

20118001B (1/3)

厚生労働科学研究費補助金

第3次対がん総合戦略研究事業

幹細胞制御によるがん治療法開発のための基盤研究

平成 21-23 年度

総合・分担研究報告書

研究代表者 落谷 孝広

平成 24 (2011) 年 5 月

(1/3 冊)

目 次

I. 総合研究報告	1
幹細胞制御によるがん治療法開発のための基盤研究	
落谷 孝広	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	12
III. 研究成果の刊行物・別刷	29

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
（総合）研究報告書

幹細胞制御によるがん治療法開発のための基盤研究

研究代表者 落谷孝広 国立がん研究センター研究所分子細胞治療研究分野・分野長

研究要旨：

本研究の目的はがんの治療抵抗性を説明しうるがん幹細胞の性状を明らかにし、新たながん治療の方法の開発を実現する事にある。3年間の研究の結果、乳がん、大腸がん、肝細胞がんのがん幹細胞の生物学的特性を制御する分子であるRPN2、CD13、CD90、EpCAM等の分子やそれらの標的分子の機能を解明するとともに、核酸医薬の前臨床試験を開始するなど、本研究事業から2件が臨床試験へ向けた準備に入る事が確定した。以上、医療応用へ大きく前進する成果を上げたことから、本研究の目的を十分に達成した。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

森 正樹・大阪大学大学院・教授
北村俊雄・東京大学医科学研究所・教授
岡本康司・国立がん研究センター・分野長
横山明彦・国立がん研究センター・ユニット長
金子周一・金沢大学医学部・教授
大河内仁志・国立国際医療研究センター・部長
畑田出穂・群馬大学・教授
大岡静衣・国立がん研究センター・研究員

A. 研究目的

癌の発生・進展・転移・再発・治療抵抗性の全ての段階に於いて「がん幹細胞」が深く関わる。本研究の目的はがん幹細胞の生物学的特徴の解明や、がんで失った臓器を様々な幹細胞で再生する基盤技術を開発することで、幹細胞の制御をもとにした新たながん治療法の創出につなげる研究を推進する。そのためには、がん幹細胞の分子標的化をはじめ、

がん幹細胞の分子及び細胞生物学的特徴の把握と応用を、消化器がん、乳がん、肺がん、白血病を中心に明らかにし、がん幹細胞を標的にした新規治療法を開発する。がん幹細胞を直接・間接に攻撃することにより現行のがん治療成績の向上に寄与することが期待できる。本研究によって、抗癌剤開発を従来の癌細胞を標的とするものではなく癌幹細胞を標的とする方向へ大きく転換させることが期待でき、これまで治療が困難であった消化器がんをはじめ、白血病や薬剤耐性の乳がん、肺がんなどの癌治療成績の格段の向上

と QOL が維持された心身ともに健全な高齢化社会の実現を目指す。

B. 研究方法

1) 本研究では、がん幹細胞のマーカーを多面的に解析することで、これらの幹細胞の維持やエピゲノムに関与する分子を特異的に遮断する創薬へと結びつく可能性があり、社会への貢献も大である。本研究班では、乳がん、大腸がん、肝細胞がんなどがん幹細胞の性状を *in vitro* および *in vivo* での多面的なアッセイ系で検証するとともに、特に乳がんの RPN2 に関しては、大型動物であるイヌを用いた自然発症がんの治療研究の段階に入っており、実際の臨床への応用に極めて近づいた研究方法を採用している。また、本研究で作製したがん幹細胞モデルは、現在知られているがん幹細胞の特徴である転移能、治療抵抗性という特徴を維持していることが確認された。

2) 間葉系幹細胞のがん治療、再生医療への研究成果は、高度線維化を有する肝臓に対して投与された間葉系幹細胞の安全性と動態および効果、周辺環境とがん幹細胞との関連が明らかにされる。ヒトの慢性肝炎に類似するモデルを用いた検討であり、幹細胞を用いた肝再生および肝発がん抑制の臨床への応用実現に向けた研究が促進される。また C 型肝炎患者は肝硬変から高率に肝臓がんを発症することが知られており、肝臓切除後に間葉系幹細胞移植によって、肝再生が促進されれば、新しい治療法の開発につながるため、厚生労働行政に大きく貢献できる。手段としては、ヒト脂肪組織に由来する間葉系幹細胞を用いた担がん動物への投与による。

C. 研究結果：

1) RPN2 に関しては、前臨床試験の一貫として研究を遂行した。核酸医薬に対して、大型動物のイヌの自然発生乳腺腫瘍症例での治療実験を4例実施した。特に、核酸医薬投与による RPN2 遺伝子の発現経過と、腫瘍の組織学的観察を主に行なった。さらに、核酸医薬合成に関する情報を収集し、前臨床試験に必要な準 GLP 規格での核酸合成に適合する化学合成プラントを有する企業と連携する体制を整えた。また、臨床検体の解析から、治療適合格群を選別するための検討を実施した。トリプルネガティブ乳がん患者124症例を、国立がん研究センター中央病院の協力の下に解析し、RPN2 発現と mtp53 発現や、予後相関因子等を総合的に検討した。その結果、TNBCのうち、RPN2 陽性かつ mtp53 の検体で、予後が悪い事が判明した。RPN2 の分子メカニズム解明は国立がん研究センター研究所のチームがあたり、GSK3beta を介した mtp53 の核内安定化に RPN2 が寄与する事を明らかにした。大型動物の前臨床試験は、連携研究者である東京農工大学の動物医療センターのチームによる協力のもとに実施された。(落谷孝広)

2) 森らは細胞表面抗原を詳細に解析することにより、細胞周期静止期にある癌幹細胞 (dCSC: CD13+CD90-) と増殖期にある癌幹細胞 (aCSC: CD13+CD90+) に峻別できることを明らかにした。特に3年間、細胞周期静止期にある癌幹細胞における DNA 損傷修復を研究し、従来の抗癌剤による genotoxic therapy (増殖盛んな癌細胞の DNA 損傷誘導を作用点とした治療法) では、dCSC において相同組み替え (HR) 型より末端結合 (NHEJ) 型損傷修復が相対的に優位に働き、変異は発生し易いことを明らかにした。また CD13 蛋白質機能は ROS を低く保つように作用し、そのために転移細胞が生存し続けて標的臓器でコロニーを形成することが明らかとなり、転移の根源としての dCSC を治療標的化することの重要性が示された。さらに CD13 機能阻害剤である Ubenimex 投与により、ROS が上昇、転移性 CSC が死滅することが明らかとなった。(森正樹)

3) 金子らはさらに本研究において、EpCAM 陽性肝がんにおける核酸代謝経路の遺伝子発現パターンを解析し、ヌクレオチドプールを

調整している DUT 遺伝子が高発現していること、Wnt シグナルが DUT 遺伝子のプロモーター活性を調節していること、DUT 遺伝子の発現抑制によりがん幹細胞の 5-FU 抵抗性が改善することを同定した。さらに dUTPase の発現を 2009 年に肝切除が行われた肝細胞癌コホートで前向きに解析、dUTPase の発現は肝細胞癌術後早期再発のバイオマーカーとして有用であることを見出した。本研究の成果から、dUTPase は肝癌術後早期再発のバイオマーカーおよびがん幹細胞を標的とする治療法の開発において有力な標的分子であると考えられた。(金子周一)

4) 樹立した大腸がん幹細胞のスフェロイド形成による in vitro 継代培養系の解析をすすめ、がん幹細胞における CD44 誘導の重要性を確立した。又、スフェロイド中に2種類のがん幹細胞が存在しそれらの間に可逆的移行が起きている事を発見した

又、大腸がん肝転移に抑制的に働く新規マイクロ RNA である miR-493 の発現解析及び機能解析を行った。その結果、miR-493 の発現は肝転移と逆相関しており、又その発現は IGF1R の誘導及び肝転移がん細胞の細胞死を誘導する事が示された。(岡本康司)

5) MLL 融合遺伝子産物が AEP というタンパク質複合体を介して造血幹細胞の自己複製能を活性化する事を明らかにした。さらに、野生型の MLL は特殊な分解制御を受けるが、MLL 融合タンパク質はその制御を免れる事を見いだした。最終年度は MLL による幹細胞性の維持には MLL-N/MLL-C 複合体形成が必要であるが、その解離が抑制のメカニズムではない事を示した。(横山明彦)

6) がん幹細胞機能維持に必須の複合体を同定し、がん幹細胞モデルを確立した (人工がん幹細胞モデル)。作成した人工がん幹細胞モデルは、顕著な造腫瘍能の亢進とがん幹細胞マーカーである、CD133、CD44、の発現量が増加し、有意な転移能および ES 細胞用の遺伝子発現プロファイルを有すること、および放射線感受性の低下を認めたことより、人工がん幹細胞モデルはがん幹細胞としての特徴を有することが確認された。最終年度は、薬剤スクリーニングのための実験系を確立した。また、がん幹細胞維持に重要な分子群が、有糸分裂期に複合体を形成し、正常な細胞分裂進行に寄与することを明らかにし、有糸分裂期

をターゲットとする薬剤ががん幹細胞を機能的に阻害する可能性を示した。(大岡静衣)

7) SST-REX 法を利用して、40 種類の iPS 細胞由来の表面抗原を同定し、そのうち iPS 細胞に特異性の高い 3 種 LECT1, PUNC, PCOLCE に着目し解析を進めた。LECT1、PUNC は膜蛋白、PCOLCE は分泌蛋白である。3 種の抗原に対し抗体を作成したところ、iPS 細胞特異的な免疫染色に応用可能であった。これら 3 種について大量発現や shRNA などの系を用いてリプログラミング効率を比較したところ、このうち LECT1 の発現がリプログラミング効率を増強した。(北村俊雄)

8) 癌幹細胞を多く含む薬剤耐性の癌細胞で共通して発現上昇しているマイクロ RNA をみつけ、その発現パターンがメチル化を制御する遺伝子と逆相関することをみいだした。そこでそれらのメチル化制御をおこなう遺伝子の 3' ノンコーディングを探すとマイクロ RNA のターゲットサイトが存在した。レポーター実験による結果では、このマイクロ RNA が一連のメチル化制御遺伝子を抑制していた。(畑田出穂)

9) 実験にはヒト膵臓がん由来の細胞株 AsPC-1, BxPC-3, MIAPaCa-2, Panc-1 を用いた。前 2 者は高転移株とされ、後 2 者は低転移株とされている。各細胞株 100 万個と脂肪由来の培養間葉系細胞 50-150 万個を混合して、ヌードマウスの皮下に注射し、4 週間経過を観察した。経時的に腫瘍の大きさを測定し、腫瘍体積を長径 x 短径 x 短径 x 0.5 で計算した。4 種類の細胞株のうち MiaPaCa-2 のみが間葉系幹細胞の存在下で明らかに増殖の促進が見られた。また同様な実験を腹腔内投与でも行い、結果を解析中である。In vitro で癌細胞と間葉系幹細胞の共培養を行い、腫瘍細胞の増殖に与える影響も検討したが、これまでのところ明らかな増殖促進作用は認められていない。アルギニンが 11 個連結したものは膜透過ドメインとよばれ、細胞に蛋白を導入する際に重要な役割を果たす。しかし転写因子の Sox2 や Oct3/4 に結合させると転写活性は低下する。ところが、細胞内で TEV(tobacco etch virus)由来の蛋白分解酵素により膜透過ドメインを切断すると、転写活性が高まることをマウス ES 細胞のコロニーアッセイ系を用いて証明した。(大河内仁志)

D. 考察:

1) RPN2 を標的とした治療方法の妥当性が 3 年間の研究で明らかになった。RPN2 の核酸医薬に関しては、主任研究者の所属する国立がん研究センターが、厚生労働省による「早期・探索的臨床試験拠点整備事業」の拠点の 1 つとして選定され、本研究事業である第三次対がん総合戦略の研究成果である RPN2 核酸医薬によるトリプルネガティブ乳がんの治療が正式に採用された。今後、臨床応用に向けて、本事業の基礎研究成果が大いに活用される段階に入った。(落谷孝広)

2) dCSC を維持する機構の解明は今後の癌研究の動向として重要な課題であると考えられる。本研究ではその基盤となる内容として dCSC が低酸素ニッチの中に存在し、抗癌剤耐性であることを明らかにした。このような癌幹細胞の性質は、転移現象においても重要な位置を占める。その際の鍵分子は、抗癌剤や放射線治療の抵抗性と同一の分子であることが明らかとなり、治療抵抗性から転移現象まで、統一的な疾病制御が可能である。今後はその耐性機構の分子メカニズムを解明し、創薬を通じて癌克服に生かす。さらに次世代の段階として現行の抗癌剤放射線療法で残存する dCSC に特化して標的化できる新しい療法の確立を目指して基盤を整備できる。CD13 分子を標的化する新しい治療法は国立大学法人大阪大学の知的財産としても整備をすすめ、現在 JST 支援を得て海外指定国申請の段階にある(特願 2010-43353; 国際出願番号: PCT/JP2011/054287)。今後は CD13 分子での成功例を踏まえて、市販のほぼ全ての抗体を搭載した細胞膜に特化した網羅的発現解析による CSC の高精度の絞り込み研究を進めている。(森正樹)

3) 一般的に細胞における幹細胞性と抗がん剤抵抗性は密接な関連を示すが、その関連の詳細な機序は完全には解明されていない。本研究で金子らは核酸代謝経路の一部である dUTPase ががんや臓器発生シグナルのひとつである Wnt によって調節されている可能性を示しており、核酸代謝調節が発生シグナルによって直接制御を受けている可能性を示唆した。さらに dUTPase 活性化は肝細胞がんの外科切除例における予後不良および 5-FU 抵抗性に関わる可能性が示され、本研究成果により今後 dUTPase を用いた肝細胞がん外科切除

例の予後予測、術後のアジュバント化学療法における治療薬選択に有用な情報を提供できる可能性がある。(金子周一)

4) 大腸がん幹細胞の解析により得られた知見は、がん幹細胞をターゲットとした新たな治療戦略の礎となりうると考えられた。miR-493は大腸がん肝転移を抑制するのみならず、ヒト肝転移症例でその発現が低下しており、大腸がん肝転移の診断、治療の双方で臨床応用につながる可能性が示唆された。(岡本康司)

5) これまでの結果から、MLLやMLL融合タンパク質が幹細胞性を維持するために必要な様々なファクターが明らかになってきた。これらの知見は、将来的に造血幹細胞や白血病幹細胞の活性を制御する手法の開発に役立つ。新たに明らかにした成果は論文として発表し、実験材料は発表後無償で提供する。MLLは幹細胞性を維持するが、その活性は分化の進行に伴って低下する。一方で、異常なMLL融合タンパク質は恒常的に幹細胞性を維持するために白血病を引き起こす。治療法の開発には正常のMLLによる幹細胞制御を完全に損なうことなくMLL融合タンパク質の活性を抑制する方法を見いだす必要がある。今後、両者の制御メカニズムをさらに詳細に調べる必要がある。(横山明彦)

6) がん幹細胞維持に重要な分子群が有糸分裂期に重要な働きをすることから、有糸分裂期に作用する薬剤が、がん幹細胞標的薬の最有力候補である。in vitro培養系の樹立により、今後の大腸がん幹細胞の解析が容易になると期待され、今後の治療戦略の構築上大きな意味を持つと考えられる。又、本実験結果より、miR-493は、臨床応用上重要な役割を担う可能性が考えられた。

(大岡静衣)

7) 得られた3種類の抗原に対する抗体の染色性については、iPS細胞を特異的に染めることが可能であったものの、感度は比較的弱かった。抗体の有用性を高めるため、ビオチン化抗体の作成など抗体の最適化を現在検討している。またLECT1の発現に伴うリプログラミング効率の増強は、LECT1が表面抗原であるため何らかのリセプターとの相互作用を介し、細胞内シグナルが活性化された可能性が考えられる。現在この分子の可溶性発現体や抗体を用いリプログラミング効率化の機構の解析を試みている。(北村俊雄)

8) アンチセンス鎖を用いて幹細胞特異的マイクロRNAを抑制することによりDNAメチル化を変化させ癌幹細胞の性質を抑制する可能性を模索したい。(畑田出穂)

9) 癌細胞株と間葉系幹細胞の同時移植で血管新生による腫瘍の増殖促進効果が見られるのではないかと考えたが、細胞株の種類によって間葉系幹細胞に対する反応が異なることが示唆された。また間葉系幹細胞の数については腫瘍細胞の増殖にとって至適な条件が存在する可能性が示唆された。腹腔内投与の結果がまだ確定していないので、結論的なことは述べられないが、今後がん患者に間葉系幹細胞を投与する際の問題点が明らかになる可能性がある。(大河内仁志)

E. 結論：

乳がん、大腸がん、肝細胞がんのがん幹細胞の生物学的特性を制御する分子であるRPN2、CD13、CD90、EpCAM等の特徴有る分子やそれらの標的分子の機能解明を進めるとともに、核酸医薬の前臨床試験を開始するなど、本研究事業から2件が臨床試験へ向けた準備に入る事が確定する成果を上げた。今後、本研究成果にもとづくがん幹細胞の総合的理解と検証が、医療応用へ大きく前進する可能性を示した。

F. 健康危険情報：

本実験計画においては、倫理に関わるようなヒトに関する受精卵等は全く扱うことはない。ヒトがん幹細胞の培養、分化操作に関する実験は倫理審査委員会に承認を得ている。また、動物の操作は、すべて当該施設の動物倫理委員会の定める規則に基づいて動物愛護の精神に基づいて行われた。

G. 研究発表：

1. 論文発表

1. Kosaka N, Iguchi H, Yoshioka Y, Hagiwara K, Takeshita F, Ochiya T. Competitive interactions of cancer cells and normal cells via secretory microRNAs. *J Biol Chem*, in press
2. Kawamata M, Ochiya T. Gene-manipulated embryonic stem cells for rat transgenesis. *Cell Mol Life Sci*, 68:1911-1915, 2011
3. Murakami Y, Toyoda H, Tanaka M, Kuroda M, Harada Y, Matsuda F, Tajima A, Kosaka

- N, Ochiya T, Shimotohno K. The progression of liver fibrosis is related with overexpression of the miR-199 and 200 families. *PLoS One*, 6:e16081, 2011
4. Osaki M, Takeshita F, Sugimoto Y, Kosaka N, Yamamoto Y, Yoshioka Y, Kobayashi E, Yamada T, Kawai A, Inoue T, Ito H, Oshimura M, Ochiya T. MicroRNA-143 regulates human osteosarcoma metastasis by regulating matrix metalloprotease-13 expression. *Mol Ther*, 19:1123-1130, 2011
 5. Takahashi RU, Takeshita F, Fujiwara T, Ono M, Ochiya T. Cancer stem cells in breast cancer. *Cancers*, 3:1311-1328, 2011
 6. Xu D, Takeshita F, Hino Y, Fukunaga S, Kudo Y, Tamaki A, Matsunaga J, Takahashi RU, Takata T, Shimamoto A, Ochiya T, Tahara H. miR-22 represses cancer progression by inducing cellular senescence. *J Cell Biol*, 193:409-424, 2011
 7. Yamamoto Y, Yoshioka Y, Minoura K, Takahashi RU, Takeshita F, Taya T, Horii R, Fukuoka Y, Kato T, Kosaka N, Ochiya T. An integrative genomic analysis revealed the relevance of microRNA and gene expression for drug-resistance in human breast cancer cells. *Mol Cancer*, 10:135, 2011
 8. Kawamata M, Ochiya T. Establishment of embryonic stem cells and generation of genetically modified rats. In: Craig A (ed), *Methodological Advances in the Culture*. Croatia, InTech, pp 383-396, 2011
 9. Kim HM, Haraguchi N, Ishii H, Ohkuma M, Okano M, Mimori K, Eguchi H, Yamamoto H, Nagano H, Sekimoto M, Doki Y, Mori M. Increased CD13 Expression Reduces Reactive Oxygen Species, Promoting Survival of Liver Cancer Stem Cells via an Epithelial-Mesenchymal Transition-like Phenomenon. *Ann Surg Oncol*. 2011 Aug 31. [Epub ahead of print]
 10. Dewi DL, Ishii H, Kano Y, Nishikawa S, Haraguchi N, Sakai D, Satoh T, Doki Y, Mori M. Cancer stem cell theory in gastrointestinal malignancies: recent progress and upcoming challenges. *J Gastroenterol*. 2011 Oct;46(10):1145-57. Epub 2011 Aug 20.
 11. Miyoshi N, Ishii H, Nagano H, Haraguchi N, Dewi DL, Kano Y, Nishikawa S, Tanemura M, Mimori K, Tanaka F, Saito T, Nishimura J, Takemasa I, Mizushima T, Ikeda M, Yamamoto H, Sekimoto M, Doki Y, Mori M. Reprogramming of mouse and human cells to pluripotency using mature microRNAs. *Cell Stem Cell*. 2011 Jun 3;8(6):633-8.
 12. Ohkuma M, Haraguchi N, Ishii H, Mimori K, Tanaka F, Kim HM, Shimomura M, Hirose H, Yanaga K, Mori M. Absence of CD71 Transferrin Receptor Characterizes Human Gastric Adenosquamous Carcinoma Stem Cells. *Ann Surg Oncol*. 2011 Apr 27. [Epub ahead of print]
 13. Haraguchi N, Ishii H, Nagano H, Doki Y, Mori M. The future prospects and subject of the liver cancer stem cells study for the clinical application. *Gastroenterology*. 2011 Feb 23. [Epub ahead of print] No abstract available.
 14. CD13 is a therapeutic target in human liver cancer stem cells. Haraguchi N, Ishii H, Mimori K, Tanaka F, Ohkuma M, Kim HM, Akita H, Takiuchi D, Hatano H, Nagano H, Barnard GF, Doki Y, Mori M. *J Clin Invest*. 2010 Sep 1;120(9):3326-39. doi: 10.1172/JCI42550. Epub 2010 Aug 9.
 15. Regulation of the MDM2-P53 pathway and tumor growth by PICT1 via nucleolar RPL11. Sasaki M, Kawahara K, Nishio M, Mimori K, Kogo R, Hamada K, Itoh B, Wang J, Komatsu Y, Yang YR, Hikasa H, Horie Y, Yamashita T, Kamijo T, Zhang Y, Zhu Y, Prives C, Nakano T, Mak TW, Sasaki T, Maehama T, Mori M, Suzuki A. *Nat Med*. 2011 Jul 31;17(8):944-51. doi: 10.1038/nm.2392.
 16. M Kudo, K Imanaka, N Chida, K Nakachi, WY Tak, T Takayama, JH Yoon, T Hori, H Kumada, N Hayashi, S Kaneko, H Tsubouchi, DJ Suh, J Furuse, T Okusaka, K Tanaka, O Matsui, M Wada, I Yamaguchi, T Ohya, G Meinhardt, K Okita. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 47(14):2117-27, 2011 Sep.
 17. Long noncoding RNA HOTAIR regulates polycomb-dependent chromatin modification and is associated with poor prognosis in colorectal cancers. Kogo R, Shimamura T, Mimori K, Kawahara K, Imoto S, Sudo T, Tanaka F, Shibata K, Suzuki A, Komune S, Miyano S, Mori M. *Cancer Res*. 2011 Oct 15;71(20):6320-6. Epub 2011 Aug 23.

18. Yokoyama A, Ficara, F., Murphy, M. J., Meisel, C., Naresh, A., Kitabayashi, I., and *Cleary, M. L. Proteolytically cleaved MLL subunits are susceptible to distinct degradation pathways. *J Cell Sci* 124, 2208-2219.(2011)
19. Yokoyama A Molecular mechanisms of leukemogenesis in MLL-leukemias. *Rinsho Ketsueki* 52, 679-685.(2011)
20. A Kitao, O Matsui, N Yoneda, K Kozaka, R Shinmura, W Koda, S Kobayashi, T Gabata, Y Zen, T Yamashita, S Kaneko, Y Nakanuma. The uptake transporter OATP8 expression decreases during multistep hepatocarcinogenesis: correlation with gadoxetic acid enhanced MR imaging. *Eur Radiol* 21(10):2056-66, 2011 Oct.
21. H Sunagozaka, M Honda, T Yamashita, R Nishino, H Takatori, K Arai, T Yamashita, Y Sakai, S Kaneko. Identification of a secretory protein c19orf10 activated in hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 129(7):1576-85, 2011 Oct.
22. Y Tanaka, M Kurosaki, N Nishida, M Sugiyama, K Matsuura, N Sakamoto, N Enomoto, H Yatsushashi, S Nishiguchi, K Hino, S Hige, Y Itoh, E Tanaka, S Mochida, M Honda, Y Hiasa, A Koike, F Sugauchi, S Kaneko, N Izumi, K Tokunaga, M Mizokami. Genome-wide association study identified ITPA/DDRGK1 variants reflecting thrombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Hum Mol Genet* 20(17):3507-16, 2011 Sep.
23. Y Takata, Y Nakamoto, A Nakada, T Terashima, F Arihara, M Kitahara, K Kakinoki, K Arai, T Yamashita, Y Sakai, T Yamashita, E Mizukoshi, S Kaneko. Frequency of CD45RO(+) subset in CD4(+)CD25(high) regulatory T cells associated with progression of hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 307(2):165-73, 2011 Aug.
24. M Honda, K Takehana, A Sakai, Y Tagata, T Shirasaki, S Nishitani, T Muramatsu, T Yamashita, Y Nakamoto, E Mizukoshi, Y Sakai, T Yamashita, M Nakamura, T Shimakami, M Yi, SM Lemon, T Suzuki, T Wakita, S Kaneko; Hokuriku Liver Study Group. Malnutrition Impairs Interferon Signaling through mTOR and FoxO pathways in Patients with Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology* 141(1):128-140. e2, 2011 Jul.
25. T Yamashita, M Honda, S Kaneko. Molecular mechanisms of hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 26(6):960-4, 2011 Jun.
26. E Mizukoshi, Y Nakamoto, K Arai, T Yamashita, A Sakai, Y Sakai, T Kagaya, T Yamashita, M Honda, S Kaneko. Comparative analysis of various tumor-associated antigen-specific t-cell responses in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 53(4):1206-16, 2011 Apr.
27. Y Nakamoto, E Mizukoshi, M Kitahara, F Arihara, Y Sakai, K Kakinoki, Y Fujita, Y Marukawa, K Arai, T Yamashita, N Mukaida, K Matsushima, O Matsui, S Kaneko. Prolonged recurrence-free survival following OK432-stimulated dendritic cell transfer into hepatocellular carcinoma during transarterial embolization. *Clin Exp Immunol* 163(2):165-77, 2011 Feb.
28. T. Ishiguro, A. Sato, H. Ohata, H. Sakai, H. Nakagama, K. Okamoto: Differential expression of nanog1 and nanogp8 in colon cancer cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* In press (2011)
29. M. Izumiya, N. Tsuchiya, K. Okamoto, H. Nakagama: Systematic exploration of cancer-associated microRNA through functional screening assays. *Cancer Sci.* 102, 1615-21, 2011
30. N. Tsuchiya, M. Izumiya, H. Ogata-Kawata, K. Okamoto, Y. Fujiwara, M. Nakai, A. Okabe, A.J. Schetter, E.D. Bowman, Y. Midorikawa, Y. Sugiyama, H. Aburatani, C.C. Harris, H. Nakagama: Tumor-suppressor miR-22 determines p53-dependent cellular fate through post-transcriptional regulation of p21. *Cancer Res.* 71, 4628-4639, 2011
31. C. Ozeki, Y. Sawai, T. Shibata, T. Kohno, K. Okamoto, J. Yokota, F. Tashiro, S. Tanuma, R. Sakai, T. Kawase, I. Kitabayashi, Y. Taya, R. Ohki : Cancer Susceptibility Polymorphism of p53 at Codon 72 Affects Phosphorylation and Degradation of p53 Protein. *J Biol Chem.* 286,18251-18260 (2011)
32. Oki, T., Kitaura, J., Watanabe-Okochi, N., Nishimura, K., Maehara, A., Uchida, T., Komeno, Y., Nakahara, F., Harada, Y., Sonoki, T., Harada, H., and Kitamura, T.

- Aberrant expression of RasGRP1 cooperates with gain-of-function NOTCH1 mutations in T-cell leukemogenesis. *Leukemia* in press.
33. Tran, P.T., Bendapudi, P.K., Lin, H.J., Choi, P., Koh, S., Chen, J., Horng, G., Hughs, N.P., Schwartz, L.H., Miller, J.H., Kawashima, T., Kitamura, T., Paik, D., and Felsher, D.W. Survival and death signals can predict tumor response to therapy after oncogene inactivation. *Science Translational Medicine*, in press.
 34. Nakamura, M., Kitaura, J., Enomoto, Y., Lu, Y., Nishimura, K., Isobe, M., Ozaki, K., Komeno, Y., Nakahara, F., Oki, T., Kume, H., Homma, Y., and Kitamura, T. TSC-22 is a negative-feedback regulator of Ras/Raf signaling: Implications for tumorigenesis. *Cancer Science* in press.
 35. Suzuki, K., Ono, R., Ohishi, K., Masuya, M., Kataoka, I., Liu, B., Nakamori, Y., Ino, K., Monma, F., Hamada, H., Kitamura, T., Katayama, N., and Nosaka, T. (2012) IKAROS isoform 6 enhances BCR-ABL-mediated proliferation of human CD34+ hematopoietic cells on stromal cells. *Int J Oncology* 40:53-62.
 36. Shibata-Minoshima, F., Oki, T., Doki, N., Nakahara, F., Kageyama, S., Kitaura, J., Fukuoka, J. and Kitamura, T. (2011) Identification of RHOXF2 (PEPP2) as a cancer-promoting gene by expression cloning. *Int J Oncology* in press.
 37. Enomoto, Y., Kitaura, J., Hatakeyama, K., Watanuki, J., Akasaka, T., Kato, N., Shimanuki, M., Nishimura, K., Takahashi, M., Taniwaki, M., Haferlach, C., Siebert, S., Dyer, M.J.S., Asou, N., Hideki Nakakuma, *Kitamura, T., and *Sonoki, T. (2011) Em/miR-125b transgenic mice develop lethal B-cell malignancies. *Leukemia* in press.
 38. Yoshimi, Y., Goyama, S., Watanabe-Okochi, N., Yoshiki, Y., Nannya, Y., Nitta, E., Arai, S., Sato, T., Shimabe, M., Nakagawa, M., Imai, Y., Kitamura, T. and Kurokawa, M. (2011) Evi1 represses PTEN expression by interacting with polycomb complexes and activates PI3K/AKT/mTOR signaling. *Blood* 117:3617-3628.
 39. Kato, N., Kitaura, J., Doki, N., Komeno, Y., Watanabe-Okochi N., Togami, K., Nakahara, F., Oki, T., Enomoto, Y., Fukuchi, Y., Nakajima, H., Harada, Y., Harada, H., and Kitamura, T. (2011) Two types of C/EBPa mutations play distinct roles in leukemogenesis: Lessons from clinical data and BMT models. *Blood* 117:221-233.
 40. Horii T, Suetake I, Yanagisawa E, Morita S, Kimura M, Nagao Y, Imai H, Tajima S, Hatada I. The Dnmt3b Splice Variant is Specifically Expressed in In Vitro-manipulated Blastocysts and Their Derivative ES Cells. *J Reprod Dev.* 2011; 57:579-585.
 41. Konno M, Masui S, Hamazaki TS, Okochi H. Intracellular reactivation of transcription factors fused with protein transduction domain. *J Biotechnol.* 154(4):298-303, 2011
 42. Hitoshi Okochi. Adult Stem Cell: Sources and Characterization Tissue Engineering-From lab to Clinic. edited by Norbert Pallua and Christoph V. Suschek Springer p83-92, 2011
 43. K. Okamoto, T. Ishiguro, Y. Midorikawa, H. Ohata, M. Izumiya, N. Tsuchiya, A. Sato, H. Sakai, H. Nakagama: miR-493 induction during carcinogenesis blocks metastatic settlement of colon cancer cells in liver. *EMBO J.* In press (2012)
2. 学会発表
(海外)
1. Ochiya T and Takeshita F. Therapeutic potential of microRNA against cancer. MicroRNAi-meeting. RNAi World Congress Boston, USA. May 12-13, 2009
 2. Ochiya T and Takeshita F. CRS (Controlled Release Society). Oligonucleotides delivery 36TH ANNUAL MEETING AND EXPOSITION OF THE CONTROLLED RELEASE SOCIETY, Copenhagen, Denmark. July 16-24, 2009
 3. Ochiya T. RPN2 as a novel therapeutic target for cancer drug resistance. 9th Jenner Glycobiology and Medicine Symposium, Brussels, Belgium. September 12-18, 2009
 4. Ochiya T. 「Discovery of RNAi Drugs Targeting Cancer Stem Cells」. World Cancer Congress 2010, Singapore. June 23-25
 5. Ochiya T. 「Secretory mechanisms and intercellular transfer of micro RNAs in living cells in vitro and in vivo」. International Workshop on EXOSOMES (IWE) 2011, paris. January 18-24
 6. Ochiya T. 「Secretory microRNAs in

- Cancer Development and Diagnosis」. IMolecular Mes TRI-CON 2011, San Francisco. February 22-28
7. Yamashita T., Honda M., and Kaneko S. Signaling pathways responsible for self-renewal and differentiation in liver cancer stem cells. Japanese Cancer Association Annual Meeting 2010, Osaka, 2010.
 8. Yamashita T., Honda M., Nakamoto Y., Yamashita T., Arai K., Takatori H., Nio K., Hara Y., Takamura H., Tani T., Ikeda H., Zen Y., Wang X.W., and Kaneko S. Heterogeneity and Hierarchy of Cancer Stem Cells in Human Liver Cancer. American Association of Study of Liver Diseases Annual Meeting 2010, Boston, 2010.
 9. Yamashita T, Honda M., Nio K., and Kaneko S. Oncostatin M renders epithelial cell adhesion molecule-positive liver cancer stem cells sensitive to 5-fluorouracil by inducing hepatocytic differentiation. American Association of Cancer Research 101st Annual Meeting 2010, Washington D.C., 2010.
 10. Yamanishi, Y., Kitaura, J., Izawa, K., and Kitamura, T. 「TIM1 is an endogenous ligand for LMIR5/CD300b: LMIR5 deficiency ameliorates mouse kidney ischemia/reperfusion injury」第14回国際免疫学会議 ワークショップ 2010年8月神戸
 11. Enomoto, Y., Kitaura, J., Yamanishi, Y., Izawa, K., Takai, Y., and Kitamura, T. 「Comparative analysis of leukocyte mono-Ig-like receptor 7 (LMIR7)/CLM-3 with LMIR4/CLM-5 as an activating receptor: lessons from association with FcRg.」第14回国際免疫学会議 ワークショップ、2010年8月神戸
 12. Kitamura, T., Nakahara, F., Kato, N., Watanabe-Okochi, N., Komeno, Y., Doki, N., Togami, K., Uchida, T., Kagiya, Y., Inoue, D., Enomoto, Y., Oki, T., Harada, H., and Kitaura, J. Molecular Basis for AML, MDS and MPN 第39回国際実験血液学会 招待講演 2010年9月16日メルボルン
 13. 榎本豊 「Comparative analysis of leukocyte mono-Ig-like receptor 7 (LMIR7)/CLM-3 with mouseLMIR4/CLM-5 as an activating receptor: lessons from association with FcRg」 2nd Symposium of the IMSUT & RCAST Global COE 2010年3月2日東京
 14. Ochiya T. 「Ribophorin (RPN2) as a novel therapeutic target for cancer stem cells」. International Conference and Exhibition on Cancer Science and Therapy 15-17, Las Vegas, USA. August 12-18
 15. Ochiya T. 「Ribophorin II (RPN2) as a novel therapeutic target for cancer stem cells and their tumorigenicity」. 16th European Meeting for Vascular Biology and Medicine, 2011, Krakow, Poland. September 4-10
 16. Ochiya T. 「nSMase 2 regulates metastatic ability of breast cancer cells through the regulation of exosome secretion」. Exosomes and Microvesicles 2011, Orlando, USA. October 14-19
 17. 「Ribophorin II (RPN2) as a novel therapeutic target for breast cancer stem cells」、落谷孝広、The 8th International Symposium on Minimal Residual Cancer (2011.9.20-21 大阪)
 18. Makoto Tokuhara, Yukio Saito, Toshio Shimizu, Satsuki Fukuda, Chikako Ishiguro, Masamitsu Konno, Tatsuo S. Hamazaki, Hitoshi Okochi Do adipose tissue-derived stem cells (ASCs) promote tumor growth? IFAT Miami, USA 11月 2011
- (国内)
1. 「間葉系幹細胞肝細胞による再生医療」、落谷孝広、第10回日本肝臓医生物理研究会 (2009.4.18-19 金沢)
 2. 「幹細胞由来肝細胞の定義づけに関する勉強会」、落谷孝広、The Okayama 2009 Joint Conference of CTS & JSOPMB 会議 (2009.4.20-21 岡山)
 3. 「small RNA の drug delivery system の開発」(先端技術シンポジウム)、落谷孝広、第82回日本内分泌学会・招待講演 (2009.4.24 群馬)
 4. 「ヒト間葉系幹細胞を用いた薬物の安全性・毒性試験」、落谷孝広、日本薬物動態学会第2回ビジョンシンポジウム (2009.6.5-6 東京大学)
 5. 「micro RNA as a Novel Modality for Cancer Therapy」、落谷孝広、第2回 DKFZ-NCC Workshop on Cancer Research Tokyo (2009.7.7-9

- がんセンター研究所) 6. 「核酸デリバリーが拓く non-coding small RNA による疾患解明」、落谷孝広、遺伝子・デリバリー研究会 第9回シンポジウム (2009.7.9-11 大阪)
7. 「microRNA によるがんの診断治療」、落谷孝広、第1回日本 RNAi 研究会 (2009.8.28-29 広島大学)
8. 「マイクロ RNA によるがんの診断と治療」、落谷孝広、第68回日本癌学会学術総会 (がんにおける microRNA 制御異常シンポジウム/講演) (2009.10.1-3 横浜)
9. 「RPN2 による糖鎖修飾を介した薬剤耐性、浸潤転移の制御機構」、落谷孝広、第82回日本生化学会学術大会 (講演) (2009.10.21-25 神戸)
10. 「RNAi-based oligonucleotides therapy」、落谷孝広、Kashiwa Symposium on Cancer Biology 2009 (2009.11.13 がんセンター東病院)
11. 「microRNA による Cancer Stem Cell Therapy の可能性」、落谷孝広、第32回日本分子生物学会 (講演) (2009.12.9-12 横浜)
12. 落谷孝広、「間葉系幹細胞の生物学的特性の解明と再生医療への応用」、日本医工学治療学会 第26回学術大会 (2010.4.2-4 東京)
13. 落谷孝広「microRNA によるがん幹細胞制御」、日本エピジェネティクス研究会第4回年会 (2010.5.27-30 米子)
14. 落谷孝広「Micromanaging Cancer Stem Cells」、第11回 Pharmaco-Hematology Symposium・講演 (2010.6.18-19 東京)
15. 落谷孝広「がん転移計測技術と医療応用」、第20回日本サイトメトリー学会学術集会・講演 (2010.6.27 東京)
16. 落谷孝広「Molecular Therapy Targeting Cancer Stem Cells」、第16回日本遺伝子治療学会年次学術集会・講演 (2010.7.1-3 宇都宮)
17. 落谷孝広「糖鎖修飾分子によるがん幹細胞制御の実態」、第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会 合同大会・講演 (2010.12.7-10 神戸)
18. 石井秀始、他：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年6月16日～6月17日 金沢
19. 石井秀始、他：消化器の癌幹細胞、第69回 日本癌学術総会、2010年9月22日～9月24日大阪
20. 山下太郎、本多政夫、金子周一 Oncostatin M を用いた幹細胞様肝癌の分化誘導療法の検討、日本肝臓学会総会、山形、2010年。
21. 沖俊彦、北村俊雄「Screening of surface antigens on iPS cells with SST-REX」第8回幹細胞シンポジウム ポスター 2010年5月10日 淡路夢舞台国際会議場
22. 中原史雄、坂田(柳元)麻実子、北浦次郎、加藤菜穂子、黒川峰夫、千葉 滋、北村俊雄「Hes1 による造血前駆細胞の不死化と、慢性骨髄性白血病の急性転化誘導」第6回麒麟塾口演 2010年6月5日 東京
23. 榎本豊、北浦次郎、園木孝志、中熊秀喜、北村俊雄「A functional analysis of microRNA aberrantly expressed in leukemic cells」第16回日本遺伝子治療学会学術集会 ポスター 2010年7月栃木
24. 榎本豊、北浦次郎、西村耕太郎、北村俊雄「Development of new pMXs-based retrovirus vectors expressing shRNA」第16回日本遺伝子治療学会学術集会 ポスター 2010年7月栃木
25. 榎本豊、島貫栄弥、畠山金太、谷脇雅史、麻生範雄、中熊秀喜、北村俊雄、園木孝志「MiR125 induces hematological malignancies in vivo」第72回日本血液学会学術集会 プレナリー 2010年9月 横浜
26. 中村真樹、北村俊雄「TSC-22 の発現は Ras/MAPK の活性化により上昇する」第69回日本癌学会学術総会 ポスター 2010年9月22日～24日 大阪
27. 畑田他 第二回日本 RNAi 研究会 2010年8月27日 広島
28. 大河内仁志 教育講演 12 皮膚の再生医療：現状と展望 皮膚の幹細胞と再生医療 第109回日本皮膚科学会総会、4月、大阪、2010
29. 大河内仁志 皮膚は幹細胞の宝庫 組織幹細胞研究の最前線 第10回日本再生医療学会、3月、東京、2011
30. 「miRNA と発がん機構」、落谷孝広、第100回 日本病理学会総会 (2011.4.28-30 横浜)
31. 「遺伝子・核酸デリバリー」、落谷孝広、第27回 日本 DDS 学会学術集会、(2011.6.10 東京)
32. 「Syngeneic hematopoietic stem cell transplantation enhances the antitumor immunity of intratumoral type I interferon gene transfer for sarcoma」、落谷孝広、Japan Society of Gene Therapy 2011 17th Annual Meeting (2011.7.13 福岡)

33.「エクソソームによる細胞間 microRNA デリバリー」、落谷孝広、2011 年アンチセンス・遺伝子・デリバリー合同シンポジウムでの招待講演 (2011.9.1-2 大阪)

34.「Roles of non-coding RNAs in cancer development (including miRNAs)」,落谷孝広、第 70 回 日本癌学会学術総会 (2011.10.2-5 名古屋)

35.「Exosome による遺伝情報の伝達と疾患とのかかわり」、落谷孝広、日本人類遺伝学会第 56 回大会 (2011.11.10 千葉)

36.「エクソソームによる遺伝情報の伝達とがんの進展」、落谷孝広、10th 中国四国口腔癌研究会 (2011.11.25-26 松山)

37.森正樹、他：大腸癌の発生経路・組織発生—臨床と病理の立場から—、第 74 回 大腸癌研究会、2011 年 1 月 21 日、福岡

38.森正樹：がん転移の病態と治療、第 20 回 日本がん転移学会学術集会・総会、2011 年 6 月 30 日～7 月 1 日、浜松

39.森正樹：消化器癌の悪性度・予後における分子診断、第 53 回 日本消化器病学会大会、2011 年 10 月 20 日～10 月 22 日、福岡

40.森正樹：癌幹細胞研究の現状と未来、第 22 回 日本消化器癌発生学会総会、2011 年 11 月 25 日～11 月 26 日、佐賀

40.山下太郎、本多政夫、金子周一 肝癌幹細胞形質の多様性、日本臨床腫瘍学会総会、横浜、2011

41.山下太郎、本多政夫、金子周一 肝癌幹細胞の特徴に応じたテーラーメイド医療の検討、日本肝臓学会総会、東京、2011

42.岡本康司、第 70 回日本癌学会学術総会「大腸がん肝転移を抑制する新規因子の同定及び解析」(平成 23 年 10 月、名古屋市)

43.堀居、畑田 第 34 回日本日本分子生物学会年会 2012 年 12 月 13～16 日 横浜

44.岡本康司、26 回発癌病理研究会「大腸がん転移を抑制する新規マイクロ RNA の同定及び解析」(平成 23 年 8 月、札幌市)

45.河内仁志 皮膚は幹細胞の宝庫 組織幹細胞研究の最前線 第 10 回日本再生医療学会、3 月、東京、2011

46.大岡静衣、岡本奈緒子、木下圭太、安川麻実、増富健吉 Tumor initiating cell maintenance and heterochromatin establishment during mitotic phase.第 34 回分子生物学会年会 2011 年 12 月 13 日～16 日 神奈川

47.大岡静衣 がん幹細胞機能維持に関わる分子群のイメージング解析 第 4 回 NanoBio 若手ソーシャルネットワークワーキングシンポジウム 2011 年 6 月 3 日～4 日 札幌

H. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得

2. 特許出願中：

発明の名称：RPN2 遺伝子抑制剤の用途

発明者：落谷孝広・加藤菊也・本間紀美

出願人：大正製薬(株)、(株)高研、大日本住友製薬(株)、国立がんセンター

出願日：平成 16 年 6 月 16 日

出願番号：特願 2006-16786

発明の名称：誘導多能性幹細胞の製造方法

発明者：森正樹、石井秀始、三吉範克、土岐祐一郎、種村匡弘、星野宏光、大村仁昭

出願人：国立大学法人大阪大学 本学整理番号：K20090215

出願日：平成 22 年 2 月 18 日

出願番号：特願 2010-34008

発明の名称：癌幹細胞の機能的標識

発明者：森正樹、原口直紹、石井秀始

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)

申請中

発明の名称：未分化細胞の識別方法

発明者：森正樹、石井秀始、永井健一、富丸慶人、三吉範克、星野宏光、齋藤俊行、北川公恵

出願人：国立大学法人大阪大学

本学整理番号：K20090033

出願番号：特願 2009-241605

出願日：平成 21 年 10 月 20 日 (火)

発明の名称：癌幹細胞の製造方法

発明者：森正樹、永井健一、富丸慶人、三吉範克、星野宏光、石井秀始

出願人：国立大学法人大阪大学

本学整理番号：K20080244

出願番号：特願 2009-241322

出願日：平成21年10月20日（火）

4. その他 なし

3. 実用新案登録 なし

Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表

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
Yamashita T. et al	Differentiation of Cancer Stem Cells	Stanley Shostak	Cancer Stem Cells - The Cutting Edge	InTech	Croatia	2011	337-350
Yamashita T. et al.	Heterogeneity of Liver Cancer Stem Cells.	Xin W. Wang Joe W. Grisham Snorri S. Thorgeirsson	Molecular Genetics of Liver Neoplasia	Springer	New York	2010	301-318
Masutomi K, Hahn WC.	Chapter 8: Off-telomerase function of telomerase		Telomerases: Chemistry, Biology and Clinical Applications	John Wiley & Sons	米国	in press	

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kawamata Ochiya T.	M, Gene-manipulated embryonic stem cells for rat transgenesis.	<i>Cell Mol Life Sci</i>	68	1911-1915	2011
Kawamata Ochiya T.	M, Establishment of embryonic stem cells and generation of genetically modified rats. In: Craig A (ed), Methodological Advances in the Culture.	<i>Croatia, InTech</i>		383-396	2011

Murakami Y, Toyoda H, Tanaka M, Kuroda M, Harada Y, Matsuda F, Tajima A, Kosaka N, Ochiya T, Shimotohno K.	The progression of liver fibrosis is related with overexpression of the miR-199 and 200 families.	<i>PLoS One</i>	6	e16081	2011
Osaki M, Takeshita F, Sugimoto Y, Kosaka N, Yamamoto Y, Yoshioka Y, Kobayashi E, Yamada T, Kawai A, Inoue T, Ito H, Oshimura M, Ochiya T.	MicroRNA-143 regulates human osteosarcoma metastasis by regulating matrix metalloprotease-13 expression.	<i>Mol Ther</i>	19	1123-1130	2011
Takahashi RU, Takeshita F, Fujiwara T, Ono M, Ochiya T.	Cancer stem cells in breast cancer.	<i>Cancers</i>	3	1311-1328	2011
Xu D, Takeshita F, Hino Y, Fukunaga S, Kudo Y, Tamaki A, Matsunaga J, Takahashi RU, Takata T, Shimamoto A, Ochiya T, Tahara H.	miR-22 represses cancer progression by inducing cellular senescence.	<i>J Cell Biol</i>	193	409-424	2011
Yamamoto Y, Yoshioka Y, Minoura K, Takahashi RU, Takeshita F, Taya T, Horii R, Fukuoka Y, Kato T, Kosaka N, Ochiya T.	An integrative genomic analysis revealed the relevance of microRNA and gene expression for drug-resistance in human breast cancer cells.	<i>Mol Cancer</i>	10	135	2011
Nishimura J et.al	Potential use of Fibrin-based Collagen for local delivery of antibiotics.	<i>Surg Today.</i>	in press	in press	in press
Kobayashi S et.al	Fibrin sealant with PGA felt for prevention of bile leakage after liver resection.	<i>Hepato gastroenterology</i>	in press	in press	in press

Nagano H et.al	Combined IFN- α and 5-FU treatment as a postoperative-adjuvant following surgery for hepatocellular carcinoma with portal venous tumor thrombus.	<i>Experimental and Therapeutic Medicine.</i>	in press	in press	in press
Eguchi H et.al	A Thick Pancreas Is a Risk Factor for Pancreatic Fistula after a Distal Pancreatectomy: Selection of the Closure Technique according to the Thickness.	<i>Dig Surg.</i>	28(1)	50-56	2011
Tomimaru Y et.al	Advantage of autologous blood transfusion in surgery for hepatocellular carcinoma.	<i>World Gastroenterol. J</i>	17(32)	3663-3760	2011
Akita H et.al	Mural Nodule in Branch Duct Type Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas is a Marker of Malignant Transformation and Indication for Surgery.	<i>Am J Surgery.</i>	202(2)	214-219	2011
Miyata H et.al	Multimodal treatment for resectable esophageal cancer.	<i>Gen Thorac Cardiovasc Surg.</i>	59(7)	461-466	2011
榎本 豊	Em/miR-125b transgenic mice develop lethal B-cell malignancies.	<i>Leukemia</i>	25	1849-1856.	2011
加藤 菜穂子	Two types of C/EBP α mutations play distinct roles in leukemogenesis: Lessons from clinical data and BMT models.	<i>Blood</i>	117	221-233.	2011
K. Okamoto, T. Ishiguro, Y. Midorikawa, H. Ohata, M. Izumiya, N. Tsuchiya, A. Sato, H. Sakai, H. Nakagama	miR-493 induction during carcinogenesis blocks metastatic settlement of colon cancer cells in liver.	<i>EMBO J.</i>	28;31(7)	1752-63	2012

T. Ishiguro, A. Sato, H. Ohata, H. Sakai, H. Nakagama, K. Okamoto	Differential expression of nanog1 and nanogp8 in colon cancer cells.	<i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i>	418	199-204	2012
M. Izumiya, N. Tsuchiya, K. Okamoto, H. Nakagama	Systematic exploration of cancer-associated microRNA through functional screening assays.	<i>Cancer Sci.</i>	102	1615-1621	2011
N. Tsuchiya, M. Izumiya, H. Ogata-Kawata, K. Okamoto, Y. Fujiwara, M. Nakai, A. Okabe, A.J. Schetter, E.D. Bowman, Y. Midorikawa, Y. Sugiyama, H. Aburatani, C.C. Harris, H.	Tumor-suppressor miR-22 determines p53-dependent cellular fate through post-transcriptional regulation of p21.	<i>Cancer Res.</i>	71	4628-4639	2011
*Yokoyama A, Ficara F, Murphy M, Meisel C, Naresh A, Kitabayashi I, *Cleary ML	Proteolytically cleaved MLL subunits are susceptible to distinct degradation pathways.	<i>Journal of Cell Science</i>	124 (13)	2208-2219	2011
*Yokoyama A, Lin M, Naresh A, Kitabayashi I, *Cleary ML	A higher-order complex containing AF4- and ENL-family proteins with P-TEFb facilitates oncogenic and physiologic MLL-dependent transcription.	<i>Cancer Cell</i>	17	198-212	2010
Yamashita T. et al	Molecular mechanisms of hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C virus infection.	<i>J Gastroenterol Hepatol.</i>	26	960-4	2011
Sunagozaka H. et al	Identification of a secretory protein c19orf10 activated in hepatocellular carcinoma.	<i>Int J Cancer.</i>	129	1576-85	2011

Nakamoto Y. et al	Prolonged recurrence-free survival following OK432-stimulated dendritic cell transfer into hepatocellular carcinoma during transarterial embolization.	<i>Clin Exp Immunol.</i>	163	165-77	2011
Konno M, Masui S, Hamazaki T S, Okochi H.	Intracellular reactivation of transcription factors fused with protein transduction domain	<i>J Biotechnol</i>	154	298-303	2011
•Horii T, Suetake I, Yanagisawa E, Morita S, Kimura M, Nagao Y, Imai H, Tajima S, Hatada I.	The Dnmt3b Splice Variant is Specifically Expressed in In Vitro-manipulated Blastocysts and Their Derivative ES Cells.	<i>J Reprod Dev.</i>	57	579-585	2011
Kawamata M, *Ochiya T.	Generation of genetically modified rats from embryonic stem cells.	<i>Proc Natl Acad Sci USA</i>	10	14223-8	2010
Kosaka N, Iguchi H, *Ochiya T.	Circulating microRNA in body fluid: a new potential biomarker for cancer diagnosis and prognosis.	<i>Cancer Sci.</i>	10	2087-92	2010
Kosaka N, Iguchi H, Yoshioka Y, Takeshita F, Matsuki Y, *Ochiya T.	Secretory mechanisms and intercellular transfer of microRNAs in living cells.	<i>J Biol Chem</i>	4	17442-52	2010
Kosaka N, Izumi H, Sekine K, *Ochiya T.	microRNA as a new immune-regulatory agent in breast milk.	<i>Silence</i>	4	1-7	2010
*Ochiya T, Yamamoto Y, Banas A.	Commitment of stem cells into functional hepatocytes.	<i>Differentiation</i>	79	65-73	2010