

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 29 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293312

研究課題名(和文)NF1・NF2遺伝子産物機能破綻による神経系腫瘍発生機構解明と分子治療戦略の構築

研究課題名(英文)Analysis of the molecular mechanism and clinical targets for neural tumors via the loss of function of NF1/NF2 gene products

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) 14,000,000円

研究成果の概要(和文)：NF1及びNF2の病態発症メカニズム解明と分子標的の開発を目的として、それぞれの原因遺伝子産物の細胞内機能欠損によって異常化する特異的なシグナル分子群を、融合プロテオミクスにて詳細に解析した。特にNF1病態モデルを用い、異常に活性化するmTOR経路調節因子TCTPの関わる新規ネットワークを検出した。患者組織におけるTCTPの発現は、NF1腫瘍の悪性度に相関し、特に悪性末梢神経鞘腫(MPNST)において顕著であり、mTORの活性化によって翻訳レベルで制御されることが判明した。NF腫瘍においてTCTPを特異的に阻害することによって、NF腫瘍の治療が可能となる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Neurofibromatosis type 1/2 (NF1/2) is an autosomal dominant disease that predisposes individuals to develop neural tumors including neurofibromas and malignant tumors etc. To identify novel biological targets for NF-associated tumors, a unique integrated-omics was performed, and a novel abnormal network, "Translationally controlled tumor protein (TCTP)-mTOR/EF signalings" was identified. This network activates the MAPK/PI3K-AKT-mTOR and specific EF1 complex associated translational signalings in NF1 tumors. In NF1-deficient MPNST cells, MAPK/PI3K/mTOR inhibitors downregulated TCTP associated cell expansions, and TCTP knockdown (or overexpression) suppressed (or activated) mTOR/EF1 signalings. Artesunate, a TCTP target, inhibited the TCTP-mTOR/EF1 signal cascade and suppressed the viability of MPNST cells significantly. These findings suggest that TCTP-mTOR/EF1 signaling is implicated in the progression of NF1-tumors and could serve as a biological target for the specific therapy.

研究分野：腫瘍生化学

キーワード：neurofibromatosis NF1 proteomics mTOR TCTP

1. 研究開始当初の背景

神経線維腫症(neurofibromatosis:NF)は、全身の皮膚に多発性結節と色素斑を初め多様な症状を伴う遺伝性疾患である1型(NF1)、及び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2型(NF2)の2つのタイプに分けられる。1991年にNF1遺伝子、1994年にNF2遺伝子がそれぞれ全く異なる染色体上で異なる蛋白質をコードする腫瘍抑制遺伝子として同定された。特徴として、NF1は17番染色体長腕の異常に連鎖し、皮下の多発性神経線維腫、皮膚色素斑などに加え線維肉腫、グリオーマなどの悪性腫瘍を伴う頻度が高いのに対して、NF2は22番染色体長腕の異常に連鎖し、両側聴神経鞘腫、多発性髄膜腫などの頭蓋内良性腫瘍をほぼ必発することがあげられる。両NF原因遺伝子同定により両病態発症メカニズムが明らかになり、治療や予防法が開発されると期待されたが、遺伝子構造から予想される産物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、リスクを伴う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、これらの発病機構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。

現在までに、NF1遺伝子はRAS-GAPと相同配列を有すること、NF2遺伝子は細胞膜裏打ち蛋白群(ERM family)と相同性が高いこと、NF1/NF2両遺伝子共に欠失マウスは致死、ヘテロは転移性の悪性腫瘍を高率に発症する等が報告されているが、両NF蛋白分子そのものの性質についてはほとんど明確にされていない。我々は1991年来、NF1、NF2遺伝子の機能解析を行っており、今までに脳腫瘍組織におけるNF蛋白の特異的な構造変異パターンを解析し、細胞機能破綻(腫瘍化)との関連性を提唱してきた(Nature Med 1998, Oncogene 1998, FEBS Letters 2001, 2004, Mol Cell Proteomics 2009, 2013, J Biol Chem 2003, 2004, 2005, 2006, 2008, 2014, ProNAS 2015 submitted 他)。又NF両遺伝子の高変異部位に特異的に結合する合計約260種類の細胞内蛋白質を検出・同定して機能解析を行ってきた(Oncogene 1994, Protein Science 1997, FEBS Letters 2001, 2003, J Biol Chem 2006, 2008, 2014)。これらから、NF2蛋白質がDNA修復や細胞周期、アポトーシスに関わる酵素蛋白質群(PARP, DNAPK/Ku-85, Ku70)と相互作用して活性制御していること、又NF1遺伝子のGAP領域に可変スプライシングが存在し、これによって細胞内Ras活性の制御と神経系細胞の分化に関わっていることを発見した(Oncogene 1991; Int J Oncol 1992; Mol Carcinogenesis 1992; J Biol Chem 2003,

2005, 2006 2008, 2013, 2014)。さらに、NF1蛋白は様々なキナーゼによるリン酸化やGAP活性が細胞内NF1結合蛋白質群(14-3-3, Ras, PI3K, MAPK, Tub, PAK等)によって制御されていること、又NO/NOS制御因子群と相互作用して、細胞内レドックス系を制御していること、又ニューロンにおいてはCRMP2やmicrotubules構成因子群とコンプレックスを形成し、これらのリン酸化を制御することによってaxon formation、ひいては神経系細胞分化をコントロールしている事等を明らかにするなど(FEBS Letters 1996, 2001, 2003, J Biol Chem 2006, 2008, 2014, Mol. Cell. Proteomics 2009, 2013, ProsOne2013)、NFの腫瘍抑制機構に新しい概念を導入してきた。

2. 研究の目的

本研究では、NF1及びNF2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、それぞれの原因遺伝子産物；NF1蛋白(Neurofibromin)、及びNF2蛋白(Merlin)の細胞内機能欠損によって異常化する特異的なシグナル分子群を、我々の開発によるプロテオーム・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コアシステム)にて詳細に明らかにする。特に独自に構築したNF1病態モデルを用いて、特異的な病態に関わる細胞内分子ネットワークをmRNAと蛋白質両レベルで同定し、これらをユニークな分子情報統合データマイニング法にて融合して抽出することにより絞り込みを行い、これら同定分子群の生化学的/細胞生物学的な検証実験と、臨床応用への可能性を検討した。

3. 研究の方法

質量分析を用いた解析には、複数の高感度タンデム質量分析器(nano ESI-QqTOF: QStarElite, QstarPulsari, TripleTOF5600, MALDI-TOF-TOF:4700,5800, nano ESI-ionTrapQQQ:4000QTRAP, AB Sciex)、および付随するnanoレベルのクロマトグラフィ装置(nanoLC:Ultimate 3000,Dionex, DiNa, MaL, KYA)、解析ソフトウェア群(ProteinPilot, MASCOT, Analyst QS,MRM/MRM pilot,quant,scheduled, GPS, Progenesis, Decyder, GeneSpringsGP, MANGO, iPEACH等)を用いた。高感度タンデム質量分析器 nanoLC-ESI-QqTOF、nanoLC-MALDI-TOF-TOFは網羅的なペプチドの高感度検出および比較定量/同定用に、さらに nanoLC-ESI-ionTrapQQQ(QTRAP4000 Applied Biosystems)は高感度定量用に、それぞれ融合的に組み合わせで使用した。

高感度同時比較定量解析法として、iTRAQ(isobaric Tagging for Relative and Absolute Quantitation)法および検証用にMRM(Multiple Reaction Monitoring)法を用

いた。又、リン酸化および proteolysis などの翻訳後修飾発現差異解析に関しては、ProQ-Diamond による染色法を併用した 2D-DIGE 法を用いた。mRNA 発現解析は、DNA chip (Human Genome U133 Plus 2.0 Array, affimetrix)を用いた。

検証法の一つとして、独自に開発を行った全自動 2次元電気泳動装置を用いた Western Blotting 法 (Auto2D-WB) を用いて、複数個のマーカー分子の同時迅速検出法の最適化を検討した。

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を用いて、FCS または NGF による分化誘導後、経時的にサンプルを調製した。同一のサンプルを同時にタンパク質 (iTRAQ、2D-DIGE) と mRNA (DNA array) 用に抽出調製して解析に用いた。まず学習セットを選択し全ての解析データを iPEACH (特願 2010-81524) を用いて統合し、GO 解析 GeneSpring GX (Agilent Technologies)、ネットワーク解析 KeyMolnet (医薬分子設計研究所) を用いた機能解析を行い、抽出された特異的活性化シグナル分子群に対して、各抗体を用いて 1D/2D-Western Blotting 法、組織免疫染色法によって検証した。

TCTP 発現実験および結合タンパク質同法として、主に、NF1 腫瘍 (MPNST) 細胞を用い、TCTP-FLAG タグ融合タンパク質を強制発現させ、FLAG 抗体を用いて共免疫沈降複合体を精製し、超微量還元アルキル化・Trypsin/LysC 消化処理の後、nanoLC-ESI- MS/MS 解析、sequential window acquisition of all theoretical spectra (SWATH) 定量解析により、TCTP 複合体分子群の網羅的同定を行った。分子ネットワークデータベースと分子機能オントロジーを用いたインシリコ解析により、TCTP と相互作用する分子群を機能分類し、TCTP の NF1 腫瘍内における役割を推定した。TCTP と相互作用する新規分子群について、同定された TCTP 結合タンパク質の共免疫沈降によって、TCTP との相互作用形式を解析し、TCTP の NF1 腫瘍内での機能について検証した。

4. 研究成果

(1) 融合プロテオミクス法による NF1 病態関連分子ネットワークの同定
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。これら分子の情報からデータマイニングソフト Subio を用いて NF1 発現抑制および NGF 刺激によって特異的な発現誘導を示す 112 種の蛋白質を抽出し、分子パスイ解析

ソフト Keymolent により NF1 新規病態関連分子ネットワークの探索を試みた。

その結果、特徴的かつ新規なものとして、Dynein IC2-GR-COX-1 の一連の分化活性化シグナルネットワーク、および腫瘍促進関連ネットワーク MAPK-PI3K/AKT-TCTP-mTOR シグナルがシミュレーション的に検出された。これらネットワークの構成因子群の siRNA や阻害剤処理による検証実験を行った。

(2) Dynein-GR-Cox1 シグナルの解析

NF1 ノックダウンによりタンパク質レベルで経時的に変動していた Dynein intermediate chain 2 および COX-1 を含む Dynein-GR-Cox1 新規シグナルに注目した。まず、Dynein IC2、Cox-1 の発現変動および GR の核移行を、各種抗体を用いたウエスタンブロット解析により検証した。二次元電気泳動で展開した Dynein intermediate chain 2 (Dynein IC2) 蛋白質スポットは 4 スポット以上検出され、そのうち 2 つのスポットはリン酸化されていることが確認された。Dynein IC 2 に対する抗体によって、Dynein IC2 の蛋白質スポットを検出し、NF1 をノックダウンした PC12 細胞を NGF で刺激すると、Dynein IC2 の Isoform C の発現が NGF で刺激したコントロール PC12 細胞と比較して有意に上昇し、特に Dynein IC2C のリン酸化型の顕著な蓄積が確認された。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。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。

NF 発現抑制細胞では、Dynein IC2-のスプライシングとリン酸化の亢進によって GR の核輸送が誘導され、その結果 COX-1 の発現を亢進させた。興味深いことに、NF1 欠損 PC12 細胞において、この COX-1 の過剰発現を抑制したところ、神経突起伸長阻害が回復して分化異常が正常化することが判明した。Cox-1 の神経線維腫症 1 型における病態への寄与は現在のところ不明だが、NF1 機能抑制による Cox-1 の発現誘導の抑制によって、NF1 病態が改善されることが期待される。(発表論文 2 を参照)

(2) MAPK-PI3K/AKT-TCTP-mTOR シグナルの解析

NF1 腫瘍に関連する分子ネットワークとして、特に mTOR 経路調節因子である TCTP (Translationally controlled tumour protein) に関わるネットワークに注目した。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。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、TCTP は腫瘍との関連が示唆されている。しかしながら、NF1 病態の代表的な腫瘍である神経線維腫と TCTP とを関連づける報告はない。そこで、NF1 腫瘍である皮下神経線維腫、網状神経線維腫および悪性末梢神経鞘腫 (MPNST) の 3 種の腫瘍組織内における TCTP の発現状態を、免疫組織染色により解析した。その結果、TCTP の発現は組織の悪性度に相関して、高くなる傾向にあることから、TCTP は、神経線維腫の悪性化の指標として有用であることが示唆された (発表論文 9 を参照)。

NF1 遺伝子を欠失している悪性末梢神経鞘腫瘍 (MPNST) において最も TCTP の発現が顕著であったことから、NF1 遺伝子機能が TCTP の発現に及ぼす影響を検討するため、MPNST 由来の培養細胞内に Ras を負に制御する NF1-GAP 領域を過剰発現させ、TCTP の発現を評価した。その結果、GRD の過剰発現によって MAPK、PI3K-AKT 経路の活性低下が誘導され、それに伴い、TCTP の発現が減少することが判明した。さらに、MEK、PI3K を阻害することによっても TCTP の発現が減少することを見出した。また、興味深い事に TCTP の発現減少は、mTOR (mammalian target of rapamycin) 経路の活性低下に伴って起こることが判明した。TCTP の mRNA の 5' 末端の配列には 5' 末端オリゴピリミジン領域が存在することが想定されていることから、TCTP は mTOR 活性による正の翻訳制御を受けることが考えられるため、MPNST 細胞の mTOR 活性のラパマイシンによる阻害が TCTP に及ぼす影響を検討したところ、ラパマイシン処理により TCTP の発現は翻訳レベルで減少することを明らかとなった。以上の結果、MPNST 細胞内において Ras-MAPK、および PI3K-AKT を介した mTOR の活性化が TCTP の発現上昇に寄与していることが判明した。(発表論文 9 を参照)

(3) MPNST 細胞内における TCTP の役割
一方、siRNA によって TCTP の発現を抑制し、その表現型を検証したところ、TCTP の発現抑制によって、MPNST 細胞の生存能は低下し、さらに細胞サイズの低下を引き起こしていることが明らかとなった。TCTP は細胞サイズの調節に密接に関わっている mTOR 経路を正に制御していることが報告されていることから、TCTP の

mTOR 経路の下流である S6 のリン酸化レベルへの寄与について検討したところ、TCTP 発現抑制が S6 のリン酸化レベルを低下させることが明らかとなった。以上の結果から、TCTP は MPNST 細胞のサイズ、および mTOR 経路を正に制御し、細胞の増殖を促進していることが明らかとなった。TCTP の発現上昇が引き金となる mTOR 経路の異常な活性化が、NF1 の腫瘍化を引き起こす要因の一つと考えられ、TCTP の機能やそのシグナルの上流および下流の分子を標的とした治療戦略、特に TCTP を分解させるアーテスネート (ART) を用いた手法が有効であることが示唆された。

(4) TCTP の NF 関連腫瘍の治療標的としての可能性の検討

プロテオミクス手法を用いた解析により、NF1 機能を欠損させた細胞内で、TCTP を中心となる分子ネットワークが活性化していること、NF1 腫瘍の悪性化に相関して TCTP の発現は上昇し、MPNST 細胞内で Ras-MAPK、および PI3K-AKT を介した mTOR の活性化が TCTP 発現上昇に寄与していることを明らかにした。また、TCTP は MPNST 細胞のサイズ、および mTOR 経路を正に制御し、細胞の増殖を促進していることが明らかとなった。これらのことから、TCTP の分解を促進して、細胞増殖を抑制する ART と mTOR 阻害剤の併用による NF1 腫瘍治療への有用性を検討したところ、MPNST 細胞の生存率を優位に減少させることが判明した。又、TCTP は EF1 ファミリータンパク質を代表とする翻訳伸長因子複合体と最も特異的に結合していることが、更なる結合実験にて明らかになったことから、NF1 腫瘍内において、TCTP は翻訳伸長因子複合体の形成に重要な働きを示すことが示唆された。したがって、NF1 腫瘍の形成において、TCTP-mTOR タンパク質翻訳の促進は、NF1 腫瘍に特徴的なタンパク質合成活性化の要因の一つとなっていると予想され、TCTP とその翻訳複合体の相互作用の阻害が、NF1 腫瘍形成を抑制する方法として有効であることが考えられた。(論文投稿準備中)

5. 主な発表論文等

(雑誌論文) (計 21 件)

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 αV . **PLOS ONE**, 2013 8(5):e59558,

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. **Molecular & Cellular Proteomics**, 2013 12(5):1377-1394

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 and Imamura T. Enhancement of human cancer cell motility and invasiveness by anaphylatoxin C5a via aberrantly expressed C5a-receptor (CD88). **Clinical Cancer Research**, 2013, 19(8); 1-10

Silsirivanit A, ***Araki N.** Wongkham C, Vaeteewoottacharn K, Pairojkul C, Kuwahara K, Narimatsu Y, Sawaki H, Narimatsu H, Okada S, Sakaguchi N, Wongkham S*. CA-S27: A novel Lewis A associated carbohydrate epitope is diagnostic and prognostic for cholangiocarcinoma. **Cancer Sci**. 2013; 104(10):1278-84

Kuwano Y, Yoneda K, Kawaguchi Y, **Araki N.** Araki T. The complete amino acid sequence, and enzymatic properties of an i-type lysozyme isolated from the common orient clam (*Meretrix lusoria*) **Bioscience Biotechnology, and Biochemistry**, 2013 77(11):2269-77.

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**. 2013;12:58-61.

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):249-5

Kawano S*, Watanabe T, Mizuguchi S, **Araki N.** Katayama T and Yamaguchi A. TogoTable: cross-database annotation system using the Resource Description Framework (RDF) data model. **Nucleic Acids Research** 2014 42(Web Server issue):W442-8, doi: 10.1093/nar/gku403

Kobayashi, D., Hirayama M., Komohara, Y., Mizuguchi, S, Wilson Morifuji, M. Patrakitkomjorn, S, Ihn, H., Takeya, M, Kuramochi, A., and **Araki, N.*.** Translationally Controlled Tumor Protein is a Novel Biological Target for Neurofibromatosis Type 1 (NF1)-associated Tumors. **J. Biol. Chem.** 2014 289(38):26314-26. doi: 10.1074/jbc.M114.568253

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.

他、10報

〔学会発表〕(計63件)

Norie Araki Invited speaker Integrated proteomics for identifying the specific signal networks regulated by post-translational modifications in cancer and cancer stem cells. 5th ACGG International Conference. (Thailand) 2013年10月14日~18日

荒木令江 シンポジウム招待講演 融合プロテオミクスによるがん細胞およびがん幹細胞の悪性化ネットワーク抽出と治療ターゲットの検索. 第40回BMSコンファレンス宮崎 2013年7月8~9日

荒木令江 教育講演 プロテオミクスを基盤とした病態システムズバイオロジー~がん幹細胞の分化メカニズムへの応用 2013年11月19日 岡山大学

荒木令江 教育講演 融合プロテオミクスを基盤とした病態システムズバイオロジーによる癌の治療標的検出への挑戦. バイオシグナル教育特別講演 2013年11月12日 神戸大学

荒木令江 神経系腫瘍の発症メカニズムと治療ターゲットの融合プロテオミクスによる解析. プロテオミクス特別講演 2013年7月10日 宮崎大学

Norie Araki An Integrated Proteomics for Extracting Molecular Target of Malignant Gliomas. HUPO 11th Annual World Congress) 2013年09月11日~13日横浜

荒木令江、南部(新堀)晶子、緑川一、小林大樹、水口惣平、永井美奈子、秀拓一郎、中村英夫、倉津純一 融合プロテオミクスによるグリオーマ幹細胞の分化ニッチと悪性化メカニズムの解析. 第84回日本生化学会大会ワークショップ) 2013年09月11日~13日横浜

Norie Araki Invited Symposium Speaker

Integrated proteomics for identification of specific targets in cancer stem cells, 15th Annual International Proteomics Conference (KHUPO 2015) 2015年3月26~27日 Global Education Center for Engineers, Seoul National University, Seoul, Korea
小林大樹、長山慈、平山未央、大槻純男、荒木令江 新規神経線維腫瘍病態関連因子 TCTP の機能プロテオーム解析 第12回日本プロテオーム学会 2014年7月17日~18日(つくば国際会議場)
荒木令江 招待講演 融合プロテオミクスによる疾患メカニズム解析と標的分子群の検出~がん幹細胞の特異的分子群の解析例から~ 第12回日本プロテオーム学会 2014年7月17日~18日(つくば)
荒木令江 招待講演 融合プロテオミクスによるがん標的となる修飾分子群の抽出と機能解析 レドックス・ライファイノベーション第170委員会/JHUPO サテライトシンポジウム 2014年8月22日宮崎
荒木令江 招待講演 Development of a fully automated two-dimensional electrophoresis device, Auto-2D, and its application for the integrated proteomics 日本電気泳動学会シンポジウム 2014年10月22日(横浜)
Norie Araki, Akiko Nambu, Uichi Midorikawa, Souhei Mizuguchi, Daiki Kobayashi, Jun-ichi Kuratsu Integrated Proteomics for Cancer Stem Cells. 13th human proteome organization World Congress 2014, 10/5~8, Madrid Spain
小林大樹, 荒木 令江. 融合プロテオミクスによって同定された神経線維腫瘍 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
小林大樹, 荒木令江 融合プロテオミクスによる神経系腫瘍の細胞内特異的タンパク質の解析. 2015年7月18日. 日本プロテオーム学会2014年会. つくば市.
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日東京
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年会 2015年7月22日~23日熊本
Norie Araki, Akiko Niibori-Nambu, Atit Silsirivanit, Daiki Kobayash, Integrated Proteomics for Identification of the Specific Network in Cancer Stem Cells, HUPPO2015 2015年9月27日~30日 Vancouver
荒木令江, 中村英夫, 倉津純一, NF1 腫瘍の新規治療ターゲット TCTP-mTOR シグナルの同定と機能解析 第74回日本癌学会学術総会 2015年10月8日~10日名古屋

荒木令江, 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 神戸市

他、43件

〔図書〕(計3件)

荒木令江 プロテオミクス辞典、プロテオーム学会編、講談社 全130頁

2013年

荒木令江 神経線維腫瘍2型, 『診療最前線の母班と母班症』, 皮膚科臨床アセット15, 金田眞理編集 中山書店、pp181-189, 2013年
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統合的オミクス解析による脳神経系腫瘍の解析』, 2015、31-39.

〔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 国内

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 国内

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

(2) 研究分担者

倉津 純一 (KURATSU, Junichi)

熊本大学・大学院生命科学研究部・教授
研究者番号: 20145296

中村 英夫 (NAKAMURA, Hideo)

熊本大学・付属病院・講師
研究者番号: 30359963