

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 26 日現在

機関番号：13301

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2010～2014

課題番号：22114005

研究課題名(和文)上皮細胞腫瘍化と炎症反応の相互作用による消化管がん機序

研究課題名(英文)Gastrointestinal tumorigenesis by cooperation of oncogenic activation and inflammatory responses

研究代表者

大島 正伸(OSHIMA, Masanobu)

金沢大学・がん進展制御研究所・教授

研究者番号：40324610

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 103,900,000円

研究成果の概要(和文)：ヘリコバクター・ピロリ菌感染は胃がん発生と密接に関わっている。本研究課題では、感染による炎症反応が胃がん発生を促進する機構について、胃がんマウスモデルを用いて解析した。その結果、細菌感染による自然免疫反応の活性化が、胃腫瘍組織における炎症性微小環境の形成を誘導し、浸潤したマクロファージが産生するTNF- $\alpha$ が腫瘍上皮細胞の未分化性の維持に作用して、腫瘍形成を促進する可能性が示された。この結果により、炎症性微小環境を標的とした胃がんの予防・治療戦略の可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：Chronic infection with *Helicobacter pylori* is associated with gastric cancer development. We have investigated the role of inflammation in gastric tumorigenesis using gastric cancer mouse model. Activation of innate immune responses by bacterial infection induced generation of inflammatory microenvironment in gastric tumor tissues, and macrophages are infiltrated and activated. Moreover, we found that macrophage-expressing TNF- $\alpha$  plays a role in tumorigenesis through maintenance of tumor cells in undifferentiated status. These results indicate that targeting inflammatory microenvironment will be a possible preventive or therapeutic strategy against gastric cancer.

研究分野：分子病理学

キーワード：胃がん 感染 炎症 マクロファージ 自然免疫 マウスモデル

## 1. 研究開始当初の背景

### (1) COX-2 依存的炎症と発がん

胃がんや大腸がんなどの固形がん組織には慢性炎症反応がともなっている。アスピリンなどの非ステロイド抗炎症薬 (NSAIDs) を長期服用する集団では、発がんリスクが低下することが疫学的に示され、慢性炎症反応が発がん促進に関与すると考えられていた。とくに、NSAIDs の標的分子である COX-2 が発がん重要なことが、マウスモデルを用いた遺伝学的解析でも明らかにされていたが、発がんを促進する詳細な分子機構は明らかにされていなかった。

### (2) 腫瘍随伴マクロファージと発がん

がん組織はがん細胞だけでなく、マクロファージ等の骨髄由来細胞も多数浸潤している。腫瘍形成を促進するマクロファージは tumor-associated macrophages (TAM) と呼び、TAM はさまざまなサイトカイン産生により発がんを促進すると考えられていた。一方で、腫瘍組織に TAM が浸潤する分子機構や、TAM に依存したサイトカインによる発がん促進機序については明らかにされていなかった。

### (3) 炎症をともなう胃がん発生モデル

我々の研究室では、COX-2 経路に依存した炎症反応と、Wnt シグナル活性化の相互作用により胃がんを発生するマウスモデル (*Gan* マウス) の作製に成功した。このモデルに発生する胃がんの遺伝子発現プロファイルは、ヒトの腺管型胃がんと類似しており、発がんの分子機序から症状までを再現するモデルと位置づけられた。

## 2. 研究の目的

我が国における胃がん発生は年間 10 万人を越えており、胃がんの克服はがん全体の罹患率や死亡率の低下に大きく貢献する。胃がん発生には、ヘリコバクター・ピロリ菌の感染が密接に関与することが知られているが、その発がん機構は不明である。本課題研究では、ピロリ菌による感染刺激が、炎症性微小環境を形成して胃がん発生を誘導する機構について、*Gan* マウスを用いた解析により明らかにする事を目的として実施した。とくに、下記の項目に着目して研究を推進した。

### (1) 感染刺激による胃がん発生機構

ピロリ菌などの細菌感染は、生体内の自然免疫を活性化して炎症反応や免疫反応を誘導し、それにより形成される微小環境が発がんを促進する可能性が考えられる。そこで、*Gan* マウスを無菌化して飼育実験を実施し、胃がん発生における細菌感染刺激の役割を明らかにする。

### (2) サイトカイン TNF- $\alpha$ による発がん促進

腫瘍組織で活性化したマクロファージは、さまざまなサイトカインやケモカインを産生し、直接あるいは間接的に腫瘍細胞の増殖や生存を促進すると考えられている。本課題研究では、炎症性サイトカインである TNF- $\alpha$

に着目して、胃がん発生促進機構を解明する。

### (3) 自然免疫反応による発がん促進

細菌感染刺激は Toll 様受容体 (Toll-like receptor: TLR) を刺激して、自然免疫反応を誘導する。TLR の下流でサイトカイン発現誘導を担う、MyD88 および IRF5 の役割について、*Gan* マウスと各遺伝子欠損マウスとの交配実験により明らかにする。

## 3. 研究の方法

### (1) *Gan* マウス無菌化実験

*Gan* マウスの無菌化は実験動物中央研究所にて実施した。無菌環境下で帝王切開により取り出した *Gan* マウス胎仔を、無菌化された里親につけてビニールアイソレーター内で 55 週齢まで飼育して病理解析を行った。また、*Gan* マウス胃腫瘍組織でのマクロファージを枯渇させるため、クロドロネートリポソームを静脈注射により投与し、数日後に病理解剖した。マクロファージ浸潤は F4/80 に対する抗体を用いた免疫染色によって観察した。

### (2) TNF- $\alpha$ 遺伝子欠損実験

*Gan* マウスと *Tnf* 遺伝子欠損マウスとの交配実験を行い、*Gan Tnf*<sup>-/-</sup>、*Gan Tnf*<sup>+/-</sup> および *Gan Tnf*<sup>+/+</sup> マウスを作製し、50 週齢で病理解析を実施した。また、GFP 遺伝子トランスジェニックマウスから、X 線照射した *Gan Tnf*<sup>-/-</sup> マウスに骨髄移植して、骨髄由来細胞が産生する TNF- $\alpha$  の役割について検討した。

TNF- $\alpha$  の下流で発がん促進に関わる遺伝子を特定するため、ジーンチップを用いたマイクロアレイ解析を行った。腫瘍原性解析のため、候補遺伝子に対する siRNA を導入して、軟寒天コロニーアッセイを実施した。

### (3) 自然免疫系の解析実験

*Gan* マウスと Myd88 または Irf5 遺伝子欠損マウスを交配し、*Gan Myd88*<sup>-/-</sup> および *Gan Irf5*<sup>-/-</sup> マウスを作製した。50 週齢で病理解析を行ない、一部の組織から抽出した RNA を用いて PCR アレイによる免疫関連遺伝子の発現解析を実施した。

## 4. 研究成果

### (1) 細菌感染刺激による胃がん発生促進

*Gan* マウスは、Wnt シグナル活性化と、COX-2/PGE<sub>2</sub> 経路依存的に発生する炎症反応の相互作用により胃粘膜に腫瘍を発生する。腫瘍形成における細菌感染の役割を明らかにするため、*Gan* マウスを無菌化して飼育した。重要な事に、無菌 *Gan* マウスは、同週齢の SPF で飼育した *Gan* マウスと比較して、腫瘍の大きさが顕著に低下した。また、興味深い事に、無菌化 *Gan* マウスの胃粘膜にヘリコバクターを感染させて炎症反応を誘導すると、腫瘍形成が認められた (図 1)。この結果は、胃粘膜の細菌感染が腫瘍発生に重要であることを示している。

*Gan* マウスの胃腫瘍組織には F4/80 陽性の

Ganマウス胃粘膜(55週齢)

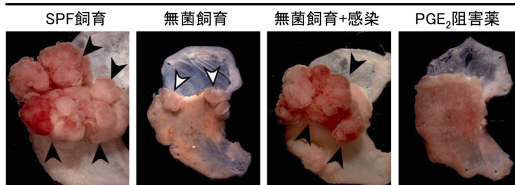


図1. Gan マウスにおける胃腫瘍発生。無菌化して飼育すると腫瘍発生が顕著に抑制される。ヘリコバクター感染で腫瘍症状は回復する。右端は PGE<sub>2</sub> 阻害薬投与群。

マクロファージが浸潤しており、炎症性微小環境が形成されている。無菌化 Gan マウスの胃粘膜では、COX-2/PGE<sub>2</sub> 経路が活性化しているにもかかわらずマクロファージ浸潤は認められなかった。さらに、Gan マウスにクロドロネトリポソームを投与して個体内でマクロファージを枯渇させると、胃腫瘍細胞の細胞死が誘導された。以上の結果から、細菌感染刺激により胃粘膜にマクロファージが浸潤し、それにより形成される炎症性微小環境が腫瘍発生に重要であると考えられた。

## (2) TNF による発がん促進作用

Gan マウスの胃腫瘍組織では、IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ などの炎症性サイトカインの発現が誘導されている。この中でも、TNF- $\alpha$ は皮膚腫瘍や大腸がんの発生に関与する可能性が、マウスモデルを用いた解析で報告されている。そこで、胃腫瘍形成における TNF- $\alpha$ の役割を解析するため、Gan マウスと TNF- $\alpha$ 遺伝子欠損マウス (*Tnf*<sup>-/-</sup>) との交配実験を実施した。その結果、*Tnf*<sup>-/-</sup> Gan マウスでは胃腫瘍形成が顕著に抑制された(図2)。重要なことに、

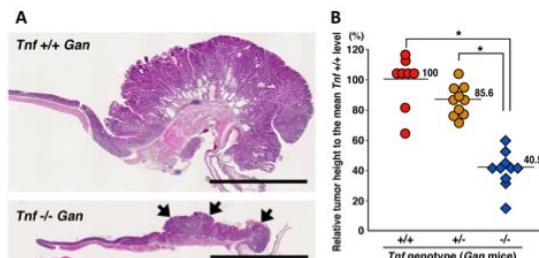


図2. A. TNF- $\alpha$ 野生型(上)および欠損型(下) Gan マウスの胃腫瘍組織。B. *Tnf* 各遺伝子型の腫瘍の大きさ。

*Tnf*<sup>-/-</sup>であっても間質へのマクロファージ浸潤や他のサイトカイン発現は認められた。すなわち、COX-2/PGE<sub>2</sub> 経路と細菌感染刺激の相互作用により炎症性微小環境が形成され、その中で誘導される TNF- $\alpha$ が腫瘍発生促進に作用していると考えられた。

さらに、Gan *Tnf*<sup>-/-</sup> マウスに、*Tnf* 野生型の GFP トランスジェニックマウスから骨髄移植すると、骨髄移植しない Gan *Tnf*<sup>-/-</sup> に比較して、有意に腫瘍形成が促進された。また、興味深いことに、腫瘍組織は強い GFP 陽性となり、周囲の正常組織には GFP シグナルは観察されなかったことから、骨髄から多数の細胞が腫瘍組織に浸潤していることが明らかとなった(図3)。以上の結果から、骨髄から腫瘍組織に浸潤したマクロファージなどが産生する TNF- $\alpha$ が、胃がん発生を促進して

いると考えられた。

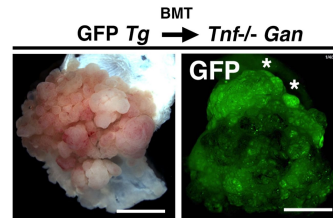


図3. *Tnf*<sup>-/-</sup> Gan マウスに GFP マウスから骨髄移植すると、腫瘍組織が GFP 陽性になる。(星印は GFP 陰性の正常組織)

そこで、Gan マウスと Gan *Tnf*<sup>-/-</sup> マウスの腫瘍組織を用いたマイクロアレイ解析を実施し、TNF- $\alpha$ 依存的に腫瘍組織で発現誘導する遺伝子群を網羅的に解析した。TNF- $\alpha$ 依存的に発現上昇する遺伝子群を、すでに報告されている正常胃幹細胞で発現上昇している遺伝子群と比較解析した結果、11 個の遺伝子が、正常幹細胞でも高発現しており、TNF- $\alpha$ の下流では腫瘍細胞の幹細胞性(未分化性)が制御されている可能性が示された。これらの候補遺伝子に対する siRNA を用いたスクリーニングを施した結果、活性酸素(ROS)の産生に関与する Nox1 の発現が、胃がん細胞株の腫瘍原性の維持に関与していることが明らかとなった。NOX1 依存的な ROS 産生が炎症反応とがん幹細胞特性をリンクする可能性が示された。

## (3) 自然免疫反応による発がん促進作用

無菌化により Gan マウスの腫瘍形成が顕著に抑制されたことから、細菌感染による自然免疫反応の活性化が腫瘍形成に関与する可能性が考えられた。そこで、TLR 下流のエフェクター分子である MyD88 の遺伝子欠損マウスと Gan マウスの交配実験を行った。その結果、MyD88 遺伝子を欠損した Gan マウスでは胃粘膜腫瘍形成が顕著に抑制され、その症状は無菌 Gan マウスと類似していた。

胃腫瘍組織を用いた PCR アレイ解析の結果、対照群の Gan マウスでは予想通りに炎症性サイトカイン、自然免疫関連分子等の発現が上昇していたが、Gan *Myd88*<sup>-/-</sup> マウスの退縮した胃腫瘍組織ではこれらの遺伝子発現誘導はみられず、正常胃粘膜のレベルまで低下していた。したがって、MyD88 を介した自然免疫反応は、炎症性微小環境の形成によって胃がん発生を促進していると考えられた。

興味深いことに、MyD88 依存的に腫瘍組織で発現する遺伝子の中に TLR2 があった。これまでの共同研究により、TLR2 を介したシグナルは、胃がん発生に重要な役割を果たすことを明らかにしている(Tye et al, Cancer Cell, 2012)。したがって、自然免疫の活性化により形成される微小環境では、あらたに TLR2 を介した自然免疫反応が活性化して胃がん促進に作用する可能性が想定された。

さらに、新学術領域内の谷口(東大)らとの共同研究により、IRF5 の役割について解析した。IRF5 は谷口らによって単離された転写因子であり、自然免疫反応に依存したサイトカインの発現誘導に重要である。そこで、交

配実験により *Gan Irf5*<sup>-/-</sup>マウスを作製し、病理解析を行った結果、腫瘍症状は変化しないことが明らかとなった。以上の実験により、IRF5 を介さない自然免疫が発がんに関与すると考えられた。

#### 5. 主な発表論文等

[ 雑誌論文 ] ( 計 13 件 )

1. [Oshima H](#), Nakayama M, Han TS, Naoi K, Ju X, Maeda Y, Robine S, Tsuchiya K, Sato T, Taketo MM, and [Oshima M](#). Suppressing TGF- $\beta$  signaling in regenerating epithelia in an inflammatory microenvironment is sufficient to cause invasive intestinal cancer. *Cancer Res*, 75: 754-765, 2015. (DOI: 1158/0008-5472.CAN-14-1301.) [ 査読あり ]
2. Han TS, Hur K, Xu, G, Choi B, Okugawa Y, Toiyama Y, [Oshima H](#), [Oshima M](#), Lee HJ, Kim VN, Chang AN, Goel A, Yang HK. MicroRNA-29c mediates initiation of gastric carcinogenesis by directly targeting ITGB1. *Gut*, 64: 203-214, 2015. (DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306640.) [ 査読あり ]
3. Ju X, [Ishikawa T](#), Naka K, Ito K, Ito Y, and [Oshima M](#). Context-dependent activation of Wnt signaling by tumor suppressor RUNX3 in gastric cancer cells. *Cancer Sci*. 105: 418-424, 2014. (DOI: 10.1111/cas.12356.) [ 査読あり ]
4. [Oshima H](#), [Ishikawa T](#), Yoshida GJ, Naoi K, Maeda Y, Naka K, Ju X, Yamada Y, Minamoto T, Mukaida N, Saya H, and [Oshima M](#). TNF- $\alpha$ /TNFR1 signaling promotes gastric tumorigenesis through induction of Nox1 and Gna14 in tumor cells. *Oncogene*, 33: 3820-3829, 2014. (DOI: 10.1038/onc.2013.356) [ 査読あり ]
5. [Oshima H](#), and [Oshima M](#). The role of PGE<sub>2</sub>-associated inflammatory responses in gastric cancer development. *Semin Immunopathol*, 35: 139-150, 2013. (DOI: 10.1007/s00281-012-0353-5.) [ 査読あり ]
6. [Oshima H](#), and [Oshima M](#). The inflammatory network in the gastrointestinal tumor microenvironment: lessons from mouse models. *J Gastroenterol*, 47: 97-106, 2012. (DOI: 10.1007/s00535-011-0523-6.) [ 査読あり ]
7. Kong D, Piao YS, Yamashita S, [Oshima H](#), Oguma K, Fushida S, Fujimura T, Minamoto T, Seno H, Yamada Y, Satou K, Ushijima T, [Ishikawa T](#), and [Oshima M](#). Inflammation-induced repression of tumor suppressor miR-7 in gastric tumor cells. *Oncogene*, 31: 3949-3960, 2012. (DOI: 10.1038/onc.2011.558.) [ 査読あり ]
8. Tye H, Kennedy CL, Najdovska M, McLeod L, McCormach W, Hughes N, Dev A, Sievert W, Ooi CH, [Ishikawa T](#), [Oshima H](#), Bhathal PS, Parker A, [Oshima M](#), Tan P, and Jenkins B. STAT3-driven upregulation of TLR2 promotes gastric tumorigenesis independent of tumor

- inflammation. *Cancer Cell*, 22: 466-478, 2012. (DOI: 10.1016/j.ccr.2012.08.010.) [ 査読あり ]
9. [Oshima H](#), Popivanova BK, Oguma K, Kong D, [Ishikawa T](#), and [Oshima M](#). Activation of epidermal growth factor receptor signaling by the prostaglandin E<sub>2</sub> receptor EP4 pathway during gastric tumorigenesis. *Cancer Sci*, 102: 713-719, 2011. (DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.01847.x.) [ 査読あり ]
  10. [Oshima H](#), Hioki K, Popivanova BK, Oguma K, van Rooijen N, [Ishikawa T](#), and [Oshima M](#). Prostaglandin E<sub>2</sub> signaling and bacterial infection recruit tumor-promoting macrophages to mouse gastric tumors. *Gastroenterology*, 140: 596-607, 2011. (DOI: 10.1053/j.gastro.2010.11.007.) [ 査読あり ]
  11. Ishimoto T, Nagano O, Yae T, Tamada M, Motohara T, [Oshima H](#), [Oshima M](#), Ikeda T, Asaba R, Yagi H, Masuko T, Shimizu T, Ishikawa T, Kai K, Takahashi E, Imamura Y, Baba Y, Ohmura M, Suematsu M, Baba E, and Saya H. CD44 variant regulates redox status in cancer cells by stabilizing the xCT subunit of xc<sup>-</sup> and thereby promotes tumor growth. *Cancer Cell*, 19: 387-400, 2011. (DOI: 10.1016/j.ccr.2011.01.038.) [ 査読あり ]
  12. [Oshima H](#), and [Oshima M](#). Mouse models of gastric tumors: Wnt activation and PGE<sub>2</sub> induction. *Pathology Int*, 60: 599-607, 2010. (DOI: 10.1111/j.1440-1827.2010.02567.x.) [ 査読あり ]
  13. Ishimoto T, [Oshima H](#), [Oshima M](#), Kai K, Torii R, Masuko T, Baba H, Saya H, and Nagano O. CD44(+) slow-cycling tumor cell expansion is triggered by cooperative actions of Wnt and Prostaglandin E<sub>2</sub> in gastric tumorigenesis. *Cancer Sci*, 101: 673-678, 2010. (DOI: 10.1111/j.1349-7006.2009.01430.x.) [ 査読あり ]

[ 学会発表 ] ( 計 36 件 )

1. [Oshima M](#). Malignant invasion by inflammation and TGF- $\beta$  signaling suppression. 第 5 回発がんスパイラル国際シンポジウム、2015 年 2 月 26 日、「神戸ポートピアホテル ( 兵庫県・神戸市 )」
2. [Oshima M](#). Chronic inflammation in promotion of gastrointestinal cancer development. 第 43 回日本免疫学会学術総会、2014 年 12 月 10 日、「国際会議場 ( 京都府・京都市 )」
3. [Oshima M](#). Inflammatory responses in gastrointestinal tumor development and malignant progression. 第 4 回日仏がんワークショップ、2014 年 10 月 20 日、「関西セミナーハウス ( 京都府・京都市 )」
4. [Oshima M](#). Chronic inflammation in gastrointestinal cancer development and malignant progression. 第 14 回日独がんワークショップ、2014 年 10 月 15 日「ベルリン

- (ドイツ)」
5. Oshima M. Chronic inflammation and tumorigenesis in gastrointestinal tract. 第73回日本癌学会学術総会、2014年9月25日、「パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)」
  6. Oshima M. Chronic inflammation in gastric tumor development and invasion. 7th Annual Meeting of Singapore Gastric Cancer Consortium、2014年7月24日、「シンガポール」
  7. 大島正伸・慢性炎症反応による消化器がん発生と悪性化の誘導. 第23回日本がん転移学会学術総会、2014年7月10日、「金沢市文化ホール(石川県・金沢市)」
  8. Oshima M. Prostaglandin E2 pathway in inflammation-associated cancer development. 11th Congress of the International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids、2014年7月1日、「ストックホルム(スウェーデン)」
  9. Oshima M. COX-2/PGE<sub>2</sub> pathway-associated inflammation in gastric tumorigenesis. 105th Annual Meeting of American Association of Cancer Research (AACR). 2014年4月8日、「サンディエゴ(米国)」
  10. Oshima M. Chronic inflammatory responses in gastric tumor development and progression. 第4回発がんスパイラル国際シンポジウム、2014年2月11日、「京王プラザホテル(北海道・札幌市)」
  11. Oshima M, Oshima H. The role of COX-2/PGE<sub>2</sub>-induced inflammation in gastric cancer development. 4<sup>th</sup> JCA- AACR Special Joint Conference: The Latest Advances in Gastric Cancer Research. 2013年12月17日、「東京ベイ舞浜ホテル(千葉県・浦安市)」
  12. Oshima M. Inflammatory responses in gastrointestinal cancer development and malignant progression. AACR International Conference on Frontiers in Cancer Prevention Research. 2013年10月27日、「ワシントンDC(米国)」
  13. Oshima M. The role of inflammation in gastrointestinal tumor development and malignant progression. 第72回日本癌学会学術総会、2013年10月5日、「パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)」
  14. Oshima H, Nakayama M, Taketo M, Oshima M. The role of inflammation in development of invasive intestinal adenocarcinoma. 第72回日本癌学会学術総会、2013年10月5日、「パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)」
  15. Oshima M. Inflammation-associated malignant progression in model of gastrointestinal tumors. 6<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of Singapore Gastric Cancer Consortium. 2013年7月25日、「シンガポール」
  16. Oshima M. The role of inflammatory responses in promotion of gastric tumorigenesis; 99<sup>th</sup> General Meeting of the Japanese Society of Gastroenterology. 2<sup>nd</sup> JSGE International Topic Conference. 2013年3月23日、「城山観光ホテル(鹿児島県・鹿児島市)」
  17. Oshima M. PGE<sub>2</sub>-associated inflammation and bacterial infection in gastric tumorigenesis. 第3回発がんスパイラル国際シンポジウム、2013年1月24日、「東急ホテル(石川県・金沢市)」
  18. Oshima M. Inflammatory responses that accelerate gastric tumorigenesis. 2012 Annual Meeting of Korean Society of Molecular and Cellular Biology. 2012年10月10日、「ソウル(韓国)」
  19. Oshima M. The role of inflammatory responses in gastric cancer development. 第71回日本癌学会学術総会(JCA-Mauvernay Award lecture) 2012年9月20日、「ロイトン札幌(北海道・札幌市)」
  20. Oshima M. Infection and inflammatory responses in mouse gastric tumorigenesis. 第71回日本癌学会学術総会、2012年9月20日、「さっぽろ芸文館(北海道・札幌市)」
  21. Oshima M. Recent progress in tumor microenvironment. 第16回日本がん免疫学会総会、2012年7月26日、「北海道大学学術交流会館(北海道・札幌市)」
  22. Oshima M. SPEM and early changes in gastric cancer. 5<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of Singapore Gastric Cancer Consortium. 2012年7月12日、「シンガポール」
  23. Oshima M. Gastric cancer model by Wnt activation and inflammation. The 10<sup>th</sup> Stem Cell Research Symposium、2012年6月1日、「淡路夢舞台(兵庫県・淡路市)」
  24. Oshima H, Ishikawa T, and Oshima M. The role of TNF- $\alpha$  in PGE<sub>2</sub>-induced tumorigenesis in gastric cancer mouse model. 103<sup>th</sup> AACR Annual Meeting. 2012年4月2日、「シカゴ(米国)」
  25. Oshima M. Inflammatory responses in mouse gastric tumorigenesis. 第2回発がんスパイラル国際シンポジウム、2012年1月17日、「京都大学紫蘭会館(京都府・京都市)」
  26. Oshima M. Inflammatory-associated promotion of gastric tumorigenesis. 第9回日中がんワークショップ、2011年12月22日、「上海(中国)」
  27. Oshima M. TNF- $\alpha$  and infectious stimulation in gastric tumorigenesis. 第1回日仏がんワークショップ、2011年11月22日、「モンペリエ(フランス)」
  28. Oshima M. TNF- $\alpha$  and inflammatory responses in mouse gastric tumorigenesis. 23<sup>th</sup> Annual Meeting of the Korean Society for Molecular and Cellular Biology. 2011年10月6日、「ソウル(韓国)」
  29. Oshima M. Inflammatory responses in gastric cancer development. 第70回日本癌学会学術総会、2011年10月3日、「名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市)」
  30. Oshima M. Mouse models of gastric cancer by



Wnt activation and PGE<sub>2</sub> induction. 4<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of Singapore Gastric Cancer Consortium. 2011年7月4日、「シンガポール」

31. Oshima H, Oshima M. COX-2/PGE<sub>2</sub> signaling and infectious stimulation in mouse gastric tumorigenesis. 9<sup>th</sup> International Gastric Cancer Congress (IGCC). 2011年4月21日、「ソウル(韓国)」
32. Oshima M. Prostaglandin E<sub>2</sub>-associated inflammation and bacterial infection in gastric tumorigenesis. 第1回発がんスパイラル国際シンポジウム、2011年2月1日、「東京大学鉄門記念講堂(東京都)」
33. Oshima H, and Oshima M. Inflammatory microenvironment by cooperation of PGE<sub>2</sub> and bacterial infection in mouse gastric tumors. 第15回日韓がんワークショップ、2010年12月21日、「仁川(韓国)」
34. Oshima M. Promotion of gastric tumorigenesis by inflammatory prostaglandin E<sub>2</sub>. 第33回日本分子生物学会年会/第83回日本生化学会大会合同大会、2010年12月7日、「神戸国際展示場(兵庫県・神戸市)」
35. Oshima H, Oshima M. Gastric tumorigenesis through bacterial infection and COX-2/PGE<sub>2</sub> signaling pathway. 第69回日本癌学会学術総会、2010年9月22日、「リーガロイヤルホテル(大阪府・大阪市)」
36. 大島正伸. 胃癌モデルマウスにおける initiation-promotion 解析. 第19回日本がん転移学会学術集会、2010年5月16日、「金沢文化ホール(石川県・金沢市)」

[図書](計17件)

1. Oshima H, Oshima M. PGE<sub>2</sub>-associated inflammation and gastrointestinal tumorigenesis. In *Inflammation and Immunity in Cancer*, Eds by Seya T, Matsumoto M, Ueda K, and Sato N. Springer, pp13-23, 2015 (DOI: 10.1007/978-4-431-55327-4.)
2. 大島正伸. 特集「がん・免疫・代謝・発生における M1/M2 分類を超えたマクロファージの機能」監修 細胞工学(秀潤社) Vol.33, No.12, 2014. (43頁)
3. 大島正伸. がんの新規治療を目指した基礎研究「免疫・炎症とがん」日本臨床(日本臨床社) Vol.72, No.2, pp73-77, 2014.
4. 大島正伸. 「炎症反応によるがんの発生と悪性化促進」実験医学(羊土社) Vol. 31, pp1910-1915, 2013.
5. 大島正伸. 「炎症とマクロファージによるがんの発生・進展機構」医学のあゆみ(医歯薬出版) Vol. 244, pp733-738, 2013.
6. 大島正伸. 「発がんにおける腫瘍随伴マクロファージの役割」細胞工学(秀潤社) Vol. 31, pp1237-1241, 2012.
7. 大島正伸. がんモデルマウス・ラットライブラリ第1回「胃がんモデル」細胞工学(秀潤社) Vol. 31, pp942-946, 2012.

8. 大島正伸. 腫瘍性疾患1)「胃がん発生の分子機序解明と創薬研究を目的としたマウスモデルの開発」遺伝子医学MOOK(メディカルドゥ) Vol. 22, pp236-241, 2012.
9. 大島正伸. 消化管(胃・腸管)「疾患モデルマウス表現型解析指南」(中山書店) pp175-180, 2012.
10. 大島正伸. 「炎症反応による発癌促進のメカニズム」実験医学(羊土社) Vol. 29, pp242-248, 2011.
11. 大島正伸. 「COX-2/PGE<sub>2</sub>経路と発がん」実験医学(羊土社) Vol. 29, pp1599-1604, 2011.
12. 大島正伸. 「消化器がん発生における慢性炎症の役割」医学のあゆみ(医歯薬出版) Vol. 236, pp267-270, 2011.
13. 大島正伸. 「癌と炎症」血管医学(メディカルレビュー社) Vol. 12, pp 67-72, 2011.
14. 大島正伸. 「炎症とがん-最新の知見-総論」侵襲と免疫(メジカルレビュー社) Vol. 20, pp128-134, 2011.
15. 大島浩子, 大島正伸. 「胃癌発生における炎症反応の役割」細胞工学(秀潤社) Vol. 29, pp576-580, 2010.
16. 大島浩子, 大島正伸. 「慢性炎症と発がん: 炎症性微小環境による発癌機構」実験医学(羊土社) Vol. 28 pp1698-1704, 2010.

[産業財産権]  
出願状況(計1件)

名称: がんの予防用または治療用物質のスクリーニング方法  
発明者: 大島浩子、石川智夫、大島正伸  
番号: 特願 2013-30503  
出願年月日: 2013年2月20日  
国内外の別: 国内

[その他]  
ホームページ:  
<http://genetics.w3.kanazawa-u.ac.jp>

6. 研究組織
- (1)研究代表者  
大島 正伸(OOSHIMA Masanobu)  
金沢大学・がん進展制御研究所・教授  
研究者番号: 40324610
- (2)研究分担者  
大島 浩子(OOSHIMA Hiroko)  
金沢大学・がん進展制御研究所・助教  
研究者番号: 80362515

石川 智夫(ISHIKAMA Tomoo)  
金沢大学・がん進展制御研究所・助教  
研究者番号: 70322162

[平成23~25年度]