

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 9 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21390117

研究課題名（和文） 炎症を基盤とするがん化過程における腫瘍壊死因子・ケモカインの役割の解析

研究課題名（英文） Elucidation of the roles of tumor necrosis factor and chemokines in inflammation-associated carcinogenesis

研究代表者

向田 直史（MUKAIDA NAOFUMI）

金沢大学・がん進展制御研究所・教授

研究者番号：30182067

研究成果の概要（和文）：

がんの発症から進展過程におけるケモカインの役割を、マウス発がんモデルを用いて解析した。その結果、アゾキシメタンと硫酸デキストラン溶液との投与によって生じる、慢性腸炎に伴う大腸がんの発症と進展過程において大腸局所で産生されるケモカインCCL2が、サイクロオキシゲナーゼ（COX）-2を発現しているマクロファージの浸潤を引き起こすことによって、大腸がん発症に密接に関与していることを明らかにした。さらに、別のケモカインであるCCL3が、同じ大腸がん発症モデルにおいて、がんの進展過程に認められる線維化に深く関与している可能性を示唆する結果を得た。一方で、肝臓がん細胞株を皮下接種したマウスに対するラジオ波照射時に、CCL3を静脈内に投与すると、照射された腫瘍部位への樹状細胞の動員が誘導され、腫瘍に対して特異的免疫応答が増強することを明らかにした。したがって、内因性に産生される場合とは異なり、薬理量のCCL3の投与は樹状細胞の移動過程を制御することによって、腫瘍免疫反応を誘導する可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

We investigated the pathophysiological roles of chemokines in mouse tumor models. We proved that a chemokine, CCL2, was produced in colon tissues during the course of carcinogenesis process caused by the combined treatment of azoxymethane and dextran sodium sulfate. The produced CCL2 induced the migration of cyclooxygenase-2-expressing macrophages, thereby contributing to the development and progression of carcinomas. Moreover, another chemokine, CCL3, was produced in the same carcinogenesis step and contributed to the establishment of fibrosis in the later phase of the process. On the contrary, we observed that anti-tumor effects after radiofrequency ablation of mouse hepatoma were augmented by an intravenous injection of CCL3, which could trigger the migration of dendritic cells into the ablated sites, thereby inducing a tumor-specific immunity. Thus, in contrast to endogenously produced CCL3, a pharmacological dose of CCL3 may induce tumor-specific immunity by regulating the migratory process of dendritic cells.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	5,000,000	1,500,000	6,500,000
2010年度	4,600,000	1,380,000	5,980,000
2011年度	4,600,000	1,380,000	5,980,000
年度			
年度			
総計	14,200,000	4,260,000	18,460,000

研究分野： 実験病理学

科研費の分科・細目：基礎医学・実験病理学

キーワード：腫瘍、炎症、微小環境、ケモカイン、遺伝子欠損マウス

1. 研究開始当初の背景

近代病理学の始祖である Virchow は、がん組織に多数の白血球を認めることから、がんと炎症の密接な関係を提唱した。病理学的に見ても、がん細胞以外に、炎症時も集積することが知られている白血球・線維芽細胞・血管内皮細胞などの細胞が、固形がんの組織に集積し、場合によってはがん組織の 50% を占めることがある。しかし、このようながん細胞と正常細胞との相互作用の解析には、困難な点が多々あることも手伝い、その後のがん研究では、がん細胞そのものの変化を形態学的にあるいは生化学・分子生物学的に解析する研究が、長く主流を占めてきた。

疫学的な研究から、炎症とがんとの密接な関係が再び示唆されるようになるとともに、炎症性サイトカイン・ケモカイン・接着分子の発見にともない、炎症反応自体の分子レベルでの解析も進んだ。このような背景のもと、がん組織に集積する白血球・線維芽細胞・血管内皮細胞が、がん細胞との相互作用によって、ケモカインを始めとする種々の生理活性物質を産生されていることが明らかとなっている。ケモカインのがんの発症・進展過程における役割を明らかにするためには、個体レベルでの解析が必要である。

その一方で、種々のサイトカインを用いた、がんに対する免疫療法も試みられてきている。しかし、ケモカインによる免疫療法の分子・細胞基盤は不明な点が多く、この点を解明するためにも、個体レベルでの解析が必要である。

しかしながら、本研究を開始した時点においては、世界的に見ても、以上の点に関する解析は必ずしも十分ではなかった。

2. 研究の目的

本研究計画では次の 2 点を解明することを目的としている。

① がん化からがんの進展過程を炎症反応と位置づけて解析することを目的として、特に、炎症時に病巣局所で大量に産生されているケモカインに着目して、これらの遺伝子を欠損したマウスを用いて、個体レベルで、これらの因子の、慢性炎症から、がんの発症から進展過程における種々の役割を、解析することを主な研究目的とした。

② アポトーシスに陥った肝臓がん細胞株に対する特異腫瘍免疫の成立に、ケモカイン CCL3 が重要な役割を果たしていることをすでに証明している。肝臓がん細胞株を皮下接種したマウスに対するラジオ波照射療法の効果発揮への CCL3 の影響を検証した。

3. 研究の方法

① アズキシメタン (AOM) をマウスの腹腔

内に投与した 5 日後から、デキストラン硫酸塩 (DSS) を飲料水に加えて 5 日間飲用させることを 3 回間歇的に反復させて生じさせる、大腸がん発症モデルについて、野生型マウスならびにケモカイン・レセプター CCR2 欠損マウス、ケモカイン CCL3 欠損マウスを用いて、分子病理学的に検討を加えた。実験によっては、野生型マウスと CCR2 欠損マウスとの間で骨髄キメラ・マウスを作成して、同様に AOM と DSS を重複投与させ、大腸がん発生を検討した。さらに、AOM と DSS 重複投与によって大腸がんが発生した後で、CCR2 阻害剤を投与した際の大腸がんへの影響も分子病理学的に検討した。

② マウス肝臓がん細胞株 BNL を野生型マウス・ケモカイン・レセプターである CCR1 または CCR5 欠損マウスの両側腹部の皮下に接種し、腫瘍形成が確認された後に、片側にラジオ波照射を行った。ラジオ波照射した側の腫瘍ならびに対側の腫瘍の大きさを経時的に測定するとともに、病理組織学的検索を行った。さらに、ラジオ波照射当日・2 日・4 日後に、CCL3 を投与して、同様の検討を行った。

③ 腫瘍部位で必須の血管新生過程へのケモカインの役割を解析するために、野生型マウス・CCR1 欠損マウス・CCR5 欠損マウスで、皮膚の打ち抜き損傷モデルを作成して、皮膚損傷の治癒過程を、血管新生に着目して、分子病理学的に比較検討した。

4. 研究成果

1) マウスに、 O^6 -メチルグアニン産生誘導能のある AOM を投与後に、DSS 溶液を頻回反復飲用させると、大腸炎の発症後に、 \square カテニンの核内集積を認める大腸腫瘍が多発する。この発がん過程において、マクロファージ・血管内皮細胞・大腸がん細胞による CCL2 の発現とともに、CCL2 に対するレセプターである CCR2 を発現しているマクロファージの浸潤とを認めた。CCR2 発現マクロファージは、サイクロオキシゲナーゼ (COX) -2 を発現していた。CCR2 欠損マウスでは、マクロファージの浸潤と COX-2 発現が低下し、腫瘍形成も著明に軽減した。骨髄キメラ・マウスの検討から、骨髄由来 CCR2 発現細胞が腫瘍形成に関与していることが明らかになったことから、CCL2 は CCR2 陽性で COX-2 を発現しているマクロファージの浸潤を促進し、大腸がん発症に関与していると考えられた。さらに、多発性の大腸腫瘍が発生した後、CCL2 に対する阻害作用を示す Propagermanium・7 ND 発現ベクターを投与すると、炎症性細胞浸潤・COX-2 発現・腫瘍血管新生が抑制され、腫瘍の数・大きさが著明に減弱した。したがって、慢性炎症に伴って発生する大腸がんの発生段階の

みならず、進展段階にも、CCL2が密接に関与していることが明らかになった。(雑誌論文22)

2) マウスの腹腔内に AOM を投与後に、DSS 溶液を間歇的に反復飲用させることによって、大腸に多発性腫瘍を発症させるモデルにおいて、腫瘍が発生する時期に一致して、腫瘍部位において線維化が認められるとともに、線維化の程度と大腸発がん発症との間に相関があることを認めた。さらに、腫瘍部位での線維化へ骨髄由来線維細胞 (fibrocyte) の関与していることとともに、fibrocyte の腫瘍部位への集積をケモカイン CCL3 が調節している可能性を示唆する結果を得た。さらに、腫瘍部位に集積した fibrocyte が種々の血管新生因子を産生することで、新生血管形成を増強し、がんの悪性進展を促進する可能性を示唆する結果も得られた。(学会発表 31、32)

3) 両側の腹部に肝がん細胞株を接種したマウスの片側の腫瘍に対してラジオ波照射を行うと、照射側の腫瘍が完全退縮するとともに、対側の腫瘍も縮小する。ラジオ波照射時にケモカイン CCL3 を静脈内投与すると、ラジオ波を照射された腫瘍部位へと樹状細胞が動員され、腫瘍に対して特異的免疫応答が成立することを明らかにした。したがって、薬理量の CCL3 の投与は、樹状細胞の移動過程を制御することによって、腫瘍免疫反応を誘導できる可能性が示唆された。(雑誌論文 19)

4) 皮膚の打ち抜き損傷の治癒過程において、血流中の骨髄由来血管内皮前駆細胞 (Endothelial Progenitor Cells; EPC) が、治癒過程の皮膚の損傷部位に集積し、新生血管形成に寄与していると考えられている。しかし、損傷部位への EPC 集積過程の分子機構は不明な点が多かった。皮膚損傷部位で産生されるケモカイン CCL5/RANTES が、EPC に発現している CCL5 のレセプターである CCR5 に作用することによって、EPC を損傷部位に集積させることを明らかにした。さらに、集積した EPC が血管内皮増殖因子 (Vascular endothelial growth factor; VEGF) ならびに Transforming growth factor- β (TGF- β) を産生することで、新生血管形成をさらに促進することも明らかとした。これらの結果は、EPC の集積を促進することによって、CCL5 が皮膚損傷治癒部位のみならず腫瘍部位での新生血管形成を増強する可能性を示していると考えられた。(雑誌論文 2)

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 24 件) 全て査読有り

1. Wang Y-Y, Taniguchi T, Baba T, Li Y-Y, Ishibashi H, and Mukaida N. Identification

of a phenanthrene derivative as a potent anti-cancer drug with Pim kinase inhibitory activities. *Cancer Sci* 103 (1): 107-115, 2012. doi:10.1111/j.1349-7006.2011.02117.x.

2. Ishida Y, Kimura A, Kuninaka Y, Inui M, Matsushima K, Mukaida N, and Kondo T. Pivotal role of CCL5-CCR5 axis for recruitment of endothelial progenitor cells in mouse wound healing. *J Clin Invest*. 122 (2): 711-721, 2012. doi: 10.1172/JCI43027
3. Mukaida N and Baba T. Chemokines in tumor development and progression. *Exp Cell Res* 318: 95-102, 2012. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22036649
4. Fujii H, Baba T, Ishida Y, Kondo T, Yamagishi M, Kawano M, and Mukaida N. Ablation of *Ccr2* gene exacerbates polyarthritis in interleukin-1 receptor antagonist-deficient mice. *Arthritis Rheum* 63 (1): 96-106, 2011. doi: 10.1002/art.30106
5. Nakamoto Y, Mizukoshi E, Kitahara M, Arihara F, Sakai Y, Kakinoki K, Fujita Y, Marukawa Y, Arai K, Yamashita T, Mukaida N, Matsushima K, Matsui O, and Kaneko S. Prolonged recurrence-free survival following OK432-stimulated dendritic cell transfer into hepatocellular carcinoma during transarterial embolization. *Clin Exp Immunol* 163 (2): 165-177, 2011. doi: 10.1111/j.1365-2249.2010.04246.x.
6. Inui M, Ishida Y, Kimura A, Kuninaka Y, Mukaida N, and Kondo T. Protective roles of CX3CR1-mediated signals in toxin A-induced enteritis through the induction of heme oxygenase-1 expression. *J Immunol* 186 (1): 423-431, 2011. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21131421
7. Shimizu K, Furuichi K, Sakai N, Kitagawa K, Matsushima K, Mukaida N, Kaneko S, and Wada T. Fractalkine and its receptor, CX3CR1, promote hypertensive interstitial fibrosis in kidney. *Hypertension Res* 34 (6): 747-752, 2011. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21451526
8. Chen Y, Chen L, Li J, Mukaida N, Wang Q, Yang C, Yin WJ, Zheng XH, Jin W, and Shao ZM. ER β and PEA3 co-activate IL-8 expression and promote invasion of breast cancer cells. *Cancer Biol Ther* 11 (5): 497-511, 2011. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21266854
9. Nosaka M, Ishida Y, Kimura A, Kuninaka Y, Inui M, Mukaida N, and Kondo T. Absence of IFN- γ accelerates thrombus resolution through enhancing MMP-9 and VEGF expression in mice. *J Clin Invest* 121 (7): 2911-2920, 2011. doi: 10.1172/JCI40782.

10. Liu G, Lu P, Li L, Jin H, He X, Mukaida N, and Zhang X. Critical role of SDF-1 α -induced progenitor cell recruitment and macrophage VEGF production in the experimental corneal neovascularization. *Mol Vis* 17: 2129-2138, 2011. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21850188
 11. Mukaida N, Wang Y-Y, and Li Y-Y. Roles of Pim-3, a novel survival kinase, in tumorigenesis. *Cancer Sci* 102 (8): 1437-1442, 2011. doi: 10.1111/j.1349-7006.2011.01966.x.
 12. Li Y-Y, Wang Y-Y, Taniguchi T, Kawakami T, Baba T, Ishibashi H, and Mukaida N. Identification of stemonamide synthetic intermediates as a novel potent anti-cancer drug with an apoptosis-inducing ability. *Int J Cancer* 127 (2): 474-484, 2010. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19921695.
 13. Wu Y, Wang Y-Y, Nakamoto Y, Li Y-Y, Baba T, Kaneko S, Fujii C, and Mukaida N. Accelerated hepatocellular carcinoma development in mice expressing the Pim-3 transgene selectively in liver. *Oncogene* 29 (15): 2228-2237, 2010. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20101231.
 14. Kostadinova FI, Baba T, Ishida Y, Kondo T, Popivanova BK, and Mukaida N. Crucial involvement of the CX3CR1-CX3CL1 axis in dextran sulfate sodium-mediated acute colitis in mice. *J Leukocyte Biol* 88 (1): 133-143, 2010. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20335311.
 15. Kimura A, Ishida Y, Wada T, Hisaoka T, Morikawa Y, Sugaya T, Mukaida N, and Kondo T. The absence of IL-6 enhanced arsenite-induced renal injury by promoting autophagy of tubular epithelial cells with aberrant ERK activation. *Am J Pathol* 176 (1): 40-50, 2010. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008137.
 16. Mizukoshi E, Nakamoto Y, Arai K, Yamashita T, Mukaida N, Matsushima K, Matsui O, and Kaneko S. Enhancement of tumor-specific T cell responses by transcatheter arterial embolization with dendritic cell infusion for hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 16 (9): 2164-2174, 2010. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19739081.
 17. Oka M, Sakaguchi M, Okada T, Ozaki M, Yoshioka T, Inoue H, Mukaida N, Kikkawa U, and Nishigori C. Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) upregulates interleukin-8 expression at the level of transcription in human melanoma cells. *Exp Dermatol* 19: e50-e55, 2010. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19758315.
 18. Iida N, Nakamoto Y, Baba T, Nakagawa H, Mizukoshi E, Naito M, Mukaida N, and Kaneko S. Antitumor effect after radiofrequency ablation of murine hepatoma is augmented by an active variant of CC chemokine ligand 3/macrophage inflammatory protein-1 α . *Cancer Res* 70 (16): 6556-6565, 2010. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20663902
 19. Li Y-Y, Wu Y, Tsuneyama K, Baba T, and Mukaida N. Essential contribution of Ets-1 to constitutive Pim-3 expression in human pancreatic cancer cells. *Cancer Sci* 100 (3): 396-404, 2009. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19154409.
 20. Baba T, Nakamoto Y, and Mukaida N. Crucial contribution of thymic Sirp α^+ conventional dendritic cells to central tolerance against blood-borne antigens in a CCR2-dependent manner. *J Immunol* 183 (5): 3053-3063, 2009. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19675159
 21. Popivanova BK, Kostadinova FI, Furuichi K, Shamekh MM, Kondo T, Wada T, Egashira K, and Mukaida N. Blockade of a chemokine, CCL2, reduces chronic colitis associated carcinogenesis in mice. *Cancer Res* 69 (19): 7884-7892, 2009. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19773434.
 22. Ishibe T, Kimura A, Ishida Y, Takayasu T, Hayashi T, Tsuneyama K, Matsushima K, Sakata I, Mukaida N, and Kondo T. Reduced acetaminophen-induced liver injury in mice by genetic disruption of IL-1 receptor antagonist. *Lab Invest* 68 (1): 68-79, 2009. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19002106.
 23. Lu P, Li L, Lin G, van Rooijen N, Mukaida N, and Zhang X. Opposite roles of CCR2 and CX3CR1 macrophages in alkali-induced corneal neovascularization. *Cornea* 28 (5): 562-569, 2009. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19421039.
 24. Lu P, Li L, Liu G, Zhang X, and Mukaida N. Absence of IL-1 receptor antagonist enhanced corneal neovascularization along with aberrant angiogenic factor expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50 (10): 4761-4768, 2009. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19458323
- [学会発表] (計 34 件)
1. 佐々木宗一郎、馬場智久、楊秀峰、向田直史。マウス大腸がん発がんモデルにおけるCCL3の重要性。第40回日本免疫学会学術集会。2011年11月27日~29日、幕張メッセ (千葉)。

2. 馬場智久、向田直史。胸腺perivascular DCによる血中抗原取り込みと制御性T細胞の分化誘導。第40回日本免疫学会学術集会。2011年11月27日~29日、幕張メッセ(千葉)。
3. 浜野良子、馬場智久、川野充弘、山岸正和、向田直史。抗原特異的制御性T細胞は抗原へ有意に集積する。第40回日本免疫学会学術集会。2011年11月27日~29日、幕張メッセ(千葉)。
4. Wang Y-Y, and Mukaida N. Inhibition of in vitro growth of human pancreatic cancer cell lines by a novel Pim-3 kinase inhibitor. 第70回日本癌学会学術集会。2011年10月3日~5日、名古屋国際会議場(愛知)。(English Oral Session)
5. 佐々木宗一郎、馬場智久、楊秀峰、向田直史。炎症誘発腫瘍形成マウスモデルにおけるCCL3ケモカインの関与。第70回日本癌学会学術集会。2011年10月3日~5日、名古屋国際会議場(愛知)。(Japanese Oral Session)
6. 向田直史。新規のPimキナーゼ阻害剤によるヒト膵臓がん細胞株増殖抑制効果。第15回日本がん分子標的治療学会学術集会。2011年6月22日~24日、ホテル日航東京(東京)。
7. Mukaida N. Roles of chemokines in tumor development and progression. 第32回日本炎症・再生医学会。2011年6月2日、3日、国立京都国際会館(京都)。(招待講演)
8. Mukaida N, Lu P, Li L, Liu G, and Zhang X. Critical contribution of TNF- α to experimental corneal neovascularization by enhancing VEGF and iNOS expression by infiltrating macrophages. 13th International TNF Conference. 15-18 May 2011, Awaji Yumebutai International Conference Center (Hyogo, Japan)
9. 向田直史。抗サイトカイン療法の可能性。第7回がんワクチン研究会学術集会。2010年11月27日、石川県立音楽堂(石川)。(招待講演)
10. Baba T and Mukaida N. Unique role of thymic Sirp α^+ dendritic cell subpopulation in the establishment of central tolerance. 6th Annual Symposium on Primary Immunodeficiency Diseases, 20-21 Nov. 2010, Fairmont Newport Beach Hotel, New Port, CA, USA (招待講演)
11. 王瑩瑩、向田直史。肝臓選択的Pim-3発現トランスジェニックマウスでの肝臓がん発症の加速化。第69回日本癌学会学術総会。2010年9月22日~24日、大阪国際会議場(大阪)。
12. Mukaida N, Kostadinova FI, and Popivanova BK. The crucial involvement of TNF- α and a chemokine, CCL2, in chronic colitis-associated colorectal carcinogenesis in mice. International Symposium on Tumor Biology in Kanazawa and Satellite Symposium of 14th International Congress on Immunology, 28-29 Aug. 2010, KKR Hotel Kanazawa (Ishikawa, Japan). (招待講演)
13. Baba T and Mukaida N. Thymic Sirp α^+ conventional dendritic cells orchestrate central tolerance system against blood-borne antigens. 14th International Congress on Immunology, 22-27 Aug. 2010, Kobe Convention Center (Hyogo, Japan).
14. Kostadinova FI, Popivanova BK, and Mukaida N. Genetic ablation of CX3CR1 abrogates inflammatory reactions in large intestine and ameliorates DSS-induced colitis in mice. 14th International Congress on Immunology, 22-27 Aug. 2010, Kobe Convention Center (Hyogo, Japan).
15. Fujii H, Baba T, Ishida Y, Kondo T, Yamagishi M, Kawano M, and Mukaida N. Exacerbation of polyarthritis in interleukin-1 receptor antagonist-deficient mice by genetic ablation of CCR2 gene. 14th International Congress on Immunology, 22-27 Aug. 2010, Kobe Convention Center (Hyogo, Japan).
16. Badr M, Baba T, and Mukaida N. Attenuated lung metastasis in the absence of C-C chemokine receptor 2. 14th International Congress on Immunology, 22-27 Aug. 2010, Kobe Convention Center (Hyogo, Japan).
17. 向田直史。原がん遺伝子Pim-3の肝臓選択的トランスジェニックマウスでの肝臓発がん過程の促進。第14回日本がん分子標的治療学会・学術集会。2010年7月6日~8日、タワーホール船堀(東京)。
18. Badr M, 馬場智久、向田直史。マウス肺転移モデルでのケモカイン・レセプターCCR2の役割の解析。第19回日本がん転移学会学術集会・総会。2010年6月16日、17日、金沢市文化ホール(石川)。
19. Mukaida N. TNF and chemokines in murine colon carcinogenesis. 6th Chinese Conference on Oncology. May 21 to 23, 2010, Shanghai Everbright Convention and Exhibition Center, Shanghai, China. (招待講演)
20. Baba T and Mukaida N. Establishment of central tolerance against blood-borne antigens by thymic Sirp α^+ conventional dendritic cells. 98th Annual Meeting of the American Society of Immunology, May 7 to 11, 2010, Baltimore Convention Center, Baltimore, USA.
21. 藤井博、馬場智久、濱野良子、川野充弘、向田直史。Ablation of CCR2 exaggerates arthritis and enhances bone destruction in

- IL-1ra^{-/-} mice. 第39回日本免疫学会総会・学術集会、2009年12月2日～4日、大阪国際会議場（大阪）。
22. 馬場智久、向田直史。Thymic Sirpα⁺ conventional dendritic cell is a major generator of central tolerance against blood-borne antigens. 第39回日本免疫学会総会・学術集会、2009年12月2日～4日、大阪国際会議場（大阪）。
 23. Kostadinova FI, Popivanova BK, and Mukaida N. Role of fractalkine in recruitment and function of macrophages in dextran sodium sulfate-induced acute colitis in mice. 第39回日本免疫学会総会・学術集会、2009年12月2日～4日、大阪国際会議場（大阪）。
 24. Wu Y, Li Y-Y, Baba T, and Mukaida N. CCL3-CCR5 axis regulates intratumoral accumulation of leukocytes and fibroblasts, and promotes angiogenesis in murine lung metastasis process. Tri-Society Annual Conference 2009 of SLB, ICS, and ISICR. 18-21 Oct 2009, Lisbon Convention Center (Portugal).
 25. 王瑩瑩、向田直史。ヒト膵臓がん細胞株の試験管内増殖抑制作用を示す新規低分子化合物の同定。第68回日本癌学会学術集会、2009年10月1日～3日、パシフィコ横浜（横浜）。
 26. 向田直史。ケモカインCCL2の作用抑制による炎症関連大腸がんの抑制。第68回日本癌学会学術集会、2009年10月1日～3日、パシフィコ横浜（横浜）。
 27. 向田直史、呉俣。マウス肺転移モデルにおける、ケモカインCCL3とそのレセプターCCR5の役割。第18回日本がん転移学会学術集会・総会、2009年7月23日～24日旭川グランドホテル（北海道）。
 28. Fujii H, Baba T, Hamano R, Kawano M, Yamagishi M, and Mukaida N. The role of chemokine receptors, CCR2 and CX3CR1, in arthritis in IL-1 receptor antagonist-deficient mice. 9th World Congress on Inflammation, 6-10 July 2009, Keio Plaza Hotel Tokyo (Tokyo).
 29. Popivanova BK, Kostadinova FI, and Mukaida N. Crucial involvement of the CCR2/CCL2 interactions in azoxymethane/dextran sodium sulfate-induced colon carcinogenesis in mice. 9th World Congress on Inflammation, 6-10 July 2009, Keio Plaza Hotel Tokyo (Tokyo) (Young Investigator Award).
 30. Popivanova BK, Kostadinova FI, and Mukaida N. Blockade of a chemokine, CCL2, reduces chronic colitis-associated carcinogenesis in mice. 17th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages 2009. 3-4 July 2009, KKR Hotel Kanazawa (Ishikawa) (Invited Speaker).
 31. Fujii H, Baba T, Hamano R, Kawano M, Yamagishi M, and Mukaida N. The role of chemokine receptors, CCR2 and CX3CR1, in arthritis in IL-1 receptor antagonist-deficient mice. 17th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages 2009. 3-4 July 2009, KKR Hotel Kanazawa (Ishikawa)
 32. Kostadinova FI, Shamekh MM, and Mukaida N. Pathogenic roles of the CX3CL1-CX3CR1 interactions in macrophage recruitment and function in dextran sodium sulfate-induced acute colitis in mice. 17th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages 2009. 3-4 July 2009, KKR Hotel Kanazawa (Ishikawa).
 33. Baba T and Mukaida N. Crucial contribution of thymic Sirpα⁺ conventional dendritic cells to central tolerance against blood-borne antigens. 17th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages 2009. 3-4 July 2009, KKR Hotel Kanazawa (Ishikawa) (Selected as the first poster prize).
 34. 向田直史。Pim-3の膵臓がん細胞での発現亢進機構とPim-3阻害剤による膵臓がん細胞株増殖の抑制。第13回日本がん分子標的治療学会学術集会、2009年6月24日～26日 ホテルクレメント徳島（徳島）。
- 〔産業財産権〕
 ○出願状況（計1件）
 名称：置換フェナントレン化合物を有効成分とするがんを予防および／または治療するための医薬組成物。
 発明者：向田直史、石橋弘行、谷口剛史。
 権利者：国立大学法人・金沢大学
 種類：特許
 番号：特願 2011-121088
 出願年月日：2011年5月30日
 国内外の別：国内ならびに国外
 〔その他〕
 ホームページ
<http://www.kanazawa-u.ac.jp/~ganken/bunsiseitai/JapContent.html>
6. 研究組織
- (1)研究代表者
 向田直史 (MUKAIDA NAOFUMI)
 金沢大学・がん進展制御研究所・教授
 研究者番号：30182067
 - (2)研究分担者
 無
 - (3)連携研究者
 無