

平成 30 年 6 月 19 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04712

研究課題名(和文)スルホムチンを介する新規胃癌発生メカニズムの解明

研究課題名(英文)Elucidation of sulfomucin-mediated gastric carcinogenesis

研究代表者

中山 淳(Nakayama, Jun)

信州大学・学術研究院医学系・教授

研究者番号：10221459

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：胃癌発生におけるスルホムチン(SuM)の発現意義を明らかにするため、分化型胃癌を自然発生するA4gntノックアウト(KO)マウスでSuM産生能を欠損したA4gnt/Chst4ダブルKO(DKO)マウスを作出した。A4gnt/Chst4 DKOマウスはA4gnt KOマウス同様、分化型胃癌が発生した。しかし、このマウスは3週齢より胃粘膜びらんが生じ、週齢と共にgastritis cystica profunda(GCP)を併発した。ヒト分化型早期癌でもSuM陰性例は陽性例に比べて有意にGCPを合併していた。SuMは分化型胃癌の進展には影響しないものの、GCPへの進展を抑えていることが示された。

研究成果の概要(英文)：Sulfomucin (SuM) is sulfated O-glycan attached to specific scaffold proteins. In order to elucidate the role of SuM in gastric cancer development, we generated A4gnt/Chst4 double-knockout (DKO) mice by crossing A4gnt knockout mice that spontaneously develop differentiated-type gastric adenocarcinoma and Chst4 knockout mice that are defective in the sulfotransferase, GlcNAc6ST-2. A4gnt/Chst4 DKO mice developed differentiated-type gastric adenocarcinoma as they aged alike A4gnt KO mice. However, gastric erosion took place in A4gnt/Chst4 DKO mice as early as 3-weeks of age, and these lesions were eventually taken over by gastritis cystica profunda (GCP). In human early differentiated-type gastric adenocarcinoma, GCP was significantly associated with adenocarcinoma without SuM production than adenocarcinoma with SuM production. These results combined together indicate that SuM played essential role in preventing GCP in adenocarcinoma but a minor role in gastric cancer progression.

研究分野：人体病理学、糖鎖生物学、組織細胞化学

キーワード：胃粘液 硫酸化糖鎖 糖転移酵素 硫酸転移酵素 ダブルノックアウトマウス 粘膜下異所性腺

1. 研究開始当初の背景

胃癌は我が国における悪性腫瘍の死亡者数で男女とも第二位であり、今日においても主要な悪性疾患の一つである。一方、胃粘液は表層粘液細胞から分泌される表層粘液と、幽門腺細胞や副細胞などの腺粘液細胞から分泌される腺粘液に分類され、後者はムチンコア蛋白である MUC6 に GlcNAc が結合した糖蛋白質を含んでいる。正常組織において、

GlcNAc は胃の腺粘液細胞と十二指腸粘膜のブルネル腺細胞のみに発現している。我々は以前に GlcNAc の生合成に係わる糖転移酵素である 1,4-N-アセチルグルコサミン転移酵素 (4GnT) の cDNA を単離し (Nakayama et al, *Proc Natl Acad Sci USA* 96, 8991-8996, 1999)、GlcNAc がピロリ菌の細胞壁に存在するコレステリル-D-グリコピラノシドの生合成を阻害することでピロリ菌の増殖や運動能を抑制し、ピロリ菌感染から胃粘膜を防御していることを明らかにした (Kawakubo et al, *Science* 305, 1003-1006, 2004)。さらに 4GnT をコードする *A4gnt* 遺伝子を欠損した *A4gnt* ノックアウト (KO) マウスを作出し、このマウスの胃粘膜と十二指腸粘膜では GlcNAc が完全に消失すると共に、ピロリ菌が感染していなくても胃幽門粘膜に過形成、異形成を経て、分化型腺癌が発生することを示した (Karasawa et al, *J Clin Invest* 122, 923-934, 2012)。また、同時に *A4gnt* KO マウスでは軽度異形成を示す 10 週齢から分化型腺癌が発生する 50 週齢にかけて、CCL2 や CXCL1 等のケモカイン、IL-11 や IL-1 等のサイトカイン、HGF や FGF7 等の細胞増殖因子の発現が野生型マウスに比較して有意に増加し、マクロファージ等の炎症担当細胞も週齢と共に増加したことから、胃癌発生の基盤に慢性炎症が係っていることも示した。

以上の結果は GlcNAc がピロリ菌に対する抗菌作用と、向腫瘍性炎症の制御という二つの異なるメカニズムにより胃癌の発生を抑えていることを示している (Nakayama, *Acta Histochem Cytochem* 47, 1-9, 2014)。しかしながら、興味深いことに *A4gnt* KO マウスの胃粘膜と十二指腸粘膜では GlcNAc が完全に消失しているにも係わらず、この変異マウスでは幽門部粘膜のみに胃癌が発生し、胃体部粘膜や十二指腸粘膜に異常は見られない。この事実は *A4gnt* KO マウスでは幽門部粘膜と胃体部粘膜・十二指腸粘膜で発癌に係わる微小環境に何らかの違いがあることを示唆している。

我々は *A4gnt* KO マウスの胃粘膜に対して硫酸基を検出する高鉄ジアミン (HID) 染色を行うことで、この変異マウスの幽門腺細胞では腺粘液糖鎖にリモデリングが生じ、硫酸基を有するスルホムチン (SuM) が特異的に増加していることを見出した。SuM は強く負に帯電していることから、我々は SuM が一般に正に帯電したサイトカインやケモカイン、細胞

増殖因子をリクルートし、そしてこれら炎症関連分子が上皮細胞上の様々な受容体に作用することで、上皮細胞の細胞増殖が亢進、その後、種々の原因で遺伝子変異の蓄積やエピジェネティックな異常が蓄積することで最終的に胃癌が発生するという仮説を立てた。換言すると、*A4gnt* KO マウスで SuM を欠損させると胃癌の発生が抑えられるのでは、という仮説である。

この仮説を立証するため、胃粘膜で SuM を欠損した変異マウスを作出した。具体的には *A4gnt* KO マウスの胃粘膜では硫酸転移酵素である GlcNAc6ST-2 が野生型マウスと比較して有意に増加していることから、GlcNAc6ST-2 をコードする *Chst4* 遺伝子を欠損した *Chst4* KO マウス (Hiraoka et al, *J Biol Chem* 279, 3058-3067, 2004) と *A4gnt* KO マウスを交配することで、*A4gnt/Chst4* ダブル KO (DKO) マウスを作出した。得られた 12 週齢の *A4gnt/Chst4* DKO マウスで、幽門腺細胞における SuM の完全消失が確認できた。

2. 研究の目的

胃癌発生における SuM の役割について、*A4gnt/Chst4* DKO マウスを用いて解明すると共に、その成果を胃の病理診断に還元することが本研究の目的である。

3. 研究の方法

(1) 遺伝子改変マウスを用いた解析 遺伝子改変マウス

A4gnt KO マウス、*A4gnt/Chst4* DKO マウス、*Chst4* KO マウスと野生型マウスを使用した。なお、本研究は信州大学動物実験委員会医学系動物実験小委員会にて承認を受けた (no. 240057, 280047)。

病理組織学的解析

頸椎脱臼で安楽死させた *A4gnt/Chst4* DKO マウスと *Chst4* KO マウス (3-60 週齢: n=6) 並びに *A4gnt* KO マウス (3 週齢: n=6) から摘出した胃を大弯側で開き、20%緩衝ホルマリンで 48 時間固定した後、パラフィン包埋ブロックを作製した。また、*A4gnt* KO マウスと野生型マウス (5-60 週齢: n=6) については 3R の原則に基づき、既報 (Karasawa et al, *J Clin Invest* 122, 923-934, 2012) で作製したパラフィン包埋ブロックを再薄切した。これら組織切片に対して、HE 染色、AB-PAS 染色、HID-AB 染色を行った。また、一次抗体として GlcNAc に特異的な HIK1083 (関東化学) と Ki-67 に特異的な B56 (BD Pharmingen)、二次抗体として Histofine Mousestain kit (Nichirei Biosciences) を用いた免疫染色も行った。

酸性糖鎖の質量分析

A4gnt KO マウス、*A4gnt/Chst4* DKO マウス、野生型マウスの腺胃粘膜 (10 週齢: n=2) から抽出したムチンを対象に、Khoo の方法 (*Adv*

Neurobiol 9, 129-164, 2014) に従って酸性糖鎖を MALDI-TOF/TOF 質量分析計 (Bruker Daltonics) によって解析した。

定量 RT-PCR

5 週齢、10 週齢、50 週齢の *A4gnt/Chst4* DKO マウス、*A4gnt* KO マウス、*Chst4* KO マウス、野生型マウス (n=4-6) の新鮮腺胃粘膜から調整した全 RNA を逆転写した後、既報 (Karasawa et al, *J Clin Invest* 122, 923-934, 2012) で報告した野生型マウスに比べて *A4gnt* KO マウスで上昇している炎症関連分子を含む 14 種の遺伝子の発現量を 7300 Real-Time PCR System (Applied Biosystems) を用いて定量した。なお、TaqMan プローブとして Mm00433851_ml (Cxcl1), Mm00436451_g1 (Cxcl5), Mm99999117_sl (Cxcr2), Mm00441242_ml (Ccl2), Mm99999051_gH (Ccr2), Mm01135193_ml (Hgf), Mm01156972_ml (Met), Mm00433291_ml (Fgf7), Mm01269930_ml (Fgfr2b), Mm013336189_ml (Il1b), Mm00434237_ml (Il1r1), Mm00439629_ml (Il1r2), Mm00434162_ml (Il11), Mm01223545_ml (Il11ra1), Mm99999915_g1 (Gapdh) を使用した。

統計解析

統計解析は ystat2013 (医学図書出版) を用いて行い、*P* 値が 0.05 未満の場合に有意差ありと判定した。

(2) ヒト病理検体を用いた解析

症例

内視鏡的切除された分化型早期胃癌 53 症例 (その内、8 症例は癌の下部に gastritis cystica profunda (GCP) を併発) の病理組織標本を解析対象とした。なお、本研究におけるヒト検体の使用については、信州大学医学部医倫理委員会承認を受けた (no. 3025)。

組織化学

上記の病理組織標本に対して、HID-AB 染色を行った。

統計解析

統計解析は ystat2013 (医学図書出版) を用いて行い、*P* 値が 0.05 未満の場合に有意差ありと判定した。

4. 研究成果

(1) 遺伝子改変マウスを用いた解析

A4gnt KO マウスの幽門腺では SuM の産生が亢進している

A4gnt KO マウスの幽門腺細胞では AB-PAS 染色で青~紫色、HID-AB 染色で黒色に染色される SuM の産生が野生型マウスと比べて著明に亢進していた (図 1)。

酸性糖鎖の質量分析による解析より、酸性 O 型糖鎖として、
Fuc-Gal-(S04-GlcNAc-)GalNAc
Fuc-Gal-(Fuc-Gal-(S04-)GlcNAc-)GalNAc、

Fuc-Gal-(Neu5Ac-Gal-(S04-)GlcNAc-)GalNAc が同定された。HID-AB 染色と質量分析による解析により、これらの酸性 O 型糖鎖は *A4gnt/Chst4* DKO マウスで完全に消失していた。

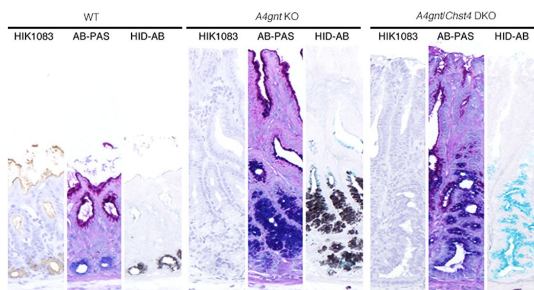


図1 野生型マウス(WT)、*A4gnt* KOマウス(*A4gnt* KO)、*A4gnt/Chst4* DKOマウス(*A4gnt/Chst4* DKO)の幽門粘膜(10週齢)における α GlcNAc、中性ムチン、酸性ムチンの発現パターン

A4gnt/Chst4 DKO マウスでも分化型癌が発生する

病理形態学的に *A4gnt/Chst4* DKO マウスの胃粘膜を解析した。このマウスでは *A4gnt* KO マウスと同様、幽門部に限局して病変が生じた。即ち、5 週齢で過形成 (n=6/6)、10 週齢で軽度異形成 (n=3/6)、20 週齢で高度異形成 (n=2/6)、30 週齢以降で分化型癌が生じた (n=1/6:30 週齢、n=3/6:40-60 週齢) (図 2)。

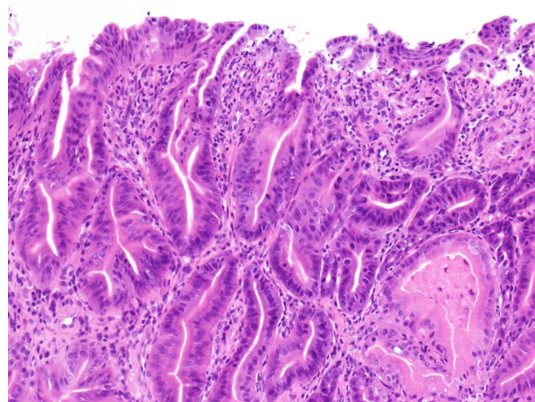


図2 *A4gnt/Chst4* DKOマウス(60週齢)に発生した分化型胃癌

一方、*A4gnt* KO マウスでは、5 週齢で過形成 (n=6/6)、10 週齢で軽度異形成 (n=6/6)、20 週齢で高度異形成 (n=4/6)、30 週齢以降で分化型癌が生じた (n=3/6:30-40 週齢、n=6/6:50-60 週齢)。 *A4gnt/Chst4* DKO マウスにおける分化型癌の発生頻度は *A4gnt* KO マウスと比較して低かったが、過形成=1、軽度異形成=2、高度異形成=3、分化型癌=4 とスコア化して形態学的な表現型の違いを両群で検討した。その結果、両群間に有意差は認められなかった。なお、*Chst4* KO マウスの胃粘膜では野生型マウスと同様、著変は見られなかった。

しかしながら、驚いたことに *A4gnt/Chst4* DKO マウスでは 3 週齢より幽門部にびらんが生じ、この病変は週齢と共に GCP へと進展した (10 週齢 n=2/6、20 週齢 n=4/6、30 週齢 n=4/6、40 週齢 n=3/6、50 週齢 n=3/6、60 週齢 n=6/6) (図 3)。

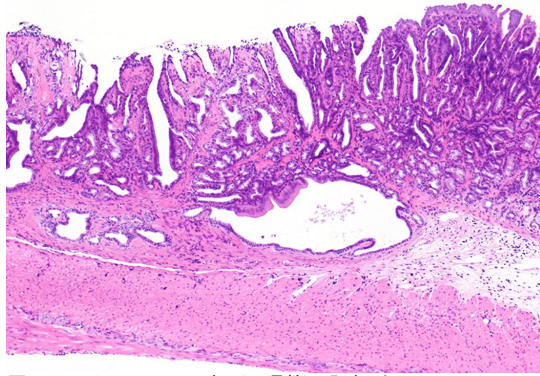


図3 A4gnt/Chst4 DKOマウス(60週齢)に発生したgastritis cystica profunda

A4gnt/Chst4 DKO マウスの胃粘膜上皮細胞の増殖能を Ki-67 に対する免疫染色を用いて、A4gnt KO マウス、野生型マウスと比較した(5、10、30、50 週齢: n=6)。その結果、A4gnt/Chst4 DKO マウスは何れの週齢においても野生型マウスに比べて、また5週齢と50週齢ではA4gnt KO マウスと比べて有意に増殖能が亢進していた。

以上の結果より、SuM は胃粘膜上皮細胞の増殖能を制御するものの、胃癌の発生それ自体は促進しないことが示された。また、SuM がびらんから GCP への進展を防いでいることが明らかになった。

A4gnt/Chst4 DKO マウスの胃粘膜では週齢に応じて特有の炎症関連分子の遺伝子発現が認められる

A4gnt/Chst4 DKO マウスで認められた胃粘膜病変の病態形成にどのような分子が関与しているのかを解析するため、A4gnt/Chst4 DKO マウスの胃粘膜における炎症関連分子の発現レベルを定量 RT-PCR にて A4gnt KO マウス、Chst4 KO マウス、野生型マウスと比較した。5 週齢で A4gnt/Chst4 DKO マウスにおける Cxcl1/Cxcl5 と Cxcr2 の発現レベルは他の3種類のマウスと比較し有意に増加していたが、10 週齢では減少、50 週齢では特に Cxcl1 と Cxcr2 が A4gnt KO マウスと比較し有意に減少した。一方、5 週齢、10 週齢、50 週齢で A4gnt/Chst4 DKO マウスにおける Hgf の発現レベルは A4gnt KO マウスと比べて有意に減少していた。また、50 週齢において、Cxcl1、Cxcl5、Ccl2、Il1b、Il11、Fgf7 は、何れも A4gnt/Chst4 DKO マウスと A4gnt KO マウスで野生型マウスと比べて有意に増加していた。

以上、遺伝子改変マウスを用いた解析結果をまとめると、A4gnt/Chst4 DKO マウスでは胃癌の発生が抑えられるのではという当初の仮説とは反して、この変異マウスでも A4gnt KO マウスと同程度に、週齢と共に過形成-軽度異形成-高度異形成を経て分化型癌が発生した。また、50 週齢では A4gnt/Chst4 DKO マウスと A4gnt KO マウスの何れも野生型マウスと比較し、Cxcl1、Cxcl5、Ccl2、Il1b、Il11、Fgf7 の遺伝子発現が高いことから、

これら炎症関連分子が胃発癌と密接に係わっている可能性が示された。

予期せぬ結果として A4gnt/Chst4 DKO マウスでは A4gnt KO マウスと異なり、3 週齢で既に胃粘膜びらんが生じ、週齢と共に GCP に進展するという興味深い結果が得られた。GCP の成因として、虚血、慢性炎症、胃手術後の縫合物が考えられているが(Fonde & Rodning, *Am J Gastroenterol* 81, 459-464, 1986)、本研究結果により、GCP はびらんから続発、その病態形成に Hgf の低下に加えて、びらん期での Cxcl1/Cxcl5-Cxcr2 axis の亢進が関与している可能性が示された。

酸性糖鎖の質量分析により、A4gnt KO マウスの腺粘液には、L-セレクトリンリガンドとして知られている 6-sulfo sialyl Lewis X(Kobayashi et al, *Semin Immunopathol* 34, 401-413, 2012)とは異なる 3 種類の硫酸含有 O-グリカンが同定された。今後、これら硫酸含有 O-グリカンがどのようにして GCP の発生を制御しているのか、その詳細な分子機構を解明する必要がある。

(2) ヒト病理検体を用いた解析

SuM 陰性のヒト胃癌は、SuM 陽性の胃癌と比較し、GCP を併発する頻度が高い

ヒト分化型早期胃癌の深部に併発する GCP の発生における SuM の関与を解析するため、内視鏡的切除された分化型早期胃癌のホルマリン固定パラフィン包埋切片に対して HID-AB 染色を行った。癌細胞が SuM を産生している SuM(+)群は 71.7%(=38/53)、産生していない SuM(-)群は 28.3%(=15/53)であった。そして SuM(+)群における GCP の併発率は 7.9%(=3/38)、SuM(-)群で GCP の併発率は 33.3%(=5/15)であり、GCP の併発率は SuM(+)群に比べて SuM(-)群で有意に高かった。

GCP それ自体は良性病変とされているが、胃癌と合併する頻度が高い。本研究におけるヒト早期胃癌の解析により、癌細胞で SuM の産生がみられない場合に GCP を併発する頻度は、SuM を産生している場合と比較して有意に高いことから、ヒトにおいても SuM は GCP の発生を制御している可能性が示された。稀であるが、GCP 癌化例も報告されている (Mitomi et al, *Scand J Gastroenterol* 11, 1226-1229, 1998)。従って、早期分化型胃癌の病理診断において、HID-AB 染色により SuM の有無を検索することは GCP 併発の有無を評価する上で一つの指標となる可能性がある。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 20 件)

Yamanoi K, Ishii K, Tsukamoto M, Asaka S, Nakayama J: Gastric gland mucin specific O-glycan expression decreases as

tumor cells progress from lobular endocervical gland hyperplasia to cervical mucinous carcinoma, gastric type. *Virchows Arch*, in press, 査読有.
DOI: 10.1007/s00428-018-2381-6

Tanaka Y, Nakayama J: Upregulated expression of La ribonucleoprotein domain family member 6 and collagen type I gene following water-filtered broad-spectrum near-infrared irradiation in a 3-dimensional human epidermal tissue culture model as revealed by microarray analysis. *Australas J Dermatol* 59, e87-e92, 2018 査読有.
DOI: 10.1111/ajd.12604

Desamero MJ, Kakuta S, Chambers JK, Uchida K, Hachimura S, Takamoto M, Nakayama J, Nakayama H, Kyuwa S: Orally administered brown seaweed-derived -glucan effectively restrained development of gastric dysplasia in A4gnt KO mice that spontaneously develop gastric adenocarcinoma. *Int Immunopharmacol* 60, 211-220, 2018, 査読有.
DOI: 10.1016/j.intimp.2018.05.002

Yamanoi K, Nakayama J: Reduced GlcNAc glycosylation on gastric gland mucin is a biomarker of malignant potential for gastric cancer, Barrett's adenocarcinoma, and pancreatic cancer. *Histochem Cell Biol*, 149, 569-575, 2018, 査読有.
DOI: 10.1007/s00418-018-1667-8

Fuke M, Narita M, Wada Y, Seto T, Okada K, Nakayama J, Izumi H, Ito K-i: Increased expression of Y-box-binding protein-1 in hind-limb muscles during regeneration from ischemic injury in mice. *Tohoku J Exp Med* 244, 53-62, 2018, 査読有.
DOI: 10.1620/tjem.244.53

Hanaoka T, Kurai M, Okada M, Ishizone S, Karasawa F, Iizuka A, Ikeyama M, Nakayama J: Pulmonary adenocarcinoma possibly developed from the cut-end of small-sized adenocarcinoma in the lung periphery as recurrence 13 years after its wedge resection. *Surg Case Rep* 4, 2, 2018, 査読有.
DOI: 10.1186/s40792-017-0413-0

Yoshizawa T, Mizumoto S, Takahashi Y, Shimada S, Sugahara K, Nakayama J, Takeda S, Nomura Y, Nitahara-Kasahara Y, Okada T, Matsumoto K, Yamada S, Kosho T: Vascular abnormalities in the placenta of Chst14-/- fetuses: implications in the

pathophysiology of perinatal lethality of the murine model and vascular lesions in human CHST14/D4ST1 deficiency. *Glycobiology* 28, 80-89, 2018, 査読有.
DOI: 10.1093/glycob/cwx099

Kawakubo M, Horiuchi K, Matsumoto T, Nakayama J, Akamatsu T, Katsuyama T, Ota H, Sagara J: Cholesterol- α -glucosyltransferase gene is present in most Helicobacter species including gastric non-Helicobacter pylori helicobacters obtained from Japanese patients. *Helicobacter* 23, e12449, 2018, 査読有.
DOI: 10.1111/hel.12449

Moroda M, Takamoto M, Iwakura Y, Nakayama J, Aosai F: Interleukin-17A-deficient mice are highly susceptible to Toxoplasma gondii infection due to excessively induced T. gondii HSP70 and interferon gamma production. *Infect Immun* 85, e00399-17, 2017, 査読有.
DOI: 10.1128/IAI.00399-17

Ohya A, Yamanoi K, Shimojo H, Fujii C, Nakayama J: Gastric gland mucin-specific O-glycan expression decreases with tumor progression from precursor lesions to pancreatic cancer. *Cancer Sci* 108, 1897-1902, 2017, 査読有.
DOI: 10.1111/cas.13317

Yoshizawa J, Ishizone S, Ikeyama M, Nakayama J: Gastric hepatoid adenocarcinoma resulting in a spontaneous gastric perforation: a case report and review of the literature. *BMC Cancer* 17, 368, 2017, 査読有.
DOI: 10.1186/s12885-017-3357-7

Kawakubo M, Horiuchi K, Komura H, Sato Y, Kato M, Ikeyama M, Fukushima M, Yamada S, Ishizone S, Matsumoto T, Ota H, Sagara J, Nakayama J: Cloning of Helicobacter suis cholesterol- α -glucosyltransferase and production of an antibody capable of detecting it in formalin-fixed, paraffin-embedded gastric tissue sections. *Histochem Cell Biol* 148, 463-471, 2017, 査読有.
DOI: 10.1007/s00418-017-1582-4

Chambers JK, Saito T, Fukushima K, Kakuta S, Nakayama J, Ohno K, Tsujimoto H, Nakayama H, Uchida K: Adenocarcinoma of Barrett's esophagus in a dog. *J Toxicol Pathol* 30, 239-243, 2017, 査読有.

DOI: 10.1293/tox.2017-0009

Li X, Kurita H, Xiao T, Iijima K, Kurashina K, Nakayama J: Potential involvement of chondroitin sulfate A in the pathogenesis of ameloblastoma. *Acta Histochem* 119, 439-445, 2017, 査読有.
DOI: 10.1016/j.acthis.2017.04.001

Kanaya K, Sakai K, Hongo K, Fukushima M, Kawakubo M, Nakayama J: High expression of ADAM10 predicts a poor prognosis for patients with glioblastoma. *Int J Clin Exp Pathol* 10, 618-624, 2017, 査読有.
DOI: -

Tanaka Y, Nakayama J: Upregulated epidermal growth factor receptor expression following near-infrared irradiation simulating solar radiation in a three-dimensional reconstructed human corneal epithelial tissue culture model. *Clin Interv Aging* 11, 1027-1033, 2016, 査読有.
DOI: 10.2147/CIA.S111530

Kato M, Marumo M, Nakayama J, Matsumoto M, Yabe-Nishimura C, Kamata T: The ROS-generating oxidase Nox1 is required for epithelial restitution following colitis. *Exp Anim* 65, 197-205, 2016, 査読有.
DOI: 10.1538/expanim.15-0127

Momose T, Yoshimura Y, Harumiya S, Isobe K, Kito M, Fukushima M, Kato H, Nakayama J: Chondroitin sulfate synthase 1 expression is associated with malignant potential of soft tissue sarcomas with myxoid substance. *Hum Pathol* 50, 15-23, 2016, 査読有.
DOI: 10.1016/j.humpath.2015.11.005

Ueno N, Shimizu A, Kanai M, Iwaya Y, Nakayama J, Seo MK: Enhanced expression of fibroblast growth factor receptor 3 IIIc promotes human esophageal carcinoma cell proliferation. *J Histochem Cytochem* 64, 7-17, 2016, 査読有.
DOI: 10.1369/0022155415616161

Zhang Y, Nakayama J, Kamata T: Nox4-generated ROS regulate TGF- β 1-induced motility of colon cancer cells through the low molecular weight protein tyrosine phosphatase-Rho signaling pathway. *Shinshu Med J* 63, 281-293, 2015, 査読有.
DOI: -

〔学会発表〕(計5件)

Nakayama J: Preventive role of the gland mucin-specific GlcNAc in gastric cancer development. The 12th China-Japan Joint Seminar on Histochemistry and Cytochemistry. 2017年8月27日, Hebei North University, Zhangjiakou, China.

中山 淳: 胃癌発生における腺粘液の役割-糖鎖科学からのアプローチ-. 第59回 NPO 法人口腔科学会中部地方会, 2016年9月11日, 松本歯科大学, 塩尻市.

中山 淳: 腺粘液による胃癌の制御機構. 第24回日本外科学会生涯教育セミナー. 2016年6月5日, 岡谷市民病院, 岡谷市.

中山 淳: 病理学における糖鎖遺伝子研究-胃癌発生における腺粘液糖鎖の機能解明を目指して-. 第35回日本分子腫瘍マーカー研究会, 2015年10月7日, 名古屋国際会議場, 名古屋市.

中山 淳: 腺粘液糖鎖による胃癌発生の制御. 第104回日本病理学会総会, 2015年5月2日, 名古屋国際会議場, 名古屋市.

〔図書〕(計1件)

Nakayama J: Function of unique O-glycan structures in protecting gastric mucosa against Helicobacter pylori infection and gastric cancer development. In *Glycosignals in Cancer: Mechanisms of Malignant Phenotypes* (edited by Furukawa K and Fukuda M), pp 111-124, 2016, Springer Japan, Tokyo.

〔その他〕

ホームページ等
信州大学医学部医学科・大学院総合医理工学
研究科医学系専攻医学分野 分子病理学教室
:
<http://www.shinshu-u.ac.jp/faculty/medicine/chair/i-2byori/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中山 淳 (NAKAYAMA, Jun)
信州大学・学術研究院医学系・教授
研究者番号: 10221459

(2) 研究分担者

()
研究者番号:

(3) 連携研究者

()
研究者番号: