

令和 3 年 8 月 18 日現在

機関番号：82406

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02685

研究課題名(和文)新規低分子Met stimulatorの開発と医学応用への基盤形成

研究課題名(英文)Development of new small molecules for Met stimulator and building up foundations of medical application

研究代表者

四ノ宮 成祥 (Shinomiya, Nariyoshi)

防衛医科大学校(医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・分子生体制御学・教授)

研究者番号：40505260

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：Metは肝再生や組織修復などに関わる細胞膜受容体チロシンキナーゼである。我々は、これまでに得られたMet Stimulator (Met刺激薬)の候補低分子化合物の構造をもとに、更に毒性の低い化合物を設計合成し、細胞に対するMet刺激活性を確認した。また、分子構造とMet刺激活性の関連を調べ、側鎖のジメチルアミノ基が活性発現のために重要であることを確認した。現在、実用化に向けた薬剤創成の観点から、更なる構造の改善を図っている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において、in silico創薬(コンピュータを用いた薬剤デザイン)に構造-活性解析の観点を加えることにより、薬剤活性と結合部位の関係が徐々に明らかになってきている。合成された低分子Met Stimulatorが、標的分子であるMetを活性化し生物学的機能を十分に発揮することが証明できれば、本研究が今後の新薬開発に向けての重要なステップを示したことになる。

研究成果の概要(英文)：Met is a membrane receptor tyrosine kinase involved in liver regeneration and tissue repair. Based on the structures of the candidate low molecular weight compounds of Met stimulator obtained so far, we designed and synthesized new compounds with lower toxicity, and confirmed their Met stimulating activity on cells. In addition, through the investigation of the relationship between the molecular structure and Met stimulating activity, it was confirmed that the dimethyl-amino group in the side chain is important for the expression of activity. Currently, we are trying to further improve the structure from the viewpoint of in silico drug designing for practical use.

研究分野：医歯薬学

キーワード：c-Met 受容体型チロシンキナーゼ 分子創薬 阻害剤 刺激剤 COSMOS法

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 癌増殖・進展でのHGF/SF-Met系の役割

Met は受容体型チロシンキナーゼであり、そのリガンドである HGF/SF(Hepatocyte Growth Factor/Scatter Factor)が Met の細胞外ドメインに結合してシグナルを経膜的に細胞内に伝達する。Met または HGF/SF をノックアウト(KO)したマウスは、いずれも肢芽、横隔膜、肝臓、胎盤などの低形成や脳発育不全を起こし胎生致死となる。Met-KO と HGF/SF-KO の両者の表現型が酷似することから、Met と HGF/SF は生体に必須で唯一の受容体とリガンドの関係を成すことがわかっている(Birchmeier C, et al. Nat Rev Mol Cell Biol, 2003)。

HGF/SF-Met 系は、癌細胞の分裂や増殖に重要な働きをしており、浸潤能や上皮間葉転換 (Epithelial-Mesenchymal Transition : EMT)の誘導、さらには遠隔転移や血管新生にも強く関与する。このように、HGF/SF-Met 系は癌の発育進展に重要な全ての段階と関わりを持つマスター的シグナルであると考えられている。また、多種の臨床癌において Met 発現と予後不良との関連が明らかになってきており、Met は癌治療の重要な標的分子と考えられる (<https://resources.vai.org/Met/Index.aspx>)。我々は、Met を標的とした新たな癌治療の可能性として、Met 二量体化を阻害する Dominant Negative Met/Decoy Met の有用性 (Zhang YW, et al. Cancer Cell, 2004)や Met RNAi アデノウイルスを用いたリガンド非依存性腫瘍に対する治療戦略の開発を行ってきた(Shinomiya N and VandeWoude GF. 米国特許 US7872117 B2, 2011)。また、Human-HGF/SF 過剰発現トランスジェニックマウスを開発し(VandeWoude GF, et al. 米国特許 US7968762 B2, 2011)、ヒト腫瘍の株化率の向上や短期化を進めたほか、薬剤感受性テストの効率化にも寄与してきた。さらに、高 HGF/SF 環境が高悪性度肝細胞癌の早期発癌を誘発し、*met* 遺伝子や *hgf* 遺伝子の過剰複製が分子標的薬の感受性にも関わることを示した(Xie Q, et al. Genes & Cancer, 2013)。

(2) HGF/SF-Met 系阻害剤開発の動き

HGF/SF-Met 系のシグナル伝達を阻害する Met 阻害剤(Amuvatinib, Cabozantinib, Crizotinib, Foretinib, Onartuzumab など)や HGF/SF 阻害剤(Ficlatuzumab, Rilotumumab など)が開発されてきている。これらは臨床試験に入っており、臨床癌への治療応用の可能性が検討されている。一方、我々は独自に開発した *in silico* 創薬手法(COSMOS 法：特許第 4612270 号)を展開し、新たな概念に基づく創薬モデルとしてその有効性を検証すべく、新規 Met 低分子阻害剤の開発(科研費基盤 B 平成 23 年~25 年度)並びに Allosteric 阻害剤の創製(科研費基盤 B 平成 27 年~29 年度)を行ってきた。

(3) 臓器形成・組織修復を刺激する HGF/SF-Met シグナルと疾患モデル

HGF/SF-Met 系は腫瘍増殖・浸潤のマスターシグナルとなるだけでなく、正常組織においても臓器形成誘導や修復に重要な役割を果たしている。個体発生において肢芽、横隔膜、肝臓、胎盤、脳などの正常な組織形成に必須のシグナルであるほか、腎臓の発生におけるネフロン形成に重要な働きをしている(Woolf AS, et al. J Cell Biol, 1995)。一方、成人個体における臓器損傷後の回復においても、HGF/SF-Met 系は重要である。例えば、急性腎障害において Met 活性化が腎保護的に働くほか(Zhou D, et al. Kidney Int, 2013)、HGF/SF-Met シグナルが肺線維芽細胞のリモデリングを抑制して肺線維症の病態改善や予防に利用できる可能性がある (Mizuno S, et al. FASEB J, 2005)。また、冠動脈梗塞に陥った領域の心筋細胞の生存や再生を促す可能性もある(Rong SL, et al. PLoS One, 2017)。さらに、肝臓においては、HGF/SF 刺激が肝細胞の再生を促し抗アポトーシス効果を示すことが知られている。肝硬変モデルラットにヒト *hgf* 遺伝子を導入する遺伝子治療を行うと、TGF- β 1 の産生を抑制することで肝の線維化進行を抑え、生存の改善が期待できる(Ueki T, et al. Nat Med, 1999)。

(4) HGF/SF-Met シグナルと分子創薬

HGF/SF-Met 系の活性化は、他の増殖因子シグナルとは異なり、単純な細胞増殖の誘導ではなく、組織構築の正常化を伴う細胞増殖を促し、損傷組織を正常に再生させる働きがある。したがって、HGF/SF-Met シグナルを適切に活性化することができれば、組織修復を必要とする疾患への治療応用が可能となる。一方で、HGF/SF そのものを治療手段として使うことは可能であるが、生体分子であることから、生産手技、品質管理、保存などの各ステップでバイオ製剤としての厳格な統制が必要となる。また、HGF/SF は細胞外に存在する HGF 活性化酵素の働きにより切断を受け、 $\alpha\beta$ ヘテロダイマーになって初めて Met 刺激活性を持つことになるため、活性化のための前処理が必要とされ、生産コストも高額になることが予想される。

Met 特異的に結合できるバイオ製剤としては、4 つの Kringle Domain からなる NK4 が存在するが、NK4 には Met 活性化能はなく、逆に Met シグナル阻害効果を有するため(Kuba K, et al. Cancer Res, 2000)、血管新生阻害効果(加齢性黄斑変性症、糖尿病性網膜症および未熟児網膜症等

の眼科疾患の治療など)や癌の浸潤および転移を抑制する癌治療薬としての働きが期待されている。一方で、Met 特異的にチロシンキナーゼを活性化して細胞の生物活性を誘導できる良い薬剤は今のところ存在しない。我々の提唱する低分子 Met Stimulator (刺激剤) の創製は、臓器形成や組織修復分野の新規治療薬に繋がることが期待される。さらに、*in silico* 創薬手法を活用することにより、最適な新規低分子治療薬を開発するこれまでにない新しいルートを切り開くことになる。

2. 研究の目的

我々はこれまでに、癌の増殖・浸潤や EMT の重要な制御蛋白である Met(受容体型チロシンキナーゼ)を標的として、分子標的阻害薬の創製研究を進めてきた。創薬課題を克服する新規概念として「標的蛋白質分子の Hot Spot に結合する最適ペプチドを *in silico* で分子設計し、その結合立体配座を基に低分子化合物へ変換する」創薬方法論(COSMOS 法: 特許第 4612270 号)を開発し、この独自の *in silico* 創薬手法を用いて、複数の新規 Met 阻害剤の創製を行い(科研費基盤 B 平成 23 年~25 年度)、さらに ATP 結合部位以外に結合してキナーゼ活性を抑制するアロステリック阻害剤及び両者を併せたデュアル阻害剤の創製も行った(科研費基盤 B 平成 27 年~29 年度)。これらの研究の途上で、Met のキナーゼ部位に作用し、その活性を強力に増強する Stimulator 低分子化合物(MKS-170: 図 1)を見出した。

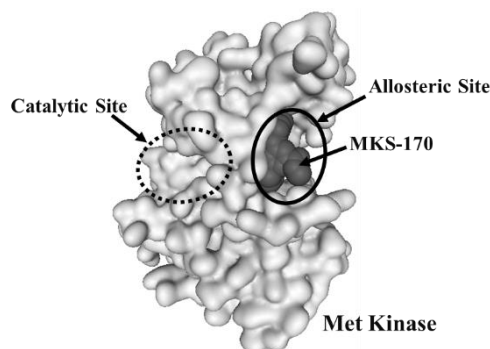


図 1 Met キナーゼのアロステリック部位に対するMKS-170の予測結合構造

そこで本研究では、Met 本来の機能である組織構築の正常化を促す細胞増殖及び損傷組織の正常な再生促進に着目し、本 Stimulator 低分子化合物の(1)作用機序及び結合部位構造解析、(2)最適化分子設計及び化学合成、(3)細胞系及び *in vivo* における薬効・毒性評価、(4)動物モデル(切除後肝再生モデルなど)を用いた治療・予防効果の検証を行う。本研究は、これまでにない Met を標的とした Stimulator 機能を持つ新規低分子医薬の開発に繋がる非常に独創性に富む研究であり、学術的並びに社会的に重要な意義があると考えられる。

3. 研究の方法

(1) 本研究の学術的アプローチ

低分子 Met 阻害剤の開発は、手段・件数ともに多く、既にいくつかの薬剤は臨床治験に入り治療成績も発表されてきている。しかし、Met Stimulator については、HGF/SF のような蛋白分子として Met 細胞外 Domain に結合して立体構造を変化させる刺激活性を持つことが必要であり、低分子薬剤で有効な刺激を誘起し得るものは今のところ存在しない。また、そのような薬剤開発への道筋もシステムティックなものは確立されていない。

最近、Met 分子の 2 量体化を誘発する目的で 2 つの環状ペプチドをリンカーで繋いだ構造をもつ Artificial Met-agonist の報告(Ito K, et al. Nat Commun, 2015)が見られるが、低分子 Stimulator の開発には繋がっていない。一方、申請者らは、強力な Met Stimulator 活性を示す低分子化合物候補 MKS-170 を見出しており(図 1)、この構造をもとに独自の COSMOS 法を用いて Met キナーゼドメインとの結合親和性を計算することにより、*in silico* での新たな創薬開発を目指す。

(2) 本研究で用いる実験手技

我々がこれまでに Met 特異的阻害剤の開発で行ってきた *in silico* 分子設計論をもとに、それを実装する分子設計手法を構築して特異的 Stimulator という新たな低分子薬剤の創製を行う。具体的には、以下の 5 点について研究を展開する。事前スクリーニングにより強力な Met Stimulator 活性を持つことがわかっている MKS-170 の構造をもとに、(1)作用機序及び結合部位構造解析、(2)最適化分子設計及び化学合成、(3)細胞系及び *in vivo* における薬効・毒性評価、(4)動物モデル(切除後肝再生モデルなど)を用いた治療・予防効果の検証である。低分子化合物の設計・合成とその生物活性の評価には、ある程度の試行錯誤のステップが必要であり、創薬実験をオーバーラップさせながら、それ以降の細胞や動物モデルでの研究に繋げる。

ステップ 1 : Met Stimulator 活性を示す低分子化合物の設計、結合部位の構造解析

ステップ 2 : 最適化分子設計及び化学合成、細胞系及び *in vivo* における薬効・毒性評価、動物モデルを用いたパイロットスタディ

ステップ 3 : 最適化分子設計及び化学合成、毒性評価、動物モデルを用いた疾患治療の試み

4. 研究成果

(1) *In silico* 創薬手法 COSMOS 法を利用した新規低分子薬創製の試み

我々は、COSMOS法をもとに新規創薬戦略を展開し、癌標的分子創薬に当たってきている (Yoshimori, et al. BMC Pharmacol. 2007 ; Takasawa, et al. Bioorg Med Chem 2010, 2011)。また、新規Met低分子阻害剤の開発(科研費基盤B平成23年~25年度)並びにアロステリック阻害剤の創製(科研費基盤B平成27年~29年度)を行ってきた。さらに、インデノピラゾール骨格を基軸とした創薬化学を展開してきており、VEGFR チロシンキナーゼ阻害活性(Usui, et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008)、HIF-1転写阻害活性(Minegishi et al. ACS Med. Chem. Lett. 2013)、チュブリン重合阻害活性(Minegishi, et al. J. Med. Chem. 2015)などを見出してきた。そして、これらの誘導体の中からMet Stimulator MKS-045を見出した。

(2) Met Stimulator の低毒性化と生物学的活性の評価

我々は、Met Stimulator の候補となる低分子化合物 MKS-045 から更に毒性の低い化合物 MKS-170 を設計合成し、これに関する生物活性の測定を行った。化合物 MKS-045 並びに MKS-170 はいずれも 3~30 μ M の濃度で強い Met キナーゼ活性を示し、100 μ M に至る高濃度では逆に活性を抑制した(図 2)。一方、MKS-082 にはこのような 3~30 μ M の濃度での Met キナーゼ活性は認められず、100 μ M での強い抑制も示さなかった。これらのことから、化合物合成の際の側鎖構造の差異がキナーゼ刺激活性に関与することが考えられた。

MDCK 細胞を用いた Scattering Assay では、MKS-170 (1 μ M)は細胞間接着の緩みに似た像は見られたものの、明らかな Scattering は見られなかった(Data not shown)。強い Met キナーゼ刺激活性が見られた 3~30 μ M の濃度では細胞毒性が観察されたため、生物作用の発現を得るためには更なる毒性低減は必須のステップだと考えられた。Western Blot による Met のリン酸解析では、Met リン酸化に比してその下流シグナルである p44/42 MAPK や Akt のより強いリン酸化が見られ、HGF/SF 刺激とは異なるリン酸化のパターンが確認された(図 3)。このことから、翻訳直後の Met 蛋白が切断を受けてヘテロ 2 量体として細胞膜に発現する前に既に活性化が起きている可能性も考えられた。したがって、MKS-170 の構造をもとに、さらに高い活性を持つ(EC₅₀ の低い)Met Stimulator 低分子化合物の設計を行うとともに、細胞を用いた実験により毒性軽減を確認し、的確な生物活性を持つ化合物の創製に当たることとした。

(3) Met Stimulator 候補低分子化合物の側鎖構造と活性の比較

毒性の低い Met Stimulator である MKS-170 をもとに、さらに側鎖構造を変えた低分子を複数作成し、側鎖構造と Met 刺激活性の関連を調べた。多数作成した低分子化合物の中から、構造と Met 刺激活性をスクリーニングすることにより 4 つの誘導体に絞り込み解析を重ねた。その結果、2 つの化合物は基準とする MKS-170 と類似する Met キナーゼ活性を有するが、残りの 2 つの化合物には Met キナーゼ刺激活性がないことを確認した(図 4)。

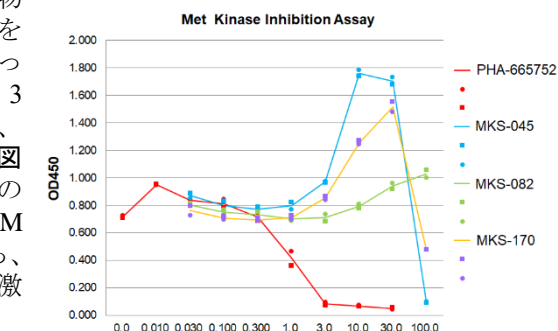
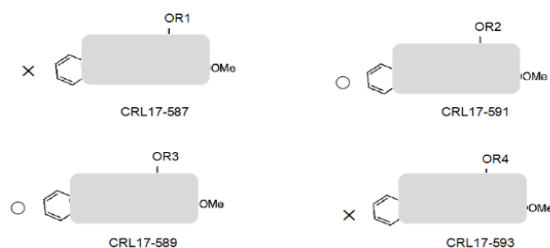


図2 Met Stimulator候補低分子化合物のキナーゼ活性

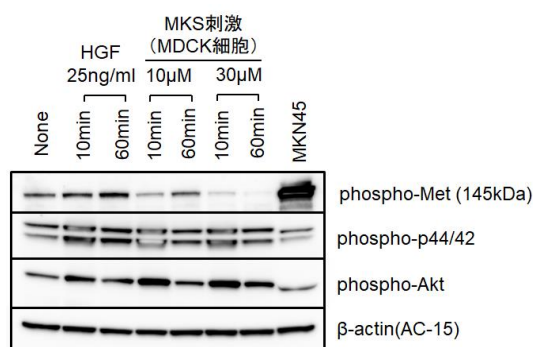


図3 Western BlotによるMet Stimulator候補低分子化合物の細胞内シグナル刺激活性

図4 Met Stimulator候補低分子化合物の側鎖構造の違いによるキナーゼ活性 (○にはキナーゼ活性があり、×には活性がない。)

この構造活性相関研究から、側鎖のジメチルアミノ基が刺激活性発現のために重要であることが確認できた。一方、光親和性部位を有するプローブ分子を設計して、Met キナーゼドメインのどのアミノ酸残基が低分子化合物との結合活性を有するのか検討を始めた。既にプローブ分子の設計は終えており、Met Stimulator 分子(CRL17-589)に相当する光親和性部位を有するプローブ分子(CRL17-719)の合成を終えた(図 5)。現在、本プローブと Met キナーゼドメインとの複合

体を形成し、トリプシン処理による断片解析を行うことによりプローブ分子の結合サイトの特定中である。

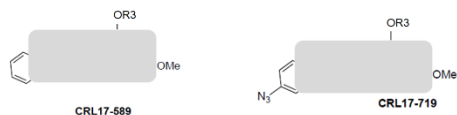


図5 光親和性部位を有するプローブの作成

(4) Met Stimulator 候補低分子化合物の Met キナーゼ結合予測

一方で、我々は理論予測により Met キナーゼドメインに対する低分子化合物の結合箇所を検索したところ、2か所の結合サイトが検出された(図6)。

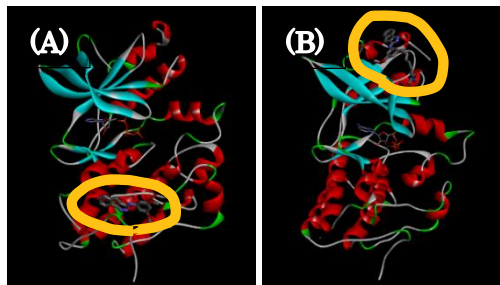


図6 Met Stimulator低分子化合物(CRL17-589)のMetキナーゼ結合部位計算予測(低分子化合物の予測結合サイトをオレンジ色の丸で示す。)

(5) Met Stimulator 低分子化合物開発における今後の展望

本研究において開発した Met Stimulator 低分子化合物には十分な Met キナーゼ刺激活性があり、細胞内のシグナル伝達が起きていることがわかった。しかし、実用化に向けた薬剤創成の観点からは、EC₅₀の改善や細胞毒性の更なる低下が求められる。一方、構造解析の観点からは、薬剤活性と結合部位との関係も徐々に明らかになってきており、薬剤設計の面で光明も見えてきている。本合成低分子化合物が、標的分子である Met を活性化し生物学的機能を発揮することが十分に証明できれば、本研究が今後の新薬開発に向けての重要なステップを示したことになる。

(6) 感染による HGF 高値が腫瘍の肝転移促進に及ぼす影響

消化器がん術後の患者の予後は、術後感染症の合併やそれに伴う血中 HGF 高値により影響を受けることが知られている。図7は防衛医科大学校病院で食道がんの手術を行った患者118名の予後を見たものである。これは、炎症性に起きる HGF 誘導が腫瘍の再発や転移に働いているという証左である。

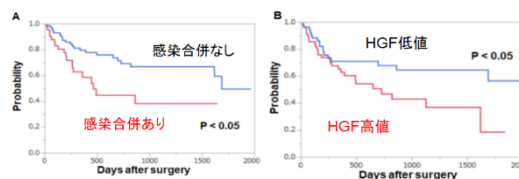


図7 食道がん術後の感染合併の有無、血中 HGF 値(術前値の3倍以上・未滿)と予後

NL-17 大腸がん細胞株をマウスの脾臓に接種し、経門脈的に肝転移を起こすモデルを用いた研究では、盲腸結紮穿孔(Cecal Ligation and Puncture: CLP)操作により、腫瘍肝転移の増加がみられた(図8)。したがって、実験的腹膜炎により腫瘍の転移が促進されることが示された。また、腹腔内に組換え型マウス HGF を投与したマウスにおいて肝転移が増強されることも確認された(図9)。HGF-Met 系シグナルを阻害することにより、このような肝への腫瘍の転移が抑制されるかどうかを検証するため、NL-17 細胞に Met-siRNA アデノウイルスを感染させ肝転移を観察したところ、Met 発現の抑制により有意に転移が抑制されることがわかった(図10)。

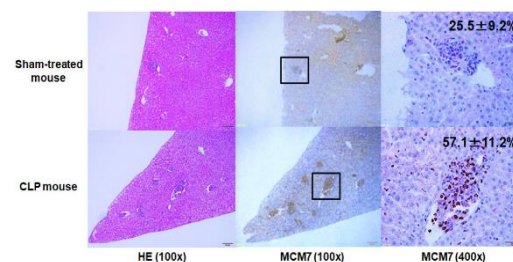


図8 CLPによる腫瘍肝転移巢の増加

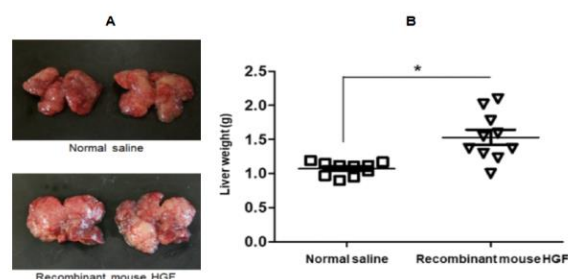


図9 組換え型マウスHGF投与による腫瘍肝転移の促進

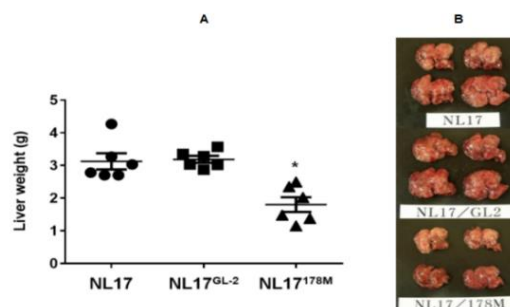


図10 Met発現ノックダウンと腫瘍の肝転移

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計50件（うち査読付論文 49件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 39件）

1. 著者名 S. Fuse, K. Suzuki, T. Kuchimaru, T. Kadonosono, H. Ueda, S. Sato, S. Kizaka-Kondoh, H. Nakamura	4. 巻 28 (1)
2. 論文標題 Design, synthesis, and evaluation of indeno[2,1-c]pyrazolones for use as inhibitors against hypoxia-inducible factor (HIF)-1 transcriptional activity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioorg Med. Chem	6. 最初と最後の頁 115207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2019.115207	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 Motomura H, Nozaki Y, Onaga C, Ozaki A, Tamori S, Shiina TA, Kanai S, Ohira C, Hara Y, Harada Y, Takasawa R, Hanawa T, Tanuma SI, Mano Y, Sato T, Sato K, Akimoto K,	4. 巻 40(1)
2. 論文標題 High Expression of c-Met, PKC and ALDH1A3 Predicts a Poor Prognosis in Late-stage Breast Cancer,	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anticancer Res,	6. 最初と最後の頁 35-52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.13924	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 Tamori S, Nozaki Y, Motomura H, Nakane H, Katayama R, Onaga C, Kikuchi E, Shimada N, Suzuki Y, Noike M, Hara Y, Sato K, Sato T, Yamamoto K, Hanawa T, Imai M, Abe R, Yoshimori A, Takasawa R, Tanuma SI, Akimoto K.	4. 巻 9(92)
2. 論文標題 Glyoxalase 1 gene is highly expressed in basal-like human breast cancers and contributes to survival of ALDH1-positive breast cancer stem cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget.	6. 最初と最後の頁 36515-36529
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.26369	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 Shibasaki H, Imamura M, Arima S, Tanihata J, Kuraoka M, Matsuzaka Y, Uchiuni F, Tanuma SI, Takeda S.	4. 巻 14(1)
2. 論文標題 Characterization of a novel microRNA, miR-188, elevated in serum of muscular dystrophy dog model.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0211597
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0211597. eCollection 2019	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 HORIGUCHI HIROYUKI, TSUJIMOTO HIRONORI, SHINOMIYA NARIYOSHI, MATSUMOTO YUSUKE, SUGASAWA HIDEKAZU, YAMORI TAKAO, MIYAZAKI HIROMI, SAITOH DAIZOH, KISHI YOJI, UENO HIDEKI	4. 巻 40
2. 論文標題 A Potential Role of Adhesion Molecules on Lung Metastasis Enhanced by Local Inflammation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 6171 ~ 6178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.14637	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 Ito Nozomi, Tsujimoto Hironori, Ueno Hideki, Xie Qian, Shinomiya Nariyoshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Helicobacter pylori-Mediated Immunity and Signaling Transduction in Gastric Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 3699 ~ 3699
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm9113699	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 Minari Jusaku, Yoshizawa Go, Shinomiya Nariyoshi	4. 巻 21
2. 論文標題 COVID 19 and the boundaries of open science and innovation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 EMBO reports	6. 最初と最後の頁 e51773
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embr.202051773	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 Tsujiimoto Hironori, Horiguchi Hiroyuki, Matsumoto Yusuke, Takahata Risa, Shinomiya Nariyoshi, Yamori Takao, Miyazaki Hiromi, Ono Satoshi, Saitoh Daizoh, Kishi Yoji, Ueno Hideki	4. 巻 9
2. 論文標題 A Potential Mechanism of Tumor Progression during Systemic Infections Via the Hepatocyte Growth Factor (HGF)/c-Met Signaling Pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 2074 ~ 2074
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm9072074	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53件（うち招待講演 8件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Takao M, Matsuo H, Shimizu S, Kitamura Y, Kawaguchi M, Nakayama A, Kawamura Y, Ito K, Kishi Y, Shinomiya N
2. 発表標題 Identification of candidate tumor marker genes for pancreatic ductal adenocarcinoma tissue by NGS-HiCEP method
3. 学会等名 日本癌学会, 2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 四ノ宮成祥
2. 発表標題 特別講演「Meeting with Met 癌遺伝子Metとその機能制御」
3. 学会等名 第38回日本ヒト細胞学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 四ノ宮成祥
2. 発表標題 「METによる発がん分子標的治療」ワークショップ 10 - 日本ヒト細胞学会との共同企画 - 癌遺伝子METを軸にした癌の制御モデル .
3. 学会等名 第62 回日本臨床細胞学会総会（春期大会）（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計11件

1. 著者名 四ノ宮成祥、木下学(編著)	4. 発行年 2020年
2. 出版社 イカロス出版	5. 総ページ数 255
3. 書名 すぐに分かるCBRN事態対処Q&A	

1. 著者名 Nariyoshi Shinomiya and Yasufumi Asai(Editors)	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer Nature Singapore Pte Ltd.	5. 総ページ数 159
3. 書名 Hyperbaric Oxygenation Therapy:Molecular Mechanisms and Clinical Applications	

〔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	田沼 靖一 (Tanuma Sei-ichi) (10142449)	東京理科大学・研究推進機構総合研究院・教授 (32660)	
研究分担者	中村 浩之 (Nakamura Hiroyuki) (30274434)	東京工業大学・科学技術創成研究院・教授 (12608)	

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0件

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
---------	---------