

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

発がんの連盟的首位性  
— 結節性硬化症の signal therapy（シグナル・セラピー） —

分担研究者 樋野 興夫 （財）癌研究会癌研究所実験病理部部長

**研究要旨**

TSC 遺伝子変異を起点とした発がんの連盟的首位性の解明とそれに基づいたヒト結節硬化症の分子標的治療戦略の展開

**A. 研究目的**

がん化細胞は病理学的には多段階的に成長する。がん化の起始細胞の進展には、境遇が大切である（癌性化境遇）。「病気のリスクがある」とことと実際に「病気が発症する」とは違う。「遺伝子型 (genotype)」と「表現型 (phenotype)」に、さらに「変えられる、いじれる「表現型：演出型 (dramatype)」の概念を導入することを提唱する。何故なら、病気とは、『変えられる表現型』と考えるからである。

「遺伝性がん」でも「単因子病でありながら多因子病」の特徴を持つ。「初期条件がある範囲にあると、初期の変異が経時的変化とともに分子の相互作用によって、様々に拡大し、将来予測が不可能になる。これは初期のわずかな変異で大きな効果が出ることを意味する。非平衡状態にあり外部と相互作用する開かれた複雑系では、初期状態が同じでも、外部から、意識的に適時に介入すれば、ある特異点で分岐し多様性のある制御が可能

になるはずである。」遺伝性がんの予防・治療の介入が出来る根拠がここにある。本研究の目的は、「結節性硬化症の制御」の根拠を示し、「結節性硬化症の進展阻止」の実際を示すことにある (Intentional Delay)。

具体的には、本研究では、リファインされたユニークな結節性硬化症 (TSC) 遺伝子の疾患モデルを用いて、起始遺伝子を起点とした多段階発がん過程を解析し、その特異点の分子 (分子標的) を明らかにし、最終的にはヒト結節性硬化症の治療 (signal therapy) に資するものである。

**B. 研究方法**

特定の変異を遺伝子型 (genotype) に持つ遺伝性がんの表現型 (phenotype) に処置を加えると、ドラマが演じられる。この演出型 (dramatype) 発現のメカニズムの解明は、遺伝性がんの予防・治療法の開発につながる。ユニークな疾患モデルを

用いることによって結節性硬化症遺伝子の変異による腫瘍発生機序解明とその治療に資する知見を得ようとするものである。

(倫理面への配慮)

特記すべきことなし

### C. 研究結果

Hamartin (結節性硬化症 Type 1 産物) と tuberin (結節性硬化症 Type 2 産物) がインシュリン・シグナル伝達系において機能を発揮することを、報告してきた (Nature Cell Biology, 2002)。遺伝学的な解析からその作用点は S6 キナーゼの上流であり、且つ Akt キナーゼの下流に位置することが予測された。そこで、TSC signaling pathway (Akt-mTOR-S6K) に基づいた mTOR 阻害剤である rapamycin による分子標的治療を、Tsc2 KO マウスの腎がん細胞由来のヌードマウス移植腫瘍において実勢に示した (Proc. Japan. Acad. 79 (B), 22-25, 2003)。次に、in vivo の primary tumor の治療について検討する為に生後約 1.5 年の Eker rat の腫瘍に対し、rapamycin を 1.0 mg/kg あるいは 0.3 mg/kg を同様に、腹腔内投与した。腎がん細胞で強発現しているリン酸化型 S6 の発現は消失し、rapamycin が作用していることが確認出来たが、病変 (特に初期病変) の大きさ・数には変化を認めなかった。これは真の個体レベルでの遺伝子機能を考える上でも、実際の治療戦略を考える上でも重要な知見と考える。mTOR とは異なる発がんにおける、signal pathway の存在を示す重要な知見と考える。

Hamartin と tuberin はそれぞれの N 末端領域を介して直接結合し、協調して機能を発揮すると

考えられている。我々は tuberin の欠失変異体を発現させたトランスジェニック・Eker ラットを作製し、生体内における tuberin の腫瘍抑制領域 (Tsc2-RGH; 興味あることに hamartin とは結合しない C 末領域) を明らかにした (Human Molecular Genetics, 2002)。また、Tsc2 KO マウスの腎がん細胞由来の細胞株に Tsc2-Full を導入すると、S6 のリン酸化は完全に抑制されるが、Tsc2-RGH を導入しても S6 リン酸化は抑制されないという興味ある知見を得ている。これらの知見は、ヒト結節性硬化症の分子標的治療の戦略・戦術を立てる上でも重要な情報を与えるものとする。しかも、その抑制効果は、partial であり、N 末領域遺伝子導入ラットとの交配で完全に腫瘍発生が抑えられることが明らかとなった。これらの結果より、新しい遺伝性作用機構を提唱した (Gene, Chromosome & Cancer 38: 357-367, 2003)。

### D. 考察

結節性硬化症遺伝子変異を起点とした発がんの『制御』の根拠を示し、『進展阻止』の実際を示すことに成功した。しかし、一方で、発がん過程依存的な分子の役割、関与が判明した。これらの知見に基づいて、難病であるヒト結節性硬化症の治療戦略の構築が具体的に、今後、展開されるものと期待される。本年度、また新規の「ヒト皮膚疾患の症候群」(BHD) のモデルの遺伝子の単離・同定に成功したことは特記すべきことである (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 101: 2023-2027, 2004)。

## E. 研究発表

1. 論文発表 (関連論文のみ抜粋)
1. Mizuguchi M. and Hino O.: Neuropathology. Curatolo P. Tuberous Sclerosis complex. MAC Keith Press, 264-278, 2003.
2. Kobayashi T., Adachi H., Mitani H., Hirayama Y. and Hino O.: Toward chemotherapy for Tsc2-mutant renal tumor. Proc Japan Acad 79: 22-25, 2003.
3. Kajino K. and Hino O.: Knudson's two hits, both associated with the insertions of genetic mobile elements in a rat pituitary adenoma. Proc Japan Acad 79: 108-113, 2003.
4. Ichimiya H., Hino O., Kohara Y. and Ishii N.: VBP-1 is necessary for morphogenesis in *Caenorhabditis elegans*. Oncol Rep 10: 293-295, 2003.
5. Testa J. R. and Hino O.: Tumor suppressor genes and the two-hit model of recessive oncogenesis: celebrating Alfred Knudson's 80th birthday. Genes, Chromosomes & Cancer 38: 286-287, 2003.
6. Honda S., Kobayashi T., Kajino K., Urakami S., Igawa M. and Hino O.: Ets protein Elf-1 bidirectionally suppresses transcriptional activities of the tumor suppressor Tsc2 gene and the repair-related Nth1 gene. Mol Carcinog 37: 122-129, 2003.
7. Hino O.: Hereditary renal carcinogenesis fitting Knudson's two-hit model: genotype, environment, and phenotype. Genes, Chromosomes & Cancer 38: 357-367, 2003.
8. Hino O., Kobayashi T., Momose S., Kikuchi Y., Adachi H. and Okimoto K.: Renal carcinogenesis: genotype, phenotype and dramatype. Cancer Sci 94: 142-147, 2003.
9. Okamoto T. and Hino O.: Heme oxygenase-1 expression in the liver of animal hepatitis model. Recent Res Devel Biophys Biochem 3: 217-221, 2003.
10. Okamoto T., Kawasaki T. and Hino O.: Osteole prevents anti-Fas antibody-induced hepatitis in mice by affecting the caspase-3-mediated apoptotic pathway. Biochem Pharmacol 65: 677-681, 2003.
11. Okamoto T., Hara A. and Hino O.: Down-regulation of cyclooxygenase-2 expression but up-regulation of cyclooxygenase-1 in renal carcinomas of the Eker (TSC2 gene mutant) rat model. Cancer Sci 94: 22-25, 2003.
12. Adachi H., Igawa M., Shiina H., Urakami S., Shigeno K. and Hino O.: Human bladder tumors with 2-hit mutations of tumor suppressor gene TSC1 and decreased expression of p27. J Urol 170: 601-604, 2003.
13. Mizuguchi M., Mori M., Nozaki Y., Momoi M. Y., Itoh M., Takashima S. and Hino O.: Absence of allelic loss in cytomegalic neurons of cortical tuber in the Eker rat model of tuberous sclerosis. Acta Neuropathol (Berl) 107: 47-52, 2004.
14. Kikuchi Y., Sudo A., Mitani H. and Hino O.: Presence of a modifier gene(s) affecting early renal carcinogenesis in the Tsc2 mutant (Eker) rat model. Int J Oncol 24: 75-80, 2004.
15. Okimoto K., Sakurai J., Kobayashi T.,

Mitani H., Hirayama Y., Nickerson M. L., Warren M. B., Zbar B., Schmidt L. S. and Hino O.: A germline insertion in the Birt-Hogg-Dube' (BHD) gene gives rise to the Nihon Rat model of inherited renal cancer.

Proc Natl Acad Sci USA 101 : 2023-2027, 2004

16. Adachi H., Majima S., Kon S., Kobayashi T., Kajino K., Mitani H., Shiina H., Igawa M. and Hino O.: The Niban gene is commonly expressed in renal tumors: A new candidate marker for renal carcinogenesis. *Oncogene* 2004.

邦文論文は省略

## 2. 学会発表

多数にて省略

厚生科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

結節性硬化症の腎血管筋脂肪腫のフォローアップについての研究

分担研究者 大野 耕 策 鳥取大学医学部脳幹性疾患研究施設脳神経小児科部門教授

**研究要旨**

結節性硬化症（TSC）では 50～80%に腎血管筋脂肪腫（AML）を合併するが、症状に乏しく、発見時にはすでに巨大化し、治療の適応とならない症例もある。TSC 患者の生命予後に大きく関わる AML について、その特徴を把握し、早期発見・早期治療が必要となる。TSC に合併する AML の多くは 20 代前後で出現し急速に増大するが、10 代前半で発見された症例もある。したがって、10 代前半・後半でそれぞれ少なくとも一度は腎病変のスクリーニング検査を行い、20 代ではさらに慎重に定期検診をおこなっていく必要がある。また、TSC に合併する AML は両側性・多発性に出現し巨大化することが多いため、腫瘍径 4 cm 以上や症状を有する症例では積極的に治療をおこなう必要がある。治療はできる限り健常腎実質を残すことができる経カテーテル動脈塞栓術（TAE）が有効である。

景山博子 鳥取大学医学部脳神経小児科・医員

岡 明 鳥取大学医学部脳神経小児科・助教授

**A. 研究目的**

腎血管筋脂肪腫（AML）は結節性硬化症（TSC）に高率に合併し、その生命予後に大きく関わる。TSC 患者の QOL 向上のため、TSC に合併する AML の特徴を把握し、適切な治療を提供するための腎病変に対する検診・治療プログラムを検討する。

**B. 研究方法**

鳥取大学医学部脳神経小児科で結節性硬化症（TSC）と診断を受けた 47 名のうち、腎病変精査を実施したことが確認できた 18 名について、腎血管筋脂肪腫（AML）の発症時期、病変の進行、治療を調査した。そして、その結果から TSC に合併する AML に対する定期検診・治療プログラムを検討した。

**C. 研究結果**

1) 結節性硬化症患者の年齢別、腎血管筋脂肪腫合併の有無について（図 1）

10歳未満で腎血管筋脂肪腫を合併する例はなかったが、26歳以上では全例で合併が確認された。

2) 結節性硬化症患者の腎血管筋脂肪腫発見時年齢について (図2)

他院から紹介された2例以外は、10代から20代半ばまでで腫瘍は発見されている。12歳で発見された1例以外は思春期～20代前半で発見されている。

3) 結節性硬化症患者の10代での腎病変スクリーニング検査結果について (図3)

症例②は12歳で直径1cmの腫瘍が発見されているが、この1例を除くと腎血管筋脂肪腫は10代後半以降で認められている。また、症例②は現在腫瘍拡大傾向にあるが、10代で腫瘍が発見された3例とも、発見時の腫瘍径は4cm未満で症状もなく、発見時点で治療を必要とした症例はなかった。

4) 当科フォロー中の腎血管筋脂肪腫を合併した結節性硬化症10例について (表1)

男性4名、女性6名、TSC1変異2例、TSC2変異4例、腫瘍径4cm以上6例、4cm未満4例、治療3例、経過観察7例であった。腫瘍径4cm以上の症例のうち、症例1は重度精神遅滞の合併があり、術後管理の問題からリスクが高いために治療をおこなうことができなかった。症例2は腫瘍径4.5cmとなつてから腫瘍拡大傾向がないため、経過観察となっている。症例4はTAE施行予定であったが、対側腎機能低下があった為、TAEによる腎機能障害発症のリスクを考慮して緊急時対応の体制を整えた上で経過観察となっている。症例3、7、8では腫瘍に対してTAEを施行し、いずれも腫瘍縮小に有効であった。

## D. 考察

結節性硬化症では腎血管筋脂肪腫の合併が非常に多く、合併率は50～80%と報告されている。また、腎血管筋脂肪腫は自然破裂、後腹膜出血をきたしやすく、結節性硬化症患者の生命予後に大きく関わっている。腎血管筋脂肪腫単独例と比較し、結節性硬化症に合併する腎血管筋脂肪腫は多発性・両側性で、腫瘍径が増大しやすい傾向にあるという報告も多い。したがって結節性硬化症に合併した腎血管筋脂肪腫は腎血管筋脂肪腫単独の場合とは治療方針を別にすると必要があると、Steinerら<sup>1)</sup>も提唱している。だが、腎血管筋脂肪腫は無症状のうちに巨大化するため、治療可能な早期に発見することが難しい。そこで、腎血管筋脂肪腫の自然経過を把握し、積極的に腎病変スクリーニング検査を行って治療時期を逃さないようにすることが重要となる。腎病変スクリーニング検査実施時期についての明確なガイドラインはまだ提唱されていないが、Simmonsら<sup>2)</sup>は思春期前後で分けてスクリーニング検査を実施する方法を提唱している。自験例で、10代後半からの急激な腫瘍増加と少数だが10代前半での腫瘍出現例があることから、我々は(図5)のようなガイドラインを提唱する。また、稀ではあるが腎癌を合併したとの報告<sup>3)</sup>もあり、鑑別をおこなっていく必要がある。腎血管筋脂肪腫が多発性、両側性に出現するため、治療はできる限り健常腎実質を残すことができ、反復しておこなうこともできる経カテーテル動脈塞栓術(TAE)が有効である。

## E. 結論

結節性硬化症患者の生命予後に大きくかわる腎血管筋脂肪腫の自然経過をふまえ、定期検診・

早期治療をおこなうことが重要である。

#### 参考文献

- 1) Steiner MS et al : The natural history of renal angiomyolipoma ; J Urol 150 :1782-1786, 1993
- 2) J.L.Simmons et al : Management of renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex ; Oncology reports 10:237-241, 2003
- 3) 市野学 ほか : 結節性硬化症に発症した腎癌自然破裂の1例 ; 泌尿器外科 14(12):1347-1351, 2001

#### F. 論文発表

##### 1. 論文発表

Feng J-H, Yamamoto T, Nanba E, Ninomiya H, Oka A, Ohno K. Novel TSC2 mutations and decreased expression of tuberin in cultured tumor cells with an insertion mutation. Hum Mut #696 on line 2004.

#### G. 知的所有権の取得状況

なし

## 当科における 結節性硬化症患者 腎血管筋脂肪腫について

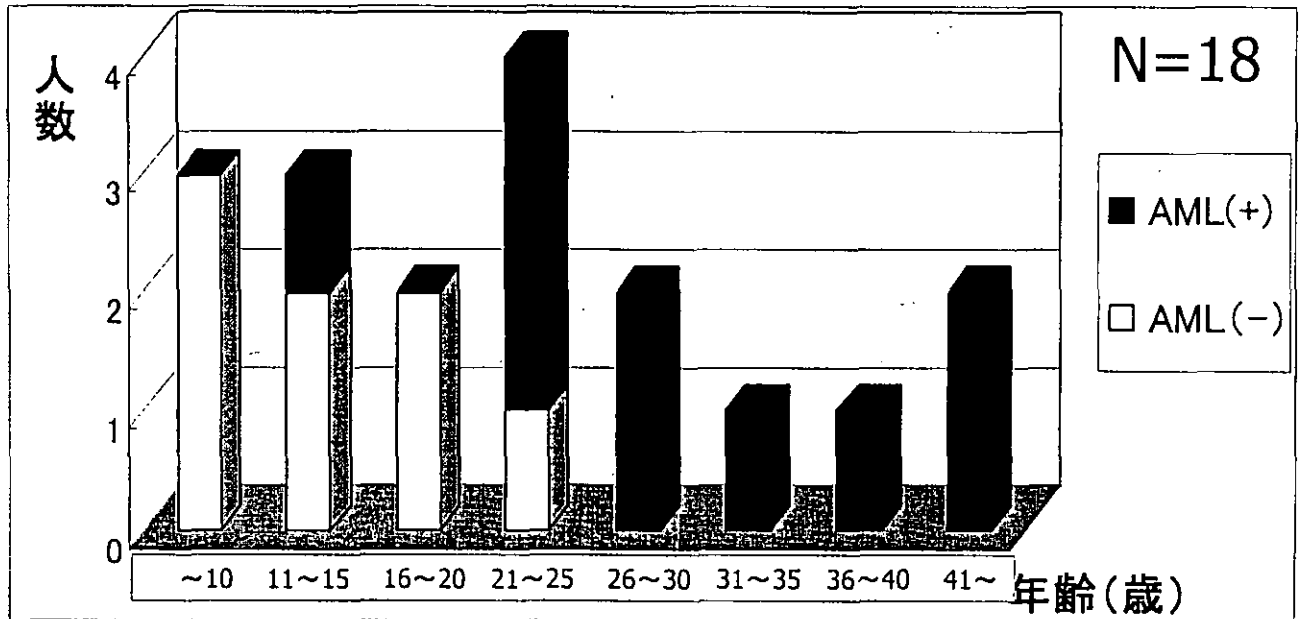
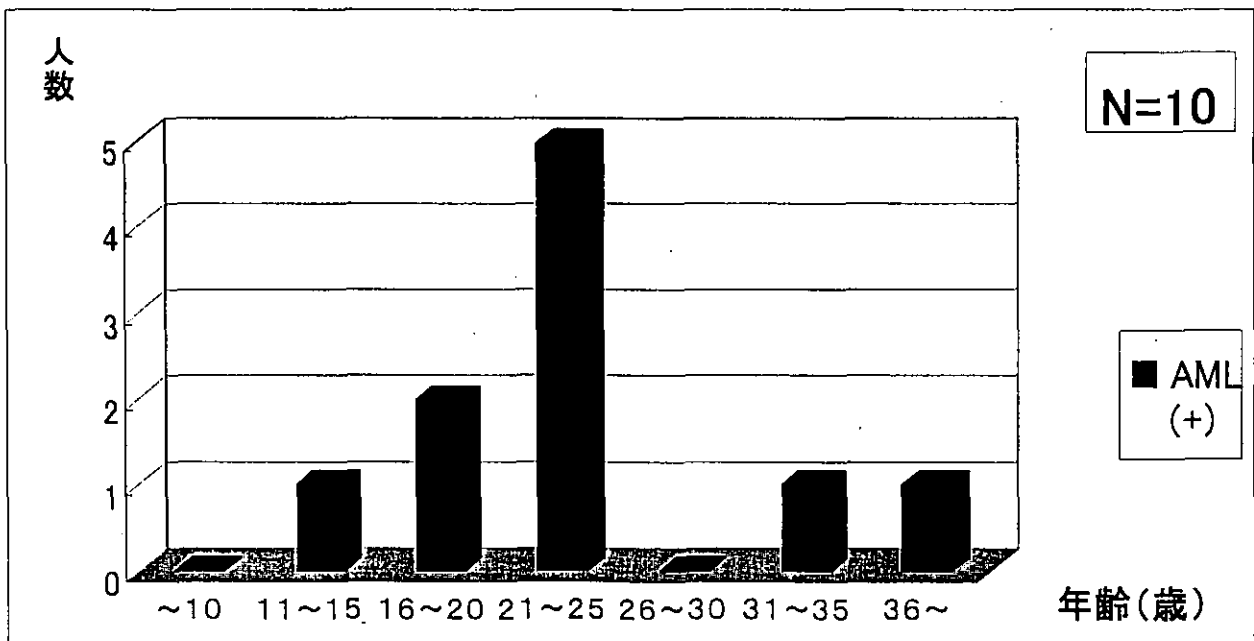


図 2

## 当科における 結節性硬化症患者 腎血管筋脂肪腫 発見時年齢





# 当科における 10代での腎病変スクリーニング検査結果

10代: 発見時点で治療を必要とした症例なし

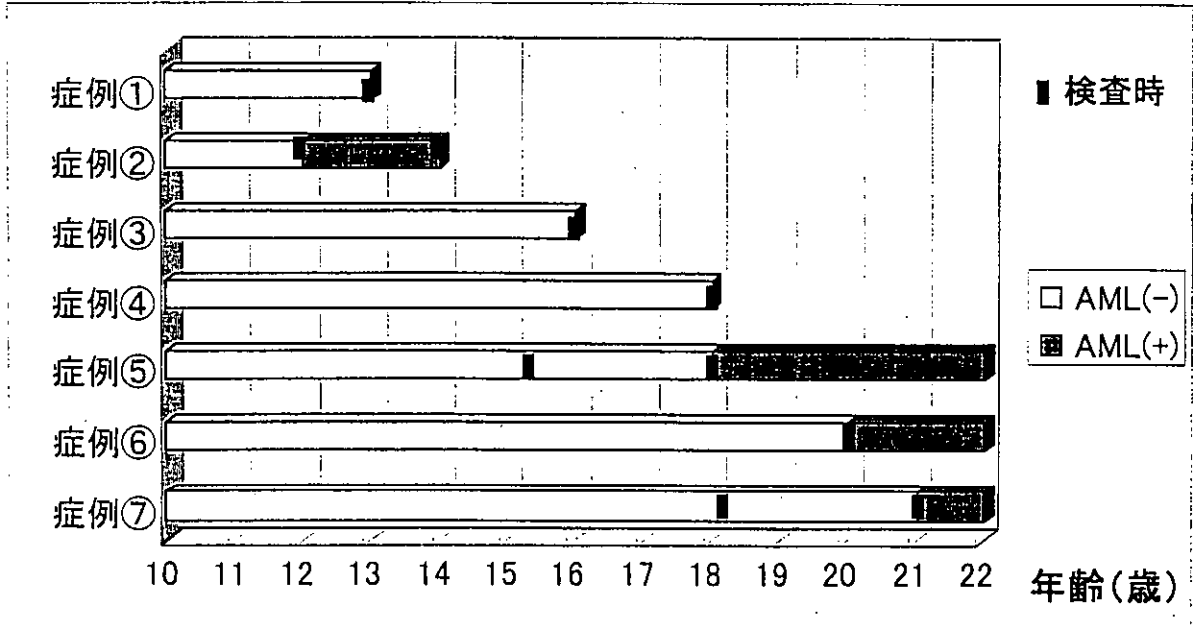


表 1

## 腎血管筋脂肪腫 合併症例

症例	年齢	性別	遺伝子変異	発見時年齢	病変	発見時腫瘍径	経過・治療
症例 1	46	女		39(45)	右	(100mm)	経過観察
症例 2	43	男	TSC2	34	両側	35mm	45mmまで増大
症例 3	37	女	TSC1	23(35)	両側	(100mm)	TAE施行
症例 4	32	男	TSC2	21(27)	右→両側	(40mm)	50mmまで増大
症例 5	29	女		(25)			(他院フォロー中)
症例 6	26	女	TSC2	22	右→両側	5mm	20mmまで増大
症例 7	25	男	TSC1	19	両側	35mm	TAE施行(2回)
症例 8	25	女		25	左→両側	60mm	TAE施行
症例 9	25	男		18	両側	13mm	2年後変化なし
症例 10	14	女	TSC2	12	両側	10mm	2年後35mm

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

グリオーマにおける分子標的治療の可能性

分担研究者 吉田 純 名古屋大学大学院医学系研究科教授

**研究要旨**

昨年度の本研究では、神経皮膚症候群に対する分子治療の可能性を探るため、NF2 患者に発生する聴神経腫瘍（シュワン細胞腫）細胞へ遺伝子導入を試み、アデノ随伴ウイルスベクターを包埋した多重膜リポソームが有望な遺伝子導入用ベクターになることを示した。そこで本年度は、当該ベクターに組み込むべき治療遺伝子の探索を行った。今回は、タキソールやアドリアマイシン等の抗がん剤の感受性の決定に強く関与するセラミド経路に注目し、ヒトグリオーマ細胞におけるセラミド感受性あるいは抵抗性のメカニズムを調べた。その結果、ヒトグリオーマ細胞のセラミドに対する抵抗性は、XIAP をはじめとする IAP ファミリーの高発現によることがわかった。また、XIAP の発現を抑制することが、ヒトグリオーマに対する効果的な治療法になりうる可能性を示した。

齋藤 清

名古屋大学大学院医学系研究科・助教授

水野正明

名古屋大学大学院医学系研究科・助教授

グリオーマにおけるセラミド抵抗性のメカニズムを調べることで、グリオーマの分子標的治療の標的になりうる分子を同定し、その応用を検討した。

**A. 研究目的**

NF1 患者はしばしばグリオーマの合併を見る。グリオーマは正常脳組織に浸潤性に発育することからその治療は大変困難で、予後不良である。一方、セラミドは、古くから腫瘍壊死因子（TNF- $\alpha$ ）のセカンドメッセンジャーとして注目され、血液系腫瘍の治療薬として使われてきたが、グリオーマの多くは、このセラミドに抵抗性を示すことがわかっている。今回、我々はグリオ

**B. 研究方法**

1. セラミドの細胞内シグナルの検討  
C2 セラミドを 6 種のヒトグリオーマ細胞（SK-MG-1、U251MG、U251SP、T98G、SK-AO2、U87MG）に 25  $\mu$ M の濃度で添加し、細胞増殖抑制効果、形態学的変化、各種カスパーズの活性化状況、ミトコンドリア膜電位の変化、AIF の核内への移行、DNA の断片化及びアポトーシス蛋白抑制因子（IAP）の発現を観察した。
2. 標的分子の同定とその応用  
セラミドの細胞内シグナルに関わる分

子の発現パターンを、ウェスタンブロットを中心に検討し、標的分子の同定に努めた。候補となった分子に対する siRNA をデザインし、発現を調節することでセラミドに対する感受性の変化をみた。そして、最も効率よくグリオーマの細胞死を誘導する分子を見出した。

## C. 研究結果と考察

### 1. セラミドの細胞内シグナルの検討

2つの細胞 (SK-MG-1 と U87MG) 以外のヒトグリオーマ細胞は C2 セラミドに対し、抵抗性を示した。C2 セラミド感受性株 (SK-MG-1 と U87MG) では、C2 セラミドの添加により、ミトコンドリア経路の活性化が認められた。すなわち、ミトコンドリアの膜電位の低下、AIF の核内移行、さらに DNA の断片化が観察できた (図1)。しかし、カスパー経路の活性化は認められなかった。一方、C2セラミド抵抗性株 (U251MG、U251SP、T98G、SK-AO2) では、ミトコンドリア経路及びカスパー経路のいずれも活性化されなかった。

図1 C2セラミド感受性株のシグナル経路

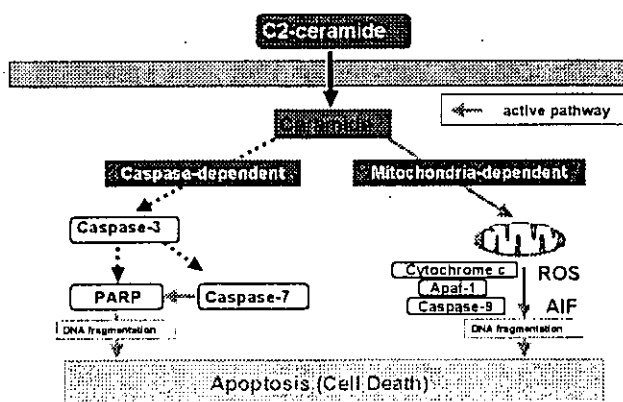
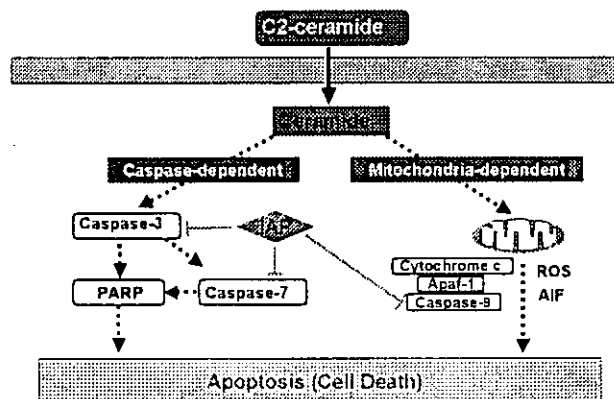


図2 C2セラミド抵抗性株のシグナル経路



### 2. 標的分子の同定とその応用

C2 セラミド感受性株と抵抗性株の違いについて検討したところ、C2 セラミドに抵抗性を示したヒトグリオーマ細胞では、XIAP (IAP ファミリーのひとつ) の発現が高まっていた。

そこで、XIAP に対する siRNA をデザインし、10-50 nM の濃度で添加したところ、XIAP の発現は顕著に抑制された。同時に C2 セラミドに対する抵抗性が減弱し、25  $\mu$ M のセラミドの添加で、効率よく細胞死が誘導できることを確認した。このことは XIAP がヒトグリオーマの分子標的治療の対象分子になりうる可能性を示唆するものと考えられた。

## D. 結論

ヒトグリオーマ細胞の C2 セラミドに対する抵抗性は、XIAP をはじめとする IAP ファミリーの高発現によることがわかった。また、XIAP の発現を抑制することが、グリオーマに対する効果的な治療法になりうると思われる。

## F. 研究発表

### 1. 学会発表

1. 水野正明、斎藤 清、吉田 純 グリオーマにおける分子標的治療の可能性 厚

生労働省班研究 (平成 15 年 12 月 27 日、福岡)

## 2. 論文発表

1. Yoshida J, Mizuno M, Yoshida J, Mizuno M, Fujii M, Kajita Y, Nakahara N, Hatano M, Saito R, Nobayashi M, Wakabayashi T. Human gene therapy for malignant gliomas (glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma) by in vivo transduction with human  $\beta$ -interferon gene using cationic liposomes. *Hum Gene Ther*, in press
2. Saito R, Mizuno M, Hatano M, Kumabe T, Yoshimoto T, and Yoshida J. Two different mechanism of apoptosis resistance observed in Interferon- $\beta$  induced apoptosis of human glioma cells. *J Neuro-Oncol*, in press
3. Saito R, Mizuno M, Kumabe T, Yoshimoto T, Tanuma S, and Yoshida J. Apoptotic DNA Endonuclease (DNase- $\gamma$ ) Gene Transfer Induces Cell Death Accompanying DNA Fragmentation in Human Glioma Cells. *J. Neuro-Oncol*, in press.
4. Ryuke Y, Mizuno M, Natsume A, Suzuki O, Nobayashi M, Kageshita T, Matsumoto K, Saida T, Yoshida J. Growth inhibition of subcutaneous mouse melanoma and induction of natural killer cells by liposome-mediated interferon-beta gene therapy. *Melanoma Res*, 13: 349-356, 2003
5. Nakanishi H, Mizutani Y, Kawauchi A, Ukimura O, Shiraishi T, Hatano M, Mizuno M, Yoshida J, Miki T. Significant antitumoral activity of cationic liposomes containing human interferon- $\beta$  gene against human renal cell carcinoma. *Clin. Cancer Res*, 9:1129-1135, 2003
6. Maeda K, Mizuno M, Wakabayashi T, Takasu S, Nagasaka T, Inagaki M, Yoshida J. Morphological assessment of the development of multinucleated giant cells in glioma by using mitosis-specific phosphorylated antibodies. *J Neurosurg*. 98: 854-859, 2003.
7. Takasu S, Takahashi T, Okamoto S, Oriuchi N, Nakayshiki N, Okamoto K, Muramatsu H, Hayashi T, Nakahara N, Mizuno M, Wakabayashi T, Higuchi T, Endo K, Kozaki K, Miyaishi O, Saga S, Ueda R, Yoshida J, Yoshikawa K. Radioimmunoscinigraphy of intracranial glioma xenograft with a technetium-99m-labeled mouse monoclonal antibody specifically recognizing type III mutant epidermal growth factor receptor. *J Neuro-Oncol* 63: 247-256, 2003.
8. Saito K, Kato M, Susaki N, Nagatani T, Nagasaka T, Yoshida J. Expression of Ki-67 antigen and vascular endothelial growth factor in sporadic and neurofibromatosis type 2-associated schwannomas. *Clin Neuropathol* 22:30-34, 2003
9. Otsuka G, Saito K, Nagatani T, Yoshida J. Age at symptom onset and long-term survival in patients with neurofibromatosis type 2. *J Neurosurg* 99:480-483, 2003
10. 齋藤 清, 吉田 純, 本邦における神経線維腫症 2 型 (NF2) の疫学調査ならびに治療の現状. 「脳腫瘍の外科-手術による根治性と神経機能-: 坂井 昇 (編)」, メディカ出版, 吹田, pp41-46, 2003

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
齋藤 清, 吉田 純	本邦における神経 線維腫症2型 (NF2) の疫学調査 ならびに治療の現 状	坂井 昇	脳腫瘍の外科 -手術による 根治性と神経 機能-	メディカ出版	吹田	2003	41-46

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kawachi Y, Xu X, Ichikawa E, Imakado S, Otsuka F	Expression of angiogenic factors in neurofibromas.	Exp Dermatol	12	412-417	2003
Suzuki T, Miyamura Y, Matsunaga J, Shimizu H, Kawachi Y, Ohyama N, Ishikawa O, Ishikawa T, Terao H, Tomita Y	Six novel P gene mutations and oculocutaneous albinism type 2 frequency in Japanese albino patients.	J Invest Dermatol	120	781-783	2003
Feng L, Yunoue S, Tokuo H, Ozawa T, Zhang D, Patrakitkomjorn S, Ichimura T, Saya H, Araki N	PKA phosphorylation and 14-3-3 interaction regulate the function of neurofibromatosis type I tumor suppressor, neurofibromin.	FEBS Lett	557(1-3)	275-282	2004
Yunoue S, Tokuo H, Fukunaga K, Feng L, Ozawa T, Nishi T, Kikuchi A, Hattori A, Kuratsu J, Saya H, Araki N	Neurofibromatosis type I tumor suppressor neurofibromin regulates neuronal differentiation via its GAP function toward Ras.	J Biol Chem	278(29)	26958-69	2003
Watabe K, Sakamoto T, Kawazoe Y, Michikawa M, Miyamoto K, Yamamura T, Saya H and Araki N	Tissue culture methods to study neurological disorders: Establishment of immortalized Schwann cells from murine disease models.	Neuropathology	23(1)	68-78	2003
Araki N, Kawano K, Toda T, Araki T, Tsugita A, Kira J, Saya H	Analysis of disease on the central nervous system by proteomic approaches.	J Electrophoresis	47	7-16	2003
Araki N, Yunoue S, Feng L, Ozawa T, Patrakitkomjorn S, Tsugita A, Saya H	Functional proteomic analysis of tumor suppressor related proteins in neuronal cells.	New aspects in Kidney disease		63-79	2003
荒木令江	「脳神経系腫瘍および変性疾患の病態プロテオミクス」動き出しているプロテオミクス研究	臨床医学増刊号	47(11)	1373-1385	2003
Suzuki A, Itami S, Ohishi M, Hamada K, Inoue T, Komazawa N, Senoo H, Sasaki T, Takeda J, Manabe M, Mak TW, Nakano T	Keratinocyte-specific Pten deficiency in mice results in epidermal hyperplasia, accelerated hair follicle morphogenesis and tumor formation.	Cancer Res	63(3)	674-681	2003
Tadokoro T, Rouzaud F, Itami S, Yoshikawa K, Hearing V	The inhibitory effect of androgen and sex hormone-binding globulin on the intracellular cAMP level and tyrosinase activity of normal human melanocytes.	Pigment Cell Res	16(3)	190-197	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Umeda J, Sano S, Kogawa K, Motoyama N, Yoshikawa K, Itami S, Kondoh G, Watanabe T, Takeda J	In vivo cooperation between Bcl-xL and the phosphoinositide 3-kinase-Akt signaling pathway for the protection of epidermal keratinocytes from apoptosis.	FASEB J	17(6)	610-620	2003
Wataya-Kaneda M, Yoshikawa K, Itami S	The role of tuberous sclerosis gene products, tuberin and hamartin, in cell cycle regulation and cell proliferation. In Recent Research Developments in Biophysics and Biochemistry.	Recent Res Devel Biophys Biochem	3	703-710	2003
井上多恵、真鍋求、板見智、佐々木雄彦、仲野徹、鈴木聡	がん抑制遺伝子PTENと皮膚疾患	日皮会誌	113	1641-1650	2003
Mizuguchi M, Hino O	Neuropathology. Curatolo P. Tuberous Sclerosis complex	MAC Keith Press		264-278	2003
Kobayashi T, Adachi H, Mitani H, Hirayama Y, Hino O	Toward chemotherapy for Tsc2-mutant renal tumor.	Proc Japan Acad	79	22-25	2003
Kajino K, Hino O	Knudson's two hits, both associated with the insertions of genetic mobile elements in a rat pituitary adenoma.	Proc Japan Acad	79	108-113	2003
Ichimiya H, Hino O, Kohara Y, Ishii N	VBP-1 is necessary for morphogenesis in Caenorhabditis elegans.	Oncol Rep	10	293-295	2003
Testa JR, Hino O	Tumor suppressor genes and the two-hit model of recessive oncogenesis: celebrating Alfred Knudson's 80th birthday.	Genes, Chromosomes & Cancer	38	286-287	2003
Honda S, Kobayashi T, Kajino K, Urakami S, Igawa M, Hino O	Ets protein Elf-1 bidirectionally suppresses transcriptional activities of the tumor suppressor Tsc2 gene and the repair-related Nth1 gene.	Mol Carcinog	37	122-129	2003
Hino O.	Hereditary renal carcinogenesis fitting Knudson's two-hit model: genotype, environment, and phenotype.	Genes, Chromosomes & Cancer	38	357-367	2003



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hino O, Kobayashi T, Momose S, Kikuchi Y, Adachi H, Okimoto K	Renal carcinogenesis: genotype, phenotype and dramatype.	Cancer Sci	94	142-147	2003
Okamoto T, Hino O	Heme oxygenase-1 expression in the liver of animal hepatitis model.	Recent Res Devel Biophys Biochem	3	217-221	2003
Okamoto T, Kawasaki T, Hino O	Osthole prevents anti-Fas antibody-induced hepatitis in mice by affecting the caspase-3-mediated apoptotic pathway.	Biochem Pharmacol	65	677-681	2003
Okamoto T, Hara A, Hino O.	Down-regulation of cyclooxygenase-2 expression but up-regulation of cyclooxygenase-1 in renal carcinomas of the Eker (TSC2 gene mutant) rat model.	Cancer Sci	94	22-25	2003
Adachi H, Igawa M, Shiina H, Urakami S, Shigeno K, Hino O	Human bladder tumors with 2-hit mutations of tumor suppressor gene TSC1 and decreased expression of p27.	J Urol	170	601-604	2003
Mizuguchi M, Mori M, Nozaki Y, Momoi MY, Itoh M, Takashima S, Hino O	Absence of allelic loss in cytomegalic neurons of cortical tuber in the Eker rat model of tuberous sclerosis.	Acta Neuropathol (Berl)	107	47-52	2004
Kikuchi Y., Sudo A., Mitani H, Hino O	Presence of a modifier gene(s) affecting early renal carcinogenesis in the Tsc2 mutant (Eker) rat model.	Int J Oncol	24	75-80	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Okimoto K, Sakurai J, Kobayashi T, Mitani H, Hirayama Y, Nickerson ML, Warren MB, Zbar B, Schmidt LS, Hino O	A germline insertion in the Birt-Hogg-Dube' (BHD) gene gives rise to the Nihon Rat model of inherited renal cancer.	Proc Natl Acad Sci USA	101	2023-2027	2004
Adachi H, Majima S, Kon S, Kobayashi T, Kajino K, Mitani H, Shiina H, Igawa M, Hino O	The Niban gene is commonly expressed in renal tumors: A new candidate marker for renal carcinogenesis.	Oncogene			2004
Feng J-H, Yamamoto T, Nanba E, Ninomiya H, Oka A, Ohno K	Novel TSC2 mutations and decreased expression of tuberin in cultured tumor cells with an insertion mutation.	Hum Mut	#696	on line	2004
Yoshida J, Mizuno M, Yoshida J, Mizuno M, Fujii M, Kajita Y, Nakahara N, Hatano M, Saito R, Nobayashi M, Wakabayashi T	Human gene therapy for malignant gliomas (glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma) by in vivo transduction with human $\beta$ -interferon gene using cationic liposomes.	Hum Gene Ther,		in press	
Saito R, Mizuno M, Hatano M, Kumabe T, Yoshimoto T, Yoshida J	Two different mechanism of apoptosis resistance observed in Interferon- $\beta$ induced apoptosis of human glioma cells.	J Neuro-Oncol		in press	
Saito R, Mizuno M, Kumabe T, Yoshimoto T, Tanuma S, Yoshida J.	Apoptotic DNA Endonuclease (DNase- $\gamma$ ) Gene Transfer Induces Cell Death Accompanying DNA Fragmentation in Human Glioma Cells.	J. Neuro-Oncol		in press	
Ryuke Y, Mizuno M, Natsume A, Suzuki O, Nobayashi M, Kageshita T, Matsumoto K, Saida T, Yoshida J	Growth inhibition of subcutaneous mouse melanoma and induction of natural killer cells by liposome-mediated interferon-beta gene therapy.	Melanoma Res	13	349-356	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nakanishi H, Mizutani Y, Kawauchi A, Ukimura O, Shiraishi T, Hatano M, Mizuno M, Yoshida J, Miki T	Significant antitumoral activity of cationic liposomes containing human interferon- $\beta$ gene against human renal cell carcinoma.	Clin Cancer Res	9	1129-1135	2003
Maeda K, Mizuno M, Wakabayashi T, Takasu S, Nagasaka T, Inagaki M, Yoshida J	Morphological assessment of the development of multinucleated giant cells in glioma by using mitosis-specific phosphorylated antibodies.	J Neurosurg	98	854-859	2003
Takasu S, Takahashi T, Okamoto S, Oriuchi N, Nakayshiki N, Okamoto K, Muramatsu H, Hayashi T, Nakahara N, Mizuno M, Wakabayashi T, Higuchi T, Endo K, Kozaki K, Miyaishi O, Saga S, Ueda R, Yoshida J, Yoshikawa K	Radioimmunosciintigraphy of intracranial glioma xenograft with a technetium-99m-labeled mouse monoclonal antibody specifically recognizing type III mutant epidermal growth factor receptor.	J Neuro-Oncol	63	247-256	2003
Saito K, Kato M, Susaki N, Nagatani T, Nagasaka T, Yoshida J	Expression of Ki-67 antigen and vascular endothelial growth factor in sporadic and neurofibromatosis type 2-associated schwannomas.	Clin Neuropathol	22	30-34	2003
Otsuka G, Saito K, Nagatani T, Yoshida J	Age at symptom onset and long-term survival in patients with neurofibromatosis type 2.	J Neurosurg	99	480-483	2003
Nakayama J, Tanaka T, Furumura M, Takahashi A, Yamaguchi T, Shimura H, Ikeda S, Kuroki M.	Inhibition of the proliferation of a malignant peripheral nerve sheath tumor cell line by gamma interferon gene transfection.	J Dermatol	30	879-885	2003

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業

## 神経皮膚症候群に関する研究班

平成 15 年度 総会

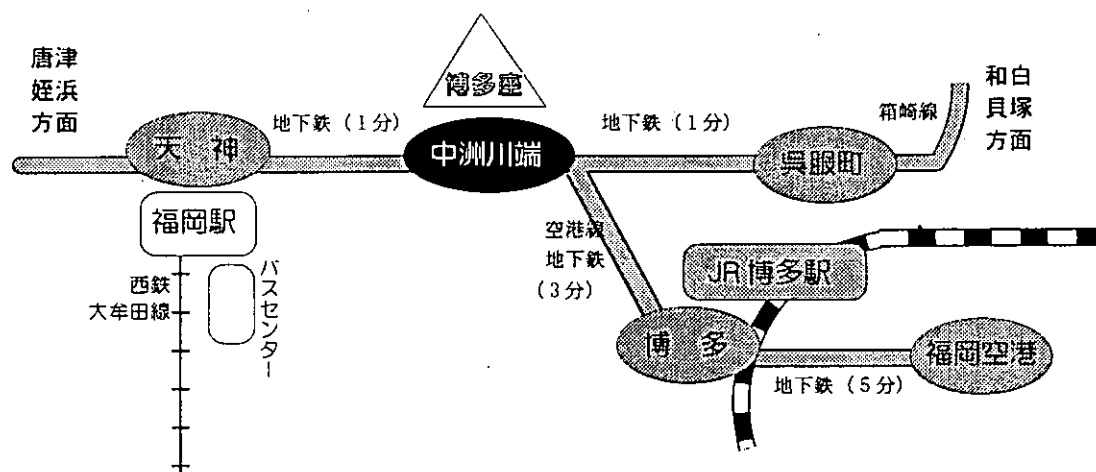
日 時：2003 年 12 月 26 日（金）10：00～16：00

場 所：博多座・西銀再開発ビル 13 階 会議室

〒812-0027 福岡市博多区下川端町 2 番 1 号

電 話：092-282-2662

交 通：



### ■福岡空港より

・地下鉄（所要時間：8分）

「中洲川端」駅下車（7番出口直結）

※中洲川端駅にはどの電車も止まります

### ■博多駅より

・地下鉄（所要時間：3分）

「中洲川端」下車（7番出口直結）

※中洲川端駅にはどの電車も止まります

### ■天神より

・地下鉄（所要時間：2分）

「中洲川端」下車（7番出口直結）

※中洲川端駅にはどの電車も止まります