

令和 4 年 6 月 4 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03499

研究課題名（和文）高機能環状ペプチド分子技術と融合する転移・薬剤耐性のがん微小環境の研究

研究課題名（英文）Tumor microenvironment for metastasis and drug resistance proved by advanced macrocyclic peptide technology

研究代表者

松本 邦夫（MATSUMOTO, KUNIO）

金沢大学・がん進展制御研究所・教授

研究者番号：90201780

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,300,000円

研究成果の概要（和文）：HGF-MET受容体系シグナルの活性化は、がん転移・薬剤耐性に関与することから、HGFの特異的検出・阻害はがんの診断・治療につながる。HGFに高い親和性・特異性で結合し、HGFを阻害する環状ペプチドHiP-8を取得するとともに、HiP-8はPETイメージング診断用分子として優れた性能をもつことを見出した。一方、肺転移モデルを用いて、MET活性化を介したがん転移微小環境形成機構、HiP-8による肺転移抑制を明らかにした。高い標的特異性や組織集積性をもつ環状ペプチド分子技術は、がんの基礎研究・診断・治療に飛躍的進展をもたらすことが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

環状ペプチドをファルマコフォアとして、抗体並みの高い標的特異性もつ高性能創薬候補分子を創成できる。本研究ではHGFに対して高い特異性で結合し、同時にHGFを阻害する環状ペプチド（HiP-8）を取得することに成功した。また、標識HiP-8分子を検出用分子として、ヒトがん移植マウスモデルでPET診断を実施し、HiP-8はPET診断用分子として高い性能をもつことを検証した。HGF-MET受容体系を含め、細胞増殖因子受容体の活性化は、発がん、がん転移や薬剤耐性に代表される治療抵抗性に関与する。本研究で取得された分子・技術は、細胞増殖因子・受容体活性化の特異検出のための診断・治療につながると期待される。

研究成果の概要（英文）：Because activation of the HGF-MET receptor signal is involved in cancer metastasis and drug resistance, specific detection and inhibition of HGF leads to cancer diagnosis and treatment. We have obtained the cyclic peptide HiP-8, which inhibits HGF with excellent affinity and specificity. HiP-8 showed excellent performance as a molecule tool for PET imaging diagnosis. Using a lung metastasis model, we clarified the mechanism of cancer metastasis microenvironment formation mediated by MET activation. In metastatic model, HiP-8 inhibited cancer metastasis. Cyclic peptide-based molecular technology with high target specificity is expected to bring progress in cancer diagnosis and therapeutics.

研究分野：生物化学

キーワード：がん転移 がん微小環境 環状ペプチド 細胞増殖因子 分子イメージング

1. 研究開始当初の背景

肝細胞増殖因子(HGF)に対する受容体 MET の活性化は発がんやがんの悪性進展につながる。私たちはこれまでに、HGF はがん細胞浸潤を促す主たる間質因子の一つであること、HGF-MET 系活性化が肺がんの薬剤耐性獲得に関与すること、がん幹細胞の浸潤性成長に関与すること、HGF-MET 系競合阻害分子ががん転移や薬剤耐性の抑制作用をもつことなどを明らかにした。HGF は 1 本鎖の single-chain HGF (scHGF) として正常組織に広く分布・存在する一方、がん細胞表面近傍で 2 本鎖の two-chain HGF (tcHGF) に変換される。scHGF は MET 受容体を活性化できない前駆体であり、tcHGF のみが MET 受容体を活性化する。以上を踏まえると、tcHGF の生成はがん転移ニッチ形成や薬剤耐性獲得のカギとなるが、tcHGF がどのタイミングで、どのようなメカニズムで生成され、MET 活性化と相関するかなど、中核の疑問は未解明である。これらを解くためのカギとなるのが tcHGF を特異的に認識・阻害する分子ツールであるが、これまでに取得されていない。

私たちは最近、菅裕明博士(東京大学)と共同で、標的タンパク質に特異結合する環状ペプチドを高効率に取得する技術 RaPID 法を応用し、ヒト MET 受容体細胞外領域に特異的かつ高い親和性で結合する環状ペプチドを取得した(Nature Commun, 2015)。これらを背景に、HGF や MET 受容体に高い親和性で結合する環状ペプチドを分子ツールとして、がん微小環境における tcHGF の生成機構、がん転移ニッチ形成における HGF-MET 系の意義・メカニズムを明らかにする基盤が整った。

2. 研究の目的

本研究は、HGF-MET 受容体系を標的分子として、(1)HGF 結合環状ペプチド、MET 結合環状ペプチドを取得すること、(2)HGF や MET 受容体の特異検出のため、環状ペプチドを分子ツールとして、分子イメージング診断に応用・検証すること、(3)環状ペプチドの特性・性能を活かして、がん転移ニッチ形成機構を解明するとともに、環状ペプチドによるがん転移阻害を検証することを目的とする。

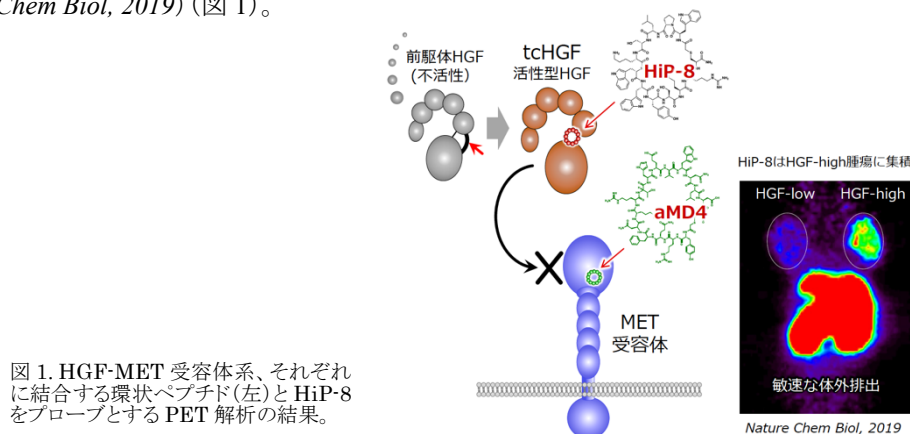
3. 研究の方法

- (1) 高い転移性を示す悪性黒色腫細胞(B16-F10細胞)や肺がん細胞(Lewis肺がん細胞)の肺転移モデルを用いて、scHGF→tcHGF変換、転移形成におけるHGF-MET系の意義を解析する。
- (2) ヒトがん組織(肺がん、大腸がんなど)でのHiP-8をプローブとするtcHGFとpMETの解析を行い、診断ツールとしてのHiP-8の可能性を検証する。
- (3) 活性化されたMETを検出する分子プローブとして、RaPID法によって取得したMET細胞外領域に結合する環状ペプチドを用いた細胞内集積を調べる。

4. 研究成果

(1)HGF 阻害ペプチド(HiP-8)取得

HGF に結合する環状ペプチド(HGF-inhibitory Peptide-8: HiP-8)を取得した。HGF は 1 本鎖前駆体 HGF として分泌され、がん細胞近傍で生物活性をもつ 2 本鎖 HGF (tcHGF) に変換されることから、HiP-8 の特異性を調べた結果、HiP-8 は tcHGF に選択的に結合・阻害するがわかった。また、HiP-8 を分子ツールとする解析から、(1) がん患者組織で HiP-8 によって検出される tcHGF 局在が活性化 MET の局在と一致すること、(2)HiP-8 は PET 診断用プローブ分子として、tcHGF ならびに活性化 MET の検出に優れた分子ツールになること、(3) HiP-8 は HGF のダイナミックな分子動態を阻害することを見出した(Nature Chem Biol, 2019) (図 1)。



(2) がん転移ニッチ形成と HiP-8 による転移阻害

がん転移に先立ち、遠隔組織において転移を許容する微小環境(ニッチ)が形成されるメカニズムは解明されていない。HGF は不活性前駆体 HGF として分泌・貯留され、によって MET 活性化能をもつ活性型 HGF に変換される。悪性黒色腫の肺転移モデルを解析系として、肺転移に先立って腫瘍由来因子の作用により肺上皮細胞での活性型 HGF へのプロセッシングと MET 活性化がみられること、MET 活性化によって転移ニッチ形成に関与する分子群の発現が上昇すること、肺局所での活性型 HGF の特異阻害は転移を抑制することを見出した。遠隔組織での HGF のプロセッシングが転移ニッチ形成に役割を果たすと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 22件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 20件）

| | |
|---|--------------------------|
| 1. 著者名 Umitsu M, Sakai K, Tamura-Kawakami K, Matsumoto K, Takagi J. | 4. 巻 167 |
| 2. 論文標題 The constitutive high affinity Met binding site in the kringle domain is dispensable for the signaling activity of hepatocyte growth factor. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Biochemistry | 6. 最初と最後の頁 577-586 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvaa006 | 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 K, Nishiuchi T, Tange S, Suzuki Y, Yano S, Terashima M, Suzuki T, Matsumoto K. | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Proteasomal degradation of polycomb-group protein CBX6 confers MMP-2 expression essential for mesothelioma invasion. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Scientific Reports | 6. 最初と最後の頁 16678 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-72448-y | 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 Wang R, Yamada T, Kita K, Taniguchi H, Arai S, Fukuda K, Terashima M, Ishimura A, Nishiyama A, Tanimoto A, Takeuchi S, Ohtsubo K, Yamashita K, Yamano T, Yoshimura A, Takayama K, Kaira K, Taniguchi Y, Atagi S, Uehara H, Hanayama R, Matsumoto I, Han X, Matsumoto K, Wang W, Suzuki T, Yano S. | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Transient IGF-1R inhibition combined with osimertinib eradicates AXL-low expressing EGFR mutated lung cancer. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Nature Communications | 6. 最初と最後の頁 4607 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-18442-4 | 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 Kajiwar K, Yamano S, Aoki K, Okuzaki D, Matsumoto K, Okada M. | 4. 巻 4 |
| 2. 論文標題 CDCP1 promotes compensatory renal growth 1 by integrating Src and Met signaling. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Life Science Alliance | 6. 最初と最後の頁 e202000832 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.26508/lsa.202000832 | 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 Mihara E, Watanabe S, Bashiruddin NK, Nakamura N, Matoba K, Yumi Sano, Maini R, Yin Y, Sakai K, Arimori T, Matsumoto K, Suga H, Takagi J. | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Lasso-grafting of macrocyclic peptide pharmacophores yields multi-functional proteins. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Nature Communications | 6. 最初と最後の頁 1543 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-21875-0 | 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 Sato H, Suga H, Matsumoto K, Sakai K. | 4. 巻 21 |
| 2. 論文標題 Cyclic peptide-based biologics regulating HGF-MET. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 International Journal of Molecular Science | 6. 最初と最後の頁 7977 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21217977 | 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 Mizutani S, Matsumoto K, Kato Y, Mizutani E, Mizutan H, Shibata K. | 4. 巻 1868 |
| 2. 論文標題 New insights into human endometrial aminopeptidases in both implantation and menstruation. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Biochim Biophys Acta, Proteins & Proteomics | 6. 最初と最後の頁 140332 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbapap.2019.140332 | 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 K, Passioura T, Sato H, Ito K, Furuhashi H, Umitsu M, Takagi J, Kato Y, Mukai H, Warashina S, Zouda M, Watanabe, Yano S, Shibata M, Suga H, Matsumoto K. | 4. 巻 15 |
| 2. 論文標題 Macrocyclic peptide-based inhibition and imaging of hepatocyte growth factor | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Nature Chemical Biology | 6. 最初と最後の頁 598-606 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41589-019-0285-7. | 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 Jangphattananont N, Sato H, Imamura R, Sakai K, Terakado Y, Murakami K, Barker N, Oshima H, Oshima M, Takagi J, Kato Y, Yano S, Matsumoto K. | 4. 巻 20 |
| 2. 論文標題 Distinct localization of mature HGF from its precursor form in developing and repairing stomach. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences | 6. 最初と最後の頁 2944 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20122955. | 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 Miao W, Sakai K, Sato H, Imamura R, Jangphattananont N, Takagi J, Nishita M, Minami Y, Matsumoto K. | 4. 巻 110 |
| 2. 論文標題 Impaired ligand-dependent MET activation caused by an extracellular SEMA domain missense mutation in lung cancer. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Cancer Sciences | 6. 最初と最後の頁 3340-3349 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14142. | 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 Mizutani S, Matsumoto K, Kato Y, Mizutani E, Mizutani H, Iwase A, Shibata K. | 4. 巻 1868 |
| 2. 論文標題 New insights into human endometrial aminopeptidases in both implantation and menstruation | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Biochim Biophys Acta - Proteins & Proteomics | 6. 最初と最後の頁 140332 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbapap.2019.140332 | 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 K, Nishiuchi T, Tange S, Suzuki Y, Yano S, Terashima M, Suzuki T, Matsumoto K. | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Proteasomal degradation of polycomb-group protein CBX6 confers MMP-2 expression essential for mesothelioma invasion. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Scientific Reports | 6. 最初と最後の頁 16678 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-72448-y | 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 Umitsu M, Sakai K, Tamura-Kawakami K, Matsumoto K, Takagi J. | 4. 巻 167 |
| 2. 論文標題 The constitutive high affinity Met binding site in the kringle domain is dispensable for the signaling activity of hepatocyte growth factor. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 J Biochem | 6. 最初と最後の頁 577-586 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvaa006 | 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 Wang R, Yamada T, Kita K, Taniguchi H, Arai S, Fukuda K, Terashima M, Ishimura A, Nishiyama A, Tanimoto A, Takeuchi S, Ohtsubo K, Yamashita K, Yamano T, Yoshimura A, Takayama K, Kaira K, Taniguchi Y, Atagi S, Uehara H, Hanayama R, Matsumoto I, Han X, Matsumoto K, Wang W, Suzuki T, Yano S. | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Transient IGF-1R inhibition combined with osimertinib eradicates AXL-low expressing EGFR mutated lung cancer. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Nature Commun | 6. 最初と最後の頁 4607 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-18442-4 | 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 ato H, Suga H, Matsumoto K, Sakai K. | 4. 巻 21 |
| 2. 論文標題 Cyclic peptide-based biologics regulating HGF-MET. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Int J Mol Sci | 6. 最初と最後の頁 7977 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21217977 | 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 Mizutani S, Matsumoto K, Kato Y, Mizutani E, Mizutan H, Shibata K. | 4. 巻 1868 |
| 2. 論文標題 New insights into human endometrial aminopeptidases in both implantation and menstruation. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Biochim Biophys Acta; Proteins & Proteomics | 6. 最初と最後の頁 140332 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbapap.2019.140332 | 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 Tahira Y, Sakai K, Sato H, Imamura R, Matsumoto K. | 4. 巻 22 |
| 2. 論文標題 Dimer interface in natural variant NK1 is dispensable for HGF-dependent Met receptor activation. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Int J Mol Sci | 6. 最初と最後の頁 9240 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms2217240 | 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 Kajiwara K, Yamano S, Aoki K, Okuzaki D, Matsumoto K, Okada M. | 4. 巻 4 |
| 2. 論文標題 CDCP1 promotes compensatory renal growth 1 by integrating Src and Met signaling. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Life Science Alliance | 6. 最初と最後の頁 e202000832 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.26508/lisa.202000832 | 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 Mihara E, Watanabe S, Bashiruddin NK, Nakamura N, Matoba K, Yumi Sano, Maini R, Yin Y, Sakai K, Arimori T, Matsumoto K, Suga H, Takagi J. | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Lasso-grafting of macrocyclic peptide pharmacophores yields multi-functional proteins. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Nature Commun | 6. 最初と最後の頁 1543 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-21875-0 | 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 Komatsu Y, Naohiro Terasaka N, Sakai K, Mihara E, Wakabayashi R, Matsumoto K, Hilvert D, Takagi J, Suga H. | 4. 巻 24 |
| 2. 論文標題 De novo peptide grafting to a self-assembling nanocapsule yields a hepatocyte growth factor receptor agonist. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 iScience | 6. 最初と最後の頁 103302 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2021.103302 | 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 Puppulin L, Kanayama D, Terasaka N, Sakai K, Kodera N, Umeda K, Sumino A, Marchesi A, Weilin W, Tanaka H, Fukuma T, Suga H, Matsumoto K, Shibata M. | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 Macrocyclic peptide-conjugated tip for fast and selective molecular recognition imaging by high-speed atomic force microscopy. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 ACS Appl Material Interfaces | 6. 最初と最後の頁 54817-54829 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsami.1c17708 | 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 Saitou A, Hasegawa Y, Fujitani N, Ariki S, Uehara Y, Hashimoto U, Saito A, Kuronuma K, Matsumoto K, Chiba H, Takahashi M. | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 N-glycosylation regulates MET processing and signaling. | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Cancer Science | 6. 最初と最後の頁 1292-1304 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15278 | 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27件 (うち招待講演 9件 / うち国際学会 3件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 佐藤拓輝, 酒井克也, 今村龍, 大島浩子, 大島正伸, 村上和弘, 寺門侑美, 加藤幸成, 矢野聖二, 松本邦夫. |
| 2. 発表標題 胃組織修復および発がん機構における活性型HGFの役割. |
| 3. 学会等名 第79回日本癌学会総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 今村龍, 酒井克也, 佐藤拓輝, 松本邦夫. |
| 2. 発表標題 肺癌患者より同定されたHGF受容体Metにおけるミスセンス変異体 (V370D) の解析. |
| 3. 学会等名 第79回日本癌学会総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 市川壮彦, 佐藤拓輝, 松本邦夫, 福間剛士. |
| 2. 発表標題 肺腺がん細胞上のc-Met受容体分子を原子間力顕微鏡で観察する方法の開発. |
| 3. 学会等名 第72回 日本細胞生物学会大会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 酒井克也, 高木淳一, 菅裕明, 柴田幹大, 松本邦夫. |
| 2. 発表標題 MET受容体の人為制御と構造基盤. |
| 3. 学会等名 第93回日本生化学会大会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Kunio Matsumoto |
| 2. 発表標題 Cyclic Peptide-based Drug Discovery Regulating HGF-MET. |
| 3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会シンポジウム “肝細胞の生物学 Up to Date” (招待講演) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 松本邦夫. |
| 2. 発表標題 組換えタンパク質医薬が私たちにもたらしたものとこれから. |
| 3. 学会等名 第65回 日本生殖医療学会学術講演会・総会ランチョンセミナー3 (招待講演) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 中村希, 岩佐奈実, 川上紗代子, 有森貴夫, 酒井克也, 松本邦夫, 高木淳一. |
| 2. 発表標題 ダイナミックな運動性をもつマルチドメイン蛋白質HGFの高難度結晶化の試み. |
| 3. 学会等名 第19回日本蛋白質科学会年会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 酒井克也, 佐藤拓輝, 柴田幹大, 高木淳一, 加藤幸成, 向井英司, 渡辺恭良, 矢野聖二, 菅裕明, 松本邦夫. |
| 2. 発表標題 環状ペプチドによるHGF阻害と高速原子間力顕微鏡による分子動態計測. |
| 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 Sato H, Sakai K, Passioura T, Imamura R, Mukai H, Watanabe Y, Yano S, Suga H, Matsumoto K. |
| 2. 発表標題 Specific detection of active HGF for diagnosis reflecting activation status of HGF-MET signaling by macrocyclic peptide. |
| 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 Nishita M, Matsumoto K, Minami Y. |
| 2. 発表標題 Wnt5a-Ror1 signaling promotes invasion of lung adenocarcinoma cells through Rif-mediated formation of filopodia. |
| 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 Mukai H, Warashina S, Sato H, Zouda M, Sakai K, Passioura T, Wada Y, Suga H, Matsumoto K, Watanabe Y. |
| 2. 発表標題 Mature-form hepatocyte growth factor-specific PET imaging in tumor-bearing mice using a macrocyclic peptide probe. |
| 3. 学会等名 World Molecular Imaging Congress (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Nishita M, Kamizaki K, Nishikaku I, Shibuya H, Matsumoto M, Minami Y. |
| 2. 発表標題 Ror1 signaling through Dvl and Rif promotes invasion of lung adenocarcinoma cells. |
| 3. 学会等名 American Society of Cell Biology (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Tahira Y, Miao W, Sakai K, Sato H, Imamura R, Jangphattananont N, Matsumoto K. |
| 2. 発表標題 細胞外SEMAドメインミスセンス変異に起因するリガンド依存性MET活性化の障害. |
| 3. 学会等名 第42回 日本分子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Jangphattananont N, Sato H, Imamura R, Sakai K, Terakado Y, Murakami K, Barker N, Oshima H, Oshima M, Takagi J, Kato Y, Matsumoto K. |
| 2. 発表標題 Distinct localization of mature HGF and precursor form in developing and repairing stomach. |
| 3. 学会等名 第42回 日本分子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Matsumoto K. |
| 2. 発表標題 Macrocyclic Peptides Targeting HGF-MET |
| 3. 学会等名 3rd NanoLSI Symposium (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 松本邦夫. |
| 2. 発表標題 環状ペプチド技術と細胞増殖因子研究融合による合成バイオロジクス. |
| 3. 学会等名 薬物動態懇話会 第42回年会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 佐藤拓輝, 酒井克也, 今村龍, 大島浩子, 大島正伸, 村上和弘, 寺門侑美, 加藤幸成, 矢野聖二, 松本邦夫. |
| 2. 発表標題 胃組織修復および発がん機構における活性型HGFの役割. |
| 3. 学会等名 第79回日本癌学会総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 今村龍, 酒井克也, 佐藤拓輝, 松本邦夫 |
| 2. 発表標題 肺癌患者より同定されたHGF受容体Metにおけるミスセンス変異体 (V370D) の解析. |
| 3. 学会等名 第79回日本癌学会総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 藁科翔太, 佐藤拓輝, 造田真希, 酒井克也, Toby Passioura, 和田康弘, 菅裕明, 松本邦夫, 渡辺恭良, 向井英史. |
| 2. 発表標題 腫瘍局所でのHGF活性化を捉える環状ペプチドPETプローブの開発. |
| 3. 学会等名 第15回 日本分子イメージング学会 総会・学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Sato H, Sakai K, Imamura R, Matsumoto K. |
| 2. 発表標題 HGF conversion in bronchial epithelial cells triggers pre-metastatic niche formation in the lung. |
| 3. 学会等名 第80回日本癌学会総会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 日野直也, 松田樹生也, 真流玄武, 酒井克也, 今村龍, 青木一洋, 寺井健太, 平島剛志, 松本邦夫, 松田道行. |
| 2. 発表標題 集団遊走における細胞の機械的拘束依存的な増殖因子シグナル活性動態変化による先導細胞の運命決定. |
| 3. 学会等名 第73回日本細胞生物学会大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 梶原健太郎, 山野荘太郎, 青木一洋, 奥崎大介, 松本邦夫, 岡田雅人. |
| 2. 発表標題 腎臓の代償性肥大におけるSrcシグナルの時空間的制御. |
| 3. 学会等名 第73回日本細胞生物学会大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 齋藤淳, 長谷川喜弘, 藤谷直樹, 有木茂, 上原康昭, 松本邦夫, 高橋素子. |
| 2. 発表標題 METの糖鎖による機能制御メカニズムの解析. |
| 3. 学会等名 第94回日本生化学大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 津本彩乃, 増尾友佑, 近藤友美, 今村龍, 水谷栄彦, 松本邦夫, 加藤将夫. |
| 2. 発表標題 ヒトaminopeptidase A組換えタンパク質の臓器分布および胎児移行の解析. |
| 3. 学会等名 日本薬物動態学会 第36回年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 松本邦夫. |
| 2. 発表標題 高速AFMを起点に観える増殖因子受容体METの動的活性化と創薬. |
| 3. 学会等名 CBI学会 第419回研究講演会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 松本邦夫. |
| 2. 発表標題 "高速AFMで観る"がん関連分子と応用. |
| 3. 学会等名 【ナノプローブテクノロジー第167委員会】 第98回研究会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 松本邦夫. |
| 2. 発表標題 バイオベンチャーの意義と産学連携の創薬開発に向き合う姿勢. シンポジウム「新薬開発に向けた産学連携の問題点と将来展望」 |
| 3. 学会等名 第80回日本癌学会総会(招待講演) |
| 4. 発表年 2021年 |

〔図書〕 計2件

| | |
|---------------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 佐藤拓輝, 酒井克也, 菅裕明, 松本邦夫(分担執筆) | 4. 発行年 2019年 |
| 2. 出版社 シーエムシー出版 | 5. 総ページ数 265 |
| 3. 書名 ペプチド創薬の最前線 | |

| | |
|---|---------------------|
| 1. 著者名 松本邦夫. | 4. 発行年 2021年 |
| 2. 出版社 日本臨床社 | 5. 総ページ数 132-137 |
| 3. 書名 「皮膚悪性腫瘍(第2版)上 - 基礎と臨床の最新研究動向 - 」 | |

〔産業財産権〕

〔その他〕

| |
|--|
| <p>Researcher's Voice #1: 分野融合研究でHGFを紐解きがん研究を深める https://www.kanazawa-u.ac.jp/research/re-voice/rv1 がんの診断・治療につながる環状ペプチドを発見! https://nanolisi.kanazawa-u.ac.jp/post-6718/ 10億分の1mの世界! 生命科学者は「踊るタンパク質」の夢を見るか https://gendai.ismedia.jp/articles/-/70128 Nature Index https://www.natureindex.com/article/10.1038/s41589-019-0285-7</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 |
|-------|--|--|----|
| 研究協力者 | 酒井 克也 (SAKAI KATSUYA) (10523318) | 金沢大学・がん進展制御研究所・准教授 (13301) | |
| 研究協力者 | 今村 隆 (IMAMURA RYU) (10311680) | 金沢大学・がん進展制御研究所・助教 (13301) | |
| 研究協力者 | 佐藤 拓輝 (SATO HIROKI) (20781173) | 金沢大学・がん進展制御研究所・特任助教 (13301) | |

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 |
|---------|---------|
| | |