

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 31 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22390281

研究課題名（和文） 神経線維腫症原因遺伝子の異常による腫瘍化シグナルの解明と分子治療戦略の基礎構築

研究課題名（英文） Study of the molecular mechanism of neural tumor formation mediated by NF1 gene deficiency

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

研究成果の概要（和文）：

神経線維腫症 1 型（NF1）は、多発性神経線維腫を始め多彩な病態を示す遺伝性疾患である。NF1 の原因遺伝子産物 Neurofibromin は Ras-GAP 相同領域を有し、その機能の欠損による Ras を介した細胞内シグナル伝達異常は、神経系細胞の増殖と分化異常を誘発し、NF1 の病態に関わるとされる。Neurofibromin の神経系細胞内機能とその欠損による細胞増殖分化異常の機構を明らかにするため、RNA 干渉（siRNA）法を用いた NF1 発現抑制によって、神経系細胞内にて生じた表現形の細胞内責任シグナル分子群を、融合プロテオミクス法を用いて詳細に検討した。siRNA により NF1 発現を抑制した PC12 細胞は、神経突起伸長が経時的に阻害され、細胞骨格系の制御異常、運動能の亢進が観察された。約 4000 種の PC12 細胞内発現蛋白質を同定し、NF1 発現抑制により特異的に発現が変動する 38 種の活性化シグナル分子群を同定した。これらには Rho、Rac、Cdc42、Rab、ERK、PAK、PI3K に加えて、新規の腫瘍関連ネットワークである TCTP(Translationally Controlled Tumor Protein)-mTOR 活性化ループ、及び Dynein-GR-COX1 シグナルが含まれており、これらが総合的に NF1 病態に関わる細胞増殖分化異常に関連すると考えられた。特に、NF1 患者由来悪性腫瘍細胞において、これらのシグナルの活性化が顕著であり、その阻害が細胞の病態改善を誘導したことから、これらを中心とする活性化シグナル分子群が病態マーカー／治療ターゲットと成り得る可能性を提唱した。

研究成果の概要（英文）：

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is an autosomal dominant disorder that predisposes individuals to developing benign neurofibromas and malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNSTs). The molecular mechanism of NF1-associated tumor pathogenesis has been largely unknown, and the strategy of medical treatments for NF1 tumors has not been established. To identify the molecular marker/target in malignant tumors mediated by NF1 gene deficiency, we established the NF1 gene knockdown (KD) system in neural cells as a NF1 disease model, and analyzed the expression profiles of genes/proteins by an integrated proteomics. Of 4000 non-redundant proteins semi-quantitatively identified, we extracted 38 molecular signals which were abnormally upregulated in NF1 KD cells compared with control cells. These proteins were mostly related to cell motility, apoptosis, and cell differentiation, and including several novel protein networks in neuronal cells, such as TCTP(Translationally Controlled Tumor Protein)-mTOR signal and Dynein-GR-COX1 signal. We confirmed that these signals were significantly up-regulated in NF1-deficient neural cells via the activation of MAPK/PI3K-AKT signaling in response to growth factors. The knockdown or inhibitor treatments of these signals suppressed the viability and differentiation of NF1 disease model/tumor cells. These results suggest that these novel NF1-related signals are functionally implicated in the tumorigenesis and its progression, and serves as a diagnostic biomarker/therapeutic target for NF1 tumors.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	6,300,000	1,890,000	8,190,000
2011年度	4,200,000	1,260,000	5,460,000
2012年度	4,200,000	1,260,000	5,460,000
年度			
年度			
総計	14,700,000	4,410,000	19,110,000

研究分野：医歯薬学、腫瘍生化学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード：神経線維腫症、NF1、プロテオミクス、腫瘍抑制シグナル、Neurofibromin、

1. 研究開始当初の背景

神経線維腫(neurofibromatosis:NF)は、全身の皮膚に多発性結節と色素斑を伴う遺伝性疾患として最初に報告された1型(NF1)、及び1型と類似した皮膚症状に加え中枢神経系腫瘍を高頻度に伴うことで特徴づけられる2型(NF2)の2つのタイプに分けられる。NF1、及びNF2に関連した病態は、これらの原因遺伝子NF1、NF2の変異・欠失による細胞機能異常によってもたらされるものと考えられているが、これらの原因遺伝子の変異・欠失によってもたらされる如何なる細胞機能の変化が、NFに特徴的な病態を惹起するのかは、ほとんど明かにされていない。

NF1は、多発性神経線維腫を始め多彩な病態を示す遺伝性疾患で、原因遺伝子産物ニューロフィブロミンは、Ras-GAP 相同領域を有し、細胞内シグナル伝達の重要な調節因子と考えられている。多発性神経線維腫は、細胞-細胞間および細胞-マトリックス間の相互的なシグナルの異常が形成の誘引と考えられている。特に、これまでに、ニューロフィブロミンの発現低下に伴い活性化されたRas-MAPK pathwayを介した異常な細胞増殖が大きく関与していることが知られているが、この事象のみでは多発性神経線維腫形成メカニズムの十分な解明には至っていない。また、ニューロフィブロミンの発現低下に起因すると思われる様々な所見が多々報告されていることから、ニューロフィブロミンには、更なる未知の機能が存在すると考えられる。

NF原因遺伝子が1990年代初頭に同定され、本疾患群の発症メカニズムの解明や、治療や予防法が開発されるものと期待されたが、遺伝子構造から予想される産物(蛋白質)の機能と疾患の表現型との間にはなお大きな距離がある。具体的な治療法として、腫瘍の外科的摘出術による一時的な対処療法以

外には、その他の治療法・予防法・予後予測法など、全く開発されていないのが現状である。NF1は3000-4000人に1人という頻度の高さから、又NF2に関しては、その病態の深刻さから、これらの発症メカニズムの解明とその治療法・治療薬の開発が大きく望まれている。

2. 研究の目的

本研究では、NFの病態発症メカニズム解明と治療ターゲットの開発を目的として、原因遺伝子産物；NF1蛋白(Neurofibromin)の細胞内機能に関連する特異的なシグナル分子群を、独自に開発したプロテオーム/トランスクリプトーム統合解析システム(病態プロテオミクス解析コアシステム)にて詳細に解析した。さらに、分子情報統合データマイニング法を新規に確立することによって、最も重要な特異的分子シグナルの抽出を行い、NFの病態関連重要ターゲットシグナルとしての絞り込みと検証を、網羅的mRNA干渉法(SiRNA)および各種阻害剤を用いて細胞生物学的/生化学的に検討した。これによって、NF遺伝子異常や欠失によるNF蛋白質の機能破綻が導く細胞の異常と病態に最も関連する細胞内シグナル分子群の確定、細胞生物学的検証、および病態発症メカニズムの推定を試みた。又、これらの解析から得られた新規病態関連機能分子シグナルの治療ターゲット・指標としての有用性の検討を行った。

3. 研究の方法

培養細胞は、PC12細胞、Hela細胞、ヒト繊維芽細胞、ラットシュワン細胞、ヒト正常シュワン細胞、ヒトMPNST細胞、およびNF1患者腫瘍組織より分離した繊維芽細胞およびNF腫瘍細胞を用いた。

siRNAによるNF1発現を抑制したNF1病態

モデル PC12 細胞と、コントロール細胞によりサンプル（蛋白質および mRNA）を調製し、二次元電気泳動をベースとした 2D-DIGE、iTRAQ を用いた LC-MALDI- および LC-ESI-MS/MS 解析、およびマイクロアレイを用いたトランスクリプトーム解析を同時に行い、網羅的遺伝子・蛋白質発現および翻訳後修飾情報を取得した。それら全ての同定結果をデータマイニングソフト iPEACH により統合し、統計解析マイニングソフト subio を用いたクラスター解析によって NF1 病態関連分子群の抽出を行った。これら分子ネットワークソフト Keymolnet により、NF1 ノックダウン細胞で異常な挙動を示すシグナル分子群の抽出を試みた。各手法で検出したプロテオミクスとトランスクリプトームデータを各タイムポイントにおける control に対する siNF1 の比の値を算出し、iPEACH を用いて統合を行い Data Base を構築した。

同定蛋白質の検証は、Western Blotting 法と免疫組織細胞化学的染色法を、また機能解析として、注目すべき発現変動蛋白質の siRNA および阻害剤を用い、細胞生物学および生化学的解析により行った。また、NF1 患者の腫瘍部位より分離した primary 培養細胞、およびヒト MPNST 細胞については、NF1 病態関連分子機能に関する詳細な細胞生物学的/生化学的解析を行った。

4. 研究成果

(1) 融合プロテオミクス法による NF1 病態関連分子群の同定
融合プロテオミクス法の各手法による解析の結果、DNA array では 21349 プローブ (10868 遺伝子)、iTRAQ では 3189 タンパク質、2D-DIGE では 2way-ANOVA 解析を行い、NF1 ノックダウンにより有意に発現変動した 332 spots を同定した。各解析の分子データをデータマイニングソフト iPEACH によって統合し、総計 10926 分子の発現情報の取得に成功した。次に、ラット DNA アレイの遺伝子データをプラットフォームにして、これら母集団を統計解析マイニングソフト subio にインポートし、クラスター解析を行った。全発現情報より、NF1 KD 細胞内で NGF 刺激後、有意に継続的に発現上昇または減少している 100 分子群を抽出してクラスター解析を行った結果、タンパク質と mRNA 24h の発現変動が類似していることから、mRNA 24h の変動が、タンパク質の挙動と連動していることが示唆された。

(2) NF1-KD 細胞における異常シグナル分子群の抽出
NF1-KD 細胞内で生じる異常シグナル分子群を抽出するために、融合プロテオミクスのデータについてネットワーク解析を行った。mRNA で上昇している分子群を始点に、蛋白質

レベルで上昇している分子を終点とし、ネットワークの構築を行った。ネットワークの中で、細胞骨格調節因子 Dynein と転写因子 GR およびそのターゲット遺伝子 COX-1 からなるシグナルネットワーク (Dynein IC2-GR-COX signal) が注目された。又、特徴ある各クラスターについて GO 解析を行い、変動する分子群の機能を特徴づけ、NF1 発現抑制により増加傾向分子群として、防御反応、外胚葉系組織形成、細胞運動性、細胞接着制御、アポトーシスの調節、神経発生・分化、微小管関連小胞輸送関連分子群がリストアップされた。特に神経分化と抗アポトーシスに関わる新規 mTOR 経路の調節因子である TCTP (Translationally Controlled Tumor Protein) が抽出された。

(3) 新規 NF1 病態関連シグナルの検証

① Dynein-GR-Cox1 シグナルの検証
Dynein IC2 の経時的な発現変動を解析するために、Dynein IC 特異的抗体を用いて二次元ウエスタンブロット解析を行った。2D-DIGE で行った処理と同様の方法で、NF1 siRNA /control siRNA 処理細胞から lysate を調製し解析に供した。2D-WB 解析の結果、Dynein IC2 の alternative splicing form (Dynein IC2-B, IC2-C) とそれらのリン酸化修飾によって変動した 6 つのスポットが確認できた。2D-DIGE の結果と同様に、Dynein IC2-B は control に比べて NF1-KD 細胞での発現量が低く、Dynein IC2-C は高いことがわかった。NGF 刺激を受けると、control 細胞ではリン酸化 Dynein IC2-B が上昇し、非リン酸化 Dynein IC2-B および Dynein IC2-C が減少するが、NF-KD 細胞では非リン酸化 Dynein IC2-B および Dynein IC2-C が高く、リン酸化 Dynein IC2-B が減少していたことがわかった。次に Dynein IC2-C の発現とリン酸化の上昇が NF1-KD 細胞において顕著であったことから、Dynein IC2-C をノックダウンによる表現型への影響を調べるために、PC12 細胞に NF1 と Dynein IC2-C の両 siRNA の共導入を行った。両 siRNA 導入後、NGF 刺激 48 時間で回収したサンプルを Dynein IC 抗体を用いて、二次元ウエスタンブロットで解析した。NF1 ノックダウンによって発現上昇した Dynein IC2-C は確かに、発現が抑制されていることを確認した。この時の、PC12 細胞の表現型を調べたところ、NF1 ノックダウンによって退縮した神経突起が、siDynein IC2-C を共処理することによって、顕著に伸長の改善を示すことが判明した。従って、Dynein IC2-C は NF1-KD 細胞内において、神経突起の伸長阻害に働く事が考えられた。NF1 をノックダウンした PC12 細胞において、NGF 刺激により発現誘導されると同定された COX-1 の発現変動の検証をウエスタンブロット解析により行っ

た。COX-1の発現量は、コントロール細胞とNF1をノックダウンした細胞と比較して、特にNGF刺激を受けた後で、コントロールと比べて継時的に発現が有意に上昇していることが明らかとなった。NF1ノックダウンにより継時的に発現上昇したCOX-1のGRによる発現制御を検証するため、GRのアンタゴニストであるMifepristone処理を行い、COX-1の発現への影響を調べた。PC12細胞にコントロールまたはNF1 siRNAを導入後、30分間10・M Mifepristone処理を行い、NGF刺激48時間後にサンプルを回収し、COX-1抗体を用いてウエスタンブロット解析を行った。その結果、NF1ノックダウンにより発現上昇していたCOX-1はMifepristone処理によって発現が減少した。また核画分のGR発現量をウエスタンブロット解析により比較し、GRの核移行を検討した結果、NGF刺激したNF1ノックダウンPC12細胞の核内GR発現量は、コントロールと比較して有意に上昇していることが明らかとなった。Dynein IC2がNF1ノックダウン時に増加したGRの核局在の変化に関与を調べるために、siDynein IC2を共処理し、GRの細胞内局在について解析を行った。PC12細胞にsiRNAを導入し、導入後NGF刺激48時間で細胞を回収し、細胞質と核画分の分画を行い、両画分においてGR抗体を用い、ウエスタンブロット解析を行った。その結果、NF1ノックダウンによって核局在を示したGRの量がDynein IC2 siRNAとの共処理によって減少することがわかった。

さらに、NF1 siRNAとsiDynein IC2の共導入によるCOX-1の発現変化を解析したところ、NF1ノックダウンによって発現上昇したCOX-1は、siDynein IC2を共に処理することによって、コントロール細胞と同程度まで発現量が減少した。また、NF1のノックダウンによって発現上昇するCOX-1について、siRNAを用いた発現抑制実験を行い、NF1-KD細胞にCOX-1 siRNAを導入したことによる表現型の影響を解析した。NF1ノックダウンによって発現上昇したCOX-1はsiCOX-1との共処理によって発現が抑制されていることを確認した。また、siCOX-1を共処理したPC12細胞では神経突起の伸長が観察された。

②TCTP-mTOR シグナルの検証

TCTPは酵母からヒトにいたるまで、真核生物種間で構造および機能面において高度に保存されており、多彩な機能を示す蛋白質であるが、特にアポトーシス抑制、蛋白質合成、細胞分裂に関わる機能などの面から、腫瘍との関連性が示唆されている。そこで、腫瘍細胞内におけるNF1遺伝子機能欠損が、TCTPの発現に及ぼす影響を解析した。

NF1遺伝子発現抑制 Schwann 細胞(NFSY6)およびNF患者由来腫瘍細胞 Pt cell のTCTP

の発現をウエスタンブロットイングおよび免疫染色により検討したところ正常 Schwann 細胞、NF患者由来 fibroblasts に比較して、NFSY6細胞およびPt cellともにTCTPが有意に高発現していた。また、TCTP siRNAを処理したPt cellは、顕著な形態変化を示し、この形態は正常Schwann細胞の形態に酷似していた。また、細胞増殖能の低下も同時に認められた。さらに神経線維腫の中で最も悪性度が高い悪性末梢神経線維腫鞘MPNST細胞sNF96.2にTCTP siRNAを処理した場合も同様に顕著な形態変化および細胞生存能の低下が確認された。また、NF1患者neurofibromaおよびMPNST組織におけるTCTPの発現を免疫組織化学的に観察したところ、neurofibromaの悪性化に従ってそのMPNSTではS100の発現が50%以下に低下していたが、特異的なTCTPの発現の増強が顕著に観察された。以上の結果よりTCTPが神経線維腫の治療ターゲットとなることのみならず、NF1欠損による細胞の悪性化の指標となる可能性が示唆された。

(4) 結論および考察

神経線維腫症I型で生じる神経系分化異常、神経線維腫症線維腫、悪性腫瘍形成を始めとした多彩な症状の発症は、本研究にて抽出検証されたこれらのシグナルの制御異常に関与している可能性が考えられる。またこのシグナル経路の抑制は、新たな治療ターゲットとなるかもしれない。特にCOX-1は現在鎮痛剤等で治療に使われているが、NF1モデル細胞で特徴的な表現形である神経突起の退縮を有意に回復させたことから、今後NF1の治療において細胞の分化に焦点を当てた有用なターゲットになる可能性が示唆された。又、TCTPは現在NF1の臨床試験に供されている治療薬ラパマイシンのターゲットmTORを正に制御する分子であることから、TCTP-mTORの抑制がNFに関わる腫瘍形成に重要な機能を果たしている可能性が高く、今後これらのシグナル制御が治療法の存在しないNF1病態を改善させる有効な手段となることが期待される。

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53件)

1. Hirayama M, Kobayashi D, Mizuguchi S, Morikawa T, Nagayama M, Wilson MM, Nambu NA, Yoshizawa A, Kawano S, and **Araki N***. Integrated proteomics identified a novel activation signaling of dynein IC2-GR-COX-1 in NF1 disease model cells. *Mol. Cell. Proteomics*, 2013, 12(5):1377-1394. (査読有り)

2. Nambu, NA., Midorikawa U, Mizuguchi S, Hide T, Nagai M, Komohara Y, Nagayama M, Hirayama M, Kobayashi D, Tsubota N, Takezaki T, Makino K, Nakamura H, Takeya M, Kuratsu J and Araki N*. Glioma initiating cells form a differentiation niche via the induction of extracellular matrices and integrin alpha V. *PLOS ONE*, 2013, 8(5):e59558 (査読有り)
 3. Shimada H, Nambu-Niibori A, Wilson-Morifuji M, Mizuguchi S, Araki N*, Mezaki Y, Senoo H, Ishikawa K, Okamoto O, Fujiwara S. Epiplakin modifies the motility of the HeLa cells and accumulates at the outer surfaces of three-dimensional cell clusters. *J. Dermatol*, 2013, 40(4):249-58 8 (査読有り).
 4. Nitta H, Wada Y, Kawano Y, Murakami Y, Irie A, Taniguchi K, Kikuchi K, Yamada G, Suzuki K, Honda J, Wilson MM, Araki N, Eto M, Baba H, Imamura T. Enhancement of human cancer cell motility and invasiveness by anaphylatoxin C5a via aberrantly expressed C5a-receptor (CD88). *Clinical Cancer Res*, 2013, 19(8); 1-10 (査読有り)
 5. Irie A, Harada K, Araki N, Nishimura Y. Phosphorylation by PKD2 at Ser171 of SET reduced its inhibitory effect on PP2A phosphatase in T cells. *PLOS ONE* 2012;7(12):e51242. doi:10.1371 (査読有り)
 6. Sawanyawisuth K, Wongkham C, Riggins GJ, Wongkham S, Araki N*. Possible involvement of cyclophilin a processing in fumagillin-induced suppression of cholangiocarcinoma cell proliferation. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13 Suppl:137-41. (査読有り)
 7. Sawanyawisuth K, Wongkham C, Araki N, Zhao Q, Riggins GJ, Wongkham S*. Serial Analysis of Gene Expression Reveals Promising Therapeutic Targets for Liver Fluke-associated Cholangiocarcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13 Suppl:89-93. (査読有り)
 8. Khaenam P, Niibori A, Okada S, Jearanaikoon P, Araki N*, Limpaboon T*. Contribution of RIZ1 to regulation of proliferation and migration of a liver fluke-related cholangiocarcinoma cell. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(8):4007-11. (査読有り)
 9. Yamamoto T, Nakayama K, Hirano H, Tomonaga T, Ishihama Y, Yamada T, Kondo T, Kodera Y, Sato Y, Araki N, Mamitsuka H, Goshima N. Integrated View of the Human Chromosome X-centric Proteome Project. *J Proteome Res*. 2012;12:58-61. doi: 10.1021/pr300844p (査読有り)
 10. Silsirivanit A, Araki N*, Pairojkul C, Wongkham C, Narimatsu H, Kuwahara K, Wongkham S, Sakaguchi N. A novel serum carbohydrate marker on MUC5AC: values for diagnostic and prognostic indicators for cholangiocarcinoma. *Cancer*, 2011;117(15):3393-403. (査読有り)
 11. Esaki K, Terashima Y, Toda E, Yoshinaga S, Araki N, Matsushima K, Terasawa H. Expression and purification of human FROUNT, a common cytosolic regulator of CCR2 and CCR5. *Protein Expression and Purification*, 2011;77(1):86-91 (査読有り)
 12. Nambu T, Araki N*, Nakagawa A, Kuniyasu A, Kawaguchi T, Hamada A, Saito H: The Contribution of BCR-ABL-independent Activation of ERK1/2 to Acquired Imatinib Resistance in K562 Chronic Myeloid Leukemia Cells. *Cancer Science*, 2010. 101(1):137-42、 (査読有り)
- 〔学会発表〕 (計 47 件)
1. 融合プロテオミクスによる新規神経線維腫症1型 (NF1) 関連因子 TCTP の同定と、その NF1 腫瘍における機能解析
小林大樹、平山未央、菰原義弘、水口惣平、ウィルソン森藤政代、尹浩信、竹屋元裕、倉持朗、荒木令江。第 84 回日本生化学会大会 (福岡/国際会議場マリメッセ福岡) 平成 24 年 12 月 14 日～16 日
 2. An integrated proteomics by iPEACH, a new application, identified novel activated signal cascades in chemotherapy resistant malignant gliomas Araki N, Mizuguchi S, Morikawa T, kawano S, Yamaguchi A, Kobayashi D, Hirayama M, Midorikawa U, Nakamura H, Kuratsu J. HUPPO 11th Annual World Congress (Hynes Convention Center, Boston,US) ,9-13 September 2012
 3. Integrated Proteomics Identified Translationally Controlled Tumor Protein as a Biological Target for Neurofibroma and Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors Kobayashi D, Hirayama M, Komohara Y, Mizuguchi S, Wilson-morifuji M, Ihn h, Takeya M, Kuramochi A, Araki N. HUPPO 11th Annual World Congress (Hynes Convention Center, Boston,US) ,9-13 September 2012
 4. Analysis of abnormal cellular signals via silencing of NF1 tumor suppressor protein in neuronal cells by integrated proteomics Hirayama M, Kobayashi D, Morikawa T, Nagayama M, Mizuguchi S, Araki N. HUPPO 11th Annual World Congress (Hynes Convention Center, Boston,US,9-13 September 2012

5. 融合プロテオミクスによる新規神経線維腫瘍症 I 型 (NF1) 関連因子 TCTP の同定と、治療標的としての機能解析
小林大樹、平山未央、菰原義弘、水口惣平、ウィルソン-森藤政代、尹浩信、竹屋元裕、倉持朗、荒木令江
日本プロテーム学会 2012 年大会日本プロテオーム機構 (東京/日本科学未来館)
平成 24 年 7 月 26 日~27 日
 6. 融合プロテオミクスによる NF1 腫瘍抑制遺伝子 Neurofibromin の機能欠損による神経系細胞内異常シグナルの解析 平山未央、小林大樹、森川崇、長山慈、緑川宇一、水口惣平、荒木令江 第 84 回日本生化学会大会 (京都/国際会議場) 2011 年 9 月 21 日~24 日
 7. 融合プロテオミクスによる NF1 腫瘍抑制タンパク質の神経系細胞内発現抑制を介した異常シグナル分子群の解析 平山未央、小林大樹、森川崇、長山慈、緑川宇一、水口惣平、荒木令江 日本プロテオーム学会 2011 年大会日本ヒトプロテオーム機構第 9 回大会 (新潟/朱鷺メッセ) 2011 年 7 月 28 日~29 日
 8. 融合プロテオミクスによる神経系腫瘍の発症メカニズムの解析 荒木令江 第 43 回日本結合組織学会学術大会第 58 回マトリックス研究会大会合同学術集会教育講演 (別府/ビーコンプラザ) 2011 年 6 月 10 日~11 日
 9. 融合プロテオミクスによる NF1 腫瘍抑制タンパク質の神経系細胞内発現抑制による異常シグナルの解析 平山未央、小林大樹、森川崇、長山慈、緑川宇一、水口惣平、荒木令江 第 33 回日本分子生物学会・第 83 回日本生化学会合同大会 (神戸/ポートアイランド) 2010 年 12 月 7 日~10 日
 - 10 Integrated proteomics of brain tumor cell signals related to chemotherapy sensitivity Souhei Mizuguti, Takashi Morikawa, Nobuyuki Tsubota, Uichi Midorikawa, Akiko Niibori, Daiki Kobayashi, Hideo Nakamura, Junichi Kuratsu, Norie Araki HUPO2010 (Human Proteome World Congress Sydney 2010) Sydney, Australia, 19-23 September 2010
 - 11 A proteomic integrated approach for targeting and elucidating the functions of novel proteins involved in neuronal differentiation and disorders Daiki Kobayashi, Jiro Kumagai, Takashi Morikawa, Mio Hirayama, Anthony Wilson, Masayo Wilson, Norie Araki HUPO2010 (Human Proteome World Congress Sydney 2010) Sydney, Australia, 19-23 September 2010
- [図書] (計 2 件)

1. 荒木令江、神経線維腫症2型、皮膚科臨床アセット15, 金田眞理編集、中山書店、印刷中 2013年

2. 荒木令江* 融合プロテオミクスによる病態メカニズムの解析『創薬のためのタンパク質・プロテオミクス解析』小田吉哉・長野光司編集 羊土社、2010年 pp182-190

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 4 件)

①名称：統合プロテオーム解析用データ群の生成方法ならびに同生成方法にて生成した統合プロテオーム解析用データ群を用いる統合プロテオーム解析方法、およびそれを用いた原因物質同定方法

発明者：荒木令江、水口惣平、森川 崇、坪田 誠之、倉津純一、小林大樹、ウィルソン政代

権利者：国立大学法人熊本大学

種類：特許番号：国際特許 PCT/JP2011/58366

公開 US-2013-0023574-A1

取得年月日：2013 年 1 月 24 日出願

国内外の別：国外

②名称：融合プロテオミクスによる NF1 特異的タンパク質の同定方法、NF1 特異的タンパク質発現抑制方法、NF1 特異的タンパク質の腫瘍マーカー及び治療ターゲットとしての使用方法

発明者：荒木令江、小林大樹、水口惣平、平山未央

権利者：国立大学法人熊本大学

種類：特許番号：特願 2012-075242

出願年月日：2011 年 3 月 28 日出願

国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等

熊本大学大学院生命科学研究部腫瘍医学
<http://arv02.medic.kumamoto-u.ac.jp/dep/t/tumor/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

荒木 令江 (ARAKI NORIE)

熊本大学・大学院命科学研究部・准教授

研究者番号：80253722

(2) 研究分担者

倉津 純一 (KURATSU JUNITI)

熊本大学・大学院命科学研究部・教授

研究者番号：20145296

入江 厚 (IRIE ATSUSHI)

熊本大学・大学院命科学研究部・講師

研究者番号：30250343

(3) 連携研究者

佐谷 秀行 (SAYA HIDEYUKI)

慶應義塾大学・医学部・教授

研究者番号：80264282