

平成 23 年 1 月 25 日現在

研究種目： 特定領域研究
研究期間： 平成 17 年度 ～ 21 年度
課題番号： 17014019
研究課題名（和文） 蛋白質分解を介した腫瘍・間質の相互作用
研究課題名（英文） Tumor-stroma interaction mediated by proteases
研究代表者 清木元治 (Motoharu Seiki)
東京大学・医科学研究所・教授
研究者番号： 10154634

研究成果の概要（和文）：がん細胞の浸潤装置として機能する膜型マトリックスメタロプロテアーゼ（MT1-MMP）は、そのプロテアーゼ活性を介してがん細胞の浸潤や増殖を制御するだけでなく、がん微小環境の制御因子でもある。本研究では、MT1-MMP の新基質の同定、プロテアーゼ活性の制御、MT1-MMP を細胞内の結合因子同定、MT1-MMP の非プロテアーゼ活性、腫瘍制御の標的分子としての有用性評価に関する解析を進めて成果を得た。

研究成果の概要（英文）：MT1-MMP is an integral membrane protease that acts as an important component of cellular machinery promoting invasion and tumor growth. It is also a potent modulator of tumor microenvironment. In this study, we identified substrates of MT1-MMP, analyzed regulation of the proteolytic events, surveyed proteins that bind MT1-MMP, and studied non-protease activity of MT1-MMP. We also validated the potential therapeutic value of MT1-MMP as a molecule target for development of therapeutic strategies.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 17 年度	64,000,000	0	64,000,000
平成 18 年度	68,900,000	0	68,900,000
平成 19 年度	68,900,000	0	68,900,000
平成 20 年度	68,700,000	0	68,700,000
平成 21 年度	68,700,000	0	68,700,000
総計	339,200,000		339,200,000

研究分野：生化学、分子生物学、腫瘍学

科研費の分科・細目：腫瘍学・腫瘍生物学

キーワード：膜型プロテアーゼ、腫瘍微小環境、浸潤、MT1-MMP

1. 研究開始当初の背景

ヒトの蛋白質の運命は約 400 種類の限られた数のプロテアーゼによって担われている。その中で、細胞外で働くプロテアーゼは半分

弱である。多くの蛋白質の機能が、プロテアーゼによる不可逆的なプロセッシングによって制御されており、プロテオリシスによる蛋白質制御ネットワークの解明が必要と考

えられている。しかし、残念なことに、このような研究分野は日本ではきわめて脆弱といわざるを得ない。代表者は、MT1-MMP の存在を最初に報告して以来、本酵素の細胞機能制御の研究を進めてきた。とりわけ、がん細胞の浸潤への関与を明らかにすることによって、がん研究分野における MT1-MMP の研究を発展させてきた。現在では、MMP のゴードン会議においても、MT1-MMP の話題が大勢を占めるほどに世界の研究者の注目を集めるに至っている。がん細胞において、MT1-MMP の関与するステップは、がんの増殖、浸潤、転移に必要であり、悪性のがん細胞の挙動を理解するだけでなく、治療への応用にも期待が持てる。

2. 研究の目的

がんの発生、そして最終的な転移にいたる過程は、様々な細胞と細胞外基質より構成される組織の中において進行する。がん組織では MMP をはじめとする様々な細胞外プロテアーゼの過剰発現が観察されており、細胞外基質成分や細胞周辺の蛋白質分解を担っている。特に MMP は、がんにおける組織環境を改変することにより、増殖、浸潤・転移を促進すると考えられてきた。本研究では、がん細胞の浸潤と増殖に特に重要であるとされる膜型マトリックスメタロプロテアーゼ (MT1-MMP) に着目し、本酵素を介した細胞機能制御の仕組みを明らかにして、がん治療へと応用することを目的とする。

3. 研究の方法

がん細胞表面層のプロテアーゼシステムの解析

がん細胞の表面層には MMP やセリンプロテアーゼなど複数のプロテアーゼが存在する。これらのプロテアーゼが働く時には、様々な分

子と相互作用を保ち、協調した制御下で働く必要である。また、細胞運動と運動するためには細胞の接着装置および細胞内骨格系の制御との協調も必要がある。このように、プロテアーゼ、接着分子、増殖因子やサイトカイン受容体類など様々な細胞表面の分子は合目的に機能するために適切な機能単位を形成する必要があると考えられる。このような機能単位の存在を明らかにするために、プロテオミクス的手法をがん研究に適用する検討を進めてきた。現在までに機能未知の因子を含む 100 種類を超える蛋白質を MT1-MMP 複合体中に同定しつつある。また、同様の解析を他の膜型プロテアーゼや接着因子についても進めつつある。これらの蛋白質と MT1-MMP の相互作用を確認するために、それぞれの蛋白質の発現系の構築、抗体の調整、共焦点顕微鏡による局在の観察などを行う。

機能的複合体としてのプロテアーゼシステムの制御

特に、浸潤に関わる装置としての MT1-MMP に着目し、その複合体形成と解離が細胞運動などの機能と関連してどのように制御されるのかを、それぞれの蛋白質との相互作用に着目しながら検証する。また、各成分に対する抗体を調整して、細胞機能と複合体形成を個別の成分まで含めて一度に検出できるようなプロテインチップを作成する。このことにより、細胞表面分子の細胞機能と関連した相互作用のネットワークを MT1-MMP を中心として解析する。また、同様の解析を、MT1-MMP 複合体中の他の成分について行う。他の膜型プロテアーゼや接着分子についても解析を広げ、細胞表面層分子のがん細胞における機能的な連携の全容を明らかにする研究をスタートさせる。このことにより、がん細胞と間質の細胞表面における相互作用のインター

フェースの構造と機能を明らかにする。

細胞表層でのプロテアーゼ基質の同定

プロテアーゼを中心とする複合体の中には分解あるいはプロセッシングの標的となる基質分子も含まれるはずである。MT1-MMPと会合するタンパク質の網羅的解析を質量分析計を用いて行う。同定されたタンパク質が基質となりうるか否かの検討を個別に行なうと同時に、MT1-MMP 欠損マウスから樹立したがん細胞株を用いて、MT1-MMP の発現誘導の有無で、生理的条件下での検討を行う。

がん治療への応用

がん細胞の増殖や浸潤に際して、MT1-MMPと相互作用する分子や基質は、腫瘍抑制の標的、診断や治療効果判定のマーカーとなりうる可能性がある。これら分子間の相互作用の阻害、酵素基質の機能阻害などががん治療に応用できるか否かを検討する。

4. 研究成果

MT1-MMP による CD44 の切断特異性の解析

がん細胞の運動には様々な分子が関与している。我々は以前に細胞外基質分解にかかわる MT1-MMP の発現が細胞運動を亢進させることを見出しており、その仕組みの一部としてヒアルロン酸受容体である CD44 の shedding があることを見出してすでに報告した。今年度は、CD44 を MT1-MMP が基質とする仕組みへの、MT1-MMP の触媒ドメインとヘモペキシン様 (Hpx) ドメインの関与を解析した。CD44 の切断活性は MT1-MMP と類似するほかの膜型 MMP でも観察されるが、切断効率およびその結果生じる断片には相違が見られる。これらの MT-MMPs と MT1-MMP のドメインスワッピングを行い、それぞれのドメインが担う役割を解析した。その結果、Hpx ドメインは CD44 に対する結合活性を持ち、触媒

ドメインは特定部位での切断活性を持っていた。CD44 に対する切断活性の相違は触媒ドメインの特異性を反映していた。触媒ドメインを欠く変異体の発現は、おそらく CD44 への結合の競合のために野生型 MT1-MMP による CD44 の切断を抑制した。

MT1-MMP を標的とした腫瘍抑制

MT1-MMP の Hpx ドメインは上記研究で明らかになった CD44 だけでなく、細胞外基質の主要成分であり、MT1-MMP の基質でもある I 型コラーゲンにも結合する。この結合は MT1-MMP によるコラーゲン分解にも必要とされる。従って、触媒部位を欠く MT1-MMP 変異体は野生型酵素に対して dominant negative に働く可能性がある。そこで、MT1-MMP 発現ヒト腫瘍細胞株でこの変異体を発現させることにより、その細胞の腫瘍形成を抑制できるか否かをマウスへの皮下移植モデルで検討した。変異体の発現はその細胞の造腫瘍性を強く抑制した。抑制効果は MT1-MMP 発現細胞に特異的であり、少なくとも MT1-MMP を発現している腫瘍細胞の造腫瘍性が、細胞増殖のシグナルだけでなく、細胞外でのプロテアーゼ活性によっても制御されることが明らかとなった。現在まで、MT1-MMP に特異的な阻害剤の開発はされておらず、腫瘍抑制の標的としての有用性の評価がされていなかったが、この結果によって、少なくとも腫瘍細胞が発現する MT1-MMP を阻害することは、腫瘍形成の抑制につながりうることを示された。

MMP-2 と MT1-MMP を介した腫瘍・間質の相互作用

腫瘍の形成にはがん細胞と間質の相互作用が重要である。本研究では間質由来の MMP-2 と、癌細胞由来の MMP-2 活性化因子で

ある MT1-MMP が腫瘍形成に及ぼす影響を、MT1-MMP を欠損するマウス細胞株を MMP-2 の変異マウスに移植することにより検討した。MT1-MMP 欠損細胞は同系の野生型マウスに移植しても腫瘍を形成しないが、MT1-MMP の発現依存性に腫瘍形成を示した。しかし、MMP-2 欠損マウスでは MT1-MMP を発現しても腫瘍形成は見られない。MMP-2 の供給により、MT1-MMP 依存性の腫瘍形成が回復することから、MMP を介した腫瘍・間質の相互作用が腫瘍形成に必須である関係が *in vivo* の実験ではじめて示すことができた。

MT1-MMP による細胞性コラーゲン分解の解析

MT1-MMP は細胞性のコラーゲナーゼ活性を持ち、コラーゲンマトリックス内での細胞増殖には MT1-MMP を介したコラーゲン分解が必須であることが知られている。従って、MT1-MMP を介したコラーゲナーゼ活性がどのような制御下にあるかを知ることは腫瘍形成を制御する観点からも重要である。本研究では、MT1-MMP によるコラーゲン分解が HPX ドメインを介したダイマー形成を必要とすることをはじめて明らかにした。このようなダイマー形成依存性のコラーゲナーゼ活性は可溶性のコラーゲナーゼとして知られる MMP-1 には見られないことであり、MT1-MMP によるコラーゲン分解を特異的に阻害する手がかりを与えるものである。

腫瘍血管新生における MT1-MMP の発現と役割

MT1-MMP ノックアウトマウスの組織では血管新生に障害があることが知られている。血管内皮細胞の培養では確かに MT1-MMP の発現が観察されるが、組織片から伸長する血管では MT1-MMP の発現部位は伸長する血管細胞の先端部分に限局することが明らかとなった。血管内皮細胞は平滑筋細胞と相互作用する

ことによって血管の成熟が起こる。MT1-MMP の発現抑制は平滑筋細胞との接着によりおこること、先端細胞は平滑筋細胞に覆われていないことにより MT1-MMP の発現が維持されていることが明らかとなった。MT1-MMP の発現を抑制するシグナル系としては Tie2 が重要であることなどを明らかにした。

ラミニン 5 の単鎖成分を特異的に検出するモノクローナル抗体の作成

基底膜の主要成分としてラミニン 5 (Ln5) が知られている。Ln5 はヘテロ 3 量体のポリペプチド鎖で構成されるが、腫瘍組織ではその一つである gamma 2 鎖の単独発現があり、悪性度との相関が強いことが知られている。gamma 2 鎖は MT1-MMP によって優先的に切断され、その断片が細胞運動を刺激し、細胞死を抑制する活性を持つことが報告されている。しかし、全ての gamma 2 鎖に対する抗体は Ln5 にも反応するために、生体内に単鎖で存在する gamma 2 鎖を高感度で検出する方法はなかった。今回、Ln5 は反応せず、gamma 2 鎖にだけ反応するモノクローナル抗体の作成に成功した。本抗体は免疫染色で悪性腫瘍組織の gamma2 鎖にのみ反応し、正常基底膜は染色しない。これまで、高感度の検出方法がなかった gamma 2 鎖の腫瘍における役割を検証する研究の材料として有望である。

MT1-MMP による MMP-2 活性化の分子機構

MMP-2 は基底膜の IV 型コラーゲン分解に必要なプロテアーゼであり、がん組織において高発現される MT1-MMP によって活性化が誘導される。それぞれの遺伝子欠損マウス由来の細胞を用いて、腫瘍細胞の MT1-MMP 依存性の増殖には間質由来の MMP-2 が必要であることをこれまでに明らかにしている。MT1-MMP に

よる MMP-2 活性化は複雑であり、1) MT1-MMP の TIMP-2 による抑制、2) TIMP-2 に proMMP-2 が結合することにより、MT1-MMP/TIMP-2/proMMP-2 の三分子複合体形成、3) 複合体を形成する MT1-MMP と TIMP-2 により抑制を受けていない MT1-MMP と 2 量体を形成、4) 三分子複合体中の proMMP-2 を活性型 MT1-MMP が切断する。これらのステップを経て MMP-2 活性化反応が細胞表面で進行する。これまでに、MT1-MMP はヘモペキシンドメイン (HPX) を介して 2 量体を形成することを報告していたが、更に詳細な解析により、MT1-MMP の 2 量体形成に必要な第二の領域が存在することを明らかにし、この領域が MT1-MMP の MMP-2 活性化能に必須であることを示した。

MT1-MMP の新規基質と制御因子の解析

がん細胞において、MT1-MMP と直接および間接的に結合しているタンパク質の網羅的なプロテオミクス解析を進めている。同定した膜タンパク質の約半数は細胞レベルで MT1-MMP によって切断を受けることから、結果の妥当性が評価された。Lu タンパク質は二つの Ig 様ドメインを持ち、ラミニン 10 を結合する活性を持つ。Lu と MT1-MMP 発現細胞を用いて、Lu が MT1-MMP の生理的条件下での基質であることを明らかにした。また、MT1-MMP の細胞内ドメインに結合する新規タンパク質を解析した。本タンパク質は、細胞質で RhoA の活性化を阻害することが知られている p27kip1 の結合タンパク質であった。その過剰発現は RhoA の活性を促進することから p27kip1 releasing factor from Rho (p27RF-Rho) と命名した。P27RF-Rho は細胞内において基質接着面に斑様の分布を示した。細胞を LPA で刺激すると、p27RF-Rho の存在部位で RhoA の活性化が観察されると同時に、

アクチン重合が起こり、その周囲で細胞外基質の分解が亢進した。このことから、p27RF-Rho ががん細胞の浸潤突起形成を制御することが明らかとなった。また、p27RF-Rho の発現を抑制すると、LPA 刺激に応答した浸潤突起形成が顕著に阻害された。浸潤突起には MT1-MMP が局在することから、p27RF-Rho は MT1-MMP の浸潤過程における機能を浸潤突起形成を通して制御していることが明らかとなった。

マクロファージの HIF-1 活性を制御する新たな因子の同定

マクロファージは腫瘍形成を促進する重要ながん微小環境の制御因子である。マクロファージのエネルギー産生は好氣的解糖系に依存している。解糖系の制御は、通常は低酸素分圧下で活性化される HIF-1 が担っているが、マクロファージでは恒常的な HIF-1 活性化がみられる。今回、HIF-1 を好氣的条件下で抑制している因子 FIH-1 をマクロファージ特異的に解除している因子として Mint3 を同定した。マクロファージの腫瘍形成への関与を遮断する新たな経路としての応用性を考える。

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 件)

1. Hoshino, D., T. Tomari, M. Nagano, N. Koshikawa, and M. Seiki. A novel protein associated with membrane-type 1 matrix metalloproteinase binds p27(kip1) and regulates RhoA activation, actin remodeling, and matrigel invasion. *J Biol Chem*, 284: 27315-27326. 2009.
2. Niiya, D., N. Egawa, T. Sakamoto, Y. Kikkawa, T. Shinkawa, T. Isobe, N. Koshikawa, and M. Seiki. Identification and characterization of Lutheran blood group glycoprotein as a new substrate of membrane-type 1 matrix metalloproteinase 1 (MT1-MMP): a

- systemic whole cell analysis of MT1-MMP-associating proteins in A431 cells. *J Biol Chem*, 284: 27360-27369. 2009.
3. Sakamoto, T. and M. Seiki. Mint3 enhances the activity of hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) in macrophages by suppressing the activity of factor inhibiting HIF-1. *J Biol Chem*, 284: 30350-30359. 2009.
 4. Tomari, T., N. Koshikawa, T. Uematsu, T. Shinkawa, D. Hoshino, N. Egawa, T. Isobe, and M. Seiki. High throughput analysis of proteins associating with a proinvasive MT1-MMP in human malignant melanoma A375 cells. *Cancer Sci*, 100: 1284-1290. 2009.
 5. Imai, M., M. Muraki, K. Takamatsu, H. Saito, M. Seiki, and Y. Takahashi. Spontaneous transformation of human granulosa cell tumours into an aggressive phenotype: a metastasis model cell line. *BMC Cancer*, 8: 319. 2008.
 6. Itoh, Y., N. Ito, H. Nagase, and M. Seiki. *J Biol Chem*, The second dimer interface of MT1-MMP, the transmembrane domain, is essential for ProMMP-2 activation on the cell surface. 283: 13053-13062. 2008.
 7. Koshikawa, N., T. Minegishi, K. Nabeshima, and M. Seiki. Development of a new tracking tool for the human monomeric laminin-gamma 2 chain in vitro and in vivo. *Cancer Res*, 68: 530-536. 2008.
 8. Koshikawa, N., T. Minegishi, K. Nabeshima, and M. Seiki. Development of a new tracking tool for the human monomeric laminin-gamma 2 chain in vitro and in vivo. *Cancer Res*, 68: 530-536. 2008.
 9. Gotoh, I., T. Uekita, and M. Seiki. Regulated nucleo-cytoplasmic shuttling of human aci-reductone dioxygenase (hADI1) and its potential role in mRNA processing. *Genes Cells*, 12: 105-117. 2007.
 10. Rikimaru, A., K. Komori, T. Sakamoto, H. Ichise, N. Yoshida, I. Yana, and M. Seiki. Establishment of an MT4-MMP-deficient mouse strain representing an efficient tracking system for MT4-MMP/MMP-17 expression in vivo using beta-galactosidase. *Genes Cells*, 12: 1091-1100. 2007.
 11. Rikimaru, A., K. Komori, T. Sakamoto, H. Ichise, N. Yoshida, I. Yana, and M. Seiki. Establishment of an MT4-MMP-deficient mouse strain representing an efficient tracking system for MT4-MMP/MMP-17 expression in vivo using beta-galactosidase. *Genes Cells*, 12: 1091-1100. 2007.
 12. Taniwaki, K., H. Fukamachi, K. Komori, Y. Ohtake, T. Nonaka, T. Sakamoto, T. Shiomi, Y. Okada, T. Itoh, S. Itohara, M. Seiki, and I. Yana. Stroma-derived matrix metalloproteinase (MMP)-2 promotes membrane type 1-MMP-dependent tumor growth in mice. *Cancer Res*, 67: 4311-4319. 2007.
 13. Taniwaki, K., H. Fukamachi, K. Komori, Y. Ohtake, T. Nonaka, T. Sakamoto, T. Shiomi, Y. Okada, T. Itoh, S. Itohara, M. Seiki, and I. Yana. Stroma-derived matrix metalloproteinase (MMP)-2 promotes membrane type 1-MMP-dependent tumor growth in mice. *Cancer Res*, 67: 4311-4319. 2007.
 14. Yana, I., H. Sagara, S. Takaki, K. Takatsu, K. Nakamura, K. Nakao, M. Katsuki, S. Taniguchi, T. Aoki, H. Sato, S.J. Weiss, and M. Seiki. Crosstalk between neovessels and mural cells directs the site-specific expression of MT1-MMP to endothelial tip cells. *J Cell Sci*, 120: 1607-1614. 2007.
 15. Egawa, N., N. Koshikawa, T. Tomari, K. Nabeshima, T. Isobe, and M. Seiki. Membrane type 1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP/MMP-14) cleaves and releases a 22-kDa extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) fragment from tumor cells. *J Biol Chem*, 281: 37576-37585. 2006.
 16. Hikita, A., I. Yana, H. Wakeyama, M. Nakamura, Y. Kadono, Y. Oshima, K. Nakamura, M. Seiki, and S. Tanaka. Negative regulation of osteoclastogenesis by ectodomain shedding of receptor activator of NF-kappaB ligand. *J Biol Chem*, 281: 36846-36855. 2006.
 17. Itoh, Y., N. Ito, H. Nagase, R.D. Evans, S.A. Bird, and M. Seiki. Cell surface collagenolysis requires homodimerization of the membrane-bound collagenase MT1-MMP. *Mol Biol Cell*, 17: 5390-5399. 2006.
 18. Itoh, Y. and M. Seiki. MT1-MMP: a potent modifier of pericellular microenvironment. *J Cell Physiol*, 206: 1-8. 2006.
 19. Lafleur, M.A., F.A. Mercuri, N. Ruangpanit, M. Seiki, H. Sato, and E.W. Thompson. Type I collagen abrogates the clathrin-mediated internalization of membrane type 1 matrix

- metalloproteinase (MT1-MMP) via the MT1-MMP hemopexin domain. *J Biol Chem*, 281: 6826-6840. 2006.
20. Ohtake, Y., H. Tojo, and M. Seiki. Multifunctional roles of MT1-MMP in myofiber formation and morphostatic maintenance of skeletal muscle. *J Cell Sci*, 119: 3822-3832. 2006.
21. Takino, T., Y. Watanabe, M. Matsui, H. Miyamori, T. Kudo, M. Seiki, and H. Sato. Membrane-type 1 matrix metalloproteinase modulates focal adhesion stability and cell migration. *Exp Cell Res*, 312: 1381-1389. 2006.
22. Anilkumar, N., T. Uekita, J.R. Couchman, H. Nagase, M. Seiki, and Y. Itoh. Palmitoylation at Cys574 is essential for MT1-MMP to promote cell migration. *Faseb J*, 19: 1326-1328. 2005.
23. Bai, S., R. Thummel, A.R. Godwin, H. Nagase, Y. Itoh, L. Li, R. Evans, J. McDermott, M. Seiki, and M.P. Sarras, Jr. Matrix metalloproteinase expression and function during fin regeneration in zebrafish: analysis of MT1-MMP, MMP2 and TIMP2. *Matrix Biol*, 24: 247-260. 2005.
24. Hirano, W., I. Gotoh, T. Uekita, and M. Seiki. Membrane-type 1 matrix metalloproteinase cytoplasmic tail binding protein-1 (MTCBP-1) acts as an eukaryotic aci-reductone dioxygenase (ARD) in the methionine salvage pathway. *Genes Cells*, 10: 565-574. 2005.
25. Irie, K., K. Komori, M. Seiki, E. Tsuruga, Y. Sakakura, T. Kaku, and T. Yajima. Impaired alveolization in mice deficient in membrane-type matrix metalloproteinase 1 (MT1-MMP). *Med Mol Morphol*, 38: 43-46. 2005.
26. Koshikawa, N., T. Minegishi, A. Sharabi, V. Quaranta, and M. Seiki. Membrane-type matrix metalloproteinase-1 (MT1-MMP) is a processing enzyme for human laminin gamma 2 chain. *J Biol Chem*, 280: 88-93. 2005.
27. Nonaka, T., K. Nishibashi, Y. Itoh, I. Yana, and M. Seiki. Competitive disruption of the tumor-promoting function of membrane type 1 matrix metalloproteinase/matrix metalloproteinase-14 in vivo. *Mol Cancer Ther*, 4: 1157-1166. 2005.
28. Suenaga, N., H. Mori, Y. Itoh, and M. Seiki. CD44 binding through the hemopexin-like domain is critical for its shedding by membrane-type 1 matrix metalloproteinase. *Oncogene*, 24:

859-868. 2005.

〔学会発表〕 (計 32 件)
 国際会議 (計 7 件)
 Seiki, M. A Systemic survey of substrates and regulators of MT1-MMP」
 Six General Meeting of the International Proteolysis Society (Australia) Octo.26-30,2009
 他 6 件

国内会議 (計 25 件)
 越川直彦、清木元治「がんの生物像を規定する微小環境：膜型MMPによる細胞表層のプロテオリシスと癌細胞の悪性形質の獲得」
 第 65 回日本癌学会学術総会 2006 年 9 月横浜
 他 24 件

〔産業財産権〕
 ○出願状況 (計 2 件)

名称：MT1-MMP, iFIH, FIH-1 による HIF-1 の制御
 発明者：清木元治、坂本毅治
 権利者：東京大学
 種類：国際特許
 番号：PCT/JP/2008・001593
 出願年月日：2008 年 6 月 20 日
 国内外の別：日本、米国

名称：泌尿器科がんの検査方法及び検査用キット
 発明者：清木元治、越川直彦、執印太郎、鎌田雅之
 権利者：東京大学、高知大学
 種類：国内特許
 番号：2010-051314
 出願年月日：2010 年 3 月 9 日
 国内外の別：国内

〔その他〕
 ホームページ等
<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/cancercell/index.html>

6. 研究組織
 (1) 研究代表者
 清木 元治 (MOTOHARU SEIKI)
 東京大学・医科学研究所・教授
 研究者番号：10154634
 (2) 研究分担者
 越川 直彦 (NAOHIKO KOSIKAWA)
 東京大学・医科学研究所・講師
 研究者番号：70334282

(3)連携研究者
後藤 勇 (ISAMU GOTO)
研究者番号：40323638