

令和元年5月14日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09350

研究課題名(和文) 低分子量ストレス蛋白質、HSP22による原発性肝がんの増殖・転移能の分子制御機構

研究課題名(英文) Heat shock protein 22 (HSPB8) reduces the migration of hepatocellular carcinoma cells through the suppression of the phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/AKT pathway

研究代表者

小澤 修 (Kozawa, Osamu)

岐阜大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：90225417

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：ストレス蛋白質は、熱や化学物質などのストレスにより組織・細胞内に誘導される一群のタンパク質の総称である。肝細胞がんにおける低分子量ストレス蛋白質の役割の詳細は明らかとされていない。本研究では、肝がん細胞における低分子量ストレス蛋白質のひとつであるHSP22およびその分子機序を検討した。本解析により、HSP22が肝がん細胞において、ホスファチジルイノシトール3キナーゼ/Aktの細胞内情報伝達系を阻害し、その遊走を抑制することを明らかとした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

低分子量ストレスタンパク質が具体的にどのような機構で肝がん細胞の増殖、進展を制御しているかについて明らかにした報告は私共のHSP27及びHSP20に関するこれまでの研究以外にはない。本研究においてHSP22が肝がん細胞の遊走を抑制的に制御しているという結果は全く新たな知見である。加えて、HSP22の分子標的がホスファチジルイノシトール3-キナーゼであることも見い出せたことより、低分子量ストレスタンパク質を標的とした新たな肝細胞がん治療法、特に肝がんの転移に対する治療法の確立に大いに資すると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Small heat shock proteins (HSPs) regulate a variety of cell functions. Among them, HSP22 is recognized to be ubiquitously expressed in various tissues. In the present study, we investigated whether HSP22 is implicated in hepatocellular carcinoma cell migration. Our results strongly suggest that HSP22 represses hepatocellular carcinoma progression, especially hepatocellular carcinoma cell migration, by down-regulation of the PI3K/AKT signaling pathway.

研究分野：医歯薬学

キーワード：肝細胞癌 低分子量 ストレスタンパク質 HSP22 細胞運動

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我が国における B 型肝炎ウイルス (HBV)、C 型肝炎ウイルス (HCV) の持続感染者はおよそ 150 万人と推定され、HBV 感染者の 10-15%、HCV 感染者の 60-70% が慢性肝炎に移行すると考えられている。また肝細胞がんは、その大部分は HBV、HCV の持続感染による慢性肝炎や肝硬変を母地として発症する。このことから、肝細胞がんは高危険群が容易に設定できることが他のがんにはない大きな特徴である。肝硬変患者は年率 5-7% という高率な割合で肝細胞がんを併発するとされ、我が国の悪性新生物による死亡率で肝細胞がんは第 3 位と増加傾向にある。最近では、早期発見と治療法の進歩により根治的治療がなされる症例が増えてきているものの、一方では転移再発、多中心性再発が高頻度で認められ、このことが予後改善を図る上で大きな問題となっている。現在、肝細胞がんの再発予防策にはウイルスの排除が最も重要とされ、インターフェロンをはじめとして、非環式レチノイド、ビタミン K、分岐鎖アミノ酸製剤、免疫療法、ACE 阻害剤、化学療法剤などにより、がん再発予防の試みがなされているが、未だ十分な治療効果は得られていないのが現状である。したがって、肝細胞がんの発症・進展の機序の詳細をさらに解析し、新たながん増殖抑制の分子標的治療法および予後予測のための良い指標の確立が求められている。

種々のストレスに対する生体反応をストレス反応と呼んでおり、外的環境の変化に対し生体は迅速に反応する。ストレス蛋白質 (heat shock protein; HSP) は、熱や化学物質などのストレスにより誘導される一群のタンパク質の総称で、分子量が 70kDa の HSP70 (HSPA) や 90kDa の HSP90 (HSPC) などと共に、分子量が 10-30kDa の HSP27、HSP20、HSP22、 α B クリスタリンなどが small HSP (低分子量 HSP; HSPB) として分類されている。これら一連の HSP はストレス応答に際し、生体防御機構の中心的役割を担い、細胞内で分子シャペロンとして作用すると考えられているが、一方、最近、分子シャペロン作用以外にも各 HSP 固有の作用が明らかにされつつある。私共は small HSP に注目し、この中で、HSP20 及び α B クリスタリンがストレス応答に際し細胞外に遊離し、細胞外で機能すること (血小板の粘着・凝集反応を抑制し、抗血栓作用を有すること) を世界で初めてヒトの病態との関連において証明した。今日では small HSP (HSPB) は細胞外でも作用することが一般に広く認知されている。また、small HSP はリン酸化等の翻訳後修飾を受け、その機能が変化することも知られているが、その詳細は未だ判然としていない。

近年、種々の癌細胞における HSP の発現量と予後の関連性が報告され、HSP が悪性腫瘍の増殖と転移に強く関与していることが推察されるに至り、HSP は癌治療における新たな分子標的として期待されている。HSP を標的とした癌治療には HSP を免疫担当細胞の抗腫瘍効果を増強するためのアジュバントとして用いる手法、あるいは阻害剤や分子生物学的手法を用い、がん細胞の HSP の発現と機能を調節する方法の 2 通りのアプローチにより研究が進められている。特に後者は HSP のがん細胞での細胞内情報伝達における役割の解析によってその分子機能が解明されることが期待されている分野である。現在、HSP90 ではその特異的な阻害剤が発見され、臨床レベルでの実用化に向けた研究が進められている。しかしながら、これらの研究の大半は高分子量の HSP を標的にしたものであり、small HSP の解析は未だ緒に就いたばかりである。

私共は肝細胞がんと small HSP との関連に注目し、大垣市民病院との共同研究により、肝細胞がんの患者の手術標本を解析した結果、HSP27 タンパク質の総発現量に変化はないが、リン酸化型 HSP27 のレベルが低いほど、また、HSP20 の総発現量が低いほど肝がんのステージが進んでいることを見出し、small HSP が肝細胞がんの病態に関与していることを世界で初めて報告している。さらに、その分子機序の詳細を検討し、リン酸化型 HSP27 が ERK(p44/p42 MAP キナーゼ)の活性化を阻害し肝細胞がんの増殖を抑制することを明らかにした。一方、HSP20 はホスファチジルイノシトール(PI)3 キナーゼを分子標的とし、その下流の AKT シグナルを阻害すること、および NF κ B シグナルを阻害することで肝細胞がんの増殖を抑制することを明らかにしている。その解析の過程で最近、同じ低分子量ストレス蛋白質である HSP22 が HSP27 と結合していること、加えてヒト肝がん組織において HSP22 が高発現していることを見出した。Small HSP は肝臓がんにおける新たな治療の分子標的となる可能性は非常に高いと考えられ、本研究では肝がん細胞における HSP22 の役割を検討し、その分子標的を同定することを目的としている。

2. 研究の目的

これまでに肝細胞がんの発症・進展の機序の解析を、がん細胞の細胞内情報伝達機構と低分子量ストレス蛋白質、特に HSP27 及び HSP20 との関連において着目し、既に、細胞増殖促進経路である ERK および AKT signaling pathway を抑制することで、HSP27 及び HSP20 が肝がん細胞の増殖において抑制的な役割を担う分子機序を明らかとしてきた。その解析の過程で最近、同じ低分子量ストレス蛋白質である HSP22 が HSP27 と結合していること、加えてヒト肝がん組織において HSP22 が高発現していることを見出した。本研究の目的は HSP22 が肝がんにおいてどのような役割を果たしているのか、低分子量ストレス蛋白質をターゲットとした新たな肝細胞がん治療法の確立に資するため、肝細胞がんの増殖、転移等の細胞機能における HSP22 の役割の詳細を検討し、その分子標的を同定することである。

3. 研究の方法

肝がん細胞における HSP22 の機能解析：

(1)HSP22 の siRNA を導入して総発現量を低下させた細胞も作成する。この細胞を用い、細胞増殖因子、炎症性サイトカインおよびプロスタグランジン刺激に対する細胞応答の違いを検討する。肝がん細胞の細胞遊走能を Boyden chamber assay 法で、また足場依存性を Soft agar colony assay 法で比較検討する。さらに細胞浸潤能を Matrigel invasion assay 法で比較検討する。

(2)細胞内情報伝達の解析:HSP22 の siRNA を導入した細胞を用い、細胞増殖因子、サイトカインおよびプロスタグランジンによって惹起される細胞内情報伝達の変化を比較検討する。

(3)肝がん細胞内で HSP22 と相互作用する標的分子の解析:HSP22 と直接的に相互作用する標的分子を免疫沈降法及び immunoblot 法等にて同定する。

4 . 研究成果

(1)ヒト肝がん (n=29) のがん部における HSP22 タンパク質の発現を、非がん部との比較において検討した。がん部(189.9 ± 68.4 ng/mg protein) および非がん部 (167.9 ± 94.6 ng/mg protein)で発現していることを確認した。がん部の HSP22 の発現レベルを 88.3 ng/mg protein をカットオフ値とすると、それより低値の症例では有意に非がん部より発現が上昇していたことを見出した。

(2) 肝がん細胞の遊走能における HSP22 の役割を検討した。遊走能は Boyden chamber 法および Wound healing 法を用い解析した。まず肝がん細胞株 HuH7 細胞において HSP22 タンパク質が細胞質に発現していることを確認した。続いて、HSP22 si-RNA を用いて HSP22 の発現をノックダウンさせた HuH7 細胞における、transforming growth factor (TGF) α および hepatocyte growth factor (HGF) 刺激による細胞遊走をコントロール細胞との比較において検討した。その結果、HSP22 をノックダウンした細胞の遊走能はコントロール細胞に比較し、有意にして増強されていることを明らかにした。HSP22 が肝がん細胞の遊走に対し、抑制的に制御している可能性が強く示唆された。

(3) TGF α による HuH7 細胞遊走の細胞内情報伝達機構を検討した。その結果、TGF α によって刺激された肝がん細胞内で、ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ/AKT が促進的に制御していることを明らかにした。さらに、その下流で p70 S6 キナーゼが機能していることを明らかにした。

(4) ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ/AKT/p70 S6 キナーゼ経路と HSP22 の関連を検討した。HSP22 si-RNA を用いて HSP22 の発現をノックダウンさせた HuH7 細胞における、TGF α および HGF 刺激による AKT のリン酸化レベルをコントロール細胞との比較において検討した。その結果、HSP22 をノックダウンした細胞の AKT のリン酸化レベルはコントロール細胞に比較し、有意にして増強されていることを明らかにした。HSP22 が TGF α および HGF 刺激による AKT の活性化に対し、抑制的に制御している可能性が強く示唆された。

(5) 肝がん細胞の細胞運動に関わるどのような細胞内情報伝達物質が HSP22 の分子標的となっているのかについて検討した。免疫沈降法/ウエスタンブロット法を用いてホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ/AKT 経路に関わる蛋白質と HSP22 との相互作用の解析を行った。その結果、HSP22 は AKT とは複合体を形成しないが、一方、ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼと複合体を形成することを新たに明らかとした。以上の結果から、HSP22 はホスファチジルイノシトール 3-キナーゼとの相互作用を介し、肝がん細胞の遊走に対し、抑制的に機能していることが強く示唆された。

(6) さらに、ヒト肝がん (n = 62)において、その進展と HSP22 の関連を検討した。その結果、免疫組織学的に高分化型に比較し、中等度および低分化型の肝がん組織において、HSP22 タンパク質の発現レベルは非がん部より有意に低下していることを明らかにした。モデルの肝がん細胞における HSP22 が肝がん細胞の進展に対し、抑制的に作用するという知見が、実際にヒトの肝がんにおいても HSP22 が機能している可能性が強く示唆された。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 32 件)

(1) Kawabata T, Otsuka T, Fujita K, Sakai G, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O and Tokuda H.

(-)-Epigallocatechin gallate but not chlorogenic acid suppresses EGF-stimulated migration of osteoblasts via attenuation of p38 MAPK activity. *Int. J. Mol. Med.* 査読有 42 巻 2018, 3149-3156. doi: 10.3892/ijmm.2018.3884.

(2) Fujita K, Otsuka T, Kawabata T, Sakai G, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O and Tokuda H.

Inhibitors of heat shock protein 90 augment endothelin-1-induced heat shock protein 27 through the SAPK/JNK signaling pathway in osteoblasts. *Mol. Med. Rep.* 査読有 17 巻 2018,8542-8547. doi: 10.3892/mmr.2018.8878.

(3) Sakai G, Tokuda H, Yamamoto N, Matsushima-Nishiwaki R, Fujita K, Kawabata T, Kozawa O and Otsuka T.

Association of HSP22 with mTOR in osteoblasts: regulation of TNF- α -stimulated IL-6 synthesis. *FEBS Lett.* 査読有 592 巻 2018,1202-1210. doi: 10.1002/1873-3468.13028.

(4) Fujita K, Otsuka T, Kawabata T, Kainuma S, Sakai G, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O and Tokuda H.

HSP90 limits thrombin-stimulated IL-6 synthesis in osteoblast-like MC3T3-E1 cells:

Regulation of p38 MAPK. *Int. J. Mol. Med.* 査読有 42 巻 2018,2185-2192. doi: 10.3892/ijmm.2018.3785.

(5) Uematsu K, Enomoto Y, Onuma T, Tsujimoto M, Doi T, Matsushima-Nishiwaki R, Tokuda H, Ogura S, Iida H, [Kozawa O](#) and Iwama T.

Rac Regulates the TRAP-Induced Release of Phosphorylated-HSP27 from Human Platelets via p38 MAP Kinase but Not JNK. *Cell. Physiol. Biochem.* 査読有 49 巻 2018,1523-1538. doi: 10.1159/000493456.

(6) Matsushima-Nishiwaki R, Yamada N, Fukuchi K and [Kozawa O](#).

Sphingosine 1-phosphate (S1P) reduces hepatocyte growth factor-induced migration of hepatocellular carcinoma cells via S1P receptor 2. *PLoS One.* 査読有 13 巻 2018, e0209050. doi: 10.1371/journal.pone.0209050.

(7) Kawabata T, Otsuka T, Fujita K, Sakai G, Kim W, Matsushima-Nishiwaki R, Kuroyanagi G, [Kozawa O](#) and Tokuda H.

HSP70 inhibitors reduce the osteoblast migration by epidermal growth factor. *Curr. Mol. Med.* 査読有 18 巻 2018,486-495. doi: 10.2174/1566524019666181213112847.

(8) Takagi T, Imai T, Mishiro K, Ishisaka M, Tsujimoto M, Ito H, Nagashima K, Matsukawa H, Tsuruma K, Shimazawa M, Yoshimura S, [Kozawa O](#), Iwama T, and Hara H.

Cilostazol ameliorates collagenase-induced cerebral hemorrhage by protecting the blood-brain barrier. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 査読有 37 巻 2017,123-139. doi: 10.1177/0271678X15621499.

(9) Kuroyanagi G, Tokuda H, Yamamoto N, Kainuma S, Fujita K, Ohguchi R, Matsushima-Nishiwaki R, [Kozawa O](#) and Otsuka T.

Attenuation of prostaglandin E1-induced osteoprotegerin synthesis in osteoblasts by normoxic HIF inducers. *Mol. Med. Rep.* 査読有 15 巻 2017,1847-1852. doi: 10.3892/mmr.2017.6177

(10) Fujita K, Tokuda H, Kainuma S, Kuroyanagi G, Yamamoto N, Matsushima-Nishiwaki R, Harada A, [Kozawa O](#) and Otsuka T.

Resveratrol suppresses thyroid hormone-induced osteocalcin synthesis in osteoblasts. *Mol. Med. Rep.* 査読有 16 巻 2017, 2881-2886. doi: 10.3892/mmr.2017.6872.

(11) Fujita K, Otsuka T, Yamamoto N, Kainuma S, Ohguchi R, Kawabata T, Sakai G, Kuroyanagi G, Matsushima-Nishiwaki R, [Kozawa O](#) and Tokuda H.

Epigallocatechin gallate but not chlorogenic acid up-regulates osteoprotegerin synthesis by bone morphogenetic protein-4 in osteoblasts. *Exp. Ther. Med.* 査読有 14 巻 2017,417-423. doi: 10.3892/etm.2017.4491.

(12) Fujita K, Tokuda H, Yamamoto N, Kainuma S, Kawabata T, Sakai G, Kuroyanagi G, Matsushima-Nishiwaki R, Harada A, [Kozawa O](#) and Otsuka T.

Incretin amplifies TNF- α -stimulated IL-6 synthesis in osteoblasts: suppression of the I κ B/NF- κ B pathway. *Int. J. Mol. Med.* 査読有 39 巻 2017,1053-1060. doi: 10.3892/ijmm.2017.2892.

(13) Kuroyanagi G, Tokuda H, Yamamoto N, Kainuma S, Fujita K, Ohguchi R, Kawabata T, Sakai G, Matsushima-Nishiwaki R, Harada A, [Kozawa O](#) and Otsuka T.

(-)-Epigallocatechin gallate synergistically potentiates prostaglandin E2-stimulated osteoprotegerin synthesis in osteoblasts. *Prostag. Oth. Lipid M.* 査読有 128-129 巻 2017, 27-33. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2017.02.001.

(14) Kainuma S, Tokuda H, Yamamoto N, Kuroyanagi G, Fujita K, Kawabata T, Sakai G, Matsushima-Nishiwaki R, [Kozawa O](#) and Otsuka T.

Heat shock protein 27 (HSPB1) suppresses the PDGF-BB-induced migration of osteoblasts. *Int. J. Mol. Med.* 査読有 40 巻 2017,1057-1066. doi: 10.3892/ijmm.2017.3119.

(15) Matsushima-Nishiwaki R, Toyoda H, Takamatsu R, Yasuda E, Okuda S, Maeda A, Kaneoka Y, Yoshimi N, Kumada T and [Kozawa O](#).

Heat shock protein 22 (HSPB8) reduces the migration of hepatocellular carcinoma cells through the suppression of the phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/AKT pathway. *Biochim. Biophys Acta-Mol. Basis Dis.* 査読有 1863 巻 2017,1629-1639. doi: 10.1016/j.bbadis.2017.04.021.

(16) Fujita K, Tokuda H, Kuroyanagi G, Yamamoto N, Kainuma S, Kawabata T, Sakai G, Matsushima-Nishiwaki R, [Kozawa O](#) and Otsuka T.

HSP90 inhibitors potentiate PGF2 α -induced IL-6 synthesis via p38 MAP kinase in osteoblasts. *PLoS One.* 査読有 12 巻 2017, e0177878. doi: 10.1371/journal.pone.0177878.

(17) Sakai G, Otsuka T, Fujita K, Kainuma S, Kuroyanagi G, Kawabata T, Matsushima-Nishiwaki R, [Kozawa O](#) and Tokuda H.

Amplification by (-)-epigallocatechin gallate of prostaglandin F2 α -stimulated synthesis of osteoprotegerin in osteoblasts. *Mol. Med. Rep.* 査読有 16 巻 2017, 6376-6381. doi: 10.3892/mmr.2017.7354.

- (18) Onuma T, Tanabe K, Kito Y, Tsujimoto M, Enomoto Y, Matsushima-Nishiwaki R, Doi T, Nagase K, Akamatsu S, Tokuda H, Ogura S, Iwama T, Kozawa O and Iida H. Sphingosine 1-phosphate (S1P) suppresses the collagen-induced activation of human platelets via S1P4 receptor. *Thromb. Res.* 査読有 156 巻 2017, 91-100. doi: 10.1016/j.thromres.2017.06.001.
- (19) Kawabata T, Tokuda H, Fujita K, Kainuma S, Sakai G, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O and Otsuka T. Resveratrol inhibits the epidermal growth factor-induced migration of osteoblasts: the suppression of SAPK/JNK and Akt. *Cell. Physiol. Biochem.* 査読有 43 巻 2017,1025-1036. doi: 10.1159/000481700.
- (20) Kawabata T, Otsuka T, Fujita K, Kainuma S, Yamamoto N, Kuroyanagi G, Sakai G, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O and Tokuda H. Suppression by HSP90 inhibitors of BMP-4-stimulated osteoprotegerin synthesis in osteoblasts: attenuation of p70 S6 kinase. *Mol. Med. Rep.* 査読有 16 巻 2017, 8507-8512. doi: 10.3892/mmr.2017.7639.
- (21) Sakai G, Tokuda H, Fujita K, Kainuma S, Kawabata T, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O and Otsuka T. Heat shock protein 70 negatively regulates TGF- β -stimulated VEGF synthesis via p38 MAP kinase in osteoblasts. *Cell. Physiol. Biochem.* 査読有 44 巻 2017,1133-1145. doi: 10.1159/000485418.
- (22) Tanabe K, Kozawa O and Iida H. cAMP/PKA enhances interleukin-1 β -induced interleukin-6 synthesis through STAT3 in glial cells. *Cell Signal.* 査読有 28 巻 2016,19-24. doi: 10.1016/j.cellsig.2015.10.009.
- (23) Kuroyanagi G, Otsuka T, Yamamoto N, Kainuma S, Ohguchi R, Fujita K, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O and Tokuda H. Mimosine suppresses the PGF $_2\alpha$ -induced synthesis of osteoprotegerin but not interleukin-6 in osteoblasts. *Int. J. Mol. Med.* 査読有 37 巻 2016,533-541. doi: 10.3892/ijmm.2016.2452.
- (24) Kainuma S, Otsuka T, Kuroyanagi G, Yamamoto N, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O and Tokuda H. Possible involvement of AMP-activated protein kinase in PGE $_1$ -induced synthesis of osteoprotegerin in osteoblasts. *Exp. Ther. Med.* 査読有 11 巻 2016, 2042-2048. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3099>
- (25) Tsujimoto M, Tokuda H, Kuroyanagi G, Yamamoto N, Kainuma S, Matsushima-Nishiwaki R, Onuma T, Iida Y, Kojima A, Sawada S, Doi T, Enomoto Y, Tanabe K, Akamatsu S, Iida H, Ogura S, Otsuka T, Kozawa O and Iwama T. AICAR reduces the collagen-stimulated secretion of PDGF-AB and release of soluble CD40 ligand from human platelets: suppression of HSP27 phosphorylation via p44/p42 MAP kinase. *Exp. Ther. Med.* 査読有 12 巻 2016,1107-1112. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3435>
- (26) Kainuma S, Otsuka T, Kuroyanagi G, Yamamoto N, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O and Tokuda H. Regulation by AMP-activated protein kinase of PGE $_2$ -induced osteoprotegerin synthesis in osteoblasts. *Mol. Med. Rep.* 査読有 13 巻 2016,3363-3369. doi: 10.3892/mmr.2016.4900.
- (27) Tsujimoto M, Kuroyanagi G, Matsushima-Nishiwaki R, Kito Y, Enomoto Y, Iida H, Ogura S, Otsuka T, Tokuda H, Kozawa O and Iwama T. Factor Xa inhibitor suppresses the release of phosphorylated HSP27 from collagen-stimulated human platelets: inhibition of HSP27 phosphorylation via p44/p42 MAP kinase. *PLoS One* 査読有 11 巻 2016, e0149077. doi: 10.1371/journal.pone.0149077.
- (28) Matsushima-Nishiwaki R, Toyoda H, Nagasawa T, Yasuda E, Chiba N, Okuda S, Maeda A, Kaneoka Y, Kumada T and Kozawa O. Phosphorylated heat shock protein 20 (HSPB6) regulates transforming growth factor- α -induced migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells. *PLoS One.* 査読有 11 巻 2016, e0151907. doi: 10.1371/journal.pone.0151907.
- (29) Tokuda H, Kuroyanagi G, Tsujimoto M, Matsushima-Nishiwaki R, Akamatsu S, Enomoto Y, Iida H, Otsuka T, Ogura S, Iwama T, Kojima K and Kozawa O. Thrombin receptor-activating protein (TRAP)-activated Akt is involved in the release of phosphorylated-HSP27 (HSPB1) from platelets in DM patients. *Int. J. Mol. Sci.* 査読有 17 巻 2016,737. doi: 10.3390/ijms17050737.
- (30) Horibe Y, Adachi S, Yasuda I, Yamauchi T, Kawaguchi J, Kozawa O, Shimizu M and Moriwaki H. Anticancer effect of arsenite on cell migration, cell cycle and apoptosis in human pancreatic cancer cells. *Oncol. Lett.* 査読有 12 巻 2016,177-182. doi: <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4564>.

(31) Yamamoto N, Tokuda H, Kuroyanagi G, Kainuma S, Matsushima-Nishiwaki R, Fujita K, Kozawa O and Otsuka T.

Heat shock protein 22 (HSPB8) limits TGF- β -stimulated migration of osteoblasts. Mol. Cell. Endocrinol. 査読有 436 巻 2016,1-9. doi: 10.1016/j.mce.2016.07.011.

(32) Okuno M, Adachi S, Kozawa O, Shimizu M and Yasuda I.

The clinical significance of phosphorylated heat shock protein 27 (HSPB1) in pancreatic cancer. Int. J. Mol. Sci. 査読有 17 巻 2016,137. doi: 10.3390/ijms17010137.

〔学会発表〕(計6件)

(1) Takashi Onuma, Yuko Kito, Mami Iida, Kumiko Tanabe, Osamu Kozawa, Hiroki Iida
Smoking cessation causes temporary hyper-activation of human platelet induced by collagen

The European Anaesthesiology Congress 2018 2018年6月3日 Copenhagen

(2) 酒井 剛、徳田治彦、小澤 修

骨芽細胞において HSP22 は TNF- α による IL-6 産生を mTOR を介して抑制する

第91回日本生化学会 2018年9月25日 京都

(3) 西脇理英、吉見直己、小澤 修

HSP22 は PI3K/AKT 経路を阻害し肝癌細胞の遊走を抑制する

第77回日本癌学会学術総会 2018年9月28日 大阪

(4) Go Sakai, Haruhiko Tokuda, Kazuhiko Fujita, Tetsu Kawabata, Osamu Kozawa

HSP22 acts as a positive regulator in TNF- α -stimulated IL-6 synthesis in osteoblasts : association with mTOR

The 16th Biennial Conference of Orthopaedic Research Society 2018年10月27日 京都

(5) 西脇理英、豊田秀徳、熊田 卓、小澤 修

Phosphorylated HSP20 (HSPB8) regulates TNF- α -induced migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells

TNF- α 刺激による肝癌細胞遊走および浸潤のリン酸化 HSP20 (HSPB8) による抑制

第75回日本癌学会学術総会 2016年10月6日 横浜

(6) Takashi Onuma, Kumiko Tanabe, Osamu Kozawa, Hiroki Iida

Sphingosine-1-phosphate suppresses collagen-induced human platelet activation

Anesthesiology 2016 Annual Meeting 2016年10月22日 Chicago

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等 <http://www.med.gifu-u.ac.jp/pharma/index.htm>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 安田 一郎

ローマ字氏名: YASUDA Ichiro

所属研究機関名: 富山大学

部局名: 医学部

職名: 教授

研究者番号(8桁): 00377673

(2) 研究協力者

研究協力者氏名:

ローマ字氏名: