

核酸医薬によるがん診断・治療標的の開発

研究分担者 加藤尚志 早稲田大学（教育・総合科学学術院）・教授

本分担研究には、以下の研究協力者が参加した。

吉岡祐亮（早稲田大学大学院 先進理工学研究科 博士課程 2年）

谷崎祐太（早稲田大学大学院 先進理工学研究科 博士課程 1年）

小坂展慶（独立行政法人 国立がん研究センター研究所 分子細胞治療研究分野 研究員）

落谷孝広（独立行政法人 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

本分担研究においては、ヒト造血器腫瘍細胞株における mRNA, miRNA の網羅的発現分子の探索を端緒として、固形癌細胞と共通した創薬標的、診断・予後マーカーの発掘を継続している。平成 22 年度においては、1) 新たに発見した低酸素応答性の非翻訳小分子 RNA である miR-210 による細胞内鉄代謝制御系の腫瘍細胞における機能の解明、2) 造血器腫瘍と固形腫瘍に共通する造血因子応答性あるいは相互関連分子の探索による新たな標的遺伝子の探索、の 2 点に注力した展開をおこなった。1) については、腫瘍細胞の性質を鉄代謝の面から調べるための新たな要素を詳細に解明し、論文としてまとめることができた。2) については、ラクトフェリンの発現調節系周辺が抽出された例を得て、今後の抗腫瘍標的としての検証を進めるために必要となる基礎的知見を得た。

A. 研究目的

ヒト造血器腫瘍細胞株における mRNA, miRNA の網羅的発現分子の探索を端緒として、固形癌細胞と共通した創薬標的、診断・予後マーカーの発掘を行う。

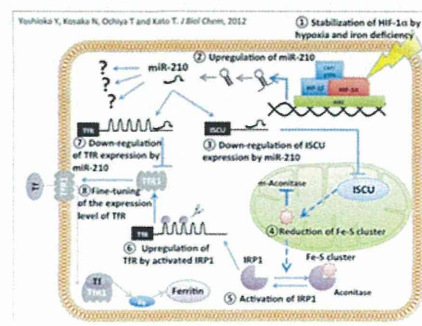
また、癌化学療法に伴う癌性貧血治療薬として、組換え赤血球造血因子エリスロポエチン (EPO) 投与の臨床症例が集積しつつあり、癌患者の生命予後の悪化、腫瘍増殖の促進などのリスクが報告されている。細胞の腫瘍化と造血関連因子群との作用連鎖を示唆しうる報告も散見されるようになった。しかしながら、EPO の固形癌細胞に対する報告は十分ではない。これを背景として、EPO などの造血因子の固形腫瘍への作用を解析することによって、新たな創薬標的、診断分子の発掘を試みることにした。

B. 研究方法

1. 低酸素応答性の非翻訳 RNA

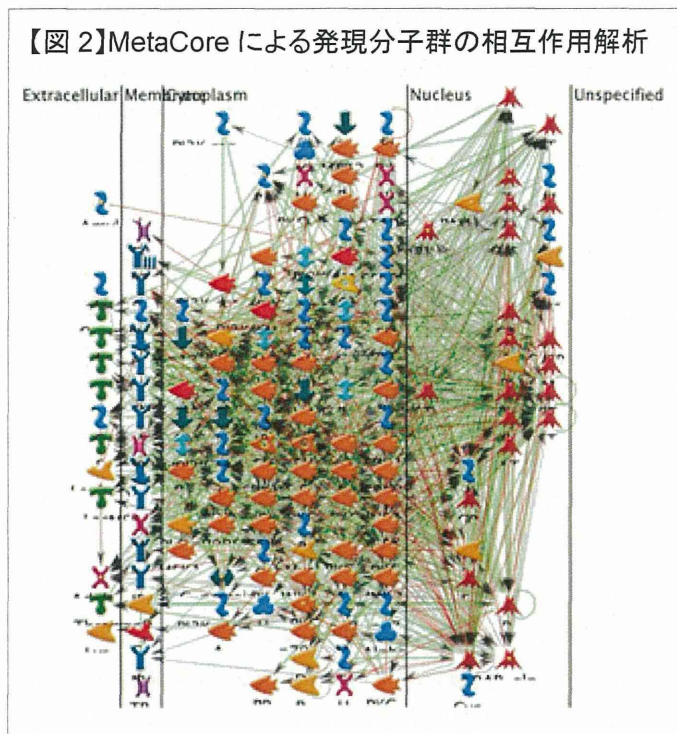
細胞内鉄代謝を調節する新たな因子として非翻訳 RNA である miR-210 の存在を *Journal of Biological Chemistry* に報告した (図 1)。miRNA は標的遺伝子を複数持つことが知られており、我々も miR-210 が 2 つの鉄代謝関連遺伝子を標的とすることを明らかにしている。さらに今年度は、miR-210 の標的遺伝子の探索を行った。

【図 1】造血器腫瘍特異的発現遺伝子の探索から見出された miRNA による鉄代謝制御系  
Yoshioka, ら. J Biol Chem. 2012



## 2. 新たな標的遺伝子の探索

造血器腫瘍としては、引き続き、ヒト巨核芽球系白血病細胞株 UT-7 細胞株を対象とした。UT-7 細胞株には多分化能を有する UT-7/GM 細胞という亜株が分離されている。さらにこの細胞株より、EPO 特異的に増殖を示して赤血球系へ分化する UT-7/EPO 細胞や、TPO 特異的に巨核球系細胞へと増殖・分化する UT-7/TPO 細胞といった亜株が確立されている。それぞれの細胞株に発現する遺伝子をマイクロアレイ (Human Genome U133 Plus2.0 :Affymetrix) により網羅的に発現解析を行った後、パスウェイ解析ツール MetaCore (Thomson Reuters) を用いて UT-7/EPO 細胞 (赤血球系) および UT-7/TPO 細胞 (血小板系) で特異的に変動を示す分子の比較抽出を行った (図 2)。



(倫理面への配慮)

ヒト試料の生殖細胞系列の遺伝子解析が含まれる研究については「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、それ以外の臨床試料等の観察研究は「疫学研究に関する倫理指針」に従い研究を行った。また、遺伝子組み換え実験や動物実験は所属する施設の各種委員会の審査・承認を得た上で実施した。

## C. 研究成果

### 1. 低酸素応答性の非翻訳 RNA

miR-210 は、ミトコンドリアのエネルギー産生に関わる NADH dehydrogenase 1 alpha subcomplex, 4, 9kDa (NDUFA4) も標的遺伝子とすることを明らかにした。NDUFA4 の発現抑制はミトコンドリアのエネルギー産生低下を導き、細胞の増殖に影響を与えると考えられる。よって、我々が報告した miR-210 によるトランスフェリンレセプターの発現抑制に加え、NDUFA4 の発現抑制は、miR-210 の過剰発現がもたらす細胞増殖の低下に影響を与えていると考えられる。

### 2. 新たな標的遺伝子の探索

現時点で生物学的検証が完全に完了していないため、個々の抽出分子のリストは本報告書に掲載しないが、概要は以下 A, B であった。



- A. EPO 刺激下, UT-7/EPO 細胞で発現増加し, UT-7/TPO 細胞で発現減少する分子  
→ 1 種の mRNA,
- B. EPO 刺激下, UT-7/EPO 細胞で発現減少し, UT-7/TPO 細胞で発現増加する分子  
→ 4 種の mRNA (ラクトフェリン, c-fes 等)

【表 1】腫瘍細胞株における造血関連因子とラクトフェリン関連因子の発現

	Cells	Metastasis	EPO	EPOR (EPO 受容 体)	c-Mpl (TPO 受容 体)	E2F1	Lacto- ferrin	miR-449a
Leukemia Cell Lines	UT-7/EPO	-	-	↑	-	↑	↓	↑
	UT-7/TPO	-	-	-(↑)	↑	↓	↑	↓
Breast Cancer Cell Lines	MCF-7	○	RT-PCR(-)	↑	/	↓	↑	/
	MDA-MB-231	○	/	RT-PCR(+)	/	/	↑	/
	SK-BR3	×	/	↑	/	/	↑	/
Primary	-	△	-	-	↓	↑	↓	↑

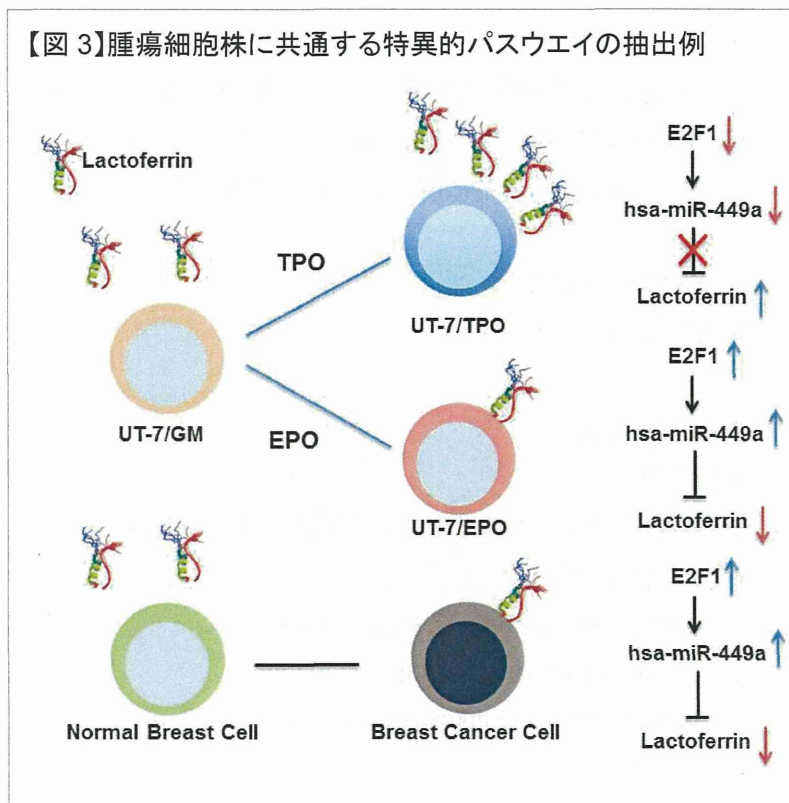
さらにこれら発現が増減する分子の mRNA 発現と連

鎖すると考えられる miRNA をクロス検索したところ, 例えば, ラクトフェリンについては, 連鎖しうる miRNA が 10 種抽出され, そのうちの 1 種 (hsa-miR-449a) は, UT-7/GM 細胞において実際に EPO あるいは TPO 刺激によって発現量が変動する分子であることを見出した。UT-7 細胞各種はヒト白血病細胞株である一方, 一部の乳癌では EPO 受容体を発現することが報告されている。そこで造血因子刺激応答をしようる固形腫瘍細胞株候補として乳癌細胞株 MCF-7, MDA-MB-231, SK-BR3 を選び, まず EPO 受容体の発現を調べたところ, いずれも陽性であった。これらの細胞株において, 最終的にラクトフェリン発現と miR-449a, および転写因子 E2F1 の発現相関をまとめた (表 1)。これらの結果より, 図 2 のように造血器腫瘍 (白血病) と固形癌 (乳癌) に共通した分子相互作用の例の一端として, 従来から乳癌等で注目されてきた E2F1 経路が miR-449a に干渉し, ラクトフェリンの発現調節系に関わることが示唆された。

D. 考察

1. 低酸素応答性の非翻訳 RNA

【図 3】腫瘍細胞株に共通する特異的パスウェイの抽出例



miRNA が複数遺伝子の発現を抑制することをさらに裏付けた。一つの miRNA で複数の遺伝子の発現を抑制することで同一パスウェイに働きかけ, がん抑制性効果を示す可能性があり, miRNA を治療薬として用いる際の利点になりうる。今後は細胞増殖抑制効果がどのような腫瘍細胞で認められるのか, また, 正常細胞への影響などがある

のか調べる必要がある。

## 2. 新たな標的遺伝子の探索

1000 個以上の分子から効率的に機能分子を抽出してくる方法の一つとして、パスウェイ解析を摘要したが、従来の手法では絞り込めなかった腫瘍特異的連鎖遺伝子群のサブセットを得た。

3. 今後は、これら抽出されてきた遺伝子の固形癌細胞内における機能を明らかにするための解析を進める。

## E. 結論

1. miR-210 は、ミトコンドリアのエネルギー産生に関わる NADH dehydrogenase 1 alpha subcomplex, 4, 9kDa (NDUFA4) も標的遺伝子とすることを明らかにした。

2. 造血器腫瘍（白血病）と固形がん（乳がん）に共通した分子相互作用の例の一端として、E2F1 経路が miR-449a に干渉し、ラクトフェリンの発現調節系に関わることが示唆された

## F. 健康危険情報

特記する事項なし。

## G. 研究発表

### ●論文発表

発表論文（○印は本研究に直接関連するもの、他は関連性をもつもの）

1. Maekawa S, Iemura H, Kato T. Enhanced erythropoiesis in mice exposed to low environmental temperature. *J Exp Biol*. 2012, *in press*.

2. ○Yoshioka Y, Kosaka N, Ochiya T, Kato T. Micromanaging iron homeostasis: Hypoxia-inducible miR-210 suppresses iron homeostasis-related proteins. *J Biol Chem*. 2012 Oct 5;287(41):34110-9.

3. Maekawa S, Iemura H, Kuramochi Y, Nogawa-Kosaka N, Nishikawa H, Okui T, Aizawa Y, Kato T. Hepatic confinement of

newly-produced erythrocytes caused by low-temperature exposure in *Xenopus laevis*. *J Exp Biol*. 2012 Sep 1;215(Pt 17):3087-3095.

4. Okamoto M, Kobayashi S, Ikeuchi H, Yamada S, Yamanouchi K, Nagasawa K, Maekawa S, Kato T, Shimizu I. Synthesis and bioassay of a boron-dipyrromethene derivative of estradiol for fluorescence imaging *in vivo*. *Steroids*. 2012 Jul;77(8-9):845-849.

5. ○吉岡祐亮, 小坂展慶, 加藤尚志. 新たなバイオマーカーとしてのエクソソームと診断技術: エクソソームはバイオマーカーの宝箱?. 細胞工学, (特集) 疾患エクソソーム: 病をもたらすパンドラの箱がいま開かれる~エクソソームを制するものが疾患を制する~, (監修) 落谷孝広, 細胞工学, Vol. 32, No. 1, 66-70 頁, 学研メディカル秀潤社刊, 2013 年

6. 加藤尚志, 坂本明彦, 船津高志, 宮崎洋. 巨核球・血小板産生における TP0-c-Mpl 系の分子動態. 特集: 巨核球・血小板の細胞運命制御機構, 血栓止血誌, 日本血栓止血学会, 23(6)1-8, 2012 年 12 月

7. ○宮崎洋, 加藤尚志. 2. トロンボポエチン研究の歴史とクローニング, トロンボポエチンの基礎を知る. 『トロンボポエチン受容体作動薬のすべて』. 編) 池田康夫, PART1: 血小板産生機構とトロンボポエチンの基礎をみる, 10-18 頁, 先端医学社刊, 2012 年 10 月

8. ○谷崎祐太, 加藤尚志. 1. 巨核球造血の最新知見から血小板産生機構を知る. 『トロンボポエチン受容体作動薬のすべて』. 編) 池田康夫, PART1: 血小板産生機構とトロンボポエチンの基礎をみる, 19-30 頁, 先端医学社刊, 2012 年 10 月

9. 吉岡祐亮, 小坂展慶, 加藤尚志, 落谷孝広. がん細胞の代謝異常と microRNA 制御. 実験医学 (増刊) がん代謝, 第 3 章 低酸素, 酸化ストレス, 編) 曾我朋義, 江角浩安, 第 30 巻 15 号 121 (2455) -127 (2461) 頁, 羊土社刊, 2012 年 9 月 10 日

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### ●特許取得状況

本研究に直接関連する特許出願はない

## 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
宮崎洋, 加藤尚志	トロンボポエチン研究の歴史とクロニング, トロンボポエチンの基礎を知る	池田康夫	トロンボポエチン受容体作動薬のすべて	先端医学社	日本	2012	10-18
谷崎祐太, 加藤尚志	巨核球造血の最新知見から血小板産生機構を知る	池田康夫	トロンボポエチン受容体作動薬のすべて	先端医学社	日本	2012	19-30
吉岡祐亮, 小坂展慶, 加藤尚志, 落谷孝広	がん細胞の代謝異常とmicroRNA制御	曾我朋義, 江角浩安	実験医学 (増刊) がんと代謝	羊土社	日本	2012	121 (2455) -127 (2461)

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
Nishimoto T, Yamamoto Y, Yoshida K, Goto N, Ohnami S, <u>Aoki K.</u>	Development of peritoneal tumor-targeting vector by in vivo screening with a random peptide-displaying adenovirus library.	PLoS ONE	7	e45550	2012.
Miura Y, Yamazaki S, Julia D, Brown E, <u>Aoki K.</u> , Vivkers S, Yamamoto M.	Infectivity-selective Oncolytic Adenovirus Developed by High-throughput Screening of Adenovirus-formatted Library.	Mol Ther	21	139-148	2013
Kimura J, Ono H, Kosaka T, Makino H, Akiyama H, Ichikawa Y, Nagashima Y, Hirai S, Ohno S, <u>Aoki K.</u> , Davydova J, Yamamoto M, Kunisaki C, Endo I.	Conditionally replicative adenoviral vectors for imaging the effect of chemotherapy on pancreatic cancer cells.	Cancer Sci.			in press
Ono H, Hiraoka N, Lee Y-S, Woo SM, Lee WJ, Choi IJ, Saito A, Yanagihara K, Kanai Y, Ohnami S, Sakamoto H, Chiwaki F, <u>Sasaki H.</u> , Yoshida T, Saeki N.	Prostate stem cell antigen, a presumable organ-dependent tumor suppressor gene, is down-regulated in gallbladder carcinogenesis.	Genes Chromosomes Cancer	51	30-41	2012
Satoh Y, Mori K, Kitano K, Kitayama J, Yokota H, <u>Sasaki H.</u> , Uozaki H, Fukayama M, Seto M, Nagawa H, Yatomi Y, Takai D.	Analysis for the combination expression of CK20, FABP1, and MUC2 is sensitive for the prediction of peritoneal recurrence in gastric cancer.	Jpn. J. Clin. Oncol.	42	148-152	2012
Matsumoto K, Arao T, Hamaguchi T, Shimada Y, Kato K, Ichiro Oda I, Taniguchi H, Koizumi F, Yanagihara K, <u>Sasaki H.</u> , Kazuto Nishio, K, Yamada Y.	FGFR2 gene amplification and clinicopathological features in gastric cancer.	Br. J. Cancer	106	727-732	2012

Nishimura K, Semba S, Aoyagi K, <u>Sasaki H</u> , Yokozaki H.	Mesenchymal stem cells provide an advantageous tumor microenvironment for the restoration of cancer stem cells.	Pathobiology	79	290-306	2012
Suzuki M, Narita M, Ashikawa M, Furuta S, Matoba M, <u>Sasaki H</u> , Yanagihara K, Terawaki K Suzuki T, Uezono Y.	Changes in the melanocortin receptors in the hypothalamus of a rat model of cancer cachexia.	Synapse	66	747-751	2012
Suzuki M, Narita M, Hasegawa M, Furuta S, Kawamata T, Miyano K, Yanagihara K, Chiwaki F, Ochiya T, Suzuki T, Matoba M, <u>Sasaki H</u> , Uezono Y.	Sensation of abdominal pain induced by peritoneal carcinomatosis is accompanied by changes in the expression of substance P and m-opioid receptors in the spinal cord of mice.	Anesthesiology	117	847-856	2012
Imoto A, Mitsunaga S, Inagaki M, Aoyagi K, <u>Sasaki H</u> , Ikeda M, Nakachi K, Higuchi K, Ochiai A.	Neural invasion induces cachexia via astrocytic activation of neural route in pancreatic cancer.	Int J Cancer	131	2795-2807	2012
Fujita T, Yanagihara K, Takeshita F, Aoyagi K, Takigahira M, Chiwaki F, Fukagawa T, Katai H, Ochiya T, Sakamoto H, Konno H, Yoshida T, <u>Sasaki H</u> .	Intraperitoneal delivery of a small interfering RNA targeting NEDD1 prolongs the survival of scirrhous gastric cancer model mice.	Cancer Sci.	104	214-222	2013
佐々木博己、五十畑則之、西村公男、玉置将司、小松崎理絵、千脇史子、青柳一彦	EMTと食道扁平上皮癌	Surgery Frontier	19	51-55	2012



Akagi I, Okayama H, Schetter AJ, Robles AI, Kohno T, Bowman ED, Kazandjian D, Welsh JA, <u>Oue N</u> , Saito M, Miyashita M, Uchida E, Takizawa T, Takenoshita S, Skaug V, Mollerup S, Haugen A, Yokota J, Harris CC.	Combination of protein coding and non-coding gene expression as a robust prognostic classifier in stage I lung adenocarcinoma.	Cancer Res				in press
Sentani K, Sakamoto N, Shimamoto F, Anami K, <u>Oue N</u> , Yasui W.	Expression of olfactomedin 4 and claudin-18 in serrated neoplasia of the colorectum: a characteristic pattern is associated with sessile serrated lesion.	Histopathology				in press
Mori R, Yoshida K, Tanahashi T, Yawata K, Kato J, Okumura N, Tsutani Y, Okada M, <u>Oue N</u> , Yasui W.	Decreased FANCI caused by 5FU contributes to the increased sensitivity to oxaliplatin in gastric cancer cells.	Gastric Cancer				in press
Naito Y, <u>Oue N</u> , Hinoi T, Sakamoto N, Sentani K, Ohdan H, Yanagihara K, <u>Sasaki H</u> , Yasui W.	Reg IV is a direct target of intestinal transcriptional factor CDX2 in gastric cancer.	PLoS One	7	e47545		2013
Shinmei S, Sakamoto N, Goto K, Sentani K, Anami K, Hayashi T, Teishima J, Matsubara A, <u>Oue N</u> , Kitadai Y, Yasui W.	MicroRNA-155 is a predictive marker for survival in patients with clear cell renal cell carcinoma.	Int J Urol	20	468-477		2013
Hayashi T, Sentani K, <u>Oue N</u> , Ohara S, Teishima J, Anami K, Sakamoto N, Matsubara A, Yasui W.	The search for secreted proteins in prostate cancer by the Escherichia coli ampicillin secretion trap: expression of NBL1 is highly restricted to the prostate and is related to cancer progression.	Pathobiology	80	60-69,		2013
Anami K, Sentani K, Sakamoto N, Uraoka N, <u>Oue N</u> , Yasui W.	Infantile adenomyoma subclinically excreted into the patient's diaper.	Pathol Int	62	532-537		2012

Sakamoto N, <u>Que N</u> , Sentani K, Anami K, Uraoka N, Naito Y, Oo HZ, Hinoi T, Ohdan H, Yanagihara K, Aoyagi K, <u>Sasaki H</u> , Yasui W.	Liver-intestine cadherin induction by epidermal growth factor receptor is associated with intestinal differentiation of gastric cancer.	Cancer Sci	103	1744-1750	2012
Okayama H, Saito M, <u>Que N</u> , Weiss JM, Stauffer J, Takenoshita S, Wiltout RH, Hussain SP, Harris CC.	NOS2 enhances KRAS-induced lung carcinogenesis, inflammation and microRNA-21 expression.	Int J Cancer	132	9-18	2013
Sentani K, <u>Que N</u> , Naito Y, Sakamoto N, Anami K, Oo HZ, Uraoka N, Aoyagi K, <u>Sasaki H</u> , Yasui W.	Upregulation of HOXA10 in gastric cancer with the intestinal mucin phenotype: reduction during tumor progression and favorable prognosis.	Carcinogenesis	33	1081-1088	2012
Gersemann M, Becker S, Nuding S, Antoni L, Ott G, Fritz P, <u>Que N</u> , Yasui W, Wehkamp J, Stange EF.	Olfactomedin-4 is a glycoprotein secreted into mucus in active IBD.	J Crohns Colitis.	6	425-434	2012
Takami H, Sentani K, Matsuda M, <u>Que N</u> , Sakamoto N, Yasui W.	Cytokeratin expression profiling in gastric carcinoma: clinicopathologic significance and comparison with tumor-associated molecules.	Pathobiology	79	154-161	2012
Wakamatsu Y, Sakamoto N, Oo HZ, Naito Y, Uraoka N, Anami K, Sentani K, <u>Que N</u> , Yasui W.	Expression of cancer stem cell markers ALDH1, CD44 and CD133 in primary tumor and lymph node metastasis of gastric cancer.	Pathol Int.	62	112-119	2012
<u>Que N</u> , Noguchi T, Anami K, Kitano S, Sakamoto N, Sentani K, Uraoka N, Aoyagi K, Yoshida T, <u>Sasaki H</u> , Yasui W.	Cytokeratin 7 is a predictive marker for survival in patients with esophageal squamous cell carcinoma.	Ann Surg Oncol	19	1902-1910	2012

Tahara M, Inoue T, Miyakura Y, Horie H, Yasuda Y, Fujii H, Kotake K, <u>Sugano K</u> .	Cell diameter measurements obtained with a handheld cell counter could be used as a surrogate marker of G2/M arrest and apoptosis in colon cancer cell lines exposed to SN-38.	Biochem Biophys Res Commun.				in press
Hirasawa A, Masuda K, Akahane T, Tsuruta T, Banno K, Makita K, Susumu N, Jinno H, Kitagawa Y, <u>Sugano K</u> , Kosaki K, Aoki D.	Experience of Risk-reducing Salpingo-oophorectomy for a BRCA1 Mutation Carrier and Establishment of a System Performing a Preventive Surgery for Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome in Japan: Our Challenges for the Future.	Jpn J Clin Oncol.	43	515-519		2013
Shiozawa M, Miyakura Y, Tahara M, Morishima K, Kumano H, Koinuma K, Horie H, Lefor AT, Sata N, Yasuda Y, Gonda K, Takenoshita S, Tamura A, Fukushima N, <u>Sugano K</u> .	Partial duplication of MSH2 spanning exons 7 through 14 in Lynch syndrome.	J Gastroenterol.				in press
Hirasawa A, Akahane T, Tsuruta T, Kobayashi Y, Masuda K, Banno K, Fujii T, Susumu N, Itsubo T, Kameyama K, <u>Sugano K</u> , Aoki D.	Lobular endocervical glandular hyperplasia and peritoneal pigmentation associated with Peutz-Jeghers syndrome due to a germline mutation of STK11.	Ann Oncol.	23	2990-2992		2012
Miyakura Y, <u>Sugano K</u> , Nomizu T, Lefor A, Yasuda Y.	Pathogenicity of A600V variant in exon 12 of the MSH2 gene detected in a Japanese kindred with Lynch syndrome.	Jpn J Clin Oncol.	42	78-82		2012
Ishimura M, Sakurai-Yageta M, Maruyama T, Ando T, Fukayama M, Goto A, <u>Murakami Y</u> .	Involvement of miR-214 and miR-375 in malignant features of non-small-cell lung cancer by down-regulating CADM1.	J Cancer Therapy	3	379-387		2012

Ito A, Mimae T, Yamamoto Y-S-Z, Hagiya M, Nakanishi J, Ito M, Hosokawa Y, Okada M, <u>Murakami Y</u> , Kondo T.	Novel application for pseudopodia proteomics using excimer laser ablation and two-dimensional difference gel electrophoresis.	Lab Invest	92	1374-1385	2012
Nakata H, Wakayama T, Adthapanyawanich K, Nishiuchi T, <u>Murakami Y</u> , Takai Y, Iseki S.	Compensatory upregulation of myelin protein zero-like 2 expression in spermatogenic cells in cell adhesion molecule-1-deficient mice.	Acta Histochem Cytochem	45	47-56	2012
Kikuchi S, Iwai M, Sakurai-Yageta M, Tsuboi Y, Ito T, Masuda T, Tsuda H, Kanai Y, Onizuka M, Sato Y, and <u>Murakami Y</u> .	Expression of a splicing variant of the CADM1 specific to small cell lung cancer.	Cancer Science	103	1051-1057	2012
Ito A, Ichiyangi N, Ikeda Y, Hagiya M, Inoue T, Kimura KB, Sakurai MA, Hamaguchi K, <u>Murakami Y</u> .	Adhesion molecule CADM1 contributes to gap junctional communication among pancreatic islet $\alpha$ -cells and prevents their excessive secretion of glucagon.	Islets			in press
Mimae T, Okada M, Hagiya M, Miyata Y, Tsutani Y, Inoue T, <u>Murakami Y</u> , Ito A.	Upregulation of Notch2 and Six1 Is Associated with Progression of Early-Stage Lung Adenocarcinoma and a More Aggressive Phenotype at Advanced Stage.	Clinical Cancer Research	18	945-955	2012
Nagara Y, Hagiya M, Hatano, N, Futai, E, Suo S, Takaoka Y, <u>Murakami Y</u> , Ishiura S, Ito A.	Tumor suppressor cell adhesion molecule 1 (CADM1) is cleaved by A disintegrin and metalloprotease 10 (ADAM10) and subsequently cleaved by gamma-secretase complex.	Biochem Biophys Res Commun	417	462-467	2012
Takahashi Y, Iwai M, Kawai T, Arakawa A, Ito T, Sakurai-Yageta M, Ito A, Goto A, Saito M, Kasumi F, and <u>Murakami Y</u> .	Aberrant expression of tumor suppressors, CADM1 and 4.1B, in invasive lesions of primary breast cancer.	Breast Cancer	19	242-252	2012

Nagata M, Sakurai-Yageta M, Yamada D, Goto A, Ito A, Fukuhara H, Kume H, Morikawa T, Fukayama M, Homma Y, and <u>Murakami Y.</u>	Aberrations of a cell adhesion molecule CADM4 in renal clear cell carcinoma.	Int J Cancer	130	1329-1337	2012
Kiyohara E, Tamai K, Katayama I, and <u>Kaneda Y.</u>	The combination of chemotherapy with HVJ-E containing Rad51 siRNA elicited diverse anti-tumor effects and synergistically suppressed melanoma.	Gene Therapy			in press
<u>Kaneda Y.</u>	Virosome A novel vector to enable multi-modal strategies for cancer therapy.	Advanced Drug Delivery Reviews	64	730-738	2012
Maekawa S, Iemura H, <u>Kato T.</u>	Enhanced erythropoiesis in mice exposed to low environmental temperature.	J Exp Biol.			in press
Yoshioka Y, Kosaka N, Ochiya T, <u>Kato T.</u>	Micromanaging iron homeostasis: Hypoxia-inducible miR-210 suppresses iron homeostasis-related proteins.	J Biol Chem.	287	34110-34119	2012
Maekawa S, Iemura H, Kuramochi Y, Nogawa-Kosaka N, Nishikawa H, Okui T, Aizawa Y, <u>Kato T.</u>	Hepatic confinement of newly-produced erythrocytes caused by low-temperature exposure in <i>Xenopus laevis</i> .	J Exp Biol.	215	3087-3095	2012
Okamoto M, Kobayashi S, Ikeuchi H, Yamada S, Yamanouchi K, Nagasawa K, Maekawa S, <u>Kato T,</u> Shimizu I.	Synthesis and bioassay of a boron-dipyrromethene derivative of estradiol for fluorescence imaging in vivo.	Steroids	77	845-849	2012
吉岡祐亮, 小坂展慶, <u>加藤尚志</u>	新たなバイオマーカーとしてのエクソソームと診断技術：エクソソームはバイオマーカーの宝箱？	細胞工学	32	66-70	2013



加藤尚志, 坂本明彦, 船津高志, 宮崎洋	巨核球・血小板産生におけるTPO-c-Mpl系の分子動態	血栓止血誌	23	1-8	2012
-----------------------	------------------------------	-------	----	-----	------

