

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月30日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究（A）

研究期間：2008～2010

課題番号：20689026

研究課題名（和文） 膵癌幹細胞及び癌幹細胞ニッチ相互作用を標的とした新規膵癌治療

研究課題名（英文） The development of therapy of pancreatic cancer stem cells and the surrounding stromal cells.

## 研究代表者

大内田 研宙 (OHUCHIDA KENOKI)

九州大学・医学研究院・客員助教

研究者番号：20452708

## 研究成果の概要（和文）：

本研究では、膵癌における癌幹細胞及びその周囲に存在して癌幹細胞を支持している細胞群であるニッチを同定し、その生物学的特徴を明らかにした。さらに、同定した癌幹細胞や癌幹細胞とニッチの相互作用を標的として、膵癌根治を目指した治療法を開発すすめた。その過程において CD10 陽性間質細胞が重要な役割を果たしていることを見いだし、その分子生物学的性質を明らかにするために、膵癌間質細胞である膵星細胞株を樹立し、ソーティングにより CD10 陽性膵星細胞を分取し、膵癌細胞株 2 種と分取した陽性膵星細胞あるいは陰性膵星細胞を間接共培養した。その結果、CD10 陽性膵星細胞株が陰性膵星細胞株より膵癌細胞株の浸潤能をより増強させ、癌間質相互作用に深くかかわっていることが明らかになった。

## 研究成果の概要（英文）：

In the present study, we investigated the pancreatic cancer stem cells and the surrounding stromal cells and found that a specific cell population of stromal cells, CD10 positive pancreatic stellate cells, have an important role in the cancer-stromal interaction during pancreatic cancer progression. We also investigated the mechanisms of the promoting effects of CD10 positive cells on the enhancement of invasion of pancreatic cancer cells, and found that MMP3 is implicated in this mechanism. These data suggest that there is heterogeneity among pancreatic stellate cells and a specific subpopulation of these cells has more important role in cancer progression.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	8,400,000	2,520,000	10,920,000
2009年度	5,700,000	1,710,000	7,410,000
2010年度	3,200,000	960,000	4,160,000
年度			
年度			
総計	17,300,000	5,190,000	22,490,000

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：癌幹細胞、膵癌、ニッチ、癌間質相互作用、治療抵抗性

### 1. 研究開始当初の背景

膵癌は癌死の5位を占めながら現在でも100人中3人しか根治しない疾患であり、その治療法および診断法の開発は、社会的要請度・貢献度・緊急性が高い。腫瘍性病変がヘテロな細胞集団であることは当然認識されているが、従来の癌研究は癌組織の中で大部分を占める細胞の特性がその組織全体の特性を表すものとして進められてきた。しかし、こういった細胞を標的とした治療は効果が一時的で新たな治療抵抗性が出現し予後改善効果は乏しい。最近、癌組織中のある特定の微量細胞集団だけが腫瘍形成能を持つとする癌幹細胞の概念(Nature, 2006, Passegue)が提唱されている。この微量細胞集団は薬剤耐性遺伝子を有しており、治療抵抗性で再発に深く関与する。現在まで白血病(Nature Med, 2006, Jin)を中心に癌幹細胞の研究は進み、固形癌では乳癌(PNAS, 2003, Al-Haji)、脳腫瘍(Nature, 2004, Singh)などで報告されているが、他の消化器癌、特に膵癌では、癌幹細胞の同定・純化の研究は立ち遅れている。

### 2. 研究の目的

本研究では、膵癌における癌幹細胞及びその周囲に存在して癌幹細胞を支持している細胞群であるニッチを同定し、その生物学的特徴を明らかにする。さらに、同定した癌幹細胞や癌幹細胞とニッチの相互作用を標的として、膵癌根治を目指した治療法の開発をすすめる。しかしながら、癌幹細胞は全癌細胞中のわずか1-2%以下であり、特に固形腫瘍においてはわずかな細胞集団の同定・分離・解析は従来の手法では困難である。

そこで、本研究においては下記の5つを研究期間内に明らかにすることを目指した。

- ・ 癌幹細胞を純化する手法を確立し、膵癌の癌幹細胞特異的表面抗原を同定する。
- ・ セルソートにより癌幹細胞を選択的に純化し、癌幹細胞としての能力を証明する。
- ・ 発現・機能解析により癌幹細胞の治療抵抗性や転移・浸潤・EMTへの関与を検討する。
- ・ 癌幹細胞を支持する周囲間質細胞(ニッチ)を同定し、癌幹細胞との相互作用を検討する。
- ・ 癌幹細胞及び癌幹細胞ニッチ相互作用を特異的に標的とした治療法を開発する。

### 3. 研究の方法

本研究の特色の一つは、これまでの血液疾患を中心とした癌幹細胞研究とは異なり、固形癌、とくに膵癌を対象としている点である。膵癌は固形癌の中でも特にdesmoplasiaとして知られているように、多種多様な正常間質細胞と癌細胞から構成されている。このような膵癌組織から目標とする癌幹細胞を純化するために、本研究では、多色の蛍光を駆使し、癌細胞と間質細胞を選別、さらに癌細胞中から癌幹細胞を同定することを目指している。また、血液疾患と決定的に異なる点として、固形癌特有の現象である上皮間葉移行(EMT: Epithelial mesenchymal transition)に基づく浸潤・転移・癌間質相互作用に関する癌幹細胞の特徴を明らかにすることも大きな特色の一つである。国外の施設より2007年2月にCD44の癌幹細胞純化の報告がなされたばかりである(Cancer Res, Li)が、膵癌がdesmoplasiaとして豊富な間質を含んでいることに重点を置いて、固形癌に特有な周囲微小環境も含めて解析を行う本研究とは明らかに着眼点が異なっており、本研究によって膵癌癌幹細胞の本質が明らかにされるものと予想された。最初のステップとして膵癌におけ

る癌幹細胞同定および純化が必要であり、さらに効率的に同定・純化するためには、癌幹細胞により特異的な表面抗体が必要であった(Nature, 2006, Passegue)。また、純化した細胞集団の癌幹細胞として重要な特質である腫瘍形成性を評価した。さらに治療抵抗性やEMTに基づく浸潤能・転移能、癌間質相互作用などを解析し、これら固形癌に特有なプロセスへの関与を検討した(Nature, 2006, Shideng)。また、本研究で特に独創的な点である癌幹細胞を支持するニッチ細胞の同定・癌幹細胞ニッチ相互作用の検討を進めた(Nature, 2005, Kaplan)。最終的に、癌幹細胞や癌幹細胞ニッチ相互作用を標的とした新規膀胱癌治療の開発をすすめた。

#### 4. 研究成果

膀胱癌幹細胞を含むと期待される CD133 陽性細胞、CD24 陽性細胞を分取し、その特性を調べた。CD133 陽性膀胱癌細胞株は CD133 陰性膀胱癌細胞株と比べ浮遊条件での細胞増殖能が高いものの、*in vivo* で腫瘍形成性に違いを認めず、CD133 分画内に stem cell の存在を肯定する結果は認めなかった。また、CD24 陽性細胞は分取後 2 日目より CD24 陰性細胞の発生を認め、また CD24 陰性細胞からも CD24 陽性細胞が発生した。両者の phenotype は容易に移行するため、CD24 は癌幹細胞のマーカールとは考えにくく細胞の生物学的活動により発現が調節されている分子と思われた。

CD133 陽性膀胱癌細胞株は線維芽細胞との共培養で CD133 陰性膀胱癌細胞株に比し浸潤能が有意に高まることを発見した。さらにそのメカニズムとして CXCR4-SDF1 系の関与を同定した。これは、従来癌幹細胞と考えられていた細胞集団が、周囲微小環境から影響を受けることで悪性の特徴を促進することを意味する。

さらに、膀胱癌の浸潤を有意に増加させる特定

の間質細胞を同定した。膀胱癌組織より樹立した膀胱星細胞は 1%~17%の複数のある特定の表面マーカーを発現する膀胱星細胞を含み、マーカー陽性膀胱星細胞はマーカー陰性膀胱星細胞に比し有意に膀胱癌細胞株の浸潤を増加させた。これは、癌幹細胞を支持する周囲間質細胞(ニッチ)を同定するという当初の本研究の目的とは外れるが、膀胱癌細胞の progression を促進させる特定の間質細胞を同定できたことで、特異的周囲間質細胞をターゲットとした新規治療への道を開いた。これは既存の治療とまったく異なる膀胱癌治療の標的を見出したという点において、意義は大きい。また、定量的 RT-PCR にて膀胱癌組織の複数のある特定の表面マーカー発現が高い膀胱癌患者は著しく予後不良であることが判明した。これはこの複数のマーカー陽性膀胱星細胞が膀胱癌の悪性化へ関与していることを意味する。

特定の表面マーカー陽性間質細胞の分子生物学的性質を明らかにするために、膀胱癌間質細胞である膀胱星細胞株を樹立し、ソーティングにより陽性膀胱星細胞を分取し、膀胱癌細胞株 2 種と分取した陽性膀胱星細胞あるいは陰性膀胱星細胞を間接共培養した。その結果、陽性膀胱星細胞株が陰性膀胱星細胞株より膀胱癌細胞株の浸潤能をより増強させた。この陽性膀胱星細胞が膀胱癌細胞株の浸潤能を増強させる機序を分子生物学的に検討するため、浸潤に関連する蛋白質である MMP の発現変動レベルを検討した。陽性膀胱星細胞株と共培養した 2 種の膀胱癌細胞株は、陰性膀胱星細胞株と共培養した場合に比較し、ある特定の MMP の発現レベルが上昇していた。さらに、膀胱癌細胞株のある特定の MMP を RNAi による抑制実験により陽性膀胱星細胞による膀胱癌細胞株の浸潤能が抑制された。これにより陽性膀胱星細胞は膀胱癌のある種の MMP の産生を増加させることで膀胱

癌の浸潤能を増強させ、膵癌の悪性度を増していることが明らかとなった。また、In vivoにおいても、膵癌細胞株と陽性膵星細胞株および陰性膵星細胞株とを異所共移植を行ったところ、陽性膵星細胞株との共移植を行ったマウス群の方が形成された腫瘍体積が有意に大きかった。このことより、陽性膵星細胞は、In vitro および In vivo のどちらにおいても、膵癌の悪性度を増強させることが示された。

CD10 陽性細胞の分子生物学的性質をさらに詳細に検討した。CD10 陽性細胞は、PSC 細胞一部オーバーラップしており、ある培養条件によって CD10 陽性率を劇的に増加させることに成功した。また、この条件によって増加した CD10 陽性細胞は、in vitro でも in vivo でも primary culture から採取した CD10 陽性細胞と同様の性質を示すことを確認した。さらにこれらの PSC 細胞を標的とするための新しいドラッグデリバリーシステムの開発に着手した。今後細胞標的治療の開発を進めていく予定である。

#### 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 25 件)

1. Hayato Fujita, Kenoki Ohuchida\*, Kazuhiro Mizumoto, Soichi Itaba, Tetsuhide Ito, Kohei Nakata, Jun Yu, Tadashi Kayashima, Akifumi Hayashi, Ryota Souzaki, Tatsuro Tajiri, Manabu Onimaru, Tatsuya Manabe, Takao Ohtsuka, Masao Tanaka High *EGFR* mRNA Expression Level is a Prognostic Factor for Reduced Survival in Pancreatic Cancer after Gemcitabine-based Adjuvant Chemotherapy International Journal of Oncology, 38; 629-41, 2011
2. Hayato Fujita, Kenoki Ohuchida\*, Kazuhiro Mizumoto, Kohei Nakata, Jun Yu, Tadashi Kayashima, Manabe Tatsuya, Ohtsuka Takao, Masao Tanaka  $\alpha$ -SMA expressing stroma promotes an aggressive tumor-biology in pancreatic ductal adenocarcinoma. Pancreas, 39, 8: 1254-62, 2010
3. Naoki Ikenaga, Kenoki Ohuchida\*, Kazuhiro Mizumoto, Jun Yu, Tadashi Kayashima,

Hayato Fujita, Kohei Nakata and Masao Tanaka MicroRNA-203 expression is a new prognostic marker of pancreatic cancer. Annals of Surgical Oncology, 17:3120-8, 2010

4. Sadakari Y, Ohtsuka T, Ohuchida K, Tsutsumi K, Takahata S, Nakamura M, Mizumoto K, Tanaka M. MicroRNA Expression Analyses in Preoperative Pancreatic Juice Samples of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. JOP. 11:587-92, 2010
5. Jun Yu, Kenoki Ohuchida\*, Kazuhiro Mizumoto, Hayato Fujita, Kouhei Nakata and Masao Tanaka MicroRNA *miR-17-5p* is overexpressed in pancreatic cancer, and its upregulation enhances cancer cell proliferation and invasion *in vitro*, Cancer Biology & Therapy, 10:748-57, 2010
6. Hayato Fujita, Kenoki Ohuchida\*, Kazuhiro Mizumoto, Soichi Itaba, Tetsuhide Ito, Kohei Nakata, Jun Yu, Tadashi Kayashima, Ryota Souzaki, Tatsuro Tajiri, Tatsuya Manabe, Takao Ohtsuka, Masao Tanaka Gene Expression levels as Predictive Markers of Outcome in Pancreatic Cancer after Gemcitabine-based adjuvant Chemotherapy, Neoplasia, 12: 801-17, 2010
7. Lin Cui, Kenoki Ohuchida\*, Kazuhiro Mizumoto, Taiki Moriyama, Manabu Onimaru, Kohei Nakata, Toshinaga Nabae, Takashi Ueki, Norihiro Sato, Yohei Tominaga, Masao Tanaka Prospectively isolated cancer-associated CD10<sup>+</sup> fibroblasts have more strong interaction with CD133<sup>+</sup> colon cancer cells than CD133<sup>-</sup> colon cancer cells PLoS One 12;5:e12121, 2010
8. Naoki Ikenaga, Kenoki Ohuchida\*, Kazuhiro Mizumoto, Lin Cui, Tadashi Kayashima, Katsuya Morimatsu, Taiki Moriyama, Kohei Nakata, Hayato Fujita, and Masao Tanaka CD10<sup>+</sup> pancreatic stellate cells enhance the progression of pancreatic cancer Gastroenterology, 139; 1041-51, 2010
9. Jun Yu, Kenoki Ohuchida\*, Kazuhiro Mizumoto\*, Norihiro Sato, Tadashi Kayashima, Hayato Fujita, Kouhei Nakata, and Masao Tanaka MicroRNA *hsa-miR-200c* is an independent prognostic factor in pancreatic cancer, and its upregulation inhibits pancreatic cancer invasion, but increases cell proliferation. Molecular Cancer 28; 9:169, 2010
10. Naoki Ikenaga, Kenoki Ohuchida\*, Kazuhiro Mizumoto, Jun Yu, Tadashi Kayashima, Akifumi Hayashi, Kohei Nakata, and Masao Tanaka Characterization of CD24 expression in intraductal papillary mucinous neoplasms and pancreatic cancer. Human Pathology, 41:1466-74, 2010

11. Kohei Nakata, Eishi Nagai, Kenoki Ohuchida, Shinichi Aishima, Akifumi Hayashi, Yoshihiro Miyasaka, Jun Yu, Kazuhiro Mizumoto, Masao Tanaka, and Masazumi Tsuneyoshi S100P is a novel marker to identify invasive lesion in intraductal papillary mucinous neoplasms, *Human Pathology*, 41; 824-31, 2010
12. Ieiri S, Nakatsuji T, Higashi M, Akiyoshi J, Uemura M, Konishi K, Onimaru M, Ohuchida Kenoki, Hong J, Tomikawa M, Tanoue K, Hashizume M, Taguchi T Effectiveness of basic endoscopic surgical skill training for pediatric surgeons. *Pediatr Surg Int.* 26:947-54, 2010.
13. Yoshihiko Sadakari, Kenoki Ohuchida, Kohei Nakata, Tadashi Kayashima, Shinichi Aishima, Shunichi Takahata, Masafumi Nakamura, Kazuhiro Mizumoto, and Masao Tanaka, Invasive carcinoma derived from the nonintestinal type intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas has a poorer prognosis than that derived from the intestinal type *Surgery*, 147; 812-7, 2010
14. Taiki Moriyama, Kenoki Ohuchida\*, Kazuhiro Mizumoto, Lin Cui, Naoki Ikenaga, Norihiro Sato, and Masao Tanaka Enhanced cell migration and invasion of CD133+ pancreatic cancer cells cocultured with pancreatic stromal cells *Cancer*, 116; 3357-68, 2010
15. Manabu Onimaru, Kenoki Ohuchida\*, Takuya Egami, Kazuhiro Mizumoto, Eishi Nagai, Lin Cui, Hiroki Toma, Kunio Matsumoto, Makoto Hashizume, and Masao Tanaka Gemcitabine synergistically enhances the effects of adenovirus gene therapy via activation of the CMV promoter in pancreatic cancer cells *Cancer Gene Therapy*, 17; 541-9, 2010
16. Manabu Onimaru, Kenoki Ohuchida\*, Eishi Nagai, Kazuhiro Mizumoto, Takuya Egami, Lin Cui, Norihiro Sato, Junji Uchino, Koichi Takayama, Makoto Hashizume, Masao Tanaka Gemcitabine synergistically enhances cytotoxicity of hTERT promoter-dependent conditionally replicative adenovirus in pancreatic cancer cells *Cancer Letter*, 294; 178-86, 2010
17. Onimaru Manabu, Ohuchida Kenoki\*, Mizumoto Kazuhiro, Nagai Eishi, Cui Lin, Toma Hiroki, Takayama Koichi, Matsumoto Kunio, Hashizume Makoto, Tanaka Masao hTERT-promoter dependent oncolytic adenovirus enhances the transduction and therapeutic efficacy of replication-defective adenovirus vectors in pancreatic cancer cells *Cancer Science* 101:735-42, 2010
18. Kei Miyoshi, Norihiro Sato, Kenoki Ohuchida, Kazuhiro Mizumoto and Masao Tanaka SPARC mRNA Expression as a prognostic Marker for pancreatic adenocarcinoma patients, *Anticancer Research*, 30:867-71, 2010
19. Hayato Fujita, Kenoki Ohuchida\*, Kazuhiro Mizumoto, Takuya Egami, Kei Miyoshi, Taiki Moriyama, Cui Lin, Jun Yu, Tatsuya Manabe, Masao Tanaka Tumor-stromal interactions with direct cell contacts enhance proliferation of human pancreatic carcinoma cells; Evaluation with direct and indirect co-culture system *Cancer Science* 100:2309-17, 2009
20. Tanoue K, Uemura M, Kenmotsu H, Ieiri S, Konishi K, Ohuchida Kenoki, Onimaru M, Nagao Y, Kumashiro R, Tomikawa M, Hashizume M. Skills assessment using a virtual reality simulator, LapSim, after training to develop fundamental skills for endoscopic surgery. *Minim Invasive Ther Allied Technol*, 9:24-9, 2010.
21. Yoshihiro Miyasaka, Eishi Nagai, Kenoki Ohuchida, Kohei Nakata, Akifumi Hayashi, Kazuhiro Mizumoto, Masazumi Tsuneyoshi, Masao Tanaka CD44v6 Expression in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas *Pancreas* 39:31-5, 2010
22. Noshiro H, Kenoki Ohuchida, Kawamoto M, Ishikawa M, Uchiyama A, Shimizu S, Tanaka M Intraabdominal Roux-en-Y reconstruction with a novel stapling technique after laparoscopic distal gastrectomy. *Gastric Cancer*. 2009; 12:164-9. 2009
23. Taiki Moriyama, Kenoki Ohuchida\*, Kazuhiro Mizumoto, Jun Yu, Toshinaga Nabae, Shunichi Takahata, Norihiro Sato, Hiroki Toma, Eishi Nagai, and Masao Tanaka MicroRNA-21 (miR-21) modulates biologic functions of pancreatic cancer cells including their proliferation, invasion and chemoresistance, *Molecular Cancer Therapeutics* 8: 1067-74, 2009
24. Naoki Ikenaga, Kenoki Ohuchida\*, Kazuhiro Mizumoto, Jun Yu, Takuya Egami, Toshinaga Nabae, Junji Ueda, Norihiro Sato, Eishi Nagai, and Masao Tanaka *S100A4* mRNA is a diagnostic and prognostic marker in pancreatic carcinoma *Journal of Gastrointestinal Surgery* 13:1852-8, 2009
25. Takuya Egami, Kenoki Ohuchida\*, Takaharu Yasui, Kazuhiro Mizumoto, Manabu Onimaru, Hiroki Toma, Norihiro Sato, Kunio Matsumoto, and Masao Tanaka Upregulation of integrin  $\beta 3$  in Radio-Resistant Pancreatic Cancer impair Adenovirus Gene Therapy, *Cancer Science* 100:1902-7, 2009

[学会発表] (計 11 件)

1. The International Pancreatic Research forum 2009 Session: Symposium 1

- Kenoki Ohuchida Title: Clinical value of mRNA expression analysis in pancreatic juice Date & Time: March 28 (Saturday) 10:00-11:00, Venue: Hotel Pacific Tokyo
2. The 4<sup>th</sup> International Conference for Treatment of Pancreatic Cancer Jun 25 (Sat.), 2011 at National Cheng Kung University, Taiwan Title: The functional heterogeneity of pancreatic cancer cells and surrounding stromal cells in tumor-stromal interaction
  3. Kenoki Ohuchida, Kazuhiro Mizumoto, Taiki Moriyama, Shunichi Takahata, Hiroki Toma, Norihiro Sato, Eishi Nagai, and Masao Tanaka *MicroRNA-10a* is Overexpressed in Human Pancreatic Cancer and Involved in its Invasiveness possibly via Suppression of the *HOXA1* gene Abstract No. 08062 the 39th Annual Meeting of the American Pancreatic Association, November 6-8, 2008 Chicago
  4. Taiki Moriyama, Kenoki Ohuchida, Kazuhiro Mizumoto, Cui Lin, Norihiro Sato, and Masao Tanaka CD133 positive cells in pancreatic cancer possess increased cell proliferation, migration and invasion the 39th Annual Meeting of the American Pancreatic Association, November 6-8, 2008 Chicago
  5. M. Onimaru,<sup>1,2</sup> K. Ohuchida,<sup>1,2</sup> E. Nagai,<sup>1</sup> K. Mizumoto,<sup>1,3</sup> T. Egami,<sup>1</sup> N. Sato,<sup>1,4</sup> H. Toma,<sup>1</sup> and M. Tanaka The enhanced effect of gemcitabine on the adenovirus-mediated gene therapy the 39th Annual Meeting of the American Pancreatic Association, November 6-8, 2008 Chicago
  6. K Miyoshi, Sato N, Ohuchida K, Mizumoto K, Tanaka M Epigenetic Changes in Pancreatic Cancer Associated Fibroblasts the 39th Annual Meeting of the American Pancreatic Association, November 6-8, 2008 Chicago
  7. Manabu Onimaru,<sup>1</sup> Eishi Nagai,<sup>1</sup> Kenoki Ohuchida,<sup>1,2</sup> Takuya Egami,<sup>1</sup> Hayato Fujita,<sup>1</sup> Taiki Moriyama,<sup>1</sup> Kei Miyoshi,<sup>1</sup> Jun Yu,<sup>1</sup> Lin Cui,<sup>1</sup> Shoko Nishio,<sup>1</sup> Hiroki Toma,<sup>1</sup> Norihiro Sato,<sup>1,3</sup> Kazuhiro Mizumoto,<sup>1,4</sup> Junji Uchino,<sup>5</sup> Koichi Takayama,<sup>5</sup> and Masao Tanaka Gemcitabine synergistically enhances cytotoxicity of hTERT promoter-dependent conditionally replicative adenovirus in pancreatic cancer cells, International Association of Pancreatology, 2008
  8. Hayato Fujita<sup>1</sup>, Kenoki Ohuchida<sup>1,2</sup>, Kazuhiro Mizumoto<sup>1,3</sup>, Takuya Egami<sup>1</sup>, Yoshihiro Miyasaka<sup>4</sup>, Hiroshi Yamaguchi<sup>5</sup>, Masayuki Ohta<sup>6</sup>, Jun Yu<sup>1</sup>, Lin Cui<sup>1</sup>, Shunichi Takahata<sup>1</sup>, Masazumi Tsuneyoshi<sup>4</sup>,<sup>6</sup>, Masao Tanaka Quantitative analysis of *hTERT* mRNA levels in cells microdissected from cytological specimens, International Association of Pancreatology, 2008
  9. Kohei Nakata<sup>1,2</sup>, Eishi Nagai<sup>2</sup>, Kenoki Ohuchida<sup>2</sup>, Yoshihiro Miyasaka<sup>1,2</sup>, Akifumi Hayashi<sup>1,2</sup>, Kazuhiro Mizumoto<sup>2</sup>, Masao Tanaka<sup>2</sup> and Yoshizumi Tsuneyoshi, RegIV expression is involved in 'Intestinal type' carcinogenesis of Intraductal papillary mucinous neoplasm of pancreas DDW 2008
  10. Jun Yu<sup>1</sup>, Taiki Moriyama<sup>1</sup>, Kenoki Ohuchida<sup>1,2</sup>, Lin Cui<sup>1</sup>, Norihiro Sato, Hiroki Toma<sup>1,3</sup>, Shunichi Takahata<sup>1</sup>, Eishi Nagai<sup>1</sup>, Kazuhiro Mizumoto<sup>1</sup>, and Masao Tanaka Micro RNA (*miR-17-5p*) is overexpressed in pancreatic cancer, and upregulation of *miR-17-5p* enhanced cancer cell proliferation and invasion in vitro DDW 2008
  11. Yoshihiro Miyasaka<sup>1,2</sup>; Eishi Nagai<sup>2</sup>; Kenoki Ohuchida<sup>2</sup>; Kohei Nakata<sup>1,2</sup>; Akifumi Hayashi<sup>1,2</sup>; K Mizumoto<sup>2</sup>; Masao Tanaka<sup>2</sup>; Masazumi Tsuneyoshi Senescence in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas, DDW 2008
- 〔図書〕 (計 4 件)
- ①. 大内田研宙, 藤田逸人、水元一博、田中雅夫 膵癌の分子生物学的解析の現状 腫瘍内科, 7巻2号 131-6, 2011
  - ②. 大内田研宙、水元一博、藤田逸人、大塚隆生、田中雅夫 特集／膵嚢胞性疾患の新展開 1.嚢胞性膵腫瘍の基礎 2. 分子生物マーカー: biomarker 肝胆膵 61巻3号、2010年9月号
  - ③. 大内田研宙 大塚隆生 水元一博 田中雅夫 膵癌の分子生物学的解析に基づく個別化治療に向けた取り組み 胆と膵31巻4号 2010
  - ④. 大内田研宙 大塚隆生 水元一博 田中雅夫 2. 分子発現解析に基づく膵癌診断法とその意義 特集『膵癌に対するトランスレーショナルリサーチの展望』膵臓 第25巻1号 2010
6. 研究組織
- (1) 研究代表者  
大内田 研宙 (OHUCHIDA KENOKI)  
九州大学・医学研究院・客員助教  
研究者番号: 20452708
  - (2) 研究分担者  
なし
  - (3) 連携研究者  
なし