

法人番号	401002
プロジェクト番号	S1191013

**平成23年度～平成27年度「私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」
研究成果報告書概要**

1 学校法人名 久留米大学 2 大学名 久留米大学

3 研究組織名 先端癌治療研究センター 肝癌部門

4 プロジェクト所在地 福岡県久留米市旭町 67

5 研究プロジェクト名 肝癌における発症・転移の革新的診断マーカーならびに
新規治療法の開発

6 研究観点 研究拠点を形成する研究

7 研究代表者

研究代表者名	所属部局名	職名
佐田通夫	学長直属	特命教授

8 プロジェクト参加研究者数 15 名

9 該当審査区分 生物・医歯

10 研究プロジェクトに参加する主な研究者

研究者名	所属・職名	プロジェクトでの研究課題	プロジェクトでの役割
佐田通夫	学長直属・ 特命教授	3題の研究テーマの推進と統括	研究統括
矢野博久	医学部医学 科病理学講 座・教授	肝発癌・発育過程における癌幹 細胞の同定と同定因子の早期 診断マーカーへの有用性の検 討	肝癌細胞株からの癌幹細 胞マーカーの分離
中島 収	久留米大学 病院臨床検 査部・部長 (教授)	肝発癌・発育過程における癌幹 細胞の同定と同定因子の早期 診断マーカーへの有用性の検 討	肝癌モデルマウスによる 癌幹細胞マーカーの組織 学的確認
秋葉 純	医学部医学 科病理学講 座・准教授	肝発癌・発育過程における癌幹 細胞の同定と同定因子の早期 診断マーカーへの有用性の検 討	肝癌組織における癌幹細 胞の病理学的検討
小笠原 幸子	医学部医学 科病理学講 座・講師	肝発癌・発育過程における癌幹 細胞の同定と同定因子の早期 診断マーカーへの有用性の検 討	肝癌培養細胞からの癌幹 細胞の分離と生物学的性 状の検討

法人番号	401002
プロジェクト番号	S1191013

古賀浩徳	医学部医学 科内科学講 座消化器内 科部門・教 授	Wnt/ β -catenin/TCF-4 シグナ ル新規制御因子の同定と肝癌 転移早期診断への応用	ヒト肝癌からの TCF-4 発 現解析と TCF-4 強発現株 の作成
中村 徹	医学部医学 科内科学講 座消化器内 科部門・助 教	Wnt/ β -catenin/TCF-4 シグナ ル新規制御因子の同定と肝癌 転移早期診断への応用	TCF-4 発現肝癌株移植マ ウスの作成と生物学的悪 性度解析
中野聖士	医学部医学 科内科学講 座消化器内 科部門・助 教	Wnt/ β -catenin/TCF-4 シグナ ル新規制御因子の同定と肝癌 転移早期診断への応用	ヒト肝癌からの TCF-4 関 連蛋白の抽出とその測定 系の確立
鳥村拓司	医学部医学 科内科学講 座消化器内 科部門・教 授	肝癌の予後を改善するための 新規分子標的治療薬と血管新 生抑制療法の開発	肝癌”メトロミック”療法の 基礎・臨床研究
上野隆登	先端癌治療 研究センタ ー・客員教 授	肝癌の予後を改善するための 新規分子標的治療薬と血管新 生抑制療法の開発	各種肝癌モデルマウス作 成と組織学的評価
住江修治	医学部医学 科内科学講 座消化器内 科部門・助 教	肝癌の予後を改善するための 新規分子標的治療薬と血管新 生抑制療法の開発	肝癌と非癌部組織の血管 新生関連遺伝子・蛋白解 析
(共同研究機関等) Jack R. Wands	ブラウン大 学肝臓研究 センター・教 授	Wnt/ β -catenin/TCF-4 シグナ ル新規制御因子の同定と肝癌 転移早期診断への応用	TCF-4 全般に関わるコン サルト
山本 健	九州大学生 体防御医学 研究所遺伝 情報センタ ー・准教授	肝癌の予後を改善するための 新規分子標的治療薬と血管新 生抑制療法の開発	GWAS による遺伝子解析
Calvin J Kuo	スタンフォ ード大学医学 部血液学教 室・教授	肝癌の予後を改善するための 新規分子標的治療薬と血管新 生抑制療法の開発	可溶性 VEGF レセプター cDNA の作製
Yihai Cao	カロリンスカ 研 究 所 Tumor and Cell Biology・ 教授	肝癌の予後を改善するための 新規分子標的治療薬と血管新 生抑制療法の開発	血管新生抑制療法に関する コンサルト

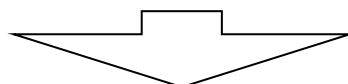
法人番号	401002
プロジェクト番号	S1191013

<研究者の変更状況(研究代表者を含む)>

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
肝癌の予後を改善するための新規分子標的治療薬と血管新生抑制療法の開発	先端癌治療研究センター・教授	上野隆登	各種肝癌モデルマウス作成と組織学的評価

(変更の時期:上野隆登 平成 23年 4月 1日)



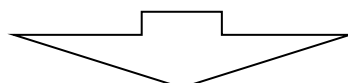
新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
先端癌治療研究センター・教授	先端癌治療研究センター・客員教授	上野隆登	各種肝癌モデルマウス作成と組織学的評価

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
肝癌の予後を改善するための新規分子標的治療薬と血管新生抑制療法の開発	医学部医学科内科学講座消化器内科部門・准教授	鳥村拓司	肝癌”メトロミック”療法の基礎・臨床研究

(変更の時期:鳥村拓司 平成 23年 7月 1日)



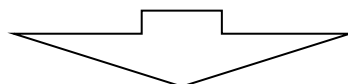
新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
医学部医学科内科学講座消化器内科部門・准教授	先端癌治療研究センター・教授	鳥村拓司	肝癌”メトロミック”療法の基礎・臨床研究

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
肝発癌・発育過程における癌幹細胞の同定と同定因子の早期診断マーカーへの有用性の検討	医学部医学科病理学講座・准教授	中島 収	肝癌モデルマウスによる癌幹細胞マーカーの組織学的確認

(変更の時期:中島 収 平成 23年 7月 1日)



法人番号	401002
プロジェクト番号	S1191013

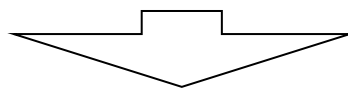
新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
医学部医学科病理学講座・准教授	久留米大学病院臨床検査部・部長(教授)	中島 収	肝癌モデルマウスによる癌幹細胞マーカーの組織学的確認

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
3題の研究テーマの推進と統括	医学部医学科内科学講座消化器内科部門・教授	佐田通夫	研究統括

(変更の時期: 佐田通夫 平成 26年 4月 1日)



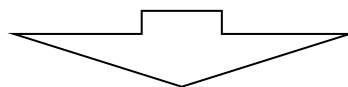
新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
医学部医学科内科学講座消化器内科部門・教授	先端癌治療研究センター・客員教授	佐田通夫	研究統括

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
肝癌の予後を改善するための新規分子標的治療薬と血管新生抑制療法の開発	先端癌治療研究センター・教授	鳥村拓司	肝癌“メロノミック”療法の基礎・臨床研究

(変更の時期: 鳥村拓司 平成 26年 4月 1日)



新

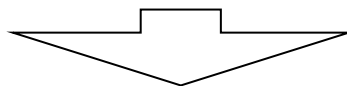
変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
先端癌治療研究センター・教授	医学部医学科内科学講座消化器内科部門・教授	鳥村拓司	肝癌“メロノミック”療法の基礎・臨床研究

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
Wnt/ β -catenin/TCF-4シグナル新規制御因子の同定と肝癌転移早期診断への応用	医学部医学科内科学講座消化器内科部門・講師	古賀浩徳	ヒ肝癌からの TCF-4 発現解析と TCF-4 強発現株の作成

(変更の時期: 古賀浩徳 平成 26年 6月 1日)

法人番号	401002
プロジェクト番号	S1191013



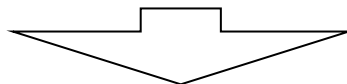
新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
医学部医学科内科学 講座 消化器内科部 門・講師	医学部医学科内科学講座 消化器内科部門・准教授	古賀浩徳	ヒ肝癌からの TCF-4 発現 解析と TCF-4 強発現株の 作成

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
3題の研究テーマの推進 と統括	先端癌治療研究セ ンター・客員教授	佐田通夫	研究統括

(変更の時期: 佐田通夫 平成 27 年 4 月 1 日)



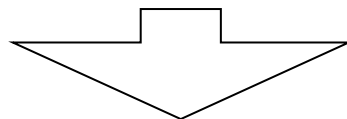
新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
先端癌治療研究セン ター・客員教授	学長直属・特命教授	佐田通夫	研究統括

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
肝癌の予後を改善するた めの新規分子標的治療 薬と血管新生抑制療法 の開発	医学部医学科内科学 講座 消化器内科 部門・助教	住江修治	肝癌と非癌部組織の血管 新生関連遺伝子・蛋白解析

(変更の時期: 住江修治 平成 27 年 4 月 1 日)



新

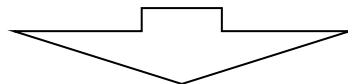
変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
医学部医学科内科学 講座 消化器内科部 門・助教	学長直属・特命教授	佐田通夫	研究統括・肝癌と非癌部 組織の血管新生関連遺 伝子・蛋白解析

法人番号	401002
プロジェクト番号	S1191013

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
Wnt/ β -catenin/TCF-4 シグナル新規制御因子の同定と肝癌転移早期診断への応用	医学部医学科内科学講座消化器内科部門・准教授	古賀浩徳	ヒ肝癌からの TCF-4 発現解析と TCF-4 強発現株の作成

(変更の時期: 古賀浩徳 平成 27 年 8 月 1 日)



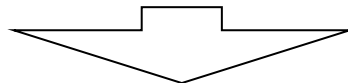
新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
医学部医学科内科学講座消化器内科部門・准教授	医学部医学科内科学講座消化器内科部門・教授	古賀浩徳	ヒ肝癌からの TCF-4 発現解析と TCF-4 強発現株の作成

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
—	—	—	—

(変更の時期: 平成 23 年 8 月 1 日 共同研究者追加)



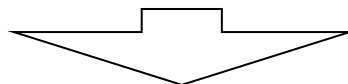
新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
—	カロリンスカ研究所 Tumor and Cell Biology・教授	Yihai Cao	血管新生抑制療法に関するコンサルト

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
—	—	—	—

(変更の時期: Jack R. Wands 平成 23 年 10 月 1 日 共同研究者追加)



新

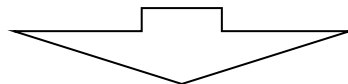
変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
—	ブラウン大学肝臓研究センター・教授	Jack R. Wands	TCF-4 全般に関するコンサルト

法人番号	401002
プロジェクト番号	S1191013

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
肝発癌・発育過程における癌幹細胞の同定と同定因子の早期診断マーカーへの有用性の検討	—	—	—

(変更の時期:秋葉 純 平成 24 年 2 月 1 日 研究者追加)



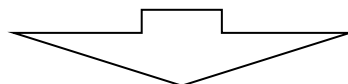
新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
—	医学部医学科病理学講座・准教授	秋葉 純	肝癌組織における癌幹細胞の病理学的検討

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
肝発癌・発育過程における癌幹細胞の同定と同定因子の早期診断マーカーへの有用性の検討	—	—	—

(変更の時期:小笠原幸子 平成 24 年 2 月 1 日 研究者追加)



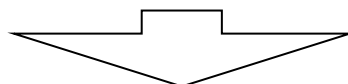
新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
—	医学部医学科病理学講座・講師	小笠原幸子	肝癌培養細胞からの癌幹細胞の分離と生物学的性状の検討

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
各肝癌の予後を改善するための新規分子標的治療薬と血管新生抑制療法の開発	—	—	—

(変更の時期:Calvin J Kuo 平成 24 年 5 月 1 日 共同研究者追加)



法人番号	401002
プロジェクト番号	S1191013

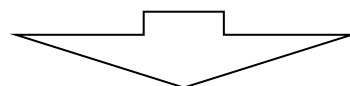
新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
—	スタンフォード大学医学部血液学教室・教授	Calvin J Kuo	可溶性 VEGF レセプター cDNA の作製

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
肝癌の予後を改善するための新規分子標的治療薬と血管新生抑制療法の開発	—	—	—

(変更の時期: 山本 健 平成 25 年 1 月 10 日 共同研究者追加)



新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
—	九州大学生体防御医学研究所遺伝情報センター・准教授	山本 健	GWAS による遺伝子解析

11 研究の概要(※ 項目全体を10枚以内で作成)

(1) 研究プロジェクトの目的・意義及び計画の概要

肝細胞癌(肝癌)は世界では増加傾向にあり年間約70万人が発症し全悪性腫瘍の中で患者数5番目、死亡者数は3番目である。本邦でも年間約3万人が肝癌で死亡している。肝癌は肝硬変症を高率に合併することや高頻度に再発を繰り返すため、治療に難渋しているのが現状である。私どもの久留米大学先端癌治療研究センター肝癌部門は、平成8年度からの私立大学ハイテク・リサーチ・センター整備事業の助成により設立され、平成22年度まで3期にわたり癌の先端的基礎・臨床研究を精力的に行ってきた。その研究成果は英文査読誌へ170編の原著論文として投稿され、特許出願も10件に及んだ。このような成果を基盤とし、今回のプロジェクトでは「肝癌における発症・転移の革新的診断マーカーならびに新規治療法の開発」の研究拠点を形成する研究を新規目的として掲げ、①肝発症・発育過程における癌幹細胞の同定解明と同定因子の早期診断マーカーへの有用性の検討、②Wnt/ β -catenin/TCF-4 シグナル新規制御因子の同定と肝癌転移早期診断への応用、③肝癌の予後を改善するための新規分子標的治療薬と血管新生抑制療法の開発、の3テーマにそって研究を進めている。私どもの医療圏である福岡県、佐賀県はとりわけ肝癌の死亡率が全国的に見て最も高い地域であり、我々が本プロジェクトにおいて「肝癌における発症・転移の革新的診断マーカーならびに新規治療法の開発」を行い臨床に貢献していくことは大変意義深いと考える。

(2) 研究組織

プロジェクトの代表責任者は佐田通夫(現学長直属 特命教授)で3テーマの推進と統括を行っている。参加研究者は9名、PD4名、大学院生4名、RA3名。テーマ1の責任者の矢野博久は2名のPD、2名の大学院生と肝癌細胞株から癌幹細胞の表面マーカーを用い分離した細胞の特性や癌幹細胞特異的蛋白の

法人番号	401002
プロジェクト番号	S1191013

解析を行っている。中島収は RA1 名と肝癌モデルマウスの癌幹細胞マーカーの形態学的解析、培養上清、マウス血清での肝癌幹細胞同定因子の診断マーカーとしての有用性を検討している。テーマ2の責任者の古賀浩徳は2名のPDとヒト肝癌での TCF-4isoform 発現解析、TCF-4isoform 強発現株と癌幹細胞との関連を検討している。ブラウン大学肝臓研究センターの Wands 教授とは TCF-4 の研究全般に関しメールで連絡を取っている。中村徹と中野聖士は1名のRAとTCF-4 isoform で制御される下流遺伝子の網羅的解析と TCF-4 関連蛋白の抽出を行っている。テーマ3の責任者の鳥村拓司と上野隆登は2名の大学院生(1名はカロリンスカ研究所へ留学中)と肝癌の多中心性や転移性再発に関する因子の網羅的解析を行い、GWAS による遺伝子解析に関しては九州大学生体防御医学研究所遺伝情報センター山本准教授に検体を送付しメールで連絡を取っている。メトロニック化学療法とソラフェニブ併用療法の抗腫瘍効果の検討を行っている。住江修治は1名のRAとiPS細胞から腫瘍へ遊走する drug-delivery 細胞を作製している。ベクターの作製は生物学教室の大沼准教授の支援を仰いでいる。可溶性 VEGF レセプターcDNA の作製や血管新生抑制に関する相談は共同研究機関であるカロリンスカ研究所の Cao 教授とは留学中の大学院生を通じて、スタンフォード大学の Kuo 教授とはメールにて連絡を取っている。各研究チームは組織や細胞株を共有し毎月カンファランスを行っている。

(3) 研究施設・設備等

研究施設の総面積は1,033.2m²、使用人数は15名。主な研究装置、設備とその使用時間は下記のとおり。
 1) エクスポネンシャル式遺伝子導入装置 (98 時間/年)、AAD-1001 遺伝子導入システム(36 時間/年)、細胞分離解析(ルミノイメーリアナライザ) (1820 時間/年)、AUTOMaxPro (146 時間/年)、スペクトロリンカー (125 時間/年)、自動細胞解析装置一式(910 時間/年)、セルソーター-Special Order BD FACS Aria 2 BLUE/RED/UV60(720 時間/年)、Optix MX2(20 時間/年)、ARVO MX 1420 Multilabel Counter (PerkinElmer) (650 時間/年)、GeneAmp PCR System 9700 (Applied Biosystems) (700 時間/年)、GLOMAX Multi Detection System (Promega) (450 時間/年)、キーエンス蛍光顕微鏡 (BZ-X700) (300 時間/年)

(4) 研究成果の概要 ※下記、13及び14に対応する成果には下線及び*を付すこと。

研究プロジェクトの計画や目的・意義と関連づけて、当初の目標をどれだけ達成したか記述するとともに、新たに得られた知見などについても具体的に記述してください。

テーマ別に記載いたします。

【テーマ1】

1) 発癌との関連性が深い高分化型肝癌細胞株 HAK-1A とその脱分化により生じた低分化型肝癌細胞株 HAK-1B を用いて癌幹細胞様細胞を豊富に含む分画として知られている side population (SP) 分画の細胞の存在と、SP・非 SP 細胞における既知の癌幹細胞のマーカー (CD133, EpCAM など) の発現を検討した。HAK-1A では、SP 細胞の割合が少なく、癌幹細胞のマーカーの発現もなかった。HAK-1B では、SP 細胞が HAK-1A に比べ4倍程度多く見られた。HAK-1B では、CD133 の発現を認めたが、SP と非 SP で差を認めなかった。HAK-1B の SP 細胞は、非 SP 細胞に比べ、sphere 形成能や NOD/SCID マウスへの腫瘍形成能が高く、癌幹細胞の性格を保持していた。更に、HAK-1B と HAK-1A 細胞の SP 細胞と非 SP 細胞の microarray 解析を行い、HAK-1B と HAK-1A で非 SP 細胞に比べ SP 細胞において遺伝子発現が上昇していた共通の分子として①Janus kinase and microtubule interacting protein 3 (JAKMIP3)、②Annexin A1 (ANXA1)、③G protein subunit gamma 11 (GNG11)、④VAC14、⑤E74-like factor 3 (ELF3)、⑥Glucosaminyl (N-Acetyl) Transferase 3 (GCNT3)、⑦Complement component 3 (C3)、⑧EPH receptor A2 (EPHA2) の8つを同定した。そのうち、ANXA1、JAKMIP3、ELF3 の3つに着目して肝癌の切除組織を用いて肝癌の生物学的悪性度との関連性を検討した。その結果、ANXA1、JAKMIP3、ELF3 の発現は低分化型肝癌、門脈侵襲が高度な肝癌、肝内転移を伴う肝癌、予後不良な肝癌で有意に高く、癌幹細胞マーカーとも関連している可能性が示唆された。今後肝癌生検標本等を用いて更に検証する予定である。

2) 混合型肝癌細胞株 (KMCH-1) の EpCAM 陽性細胞と陰性細胞の形態および生物学的性状について検討を行った。EpCAM 陽性細胞は陰性細胞に比べ薬剤抵抗性であり、自己複製能を有し、造腫瘍性も高かった。EpCAM 陽性をマウスに移植すると、EpCAM 陽性細胞からなる胆管癌の部分と EpCAM 陰性細胞が

法人番号	401002
プロジェクト番号	S1191013

らなる肝細胞癌の部分が出現し、混合型肝癌が形成された。もう一つの混合型肝癌細胞株(KMCH-2)を使用して癌幹細胞マーカーの発現検討を行ったところ、KMCH-1と同様にEpCAMの発現を認め、更に、高いレベルのCD133の発現も認められた。EpCAM陽性細胞と陰性細胞、CD133陽性細胞と陰性細胞との間では、生物学的性状や形態にin vitro及びin vivoで差は認められず、癌幹細胞や組織発生とのこれらのマーカーとの関連性はKMCH-2では認められなかった。癌幹細胞(肝前駆細胞)マーカーの意義は、混合型肝癌で均一ではなく、癌細胞似より異なることが明らかとなった。現在更にKMCH-2における癌幹細胞マーカーや組織発生と関連の深いマーカーを検討中である。

3) 末期肝癌患者の腹水より樹立された肝癌細胞株(KYN-3, HAK-4, HAK-5)において、HAK-5では、0%もしくは非常に少数のSP細胞しか見られず、KYN-3では、1.6%、HAK-4で多数のSP細胞(21.9%)を認めた。従来SP細胞は少数の細胞分画という概念が有ることから、この成果の解釈に苦慮していたが、この固定概念にこだわらず解析を進める。腹膜転移を促進する肝癌の特異的なマーカーをSP細胞のマイクロアレイ解析で今後同定する。

4) KYN-1肝癌細胞株において、Bmi-1、CD13、CD24、CD44、CD133、EpCAM、ALDHなどの癌幹細胞マーカーの発現がみられた。SP分画は12.7%同定されたが、増殖率、薬剤耐性、sphere形成能において非SP分画と差はみられなかった。CD24発現陽性細胞は、薬剤耐性能、sphere形成能が高く、KYN-1の癌幹細胞のマーカーの可能性が疑われた。更に4種の肝癌細胞で検討すると、CD24の発現はみられたもののsphere形成能が乏しく、CD24が癌幹細胞のuniversal markerとなる可能性は否定的であった。KYN-1を用いてCD13、CD24、EpCAMの組み合わせにてsphere形成能を比較したところ、複数のmarkerが陽性の細胞集団はsphere形成能が高い傾向にあった。複数のmarkerの組み合わせにより、精度の高い癌幹細胞のmarkerが同定される可能性が示唆された。

【テーマ2】

ヒト肝癌組織内TCF-4 isoform発現をmRNAレベルで検討し、癌幹細胞の特徴との関連を探るため、低酸素耐性、抗癌剤耐性とTCF-4 isoformとの関連について検討した。とくにTCF-4のエクソン9先頭の機能モチーフ「SxxSS」を欠失したTCF-4 isoform J(以後TCF-4J)と「SxxSS」を有するTCF-4Kとの対比に焦点を当て、その細胞生物学的な意義を検討していった。その結果、TCF-4Jを過剰発現させたヒト肝癌細胞(J細胞)は、低酸素条件下でHIF-2 α の安定化を介しEGF受容体(EGFR)の発現を亢進させ高い増殖能を維持していることが明らかになった。また抗癌剤耐性機構の一つとして、TCF-4が抗アポトーシス分子であるBcl-xLのプロモーターに結合することをChIPアッセイを用いて見出した。その際、「SxxSS」を有するTCF-4KのほうがTCF-4Jに比し結合しやすく、転写レベルでのBcl-xL発現に寄与していることがわかった。網羅的遺伝子解析と分子生物学的手法では、TCF-4 isoformにより制御される下流遺伝子を明らかにし、「SxxSS」の先頭のセリン残基をリン酸化する酵素を同定した。このリン酸化部位はTCF-4蛋白の安定性に関与しており、リン酸化されることでcleavageが促進された。上記の網羅的遺伝子解析からは、さらにNotchシグナル伝達系との関連が示唆された。すなわち、Wntシグナル転写因子TCF-4 isoformによってJagged1発現の強弱が制御されている所見を得た。その制御系には、同じくTCF-4Jの下流で高発現するタイトジャンクション関連蛋白であるClaudin-2が関与していることがわかり、現在、その詳細なメカニズムを追求中である。さらに、メタボロミクスを用いて、J細胞とK細胞の培養液中の代謝産物の違いを検討した。その結果の一つとして、サルコシンがJ細胞の培養液中に多く含まれていることがわかった。サルコシンは前立腺癌のマーカーであるが(Nature 2009; 457: 910-914)、Wntシグナル系をエンジニアリングしたヒト肝癌細胞から代謝産物として分泌されていることから、ある種の肝癌のマーカーになる可能性が示唆された。

【テーマ3】

1) 根治術後の多中心性発生および肝内転移による肝癌再発抑制のための新規分子標的治療薬の開発: 多中心性再発関連因子の検索では、術後1年以内に多中心性再発した症例と3年以上無再発症例の血

法人番号	401002
プロジェクト番号	S1191013

液、非癌部肝組織と癌部を各々10症例選び、SNP-GWAS法で血液と肝非癌部と癌部の全DNA配列、DNA配列のメチル化の違いを解析中。肝内転移関連因子の検討は、組織による検討前にプロテオミクスで肝癌細胞高転移株と親株で発現が異なる蛋白を34個同定した。高転移株、親株とその中間細胞でDNAアレイ解析を行いSCG5の他11遺伝子が転移能亢進と共に発現、亢進と21遺伝子の発現低下を明らかにした。

2)新規血管新生抑制物質を腫瘍局所へ選択的に運ぶdrug delivery細胞の開発:マウスiPS細胞から平滑筋細胞を作成しVEGFやFGF-2の産生を確認したが、平滑筋細胞は増殖力が弱いためヒトiPS細胞を間葉系幹細胞へ分化させdrug delivery細胞の基となる細胞を作製した。CXCR4遺伝子の導入はCXCR4 cDNAの作成が遅れたため、先にこの細胞が産生する増殖因子を抑制するためHypoxia inducible factor(HIF)1-alphaのsiRNAを導入し、HIFシグナルの抑制を確認した。また、腫瘍の血管新生機構においては、placental growth factor(PlGF)-VEGFR1シグナルが、Dll4-Notchシグナルを介した腫瘍血管のremodelingに強い影響を与えていることを見出した。このことは、Dll4-Notch pathwayを標的とする抗血管新生療法におけるバイオマーカーとしてPlGFが有用であることを示した。

3)メトロミック化学療法と分子標的治療薬を併用した新規血管新生抑制療法:5-FUは内皮細胞や肝癌細胞の増殖を抑制した。肝癌細胞のマウス皮下接種モデルと肝接種モデルでは、S-1メトロミック化学療法で、腫瘍血管形成の抑制による抗腫瘍効果を示し副作用はなかった。同様のモデルでS-1最大耐用投与に比べメトロミック化学療法の方が強い抗腫瘍効果を示した。慢性肝障害から肝癌を発症するSTAMマウスでは、腫瘍の発生は対照群に比べソラフェニブ投与、ソラフェニブ+メトロミックS-1化学療法併用で抑制されたが最大腫瘍容積と総腫瘍容積はソラフェニブ+メトロミックS-1化学療法併用でのみ抑制され副作用はなかった。

<優れた成果があがった点>

【テーマ1】

- 1) 肝癌の発生に癌幹細胞が関連しない肝発癌過程が存在する可能性が示唆され、更に、癌幹細胞が脱分化により発生する可能性が示唆された*1。また、肝癌の癌幹細胞と関連する予後不良マーカーが同定された可能性が示唆された*1。
- 2) EpCAM陽性肝癌細胞は、癌幹細胞の特徴を有し、混合型肝癌の発生に深く関与していることが明らかとなった*2。しかし、全ての混合型肝癌でそのような現象が起こるわけではなく、混合型肝癌の発生機序はそれぞれで異なる可能性が示唆された*2。
- 3) CD24が肝癌の癌幹細胞のマーカーであるという報告は無く新規の知見である*3。

【テーマ2】

- 1) 肝細胞癌(HCC)と非癌部のmRNAからRT-PCRで各TCF-4 isoformの半定量的解析を完了した。その結果、TCF-4遺伝子のエクソン9先頭の機能モチーフSxxSSが欠落しているTCF-4J(J型)はHCC組織に強い発現を認めたが、SxxSSモチーフを有するTCF-4K(K型)の発現は弱く、特に低分化HCCで上記の傾向が顕著であった。このことから、J型の発現はHCCの悪性化に関与していること、逆にK型はHCCの悪性化に抑制的に働いている可能性が示唆された。さらにJ型は、HIFと協調して低酸素環境下での細胞増殖に有利に働くことがわかった。結論的に言えば、「TCF-4 isoformのSxxSSモチーフ欠失は、低酸素耐性を介してHCCの悪性化に関わる」ことが示唆された*4。
- 2) 癌幹細胞の重要な形質に「抗癌剤耐性」がある。TCF-4が*bcl-xl*プロモーター領域に結合していることをChIPアッセイで初めて明らかにし、それがK型で増強され、蛋白レベルでのBcl-xL発現増強およびTCF-4K過剰発現ヒト肝癌細胞のドキソルビシン耐性につながることを示した*5。
- 3) TCF-4 isoform下流制御遺伝子に関する検討とSxxSSモチーフのリン酸化酵素に関する検討からosteopontinなど悪性化に関与するいくつかの遺伝子を同定できた*6。

法人番号	401002
プロジェクト番号	S1191013

4) TCF-4 isoform J の下流でタイトジャンクション関連蛋白 Claudin-2 が高発現し、Jagged1 や Notch とともに Notch シグナルを制御している可能性が示唆された。

5) メタボロミクスを用いて、J細胞とK細胞の培養液中の代謝産物の違いを検討したところ、J細胞の培養液中にはサルコシンが有意に多く含まれていることがわかった。サルコシンは前立腺癌のマーカであるが、ある種の肝癌のマーカになる可能性が示唆された。

【テーマ3】

1) 高転移株と親株間で発現の異なる 34 種類の蛋白のうち 9 種類が発癌や、転移に関係していることが明らかとなった。

2) iPS 細胞から誘導した間葉系幹細胞の HIF の発現が抑制でき各種増殖因子の産生抑制が可能となった*7。また、腫瘍の血管新生機構においては、placental growth factor (PIGF)-VEGFR1 シグナルが、DII4-Notch シグナルを介した腫瘍血管の remodeling に強い影響を与えていることを見出した。このことは、DII4-Notch pathway を標的とする抗血管新生療法におけるバイオマーカーとして PIGF が有用であることを示した*8。

3) ソラフェニブ+メトロミック S-1 化学療法の抗腫瘍効果が最大で副作用が見られなかった*9。

<問題点>

【テーマ1】

1) SP 細胞内に癌幹細胞様の性格を示す細胞が含まれる可能性があるが、マーカとなる関連分子の同定には至っていない。現在、SP 細胞と非 SP 細胞での遺伝子発現を cDNA マイクロアレイ法を用いて検討中で関連分子を絞り込む予定である。

2) EpCAM 陽性混合型肝癌細胞では、癌幹細胞の特徴や腺癌の発生が見られたが、肝細胞癌細胞でも同様に EpCAM 陽性細胞でそのような現象が見られるかは不明である。従って、EpCAM 陽性肝癌細胞株を用いて同様の実験を行う。

3) SP 細胞アプローチから実験を開始したが方向性を再検討する必要あり。

4) CD24 発現細胞の意義を他の肝癌細胞株で検討する。

【テーマ2】

肝細胞癌の悪性化に関わる遺伝子の「絞り込み」に難渋していたが、本事業3年目を過ぎた頃より、Wnt シグナルと Notch シグナルが非常に密接に連動していることがわかり、その詳細な検討に入った。その際、TCF-4J 型 isoform により強力に発現が増強する claudin-2 が、Notch-Hes1 シグナルとの仲立ちをすることを見出し、癌幹細胞の stemness を理解する上で重要な課題と捉え鋭意検討中である。細胞膜状の分子間相互作用などを確認しており、これからの課題として残った。

【テーマ3】

1) 高転移株と親株間で発現の異なる蛋白と遺伝子間の関連を明らかにする。この為、高転移株と親株で作成した各々の腫瘍組織や低酸素下で培養した細胞での変化を検討する。

2) HIF1-alpha の siRNA より強力に増殖因子の産生を抑制するため HIF1-beta の抑制が必要。iPS 細胞由来間葉系幹細胞への影響を考慮しつつ HIF1-beta の siRNA 導入を試みる。

法人番号	401002
プロジェクト番号	S1191013

＜評価体制＞

(研究プロジェクトの目標等に照らした自己評価の実施や、その結果を研究費等の資源の配分へ反映させるためのルール of 適切な設定、また、本プロジェクトに係る費用対効果(かけた費用に見合う効果が見られるか)について、どのように分析しているか。また、それらについて、外部(第三者)による評価を受ける体制ができているか等について記述してください。)

自己評価は毎週行われるテーマ別のカンファランスや毎月の合同カンファランスにおいて各々の成果を発表することで行っている。1年間の研究成果を毎年リサーチレポートとしてまとめ本学内及び学外に配布し内部及び外部の評価を得るとともに、医系システム協議会にも報告し評価を受けている。さらに、毎年韓国のヨンセイ大学、釜山国立大学、台湾国立大学との国際研究会において1年間の成果を発表し国際的な外部評価を受けている。費用対効果に関しては研究成果を関連学会で発表するとともに英文論文化し広く海外に発信すると同時にホームページでも研究内容の公表及び論文の公表を行い広く外部からの評価を受けている。

＜研究期間終了後の展望＞

(本プロジェクト終了後における研究の継続の有無、有の場合は今後の研究方針、無の場合は当該研究施設・装置・設備の活用方針を記述してください。)

【テーマ1】

- 1) SP細胞と非SP細胞における遺伝子発現をcDNAマイクロアレイ法で検討中。癌幹細胞のマーカーとなるべき分子の検索を続ける。
- 2)他の混合型肝癌細胞株及び肝細胞癌細胞株でEpCAM陽性細胞の性状を検討する。
- 3) 研究対象を末期肝癌患者の腹水より樹立された肝癌細胞株から変更するか否か、追加実験にて方向性を決定する。
- 4) CD24発現細胞の意義を他の肝癌細胞株で検討する。

【テーマ2】

Wnt5aなどのnon-canonical Wntシグナル伝達系の諸因子の発現や、糖代謝関連酵素群の発現がTCF-4 isoformでどのように制御されているかを明らかにし、難治癌を誘導する癌幹細胞の生物学的特性の解明に挑戦したい。また、Wnt/TCF-4シグナル系がclaudin-2の発現を調節し、そのclaudin-2とNotch-Hes1シグナルが協調して肝細胞のstemnessに寄与している可能性を見出しており、癌幹細胞のbiology解明に向けた研究を推進していきたい。

【テーマ3】

サブテーマ1)転移関連因子は高転移株と親株を用いて同定し、ヒト肝癌の転移症例でその因子の発現変化を確認する。多中心性再発関連因子は解析中のヒト肝癌症例の非癌部肝組織を用いた検討を進める。サブテーマ2)iPS細胞から作成した間葉系幹細胞の増殖因子産生を抑制するためHIF1-betaのsiRNAを導入し、腫瘍への遊走を亢進させる因子を遺伝子導入しdrug delivery細胞を完成する。3)ソラフェニブとS-1メトロミック化学療法第1相の臨床試験を開始しヒト肝癌症例での有用性を評価する。

＜研究成果の副次的効果＞

(研究成果の活用状況又は今後の活用計画(実用化・企業化の見通しや、特許の申請があればその申請状況・取得状況等)について、記述してください。)

【テーマ2】

研究代表者(古賀)の元留学先(Liver Research Center, Brown University)では、関連研究の成果をもとに、ベンチャー企業との共同研究に入っており、その一部を特許出願している。従って、当センターでおこなっている研究成果に関しても、今後、特許出願等を見据えた展開を考えている。

法人番号	401002
プロジェクト番号	S1191013

【テーマ3】

- 2) drug delivery 細胞は血管新生抑制療法以外の腫瘍選択的な治療に利用可能で特許申請は可能と考えられる。
- 3) 第1相の臨床試験を来年度中に開始する。

12 キーワード(当該研究内容をよく表していると思われるものを8項目以内で記載してください。)

- (1) 肝癌 (2) 先端的治療 (3) 癌幹細胞
 (4) TCF-4 (5) 表面マーカー (6) 薬剤耐性
 (7) iPS細胞 (8) 血管新生阻害剤

13 研究発表の状況(研究論文等公表状況。印刷中も含む。)

上記、11(4)に記載した研究成果に対応するものには*を付すこと。

<雑誌論文>

論文名、著者名、掲載誌名、査読の有無、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)について記入してください(左記の各項目が網羅されていれば、項目の順序を入れ替えても可)。また、現在から発表年次順に遡り、通し番号を付してください。

【テーマ1】

- 1) Akiba J, Nakashima O, Hattori S, Naito Y, Kusano H, Kondo R, Nakayama M, Tanikawa K, Todoroki K, Umeno Y, Nakamura K, Sanada S, Yamaguchi R, Ogasawara S, Yano H. The expression of arginase-1, keratin (K) 8 and K18 in combined hepatocellular-cholangiocarcinoma, subtypes with stem-cell features, intermediate-cell type. J Clin Pathol. 2016 in press *1, 2
- 2) Fukuda Y, Omiya H, Takami K, Mori K, Kodama Y, Mano M, Nomura Y, Akiba J, Yano H, Nakashima O, Ogawara M, Mita E, Nakamori S, Sekimoto M. Malignant hepatic epithelioid angiomyolipoma with recurrence in the lung 7 years after hepatectomy: a case report and literature review. Surg Case Rep. 2:31, 2016.査読有
- 3) Ogasawara S, Akiba J, Nakayama M, Nakashima O, Torimura T, Yano H. Epithelial cell adhesion molecule-positive human hepatic neoplastic cells: development of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma in mice. J Gastroenterol Hepatol. 30: 413-420. 2015.査読有*1, 2
- 4) Sumi A, Akiba J, Ogasawara S, Nakayama M, Nomura Y, Yasumoto M, Sanada S, Nakashima O, Abe T, Yano H. Des- γ -carboxyprothrombin (DCP) and NX-DCP expressions and their relationship with clinicopathological features in hepatocellular carcinoma. PLoS One. 10: e0118452, 2015.査読有
- 5) Nomura Y, Nakashima O, Kumabe T, Akiba J, Ogasawara S, Kage M, Kinoshita H, Yano H. Clinicopathologic analysis of the simple nodular type of well-differentiated hepatocellular carcinoma with extensive peliotic change. J Gastroenterol Hepatol. 29:1494-1499, 2014.査読有
- 6) Nakayama M, Ogasawara S, Akiba J, Ueda K, Koura K, Todoroki K, Kinoshita H, Yano H. Side population cell fractions from hepatocellular carcinoma cell lines increased with tumor dedifferentiation, but lack characteristic features of cancer stem cells. J Gastroenterol Hepatol. 29: 1092-1101, 2014. *3
- 7) Sumi A, Akiba J, Nagata S, Tonan T, Nomura Y, Ogata T, Uchida M, Nakashima O, Kage M, Yano H. Infantile hemangioma of the liver in an adult: a case report and review of the literature. Mol Med Rep. 9:

法人番号	401002
プロジェクト番号	S1191013

23-27. 2014. 査読有

8) Kondo R, Nakashima O, Sata M, Imazeki F, Yokosuka O, Tanikawa K, Kage M, Yano H. Pathological characteristics of patients who develop hepatocellular carcinoma with the negative results of both serous hepatitis B surface antigen and hepatitis C virus antibody. *Hepato Res.* 44: 1039-1046, 2014.

査読有

9) Ueda K, Ogasawara S, Akiba J, Nakayama M, Todoroki K, Ueda K, Sanada S, Suekane S, Noguchi M, Matsuoka K, Yano H. Aldehyde dehydrogenase 1 identifies cells with cancer stem cell-like properties in a human renal cell carcinoma cell line. *PLoS One.* 2013. 8: e75463. 査読有

10) Xu K, Lee F, Gao SJ, Chung JE, Yano H, Kurisawa M. Injectable hyaluronic acid-tyramine hydrogels incorporating interferon- α 2a for liver cancer therapy. *J Control Release.* 166:203-10, 2013. 査読有

11) Kusano H, Ogasawara S, Akiba J, Nakayama M, Ueda K, Yano H. Antiproliferative effects of sorafenib and pegylated IFN α 2b on human liver cancer cells in vitro and in vivo. *Int J Oncol.* 42:1897-903, 2013. 査読有

12) Kusano H, Akiba J, Ogasawara S, Sanada S, Yasumoto M, Nakayama M, Ueda K, Ueda K, Kurita T, Todd Umeno Y, Nakashima O, Yano H. Pegylated interferon- α 2a inhibits proliferation of human liver cancer cells and in vivo. *PLoS One.* 8: e83195. 2013. 査読有

13) Akiba J, Nakashima O, Hattori S, Tanikawa K, Takenaka M, Nakayama M, Kondo R, Nomura Y, Koura K, Ueda K, Sanada S, Naito Y, Yamaguchi R, Yano H. Clinicopathologic analysis of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma according to the latest WHO classification. *Am J Surg Pathol.* 37:496-503, 2013. 査読有*1, 2

14) Akiba J, Murakami Y, Noda M, Watari K, Ogasawara S, Yoshida T, Kawahara A, Sanada S, Yasumoto M, Yamaguchi R, Kage M, Kuwano M, Ono M, Yano H. N-myc downstream regulated gene1/Cap43 overexpression suppresses tumor growth by hepatic cancer cells through cell cycle arrest at the G₀/G₁ phase. *Cancer Lett.* 310:25-34, 2011. 査読有

【テーマ2】

1) Iwamoto H, Nakamura T, Koga H, Izaguirre-Carbonell J, Kamisuki S, Sugawara F, Abe M, Iwabata K, Ikezono Y, Sakae T, Ohta K, Yano H, Torimura T, et al. Inhibition of hypoxia inducible factor via upregulation of von Hippel-Lindau protein induces angiogenic switch of in a hepatoma mouse model. *Mol Ther Oncolytics.* 2016 in press. 査読有

2) Ikezono Y, Koga H, Abe M, Akiba J, Kawahara A, Yoshida T, Nakamura T, Iwamoto H, Yano H, Kage M, Sata M, Tsuruta O, Torimura T. High expression of the putative cancer stem cell marker, Dclk1, a putative cancer stem cell marker. *Oncol Lett.* 10: 2015-2020, 2015. 査読有

3) Nakano M, Tanaka M, Kuromatsu R, Nagamatsu H, Tajiri N, Satani M, Niizeki T, Aino H, Okamura S, Iwamoto H, Shimose S, Shirono T, Koga H, Torimura T: Kurume Liver Cancer Study Group of Japan. Sorafenib for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis: a prospective multicenter cohort study. *Cancer Med.* 4: 1836-1843, 2015. 査読有

4) Kawaguchi T, Nakano M, Satani M, Sumie S, Yamada S, Amano K, Kuromatsu R, Sata M. Usefulness of short-term eltrombopag treatment as a supportive treatment in hepatocellular carcinoma patients with cirrhosis and severe thrombocytopenia: a report of two cases. *Oncol Lett.* 7: 2130-2134, 2014. 査読有

5) Okumura S, Koga H, Inouye K, Mizuki E. Toxins. Toxicity of parasporin-4 and health effects of pro-parasporin-4 diet in mice. *Toxins.* 6: 2115-2126, 2014. 査読有

法人番号	401002
プロジェクト番号	S1191013

- 6) Nakamura T, Sata M, Hiroishi K, Masaki N, Moriwaki H, Murawaki Y, Yatsushashi H, Fujiyama S, Imawari M. Contribution of diuretic therapy with human serum albumin to the management of ascites in patients with advanced liver cirrhosis: A prospective cohort study. *Mol Clin Oncol.* 2: 349–355, 2014. 査読有
- 7) Nakamura T, Torimura T, Iwamoto H, Kurogi J, Inoue H, Hori Y, Sumie S, Fukushima N, Sakata M, Koga H, Abe M, Ikezono Y, Hashimoto O, Ueno T, Oho K, Okamura T, Okuda S, Kawamoto A, Ii M, Asahara T, Sata M. CD34+ cell therapy is safe and effective in slowing the decline of hepatic reserve function in patients with decompensated liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 29: 1830–1838, 2014. 査読有
- 8) Nakamura T, Sata M, Suzuki K, Moriwaki H, Fukui H, Fujiyama S, Imawari M. Open-labeled randomized controlled trial to compare diuretic therapy with recombinant human serum albumin and diuretic therapy for therapeutic treatment of ascites in patients with advanced liver cirrhosis: An exploratory trial. *Hepatol Res.* 44: 502–514, 2014. 査読有
- 9) Nakano M, Kawaguchi T, Nakamoto S, Kawaguchi A, Kanda T, Imazeki F, Kuromatsu R, Sumie S, Satani M, Yamada S, Torimura T, Kakuma T, Yokosuka O, Sata M. Effect of occult hepatitis B virus infection on the early-onset of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection. *Oncol Rep.* 30: 2049–2055, 2013. 査読有
- 10) Koga H, Tamiya Y, Mitsuyama K, Ishibashi M, Matsumoto S, Imaoka A, Hara T, Nakano M, Ooeda K, Umezaki Y, Sata M. Probiotics promote rapid-turnover protein production by restoring gut flora in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Hepatol Int.* 7: 767–774, 2013. 査読有
- 11) 古賀浩徳、Kim M、中村徹、矢野博久、鳥村拓司、Wand JR、佐田通夫. 特集II／肝発癌・進展機序における幹細胞の役割: 低酸素環境における β -catenin-TCF-4相互作用と肝癌の悪性化. 消化器内科. 57: 485–490, 2013. 査読無 *4
- 12) 古賀浩徳、Kim M、Wand JR、佐田通夫. 特集II: 肝疾患と幹細胞をめぐる進歩: T-cell factor (TCF)-4アイソフォームによる低酸素耐性と腫瘍形成能制御. 消化器内科. 56: 331–339, 2013. 査読無 *4
- 13) Tomimaru Y, Koga H, Yano H, de la Monte S, Wands JR, Kim M. Upregulation of T-cell factor-4 isoform-responsive target genes in hepatocellular carcinoma. Liver International. 33: 1100–1112, 2013. 査読有 *6
- 14) Nakano M, Tanaka M, Kuromatsu R, Nagamatsu H, Sakata K, Matsugaki S, Kajiwarra M, Fukuizumi K, Tajiri N, Matsukuma N, Sakai T, Ono N, Yano Y, Koga H, Kurogi J, Takata A, Sumie S, Satani M, Yamada S, Niizeki T, Aino H, Iwamoto H, Torimura T, Sata M. Efficacy, safety, and survival factors for Sorafenib treatment in Japanese patients with advanced hepatocellular carcinoma. Oncology. 84: 108–114, 2013. 査読有
- 15) Tomimaru Y, Koga H, Shin TH, Xu CQ, Wands JR, Kim M. The SxxSS motif of T-cell factor-4 isoforms modulates Wnt/ β -catenin signal activation in hepatocellular carcinoma cells. Cancer Letters. 336: 359–369, 2013. 査読有 *4
- 16) Koga H, Tsedensodnom O, Tomimaru Y, Walker EJ, Lee HC, Kim KM, Yano H, Wands JR, Kim M. Loss of the SxxSS motif in a human T-cell factor-4 isoform confers hypoxia resistance to liver cancer: An oncogenic switch in Wnt signaling. PLoS One. 7: e39981(page 1–14), 2012. 査読有 *4
- 17) Abe M, Koga H, Yoshida T, Masuda H, Iwamoto H, Sakata M, Hanada S, Nakamura T, Taniguchi E, Kawaguchi T, Yano H, Torimura T, Ueno T, Sata M. Hepatitis C virus core protein upregulates the expression of vascular endothelial growth factor via the nuclear factor- κ B/hypoxia-inducible

法人番号	401002
プロジェクト番号	S1191013

factor-1 α axis under hypoxic conditions. *Hepatology Research*. 42: 591-600, 2012. 査読有

- 18) Tsedensodnom O, Koga H, Rosenberg SA, Nambotin SB, Carroll JJ, Wands JR, Kim M. Identification of T-cell factor-4 isoforms that contribute to the malignant phenotype of hepatocellular carcinoma cells. *Experimental Cell Research*. 317: 920-931, 2011. 査読有 *4

【テーマ3】

- 1) Torimura T, Iwamoto H, et al. Anti-angiogenic and anti-tumor activities of aflibercept, a soluble VEGF receptor-1 and 2, in a mouse model of hepatocellular carcinoma. *Neoplasia* 2016 in press. 査読有 *8
- 2) Iwamoto H, Zhang Y, Seki T, Yang Y, Nakamura M, Wang J, Yang X, Torimura T, Cao Y. PIGF-induced VEGFR1-dependent vascular remodeling determines opposing antitumor effects and drug resistance to Dll4-Notch inhibitors. *Sci Adv*. 1:e1400244, 2015. 査読有 *8
- 3) Iwamoto H, Nagamatsu H, Niizeki T, Simose S, Sirono T, Koga H, Taketomi A, Kuromatsu R, Torimura T. Successful down-staging of hepatocellular carcinoma with intra-arterial therapy prior to liver transplantation: A case report. *J Clin Case Rep*. 5: 655(page 1-4), 2015. 査読有
- 4) Sumie S, Kawaguchi T, Kawaguchi A, Kuromatsu R, Nakano M, Satani M, Yamada S, Okamura S, Yonezawa Y, Kakuma T, Torimura T, Sata M. Effect of pioglitazone on outcome following curative treatment for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection: A prospective study. *Mol Clin Oncol*. 3: 115-120, 2015. 査読有
- 5) Hashimoto O, Nakamura A, Nakamura T, Iwamoto H, Masuda H, Inoue K, Torimura T, Ueno T, Sata M. Methylated-(3'')-epigallocatechin gallate analog suppresses tumor growth in Huh7 hepatoma cells via inhibition of angiogenesis. *Nutr Cancer*. 66: 728-735, 2014. 査読有
- 6) Yamada S, Kawaguchi A, Kawaguchi T, Fukushima N, Kuromatsu R, Sumie S, Takata A, Nakano M, Satani M, Tonan T, Fujimoto K, Shima H, Kakuma T, Torimura T, Charlton MR, Sata M. Serum albumin level is a notable profiling factor for non-B, non-C hepatitis virus-related hepatocellular carcinoma: A data-mining analysis. *Hepatol Res*. 44: 837-845, 2014. 査読有
- 7) Sumie S, Nakashima O, Okuda K, Kuromatsu R, Kawaguchi A, Nakano M, Satani M, Yamada S, Okamura S, Hori M, Kakuma T, Torimura T, Sata M. The significance of classifying microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 21: 1002-1009, 2014. 査読有
- 8) Sakata R, Nakamura T, Torimura T, Ueno T, Sata M. Green tea with high-density catechins improves liver function and fat infiltration in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) patients : a double-blind placebo-controlled study. *Int J Mol Med*. 32: 989-994, 2013. 査読有
- 9) Torimura T, Iwamoto H, Nakamura T, Koga H, Ueno T, Kerbel RS, Sata M. Metronomic chemotherapy - possible clinical application in advanced hepatocellular carcinoma -. *Translational Oncology*. 6: 511-519, 2013. 査読有 *9
- 10) 鳥村拓司. 肝細胞癌に対する血管新生抑制療法の試み. *久留米医学会雑誌*. 75: 199-206, 2012. 査読無
- 11) Niizeki T, Sumie S, Torimura T, Kurogi J, Kuromatsu R, Iwamoto H, Aino H, Nakano M, Kawaguchi A, Kakuma T, Sata M. Serum vascular endothelial growth factor as a predictor of response and survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma undergoing hepatic arterial infusion chemotherapy. *Journal of Gastroenterology*. 47: 686-695, 2012. 査読有
- 12) Hino-Arinaga T, Ide T, Kuromatsu R, Miyajima I, Ogata K, Kuwahara R, Hisamochi A, Torimura T, Sata

法人番号	401002
プロジェクト番号	S1191013

M; Autoimmune Hepatitis Study Group. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Japanese patients with autoimmune hepatitis type 1. *Journal of Gastroenterology*. 47: 569–576, 2012. 査読有

13) Inoue K, Torimura T, Nakamura T, Iwamoto H, Masuda H, Abe M, Hashimoto O, Koga H, Ueno T, Yano H, Sata M. Vandetanib, an inhibitor of VEGF receptor-2 and EGF receptor, suppresses tumor development and improves prognosis of liver cancer in mice. *Clinical Cancer Research*. 18: 3924–3933, 2012. 査読有

14) Torimura T, Ueno T, Taniguchi E, Masuda H, Iwamoto H, Nakamura T, Inoue K, Hashimoto O, Abe M, Koga H, Barresi V, Nakashima E, Yano H, Sata M. Interaction of endothelial progenitor cells expressing cytosine deaminase in tumor tissues and 5-fluorocytosine administration suppresses growth of 5-fluorouracil-sensitive liver cancer in mice. *Cancer Science*. 103: 542–548, 2012. 査読有*7

15) Ueno T, Nakamura A, Nakayama H, Otabe S, Yuan X, Fukutani T, Iwamoto H, Nakamura T, Koga H, Torimura T, Sata M, Yamada K. Adiponectin suppresses endoplasmic reticulum stress in nonalcoholic steatohepatitis. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2: 1035–1040, 2011. 査読有

16) Iwamoto H, Torimura T, Nakamura T, Hashimoto O, Inoue K, Kurogi J, Niizeki T, Kuwahara R, Abe M, Koga H, Yano H, Kerbel RS, Ueno T, Sata M. Metronomic S-1 chemotherapy and vandetanib: an efficacious and non-toxic treatment for hepatocellular carcinoma. *Neoplasia*. 13: 187–197, 2011. 査読有*9

17) Sumie S, Kawaguchi T, Kuromatsu R, Takata A, Nakano M, Satani M, Yamada S, Niizeki T, Torimura T, Sata M. Total and high molecular weight adiponectin and hepatocellular carcinoma with HCV infection. *PLoS One*. 6: e26840(page 1–8), 2011. 査読有

<図書>

図書名、著者名、出版社名、総ページ数、発行年(西暦)について記入してください(左記の項目が網羅されていれば、項目の順序を入れ替えても可)。また、現在から発表年次順に遡り、通し番号を付してください。

テーマ2.

- 1) 古賀浩徳, Kim M, 中村 徹, 矢野博久, 上野隆登, 鳥村拓司, Wands JR, 佐田通夫. TCF-4 アイソフォームは抗癌剤耐性形質を制御する. ゲノム情報の臨床応用(第20回浜名湖シンポジウム記録集). 203頁. 2013 アークメディア *5
- 2) 古賀浩徳. Wnt シグナル転写因子 TCF-4 のアイソフォームにおける構造機能相関. Liver Forum in Kyoto 第15回学術集会記録集. 88頁. 2014 メディカル トリビューン *4

<学会発表>

学会名、発表者名、発表標題名、開催地、発表年月(西暦)について記入してください(左記の項目が網羅されていれば、項目の順序を入れ替えても可)。また、現在から発表年次順に遡り、通し番号を付してください。

【テーマ1】

- 1) Nomura Y, Ogasawara S, Akiba J, Kusano H, Nakayama M, Nakashima O, Yano H. Identification of new tissue biomarkers to predict biologic features of hepatocellular carcinoma. The 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. November, 2014. Boston, USA*1.
- 2) 野村頼子. 秋葉純, 中島収, 小笠原幸子, 鹿毛政義, 矢野博久. 肝細胞癌における新規生物学的悪

法人番号	401002
プロジェクト番号	S1191013

- 性度規定分子の検討.第 50 回日本肝臓学会総会.2014 年 5 月 29 日. 東京*1.
- 3) 中山正道、小笠原幸子、秋葉純、植田浩介、上田慶子、轟圭太、梅野有美、栗田卓、矢野博久. 複数の cancer stem cell (CSC) marker を発現する肝細胞癌細胞株における CSC の検討. 第 49 回日本肝臓学会総会 2013 年 6 月 6 日 東京*3
 - 4) Ogasawara S, Akiba J, Nakayama M, Nakashima O, Yano H. EpCAM-positive human hepatic neoplastic cells can develop combined hepatocellular-cholangiocarcinoma in vivo. THE 63rd ANNUAL MEETING OF Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. 2012 年 11 月 12 日 Boston, USA *2
 - 5) 小笠原幸子、秋葉純、矢野博久. 混合型肝癌細胞株 KMCH-1 と KMCH-2 のオリジナル腫瘍と細胞株における progenitor cell marker の発現とその意義. 第 20 回 JDDW2012 2012 年 10 月 10 日*2
 - 6) 矢野博久、小笠原幸子、秋葉純. EpCAM 陽性ヒト肝癌細胞による混合型肝癌の発生. 第 44 回日本臨床分子形態学会総会. 2012 年 9 月 29 日*2
 - 7) 小笠原幸子、秋葉純、中山正道、中島収、矢野博久. ヒト混合型肝癌細胞株における肝幹細胞/前駆細胞の意義.第 71 回日本癌学会総会 2012 年 9 月 19 日 札幌*2
 - 8) 中山正道、秋葉純、小笠原幸子、中島収、谷川健、真田咲子、草野弘宣、矢野博久. 結節内結節像を示す肝癌より樹立された高分化型及び低分化型肝癌細胞株における side population 細胞の検討. 第 70 回日本癌学会総会 2011 年 10 月 3 日 名古屋*1
 - 9) 中山正道、秋葉純、小笠原幸子、中島収、谷川健、真田咲子、草野弘宣、矢野博久. ‘結節内結節像を示す肝癌より樹立された高分化型及び低分化型肝癌細胞株における side population 細胞の検討. 第 47 回肝臓学会総会. 2011 年 6 月 23 日 東京*1

【テーマ 2】

- 1) 中村徹, 古賀浩徳, 鳥村拓司. 培養 CD34+細胞を用いた肝硬変に対する肝再生治療. 第 102 回日本消化器病学会総会. 2016.04.21-23. 東京
- 2) 古賀浩徳, 矢野博久, 鳥村拓司. 幹細胞未分化状態維持因子 Hes1 は Notch および Wnt からの dual regulation を受ける. 第 102 回日本消化器病学会総会. 2016.04.21-23. 東京*6
- 3) Koga H, Imamura Y, Ikezono Y, Wada F, Nakamura T, Iwamoto H, Masuda A, Sakaue T, Yano H, Torimura T. Regulation of Hes1 expression by the Wnt transcription factor T-cell factor-4. The 107th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research (AACR). 2016.04.16-20. New Orleans, USA.*6
- 4) Sakaue T, Koga H, Fukahori M, Imamura Y, Nakamura T, Okabe Y, Ikezono Y, Wada F, Iwamoto H, Masuda A, Ushijima T, Miwa K, Kakuma T, Tsuruta O, Torimura T. Expression of cancer stem cell-associated proteins in exosomes derived from ascites of patients with advanced pancreatic cancer. The 107th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research (AACR). 2016.04.16-20. New Orleans, USA.
- 5) Ikezono Y, Koga H, Akiba J, Abe M, Wada F, Nakamura T, Iwamoto H, Masuda A, Sakaue T, Yano H, Tsuruta O, Torimura T. DCLK1 promotes tumor growth and invasion through Slug-mediated epithelial-mesenchymal transition in pancreatic neuroendocrine tumors. The 107th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research (AACR). 2016.04.16-20. New Orleans, USA.
- 6) Koga H, Nakamura T, Ikezono Y, Wada F, Iwamoto H, Masuda A, Sakaue T, Yano H, Torimura T. 25th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL). Regulation of Hes1

法人番号	401002
プロジェクト番号	S1191013

- expression by the Wnt transcription factor T-cell factor-4. 2016.2.20-24. Tokyo, Japan.*6
- 7) Iwamoto H, Koga H, Nakamura T, Niizeki T, Shimose S, Shirono T, Kuromatsu R, Yano H, Torimura T. The 8th East Asia Region (EAR) for HCC in Kurume. A novel antiangiogenic drug SQAP induces tumor angiogenic switch-off in hepatocellular carcinoma. 2016.1.23-24. Kurume, Japan. *8
 - 8) Nakano M, Tanaka M, Kuromatsu R, Nagamatsu H, Satani M, Niizeki T, Okamura S, Iwamoto H, Shimose S, Shirono T, Koga H, Torimura T for the Kurume Liver Cancer Study Group of Japan. The 8th East Asia Region (EAR) for HCC in Kurume. Therapeutic strategy in advanced hepatocellular carcinoma patients with progressive disease post-sorafenib treatment : a prospective multicenter cohort study. 2016.1.23-24. Kurume, Japan.
 - 9) 中野聖士、田中正俊、黒松亮子、永松洋明、古賀浩徳、鳥村拓司. 第13回日本肝がん分子標的治療研究会. 進行肝細胞癌に対するソラフェニブ治療の予後予測における血小板/リンパ球比の有用性: 多施設での検討. 2016.1.16. 東京
 - 10) 吉田隆文、秋葉 純、久本隆生、池園 友、安倍満彦、古賀浩徳、丸山 泉、鳥村拓司、矢野博久、佐田通夫. 第106回日本消化器病学会九州支部例会、第100回日本消化器内視鏡学会九州支部例会合同. 新たな肝癌治療標的分子としての THADA (Thyroid adenoma associated gene) の役割に関する検討: THADA は肝癌細胞死と分化を調節する. 2015.12.4-5. 福岡市
 - 11) 中村 徹、古賀浩徳、増田篤高、岩本英希、池園 友、和田史孝、阪上尊彦、上野隆登、鳥村拓司. 第106回日本消化器病学会九州支部例会、第100回日本消化器内視鏡学会九州支部例会 合同. 肝硬変に対する CD34+細胞を用いた新たな治療法の開発. 2015.12.4-5. 福岡市
 - 12) Nakamura T, Koga H, Iwamoto H, Ikezono Y, Wada F, Abe M, Sakaue T, Ueno T, Torimura T. The 66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Ex vivo-expansion of human CD34+ cells from patients with liver cirrhosis enhances therapeutic efficacy of cell transplantation for rat cirrhotic liver. 2015.11.13-17. San Francisco, USA.
 - 13) Huang CK, Aihara A, Iwagami Y, Yu T, Carlsson RI, Koga H, Kim M, Wands JR. The 66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Expression of transforming growth factor β 1 promotes cholangiocarcinoma development and progression. 2015.11.13-17. San Francisco, USA.
 - 14) Nakamura T, Koga H, Ikezono Y, Iwamoto H, Abe M, Wada F, Sakaue T, Ueno T, Torimura T. 23rd United European Gastroenterology Week (UEGW 2015). Ex vivo-expansion of CD34+ cells from patients with liver cirrhosis up-regulates therapeutic efficacy of cell transplantation for liver cirrhosis rat. 2015.10.24-28. Barcelona, Spain.
 - 15) Ikezono Y, Koga H, Akiba J, Abe M, Wada F, Nakamura T, Iwamoto H, Sakaue T, Yano H, Tsuruta O, Torimura T. 23rd United European Gastroenterology Week (UEGW 2015). The putative cancers stem cell marker DCLK1 is expressed in pancreatic neuroendocrine tumors and induces epithelial-mesenchymal transition. 2015.10.24-28. Barcelona, Spain.
 - 16) Koga H, Nakamura T, Abe M, Ikezono Y, Wada F, Iwamoto H, Sakaue T, Yano H, Torimura T. 23rd United European Gastroenterology Week (UEGW 2015). T-cell factor-4 isoforms participate in EMT through Wnt5A induction in human liver cancer cells. 2015.10.24-28. Barcelona, Spain. *6
 - 17) 中村 徹、古賀浩徳、池園 友、和田史孝、岩本英希、安倍満彦、増田篤高、橋本 修、上野隆登、鳥村拓司. 23rd JDDW (第19回日本肝臓学会大会). 生体外増幅 CD34+細胞移植における肝線維化改善メカニズムの解析. 2015.10.8-9. 東京

法人番号	401002
プロジェクト番号	S1191013

- 18) Koga H, Yano H, Torimura T. 23rd JDDW (JDDW 合同企画, 第 19 回日本肝臓学会大会). Expression of HES1, a Notch regulator of biliary features, is regulated by T-cell factor-4 isoforms. 2015.10.8-9. 東京*6
- 19) 中村 徹、古賀浩徳、池園 友、岩本英希、和田孝史、安倍満彦、阪上尊彦、上野隆登、鳥村拓司. 第 11 回広島肝臓プロジェクト研究センター シンポジウム. 培養 CD34 陽性細胞を用いた肝硬変ラットに対する効果的な肝再生治療. 2015.7.4. 広島市
- 20) 中村 徹、古賀浩徳、池園 友、和田史孝、岩本英希、安倍満彦、橋本 修、上野隆登、鳥村拓司. 第 51 回日本肝臓学会総会. 生体外増幅 CD34+細胞移植による肝再生治療に対する integrin $\alpha\beta$ の重要性. 2015.5.21-22. 熊本市
- 21) 古賀浩徳、中村 徹、池園 友、安倍満彦、和田史孝、Wands Jack、矢野博久、鳥村拓司. 第 51 回日本肝臓学会総会. TCF-4 の構造的差異による肝癌細胞 stemness 形質の制御. 2015.5.21-22. 熊本市 *6
- 22) 中村 徹、古賀浩徳、鳥村拓司. 第 101 回日本消化器病学会総会. 生体外分化・増幅 CD34+細胞移植による次世代型肝臓再生治療. 2015.4.23-25. 仙台市
- 23) Koga H, Nakamura T, Abe M, Ikezono Y, Wada F, Yano H, Torimura T. The 106th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research (AACR). The SxxSS motif of T-cell factor-4 isoforms regulates Wnt5a expression and EMT in human liver cancer cells. 2015.4.18-22. Philadelphia, USA. *6
- 24) Koga H. Agenda for HCC Workshop (YKTB Universities). Deregulation of Wnt signal in HCC. 2015.2.14-15. Taipei, Taiwan. *4, 5, 6
- 25) 中村 徹、古賀浩徳、安倍満彦、池園 友、岩本英希、橋本 修、上野隆登、鳥村拓司. 第 28 回肝類洞壁細胞研究会学術集会. 生体外分化・増幅 EPC 移植による肝臓再生治療. 2014.12.13-14. 岡山市
- 26) Koga H, Kajiwara M, Yano Y, Tonan T, Koga Y, Nakamura T, Abe M, Ikezono Y, Sata M, Torimura T. 32nd World Congress of Internal Medicine 2014 (WCIM 2014). COX-2 inhibitor and ACE inhibitor-based treatment on HCC: report of two cases. 2014.10.24-28. Seoul, Korea.
- 27) 古賀浩徳、中村 徹、安倍満彦、池園 友、和田史孝、矢野博久、鳥村拓司. 第 46 回日本臨床分子形態学会総会・学術集会. Wnt シグナル転写因子 TCF-4 isoform による細胞機能調節機構. 2014.10.17-18. 東京*4, 5, 6
- 28) Koga H, Kim M, Nakamura T, Abe M, Ikezono Y, Wada F, Hashimoto O, Yano H, Wands JR, Torimura T. 第 73 回日本癌学会学術総会. The SxxSS motif of TCF-4 isoforms regulates non-canonical Wnt signaling in liver cancer cells. 2014.9.25-27. 横浜市*6
- 29) Abe M, Koga H, Yoshida T, Masuda H, Sakata M, Ikezono Y, Nakamura T, Taniguchi E, Kawaguchi T, Yano H, Torimura T. International Liver Cancer Association, 8th Annual Conference (ILCA 2014). The multikinase inhibitor K252A induces mesenchymal-epithelial transition in a mouse xenograft model of hepatocellular carcinoma. 2014.9.5-7. Kyoto, Japan.
- 30) 中村 徹、鳥村拓司、古賀浩徳、安倍満彦、池園 友、岩本英希、橋本 修、上野隆登、佐田通夫. 第 50 回日本肝臓学会総会. 臨床グレード生体外増幅血管内皮前駆細胞を用いた肝臓再生治療. 2014.5.29-30. 東京
- 31) 中野聖士、川口 巧、中本晋吾、川口 淳、神田達郎、今関文夫、黒松亮子、住江修治、佐谷 学、山田慎吾、鳥村拓司、角間辰之、横須賀収、佐田通夫. 第 100 回日本消化器病学会総会. C 型肝炎ウイルス関連肝細胞癌の早期発症における潜在性 B 型肝炎ウイルス感染の影響. 2014.4.23-26. 東京

法人番号	401002
プロジェクト番号	S1191013

- 32) Koga H, Kim M, Nakamura A, Yano H, Abe M, Ikezono Y, Nakamura T, Torimura T, Wands JR, Sata M. The 105th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research (AACR). The Wnt signal transcription factor TCF-4 directly regulates Bcl-xL expression in human hepatocellular carcinoma cells. 2014.4.5-9. San Diego, USA. *5
- 33) Abe M, Koga H, Yoshida T, Masuda H, Sakata M, Ikezono Y, Nakamura T, Taniguchi E, Kawaguchi T, Yano H, Torimura T, Sata M. The 105th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research (AACR). The multikinase inhibitor K252a suppresses hepatocellular carcinoma tumor growth in a mouse xenograft model. 2014.4.5-9. San Diego, USA.
- 34) 中野聖士、黒松亮子、田尻能祥、住江修治、佐谷 学、新関 敬、相野 一、山田慎吾、岡村修祐、岩本英希、下瀬茂男、永松洋明、田中正俊、鳥村拓司、佐田通夫. 第 9 回日本肝がん分子標的治療研究会. 進行肝細胞癌に対するソラフェニブ治療の期間と予後の関係:多施設での検討. 2014.1.25. 東京都
- 35) 吉田隆文、秋葉 純、早川政子、中村アンナ、安倍満彦、久本隆生、古賀浩徳、鳥村拓司、佐田通夫. 第 21 回浜名湖シンポジウム. 肝癌における細胞死と分化過程における THADA 遺伝子(Thyroid adenoma associated gene)の役割. 2013.12.21-22. 静岡県浜松市
- 36) 古賀浩徳、上野隆登、佐田通夫. 第 40 回日本肝臓学会西部会. NAFLD 患者における small-dense LDL コレステロール解析の意義. 2013.12.6-7. 岐阜
- 37) Koga H, Kim M, Nakamura A, Yano H, Nakamura T, Ueno T, Torimura T, Wands JR, Sata M. The 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). T-cell Factor-4 isoforms directly regulate Bcl-xL expression in human hepatocellular carcinoma (HCC) cells. 2013.11.1-5. Washington D.C., USA. *5
- 38) 古賀浩徳、中村 徹、矢野博久、上野隆登、鳥村拓司、Wands JR、佐田通夫. 21st JDDW(第 55 回日本消化器病学会大会). Wnt シグナル転写因子 TCF-4 による Bcl-xL 発現制御. 2013.10.9-11. 東京
- 39) 古賀浩徳、上野隆登、佐田通夫. 21st JDDW(第 44 回日本消化吸収学会総会、第 55 回日本消化器病学会大会、第 17 回日本肝臓学会大会 合同). NAFLD 患者におけるリポ蛋白粒子サイズの検討. 2013.10.9-10. 東京
- 40) Koga H, Kim M, Tomimaru Y, Nakamura T, Abe M, Hashimoto O, Ikezono Y, Masuda H, Yano H, Ueno T, Torimura T, Wands JR. 第 72 回日本癌学会学術総会. TCF-4 directly regulates Bcl-xL expression in liver cancer cells. 2013.10.3-5. 横浜 *5
- 41) 安倍満彦、古賀浩徳、吉田隆文、増田 裕、坂田雅浩、池園 友、中村 徹、谷口英太郎、川口 巧、矢野博久、鳥村拓司、佐田通夫. 第 72 回日本癌学会学術総会. Trk 阻害剤は肝細胞癌株に間葉上皮移行(MET)を誘導する. 2013.10.3-5. 横浜
- 42) Nakamura T. 17th International Symposium on Cells of the Hepatic Sinusoid & 27th Annual Meeting for Hepatic Sinusoidal Research Japan. Ex vivo cultured human CD34+ cell enhances stem cell function and promotes hepatic regeneration in chronically injured rat liver. 2013.9.23-25. Osaka, Japan.
- 43) 安倍満彦、古賀浩徳、吉田隆文、増田 裕、坂田雅浩、池園 友、中村 徹、谷口英太郎、川口 巧、矢野博久、鳥村拓司、佐田通夫. 第 45 回日本臨床分子形態学会総会・学術集会. K252a(Trk 阻害剤)は肝細胞癌株に間葉上皮移行(MET)および G2 期停止を誘導する. 2013.9.13-14. 福岡
- 44) 安倍満彦、古賀浩徳、吉田隆文、増田 裕、坂田雅浩、池園 友、中村 徹、谷口英太郎、川口 巧、矢野博久、鳥村拓司、佐田通夫. 第 101 回日本消化器病学会九州支部例会、第 95 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会 合同. Trk(tropomyosin-related kinase)阻害剤は肝細胞癌株に間葉上皮

法人番号	401002
プロジェクト番号	S1191013

移行(MET)を誘導する. 2013.6.21-22. 北九州

- 45) 古賀浩徳、安倍満彦、池園 友、増田 裕、中村 徹、鳥村拓司、上野隆登、佐田通夫. 第 101 回日本消化器病学会九州支部例会、第 95 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会 合同. NAFLD 患者における脂質粒子サイズの検討. 2013.6.21-22. 北九州
- 46) 古賀浩徳、田宮芳孝、光山慶一、石橋正彦、松本 敏、今岡明美、原 妙子、中野正理、太江田和年、梅崎良則、佐田通夫. 第 49 回日本肝臓学会総会. アルコール性肝硬変に対するプロバイオティクスの効果. 2013.6.6-7. 東京
- 47) Koga H, Tamiya Y, Mitsuyama K, Ishibashi M, Matsumoto S, Imaoka A, Hara T, Nakano M, Oeda K, Umezaki Y, Sata M. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL): Liver Week. Probiotics promote rapid-turnover protein production by restoring gut flora in patients with alcoholic liver cirrhosis. 2013.6.6-10. Singapore.
- 48) 古賀浩徳、Miran Kim、Jack R. Wands、安倍満彦、池園友、増田裕、中村徹、橋本修、矢野博久、鳥村拓司、上野隆登、佐田通夫。Wnt シグナル転写因子 TCF-4 による Bcl-xL 発現の転写レベル調節機構. 第 45 回日本臨床分子形態学会総会・学術集会. 2013 年 9 月 13-14 日. 福岡. *5
- 49) Koga H, Kim M, Shin TH, Tomimaru Y, Yano H, Ueno T, Torimura T, Wands JR, Sata M. Human TCF-4 isoforms regulate apoptosis through up regulating Bcl-xL expression in a SxxSS motif-dependent manner. The 104th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research . 2013 年 4 月 6-10 日. Washington D.C., USA *5.
- 50) Koga H, Kim M, Shin TH, Tomimaru Y, Yano H, Ueno T, Torimura T, Wands JR, Sata M. Drug resistance as a function of human T-cell factor-4 isoform expression in hepatocellular carcinoma cells. The 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. 2012 年 11 月 9-13 日. Boston, USA *5.
- 51) 古賀浩徳、鳥村拓司、佐田通夫. 低酸素環境における β -catenin-TCF-4 相互作用と肝癌の悪性化. 第 20 回 JDDW 2012. 2012 年 10 月 10-11 日. 神戸 *4.
- 52) Koga H, Abe M, Yano H, Torimura T, Sata M. T-cell factor-4 isoforms regulate resistance involving upregulation of Bmi-1 in hepatocellular carcinoma cells. 第 71 回日本癌学会学術総会. 2012 年 9 月 19-21 日. 札幌. *6
- 53) 古賀浩徳、Jack R. Wands、Miran Kim. ヒト T-cell factor-4 アイソフォームによる低酸素耐性: 低分化癌発育メカニズム. 第 43 回臨床分子形態学会総会・学術集会. 2012 年 9 月 9-10 日. 大阪 *4.
- 54) Koga H, Walker EJ, Tsedensodnom O, Wands JR, Kim M. Preferential ubiquitination of hypoxia-inducible factors depends on the SxxSS motif in human T-cell factor-4 isoforms derived from hepatocellular carcinoma. The 102nd Annual Meeting of the American Association for Cancer Research. 2011/4/2-6. Orland, USA *4.
- 55) 古賀浩徳、Jack R. Wands、Miran Kim. ヒト肝癌細胞由来 T-cell factor-4 isoform による低酸素耐性と腫瘍形成能制御. 第 19 回 JDDW 2011. 2011 年 10 月 20-21 日. 福岡 *4.
- 56) 古賀浩徳、Orkhontuya Tsedensodnom、Evan J. Walker、鳥村拓司、矢野博久、佐田通夫. TCF-4 の SxxSS モチーフ欠損は HIF-2 α 発現を介して肝細胞癌に造腫瘍能をもたらす. 第 70 回日本癌学会学術総会. 2011 年 10 月 3-5 日. 名古屋 *4.

【テーマ3】

- 1) 岩本英希、中村 徹、古賀浩徳、池園 友、下瀬茂男、相野 一、新関 敬、田尻能祥、黒松亮子、鳥

法人番号	401002
プロジェクト番号	S1191013

村拓司. 23rd JDDW(第 19 回日本肝臓学会大会). 腫瘍 Transglutaminase 2 を標的とした新規血管新生阻害剤 SQAP の肝細胞癌に対する効果の基礎的検討. 2015.10.8-9. 東京 *8

2) 岩本英希、古賀浩徳、鳥村拓司. 第 47 回日本臨床分子形態学会総会・学術集会. 肝臓における血管新生の重要性. 2015.9.18-19. 長崎市 *7, 8, 9

3) 住江修治、黒松亮子、中野聖士、佐谷 学、岡村修祐、鳥村拓司. 第 51 回日本肝臓学会総会. ラジオ波焼灼療法を施行した 20mm 以下の肝細胞癌の解析: 乏血性と多血性結節の比較検討. 2015.5.21-22. 熊本市.

4) 岩本英希、中村 徹、安倍満彦、池園 友、和田史孝、黒松亮子、田尻能祥、矢野博久、古賀浩徳、鳥村拓司. 第 51 回日本肝臓学会総会. 腫瘍 von Hippel Lindau 蛋白を標的とした新規血管新生阻害剤 SQAP の肝細胞癌に対する効果の基礎的検討. 2015.5.21-22. 熊本市 *8

5) 黒松亮子、住江修治、佐田通夫. 第 100 回日本消化器病学会総会. 乏血性肝臓のラジオ波焼灼療法のタイミング. 2014.4.23-26. 東京

6) Nakamura T, Torimura T, Kurogi J, Iwamoto H, Inoue H, Sumie S, Sakata M, Koga H, Ikezono Y, Hashimoto O, Oho K, Ueno T, Sata M. The 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL). Rescue therapy by autologous infusion of granulocyte-colony stimulating factor-mobilized peripheral blood CD34-positive cells in patients with decompensated liver cirrhosis. 2014.4.9-13. London, UK.

7) 中村 徹、鳥村拓司、佐田通夫. 第 40 回日本肝臓学会西部会. 肝硬変症に対する血管内皮前駆細胞を用いた臨床応用と将来への展望. 2013.12.6-7. 岐阜

8) 日吉祐介、住江修治、秋葉 純、黒松亮子、佐田通夫. 第 303 回日本内科学会九州地方会. HCV 関連肝細胞癌に血管芽球性 T 細胞リンパ腫を合併した 1 例. 2013.11.16. 那覇

9) Nakamura T, Torimura T, Masuda H, Iwamoto H, Koga H, Abe M, Ikezono Y, Hashimoto O, Ueno T, Sata M. The 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Ex vivo cultured human CD34+ cells promotes hepatic regeneration in chronically injured rat liver. 2013.11.1-5. Washington D.C., USA.

10) 住江修治、黒松亮子、中野聖士、佐谷 学、山田慎吾、岡村修祐、鳥村拓司、佐田通夫. 21st JDDW (第 17 回日本肝臓学会大会). 肝細胞癌の悪性度評価における腫瘍肉眼型予測の重要性. 2013.10.9-10. 東京

11) Nakamura T, Torimura T, Tsutsumi V, Masuda H, Koga H, Abe M, Ikezono Y, Hashimoto O, Ueno T, Sata M. 第 45 回日本臨床分子形態学会総会・学術集会. Ex vivo-expanded endothelial progenitor cells as a hepatic regeneration therapy for a nude rat CCL4-induced liver fibrotic model. 2013.9.13-14. 福岡

12) Nakamura A, Nagata Y, Nakamura T, Koga H, Torimura T, Sata M, Ueno T. 第 45 回日本臨床分子形態学会総会・学術集会. Therapeutic effects of peptides produced by autolysis reactions from wheat bran in nonalcoholic steatohepatitis. 2013.9.13-14. 福岡

13) 鳥村拓司、上野隆登、中村 徹、古賀浩徳、安倍満彦、池園 友、増田 裕、矢野博久、佐田通夫. 第 45 回日本臨床分子形態学会総会・学術集会. 肝臓での腫瘍血管形成における骨髄細胞の関与に関する検討. 2013.9.13-14. 福岡 *7

14) 住江修治、黒松亮子、中野聖士、佐谷 学、山田慎吾、岡村修祐、鳥村拓司、佐田通夫. 第 49 回日本肝臓学会. 3cm 以下肝細胞癌の治療選択における腫瘍肉眼型予測の重要性. 2013.7.11-1. 東京

15) 中村 徹、鳥村拓司、増田 裕、古賀浩徳、安倍満彦、池園 友、岩本英希、橋本 修、上野隆登、佐田通夫. 第 49 回日本肝臓学会総会. 肝硬変症モデルラットに対する生体外増幅血管内皮前駆細胞

法人番号	401002
プロジェクト番号	S1191013

- 移植による肝臓再生療法. 2013.6.6-7. 東京
- 16) 黒松亮子、住江修治、佐谷 学、中野聖士、山田慎吾、岡村修祐、鳥村拓司、佐田通夫. 第49回日本肝臓学会総会. 小肝癌の治療アルゴリズムにおける APRI を用いた肝硬変推定の有用性. 2013.6.6-7. 東京
- 17) Ueno T, Nogata Y, Nakamura A, Nakamura T, Koga H, Torimura T, Suetsugu M, Yano T, Baba S, Taguchi J, Kajiwarra M, Ishii K, Morita Y, Nagata E, Sata M. The 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL). Peptides produced by autolysis reactions from wheat bran have therapeutic effects in nonalcoholic steatohepatitis. 2013.4.24-28. Amsterdam, The Netherlands.
- 18) Iwamoto H, Torimura T, Ohta K, Koga H, Nakamura T, Abe M, Masuda H, Yano H, Sata M. The 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL). A novel synthetic sulfoglycolipid sulfoquonovosylacyl-propanediol (SQAP) switches off tumor angiogenic potential of hepatocellular carcinoma through the upregulation of von hippel-lindau protein. 2013.4.24-28. Amsterdam, The Netherlands. *8
- 19) Nakamura T, Torimura T, Masuda H, Iwamoto H, Hashimoto O, Koga H, Abe M, Ikezono Y, Ueno T, Sata M. The 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL). Ex vivo-expanded peripheral CD34+ cells for chronically injured liver treatment: in vitro and in vivo studies. 2013.4.24-28. Amsterdam, The Netherlands.
- 20) 住江修治、川口 巧、黒松亮子、鳥村拓司、佐田通夫. ピオグリタゾンの HCV 関連肝細胞癌再発抑制における有効性の検討. 第 20 回 JDDW. 2012 年 10 月 10-11 日. 神戸.
- 21) 住江修治、黒松亮子、佐田通夫. 肝細胞癌の個別化医療:腫瘍の個数とサイズを超えて. 肝細胞癌における病理学的な高度門脈侵襲の臨床的重要性とその予測因子の解析. 第 48 回日本肝臓学会総会. 2012 年 6 月 7-8 日. 金沢.
- 22) 上野隆登、野方洋一、中村アンナ、中村 徹、増田 裕、古賀浩徳、鳥村拓司、馬場真二、田口 順、石井邦英、佐田通夫. 非アルコール性脂肪性肝炎に対する「小麦種皮ふすまペプチド」の有効性と安全性に関する基礎的検討. 第 48 回日本肝臓学会総会. 2012 年 6 月 7-8 日. 金沢.
- 23) Sumie S, Kawaguchi T, Kuromatsu K, Takata A, Nakano M, Sata M. Treatment of Liver Cancer. Total and high molecular weight adiponectin and hepatocellular carcinoma with HCV infection. The 62nd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. 2011 年 11 月 4-8 日. San Francisco, USA.
- 24) Ueno T, Nakamura A, Tanaka Y, Masuda H, Iwamoto H, Koga H, Torimura T, Sata M. : NASH: Experimental. Therapeutic effects of metals and branched-chain amino acids in nonalcoholic steatohepatitis. The 62nd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. 2011 年 11 月 4-8 日. San Francisco, USA.
- 25) 住江修治、川口 巧、黒松亮子、佐田通夫. 総/高分子アディポネクチン濃度と HCV 関連肝細胞癌. 第 19 回 JDDW. 2011 年 10 月 20-21 日. 福岡. 肝臓.
- 26) Ueno T, Nakamura T. Symposium (VII). Pathology: Oral Session . What microscopy can tell us about liver diseases?. The 11th Interamerican Congress on Microscopy. 2011 年 9 月 25-29 日. Merida Yucatan, Mexico.
- 27) 鳥村拓司、上野隆登、中村 徹、古賀浩徳、佐田通夫. シンポジウム(5): マウス肝癌モデルにおける Aflibercept の血管形成抑制機序に関する検討. 第 43 回日本臨床分子形態学会総会・学術集会.

法人番号	401002
プロジェクト番号	S1191013

2011年9月9-10日. 大阪. *7

<研究成果の公開状況>(上記以外)

シンポジウム・学会等の実施状況、インターネットでの公開状況等

※ホームページで公開している場合には、URLを記載してください。

<既に実施しているもの>

- 1) 韓国のヨンセイ大学、釜山国立大学、台湾国立大学との国際研究会（毎年）
- 2) 市民公開講座(毎年)
- 3) ホームページによる成果の公表 (<http://www.med.kurumr-u.ac.jp/med/sentanca/kangan/>)
- 4) リサーチレポートによる成果の公表（毎年）

<これから実施する予定のもの>

- 1) ホームページによる成果の公表をより頻回に行う。

14 その他の研究成果等

「13 研究発表の状況」で記述した論文、学会発表等以外の研究成果、企業との連携実績があれば具体的に記入してください。また、上記、11(4)に記載した研究成果に対応するものには下線及び*を付してください。

※ 論文や学会発表等になじまない研究である場合は、本欄を充実させること

15 「選定時」及び「中間評価時」に付された留意事項とそれへの対応

<「選定時」に付された留意事項>

留意事項が付されていない場合は「該当なし」と記載してください。

「なるべく公開し、新規治療法の確立に期待する。」

<「選定時」に付された留意事項への対応>

付された留意事項に対し、どのような対応策を講じ、また、それにより、どのような成果があがったか等について、詳細に記載してください。

研究成果はホームページで公開し、市民公開講座にて患者さんへの啓発活動も行っている。肝臓の新規治療法の確立に関しては現在のところほぼ予定に沿って研究が進んでいる。

法人番号	401002
プロジェクト番号	S1191013

<「中間評価時」に付された留意事項>

留意事項が付されていない場合は「該当なし」と記載してください。

1 研究組織について

「Phase I の臨床試験実施にあたっては、さらに効果安全性を評価する委員会を設置すべきであり、基礎研究と別の臨床系の研究組織設置を計画することを勧める。」

3 研究プロジェクトの進捗状況・研究成果等について

「論文発表・学会発表については、今後益々の増加を望みたい。」

<「中間評価時」に付された留意事項への対応>

付された留意事項に対し、どのような対応策を講じ、また、それにより、どのような成果があがったか等について、詳細に記載してください。

1 研究組織について

Phase I 臨床試験実施においては、久留米大学倫理委員会(医療に関する倫理委員会)の審査を経て承認されています(承認日:平成 23 年 3 月 31 日、承認番号 10295)。同委員会の監査を受けております。

3 研究プロジェクトの進捗状況・研究成果等について

論文発表・学会発表については、中間評価を受けてから鋭意努力し、Science 姉妹紙 (Science Advances) への掲載をはじめ数的質的に進歩がみられたと考えている。

法人番号	401002
プロジェクト番号	S1191013

肝癌

16 施設・装置・設備・研究費の支出状況(実績概要)

(千円)

年度・区分	支出額	内 訳						備考
		法人負担	私学助成	共同研究機関負担	受託研究等	寄付金	その他()	
平成23年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	0						・寄付金内訳
	研究費	40,542	20,232	19,780	0	530		大塚製薬(株)、他
平成24年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	0						・寄付金内訳
	研究費	40,233	20,464	19,741	0	28		武田薬品工業(株)、他
平成25年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	0						・寄付金内訳
	研究費	40,546	21,647	18,353	0	546		(医)鶴陽会岩尾病院、他
平成26年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	0						・寄付金内訳
	研究費	40,095	20,574	19,426	0	95		(医)鶴陽会岩尾病院
平成27年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	0						・寄付金内訳
	研究費	40,934	20,359	19,641	0	934		(医)鶴陽会岩尾病院
総額	施設	0					0	
	装置	0					0	
	設備	0					0	
	研究費	202,350	103,276	96,941	0	0	2,133	0
総計	202,350	103,276	96,941	0	0	2,133	0	

※ 最終年度は予定額。

法人番号

401002

17 施設・装置・設備の整備状況 (私学助成を受けたものはすべて記載してください。)

《施設》(私学助成を受けていないものも含め、使用している施設をすべて記載してください。) (千円)

施設の名 称	整備年度	研究施設面積	研究室等数	使用者数	事業経費	補助金額	補助主体
先端癌治療研究センター	平成8年	1,033.2m ²	30室	15名	149,698千円	71,100千円	文部科学省

※ 私学助成による補助事業として行った新增築により、整備前と比較して増加した面積

0 m²

《装置・設備》(私学助成を受けていないものは、主なもののみを記載してください。)

(千円)

装置・設備の名称	整備年度	型 番	台 数	稼働時間数	事業経費	補助金額	補助主体
(研究装置) ・細胞培養装置	平成8年				59,740	28,370	私学助成
(内訳)							
1)安全キャビネット		MHE-130A	2	14600			
2)クリーンベンチ		MCV-131BNF	2	14600			
3)自動炭酸ガス細胞装置		5440	2	14600			
4)自動炭酸ガス細胞装置		5420	1	14600			
5)倒立型万能顕微鏡		Axiovert135	1	2100			
6)培養顕微鏡		Axiovert25C	1	14600			
・遺伝子解析装置	平成8年						
(内訳)							
1)マイクロプレートリーダー		550	1	2100			
2)マイクロプレートウォッシャー		1250	1	2100			
3)オートクレーブ		MLS-3020	2	2100			
4)DNAシーケンサー		377-18	1	400			
5)冷蔵庫		SRR-U1283H	5	43800			
6)冷蔵庫		SRF-E1283H	3	43800			
・遺伝子発現装置	平成8年						
(内訳)							
1)超低音フリーザ		MDF-U581	3	43800			
2)正立型顕微鏡		AX80-64FLBD	1	600			
3)GeneAmp PCR System		9600	2	2100			
エクスポネンシャル式遺伝子導入装置	平成15年	ECM630S	1	218	992		
AAD-1001遺伝子導入システム	平成15年	AAD-1001	1	72	2,060		
細胞分離解析(ルミノイメージアナライザ)	平成20年	LAS4000EPVDmini	1	4550	5,086		
AutoMaxPro	平成20年	140-002-015	1	365	4,813		
スペクトロリンカー	平成5年	XL-1000 495x230x270	1	874	250		
自動細胞解析装置一式	平成11年	本体FACS calibur	1	1365	7,875		
セルソーター-Special Order BD FACS Aria 2 BLUE/RED/UV61	平成20年	UV60	1	1820	62,400	31,200	私学助成
Optix MX2	平成19年	UM-01225-703	1	98	39,480	26,320	私学助成

法人番号

401002

18 研究費の支出状況

(千円)

年 度	平成 23 年度			
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	29,681	薬品代	29,681	薬品代、実験器具、その他
光 熱 水 費	993	電気代、水道代	993	電気代、水道代、その他
通 信 運 搬 費	72	電話代、送料	72	電話代、送料、その他
印 刷 製 本 費	865	印刷代	865	印刷代、製本代、その他
旅 費 交 通 費	90	学会旅費	90	学会旅費、出張旅費、その他
賃 借 料	84	賃借料	84	賃借料、その他
報 酬 ・ 委 託 料	442	報酬謝金	442	報酬謝金、委託料、その他
諸 会 費 ・ 修 繕 料 ・ 他	549	諸会費、修繕料、その他	549	諸会費、修繕料、その他
計	32,776		32,776	
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人 件 費 支 出 (兼務職員)	4,463	研究補助員(雑給)	1,711	時給1,169円、年間時間数1,464時間、実人数1人
		研究補助員(雑給)	2,471	時給1,272円、年間時間数1,943時間、実人数1人
		研究補助員(雑給)	281	時給1,757円、年間時間数160時間、実人数1人
教 育 研 究 経 費 支 出	92	アルバイト(人夫賃)	92	1日7,732円、年間日数12日、実人数1人
計	4,555		4,555	
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教 育 研 究 用 機 器 備 品	2,681	超低温フリーザ、他	2,681	超低温フリーザ、他
図 書	0		0	
計	2,681		2,681	
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター				
研究支援推進経費				
計	0		0	
年 度	平成 24 年度			
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	28,833	実験機器・動物代、薬品	28,833	実験機器、動物代、薬品代、その他
光 熱 水 費	942	電気代、水道代	942	電気代、水道代、その他
通 信 運 搬 費	122	電話代、送料	122	電話代、送料、その他
印 刷 製 本 費	1,174	印刷代	1,174	印刷代、その他
旅 費 交 通 費	93	学会旅費	93	学会旅費、出張旅費、その他
賃 借 料	90	賃借料	90	賃借料、その他
報 酬 ・ 委 託 料	857	報酬謝金、委託料	857	報酬謝金、委託料、その他
諸 会 費 ・ 修 繕 料 ・ 他	750	諸会費、修繕料、その他	750	諸会費、修繕料、その他
計	32,861		32,861	
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人 件 費 支 出 (兼務職員)	4,810	研究補助員(雑給)	2,633	時給1,349円、年間時間数1,952時間、実人数1人
		研究補助員(雑給)	2,177	時給1,117円、年間時間数1,949時間、実人数1人
教 育 研 究 経 費 支 出	100	アルバイト(人夫賃)	100	1日7,732円、年間日数13日、実人数1人
計	4,910		4,910	
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教 育 研 究 用 機 器 備 品	2,434	超低温フリーザ、他	2,434	超低温フリーザ他
図 書	0		0	
計	2,434		2,434	
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター				
研究支援推進経費				
計	0		0	

年 度		平成 25 年度			
小 科 目		支 出 額	積 算 内 訳		
			主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出					
消 耗 品 費	29,804	実験機器・動物代、薬品	29,804	実験機器、動物代、薬品代、その他	
光 熱 水 費	1,061	電気代、水道代	1,061	電気代、水道代、その他	
通 信 運 搬 費	138	電話代、送料	138	電話代、送料、その他	
印 刷 製 本 費	569	印刷代	569	印刷代、その他	
旅 費 交 通 費	10	学会旅費	10	学会旅費、出張旅費、その他	
賃 借 料	118	賃借料	118	賃借料、その他	
報 酬 ・ 委 託 料	309	報酬謝金、委託料	309	報酬謝金、委託料、その他	
諸 会 費 ・ 修 繕 料 ・ 他	1,103	諸会費、修繕料、その他	1,103	諸会費、修繕料、その他	
計	33,112		33,112		
ア ル バ イ ト 関 係 支 出					
人 件 費 支 出 (兼務職員)	5,157	研究補助員(雑給)	1,665	時給1,586円、年間時間数1,050時間、実人数1人	
		研究補助員(雑給)	2,586	時給1,402円、年間時間数1,845時間、実人数1人	
		研究補助員(雑給)	906	1ヶ月181,200円、年間月数5ヶ月 実人数1人	
教 育 研 究 経 費 支 出 計	92	アルバイト(人夫賃)	92	1日7,732円、年間日数12日、実人数1人	
	5,249		5,249		
設 備 関 係 支 出 (1個又は1組の価格が500万円未満のもの)					
教 育 研 究 用 機 器 備 品	1,644	PCRシステム	920		
		CO2インキュベーター	724		
図 書	0		0		
計	1,644		1,644		
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出					
リサーチ・アシスタント					
ポスト・ドクター					
研究支援推進経費					
計	0		0		

年 度		平成 26 年度			
小 科 目		支 出 額	積 算 内 訳		
			主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出					
消 耗 品 費	22,847	実験機器・動物代、薬品	22,847	実験機器、動物代、薬品代、その他	
光 熱 水 費	1,118	電気代、水道代	1,118	電気代、水道代、その他	
通 信 運 搬 費	113	電話代、送料	113	電話代、送料、その他	
印 刷 製 本 費	673	印刷代	673	印刷代、その他	
旅 費 交 通 費	14	学会旅費	14	学会旅費、出張旅費、その他	
賃 借 料	118	賃借料	118	賃借料、その他	
報 酬 ・ 委 託 料	1,751	報酬謝金、委託料	1,751	報酬謝金、委託料、その他	
諸 会 費 ・ 修 繕 料 ・ 他	1,105	諸会費、修繕料、その他	1,105	諸会費、修繕料、その他	
計	27,739		27,739		
ア ル バ イ ト 関 係 支 出					
人 件 費 支 出 (兼務職員)	5,716	研究補助員(雑給)	2,698	1ヶ月224,834円、年間月数12ヶ月 実人数1人	
		研究補助員(雑給)	2,732	1ヶ月227,667円、年間月数12ヶ月 実人数1人	
		研究補助員(雑給)	200	1ヶ月200,000円、年間月数1ヶ月 実人数1人	
		研究補助員(雑給)	86	時給7,819円、年間時間数11時間、実人数1人	
教 育 研 究 経 費 支 出 計	127	アルバイト(人夫賃)	127	時給1,800円、年間時間数71時間、実人数1人	
	5,843		5,843		
設 備 関 係 支 出 (1個又は1組の価格が500万円未満のもの)					
教 育 研 究 用 機 器 備 品	6,507	システム生物顕微鏡	345	CX41N-31	
		超低温フリーザ	1,308	MDF-DU500VH	
		冷凍庫	1,592	SRF-K1283 x 2	
		高感度プレートリーダー	2,700		
		フレークアイス製氷機	562	SIM-F140A	
図 書	0		0		
計	6,507		6,507		
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出					
リサーチ・アシスタント					
ポスト・ドクター					
研究支援推進経費					
計	0		0		

法人番号

401002

年 度	平成 27 年度		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳	
		主 な 使 途	金 額
教 育 研 究 経 費 支 出			
消 耗 品 費	28,748	実験機器・動物代、薬品	28,748 実験機器、動物代、薬品代、その他
光 熱 水 費	962	電気代、水道代	962 電気代、水道代、その他
通 信 運 搬 費	47	電話代、送料	47 電話代、送料、その他
印 刷 製 本 費	591	印刷代	591 印刷代、その他
旅 費 交 通 費	239	学会旅費	239 学会旅費、出張旅費、その他
賃 借 料	118	賃借料	118 賃借料、その他
報 酬 ・ 委 託 料	1,072	報酬謝金、委託料	1,072 報酬謝金、委託料、その他
諸 会 費 ・ 修 繕 料 ・ 他	556	諸会費、修繕料、その他	556 諸会費、修繕料、その他
計	32,333		32,333
ア ル バ イ ト 関 係 支 出			
人 件 費 支 出 (兼務職員)	5,693	研究補助員(雑給)	2,801 1ヶ月233,417円、年間月数12ヶ月 実人数1人
		研究補助員(雑給)	2,798 1ヶ月233,167円、年間月数12ヶ月 実人数1人
		研究補助員(雑給)	94 日給7,834円、年間日数12日、実人数1人
教 育 研 究 経 費 支 出	962	アルバイト(人夫賃)	962 時給1,200円、年間時間数802時間、実人数1人
計	6,655		6,655
設 備 関 係 支 出 (1個又は1組の価格が500万円未満のもの)			
教 育 研 究 用 機 器 備 品	1,127	ブロックインキュベーター他、	1,127 BI-516S、他
図 書	0		0
計	1,127		1,127
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント			
ポスト・ドクター			
研究支援推進経費			
計	0		0