

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 29 日現在

機関番号：17401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K14383

研究課題名(和文)融合フォスフォ/グライコ-プロテオミクスによるグリオーマ幹細胞の標的シグナル解析

研究課題名(英文) Analysis of the specific target signaling of glioma stem cells by the integrated phospho-glycomics

研究代表者

荒木 令江 (Araki, Norie)

熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・准教授

研究者番号：80253722

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：難治性の悪性脳腫瘍から樹立したグリオーマ幹細胞(GSC)を用いて、独自の融合フォスフォ/グライコ-プロテオミクス法にて、新規の治療標的の検索を行った。GSCの分子シグナル解析では、特にリン酸化とo-GlcNAcylation(OG)の修飾連動が顕著であった。代謝標識試薬GlcNAzを用いたClick法によってGSC維持と分化に連動する4336修飾分子群を同定し、OGと近傍リン酸化部位を有する23分子抽出に成功した。これらは主に、クロマチンリモデリングや転写調節に関わる核因子群であり、リン酸化とOG修飾変換がGSCの分化シグナルスイッチに関わり治療標的となることを初めて示唆した。

研究成果の概要(英文)：Glioma stem cells (GSCs) are considered responsible for the glioma malignancy. To understand the molecular mechanism, we established GSCs having potential to form glioblastoma, and subjected to transcriptome/proteome analyses coupled with phospho-glyco proteomics. The results showed that GSCs had the higher level of O-GlcNAcylation (OG) pathways. Suppressions of OG synthesis resulted in global decreases of OG proteins (OGPs), with the downregulation of GSC proliferations. To identify GSC-associated-OGPs, GSCs were metabolically labeled with GlcNAz and analyzed by LC-MS/MS searching with Ser/Thr phospho-/O-GlcNAc-modified peptides. Among 4336 identified-proteins, we focused 23 OGPs possessing the phospho-transition/conversion sites. They involve in DNA-binding, the chromatin remodeling, transcriptions, and neural cell differentiations. The transition/conversion of O-GlcNAcylation to phosphorylation in nuclear factors may be an important mechanism for GSC differentiation to glioma cells.

研究分野：腫瘍生化学

キーワード：cancer stem cells glioma proteomics

1. 研究開始当初の背景

悪性 glioma は化学療法が最も困難な高致死率の疾患である。現在のところ、予後予測診断マーカーも存在せず、患者の化学療法感受性や治療効果を見極める効果的な診断法や治療標的の開発は重要な課題とされている。近年、glioma 組織細胞由来のがん幹細胞(GSC)樹立が行われ (Singh S, et al. *Nature* 2004; Pollard et al. *Cell Stem Cell* 2009), 悪性グリオーマ再発にがん幹細胞が関与していることが示唆されている。しかし、現在GSCのマーカー分子はもとより、GSC の生化学的特徴や機能を説明する分子情報、さらにはがん幹細胞から非幹細胞性腫瘍細胞への分化誘導のスイッチングに関わる特定の遺伝子情報は非常に乏しい。

我々は、ヒト glioma 患者組織 (glioblastoma: 10 検体, anaplastic oligoastrocytoma: 1 検体) より、9 クローンのGSCを単離することに成功し、このうち5 クローンは6-16週内にマウス同所性移植にて、Ki67 陽性の悪性グリオーマを形成することを明らかにしている。これらを用いてがん幹細胞から非幹細胞性腫瘍細胞への分化モデルを構築し、独自に開発した超高度融合プロテオミクス解析技術 (iTRAQ/2D-DIGE法/DNA マイクロアレイ法の融合解析システム)、統合データ解析システム; iPEACH, MANGO (*Mol. Cell. Proteomics* 2008, *Mol. Cell. Proteomics* 2013) を用いて解析した結果、プロテオミクスでは約 8,500 個の同定蛋白質から定量的に有意な 4,191 分子を、また DNA microarray では定量的に有意な 20,763 分子を同定した。全てのデータを統合マイニングし、分化誘導によって変動する 1,458 分子を用いて分子ネットワーク解析による活性化シグナルの抽出を行ったところ興味深い分子ネットワーク群が検出された。分化誘導で上昇したシグナルネットワークの中には細胞外マトリクス (ECM) とそのレセプター (Integrin Family) 相互シグナル、およびこれらを介した MAPK-PI3K 活性化シグナルが含まれており、細胞生物学的および同所性移植モデルを用いた検証実験の結果、GSC は分化誘導刺激により細胞自らが分化するための特異的な微小環境 (分化ニッチ) を形成し、これを介して細胞内分化と増殖シグナルを誘導していること、このシグナルを阻害することによって、GSC の抗癌剤抵抗性が感受性に転ずることが判明した (*PLoS ONE* 2013)。興味深いことに、表面に存在する ECM および接着因子、プロテオグリカン群、これらに関連する糖転移酵素群の変動と、細胞内シグナルに関わる分子群のリン酸化、及び o-GlcNAcylation とその責任酵素群の発現変動が分化誘導前後で顕著に連動しており、これらが GSC の幹細胞性維持と分化制御に大きく関与していることが示唆された。特に o-型糖鎖修飾および Ser/Thr リン酸化

の相互転移は、蛋白質の構造変化に伴う局在と機能制御、各種疾患発現に大きく関わることが最近注目されており (*Annu. Rev. Biochem.* 2011)、腫瘍マーカーや治療ターゲットとして期待されるが、網羅的な解析はなされておらず、GSC の研究分野においても未だ報告がない。これらの背景から、GSC 細胞内外のリン酸化および糖修飾等の、詳細な翻訳後修飾の関わる分子シグナル解析を行うことによって、GSC を起点としたグリオーマ再発のメカニズムの一端が明らかとなる可能性があり、新規グリオーマ治療薬開発に大きく貢献できることが期待された。

2. 研究の目的

本研究では、GSC のグリオーマへの分化誘導により多くのリン酸化修飾、糖鎖修飾関連分子・酵素群が発現変動して幹細胞維持と分化に関わっていることに注目し、GSC の分化に関与する分子群の新規解析法として、これまで我々が開発した融合プロテオミクス解析技術に、複数のリン酸化および糖鎖修飾解析技術を融合 (融合フォスフォ/グライコ-プロテオミクス) し、関わる責任遺伝子から修飾蛋白質を紐づけた網羅的解析方法論の確立を行い、この技術開発を介して GSC の新規治療薬標的となりうる GSC 特異的細胞内分子ネットワークを検索することを計画した。高高度融合グライコプロテオミクス法にリン酸化解析法を融合させるユニークな方法論は GSC のみならず、広くがん幹細胞 (CSC) の研究に応用可能と考えられ、CSC の幹細胞性維持と分化に関わる機能糖タンパク質を網羅的に同定し、最も中心的な機能構造体とその責任遺伝子の抽出、およびこれらの機能解析を介して、悪性グリオーマ等の難治性がんの新規治療薬・診断マーカー立案への基礎情報を得ることを目標にした。

3. 研究の方法

悪性 glioma 患者組織及び培養グリオーマ細胞よりマウス同所性移植によって glioblastoma を発生させる glioma 幹細胞 (GSC) を新たに樹立した。独自の融合プロテオミクス法を用いて 20,752 分子の同定と、GSC の維持と分化に連動して経時的に変動する約 1500 分子のネットワークプロフィールから、GSC の維持と分化に関与する分子ネットワークの特徴として、分化に伴って変動する分子群の多くにリン酸化と糖鎖の修飾連動が起こっていることに注目し、これらの関連修飾分子とその責任酵素群および関わるネットワークの探索を新規融合フォスフォ/グライコ-プロテオミクス法の確立を介して行った。すなわち、glioblastoma 患者組織サンプルからの GSC の単離とがん幹細胞評価法による特性解析、GSC 分化誘導モデルの確立と最適

化, **および**, GSC/GSC 分化誘導腫瘍細胞を用いて, 2D-DIGE 法, iTRAQ 法および DNA アレイ法による融合プロテオミクスを用いた GSC の維持/分化に関わる分子の網羅的同定に加え, さらに, リン酸化-糖鎖修飾分子解析システム(リン酸化特異的分子検出法/レクチンマイクロアレイ法/レクチンフィニティ法 / GlcNAz 代謝レベル-Click-IT O-GlcNAc Enzymatic Labeling Syst 法 / 責任遺伝子 qRCR アレイ法 / 融合型質量分析)を用いた融合フォスフォ/グライコ-プロテオミクス法の確立と, 関わる分子群の網羅的同定・発現・機能プロファイリング, データ統合による特異的シグナルネットワークの抽出, 新規同定分子, 特にリン酸化分子, 糖鎖関連分子, これらの責任酵素遺伝子群についての紐づけネットワーク解析法を開発して, o-型糖鎖修飾および Ser/Thr リン酸化の相互転移の絞り込みを行った. 更に同定重要分子群の siRNA, 各種阻害剤等を用いた細胞生物学的/生化学的検討による検証を行った.

4. 研究成果

悪性グリオーマ患者組織から既存の 9 種類に加え新たな 3 クローンのグリオーマ幹細胞 (GSC) を樹立し解析を進めた. 我々独自開発の融合プロテオミクス法を用いて GIC の分化制御に関わる細胞外マトリックス(ECM)と主にインテグリン αV を代表とする ECM レセプター群からなる「分化ニッチ」の存在を検証し, GIC の分化誘導機構に分化ニッチ形成が重要であること, また, これを阻害することによって, TMZ などの抗癌剤の感受性が増加し, 動物移植モデルでの顕著な延命効果が確認され, これらが治療ターゲットとなりうることを確認した.

興味深いことに, これまでの融合プロテオミクスの結果から, 糖鎖修飾タンパク質群, これらの糖鎖を合成する糖転移酵素群が分化誘導前後で顕著に発現変動することがわかった. 糖鎖は環境に応じて微細かつダイナミックにその構造を変化させ, タンパク質の安定性や溶解性だけでなく, タンパク質の機能制御に関わって疾患につながることから, GSC の分化においても, 糖鎖構造変化が重要であることが示唆される. しかし, 糖鎖の複雑さゆえに網羅的な糖鎖構造解析は困難を極めており, CSC の研究分野においても未だ報告例がない.

そこで, 分化に伴い変化する糖鎖構造および糖鎖修飾原因遺伝子を融合グライコプロテオミクス (レクチンアレイ法 :45 種類の固相化レクチン), 包括的糖鎖遺伝子定量 PCR アレイ法 (糖鎖遺伝子 192 個搭載) を用いて解析した. その結果, 分化誘導によ

り O-結合型糖鎖に関わるレクチン: Jacalin, ACA, ABA 陽性 (Sialyl-Gal β 1-3GalNAc-O-(Ser/Thr), Gal β 1-3GalNAc 構造体) および sWGA(GalNAc-O-(Ser/Thr))との反応性が減少すること, また, O-結合型糖鎖合成/転移酵素群, 特にコンドロイチン硫酸プロテオグリカンを含むグライコサミノグリカン: GAG 合成酵素遺伝子群 (5/15 種) および OGT(o-GlcNAc transferase), GFPT1 (glutamine-fructose-6-phosphate transaminase) が顕著に発現減少することが判明した.

これらのデータからまず膜修飾コンドロイチン硫酸ペプチドグリカン(CSPG)およびその合成酵素群に注目し GAG 分解酵素処理および CS 合成酵素 siRNA により, GIC の細胞接着は亢進し, GFAP (分化マーカー) の発現が有意に増加することから, GAG 糖鎖減少が GSC の分化を誘導すること, すわなち GAG 糖鎖が GIC の維持に関わる可能性を見出した.

更に, o-型糖鎖修飾および Ser/Thr リン酸化の相互転移に注目し, GlcNAz 代謝レベル-Click-IT O-GlcNAc Enzymatic Labeling System 法および, sWGA アフィニティークロマトグラフィーの最適化を介して, 質量分析より同定した 全 4336 分子より, 5 クローンの GIC に共通して O-GlcNAcylation を強く発現している 26 分子に注目した. DAVID による分子クラスター解析および GO 解析から, これらは主に, DNA 結合活性, クロマチンリモデリング, 転写因子およびその制御, 神経系細胞分化等に関わる分子群であることが判明した. 更にこれらの同定分子の O-GlcNAcylation 修飾部位には, Ser/Thr がクラスターしており, 常にその近傍にリン酸化修飾が起こり, O-GlcNAcylation とリン酸化が GSC の分化に連動して相互転換を行っていることが判明した. クロマチンリモデリングに関わるコンプレックス因子を用いた検証実験から, 神経系の幹細胞分化に関わる因子群が O-GlcNAcylation とリン酸化の修飾変化によってそのコンプレックス因子群の構成を変化させ, GSC の分化を制御している可能性を示唆した.

これらの結果から, 一連の糖鎖修飾タンパク質の構造変化が GSC の微小環境および核内動態を変化させ, GSC の維持・分化を制御することが示唆された. がん細胞の特異的タンパク質は, 糖鎖修飾構造の変化および, 同時に各種のリン酸化が大きく変動することによって, 様々な機能変化を引き起こして病態に関わることは明らかであり, 修飾構造の変化およびコアタンパク質の質的变化を同時に解析することが重要である. GSC の分化に伴って大きく変動するコアタンパク質のみならず, 機能糖鎖/リン酸化修飾タンパク質を網羅的に探索・同定し, これらの糖鎖構造とタンパク質機能の詳細

を明らかにする事によって、新規の標的分子が明らかとなることわかった。

現在、我々独自の高感度定量的プロテオミクス法 (iTRAQ/TMT 法, SILAC 法, DDA/DIA 法, MRM/SWATH 法)に加え、レクチンアレイによって差異を示したターゲット糖タンパク質のレクチンアフィニティークロマトグラフィー、同時進行として IMAC/HAMMOC 法によるリン酸化ペプチド分離同定をすすめており、これらから最も GSC 維持および分化スイッチングに関わるタンパク質の修飾構造とタンパク質構造の同定および動態変化の解析を行っている。これら一連の因子群を介して制御される細胞内シグナルが GSC の新規治療薬ターゲットになると考えられる。得られた全てのデータは新規の独自開発データベース (jPOST: <http://jpost.org/>)に格納し、基礎情報源として、新規治療ターゲットへの臨床応用できる可能性が高い。

本研究により GSC の分子機能が詳細に解明され、悪性腫瘍再発のメカニズムの一端が明らかとなることによって、将来的には脳腫瘍のみならず、がん幹細胞をターゲットとする新規治療薬開発に大きく貢献できることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 7 件)

Izumi D, Ishimoto T, Miyake K, Sugihara H, Eto K, Sawayama H, Yasuda T, Kiyozumi Y, Kaida T, Kurashige J, Imamura Y, Hiyoshi Y, Iwatsuki M, Iwagami S, Baba Y, Sakamoto Y, Miyamoto Y, Yoshida N, Watanabe M, Takamori H, Araki N, Tan P, Baba H. CXCL12/CXCR4 Activation by Cancer-Associated Fibroblasts Promotes Integrin β 1 Clustering and Invasiveness in Gastric Cancer. **Int J Cancer**. **138(5):1207-19**, 2016, doi: 10.1002/ijc.29864. [Epub ahead of print] (IF: 5.08, 5YIF 5.72)

Tokuda K, Kuramitsu Y, Byron B, Kitagawa T, Tokuda N, Kobayashi D, Nagayama M, Araki N, Sonoda KH, Nakamura K. Up-regulation of DRP-3 long isoform during the induction of neural progenitor cells by glutamate treatment in the ex vivo rat retina. **Biochem Biophys Res Commun**. **463(4):593-9**. 2015 Aug 7;463(4):593-9. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.05.102.

Okuda S, Watanabe Y, Moriya Y, Kawano S, Yamamoto T, Matsumoto M, Takami T, Kobayashi D, Araki N, Yoshizawa AC,

Tabata T, Sugiyama N, Goto S, Ishihama Y. jPOSTrepo: an international standard data repository for proteomes. **Nucleic Acids Res** **2017**, 45 (D1): D1107-D1111

Araki N*. Systems biology based on the integrated proteomics for cancer research. **Proteome Letters** 2017, in press.

Araki N*, Yabe K, Matsunaga T, Sasao A, Kobayashi D, Kinoshita H. Development of fully automated two dimensional electrophoresis devise systems and their clinical applications. **Proteome Letters** 2017, in press

Kobayashi D and Araki N*. Cellular biological validations of proteomics data. **Proteome Letters** 2016, 1(1):37-43

〔学会発表〕(計 66 件)

1. 荒木令江 招待講演, 病態プロテオミクスの基礎と応用, 口腔ブレインサイエンスセミナー, 九州大学, 2016 年 10 月 19 日
2. Araki N, Kobayashi D, Niibori-Nambu A, Nakamura H, Ihn H, Kuratsu J, Identification of novel biological targets for NF1-associated tumors by functional integrated-omics and systemsbiology. International Session in The 75th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Yokohama Japan, 6-8, Oct. 2016,
3. Araki N, Niibori-Nambu A, Silsirivanit A, Yamasaki Y, Toubou H, Okanishi H, Kobayashi D, invited lecture, A novel "glyco-niche" signaling as a regulator of the maintenance and differentiation of cancer stem cells was identified by integrated proteomics. The 8th Asia Oceania Human Proteome Organization (AOHUPO) Congress, Sun Moon Lake, Taiwan, 22-23 September 2016
4. Daiki Kobayashi, Takaho Tokuda, Sato Kyosuke, Megumi Nagayama, Mio Hirayama, Sumio Ohtsuki, Norie Araki, Interactome analysis identified a novel binding manner of TCTP-translation elongation factors in Neurofibromatosis type 1 (NF1)-associated tumors. The 8th Asia Oceania Human Proteome Organization (AOHUPO) Congress, Sun Moon Lake, 22-23 September 2016
5. Yoshimune Yamasaki, Akiko Nambu, Atit Silsirivanit, Daiki Kobayashi, Akiyasu C. Yoshizawa, Shin Kawano, Norie Araki, "A Novel Data Integration Tool iPEACH

- Identified the Specific Molecular Networks of Cancer Stem Cells” The 8th Asia Oceania Human Proteome Organization (AOHUPO) Congress, Sun Moon Lake, 22-23 September 2016
6. Yoshimune Yamasaki, Akiko Nambu, Atit Silsirivanit, Daiki Kobayashi, Akiyasu C. Yoshizawa, Shin Kawano, Norie Araki, “Analysis of the specific molecular networks of cancer stem cells using a novel data integration tool iPEACH”, 15th Human Proteome Organization World Congress, Taipei, 18-21 September 2016
 7. Norie Araki, Akiko Niibori-Nambu Silsirivanit A, Yamasaki Y, Toubou H, Okanishi H, Kobayashi D, Functional integrated proteomics identified "glyco-niches" signaling as a regulator of the maintenance and differentiation of cancer stem cells. 15th Human Proteome Organization World Congress, Taipei, 18-21 September 2016
 8. Daiki Kobayashi, Takaho Tokuda, Sato Kyosuke, Megumi Nagayama, Mio Hirayama, Sumio Ohtsuki, Norie Araki Interactome analysis identified the specific interaction of TCTP and EF1A2 in Neurofibromatosis type 1 (NF1)-associated tumors 15th Human Proteome Organization World Congress, Taipei, 18-21 September 2016
 9. 荒木令江 “プロテオミクスを基盤としたシステムズバイオロジーの腫瘍研究への応用”日本プロテオーム学会 2016 年大会 (学会賞受賞講演), 北里大学, 2016 年 7 月 29 日
 10. 當房浩一, 南部晶子, Atit Silsirivanit, 山崎吉宗, 小林大樹, 荒木令江, グリオーマ幹細胞の維持・分化に関する新規マーカー分子群の探索 日本プロテオーム学会 2016 年大会, 2Y3-02, 北里大学薬学部白金キャンパス, 2016 年 7 月 28 日~29 日
 11. 小林大樹, 徳田高穂, 佐藤恭介, 長山慈, 平山未央, 大槻純夫, 荒木令江 Interactome 解析による NF1 腫瘍内の TCTP-翻訳慎重因子複合体の機能解明 北里大学薬学部白金キャンパス, 2016 年 7 月 28 日~29 日
 12. 河野信, 荒木令江, プロテオームインフォマティクス&システムズバイオロジー研究への招待, 日本プロテオーム学会 2016 年大会, 北里大学, 2016 年 7 月 28-29 日
 13. Atit Silsirivanit, Akiko Niibori-Nambu, Minako Nagai, Daiki Kobayashi, Megumi Nagayama, Norie Araki. “O-GlcNAcylation regulates stemness-maintenance and differentiation of glioma stem cells” The 5th International Biochemistry and Molecular Biology Conference 2016 Songkhla, Thailand, May 26-27, 2016
 14. Norie Araki, jPOST: Japan ProteOme STandard repository/database, and its application to the systems biology in cancer research. Systems Biology Meeting in Mahidol University (Bangkok, Thailand), 2016, Feb. 12th
 15. 荒木令江, 南部-新堀 晶子, シルシリバニト アチト, 小林 大樹, 招待講演, プロテオミクスを基盤とした統合オミクスによるがん組織細胞の異常シグナルネットワークの抽出と検証, BMB2015 (第 38 回日本分子生物学会年会, 第 88 回日本生化学会大会 合同大会 2015 年 12 月 1 日~4 日 神戸ポートアイランド 神戸市
 16. 小林 大樹, 徳田 高穂, 長山 慈, 平山 未央, 大槻 純男, 荒木令江 Interactome analysis identified a novel interaction form of TCTP and translation elongation factors in Neurofibromatosis-type 1-associated tumors, BMB2015 (第 38 回日本分子生物学会年会, 第 88 回日本生化学会合同大会 2015 年 12 月 1 日~4 日 神戸ポートアイランド 神戸市
 17. Silsirivanit A, Nambu A, Yamasaki Y, Nagai M, Nagayama M, Kobayashi D, Araki N. Dynamic changes of O-GlcNAcylation in glioma stem cell proteome. 7th Asian Community of Glycoscience and Glycotechnology Conference, (Sendai Miyagi), 2015, Nov.12-15th
 18. 南部晶子, 永井美奈子, 荒木令江, 融合プロテオミクスによるグリオーマ幹細胞の維持と分化を制御するペプチドグリカン-インテグリンシグナルの同定と機能解析 第 74 回日本癌学会学術総会 名古屋, 2015 年 10 月 8-10 日
 19. Araki N, Niibori-Nambu A, Silsirivanit A, Kobayashi D, Integrated Proteomics for Identification of the Specific Network in Cancer Stem Cells. HUPO 14th Annual World Congress, Vancouver (Canada), 27-30 September 2015
 20. Kobayashi, D Tokuda, T, Nagayama Hirayama M, Ohtsuki S, Araki N Functional Characterization of a Novel NF1-Related Protein TCTP by the

- Interactome Analysis, HUPO 14th Annual World Congress, Vancouver (Canada), 27-30 September 2015
21. 荒木令江, プロテオミクスで生命システムを俯瞰する, 日本プロテオーム学会 2015 年年会会長, くまもと森都市プラザ 熊本市, 2015 年 7 月 22 日~23 日
 22. 荒木令江, 招待講演, 融合プロテオミクスによるがん幹細胞の異常シグナルネットワークの解析, 日本プロテオーム学会 2015 年年会, 2015 年 7 月 22 日~23 日 熊本森都市プラザ 熊本市
 23. 南部 晶子, 永井 美奈子, 荒木令江, 融合プロテオミクスを用いたグリオーマ幹細胞の分化・維持に関わる糖タンパク質の同定, 日本プロテオーム学会 2015 年年会, 2015 年 7 月 22 日~23 日 熊本森都市プラザ 熊本市
 24. 小林大樹, 徳田高穂, 長山慈, 平山未央, 大槻純男, 荒木令江, 機能プロテオーム解析によって新規に同定した神経線維症 1 型腫瘍内における TCTP と翻訳伸長因子群の相互作用形式, 日本プロテオーム学会 2015 年年会, 2015 年 7 月 22 日~23 日 熊本森都市プラザ 熊本市
 25. 山崎義宗, 南部晶子, 吉沢明康, 水口惣平, 小林大樹, 長山慈, 永井美奈子, Atit Silsirivanit, 河野 信, 佛淵 尚人, 荒木令江, 融合プロテオミクスのデータ統合ツール iPEACH によるグリオーマ幹細胞の維持と分化に関わるネットワーク解析, 日本プロテオーム学会 2015 年年会, 2015 年 7 月 22 日~23 日 熊本森都市プラザ 熊本市
 26. Diwakar Guragain, Atit Silsirivanit, Wunchana Seubwai, Sopit Wongkham, Ubon Cha'on, Akira Sasao, Ako Sasao, Norie Araki, Functional analysis of chloroquine toxicity, 日本プロテオーム学会 2015 年年会, 2015 年 7 月 22 日~23 日 熊本森都市プラザ 熊本市
 27. Atit Silsirivanit, Akiko Nambu, Yoshimune Yamasaki, Minako Nagai, Megumi Nagayama, Daiki Kobayashi, Norie Araki Cancer stem cells up-regulate O-GlcNAcylation systems to maintain their stemness, 日本プロテオーム学会 2015 年年会, 2015 年 7 月 22 日~23 日 熊本森都市プラザ 熊本市
 28. 荒木令江, 招待講演, 融合プロテオミクスによるがん幹細胞とニッチ標的分子群の解析, 第 11 回日本臨床プロテオーム研究会, 2015 年 5 月 23 日 国立がん研究センター, 東京都
 29. 小林大樹, 荒木令江, 招待講演, 融合プロテオミクスによって同定された神経

線維腫症 1 型 (NF1) 新規病態関連因子 TCTP の NF1 腫瘍内における機能と役割, 第 11 回日本臨床プロテオーム研究会, 2015 年 5 月 23 日 国立がん研究センター, 東京都

他 37 件

〔図書〕(計 2 件)

小林大樹, 荒木令江, 医歯薬出版株式会社, 別冊・医学のあゆみ 臨床プロテオミクス『プロテオーム解析を基盤とした融合的オミクス解析による脳神経系腫瘍の解析』, 2015, 31-39 .

Araki N*, The frontier of proteomics-based life science and its clinical application. edited by Araki N, JPrOS, 13:1-260, 2015

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称: 皮膚状態の評価方法

発明者: 荒木令江、小林大樹、他 3 名

出願人: 熊本大学 / 花王株式会社

出願日: 2015 年 7 月 8 日 国内

特願番号: 2015-136897

取得状況 (計 2 件)

名称: 統合プロテオミクス解析用データ群の生成方法並びに同生成方法にて生成した統合プロテオミクス解析用データ群を用いる統合プロテオミクス解析方法、およびそれを用いた原因物質同定法

発明者: 荒木令江、倉津純一 他 4 名

権利者: 国立大学法人熊本大学

番号: 特許第 5822309 号

取得年月日: 2015 年 10 月 16 日

名称: 胆管癌特異的糖鎖エピトープを認識するモノクローナル抗体

発明者: 阪口薫雄、荒木令江、他 2 名

権利者: 熊本大学, トランスジェニック社

取得年月日: 2015 年 3 月 27 日

番号: 特許第 5716257 号

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

荒木 令江 (ARAKI, Norie)

熊本大学・大学院生命科学研究部

・准教授

研究者番号: 80253722