

令和 2 年 5 月 13 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09417

研究課題名(和文) 低分子量ストレス蛋白質複合体ネットワークによる肝細胞癌進展の制御機構の解析

研究課題名(英文) Analysis of regulatory system of hepatocellular carcinoma progression by heat shock protein complex network

研究代表者

西脇 理英 (Matsushima-Nishiwaki, Rie)

岐阜大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：90734202

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：種々のストレスに対して生体は迅速に反応し、ストレス蛋白質(HSP)と称される一群の蛋白質が誘導される。低分子量ストレス蛋白質(HSPB)は様々な蛋白質と複合体を形成して標的分子の機能を制御する。本研究では、肝細胞癌においてHSPBがどのように複合体ネットワークを形成して作用を発現しているのかを検討し、HSPBのうちHSP22がPI3 kinase と結合してPI3 Kinase/AKTの細胞内情報伝達系を阻害することで肝癌細胞の遊走を抑制すること、HSP27がHSP22およびHSP20とそれぞれ独立して複合体を形成していることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

低分子量ストレス蛋白質(HSPB)による肝細胞癌の進展制御について詳細を検討する研究は私共のHSP27及びHSP20による肝がん細胞の増殖、進展を制御している機構についての研究が世界に先んじている。本研究において私共が見出したHSP22がPI3 kinaseを分子標的として複合体を形成し、肝がん細胞の遊走を抑制的に制御しているという結果、および肝がん細胞の増殖、遊走を制御するHSP20とHSP22がそれぞれ独立にHSP27と複合体を形成するという結果は低分子量ストレスタンパク質を標的とした新たな肝細胞がん治療法、特に肝がんの転移に対する治療法の確立に大いに資すると思われる。

研究成果の概要(英文)：Small heat shock proteins (HSPBs) regulate a variety of cell functions. HSPBs are known to make protein complex with various molecular target proteins and regulate them. In the present study, we investigated whether the HSPB complex is implicated in hepatocellular carcinoma cell migration. Our results strongly suggest that HSP22 make the protein complex with PI3 kinase and represses hepatocellular carcinoma progression, especially hepatocellular carcinoma cell migration, by down-regulation of the PI3K/AKT signaling pathway. In addition, we also found that HSP22 and HSP20 independently make the protein complex with HSP27 in HCC.

研究分野：医歯薬学

キーワード：肝細胞癌 低分子量ストレスタンパク質 細胞遊走

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

熱や化学物質をはじめとする種々のストレスに対して生体は迅速に反応し、ストレス蛋白質(HSP)と称される一群の蛋白質が誘導される。HSPは分子量が70 kDaのHSP70 (HSPA)、90 kDaのHSP90(HSPC)などと共に、分子量が10-30 kDaの一群の低分子量HSPがHSPBと総称され分類されている。HSPBはゲノム分析により10種が判明しており、class IとIIに分類されている。Class IにはHSPB1(HSP27)、HSPB5( $\alpha$ B-crystallin)、HSPB6(HSP20)、HSPB8(HSP22)などが属しており、種々の臓器に普遍的に発現していること、必ずしもストレス応答で発現が変化するわけではないことが知られている。HSPBはストレス応答に際して細胞内で分子シャペロンとして作用することが知られているが、近年それ以外にも各々のHSPB固有の作用があることが明らかにされてきた。種々のがん細胞においてHSPBの発現量と予後についての報告がされ、HSPBが、がん細胞の増殖及び遊走・浸潤・転移に深く関与していることが推察されている。また、HSPBはリン酸化などの翻訳後修飾を受け、その機能が変化することが推察されているほか、それ自身による多量体および他のHSPBとの複合体を形成し機能を発揮することが知られているが、未だその詳細は判然としていない。

肝細胞癌は肝硬変患者から年率5-7%という高率な割合で発症するとされており、我が国の悪性新生物による死亡率では第5位である。B型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)の持続感染による肝炎を母地とする発症が大部分を占めているが、最近では、抗ウイルス薬の進歩により発症の減少が期待されるようになってきた。しかし近年、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)による肝細胞癌の増加が認められるようになってきておりメタボリック症候群の増加を鑑みれば、いまだ脅威であることに変わりない。肝細胞癌では、転移再発、多中心性再発も高頻度で認められ、その浸潤・転移は予後不良の大きな原因となっている。したがって、肝細胞癌の発症・進展の機序を解明し、増殖、遊走・浸潤・転移に対する新たな分子標的治療法や、より確実な予後予測の指標の確立が急務となっている。

私共は、HSPBの肝細胞癌への関与に注目して、今までに大垣市民病院との共同研究を進めており、53例の肝細胞癌の患者の手術標本を解析した結果、リン酸化型HSP27とHSP20の蛋白質発現がTNM分類による肝癌のステージ進行に伴い減少することを見出し、HSPBが肝細胞癌の進展に関与していることを世界で始めて報告した。さらにその分子機序の検討を行い、リン酸化型HSP27がERK signaling pathwayを抑制することでcyclin D1の産生を抑制し、肝細胞癌の増殖を制御していること、一方、HSP20はERKおよびPI3 kinase/AKT signaling pathwayを抑制して肝癌の増殖を抑制していることを明らかとしている。さらにHSP20は肝癌細胞内でPI3 kinaseに結合することでその活性を抑制すること、IK $\beta$ の発現を抑制することでNF- $\kappa$ Bの活性を制御すること、Bcl-2 familyの中のBaxと結合することでapoptosisを促進的に制御していることも報告している。またリン酸化型HSP20がTGF $\beta$ 刺激による肝癌細胞の遊走・浸潤を抑制することも明らかとした。

近年、種々のがん細胞において、特にHSP70やHSP90などの高分子量HSPの発現量と予後との関連性が報告されHSPが悪性腫瘍の増殖および遊走・浸潤・転移に深く関与していることが推察されるようになり、HSPは新たながん治療の分子標的として期待されている。HSPBも新たな治療の分子標的となる可能性が示唆されるようになってきており、肝細胞癌においてHSPBが分子標的として新たな治療の糸口となる可能性は非常に高いと考えている。生体内でHSPBはHSPB同士でも複合体を形成し標的分子を制御することが知られている。その複合体ネットワークの形成および機能の肝癌における詳細は未だ不明である。本研究では肝細胞癌の進展に対するHSPB複合体ネットワークによる制御機構の詳細を検討することを目的としている。

### 2. 研究の目的

分子量が10-30 kDaである低分子量ストレス蛋白質(heat shock protein: HSP)はHSPBと総称され、HSP27、HSP20等は種々の臓器に恒常的に発現している。私共は、肝細胞癌の進行にHSP27のリン酸化レベル及びHSP20の発現レベルが逆相関することを見出し、作用機序としてこれらがERK及びAKTの細胞内情報伝達系を抑制し肝癌細胞の増殖を抑制することを既に明らかとしている。さらに、HSP20は肝がん細胞においてPI3 kinaseに結合してその活性を制御していること、リン酸化型HSP20が肝がん細胞の遊走、浸潤を抑制することを報告している。生体内でHSPBはHSPB同士でも複合体を形成し標的分子を制御することが知られている。その複合体ネットワークの形成および機能の肝癌における詳細は未だ不明である。本研究の目的はHSPBをターゲットとした新たな肝細胞がん治療法の確立に資するため、肝細胞癌の進展に対するHSPB複合体ネットワークによる制御機構の詳細を検討することである。

### 3. 研究の方法

(1) 肝細胞癌におけるHSPBの発現解析：各臓器に普遍的に発現していると考えられるClass Iの4種のHSPB(HSP27、HSP20、HSP22、 $\alpha$ B-crystallin)の内、すでにヒト肝細胞癌での発現を明らかとしているHSP27とHSP20以外のHSPBの発現、リン酸化による翻訳後修飾を、ヒト肝癌の手術標本および肝癌細胞株を用いてimmunoblot法、ELISA法、immunohistochemistry法、immunocytochemistry法により解析する。

(2) 肝細胞癌の進展における個々のHSPBの機能解析：肝細胞癌の進展にはtransforming

growth factor (TGF) $\alpha$ などの細胞増殖因子や tumor necrosis factor (TNF) $\alpha$ などの炎症性サイトカインが深く関与している。これら細胞増殖因子やサイトカインの存在下における HSP27、HSP20 の肝癌細胞の遊走・浸潤・転移、増殖への関与については研究が先行している。これに加えてほかの HSPB がどのように肝癌細胞の遊走・浸潤・転移、増殖に関与するのか検討する。さらに HSPB の発現 vector および siRNA を用いて肝がん細胞内の HSPB の発現を変化させた時、細胞増殖因子や炎症性サイトカインの存在下での肝癌細胞の遊走・浸潤・転移を transwell 法および wound healing 法で比較検討する。

(3)肝癌細胞における HSPB の複合体解析:肝癌細胞株内の各 HSPB の発現量を、発現 vector および siRNA を用いて変化させ、各 HSPB を認識する抗体、標的分子となる蛋白質を認識する抗体を用いて HSPB 複合体を免疫沈降法により分離し、共沈してくる HSPB や標的分子を immunoblot 法で解析し、肝癌細胞における HSPB 複合体の形成分子、各 HSPB の量的変化に伴う HSPB 複合体の変化を解析する。

#### 4. 研究成果

(1)ヒト肝癌 (n=29) の腫瘍部における HSP22 タンパク質の発現を、非腫瘍部との比較において検討した。腫瘍部(189.9  $\pm$  68.4 ng/mg protein) およ非腫瘍部 (167.9  $\pm$  94.6 ng/mg protein) で発現していることを確認した。腫瘍部の HSP22 の発現レベルを 88.3 ng/mg protein をカットオフ値とすると、それより低値の症例では有意に非腫瘍部より発現が上昇していたことを見出した。

(2) 肝癌細胞の遊走能における HSP22 の役割を検討した。遊走能は transwell 法および Wound healing 法を用い解析した。まず肝癌細胞株 HuH7 細胞において HSP22 タンパク質が細胞質に発現していることを確認した。続いて、HSP22 si-RNA を用いて HSP22 の発現をノックダウンさせた HuH7 細胞における、transforming growth factor (TGF) $\alpha$ および hepatocyte growth factor (HGF) 刺激による細胞遊走をコントロール細胞との比較において検討した。その結果、HSP22 をノックダウンした細胞の遊走能はコントロール細胞に比較し、有意にして増強されていることを明らかにした。HSP22 が肝癌細胞の遊走に対し、抑制的に制御している可能性が強く示唆された。

(3) TGF $\alpha$ による HuH7 細胞遊走の細胞内情報伝達機構を検討した。その結果、TGF $\alpha$ によって刺激された肝癌細胞内で、PI3 kinase /AKT が促進的に制御していることを明らかにした。さらに、その下流で p70 S6 キナーゼが機能していることを明らかにした。

(4) PI3 kinase /AKT/p70 S6 キナーゼ経路と HSP22 の関連を検討した。HSP22 si-RNA を用いて HSP22 の発現をノックダウンさせた HuH7 細胞における、TGF $\alpha$ および HGF 刺激による AKT のリン酸化レベルをコントロール細胞との比較において検討した。その結果、HSP22 をノックダウンした細胞の AKT のリン酸化レベルはコントロール細胞に比較し、有意にして増強されていることを明らかにした。HSP22 が TGF $\alpha$ および HGF 刺激による AKT の活性化に対し、抑制的に制御している可能性が強く示唆された。

(5) HSPB がストレスにより誘導される高分子量 HSP である HSP70 および HSP90 と複合体ネットワークを形成して作用を発現している可能性を検討するために HuH7 細胞の遊走能への HSP70 および HSP90 の関与を検討した。その結果、TGF- $\alpha$ および HGF 刺激による HuH7 細胞の遊走は HSP70 および HSP90 によって促進的に制御されることを明らかとした。

(6) 肝がん細胞の細胞運動に関わるどのような細胞内情報伝達物質が HSP22 の分子標的となっているのかについて検討した。免疫沈降法/immunoblot 法を用いて PI3 kinase /AKT 経路に関わる蛋白質と HSP22 との相互作用の解析を行った。その結果、HSP22 は AKT とは複合体を形成しないが、一方、PI3 kinase と複合体を形成することを新たに明らかとした。以上の結果から、HSP22 は PI3 kinase との相互作用を介し、肝がん細胞の遊走に対し、抑制的に機能していることが強く示唆された。

(7) さらに、ヒト肝癌 (n=62)において、その進展と HSP22 の関連を検討した。その結果、免疫組織学的に高分化型に比較し、中等度および低分化型の肝癌組織において、HSP22 タンパク質の発現レベルは非腫瘍部より有意に低下していることを明らかにした。モデルの肝癌細胞における HSP22 が肝癌細胞の進展に対し、抑制的に作用するという知見が、実際にヒトの肝癌においても HSP22 が機能している可能性が強く示唆された。

(8) 肝癌細胞において HSPB のうち HSP20 および HSP22 はそれぞれ PI3K に結合してそのシグナルを制御していることを既に明らかにしていることから、HSP20 が HSP22 と複合体を形成している可能性を検討した。その結果 HSP20 と HSP22 は複合体形成をしていないことを明らかにした。

(9)さらに、HSP27 と HSP20 および HSP22 との複合体形成について検討した。その結果 HSP27 は HSP20 および HSP22 とそれぞれ独立して複合体を形成していることを明らかにした。この結果から肝癌細胞内で HSPB は HSP20 と HSP27 の複合体及び HSP22 と HSP27 の複合体が独立してネットワークを形成し肝癌細胞の遊走を制御している可能性を示唆することができた。

(10)また、臓器のサイズ制御にかかわる転写共役因子として知られている Yes-associated protein (YAP)が HSP22 と複合体を形成することを見出し、HSP22 の分子標的タンパク質である可能性を発見した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 26件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 Yamada N, Matsushima-Nishiwaki R, and Kozawa O.	4. 巻 682
2. 論文標題 Quercetin suppresses the migration of hepatocellular carcinoma cells stimulated by hepatocyte growth factor or transforming growth factor- $\alpha$ : Attenuation of AKT signaling pathway.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Archives of Biochemistry and Biophysics.	6. 最初と最後の頁 108296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.abb.2020.108296	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 Kawabata T, Tokuda H, Fujita K, Matsushima-Nishiwaki R, Sakai G, Tachi J, Hioki T, Kim W, Iida H, Otsuka T, and Kozawa O	4. 巻 40
2. 論文標題 HSP90 inhibitors diminish PDGF-BB-induced migration of osteoblasts via suppression of p44/p42 MAP kinase.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomed Res.	6. 最初と最後の頁 169-178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2220/biomedres.40.169.	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 Fujita K, Otsuka T, Kawabata T, Sakai G, Kim W, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O and Tokuda H.	4. 巻 18
2. 論文標題 Wnt3a downregulates thyroid hormone-induced osteocalcin expression in osteoblasts.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Exp Ther Med.	6. 最初と最後の頁 1921-1927
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/etm.2019.7764.	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 Yamada N, Matsushima-Nishiwaki R, Masue A, Taguchi K and Kozawa O.	4. 巻 1
2. 論文標題 Olive oil polyphenols suppress the TGF- $\beta$ -induced migration of hepatocellular carcinoma cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomedical Reports.	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/br.2019.1215.	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 Kim W, Tokuda H, Kawabata T, Fujita K, Sakai G, Nakashima D, Tachi J, Kuroyanagi G, Matsushima-Nishiwaki R, Tanabe K, Otsuka T, Iida H and Kozawa O.	4. 巻 143
2. 論文標題 Enhancement by HSP90 inhibitor of PGD2-stimulated HSP27 induction in osteoblasts: Suppression of SAPK/JNK and p38 MAP kinase.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Prostaglandins Other Lipid Mediat.	6. 最初と最後の頁 106327
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.prostaglandins.2019.03.002.	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 Kawabata T, Tokuda H, Sakai G, Fujita K, Matsushima-Nishiwaki R, Kuroyanagi G, Otsuka T and Kozawa O.	4. 巻 6
2. 論文標題 HSP70 Inhibitor Suppresses IGF-I-Stimulated Migration of Osteoblasts through p44/p42 MAP Kinase.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biomedicines.	6. 最初と最後の頁 E109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines6040109.	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 Kawabata T, Tokuda H, Sakai G, Fujita K, Matsushima-Nishiwaki R, Otsuka T and Kozawa O.	4. 巻 9
2. 論文標題 Repression of IGF-I-induced osteoblast migration by (-)-epigallocatechin gallate through p44/p42 MAP kinase signaling.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biomed Rep.	6. 最初と最後の頁 318-326
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/br.2018.1140.	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 Kawabata T, Otsuka T, Fujita K, Sakai G, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O and Tokuda H.	4. 巻 42
2. 論文標題 (-)-Epigallocatechin gallate but not chlorogenic acid suppresses EGF-stimulated migration of osteoblasts via attenuation of p38 MAPK activity.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Med.	6. 最初と最後の頁 3149-3156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijmm.2018.3884.	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 Fujita K, Otsuka T, Kawabata T, Sakai G, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O and Tokuda H.	4. 巻 17
2. 論文標題 Inhibitors of heat shock protein 90 augment endothelin 1 induced heat shock protein 27 through the SAPK/JNK signaling pathway in osteoblasts.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mol. Med. Rep.	6. 最初と最後の頁 8542-8547
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mmr.2018.8878.	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 Sakai G, Tokuda H, Yamamoto N, Matsushima-Nishiwaki R, Fujita K, Kawabata T, Kozawa O and Otsuka T.	4. 巻 592
2. 論文標題 Association of HSP22 with mTOR in osteoblasts: regulation of TNF- $\alpha$ -stimulated IL-6 synthesis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 FEBS Lett.	6. 最初と最後の頁 1202-1210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.13028.	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 Fujita K, Otsuka T, Kawabata T, Kainuma S, Sakai G, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O and Tokuda H.	4. 巻 42
2. 論文標題 HSP90 limits thrombin stimulated IL 6 synthesis in osteoblast like MC3T3 E1 cells: Regulation of p38 MAPK.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Med.	6. 最初と最後の頁 2185-2192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijmm.2018.3785.	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 Uematsu K, Enomoto Y, Onuma T, Tsujimoto M, Doi T, Matsushima-Nishiwaki R, Tokuda H, Ogura S, Iida H, Kozawa O and Iwama T.	4. 巻 49
2. 論文標題 Rac Regulates the TRAP-Induced Release of Phosphorylated-HSP27 from Human Platelets via p38 MAP Kinase but Not JNK.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell. Physiol. Biochem.	6. 最初と最後の頁 1523-1538
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000493456.	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 Matsushima-Nishiwaki R, Yamada N, Fukuchi K, Kozawa O.	4. 巻 13
2. 論文標題 Sphingosine 1-phosphate (S1P) reduces hepatocyte growth factor-induced migration of hepatocellular carcinoma cells via S1P receptor 2.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0209050
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0209050	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 Kawabata T, Otsuka T, Fujita K, Sakai G, Kim W, Matsushima-Nishiwaki R, Kuroyanagi G, Kozawa O and Tokuda H.	4. 巻 18
2. 論文標題 HSP70 inhibitors reduce the osteoblast migration by epidermal growth factor.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Curr. Mol. Med.	6. 最初と最後の頁 486-495
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1566524019666181213112847.	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 Kuroyanagi G, Tokuda H, Yamamoto N, Kainuma S, Fujita K, Ohguchi R, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O and Otsuka T.	4. 巻 15
2. 論文標題 Attenuation of prostaglandin E1-induced osteoprotegerin synthesis in osteoblasts by normoxic HIF inducers.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mol. Med. Rep.	6. 最初と最後の頁 1847-1852
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mmr.2017.6177.	査読の有無 無
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 Fujita K, Tokuda H, Kainuma S, Kuroyanagi G, Yamamoto N, Matsushima-Nishiwaki R, Harada A, Kozawa O and Otsuka T.	4. 巻 16
2. 論文標題 Resveratrol suppresses thyroid hormone-induced osteocalcin synthesis in osteoblasts.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mol. Med. Rep.	6. 最初と最後の頁 2881-2886
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mmr.2017.6872.	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 Fujita K, Otsuka T, Yamamoto N, Kainuma S, Ohguchi R, Kawabata T, Sakai G, Kuroyanagi G, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O and Tokuda H.	4. 巻 14
2. 論文標題 Epigallocatechin gallate but not chlorogenic acid up-regulates osteoprotegerin synthesis by bone morphogenetic protein-4 in osteoblasts.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Exp. Ther. Med.	6. 最初と最後の頁 417-423
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/etm.2017.4491.	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 Fujita K, Tokuda H, Yamamoto N, Kainuma S, Kawabata T, Sakai G, Kuroyanagi G, Matsushima-Nishiwaki R, Harada A, Kozawa O and Otsuka T.	4. 巻 39
2. 論文標題 Incretin amplifies TNF- $\alpha$ -stimulated IL-6 synthesis in osteoblasts: suppression of the I $\kappa$ B/NF $\kappa$ B pathway.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Med.	6. 最初と最後の頁 1053-1060
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijmm.2017.2892.	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 Kuroyanagi G, Tokuda H, Yamamoto N, Kainuma S, Fujita K, Ohguchi R, Kawabata T, Sakai G, Matsushima-Nishiwaki R, Harada A, Kozawa O and Otsuka T.	4. 巻 128-129
2. 論文標題 (-)-Epigallocatechin gallate synergistically potentiates prostaglandin E2-stimulated osteoprotegerin synthesis in osteoblasts.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Prostag. Oth. Lipid M.	6. 最初と最後の頁 27-33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.prostaglandins.2017.02.001.	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 Kainuma S, Tokuda H, Yamamoto N, Kuroyanagi G, Fujita K, Kawabata T, Sakai G, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O and Otsuka T.	4. 巻 40
2. 論文標題 Heat shock protein 27 (HSPB1) suppresses the PDGF-BB-induced migration of osteoblasts.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Med.	6. 最初と最後の頁 1057-1066
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijmm.2017.3119.	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 Matsushima-Nishiwaki R, Toyoda H, Takamatsu R, Yasuda E, Okuda S, Maeda A, Kaneoka Y, Yoshimi N, Kumada T, Kozawa O.	4. 巻 1863
2. 論文標題 Heat shock protein 22 (HSPB8) reduces the migration of hepatocellular carcinoma cells through the suppression of the phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/AKT pathway.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochim. Biophys Acta-Mol. Basis Dis.	6. 最初と最後の頁 1629-1639.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbadis.2017.	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 Fujita K, Tokuda H, Kuroyanagi G, Yamamoto N, Kainuma S, Kawabata T, Sakai G, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O and Otsuka T.	4. 巻 12
2. 論文標題 HSP90 inhibitors potentiate PGF2 -induced IL-6 synthesis via p38 MAP kinase in osteoblasts.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0177878
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0177878.	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 Sakai G, Otsuka T, Fujita K, Kainuma S, Kuroyanagi G, Kawabata T, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O and Tokuda H.	4. 巻 16
2. 論文標題 Amplification by (-)-epigallocatechin gallate of prostaglandin F2 -stimulated synthesis of osteoprotegerin in osteoblasts.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mol. Med. Rep.	6. 最初と最後の頁 6376-6381
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mmr.2017.7354.	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 Onuma T, Tanabe K, Kito Y, Tsujimoto M, Enomoto Y, Matsushima-Nishiwaki R, Doi T, Nagase K, Akamatsu S, Tokuda H, Ogura S, Iwama T, Kozawa O and Iida H.	4. 巻 156
2. 論文標題 Sphingosine 1-phosphate (S1P) suppresses the collagen-induced activation of human platelets via S1P4 receptor.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Thromb. Res.	6. 最初と最後の頁 91-100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.thromres.2017.06.001.	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 Kawabata T, Tokuda H, Fujita K, Kainuma S, Sakai G, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O and Otsuka T.	4. 巻 43
2. 論文標題 Resveratrol inhibits the epidermal growth factor-induced migration of osteoblasts: the suppression of SAPK/JNK and Akt.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell. Physiol. Biochem.	6. 最初と最後の頁 1025-1036
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000481700.	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 Kawabata T, Otsuka T, Fujita K, Kainuma S, Yamamoto N, Kuroyanagi G, Sakai G, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O and Tokuda H.	4. 巻 16
2. 論文標題 Suppression by HSP90 inhibitors of BMP-4-stimulated osteoprotegerin synthesis in osteoblasts: attenuation of p70 S6 kinase.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mol. Med. Rep.	6. 最初と最後の頁 8507-8512
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mmr.2017.7639.	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 Sakai G, Tokuda H, Fujita K, Kainuma S, Kawabata T, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O and Otsuka T.	4. 巻 44
2. 論文標題 Heat shock protein 70 negatively regulates TGF- $\beta$ -stimulated VEGF synthesis via p38 MAP kinase in osteoblasts.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell. Physiol. Biochem.	6. 最初と最後の頁 1133-1145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000485418.	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2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 西脇 理英、山田 紀子、小澤 修
2. 発表標題 スフィンゴシン1-リン酸 (S1P)はS1P受容体 2を介してHGF刺激により誘導される肝癌細胞の遊走を抑制する
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西脇 理英、吉見 直己、小澤 修
2. 発表標題 HSP22はPI3K/AKT経路を阻害し肝癌細胞の遊走を抑制する
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	高井 光治  (TAKAI Koji)  (70402196)	岐阜大学・大学院医学系研究科・特任准教授   (13701)	
研究 分担者	清水 雅仁  (SHIMIZU Masahito)  (90402198)	岐阜大学・大学院医学系研究科・教授   (13701)	