

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11日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590432

研究課題名（和文） 動物モデルを用いた新たな抗腫瘍治療戦略の開発

研究課題名（英文） Development of novel therapeutic strategy against tumor progression using animal model

研究代表者

北川 昌伸（KITAGAWA MASANOBU）

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：10177834

研究成果の概要（和文）：

我々は C3H マウスにおいてレトロウイルスの一つであるフレンド白血病ウイルス（FLV）の感染が放射線誘発 p53 依存性アポトーシスを著明に増強する実験系を見出した。FLV に感染した C3H マウスに低線量の放射線を全身照射すると、マウスは照射後 2 週間で著明な貧血を起こして死亡し、骨髄造血細胞には高頻度のアポトーシスが観察される。この現象に關与する宿主特異的因子を同定するため、FLV 接種後に放射線照射したマウス骨髄より採取した蛋白の TOF-Mass 解析を行った。C3H マウスと DBA マウスの比較により、Acinus および MCM2 という 2 つの分子が C3H マウス特異的に見出された。そこで、C3H マウス由来の放射線誘発骨髄性白血病細胞株を用いた解析を行った。培養細胞株でも動物の骨髄細胞でみられたのと同様に、FLV によって DNA 損傷誘発アポトーシスが増強する現象が確認され、Acinus および MCM2 の発現増強が重要な役割を果たしていることがわかった。加えて、microarray を用いた網羅的解析を行って、C3H マウスにおけるアポトーシス誘導経路の推定を行った。また、種々の細胞株を用いた実験系を構築してウイルス蛋白と宿主蛋白の相互作用の詳細な解析を行った。アポトーシス増強作用を応用した白血病治療マウスモデルについても実験系の確立を目指して解析を開始した。

研究成果の概要（英文）：

The interaction of viral proteins with host-cellular proteins elicits the activation of cellular signal transduction pathways. Previously, we have clarified that an infection with Friend leukemia virus (FLV) markedly enhanced the IR-induced apoptosis of hematopoietic cells in C3H mice in association with P53, ATM, and DNA-PK. The phenomenon was characterized *in vivo* by severe anemia when the mice were infected with FLV and then treated with a low dose of total body irradiation (TBI). Viral infection and replication occurred almost cell type-specifically in the hematopoietic cells and thus, the apoptotic enhancement was observed only in the hematopoietic cells. However, *p53* knockout mice, *Atm* knockout mice, and DNA-PK-deficient SCID mice with a C3H background did not exhibit this phenotype. A comparison of apoptotic signals after FLV, TBI, or FLV+TBI treatment of these mice revealed that ATM appeared to be necessary for the general signal transduction of TBI-induced apoptosis, while DNA-PK had a specific role in enhancing *p53*-dependent apoptosis under FLV infection. The host specificity of this phenomenon was caused by the up-regulated expression of Acinus and minichromosome maintenance (MCM) 2 in C3H mice. We also showed that C3H mouse-derived hematopoietic cells originally expressed higher levels of MCM2 than BALB/c cells and exhibited more frequent apoptosis after DNA-damage by doxorubicin when the cells expressed the Friend leukemia virus envelope protein gp70. Transduction and immunoprecipitation assays using various deletion mutants of

MCM2 were performed in BALB/c-derived 3T3 cells and revealed the detail of the interaction of viral gp70 with MCM2. Furthermore, combined FLV and doxorubicin treatment extended the survival of SCID mice bearing MCM2-highly expressing 8047 leukemia cells.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| 2009年度 | 1,500,000 | 450,000 | 1,950,000 |
| 2010年度 | 1,400,000 | 420,000 | 1,820,000 |
| 2011年度 | 700,000 | 210,000 | 910,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,600,000 | 1,080,000 | 4,680,000 |

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：疾患モデル動物

1. 研究開始当初の背景

レトロウイルスが感染すると、宿主の細胞には様々な影響があることが知られているが、その多くは細胞をできるだけ長く生存させて、ウイルスの増殖に有利な状況を作り出す方向性で作用するものであった。しかし最近、HIVやHTLV-1などのヒトに感染するレトロウイルスによって種々の細胞にアポトーシスを惹起する変化が見出され、感染に伴う細胞シグナル経路の修飾は細胞生物学的な現象として、また疾患の病態を解明する糸口として注目を集めてきた。

我々はこれまで、動物宿主のウイルス抵抗性機序をヒトのウイルス感染性疾患の治療に応用することを目的として、レトロウイルスの一つであるフレンド白血病ウイルス(FLV)のマウス感染実験系を用いて、ウイルス感染に対する様々な宿主反応系を明らかにしてきた。また、ウイルス誘発白血病に対する遺伝子治療を目的として骨髄移植を用いた効率の良い遺伝子導入のモデル実験系を確立し、治療モデルの基盤を築いてきた。その流れの中で、ウイルス感染の放射線治療実験モデルを作製・解析していたところ、偶然にもウイルス感染に伴う著明なアポトーシス増強作用を見出した。これは全く予想されない発見だったが、宿主/ウイルス相互反応の中からヒト疾患の病態改善につながる細胞反応を抽出できる可能性があると考えられた。ノックアウトマウスを用いた検討などから、通常とは全く異なる新たな経路で p53 依存性アポトーシスシグナルが増強されていることが明らかになった。

2. 研究の目的

レトロウイルス感染に伴って起こるさまざまな宿主細胞反応の解析を進めてきたが、その中で全く新しいアポトーシス誘導シグナル経路を見出した。本研究ではウイルス感染に伴う宿主細胞シグナル伝達系の変化全般を探ると共にこのアポトーシス誘導経路を詳細に解析し、動物モデルを用いた新たな抗腫瘍治療戦略の開発を目的として腫瘍細胞へのアポトーシス誘導を目指した解析を進める。

そこで本研究では、in vitro の実験系を用いてこの現象の機序を徹底解明し、新たなアポトーシス誘導経路に関わる原因遺伝子を明らかにするとともに、その作用機構を明らかにすること及びそれを応用した治療モデルの作製を目的として実験を行う。低線量放射線照射などで起こる DNA damage に伴い、造血器系細胞ではある程度のアポトーシスが惹起されるが、FLV 感染した C3H マウスではこの作用が著明に増強され、マウスは貧血によって死に至る。同様の処置を FLV 感染した DBA/2 や BALB/c マウスに行ってもアポトーシスの増強は全く起こらず、この現象の作用機構には宿主系統差が決定的な要素となっている。このことは、ウイルス感染に伴うアポトーシス誘導経路に特異的な宿主遺伝子が関与していることを示唆している。これまでの in vivo での解析から、アポトーシス増強作用に関わるシグナル経路には p53 遺伝子の作用が必須であること (Leukemia Res 2005a)、p53 の活性化には DNA-dependent protein kinase (DNA-PK) と FLV 由来の gp70 分子の協調作用が重要であることがわかった (Leukemia Res 2005b)。更に DNA-PK、gp70 に加えて宿主特異的に作用する 2 種の蛋白

の関与も明らかとなってきた（投稿中）。これらの分子の作用があれば、系統差、種差を越えたアポトーシス誘導実験系を組むことができる。そこで最初のステップとして C3H 由来の p53 変異を伴わない白血病細胞株（赤芽球系と顆粒球系）他の系のマウス由来細胞株を用いてこの現象を解析する。また、これまで我々が行ってきたヒトの造血器系疾患細胞のシグナル異常についての解析から、本研究で扱うアポトーシス誘導経路はこれらの疾患の病態と密接な関係があることが明らかになってきたので、更にヒト疾患の治療応用へと向けた研究を展開する準備を整えている。研究の前半では細胞株に種々のアポトーシス刺激を加え、レトロウイルス感染の影響の詳細を解析する。また、研究の後半では、明らかになった遺伝子作用をもとにこれまでに確立した実験系を用いて、病的な異常細胞・組織、とくに腫瘍組織を用いた実験系で遺伝子導入等を用いてアポトーシスを強力に誘導する型の治療モデルを作製することを目的とする。

3. 研究の方法

In vivo の実験から見出された“ウイルス感染による宿主細胞のシグナル伝達経路の修飾”という現象の分子メカニズムを in vitro の実験系で更に詳細に解析し、ヒトの細胞への導入実験へと発展させることによって広い視野から遺伝子標的治療戦略を展開する。

現象の詳細な解析

- 1) In vitro 実験系の確立： C3H マウスの骨髄細胞、脾細胞、胸腺細胞浮遊液を用いた実験では、in vitro でも FLV 感染と低線量放射線照射によって、顕著にアポトーシスが誘導されることがわかったが、さらに細胞株を用いた実験系の確立を目指す。現在、数多くの放射線誘発あるいは自然発生の C3H マウス由来の白血病細胞株において、FLV 感染が放射線誘発アポトーシスを増強する現象を再現できることが明らかとなった。in vitro 実験系の遂行に当たっては現有の細胞培養装置、放射線照射装置を使用して解析実験を行う準備を整えている。
- 2) ウイルス側の要素の解析： FLV は SFFV と F-MuLV の complex であるが、今回見られた現象は F-MuLV のみの感染でも起こり、ウイルス側の遺伝子をどこまで truncate するとこの現象が起こらなくなるのかを解析する。ウイルス遺伝子産物と宿主遺伝

子産物の相互作用機序を解析する際の重要な情報となる。実験には現有の細胞培養装置、設備を用いる。

- 3) マウスの系統差の解析： In vivo で FLV 接種と放射線照射を行った際に骨髄細胞内で gp70 と会合している分子群を免疫沈降法によって分離・採取し、質量分析法によってマウス系統間での比較解析を行ったところ、宿主特異性を規定する 2 種の候補分子があることがわかってきた（投稿中）。さらに解析を進めるとともに他の方法でも追試を行う。

関連遺伝子同定へ向けての多面的解析

- 1) 質量分析法を用いた原因遺伝子の同定(1)： C3H マウス由来の白血病細胞株と他系統のマウス由来の白血病細胞株を用いて FLV 感染 + 放射線照射を行った場合の遺伝子発現の差について解析する。In vitro の実験系では、C3H マウス由来の細胞株を用いてきたが、さらに、他の系統のマウス由来の細胞株についても詳細に比較検討を加え、宿主特異性に関与している宿主遺伝子を探る上での情報とする。多数の細胞株について検討する設備・環境は整っており、すぐに実験に取りかかることができる。質量分析については大学共有の設備を用いて予備実験を行っている。
- 2) 質量分析法を用いた原因遺伝子の同定(2)： C3H マウス由来の白血病細胞株の中にも、FLV 感染 + 放射線照射を行った場合にアポトーシス増強作用の起こる細胞と起こらない細胞が存在する。これらの白血病細胞株を用いて FLV 感染 + 放射線照射を行った場合の遺伝子発現の差について解析する。
- 3) DNA チップを用いた原因遺伝子の同定： 上記 2) ~ 4) で検討した材料に対して DNA チップを用いた網羅的な解析を導入する。現在、in vivo の胸腺細胞を用いた解析ではある程度のデータが出ており、いくつかの遺伝子発現に注目して解析を進めているが、in vitro の実験系でのデータはない。In vivo の材料よりも、in vitro の細胞株を用いた解析の方が結果は clear になることが予想される。チップのリーダー及び解析システムについてはすでに稼動しているものを用いる。
- 4) 分子相互の結合状態の解析： DNA-PK、gp70、宿主特異的遺伝子産物がお互

いどの部位で結合した場合にこの効果が現れるのかについて truncate した遺伝子産物を作製して解析する。

5) 現有の設備と手法により治療モデル実験系の開発を行う。

4. 研究成果

1) 質量分析法を用いた宿主による反応性の違いを規定する原因分子の同定を試みた。C3H マウスと DBA マウスに FLV 感染後放射線照射して DNA 損傷を与え、アポトーシスを誘導して、ウイルス蛋白と結合する宿主蛋白群の発現比較を行った。C3H マウスにのみ認められる発現蛋白として MCM2 と acinus を同定した。

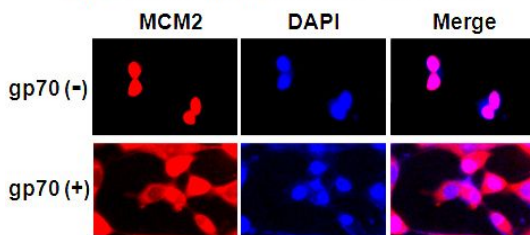
2) *In vivo* のマウス実験系で FLV 感染後に doxorubicin を用いて DNA-damage 誘発アポトーシスを誘導し、宿主の違いによるアポトーシス増強効果の違いを解析した。Microarray を用いた網羅的解析によっていくつかの分子が C3H マウス特異的に発現増強していることが示された。

3) その中で MCM2 蛋白に注目して *in vitro* での解析を行った。C3H マウス由来の細胞株では MCM2 の発現が高いこと、DNA 損傷誘発アポトーシスがウイルス感染によって増強されることがわかった。

4) MCM2 は本来 DNA 複製の際に必要な helicase 作用を持つ分子であり核内で機能する。免疫沈降法を用いた *in vitro* での解析から、MCM2 はウイルス由来蛋白である gp70 と結合することにより核内移行が阻害され(図 1)、細胞質内にとどまることで DNA-PK の活性化、p53 依存性アポトーシスを誘導することがわかってきた。この細胞内局在変化に伴う作用転換を応用すれば、多くの腫瘍で発現が増強し、細胞増殖に必要な MCM2 の作用をアポトーシス誘導へと向かわせるシグナルに変換することができると思われる。

【図 1】

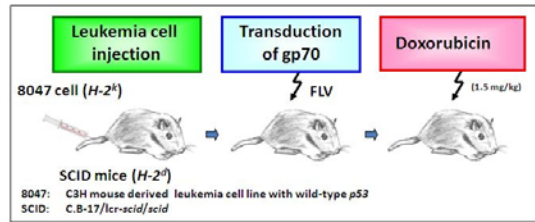
【gp70の結合がMCM2の核内移行を阻害する】



5) MCM2 を高発現している C3H マウス由来の白血病細胞を MCM2 発現の低い BALB/c マウスを背景とした SCID マウ

スに移植し、FLV を感染させた後、doxorubicin 処理を行って白血病細胞に強いアポトーシスを誘導する治療実験系の確立を試みた(図 2)。

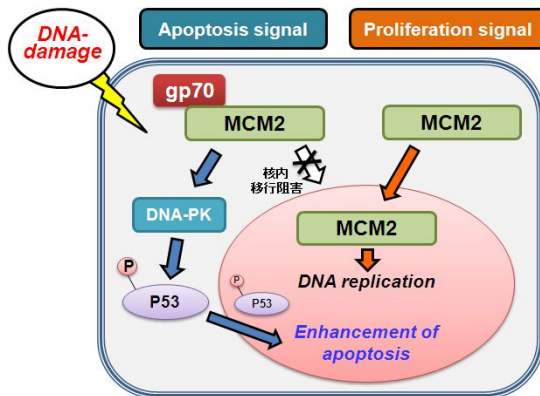
【図 2】



その結果、FLV 感染による gp70 存在下では、doxorubicin によるアポトーシスが白血病細胞に強く誘導され、移植したマウスの生存期間が延長する傾向が認められた。

6) MCM2 と gp70 の相互作用によるアポトーシス増強機構についてはこれまでの実験結果から下記のような経路が推測される(図 3)。さらに、各々のステップの分子機構を明らかにすることにより本現象の機構の全貌を解明する予定である。

【図 3】



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 16 件)

1. Akashi T, Takemura T, Ando N, Eishi Y, Kitagawa M, Takizawa T, Koike M, Igari T, Kawachi H, Kobayashi D, Ito T, Kumagai J, Tanabe H, Ito T, Tamahashi U, Tsugata M, Chiba T, Hirooka S, Endo T, Kurata M, Yamamoto K, Warabi M, Tsunemi A, Kuroiwa T, Kayamori K, Sakamoto K, Ohtani Y, Miyazaki Y, Inase N, Yoshizawa Y. Analysis of sixteen cases of chronic hypersensitivity pneumonitis and comparison with idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia. *Am J Clin Pathol* 131:405-415, 2009.
2. Konstantinou K, Yamamoto K, Ishibashi F, Mizoguchi Y, Kurata M, Sawabe M, Nakagawa Y, Suzuki K, Crawley JT, Kitagawa M. Angiogenic mediators of angiotensin system are highly expressed by CD10-positive lymphoma cells in angioimmunoblastic

- T-cell lymphoma. *Br J Haematol* 144:696-704, 2009.
3. Hirokawa K, Utsuyama M, Ishikawa T, Kikuchi Y, Kitagawa M, Fujii Y, Nariuchi H, Uetake H, Sugihara K. Decline of T cell-related immune functions in cancer patients and an attempt to restore them through infusion of activated autologous T cells. *Mech Ageing Dev* 130:86-91, 2009.
 4. Hasegawa M, Kurata M, Yamamoto K, Yoshida K, Aizawa S, Kitagawa M. A novel role for acinus and MCM2 as host-specific signaling enhancers of DNA-damage-induced apoptosis in association with viral protein gp70. *Leukemia Res* 33:1100-1107, 2009.
 5. Koyama M, Wachi M, Utsuyama M, Bittman B, Hirokawa K, Kitagawa M. Recreational music-making modulates immunological responses and mood states in older adults. *J Med Dent Sci* 56:79-90, 2009.
 6. Uchihara T, Ohashi K, Kitagawa M, Kurata M, Nakamura A, Hirokawa K, Kasuga T, Kobayashi T, Sialidosis type I carrying V217M/G243R mutations in lysosomal sialidase. An autopsy study demonstrating terminal sialic acid in lysosomal lamellar inclusions and cerebellar dysplasia. *Acta Neuropathologica*, 119: 135-145, 2010.
 7. Sugawara E, Yamamoto K, Umeda S, Suzuki S, Kurata M, Endo Y, Uchibori K, Akashi T, Inase N, Kitagawa M. Giant cell carcinoma causing rapidly progressive respiratory failure as the presenting feature of acquired immunodeficiency syndrome. *Int J STD AIDS*, 2010 in press.
 8. Kuninaka N, Kurata M, Yamamoto K, Suzuki S, Umeda S, Kirimura S, Arai A, Nakagawa Y, Suzuki K, Kitagawa M. Expression of Toll-like receptor 9 in bone marrow cells of myelodysplastic syndromes is down-regulated during transformation to overt leukemia. *Exp Mol Pathol* 88:293-298, 2010.
 9. Toru S, Uchihara T, Takahashi M, Ichihara K, Endo T, Kurata M, Kitagawa M, Hirokawa K, Kobayashi T. An autopsy verified contrast in two cases of AD with or without Lewy bodies, in terms of depletion of cardiac sympathetic nerve and [alpha]-synuclein deposition. *European Neurol*, 64:129-133, 2010.
 10. Smith TJ, Yamamoto K, Kurata M, Yukimori A, Suzuki S, Umeda S, Sugawara E, Kojima Y, Sawabe M, Nakagawa Y, Suzuki K, Crawley JTB, Kitagawa M. Differential expression of Toll-like receptors in follicular lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma and peripheral T-cell lymphoma. *Exp Mol Pathol* 89:284-290, 2010.
 11. Kurata M, Yamazaki Y, Kanno Y, Ishibashi S, Takahara T, Kitagawa M, Nakamura T. Anti-apoptotic function of Xbp1 as an IL-3 signaling molecule in hematopoietic cells. *Cell Death and Disease* 2, e118; doi:10.1038/cddis.2011.1, 2011.
 12. Kitagawa M, Kurata M, Yamamoto K, Abe S, Suzuki S, Umeda S. Molecular pathology of myelodysplastic syndromes: Biology of medullary stromal cells and hematopoietic cells. *Mol Med Reports*, 4:591-596; doi: 10.3892/mmr.2011.493., 2011.
 13. Kurata M, Abe S, Suzuki S, Li N, Ohnishi I, Hasegawa M, Yamamoto K, Kitagawa M. DNA damage-induced apoptosis and genetic background of the host: Host-specific signaling enhancers of apoptosis. *J Med Dent Sci* 58:85-88, 2011.
 14. Yamanami-Irioka A, Uchihara T, Endo T, Irioka T, Watanabe M, Kitagawa M, Mizusawa H. Amnesia in frontotemporal dementia with amyotrophic lateral sclerosis, masquerading Alzheimer disease. *Case Reports in Neurology* 3:242-247, 2011.
 15. Honne K, Kohsaka H, Kaneko H, Komano Y, Nakanishi S, Kitagawa M, Miyasaka N. A Behçet's disease with widespread perforating enteric ulcers preceded by a long history of peripheral gangrenes. *Modern Rheumatology* 21:651-654, 2011.
 16. Asano S, Takemura T, Katoh K, Taneda M, Kitagawa

M. Epithelial regeneration after diffuse alveolar damage in relation to underlying disease and treatment: an autopsy study. *J Med Dent Sci* 58:113-121, 2011.

〔学会発表〕(計 46 件)

1. 北川昌伸、倉田盛人、山本浩平、鈴木志保、梅田茂明、菅原江美子. Anti-tumor therapy with the enhancement of DNA-damage induced apoptosis. 第 68 回日本癌学会学術総会、横浜、2009 年 10 月
2. 倉田盛人、北川昌伸、後飯塚僚、北村大介、中村卓郎. The role of Cebp-beta in preB-ALL and cooperation with BLNK mutation. 第 68 回日本癌学会学術総会、横浜、2009 年 10 月
3. 山本浩平、スミストーマス、梅田茂明、鈴木志保、菅原江美子、三輪有香子、小嶋洋輔、倉田盛人、北川昌伸. Expression analysis of toll-like receptor in malignant lymphoma tissue. 第 68 回日本癌学会学術総会、横浜、2009 年 10 月
4. 梅田茂明、山本浩平、スミストーマス、小嶋洋輔、鈴木志保、菅原江美子、三輪有香子、倉田盛人、北川昌伸. Expression analysis of angiogenic mediator (adrenomedullin system) in malignant lymphoma. 第 68 回日本癌学会学術総会、横浜、2009 年 10 月
5. 鈴木志保、倉田盛人、山本浩平、梅田茂明、菅原江美子、三輪有香子、小嶋洋輔、北川昌伸. Expression analysis of MCM2 in Myelodysplastic syndromes. 第 68 回日本癌学会学術総会、横浜、2009 年 10 月
6. 北川昌伸、倉田盛人、山本浩平、鈴木志保、菅原江美子、梅田茂明. DNA 損傷アポトーシス増強による癌の治療戦略. 第 98 回日本病理学会総会、京都、2009 年 5 月
7. 倉田盛人、北川昌伸、中村卓郎. 血液発症における ER ストレス蛋白 Xbp-1 の機能. 第 98 回日本病理学会総会、京都、2009 年 5 月
8. 山本浩平、石橋史明、倉田盛人、中川靖章、沢辺元司、北川昌伸. 血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫における血管新生調節因子発現細胞の同定 第 98 回日本病理学会総会、京都、2009 年 5 月
9. 梅田茂明、倉田盛人、鈴木志保、菅原江美子、山本浩平、廣川勝彦、北川昌伸. 腫瘍内に著明な CD8 リンパ球浸潤を伴った分化型胃癌の一例 第 98 回日本病理学会総会、京都、2009 年 5 月
10. 鈴木志保、倉田盛人、山本浩平、菅原江美子、梅田茂明、北川昌伸. 頸部に発生した成人悪性奇形腫の一例 第 98 回日本病理学会総会、京都、2009 年 5 月
11. 菅原江美子、山本浩平、明石巧、北川昌伸. 未治療の後天性免疫不全症候群に合併し、急速な進行を示した肺多形癌の一部検例 第 98 回日本病理学会総会、京都、2009 年 5 月
12. 国仲伸男、倉田盛人、中川靖章、鈴木志保、山本浩平、北川昌伸. 頸部に発生した成人悪性奇形腫の一例 第 98 回日本病理学会総会、京都、2009 年 5 月
13. 菅原江美子、角勇樹、熊谷二郎、佐内文、佐藤友英、福島文美、石渡康夫、北川昌伸、吉澤靖之、廣川勝彦. 診断に苦慮した肉腫型中皮腫の一部検例 第 154 回日本肺癌学会関東支部会 東京 2009 年 3 月
14. 倉田盛人. IL-3 シグナルにおける ER ストレス蛋白 Xbp1 の動き 分子腫瘍学夏の研究会 宮城 2009 年 8 月
15. 平直江、三本麗、倉田盛人、山口智子、北川昌伸、三木義男、吉田清嗣. Regulation of cell cycle at the G1/S phase transition by DYRK2-mediated c-jun/c-Myc phosphorylation. 第 32 回日本分子生物学会 横浜 2009 年 12 月
16. 北川昌伸、倉田盛人、阿部晋也、山本浩平、鈴木志保、梅田茂明、菅原江美子、李娜. DNA 損傷誘発アポトーシス増強による癌治療の動物モデル. 第 69 回日本癌学会総会; 2010. 大阪.
17. 倉田盛人、北川昌伸、後飯塚僚、北村大介、中村卓郎. Analysis of cooperative genes for BLNK mutation in preB leukemogenesis. 第 69 回日本癌学会総会; 2010. 大阪.
18. 阿部晋也、倉田盛人、山本浩平、鈴木志保、梅田茂

- 明、菅原江美子、李娜、北川昌伸: DNA 損傷誘発アポトーシスにおける MCM2 の機能解析. 第 69 回日本癌学会総会; 2010. 大阪.
19. 菅原江美子、山本浩平、永関剛、倉田盛人、阿部晋也、梅田茂明、鈴木志保、村山寿彦、北川昌伸: 骨髄異形成症候群におけるセントロメア蛋白の発現検討. 第 69 回日本癌学会総会; 2010. 大阪.
 20. 梅田茂明、山本浩平、倉田盛人、鈴木志保、菅原江美子、阿部晋也、小嶋洋輔、村山寿彦、北川昌伸: 骨髄異形成症候群における造血幹細胞因子の発現検討. 第 69 回日本癌学会総会; 2010. 大阪.
 21. 鈴木志保、倉田盛人、山本浩平、阿部晋也、梅田茂明、菅原江美子、李娜、村山寿彦、中川靖章、北川昌伸: 骨髄異形成症候群の骨髄における MCM2 発現の検討. 第 69 回日本癌学会総会; 2010. 大阪.
 22. 北川昌伸、倉田盛人、阿部晋也、山本浩平、鈴木志保、梅田茂明、菅原江美子、三輪有香子: DNA 損傷アポトーシス増強による癌治療の動物モデル. 第 99 回日本病理学会総会; 2010. 東京.
 23. 倉田盛人、北川昌伸、後飯塚僚、北村大介、中村卓郎. プレ B 細胞性リンパ性白血病発症における BLNK 欠損と Cebp β の協調作用について 第 99 回日本病理学会総会; 2010. 東京.
 24. 小嶋洋輔、倉田盛人、中川靖章、山本浩平、梅田茂明、菅原江美子、鈴木志保、三輪有香子、阿部晋也、北川昌伸: 慢性骨髄性白血病における MDR1 の発現解析. 第 99 回日本病理学会総会; 2010. 東京.
 25. 梅田茂明、山本浩平、倉田盛人、鈴木志保、菅原江美子、小嶋洋輔、阿部晋也、村山寿彦、北川昌伸: 骨髄異形成症候群における造血幹細胞マーカーの発現解析. 第 99 回日本病理学会総会; 2010. 東京.
 26. 倉田盛人、北川昌伸、後飯塚僚、北村大介、中村卓郎. プレ B 細胞性リンパ性白血病発症における BLNK 変異とその協調遺伝子について 第 7 回病理カンファレンス 2010 岡山
 27. Suzuki M, Uchiyama T, Toru S, Bae Y, Igari T, Kitagawa M, Uchiyama S, Hirokawa K, Kobayashi T. MRI findings and pathological features of coagulation necrosis in cerebral infarcts after thrombolytic (t-PA) therapy. The XVIIth International Congress of Neuropathology September 11-15, 2010, Salzburg, Austria.
 28. 武田貴裕、内原俊記、角勇樹、佐藤友英、小林高義、伊藤崇、北川昌伸、廣川勝彦. 視床下核、淡蒼球に RD4 陽性/AT8 陰性病変を伴ったアルツハイマー型認知症の剖検例. RD4-positive/AT8-negative lesions in subthalamic nucleus in an autopsy case of Alzheimer disease. A degenerative tauopathy? 第 51 回日本神経病理学会抄録案 2010 年 4 月 23-24 日 (東京, 砂防会館)
 29. 山南文香、内原俊記、遠藤大嘉志、入岡隆、渡邊睦房、北川昌伸、水澤英洋. アルツハイマー病と臨床診断された後、筋萎縮性側索硬化症を発症した 72 歳男性剖検例. 第 51 回日本神経病理学会抄録案 2010 年 4 月 23-24 日 (東京, 砂防会館)
 30. 北川昌伸、倉田盛人、阿部晋也、鈴木志保、梅田茂明、菅原江美子、大西威一郎: DNA 損傷誘発アポトーシス増強による白血病治療モデル. 第 70 回日本癌学会総会; 2011. 名古屋.
 31. 倉田盛人、北川昌伸、後飯塚僚、北村大介、中村卓郎. プレ B 細胞性リンパ性白血病発症における C/ebp と BLNK/IL-7 シグナルの協調作用について. 第 70 回日本癌学会総会; 2011. 名古屋.
 32. 阿部晋也、倉田盛人、鈴木志保、日高龍路、名桐俊也、山本浩平、北川昌伸: DNA 損傷誘発アポトーシスにおける MCM2 の機能解析. 第 70 回日本癌学会総会; 2011. 名古屋.
 33. 梅田茂明、山本浩平、倉田盛人、鈴木志保、菅原江美子、阿部晋也、小嶋洋輔、村山寿彦、北川昌伸: 骨髄異形成症候群における造血幹細胞因子の発現検討. 第 70 回日本癌学会総会; 2011. 名古屋.
 34. 鈴木志保、倉田盛人、阿部晋也、村山寿彦、山本浩平、北川昌伸: 骨髄異形成症候群の骨髄における MCM2 発現の解析. 第 70 回日本癌学会総会; 2011. 名古屋.
 35. 大西威一郎、小嶋洋輔、倉田盛人、中川靖章、梅田茂明、菅原江美子、鈴木志保、阿部晋也、北川昌伸:

- 慢性骨髄性白血病における MDR1 の発現解析 第 70 回日本癌学会総会; 2011. 名古屋.
36. 平直江、三本麗、倉田盛人、北川昌伸、三木義男、吉田清嗣. DYRK2 による c-Jun/c-Myc のリン酸化は細胞周期 G1/S 期の進行を制御する. 第 70 回日本癌学会総会; 2011. 名古屋.
 37. 北川昌伸、倉田盛人、鈴木志保、梅田茂明、菅原江美子、阿部晋也: 骨髄異形成症候群を反映する骨髄病理所見. 第 100 回日本病理学会総会; 2011. 横浜.
 38. 倉田盛人、北川昌伸、後飯塚僚、北村大介、中村卓郎. B 細胞性リンパ性白血病発症における BLNK と C/EBP の協調作用について 第 100 回日本病理学会総会; 2011. 横浜.
 39. 阿部晋也、倉田盛人、山本浩平、鈴木志保、梅田茂明、菅原江美子、北川昌伸: DNA 損傷アポトーシス増強による癌治療動物モデル. 第 100 回日本病理学会総会; 2011. 横浜.
 40. 梅田茂明、山本浩平、村山寿彦、倉田盛人、鈴木志保、菅原江美子、小嶋洋輔、阿部晋也、北川昌伸: 急性骨髄性白血病における HOXB4 の発現とその臨床的意義. 第 100 回日本病理学会総会; 2011. 横浜.
 41. 鈴木志保、倉田盛人、阿部晋也、村山寿彦、山本浩平、梅田茂明、菅原江美子、北川昌伸: 骨髄異形成症候群における MCM2 発現の解析. 第 100 回日本病理学会総会; 2011. 横浜.
 42. 菅原江美子、倉田盛人、永関剛、竹内賢吾、村山寿彦、北川昌伸: 骨髄異形成症候群におけるセントロメア蛋白の発現検討. 第 100 回日本病理学会総会; 2011. 横浜.
 43. 八木慶子、倉田盛人、山本浩平、新井文子、深山正久、北川昌伸: リンパ濾胞癌中心における薬剤耐性遺伝子 (MDR1) の発現解析. 第 100 回日本病理学会総会; 2011. 横浜.
 44. 梅田茂明、山本浩平、倉田盛人、鈴木志保、菅原江美子、小嶋洋輔、阿部晋也、村山寿彦、北川昌伸: 骨髄異形成症候群における造血幹細胞マーカーの発現解析. 第 100 回日本病理学会総会; 2011. 横浜.
 45. 倉田盛人、北川昌伸、後飯塚僚、北村大介、中村卓郎. The role of C/Ebpb and Blnk cooperation in the genesis of pre-B ALL. 日米血液腫瘍セミナー 2011 葉山
 46. 倉田盛人、北川昌伸、後飯塚僚、北村大介、中村卓郎. B-ALL の発症における BLNK と C/EBPbeta の協調作用 第 26 回発癌病理研究会 札幌

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

北川 昌伸 (教授)

研究者番号: 10177834

(2) 連携研究者

倉田 盛人 (助教)

研究者番号: 40451926

山本 浩平 (助教)

研究者番号: 50451927