

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 7 日現在

機関番号：12608  
研究種目：基盤研究(C) (一般)  
研究期間：2014～2016  
課題番号：26440048  
研究課題名(和文)肝細胞増殖因子HGFの新規作用：癌細胞に対する不可逆的な増殖抑制作用の分子機構

研究課題名(英文)A novel effect of HGF: mechanisms of irreversible arrest of cancer cell proliferation

研究代表者  
田中 利明(Toshiaki, Tanaka)  
東京工業大学・生命理工学院・助教

研究者番号：40263446  
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)：HGFによる癌抑制の研究において、研究代表者はHGFがある条件下で「不可逆的増殖抑制作用」を示すことを見つけた。一時的な細胞増殖停止が不可逆に至る機構を調べ、次項を明らかにした。HGFで不可逆的増殖停止する肝癌細胞株HepG2において、(1)発現しているOct3/4, Sox2, Klf4(山中因子)は不可逆的停止に関与しない、(2)不可逆的増殖停止に細胞周期因子p57KIP2が係わり得る、(3)不可逆的増殖停止にヒストンH3K9me3の減少およびメチル化酵素G9aの上昇が必要、(4)HGFで細胞分化状態が変わる可能性、(5)網羅解析により可逆的 - 不可逆的停止間で異なる発現遺伝子群を見出した。

研究成果の概要(英文)：Hepatocyte growth factor HGF has an inhibitory effect on the proliferation of human HepG2 hepatoma cells. With our study on HGF, we found its novel effect, irreversible arrest of cancer cell proliferation. In this study, we addressed mechanisms of the novel effect, and revealed following findings. (1) HepG2 cells, in which irreversible arrest of cell-proliferation can be induced with HGF, express Oct3/4, Sox2 and Klf4 genes, but none of them are concerned with the novel effect of HGF. (2) p57KIP2 is upregulated after 24 hours of HGF treatment, suggesting its involvement in the effect. (3) The novel effect of HGF requires downregulation of H3K9me3 and upregulation of histone methylation enzyme, G9a. (4) In accordance with the irreversible arrest of cell proliferation with HGF, the situation of cell differentiation can be altered. (5) Comprehensive analysis showed some genes, which expression is different between reversible arrest and irreversible arrest of HepG2 cells induced by HGF.

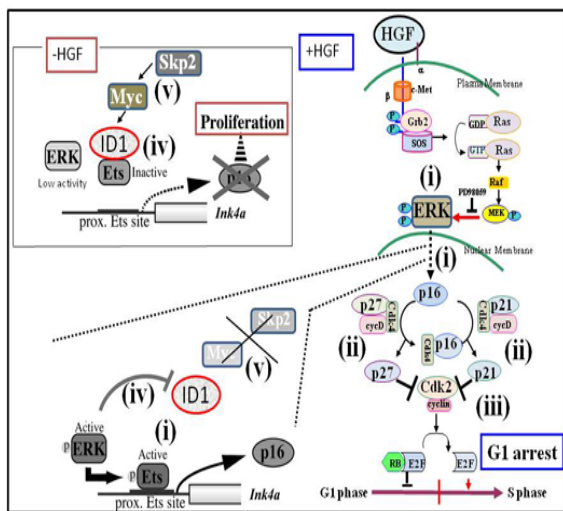
研究分野：細胞周期制御、シグナル伝達制御、細胞増殖制御、癌

キーワード：肝細胞増殖因子 細胞増殖抑制 HepG2細胞 癌 エピゲノム 遺伝子発現

1. 研究開始当初の背景

肝細胞増殖因子(HGF)は、正常な肝細胞、およびある種の癌細胞株の増殖を促進する一方で、他の癌細胞株の増殖を抑制する。HGFのシグナルは、膜貫通型チロシンリン酸化酵素受容体 c-Met を通して細胞内に伝わる為、この相反する作用はHGFの細胞内シグナルの違いに由来すると考えられるが、その違いの原因は明らかになっていない。近年、肝細胞癌、膵臓腺癌、結腸直腸癌などにおいて、c-Metの変異や過剰発現による高活性化が悪性化につながるとして、tivantinib (ARQ197) などc-Met抑制剤の開発が進む一方、不均一な癌組織への適用の際に必要な、HGFの相反する作用を見分ける診断法(マーカー)は確立されていない。また、HGFの癌細胞増殖抑制作用による癌抑圧法が探られているが、増殖促進作用が障害となっている。これらのため、HGFによる細胞増殖制御の分子機構の解明が急がれている。

田中らは、HGFによりヒト肝癌細胞株HepG2が増殖抑制されることに着目し、専門である細胞周期制御の研究視点からHGFの増殖抑制作用の細胞内シグナル解析に取り組み、これまでに以下の事実を見出した(下図:(i)-(v)は説明に対応)。(i) c-Metの活性化によりERKが強活性化され、転写因子Etsの活性



化を誘導、これにより癌抑制因子 p16<sup>INK4a</sup> の発現が急上昇する。(ii) p16の上昇により、別の癌抑制因子 p21<sup>CIP1</sup> と p27<sup>KIP1</sup> の Cdk4 から Cdk2 への分子間再分配が誘導される。(iii) その結果、細胞周期のG1/S期進行を担うCdk2キナーゼが抑制されてG1期停止に至る。これらにより、HGFの細胞増殖抑制作用におけるERK-p16経路の重要性を示した(田中,ハンら Journal of Biological Chemistry 280, 2005)。

また、(iv) H19-20年度の基盤研究によりERK-p16経路の制御機構を調べ、増殖中のHepG2細胞ではp16の転写を抑制する癌遺伝子ID1が高発現しており、HGFでID1が急激に減少することでp16が発現誘導されること(田中,潮ら Molecular Cancer Research)

を、(v) H22-24年度の基盤研究では、このID1発現が、癌遺伝子Mycの転写活性で制御されること、また、このMyc活性はUbiquitin Ligase E3複合体の構成因子Skp2により、意外にもUbiquitin化とは関係なく活性化を受けており(Skp2-ID1経路)、HGFによりSkp2が発現抑制されてID1が増加すること、を明らかにした(田中,李ら Molecular Cancer Research)。

これらの研究過程において、HGFによるHepG2細胞の増殖停止が、HGF刺激時間依存的に不可逆になる(48時間以上のHGF継続刺激後、HGF除去しても細胞増殖しなくなる)ことを見出した(未発表)。しかし、ERK-p16経路およびSkp2-ID1経路による癌細胞の一過的増殖(G1期)停止が、不可逆的増殖停止に至る様式は不明である。癌細胞の不可逆的増殖停止は、「癌が癌でなくなる」ことを意味する為、この分子機構の解明は、新しい癌抑圧法開発につながる可能性がある。

2. 研究の目的

本研究では、これまでの結果に基づき、ERK-p16経路およびSkp2-ID1経路による一過的増殖(G1期)停止から、不可逆的増殖停止に至る分子経路をつなぐことで、HGF/c-Metによる癌細胞の増殖制御研究を格段に発展させることを目的とする。

3. 研究の方法

細胞のHGF刺激後、不可逆的増殖停止に至る48時間で発現変化する遺伝子に的を絞って調べる。これまでに、増殖時のHepG2細胞でOct3/4, Sox2, Klf4といった分化制御に係わる因子(山中因子)の発現、およびE2F1, cyclinA, p27といった細胞周期制御因子の変化を見出していることから(未発表)、まずは、これらの因子と不可逆的増殖停止の関係を調べる。ERK-p16経路およびSkp2-ID1経路との関係について、経路の活性化あるいは抑制時における、対象因子の発現変化あるいはリン酸化など修飾変化から手がかりを得、対象因子が不可逆的増殖停止を誘導する機構については、これまでに不可逆的停止に伴うヒストンH3K9m3の変化を見出していることから、エピゲノム変化の様子から検討する。また、HGFによる不可逆的増殖停止の原因を、細胞分化および細胞老化などから多面的に検討する。これらの結果、不可逆的増殖停止誘導に上記以外の因子の関与が考えられた場合、HGF処理後48時間における、細胞周期制御因子、分化関連因子、および不可逆的細胞変化に係わるエピゲノム制御因子などの発現変化を、これまでの経験を基に、遺伝子発現マイクロアレイによって探索し、関与が予想される因子については同様に不可逆的増殖停止との関係を調べる。

4. 研究成果

(1) HGF刺激によってHepG2細胞が不可逆的

増殖停止に至る間に発現変化する遺伝子の探索を進めた。候補として考えられた Oct3/4, Sox2, Klf4 の発現レベルを RT-PCR 法により詳細に調べたところ、予想に反し HGF 刺激により発現上昇していたため、不可逆的増殖停止の原因としては考えにくいと判断した。一方、細胞周期制御遺伝子の発現を調べ、HGF 刺激後 24 時間で p57Kip2 が発現上昇することを見出し、解析を進めている。

(2) HGF 刺激に伴うエピゲノム変化の解析を進めたところ、HGF によるヒストン H3K9me3 の減少と同時に、hetero chromatin protein Hp1 $\beta$  の減少も見出した。Western 法により H3K9 のメチル化酵素を調べたところ、mono/di メチル化を担う G9a の発現が HGF 刺激後 48 時間から顕著に上昇すること、この発現上昇が Ras 活性化依存的であることを見つけた。さらに、HGF による H3K9me3 の核内シグナル強度の減少が、G9a の阻害剤 BIX01294 で抑制されたこと、また、同時に G1 期停止が抑制されたことから、HGF による H3K9me3 変化および細胞増殖停止には G9a の発現上昇が必要であることを明らかにした。さらに、HGF 刺激による H3K27me3 と H3K4me3 の増加も新たに見出した。

H3K9me3 の減少、および H3K27me3 と H3K4me3 の増加は、共に遺伝子発現の活性化を反映する。そこで、HGF 処理後 48 時間までの不可逆的増殖停止に至る間に発現変化する遺伝子の網羅解析を RNA-seq 法により進めた結果、HGF 刺激により発現変化する遺伝子群を見出すことに成功し解析を行っている。

(3) HGF による HepG2 細胞の不可逆的増殖停止が、細胞分化誘導 and/or 細胞老化誘導である可能性について検討を行った。

① 細胞分化についての検討：分化した肝細胞マーカーである hAlbumin, CYP7A1, HNF4  $\alpha$  (Hepatic Nuclear Factor) の発現を RT-PCR で検討した結果、hAlbumin では HGF による発現量変化は認められず、HNF4  $\alpha$  は、HGF 刺激 96 時間での発現量が HGF 無刺激(0 時間)よりも減少していた。一方、CYP7A1 では、HGF 刺激した際の発現量が無刺激での発現量よりも上昇する傾向が認められたことから、肝癌細胞 HepG2 は、HGF 刺激により細胞分化状態が変化している可能性が考えられた。

② 細胞老化についての検討：代表的な老化マーカーである Senescence Associated- $\beta$ -Gal (SA- $\beta$ -gal) について免疫組織染色法による検討を行った結果、HGF 刺激した HepG2 細胞の一部が青く染まり、染色された HepG2 細胞割合は、HGF で 72 時間刺激した細胞及び HGF を入れ続けた HepG2 細胞において高い傾向が認められた。しかし、HGF 刺激のない HepG2 細胞においてもコロニー中央部分が弱く染色され、また、HGF による増殖停止誘導を阻害した PD98059 処理後の

HepG2 細胞についても一部の細胞が染色された。これらのことから老化マーカーとして SA- $\beta$ -gal を使用する為には、さらに条件検討が必要であると考えられた。また、別の細胞老化マーカーである DcR2 についても検討を行ったところ、HGF 刺激した HepG2 細胞では DcR2 の発現上昇が認められたものの、不可逆的増殖停止を誘導した後、HGF を除去すると DcR2 の発現量が減少したことから、少なくとも HepG2 細胞において DcR2 は細胞老化のマーカーとはならない可能性が考えられた。一方で、細胞老化マーカー p14ARF について、RT-PCR および Western blotting により調べた結果、HGF 刺激 96 時間で発現が上昇していた。また、別の老化マーカー p16INK4a についても刺激後 24 時間以降で発現上昇していた。これら複数の細胞老化マーカーにより異なる結果が得られたため、HGF の作用が細胞老化誘導かどうかを結論づけることは困難になると共に、何をもちて細胞老化とするのかについて再考察が必要となった。

(4) 遺伝子発現マイクロアレイによる網羅的検討を行うため、プローブとして以下の RNA を調製した。

①増殖中の HepG2 細胞(-HGF)、②HepG2 細胞/+HGF for 24h、③HepG2 細胞/+HGF for 96h、④HepG2 細胞/+HGF for 72h $\rightarrow$ -HGF for 48h、⑤HGF 抵抗性 HepG2 細胞、⑥a tumour derived from Xenografted HepG2 細胞/+PBS、⑦a tumour derived from Xenografted HepG2 細胞/+HGF No1、⑧a tumour derived from Xenografted HepG2 細胞/+HGF No2

得られたマイクロアレイのシグナルを数値化することで、各プローブ間の相関関係(類似性・相違性)の網羅的解析を行い以下の事項を明らかにした。

(i) ①と②で発現が異なる遺伝子群が存在する。(ii) ②と③で発現が異なる遺伝子群が存在する。(iii) ①と⑤は極めて類似している:HGF の存在に関係なく、増殖状態での発現遺伝子は同じである。(iv) ③と④は極めて類似している:いったん不可逆的増殖停止に至った細胞は HGF 刺激で発現遺伝子が変化しない。(v) ⑥と⑦は極めて類似している:⑦の腫瘍への HGF 処理は効果が期待できない。(vi) ⑥と⑧では僅かながら違いがある:⑧の腫瘍への HGF 処理は効果が期待される。(vii) ①-⑤と⑥-⑧の間での相関は極めて低い:Xenograft により腫瘍を形成した HepG2 細胞は、シャーレ上の HepG2 細胞と発現遺伝子が異なっている。特に(i)と(ii)の結果より、①と③に含まれない②特異的な遺伝子群が、HepG2 細胞の不可逆的増殖停止に係わると考えられた。

## 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 11 件)

(1) **T.Tanaka\***, H.Ochi, **S.Takahashi**, N.Ueno, M.Taira. “Genes coding for Cyclin-dependent Kinase Inhibitors are Fragile in *Xenopus*.” **Developmental Biology** 426, 291-300, 2017. 査読有り. \*Corresponding Author.

(2) Y.Haramoto, T.Saijyo, **T.Tanaka**, N.Furuno, A.Suzuki, Y.Ito, M.Kondo, M.Taira, **S.Takahashi\***. “Identification and comparative analyses of *Siamois* cluster genes in the *Xenopus laevis* and *tropicalis*.” **Developmental Biology** 426, 374-383, 2017. 査読有り. \*Corresponding Author.

(3) K.Kawaguchi, K.Uo, **T.Tanaka**, and M.Komada. “Tandem UIMs confer Lys48 ubiquitin chain substrate preference to deubiquitinase USP25.” **Scientific Reports** 7, article number 45037, 2017. 査読有り. DOI: 10.1038/srep45037

(4) A.M.Session, Y.Uno, **S.Takahashi**, **T.Tanaka** et al. “Genome evolution in the allotetraploid frog *Xenopus laevis*.” **Nature (article)** 538, 336–343, 2016. 査読有り.

(5) T.Yanagawa, K.Denda, T.Inatani, **T.Tanaka**, T.Fukushima, N.Kumaki, Y.Inagaki, M.Komada. “Deficiency of X-Linked Protein Kinase Nrk during Pregnancy Triggers Breast Tumor in Mice.” **American Journal of Pathology** 186, 2751–2760, 2016. 査読有り.

(6) Y.Haramoto, **S.Takahashi\***, T.Oshima, Y.Onuma, Y.Ito, M.Asashima. “Insulin-like factor regulates neural induction through an IGF1 receptor-independent mechanism.” **Scientific Reports** 26, article number 11603, 2015. 査読有り. DOI: 10.1038/srep11603. \*Corresponding author.

(7) H.Ninomiya, K.Mizuno, R.Terada, T.Miura, K.Ohnuma, **S.Takahashi**, M.Asashima, T.Michiue. “Improved efficiency of definitive endoderm induction from human induced pluripotent stem cells in feeder and serum-free culture system.” **In Vitro Cellular & Developmental Biology-Animal** 51, 1-8, 2015. 査読有り.

(8) Y.Haramoto, T.Oshima, **S.Takahashi**, M.Asashima, Y.Ito, A.Kurabayashi. “Complete mitochondrial genome of “*Xenopus tropicalis*” Asashima line (Anura: Pipidae), a possible undescribed species.” **Mitochondrial DNA** 25,1-3, 2015. 査読有り.

(9) H.Tanno, T.Shigematsu, S.Nishikawa, A.Hayakawa, K.Denda, **T.Tanaka**, M.Komada. “Ubiquitin-interacting motifs confer full catalytic activity, but not ubiquitin chain substrate specificity, to deubiquitinating enzyme USP37.”

**Journal of Biological Chemistry** 289, 2415-2423, 2014. 査読有り.

(10) Y.Haramoto, T.Oshima, **S.Takahashi**, Y.Ito. “Characterization of the insulin-like growth factor binding protein family in *Xenopus tropicalis*.”

**International Journal of Developmental Biology** 58, 705-711, 2014. 査読有り.

(11) Y.Yasuoka, Y.Suzuki, **S.Takahashi**, H.Someya, N.Sudou, Y.Haramoto, K.W.Cho, M.Asashima, S.Sugano, M.Taira. “Occupancy of tissue-specific cis-regulatory modules by Otx2 and TLE/Groucho for embryonic head specification.”

**Nature Communications** 5, 4322, 2014. 査読有り. DOI:10.1038/ncomm5322.

〔学会発表〕(計 33 件)

(1) **田中利明**. 「*Xenopus laevis* の細胞周期制御因子について」第 11 回 長野ミーティング、2017 年 1 月 23 日、於：ラフォーレ倶楽部白馬八方(長野)

(2) 川口 紘平、卯尾 和音、**田中利明**、駒田雅之. 「脱ユビキチン化酵素 USP25 のユビキチン結合モチーフは K48 ユビキチン鎖に対する切断選択性を規定する」第 39 回日本分子生物学会. 2016 年 12 月 2 日 於：パシフィコ横浜(神奈川県)

(3) **田中利明**、駒田雅之. 「母性 Cyclin E-DNMT1 新規複合体によるツメガエル尾部形成のエピジェネティックな制御」第 39 回日本分子生物学会、2016 年 11 月 30 日、於：パシフィコ横浜(神奈川県)

(4) **田中利明**. 「光るコラーゲンによる肝星細胞の解析」肝胆膵外科学セミナー(招待講演)、2016 年 6 月 21 日、於：大阪市大医学部(大阪)

(5) **田中利明**. 「光るコラーゲンによる難治性疾患の研究」第 10 回 長野ミーティング、2016 年 1 月 24 日、於：ラフォーレ倶楽部白馬八方(長野)

(6) 卯尾和音、**田中利明**、駒田雅之. 「脱ユビキチン化酵素 USP25 におけるユビキチン結合モチーフ UIM の機能」第 38 回日本分子生物学会・第 88 回日本生化学会 合同大会、2015 年 12 月 2 日、於：神戸国際会議場

(7) **田中利明**、越智陽樹、**高橋秀治**、平良眞

規「Xenopus laevis 全ゲノム解析：細胞周期制御関連遺伝子について」第 38 回日本分子生物学会・第 88 回日本生化学会 合同大会、2015 年 12 月 1 日、於：神戸国際会議場

(8) 高橋秀治、豊田敦、宇野好宣、黒木陽子、彦坂暁、原本悦和、田中利明、西城智仁、野口英樹、松田洋一、近藤真理子、藤山秋佐夫、上野直人、平良眞規、浅島誠「Xenopus laevis 全ゲノム解析：アフリカツメガエル nodal5 と nodal6 遺伝子クラスターについての解析」第 38 回日本分子生物学会・第 88 回日本生化学会 合同大会、2015 年 12 月 1 日、於：神戸国際会議場

(9) 西城智仁、原本悦和、田中利明、古野伸明、鈴木厚、近藤真理子、平良眞規、高橋秀治「Xenopus laevis 全ゲノム解析：アフリカツメガエル siamois ファミリー遺伝子クラスターについての解析」第 38 回日本分子生物学会・第 88 回日本生化学会 合同大会、2015 年 12 月 1 日、於：神戸国際会議場

(10) 近藤 真理子、山元 孝佳、高橋 秀治、平良 眞規「Xenopus laevis 全ゲノム解析：異質四倍体化によって生じた 8 つの Hox クラスターの構造と遺伝子発現の解析」第 38 回日本分子生物学会・第 88 回日本生化学会 合同大会、2015 年 12 月 1 日、於：神戸国際会議場

(11) 鈴木 厚、高橋 秀治、宇野 好宣、回瀨 修治、Jane Grimwood、松田 洋一、伊藤 道彦、Daniel Rokhsar、平良 眞規「Xenopus laevis 全ゲノム解析：モデル両生類のゲノム進化における TGF-beta シグナル伝達経路のユニークな変化とその生物学的意義」第 38 回日本分子生物学会・第 88 回日本生化学会 合同大会、2015 年 12 月 1 日、於：神戸国際会議場

(12) 回瀨 修治、和田 美加子、高橋 秀治、宇野 好宣、松田 洋一、近藤 真理子、福井 彰雅、高松 信彦、平良 眞規、伊藤 道彦「Xenopus laevis 全ゲノム解析：アフリカツメガエルの性染色体と W および Z 特異的領域の解析」第 38 回日本分子生物学会・第 88 回日本生化学会 合同大会、2015 年 12 月 1 日、於：神戸国際会議場

(13) 田中利明。「光るコラーゲンによる難治性疾患診断法と生体修復材料の開発」新技術説明会、2015 年 11 月 19 日、於：キャンパスイノベーションセンター東京（東京）

(14) 田中利明。「光るコラーゲンによる難治性疾患診断法と生体修復材料の開発」BioJapan 2015、2015 年 10 月 14-16 日、於：パシフィコ横浜（神奈川）

(15) 佐藤 夢子、細野 枝里菜、南 航平、柴野 卓志、高橋 秀治、浅島 誠、平良 眞規「Xenopus の初期発生における転写活性調節に関わる細胞周期依存的な Otx2 のリン酸化修飾の役割」日本発生生物学会第 48 回大会、2015 年 6 月 3~5 日、於：つくば（茨城）

(16) 原本悦和、大嶋友美、高橋秀治、伊藤弓弦「Characterization of the insulin-like growth factor binding protein family in Xenopus tropicalis」日本発生生物学会第 48 回大会、2015 年 6 月 3~5 日、於：つくば（茨城）

(17) 田中利明。「三次元層板構造を有する次世代型コラーゲン材料」平成26年度 ソリューション研究機構 全体会議、2015年3月23日、於：東工大（神奈川）

(18) 田中利明「コラーゲン材料の医用展開について」医用に向けたコラーゲン新規材料開拓に関する研究会(主催)、2015年2月18日、於：東工大（東京）

(19) 田中利明「魚鱗が有するコラーゲン三次元層板構造の有効利用にむけて」第 9 回 長野ミーティング、2015 年 1 月 25 日、於：ラフォーレ倶楽部白馬八方（長野）

(20) 川口紘平、齊藤尚吾、早川哲、田中利明、山本章嗣、駒田雅之「核小体ストレス応答における分解性及び非分解性ユビキチン化修飾の機能解析」第 37 日本分子生物学会年會ワークショップ、2014 年 11 月 26 日、於：パシフィコ横浜（神奈川）

(21) 佐藤夢子、柴野卓志、儘田博志、南航平、細野枝里菜、岡田甫、高橋秀治、浅島誠、平良眞規「眼の初期発生における転写活性調節に関わる細胞周期依存的な Otx2 のリン酸化修飾の役割」第 37 回分子生物学会年會、2014 年 11 月 25 日~27 日、於：パシフィコ横浜（神奈川）

(22) 田中利明「コラーゲン分泌過程のライブイメージング法による解析」第 33 回 魚コラーゲン研究会 2014 年 10 月 14 日、於：豊通ケミプラス 会議室（東京）

(23) 川口紘平、齊藤尚吾、早川哲、田中利明、山本章嗣、駒田雅之「核小体ストレス応答における分解性及び非分解性ユビキチン化修飾の機能解析」第 87 回日本生化学会大会 ワークショップ、2014 年 10 月 16 日、於：国立京都国際会館（京都）

(24) Y.Yasuoka、Y.Suzuki、S.Takahashi、H.Someya、N.Sudou、Y.Haramoto、K.Cho、M.Asashima、S.Sugano、M.Taira "Genomics Study of the Spemann-Mangold Organizer: Occupancy of Tissue-Specific cis-Regulatory

Modules by Otx2 and TLE/Groucho for Embryonic Head Specification." 15th International Xenopus Conference, 2014年8月24日～30日、於：Asilomar (California, USA)

(25) Y.Haramoto, T.Ooshima, S.Takahashi, M.Asashima, Y.Ito "Comparative analysis of insulin-like growth factor binding proteins." 15th International Xenopus Conference, 2014年8月24日～30日、於：Asilomar (California, USA)

(26) 西川周平、重松壮、丹野秀崇、早川哲、田中利明、伝田公紀、駒田雅之「脱ユビキチン化酵素 USP37 におけるユビキチン結合モチーフ UIM の機能解析」日本生化学会関東支部例会、2014年6月14日、於：茨城大学(茨城)

(27) 川口紘平、齊藤尚吾、早川哲、田中利明、山本章嗣、駒田雅之「核小体ストレス応答におけるユビキチン化の機能」2014年6月14日、日本生化学会関東支部例会、於：茨城大学(茨城)

(28) 原本悦和、高橋秀治、小沼泰子、伊藤弓弦、浅島誠「Functional analyses of a novel insulin-like factor」第47回日本発生物学会、2014年5月27日～30日、於：ウインク愛知(名古屋)

(29) 田中利明「分子細胞生物学的手法による魚鱗コラーゲン高次構造構築の試み」第32回魚コラーゲン研究会 2014年4月16日、於：東工大(東京)

〔図書〕(計 3 件)

(1) 生駒俊之、田中利明、「医療に向けた天然高分子」水溶性高分子の最新動向(監修：野田公彦)、シーエムシー出版(2015年11月13日発行) ISBN: 978-4-7813-1097-8

(2) 田中利明、田中順三、生駒俊之「3-3-5 三次元層板構造を有する次世代型コラーゲン材料」ソリューション研究機構 平成26年度活動報告書、p56-59、東工大ソリューション研究機構(2015年7月発行)

(3) 柘次金 進、高橋秀治「広がる Hippo pathway 研究 癌から各種疾患へ」別冊 医学のあゆみ、医歯薬出版(2015年10月発行)。

〔産業財産権〕

○出願状況(計 2 件)

(1)名称：コラーゲン融合タンパク質、それをコードする核酸を含むベクター、及びベクターを含む大腸菌、並びにそれらの製造方法  
発明者：田中利明、共同発明者：生駒俊之、田中順三  
権利者：東京工業大学

種類：特許権

番号：特願 2015-057688

出願年月日：平成 27 年 03 月 20 日

国内外の別：国内

(2)名称：コラーゲン融合タンパク質、及びそれを用いた薬剤のスクリーニング方法

発明者：田中利明、生駒俊之、田中順三

権利者：東京工業大学

種類：特許権

出願番号：PCT/JP2016/059066

出願日：2016 (H28) 年 03 月 22 日

国内外の別：国外

〔その他〕

ホームページ等(計 6 件)

(1) 科学新聞 2017年4月7日掲載「脱ユビキチン化酵素の基質特異性改変に成功」

(2) 東工大生命理工学系ニュース 2017.03.30. 脱ユビキチン化酵素の基質特異性を改変することに成功-複雑なタンパク質の制御機構の一端を解明-

[http://educ.titech.ac.jp/bio/news/2017\\_03/053688.html](http://educ.titech.ac.jp/bio/news/2017_03/053688.html)

(3) 東工大ニュース 2017.02.27

<http://www.titech.ac.jp/news/2017/037574.html>

アフリカツメガエルから新たながん抑制戦略を発見—ヒトのがん抑制ターゲット開拓に期待—

(4) 東工大ニュース 2016.10.20.

アフリカツメガエルの複雑なゲノムを解読—脊椎動物への進化の原動力「全ゲノム重複」の謎に迫る—

<http://www.titech.ac.jp/news/2016/036515.html>

(5) 日経バイオテク on line. 2016.10.21.

アフリカツメガエルの複雑なゲノムを解読：脊椎動物への進化の原動力「全ゲノム重複」の謎に迫る

[https://bio.nikkeibp.co.jp/atcl/release/16/10/21/02\\_858/](https://bio.nikkeibp.co.jp/atcl/release/16/10/21/02_858/)

(6) 大学ジャーナル on line. 2016.09.16.

乳がんを抑制する新たな遺伝子を発見

<http://univ-journal.jp/9570/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田中 利明 (Toshiaki Tanaka)

東京工業大学・生命理工学院・助教

研究者番号：40263446

(2) 研究分担者

高橋 秀治 (Shuji Takahashi)

広島大学・両生類研究センター・

特任准教授

研究者番号：90447318