

機関番号：24601

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：平成20～22年度

課題番号：20591593

研究課題名（和文）

温熱療法による癌幹細胞の抑制と治療への応用の検討

研究課題名（英文）

Effect of hyperthermia on inhibition of cancer stem cells

研究代表者

大森 斉 (OOMORI HITOSHI)

奈良県立医科大学・医学部・博士研究員

研究者番号：80213875

研究成果の概要（和文）：

本課題では、癌幹細胞に影響を与える因子として、温熱に焦点をあてた。同時に、癌幹細胞あるいはその Niche に影響を与える因子として脂肪酸などについても検討を行った。温熱によって癌細胞の stemness の低下が見られ、癌の再増殖も抑制されたが、リノール酸では静止性癌幹細胞の増加による癌 dormancy の誘導が、トランス脂肪酸であるエライジン酸では、増殖性癌幹細胞による転移の促進が見られた。このように、温熱や脂肪酸の有する癌幹細胞あるいは癌幹細胞 niche に対する作用が新たな治療の標的となることが示された。

研究成果の概要（英文）：

For examining the factors which possess anti-cancer stem or anti-cancer stem niche effects, we focused on heat therapy, fatty acids, glycoprotein, and hypoxia. Heat therapy reduces stemness of cancer cells. In contrast, linoleic acid induces quiescent cancer stem cells to produce cancer dormancy; and elaidic acid (trans form of oleic acid) increases proliferating cancer stem cells to enhance overt metastasis. These properties of heat therapy and fatty acids might provide a new therapeutic target.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	700,000	210,000	910,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
総計	2,300,000	690,000	2,990,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード：小腸大腸肛門外科学

1. 研究開始当初の背景

温熱療法は約 40 年の歴史を有し、種々の形で癌治療に応用されてきた。しかし、その生物学的意義、とくに最近の stem cell biology の発展に相応する研究は不十分な状況であった。近年の stem cell 研究は癌の転移において cancer stem cell が重要な働きをなすことを明らかにしてきた。Stem cell は stem cell niche と呼ばれる特殊な環境において stem cell としての lineage を保持し続けることが可能であり、その微小環境は hypoxic で

あり、逆に hypoxic な環境が stem cell trafficking を誘導する。Stem cell は hypoxic な環境下で HIF-1 により発現誘導される解糖系酵素遺伝子により嫌気性 ATP 産生を主に行っている。これに対し温熱療法では、軽度高温(39-41°C)の hypoxic 環境で HIF-1 発現レベルが著明に抑制され respiratory burst が惹起されることが macrophage で証明されていた。

2. 研究の目的

このような温熱療法の効果が stem cell niche

に対しても攪乱的に作用する可能性が考えられ、温熱療法による cancer stem cell を標的とした治療の可能性が強く示唆される。特に、Cancer stem cell traffickling が遠隔転移の成立機序として重視されることから、原発巣及び転移標的臓器に対する温熱療法が転移の抑制をもたらすことが考えられる。

報告者らはこれまで大腸癌の肝転移、dormancy の成立機序に関して研究を継続しており、最近には PPAR γ の持続的活性化が cancer stem rich な dormancy nest を形成することを報告している。Stem cell が dormancy を形成することは Chambers とも報告している。また、大腸癌原発巣から分泌される HMGB1 や Reg IV などの cytokine が転移標的臓器の肝に門脈を經由して delivery され、肝内の stem cell niche に変化をもたらす可能性を示唆している。

これまで温熱療法は主として進行癌を対象として施行され、特に転移巣への治療が多く行われてきた。しかし、温熱療法が cancer stem cell を抑制する可能性を考慮すれば、むしろ原発巣あるいは転移形成前の転移標的臓器に温熱療法を行うことで転移の予防、あるいは、dormancy 状態にある cancer stem cell の死滅を誘導する可能性が考えられる。このような温熱療法の可能性を追求しそのエビデンスを提示することにより、方法論的にはほぼ確立されている温熱療法の運用を変えるだけで、転移の予防と dormancy による再発の予防が早期に可能することを目的とした。

3. 研究の方法

研究は以下の3点から検討を加える。

1) 培養細胞を用いた温熱の cancer stem cell への影響

2) 動物転移モデルを用いた温熱の転移・ドーマンシー形成への影響

3) 温熱以外に cancer stem cell へ影響を与える因子の検討

1) 2) では、大腸癌培養細胞、及び、培養細胞を接種したヌードマウス肝転移モデルを用いて、cancer stem cell への温熱療法による影響を行う。4) とくに、食品に含まれるリノール酸やトランス脂肪酸などの cancer stem cell への影響を検討する。

以上の検討から、①温熱療法による cancer stem cell 抑制効果、②cancer stem cell 抑制による転移抑制効果、③dormancy に由来する遅発性転移再発の抑制効果について明確なエビデンスを得る。

4. 研究成果

1) 培養細胞を用いた温熱の cancer stem cell への影響

温熱では、apoptosis が誘導され細胞数は

減少するが、linoleic acid と異なり quiescent 状態の誘導は認められない。しかし、温熱により PKM2 や HIF1 の発現が亢進することから stem cell 様 phenotype が誘導される可能性が考えられた。このことから、温熱では増殖活性が保たれたまま弱い stemness が誘導される可能性があり、quiescent や dormancy の誘導は認められない。この点で、治療法として温熱の有用性が認められた。

リノール酸(後述)により癌幹細胞を増加させた後、温熱療法(42°C, 30分)施行時の癌細胞における CD133, NS の発現を検討すると、いずれも低下しており、sphere 培養でもその数は減少した。このことから、温熱療法は癌幹細胞抑制効果を有することが示された。

2) 動物転移モデルを用いた温熱の転移・ドーマンシー形成への影響

大腸癌培養細胞を 43°C で 1 時間処理し、その後の癌細胞の再増殖を検討すると、壊死細胞が残存する培養液を交換しないときには残存する癌細胞の増殖は通常の培養条件よりも亢進していた。さらに、この壊死細胞を含む培養液をろ過し通常の培養細胞に加えると増殖速度は促進された。このことから、癌細胞は温熱による壊死により細胞増殖性の液性因子を放出する可能性が認められた。温熱処理後の培養液中の蛋白質で未処理の培養液と比較し著明に増加しているものに HMGB1 が見られた。大腸癌細胞を BALB/c マウスの背部両側皮下に接種し、腫瘍形成後に一方の腫瘍に温熱を加えし、対側の腫瘍増殖への影響を検討した。血清 HMGB1 は温熱処理後では 156ng/ml (未処理 15ng/ml) に著増した。温熱処理後の腫瘍増殖は注入側・対側ともに増大していたが、温熱処理後抗 HMGB1 抗体を投与すると腫瘍増殖促進作用は消失した。温熱処理による腫瘍増殖促進効果は肺転移モデル・肝転移モデルにおいても認められ、抗 HMGB1 抗体投与により消失した。さらに、対側癌細胞にリノール酸長期処理による休止期細胞を接種した場合、温熱療法では対側に腫瘍形成が見られた。このように、温熱療法では壊死による HMGB1 放出のため、残存する腫瘍細胞の再増殖を促進し、また、転移巣の活性化を生じる可能性が見られた。一方、温熱処理を 42°C・15分にする、培養液中の HMGB1 増加はごく軽度であり、腫瘍細胞にはアポトーシスが 10-20% に誘導された。一方、未処理細胞と温熱処理細胞の sphere assay 形成能を比較すると温熱により低下しており、また、RT-PCR では NS 発現が抑制されていた。このように条件の弱い温熱においては癌幹細胞抑制効果が認められた。温熱処理の条件を工夫することにより、腫瘍縮小と癌幹細胞の抑制を達成し

うる可能性が示唆された。

3) 温熱以外に cancer stem cell へ影響を与える因子の検討

Linoleic acid を癌細胞に長期に作用させると、apoptosis の誘導、増殖活性の低下により、少数の細胞が quiescent の状態となって存続する。これらの細胞を sphere assay にかけて、非処理細胞に比較し多くの sphere 形成が見られ、nucleostemine や CD133 の発現誘導が認められる。すなわち、stem cell 様細胞が linoleic acid の長期持続処理により増加したと考えられる。このような linoleic acid で誘導された quiescent 細胞をマウスに接種し、さらに、マウスを linoleic acid 処理すると癌細胞は非増殖性・非炎症性・非血管新生の癌細胞集簇巣を形成する。これは cancer dormancy に相当する現象として注目される。このように linoleic acid 処理では増殖活性の低下した stem cell 様細胞が誘導された。

LA は癌細胞に抑制的に作用し転移を抑制する反面、ドーマンシーを誘導する可能性が認められた。一方、EA では癌細胞の増殖・生存さらに転移形成が亢進していた。このような両者の差異に関して、癌幹細胞への作用に注目し検討を行った。LA あるいは EA を処理しつつ sphere assay を行うとエライジン酸で著明な sphere 形成の促進が見られたが、LA・EA 酸処理後の細胞を用いて sphere 培養を行うと、LA 酸処理でより多くの sphere が形成された。CD133, nucleostemin (NS) の発現を検討すると、単層培養系では LA 処理のみで NS の発現が誘導されたが、sphere assay では、LA 処理では CD133, NS, EA では NS の発現が見られた。さらに、LA 処理では、Nanog, Lin28 の発現が誘導されたが、EA では認められなかった。このように、LA と EA は異なった癌幹細胞への生理活性を有し、癌転移に異なった影響を与えることが示唆された。

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 33 件)

総説

1. Kuniyasu H: The roles of dietary PPAR γ ligands for metastasis in colorectal cancer. *In* PPARs: A Double-Edged Sword in Cancer Therapy? (ed) Panigrahy D. *PPAR Res* 2008;529720, 2008.

2. Katsui R, Kuniyasu H, Matsuyoshi H, Fujii H, Nakajima Y, Takaki M. The plasticity of the defecation reflex pathway in the enteric nervous system of guinea pigs. *J Smooth Muscle Res* 45(1):1-13,

2009.

3. Ohmori H, Luo Y, Kuniyasu H: Non-histone nuclear factor HMGB1 as a target in colorectal cancer. *Expert Opin Ther Tar* 15(2):183-193, 2011

4. Chihara Y, Fujimoto K, Hirao Y, Kuniyasu H: Evaluation of metastatic potential of prostate cancer. *Oncol Rev*, in press

5. Sasahira T, Yamamoto K, Kurihara M, Bhawal UK, Chihara Y, Kirita T, Kuniyasu H: The roles of HMGB1 related angiogenesis and lymphangiogenesis in oral cancer. *Oncol Rev*, in press

原著

6. Bhawal UK, Sugiyama M, Nomura Y, Sawajiri M, Otsubo A, Tsukinoki K, Ikeda M, Kuniyasu H: Loss of 14-3-3 sigma expression and human papillomavirus 16 E6 presence in oral squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 134(10):1055-1059, 2008.

7. Yagyuu T, Kirita T, Sasahira T, Moriwaka Y, Yamamoto K, Kuniyasu H: Recurrence of keratocystic odontogenic tumor: clinico-pathological features and immunohistochemical study of the hedgehog signaling pathway. *Pathobiology*, 75(3):171-176, 2008

8. Ohmori H, Sasahira T, Fujii K, Luo Y, Shimomoto T, Kuniyasu H: Linoleic acid-induced growth suppression induces quiescent cancer cell nests in nude mice. *Pathobiology* 75(4):226-232, 2008.

9. Fujii K, Sasahira T, Moriwaka Y, Oue N, Yasui W, Kuniyasu H: Protection of telomeres protein levels are associated with telomere length in gastric cancer. *Int J Mol Med* 21(5):599-604, 2008.

10. Katsui R, Kojima Y, Kuniyasu H, Shimizu J, Koyama F, Fujii H, Nakajima Y, Takaki M: Plasticity of enteric nerve pathways for the recto-rectal and recto-internal sphincter reflexes in guinea pigs. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 294(4):G1084-1093, 2008.

11. Maruyama H, Ohyama N, Hosokawa Y, Momose H, Yamada K, Tsutsumi M, Kuniyasu H, Enomoto Y, Uematsu K, Konishi Y: Serous borderline tumor of the paratestis. *Pathol Int* 58(5):311-316, 2008.

12. Ohara S, Oue N, Matsubara A, Mita K, Hasegawa Y, Hayashi T, Usui T, Amatya V, Takeshima Y, Kuniyasu H, Yasui W: Reg IV is an independent prognostic factor for relapse in patients with clinically localized prostate cancer. *Cancer Sci* 99(8):1570-1577, 2008.

13. Sasahira T, Kirita T, Oue N, Bhawal UK, Yamamoto K, Fujii K, Ohmori H, Luo Y, Yasui W, Bosserhoff AK, Kuniyasu H: High mobility group box-1-inducible melanoma inhibitory activity is associated with nodal metastasis and lymphangiogenesis in oral squamous cell carcinoma. *Cancer Sci* 99(9):1806-1812, 2008.
14. Sasahira T, Oue N, Kirita T, Luo Y, Bhawal UK, Yasui W, Kuniyasu H: Reg IV expression is associated with cell growth and prognosis of adenoid cystic carcinoma in the salivary gland. *Histopathol* 53(6): 667-675, 2008.
15. Kuniyasu H: Oue N, Sasahira T, Moriwaka Y, Shimomoto T, Fujii K, Ohmori H, Yasui W: Reg IV enhances peritoneal metastasis in gastric carcinomas. *Cell Prolif* 42(1):110-121, 2009.
16. Fujii K, Luo Y, Sasahira T, Denda A, Ohmori H, Kuniyasu H: Co-treatment with deoxycholic acid and azoxymethane accelerates the secretion of HMGB1 in IEC6 intestinal epithelial cells. *Cell Prolif* 42(5):701-709, 2009.
17. Ohmori H, Fujii K, Sasahira T, Luo Y, Isobe M, Tatsumoto N, Kuniyasu H: Methionine-enkephalin secreted by human colorectal cancer cells suppresses T lymphocytes. *Cancer Sci* 100(3):497-502, 2009.
18. Kusume A, Sasahira T, Luo Y, Isobe M, Nakagawa N, Tatsumoto N, Fujii K, Ohmori H, Kuniyasu H: Suppression of dendritic cells by HMGB1 is associated with lymph node metastasis of human colon cancer. *Pathobiology* 76(4):155-162, 2009.
19. Luo Y, Fujii K, Ohmori H, Sasahira T, Moriwaka Y, Isobe M, Kuniyasu H: Antisense phosphorothioate oligodeoxynucleic acid for CD10 suppresses liver metastasis of colorectal cancer. *Pathobiology* 76(5): 267-273, 2009.
20. Moriwaka Y, Luo Y, Ohmori H, Fujii K, Tatsumoto N, Sasahira T, Kuniyasu H: HMGB1 attenuates anti-metastatic defense of the lymph nodes in colorectal cancer. *Pathobiology* 77(1):17-23, 2010.
21. Kuniyasu H: Luo Y, Fujii K, Sasahira T, Moriwaka Y, Tatsumoto N, Sasaki T, Yamashita Y, Ohmori H. CD10 enhances metastasis of colorectal cancer by abrogating the antitumoral effect of methionine-enkephalin in the liver. *Gut* 59(3):348-56, 2010. On line publication, Oct 14, 2009
22. Luo Y, Ohmori H, Fujii K, Moriwaka Y, Sasahira T, Kurihara M, Tatsumoto N, Sasaki T, Yamashita Y, Kuniyasu H: HMGB1 attenuates anti-metastatic defense of the liver in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 46(4):791-799, 2010
23. Matsuyoshi H, Kuniyasu H, Okumura M, Misawa H, Katsui R, Zhang GX, Obata K, Takaki M: A 5-HT4-receptor activation-induced neural plasticity enhances *in vivo* reconstructs of enteric nerve circuit insult. *Neurogastroenterol Motil* 22(7):806-814, 2010
24. Ohmori H, Luo Y, Fujii K, Sasahira T, Shimomoto T, Denda A, Kuniyasu H: Dietary linoleic acid and glucose enhances azoxymethane-induced colon cancer and the metastasis through the expression of high mobility group box 1. *Pathobiology* 77(4):210-7, 2010.
25. Sasahira T, Kirita T, Kurihara M, Yamamoto K, Bhawal UK, Bosserhoff AK, Kuniyasu H: MIA dependent angiogenesis and lymphangiogenesis are closely associated with progression, nodal metastasis and poor prognosis in tongue squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer* 46:2285-2294, 2010.
26. Sasahira T, Kurihara M, Yamamoto K, Bhawal UK, Kirita T, Kuniyasu H: Downregulation of runt-related transcription factor 3 (RUNX3) associated with poor prognosis of adenoid cystic and mucoepidermoid carcinomas of the salivary gland. *Cancer Sci* 102(2):492-497, 2011
27. Luo Y, Takaki M, Misawa H, Matsuyoshi H, Sasahira T, Chihara Y, Fujii K, Ohmori H, Kuniyasu H: Determinants of the epithelial-muscle axis on embryonic stem cell-derived gut-like structures. *Pathobiology* 77(5):253-259, 2010
28. Maruyama H, Tatsumi M, Kitayama H, Enomoto Y, Kuniyasu H, Uematsu K, Fukuda I, Kameya T, Konishi Y. A case of gastric cancer with non-islet cell tumor hypoglycemia detected by insulin-like growth factor II. *Pathol Int* 60(8):595-597, 2010.
29. Takaki M, Misawa H, Matsuyoshi H, Kawahara I, Goto K, Zhang GX, Obata K, Kuniyasu H: *In vitro* enhanced differentiation of neural networks in ES gut-like organ from mouse ES cells by a 5-HT4-receptor activation. *Biochem Biophys Res Commun* 406(4):529-533, 2011.
30. Bhawal UK, Sato F, Arakawa Y, Fujimoto K, Kawamoto T, Tanimoto K, Ito Y, Sasahira T, Sakurai T, Kobayashi M, Kashima I, Kajima H, Kuniyasu H, Abiko Y, Kato Y, Sato S: Basic helix-loop-helix

transcription factor DEC1 negatively regulates CyclinD1. J Pathol, in press

31. Ito Y, Bhawal UK, Sasahira T, Toyama T, Sato T, Matsuda D, Kobayashi M, Sugiyama M, Hamada N, Arakawa H, Kuniyasu H: Involvement of HMGB1 and RAGE in IL-1 β -induced gingival inflammation. Arch Oral Biol, in press

32: Luo Y, Ohmori H, Fujii K, Chihara Y, Maruyama S, Kuniyasu H: High matrix metalloproteinase-to-E-cadherin ratio measured by bicolor fluorescent in situ hybridization is associated with lymphangiogenesis and lymph node metastasis in prostate cancer. Urol Oncol-Semin Ori, in press

33. Luo Y, Ohmori H, Shimomoto T, Fujii K, Kuniyasu H: Anti-angiotensin and hypoglycemic treatments suppress liver metastasis of colon cancer cells. Pathobiology, in press.

[学会発表] (計 18 件)

シンポジウム

1. 國安弘基、羅奕、佐藤真吾、梶原義典、笹平智則、傳田阿由美、大森 齊: 脂肪酸の大腸癌転移に及ぼす影響 第 24 回発癌病理研究会、和倉、2009.8.25-27

2. 羅 奕、藤井 澄、梶原義典、佐藤真吾、國安弘基: 脂肪酸の大腸癌転移に及ぼす影響. 第 20 回日本消化器癌発生学会、ミニシンポジウム(5)-3 消化器癌の分子基盤: 浸潤・転移-3、広島、2009.11.26-27

国際学会

3. Moriwaka Y, Kuwai T, Sasahira T, Ohmori H, Kitadai Y, Kuniyasu H: CD10 reduces inhibitory effect of Met-enkephalin in colon cancer. 99th Annual Meeting of American Association for Cancer Research, San Diego, 2008.4.12-16

4. Sasahira T, Kuniyasu H, Luo Y, Bhawal UK, Yamamoto K, Kirita T: Receptor for advanced glycation end products (RAGE) is associated with prognosis and angiogenesis in human oral squamous cell carcinoma (OSCC). 12th International Congress on Oral Cancer, Shanghai, 2008.5.22-25

5. Ohya M, Iwatsubo S, Moriwaka Y, Luo Y, Denda A, Ohmori H, Kuniyasu H: Activation of angiotensin system enhances liver metastasis of human colorectal cancer. 18th International Symposium of Hiroshima Cancer Seminar, Hiroshima, 2008.11.9

6. Kaya D, Fukuoka H, Luo Y, Shimomoto T, Sasahira T, Ikeda M, Fujii K, Ohmori H, Kuniyasu H: CD10 abrogates immune disturbance by beta-casomorphin in intestinal mucosa. 18th International Symposium of Hiroshima Cancer Seminar, Hiroshima, 2008.11.9

7. Toyama Y, Nishii R, Sasahira T, Luo Y, Fujii K, Ohmori H, Kuniyasu H: A trans fatty acid, eridic acid enhances metastasis of colorectal cancer. 18th International Symposium of Hiroshima Cancer Seminar, Hiroshima, 2008.11.9

8. Luo Y, Shimomoto T, Tatsumoto N, Fujii K, Kuniyasu H: CD10 enkephalinase enhances liver metastasis by suppression of Kupffer cell-derived Methionine-enkephalin in human colorectal cancer. 18th International Symposium of Hiroshima Cancer Seminar, Hiroshima, 2008.11.9

9. Luo Y, Sasahira T, Isobe M, Nakagawa N, Tatsumoto N, Ohmori H, Kuniyasu H: Suppression of dendritic cells by HMGB1 is associated with lymph node metastasis of human colon cancer. 18th International Symposium of Hiroshima Cancer Seminar, Hiroshima, 2008.11.9

10. Kuwai T, Kitadai Y, Luo Y, Sasahira T, Masaki K, Kohno H, Isobe M, Ohmori H, Kuniyasu H: Activation of angiotensin system enhances liver metastasis of human colorectal cancer. 100th Annual Meeting of American Association for Cancer Research, Denver, 2009.4.18-22.

11. Luo Y, Moriwaka Y, Fujii K, Ohmori H, Kuniyasu H: Methionine-enkephalin inhibits liver metastasis of colorectal cancers. 19th International Symposium of Hiroshima Cancer Seminar, Hiroshima, 2009.10.1

12. Luo Y, Isobe M, Fujii K, Ohmori H, Kuniyasu H: Angiotensin II expression is associated with liver metastasis of colorectal cancer. 19th International Symposium of Hiroshima Cancer Seminar, Hiroshima, 2009.10.1

13. Kitadai Y, Luo Y, Ohmori H, Fujii K, Sasahira T, Chihara Y, Kuniyasu H: Cancer cell necrosis induces tumor growth and metastasis by releasing HMGB1. 101th Annual Meeting of American Association for Cancer Research, Washington DC, 2009.4.17-21.

14. Kitadai Y, Luo Y, Ohmori H, Fujii K, Sasahira T, Chihara Y, Kuniyasu H: Cancer cell necrosis induces tumor growth and metastasis by releasing HMGB1. 101th Annual Meeting of American Association for Cancer Research, Washington DC, 2010.4.17-21.

15. Sasahira T, Kuniyasu H: MIA induces angiogenesis and lymphangiogenesis. Japan-Korea Urology Research Meeting 2010, Kashihara, 2010.5.22

16. Chihara Y, Kuniyasu H: Diagnostic

indicator of urological cancer based on quantitative DNA methylation analysis. Japan-Korea Urology Research Meeting 2010, Kashihara, 2010.5.22

17. Luo Y, Chihara Y, Fujii K, Moriwaka Y, Ohmori H, Kuniyasu H: Expression of MAS1 in breast cancer. 20th International Symposium of Hiroshima Cancer Seminar, Hiroshima, 2010.10.31

18. Luo Y, Yoneda J, Ohmori H, Shimbo K, Eto S, Fujii K, Sasahira T, Chihara Y, Kuniyasu H: HMGB1 affects plasma amino acid profiles in colon carcinogenesis. 102nd Annual Meeting of American Association for Cancer Research, Florida, 2011.4.2-6.

[図書] (計 13 件)
編著

1. Kuniyasu H, Kitadai Y: Recent advances in metastasis of gastrointestinal cancers. B5, 214 pages, Transworld Research Network, Kerala, India. 2010.

著書

2. Kuniyasu H: New angiogenic factors in oral cancer. *In*: Current Research in Cancer 2008, (ed) Sunitha M. pp1-11, Research Media, Kerala, India, 2008.

3. Kuniyasu H: Linoleic acid. *In*: Encyclopedia of cancer, 2nd edition, (ed) Schwab M. pp3235, Springer-Verlag, Berlin, 2009.

4. Kuniyasu H: CD10 - a significant determinant of liver metastasis in colon cancer. *In*: Current research in cancer 3, 2009, eds: Sunitha M. pp65-73, B5, Research Media, Kerala, India, 2009.

5. Kuniyasu H: Application of *in situ* hybridization technique to pathology researches. *In*: Current Research in Pathology, eds: Sunitha M. pp1-12, B5, Research Media, Kerala, India, 2009.

6. Kuniyasu H: Hyperplastic change of the mucosa adjacent to colorectal carcinomas: a newly recognized cancer-host relationship. *In*: Recent advances in metastasis of gastrointestinal cancers, eds: Kuniyasu H, Kitadai Y. pp65-85, A5, Transworld Research Network, India. 2010.

7. Sasahira T, Kuniyasu H: Angiogenesis and lymphangiogenesis in oral cancer. *In*: Recent advances in metastasis of gastrointestinal cancers, eds: Kuniyasu H, Kitadai Y. pp22-40, A5, Transworld Research Network, India. 2010.

8. Luo Y, Kuniyasu H: Diverse roles of linoleic acid on development and progression of colorectal cancer. *In*: Recent advances in metastasis of gastrointestinal

cancers, eds: Kuniyasu H, Kitadai Y. pp87-102, A5, Transworld Research Network, India. 2010.

9. Ohmori H, Tatsumoto N, Kuniyasu H: Histological characteristics of the colorectal cancer metastasized to the liver. *In*: Recent advances in metastasis of gastrointestinal cancers, eds: Kuniyasu H, Kitadai Y. pp161-173, A5, Transworld Research Network, India. 2010.

10. Fujii K, Kuniyasu H: Peritoneal dissemination of gastric cancer. *In*: Recent advances in metastasis of gastrointestinal cancers, eds: Kuniyasu H, Kitadai Y. pp115-130, A5, Transworld Research Network, Kerala, India. 2010.

11. Kuniyasu H: RAGE, AGE, and HMGB1 - dramatypes of Western diet in colon cancer development. *In*: Current research in cancer 4, 2010, eds: Sunitha M. In press, Research Media, Kerala, India, 2010.

12. Kuniyasu H: Application of *in situ* hybridization technique to pathology researches. *In*: Research advances in histopathology 1, eds: Sunitha M. pp1-9, B5, Research Media, Kerala, India, 2010.

13. Kuniyasu H: HMGB1 induces drug resistance in cancer cells. *In*: Current research in cancer 5, 2011, eds: Sunitha M. pp, B5, Research Media, Kerala, India, 2011.

[その他]

ホームページ等

<http://www.naramed-u.ac.jp/~molepath/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

大森 斉 (OOMORI HITOSHI)

奈良県立医科大学・医学部・博士研究員
研究者番号：8021387

(2)研究分担者

國安 弘基 (KUNIYASU HIROKI)

奈良県立医科大学・医学部・教授
研究者番号：00253055

(3)連携研究者

笹平 智則 (SASAHIRA TOMONORI)

奈良県立医科大学・医学部・助教
研究者番号：90405374

パワー ル ウジャール (Bhawal, Ujjal)

奈良県立医科大学・医学部・博士研究員
研究者番号：50433339