

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 19 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2010～2013

課題番号：22220014

研究課題名(和文)がん悪性形質を制御するNodal PointとしてのMT1-MMPの解析

研究課題名(英文)Study of MT1-MMP in cancer

研究代表者

清木 元治 (Seiki, Motoharu)

東京大学・医科学研究所・名誉教授

研究者番号：10154634

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 168,400,000円、(間接経費) 50,520,000円

研究成果の概要(和文)：がん細胞は周辺の正常組織に対して破壊的であり、その活性はがん細胞の増殖、浸潤・転移に必須である。また、がん細胞は自らに有利な環境を作る為に、細胞外に分泌するタンパク質成分を遺伝子発現レベル変化させるとともに、細胞外に存在するタンパク質の機能を変化させるための修飾を行う。膜型マトリックスメタロプロテアーゼ(MT1-MMP)は、組織を構成するタンパク質の分解および改変を担う細胞外プロテアーゼの一つである。本研究では、MT1-MMPが浸潤性を制御する細胞内システムと協調して果たす複合的な役割を明らかにすることにより、悪性形質獲得を制御するnodal pointとしての重要性を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Cancer cells are usually destructive against surrounding tissue and this activity is necessary for the cells to continue grow abnormally, invade and form metastatic tumor nodules. Cancer cells also alter the tumor microenvironment by producing different tissue constituents from the normal ones and by changing the integrity of extracellular proteins via protein processing. Degradation and processing of proteins in the tissue space are mediated by extracellular proteases. Membrane type 1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP) is one of such extracellular proteases expressed in cancer cells. In this study, we analyzed multidimensional functions of MT1-MMP and their coordinated action with intracellular systems regulating cell growth and invasion. The results suggest that MT1-MMP is important acting as a nodal point regulator during acquisition of malignant phenotype of cancer cells.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：腫瘍学・腫瘍生物学

キーワード：がん 浸潤・転移 腫瘍形成 プロテアーゼ MT1-MMP コラーゲン HB-EGF HIF-1

## 1. 研究開始当初の背景

申請者は、細胞外基質分解酵素である matrix metalloproteinase (MMP) family に膜結合型酵素が存在することを発見し、MT1-MMP として報告した (Sato H. et al. Nature, 1994)。ほとんどの MMP の機能は redundant であり、マウスにおける単一の遺伝子欠損で顕著な表現形が出ることはない。MT1-MMP は例外的に激しい異常がマウス個体に現れる。すなわち、組織形成過程での様々な不全を呈して生後 1 ヶ月程度で死亡する。このことから、MT1-MMP が他の MMP で代償が困難な重要な機能を担っていることがわかる。がん組織では、浸潤性部位での高発現が観察されており、細胞増殖、浸潤、転移に MT1-MMP が必要であるとの報告が蓄積している。MMP 阻害剤をがん治療に応用する試みはことごとく失敗しているが、MT1-MMP に対するがん治療標的としての期待は未だに大きく、特異的阻害抗体の臨床開発が現在も進められている (Devy et al. Can Res, 69, 1517, 2009)。

MT1-MMP による細胞機能制御は、細胞外基質や細胞膜上の重要タンパク質のプロセッシングの結果であり、標的タンパク質の機能変換を反映する。従って、MT1-MMP 研究の中心は、1) 酵素の基質となる標的タンパク質を同定し、切断による機能変換と細胞機能への関与を明らかにすること、2) MT1-MMP が、特定の基質を選択し、切断する過程とその制御を解明すること、3) さらに、特定の基質に対する作用と細胞機能との連動の分子基盤を明らかにすることである。

## 2. 研究の目的

膜型マトリックスメタロプロテアーゼ (MT1-MMP) は上皮 - 間葉変換 (EMT) に伴った発現制御を受け、浸潤性がん細胞に発現する。MT1-MMP は強力な細胞外基質分解活性によってがん細胞の浸潤を促進するだけでなく、様々な膜タンパク質のプロセッシングによって細胞の運動能や増殖能など多様な機能を制御すると考えられる。また、MT1-MMP がプロテアーゼ非依存的機能も持つ可能性も注目されつつある。腫瘍間質の線維芽細胞、マクロファージ、血管内皮細胞にも MT1-MMP は発現し、それらの細胞機能制御に関わると思われる。このように MT1-MMP は、単にがん細胞周辺の細胞外基質の分解酵素としてではなく、複数の機能性タンパク質のプロセッシングにより、細胞を制御する為の Nodal Point に位置する可能性がある。本研究では、MT1-M

MP と会合するタンパク質の解析から得た interactome 情報を基盤として、がん細胞制御に重要な新規基質や、MT1-MMP の機能と関連した細胞機能制御タンパク質の同定および機能解析を行う。このことにより、MT1-MMP および関連分子のがん進展に対する役割を明らかにし、分子標的治療法開発に向けた学術的基盤を提供する。

## 3-4. 研究の方法と成果

### I, MT1-MMP による HB-EGF の活性制御

ヘパリン結合性 EGF 様増殖因子である HB-EGF の細胞外 EGF 様ドメインは ADAM プロテアーゼによる shedding によって放出され、ErbB 受容体に結合して細胞増殖因子シグナルを惹起する。HB-EGF は卵巣がんをはじめとするいくつかの腫瘍系で HB-EGF が主たる EGF 受容体リガンドであることが報告されている。我々は HB-EGF の EGF ドメインの N 末端側にあるヘパリン結合領域が MT1-MMP によって切断されることを細胞レベルで見いだした。さらに、MT1-MMP が直接 HB-EGF のプロセッシング活性を持つことを生化学的に確認した。この切断により、HB-EGF はヘパリン結合活性を失うとともに増殖因子活性もヘパリン依存性を喪失し、結果的に増殖因子活性の増強が観察された。すなわち、MT1-MMP は HB-EGF をヘパリン依存性増殖因子から非依存性増殖因子へと変換することがわかった (Koshikawa, Cancer Res, 2010)。

卵巣がんの臨床材料を用いて、浸潤性がんにおいては MT1-MMP と HB-EGF の両方が発現していることが免疫染色により明らかとなった。また、腹水中に播種したがん細胞も両因子を発現しており、腹水中には MT1-MMP で切断された断片に相当する HB-EGF 分子の存在が免疫プロット法で確認できた (Koshikawa, Cancer Science, 2011)。

### II, MT1-MMP による EphA2 の制御

がん細胞では EGF 受容体を介した増殖刺激が亢進していることが知られている。MT1-MMP による HB-EGF の活性化は腫瘍組織で働く EGF 受容体活性化機構の一部を形成している。一方で、EGF 受容体を介したシグナルを抑制的に制御する因子として EphA2 が知られている。EphA2 も受容体型チロシンキナーゼであり、その活性を制御するリガンドとしては EphrinA1 などが知られている。がん細胞では EphA2 が高頻度に過剰発現していることが知られ、がんの悪性化を促進する役割が想定されている。このため、EphA2 を標的とした治療薬開発も進められている。しかし、これらのがん細胞に

おける EGF 受容体との関係は謎が残る状態である。

EphA2 のリガンド依存性の活性は EGF 受容体シグナルに対して抑制的であることはよく知られている。しかし、最近になって、リガンドがない状態で細胞が増殖刺激を受けた場合には、EphA2 はむしろ細胞運動を亢進させるシグナルを惹起させることが報告されている。このことは、EphA2 が腫瘍抑制的に働くのか、あるいは浸潤促進に働くのかの決め手となるのは EphA2 のリガンドへの応答性であると考えられる。

本研究では、MT1-MMP が EphA2 と結合し、その細胞外ドメインを切断する活性を持つことを細胞レベルおよび生化学的に確認した。このことにより、MT1-MMP が腫瘍抑制因子としての EphA2 のリガンド応答性を失わせると同時に浸潤促進因子へと変換するスイッチとして働くことを示した(国外 PCT/JP2014/053355、2014 年 2 月; 国内特願 2013-26026、2014 年 2 月)。

### III、MT1-MMP による低酸素応答性転写因子 HIF-1 の制御

マクロファージは ATP 産生を酸化的リン酸化ではなく解糖系に依存する特殊な細胞である。我々は MT1-MMP 欠損マクロファージではエネルギー産生に異常があることを報告した(Sakamoto & Seiki, Genes to Cells, 2009)。マクロファージでは通常酸素下でも恒常的な HIF-1 活性が観察され、その仕組みとして、HIF-1 の転写活性を酸素濃度依存的に抑制する FIH-1 の恒常的不活性化が起こっていることを明らかにした。FIH-1 の不活性化には、FIH-1 結合因子として同定した Mint3 が関与していた(Sakamoto, JBC, 2009)。本研究では、マクロファージでの Mint3 による FIH-1 を不活性化には MT1-MMP の存在が必須であること、その結果として MT1-MMP が HIF-1 の恒常的活性化を引き起こすことを明らかにした(Sakamoto, JBC, 2010)。がん細胞では、低酸素下で HIF-1 の活性化が誘導され、嫌氣的解糖系の亢進が起こり、グルコース消費が増加すると考えられている。一方で、通常酸素下でもがん細胞は活発なグルコース消費を行っており、このことは古くより Warburg effect として知られている。14 種類のがん細胞を調べると、10 細胞は MT1-MMP を発現していた。MT1-MMP 発現細胞は非発現細胞と比較して解糖系の亢進を示した。解糖系の亢進は HIF-1 活性化を反映しており、knockdown 実験により、MT1-MMP、Mint3、FIH-1 に依存した現象であった。すなわち、がん細胞の浸潤に関わる MT1-MMP が、一方ではプロテアーゼ活

性非依存的に HIF-1 制御因子として働き、Warburg effect に関与することを示した(Sakamoto, JBC, 2011)。

今回の研究で同定した HIF-1 活性化経路が生体内で機能していることを示すために Mint3 conditional KO マウスを作成した。Mint3 KO マウスは発生および成長過程での異常は観察されないが、マクロファージでは MT1-MMP 欠損と同様のエネルギー産生異常が観察された(Hara, JBC, 2011; Hara, BBRC, 2011)。

### V. MT1-MMP を介した HIF-1 活性化と細胞内シグナル伝達系との相互作用解析

MT1-MMP 依存性に HIF-1 活性化をモニターできるレポーター細胞を作成して、がん支援班から供給される 252 化合物を含む阻害剤パネルをスクリーニングした。その結果、Rapamycin および Akt Inhibitor VIII が当該パスウェイを特異的に阻害することが明らかとなった。Rapamycin は mTOR の阻害剤であり、Akt は mTOR の上流因子である。mTOR は S/T リン酸化酵素であることから、タンパク質リン酸化を介して HIF-1 活性化が制御されている可能性がある。実際に、Mint3 が mTOR 依存性にリン酸化されることから、mTOR による Mint3 リン酸化が MT1-MMP による HIF-1 活性化を正に制御していることが明らかとなった(Sakamoto, T. et al. Mol Cell Biol., 2014)。

### VI. MT1-MMP 会合タンパク質 p27RF-Rho と ZF21 の解析

p27RF-Rho は MT1-MMP の会合分子として同定された機能未知タンパク質であるが、RhoA の活性化を促進し、浸潤突起形成を促進することを見いだした(Hishino, JBC, 2009)。p27RF-Rho のがん細胞の浸潤・転移への関与を高転移性と低転移性の B16 黒色腫細胞株を用いて解析した(Hoshino, JBC, 2011)。高転移性 F10 株では低転移性の F0 株と比較して、RhoA、RhoC の発現亢進とともに、p27RF-Rho の発現亢進も認められた。p27RF-Rho の発現の有無で、がん細胞を尾静脈に摂取後の肺での生着細胞数を調べると、発現に相関して生着細胞数に相違が見られた。

ZF21 は PI3P 結合モチーフである FYVE ドメインタンパク質の一つであるが機能未知タンパク質であった。今回、ZF21 が接着斑に局在し、接着斑複合体の消失に必須の制御因子であることが明らかとなった(Nagano, JBC, 2010a)。ZF21 は、接着斑の分解が促進し、細胞運動を促進し、がん細胞の転移も促進した(Nagano, JBC, 2010b)。

VII, ラミニン 2 単鎖に対する単鎖特異的抗体のがん診断への応用

ラミニン 2 単鎖は正常組織の基底膜構成成分であるラミニン 5 (  $\alpha 3$ ,  $\beta 3$ ,  $\gamma 2$  ) の一つの構成ポリペプチド鎖である。連携研究者の越川は以前の研究で、がん組織には  $\alpha 3$  鎖および  $\beta 3$  鎖を欠く状態でラミニン 2 鎖が過剰発現することを見いだしており、ラミニン 2 鎖が単鎖状態で存在することを示すことは、腫瘍マーカーとして応用できることを提唱していた (Koshikawa, N. et al. *Cancer Res.* 1999, 59, 5596-601)。しかし、ラミニン 2 単鎖の発現を確認する為には、検出と同時に  $\alpha 3$  鎖および  $\beta 3$  鎖の存在を否定する必要がある、操作の煩雑さと同時に検出感度を高めることができなかつた。ヒト型ラミニン 2 鎖は MT1-MMP の基質でもあり、単鎖での存在はラミニン 5 として存在するときよりも MT1-MMP に対する感受性が高く、その結果きり脱される EGF 様ドメインを持つ断片は EGF 受容体を刺激する活性を持つことを示している (Koshikawa, N. et al. *J Biol Chem*, 280, 88-93, 2005)。我々は「がん特定研究」の支援を受けて、ラミニン 2 単鎖の検出感度をあげる為に、 $\alpha 2$  単鎖を認識するがラミニン 5 は認識しないという単鎖特異的抗体の開発に成功した (Koshikawa, N. et al. *Cancer Res.* 68, 530-6, 2008)。本件研究では、 $\alpha 2$  単鎖特異的抗体を用いた ELISA 測定系を確立した。本測定法を用いて、膀胱がん患者尿中および血清中ではラミニン 2 単鎖が高値を示すこと、その値は健常人のそれに比べて有意に高いことを見いだしている (特願 2011-050444, 2011, 3 月; 米国特許出願 61/ 682, 46, 2012, Aug. )

#### 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 26 件 )

1. Sakamoto, T., Weng, J. S., Hara, T., Yoshino, S., Kozuka-Hata, H., Oyama, M., and Seiki, M.\*., *Hypoxia-inducible factor 1 regulation through cross talk between mTOR and MT1-MMP*, *Mol Cell Biol.*, 2014, **34**(1), p30-42.
2. Hoshiko, S., Kawaguchi, M., Fukushima, T., Haruyama, Y., Yorita, K., Tanaka, H., Seiki, M., Inatsu, H., Kitamura, K., and Kataoka, H\*., *Hepatocyte growth factor activator inhibitor type 1 is a suppressor of intestinal tumorigenesis*, *Cancer Res.*, 2013, **73**(8), p.2659-70.
3. Hoshino, D., Nagano, M., Saitoh, A., Koshikawa, N., Suzuki, T., and Seiki, M.\*., *The phosphoinositide-binding protein ZF21 regulates ECM degradation by invadopodia*, *PLoS One*, 2013, **8**(1), e50825.
4. Mori, H., Lo, A. T., Inman, J. L., Alcaraz, J., Ghajar, C. M., Mott, J. D., Nelson, C. M., Chen, C. S., Zhang, H., Bascom, J. L., Seiki, M., and Bissell, M. J\*., *Transmembrane/cytoplasmic, rather than catalytic, domains of Mmp14 signal to MAPK activation and mammary branching morphogenesis via binding to integrin  $\beta 1$* , *Development*, 2013, **140**(2), p.343-52.
5. Tang, Y., Rowe, R. G., Botvinick, E. L., Kurup, A., Putnam, A. J., Seiki, M., Weaver, V. M., Keller, E. T., Goldstein, S., Dai, J., Begun, D., Saunders, T., and Weiss, S. J\*., *MT1-MMP-dependent control of skeletal stem cell commitment via a beta1-integrin/YAP/TAZ signaling axis*, *Dev Cell*, 2013, **25**(4), p.402-16
6. Watanabe, A., Hoshino, D., Koshikawa, N., Seiki, M., Suzuki, T., and Ichikawa, K\*., *Critical role of transient activity of MT1-MMP for ECM degradation in invadopodia*, *PLoS Comput Biol.*, 2013, **9**(5), e1003086
7. Hoshino, D., Jourquin, J., Emmons, S. W., Miller, T., Goldhof, M., Costello, K. Tyson, D. R., Brown, B., Lu, Y., Prasad, N. K., Zhang, B., Mills, G. B., Yarbrough, W. G., Quaranta, V., Seiki, M., and Weaver, A. M\*., *Network analysis of the focal adhesion to invadopodia transition identifies a PI3K-PKCalpha invasive signaling axis*, *Sci Signal.* 2012, **5**(241), ra66
8. Host, L., Paye, A., Detry, B., Blacher, S., Munaut, C., Foidart, J. M., Seiki, M., Sounni, N. E., and Noel, A\*., *The proteolytic activity of MT4-MMP is required for its pro-angiogenic and pro-metastatic promoting effects*, *Int. J Cancer*, 2012, **131**(7), p. 1537-48
9. Nishida, C., Kusubata, K., Tashiro, Y., Gritli, I., Sato, A., Ohki-Koizumi, M., Morita, Y., Nagano, M., Sakamoto, T., Koshikawa, N., Kuchimaru, T., Kizaka-Kondoh, S., Seiki, M., Nakauchi, H., Heissig, B., and Hattori, K\*., *MT1-MMP plays a critical role in hematopoiesis by regulating HIF-mediated chemokine/cytokine gene transcription within niche cells*, *Blood*, 2012, **119**(23), p.5405-16.
10. Saitou, T., Itano, K., Hoshino, D., Koshikawa, N., Seiki, M., Ichikawa, K., and Suzuki, T\*., *Control and inhibition analysis of complex formation processes*, *Theor Biol Med Model*, 2012, **9**, 33

11. Shuo, T., Koshikawa, N., Hoshino, D., Minegishi, T., Ao-Kondo, H., Oyama, M., Sekiya, S., Iwamoto, S., Tanaka, K., and Seiki, M.\*, *Detection of the heterogeneous O-glycosylation profile of MT1-MMP expressed in cancer cells by a simple MALDI-MS method.* PLoS One. 2012, **7**(8), e43751
  12. Uematsu, T., C. Konishi, D. Hoshino, X. Han, Taizotomari, N. Egawa, Y. Takada, T. Isobe, M. Seiki\*, and N. Koshikawa, *Identification of proteins that associate with integrin alpha2 by proteomic analysis in human fibrosarcoma HT-1080 cells.* J Cell Physiol, 2012. **8**: p. 3072-9.
  13. Yoshino, S., T. Hara, J. S. Weng, Y. Takahashi, M. Seiki\*, and T. Sakamoto, *Genetic screening of new genes responsible for cellular adaptation to hypoxia using a genome-wide shRNA library.* PLoS One, **7**(4), e35590.
  14. Hoshino, D., N. Koshikawa, T. Suzuki, V. Quaranta, A. Weaver, M. Seiki\* and K. Ichikawa, *Establishment and validation of computational model for MT1-MMP dependent ECM degradation and intervention strategies.* PLoS Computational Biology. 2012. **8** (4), e1002479
  15. Nagano, M., D. Hoshino, N. Koshikawa, T. Akizawa, and M. Seiki\*, *Turnover of focal adhesions and cancer cell migration.* Int J Cell Biol, 2012. **2012**: p. 310616.
  16. Hara, T., K. Mimura, T. Abe, G. Shioi, M. Seiki\*, and T. Sakamoto, *Deletion of the Mint3/Apba3 gene in mice abrogates macrophage functions and increases resistance to lipopolysaccharide-induced septic shock.* J Biol Chem, 2011. **286**(37): p. 32542-51.
  17. Hara, T., K. Mimura, M. Seiki\*, and T. Sakamoto, *Genetic dissection of proteolytic and non-proteolytic contributions of MT1-MMP to macrophage invasion.* Biochem Biophys Res Commun, 2011. **413**(2): p. 277-81.
  18. Hoshino, D., N. Koshikawa, and M. Seiki\*, *A p27(kip1)-binding protein, p27RF-Rho, promotes cancer metastasis via activation of RhoA and RhoC.* J Biol Chem, 2011. **286**(4): p. 3139-48.
  19. Itoh, Y.\*., R. Palmisano, N. Anilkumar, H. Nagase, A. Miyawaki, and M. Seiki, *Dimerization of MT1-MMP during cellular invasion detected by fluorescence resonance energy transfer.* Biochem J, 2011. **440**(3): p. 319-26.
  20. Koshikawa, N., H. Mizushima, T. Minegishi, F. Eguchi, F. Yotsumoto, K. Nabeshima, S. Miyamoto, E. Mekada, and M. Seiki\*, *Proteolytic activation of heparin-binding EGF-like growth factor by membrane-type matrix metalloproteinase-1 in ovarian carcinoma cells.* Cancer Sci, 2011. **102**(1): p. 111-6.
  21. Nagano, M., D. Hoshino, T. Sakamoto, T. Akizawa, N. Koshikawa, and M. Seiki\*, *ZF21 is a new regulator of focal adhesion disassembly and a potential member of the spreading initiation center.* Cell Adh Migr, 2011. **5**(1): p. 23-8.
  22. Sakamoto, T., D. Niiya, and M. Seiki\*, *Targeting the Warburg effect that arises in tumor cells expressing membrane type-1 matrix metalloproteinase.* J Biol Chem, 2011. **286**(16): p. 14691-704.
  23. Koshikawa, N., H. Mizushima, T. Minegishi, R. Iwamoto, E. Mekada, and M. Seiki\*, *Membrane type 1-matrix metalloproteinase cleaves off the NH2-terminal portion of heparin-binding epidermal growth factor and converts it into a heparin-independent growth factor.* Cancer Res, 2010. **70**(14): p. 6093-103.
  24. Nagano, M., D. Hoshino, S. Koshiba, T. Shuo, N. Koshikawa, T. Tomizawa, F. Hayashi, N. Tochio, T. Harada, T. Akizawa, S. Watanabe, N. Handa, M. Shirouzu, T. Kigawa, S. Yokoyama, and M. Seiki\*, *ZF21 protein, a regulator of the disassembly of focal adhesions and cancer metastasis, contains a novel noncanonical pleckstrin homology domain.* J Biol Chem, 2010. **286**(36): p. 31598-609.
  25. Nagano, M., D. Hoshino, T. Sakamoto, N. Kawasaki, N. Koshikawa, and M. Seiki\*, *ZF21 protein regulates cell adhesion and motility.* J Biol Chem, 2010. **285**(27): p. 21013-22.
  26. Sakamoto, T. and M. Seiki\*, *A membrane protease regulates energy production in macrophages by activating hypoxia-inducible factor-1 via a non-proteolytic mechanism.* J Biol Chem, 2010. **285**(39): p. 29951-64.
- [学会発表](計 5件)
1. Koshikawa, N., Seiki, M., Membrane type-1 matrix metalloproteinase promotes invasive growth signals of cancer cells by cell surface proteolysis、第72回日本癌学会学術総会(招待講演)、2013年10月03-06日、横浜
  2. Sakamoto, T. Hara, T., and Seiki, M., Mint3 promotes tumor malignancy in cancer and stromal cells, Ninth AACR- Japanese Cancer

- Association Joint Conference(招待講演),  
2013年02月21-24日, USA, Maui
3. Sakamoto, T., Hara, T., and Seiki, M., Mint3 promotes tumor malignancy in cancer and stromal cells, 第71回日本癌学会学術総会(招待講演)、2012年9月19-21日、札幌
  4. Seiki, M., MT1-MMP is a multidimensional regulator of tumor microenvironment, Gordon Research Conference(招待講演), Aug. 6-7, 2011, Smithfield, U.S.A
  5. Sakamoto, T. and Seiki, M., Mint3 enhances the activity of hypoxia inducible factor-1 in macrophages by suppressing the activity of factor inhibiting HIF-1, 8<sup>th</sup> Joint Conference of the American Association for Cancer Research and Japanese Cancer Association, Feb. 5-9, 2010 Waikoloa, Hawaii, U.S.A.

[図書](計 1件)

1. 清木元治(総編集) がん基盤生物学-革新的シーズ育成に向けて-、南山堂、2013年10月、ISBN978-4-525-42901-8

[産業財産権]

出願状況(計 5件)

1. 名称: 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  
権利者: 同上  
種類: 特許  
番号: 2013- 26026  
出願年月日: 2014年02月13日  
国内外の別: 国内
2. 名称: 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  
権利者: 同上  
種類: 特許  
番号: PCT/ JP2014/ 053355  
出願年月日: 2014年02月13日  
国内外の別: 国外
3. 名称: 同一試料中の2種の物質を検出又は測定する方法  
発明者: 清木元治, 越川直彦  
権利者: 同上  
種類: 特許  
番号: PCT/JP2013/068503  
出願年月日: 2013年07月05日  
国内外の別: 国内
4. 名称: METHODS OF PROGNOSIS AND DIAGNOSIS FOR CANCER

発明者: 清木元治, 越川直彦, 中川将利, 吉田栄作, 吉村徹

権利者: 同上

種類: 特許

番号: 61/ 682,462

出願年月日: 2012年08月13日

国内外の別: 外国(USA)

5. 名称: 泌尿器科がんの検査方法および検査用キット

発明者: 清木元治, 越川直彦, 執印太郎, 鎌田雅行

権利者: 同上

種類: 特許

番号: 2011-050444

出願年月日: 2011年03月08日

国内外の別: 国内

取得状況(計 0件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.motoharu-seiki.com/esults/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

清木元治(SEIKI MOTOHARU)

東京大学医科学研究所・教授

研究者番号: 10154634

(2)研究分担者

深田 聡(FUKADA SATOSHI)

高知大学・教育研究部医療学系・助教

研究者番号: 80527599

(3)連携研究者

越川 直彦(KOSHIKAWA NAOHIKO)

東京大学医科学研究所・准教授

研究者番号: 70334282

坂本 毅治(SAKAMOTO TAKEHARU)

東京大学医科学研究所・助教

研究者番号: 70511418

星野 大輔(HOSHINO DAISUKE)

東京大学医科学研究所・助教

研究者番号: 30571434

周尾 卓也(SYUJO TAKUYA)

東京大学医科学研究所・特任研究員

研究者番号: 90399006

長野 真(NAGANO MAKOTO)

摂南大学薬学部・助教

研究者番号: 50572715