

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：12608

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2017～2021

課題番号：17H06329

研究課題名(和文) 生体組織の構築と破綻を制御する分子機構の数理モデル解析

研究課題名(英文) Analysis of the molecular mechanism for formation and breakdown of biotissues by mathematical modeling

研究代表者

越川 直彦 (Koshikawa, Naohiko)

東京工業大学・生命理工学院・教授

研究者番号：70334282

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 137,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題において、既存の簡便な数理モデルでは可視化が困難であった細胞内の複雑な細胞シグナル制御を高精度化した数理モデルで可視化し、新たなHCC悪性化を規定する鍵経路を見いだした。さらに、HCC細胞から見出された鍵経路/分子をHCC組織によるRPPA解析で確認した。また、HCC担癌マウスを用いて当該鍵経路の遮断を行い、悪性化を規定する鍵経路が新たなHCCの診断・治療法の開発に寄与する可能性を見出した。また、上記研究に加えて、RPPA解析技術のリンパ腫診断への応用性を検証し、RPPA解析情報による診断精度は汎用の免疫組織染色法のそれと比較して同等かそれ以上であることを明らかとした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

このウェット実験での弱点を本領域研究の発足により取り入れた逆相蛋白質アレイ(RPPA)解析は細胞から組織中の蛋白質の発現やリン酸化を含む翻訳後修飾を定量することが可能となり、多様な細胞シグナル経路の活性化、蛋白質発現などを簡便に高度に定量化する技術の国内最初の確立は生物学と数理学の融合に大きなインパクトとなった。また、RPPA解析技術は数理学への情報提供だけでなく、多様な生命科学研究領域に蛋白質の発現や翻訳後修飾の微量定量情報を提供することでこれら研究領域の新たな発見に繋がるインパクトを与えることが出来た。

研究成果の概要(英文)：In this study, we visualized complex cellular signaling regulations such as feedback and crosstalk which were difficult to visualize with the existing simple mathematical model, by simulation using a highly accurate mathematical model, and found key pathways and molecules to acquire the malignant progression of hepatocellular carcinoma (HCC). Furthermore, we performed RPPA analysis of the cellular signals using HCC tissues and blockade experiments on this pathway by tumor-bearing mice. Based on this, we discovered that the key pathway that determines the malignant transformation of HCC is a new method for the diagnosis and treatment of HCC. In addition to the basic biological study, the applicability of the RPPA analysis technique to the clinical diagnosis of lymphoma was verified, and we found that the diagnostic accuracy of lymphoma by RPPA analysis was equal to or better than that of the present technique with immunohistostaining.

研究分野：腫瘍生物学

キーワード：肝細胞がん 幹細胞性 細胞シグナル 逆相タンパク質アレイ(RPPA) 数理モデル 数理シミュレーション

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

生体組織を構成する細胞は、極性を持ち規則正しく整列している上皮細胞と不規則な配置をしている間葉系細胞に大きく分類できる。上皮細胞は管腔を形成し、消化等の生理機能に作用する。一方、間葉系細胞は上皮細胞の働きを支持することに加え、自身が様々な細胞に分化することで個体形成に寄与する。発生過程において上皮間葉転換 (EMT) は組織構築において必須であり、その破綻は、組織構築の阻害にとどまらず、がん等の疾病の原因となる。そのため、上皮系細胞による EMT 等の幹細胞性獲得の分子機序を理解することは、生理的、病理的に重要な生命現象の理解に必須となる。これまでに多くの網羅的研究により、上皮細胞の幹細胞性獲得の制御に寄与する遺伝子群の同定を試みているが、実際にその制御の統合的な理解には至っていない。その原因として、実験生物学で得られるデータの経時的解析情報の欠如があげられる。この問題を解決するためには、幹細胞性獲得の制御に寄与するタンパク質の発現、リン酸化、プロセッシングなどの翻訳後修飾のより詳細な経時的定量化情報が必要となるが、ウエスタンブロット既存の生化学の解析法には限界がある。そこで、微量タンパク質解析法としての逆相タンパク質アレイ (Reverse Phase Protein Array) 解析を確立し、経時的な定量解析情報による肝がん細胞の幹細胞性獲得を制御する細胞シグナルの鍵となる分子、経路を数理モデル化したシミュレーションにより可視化することで、これまでは視ることができなかった肝がん細胞の悪性化進展を制御のダイバーシティーを見いだすことを目的とする。

2. 研究の目的

本研究では、新たな導入した微量試料中のタンパク質の発現やリン酸化等の翻訳後修飾をハイスループットに解析可能な逆相蛋白質アレイ (RPPA) 解析を用いて、これまでの実験生物学では可視化することが困難であった多種類の細胞から得られる検体の目的とするタンパク質の発現や多様な細胞シグナル経路の経時的な変化を精密に定量化することで、肝がん細胞の幹細胞性獲得の分子メカニズムを細胞シグナルの観点から可視化することを目的とした。しかし、RPPA 解析の結果は膨大な情報をそのまま実験生物学的手法により解析をすることは困難である。そこで、本研究では、数理学、数理統計学の異分野技術を実験生物学に融合することで、RPPA 解析から得られる経時的なハイスループットなタンパク質の発現、リン酸化等の翻訳後修飾情報を用いて、幹細胞性制御に関与する分子、シグナル経路を数理モデル化することで、幹細胞化の鍵となる分子とシグナル経路の細胞社会ダイバーシティーを明らかとする。

また、本課題に加えて、本邦初に導入した RPPA 解析によるタンパク質の発現、翻訳後修飾の検出システムを、基礎、応用研究に導入するための予備的研究を進める。がん、幹細胞性に関わる分子を中心として、約 100 種類の抗体の査定をおこなう。そして、それら抗体を用いた RPPA 解析をがん創薬基礎研究 (A03 計画研究代表者：八尾) および、現在、リンパ腫の診断医学への臨床応用を研究代表者中心に検討する。

3. 研究の方法

本研究では、1) RPPA 解析の立ち上げ、2) 悪性度、幹細胞性の異なる 18 種類の肝細胞がん (HCC) 細胞を用いて、HCC の幹細胞化に関与することが見いだされている 2 種類のチロシンキナーゼ受容体 (EGFR, EphA2) に着目し、それらの膜タンパク質のプロセッシング、リガンド刺激、そして、これらシグナル経路の下流分子のリン酸化を RPPA 解析で定量解析する。その後、3) 生物統計により RPPA 解析データの解析項目で有意性のある項目を同定

し、HCC 細胞の幹細胞性との比較検討を行うことで、細胞内外の幹細胞性を制御する現象を定める。そして、4) これら現象を常微分方程式 (ODE) により数理モデルに書き表し、RPPA 解析の定量情報をもとに、ODA の変数を決定し、数理シミュレーションにより実験生物学的解析では可視化することが難しい、シグナルのクロストーク、相互作用などを経時的に可視化することで HCC 幹細胞性を規定する鍵分子、鍵経路を同定する。5) さらに、数理シミュレーションで明らかとなった、鍵分子、鍵経路の妥当性を実験生物学的に明らかとするため、培養細胞、マウスを用いた動物実験で確認する。以上の 3) 4) は中村、朝倉 (A02 計画研究分担者) が行い、残りの 1) ~3) を、室井、星野、越川 (A02 計画研究代表者、分担者) が行った。両チームの研究データは、「数理検討会」を月一度、対面、遠隔配信で開催して、異分野研究者による研究討論の場を設ける予定である。

4. 研究成果

本研究では、生体組織破綻の分子機構の解明を数理モデル、数理統計などの数理手法を導入した新たな融合研究により、肝細胞がん (HCC) の悪性化進展を制御する幹細胞性獲得に寄与する細胞シグナル鍵経路、分子のシミュレーションによる可視化、同定を試みた。既存の細胞シグナル研究で用いられている数理モデリングは、細胞シグナル経路のごく一部に限定したものであり、生体内の機能制御や生命現象を考慮しているとは言えない。本研究では、HCC の幹細胞性が誘導する悪性形質の獲得による生体組織の破壊を制御する細胞膜上の受容体の翻訳後修飾によるシグナル制御、細胞内における細胞シグナルの交差、相互作用を忠実に再現した高精度の数理モデルの構築を行い、HCC 細胞の幹細胞性の獲得に伴う悪性化進展制御に関わる細胞シグナル経路、分子のシミュレーションによる可視化と生物学的な検証を行った。

まず、生命現象の細胞シグナルによる制御を数理モデルで表すために必須となる本現象に寄与する細胞シグナル分子の多次元時系列の高精度の定量情報を得るために、HCC 細胞の悪性化に關与する多様なシグナルをハイスループットに定量する新たな蛋白質逆相アレイ (RPPA) 解析法を開発した (Proteomics Clin Appl 2020、A02 計画研究代表者：越川、計画研究分担者：室井)。RPPA は、多量の微量試料の蛋白質発現やリン酸化を一度に定量するプロテオミクス手法であり、本研究では、約 100 種のシグナル分子とその活性の定量法を確立した (A02 計画研究分担者：室井・星野、A03) (図 1)。

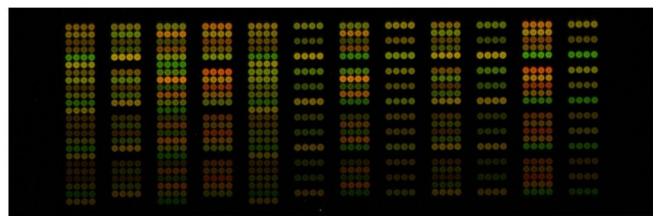


図1. 肝癌悪性化進展シグナルのRPPAによる定量化解析

次に、悪性度、幹細胞性の異なる HCC 細胞株 (18 種) を用いて、それら幹細胞性の獲得や維持に寄与する受容体チロシンキナーゼ (EGFR、EphA2) とそれら下流シグナル経路、分子の時系列における活性を定量し、これら経路の交差や相互作用、分子の発現、翻訳後修飾を考慮した 59 次元の常微分方程式で構成される数理モデルを作成した。この数理モデルを用いたシミュレーションにより、悪性化進展に寄与する Akt→pEphA2-Ser⁸⁹⁷ 経路を含む複数のシグナル経路を見いだした (A02 計画研究分担：中村) (図 2)。また同時に、RPPA 解析から得られた細胞シグナルの定量情報を基にして、HCC の幹細胞性に關与する分子、シグ

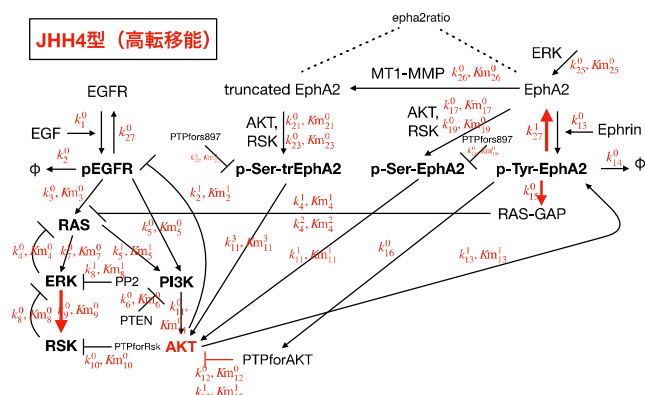


図2. Archetype 解析

ナル経路を生物統計解析したところ、シミュレーションで可視化した当該経路の関与が強く示唆された。(A02 計画研究分担者：朝倉、IJS 2021、Hepato 2021)(図3)。さらに、これら数理解析から得られた結果の生物学的な検証を進め、当該経路の遮断がHCCの悪性を有意に抑制することを見出した(A01 計画研究代表：越川、Cancer Sci, 2022)。

以上の本研究課題において、既存の簡便な数理モデルでは可視化が困難であった細胞内の複雑な細胞シグナル制御を高精度化した数理モデルによるシミュレーションで可視化し、新たなHCC悪性を規定する鍵経路を見いだした。さらに、HCC細胞から見出された鍵経路、分子をHCC組織によるRPPA解析で確認した。また、HCC担癌マウスを用いて当該鍵経路の遮断を行い、本研究で見出した悪性を規定する鍵経路が新たなHCCの診断・治療法の開発に寄与する可能性を見出した(朝倉、IJS 2021、Hepato 2021)。

また、RPPA解析技術の臨床医療への応用についても検討を行った。現在、免疫組織染色(IHC)による確定診断を行っているリンパ腫診断にRPPA解析技術を応用する試みを行った。IHCによるリンパ腫診断は、生検で得られた組織中のCD5, CD10, BCL2, MUM1, c-MYCの発現・局在を基にして確定診断が行われている。しかし、IHCの定量性は十分なものではなく、偽陽性、偽陰性はその診断を困難にしている。そこで、IHCによる定量解析をRPPAに置き換えることで、リンパ腫診断の診断精度の向上を検討したところ、RPPA解析データによる診断精度はIHCのそれと比較して同等かそれ以上であることが明らかとなった(表1)。

本検討により、RPPA解析がリンパ腫診断のIHCによる確定診断の補助的な手段として十分に使用可能であり、発現定量性を必要とする診断医療への応用性も見いだされた(Proteomics Clin Appl 2020)。

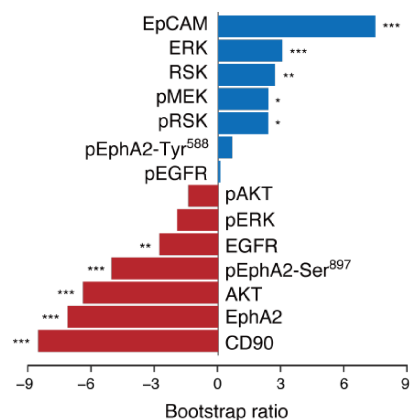


図3. EpCAM (青)、CD90 (赤) 陽性肝細胞がんの悪性化シグナルの部分最小二乗法による比較

表1. リンパ腫診断マーカーによるRPPA定量解析データを用いたその診断精度の比較

		AUC	Sensitivity	Specificity
CD5	Raw data	0.775	0.800	0.788
	CD20-adjusted data	0.875	1.000	0.788
CD10	Raw data	0.543	0.571	0.542
	CD20-adjusted data	0.599	0.929	0.417
BCL6	Raw data	0.640	0.720	0.692
	CD20-adjusted data	0.563	0.520	0.615
MUM1	Raw data	0.839	0.739	0.733
	CD20-adjusted data	0.818	0.783	0.867
BCL2	Raw data	0.866	0.813	0.833
	CD20-adjusted data	0.871	0.750	0.833
Ki-67	Raw data	0.552	0.533	0.750
	CD20-adjusted data	0.748	0.667	0.750
C-MYC	Raw data	0.738	0.700	0.647
	CD20-adjusted data	0.874	0.750	0.882

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 23件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 21件）

1. 著者名 Yoshida T, Suganuma N, Sato S, Toda S, Nakayama H, Masudo K, Okubo Y, Hayashi H, Yokose T, Koshikawa N, Rino Y, Iwasaki H, Miyagi Y, Masuda M, Hoshino D	4. 巻 529
2. 論文標題 Membrane type 1 matrix metalloproteinase regulates anaplastic thyroid carcinoma cell growth and invasion into the collagen matrix	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 1195 ~ 1200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.06.043	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Nagano M, Hoshino D, Toshima J, Seiki M, Koshikawa N	4. 巻 111
2. 論文標題 NH2 terminal fragment of ZF21 protein suppresses tumor invasion via inhibiting the interaction of ZF21 with FAK	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4393 ~ 4404
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14665	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Osumi H, Muroi A, Sakahara M, Kawachi H, Okamoto T, Natsume Y, Yamanaka H, Takano H, Kusama D, Shinozaki E, Ooki A, Yamaguchi K, Ueno M, Takeuchi K, Noda T, Nagayama S, Koshikawa N, Yao R	4. 巻 10
2. 論文標題 Evaluation of the RAS signaling network in response to MEK inhibition using organoids derived from a familial adenomatous polyposis patient	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17455-69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-74530-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yasuda H, Nakagawa M, Kiyokawa H, Yoshida E, Yoshimura T, Koshikawa N, Itoh F, Seiki M	4. 巻 20
2. 論文標題 Unique Biological Activity and Potential Role of Monomeric Laminin- 2 as a Novel Biomarker for Hepatocellular Carcinoma: A Review	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 226 ~ 226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20010226	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki M, Muroi A, Nojima M, Numata A, Takasaki H, Sakai R, Yokose T, Miyagi Y, Koshikawa N	4. 巻 14
2. 論文標題 Utility of a Reverse Phase Protein Array to Evaluate Multiple Biomarkers in Diffuse Large B Cell Lymphoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PROTEOMICS Clinical Applications	6. 最初と最後の頁 1900091 ~ 1900091
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/prca.201900091	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sato Ayako, et al.	4. 巻 4
2. 論文標題 Vasoactive Intestinal Peptide Derived From Liver Mesenchymal Cells Mediates Tight Junction Assembly in Mouse Intrahepatic Bile Ducts	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hepatology Communications	6. 最初と最後の頁 235 ~ 254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep4.1459	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ishiwata M, Wadade H	4. 巻 98
2. 論文標題 On the maximizing problem associated with Sobolev-type embeddings under inhomogeneous constraints	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Applicable Analysis	6. 最初と最後の頁 1916 ~ 1934
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00036811.2018.1491971	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ikoma N, Ishiwata M, Wadade H	4. 巻 373
2. 論文標題 Existence and non-existence of maximizers for the Moser-Trudinger type inequalities under inhomogeneous constraints	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mathematische Annalen	6. 最初と最後の頁 831 ~ 851
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00208-018-1709-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sasaoka T, Asakura N and Inui T	4. 巻 237
2. 論文標題 Ease of hand rotation during active exploration of views of a 3-D object modulates view generalization	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Experimental Brain Research	6. 最初と最後の頁 939-951
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00221-019-05474-6.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Iimura D, Asakura N, Sasaoka T, Inui T	4. 巻 10
2. 論文標題 Abnormal Sensorimotor Integration in Adults Who Stutter: A Behavioral Study by Adaptation of Delayed Auditory Feedback	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychology	6. 最初と最後の頁 2440
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpsyg.2019.02440	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura N, Okada D, Setoh K, Kawaguchi T, Higasa K, Tabara Y, Matsuda F, Yamada R	4. 巻 1
2. 論文標題 LAVENDER: latent axes discovery from multiple cytometry samples with non-parametric divergence estimation and multidimensional scaling reconstruction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 673434
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/673434	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hatakeyama T, Kiguchi T, Kobayashi D, Nakamura N, Nishiyama C, Hayashida S, Kiyohara K, Kitamura T, Kawamura T, Iwami T	4. 巻 75
2. 論文標題 Effectiveness of dispatcher instructions-dependent or independent bystander cardiopulmonary resuscitation on neurological survival among patients with out-of-hospital cardiac arrest	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 315 ~ 322
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2019.08.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Okada D, Nakamura N, Wada T, Iwasaki A, Yamada R	4. 巻 34
2. 論文標題 Extension of Sinkhorn Method: Optimal Movement Estimation of Agents Moving at Constant Velocity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Transactions of the Japanese Society for Artificial Intelligence	6. 最初と最後の頁 D~J13_1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1527/tjsai.D-J13	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kikuchi K, Kozuka-Hata H, Oyama M, Seiki M, Koshikawa N	4. 巻 1731
2. 論文標題 Identification of Proteolytic Cleavage Sites of EphA2 by Membrane Type 1 Matrix Metalloproteinase on the Surface of Cancer Cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol.	6. 最初と最後の頁 29 ~ 37
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-4939-7595-2_3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi Y, Hamasaki M, Aoki M, Koga K, Koshikawa N, Miyamoto S, Nabeshima K.	4. 巻 38(7)
2. 論文標題 Activated EphA2 Processing by MT1-MMP Is Involved in Malignant Transformation of Ovarian Tumours In Vivo.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anticancer Res.	6. 最初と最後の頁 4257-4266
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.12722.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yasuda H, Nakagawa M, Kiyokawa H, Yoshida E, Yoshimura T, Koshikawa N, Itoh F, Seiki M.	4. 巻 20(1)
2. 論文標題 Unique Biological Activity and Potential Role of Monomeric Laminin-2 as a Novel Biomarker for Hepatocellular Carcinoma: A Review	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 E226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20010226.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki T, Minerva D, Nishiyama K, Koshikawa N & Chaplain MAJ	4. 巻 109(1)
2. 論文標題 Study On The Tumor-Induced Angiogenesis Using Mathematical Models.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 15-23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13395	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kiyokawa H, Yasuda H, Oikawa R, Okuse C, Matsumoto N, Ikeda H, Watanabe T, Yamamoto H, Itoh F, Otsubo T, Yoshimura T, Yoshida E, Nakagawa M, Koshikawa N, Seiki M	4. 巻 108
2. 論文標題 Serum monomeric laminin- 2 as a novel biomarker for hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1432 ~ 1439
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13261	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakagawa Masatoshi, Karashima Takashi, Kamada Masayuki, Yoshida Eisaku, Yoshimura Toru, Nojima Masanori, Inoue Keiji, Shuin Taro, Seiki Motoharu, Koshikawa Naohiko	4. 巻 5
2. 論文標題 Development of a fully automated chemiluminescence immunoassay for urine monomeric laminin- 2 as a promising diagnostic tool of non-muscle invasive bladder cancer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biomarker Research	6. 最初と最後の頁 29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/cddis.2017.545	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Koshikawa N, Minegishi T, Kiyokawa H, Seiki M	4. 巻 8
2. 論文標題 Specific detection of soluble EphA2 fragments in blood as a new biomarker for pancreatic cancer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell Death and Disease	6. 最初と最後の頁 e3134 ~ e3134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15149	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hoshino D, Kato H, Fukumura K, Mayeda A, Miyagi Y, Seiki M, Koshikawa N	4. 巻 112
2. 論文標題 Novel fusion protein has tumor promoting properties in ovarian carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4957 ~ 4967
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22168652	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Asakura N, Nakamura N, Muroi A, Nojima Y, Yamashita T, Kaneko S, Ikeda K, Koshikawa N, Suzuki T	4. 巻 22
2. 論文標題 Expression of Cancer Stem Cell Markers EpCAM and CD90 Is Correlated with Anti- and Pro-Oncogenic EphA2 Signaling in Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 8652 ~ 8652
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep.31758	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamashita Taro, Koshikawa Naohiko, et al.	4. 巻 74
2. 論文標題 Serum Laminin 2 Monomer as a Diagnostic and Predictive Biomarker for Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hepatology	6. 最初と最後の頁 760 ~ 775
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep.31758	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計28件 (うち招待講演 14件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Koshikawa, N, Muroi A, Asakura N, Enomoto M, Ishiwata M, Suzuki T
2. 発表標題 Biostatistical analysis for malignant signaling pathways of hepatocellular carcinoma.
3. 学会等名 5th Core to Core Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 越川直彦
2. 発表標題 細胞表層でのプロテオリシスによるがん悪性化進展制御の解明とその産物の臨床応用
3. 学会等名 横浜市大院・医学研究科大学院セミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 室井敦、榎本将士、森達樹、石渡道徳、星野大輔、鈴木貴、越川直彦
2. 発表標題 数理モデルを用いたがんの悪性化進展制御の解明、第92回 日本生化学会大会
3. 学会等名 第92回 日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木貴、榎本将士、朝倉暢彦、室井敦、越川直彦
2. 発表標題 数理モデルと逆相蛋白質アレイデータによる肝細胞がん悪性化シグナル経路の解析
3. 学会等名 第92回 日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 室井敦、榎本将士、朝倉暢彦、森達樹、星野大輔、石渡道徳、鈴木貴、越川直彦
2. 発表標題 逆相蛋白質アレイおよび数理モデルを用いた肝細胞がん悪性化制御シグナルの解析
3. 学会等名 第19回日本蛋白質化学学会年会、第71回日本細胞生物学会大会 合同年次大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石渡 通徳
2. 発表標題 An application of the profile-decomposition method to parabolic problems
3. 学会等名 第 699 回「応用解析」研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Michinori Ishiwata
2. 発表標題 On the profile decomposition of a volume functional
3. 学会等名 Variational analysis of critical problems on nonlinear partial differential equation
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中村直俊
2. 発表標題 距離に基づく細胞間不均一性の解析
3. 学会等名 第11回光塾
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村直俊
2. 発表標題 EphA2とEGFRを介した肝細胞がん悪性化シグナルの数理モデル
3. 学会等名 新学術領域・数理シグナル・若手ワークショップ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村直俊
2. 発表標題 実空間や情報空間の『形』を観る方法の開発
3. 学会等名 日本応用数理学会研究部会連合会発表会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木理樹、室井敦、野島寛、酒井リカ、横瀬智之、宮城洋平、越川直彦
2. 発表標題 びまん性大細胞B細胞性リンパ腫における新規診断補助ツールとしての逆相蛋白質アレイの有用性について
3. 学会等名 第78回日本癌学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 越川直彦
2. 発表標題 細胞表層でのプロテオリシスによるがん悪性化進展制御の解明とその産物の臨床応用
3. 学会等名 宮崎大学大学院特別セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 越川直彦
2. 発表標題 Membrane type-1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP) によるがん悪性化進展制御の解明とがん臨床への応用
3. 学会等名 第854回千葉県がんセンター研究所 集演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 越川直彦
2. 発表標題 MT1-MMPによるEphA2の限定分解（プロセシング）を介したがん悪性化進展制御の分子機序の解明
3. 学会等名 第50回 日本結合組織学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 越川直彦
2. 発表標題 悪性がんのバイオマーカーとしてのラミニン 2単鎖
3. 学会等名 第27回日本がん転移学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koshikawa, N
2. 発表標題 Mathematical modeling for EphA2 and EGF-receptor and their downstream signal pathways involved in malignant progression of hepatocellular carcinoma
3. 学会等名 4th Core to Core Meeting at Inria, Bordeaux, France（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Michinori Ishiwata
2. 発表標題 Bounds of Sobolev norm for solutions of semilinear parabolic equations with critical Sobolev exponent
3. 学会等名 UK-Japan Workshop on Analysis of Nonlinear Partial Differential Equations（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Michinori Ishiwata
2. 発表標題 Sobolev embedding involving variable exponent
3. 学会等名 The 12th AIMS Conference on Dynamical Systems, Differential Equations and Applications (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koshikawa N
2. 発表標題 Analysis of MT1-MMP-mediated signaling network in vivo using reverse phase protein assay (RPPA) and mathematical modeling
3. 学会等名 2nd Core to Core Meeting at Vanderbilt University (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 越川直彦
2. 発表標題 膜型MMP1 (MT1-MMP)とその周辺分子を標的としたがん治療・診断の新戦略
3. 学会等名 藤田保健衛生大学 医学セミナー (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 星野大輔、清木元治、越川直彦
2. 発表標題 エクソソームは細胞膜突起構造を増強し、浸潤活性を惹起する
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会 シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 越川直彦、清木元治
2. 発表標題 EphA2プロテオリスによるがん悪性化シグナル制御の解明
3. 学会等名 第21回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 越川直彦
2. 発表標題 新たな肝細胞がんの早期診断法の開発
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017) (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 舟橋伸昭、越川直彦
2. 発表標題 ラミニン 2単鎖が肝臓がんおよび新機能の解析
3. 学会等名 第30回日本がん転移学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 朝倉暢彦、室井敦、中村直俊、野島陽水、越川直彦、鈴木貴
2. 発表標題 がん幹細胞マーカーによる肝細胞がんの分類とEphA2シグナル伝達
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村直俊、室井敦、朝倉暢彦、野島陽水、榎本将士、鈴木貴、越川直彦
2. 発表標題 EphA2およびEGFRを介した肝細胞がん進展の数理モデリング
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 舟橋伸昭、岡田光、山下太郎、金子周一、清木元治、越川直彦
2. 発表標題 肝臓がんにおけるLn- 2mの機能解析
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 越川直彦、山下太郎、中川将利、吉田栄作、吉村徹、金子周一、清木元治
2. 発表標題 新たな肝細胞がんを予測する新たなバイオマーカーとしての血清ラミニン 2モノマー
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 室井 敦、星野大輔、清木元治、越川直彦	4. 発行年 2020年
2. 出版社 エヌ・ティー・エス	5. 総ページ数 7
3. 書名 膜タンパク質工学ハンドブック	

1. 著者名 渋谷 正史:湯浅 保仁	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 504
3. 書名 がん生物学イラストレイテッド 第2版	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 EphA2 N末端フラグメント抗体	発明者 越川直彦、清木元治	権利者 東京大学、神奈川県立病院機構
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-534429	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<p>東京工業大学生命理工学院 越川研究室 http://koshikawalab.bio.titech.ac.jp 神奈川県立がんセンター臨床研究所 がん生物学部 ホームページ http://kcch.kanagawa-pho.jp/kccri/organization/seibutsu.html</p>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	石渡 通徳 (Ishiwata Michinori) (30350458)	大阪大学・基礎工学研究科・教授 (14401)	
研究分担者	中村 直俊 (Nakamura Naotoshi) (30554472)	名古屋大学・理学研究科・特任准教授 (13901)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	星野 大輔 (Hoshino Daisuke) (30571434)	地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立がんセンター（臨床研究所）・その他部局等・部長代理 (82713)	
研究分担者	朝倉 暢彦 (Asakura Nobuhiko) (70308584)	大阪大学・数理・データ科学教育研究センター・特任准教授（常勤） (14401)	
研究分担者	室井 敦 (Muroi Atsushi) (60609402)	地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立がんセンター（臨床研究所）・その他部局等・技師・研究員 (82713)	
研究分担者	板野 景子 (Itano Keiko) (00608416)	大阪大学・データビリティフロンティア機構・特任研究員（常勤） (14401)	削除：2017年11月22日

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計1件

国際研究集会 4th Core to Core Meeting at Inria, Bordeaux, France	開催年 2019年～2019年
---	--------------------

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関