

研究種目：基盤研究（B）
 研究期間：2007 ～ 2009
 課題番号：19390338
 研究課題名（和文） miRNAをターゲットとした消化器癌に対する新たな治療戦略の開発
 研究課題名（英文） Development of Novel Therapy by miRNA Targeting for Gastroenterological Cancer
 研究代表者
 馬場 秀夫（BABA HIDEO）
 熊本大学・大学院生命科学研究部・教授
 研究者番号：20240905

研究成果の概要（和文）：

対象 20 症例中 18 症例において、正常上皮と比較して癌組織で microRNA-21(miR-21)が高発現していた。特にリンパ節転移陽性例、または静脈侵襲陽性例では有意に発現が高かった。また、7 種類の食道癌細胞株はいずれも miR-21 が高発現していた。Anti-miR-21-inhibitor をトランスフェクトして miR-21 の発現を抑制した細胞は、増殖能ならびに浸潤能が有意に抑制された。食道癌細胞株における Programmed Cell Death 4(PDCD4)蛋白の発現と miR-21 の発現は有意に逆相関していた。Anti-miR-21-inhibitor をトランスフェクトした細胞株では、PDCD4 の mRNA は変化しなかったが、蛋白レベルでは PDCD4 の発現が有意に増加した。また、PDCD4 mRNA の 3'-非翻訳領域を導入したルシフェラーゼ活性が有意に増加した。食道扁平上皮癌 120 例で PDCD4 免疫染色を行うと、正常上皮と比較して食道扁平上皮癌では PDCD4 発現が減弱しており、PDCD4 陰性例は陽性症例よりも進行症例が多く、予後不良であった。miR-21 は PDCD4 などの癌抑制遺伝子を翻訳レベルで抑制していると考えられた。miR-21 が食道扁平上皮癌治療における新たなターゲットとなる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：

Among 20 paired samples, 18 cancer tissues overexpressed miR-21 compared with matched normal epitheliums. Especially, patients with lymph node metastasis or venous invasion showed high expression of miR-21 significantly. All 7 ESCC cell lines also overexpressed miR-21 and anti-miR-21 transfected ESCC cells showed significant reduction in cellular proliferation and invasion. The PDCD4 protein in ESCC cells have inverse correlation with miR-21 expression significantly. Anti-miR-21 transfected ESCC cells increased PDCD4 protein without differences of PDCD4-mRNA and increased a luciferase-reporter activity containing the PDCD4-3' -UTR region. Among 120 ESCC samples, immunohistochemistry study revealed that patients expressed PDCD4 protein prolonged survival compared with negative. Our results suggest miR-21 plays a pivotal role in progression of ESCC, and it might serve as a novel therapeutic target.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	5,300,000	1,590,000	6,890,000
2008 年度	4,800,000	1,440,000	6,240,000
2009 年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
年度			
年度			
総計	14,200,000	4,260,000	18,460,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科学一般

キーワード：実験外科学、消化器癌、分子生物学、microRNA

1. 研究開始当初の背景

(1)RNA干渉からmicroRNA(miRNA)への研究背景
 過去40年以上もの間、癌に関連する遺伝子の解析

が行われてきたが、未だ不明な点が数多くある。ゲノム・プロジェクトにより、すべての遺伝子が明らかにされ、それに基づくmicroarrayの導入により癌関連遺伝子

の研究はさらに加速されてきた。2006年のnovel prizeにc.elegansにおけるRNA干渉の発見に対してAndrew Z. Fire, Craig C. Mello教授に授与が決まり、RNA干渉による遺伝子の発現制御のsystemはより周知されたところであり、RNA干渉を人工的薬剤として臨床に応用する研究が進められている。これまでのRNA研究の中で、約22前後の塩基配列をもつsmallRNAで、タンパク質の翻訳されないNon-coding RNA(ncRNA)が数多く存在することが分かっていたが、機能的意義はないとして無視されてきた。しかし最近、このncRNAが生理的環境の中で発現し、RNA干渉のメカニズムにより、生理的に転写後の制御を行っていることが分かりmicroRNA(miRNA)として注目されている。

miRNAは生命現象を根本的に制御している可能性があり、個々のmiRNAの機能を証明することは重要と考えられる。

2. 研究の目的

タンパク質の翻訳されないNon-coding RNA(ncRNA)が数多く存在し、生理的環境の中でRNA干渉のメカニズムにより、転写後の制御を行っていることが分かりmicroRNAとして注目されている。ここ数年、数種類の腫瘍において特異的にmicroRNAが発現制御されていることが報告されている。miRNAsの発現はoncogenesとtumor suppressor genesの両面に作用し、癌の進展増悪に関与している可能性がある。これまで、消化器癌領域においてmicroRNAs研究は、詳細な解析が行われていない。今回、食道癌、胃癌、大腸癌、肝臓癌、胆管癌、膵臓癌などの消化器癌の臨床組織検体を用いて解析し、癌および臓器特異性のあるmicroRNAを同定していくことを目的とする。また、microRNAのターゲットを明らかにし、microRNAの本来の機能解析を行っていく。将来、microRNAを用いた診断・治療への応用の可能性を追求していくことを最終目的とする。

3. 研究の方法

1. 消化器癌におけるmiRNAの機能解析およびそのターゲット遺伝子検索

消化器癌の組織検体を用いて、microRNAを引き続き同定していくが、これまでの検索結果により、癌に特異的なmicroRNAがいくつか同定されてきた。Sanger InstituteのmicroRNAのdata baseを用いたBioinformatics analysisを行い、microRNAのターゲット遺伝子の検索を行うこととする。候補遺伝子の3'UTRの領域をpMIR-REPORT(Ambion)vectorに挿入し、Luciferase assayを行い、microRNAのターゲット遺伝子の確認を行う。機能解析の手法としては、endogenous microRNAの発現が抑制されている場合には、Immature microRNA precursorもしくはそれを組み込んだ発現vectorを直接細胞内にtransfectionするか、mature formをtransfectionを行い、RNA干渉によるターゲット遺伝子の発現を制御する細胞を構築し機能評価していく(gain of function)。一方、endogenous miRNAの発現が増強している場合には、o-methyl修飾し安定化したantisense-oligonucleotideを細胞内にtransfectionを行う。このmicroRNAレベルの機能制御を軸に、癌細胞増殖・転移活性機能解析を行っていく。さらにmicroarrayなどによる網羅的解析により、遺伝子の発現の変化でターゲットを予想することができる。

4. 研究成果

A. Real-time PCRによる食道扁平上皮癌と正常粘膜でのmiRNA発現解析

食道扁平上皮癌特異的に発現するmiRNAを同定するため、real-time PCRを用いて5症例(癌部5サンプルと正常粘膜5サンプル)のmiRNA発現を解析した。解析したmiRNAの種類は、これまでの報告があるmiR-21, miR-101, miR-148a, miR-200b, miR-223を検討した。5種類のmiRNAのうちmiR-21は、5症

例前症例で正常粘膜よりも癌部で高発現しており、統計学的にも有意差を認めた。残りの4種類のmiRNAは正常粘膜と癌部で発現に有意差を認めなかった。この結果より、以後はmiR-21の解析を進めた。

B. 食道扁平上皮癌におけるmiR-21発現の意義

術前治療を施行されていない食道扁平上皮癌20症例の切除検体を用いてreal-time PCRでmiR-21の発現を解析した。正常粘膜と癌部との比で表し(T/N ratio)、臨床病理学的因子との関連を検討した。静脈侵襲陽性例、リンパ節転移陽性例では有意にmiR-21が高発現していた。食道扁平上皮癌細胞株、胃癌細胞株、大腸癌細胞株におけるmiR-21発現をreal-time PCRで解析した。中でも食道扁平上皮癌細胞株においてはU6Bと比較し約200-1000倍以上の高発現を示した。

C. In situ hybridization法における食道扁平上皮癌におけるmiR-21の発現解析

miR-21の発現を可視化するためにホルマリン固定パラフィン包埋切片でLNA probeを用いてin situ hybridizationを行った。癌部に一致してmiR-21の高発現を認めた。正常粘膜では基底膜の付近にわずかなmiR-21の発現を認めた。一方、癌部では癌細胞優位の部分の方が間質量の多い部分よりmiR-21の発現量が多かった。

D. Anti-miR-21 inhibitorを用いたmiR-21の機能解析

食道扁平上皮癌におけるmiR-21の機能を明らかにするため、食道癌細胞株にanti-miR-21 inhibitorをトランスフェクトすることでmiR-21の発現を抑制し、増殖・転移能の解析を行った。TE-6, TE-8, TE-10を増殖能の解析に、TE-11を転移能の解析に用いた。TE-11はmatrigel invasion chamberへの良好な浸潤性を示し、invasion assayに適していたためこれを用いることにした。Anti-miR-21 inhibitorをトランスフェクトし48時間後にreal-time PCRで解析すると、いずれの細胞株においてもmiR-21の発現が有意に抑制された。トランスフェクト72時間後に行った増殖活性において、TE-6, TE-8, TE-10全てにおいて有意に増殖が抑制された。また、TE-11の浸潤能は有意に減少した。

E. 食道癌細胞株におけるmiR-21の発現とPDCD4蛋白発現の相関

Sangerが提供しているプログラム:miRbase(<http://microrna.sanger.ac.uk/>)を利用してヒトのmiR-21の標的遺伝子を予測すると、1000個の遺伝子がヒットした。そのうち、プログラム上優先度が高く、癌との関連が深いと考えられたProgrammed Cell Death 4(PDCD4)について解析した。PDCD4のmRNAの3'-非翻訳領域(228-249)にはmiR-21との結合部位が存在する。このmiRNA配列は不完全ながらもmRNAに対して有意の相補性があり。結合されたmRNAは翻訳されずに遺伝子発現が減少すると考えられている。また、miRNAの最初の8-10塩基は相補性を示し、seed配列と呼ばれる。食道癌細胞株におけるmiR-21発現とPDCD4発現の相関を検討した。miR-21の発現はreal-time PCRで解析し、PDCD4の発現はWestern blottingで解析した。両者の相関をピアソンの相関係数を用いて解析すると、 $r=-0.755$ 、 $p=0.048$ で有意な逆相関係数であった。

F. miR-21によるPDCD4発現制御機構の解析

食道扁平上皮癌細胞株TE-10を用いてmiR-21によるPDCD4発現制御機構の解析を行った。Anti-miR-21 inhibitorをTE-10に遺伝子導入を行い、miR-21を有意に抑制させると、PDCD4 mRNAの発現は変化しなかったが、PDCD4の蛋白レベルは有意に発現が増加した。次に、ルシフェラーゼの翻訳配列の下流にPDCD4の3'-非翻訳領域の全長を導入したplasmidを作製した(Luc-PDCD4-Wt)。さらに、miR-21結合部位のseed配列を欠損させた変異plasmidを作製した(Luc-PDCD4-d)。TE-10にLuc-PDCD4-Wtとanti-miR-21 inhibitorを遺伝子導入を行ったところ、コントロールと比較してルシフェラーゼ活性が有意に増加したが、Luc-PDCD4-dの場合はanti-miR-21 inhibitorを遺伝子導入してもその活性は変

化しなかった。

G. 食道扁平上皮癌における PDCD4 発現の意義

食道扁平上皮癌における PDCD4 発現の意義を明らかにするため、免疫染色による PDCD4 の発現解析を行い、さらに PDCD4 発現と臨床病理学的因子、予後との相関を解析した。術前治療を行われていない食道扁平上皮癌症例 120 例で PDCD4 の免疫染色を行ったところ、ほとんどの症例で食道扁平上皮の核に染色を認めた。一方、癌部では正常上皮と同様に核に PDCD4 の発現を認める症例と、発現が現弱～欠損している症例が認められた。癌部における PDCD4 陽性細胞率を 25%カットオフで 2 群に分けると、61 例(50.8%)が陽性で 59 例が陰性であった。次に PDCD4 発現を陰性、陽性に分け、対象 120 例の臨床病理学的因子との関係を検討した。PDCD4 陰性例は陽性例と比較して、有意に壁深達度が深く ($p < 0.0001$)、リンパ節転移が多く ($p = 0.001$)、stage が進行しており ($p < 0.0001$)、静脈侵襲例が多かった ($p < 0.0001$)。さらに、PDCD4 陰性例は陽性例と比較して、disease free survival、overall survival とともに有意に不良であった (log-rank $p < 0.05$)。

H. 考察

これまで報告された癌と miRNA の研究では、miR-21 は乳癌、脳腫瘍、肺癌、前立腺癌、卵巣癌、膵癌、大腸癌、胃癌、胆管癌、肝細胞癌、頭頸部癌、白血病など多種多様な悪性腫瘍で共通して高発現することが分かっている。miR-21 は癌化、増殖、浸潤、転移などの癌の進展プロセスにおいて重要な役割をもつ癌遺伝子として働いていると考えられる。いくつかの癌腫において miR-21 の高発現が予後不良因子であると示されている。今回の解析の症例数は 20 例と少数であり、観察期間も不十分であるため、予後との相関を解析することは困難である。しかし、リンパ節転移陽性例、静脈侵襲陽性例において miR-21 が有意に高発現していたこと、また、予後に相関する癌抑制遺伝子 PDCD4 を miR-21 が抑制していたことより、食道扁平上皮癌においても miR-21 が予後不良因子である可能性がある。PDCD4 は、本来、マウスの細胞培養モデルで細胞の形質転換を抑制する分子として同定された。PDCD4 はいくつかの癌で発現が抑制あるいは欠損していると報告されており、また、マウス皮膚癌モデルに異所性の PDCD4 を発現させると腫瘍形成が抑制することが示された。分子レベルでは、PDCD4 は翻訳開始因子である eukaryotic initiation factor 4a (eIF4a) と結合してこれを抑制することでタンパク質の翻訳を抑制する。さらに、PDCD4 は転写因子 AP-1 を抑制したり、cyclic-dependent kinase inhibitor である p21 の発現を誘導したりすることが分かった。結果的に PDCD4 の発現が低下すると、これらのいくつかのメカニズムで癌の進展につながるようになる。今回、免疫染色で食道扁平上皮癌における PDCD4 の意義を検討して、PDCD4 発現陰性例は陽性例と比較して有意に腫瘍の壁深達度が深く、リンパ節転移が多く、予後不良であった。このことは、食道扁平上皮癌において PDCD4 が重要な癌抑制遺伝子として作用していることを示唆している。乳癌、大腸癌においても PDCD4 が miR-21 の標的遺伝子であるとの報告もある。他に、miR-21 の標的遺伝子として、これまで phosphatase and tensin homologue (PTEN)、tropomyosin1 (TPM1)、mepsin などが報告されている。

今回、我々は食道扁平上皮癌における miR-21 の標的遺伝子として PDCD4 を解析した。miRNA による遺伝子制御は一般的に、一つの miRNA が多くの mRNA を調整する“多様性”や、ある一つの遺伝子を制御するために複数の miRNA が共同的に相互作用する“共同性”の両側面を持っている。miR-21 の標的遺伝子として、まだ解明されていない新たな標的遺伝子が多く存在すると予想される。将来的に、miRNA 研究はがん治療に応用される可能性があるが、臨床応用を考慮するにあたって、この多様性と共同性は非特異的な点で

治療のデザインとして難儀することが予想される。

つまり、抗腫瘍効果としてひとつの有益な作用を持っていたとしても、他に多くの遺伝子を標的として副作用を惹起することが予想される。一方、今回の miR-21 のように複数の癌抑制遺伝子を標的遺伝子を標的としている miRNA を抑制することによって、単数の分子標的治療よりも大きな効果を生み出すことが可能かもしれない。本研究によって miR-21 に代表される miRNA は、食道扁平上皮癌を含む様々な癌腫における癌治療の有用なターゲットとなり得ることが示された。今後、消化器癌における新たな診断・治療法の確立を目指していきたい。

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 117 件)

1. Hiyoshi Y, Baba H et al. : MicroRNA-21 regulates proliferation and invasion in esophageal squamous cell carcinoma, *Cancer Res* 15, 1915-1922, 2009, 査読有
2. 別府 透, 馬場秀夫 et al.: 肝癌の外科的凝固療法 内視鏡下アプローチを中心に、専門医のための消化器外科手術必携 2009, 査読有
3. 別府 透, 馬場秀夫 et al.: 肝臓癌の外科的凝固療法 専門医のための消化器外科手術必携 2009, 査読有
4. 別府 透, 馬場秀夫 et al.: エキスパート愛用の手術器具、手術材料 ラジオ波、臨床外科カラーグラフ 2009, 査読有
5. Hirota M, Baba H et al., Percutaneous trans fistulous pancreatic duct drainage and interventional pancreatojejunostomy as a treatment option for intractable pancreatic fistula, *Am J Surg* 196(2), 280-4, 2008, 査読有
6. Fujimura Y, Baba H et al.: Platelet count a sensitive and convenient parameter for assessing the prognosis in acute pancreatitis, *Pancreas* 37(2), 225-7, 2008, 査読有
7. Masuda T, Baba H et al.: Intrahepatic dissemination of hepatocellular carcinoma after local ablation therapy, *HBP Surg* 15(6), 589-95, 2008, 査読有
8. Hashimoto D, Baba H et al.: Involvement of autophagy in cerulein-induced pancreatitis through trypsinogen activation, *J Cell Biol* 181(7), 1065-1072, 2008, 査読有
9. Ishiko T, Baba H et al.: Radiofrequency ablation with hand assisted laparoscopic surgery for the treatment of hepatocellular carcinoma in the caudate lobe, *Surg Laparosc Endosc* 18(3), 272-6, 2008, 査読有
10. Baba Y, Baba H et al.: Estimation of Physiologic Ability and Surgical Stress (E-PASS) in patients with esophageal squamous cell carcinoma undergoing resection, *Esophagus* 5(2), 81-86, 2008, 査読有
11. Suyama K, Baba H et al.: C/EBP homologous protein is crucial for the acceleration of experimental pancreatitis, *Biochem Biophys Res Commun* 367, 176-182, 2008, 査読有
12. Baba Y, Baba H et al.: Laminin-332 promotes the invasion of esophageal squamous cell carcinoma via the PI3K activation, *Br J Cancer* 98, 974-980, 2008, 査読有
13. Baba Y, Baba H et al.: The expression of type collagen 6 chain is related to the prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma *Ann Surg Oncol* 15, 555-565, 2008, 査読有
14. Yamamoto M, Baba H et al.: The postoperative recurrence and the occurrence of second primary carcinomas in patients with early gastric carcinoma Hayashi H: Risk factors of complications after partial splenic embolization for liver cirrhosis, *J Surg Oncol* 97, 231-235, 2008, 査読有
15. Hayashi H, Baba H et al.: Risk factors of complications after partial splenic embolization for liver cirrhosis, *J Surg Oncol* 95, 744-750, 2008, 査読有
16. Motomura Y, Baba H et al.: HLA-A2 and -A24-restricted glycan-3-derived peptide vaccine induces specific CTLs: Preclinical study using mice, *Br J Surg* 32, 985-990, 2008, 査読有

17. Baba Y, Baba H et al.: Estimation of physiologic ability and surgical stress (E-PASS) in patients with esophageal squamous cell carcinoma undergoing resection, *Esophagus* 5, 81-86, 2008, 査読有
18. Hashimoto D, Baba H et al.: Involvement of autophagy in cerulein-induced pancreatitis through trypsinogen activation, *J Cell Biol* 181, 1065-72, 2008, 査読有
19. Ishiko T, Baba H et al.: Radiofrequency ablation with hand assisted laparoscopic surgery for the treatment of hepatocellular carcinoma in the caudate lobe, *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 18, 272-276, 2008, 査読有
20. Yamamoto M, Baba H et al.: Adenocarcinoma of the esophagogastric junction in Japan., *Hepato-Gastroenterol* 55, 103-108, 2008, 査読有
21. Watanabe A, Baba H et al.: Risk factors associated with surgical site infection in upper and lower gastrointestinal surgery, *Surg Today* 38, 404-412, 2008, 査読有
22. Hirota M, Baba H et al.: Percutaneous trans fistulous pancreatic duct drainage and interventional pancreatojejunostomy as a treatment option for intractable pancreatic fistula, *Am J Surg* 196, 280-284, 2008, 査読有
23. Fujimura Y, Baba H et al.: Platelet count as a sensitive and convenient parameter for assessing the prognosis in acute pancreatitis, *Pancreas* 37, 225-227, 2008, 査読有
24. Nitta H, Baba H et al.: Production of C5a by ASP, a serine protease released from *Aeromonas sobria*, *J Immunol* 181, 3602-3608, 985-998, 2008, 査読有
25. Sakamoto T, Baba H et al.: Mass spectrometric analysis of microtubule co-sedimented proteins from rat brain, *Genes to Cells* 13, 295-312, 2008, 査読有
26. Yoshida T, Baba H et al.: The expression patterns of Epiplakin1 in pancreas, pancreatic cancer and regenerating pancreas, *Genes Cells* 13, 667-78, 2008, 査読有
27. Toyama E, Baba H et al.: "Tornado Roux-en-Y" anastomosis in laparoscopy-assisted distal gastrectomy, *Gastric Cancer* 11, 181-185, 2008, 査読有
28. Imai K, Baba H et al.: , Baba H et al. Identification of a novel tumor-associated antigen, Cadherin 3/P-cadherin, as a possible target for immunotherapy of pancreatic, gastric and colorectal cancers, *Clin. Cancer Res* 14, 6487-6495, 2008, 査読有
29. Masuda T, Baba H et al.: Intrahepatic dissemination of hepatocellular carcinoma after local ablation therapy, *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 15, 589-595, 2008, 査読有
30. Takamori H: Long-term outcomes of extended radical resection combined with intraoperative radiation therapy for pancreatic adenocarcinoma, *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 15, 603-607, 2008, 査読有
31. Koga Y, Baba H et al.: Detection of circulating gastric cancer cells in peripheral blood using real time quantitative RT-PCR, *Hepato-Gastroenterol* 55, 1131-1135, 2008, 査読有
32. Harao M, Baba H et al.: HLA-A2-restricted CTL epitopes of a novel lung cancer-associated cancer testis antigen, cell division cycle associated 1, can induce tumor-reactive CTL, *Int J Cancer* 32, 985-998, 2008, 査読有
33. Koga Y, Baba H et al.: Detection of colorectal cancer cells from feces using quantitative real-time RT-PCR for colorectal cancer diagnosis, *Cancer Sci*, 99, 1977-1983, 2008, 査読有
34. Hayashi N, Baba H et al.: Rapid genotyping of tumor necrosis factor alpha with fluorogenic hybridization probes on the lightcycler, *Clin Exp Med* 8, 217-224, 2008, 査読有
35. Koga Y, Baba H et al.: ORP5 (oxysterol-binding protein-related protein-5) is related to invasion and poor prognosis in pancreatic cancer, *Cancer Sci* 99, 2387-2394, 2008, 査読有
36. Akagi J, Baba H et al.: Prognostic value of CD57+ T lymphocytes in the peripheral blood of patients with advanced gastric cancer, *Int J Oncol* 13, 528-535, 2008, 査読有
37. Imamura Y, Baba H et al.: Heterogeneous prognosis of patients with T2a tumors according to the tumor depth in the proper muscular layer, *Gastric Cancer* 11, 219-225, 2008, 査読有
38. Beppu T, Baba H et al.: Thermal ablation for colorectal liver metastases, *Thermal Med* 24(3), 83-89, 2008, 査読有
39. Beppu T, Baba H et al.: Advances in endoscopic surgery for hepatocellular carcinoma, *J Microwave Surg* 26, 68-72, 2008, 査読有
40. Okuma T, Baba H et al.: Pancreatic schwannoma: Report of a case, *Surg Today* 38, 266-270, 2008, 査読有
41. Nitta H, Baba H et al.: Coexistence of serous cystadenoma and ductal adenocarcinoma in the pancreas, *Pancreas* 36, 218-219, 2008, 査読有
42. Toyama E, Baba H et al.: A case of thoracoscopically resected benign esophageal schwannoma with high uptake on FDG-PET, *Esophagus* 5, 167-170, 2008, 査読有
43. Baba Y, Baba H et al.: A case of adrenal rest tumor of the liver: Radiological imaging and immunohistochemical study of steroidogenic enzymes, *Hepatol Res* 38, 1154-1158, 2008, 査読有
44. Koga Y, Baba H et al.: Detection of the DNA point mutation of colorectal cancer cells isolated from feces stored under different conditions, *Jpn J Clin Oncol* 39, 62-69, 2008, 査読有
45. Hiyoshi Y, Baba H et al.: The relationship between Glucose transporter type 1 expression and FDG uptake in Esophageal Squamous Cell Carcinoma, *Oncology* 76, 286-292, 2008, 査読有
46. Hiyoshi Y, Baba H et al.: MicroRNA-21 regulates proliferation and invasion in esophageal squamous cell carcinoma, *Clinical Cancer Res* 15, 1915-1922, 2008, 査読有
47. Ida S, Baba H et al.: Significance of Endothelial Molecular markers in the Severity Evaluation of Acute Pancreatitis, *Surg Today* 39, 314-319, 132-137, 2008, 査読有
48. Ikuta Y, Baba H et al.: Identification of the H2-Kd-restricted CTL epitopes of a tumor-associated antigen, SPARC, which can stimulate antitumor immunity without causing autoimmune disease in mice, *Cancer Sci* 100, e7-e9, 2008, 査読有
49. Watanabe M, Baba H et al.: Transcervical superior lymph node dissection combined with transhiatal lower esophageal dissection prior to transthoracic esophagectomy-A safe approach for salvage esophagectomy, *J Am Coll Surgeons* 208, 418-25, 2008, 査読有
50. Baba Y, Baba H et al.: AURKA (Aurora-A) expression is independently associated with chromosomal instability in colorectal cancer, *Neoplasia* 11, 418-25, 2008, 査読有
51. Masuda T, Baba H et al.: Occurrence of hepatocellular carcinoma after a hepatic resection of a hepatoblastoma in an adult patient with hepatitis C virus, *Hepatol Res Pract* 39, 525-30, 2008, 査読有
52. Hashimoto D, Baba H et al.: Effect of low-molecular-weight trypsin inhibitor, nafamostat mesilate, on trypsin activity within the pancreatic acinar cells 38(5), 595-7, 2008, 査読有
53. Iwatsuki M, Baba H et al.: A platinum agent resistance gene, POLB, is a prognostic indicator in colorectal cancer, *J Surg Oncol* 100(3), 261-6, 2008, 査読有
54. Ishikawa S, Baba H et al.: Pattern of Lymph Node

- Involvement in Proximal Gastric Cancer, World J Surg 33(8), 2008, 1687-92. 査読有
55. Imai K, Baba H et al.: Preoperative prediction of poorly differentiated component in small-sized hepatocellular carcinoma for safe local ablation therapy, J Surg Oncol 100(2), 121-6, 2008, 査読有
56. Hiyoshi Y, Baba H et al.: p12cdk-2AP1 is associated with tumor progression and poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma 100, 121-126 2008,
57. Iwatsuki M, Baba H et al.: Bone Marrow and peripheral blood expression of ID1 in human gastric carcinoma patients is a bona fide indicator of lymph node and peritoneal metastasis. british journal of cancer, Br J Cancer 100(12), 1937-42, 2008, 査読有
58. Hashimoto D, Baba H et al.: Gastric metastasis of malignant fibrous histiocytoma diagnosed preoperatively by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. : Report of a case, Surg Today 39(12), 1073-5, 2008, 査読有
59. Hayashi N, Baba H et al.: Small gastric submucosal tumour developed in young girl, Am J Surg, 2008, 査読有
60. Hirashima K, Baba H et al.: Multiple Gastrointestinal Stomal Tumors In Neurofibromatosis Type 1: report of a case, Surg Today, 2008, 査読有
61. Mima K, Baba H et al.: Small solid pseudopapillary tumor of the pancreas in a 32-year-old man, Surg Today, 2008, 査読有
62. 岩槻政晃, 馬場秀夫 et al.: 消化器外科手術における外科技術評価法 Physiological and Operative Severity Score for the unUMeration of Mortality and morbidity (POSSUM) および P-POSSUM の評価, 日消外会誌 41, 373-379, 2008, 査読有
63. 広田昌彦, 馬場秀夫 et al.: 急性膵炎 病態生理 54, 最新医学 54, 16-24, 2008, 査読有
64. 別府 透, 馬場秀夫 et al.: 腹腔鏡下肝切除術 - ハンドアシスト法の積極的応用 -, 手術 62, 319-323, 2008, 査読有
65. 大村谷昌樹, 馬場秀夫 et al.: 遺伝子改変マウスを用いた膵炎の発症機構の解析, 膵臓 23, 20-24, 2008, 査読有
66. 田中 洋, 馬場秀夫 et al.: 胆道癌の化学療法, 外科治療 98, 626-630, 2008, 査読有
67. 広田昌彦, 馬場秀夫 et al.: 消化器系の合併疾患. 急性膵炎, 救急・集中治療 20, 2008, 381-386, 2008, 査読有
68. 馬場秀夫: ヒト皮膚由来線維芽細胞からのヒトIPS細胞誘導のプロトコル, Frontiers in Gastroenterology 13, 2008, 48-57, 2008, 査読有
69. 馬場秀夫: 胃癌の切除範囲を考える - 新しい手法とその妥当性 -, 臨床外科 63, 2008, 1183-1186, 2008, 査読有
70. 廣田昌彦, 馬場秀夫 et al.: 膵頭十二指腸切除術の手術手技, 外科治療 99, 2008, 163-168, 2008, 査読有
71. 岩槻政晃, 馬場秀夫 et al.: 骨髄由来細胞が固形癌の原因になるのでしょうか?, 大腸癌 11, 2008, 61-65, 2008, 査読有
72. 馬場祥史, 馬場秀夫 et al.: 術中迅速診断で十二指腸断端陽性, 手術 162, 1407-1412, 2008, 査読有
73. 平島浩太郎, 馬場秀夫 et al.: 大腸癌化学療法の実践 フェースライン - どう選び、どう行うか「FORFOX」, 消化器の臨床 11, 491-498, 2008, 査読有
74. 馬場秀夫: 再発大腸癌の治療方針, 日本癌治療学会誌 43, 1277-1280, 2008, 査読有
75. 馬場 秀夫: わが国における胃癌化学療法 - エビデンスと実地臨床での治療戦略 -, Therapeutic Research 29, 1693-1698, 2008, 査読有
76. 渡邊雅之, 馬場秀夫 et al.: 食道・胃領域の手術。(特集オープンサージェリーにおける手術手技の常識), 手術 62, 1787-1792, 2008, 査読有
77. 別府 透, 馬場秀夫 et al.: 肝細胞に対する内視鏡下治療 焼灼療法 - マイクロ波凝固療法を中心に, 老年消化器病 20, 149-152, 2008, 査読有
78. 小澤壯治, 馬場秀夫 et al.: 食道癌全国登録の再開にあたり - 問題点と解決法 -, 癌と化療 35, 1497-99, 2008, 査読有
79. 平島浩太郎, 馬場秀夫 et al.: 高度門脈腫瘍栓を伴う切除不能な大型肝細胞癌に対し門脈結紮・ラジオ波凝固療法・3次元原体照射による併用療法が著効した1例, 日本消化器外科学会雑誌 41, 2035-2040, 2008, 査読有
80. 美馬浩介, 馬場秀夫 et al.: 外科治療と放射線治療で tumor free となった肝細胞癌多発リンパ節転移の1例, 癌と化療 35, 2096-2098, 2008, 査読有
81. 古橋 聡, 馬場秀夫 et al.: 膵頭十二指腸切除後の門脈圧亢進症に対して上腸間膜静脈分枝 - 下大静脈吻合術が奏功した一例, 日消外会誌 42, 210-214, 2008, 査読有
82. 岩槻政晃, 馬場秀夫 et al.: 肝内胆管拡張を来したグリゾン領域アミロイド沈着の1例, 日本消化器外科学会雑誌 41, 624-628, 2008, 査読有
83. 広田昌彦, 馬場秀夫 et al.: 急性膵炎 病態生理. In: 新しい診断と治療のABC 54 膵炎・膵癌, 最新医学 54, 16-24, 2008, 査読有
84. 馬場秀夫: 座談会 わが国における胃癌化学療法 - エビデンスと実地臨床での治療戦略 -, Therapeutic Research 29, 1693-1698, 2008, 査読有
85. 岩槻政晃, 馬場秀夫 et al.: がん薬物療法学 - 基礎・臨床研究のアップデート - 癌幹細胞と新しい治療戦略., 日本臨床 67, 113-118, 2008, 査読有
86. 橋本大輔, 馬場秀夫 et al.: 膵腺細胞内のトリプシン活性とプロテアーゼインヒター, Surg Frontier 16, 114-119, 2008, 査読有
87. 岩槻政晃, 馬場秀夫 et al.: 癌の転移と Epithelial-mesenchymal transition, 大腸癌 Frontier 2, 59-64, 2008, 査読有
88. 中原 修, 馬場秀夫 et al.: 脈管系 非閉塞性腸管虚血 (NOMI), 外科 71, 286-289, 2008, 査読有
89. 渡邊雅之, 馬場秀夫 et al.: 頸部操作先行の食道癌手術における反回神経周囲リンパ節郭, 日気食会報 60, 131-132, 2008, 査読有
90. 馬場秀夫: 手術による反回神経麻痺 - 回避の工夫と起こったときの対策, 日気食会報 60, 121-122, 2008, 査読有
91. 沖 英次, 馬場秀夫 et al.: 癌化学療法の実践, 臨床内科学入門, 2008, 査読有
92. 別府 透, 馬場秀夫 et al.: 肝細胞癌治療における肝切除術の位置付け, 外科治療, 2008, 査読有
93. Baba Y, Baba H et al.: Laminin-332 promotes the invasion of oesophageal squamous cell carcinoma via the PI3K activation., Br J Cancer 98, 974-980, 2008, 査読有
94. Kamohara H, Baba H et al.: Induction of interleukin-8(CXCL-8) by tumor necrosis factor- and leukemia inhibitory factor in pancreas carcinoma cells; Impact of CXCL-8 as an autocrine growth factor., Int J Oncol 31, 627-632, 2007, 査読有
95. Baba Y, Baba H et al.: Differential expression of basement membrane type collagen chains in gastric intramucosal neoplastic lesions., J Gastroenterol 42, 874-880, 2007, 査読有
96. Sakamoto Y, Baba H et al.: Overlapping roles of the methycoated DNA binding protein MBD1 and polycomb group proteins in transcriptional repression of HOXA genes and heterochromatin foci formation., J Biol Chem 282, 16391-1400, 2007, 査読有
97. Kamohara H, Baba H et al.: Leukemia inhibitory factor functions as a growth factor in pancreas carcinoma cells; Involvement of regulation of LIF and its receptor expression, Int J Oncol 30, 977-983, 2007, 査読有
98. Ishikawa S, Baba H et al.: Indication of EMR/ESD for early gastric cancer: relation between histological type, depth of wall invasion and lymph node metastasis., Gastric Cancer

- 10, 35-38, 2007, 査読有
99. Baba Y, Baba H et al.: The expression of type collagen 6 chain is related to the prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma., *Ann Surg Oncol* 15, 555-565, 2007, 査読有
 100. Imamura M, Baba H et al.: Prognostic significance of angiogenesis in gastrointestinal stromal tumor, *Modern Pathol* 20, 529-537, 2007, 査読有
 101. Shimada S, Baba H et al.: Novel Treatment of Intractable Rectal Strictures Associated With Anastomotic Leakage Using a Stenosis-Cutting Device, *Int Surg* 92, 82-88, 2007, 査読有
 102. Yamamoto M, Baba H et al.: Peritoneal lavage CEA/CA125 is a prognostic factor for gastric cancer patients, *J Cancer Res Clin Oncol* 133, 471-476 2007, 査読有
 103. Hirota M, Baba H et al.: Local pancreatic resection with preoperative endoscopic transpapillary stenting, *Am J Surg* 194, 308-10, 2007, 査読有
 104. Takahashi M, Baba H et al.: Curcumin(1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione) blocks the chemotaxis of neutrophils by inhibiting signal transduction through IL-8 receptors, *Mediat Inflamm*, 10767, 2007, 査読有
 105. Sugiyama S, Baba H et al.: Efficacy of Radiotherapy for PV and IVC tumor thrombosis in unresectable HCC, *Hepato-gastroenterol* 54, 1779-82, 2007, 査読有
 106. Hayashi H, Baba H et al.: Predictive factors for platelet increase after partial splenic embolization in liver cirrhosis patients, *J Gastroenterol Hepatol* 22, 1638-42, 2007, 査読有

[学会発表] (計 16 件)

1. Hiyoshi Y: MicroRNA-21 regulates proliferation and invasion in esophagus squamous cell carcinoma, AACR 100th Annual Meeting 2009, 2009年4月18日, Denver, USA, Colorado Convention Center
2. 蒲原英伸: "SIRS におけるサイトカイン発現と microRNA による制御機構について", 第 36 回日本集中治療学会, 2009年2月26日, 大阪, 大阪国際会議場
3. 蒲原英伸: "手術侵襲に伴う生体防御反応に關与する microRNA の発現とその意義について" 第 36 回日本救急医学会, 2008年10月14日, 北海道, ロイトン札幌、ウェルシティ札幌
4. 馬場 秀夫: "最新の消化器癌補助療法 消化管", 第 63 回日本消化器外科学会総会, 2008年7月17日, 北海道, ロイトン札幌、札幌プリンスホテル
5. 馬場 秀夫: "医療安全対策の現状と展望", 第 63 回日本消化器外科学会総会, 2008年7月17日, 北海道, ロイトン札幌、札幌プリンスホテル
6. 馬場 秀夫: "UGT1A1 遺伝子多型に基づく塩酸イリリテカンの個別化治療", 2008年7月17日, 北海道, ロイトン札幌、札幌プリンスホテル
7. 馬場 秀夫: "GIST 治療における外科治療の位置付け", 第 63 回日本消化器外科学会総会, 2008年7月16日, 北海道, ロイトン札幌、札幌プリンスホテル
8. 馬場 秀夫: "胃癌化学療法の新展開", 第 91 回日本消化器病学会九州支部例会, 2008年6月14日, 福岡, アクロス福岡
9. 馬場 秀夫: "FOLFOX 時代の転移性肝癌に対する肝切除の位置づけ", 第 108 回日本外科学会定期学術集会, 2008年5月17日, 長崎, 長崎ブリックホール
10. 馬場 秀夫: "進歩する大腸がん化学療法～生存期間のさらなる延長のために", 第 108 回日本外科学会定期学術集会, 2008年5月16日, 長崎, 長崎ブリックホール
11. 馬場 秀夫: "大腸癌に対する分子標的治療薬の現状と展望", 第 108 回日本外科学会定期学術集会,

- 2008年5月15日, 長崎, 長崎ブリックホール
12. 馬場 秀夫: "GIST の治療最前線", 第 94 回日本消化器病学会総会, 2008年5月8日, 福岡, 福岡国際会議場・福岡サンパレス・マリンメッセ福岡
13. 馬場 秀夫: "Recent advances in chemoradiotherapy for the esophageal cancer," 15th World Congress for Bronchology (WCB) 15th World Congress for Bronchoesophagology (WCBE), 2008年4月1日, 東京, 京王プラザホテル
14. Kamohara Hidenobu: "Suppression of DDR1 contributes to cancer progression in mammary carcinoma cells," AACR-NCI-EORTEC International Conference, October 23, 2007, Moscone West Convention Center
15. 宮成信友: 食道癌根治的的化学放射線療法後のサルベージ手術の意義 - 根治照射と補助的照射における病理学的比較検討 -, 第 107 回日本外科学会定期学術集会, 2007年4月13日, 大阪国際会議場
16. 馬場祥史: 食道扁平上皮癌における IV コラーゲンの発現と予後との関連, 第 107 回日本外科学会定期学術集会, 2007年4月11日, 大阪国際会議場

6. 研究組織

(1) 研究代表者

馬場 秀夫 (BABA HIDEO)
熊本大学・大学院生命科学部・教授
研究者番号: 20240905

(2) 研究分担者

蒲原 英伸 (KAMOHARA HIDENOBU)
熊本大学・医学部附属病院・講師
研究者番号: 90398222