

実験病理学分野

Division of Experimental Pathology

スタッフ紹介



教授 岡田 太



准教授 尾崎 充彦 助教 鄭 朱蒙パトリック



元教授 箸本 英吉
元准教授 武谷 浩之
元助教 吉留 賢
元助教 田中 宏樹
元助教 小沼 邦重

実験病理学分野の歴史

1993年4月 箸本英吉先生が病態生化学分野の初代教授に就かれ、2008(平成20)年までの約15年間、主としてアフリカツメガエルなどの両生類を使った卵発生過程におけるリン酸化酵素(プロテインキナーゼCやMOS-MAPK系シグナル調節タンパク質等)の基質リン酸化部位を決める精緻な研究を進められました。

2010年4月 箸本教授の後を受け、2010年(平成22)4月からは山形大学大学院医学系研究科から岡田 太先生が病態生化学分野の第2代教授に就任され、現在に至るまでの10年間、実験腫瘍病理学の立場から炎症発がんや転移のドライバー遺伝子の決定などに関する研究等を行い、現在にいたっています。

2011年3月 武谷浩之准教授が崇城大学生物生命学部教授に、2011年(平成23)9月には吉留 賢助教がいわき明星大学薬学部講師に就任しています。

2011年11月 生命科学科2期生の尾崎充彦先生が准教授に就かれました。

2012年4月 旭川医科大学から田中宏樹先生が同年9月まで、2012年(平成24)12月には国立がんセンターより小沼邦重先生が2019年(令和元)12月まで、2020年(令和2)4月には北海道大学より鄭 朱蒙パトリック先生が助教に就かれ、現在に至っています。

2020年4月 教室名を担当教員の研究領域と専門性を忠実に反映させた実験病理学分野へと改称しました。

現在の研究テーマ

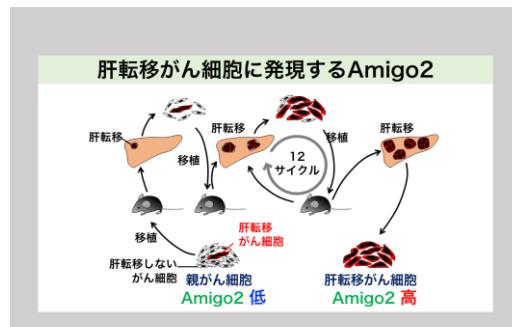
実験病理学の観点から発がんと悪性化の機序解明に挑んでいます。臨床各科と共同研究を積極的に組み、臨床・創薬研究へ向けたがんの予防・治療法の開発を目指して、次のような研究を行っています。

1. Amigo2:肝転移のドライバー分子の発見と臨床応用研究

がん患者の死亡原因の約90%は転移で占められています。中でも肝臓は、所属リンパ節を除きがん細胞が最も転移しやすい臓器です。すなわち、肝臓への転移を決定する分子の存在を明らかにすることは、転移のメカニズムを解明するだけでなく、がん死に直結する肝転移の治療法や予防法を開発する上でも喫緊の課題となります。我々は、肝臓への転移活性が極めて低いマウスのがん細胞から、肝臓へ転移しやすい細胞株を実験的に作り出しました(図)。そして肝転移を制御するドライバー分子 amphotericin-induced gene and open reading frame 2 (Amigo2)を世界に先駆けて決定しました。

胃がんや大腸がん患者の原発組織と肝転移組織を比較したところ、いずれの患者の肝転移組織においても Amigo2 が増加していることを明らかにしました。加えて、Amigo2 が増加しているがん患者では、予後が不良であることも確認しました。Amigo2 は細胞表面に存在するタンパク質であることから、抗体や低分子化合物のターゲットとなることが予想されます。本研究成果は、Amigo2 を標的とした新たな「肝転移に対する治療や予防のための創薬開発」などに繋がることが期待されます。

図1:肝転移ドライバー分子の発見に至った実験系



2. MTA1:新たな血管新生分子

生体内において新たな血管を形成する際、血管内皮細胞が①増殖および遊走(=移動)する過程と②管状構造を形成する過程を経て、血管を伸長させていきます。既存の血管新生阻害薬は、血管新生を必要とする細胞(がん細胞など)が分泌する血管新生増殖因子(VEGFなど)とそれを受け取る血管内皮細胞の受容体(VEGFR)を標的としており、主に①の過程を阻害しています。これまで、多くの血管新生阻害剤が開発されていますが、(i)広範囲のがん腫に効果的な薬剤がなく、(ii)薬剤耐性化の問題および(iii)血管新生阻害剤のみでの効果が限局的といった課題が残されています。これに対し、本

研究では②の過程である血管の管状(パイプ様)構造の形成を促進する遺伝子として MTA1 を同定し、世界に先駆けて報告いたしました(図)。マウスを用いた実験では、皮下で血管新生を伴いながら増殖する腫瘍に対し、MTA1 の機能を低下させることで血管新生を遮断し、それに伴い腫瘍が退縮することを実証しました。これは、腫瘍の増大に必要な栄養および酸素を供給する血管を造らせないことで、いわば兵糧攻めによる腫瘍細胞の死滅を誘導した結果と考えられます。

本研究の成果は、従来の「血管を構成する細胞の増殖や必要な場所への遊走(ステップ①)を抑制する」のではなく、「血管としてのパイプ様構造の形成(ステップ②)を阻害する」といった、これまでにない新しいコンセプトに基づいた新規の血管新生阻害剤の開発につながります。ステップ②を標的にした新たな血管新生阻害剤の開発は、既存薬の課題を克服するとともに既存薬との併用によるより強力な効果が期待できます。腫瘍のみならず黄斑変性症や糖尿病網膜症など、血管新生が病態を進行させる非腫瘍性疾患の新規治療法の開発にもつながると考えられます。一方で、MTA1 の機能を促進させることで血管新生を促し、褥瘡など損傷した組織の再生・修復治療への応用も期待されます。

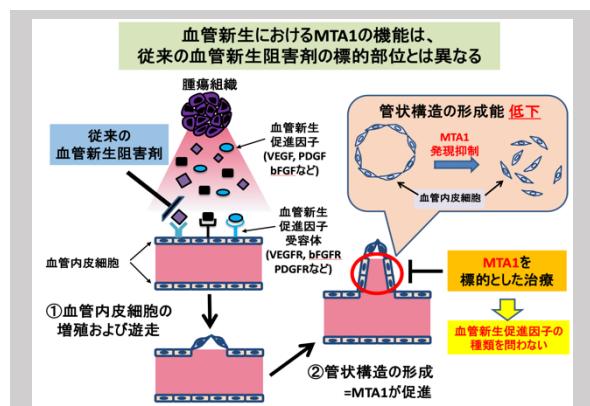


図 2:新たな血管新生メカニズムの同定
MTA1 は、血管の管状(パイプ様)構造の形成促進に関与する。

3. エクソソームと発がん・悪性化:

エクソソーム(Exosome)は細胞から分泌される直径 100 nm 程度の顆粒状物質です。その表面は細胞膜由来の脂質、タンパク質を含み、内部には核酸(マイクロ RNA、メッセンジャーRNA、DNA など)やタンパク質など細胞内の物質を含んでいます。細胞から分泌されたエクソソームは細胞と細胞の間に存在するだけでなく、体液(血液、髄液、尿など)にも存在しており、体中を循環しています。エクソソームの重要な機能として注目されているのは、細胞間の情報伝達です。分泌した細胞の核酸(マイクロ RNA、メッセンジャーRNA)やタンパク質がエクソソームを介して受け取り側の細胞に伝達され、機能していることが報告され、エクソソームは細胞間のコミュニケーションツールとして働いていると考えられています。

近年、エクソソームは様々な病気に関わっていることが示唆されています。その代表が「がん」との関係で、がん細胞から放出されるエクソソームはがん細胞の生存、増殖、転移などに関与し、がん細胞に有利に働くように機能していると考えられています(図)。このがん細胞が分泌した「がん細胞由来特異的エクソソーム」を血液などの体液から単離・同定することでがんの早期診断が可能となります。体液中

のがん細胞やその由来成分による診断はリキッドバイオプシー(Liquid Biopsy)と呼ばれ、エクソソームも診断マーカーとして期待されています。さらに、「がん細胞由来特異的エクソソーム」に内包されたメッセージを読み解くことができれば、がん細胞の性格や目論見を暴くことにつながり、個々のがんに対する的確な診断と治療法の選択につながると期待されています。

我々は、エクソソームに焦点を当てた「革新的ながん先制医療」を目指し、「がん細胞由来特異的エクソソーム」の同定とそのメッセージを解読する基礎研究を臨床各科との共同研究として進めています。

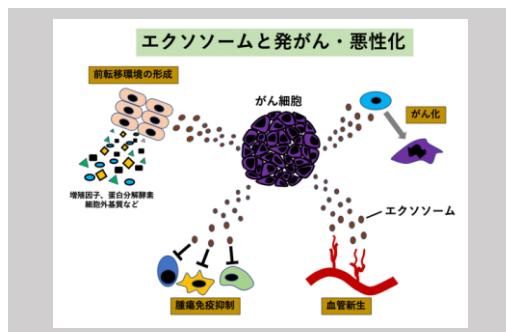


図1:エクソソームと発がん・悪性化
がん細胞由来のエクソソームは、細胞の
がん化および悪性化促進に関わる。

論文業績

主要論文

Ishikawa M, Osaki M, Yamagishi M, Onuma K, Ito H, Okada F and Endo H. Correlation of two distinct metastasis-associated proteins, MTA1 and S100A4, in angiogenesis for promoting tumor growth. **Oncogene** 38 (24): 4715-4728, 2019. DOI:10.1038/s41388-019-0748-z; PMID:30745574

Kanda Y, Osaki M, Onuma K, Sonoda A, Kobayashi M, Hamada J, Nicolson GL, Ochiya T and Okada F. Amigo2-upregulation in tumour cells facilitates their attachment to liver endothelial cells resulting in liver metastases. **Sci Rep** 7: 43567, 2017. DOI: 10.1038/srep43567; PMID: 28272394

Kanda Y, Kawaguchi T, Kuramitsu Y, Kitagawa T, Kobayashi T, Takahashi N, Tazawa H, Habelhah H, Hamada J-I, Kobayashi M, Hirahata M, Onuma K, Osaki M, Nakamura K, Kitagawa T, Hosokawa M and Okada F. Fascin regulates chronic inflammation-related human colon carcinogenesis by inhibiting cell anoikis. **Proteomics** 14 (9): 1031-1041, 2014. DOI: 10.1002/pmic.201300414; PMID:24574163

Tazawa H, Kawaguchi T, Kobayashi T, Kuramitsu Y, Wada S, Satomi Y, Nishino H, Kobayashi M, Kanda Y, Osaki M, Kitagawa T, Hosokawa M and Okada F. Chronic inflammation-derived nitric oxide causes conversion of human colonic adenoma cells into adenocarcinoma cells. **Exp Cell Res** 319: 2835-2844, 2013. DOI: 10.1016/j.yexcr.2013.08.006; PMID: 23948305

Osaki M, Takeshita F, Sugimoto Y, Kosaka N, Yamamoto Y, Yoshioka Y, Kobayashi E, Yamada T, Kawai A, Inoue T, Ito H, Oshima M and Ochiya T. MicroRNA-143 regulates human osteosarcoma metastasis by regulating matrix metalloprotease-13 expression. **Mol Ther** 19 (6): 1123-1130, 2011. DOI: 10.1038/mt.2011.53; PMID: 21427707

英文原著

Sato M, Onuma K, Domon M, Hasegawa S, Suzuki A, Kusumi R, Hino R, Kakihara N, Kanda Y, Osaki M, Hamada J, Bannai S, Feederle R, Buday K, Angeli JPF, Proneth B, Conrad M, Okada F, and Sato H. Loss of the cystine/glutamate antiporter in melanoma abrogates tumor metastasis and dramatically increases survival rates of mice. **Int J Cancer** 147: 3224-3235, 2020. DOI:10.1002/ijc.33262; PMID:32818320

Nishikawa R, Osaki M, Sasaki R, Ishikawa M, Yumioka T, Yamaguchi N, Iwamoto H, Honda M, Kabuta T, Takenaka A, and Okada F. Splice variants of lysosome-associated membrane proteins 2A and 2B are involved in sunitinib resistance in human renal cell carcinoma cells. **Oncol Rep** 44(5): 1810-1820, 2020. DOI: 10.3892/or.2020.7752; PMID: 32901843

Taniguchi N, Osaki M, Onuma K, Ishikawa M, Ryoke K, Kotani I, and Okada F. Bisphosphonate-induced reactive oxygen species inhibit proliferation and migration of oral fibroblasts: A pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. **J Periodontol** 91: 947-955, 2020. DOI:10.1002/JPER.19-0385; PMID:31863459

Minato H, Hisatome I, Kurata Y, Notsu T, Nakasone N, Ninomiya H, Hamada T, Tomomori T, Okamura A, Miake J, Tsuneto M, Shirayoshi Y, Endo R, Otsuki A, Okada F, and Inagaki Y. Pretreatment with cilnidipine

attenuates hypoxia/reoxygenation injury in HL-1 cardiomyocytes through enhanced NO production and action potential shortening. **Hypertension Res** 43: 380-388, 2020. DOI:10.1038/s41440-019-0391-7; PMID:31942044

Ohira T, Kojima H, Kuroda Y, Inaoka D, Osaki M, Okada F, Oshimura M, and Kugoh H. PITX1 protein interacts with ZCCHC10 to regulate *hTERT* mRNA transcription. **PLoS One** 14 (8): e0217605, 2019. DOI:10.1371/journal.pone.0217605; PMID:31404068; PMCID: PMC6690549

Kimura Y, Honda M, Sasaki R, Yumioka T, Iwamoto H, Tsounapi P, Morizane S, Hikita K, Osaki M, Okada F, and Takenaka A. The circadian rhythm of bladder clock genes in the spontaneously hypersensitive rat. **PLoS One** 14 (7): e0220381, 2019. DOI:10.1371/journal.pone.0227321; PMID:31344120; PMCID: PMC6658119

Uruma Y, Sivasany L, Yen PYM, Onuma K, Omura Y, Doe M, Osaki M, and Okada F. Synthesis and biological evaluation of glucose conjugated phthalocyanine as a second-generation photosensitizer. **Bioorgan Med Chem** 27: 3279-3284, 2019. DOI:10.1016/j.bmc.2019.06.005; PMID:31221608

Itaba N, Kono Y, Watanabe K, Yokobata T, Oka H, Osaki M, Kakuta H, Morimoto M, and Shiota G. Reversal of established liver fibrosis by IC-2-engineered mesenchymal stem cell sheets. **Sci Rep** 9 (1): 6841, 2019. DOI:10.1038/s41598-019-43298-0; PMID:31048740

Hiramatsu K, Abe S, Kazuki K, Osaki M, Kajitani N, Yakura Y, Oshimura M, Kazuki Y. Generation of a novel isogenic trisomy panel in human embryonic stem cells via microcell-mediated chromosome transfer. **Biochem Biophys Res Commun** 508 (2): 603-607, 2019. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.11.138; PMID: 30509488

Kanda Y, Kawaguchi T, Osaki M, Onuma K, Ochiya T, Kitagawa T and Okada F. Fascin protein stabilization by miR-146a implicated in the process of a chronic inflammation-related colon carcinogenesis model. **Inflamm Res** 67: 839-846, 2018. DOI:10.1007/s00011-018-1175-2; PMID:30056535

Khine YM, Taniguchi F, Nagira K, Nakamura K, Ohbayashi T, Osaki M, Harada T. New insights into the efficacy of SR-16234, a selective estrogen receptor modulator, on the growth of murine endometriosis-like lesions. **Am J Reprod Immunol**, 2018 in press. DOI:10.1111/aji.13023.; PMID:30010222

Kurai J, Onuma K, Sano H, Okada F and Watanabe M. Ozone augments interleukin-8 production induced by ambient particulate matter. **Genes & Environment** 40: 14, 2018. DOI:10.1186/s41021-018-0102-7; PMID:30026883; PMCID:PMC6050665

Tsuge M, Osaki M, Sasaki R, Hirahata M and Okada F. SK-216, a novel inhibitor of plasminogen activator-1, suppresses lung metastasis of human osteosarcoma. **Int J Mol Sci** 19 (3): 736, 2018. DOI:10.3390/ijms19030736; PMID: 29510576

Kurumi H, Kanda T, Kawaguchi K, Yashima K, Koda H, Ogihara K, Matsushima K, Nakao K, Saito H, Fujiwara Y, Osaki M, Okada F and Isomoto H. Protoporphyrinogen oxidase is involved in the fluorescence intensity of 5-aminolevulinic acid-mediated laser-based photodynamic endoscopic diagnosis for early gastric cancer. **Photodiagnosis Photodyn Ther** 22: 79-85, 2018. DOI:10.1016/j.pdpdt.2018.02.005; PMID:29425880

Tanno S, Yamamoto K, Kurata Y, Adachi M, Inoue Y, Otani N, Mishima M, Yamamoto Y, Kuwabara M, Ogino K, Miake J, Ninomiya H, Shirayoshi Y, Okada F, Yamamoto K and Hisatome I. Protective effects of topiroxostat on an ischemia-reperfusion model of rat hearts. **Circ J** 82 (4): 1101-1111, 2018. DOI:10.1253/circj.CJ-17-1049; PMID:29491325

Yumioka T, Osaki M, Sasaki R, Yamaguchi N, Onuma K, Iwamoto H, Morizane S, Honda M, Takenaka A and Okada F. Lysosome-associated membrane protein 2 (LAMP-2) expression induced by miR-194-5p down-regulation contributes to sunitinib resistance in human renal cell carcinoma cells. **Oncol Lett** 15: 893-900, 2018. DOI: 10.3892/ol.2017.7423; PMID:29399154; PMCID:PMC5772808

Yamaguchi N, Osaki M, Onuma K, Yumioka T, Iwamoto H, Sejima T, Kugoh H, Takenaka A and Okada F. Identification of microRNAs involved in resistance to Sunitinib in renal cell carcinoma cells. **Anticancer Res** 37 (6): 2985-2992, 2017. DOI: 10.21873/anticanres.11652; PMID:28551636

Uruma Y, Nonomura T, Yen PYM, Edatani M, Yamamoto R, Onuma K and Okada F. Design, synthesis, and biological evaluation of a highly water-soluble psoralen-based photosensitizer. **Bioorgan Med Chem** 25 (8): 2372-2377, 2017, in press. DOI: 10.1016/j.bmc.2017.02.050; PMID:28285927

Kimura Y, Nagai N, Tsunekawa N, Sato-Matsushita M, Yoshimoto T, Cua D, Iwakura Y, Yagita H, Okada F, Tahara H, Saiki I, Irimura T and Hayakawa Y. IL-17A-producing CD30+ V81 T cells drive inflammation-induced cancer progression. **Cancer Sci** in press, 2016. DOI: 10.1111/cas.13005; PMID: 27384869

Otsuki N, Konno T, Kurahashi T, Suzuki S, Lee J, Okada F, Iuchi Y, Homma T and Fujii J. The SOD1 transgene expressed in erythroid cells alleviates fatal phenotype in congenic NZB/NZW-F1 mice. **Free Radic Res** in press, 2016. DOI: 10.1080/10715762.2016.1178388

Takenobu M, Osaki M, Fujiwara K, Fukuhara T, Kitano H, Kugoh H and Okada F. PITX1 is a possible predictor of the response to chemotherapy in head and neck squamous cell carcinoma. **Mol Clin Oncol** 5: 89-94, 2016. DOI:10.3892/mco.2016.880

Fanhchaksai K, Okada F, Nagai N, Pothacharoen P, Kongtawelert P, Hatano S, Makino S, Nakamura T and Watanabe H. Host stromal versican is essential for cancer-associated fibroblast function to inhibit cancer growth. **Int J Cancer** 138 (3): 630-641, 2016. DOI:10.1002/ijc.29804; PMID: 26270355

Kazuki Y, Akita M, Kobayashi K, Osaki M, Satoh D, Ohta R, Abe S, Takehara S, Kazuki K, Yamazaki H, Kamataki T and Oshimura M. Thalidomide-induced limb abnormalities in a humanized CYP3A mouse model. **Sci Rep** 6: 21419, 2016. DOI: 10.1038/srep21419; PMID: 26903378

Hirahata M, Osaki M, Kanda Y, Sugimoto Y, Yoshioka Y, Kosaka N, Takeshita F, Fujiwara T, Kawai A, Ito H, Ochiya T and Okada F. PAI-1, a target gene of miR-143, regulates invasion and metastasis by up-regulating MMP-13 expression of human osteosarcoma. **Cancer Med** 5 (5): 892-902, 2016. DOI: 10.1002/cam4.651, PMID: 26817521

Onuma K, Kanda Y, Suzuki Ikeda S, Sakaki R, Nonomura T, Kobayashi M, Osaki M, Shikanai M, Kobayashi H and Okada F. Fermented brown rice and rice bran with *Aspergillus oryzae* (FBRA) prevents inflammation-related carcinogenesis in mice, by inhibiting infiltration of inflammatory cells. **Nutrients** 7 (12): 10237-10250, 2015. DOI: 10.3390/nu7125531, PMID: 26670250

Itaba N, Matsumi Y, Okinaka K, Ashla AA, Kono Y, Osaki M, Morimoto M, Sugiyama N, Ohashi K, Okano T, Shiota G. Human mesenchymal stem cell-engineered hepatic cell sheets accelerate liver regeneration in mice. **Sci Rep** 5: 16169, 2015. DOI: 10.1038/srep16169, PMID: 26553591

Kuramitsu Y, Tanaka I, Wang Y, Okada F, Tokuda K, Kitagawa T, Akada J and Nakamura K. Inflammation-related tumor progression in murine fibrosarcoma exhibited over-expression of sex-determining region Y-box 2 (Sox2) compared to parental regressor cells. **Anticancer Res** 35 (6): 3217-3221, 2015. PMID: 26026081

Hiratsuka M, Ueda K, Uno N, Uno K, Fukuohara S, Kurosaki H, Takehara S, Osaki M, Kazuki Y1, Kurosawa Y, Nakamura T, Katoh M and Oshimura M. Retargeting of microcell fusion towards recipient cell-oriented transfer of human artificial chromosome. **BMC Biotechnol** 15: 58, 2015. DOI: 10.1186/s12896-015-0142-z; PMID: 26088202

Kobayashi S, Mami Sato M, Takayuki Kasakoshi T, Tsutsui T, Sugimoto M, Osaki M, Okada F, Igarashi K, Hiratake J, Homma T, Conrad M, Fujii J, Tomoyoshi Soga T, Bannai S and Sato H. Cystathionine is a novel substrate of cystine/glutamate transporter: implications for immune function. **J Biol Chem** 290: 8778-8788, 2015. DOI: 10.1074/jbc.M114.625053; PMID: 25713140

Uegaki T, Taniguchi F, Nakamura K, Osaki M, Okada F, Yamamoto O and Harada T. Inhibitor of apoptosis proteins (IAPs) may be effective therapeutic targets for treating endometriosis. **Hum Reprod** 30 (1): 149-158, 2015. DOI: 10.1093/humrep/deu288; PMID: 25376458

Watanabe M, Kurai J, Noma H, Watanabe T, Minato S, Sano H, Okada F, Yamasaki A and Shimizu E. Exposure to metals bound to particles and pulmonary function of school children in western Japan. **Ann Public Health Res** 2 (1): 1015, 2015.

Ohira T, Sunamura N, Nakayama Y, Osaki M, Okada F, Oshimura M and Kugoh H. *miR-19b* regulates hTERT mRNA expression through targeting *PITX1* mRNA in melanoma. **Sci Rep** 5: 8201, 2015. DOI: 10.1038/srep08201; PMID: 25643913

Uno N, Uno K, Komoto S, Suzuki T, Hiratsuka M, Osaki M, Kazuki Y and Oshimura M. Development of an in vivo safeguard system using mammalian artificial chromosome involving immune system. **Mol Ther**

Nucleic Acids 4: e272, 2015. DOI: 10.1038/mtna.201545; PMID: 26670279

Iwamoto H, Kanda Y, Sejima T, Osaki M, Okada F and Takenaka A. Serum miR-210 as a potential biomarker of early clear cell renal cell carcinoma. **Int J Oncol** 44 (1): 53-58, 2014. DOI: 10.3892/ijo.2013.2169; PMID: 24212760

Wang Y, Kuramitsu Y, Tokuda K, Okada F, Baron B, Akada J, Kitagawa T and Nakamura K. Proteomic analysis indicates that overexpression and nuclear translocation of lactoylglutathione lyase (GLO1) is associated with tumor progression in murine fibrosarcoma. **Electrophoresis** 35 (15): 2195-2202, 2014. DOI: 10.1002/elps.201300497; PMID: 24532130

Nakabayashi M, Osaki M, Kodani I, Okada F, Ryo K, Oshimura M, Ito H and Kugoh H. PITX1 is reliable biomarker for predicting prognosis in patients with oral epithelial dysplasia. **Oncol Lett** 7: 750-754, 2014. PMID: 24527083

Shimamoto A, Kagawa H, Zensho K, Sera Y, Kazuki Y, Osaki M, Oshimura M, Ishigaki Y, Hamasaki K, Kodama Y, Yuasa S, Fukuda K, Hirashima K, Seimiya H, Koyama H, Shimizu T, Takemoto M, Yokote K, Goto M and Tahara H. Reprogramming suppresses premature senescence phenotypes of Werner syndrome cells and maintains chromosomal stability over long-term culture. **PLoS One** 9 (11): e112900, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0112900; PMID: 25390333

Kazuki Y, Yakura Y, Abe S, Osaki M, Kajitani N, Kazuki K, Takehara S, Honma K, Suemori H, Yamazaki S, Sakuma T, Toki T, Shimizu R, Nakauchi H, Yamamoto T and Oshimura M. Down syndrome-associated hematopoiesis abnormalities created by chromosome transfer and genome editing technologies. **Sci Rep** 4: 6136, 2014. DOI: 10.1038/srep06136; PMID: 25159877

Yamashita H, Endo K, Takeda C, Teshima R, Osaki M and Yoshida H. Intramuscular myxoma of the buttock mimicking low-grade fibromyxoid sarcoma: diagnostic usefulness of MUC4 expression. **Skeletal Radiol** 42 (10): 1475-1479, 2013. DOI: 10.1007/s00256-013-1641-4; PMID: 23685711

Onuma K, Ochiai M, Orihashi K, Takahashi M, Imai T, Nakagama H and Hippo Y. Genetic reconstitution of tumorigenesis in primary intestinal cells. **Proc Natl Acad Sci USA** 110: 11127-11132. 2013. DOI: 10.1073/pnas.1221926110; PMID: 23776211

Takenawa T, Kuramitsu Y, Wang Y, Okada F, Tokuda K, Kitagawa T, Ueyama Y and Nakamura K. Proteomic analysis showed down-regulation of nucleophosmin in progressive tumor cells. compared to regressive tumor cells. **Anticancer Res** 33: 153-160, 2013. PMID: 23267140

Yasunaga M, Masui E, Oji A, Soma A, Osaki M, Nakanishi T and Sato K. Identification of the control region of pancreatic expression of Bmp4 in vitro and in vivo. **PLoS One** 8: e61821, 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0061821; PMID: 23626735

Osaki M, Chinen H, Yoshida Y, Ohhira T, Sunamura N, Yamamoto O, Ito H, Oshimura M and Kugoh H. Decreased PITX1 gene expression in human cutaneous malignant melanoma and its clinicopathological

significance. **Eur J Dermatol** 23: 344-349, 2013. DOI:10.1684/ejd.2013.2021; PMID: 23816528
Kuramitsu Y, Wang Y, Okada F, Baron B, Tokuda K, Kitagawa T, Akada J and Nakamura K. Malignant progressive tumor cell clone exhibits significant up-regulation of cofilin-2 and 27 kDa modified form of cofilin-1 compared to regressive clone. **Anticancer Res** 22 (9): 3661-3665, 2013. PMID: 24023293

Kobayashi S, Kuwata K, Sugimoto T, Igarashi K, Osaki M, Okada F, Fujii J, Bannai S, and Sato H. Enhanced expression of cystine/glutamate transporter in the lung caused by the oxidative-stress-inducing agent paraquat. **Free Radic Biol Med** 53: 2197-2203, 2012. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.09.040; PMID: 23085521

Imaoka N, Hiratsuka M, Osaki M, Kamitani H, Kambe A, Fukuoka J, Kurimoto M, Nagai S, Okada F, Watanabe T, Ohama E, Kato S and Oshimura M. Prognostic significance of sirtuin 2 protein nuclear localization in glioma: An immunohistochemical study. **Oncol Rep** 28: 923-930, 2012. DOI: 10.3892/or.2012.1872; PMID: 22735931

Tanaka H, Li Z, Ikuta K, Addo L, Akutsu H, Nakamura M, Sasaki K, Ohtake T, Fujiya M, Torimoto Y, Glass J, Kohgo Y. Iron facilitator LS081 reduces hypoxia-inducible factor-1 α protein and functions as anticancer agent in hepatocellular carcinoma. **Cancer Sci** 103 (4): 767-74, 2012

Kuramitsu Y, Hayashi E, Okada F, Zhang X, Ueyama Y and Nakamura K. Two-dimensional gel electrophoresis using immobilized pH gradient strips and flamingo™ fluorescent gel stain identified non-nuclear proteins possibly related to malignant tumour progression. **Anticancer Res** 31 (4): 1259-1263, 2011. PMID: 21508373

Kiura K, Hasebe A, Iyori M, Okada F, Yasuda M, Shamsul HM, Ohtani M, Totsuka Y, Wakita M and Shibata K. Involvement of regulatory T cells in Toll-like receptor 2-mediated anti- and pro-tumor activities of the mycoplasmal lipopeptide FSL-1. **Immunobiology** 216 (8): 891-900, 2011. DOI: 10.1016/j.imbio.2011.02.006; PMID: 21496943

Onuma K, Suenaga Y, Sakaki R, Yoshitome S, Sato Y, Ogawara S, Suzuki S, Kuramitsu M, Yokoyama H, Murakami A, Hamada J, Nicolson GL, Kobayashi M, Fujii J and Okada F. Development of a quantitative bioassay to assess preventive compounds against inflammation-based carcinogenesis. **Nitric Oxide** 25: 183-194, 2011. DOI: 10.1016/j.niox.2011.02.003; PMID: 21345376

Li Y, Matsumori H, Nakayama Y, Osaki M, Kojima H, Kurimasa A, Mori S, Ito H, Katoh M, Oshimura M and Inoue T. SIRT2 downregulation in HeLa can induce p53 accumulation via p38 MAPK activation-dependent p300 decrease, eventually leading to apoptosis. **Genes Cells** 16 (1): 34-45 2011. DOI: 10.1111/j.1365-2443.2010.01460.x; PMID: 21059157

Kazuki Y, Hoshiya H, Takiguchi M, Abe S, Iida Y, Osaki M, Katoh M, Hiratsuka M, Shirayoshi Y, Hiramatsu K, Ueno E, Kajitani N, Yoshino T, Kazuki K, Ishihara C, Takehara S, Tsuji S, Ejima F, Toyoda A, Sakaki Y, Larionov V, Kouprina N and Oshimura M. Refined human artificial chromosome vectors for gene therapy and animal transgenesis. **Gene Ther** 18 (4): 384-393, 2011. DOI: 10.1038/gt.2010.147; PMID: 21085194

Qi DL, Ohhira T, Fujisaki C, Inoue T, Ohta T, Osaki M, Ohshiro E, Seko T, Aoki S, Oshima M and Kugoh H. Identification of PITX1 as a TERT suppressor gene located on human chromosome 5. **Mol Cell Biol** 31 (8): 1624-1636, 2011. DOI:10.1128/MCB.00470-10; PMID: 21300782

Yasunaga M, Oumi N, Osaki M, Kazuki Y, Nakanishi T, Oshima M and Sato K. Establishment and characterization of a transgenic mouse model for in vivo imaging of Bmp4 expression in the pancreas. **PLoS One** 6 (9): e24956, 2011. DOI: 10.1371/journal.pone.0024956; PMID: 21949805

Hiratsuka M, Uno N, Ueda K, Kurosaki H, Imaoka N, Kazuki K, Ueno E, Akakura Y, Katoh M, Osaki M, Kazuki Y, Nakagawa M, Yamanaka S and Oshima M. Integration-free iPS cells engineered using human artificial chromosome vectors. **PLoS One** 6 (10): e25961, 2011. DOI: 10.1371/journal.pone.0025961; PMID: 21998730

Kakeda M, Nagata K, Osawa K, Matsuno H, Hiratsuka M, Sano A, Okazaki A, Shitara S, Nishikawa S, Masuya A, Hata T, Wako S, Osaki M, Kazuki Y, Oshima M and Tomizuka K. A new chromosome 14-based human artificial chromosome (HAC) vector system for efficient transgene expression in human primary cells. **Biochem Biophys Res Commun** 415 (3): 439-444, 2011. DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.10.088; PMID: 22051050

Iuchi Y, Kibe N, Tsunoda S, Suzuki S, Mikami T, Okada F, Uchida K and Fujii J. Implication of oxidative stress as a cause of autoimmune hemolytic anemia in NZB mice. **Free Radic Biol Med** 48 (7): 935-944, 2010. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.01.012; PMID: 20079426

Kuramitsu Y, Hayashi E, Okada F, Tanaka T, Zhang X, Ueyama Y and Nakamura K. Proteomic analysis for nuclear proteins related to tumour malignant progression: a comparative proteomic study between malignant progressive cells and regressive cells. **Anticancer Res** 30 (6): 2093-2099, 2010. PMID: 20651356

Kuramitsu Y, Hayashi E, Okada F, Zhang X, Tanaka T, Ueyama Y and Nakamura K. Staining with highly sensitive Coomassie Brilliant Blue SeePico™ stain after Flamingo™ fluorescent gel stain is useful for cancer proteomic analysis by means of two-dimensional gel electrophoresis. **Anticancer Res** 30 (10): 4001-4005, 2010. PMID: 21036714

Iuchi Y, Roy D, Okada F, Kibe N, Tsunoda S, Suzuki S, Takahashi M, Yokoyama H, Yoshitake J, Kondo S and Fujii J. Spontaneous skin damage and delayed wound healing in *SOD1*-deficient mice. **Mol Cell Biochem** 341 (1-2): 181-194, 2010. DOI: 10.1007/s11010-010-0449-y; PMID: 20352474

英文總說

Sasaki R, Osaki M, and Okada F. MicroRNA-based diagnosis and treatment of metastatic human osteosarcoma. **Cancers** 11 (4): 553, 2019. DOI:10.3390/cancers11040553; PMID:31003401

Osaki M and Okada F. Exosome and its role on cancer progression. **Yonago Acta Med** 62 (2): 182-190, 2019. DOI:0.33160/yam.2019.06.002; PMID:31320822; PMCID:PMC6584259

Kanda Y, Osaki M and Okada F. Chemopreventive strategies for inflammation-related carcinogenesis: Current status and future direction. **Int J Mol Sci** 18 (4): 867, 2017. DOI: 10.3390/ijms18040867

Osaki M, Okada F and Ochiya T. MicroRNA therapy targeting cancer stem cells: A new paradigm for cancer treatment and prevention of tumor recurrence. **Ther Deliv** 6 (3): 323-337, 2015. DOI: 10.4155/tde.14.122; PMID: 25853308

Okada F. Inflammation-related carcinogenesis: current findings in epidemiological trends, causes and mechanisms. **Yonago Acta Med** 57: 65-72, 2014 PMID:25324587

Osaki M, Kosaka N, Okada F and Ochiya T. Circulating miRNAs in drug safety assessment for hepatic and cardiovascular toxicity: the latest biomarker frontier? **Mol Diagn Ther** 18 (2): 121-126, 2014. DOI: 10.1007/s40291-013-0065-0; PMID: 24194498

英文著書

Kanda Y, Osaki M and Okada F. Chemopreventive strategies for inflammation-related carcinogenesis: Current status and future direction. In: Inflammation and Cancer. Eds. T Takuji and M Shimuzu, MDPI, Basel, Switzerland, pp44-80, 2017.

Iwamoto H, Osaki M, Honda M, Sejima T, Takenaka A and Okada F. miR-210 as a biomarker in renal carcinoma. In: Biomarkers in Disease: Methods, Discoveries and Applications (Ed. VB Patel), In: Biomarkers in Kidney Disease (Eds. V Preedy and VB Patel), Springer Science+Business Media Dordrecht, Netherlands, pp1-16, 2015. doi: 10.1007/978-94-007-7743-9_30-1; ISBN: 978-94-007-7698-2 Online ISBN: 978-94-007-7743-9

Okada F. Inflammation as a niche for tumor progression. In: Cancer and Inflammation Mechanisms: Chemical, Biological, and Clinical Aspects (Eds. Y Hiraku, S Kawanishi and H Ohshima), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, pp149-164, 2014.

Okada F and Kobayashi H: How aging and cellular senescence influence metastasis. In: Cancer Metastasis: biologic basis and therapeutic Eds. D Lyden, DR Welch and B Psaila. Cambridge University Press, New York, pp105-116, 2011

和文著書・総説

尾崎充彦:マイクロRNA発現異常を基盤とした新規転移抑制薬の開発-骨肉腫肺転移モデルとして-. 医学のあゆみ 269: 372-377, 2019年5月 In:マイクロRNA 研究の進歩. 落谷孝広, 山本雄介/企

画, 医歯薬出版株式会社).

神田裕介, 岡田 太:活性酸素による癌の悪性化進展(プログレッション).「活性酸素—基礎から病態解明・制御まで」(赤池孝章, 末松 誠/編集, 医歯薬出版株式会社), **医学のあゆみ**247 (9): 977-982, 2013.

尾崎充彦, 杉本結衣:マイクロRNAによるがん転移予防への展開—miR-143による骨肉腫肺転移抑制効果とその標的遺伝子の同定. *In: 臨床・創薬利用が見えてきたmicroRNA. 遺伝子医学MOOK* 23: 151-156, 2012. 監修:落谷孝広, 編集:黒田雅彦, 尾崎充彦(2012年9月30日発行, 株式会社メディカルドゥ)

尾崎充彦, 落谷孝広:microRNA医薬によるがん治療への展開 ーがん転移モデルに対するmiRNAの核酸医薬としての検証を中心にー. **医学のあゆみ** 238(5): 524-528, 2011