

がん微小環境研究プログラム 分子生体応答研究分野

1. 研究スタッフ

常勤

教授	向田直史	2000年1月～現在
助教	馬場智久	2007年4月～現在

非常勤

非常勤研究員	佐々木宗一郎	2010年4月～現在
外国人客員教員	陸培榮	2009年7月～12月
	欧周羅	2010年11月～2011年1月
研究支援推進員	南邦子	2001年10月～現在
日本学術振興会外国人特別研究員	李影奕	2006年10月～2008年9月
	Boryana Popivanova	2007年6月～2009年5月

2. 研究概要

固形がん組織では、がん細胞以外に、線維芽細胞・血管内皮細胞などの細胞や顆粒球・単球/マクロファージ・リンパ球・樹状細胞などの白血球が集積している。これらの細胞は、がん細胞と相互作用して、ケモカインを始めとする炎症性サイトカイン・種々の増殖因子などの産生やタンパク分解酵素などの放出を通して、がん病巣の形成に寄与していると考えられている。

私達の研究室では、主に遺伝子改変マウスを用いた転移モデル・発がんモデルを用いて、がん病巣成立過程へのこれらの分子の役割を解明することを目指した研究を行ってきている。これらの研究の結果、以下の点を明らかにしている。

- 1) 腫瘍壊死因子や幾つかのケモカインが、実験的大腸がんの発生過程のみならず、転移・進展機構で重要な役割を果たしている。
- 2) 肝臓・膵臓を始めとする内胚葉由来の臓器の発がん過程で発現が亢進している、セリン/スレオニン・キナーゼである Pim-3 が、アポトーシスを抑制し、がん化に関与している可能性がある。

以上の成果に基づいて、

- 1) 炎症性サイトカインやケモカイン・レセプター欠損マウスを用いた、大腸がん・肺がんなどの発症・進展・転移機構でのこれらの因子の役割の解析
 - 2) Pim-3 の種々のがんの発症過程における役割の解析
- を通して、炎症性サイトカイン・ケモカイン、さらには Pim-3 を標的とした、新たな抗がん治療法の開発を目指した研究を遂行している。

3. 主な研究成果

① がんの発症・進展過程における炎症性サイトカイン・ケモカインの役割の解析

AOMをマウスの腹腔内に投与5日後に、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ることによって生じる、大腸がんモデルにおいて、腫瘍壊死因子が発症過程のみならず進展過程に密接に関与していることを明らかにした(原著論文34)。腫瘍壊死因子の作用を抑制すると、ケモカインCCL2の発現が減弱し、CCL2に対するレセプターCCR2を発現しているマクロファージの浸潤が減弱することから、CCL2-CCR2系の役割を解析した。その結果、CCL2が発症過程のみならず進展過程に密接に関与していることを明らかにした(原著論文28)。

マウス腎がん細胞株の静脈投与により起きる肺転移モデルの解析から、ケモカインCCL3とそのレセプターであるCCR5が、マクロファージの肺内集積とMMP-9産生を、線維芽細胞の肺内集積と肝細胞増殖因子産生を、それぞれ誘導し、肺転移過程に密接に関与していることが明らかとした(原著論文39)。

② 腫瘍免疫反応の制御機構におけるケモカインの役割の解析

自殺遺伝子治療法やラジオ波照射療法の差異の腫瘍特異的免疫反応の成立に、ケモカインCCL3とそのレセプターが重要な役割を果たしていることを明らかにした(原著論文22・37)。

胸腺内のSpiro陽性の樹状細胞亜群がケモカインCCL2の作用で胸腺内皮質に局在することを明らかにした。さらにこの亜群が、血中由来の抗原の胸腺での取り込みとそれに引き続くNegative selectionと抑制性T細胞の誘導にも関与しているのみならず、担がん時での血中腫瘍抗原に対する免疫寛容成立にも関与する可能性を明らかにした(原著論文1・27)。

③ Pim-3のがんの発症・進展過程における役割の解析

膵臓がん細胞において、発現が亢進するEts-1が、Sp1と協調的に作用することによって、Pim-3遺伝子の恒常的な発現を引き起こされることを明らかにした(原著論文29)。さらに、Pim-3を肝臓内で選択的に恒常発現するトランスジェニックマウスの解析から、Pim-3は肝臓がん発症において、initiatorではなく、promoterとして作用することを明らかにした(原著論文19)。

本学・薬学系の石橋弘行教授との共同で、Pim-3活性を阻害する低分子化合物のスクリーニングを行い、ステモナミド中間合成体ならびに置換フェナントレン誘導体がPim-3活性を阻害するとともに、ヒト膵臓がんの試験管内及びヌードマウス個体での増殖を抑制することを見出し、論文発表するとともに特許申請を行った(原著論文5・20、特許1から3)。

④ 炎症反応におけるケモカイン・炎症性サイトカインの役割の解析

外国客員教授の陸培榮博士との共同研究で、角膜のアルカリ損傷後の血管新生過程におけるケモカイン・炎症性サイトカインの役割を解析した(原著論文10・17・31・32・36・38)。和歌山医大の近藤教授との共同研究で、種々の炎症反応におけるケモカイン・炎症性サイトカインの役割を解明した(原著論文2・3・11・12・14・23・30・44)。

4. 今後の研究目標

① がんの発症・進展過程における炎症性サイトカイン・ケモカインの役割の解析

AOM/DSS による大腸がん発症モデル・ウレタン投与による肺がん発症モデル・Bcr-Abl 遺伝子導入による慢性骨髄性白血病モデルの病態を、ケモカイン関連遺伝子欠損マウスを用いて分子・細胞レベルで解析して、各々のケモカインの病態生理学的作用を明らかにし、ケモカインを標的とした治療法の開発を最終的に目指す。

② 腫瘍免疫反応の制御機構におけるケモカインの役割の解析

抗がん剤投与によって成立する腫瘍免疫でのケモカインの役割を、ケモカイン関連遺伝子欠損マウスを用いて明らかにし、ケモカインによる腫瘍免疫賦活法の開発を目指す。

③ Pim-3 のがんの発症・進展過程における役割の解析

これまでに得られた Pim-3 活性を阻害する低分子化合物に修飾を加え、より活性の高い化合物を得て、臨床病態に近いモデルでその薬効を検証する。阻害剤・cDNA 導入・shRNA 法などを用いて、Pim-3 の種々のがん細胞での役割も合わせて解明する。

④ 炎症反応におけるケモカイン・炎症性サイトカインの役割の解析

学内外の研究グループと共同で、ケモカイン関連遺伝子欠損マウスを用いて、慢性炎症反応を分子・細胞レベルで解析し、特に血管新生・線維化過程でのケモカインの役割を明らかにし、ケモカインを標的とした新たな治療法の開発を目指す。

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

2011 年度には、全国共同利用・共同研究拠点の共同研究計画の受け入れ教員として、以下の3件の共同研究を行った。

- ① 東京大学・創薬オープンイノベーションセンター 岡部隆義教授 課題名：Pim キナーゼ阻害剤の抗腫瘍剤としての開発研究
- ② 神奈川歯科大学・歯学部 畑隆一郎教授 課題名：ケモカイン CXCL14/BRAK による発癌抑制と転移抑制の分子機構の研究
- ③ 和歌山県立医科大学・医学部 近藤捻和教授 課題名：皮膚発がんにおける骨髄由来細胞とケモカインの包括的役割解析

これらの共同研究の成果は、本年度の日本癌学会総会などに相手側の研究者が発表する予定である。2012 年度は、以上の3件を継続して共同研究計画として受け入れ、論文発表を目指している。

さらに、2012 年度は、新たに以下の共同研究計画の受け入れ教員として、相手側から大学院生の受託指導を行いながら、共同研究を開始している。

- ④ 福井大学・医学部 中本安成教授 課題名：抗がん剤において産生誘導されるケモカインの同定と病態生理学的役割の解析

6. 研究業績

(所属研究者を下線で示した)

原著論文 (英文のみ)

1. Baba T, Badr MES, Tomaru U, Ishizu A, and Mukaida N. Novel process of intrathymic tumor-immune tolerance through CCR2-mediated recruitment of Sirpα⁺ dendritic cells: murine

- model. *PlosOne* (in press).
- Kimura A, Ishida Y, Inagaki M, Nakamura Y, Sanke T, Mukaida N, and Kondo T. Protective roles of IFN- γ in cisplatin-induced renal injury through enhancement of autophagic flux. *Kidney Int* (in press).
 - Ishida Y, Kimura A, Kuninaka Y, Inui M, Matsushima K, Mukaida N, and Kondo T. Pivotal role of the CCL5-CCR5 interaction for recruitment of endothelial progenitor cells in mouse wound healing. *J Clin Invest* 122 (2): 711-721, 2012.
 - Tomaru U, Takahashi S, Ishizu A, Miyatake Y, Gohda A, Suzuki S, Ono A, Ohara J, Baba T, Murata S, Tanaka K, and Kasahara M. Decreased proteasomal activity causes age-related phenotypes and promotes the development of metabolic abnormalities. *Am J Pathol* 180 (3): 963-972, 2012.
 - 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.
 - Furuichi K, Kokubo S, Hara A, Imamura R, Wang Q, Kitajima S, Toyama T, Okumura T, Matsushima K, Suda T, Mukaida N, Kaneko S, and Wada T. Fas ligand has a greater impact than TNF- α on apoptosis and inflammation in ischemic acute kidney injury. *Nephron Extra* 2: 27-38, 2012.
 - Marukawa Y, Nakamoto Y, Kakinoki K, Tsuchiyama T, Iida N, Kagaya T, Sakai Y, Mukaida N, and Kaneko S. Membrane-bound form of monocyte chemoattractant protein-1 enhances antitumor effects of suicide gene therapy in a model of hepatocellular carcinoma. *Cancer Gene Ther* 19: 312-319, 2012.
 - Wang W, Li Q, Takeuchi S, Yamada T, Koizumi H, Nakamura T, Matsumoto K, Mukaida N, Nishioka Y, Sone S, Nakagawa T, Uenaka T, and Yano S. Met kinase inhibitor E7050 reverses three different mechanisms of hepatocyte growth factor -induced tyrosine kinase inhibitor resistance in EGFR mutant lung cancer. *Clin Cancer Res* 18 (6): 1663-1671, 2012.
 - Kitade H, Sawamoto K, Nagashimada M, Inoue H, Yamamoto Y, Sai Y, Takamura T, Yamamoto H, Miyamoto K, Ginsberg HN, Mukaida N, Kaneko S, and Ota T. CCR5 plays a critical role in obesity-induced adipose tissue inflammation and insulin resistance by regulating both macrophage recruitment and M1/M2 status. *Diabetes* 61 (7): 1680-1689.
 - Lu P, Li L, Liu G, Baba T, Ishida Y, Nosaka M, Kondo T, Xhang X, and Mukaida N. Critical role of TNF- α -induced macrophage VEGF and iNOS production in the experimental corneal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53 (7): 3516-3526, 2012.
 - 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.
 - 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.

13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Iwasaki S, Masuda S, Baba T, Tomaru U, Katsumata K, Kasahara M, and Ishizu A. Plasma-dependent, antibody- and Fc γ receptor-mediated translocation of CD8 molecules from T cells to monocytes. *Cytometry A* 79 (1): 46-58, 2011.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Ishizu A, Abe A, Miyatake Y, Baba T, Iinuma C, Tomaru U, and Yoshiki T. Cyclic AMP response element-binding protein is implicated in IL-6 production from arthritic synovial cells. *Mod Rheumatol* 20 (2): 134-138, 2010.
 27. 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.
 28. 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.
 29. 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.
 30. 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.
 31. 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.
 32. 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.
 33. Seo J-Y, Yu J-H, Lim JW, Mukaida N, and Kim H. Nitric oxide-induced IL-8 expression is mediated by NF- κ B and AP-1 in gastric epithelial AGS cells. *J Physiol Pharmacol* 60: 101-106, 2009.
 34. Popivanova BK, Kitamura K, Wu Y, Kondo T, Kagaya 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 (2): 560-570, 2008.
 35. Baba T, Iwasaki S, Suzuki A, Utano T, Ikeda H, Yoshiki T, Kasahara M, and Ishizu A. Rat CD4 $^+$ /CD8 $^+$ macrophages kill tumor cells through an NKG2D- and granzyme/perforin-dependent mechanism. *J Immunol* 180 (5): 2999-3006, 2008.
 36. Lu P, Li L, Kuno K, Wu Y, Baba T, Li Y-Y, Zhang X, and Mukaida N. Protective roles of the fractalkine/CX3CL1-CX3CR1 interactions in alkali-induced corneal neovascularization through enhanced anti-angiogenic factor expression. *J Immunol* 180 (6): 4283-4291, 2008.
 37. Iida N, Nakamoto Y, Baba T, Kakinoki K, Li Y-Y, Wu Y, Matsushima K, Kaneko S, and Mukaida N. Tumor cell apoptosis induces tumor-specific immunity in a CC chemokine receptor 1- and 5-dependent manner in mice. *J Leukocyte Biol* 84 (4): 1001-1010, 2008.

38. Lu P, Li L, Wu Y, Mukaida N, and Zhang X. Essential contribution of CCL3 to alkali-induced corneal neovascularization by regulating vascular endothelial growth factor production by macrophages. *Mol Vis* 14: 1614-1622, 2008.
39. Wu Y, Li Y-Y, Matsushima K, Baba T, and Mukaida N. CCL3-CCR5 axis regulates intratumoral accumulation of leukocytes and fibroblasts, and promotes angiogenesis in murine lung metastasis process. *J Immunol* 181 (9): 6384-6393, 2008.
40. Hisatsune J, Nakayama M, Isomoto H, Kurazono H, Mukaida N, Mukhopadhyay AK, Azuma T, Yamaoka Y, Sap J, Yamasaki E, Yashiro K, Moss J, and Hirayama T. Molecular characterization of *Helicobacter pylori* VacA induction of IL-8 in U937 cells reveals a prominent role for p38MAPK in activating transcription factor-2, cAMP response element binding protein, and NF- κ B activation. *J Immunol* 180 (7): 5017-5027, 2008.
41. Sawanobori Y, Ueha S, Kurachi M, Shimaoka T, Talmadge JE, Abe J, Shono Y, Kitabatake M, Kakimi K, Mukaida N, and Matsushima K. Chemokine-mediated rapid turnover of myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing mice. *Blood* 111 (12): 5457-5466, 2008.
42. Furuichi K, Wada T, Kitajima S, Toyama T, Okumura T, Hara A, Kawachi H, Shimizu F, Sugaya T, Mukaida N, Narumi S, Matsushima K, and Kaneko S. IFN-inducible protein 10 (CXCL10) regulates tubular cell proliferation in renal ischemia-reperfusion injury. *Nephron Exp Nephrol* 109 (1): c29-c38, 2008.
43. Tsuchiyama T, Nakamoto Y, Sakai Y, Mukaida N, and Kaneko S. Optimal amount of monocyte chemoattractant protein-1 enhances antitumor effects of suicide gene therapy against hepatocellular carcinoma by M1 macrophage activation. *Cancer Sci*. 99 (10): 2075-2082, 2008.
44. Ishida Y, Hayashi T, Goto T, Kimura A, Akimoto S, Mukaida N, and Kondo T. Essential involvement of CX3CR1-mediated signals in the bactericidal host defense during septic peritonitis. *J Immunol* 181 (6): 4208-4218, 2008.

著書・総説など（英文のみ）

1. Fujii H, Baba T, Yamagishi M, Kawano M, and Mukaida N. The role of a chemokine receptor, CCR2, in suppressing the development of arthritis in IL-1 receptor antagonist-deficient mice. *Inflamm Regen* (in press).
2. Mukaida N and Baba T. Chemokines in tumor development and progression. *Exp Cell Res* 318: 95-102, 2012.
3. 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.
4. Mukaida N, Sasaki S, and Popivanova BK. Tumor necrosis factor and chemokines in colitis-associated cancer. *Cancers* 3: 2811-2826, 2011.
5. Mukaida N. Research highlights. *Immunotherapy*. 3 (7): 821-823, 2011.

学会発表（所属研究者が筆頭発表者分のみ記載）

1. 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. May 15 to May 18, 2011, Awaji, Japan.
2. 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、京都。(招待講演)
3. 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、千葉。
4. 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、千葉。
5. 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、千葉。
6. 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。(English Oral Session)
7. 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。(Japanese Oral Session)
8. 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、東京。
9. 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, USA.
10. Mukaida N. TNF and chemokines in murine colon carcinogenesis. 6th Chinese Conference on Oncology. May 21 to 23, 2010, Shanghai, China. (招待講演)
11. Baba T and Mukaida N. Thymic Sirp α^+ conventional dendritic cells orchestrate central tolerance system against blood-borne antigens. 14th International Congress on Immunology, Aug. 23 to 27, 2010, Kobe, Japan.
12. 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, Aug. 23 to 27, 2010, Kobe, Japan.
13. 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, Aug. 23 to 27, 2010, Kobe, Japan.
14. Badr M, Baba T, and Mukaida N. Attenuated lung metastasis in the absence of C-C chemokine receptor 2. 14th International Congress on Immunology, Aug. 23 to 27, 2010, Kobe, Japan.
15. 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, Aug. 28 and 29, 2010, Kanazawa, Japan. (招待口演)

16. 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, Nov. 20 and 21, 2010, Newport Beach, USA. (招待講演)
17. 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、金沢。(招待講演)
18. 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。
19. 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、東京。
20. 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。
21. 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. October 2009, Lisbon, Portugal.
22. 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. July 2009, Kanazawa (Invited Speaker).
23. 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. July 2009, Kanazawa.
24. 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. July 2009, Kanazawa.
25. Baba T and Mukaida N. Crucial contribution of thymic Sirp α^+ conventional dendritic cells to central tolerance against blood-borne antigens. 17th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages 2009. July 2009, Kanazawa (Selected as the first poster prize).
26. 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, July 2009, Tokyo.
27. 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, July 2009, Tokyo (Young Investigator Award).
28. 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、大阪。
29. 馬場智久、向田直史. Thymic Sirp α^+ 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、大阪。

30. 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、大阪。
31. 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、横浜。
32. 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、横浜。
33. 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、旭川。
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、徳島。
35. Baba T, and Mukaida N. Distinctive feature and role of the thymic Sirp α + dendritic cells in the central tolerance. 10th International Symposium on Dendritic Cells. October 2008, Kobe, Japan.
36. Mukaida N, Kostadinova FI, and Popivanova BK. Prevention of azoxymethane/dextran sodium sulfate-induced colon carcinogenesis by CCR2 blockade. 7th Joint Conference of the International Cytokine Society and the International Society of Interferon and Cytokine Research. October 2008, Montreal, Canada.
37. 向田直史。抗サイトカイン療法の可能性。「未来医療ワークショップ：難治性癌への新しい取り組み」 第45回日本婦人科腫瘍学会、2008年11月、金沢（招待講演）。
38. Baba T, Wu Y, and Mukaida N. Thymic Spiro α + dendritic cells induce central tolerance against bloodstream antigens. Kostadinova F. Role of CCR2 in azoxymethane/dextran sodium sulfate-induced colon carcinogenesis in mice. 第38回日本免疫学会総会・学術集会、2008年12月、京都。
39. Fujii H, Baba T, Hamano R, Kawano M, and Mukaida N. The roles of chemokine receptors, CCR2 and CX3CR1, in arthritis in IL-1-deficient mice. 第38回日本免疫学会総会・学術集会、2008年12月、京都。
40. Popivanova BK., Kostadinova F, and Mukaida N. Role of a chemokine receptor, CCR2, in azoxymethane/dextran sulfate sodium-induced colon carcinogenesis in mice. 第38回日本免疫学会総会・学術集会、2008年12月、京都。
41. Kostadinova F, Popivanova BK., and Mukaida N. Pathogenic roles of the CX3CL1-CX3CR1 interactions in dextran sodium sulfate-induced acute colitis in mice. 第38回日本免疫学会総会・学術集会、2008年12月、京都。
42. 向田直史。Role of chemokine receptor. CCR2, in azoxymethane/dextran sodium sulfate-induced colon carcinogenesis in mice. (英語ワークショップ演題) 第67回日本癌学会総会、2008年10月、名古屋。
43. Lu P and Mukaida N. Possible opposite roles of CCR2 and CX3CR1 macrophages in neovascularization. (International Session 6: Chemokine, Cytokine and Cancer) 第67回日本癌学会総会、2008年10月、名古屋。
44. 李影奕、向田直史。Essential contribution of Et-1 to constitutive Pim-3 expression in human pancreatic cancer cells. (ワークショップ演題) 第67回日本癌学会総会、2008年10月、

名古屋。

45. 川上貴裕、李影奕、王瑩瑩、向田直史。セリン／スレオニンキナーゼ Pim-3 に対する低分子阻害剤の膀胱癌細胞株増殖に対する抑制効果。第 67 回日本癌学会総会、2008 年 10 月、名古屋。
46. 向田直史。腫瘍壊死因子 (TNF) 阻害剤の、炎症関連大腸がんに対する治療効果。第 12 回がん分子標的治療研究会総会。東京。2008 年 6 月。

特許

1. 特願 2008-160878

名称：ステモナミド合成中間体ならびにがんを予防および／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

出願者：国立大学法人金沢大学

出願日：2008 年 6 月 19 日

出願国：日本

外国出願日：2008 年 12 月 20 日

2. 特願 2009-162000

発明の名称：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／治療するための医薬組成物に関する。

発明者：向田直史、石橋弘行、谷口剛史。

出願者：国立大学法人金沢大学

出願日：2009 年 7 月 8 日

3. 特願 2011-121088

発明名称：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。

出願者：国立大学法人金沢大学

出願日：2011 年 5 月 30 日

7. 外部資金受け入れ状況

2012 年度

1. 向田直史：戦略的創造研究推進事業 CREST 「炎症の慢性化機構の解明と制御に向けた基盤技術の創出」研究領域「慢性炎症に伴う臓器線維化の分子・細胞基盤」(分担) 2,700 千円
2. 馬場智久：科学研究費・若手研究 (B) 「胸腺 Sirp α +樹状細胞による自己免疫寛容の新規誘導メカニズムの解明」 1,600 千円
3. 佐々木宗一郎：科学研究費・若手研究 (B) 「がん発症過程における線維化へのケモカ

インによる調節機構の解明」 1,700 千円

2011 年度

4. 向田直史：科学研究費・基盤研究 (B) 「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」 (代表) 4,600 千円
5. 向田直史：戦略的創造研究推進事業 CREST 「炎症の慢性化機構の解明と制御に向けた基盤技術の創出」研究領域「慢性炎症に伴う臓器線維化の分子・細胞基盤」 (分担) 3,000 千円
6. 馬場智久：科学研究費・若手研究 (B) 「胸腺 Sirp α +樹状細胞による自己免疫寛容の新規誘導メカニズムの解明」 1,700 千円

2010 年度

7. 向田直史：科学研究費・基盤研究 (B) 「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」 (代表) 4,600 千円
8. 向田直史：研究成果最適展開支援事業 (A-STEP) 「新規フェナントレン誘導体による抗がん作用の動物実験による検証」 1,000 千円
9. 馬場智久：科学研究費・若手研究 (B) 「胸腺 Sirp α +樹状細胞の機能的特徴と自己免疫寛容における役割の解明」 1,600 千円

2009 年度

10. 向田直史：科学研究費・基盤研究 (B) 「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」 (代表) 5,000 千円
11. 馬場智久：科学研究費・若手研究 (B) 「胸腺 Sirp α +樹状細胞の機能的特徴と自己免疫寛容における役割の解明」 1,700 千円

2008 年度

12. 向田直史：科学研究費・基盤研究 (B) 「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」 (代表) 5,400 千円
13. 向田直史：科学研究費・特別研究員奨励費 「炎症性サイトカイン・ケモカインを標的とした大腸がん予防の基礎的検討」 1,100 千円
14. 向田直史：科学研究費・特別研究員奨励費 「新規セリン/スレオニン・キナーゼ Pim-3 の膵臓がんの進展過程における役割の解明」 500 千円
15. 馬場智久：科学研究費・若手研究 (スタートアップ) 「CD4⁺CD8⁺マクロファージの抗腫瘍メカニズムと免疫学的役割に関する研究」 1,350 千円

8. 特記事項

① 研究所運営

2009 年度から現在まで、所長職を併任している。この間、2009 年度末の基礎研究分野の研究棟の新築移転、2010 年度の全国共同利用・共同研究拠点の申請・認可、2010 年度の研

研究所名の「がん進展制御研究所」への改名作業ならびに 2011 年度よりの全国共同利用・共同研究拠点事業の実施に、所長として従事した。

② 研究業績

慢性炎症に伴うがん化における腫瘍壊死因子に関する論文を JCI に 2008 年に発表した（論文番号 34）。本論文は、New England Journal of Medicine(358: 2733, 2008)に解説記事が掲載され、被引用回数も 170 回を超えるなど、高い評価を得ている。

③ 大学院教育等

2008 年度から現在までに、研究室に在籍していた大学院生が 5 名（うち 2 名が臨床講座からの大学院生、3 名が外国人留学生）が、それぞれ Journal of Immunology、Arthritis and Rheumatism、Cancer Science、Journal of Leukocyte Biology（2 名）に学位論文を掲載し、学位を取得している。このうち 1 名の中国人留学生は、2009 年度の金沢大学医学系研究科・博士課程の学位論文を対象とした「高安賞」の最優秀賞ならびに中国政府の国家優秀自費留学生に選出されている。また、2003 年度に学位を取得した中国人留学生が、蘇州大学医学部の教授に 2010 年に就任している。

2008 年度から、日本学術振興会の若手研究者インターナショナルトレーニングプログラム（課題名：がんの診断・治療法の開発を担う医科学研究者の育成）を、米国・国立がん研究所－フレデリック支所、MD アンダーソンがんセンターと連携して、主担当教員として運営している。これまでに、このプログラムによって、9 名の大学院生などの若手研究者が国立がん研究所－フレデリック支所・MD アンダーソンがんセンターなどにて研鑽を積んでいる。

④ 学会活動その他

2009 年 7 月 3 日・4 日に、第 9 回国際炎症学会のサテライト・シンポジウムを兼ねた 17th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages を、海外から 7 名の招待講演者を招いて主催した。当シンポジウムは、延べ 120 名の参加があり、盛会に終了した。

2010 年 8 月 28 日・29 日に、第 14 回国際免疫学会のサテライト・シンポジウムを兼ねた International Symposium on Tumor Biology in Kanazawa を、海外から 5 名の招待講演者を招いて主催した。当シンポジウムは、延べ 150 名の参加があり、盛会に終了した。

2012 年 4 月から、International Cytokine Society の公式学会誌である Cytokine (2011 年 Impact factor, 3.019) の Asian Regional Associate Editor に就任し、Cytokine の編集にあたっている。