

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名 : (日本語) 肝炎等克服緊急対策研究事業  
(英語) Program for Basic and Clinical Research on Hepatitis
- 研究開発課題名 : (日本語) C 型肝炎における慢性肝炎から発がんに至る病態の解明と制御に関する研究  
(英語) Elucidation of mechanism how hepatocellular carcinoma develops in chronic hepatitis C, and study of the regulation
- 研究開発担当者 (日本語) 金沢大学医薬保健研究域医学系 教授 金子周一  
所属 役職 氏名 : (英語) Kanazawa University, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Faculty of Medicine, Professor, Shuichi Kaneko
- 実施期間: 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究開発  
課題名 : (日本語) 抗 CD4 抗体による慢性肝炎・肝がんの予防・治療研究  
(英語) Prevention and treatment of chronic hepatitis and hepatoma by anti-CD4 antibody
- 研究開発分担者 (日本語) 東京大学 教授 松島綱治  
所属 役職 氏名 : (英語) The University of Tokyo, Professor, Kouji Matsushima
- 分担研究開発  
課題名 : (日本語) HCV と脂肪化 : リバビリンに関する研究  
(英語) HCV and lipogenesis: Research on ribavirin
- 研究開発分担者 (日本語) 岡山大学 教授 加藤宣之  
所属 役職 氏名 : (英語) Okayama University, Professor, Nobuyuki Kato
- 分担研究開発  
課題名 : (日本語) C 型慢性肝炎による肝線維化の発症とラミニン $\gamma$ 2 単鎖に関する研究  
(英語) Roles of monomeric Ln- $\gamma$ 2 on liver fibrosis in the patient with

chronic hepatitis C

研究開発分担者 (日本語) 神奈川県立がんセンター臨床研究所 部長 越川直彦  
所属 役職 氏名 : (英語) Kanagawa Cancer Center Research Institute, Chief, Naohiko Koshikawa

分担研究開発 (日本語) HCV とテロメラーゼ遺伝子が及ぼす病態と発がん制御の研究  
課題名 : (英語) Development of novel strategies in HCC targeting HCV and telomerase

研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター研究所 分野長 増富健吉  
所属 役職 氏名 : (英語) National Cancer Center Research Institute, Chief, Kenkichi Masutomi

分担研究開発 (日本語) C型肝炎および発がんにおける1細胞解析  
課題名 : (英語) Single cell analysis in hepatitis C-related hepatocellular carcinomas

研究開発分担者 (日本語) 金沢大学 特任教授 橋本真一  
所属 役職 氏名 : (英語) Kanazawa University, Professor, Shinichi Hashimoto

分担研究開発 (日本語) Selenoprotein P, Lect2 及び IL28B の自然免疫制御及び抗腫瘍効果  
課題名 : (英語) Regulation of innate immunity and tumor immunity of Selenoprotein P, Lect2 and IL28B

研究開発分担者 (日本語) 金沢大学 教授 本多政夫  
所属 役職 氏名 : (英語) Kanazawa University, Professor, Masao Honda

分担研究開発 (日本語) HCV と線維化 : Mint3  
課題名 : (英語) HCV and fibrosis: Mint3

研究開発分担者 (日本語) 東京大学医科学研究所 助教 坂本毅治  
所属 役職 氏名 : (英語) The Institute of Medical Science, the University of Tokyo, Assistant Professor, Takeharu Sakamoto

分担研究開発 (日本語) HCV 肝発がんにおける FOXM1 の機能解析  
課題名 : (英語) Exploration of the role of FOXM1 in HCV-related hepatocarcinogenesis

研究開発分担者 (日本語) 金沢大学附属病院 准教授 山下太郎

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

### ・研究開発代表者(金子周一)

これまでに肝臓の線維化に関連して有意に上昇する micro RNA である miR-214 が Semaphorin 6A を標的としていることを明らかにしてきた。他の Semaphorin ファミリーと異なり Semaphorin 6A の発現が慢性肝炎において低下することを示した。PDGF-C 肝線維化マウスを用いた実験では Semaphorin 6A の投与が肝線維化を抑制し、肝がんの発生を抑制することを示した。Semaphorin 6A が類洞内皮において発現していることを明らかにした。

### ・研究開発分担者(松島綱治)

肝臓における抗 CD4 除去抗体の標的細胞として CD4+ T 細胞、pDC を同定した。抗 CD4 抗体投与によりこれらの細胞を除去することで、急性肝炎誘導時の炎症細胞の浸潤ならびに肝障害を軽減できることが明らかになった。

### ・研究開発分担者(加藤宣之)

リバビリンによる AMPK の活性化機序を明らかにすることを目的として実験を行い、以下の成果を得た。(1) リバビリンによる細胞内 GTP の枯渇が脂肪酸合成に関与する遺伝子群の発現抑制を引き起こすことを明らかにした。(2) その発現抑制は、リバビリンによる AMPK 関連キナーゼの 1 つである MARK4 の活性化を介して起こることを明らかにした。(3) MARK4 の活性化によりレチノイド X 受容体の 1 つである RXR $\alpha$  の発現抑制が引き起こされ脂肪酸合成に関与する遺伝子群の発現抑制に至ることを明らかにした。

### ・研究開発分担者(越川直彦)

金子周一教授 (金沢大学 大学院医学研究科)、らのグループとともに、肝がん培養細胞株および初代細胞を用いて既存の肝がん腫瘍マーカーとラミニン $\gamma$ 2 単鎖の発現を検討した結果、ラミニン $\gamma$ 2 単鎖は既存の肝がん腫瘍マーカーの発現と相反した肝がん細胞で発現をするを見出した。

### ・研究開発分担者(増富健吉)

HCV 関連肝がん患者由来 PDX モデル細胞を用いて、TERT 複合体の発現状況、TERT-RdRP 活性とがん幹細胞関連因子群の発現との関連を検討した。

### ・研究開発分担者(橋本真一)

肝がん組織の発達は多様な細胞集団からなりなる微小環境状態が大きく影響すると考えられる。そこで我々が開発した包括的な 1 細胞遺伝子発現解析法を用いて HCV 関連ヒト肝細胞がん組織を調べ、ヒト肝細胞がんの多様性を検討した。その結果、がん組織から浸潤 T 細胞、マクロファージと遺伝子発現の異なる多様ながん細胞が観察された。今後、がん組織のクラスタリングを基にがん幹細胞の特徴とがんの発達を検討する予定である。

### ・研究開発分担者(本多政夫)

H28 年度は IL28B K/O マウスの樹状細胞機能解析及び抗腫瘍免疫機能解析を主に行った。IL28B K/O マウス骨髄由来の樹状細胞 (BM-DC) は WT マウス由来 BM-DC に比べ機能の低下が認められた。またその機能低下は Type1 IFN 誘導とは独立したものであった。

HCV-Tg の肝癌組織から、AFP 陽性、Alb 陽性の新規マウス肝癌培養細胞株 (MHCF5) を樹立した。

IL28B K/O マウスに同系腫瘍移植を行なったところ、IL28B K/O マウスでは WT マウスより有意に大きな腫瘍を形成した。また腫瘍内の CD4 陽性、CD8 陽性の浸潤低下と Granzyme B 陽性及び PD-1 陽性 T 細胞の低下が認められた。IL28B は免疫チェックポイント製剤である PD-1 抗体の作用を高めることが示唆された。

・研究開発分担者(坂本毅治)

Mint3 の肝線維化、肝癌での役割を明らかにするため、まず肝星細胞、肝癌細胞での Mint3 および関連分子の発現を確認し、Mint3 ノックダウン細胞を作製した。また、Mint3 KO マウスと HCVtg マウスの交配を実施した。

・研究開発分担者(山下太郎)

肝細胞癌における FOXM1 の発現を免疫組織化学および遺伝子発現プロファイルを用いて検討した。肝細胞癌における FOXM1 の高発現は術後の予後不良傾向と関連し、臨書背景からは AFP 高値、低分化度、顕微鏡的脈管浸潤傾向、遺伝子発現からは細胞周期の亢進との関連が認められた。

・研究開発代表者(金子周一)

We demonstrated that miR-214, which significantly increases during the hepatic fibrosis, targets Semaphorin 6A. Expression of Semaphorin 6A in chronic hepatitis decreased compared with that in normal liver, while other Semaphorins in the family did not. Administration of Semaphorin 6A inhibited fibrosis and the development of hepatocellular carcinoma of a PDGF-C mouse model. Also, Semaphorin 6A is expressed in endothelial cells in sinusoid.

・研究開発分担者(松島綱治)

We identified CD4+ T cells and pDCs as targets of anti-CD4 depleting antibody in the liver. Depletion of these cells by administrating anti-CD4 depleting antibody decreased the infiltration of inflammatory cells and ameliorated liver injury in an acute hepatitis model.

・研究開発分担者(加藤宣之)

To clarify the mechanism underlying the activation of AMPK by ribavirin, we carried out the various experiments and obtained the following findings. (1) The depletion of cellular GTP by ribavirin induced the suppression of lipogenic gene expression. (2) Its suppression was caused through the activation of MARK4, one of AMPK-related kinases, by ribavirin. (3) The activation of MARK4 induced the suppression of RXR $\alpha$ , one of retinoid X receptors, and then led to the suppression of lipogenic gene expression.

・研究開発分担者(越川直彦)

When compared the expression pattern of monomeric laminin- $\gamma$ 2 (Ln- $\gamma$ 2) and other tumor markers in HCC-derived cell lines and primary cells, we found different expression pattern of monomeric Ln- $\gamma$ 2 compared with that of conventional tumor markers.

・研究開発分担者(増富健吉)

We confirmed the link between expression level of TERT enzyme complex, RNA dependent RNA polymerase activity and stem cell factors in liver cancer cells derived from HCC patients.

・研究開発分担者(橋本真一)

Development of hepatocellular carcinoma (HCC) is influenced by microenvironmental conditions around tumor cells. To understand the cancer microenvironment, we performed single-cell transcriptome analysis for cells from HCV-related human HCC tissues. This analysis

could identify each of infiltrating T cells, macrophages and cancer cells in the tissues. The data showed that tumor cells in a tissue were classified into several clusters with the different gene expression patterns. Such clustering of tumor cells should be helpful for characterizing cancer stem cells and understanding cancer development.

• 研究開発分担者(本多政夫)

We investigated the dendritic cell function and tumor immunity in IL28B knockout (KO) mice. The functions of bone-marrow derived dendritic cells (BM-DC) of IL28 KO mice were impaired compared with those of WT mice, and impairment of BM-DC might be independent of type 1 IFN induction.

We established a new mouse HCC cell line (MHCF5) that was positive for the expression of AFP and albumin. Syngeneic tumor transplant model of MHCF5 showed that MHCF5 developed significantly larger tumor in IL28B KO mice than the WT mice. The number of tumor infiltrated CD4, CD8, Granzyme B and PD-1 positive T cells was significantly lower than in the tumor of IL28B KO mice than the tumor of WT mice. The results indicate that IL28B might enhance the efficacy of immune-checkpoint antibody such as PD-1 antibody.

• 研究開発分担者(坂本毅治)

To clarify the role of Mint3 in hepatic fibrosis and liver cancer, we first confirmed the expression of Mint3 and its related molecules in the hepatic stellate cells and hepatoma cells, and then established Mint3 knockdown hepatic stellate cells and hepatoma cells. In addition, we crossed Mint3 KO mice with HCV-tg mice.

• 研究開発分担者(山下太郎)

We evaluated the expression of FOXM1 in hepatocellular carcinoma tissues obtained from surgically resected specimens by immunohistochemistry and microarray analysis. FOXM1 high expression correlated with activated cell cycle, high serum AFP, poorly differentiated histology, microscopic portal vein invasion, and poor prognosis.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 5件、国際誌 28件)

#### 国内誌

1. 松島綱治. 序：がん免疫療法の歴史的経緯と今後 (特集 最新のがん免疫療法). 医薬ジャーナル. 2016, 52(4), 65-68.
2. 松島綱治. マクロファージのすべて 序論. 医学のあゆみ. 2016, 259(5), 343-44.
3. 松島綱治. ヒト型化脱フコシル抗 CD4 抗体 IT1208 の抗がん剤としての臨床開発. 実験医学. 2016, 34(12), 2073-76.
4. 上羽悟史, 松島綱治. 腫瘍会合性マクロファージ：生体内動態とがん治療への応用. 医学のあゆみ. 2016, 259(5), 353-58.
5. 松島綱治. ヒト型抗CCR4抗体ならびに抗CD4抗体のがん治療薬としての臨床開発 (特集 免疫チェックポイント阻害薬の新しい展開). Clinical oncology. 2017, 19(1), 35-40.

#### 国際誌

1. Honda M, Shirasaki T, Terashima T, Kawaguchi K, Nakamura M, Oishi N, Wang X, Shimakami T, Okada H, Arai K, Yamashita T, Sakai Y, Yamashita T, Mizukoshi E, Kaneko S. Hepatitis B Virus (HBV) Core-Related Antigen During Nucleos(t)ide Analog Therapy Is Related to Intra-hepatic HBV Replication and Development of Hepatocellular Carcinoma. J Infect Dis. 2016, 213(7), 1096-106.
2. Nishida N, Ohashi J, Khor SS, Sugiyama M, Tsuchiura T, Sawai H, Hino K, Honda M, Kaneko S, Yatsushashi H, Yokosuka O, Koike K, Kurosaki M, Izumi N, Korenaga M, Kang JH, Tanaka E, Taketomi A, Eguchi Y, Sakamoto N, Yamamoto K, Tamori A, Sakaida I, Hige S, Itoh Y, Mochida S, Mita E, Takikawa Y, Ide T, Hiasa Y, Kojima H, Yamamoto K, Nakamura M, Saji H, Sasazuki T, Kanto T, Tokunaga K, Mizokami M. Understanding of HLA-conferred susceptibility to chronic hepatitis B infection requires HLA genotyping-based association analysis. Sci Rep. 2016, 6, 24767.
3. Sejima H, Satoh S, Dansako H, Honda M, Kaneko S, Ikeda M, Kato N. Molecular Mechanism Underlying the Suppression of CPB2 Expression Caused by Persistent Hepatitis C Virus RNA Replication. Acta Med Okayama. 2016, 70(2), 75-88.
4. Yamashita T, Horii R, Arai K, Kawaguchi K, Kitamura K, Yamashita T, Sakai Y, Mizukoshi E, Honda M, Kaneko S. Potential efficacy of therapies targeting intrahepatic lesions after sorafenib treatment of patients with hepatocellular carcinoma. BMC Cancer. 2016, 16(1), 338.
5. Takashima S, Usui S, Kurokawa K, Kitano T, Kato T, Murai H, Furusho H, Oda H, Maruyama M, Nagata Y, Usuda K, Kubota K, Takeshita Y, Sakai Y, Honda M, Kaneko S, Takamura M. Altered gene expression in T-cell receptor signalling in peripheral blood leucocytes in acute coronary syndrome predicts secondary coronary events. Open Heart. 2016, 3(1), e000400.
6. Terashima T, Yamashita T, Takata N, Nakagawa H, Toyama T, Arai K, Kitamura K, Yamashita T, Sakai Y, Mizukoshi E, Honda M, Kaneko S. Post-progression survival and progression-free survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated by

- sorafenib. *Hepatol Res.* 2016, 46(7), 650-6.
7. Kawaguchi K, Honda M, Yamashita T, Okada H, Shirasaki T, Nishikawa M, Nio K, Arai K, Sakai Y, Yamashita T, Mizukoshi E, Kaneko S. Jagged1 DNA Copy Number Variation Is Associated with Poor Outcome in Liver Cancer. *Am J Pathol.* 2016, 186(8), 2055-67.
  8. Liu F, Shimakami T, Murai K, Shirasaki T, Funaki M, Honda M, Murakami S, Yi M, Tang H, Kaneko S. Efficient Suppression of Hepatitis C Virus Replication by Combination Treatment with miR-122 Antagonism and Direct-acting Antivirals in Cell Culture Systems. *Sci Rep.* 2016, 6, 30939.
  9. Terashima T, Yamashita T, Arai K, Kawaguchi K, Kitamura K, Yamashita T, Sakai Y, Mizukoshi E, Honda M, Kaneko S. Response to chemotherapy improved hepatic reserve for patients with hepatocellular carcinoma and Child-Pugh B cirrhosis. *Cancer Sci.* 2016, 107(9), 1263-9.
  10. Kawaguchi K, Honda M, Kaneko S. HBcrAg predicts hepatocellular carcinoma development: An analysis using time-dependent receiver operating characteristics. *Transl Cancer Res* 2016, 5(S2), S216-S220.
  11. Tan X, Fujiu K, Manabe I, Nishida J, Yamagishi R, Terashima Y, Matsushima K, Kaburaki T, Nagai R, Yanagi Y. Choroidal Neovascularization Is Inhibited in Splenic-Denervated or Splenectomized Mice with a Concomitant Decrease in Intraocular Macrophage. *PLoS One.* 2016, 11(8), e0160985.
  12. Ueha R, Ueha S, Sakamoto T, Kanaya K, Suzukawa K, Nishijima H, Kikuta S, Kondo K, Matsushima K, Yamasoba T. Cigarette Smoke Delays Regeneration of the Olfactory Epithelium in Mice. *Neurotox Res.* 2016, 30(2), 213-24.
  13. Tatsukawa R, Koga K, Aoki M, Koshikawa N, Imafuku S, Nakayama J & Nabeshima K: Immunohistochemical demonstration of EphA2 processing by MT1-MMP in invasive cutaneous squamous cell carcinoma. *Virchows Archiv* 2016:469(1):25-34.
  14. Otani S, Kakinuma S, Kamiya A, Goto F, Kaneko S, Miyoshi M, Tsunoda T, Asano Y, Kawai-Kitahata F, Nitta S, Nakata T, Okamoto R, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma S, Asahina Y, Yamaguchi T, Koshikawa N, Seiki M, Nakauchi H & Watanabe M: Matrix metalloproteinase-14 mediates formation of bile ducts and hepatic maturation of fetal hepatic progenitor cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2016, 469(4):1062-1068.
  15. (Erratum) Koshikawa N, Minegishi T, Nabeshim A & Seiki M: Development of a New Tracking Tool for the Human Monomeric Laminin-gamma 2 Chain In Vitro and In Vivo (vol 68, pg 530, 2008). *Cancer Research* 2016, 76(3):762-762.
  16. Maida Y, Yasukawa M, Masutomi K. De novo RNA synthesis by RNA-dependent RNA polymerase activity of TERT. *Mol Cell Biol.* 2016; 36: 1248-1259.
  17. Yamane D, Selitsky SR, Shimakami T, Li Y, Zhou M, Honda M, Sethupathy P, Lemon SM. Differential hepatitis C virus RNA target site selection and host factor activities of naturally occurring miR-122 3' variants. *Nucleic Acids Res.* 2017 in press.
  18. Uematsu T, Fujita T, Nakaoka HJ, Hara T, Kobayashi N, Murakami Y, Seiki M, Sakamoto T.

- Mint3/Apba3 depletion ameliorates severe murine influenza pneumonia and macrophage cytokine production in response to the influenza virus. *Sci Rep.* 2016, 6, 37815.
19. Huai W, Song H, Yu Z, Wang W, Han L, Sakamoto T, Seiki M, Zhang L, Zhang Q, and Zhao W. Mint3 potentiates TLR3/4- and RIG-I-induced IFN- $\beta$  expression and antiviral immune responses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016, pii: 201601556.
  20. Yoshino S, Hara T, Nakaoka HJ, Kanamori A, Murakami Y, Seiki M, Sakamoto T. The ERK-signaling target RNF126 regulates anoikis resistance in cancer cells by changing the mitochondrial metabolic flux. *Cell Discov.* 2016, 2, 16019.
  21. Kawashima M, Hitomi Y, Aiba Y, Nishida N, Kojima K, Kawai Y, Nakamura H, Tanaka A, Zeniya M, Hashimoto E, Ohira H, Yamamoto K, Abe M, Nakao K, Yamagiwa S, Kaneko S, Honda M, Umemura T, Ichida T, Seike M, Sakisaka S, Harada M, Yokosuka O, Ueno Y, Senju M, Kanda T, Shibata H, Himoto T, Murata K, Miyake Y, Ebinuma H, Taniai M, Joshita S, Nikami T, Ota H, Kouno H, Kouno H, Nakamuta M, Fukushima N, Kohjima M, Komatsu T, Komeda T, Ohara Y, Muro T, Yamashita T, Yoshizawa K, Nakamura Y, Shimada M, Hirashima N, Sugi K, Ario K, Takesaki E, Naganuma A, Mano H, Yamashita H, Matsushita K, Yamauchi K, Makita F, Nishimura H, Furuta K, Takahashi N, Kikuchi M, Masaki N, Tanaka T, Tamura S, Mori A, Yagi S, Shirabe K, Komori A, Migita K, Ito M, Nagaoka S, Abiru S, Yatsushashi H, Yasunami M, Shimoda S, Harada K, Egawa H, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Takikawa H, Ishibashi H, Chayama K, Mizokami M, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M. Genome-wide association studies identify PRKCB as a novel genetic susceptibility locus for primary biliary cholangitis in the Japanese population. *Hum Mol Genet.* 2017, 26(3):650-659.
  22. Misu H, Takayama H, Saito Y, Mita Y, Kikuchi A, Ishii KA, Chikamoto K, Kanamori T, Tajima N, Lan F, Takeshita Y, Honda M, Tanaka M, Kato S, Matsuyama N, Yoshioka Y, Iwayama K, Tokuyama K, Akazawa N, Maeda S, Takekoshi K, Matsugo S, Noguchi N, Kaneko S, Takamura T. Deficiency of the hepatokine selenoprotein P increases responsiveness to exercise in mice through upregulation of reactive oxygen species and AMP-activated protein kinase in muscle. *Nat Med.* 2017, 23(4):508-516.
  23. Takegoshi K, Honda M, Okada H, Takabatake R, Matsuzawa-Nagata N, Campbell JS, Nishikawa M, Shimakami T, Shirasaki T, Sakai Y, Yamashita T, Takamura T, Tanaka T, Kaneko S. Branched-chain amino acids prevent hepatic fibrosis and development of hepatocellular carcinoma in a non-alcoholic steatohepatitis mouse model. *Oncotarget.* 2017 in press.
  24. Matsuura K, Sawai H, Ikeo K, Ogawa S, Iio E, Isogawa M, Shimada N, Komori A, Toyoda H, Kumada T, Namisaki T, Yoshiji H, Sakamoto N, Nakagawa M, Asahina Y, Kurosaki M, Izumi N, Enomoto N, Kusakabe A, Kajiwara E, Itoh Y, Ide T, Tamori A, Matsubara M, Kawada N, Shirabe K, Tomita E, Honda M, Kaneko S, Nishina S, Suetsugu A, Hiasa Y, Watanabe H, Genda T, Sakaida I, Nishiguchi S, Takaguchi K, Tanaka E, Sugihara J, Shimada M, Kondo Y, Kawai Y, Kojima K, Nagasaki M, Tokunaga K, Tanaka Y; Japanese Genome-Wide Association Study Group for Viral Hepatitis. Genome-wide Association Study



- Identifies TLL1 Variant Associated With Development of Hepatocellular Carcinoma After Eradication of Hepatitis C Virus Infection. Gastroenterology. 2017 in press.
25. Nomura Y, Yamashita T, Oishi N, Nio K, Hayashi T, Yoshida M, Hayashi T, Hashiba T, Asahina Y, Okada H, Sunagozaka H, Takatori H, Honda M, Kaneko S. De Novo Emergence of Mesenchymal Stem-Like CD105+ Cancer Cells by Cytotoxic Agents in Human Hepatocellular Carcinoma. Transl Oncol. 2017, 10(2):184-189.
  26. Sonoda A, Yoshinaga S, Yunoki K, Ezaki S, Yano K, Takeda M, Toda E, Terashima Y, Matsushima K, Terasawa H. Identification and Preparation of a Novel Chemokine Receptor-Binding Domain in the Cytoplasmic Regulator FROUNT. Mol Biotechnol. 2017, In press.
  27. Ueha R, Ueha S, Kondo K, Nito T, Fujimaki Y, Nishijima H, Tsunoda K, Shand FH, Matsushima K, Yamasoba T. Laryngeal mucus hypersecretion is exacerbated after smoking cessation and ameliorated by glucocorticoid administration. Toxicol Lett. 2017, 265, 140-146.
  28. Kiyokawa H, Yasuda H, Oikawa R, Okuse C, Matsumoto N, Ikeda H, Watanabe T, Yamamoto H, Itoh F, Otsubo T, Yoshimura T, Yoshida E, Nakagawa M, Koshikawa N & Seiki M: Serum monomeric laminin-γ2 as a novel biomarker for hepatocellular carcinoma. 2017 in press.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 新規大腸癌腫瘍マーカーとしての細胞外マトリックス関連分子の有用性, 口頭, 清川博史, 越川直彦, 峰岸知子, 月川 賢, 大坪毅人, 及川律子, 石井俊哉, 山本博幸, 安田 宏, 清木元治, 伊東文生. 第 53 回日本臨床分子医学会学術集会(川崎), 2016/4/15. 国内
2. 新規肝癌腫瘍マーカーとしての血清ラミニン γ2 単鎖の有用性, ポスター, 清川博史, 安田 宏, 松本伸行, 石井俊哉, 奥瀬千晃, 山本博幸, 中川将利, 吉田栄作, 吉村 徹, 清木元治, 越川直彦, 伊東文生. 第 52 回日本肝臓学会総会(千葉), 2016/5/20. 国内
3. ラミニン γ2 単鎖を指標とした膀胱がんの早期診断法, 口頭, 中川将利, 吉田栄作, 吉村 徹, 辛島 尚, 井上啓史, 執印太郎, 清木元治, 越川直彦. 第 20 回日本がん分子標的治療学会学術集会(別府), 2016/5/30. 国内
4. Mint3 を標的としたがん微小環境の制御, 口頭 (招待講演), 坂本毅治, 清木元治, 第 20 回日本がん分子標的治療学会学術集会, 2016/5/31, 国内.
5. An anti-CD4 depleting antibody induces transient CD80/CD86 up-regulation on dendritic cells in tumor-bearing mice. ポスター. Satoshi Ueha, Haru Ogiwara, Shoji Yokochi, Yoshiro Ishiwata, Francis Shand, Kazuhiro Kakimi, Satoru Ito, Kouji Matsushima. 第 24 回マクロファージ分子細胞生物学国際シンポジウム (MMCB2016)(東京都). 2016/6/4-5. 国内
6. 水酸化シグナルによる低酸素応答とその制御, 口頭 (招待講演), 坂本毅治, 第 16 回日本抗加齢医学会総会, 2016/6/10, 国内.
7. 核酸アナログ型抗 HCV 薬による AMPK 活性への影響, 口頭, 小野村大地, 佐藤伸哉, 上田優輝, 團迫浩方, 加藤宣之, 第 31 回中国四国ウイルス研究会, 2016/7/9, 国内.
8. 抗 CD4 抗体療法の作用機序と特異性. ポスター. 上羽悟史, 荻原春, 横地祥司, 石渡義郎, 伊藤

- 哲, 垣見和宏, 松島綱治. 第 25 回日本癌病態治療研究会(千葉県). 2016/6/8-9. 国内
9. 膀胱がんの診断および予後予測のための尿中の新規バイオマーカーの同定, ポスター, 越川直彦, 鎌田雅行, 執印太郎, 清木元治. 第 25 回日本がん転移学会学術集会・総会(米子), 2016/7/21. 国内
  10. RNF126 はミトコンドリアへの代謝フラックスを変化させることでがん細胞のアノキス耐性を制御する, 口頭, 坂本毅治, 清木元治, 第 25 回日本がん転移学会学術集会・総会, 2016/7/21, 国内.
  11. 線維芽細胞における Mint3 が HIF-1 を介してがん細胞の増殖を促進する, ポスター, 坂本毅治, 第 4 回低酸素研究会, 2016/7/23, 国内.
  12. 肝細胞癌の新規腫瘍マーカーの探索, ポスター, 清川博史, 越川直彦, 松本伸行, 中川将利, 安田 宏, 清木元治, 伊東文生. 第 67 回日本電気泳動学会総会(釧路). 2016/8/26. 国内
  13. A novel biomarker for early diagnosis of hepatocellular carcinoma. 口頭, Koshikawa N, Yasuda H, Kiyokawa H, Itoh F, Nakagawa M, Yoshida E, Yoshimura T & Seiki M. SOCIETY OF ONCOLOGY AND BIOMARKERS (ISOBM 2016), Chicago, USA, 2016/ 9/5. 国外
  14. Laminin Gamma 2 Monomer: early detection of cancer. 口頭, Koshikawa N: ABBOTT Laboratories Seminar (Abbott Park, Chicago, USA), 2016/9/6. 国外
  15. 腫瘍会合性マクロファージ・樹状細胞:担がん宿主内動態と治療への応用. 口頭. 上羽悟史, 松島綱治. 第 44 回日本臨床免疫学会総会(招待講演) (東京都). 2016/9/8-10. 国内
  16. ERK シグナル標的分子 RNF126 はミトコンドリアへの代謝フラックスを変えることでがんのアノキス耐性を制御する, ポスター, 坂本毅治, 芳野聖子, 原 敏朗, 中岡寛樹, 金森 茜, 清木元治, 村上善則, 文部科学省新学術領域研究 学術研究支援基盤形成 先端モデル動物支援プラットフォーム 若手支援技術講習会, 2016/9/16, 国内.
  17. A novel biomarker for early diagnosis of hepatocellular carcinoma. 口頭, Koshikawa N, The 12<sup>th</sup> JSH Single Topic Conference, Kanazawa, Japan, 2016/9/22. 国外
  18. Targeting TERT-RdRP in HCC, 口頭, Masutomi K, The 12<sup>th</sup> JSH Single Topic Conference in Kanazawa, Kanazawa, 2016/9/22-23. 国外
  19. 新規バイオマーカーとしてのラミニン  $\gamma 2$  単鎖の評価, 口頭, 清川博史, 安田 宏, 中川将利, 吉田栄作, 吉村 徹, 越川直彦, 清木元治, 伊東文生. 第 36 回日本分子腫瘍マーカー研究会(横浜). 2016/10/5. 国内
  20. An anti-CD4 depleting antibody reverses regulatory T cell-induced suppression of dendritic cells while preventing nonspecific CD4<sup>+</sup> T cell responses in tumor-bearing mice. 口頭. Satoshi Ueha, Shoji Yokochi, Yoshiro Ishiwata, Kazuhiro Kakimi, Satoru Ito, Kouji Matsushima. 第 75 回日本癌学会学術総会(神奈川県). 2016/10/6-8. 国内
  21. hTERT の新規機能を標的とした抗がん戦略とその臨床応用, 口頭, 増富健吉, 第 75 回日本癌学会総会, 2016/10/6-8, 国内
  22. 新たな肝細胞がん診断のバイオマーカーの同定, 口頭, 越川直彦, 安田 宏, 清川博史, 伊東文生, 中川将利, 吉田栄作, 吉村 徹, 清木元治. 第 75 回日本癌学会総会(横浜). 2016/10/7. 国内
  23. ERK シグナル標的分子 RNF126 はミトコンドリアへの代謝フラックスを変えることでアノイ

- キス抵抗性を制御する, 口頭, 坂本毅治, 芳野聖子, 中岡寛樹, 金森 茜, 清木元治, 村上善則, 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016/10/8, 国内.
24. 線維芽細胞における Mint3 は腫瘍増殖を促進する, ポスター発表, 中岡寛樹, 金森 茜, 清木元治, 村上善則, 坂本毅治, 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016/10/8, 国内.
  25. EphA2 proteolysis converts it from tumor suppressor to oncoprotein. 口頭, Koshikawa N, Hoshino D, Weaver A & Seiki M, American Society for Matrix Biology 2016, St Petersburg, USA, 2016/10/15. 国外
  26. 抗 HCV 薬リバビリンの脂質生合成抑制機構の解析, 口頭, Shinya Satoh, Daichi Onomura, Youki Ueda, Hiromichi Dansako, Masao Honda, Shuichi Kaneko, Masanori Ikeda, Nobuyuki Kato, 第 64 回日本ウイルス学会学術集会, 2016/10/23, 国内.
  27. Mint3 は線維芽細胞において L1CAM 発現を誘導することでインテグリン  $\alpha 5\beta 1$  を介したがん細胞増殖と造腫瘍能を促進する, ポスター, 坂本毅治, 中岡寛樹, 種井善一, 金森 茜, 清木元治, 村上善則, 第 14 回がんとハイポキシア研究会, 2016/11/4, 国内.
  28. A liver-derived secretory protein, LECT2, activates pDCs and protects hepatocytes against HBV infection, ポスター, Shirasaki T, Honda M, Murai K, Shimakami T, Narita M, Misu H, Takamura T, Murakami S, Kaneko S, John B. Hynes Veterans Memorial Convention Center, 2016/11/11, 国外.
  29. A liver-derived secretory protein, LECT2, enhances the innate immune response and suppresses HCV replication, ポスター, Shirasaki T, Honda M, Shimakami T, Murai K, Misu H, Takamura T, Murakami S, Kaneko S, John B. Hynes Veterans Memorial Convention Center, 2016/11/13, 国外.
  30. がんおよび炎症性疾患における HIF 活性化分子 Mint3 の役割, 口頭, 坂本毅治, 原 敏朗, 中岡寛樹, 金森 茜, 清木元治, 村上善則, 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016/11/30, 国内.
  31. がんおよび炎症性疾患における HIF 活性化分子 Mint3 の役割, ポスター, 坂本毅治, 原 敏朗, 中岡寛樹, 金森 茜, 清木元治, 村上善則, 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016/11/30, 国内.
  32. An anti-CD4 depleting antibody induces transient CD80/CD86 up-regulation on dendritic cells in tumor-bearing mice. ポスター. Satoshi Ueha, Haru Ogiwara, Francis Shand, Kazuhiro Kakimi, Satoru Ito, Kouji Matsushima. 第 45 回日本免疫学会学術集会(沖縄県). 2016/12/5-7. 国内
  33. Cellular and molecular mechanisms of chronic inflammation-associated organ fibrosis. 口頭. Kouji Matsushima. The 19th Takeda Science Foundation Symposium on Bioscience : Chronic Inflammation - initiation, Progression and Resolution (招待講演) (大阪府). 2017/1/20-21. 国内
  34. Mint3-mediated L1CAM expression in fibroblasts promotes cancer cell proliferation via integrin  $\alpha 5\beta 1$  and tumour growth. 口頭, 坂本毅治, 中岡寛樹, 種井善一, 金森 茜, 林 哲郎, 清木元治, 村上善則, 平成 28 年度文部科学省新学術領域研究 学術研究支援基盤形成 先端モデル動物支援プラットフォーム成果発表会, 2017/2/6, 国内.
  35. 抗 CD4 抗体と抗 PD-1/PD-L1 抗体の併用によるがん免疫療法. 上羽悟史, 松島綱治. 第 14 回日本免疫治療学研究会学術集会(招待講演) (東京都). 口頭. 2017/2/11. 国内
  36. Mint3 は線維芽細胞において L1CAM 発現を誘導することでインテグリン  $\alpha 5\beta 1$  を介したがん

細胞増殖と造腫瘍能を促進する, ポスター, 坂本毅治, 中岡寛樹, 種井善一, 金森 茜, 佐藤 博, 清木元治, 村上善則, 金沢大学がん進展制御研究所共同利用・共同研究拠点シンポジウム, 2017/2/14, 国内.

37. Analysis of MT1-MMP-mediated signaling network in vivo using reverse phase protein assay (RPPA) and mathematical modeling, 口頭, Koshikawa N. Core to Core Meeting at Vanderbilt University (Scarritt Bennett Center, TN, USA), 2017/3/28-29. 国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 神奈川県立柏陽高校・サイエンスワークショップ講義, 越川直彦, 2016/6/10, 国内.
2. 神奈川県立柏陽高校・1 学年「科学と文化」研究発表大会・審査委員, 横浜市栄公会堂, 越川直彦, 2016/3/15, 国内.
3. 我々が行っているがん研究の紹介とグループワークによる実験考察, 増富健吉, 広尾学園, 2016/9/3, 国内.

(4) 特許出願

なし