

がん幹細胞研究プログラム 腫瘍遺伝学研究分野

1. 研究スタッフ

常勤

| | | |
|------|-------|------------|
| 教授 | 大島 正伸 | 2005年6月～現在 |
| 助教 | 大島 浩子 | 2005年7月～現在 |
| 助教 | 石川 智夫 | 2010年4月～現在 |
| 特任助手 | 直井 国子 | 2011年4月～現在 |

(マウス組織バンク配属)

非常勤

| | | |
|--------|--------------------|-----------------|
| 非常勤研究員 | 小熊 圭祐 | 2006年4月～2011年3月 |
| | Boryana Popivanova | 2009年7月～2011年3月 |
| | 朴 英実 | 2008年4月～2009年3月 |
| 技能補佐員 | 渡邊 真奈美 | 2005年6月～現在 |
| | 津田 理子 | 2010年10月～現在 |

2. 研究概要

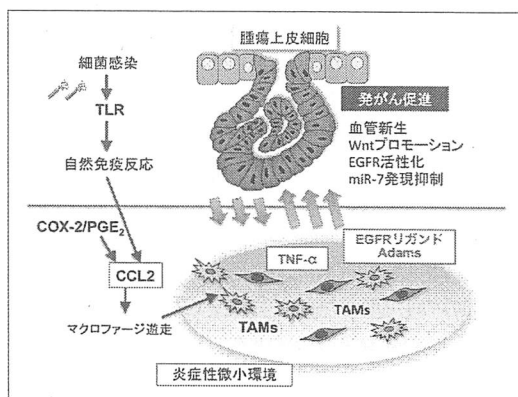
当研究分野では、消化器がんの分子病理発生の解明を目的として、消化器がん発生過程を炎症反応等の生体反応を含めて再現したマウスモデルを作製し、それらを用いて病理学的、および分子生物学的な解析を中心とした研究を推進している。とくに、がん微小環境形成に重要と考えられる、「慢性炎症反応」による発がん促進機構の解明を重要なテーマと位置づけて研究を進めている。将来的に、がん関連慢性炎症の制御による発がんの予防・治療を目指した先制医療の実現に貢献することを最終目的としている。

当研究分野で開発した胃がん発生モデルマウス (*Gan* マウス) は、胃粘膜上皮細胞で Wnt シグナルを活性化させ、同時に COX-2/PGE₂ 経路に依存した炎症反応を誘導することにより、腺管型の胃がんを自然発生する。*Gan* マウスの胃がん組織における遺伝子発現プロファイルは、ヒト腺管型胃がんと類似していることから、*Gan* マウスは分子発生機序からがん組織の特徴まで、ヒト胃がんを再現したマウスモデルと考えられる。これまでの *Gan* マウスおよび関連したマウスモデルの研究成果により、PGE₂ 依存的に腫瘍組織に浸潤するマクロファージが、tumor-associated macrophage (TAM) として腫瘍上皮細胞の Wnt シグナル活性を亢進することや、その活性化に細菌感染刺激が関与することなどを明らかにした。また、炎症反応による腫瘍組織内の遺伝子や microRNA の発現変化についても明らかにした。TAM の役割を含む炎症反応による発がん促進機構は、基礎研究と臨床にまたがる国際的にも重要な研究テーマである。当研究分野からのマウスモデルを用いた研究成果は、がんにおける炎症反応の役割を理解するためにも重要な知見であり、当該研究領域の発展に貢献している。

3. 主な研究成果

下記の研究成果により、右下図に示した「炎症性微小環境」の形成機序および「腫瘍上皮細胞」の増殖促進機構について明らかにした。

- 腫瘍間質細胞の活性化による血管新生： *Gan* マウスの胃粘膜上皮細胞および線維芽細胞を用いた共培養実験により、腫瘍細胞由来因子が間質細胞を刺激して血管増殖因子の産生を誘導し、血管新生に作用する事を明らかにした (Guo et al, *J Biol Chem*, 2008)。



- TNF- α による腫瘍細胞の Wnt シグナル活性化： *K19-Wnt1* マウスの胃前がん病変の解析から、腫瘍形成初期に TAM の浸潤をともなう微小環境が形成されると考えられた。さらに、TAM が産生する TNF- α が腫瘍細胞の Wnt シグナル強度をさらに上昇させ、胃がん発生に関与する可能性を示した (Oguma et al, *EMBO J*, 2008)。
- BMP 抑制と PGE₂ 依存的炎症による腫瘍形成： マウス胃粘膜で Noggin 発現により BMP 経路を抑制した *K19-Nog* マウスを作製し、PGE₂ 依存的炎症反応を同時に誘導すると胃粘膜に過誤腫を形成した。すなわち、発がんシグナル経路に関係なく、PGE₂ 依存的炎症反応が腫瘍形成を促進すると考えられた (Oshima et al, *Cancer Res*, 2009)。
- 腫瘍組織での SOX17 発現誘導による Wnt 活性の抑制： *Gan* マウスの消化管腫瘍では、Wnt 標的遺伝子の SOX17 が発現誘導される。一方、SOX17 は Wnt 活性を抑制的に制御することを *K19-Sox17* マウスの作製により明らかにした。したがって、消化管腫瘍組織では、Wnt 標的の SOX17 が Wnt 活性を負に制御することを示した (Du et al, *Gastroenterology*, 2009)。
- 細菌感染刺激と COX-2/PGE₂ 経路による炎症反応誘導： *Gan* マウスを無菌環境下で飼育すると炎症反応が起こらず、胃がん発生も顕著に抑制された。さらに、細菌感染による自然免疫活性化と COX-2/PGE₂ 経路の相互作用により間質細胞で CCL2 発現が誘導され、それが胃粘膜へのマクロファージ浸潤を誘導して炎症性微小環境形成に関与している可能性を示した (Oshima et al, *Gastroenterology*, 2011)。
- 炎症依存的な EGFR シグナルの活性化機構： *Gan* マウス胃粘膜では、炎症反応依存的に EGFR リガンドである Amphiregulin および Epregrulin の発現や、それらを細胞膜からシェディングする蛋白分解酵素 Afdam ファミリーの発現も顕著に上昇した。これらの遺伝子発現誘導による胃上皮細胞の EGFR シグナル活性化は、炎症反応による腫瘍発生促進機序のひとつと考えられた (Oshima et al, *Cancer Sci*, 2011)。
- 炎症によるがん抑制性 miRNA (miR-7) の発現抑制： *K19-C2mE* マウスと *Gan* マウスの胃組織の解析から、炎症依存的に miR-7 発現が低下することを示した。miR-7 発現は上皮細胞の分化にともなって発現誘導されるため、その発現抑制は未分化性維持に重要と考えられた。また、miR-7 発現誘導は胃がん細胞の腫瘍原性を低下させたため、miR-7 発現抑制は炎症依存的腫瘍促進機序のひとつと考えられた。(Kong et al, *Oncogene*, 2012 in press)。

4. 今後の研究目標

これまでの研究は、*Gan* マウスを用いて胃がん発生の初期段階における炎症反応の役割に着目して推進している。すなわち、*oncogenic* な経路の活性化により腫瘍化した胃上皮細胞の増殖や生存を、微小環境を形成する炎症反応がどのようにして促進するのかを明らかにするために研究を進めて来た。一方で、がんによる死亡原因の多くは転移・再発によるものであり、その分子機序を解明することが、がんによる死亡率低下を目指すためにはより重要な研究課題である。今後の研究方針として、これまでと同様に炎症反応による発がん促進機構を明らかにして行くのと同時に、新たなマウスモデルを作製して消化器がんの悪性化進展機序の解明に向けた研究を展開することを計画している。これまでに得られた、発がん初期における炎症性微小環境の作用についての知識が、新しい方向を目指した研究の基盤となる。

具体的には、*Gan* マウスおよび *Apc*^{Δ716} マウスモデルを基礎にコンディショナルな TGF-β シグナル遮断および p53 遺伝子変異導入を積極的に行ない、浸潤・転移をともなう胃がん、大腸がんの悪性化進展モデルを作製する。これまでの予備的解析結果から、悪性化モデルにおける腫瘍細胞の粘膜下浸潤にも炎症反応が密接に関与している可能性を示す結果を得ている。今後さらにマウス実験系を充実させることで、「腫瘍細胞内の遺伝子変異」と「炎症性微小環境」の相互作用によるがん細胞粘膜下浸潤機構、遠隔転移機構、および微小転移巣からの再発機構などの解明を目指した研究を推進する。

5. 共同利用・共同研究拠点としての役割を果たすことに関連する活動について

金沢大学がん進展制御研究所 共同利用・共同研究拠点のバイオリソースである「マウス発がん組織バンク」の提供試料の整備および提供を行なっている。このバンクでは、我々が開発した胃炎、胃がんなどのマウスモデル胃組織から採取した凍結組織、病理標本、DNA、蛋白、および血清等の標本をバンクとして整備して、国内外の研究者に共同研究として提供する。またマウス個体の提供もバンク事業の延長として行なっている。過去2年間で、国内12件、海外6件の共同研究による試料およびマウス個体を提供した。また、共同研究グループには要望に応じて、当研究室にて胃がんマウス病理解剖および腫瘍細胞初代培養等の技術指導を実施している。以上のマウスモデルおよび組織試料を用いた共同研究成果が、慶応大学佐谷秀行教授 (Ishimoto et al, *Cancer Cell*, 19: 387, 2011)、および東京大学金田篤志博士 (Kaneda et al, *Plos Genetics*, 7: e1002359, 2011) から論文発表された。

また、各マウスモデルの胃組織を用いたマイクロアレイ解析結果を基に、「発がんマウスモデル遺伝子発現検索」システムを現在構築中であり、ホームページ上で近日中に公開する (<http://genetics.w3.kanazawa-u.ac.jp/>)。各研究者が着目した遺伝子が、PGE₂ 依存的炎症、Wnt 活性化、BMP 遮断、およびコンビネーションにより発生する腫瘍組織でどのように発現変化するかを簡便に解析できる有用なシステムである。この検索システムの利用により、「マウス発がん組織バンク」およびマウスモデルの共同研究利用がさらに広がることが期待される。

6. 研究業績（腫瘍遺伝学研究分野所属者に下線）

原著論文（研究分野主体）

1. 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*, in press.
2. Oshima H, Hioki K, Popivanova BK, Oguma K, van Rooijen N, Ishikawa T, and Oshima M. Prostaglandin E₂ signaling and bacterial infection recruit tumor-promoting macrophages to mouse gastric tumors. *Gastroenterology*, 140: 596-607, 2011.
3. Oshima H, Popivanova BK, Oguma K, Kong D, Ishikawa T, and Oshima M. Activation of epidermal growth factor receptor signaling by the prostaglandin E₂ receptor EP4 pathway during gastric tumorigenesis. *Cancer Sci*, 102: 713-719, 2011.
4. Oshima H, Itadani H, Kotani H, Taketo MM, and Oshima M. Induction of prostaglandin E₂ pathway promotes gastric hamartoma development with suppression of bone morphogenetic protein signaling. *Cancer Res*, 69: 2729-2733, 2009.
5. Du Y-C, Oshima H, Kitamura T, Itadani H, Fujimura T, Piao YS, Yoshimoto T, Minamoto T, Taketo, MM, and Oshima M. Induction and downregulation of *Sox17* and its roles during the course of gastrointestinal tumorigenesis. *Gastroenterology*, 137: 1346-1357, 2009.
6. Oguma K, Oshima H, Aoki M, Uchio R, Naka K, Nakamura S, Hirao A, Saya H, Taketo MM, and Oshima M. Activated macrophages promote Wnt signaling through tumor necrosis factor- α in gastric tumor cell. *EMBO J*, 27: 1671-1681, 2008.
7. Guo X, Oshima H, Kitamura T, Taketo, MM, and Oshima M. Stromal fibroblasts activated by tumor cells promote angiogenesis in mouse gastric cancer. *J Biol Chem*, 283: 19864-19871, 2008.
8. Piao Y-S, Du Y-C, Oshima H, Jin J-C, Nomura M, Yoshimoto T, and Oshima M. Platelet 12-lipoxygenase accelerates tumor promotion of mouse epidermal cells through enhancement of cloning efficiency. *Carcinogenesis*, 29: 440-447, 2008.

原著論文（共同研究）

1. 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^c and thereby promotes tumor growth. *Cancer Cell*, 19: 387-400, 2011.
2. Sonoshita M, Aoki M, Fuwa H, Aoki K, Hosogi H, Sakai Y, Hashida H, Takabayashi A, Sasaki M, Robine S, Itoh K, Yoshioka K, Kakizaki F, Kitamura T, Oshima M, and Taketo MM. Suppression of colon cancer metaplasia by Aes through inhibition of Notch signaling. *Cancer Cell*, 19: 125-137, 2011.

3. Kaneda A, Fujita T, Anai M, Yamamoto S, Nagae G, Morikawa M, Tsuji S, Oshima M, Miyazono K, and Aburatani H. Activation of Bmp2-Smad1 signal and its regulation by coordinated alteration of H3K27 trimethylation in Ras-induced senescence. *PLoS Genetics*, 7: e1002359, 2011.
4. Ishikawa T, Oshima M, and Herschman HR. Cox-2 deletion in myeloid and endothelial cells, but not in epithelial cells, exacerbates murine colitis. *Carcinogenesis*, 32: 417-426, 2011.
5. Ishimoto T, Oshima H, Oshima M, Kai K, Torii R, Masuko T, Baba H, Saya H, Nagano O. CD44(+) slow-cycling tumor cell expansion is triggered by cooperative actions of Wnt and PGE₂ in gastric tumorigenesis. *Cancer Sci*, 101: 673-678, 2009.
6. Akaboshi S, Watanabe S, Hino Y, Sekita Y, Xi Y, Araki K, Yamamura K, Oshima M, Ito T, Baba H, and Nakao M. HMGA1 is induced by Wnt/ β -catenin pathway and maintains cell proliferation in gastric cancer. *Am J Pathol*, 175: 1675-1685, 2009.
7. Itadani H, Oshima H, Oshima M, Kotani H. Mouse gastric tumor models with PGE₂ pathway activation show similar gene expression profiles to intestinal-type human gastric cancer. *BMC Genomics*, 10: 615, 2009.
8. Miyoshi H, Deguchi A, Nakau M, Kojima Y, Mori A, Oshima M, Aoki M, and Taketo MM. Hepatocellular carcinoma development induced by conditional Wnt signal activation in Lkb^{+/-} mice. *Cancer Sci*, 100: 2046-2053, 2009.
9. Howlett M, Giraud AS, Lescesen H, Jackson CB, Kalantzis A, Driel IR, Robb L, Hoek MB, Ernst M, Minamoto T, Boussioutas A, Oshima H, Oshima M, and Judd LM. The interleukin-6 family cytokine interleukin-11 regulates homeostatic epithelial cell turnover and promotes gastric tumor development. *Gastroenterology*, 136: 967-977, 2009.
10. Kitamura T, Biyajima K, Aoki M, Oshima M, and Taketo MM. Matrix metalloproteinase 7 is required for tumor formation, but dispensable for invasion and fibrosis in SMAD4-deficient intestinal adenocarcinomas. *Lab Invest*, 89: 98-105, 2009.
11. Popivanova BK, Kitamura K, Wu Y, Kondo T, Kagay T, Kaneko S, Oshima M, Fujii C, and Mukaida N. Blocking TNF- α in mice reduces colorectal carcinogenesis associated with chronic colitis. *J Clin Invest*, 118: 560-580, 2008.
12. Takasu S, Tsukamoto T, Cao XY, Toyoda T, Hirata a, Ban H, Yamamoto M, Sakai H, Yanai T, Masegi T, Oshima M, and Tatematsu M. Roles of cyclooxygenase-2 and microsomal prostaglandin E synthase-1 expression and β -catenin activation in gastric carcinogenesis in *N*-methyl-*N*-nitrosourea-treated *K19-C2mE* transgenic mice. *Cancer Sci*, 99: 2356-2364, 2008.

総説（英文，査読有り）

1. Oshima H, and Oshima M. The inflammatory network in the gastrointestinal tumor microenvironment: Lessons from mouse models. *J Gastroenterol*, 47: 97-106, 2012.

2. Oshima H and Oshima M. Mouse models of gastric tumors: Wnt activation and PGE₂ induction. *Pathol Int*, 60: 599-607, 2010.
3. Oguma K, Oshima H, and Oshima M. Inflammation, tumor necrosis factor and Wnt promotion in gastric cancer development. *Future Oncol*, 6: 515-526, 2010.
4. Oshima H, Oguma K, Du Y-C, and Oshima M. Prostaglandin E₂, Wnt and BMP in gastric tumor mouse models. *Cancer Sci*, 100: 1779-1785, 2009

著書・日本語総説

1. 大島正伸. がんモデルマウス・ラットライブラリ「胃がんモデル」. 細胞工学 (秀潤社), 31: 942-946, 2012.
2. 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), 22: 236-241, 2012.
3. 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), 175-180, 2012.
4. 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 増刊「秒進分歩する癌研究と分子標的治療」(羊土社), 29: 242-248, 2011.
5. 大島正伸. COX-2/PGE₂経路と発がん. 実験医学 増刊「慢性炎症-多様な疾患の基盤病態」(羊土社), 29: 1599-1604, 2011.
6. 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「慢性炎症と生活習慣病・癌」, (医歯薬出版), 236: 267-270, 2011.
7. 大島正伸. 癌と炎症. 血管医学 特集「生活習慣病と癌の基盤病態としての慢性炎症」(メディカルレビュー社), 12: 67-72, 2011.
8. 大島正伸. 炎症とがん-最新の知見・総論. 侵襲と免疫 (メジカルビュー社), 20: 128-134, 2011.
9. 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 特集「細菌感染が癌を引き起こす」(秀潤社), 29: 576-580, 2010.
10. 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 特集「慢性炎症の分子プロセス」(羊土社), 28: 1698-1704, 2010.
11. 石川智夫, 大島正伸. 炎症発癌と COX-2, *Medical Science Digest* 特集「炎症と発癌」(ニューサイエンス社), 36: 1150-1153, 2010.
12. 大島正伸. COX-2/プロスタグランジンと消化器がん, *The Lipid* 特集「脂溶性シグナル分子と疾患」(メディカルレビュー社), 20: 2009.
13. 小熊圭祐, 大島正伸. 胃がん発生における TNF- α と Wnt シグナル. 分子細胞治療 特集「炎症反応と消化器発がん」, 2009.
14. Oshima M, Oshima H, and Taketo MM. Prostaglandin and transforming growth factor- β signaling in gastric cancer. In *Biology of Gastric Cancer*, Ed Wang T, Springer, pp 513-540, 2008.

主な学会発表

(国際学会・国内学会・シンポジウム)

1. Oshima M. Recent progress in tumor microenvironment. 第16回日本がん免疫学会総会(札幌) 2012年7月
2. Oshima M. SPEM and early changes in gastric cancer. *5th Annual Scientific Meeting of Singapore Gastric Cancer Consortium (SGCC)* (シンガポール) 2012年7月
3. 大島正伸. 炎症反応による消化器発がん促進機構の研究. 文部科学省新学術領域 生命科学系3分野支援活動合同シンポジウム(東京) 2012年7月
4. Oshima M. Gastric cancer model by Wnt activation and inflammation. *10th Stem Cell Research Symposium* (淡路島) 2012年6月
5. 大島正伸. 胃がんにおける炎症の誘導と活性化の役割. 第49回日本臨床分子医学会学術総会(京都) 2012年4月
6. Oshima H, Ishikawa T, and *Oshima M. The role of TNF- α in PGE₂-induced tumorigenesis in gastric cancer mouse model. *103th AACR Annual Meeting* (米国・シカゴ) 2012年4月
7. 大島正伸. 炎症性微小環境の形成と消化管発がん. 第3次対がん10か年総合戦略・文科省がん支援活動 合同公開シンポジウム(東京) 2012年1月
8. Oshima M. Inflammatory-associated promotion of gastric tumorigenesis. *9th Japan-China Cancer Research Workshop* [日中がんワークショップ] (中国・上海) 2011年12月
9. *Ishikawa T, and Oshima M. Effects of inflammation on the epithelial differentiation and tumorigenesis. *16th Japan-Korea Cancer Research Workshop* [日韓がんワークショップ] (札幌) 2011年12月
10. Oshima M. TNF- α and infectious stimulation in gastric tumorigenesis. *1st International Scientific Coordination Network (ISCN)* [日仏がんワークショップ] (フランス・モンペリエ) 2011年11月
11. Oshima M. TNF- α and inflammatory responses in mouse gastric tumorigenesis. *23th Annual Meeting of the Korean Society for Molecular and Cellular Biology* (韓国・ソウル) 2011年10月
12. Oshima M. Inflammatory responses in gastric cancer development. *70th Annual Meeting for Japanese Cancer Association* [日本癌学会学術総会] (名古屋), 2011年10月
13. *Ishikawa T, and Oshima M. Cox-2 deletion in myeloid and endothelial cells, but not in epithelial cells, exacerbates murine colitis. *70th Annual Meeting for Japanese Cancer Association* [日本癌学会学術総会] (名古屋) 2011年10月
14. *Oshima H, and Oshima M. Inflammatory responses and TNF- α in mouse gastric tumorigenesis. *70th Annual Meeting for Japanese Cancer Association* [日本癌学会学術総会] (名古屋), 2011年10月
15. 大島正伸. 炎症性微小環境と消化管発がん. 第1回新学術領域「がん微小環境」公開ワークショップ(東京), 2011年6月

16. Oshima M. Mouse models of gastric cancer by Wnt activation and PGE₂ induction. *The 4th Annual Scientific Meeting of Singapore Gastric Cancer Consortium (SGCC)* (シンガポール) 2011年7月
17. Oshima H, and *Oshima M. COX-2/PGE₂ signaling and infectious stimulation in mouse gastric tumorigenesis. *The 9th International Gastric Cancer Congress (IGCC)* (韓国・ソウル) 2011年4月
18. *Oshima H, Kong D, Ju XiaoLi, and Oshima M. Inflammatory microenvironment by cooperation of PGE₂ and bacterial infection in mouse gastric tumors. 日本分子生物学会第11回春季シンポジウム (金沢) 2011年5月
19. *Oshima H, and Oshima M. Inflammatory microenvironment by cooperation of PGE₂ and bacterial infection in mouse gastric tumors. *15th Japan-Korea Cancer Research Workshop* [日韓がんワークショップ] (韓国・仁川) 2010年12月
20. Oshima M. Promotion of gastric tumorigenesis by inflammatory prostaglandin E₂. 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 [BMB2010] (神戸) 2010年12月
21. *Oshima H, and Oshima M. Gastric tumorigenesis through bacterial infection and COX-2/PGE₂ signaling pathway. *69th Annual Meeting for Japanese Cancer Association* [日本癌学会学術総会] (大阪) 2010年9月
22. Oshima M. Gastric tumorigenesis in mice through Wnt activation and PGE₂-induced inflammatory responses. *International Symposium on Tumor Biology in Kanazawa* [金沢がん国際シンポジウム] –*Satellite Symposium of 14th International Congress of Immunology* (金沢) 2010年8月
23. Oshima M. Inflammatory responses in gastrointestinal tumorigenesis. *5th International Symposium of Institute Network* [研究所ネットワークシンポジウム] (金沢) 2010年6月
24. 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 (金沢) 2010年6月
25. Oshima H, Oguma K, Hioki K, and *Oshima M. Recruitment of tumor-associated macrophages by cooperation of PGE₂ pathway and infectious stimulation. *101th Annual Meeting of AACR* (米国・ワシントン DC) 2010年4月
26. 大島正伸. 炎症と胃がん発生、Pathway specific マウスモデルからのアプローチ. 第26回日本毒性病理学会 (金沢) 2010年2月
27. *Oshima M, Oguma K, and Oshima H. Tumor macrophages and inflammatory pathway on gastric tumorigenesis. *14th Korea-Japan Cancer Research Workshop* [日韓がんワークショップ] (金沢) 2009年12月
28. *Popivanova BK, Oshima M, and Mukaida N: Crucial involvement of the CCL2/CCR2 signaling in azoxymethane/dextran sulfate sodium-induced colon carcinogenesis in mice. *14th Korea-Japan Cancer Research Workshop* [日韓がんワークショップ] (金沢) 2009年12月
29. *小熊圭祐, 大島浩子, 大島正伸. Promotion of Wnt/β-catenin signaling by TNF-α in gastrointestinal tumor cells. 第32回日本分子生物学会年会 (横浜) 2009年12月

30. *大島正伸. 胃がん発生における COX-2/PGE₂経路の役割. 第 51 回日本消化器病学会大会 (京都) 2009 年 10 月
31. Oshima H, and *Oshima M: Gastric tumorigenesis through suppression of BMP signaling [International Session]. *68th Annual Meeting for Japanese Cancer Association* (横浜) 2009 年 10 月 [日本癌学会学術総会]
32. *Oshima H, Oguma K, and Oshima M: Inflammation and gastric tumor mouse model [Symposium]. *68th Annual Meeting for Japanese Cancer Association* (横浜) 2009 年 10 月 [日本癌学会学術総会]
33. *Oshima M: Prostaglandin E₂ signaling and inflammation in gastric tumorigenesis. *29th International Symposium on Cancer* [札幌がん国際シンポジウム] (札幌) 2009 年 7 月
34. *Du Y-C, Oshima H, Oguma K, Kitamura T and Oshima M: Expression of Wnt antagonist Sox17 during the course of gastrointestinal tumorigenesis. *29th International Symposium on Cancer* [札幌がん国際シンポジウム] (札幌) 2009 年 7 月
35. *Oshima M. Gastric tumorigenesis caused by cooperation of inflammation and oncogenic activation: *17th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages* (金沢) 2009 年 7 月
36. Oguma K, Oshima H, Aoki M, Taketo MM, and *Oshima M: Activated macrophages promote Wnt/β-catenin signaling activity in gastric epithelial cells through TNF-α. *100th Annual Meeting of AACR* (米国・デンバー) 2009 年 4 月
37. Oshima M. Inflammation accelerates tumorigenesis through promotion of Wnt signaling. *67th Annual Meeting for Japanese Cancer Association* [日本癌学会学術総会] (名古屋) 2008 年 10 月
38. *Oshima H, Oguma K, Kotani H, and Oshima M: Gastric tumorigenesis through EGFR activation in Wnt and PGE₂ transgenic mice. *67th Annual Meeting for Japanese Cancer Association* [日本癌学会学術総会] (名古屋) 2008 年 10 月
39. 大島正伸. 新規モデルマウスを用いた胃がん発生分子機序の解析, 第 97 回日本病理学会 (金沢) 2008 年 5 月
40. *Oshima M, Oshima H, Oguma K, Aoki M, and Taketo MM. Inflammatory responses accelerate Wnt signaling in gastric epithelial cells. *99th Annual Meeting of AACR* (米国・サンディエゴ) 2008 年 4 月
41. Oshima H. Novel gastric cancer mouse model by transgenic expression of Wnt1 and PGE₂: *International symposium on tumor biology in Kanazawa* [金沢がん国際シンポジウム] (金沢) 2008 年 1 月

特許

なし

7. 外部資金受け入れ状況

2011年度

科学研究費補助金

新学術領域研究：(研究代表者：大島正伸, 研究分担者：大島浩子、石川智夫)

「上皮細胞腫瘍化と炎症反応の相互作用による消化管発がん機序」 24,300,000 円

基盤研究 (B)：(研究代表者：大島正伸)

「COX-2/PGE₂ 経路と炎症による胃癌発生促進機序の研究」 4,100,000 円

基盤研究 (C)：(研究代表者 大島浩子)

「SOX17の発現変化によるWnt活性制御が消化管腫瘍悪性化に及ぼす影響」 1,000,000 円

研究活動スタート支援：(研究代表者：石川智夫)

「マウス消化器がんモデルを用いた悪性化・転移機構の探索」 1,160,000 円

第3次対がん総合戦略研究事業 [厚生労働省] (研究分担者：大島正伸)

「疾患モデル動物を用いた環境発がん初期過程の分子機構および感受性要因の解明とその臨床応用に関する研究 (研究代表者：筆宝義隆)」 5,000,000 円

金沢大学重点研究経費 [中核的教育研究拠点形成] (研究代表者：大島正伸)

「新規がんモデルシステムと次世代バイオインフォマティクスの連携による発がん制御機構」 750,000 円

民間助成金

武田科学振興財団 医学系研究奨励継続助成：(研究代表者：大島浩子)

「胃癌発生に関与する PGE₂ 受容体シグナル作用の研究」 3,000,000 円

2010年度

科学研究費補助金

新学術領域研究：(研究代表者：大島正伸)

「上皮細胞腫瘍化と炎症反応の相互作用による消化管発がん機序」 20,900,000 円

基盤研究 (B)：(研究代表者：大島正伸)

「COX-2/PGE₂ 経路と炎症による胃癌発生促進機序の研究」 4,800,000 円

挑戦的萌芽研究：(研究代表者：大島正伸)

「スフェロイドを用いた胃上皮幹細胞維持に作用する Wnt 標的分子の探索」 1,500,000 円

基盤研究 (C)：(研究代表者：大島浩子)

「SOX17の発現変化によるWnt活性制御が消化管腫瘍悪性化に及ぼす影響」 1,000,000 円

研究活動スタート支援：(研究代表者：石川智夫)

「マウス消化器がんモデルを用いた悪性化・転移機構の探索」 1,160,000 円

第3次対がん総合戦略研究事業 [厚生労働省] (研究分担者：大島正伸)

「疾患モデル動物を用いた環境発がん初期過程の分子機構および感受性要因の解明とその臨床応用に関する研究 (研究代表者：中釜 齊)」 6,000,000 円

金沢大学重点研究経費 [中核的教育研究拠点形成] (研究代表者：大島正伸)

「新規がんモデルシステムと次世代バイオインフォマティクスの連携による発がん制御機構」 750,000 円

民間助成金

ノバルティス研究奨励金：(研究代表者：大島正伸) 1,000,000 円

「消化管腫瘍発生における Sox17 の作用」

寄付金：協和発酵キリン（株）富士リサーチパーク 2,489,000 円

2009 年度

科学研究費補助金

特定領域研究：(研究代表者：大島正伸)

「Wnt 亢進と BMP 抑制の相互作用による胃がん発生機序の研究」 6,400,000 円

基盤研究 (B)：(研究代表者：大島正伸)

「COX-2/PGE₂ 経路と炎症による胃癌発生促進機序の研究」 5,300,000 円

挑戦的萌芽研究：(研究代表者：大島正伸)

「スフェロイドを用いた胃上皮幹細胞維持に作用する Wnt 標的分子の探索」 1,500,000 円

第3次対がん総合戦略研究事業 [厚生労働省] (研究分担者：大島正伸)

「疾患モデル動物を用いた環境発がん初期過程の分子機構および感受性要因の解明とその臨床応用に関する研究 (研究代表者：中釜 齊)」 6,000,000 円

金沢大学重点研究経費 [中核的教育研究拠点形成] (研究代表者：大島正伸)

「がん幹細胞の未分化性維持機構と微小環境の作用の解明」 500,000 円

民間助成金

内藤記念科学振興財団奨励金：(研究代表者：大島正伸)

「新規モデルマウスを用いた胃がん発生分子機序の研究」 3,000,000 円

武田科学振興財団医学系研究奨励金：(研究代表者：大島浩子)

「胃がん発生に関与する PGE₂ 受容体シグナル作用の研究」 3,000,000 円

かなえ医薬振興財団研究助成金：(研究代表者：大島浩子)

「マウスモデルを用いた消化器がん発生における SOX17 の役割の研究」 1,000,000 円

2008 年度

科学研究費補助金

特定領域研究：(研究代表者：大島正伸)

「Wnt 亢進と BMP 抑制の相互作用による胃がん発生機序の研究」 6,400,000 円

基盤研究 (B)：(研究代表者：大島正伸)

「胃発癌過程での PGE₂ による Wnt シグナル活性化へ及ぼす影響の研究」 7,600,000 円

若手研究 (B)：(研究代表者 大島浩子)

「消化器腫瘍発生における CXCL14 および組織マクロファージの役割」 1,900,000 円

第3次対がん総合戦略研究事業 [厚生労働省] (研究分担者：大島正伸)

「疾患モデル動物を用いた環境発がん初期過程の分子機構および感受性要因の解明とその

臨床応用に関する研究 (研究代表者: 中釜 齊) 6,000,000 円
金沢大学重点研究経費 [中核的教育研究拠点形成] (研究代表者: 大島正伸)
「がん幹細胞の未分化性維持機構と微小環境の作用の解明」 500,000 円

民間助成金

上原記念生命科学財団: (研究代表者: 大島正伸)
「炎症による胃がん細胞の未分化性と腫瘍原性」 5,000,000 円
北陸銀行若手研究者助成金: (研究代表者: 大島浩子)
「胃がん発生に関わる宿主反応の役割の研究」 900,000 円

受託研究 Merck & Co. Inc. USA: (研究代表者 大島正伸)
「K19-Wnt1/C2mE に発生する胃がんに対するドセタクセルと Aurora キナーゼ阻害剤との併用効果に関する研究」 11,602,000 円

共同研究 万有製薬株式会社: (研究代表者 大島正伸)
「K19-Nog/C2mE トランスジェニックマウスの胃癌モデルとしての評価に関する研究」
2,100,000 円

8. 特記事項

- 日本癌学会学術賞 JCA-Mauvernay Award 受賞 (2012 年度)。
- 日本癌学会評議員 (2010 年度～)。
- Cancer Science 誌: Associated Editor (2009 年度～)。
- 文科省科研費新学術領域「がん支援」活動国際交流委員会による二国間ワークショップ (日韓がんワークショップ) の日本側オーガナイザーまたはプログラムコーディネーターとしてワークショップ開催 [2009 年 12 月 (金沢); 2010 年 12 月 (韓国・仁川); 2011 年 12 月 (札幌); 2012 年 11 月 (韓国・釜山) 予定]。
- 文科省科研費新学術領域「がん支援」活動青少年支援委員会の活動の一環として、高校生のためのがんシンポジウムを金沢市で開催 [2012 年 11 月 (金沢) 予定]。
- Nagoya Journal of Medical Science 編集委員 (2011 年度～2014 年度)。