

令和 4 年 5 月 6 日現在

機関番号：12701

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H04205

研究課題名(和文) がん細胞とアストロサイトにおける解糖系振動および同期現象の解明と応用

研究課題名(英文) Glycolytic oscillations and their synchronization in cancer cells and astrocytes

研究代表者

雨宮 隆 (Amemiya, Takashi)

横浜国立大学・大学院環境情報研究院・教授

研究者番号：60344149

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：がん細胞と脳のグリア細胞の1種であるアストロサイトを対象として糖代謝過程でみられる代謝産物濃度の振動(解糖系振動)と同期について研究を行った。がん細胞については、ヒト子宮頸がん HeLa細胞や前立腺がんDU145細胞、乳がんMDA-MB-231細胞の単層培養系ならびにHeLa細胞のスフェロイド(細胞塊)において、1細胞レベルで解糖系振動を計測することに成功した。がん細胞は隣接細胞同士でも振動同期を起こさないことを定量的に明らかにした。アストロサイトについては、細胞外液にグルタミン酸を添加するなど各種条件で検討したが、グルコースの取り込みを示す一過的な応答は見られたが継続する振動は得られなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

振動や同期は生命現象に広く見られ、重要な生物学的機能を有している。解糖系振動は細胞のエネルギー代謝過程でみられる細胞レベルの生物学的振動の一つであり、これまで酵母細胞や膵臓の細胞などで観察されてきた。本研究では、がん細胞も解糖系振動を起こすことを1細胞レベルではじめて明らかにした。がん細胞の種類や形態によって振動の特徴が異なることなどを明らかにした。特に、振動周波数が高いがん細胞ほど5年生存率や治療抵抗性などで判断される悪性度が高いことを示した。がん細胞と同様に解糖系を活発に利用するアストロサイトにおいても解糖系振動の特徴が明らかになれば脳機能との関連の解明につながるものが期待される。

研究成果の概要(英文)：We have studied glycolytic oscillations and their synchronization in cancer cells and astrocytes. We observed the oscillations in HeLa cervical, DU145 prostate, and MAD-MB-231 breast cancer cells in monolayers as well as HeLa cells in spheroids. Adjacent HeLa cells in spheroids exhibited no synchronization as revealed by the order parameter for synchronization. Astrocytes exhibited spike-like behavior upon addition of glucose, however exhibited no sustained oscillations under some conditions such as addition of glutamate in the extracellular solution.

研究分野：非線形科学

キーワード：がん細胞 アストロサイト 解糖系振動 同期現象 スフェロイド

1. 研究開始当初の背景

がん細胞とアストロサイトは、生物学的には全く異なるものであるにもかかわらず、特殊な代謝的類似性がある。すなわち、がん細胞とアストロサイトは通常の細胞とは違い、好氣的環境でも嫌気呼吸である解糖系を亢進させる (Warburg, *Science*, 1956)。このような糖代謝はがん細胞や酵母細胞では古くから知られていて、それぞれ Warburg 効果、Crabtree 効果と呼ばれている (D.-Ruiz et al., *Biochim Biophys. Acta*, 2011)。がん細胞はこれにより ATP を高い時間効率で獲得し、増殖に必要な生体高分子を得ていると考えられている (Heiden et al., *Science*, 2009)。解糖系の亢進は増殖細胞にとって有利な選択なのである。

一方、アストロサイトは増殖細胞ではない。すなわち、個々のがん細胞が自律増殖性をもつのに対し (Gargini et al., *Cell Rep.*, 2016)、アストロサイトはギャップ結合を介して細胞同士が物理的に強く結びつき、ニューロンの情報を脳全体に伝えるという細胞間相互作用をもっている。さらに、脳の活動が亢進しているとき、ニューロンのエネルギー源はアストロサイトから供給される乳酸であるとの仮説 (ANLSH: Astrocyte-Neuron Lactate Shuttle Hypothesis: Pellerin et al., *PNAS*, 1994) があり、代謝形態からみてもアストロサイトの強い細胞間相互作用をうかがわせる。このように脳内で密接な細胞間相互作用をもつアストロサイトが増殖目的のがん細胞とは異なる理由で解糖系を亢進していることは明らかである。

申請者は、2017年にヒト子宮頸がん由来の HeLa 細胞の解糖系振動を 1 細胞レベルで観測することにはじめて成功している (Amemiya et al., *Chaos*, 2017)。解糖系振動とは、細胞のエネルギー代謝で見られる代謝産物濃度の時間的な振動であり、細胞密度が高く細胞間相互作用が強い場合は細胞間で同期するという特徴がある。

本研究では、HeLa 細胞以外のがん細胞に加え、アストロサイトの解糖系振動をはじめて観測することを目指している。正常細胞であるアストロサイトの振動は、解糖系酵素が変異しているがん細胞の振動とは大きく異なることが予想される (H.-Papp et al., *Oncotarget*, 2016)。さらに、構造的にも機能的にも細胞間相互作用の強いアストロサイトの同期現象と自律増殖性のがん細胞の同期現象には大きな違いがあることも推論される。そこで、がん細胞とアストロサイトの解糖系振動と同期現象を対比させて研究することにより、生物学的な特徴や機能が解糖系という根源的な代謝系から議論できるものと期待される。

2. 研究の目的

本研究の目的は、HeLa 細胞で成功した独自の手法に基づき、ほかのがん細胞とアストロサイトの解糖系振動を世界に先駆けてはじめて観測すること、ならびに、両細胞の機能的相違がこの振動と同期現象にあらわれるか否かを明らかにすることである。さらに、そこからがんの早期発見や脳の機能障害の診断につながる新しい医学情報を提示することも目的とする。

3. 研究の方法

本研究の具体的な内容は大きく以下の 2 つである。実験は細胞株を用いた *in vitro* で行った。

(1) 各種がん細胞の解糖系振動と同期現象

各種のがん細胞の解糖系振動と同期現象の特徴を定量的に明らかにする。しかし、がんの種類は多く、それら全てを短期間で扱うことはできないので、特色のあるがんに絞って研究を行った。まずは、がんの中でも比較的よく研究されている人子宮頸がん、再発が問題となっている乳がん、また、5 年生存率は高いものの罹患者の多い前立腺がんを対象とした。

さて、解糖系振動は代謝反応の酸化還元に関わる補酵素 NADH (Nicotinamide Adenine Dinucleotide) の蛍光強度の変化から観測した。実験は、申請者らが開発してきた顕微鏡下で 1 細胞ごとの振動反応を蛍光計測するシステムを用いた。また、個々の細胞の振動の時系列データの解析は、ImageJ を利用した画像処理の後、数理解析ソフト MATLAB で独自に開発したプログラムを利用した。それにより、個々の振動の周期分布、振動している細胞の割合の時間変化、細胞間の同期率 (秩序パラメータ) を求めた。

(2) アストロサイトの解糖系振動と同期現象

正常細胞であるアストロサイトの解糖系振動と同期メカニズムを明らかにする。最初にアストロサイト単培養系について調べた。細胞株として、ラット由来のアストロサイト細胞株 (IFO50491) を用いた。また、アストロサイトとニューロンの相互作用を調べるために、マウス中枢神経系幹細胞株 (MEB5) ならびにマウス胚性腫瘍由来細胞株 (P19C6) を用いた。

4. 研究成果

(1) 各種がん細胞の解糖系振動と同期現象

がん細胞や脳細胞の糖代謝によって起こる解糖系振動を 1 細胞レベルで計測し、各細胞の振動周波数や振動継続時間を解析する手法を確立した。ヒト子宮頸がん HeLa 細胞をはじめとして、ヒト前立腺がん DU145 細胞や乳がん MCF7 細胞と MDA-MB-231 細胞、さらに、HeLa 細胞の

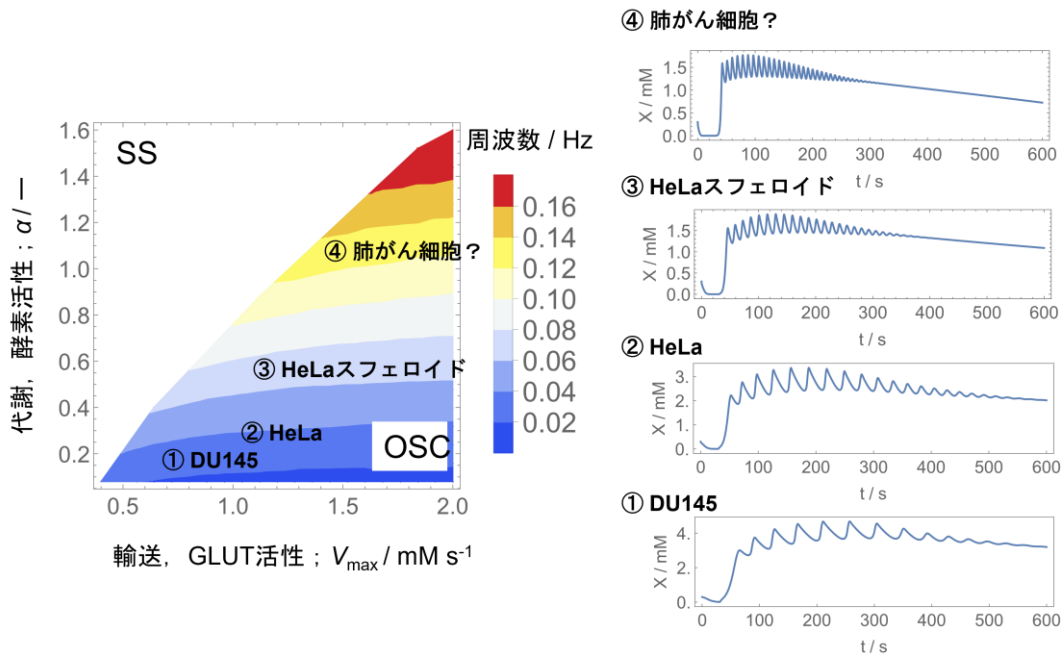


図 1. がん細胞の数理モデルから得られた振動領域と振動波形
振動領域の相図（左図）の横軸はグルコーストランスポーター（GLUT）活性，縦軸は解糖系酵素全体の活性を表すパラメータ α である。SS は定常状態（非振動），OSC は振動を表す。酵素活性が高いほど高い周波数で振動する一方，GLUT 活性は振動周波数に大きな影響を及ぼさない。実験で得られた各細胞（○で囲った数字で表示）の振動波形のシミュレーションを右図に示す。実験で得られた各細胞の振動周波数とシミュレーションの振動周波数は良く一致している。より悪性度の高いがん細胞は解糖系をより亢進するので，高い周波数で解糖系振動を起こすと考えられる。なお，④の肺がん細胞株については結果を想定したものである。

フェロイド（細胞塊）を用いて解糖系振動の実験を行った。DU145 細胞や MDA-MB-231 細胞，HeLa 細胞スフェロイドは解糖系振動を起こしたが，MCF7 の振動は得られなかった。

HeLa 単層培養系の細胞集団の振動データの統計的解析から，振動周期は対数正規分布を示し，グルコースのみを飢餓させた場合の周波数中央値は 0.0342 Hz (29.2 s)，グルコースと血清の両方を飢餓させた場合は 0.0204 Hz (49.0 s) であることなどがわかった (Amemiya et al., Chaos, 2019)。HeLa 細胞集団の振動周期のこのような分布は，がんの腫瘍内不均一性 (heterogeneity) の一つである。そこで，数理モデルにおいて個々の細胞の GLUT (グルコーストランスポーター) 活性や解糖系酵素活性，細胞内代謝産物濃度に不均一性とランダム性を与えて数値計算を行い，その結果を実験結果と比較したところ，細胞集団の酵素活性と振動周期の分布にはべき乗則が認められた。このことから HeLa 細胞の解糖系酵素の活性も細胞集団内で対数正規分布をしていることが明らかとなった (Amemiya et al., Chaos, 2019)。

ほかのがん細胞についても調べたところ，DU145 細胞集団の振動の周波数中央値は 0.0226 Hz (46.2 s) であり，HeLa 細胞集団の 0.0342 Hz (29.2 s) より低かった (Amemiya et al., Springer, 2021)。一方，HeLa スフェロイドにおいては振動の周波数中央値は 0.0703 Hz (14.2 s) と高かった (Amemiya et al., FEBS J, 2022)。このように，解糖系振動の周波数はがん細胞の種類や集合状態などの生理学的特性を反映する指標として興味深い (雨宮ら，医学のあゆみ, 2021)。実際に，がん細胞はスフェロイドを形成すると単層細胞より解糖系を顕著に亢進すること (R.-Enriquez et al. J Cell Physiol 2008)，および，増殖能・侵襲性や抗がん化合物に対する抵抗性が増すことなどが知られている (Wenzel et al. Exp Cancer Res 2014)。

がん細胞の解糖系振動の数理モデルを構成し解糖系振動の特徴を調べたところ，酵素活性が高いほど解糖系は高い周波数で振動する一方，グルコース取り込み速度 (GLUT 活性) はそれほど振動周波数に影響を及ぼさないことが分かった (雨宮ら，医学のあゆみ, 2021) (図 1)。解糖系酵素の活性が高いがん細胞は増殖と転移に必要なエネルギーや生体高分子を多く産生することができるので，がんの悪性度は高くなる (Gatenby and Gillies, Nat. Rev. Cancer, 2004)。そこで，解糖系振動の周波数が高いがん細胞ほど悪性度は高くなるという仮説を提出した (Amemiya et al., Springer, 2021；雨宮ら，医学のあゆみ, 2021；Amemiya et al., FEBS J, 2022)。

がんは発生組織に応じて多様な代謝不均一性を示す。特に解糖系の亢進は，がんの悪性表現型 (malignant phenotype) の決定的な要素のひとつであるとされている (Gatenby and Gillies, Nat. Rev. Cancer, 2004)。例えば異なる発生組織で比較すると，2019 年の米国の疫学データにおいて 5 年

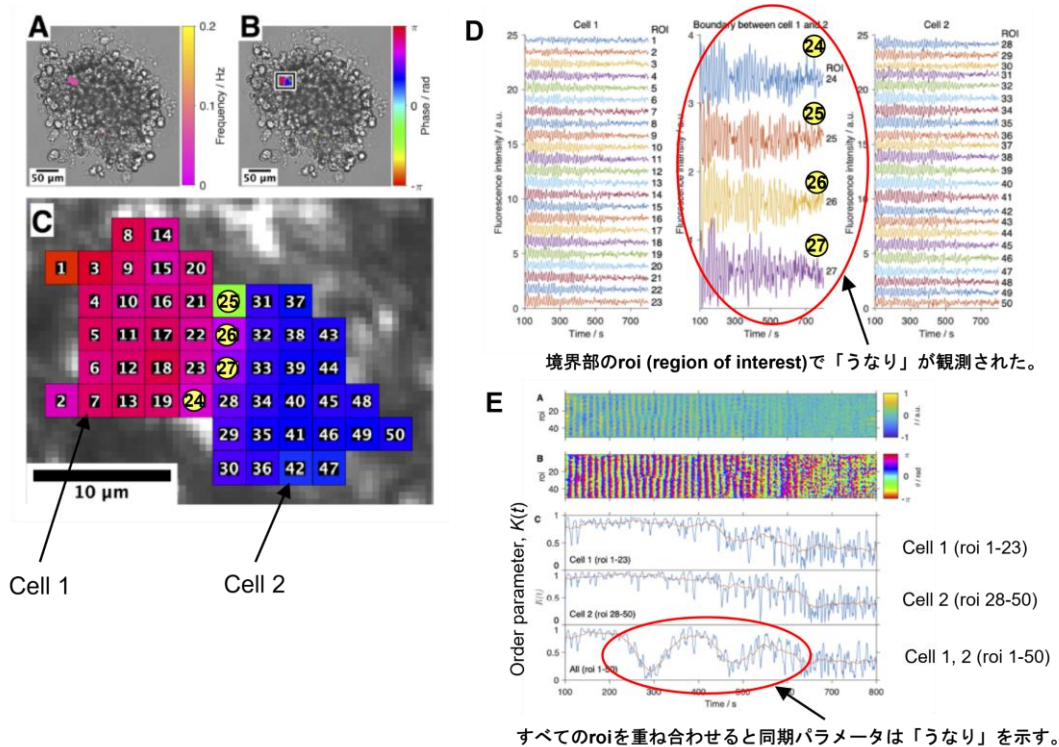


図 2. ヒト子宮頸がん HeLa 細胞スフェロイドの解糖系振動

A~C: 隣り合う 2 細胞の振動周波数(A), 振動位相 (B), 振動位相の拡大図 (C)。四角で囲まれた番号は ROI (Region of Interests) を示す。隣接した HeLa 細胞は振動周波数 (0.0488 Hz と 0.0439 Hz) はわずか 10%異なるだけであったが同期しなかった。境界の ROI (番号 24~27) で「うなり」が観測された (D)。振動の時系列データをヒートマップで示したもの (E)。細胞 1 と細胞 2 の秩序パラメータ $K(t)$ は「うなり」の周波数 0.00490 Hz と同一の振動を示した。これは、2 つの細胞が同期することなく独立して振動していることを示している。

生存率の低い膵臓がん、肝臓がん、肺がんなどは、そうでない前立腺がん、メラノーマ、乳がんと比較して、解糖系を著しく亢進させる (Roser M and Ritchie H. <https://ourworldindata.org/cancer> 2019; Lehuédé C et al. *Cancer Res* 2016)。一方、発生組織が同じでも、例えば、肺がん、乳がん、子宮頸がんにおいては、解糖系を亢進する細胞株はそうでないものよりも、生存率や浸潤性を指標とした悪性が高い (Depaoli et al. *Cell Rep* 2018; Walenta et al. *Cancer Res* 2000)。

次に、HeLa 細胞を用いて解糖系振動における細胞間同期現象について調べた。単層培養された HeLa 細胞においては振動周期や位相は不均一であり、同期を起こさないことを既に報告した (Amemiya et al., *Chaos*, 2017)。そこで、カドヘリンと呼ばれる細胞膜貫通型のタンパク質で細胞同士が結合されたスフェロイド (細胞塊) を形成させて、スフェロイド内で隣り合う 2 つの細胞の同期について詳細に調べた (Amemiya et al., *FEBS J*, 2022)。その結果、振動周波数が 10%しか変わらない 2 つの細胞は、それらの境界領域において「うなり現象」を示した (図 2)。これは、周波数の異なる独立した 2 つの振動子の振動が相互に引き込まれることなく、重ね合わされた時に起こる現象である。従って、隣接する HeLa 細胞はカドヘリンで物理的に結合されても、解糖系振動におおて同期することはないことを明らかにした (Amemiya et al., *FEBS J*, 2022)。すなわち、スフェロイド内で隣接する 2 つの HeLa 細胞は、スフェロイドという微小環境において、代謝産物などを介するなんらかの弱い相互作用を有すると思われるが (Mojica-Benavides et al., *PNAS*, 2021)、その相互作用は解糖系振動に同期を起こすほど強いものではないと考えられる。

本研究により、がん細胞の解糖系振動はがんの糖代謝特性を定性的ならびに定量的に表現していることを明らかにした。解糖系振動は解糖系の亢進度を周波数情報として抽出することができるので、がんの悪性度評価に利用できると期待される。

(2) アストロサイトの解糖系振動と同期現象

まず、ラット由来のアストロサイト細胞株 (IFO50491) の単培養系を確立した。この系を用いてがん細胞と同様に解糖系振動実験を行ったところ、振動を示す結果は得られなかったが、これは解糖系以外にミトコンドリアの関与を示唆する結果と考えられる。アストロサイトはがん細胞と同様に解糖系を亢進することが知られているが、そのメカニズムは異なる (Plellerin and Magistretti, *PNAS*, 1994)。がん細胞は、解糖系最終産物であるピルビン酸をミトコンドリアに取

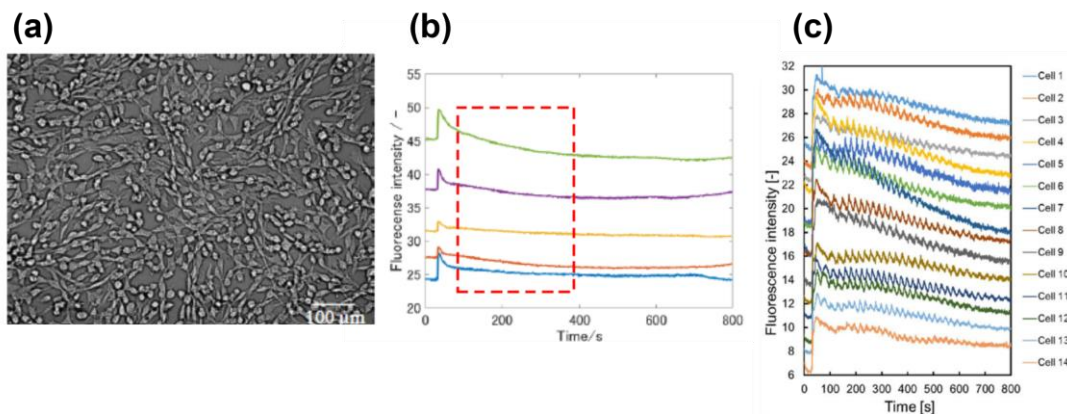


図 3. アストロサイト（ラット由来 IFO50491）単培養系の実験結果
 (a) 培養 72 時間後の透過顕微鏡写真。細胞は基板に接着して成長。(b) 解糖系振動実験。グルコース 25 mM に加えグルタミン酸 1 μ M 添加。グルコースの取り込みを示すスパイク状の NADH の上昇が見られたが、継続する振動は得られなかった（赤色点線部分）。(c)（参考）ヒト子宮頸がん HeLa 細胞の解糖系（NADH）振動。

り込む輸送体（Mitochondrial Pyruvate Carrier: MPC）の活性が低いことが知られており、トリカルボン酸回路及び酸化リン酸化が起こりにくい（Compan et al., Mol. Cell, 2015）。この特徴はがん細胞の Warburg 効果の大きな一因であり、解糖系振動を誘発すると考えられる。一方、アストロサイトはニューロンから放出されるグルタミン酸などの情報伝達物質の刺激を受けて解糖系を亢進すると考えられており、MPC 活性が低減していることは報告されていない。そこで、細胞外液にグルタミン酸を添加してみたところ、グルコースの取り込みを示す一過的な応答が見られたが、継続する振動は得られなかった（図 3）。他にも、ミトコンドリアの代謝機能を阻害し解糖系を亢進させる NH_4^+ , KCN, K^+ や、グルコースの取り込みを促進する混合剤（マルトース+IGF-1+インスリン）を細胞外液に加える実験を行ったが、継続する振動は得られなかった。

そこで、アストロサイトが解糖系を亢進するには、ニューロンからのシグナルが必要であると考えられることから（Plellerin and Magistretti, PNAS, 1994）、次に、アストロサイト/ニューロン共培養系について検討を行った。最初にマウス中枢神経系幹細胞株（MEB5）を用いた。各種培地組成を用いて MEB5 の培養を試みたが、分化に必要な細胞密度に達する前に細胞が死滅する結果となり、本細胞株の培養は困難であることが分かった。次に、マウス胚性腫瘍由来細胞株（P19C6）を選択した。この細胞株は接着性の腫瘍由来であることから、培養が比較的容易であると考えた。レチノイン酸の添加により、分化開始 6 日目に軸索を有しかつ増殖が見られないニューロンと思われる細胞に、また、10 日目には軸索構造をもつ細胞とは別の形状をした増殖細胞のアストロサイトと思われる細胞が出現した。今後、免疫染色などによる細胞の同定が必要であるが、ANLS 仮説の検証に必要なアストロサイト/ニューロン混合培養系を確立することができた。しかしながら、本研究期間において、アストロサイトの解糖系振動を計測するには至らなかった。今後、P19C6 混合培養系を用いて、アストロサイトの解糖系振動ならびに ANLS 仮説の検証を細胞共生の観点から研究を継続していくこととした（Amemiya and Yamaguchi, Front Oncol, 2022）。

（主要な研究成果ならびに参考論文）

- 1) Amemiya T, Shibata K, Du Y, Nakata S, and Tomohiko Yamaguchi. “Modeling studies of heterogeneities in glycolytic oscillations in HeLa cervical cancer cells”, *Chaos*, **29**, 033132 (2019).
- 2) Amemiya T, Shibata K, Watanabe M, Nakata S, Nakamura K, and Yamaguchi T. “Glycolytic oscillations in cancer cells”, McClintock P. and Stefanovska A. Eds. in *Physics of Biological Oscillations*, Springer, pp. 245-259 (2021).
- 3) Amemiya T, Shibata K, Takahashi J, Watanabe M, Nakata S, Nakamura K, and Yamaguchi T. “Glycolytic oscillations in HeLa cervical cancer cell spheroids”, *FEBS J*, in press.
- 4) Amemiya T and Yamaguchi T. “Oscillations and dynamic symbiosis in cellular metabolism in cancer”, *Frontiers in Oncology*, **12**: 783908 (2022).
- 5) 雨宮隆, 柴田賢一, 山口智彦, がん細胞の解糖系振動と悪性度診断への応用, *医学のあゆみ*, **279**(3), 183-187 (2021).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計32件（うち査読付論文 29件 / うち国際共著 8件 / うちオープンアクセス 22件）

1. 著者名 雨宮隆	4. 巻 120
2. 論文標題 がん細胞と脳細胞における代謝振動と細胞間相互作用	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 電子情報通信学会技術研究報告	6. 最初と最後の頁 37 ~ 39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Xu Yu, Takayama Nami, Er Hua, Nakata Satoshi	4. 巻 125
2. 論文標題 Oscillatory Motion of a Camphor Object on a Surfactant Solution	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry B	6. 最初と最後の頁 1674 ~ 1679
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcc.0c09314	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 該当する
1. 著者名 Nakata Satoshi, Fujita Risa	4. 巻 124
2. 論文標題 Self-Propelled Motion of a Camphor Disk on a Nervonic Acid Molecular Layer and Its Dependence on Phase Transition	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry B	6. 最初と最後の頁 5525 ~ 5529
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcc.0c03044	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 Nakata Satoshi, Yamaguchi Yuta, Fukuhara Koichi, Hishida Mafumi, Kitahata Hiroyuki, Katsumoto Yukiteru, Umino Yuki, Denda Mitsuhiro, Kumazawa Noriyuki	4. 巻 602
2. 論文標題 Characteristic responses of a 1,2-dioleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine molecular layer to monovalent and divalent metal cations	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects	6. 最初と最後の頁 125115 ~ 125115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.colsurfa.2020.125115	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 Nakata Satoshi, Matsufuji Takero, Gorecki Jerzy, Kitahata Hiroyuki, Nishimori Hiraku	4. 巻 22
2. 論文標題 Inversion probability of three-bladed self-propelled rotors after forced stops of different durations	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Physical Chemistry Chemical Physics	6. 最初と最後の頁 13123 ~ 13128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0cp00746c	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 該当する

1. 著者名 Kuze Masakazu, Horisaka Mari, Suematsu Nobuhiko J., Amemiya Takashi, Steinbock Oliver, Nakata Satoshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Switching between Two Oscillatory States Depending on the Electrical Potential	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry B	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcc.0c11019	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 該当する

1. 著者名 Kajiwara Shinya, Ishii Kenichiro, Sasaki Takeshi, Kato Manabu, Nishikawa Kohei, Kanda Hideki, Arima Kiminobu, Watanabe Masatoshi, Sugimura Yoshiki	4. 巻 100
2. 論文標題 Castration-induced stromal remodeling disrupts the reconstituted prostate epithelial structure	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Laboratory Investigation	6. 最初と最後の頁 670 ~ 681
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Yamamoto Norihiko, Eguchi Akiko, Hirokawa Yoshifumi, Ogura Suguru, Sugimoto Kazushi, Iwasa Motoh, Watanabe Masatoshi, Takei Yoshiyuki	4. 巻 39
2. 論文標題 Expression Pattern of Plexin Domain Containing 2 in Human Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Monoclonal Antibodies in Immunodiagnosis and Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 57 ~ 60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/mab.2019.0050	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 Amemiya Takashi, Yamaguchi Tomohiko	4. 巻 12
2. 論文標題 Oscillations and Dynamic Symbiosis in Cellular Metabolism in Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2022.783908	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 Amemiya Takashi, Shibata Kenichi, Takahashi Junpei, Watanabe Masatoshi, Nakata Satoshi, Nakamura Kazuyuki, Yamaguchi Tomohiko	4. 巻 -
2. 論文標題 Glycolytic oscillations in HeLa cervical cancer cell spheroids	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The FEBS Journal	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/febs.16454	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 Ishii Kenichiro, Nakagawa Yasuhisa, Matsuda Chise, Katoh Daisuke, Ichishi Masako, Shirai Taku, Hirokawa Yoshifumi, Fujiwara Masaya, Sugimura Yoshiki, Watanabe Masatoshi	4. 巻 122
2. 論文標題 Heterogeneous induction of an invasive phenotype in prostate cancer cells by coculturing with patient derived fibroblasts	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cellular Biochemistry	6. 最初と最後の頁 679 ~ 688
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcb.29893	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 Yelee, Park Jun Bum, Fukuda Junji, Watanabe Masatoshi, Chun Yang-Sook	4. 巻 13
2. 論文標題 The Effect of Neddylation Blockade on Slug-Dependent Cancer Cell Migration Is Regulated by p53 Mutation Status	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 531 ~ 531
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13030531	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 Yamakawa Daishi, Katoh Daisuke, Kasahara Kousuke, Shiromizu Takashi, Matsuyama Makoto, Matsuda Chise, Maeno Yumi, Watanabe Masatoshi, Nishimura Yuhei, Inagaki Masaki	4. 巻 34
2. 論文標題 Primary cilia-dependent lipid raft/caveolin dynamics regulate adipogenesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 108817 ~ 108817
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2021.108817	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 Hamada Yasuhiko, Eguchi Akiko, Tanaka Kyosuke, Katsurahara Masaki, Horiki Noriyuki, Nakamura Misaki, Tenpaku Mina, Iwasa Motoh, Ichishi Masako, Watanabe Masatoshi, Takei Yoshiyuki	4. 巻 34
2. 論文標題 Plexin domain containing protein 2 is more expressed within the invasive area of human colorectal cancer tissues	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Human Cell	6. 最初と最後の頁 1580 ~ 1583
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13577-021-00570-8	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 Hirokawa Yoshifumi S, Iwata Takashi, Okugawa Yoshinaga, Tanaka Koji, Sakurai Hiroyuki, Watanabe Masatoshi	4. 巻 27
2. 論文標題 HER2-positive adenocarcinoma arising from heterotopic pancreas tissue in the duodenum: A case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 World Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 4738 ~ 4745
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3748/wjg.v27.i28.4738	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 Nishimura Yuhei, Yamakawa Daishi, Uchida Katsunori, Shiromizu Takashi, Watanabe Masatoshi, Inagaki Masaki	4. 巻 11
2. 論文標題 Primary cilia and lipid raft dynamics	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Open Biology	6. 最初と最後の頁 210130 ~ 210130
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1098/rsob.210130	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 Xu Yu, Takayama Nami, Komatsu Yui, Takahara Naho, Kitahata Hiroyuki, Ima Makoto, Nakata Satoshi	4. 巻 635
2. 論文標題 Self-propelled camphor disk dependent on the depth of the sodium dodecyl sulfate aqueous phase	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects	6. 最初と最後の頁 128087 ~ 128087
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.colsurfa.2021.128087	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 Matsuo Muneyuki, Hashishita Hiromi, Nakata Satoshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Self-Propelled Motion Sensitive to the Chemical Structure of Amphiphilic Molecular Layer on an Aqueous Phase	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Membranes	6. 最初と最後の頁 885 ~ 885
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/membranes11110885	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 Suematsu Nobuhiko J., Nakata Satoshi	4. 巻 14
2. 論文標題 Instability of the Homogeneous Distribution of Chemical Waves in the Belousov-Zhabotinsky Reaction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Materials	6. 最初と最後の頁 6177 ~ 6177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ma14206177	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 Risa, Yotsumoto Mai, Yamaguchi Yuta, Matsuo Muneyuki, Fukuhara Koichi, Takahashi Osamu, Nakanishi Shinobu, Denda Mitsuhiro, Nakata Satoshi	4. 巻 634
2. 論文標題 Masking of a malodorous substance on 1,2-dioleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine molecular layer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects	6. 最初と最後の頁 128045 ~ 128045
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.colsurfa.2021.128045	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 Kuze Masakazu, Kitahata Hiroyuki, Nakata Satoshi	4. 巻 23
2. 論文標題 Traveling waves propagating through coupled microbeads in the Belousov-Zhabotinsky reaction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Physical Chemistry Chemical Physics	6. 最初と最後の頁 24175 ~ 24179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1cp03916d	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 Yasugahira Yusuke, Tatsumi Yuki, Yamanaka Osamu, Nishimori Hiraku, Nagayama Masaharu, Nakata Satoshi	4. 巻 4
2. 論文標題 Cover Feature: Catch and Release Chemotaxis (ChemSystemsChem 2/2022)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ChemSystemsChem	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/syst.202100049	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 Suematsu Nobuhiko J., Mori Yoshihito, Amemiya Takashi, Nakata Satoshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Spontaneous Mode Switching of Self-Propelled Droplet Motion Induced by a Clock Reaction in the Belousov-Zhabotinsky Medium	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 7526 ~ 7530
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcllett.1c02079	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 Risa, Matsufuji Takero, Matsuo Muneyuki, Nakata Satoshi	4. 巻 37
2. 論文標題 Alternate Route Selection of Self-Propelled Filter Papers Impregnated with Camphor for Two-Branched Water Channels	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Langmuir	6. 最初と最後の頁 7039 ~ 7042
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.langmuir.1c00644	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 Xu Yu, Ji Lin, Izumi Shunsuke, Nakata Satoshi	4. 巻 16
2. 論文標題 pH Sensitive Oscillatory Motion of a Urease Motor on the Urea Aqueous Phase	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemistry ? An Asian Journal	6. 最初と最後の頁 1762 ~ 1766
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/asia.202100336	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 Kim Minsoo, Okamoto Mamoru, Yasugahira Yusuke, Tanaka Shinpei, Nakata Satoshi, Kobayashi Yasuaki, Nagayama Masaharu	4. 巻 425
2. 論文標題 A reaction?diffusion particle model for clustering of self-propelled oil droplets on a surfactant solution	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Physica D: Nonlinear Phenomena	6. 最初と最後の頁 132949 ~ 132949
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.physd.2021.132949	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 Kuze Masakazu, Horisaka Mari, Suematsu Nobuhiko J., Amemiya Takashi, Steinbock Oliver, Nakata Satoshi	4. 巻 125
2. 論文標題 Switching between Two Oscillatory States Depending on the Electrical Potential	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry B	6. 最初と最後の頁 3638 ~ 3643
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcc.0c11019	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 Xu Yu, Takayama Nami, Er Hua, Nakata Satoshi	4. 巻 125
2. 論文標題 Oscillatory Motion of a Camphor Object on a Surfactant Solution	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry B	6. 最初と最後の頁 1674 ~ 1679
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcc.0c09314	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 Tanaka Shinpei, Nakata Satoshi, Nagayama Masaharu	4. 巻 17
2. 論文標題 A surfactant reaction model for the reciprocating motion of a self-propelled droplet	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Soft Matter	6. 最初と最後の頁 388 ~ 396
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0sm01500h	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 Kettunen Petteri, Huh Do Sung, Szalai István, Yamaguchi Tomohiko	4. 巻 4
2. 論文標題 Revival Oscillations in a Closed Bromate 1,4 Cyclohexanedione Acid System with Ferriin	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Advanced Theory and Simulations	6. 最初と最後の頁 2100277 ~ 2100277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adts.202100277	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 渡邊昌俊, 山口智彦	4. 巻 279
2. 論文標題 今数理が面白い - 医学・生物学への応用 -	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 雨宮隆, 柴田賢一, 山口智彦	4. 巻 279
2. 論文標題 がん細胞の解糖系振動と悪性度診断への応用	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 183-187
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

[学会発表] 計29件(うち招待講演 3件/うち国際学会 6件)

1. 発表者名 雨宮隆
2. 発表標題 がん細胞と脳細胞における代謝振動と細胞間相互作用
3. 学会等名 電子情報通信学会 有機エレクトロニクス研究会(OME)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柴田賢一
2. 発表標題 解糖系振動のHowではなくWhyに答える試み
3. 学会等名 第2回非線形科学オンライン研究会(若手の会) - 非平衡下で時空間発展する現象 -
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masatoshi Watanabe, Lisa Oshio, Kazutoshi Iijima, Eri Usugi, and Hiroji Uemura
2. 発表標題 OJ14-12-3 Involvement of RhoA-cofilin pathway in prostate cancer cells
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kenichi Shibata and Takashi Amemiya
2. 発表標題 Determination of rhythmic oscillations in time series data by a neighboring interval autocorrelation function
3. 学会等名 10th International Conference on Molecular Electronics & Bioelectronics (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 雨宮隆
2. 発表標題 がん細胞と脳細胞の代謝振動と同期
3. 学会等名 明治大学先端数理科学インスティテュート「現象数理学研究拠点」共同研究集会 - 生命振動現象の理解を深めるモデリングとネットワーク解析 -
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 雨宮隆
2. 発表標題 解糖系を亢進するがん細胞とアストロサイトの代謝振動と振動同期
3. 学会等名 明治大学先端数理科学インスティテュート「現象数理学研究拠点」共同研究集会 - 生命振動現象の理解を深めるモデリングとネットワーク解析 -
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柴田賢一
2. 発表標題 隣接相関関数による周期的振動データ解析とその周辺
3. 学会等名 明治大学先端数理科学インスティテュート「現象数理学研究拠点」共同研究集会 - 生命振動現象の理解を深めるモデリングとネットワーク解析 -
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柴田賢一, 雨宮隆
2. 発表標題 隣接相関関数による振動のキャラクターゼーション - 細胞から重力波まで -
3. 学会等名 第29回非線形反応と協同現象研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋純平
2. 発表標題 ヒト子宮頸がんHeLa細胞スフェロイドの解糖系振動
3. 学会等名 第29回非線形反応と協同現象研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 雨宮隆
2. 発表標題 がん細胞と脳細胞の代謝振動と同期
3. 学会等名 電子情報通信学会 有機エレクトロニクス研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山口智彦
2. 発表標題 生命振動現象の理解を深めるモデリングとネットワーク解析 Overview
3. 学会等名 明治大学先端数理科学インスティテュート「現象数理学研究拠点」共同研究集会 - 生命振動現象の理解を深めるモデリングとネットワーク解析 -
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山口智彦
2. 発表標題 生命振動現象の理解を深めるモデリングとネットワーク解析 Overview
3. 学会等名 明治大学先端数理科学インスティテュート「現象数理学研究拠点」共同研究集会 - 生命振動現象の理解を深めるモデリングとネットワーク解析 -
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takashi Amemiya
2. 発表標題 Glycolytic oscillations and synchronization in cancer cells and astrocytes
3. 学会等名 29th Annual Meeting of MRS-J (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋純平, 柴田賢一, 雨宮隆
2. 発表標題 ヒト子宮頸がんHeLa細胞スフェロイドの解糖系振動反応
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 雨宮隆
2. 発表標題 がんの悪性度と代謝振動
3. 学会等名 電子情報通信学会 有機エレクトロニクス研究会 (OME)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 雨宮隆
2. 発表標題 細胞の代謝振動と共生～生命機能を探る～
3. 学会等名 電子情報通信学会 有機エレクトロニクス研究会 (OME)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takashi Amemiya
2. 発表標題 Glycolytic oscillations and their synchronization in cancer cells and astrocytes
3. 学会等名 Pacifichem 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takashi Amemiya
2. 発表標題 Oscillations and symbiosis in cellular metabolism
3. 学会等名 Materials Research Meeting 2021 (MRS-J) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤田郁真, 柴田賢一, 雨宮隆
2. 発表標題 低酸素誘導因子HIFがヒト子宮頸がんHeLa細胞の解糖系振動へ及ぼす影響
3. 学会等名 第31回 非線形反応と協同現象研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大平泰央, 柴田賢一, 雨宮隆
2. 発表標題 がん細胞におけるミトコンドリアを含めた代謝中間体振動モデル
3. 学会等名 第31回 非線形反応と協同現象研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西田雅貴, 柴田賢一, 雨宮隆
2. 発表標題 解糖系振動におけるミトコンドリアの役割
3. 学会等名 第31回 非線形反応と協同現象研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大沼萌香, 柴田賢一, 雨宮隆
2. 発表標題 アストロサイト-ニューロン共培養系における解糖系振動
3. 学会等名 第31回 非線形反応と協同現象研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森田優月, 柴田賢一, 雨宮隆
2. 発表標題 脂肪細胞の解糖系振動とレプチン振動
3. 学会等名 第31回 非線形反応と協同現象研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤白直人, 柴田賢一, 雨宮隆
2. 発表標題 乳がん細胞の解糖系振動
3. 学会等名 第31回 非線形反応と協同現象研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 雨宮隆
2. 発表標題 細胞の代謝振動と数理モデル - がん細胞の悪性評価への応用 -
3. 学会等名 電子情報通信学会ソサエティ大会, 先端バイオテクノロジーの医工展開
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 雨宮隆
2. 発表標題 細胞の代謝共生動態のメカニズムと機能
3. 学会等名 電子情報通信学会 有機エレクトロニクス研究会 (OME)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Satoshi Nakata
2. 発表標題 Spatio-temporal pattern formation using self-propelled objects
3. 学会等名 2021 Silk Road International Conference on the Cooperation and Intergaration of Industry, Education, Research, and Application (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Satoshi Nakata
2. 発表標題 Self-organized motion
3. 学会等名 ICMMA2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Satoshi Nakata
2. 発表標題 Self-organized motion
3. 学会等名 Pacifichem2020
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 T. Amememiya et al., (A. Stefanovska and P. V. McClintock Eds.)	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer International Publishing	5. 総ページ数 431
3. 書名 Glycolytic Oscillations in Cancer Cells, in Physics of biological Oscillators	

〔産業財産権〕

〔その他〕

Open Access, peer reviewジャーナルのFrontiers Journalに海外の研究者4名とともにSymbiotic Dynamics in Cell Metabolismと題したResearch Topicを立ち上げ、関連する研究の情報交換を行った。

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	中田 聡 (Nakata Satoshi) (50217741)	広島大学・統合生命科学研究科(理)・教授 (15401)	

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	山口 智彦 (Yamaguchi Tomohiko) (70358232)	明治大学・研究・知財戦略機構（中野）・特任教授 (32682)	
研究分担者	渡邊 昌俊 (Watanabe Masatoshi) (90273383)	三重大学・医学系研究科・教授 (14101)	

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			
米国	National Institute of Health			
英国	Lancaster University			
ドイツ	Otto-von-Guericke-Universitat Magdeburg			
アルゼンチン	IIByT, CONICET-UNC			
フランス	Universite de Poitiers			