

令和元年6月18日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05230

研究課題名(和文) 上皮間葉転換(EMT)を指標とした新規腫瘍診断法の構築

研究課題名(英文) Development of novel diagnostic methods of carcinoma focused on epithelial-to-mesenchymal transition (EMT)

研究代表者

木村 弥生 (Kimura, Yayoi)

横浜市立大学・先端医科学研究センター・准教授

研究者番号：80391936

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,900,000円

研究成果の概要(和文)：上皮間葉転換(EMT)は、上皮細胞が細胞間接着を失い、移動能をもつ間葉系細胞へと変化する現象であり、EMT関連タンパク質は、浸潤能や転移能をもつ癌を発見するバイオマーカー候補となる可能性がある。そこで、本研究では、EMTを指標とした新規腫瘍診断法を構築することを目指した。具体的には、プロテオーム解析により見出したEMT関連タンパク質の癌細胞における機能を調べた。また、新規血清バイオマーカー候補を見出すために、質量分析装置を用いた血清プロテオームDIA解析法を新たに整備した。さらに、本技術により癌患者を層別化するための血清バイオマーカー候補を探索した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、悪性度の高い癌を区別するための新規診断法の構築を目指している。これは、癌医療における治療法選択のための診断基準としても利用でき、将来的には、各人に必要な治療のみを行う個別化医療の実現を可能とし、患者らの身体的・精神的負担の軽減、さらには有効な治療法の選択による治療成績の向上ならびに医療費の削減につながると期待される。また、生体内におけるEMT細胞の存在と癌の悪性度との関係を証明する研究になる可能性があり、今後の創薬を含む先進的な治療法や予防法の開発に寄与することも大いに期待され、癌医療の発展においても非常に意義のある研究になると考えられる。

研究成果の概要(英文)：The epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) is a unique process for the phenotypic changes of tumor cells characterized by a transition from epithelial cells to migrant mesenchymal cells. Therefore, EMT-related proteins are expected as potential candidates of cancer biomarkers involved in tumor invasion and metastasis. This study aimed to develop novel diagnostic method of carcinoma focused on EMT. To this purpose, the functional roles of the EMT-related protein, which is specifically expressed in the lung adenocarcinoma cells with TGF-beta stimulation, were investigated. In order to discover novel serum biomarkers, we also improved a method of serum proteome analysis by DIA in mass spectrometry. Through the DIA analysis, we explored potential serum biomarkers for tumor type annotation of cancer.

研究分野：プロテオミクス

キーワード：プロテオミクス 上皮間葉転換(EMT) バイオマーカー探索 質量分析

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

タンパク質の多くは、前駆体ポリペプチドとして合成(翻訳)された後に何らかの修飾を受けてはじめて成熟タンパク質となり、本来の機能を発揮する。そのため、タンパク質の機能を理解するには、翻訳後修飾の解析が重要である。また、タンパク質は様々な生命機能の維持や制御にかかわり、生体内の状態を最も正確に表す指標となるため、臨床検体を用いたバイオマーカー探索が盛んに行われている。近年、申請者らは、上皮間葉系転換(EMT)誘導培養細胞に特異的に発現する3種類のタンパク質のチロシン残基のリン酸化と1種類のタンパク質のセリン残基のリン酸化を見出した。さらに、早期肺腺癌患者群(IaおよびIb)から切除した腫瘍組織中のこれらのリン酸化量が、術後5年以内に再発し死亡した予後不良群で増加する傾向があることを発見した。EMTは、上皮細胞が細胞間接着を失い間葉系細胞へと変化する現象であり、培養細胞や動物モデルでの基礎実験の結果から、浸潤・転移など、癌の悪性度や再発率に関与することが示唆されている。このことから、EMT細胞を指標に癌の悪性度を診断できると考えられてきた。しかし、これまでに病理切片等においてはEMT細胞が組織学的に確認されたことはなく、生体内における癌の悪性度とEMTとの関係を疑う意見もあった。

2. 研究の目的

本研究では、EMT誘導に着目し、プロテオーム解析により見出した上皮間葉転換(EMT)誘導に関連するタンパク質を指標とした新規診断法を構築すると共に、患者腫瘍組織におけるEMT細胞の存在と悪性度(予後)との関係を証明することを目指す。そのために、先の研究で見出しているEMT関連タンパク質について、独自の定量解析技術を開発して診断マーカーとしての有用性を検証すると共に、癌培養細胞内における機能を明らかにする。また、胃癌、大腸癌、乳癌の培養細胞を用いた実験でもEMT誘導は証明されていることから、肺腺癌以外の臨床検体を用いて、新たにEMT関連タンパク質を探索し、診断マーカーとしての有用性を検証する。その上で、様々な固形癌で、明確な診断基準となる腫瘍組織・血清を用いた新規診断法を構築する。

3. 研究の方法

(1) ELISA等の市販定量技術が存在しなかったため、先の研究で見出したEMT関連タンパク質については、各腫瘍組織および血清中での濃度を測定する技術を独自に確立し、各腫瘍組織や血清における診断基準としての有効性を検証する。検証には、横浜市立大学外科治療学教室および神奈川県立がんセンターで収集した胃癌、大腸癌、肺癌、膵臓癌患者検体を用いる。
(2)先の研究で見出したEMT関連タンパク質について、癌細胞における機能を明らかにするために、siRNAやshRNAを用いてタンパク質の発現を抑制させ、コントロール細胞との比較により、細胞遊走能の変化や細胞内タンパク質の発現変動をCell migration assayやプロテオーム解析により調べる。また、EMTとの関連を明らかにするために、TGF-beta刺激によりEMTを誘導した際の、タンパク質のリン酸化レベルの変動を調べる。
(3)大腸癌患者の腫瘍組織を用いて、より明確な腫瘍診断基準となる、新たな腫瘍診断マーカー候補の探索をリン酸化プロテオーム解析により行う。具体的には、質量分析装置を用いた非標識定量解析により、予後が不良であった患者群と予後が良好であった患者の腫瘍組織中で発現変動する、EMT誘導との関連が示唆されているタンパク質を探索する。
(4)より明確な血清腫瘍診断基準となる血清中のEMT関連タンパク質を探索するために、DIA(Data Independent Acquisition)法による血清プロテオーム解析技術を開発する共に、胃癌患者血清(門脈血および末梢血)を用いて、リンパ節転移が多い患者群と少ない群間で発現変動するタンパク質を探索する。

4. 研究成果

(1)先の研究で見出したEMT関連タンパク質の血清中での濃度を測定する技術について、特異的抗体や質量分析装置を用いて検討した。その結果、これらのタンパク質は血清中濃度が低く、3種類のタンパク質については検出が困難であること、1種類のタンパク質については免疫沈降法とウエスタンブロッティング法を組み合わせただけの方法でのみ検出可能であることがわかった。そこで、検出技術が確立できたタンパク質について、胃癌、大腸癌、膵臓癌、肺癌患者や健康者の血清を用いてバイオマーカーとしての有用性を検討した。その結果、本タンパク質の血清中での濃度は個人差が大きく、健康者でも数値が高いなど血清診断バイオマーカーとしての利用は困難であることが判明した。さらに、大腸癌および胃癌組織を用いて、患者毎に癌部と非癌部、予後良好と不良群に分けて検討を行ったが、腫瘍組織においても個人差が大きく、本バイオマーカー候補タンパク質を用いた新規血清腫瘍診断法の確立が困難であることがわかった。
(2)先の研究で見出したEMT関連タンパク質の癌細胞における機能を明らかにするために、siRNAによりタンパク質を発現抑制したA549細胞(Human lung adenocarcinoma epithelial cell line)とコントロールA549細胞のタンパク質発現パターンを、質量分析装置を用いたショットガン測定(DDA)とクラスターリング解析により比較した。その結果、両細胞間で、タンパク質は全く異なる発現パターンを示すことが明らかになった。また、Cell migration assayにより、タンパク質発現抑制細胞はコントロール細胞に比べて遊走能が低下することがわかった。さらにEMT関連タンパク質の発現抑制に伴い細胞接着因子であるE-cadherinの量が増加することも新

たに見いだした。E-cadherin は、EMT において重要な働きをするタンパク質とされており、EMT 誘導により発現量が減少する分子である。そのため、このタンパク質は EMT 誘導に何らかの関与している可能性が示唆された。そこで、TGF- β 刺激による EMT 誘導を行ったタンパク質発現抑制細胞とコントロール細胞の両方について、リン酸化ペプチドの質量分析装置を用いたショットガン測定 (DDA) とクラスタリング解析を行った。その結果、両細胞では EMT 誘導によって全く異なるリン酸化変動パターンを示すことが明らかとなった。また、非標識定量解析の結果、変動タンパク質には MAPK3 などのシグナル伝達因子や JUN などの転写因子が含まれていることがわかった。

(3) 横浜市立大学外科治療学教室で収集した大腸癌組織症例 (予後良好群 10 症例、予後不良群 10 症例) からリン酸化ペプチドを濃縮し、質量分析装置を用いて網羅的に解析 (DDA 法) し、非標識式定量解析により予後に関連して発現変動するリン酸化ペプチドを抽出した。その中から、EMT との関連が示唆されているタンパク質を絞り込み、RT-PCR 法により組織中での発現量を調べた。その結果、1 種類のタンパク質については、プロテオーム解析で検出したペプチドを含む領域についてのみ発現レベルで有意な差があり、スプライシングバリエーションに由来するアイソフォームの 1 つが組織診断バイオマーカー候補タンパク質となることが明らかになった。このタンパク質のバイオマーカーとしての有用性の検証については、現在進行中である。

(4) 血清は全タンパク質量の 99% が約 30 種類の高濃度タンパク質で占められ、濃度差の影響を受けやすいため、従来の質量分析装置を用いたショットガン測定 (DDA) 法ではわずか 200 種類程度のタンパク質しか同定できなかった。そこで申請書では、より網羅的な血清プロテオーム解析を目指し、DIA 法による解析技術の整備に取り組んだ。本法では、あらかじめ質量データと、それに基づくタンパク質情報を蓄積したスペクトルライブラリを準備する必要があり、タンパク質同定はこのライブラリの規模や内容に依存する。そのため、申請書では 1,598 種類のタンパク質情報を含む、本研究のための独自のヒト血清ライブラリを構築した。その結果、一度の測定で、従来の DDA 法よりも高濃度から低濃度の約 700 種類の血清タンパク質を同定し、迅速に定量解析できる技術を整備することができた。この技術を用いる事により、従来の DDA 法で見出した川崎病関連タンパク質 (血中濃度 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, Kimura ら, 2017) に加えて、先の方法では検出できなかった病態の変化によって有意に変動する低濃度タンパク質 (290 pg/mL) を同定することが可能になった。

次に、血清 DIA プロテオーム解析技術を用いて、胃癌患者の手術中に採血した門脈血 (血清) を用いて、リンパ節転移が少ない患者 (N0) 群 (10 症例) に比べて、転移が多い患者 (N3) 群 (10 症例) において有意に発現変動するペプチドを探索した。門脈は、腹腔内の消化管からの血液を集めて肝臓に送る静脈であるため、胃癌に由来するタンパク質をより多く含んでいると考えられた。その結果、N3 群で発現量が有意に増加したタンパク質 15 種類と有意に減少するタンパク質 35 種類を検出した。その中には、VCAM1 や RNASE1、IGFBP4 などの癌関連分子が含まれていた。そこで、VCAM1 についてサンドイッチ ELISA キットを用いて、術前検査が可能な胃癌患者末梢血 (N3 群 : 43 症例、N0 群 : 30 症例) を用いて、VCAM1 のバイオマーカーとしての有用性を検証したが、N3 群と N0 群間で有意な差は確認できなかった。末梢血は肝臓を含む全身の組織に由来するタンパク質を含んでおり、門脈血よりも腫瘍組織の影響を反映しにくいと考えられた。

そこで、胃癌患者の末梢血 (血清) を用いて、リンパ節転移が少ない患者 (N0) 群 (10 症例) に比べて、転移が多い患者 (N3) 群 (10 症例) において有意に発現変動するタンパク質を探索した。その結果、門脈血と末梢血に共通し、有意な変動を示すタンパク質は同定できなかったが、末梢血の N3 群で発現量が有意に増加したタンパク質 28 種類と有意に減少するタンパク質 22 種類を検出した。この中には、肝障害によりその代謝が阻害され血中濃度が上昇すると考えられるタンパク質などが含まれていた。これらタンパク質のバイオマーカーとしての有用性の検証については、現在進行中である。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 33 件)

1. Miyakawa K, Matsunaga S, Yokoyama M, Nomaguchi M, Kimura Y, Nishi M, Kimura H, Sato H, Hirano H, Tamura T, Akari H, Miura T, Adachi A, Sawasaki T, Yamamoto N, Ryo A. PIM kinases facilitate lentiviral evasion from SAMHD1 restriction via Vpx phosphorylation. *Nat Commun.*, 10, 1844, 2019. (査読有)
2. Harada K, Kotani T, Kirisako H, Sakoh-Nakatogawa M, Oikawa Y, Kimura Y, Hirano H, Yamamoto H, Ohsumi Y, Nakatogawa H. Two distinct mechanisms target the autophagy-related E3 complex to the pre-autophagosomal structure. *Elife*, 8, e43088, 2019. (査読有)
3. Nakamura H, Takahashi-Jitsuki A, Makihara H, Asano T, Kimura Y, Nakabayashi J, Yamashita N, Kawamoto Y, Nakamura F, Ohshima T, Hirano H, Tanaka F, Goshima Y. Proteome and behavioral alterations in phosphorylation-deficient mutant Collapsin Response Mediator Protein2 knock-in mice. *Neurochem Int.*, 119, 207-217, 2018. (査読有)
4. Kinoshita-Kikuta E, Kinoshita E, Ueda S, Ino Y, Kimura Y, Hirano H, Koike T. Increase in constitutively active MEK1 species by introduction of MEK1 mutations

- identified in cancers. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom.*, 1867, 62-70, 2019. (査読有)
5. Ino Y, Kagawa H, Akiyama T, Nakai Y, Ito S, Shimoda M, Kawamura M, Hirano H, Kimura Y. Protein fractionation for proteomics using the SAINOME-plate. *J. Electrophoresis*, 62, 11-15, 2018. (査読有)
 6. Oue N, Yamamoto Y, Oshima T, Asai R, Ishikawa A, Uraoka N, Sakamoto N, Sentani K, Yasui W. Overexpression of the Transmembrane Protein IQGAP3 Is Associated with Poor Survival of Patients with Gastric Cancer. *Pathobiology*, 85, 192-200, 2018. (査読有)
 7. Suzuki Y, Oshima T, Yoshihara K, Sakamaki K, Aoyama T, Cho H, Shiozawa M, Yoshikawa T, Rino Y, Imada T, Masuda M. Clinical significance of secreted protein, acidic and cysteine-rich gene expression in patients with stage II/III gastric cancer following curative resection and adjuvant chemotherapy with S-1. *Oncol Lett.*, 18, 7335-7343, 2018. (査読有)
 8. Masudo K, Suganuma N, Nakayama H, Oshima T, Rino Y, Iwasaki H, Matsuzo K, Sugino K, Ito K, Kondo T, Nakamura Y, Yoshihara M, Masuda M, Miyagi Y. EZH2 Overexpression as a Useful Prognostic Marker for Aggressive Behaviour in Thyroid Cancer. *In Vivo*, 32, 25-31, 2018. (査読有)
 9. Ishikawa T, Kimura Y, Hirano H, Higashi S. Matrix metalloproteinase-7 induces homotypic tumor cell aggregation via proteolytic cleavage of the membrane-bound Kunitz-type inhibitor HAI-1. *J Biol Chem.*, 292, 20769-20784, 2017. (査読有)
 10. Ohira T, Higashibata A, Seki M, Kurata Y, Kimura Y, Hirano H, Kusakari Y, Minamisawa S, Kudo T, Takahashi S, Ohira Y, Furukawa S. The effects of heat stress on morphological properties and intracellular signaling of denervated and intact soleus muscles in rats. *Physiol Rep.*, 5, e13350, 2017. (査読有)
 11. Yuan ET, Ino Y, Kawaguchi M, Kimura Y, Hirano H, Kinoshita-Kikuta E, Kinoshita E, Koike T. A Phos-tag-based micropipette-tip method for rapid and selective enrichment of phosphopeptides. *Electrophoresis*, 38, 2447-2455, 2017. (査読有)
 12. Kimura Y, Yanagimachi M, Ino Y, Aketagawa M, Matsuo M, Okayama A, Shimizu H, Oba K, Morioka I, Imagawa T, Kaneko T, Yokota S, Hirano H, Mori M. Identification of candidate diagnostic serum biomarkers for Kawasaki disease using proteomic analysis. *Sci Rep.*, 7, 43732, 2017. (査読有)
 13. Hong F, Mohammad Rachidi S, Lundgren D, Han D, Huang X, Zhao H, Kimura Y, Hirano H, Ohara O, Udono H, Meng S, Liu B, Li Z. Mapping the Interactome of a Major Mammalian Endoplasmic Reticulum Heat Shock Protein 90. *PLoS One*, 12, e0169260, 2017. (査読有)
 14. 木村弥生, 井野洋子, 平野 久. Phos-tag わーど! ~Phos-tag が拓く電気泳動の未来~. *電気泳動*, 61, 45-48, 2017. (査読有)
 15. 木村弥生, 戸田年総, 平野 久. ModProt: タンパク質翻訳後修飾情報を統合するためのデータベース. *電気泳動*, 61, 5-8, 2017. (査読有)
 16. Inari H, Suganuma N, Kawachi K, Yoshida T, Yamanaka T, Nakamura Y, Yoshihara M, Nakayama H, Yamanaka A, Masudo K, Oshima T, Yokose T, Rino Y, Shimizu S, Miyagi Y, Masuda M. Expression of enhancer of zeste homolog 2 correlates with survival outcome in patients with metastatic breast cancer: exploratory study using primary and paired metastatic lesions. *BMC Cancer*, 17, 160, 2017. (査読有)
 17. Inari H, Suganuma N, Kawachi K, Yoshida T, Yamanaka T, Nakamura Y, Yoshihara M, Nakayama H, Masudo K, Oshima T, Yokose T, Rino Y, Shimizu S, Miyagi Y, Masuda M. Clinicopathological and prognostic significance of Ki-67 immunohistochemical expression of distant metastatic lesions in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer*, 24, 748-755, 2017. (査読有)
 18. Aoyama T, Miyagi Y, Murakawa M, Yamaoku K, Atsumi Y, Shiozawa M, Ueno M, Morimoto M, Oshima T, Yukawa N, Yoshikawa T, Rino Y, Masuda M, Morinaga S. Clinical implications of ribonucleotide reductase subunit M1 in patients with pancreatic cancer who undergo curative resection followed by adjuvant chemotherapy with gemcitabine. *Oncol Lett.*, 13, 3423-3430, 2017. (査読有)
 19. Yamamoto N, Oshima T, Yoshihara K, Aoyama T, Hayashi T, Yamada T, Sato T, Shiozawa M, Yoshikawa T, Morinaga S, Rino Y, Kunisaki C, Tanaka K, Akaike M, Imada T, Masuda M. Clinicopathological significance and impact on outcomes of the gene expression levels of IGF-1, IGF-2 and IGF-1R, IGFBP-3 in patients with colorectal cancer: Overexpression of the IGFBP-3 gene is an effective predictor of outcomes in patients with colorectal cancer. *Oncol Lett.*, 13, 3958-3966, 2017. (査読有)
 20. Katayama Y, Oshima T, Sakamaki K, Aoyama T, Sato T, Masudo K, Shiozawa M, Yoshikawa T, Rino Y, Imada T, Masuda M. Clinical Significance of INHBA Gene Expression in Patients with Gastric Cancer who Receive Curative Resection Followed

- by Adjuvant S-1 Chemotherapy. *In Vivo*, 31, 565-571, 2017. (査読有)
21. Imai T, Oue N, Nishioka M, Mukai S, Oshima T, Sakamoto N, Sentani K, Matsusaki K, Yoshida K, Yasui W. Overexpression of KIF11 in Gastric Cancer with Intestinal Mucin Phenotype. *Pathobiology*, 84, 16-24, 2017. (査読有)
 22. Murakawa M, Aoyama T, Miyagi Y, Atsumi Y, Kazama K, Yamaoku K, Kanazawa A, Shiozawa M, Kobayashi S, Ueno M, Morimoto M, Yamamoto N, Oshima T, Yoshikawa T, Rino Y, Masuda M, Morinaga S. Clinical implications of dihydropyrimidine dehydrogenase expression in patients with pancreatic cancer who undergo curative resection with S-1 adjuvant chemotherapy. *Oncol Lett.*, 14, 1505-1511, 2017. (査読有)
 23. Mukai S, Oue N, Oshima T, Imai T, Sekino Y, Honma R, Sakamoto N, Sentani K, Kuniyasu H, Egi H, Tanabe K, Yoshida K, Ohdan H, Yasui W. Overexpression of PCDHB9 promotes peritoneal metastasis and correlates with poor prognosis in patients with gastric cancer. *J Pathol.*, 243, 100-110, 2017. (査読有)
 24. Sawazaki S, Oshima T, Sakamaki K, Aoyama T, Sato T, Shiozawa M, Yoshikawa T, Rino Y, Imada T, Masuda M. Clinical Significance of Tensin 4 Gene Expression in Patients with Gastric Cancer. *In Vivo*, 31, 1065-1071, 2017. (査読有)
 25. Mukai S, Oue N, Oshima T, Mukai R, Tatsumoto Y, Sakamoto N, Sentani K, Tanabe K, Egi H, Hinoi T, Ohdan, Yasui W. Overexpression of Transmembrane Protein BST2 is Associated with Poor Survival of Patients with Esophageal, Gastric, or Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol.*, 24, 594-602, 2017. (査読有)
 26. Nakamura H, Yamashita N, Kimura A, Kimura Y, Hirano H, Makihara H, Kawamoto Y, Jitsuki-Takahashi A, Yonezaki K, Takase K, Miyazaki T, Nakamura F, Tanaka F, Goshima Y. Comprehensive behavioral study and proteomic analyses of CRMP2-deficient mice. *Genes Cells*, 21, 1059-1079, 2016. (査読有)
 27. Ban T, Sato GR, Nishiyama A, Akiyama A, Takasuna M, Umehara M, Suzuki S, Ichino M, Matsunaga S, Kimura A, Kimura Y, Yanai H, Miyashita S, Kuromitsu J, Tsukahara K, Yoshimatsu K, Endo I, Yamamoto T, Hirano H, Ryo A, Taniguchi T, Tamura T. Lyn Kinase Suppresses the Transcriptional Activity of IRF5 in the TLR-MyD88 Pathway to Restrain the Development of Autoimmunity. *Immunity*, 45, 319-332, 2016. (査読有)
 28. Yamamoto H, Fujioka Y, Suzuki SW, Noshiro D, Suzuki H, Kondo-Kakuta C, Kimura Y, Hirano H, Ando T, Noda NN, Ohsumi Y. The Intrinsically Disordered Protein Atg13 Mediates Supramolecular Assembly of Autophagy Initiation Complexes. *Dev Cell*, 38, 86-99, 2016. (査読有)
 29. Hashimoto-Tane A, Sakuma M, Ike H, Yokosuka T, Kimura Y, Ohara O, Saito T. Micro-adhesion rings surrounding TCR microclusters are essential for T cell activation. *J Exp Med.*, 213, 1609-1625, 2016. (査読有)
 30. Okayama A, Kimura Y, Miyagi Y, Oshima T, Oshita F, Ito H, Nakayama H, Nagashima T, Rino Y, Masuda M, Ryo A, Hirano H. Relationship between phosphorylation of sperm-specific antigen and prognosis of lung adenocarcinoma. *J Proteomics*, 139, 60-66, 2016. (査読有)
 31. Hirano H, Kimura Y, Kimura A. Biological significance of co- and post-translational modifications of the yeast 26S proteasome. *J Proteomics*, 134, 37-46, 2016. (査読有)
 32. Higuchi A, Oshima T, Yoshihara K, Sakamaki K, Aoyama T, Sugauma N, Yamamoto N, Sato T, Cho H, Shiozawa M, Yoshikawa T, Rino Y, Kunisaki C, Imada T, Masuda M. Clinical significance of platelet-derived growth factor receptor- β gene expression in stage II/III gastric cancer with S-1 adjuvant chemotherapy. *Oncol Lett.*, 13, 905-911, 2016. (査読有)
 33. Numata K, Oshima T, Sakamaki K, Yoshihara K, Aoyama T, Hayashi T, Yamada T, Sato T, Cho H, Shiozawa M, Yoshikawa T, Rino Y, Kunisaki C, Akaike M, Imada T, Masuda M. Clinical significance of IGF1R gene expression in patients with Stage II/III gastric cancer who receive curative surgery and adjuvant chemotherapy with S-1. *J Cancer Res Clin Oncol.*, 142, 415-422, 2016. (査読有)

〔学会発表〕(計 13 件)

1. 中居 佑介, 木村 鮎子, 森山 佳谷乃, 香川 裕之, 井野 洋子, 大平 宇志, 木村 弥生, 平野 久. DIA法を利用した後肢懸垂マウス血清の定量プロテオーム解析. 日本質量分析学会・日本プロテオーム学会 2018 年合同大会 (MSP2018), 2018/5/15-18, ホテル阪急エキスポパーク(大阪府吹田市)
2. 大島 貴, 宮城 洋平, 木村 弥生, 大上 直秀, 坂巻 顕太郎, 橋本 至, 山中 正二, 青山 徹, 塩澤 学, 吉川 貴己, 森永 聡一郎, 利野 靖, 安井 弥, 益田 宗孝. 個別化治療を目指した StageII/III 胃癌根治切除後の予後層別化マーカー検索. 第 56 回日本癌治療学会学術集会, 2018/10/18-20, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
3. 伴 涼太郎, 中居 佑介, 井野 洋子, 宮本 優子, 香川 裕之, Schmidt F, 平野 久, 木村 弥生.

- DIA法を用いたハイスループットな血清プロテオーム解析.日本プロテオーム学会 2017年大会, 2017/7/26-28, ホテル阪急エキスポパーク(大阪府吹田市)
- Ban R, Nakai Y, Ino Y, Miyamoto Y, Kagawa H, F Schmidt, Hirano H, Kimura Y. application of High-throughput Serum Proteomic Strategy Using DIA-MS. HUP02017, 2017/7/17-21, The Convention Centre Dublin (アイルランド, ダブリン)
 - 木村 弥生. Phos-tag わーど! ~Phos-tag が拓く電気泳動の未来~. 第68回日本電気泳動学会総会, 2017/11/24-25, 広島大学 霞キャンパス(広島県広島市)(招待講演)
 - 中居 佑介, 伴 涼太郎, 井野 洋子, 香川 裕之, 平野 久, 木村 弥生. MSを用いたDIA法によるハイスループット多検体血清定量解析手法の開発. 2017年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017), 2017/12/6-9, 神戸(神戸ポートアイランド)
 - 木村 弥生. プロテオーム解析技術の発展と疾患バイオマーカー探索. 第15回北里疾患プロテオーム研究会, 2018/3/20, 北里大学 相模原キャンパス(神奈川県相模原市)(招待講演)
 - 木村 弥生. 高感度リン酸化プロテオーム解析. 日本プロテオーム学会 2016年大会, 2016/7/28-29, 北里大学 白金キャンパス(東京都港区)(招待講演)
 - 岡山 明子, 木村 弥生, 梁 明秀, 平野 久. TGF- β (型変異増殖因子)を利用した癌転移メカニズムの解明. 日本プロテオーム学会 2016年大会, 2016/7/28-29, 北里大学 白金キャンパス(東京都港区)
 - Kimura Y, Hirano H, Toda T. ModProt: A database for integrating laboratory and literature data concerning protein post-translational modifications. HUPO 2016, 2016/9/18-22, Taipei International Convention Center (台湾, 台北)
 - Okayama A, Kimura Y, Ryo A, Hirano H. Proteomic analysis of TGF- β -induced cancer metastasis. HUPO 2016, 2016/9/18-22, Taipei International Convention Center (台湾, 台北)
 - Kimura Y, Kimura A, Okayama A, Ino Y, Kurata Y, Kagawa H, Toda T, Hirano H. Effects of co-/post-translational modifications on protein function. HUPO 2016, 2016/9/18-22, Taipei International Convention Center (台湾, 台北)
 - 石川 智弘, 木村 弥生, 平野 久, 東 昌市. 培養がん細胞においてMMP-7がセリンプロテアーゼ様活性を促進する機構の解析. 第89回日本生化学会大会, 2016/9/25-27, 仙台国際センター(宮城県仙台市)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称: 上皮間葉系転換に着目した早期肺腺がん悪性度診断マーカーの利用
発明者: 岡山 明子、堀内 弥生、梁 明秀、平野 久、宮城 洋平、中山 治彦、伊藤 宏之、尾下文浩、横瀬 智之、山田 耕三
権利者: 公立大学法人横浜市立大学、地方独立行政法人神奈川県立病院機構
種類: 特許
番号: 特願 2015-094599
出願年: 2015年 5月 7日
国内外の別: 国内

取得状況(計 0 件)

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名: 大島 貴

ローマ字氏名: Ohshima Takashi

所属研究機関名: 横浜市立大学

部局名: 医学研究科

職名: 客員教授

研究者番号(8桁): 10448665

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。