11), 3030-3036, 2010.
- 21) Miyoshi, N. Ishii, H. Mimori, K. et. al SCR1 is a novel marker for prognosis in colorectal cancer. J. Surg. Oncol. 101(2), 156-9, 2010.
- 22) Miyoshi, N. Ishii, H. Mimori, K. et. al TGM2 is a novel marker for prognosis and therapeutic target in colorectal cancer. Ann. Surg. Oncol. 17:967-972, 2010.
- 23) Miyoshi, N. Ishii, H. Mimori, K. et. al ATP11A is a novel predictive marker for

metachronous metastasis of colorectal cancer. *Oncology Report*. 23, 505-510, 2010.

23) 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* 59, 1457-1464, 2010.

24) Hoshino, H. Miyoshi, N. Nagai, K-i. Tomimaru, Y. Nagano, H. Sekimoto, M. Doki, Y. Mori, M. (\*) Ishii, H. (\*) Epithelial-mesenchymal transition with expression of SNAI1-induced chemoresistance in colorectal cancer. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 390(3):1061-1065, 2009.

25) Tei, M. Ikeda, M. Haraguchi, N. Takemasa, I. Mizushima, T. Ishii, H. et. al Postoperative complications in elderly patients with colorectal cancer: comparison of open and laparoscopic surgical procedures. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* 19(6):488-92, 2009.

26) Miyoshi, N., Ishii, H. Mimori, K. et. al Abnormal expression of TRIB3 in colorectal cancer: a novel marker for prognosis. *Br. J. Cancer* 101, 1664-1670, 2009.

27) Miyoshi, N. Ishii, H. et. al RGS16 is a novel marker for prognosis in colorectal cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 16:3507-3514, 2009

28) 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.* 16:2035-2041, 2009.

29) Saiki, Y. Ishimaru, S. Mimori, K. Takatsuno, Y. Nagahara, M. Ishii, H. et. al Comprehensive Analysis of the clinical significance of inducing pluripotent stemness-related genes expression in colorectal cancer cells. *Ann. Surg. Oncol.* 16, 2638-2644, 2009.

30) Yokobori, T. Mimori, K. Iwatsuki, M. Ishii, H. et. al p53-altered FBXW7 expression determines poor prognosis in gastric cancer cases. *Cancer Res.* 69(9):3788-94, 2009.

31) Iwatsuki, M. Fukagawa, T. Mimori, K. Nakanishi, H. Ito, S. Ishii, H. et. al Bone marrow and peripheral blood expression of ID1 in human gastric carcinoma patients is a bonafide indicator of lymph node and peritoneal metastasis. *Br. J. Cancer* 100(12):1937-42, 2009.

32) Uemura, M. Ikeda, M. Sekimoto, M. Haraguchi, N. Mizushima, T. Yamamoto, H. Takemasa, I. Ishii, H. Mori, M. Prevention of severe pelvic abscess formation following extended radical surgery for locally recurrent rectal cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 16, 2204-2210, 2009.

33) Yamamoto, H. Noura, S. Okami, J. Uemura, M., Takemasa, I. Ikeda, M. Ishii, H. et. al Overexpression of MT1-MMP is insufficient to increase experimental liver metastasis

of human colon cancer cells. *Int. J. Mol. Med.* 22(6):757-61, 2008.

34) Mimori, K. Fukagawa, T. Kosaka, Y. Ishikawa, K. Iwatsuki, M. Yokobori, T. Hirasaki, S. Takatsuno, Y. Sakashita, H. Ishii, H. et. al A large-scale study of MT1-MMP as a marker for isolated tumor cells in peripheral blood and bone marrow in gastric cancer cases. *An. Surg. Oncol.* 15(10):2934-42, 2008

35) Mimori, K. Ishii, H. et. al Identification of the expression profile of apoptotic esophageal cancer cells by adenoviral-histidine triad treatment. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 23, Suppl. 2: S205-9, 2008.

36) Baffa, R. Fassan, M. Sevigiani, C. Vecchio, A. Ishii, H. et. al Fez1/Lzts1 deficient mice are more susceptible to N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine (BBN) carcinogenesis. *Carcinogenesis* 29(4):846-8, 2008.

37) Ishii, H. Mimori, K. et. al Fhit-deficient hematopoietic stem cells survive hydroquinone exposure carrying precancerous changes. *Cancer Res.* 68(10):3662-70, 2008.

38) 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(2), 410-7, 2008.

〔学会発表〕 (計 45 件)

- 1) 石井秀始, 森正樹. 固形癌の癌幹細胞ーその現状と展望ー. 第 47 回日本婦人科腫瘍学会学術集会. 2009. 11. 21 京都.
- 2) 石井秀始. 消化器癌幹細胞. 大腸肛門学会. 2010. 7. 2 奄美大島
- 3) 石井秀始, 他 5 名. 消化器癌幹細胞の研究と治療への展開. 2010. 10. 28 第 48 回日本癌治療学会学術集会. 京都.
- 4) 石井秀始, 他 4 名が 幹細胞に対する治療戦略. 第 13 回癌治療増感研究シンポジウム. 2011. 2. 11-12 奈良
- 5) 三森功士, 横堀武彦, 飯沼久恵, 石井秀始, 他 3 名. 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 回日本癌学会学術総会. 2010. 9. 22-24 大阪
- 6) 石井秀始, 他 4 名. 消化器の癌幹細胞. 第 19 回日本癌病態治療研究会. 2010. 6. 30-7. 1 東京
- 7) 石井秀始, 他 14 名. 消化器癌の癌幹細胞研究. 第 19 回日本がん転移学会学術集会・総会. 2010. 6. 16-17 金沢.
- 8) 石井秀始, 他 5 名. 消化器の癌幹細胞. 第 69 回日本癌学会学術総会. 2010. 9. 22-24 大阪
- 9) 石井秀始, 他 5 名. 消化器癌幹細胞の研究と治療への展開. 第 48 回日本癌治療学会学術集会. 2010. 10. 28 京都
- 10) 森正樹, 石井秀始, 原口直紹. 第 9 回日本再生医療学会総会. 2010. 3. 19
- 11) 石井秀始, 森正樹. 細胞周期静止期にある消化器癌幹細胞の同定と解析. 第 12 回癌治療増感研究シンポジウム. 2010. 2. 13-14. 奈良.
- 12) Ishii, H. et. al Gastrintestinal Cancer

Stem Cells. 第8回日中がんシンポジウム。2009.10.5-6 大阪。

13) 森正樹、三吉範克、原口直紹、石井秀始。癌幹細胞研究と治療への応用。第29回日本分子腫瘍マーカー研究会。2009.9.30 神戸

14) 原口直紹、石井秀始、他7名。消化器癌における癌幹細胞の分離と同定。第27回日本ヒト細胞学会総会。2009.9.22-23 東京

15) Ishii, H. et. al Gastrintestinal Cancer Stem Cells. The 68th Annual Meeting of Japanese Cancer Association. International Session. October 1-3, 2009.

16) Ishii, H., Mori M. Identification and characterization of gastrointestinal cancer stem cells. 第71回日本血液学会学術集会。2009.10.23-2 京都

17) 石井秀始、他2名。消化器癌幹細胞の制御。第51回日本消化器病学会大会。2009.10.14-17 京都。

18) 森正樹、原口直紹、石井秀始。消化器癌の癌幹細胞研究。第98回日本病理学会総会。2009.5.1 京都

19) 石井秀始、他2名。消化器癌の癌幹細胞。第18回日本がん転移学会学術集会・総会。2009.7.23 北海道旭川

20) 三森功士、横堀武彦、岩槻政晃、石丸伸矢、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学術集会・総会。2009.7.23 北海道旭川

21) 石井秀始。「消化器癌の癌幹細胞」。東京工業大学のイノベーション研究推進体シンポジウム。2009.3.5 東京。

22) 石井秀始、森正樹。「消化器癌における癌幹細胞」千里ライフサイエンスセミナー「臨床に繋がる癌幹細胞研究」2009.8.25 千里

23) 賀川義規、石井秀始、他10名。二光子励起顕微鏡を用いた癌細胞の生体イメージング。第44回制癌剤適応研究会 2011.3.11 熊本。

24) 半田理雄、石井秀始、他9名。大腸癌のmicroRNA181a発現による予後解析。第44回制癌剤適応研究会 2011.3.11 熊本。

25) 金浩敏、石井秀始、原口直紹、家田敬輔、田中文明、三森功士、他7名。大腸癌における癌幹細胞。第74回大腸癌研究会。2011.1.21 福岡。

26) 永井健一、石井秀始、他10名。ES細胞様遺伝子による消化器癌細胞のリプログラミング：遺伝子変異を有する胆管細胞癌の長期培養系における悪性度の検討。第69回日本癌学会学術総会 2010.9.23 大阪

27) 山下晋也、石井秀始、三森功士、他7名。大腸癌におけるmicroRNA-372の発現。第69回日本癌学会学術総会。2010.9.24 大阪

28) 半田理雄、石井秀始、田中文明、三森功士、他8名。大腸癌におけるmicroRNA181a発現の臨床病理学的意義について。第69回日本癌学会学術総会。2010.9.23 大阪

29) 高橋秀和、石井秀始、西田尚弘、岡野美穂、金浩敏、横堀武彦、三森功士、他4名。大腸癌におけるLgr5陽性細胞の意義について。第69回日本癌学会学術総会。2010.9.23 大阪

30) 三吉範克、石井秀始、他11名。消化器癌における再プログラミング化について。第69回日本癌学会学術総会。2010.9.23 大阪

31) Mimori, K. Ishii, H. et. al Loss of FHIT is associated with resistance to chemoradiotherapy in intractable esophageal cancer cases. 第67回日本癌学会学術総会。2008.10.28 名古屋。  
ほか、14本省略。

〔図書〕(計77件)

1) Hamano, R. Ishii, H. et. al Role of microRNAs in solid tumors. Editor-in-Chief: Dr. Muller Fabbri. The Journal of Nucleic Acids Investigation. 2011 (in press).

2) Ishii, H., Doki, Y., Mori, M. Perspective beyond cancer genomics: bioenergetics of cancer stem cells. *Yonsei Med. J.*, 51(5):617-621, September 2010. (Review Article)

3) Iwatsuki, M. Mimori, K. Yokobori, T. Ishii, H. et. al. Epithelial-mesenchymal transition in cancer development and its clinical significance. *Cancer Sci.* 101(2):293-9, 2010.

4) Okumura, H. Ishii, H. et. al. Roles of the fragile gene product, Fhit, in oxidative and replicative stress responses. *Cancer Science*, 100(7):1145-50, 2009.

5) Pichiorri F, Palumbo T, Suh SS, Okamura H, Trapasso F, Ishii H. Huebner K, Croce CM. Fhit tumor suppressor: guardian of the preneoplastic genome. *Future Oncol.* 2008 Dec;4(6):815-24.

6) Nagai, K. Ishii, H. Nagano, H. Mori, M. (Molecular Target...). *Surgery Today.* (in preparation)

7) Okumura, H. Ishii, H. et. al Ros production and DNA damage response where does Fhit fit. (Preparation for Cancer Science 2009)

8) Tokuoka, M. Ishii, H. Mimori, K. et. al Genetic susceptibility to gastrointestinal cancer: Mini-review of the genome-wide study. *Ann. Surg. Oncol.* 16, 1783-1788, 2009.

9) Miyoshi, N. Ishii, H. et. al Properties and identification of cancer stem cells: a changing insight into intractable cancer. *Surg Today.* 40(7):608-613, 2010.

10) Ishii, H. Iwatsuki, M. Ieta, K. Ohta, D. Haraguchi, N. Mimori, K. Mori, M. Cancer stem cells and chemoradiation resistance. *Cancer Science*, 99(10), 1871-1877, 2008.

11) Ishii H. Saito T. Cancer metastasis as disrupted developmental phenotype. *Curr. Genom.*, 2008.

12) Pichiorri F, Ishii H. et. al Molecular parameters of genome instability: Roles of fragile genes at common fragile sites. *J Cell Biochem.* 2008 Aug 1;104(5):1525-33.

13) Ishikawa, K., Ishii, H., Ichimura, K. Modulation of DNA damage checkpoint: patenting and possible application for cancer medicine. *Rec. Pat. DNA Gene Seq.*, 2008.

14) 石井秀始、他13名。総説「がん幹細胞を標的とした治療薬の開発」。腫瘍内科, 7(3):, 2011. *Clinical Oncology*, Mar 2011. 第7巻, 第1号。科学評論社。

15) 石井秀始、他3名。癌幹細胞の最新知見。 *Gastrointestinal Cancer Stem Cells.* 【幹

細胞と大腸発癌】。特集 大腸癌研究の最新の知見。『大腸癌 FRONTIER』, vol. 3, no. 3, 16(180)-19(183), 2010。メディカルレビュー社。

16) 石井秀始、他 4 名。腫瘍幹細胞研究の消化器癌への展開。Gastrointestinal cancer stem cells。第 7 1 回日本血液学会総会シンポジウム。臨床血液総説 (日本語) 2010 年。

17) 石井秀始、他 4 名。連載企画、腫瘍をめぐる Q&A。Q19 活性酸素と癌との関連性について教えてください。「Surgery Frontier」17(2): 80(178)-82(180), 2010。2010 年 6 月号。メディカルレビュー社。

18) 石井秀始、他 8 名。「消化器の癌幹細胞」。「Cytometry Research」。Vol. 20(1)7-10, 2010 (平成 22 年 3 月発行)。2010 年。

19) 石井秀始、森正樹。消化器系癌における癌幹細胞。Cancer stem cells in gastrointestinal system。特集 抗癌剤の開発一癌幹細胞を標的とした治療戦略。Medical Science Digest 35(9), 14(358)-17(361), 2009。ニューサイエンス社。

20) 森正樹、石井秀始。固形癌の癌幹細胞研究。「展望」(Promising Vistas in Cancer Research) (No. 3)。p40-42。小林がん研究振興財団会誌。癌と化学療法社。2009。

21) 石井秀始、三森功士、森正樹。「固形癌患者の末梢血中微量癌細胞の鋭敏なマイクロチップ検出法。書評: Isolation of rare circulating tumor cells in cancer patients by microchip technology. Nagrath, S., et al. Nature 450, 1235-1239, 2007」分子細胞治療、vol. 7, no. 4, 204-205, 2008。2008 年 8 月号。(in press)

22) 石井秀始。グローバルな環境変異原に対応する核内分子機構と疾病制御。財団法人博慈会 老人病研究所 紀要「未病と抗老化」Vol. 17, No. 1, 44-47, April 2008。

23) 石井秀始。ncRNA (miRNA) と癌。基礎 [Review]。Cancer Frontier 2007 Vol. 9。

24) 石井秀始。FHIT マウス。連載「モデルマウス」。隔月刊誌。分子細胞治療。先端医学社。2007 年 4 月号。

25) Ishii, H. Haraguchi, N. Ieta, K. Mimori, K. Mori, M. (2009) "Cancer stem cells: gastrointestinal cancers", Chapter 12. In: the 1st edition book entitled, "Cancer Drugs Discovery and Development: Stem Cells and Cancer". Book Editors: Rebecca G. Bagley, MS, and Beverly A. Teicher, PhD. Publisher: Springer Science & Humana Press, Inc. DOI: 10.1007/978-1-60327-933-8\_12 (in press)

26) Ishii, H. Saito, T. Fhit and Cancer Initiation. (2008) "Cell Cycle Control Research", in Chaper 5, BOOK. 2008. Editor: K. L. Chen. Nova Science Publishers, Inc. Frank Columbus, President and Editor-in-Chief, Nova Science Publishers, Inc. New York. ISBN 978-1-60456-797-7.

27) Ishii, H. Saito, T. Fhit and Cancer Initiating Cells. (2008) "Cell Cycle Control: New Research", as an Expert Commentary of the BOOK. 2008. Nova Science Publishers, Inc. Frank Columbus, President and Editor-in-Chief, Nova Science Publishers, Inc. New York.

28) Ishii, H. Saito, T. How does tumor suppressor FHIT modulate oxidative stress

and DNA damage checkpoints in early cancer? (2008) Editors: Souta Miura and Shouta Nakano. In: "Progress in DNA Damage Research". Chapter VII. ISBN 978-1-60456-582-9. Nova Science Publishers, Inc. Frank Columbus, President and Editor-in-Chief, Nova Science Publishers, Inc. New York.

29) Ishii, H. Saito, T. Recent progress of radiation research: cancer stem cells and ncRNAs. (2008) In: "Stem Cell Applications in Diseases". Short Communication. Editor: Mikkel L. Sorensen. Nova Science Publishers, Inc. Frank Columbus, President and Editor-in-Chief, Nova Science Publishers, Inc. New York. ISBN 978-1-60456-241-5.

30) Ishii, H. The role of the tumor suppressor Fhit in cancer-initiating cells. In: "Regulatory Networks in Stem Cells". Part V. Disease paradigms and stem cell therapeutics. p489-p493. Eds: Drs. V. K. Rajasekhar, M. C. Vemuri. Humana Press/Springer Science-Business Media. 2009.

ほか、47 本省略。

#### 〔産業財産権〕

##### ○出願状況 (計 5 件)

1) 発明の名称: 誘導多能性幹細胞の製造方法。出願人: 国立大学法人大阪大学: K20090215 (平成 21 年 10 月 20 日)。出願日: 平成 22 年 2 月 18 日。出願番号: 特願 2010-34008。

2) 発明の名称: 癌幹細胞の検出方法、及び新規な抗癌剤。出願人: 国立大学法人大阪大学: 本学整理番号: K20090177 (平成 21 年 9 月 1 日)。出願日: 2010 年 2 月 26 日。出願番号: 特願 2010-43353。

3) 発明の名称: 細胞レプログラミングの増感法。出願人: 国立大学法人大阪大学: K20090034。

4) 発明の名称: 未分化細胞の識別方法 (新名称)。出願人: 国立大学法人大阪大学。大阪大学整理番号 (発明届出受付番号): K20090033。出願番号: 特願 2009-241605。出願日: 平成 21 年 10 月 20 日 (火曜日)。

5) 発明の名称: 癌幹細胞の製造方法 (新名称)。出願人: 国立大学法人大阪大学。大阪大学整理番号 (発明届出受付番号): K20080244。出願番号: 特願 2009-241322。出願日: 平成 21 年 10 月 20 日 (火曜日)。

##### ○取得状況 (計 0 件)

上記申請中。

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

石井 秀始 (いしい ひでし)  
研究者番号: 10280736

##### (2) 研究分担者

三森 功士 (みもり こおし)  
研究者番号: 50322748