

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 6 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460989

研究課題名(和文) 低分子量ストレス蛋白質による原発性肝がんの増殖抑制作用の分子基盤の解析

研究課題名(英文) Molecular targets of low-molecular-weight heat shock proteins in hepatocellular carcinoma cell proliferation

研究代表者

小澤 修 (KOZAWA, Osamu)

岐阜大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：90225417

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：ストレス蛋白質は、熱や化学物質などのストレスにより組織・細胞内に誘導される一群のタンパク質の総称である。しかし、肝細胞がんにおける低分子量ストレス蛋白質の分子機序の詳細は明らかとされていない。本研究では、肝がん細胞の増殖における低分子量ストレス蛋白質の分子機序を検討した。本解析により、低分子量ストレス蛋白質の一つであるHSP20が肝がん細胞において、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼおよびBaxを標的タンパク質とし、その細胞内情報伝達系を介してがん細胞の増殖を抑制することを明らかとした。

研究成果の概要(英文)：Heat shock protein (HSP) 20, one of the low-molecular-weight HSPs, is recognized to play various functions, such as vasorelaxation. However, its exact roles in cancer proliferation remain to be clarified. While HSP20 is constitutively expressed in various tissues including the liver, we have previously reported that HSP20 overexpression in human hepatocellular carcinoma (HCC) cells represses the cell proliferation. In this study, we investigated the molecular targets of HSP20 in HCC proliferation. Our results strongly suggest that HSP20 interacts with phosphatidylinositol 3-kinase or Bax in HCC cells, resulting in the suppression of cell proliferation.

研究分野：医歯薬学

キーワード：肝細胞がん 増殖 ストレス蛋白質 低分子量 HSP20 ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ Bax

1. 研究開始当初の背景

我が国におけるB型肝炎ウイルス (HBV)、C型肝炎ウイルス (HCV) の持続感染者はおよそ150万人と推定され、HBV感染者の10-15%、HCV感染者の60-70%が慢性肝炎に移行すると考えられている。また肝細胞がんは、その大部分はHBV、HCVの持続感染による慢性肝炎や肝硬変を母地として発症する。このことから、肝細胞がんは高危険群が容易に設定できることが他のがんにはない大きな特徴である。肝硬変患者は年率5-7%という高率な割合で肝細胞がんを併発するとされ、我が国の悪性新生物による死亡率で肝細胞がんは第3位と増加傾向にある。最近では、早期発見と治療法の進歩により根治的治療がなされる症例が増えてきているものの、一方では転移再発、多中心性再発が高頻度で認められ、このことが予後改善を図る上で大きな問題となっている。現在、肝細胞がんの再発予防策として、インターフェロンをはじめとしたウイルスの排除が最も重要とされ、それ以外にも非環式レチノイド、ビタミンK、分岐鎖アミノ酸製剤、免疫療法、ACE阻害剤、化学療法剤などにより、がん再発予防の試みがなされているが、未だ十分な治療効果は得られていないのが現状である。したがって、肝細胞がんの発症・進展の機序の詳細をさらに解析し、新たながん増殖抑制の分子標的治療法および予後予測のための良い指標の確立が求められている。

種々のストレスに対する生体反応をストレス反応と呼んでおり、外的環境の変化に対し生体は迅速に反応する。ストレス蛋白質 (heat shock protein; HSP) は、熱や化学物質などのストレスにより誘導される一群のタンパク質の総称で、分子量が70kDaのHSP70 (HSPA) や90kDaのHSP90 (HSPC) などと共に、分子量が10-30kDaのHSP27、HSP20、HSP22、 α Bクリスタリンなどがsmall HSP (低分子量HSP; HSPB) として分類されている。これら一連のHSPはストレス応答に際し、生体防御機構の中心的役割を担い、細胞内で分子シャペロンとして作用すると考えられているが、一方、最近、分子シャペロン作用以外にも各HSP固有の作用が明らかにされつつある。私共はsmall HSPに注目し、この中で、HSP20及び α Bクリスタリンがストレス応答に際し細胞外に遊離し、細胞外で機能すること (血小板の粘着・凝集反応を抑制し、抗血栓作用を有すること) を世界で初めてヒトの病態との関連において証明した。今日ではsmall HSP (HSPB) は細胞外でも作用することが一般に広く認知されている。また、small HSPはリン酸化等の翻訳後修飾を受けることも知られているが、その詳細は未だ判然としていない。

近年、種々の癌細胞におけるHSPの発現量と予後の関連性が報告され、HSPが悪性腫瘍の増殖と転移に強く関与していることが推察されるに至り、HSPは癌治療における新たな分子標的として期待されている。HSPを標的とした癌治療にはHSPを免疫担当細胞の抗腫瘍効果を増強するためのアジュバントとして用いる手法、

あるいは阻害剤や遺伝子学的手法を用い、がん細胞のHSPの発現と機能を調節する方法の2通りのアプローチにより研究が進められている。特に後者はHSPの癌細胞での細胞内情報伝達における役割の解析によってその分子機能が解明されることが期待されている分野である。現在、HSP90ではその特異的な阻害剤が発見され、臨床レベルでの実用化に向けた研究が進められている。しかしながら、これらの研究の大半は高分子量のHSPを標的としたものであり、small HSPの解析は未だ緒に就いたばかりである。

私共は肝細胞がんとsmall HSPとの関連に注目し、大垣市民病院との共同研究により、53例の肝細胞がんの患者の手術標本を解析した結果、HSP27タンパク質の総発現量に変化はないが、リン酸化型HSP27のレベルが低いほど、また、HSP20の総発現量が低いほど肝がんのステージが進んでいることを見出し、small HSPが肝細胞がんの病態に関与していることを世界で初めて報告している。さらに、そのメカニズムの詳細を検討し、リン酸化型HSP27がp44/p42 MAPキナーゼ (ERK) を中心とした肝がん増殖シグナルを抑制することで肝細胞がんの増殖を制御するという、分子機序を明らかにした。またさらに、HSP20がERK及びPI3キナーゼ/AKTシグナルを抑制することで肝細胞がんの増殖を抑制することを明らかにしている。加えて、肝がんにおいて、他のsmall HSPである α BクリスタリンおよびHSP22陽性肝がん症例が存在することも見だしている。Small HSPであるHSP27およびHSP20が共に肝臓がんにおける新たな治療の分子標的となる可能性は非常に高いと考えている。

私共はこれまでに、small HSPの発現誘導、リン酸化に関する機序を心筋・血管平滑筋細胞株、神経細胞株および骨芽細胞株を用いて検討し、HSP27の発現誘導・リン酸化にはERK、p38 MAPキナーゼ、PI3キナーゼ/AKT等の蛋白質リン酸化酵素が関与していることを明らかにしてきた。本研究では、肝がん細胞においてHSP20、HSP27をはじめとするsmall HSPがその増殖・転移能に具体的にどのように制御しているのか、その標的分子を明らかにする。

Small HSPが具体的にどのような機構で肝がん細胞の増殖、進展を調節しているかについて明らかにした報告は私共のHSP27及びHSP20に関する研究以外にはなく、この点について検討する本研究は極めて高い独創性を有すると考えられる。本研究では、HSP20をはじめとするsmall HSPが肝がんにおいてどのような役割をはたしているのか、その分子標的を同定することで作用メカニズムに関する基礎的検討を行い、small HSPを標的とした新たな肝細胞がん治療法の確立に資することを目的とする。

2. 研究の目的

肝細胞がんの発症・進展の機序の解析を、特にがん細胞の増殖シグナルと低分子量ストレス蛋白質との関連において着目し進め

る。HSP20 をはじめとする低分子量ストレス蛋白質が肝がんにおいてどのような役割をはたしているのか、その分子標的を同定することで作用メカニズムに関する基礎的検討を行い、低分子量ストレス蛋白質を標的とした新たな肝細胞がん治療法の確立に資することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 市販の遺伝子ライブラリから HSP20 の遺伝子入手し、ほ乳類細胞での発現用 vector に組み込みこんだ。ヒト肝がん細胞株で発現可能な HSP20 の発現 vector を作成し、肝がん細胞株 HuH7 細胞に導入した。HSP20 発現肝がん細胞および発現していない肝がん細胞を用い、tumor necrosis factor- α (TNF- α) 存在下での肝がん細胞の増殖能を検討した。

(2) HSP20 発現肝がん細胞および発現していない肝がん細胞において、免疫沈降法で HSP20 の標的タンパク質を検索した。さらにヒト肝がん組織においても免疫沈降法で HSP20 の標的タンパク質を検索した。

(3) HSP20 発現肝がん細胞およびヒト肝がん組織において、肝がんの増殖・進展に関わる細胞内情報伝達系(MAP キナーゼスーパーファミリー (p44/p42 mitogen-activated protein (MAP) キナーゼ、SAPK/JNK)、MEK、ホスファチジルイノシトール (PI) 3-キナーゼ、PTEN、AKT) の総タンパクレベルおよびリン酸化レベルと HSP20 の発現との関連を Western blot 法で検討した。

(4) HSP20 発現肝がん細胞において、肝がんのアポトーシスに関わる細胞内情報伝達系(Bad、Bcl-2、Bcl-xL、Bax、caspase-3、caspase-7、PARP、IKK、I κ B、NF- κ B)の総タンパクレベルおよびリン酸化レベルと HSP20 の発現との関連を Western blot 法で検討した。

(5) HSP20 発現肝がん細胞および発現していない肝がん細胞において、transforming growth factor- α (TGF- α) 刺激による PI3-キナーゼ活性を比較検討した。

(6) HSP20 発現肝がん細胞および発現していない肝がん細胞において、TNF- α 刺激による transactivation 活性をルシフェラーゼレポーターアッセイで比較検討した。

4. 研究成果

(1) ヒト肝がんのがん部における HSP20 の発現が非がん部と比較して有意に減少し、さらに肝がんのステージが進行するほど発現が減少することを既に報告している。加えて、HSP20 が TGF- α 等の細胞増殖因子刺激によって惹起される MAP キナーゼスーパーファミリーおよび AKT の細胞内情報伝達経路の阻害を介し、がん細胞の増殖を抑制していることを報告している。これらの結果を基に、今回 HSP20 による肝がん細胞の増殖抑制の分子機序の詳細について検討した。その結果、HSP20 発現肝がん細胞において、HSP20 は p44/p42 MAP キナーゼおよび AKT とは直接結合しなかったが、一方、AKT の上流で機能する PI3-キナーゼと直接結合することを見い出した。さらに、HSP20 は AKT の

タンパク質発現レベルには何ら影響しなかったが、PI3-キナーゼ活性を抑制することを明らかとした。また、ヒト肝がん組織においても、HSP20 は PI3-キナーゼと直接結合していることを明らかとした。以上の結果から、ヒト肝がん組織において、HSP20 は PI3-キナーゼを標的分子とし、その活性を阻害することより AKT シグナル伝達の抑制を介し、肝がん細胞の増殖を抑制する分子機序を明らかにした。

(2) 肝がんのアポトーシスにおける HSP20 の役割を検討するために、今回アポトーシスに関わる細胞内情報伝達系と HSP20 の関連を解析した。Western blot 法による検討の結果、HSP20 発現肝がん細胞において、cleaved-カスパーゼ-3 および cleaved-カスパーゼ-7 のレベルが上昇していることを見い出した。加えて、cleaved-PARP のレベルも上昇していることを明らかとした。さらに、HSP20 の標的分子を検討し、アポトーシスに関わる Bcl-2 ファミリーの内、Bad、Bcl-2 および Bcl-xL とは何ら直接結合しないが、HSP20 が Bax と直接結合していることを明らかとした。以上の結果から、肝がん細胞において、HSP20 は Bax を標的分子とし、カスパーゼカスケードを刺激することより、肝がん細胞のアポトーシスを促進する分子機序を明らかにした。

(3) ヒト肝がんは炎症を伴っていることはよく知られている。その炎症には TNF- α を含む多くのサイトカインが重要な役割を果たし、肝がんの進展を制御していると考えられている。今回、HSP20 と TNF- α によって惹起される細胞内情報伝達の関連を検討した。その結果、TNF- α 存在下での HSP20 を発現させた肝がん細胞における細胞増殖は HSP20 が発現していない細胞に比し、有意に低下していることを見い出した。TNF- α の細胞内情報伝達経路として I κ B/NF- κ B 経路が中心的役割を果たしていると考えられている。これを基に、HSP20 発現肝がん細胞および発現していない肝がん細胞において、TNF- α 刺激による I κ B/NF- κ B 経路の活性化を比較検討した。HSP20 発現肝がん細胞において、I κ B のリン酸化酵素である IKK- α のタンパク質発現レベルが低下していることを見い出した。加えて、TNF- α 刺激による I κ B および NF- κ B のリン酸化レベルが低下していることを明らかとした。また、HSP20 発現肝がん細胞において、TNF- α 刺激による transactivation 活性が低下していることを明らかとした。さらに、ヒト肝がん組織においても、HSP20 のタンパク質発現レベルが低下しているがん部の IKK- α のタンパク質発現レベルが非がん部に比し、上昇していることを明らかとした。以上の結果から、肝がん細胞において、HSP20 は IKK- α のタンパク質発現レベルを低下させ、TNF- α 刺激による細胞内情報伝達経路を阻害することより、肝がん細胞の増殖を抑制する分子機序を明らかにした。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 33 件)

(1) Tsujimoto M, Kuroyanagi G,

- Matsushima-Nishiwaki R, Kito Y, Enomoto Y, Iida H, Ogura S, Otsuka T, Tokuda H, Kozawa O and Iwama T.
Factor Xa inhibitor suppresses the release of phosphorylated HSP27 from collagen-stimulated human platelets: inhibition of HSP27 phosphorylation via p44/p42 MAP kinase.
PLoS One 査読有 11 巻, 2016, e0149077. doi:10.1371/journal.pone.0149077.
- (2) Tanabe K, Kozawa O and Iida H.
cAMP/ PKA enhances interleukin-18-induced interleukin-6 synthesis through STAT3 in glial cells.
Cell. Signal. 査読有 28 巻, 2016, 19-24. doi: 10.1016/j.cellsig.2015.10.009.
- (3) Yamamoto N, Tokuda H, Kuroyanagi G, Kainuma S, Ohguchi R, Fujita K, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O and Otsuka T.
Amplification by (-)-epigallocatechin gallate and chlorogenic acid of TNF- α -stimulated interleukin-6 synthesis in osteoblasts.
Int. J. Mol. Med. 査読有 36 巻, 2015, 1707-1712. doi: 10.3892/ijmm.2015.2381.
- (4) Kainuma S, Tokuda H, Kuroyanagi G, Yamamoto N, Ohguchi R, Fujita K, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O and Otsuka T.
PGD2 stimulates osteoprotegerin synthesis via AMP-activated protein kinase in osteoblasts: regulation of ERK and SAPK/JNK.
Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids. 査読有 101 巻, 2015, 23-29. doi: 10.1016/j.plefa.2015.08.003.
- (5) Tokuda H, Kuroyanagi G, Tsujimoto M, Enomoto Y, Matsushima-Nishiwaki R, Onuma T, Kojima A, Doi T, Tanabe K, Akamatsu S, Iida H, Ogura S, Otsuka T, Iwama T, Tanikawa T, Ishikawa K, Kojima K, and Kozawa O.
Release of phosphorylated HSP27 (HSPB1) from platelets is accompanied with the acceleration of aggregation in diabetic patients.
PLoS One 査読有 10 巻, 2015, e0128977. doi: 10.1371/journal.pone.0128977.
- (6) Kuroyanagi G, Tokuda H, Yamamoto N, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O, and Otsuka T.
Unphosphorylated HSP27 (HSPB1) regulates the translation initiation process via a direct association with eIF4E in osteoblasts.
Int. J. Mol. Med. 査読有 36 巻, 2015, 881-889. doi: 10.3892/ijmm.2015.2274.
- (7) Suzuki M, Matsushima-Nishiwaki R, Kuroyanagi G, Suzuki N, Takamatsu R, Furui T, Yoshimi N, Kozawa O, and Morishige K.
Regulation by heat shock protein 22 (HSPB8) of transforming growth factor- α -induced ovary cancer cell migration.
Arch. Biochem. Biophys. 査読有 571 巻, 2015, 40-49. doi: 10.1016/j.abb.2015.02.030.
- (8) Yamamoto N, Otsuka T, Kondo A, Matsushima-Nishiwaki R, Kuroyanagi G, Kozawa O, and Tokuda H.
Rac limits TGF- β -induced VEGF synthesis in osteoblasts.
Mol. Cell. Endocrinol. 査読有 405 巻, 2015, 35-41. doi: 10.1016/j.mce.2015.02.002.
- (9) Yamamoto N, Otsuka T, Kuroyanagi G, Kondo A, Kainuma S, Nakakami A, Matsushima-Nishiwaki R, and Kozawa O, Tokuda H.
Resveratrol reduces prostaglandin E1-stimulated osteoprotegerin synthesis in osteoblasts: suppression of stress-activated protein kinase/c-Jun N-terminal kinase.
Prostag. Oth. Lipid M. 査読有 116-117 巻, 2015, 57-63. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2015.01.003.
- (10) Iida Y, Doi T, Tokuda H, Matsushima-Nishiwaki R, Tsujimoto M, Kuroyanagi G, Yamamoto N, Enomoto Y, Tanabe K, Otsuka T, Iwama T, Ogura S, Kozawa O, and Iida H.
Rho-kinase regulates human platelet activation induced by thromboxane A2 independently of p38 MAP kinase.
Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids. 査読有 94 巻, 2015, 73-81. doi: 10.1016/j.plefa.2014.11.006.
- (11) Nagasawa T, Matsushima-Nishiwaki R, Yasuda E, Matsuura J, Toyoda H, Kaneoka Y, Kumada T, and Kozawa O.
Heat shock protein 20 (HSPB6) regulates TNF- α -induced intracellular signaling pathway in human hepatocellular carcinoma cells.
Arch. Biochem. Biophys. 査読有 565 巻, 2015, 1-8. doi: 10.1016/j.abb.2014.10.010.
- (12) Kuroyanagi G, Otsuka T, Yamamoto N, Matsushima-Nishiwaki R, Nakakami A, Mizutani J, Kozawa O and Tokuda H.
Downregulation by resveratrol of basic fibroblast growth factor-stimulated osteoprotegerin synthesis through suppression of Akt in osteoblasts.
Int. J. Mol. Sci. 査読有 15 巻, 2014, 17886-17900. doi: 10.3390/ijms151017886.
- (13) Yamamoto N, Tokuda H, Kuroyanagi G, Mizutani J, Matsushima-Nishiwaki R, Kondo A, Kozawa O and Otsuka T.
Regulation by resveratrol of prostaglandin E2-stimulated osteoprotegerin synthesis in

- osteoblasts.
Int. J. Mol. Med. 査読有 34 卷, 2014, 1439-1445. doi: 10.3892/ijmm.2014.1934.
- (14) Iida M, Tanabe K, Kozawa O and Iida H.
Differential effects of intravenous anesthetics on PDGF-BB-induced vascular smooth muscle cell migration.
Cell. Physiol. Biochem. 査読有 33 卷, 2014, 1827-1837. doi: 10.1159/000362961.
- (15) Kuroyanagi G, Mizutani J, Kondo A, Yamamoto N, Matsushima-Nishiwaki R, Otsuka T, Kozawa O and Tokuda H.
Suppression by resveratrol of prostaglandin D2-stimulated osteoprotegerin synthesis in osteoblasts.
Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids. 査読有 91 卷, 2014, 73-80. doi: 10.1016/j.plefa.2014.04.003.
- (16) Tanabe K, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O and Iida H.
Dexmedetomidine suppresses interleukin-1 β -induced interleukin-6 synthesis in rat glial cells.
Int. J. Mol. Med. 査読有 34 卷, 2014, 1032-1038. doi: 10.3892/ijmm.2014.1863.
- (17) Nagasawa T, Matsushima-Nishiwaki R, Toyoda H, Matsuura J, Kumada T and Kozawa O.
Heat shock protein 20 (HSPB6) regulates apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells: direct association with Bax.
Oncol. Rep. 査読有 32 卷, 2014, 1291-1295. doi: 10.3892/or.2014.3278.
- (18) Iida Y, Doi T, Matsushima-Nishiwaki R, Tokuda H, Ogura S, Kozawa O and Iida H.
(-)-Epigallocatechin gallate selectively inhibits ADP-stimulated human platelet activation: suppression of HSP27 phosphorylation via p38 MAP kinase.
Mol. Med. Rep. 査読有 10 卷, 2014, 1383-1388. doi: 10.3892/mmr.2014.2389.
- (19) Kondo A, Tokuda H, Matsushima-Nishiwaki R, Kuroyanagi G, Yamamoto N, Mizutani J, Kozawa O and Otsuka T.
Rho-kinase limits BMP-4-stimulated osteocalcin synthesis in osteoblasts: regulation of the p38 MAP kinase pathway.
Life Sci. 査読有 96 卷, 2014, 18-25. doi: 10.1016/j.lfs.2013.12.017.
- (20) Kuroyanagi G, Tokuda H, Matsushima-Nishiwaki R, Kondo A, Mizutani J, Kozawa O and Otsuka T.
Resveratrol suppresses prostaglandin F2 α -induced osteoprotegerin synthesis in osteoblasts: inhibition of the MAP kinase signaling.
Arch. Biochem. Biophys. 査読有 542 卷, 2014, 39-45. doi: 10.1016/j.abb.2013.12.002.
- (21) Kondo A, Otsuka T, Kuroyanagi G, Yamamoto N, Matsushima-Nishiwaki R, Mizutani J, Kozawa O and Tokuda H.
Resveratrol inhibits BMP-4-stimulated VEGF synthesis in osteoblasts: suppression of S6 kinase.
Int. J. Mol. Med. 査読有 33 卷, 2014, 1013-1018. doi: 10.3892/ijmm.2014.1626.
- (22) Kageyama Y, Doi T, Matsushima-Nishiwaki R, Iida Y, Akamatsu S, Kondo A, Kuroyanagi G, Yamamoto N, Mizutani J, Otsuka T, Tokuda H, Iida H, Kozawa O and Ogura S.
Involvement of Rac in thromboxane A2-induced human platelet activation: regulation of sCD40 ligand release and PDGF-AB secretion.
Mol. Med. Rep. 査読有 10 卷, 2014, 107-112. doi: 10.3892/mmr.2014.2143.
- (23) Matsushima-Nishiwaki R, Kumada T, Nagasawa T, Suzuki M, Yasuda E, Okuda S, Maeda A, Kaneoka Y, Toyoda H and Kozawa O.
Direct association of heat shock protein 20 (HSPB6) with phosphoinositide 3-kinase (PI3K) in human hepatocellular carcinoma: regulation of the PI3K activity.
PLoS One 査読有 8 卷, 2013, e78440. doi: 10.1371/journal.pone.0078440.
- (24) Kuroyanagi G, Otsuka T, Kondo A, Matsushima-Nishiwaki R, Mizutani J, Kozawa O and Tokuda H.
(-)-Epigallocatechin gallate amplifies interleukin-1-stimulated interleukin-6 synthesis in osteoblast-like MC3T3-E1 cells.
Biochimie 査読有 95 卷, 2013, 1933-1938. doi: 10.1016/j.biochi.2013.07.001.
- (25) Kageyama Y, Doi T, Akamatsu S, Kuroyanagi G, Kondo A, Mizutani J, Otsuka T, Tokuda H, Kozawa O and Ogura S.
Rac regulates collagen-induced HSP27 phosphorylation via p44/p42 MAP kinase in human platelets.
Int. J. Mol. Med. 査読有 32 卷, 2013, 813-818. doi: 10.3892/ijmm.2013.1455.
- (26) Osawa Y, Hoshi M, Yasuda I, Saibara T, Moriwaki H and Kozawa O.
Tumor necrosis factor- α promotes cholestasis-induced liver fibrosis in the mouse through tissue inhibitor of metalloproteinase-1 production in hepatic stellate cells.
PLoS One 査読有 8 卷, 2013, e65251. doi: 10.1371/journal.pone.0065251.
- (27) Kondo A, Otsuka T, Matsushima-Nishiwaki R, Kuroyanagi G, Mizutani J,

Wada I, Kozawa O and Tokuda H.
Inhibition of SAPK/JNK leads to enhanced
IL-1-induced IL-6 synthesis in osteoblasts.
Arch. Biochem. Biophys. 査読有 535 巻,
2013, 227-233. doi:
10.1016/j.abb.2013.04.007.
(28) Kondo A, Tokuda H, Matsushima-
Nishiwaki R, Kato K, Kuroyanagi G,
Mizutani J, Fukuoka M, Wada I, Kozawa O
and Otsuka T.
Unphosphorylated HSP27 plays a
suppressible role in FGF-2-stimulated
VEGF release in osteoblasts.
Mol. Med. Rep. 査読有 8 巻, 2013, 691-695.
doi: 10.3892/mmr.2013.1533.
(29) Kondo A, Otsuka T, Kato K,
Matsushima-Nishiwaki R, Kuroyanagi G,
Mizutani J, Tokuda H and Kozawa O.
AMP-activated protein kinase regulates
thyroid hormone-stimulated osteocalcin
synthesis in osteoblasts.
Int. J. Mol. Med. 査読有 31 巻, 2013,
1457-1462. doi: 10.3892/ijmm.2013.1349.
(30) Cuong TN, Doi T, Matsushima-
Nishiwaki R, Akamatsu S, Kuroyanagi G,
Kondo A, Mizutani J, Wada I, Otsuka T,
Tokuda H, Kozawa O and Ogura S.
Thrombopoietin amplifies ADP-induced
HSP27 phosphorylation in human platelets
: importance of its pre-treatment.
Int. J. Mol. Med. 査読有 31 巻, 2013, 1291-
1297. doi: 10.3892/ijmm.2013.1345.
(31) Iida M, Tanabe K, Matsushima-
Nishiwaki R, Kozawa O and Iida H.
Adenosine monophosphate-activated
protein kinase regulates platelet-derived
growth factor-BB-induced vascular smooth
muscle cell migration.
Arch. Biochem. Biophys. 査読有 530 巻,
2013, 83-92. doi:
10.1016/j.abb.2012.12.019.
(32) Osawa Y, Suetsugu A, Matsushima-
Nishiwaki R, Yasuda I, Saibara T,
Moriwaki H, Seishima M and Kozawa O.
Liver acid sphingomyelinase inhibits growth
of metastatic colon cancer.
J. Clin. Invest. 査読有 123 巻, 2013,
834-843. doi: 10.1172/JCI65188.
(33) Kondo A, Tokuda H, Kato K,
Matsushima-Nishiwaki R, Kuroyanagi G,
Mizutani J, Kozawa O and Otsuka T.
Rho-kinase negatively regulates thyroid
hormone-stimulated osteocalcin synthesis
in osteoblasts.
Biochimie 査読有 95 巻, 2013, 719-724.
doi: 10.1016/j.biochi.2012.10.020.
〔学会発表〕(計 4 件)
(1) 永澤友章、西脇理英、安田鋭介、豊田秀
徳、熊田 卓、小澤 修
HSP20 regulates TNF- α -induced

intracellular signaling pathway in
hepatocellular carcinoma cells.
第 74 回日本癌学会学術総会 2015 年 10 月
10 日 名古屋国際会議場、(愛知県名古屋市)
(2) 永澤友章、西脇理英、安田鋭介、豊田秀
徳、熊田 卓、小澤 修
HSP20 による肝がん細胞内 TNF- α シグナル
伝達経路の制御
第 127 回日本薬理学会近畿部会 2015 年 6
月 26 日 長良川国際会議場、(岐阜県岐阜市)
(3) 田辺久美子、小澤 修、飯田宏樹
脳の中の heat shock protein
第 62 回日本麻酔科学会学術集会 2015 年 5
月 29 日 神戸ポートピアホテル、(兵庫県神戸
市)
(4) 西脇理英、永澤友章、安田鋭介、豊田秀
徳、熊田 卓、小澤 修
肝がん細胞増殖における HSP20 の役割：
MAP kinase および AKT シグナル経路の抑
制
第 73 回日本癌学会学術総会 2014 年 9 月 25
日 パシフィコ横浜、(神奈川県横浜市)
〔図書〕(計 0 件)
〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)
名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：
取得状況 (計 0 件)
名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：
〔その他〕
ホームページ等
[http://www.med.gifu-u.ac.jp/pharma/index.
htm](http://www.med.gifu-u.ac.jp/pharma/index.htm)
6 . 研究組織
(1)研究代表者
小澤 修 (KOZAWA Osamu)
岐阜大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：90225417
(2)研究分担者
大澤陽介 (OOSAWA Yosuke)
岐阜大学・大学院医学系研究科・講師
研究者番号：60447787

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