

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 創薬基盤推進研究事業
(英語) Research on Development of New Drugs

研究開発課題名： (日本語) プロテオミクスを活用した次世代コンパニオン診断薬の創出
に向けた基盤技術研究
(英語) Basic Research for next generation companion diagnostics using
proteomics.

研究開発代表者 (日本語) 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 研究所長 米田 悦啓
所属 役職 氏名： (英語) National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition,
Director General, Yoshihiro Yoneda

分担研究：(実施内容) (日本語) 研究統括、臨床検体および三次元培養細胞 (CTOS、オルガノイド) の
収集

開発課題名：(英語) Supervision of this research, Collection of clinical specimens and
three-dimensional cultured cells

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

研究開発分担者 (日本語)：国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 医薬基盤研究所
プロテオームリサーチプロジェクト プロジェクト研究員 足立 淳

所属 役職 氏名：(英語) National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition,
National Institutes of Biomedical Innovation, Laboratory of Proteome
Research Senior Researcher Jun Adachi

分担研究 (日本語) リン酸化シグナルタンパク質の定量法の確立と薬効予測システムの構築及び
臨床検体を用いた検証

開発課題名： (英語) Development of a novel tool for prediction of drug response based on
quantitation of phospho-signaling molecules and verification using clinical
specimens

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 医薬基盤研究所
シニアプロジェクトリーダー 仲 哲治

所属 役職 氏名 : (英 語) National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition,
National Institutes of Biomedical Innovation, Invited Project Leader,
Tetsuji Naka

分担研究 (日本語) 卵巣癌・子宮内膜癌に対するシスプラチンのコンパニオン診断薬としてのア
ネキシン A4 の検討

開発課題名 : (英 語) Study on annexin A4 as a companion diagnostic marker for cisplatin
against ovarian and uterus cancer

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 医薬基盤研究所
バイオ創薬プロジェクト サブプロジェクトリーダー 鎌田 春彦

所属 役職 氏名 : (英 語) National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition,
National Institutes of Biomedical Innovation, Biopharmaceutical
Research Project, Project Leader, Haruhiko Kamada

分担研究 (日本語) コンパニオン診断薬血中測定法開発のための基盤技術に関する研究

開発課題名 : (英 語) Development of detection method of blood companion marker

研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター研究所
創薬臨床研究分野 分野長 山田 哲司

所属 役職 氏名 : (英 語) National Cancer Center Research Institute, Division of Chemotherapy and
Clinical Research, Chief, Tetsu Yamada

分担研究 (日本語) タンパク質マイクロアレイ等を用いたリン酸化タンパク質定量

開発課題名 : (英 語) Development of phosphoproteome quantification method using protein
microarray

研究開発分担者 (日本語) 九州大学生体防御医学研究所 細胞機能制御学部門
分子医科学分野 主幹教授 中山 敬一

所属 役職 氏名 : (英 語) Kyushu University, Medical Institute of Bioregulation, Department of
Molecular and Cellular Biology, Division of Cell Biology, Distinguished
Professor, Keiichi Nakayama

分担研究 (日本語) 新規リン酸化タンパク質定量法の開発及び mTOR 阻害剤のコンパニオン診断
薬としての FOXK1 の有用性の検討

開発課題名 : (英 語) Development of large-scale phosphoproteome quantification method and
application of FOXK1 expression for development of companion diagnosis
of mTOR inhibitor

II. 成果の概要（総括研究報告）

活動総括概要

最適な個別化医療の実現のためには、適切な薬剤を選定するためのコンパニオン診断薬の開発が重要である。現在は、標的分子の遺伝子変異の有無で薬効予測をしているが、特定の遺伝子変異だけで薬効予測をすることには限界があることが明らかになってきている。本研究では、リン酸化プロテオミクス技術を中心とした多彩なプロテオミクス手法を活用して以下に示すように、次世代コンパニオン診断薬を創出するための基盤技術研究及びコンパニオンマーカー開発を行った。

(a) 臨床検体および三次元培養細胞の収集：

公益財団法人がん研究会、千葉大学、大阪大学、大阪府立成人病センター等の公的病院との連携のもと、大腸がん、肺がん、腎がんの新鮮手術組織検体を収集し、癌組織検体から、患者由来細胞の樹立を行った。とくに、腎がん（淡明腎細胞癌）はコンディショナルリプログラミング法による樹立条件の検討を行い、既存のプロトコルで約 38%であった樹立効率が改良型プロトコルでは 69%まで向上した。

(b) 種々の癌細胞株を用いた網羅的リン酸化タンパク質定量法の開発：

陽イオン交換マイクロカラムを用いて、リン酸化ペプチドを簡便かつ効果的に分離する新手法を開発し、マルチプレックス解析と併用することで高感度な多検体解析を可能にした。

(c) 分子標的薬により変動するリン酸化シグナルタンパク質の定量解析、薬剤感受性株・耐性株を用いたプロテオミクス定量データ収集とコンパニオンマーカーの開発：

肺がん、大腸がん、腎がん、乳がん細胞株について、分子標的薬に感受性・耐性の細胞株を分類し、(b)で開発したプロテオーム開発基盤を用いて、薬剤反応に関わるリン酸化大規模データを取得した。感受性と耐性を見分け、かつ耐性克服標的となる候補因子として、非小細胞肺がんは CDK1、PLK1、FGFR2、EGFR 変異型肺がんについては CD10 を見いだした。また大腸がんについては Src を見いだした。

(d) 臨床検体や三次元培養細胞を用いたコンパニオンマーカーの同定と検証：

肺がんの分子標的薬エルロチニブのコンパニオンマーカー候補として得られた CD10 について、エルロチニブ感受性・耐性の患者由来細胞（胸水細胞）を用いて検証を行った。その結果、感受性の患者由来検体では耐性の検体と比較して、CD10 が高発現していることが確認された。

逆相抗体アレイを用いたリン酸化プロファイリングにより、ソラフェニブのコンパニオンマーカー候補として S6 リボゾームタンパク質(p-rpS6 S235/236)を見出した。さらに免疫染色により、ソラフェニブ不応性の患者において、このリン酸化が昂進していることを確認した。

(e) 新規タンパク質定量法の開発及びがん代謝経路解析への応用：

ヒト全タンパク質定量システム (iMPAQT システム) を用いて、正常細胞およびがん細胞において全ての代謝酵素の絶対定量を施行した。その結果、がん細胞に特異的な代謝ネットワークの特徴的な変化が観察された。特に解糖系の酵素である PFK-M と LDH-B はワールブルグ効果への寄与が大きく、この二つの酵素の上昇だけでワールブルグ効果が生じることを発見した。さらにペントースリン酸回路（核酸合成経路に接続）や脂肪酸合成経路にも大きな変化が生じ、全体としてグルコースを ATP に変えるよりも高分子化合物への変換を優先するように代謝ネットワークが再構築されていることが分子レベルで明らかとなった。

(f) シスプラチンのコンパニオン診断マーカーとしてのアネキシン A4(ANXA4)の検討：

シスプラチンのコンパニオン診断薬として Annexin A4 の有用性について、ANXA4 の発現抑制が *in vitro*、*in vivo* でプラチナ製剤感受性を高めることを明らかにし、卵巣がん組織における ANXA4 の発現量を解析することがシスプラチンのコンパニオン診断薬となり得る事が示唆された。

(g) 肺がんコンパニオンマーカーの血中測定法技術の開発：

低侵襲な次世代コンパニオン診断法の開発に向け、肺がん患者由来の細胞からエクソソームを回収し、プロテオーム解析を行った結果、700 種類弱のタンパク質を同定でき、その中からマーカー候補として Claudin-4 を同定した。また、細胞膜由来の受容体として Eph receptor A2 を同定し、これらを ELISA にてモデル動物由来の血中から測定した結果、がん組織の大きさに依存して EphA2 の量が増えることが明らかになった。今後、肺がんの有用なマーカーとして利用されることが期待される。

In order to realize precision medicine, it is important to develop a companion diagnostics for selecting an appropriate drug. Currently, drug efficacy prediction is based on genomic mutations in a target molecule, but it is becoming clear that there is a limit to the prediction of efficacy by only specific gene mutations. In this project, we utilized a variety of proteomics techniques including phosphoproteomics to develop fundamental technology on companion diagnostics and identified next generation companion diagnostic targets as shown below.

(a) Collection of clinical specimens and three-dimensional cultured cells:

Fresh surgical tissue specimens of colon cancer, lung cancer, kidney cancer was collected and patient-derived cells were established under the cooperation with our collaborator. Especially, we examined the various conditions to establish patient-derived cells of kidney cancer (Clear cell renal cell carcinoma) by the conditional programming method, and improved the establishment efficiency which was about 38% by the existing protocol to 69% in the improved protocol.

(b) Development of large-scale phosphoproteome quantification method using various cancer cell lines:

Using a cation exchange microcolumn, we developed a new method for effectively separating phosphorylated peptides. Furthermore, combination of this peptide separation method and multiplex analysis enabled high sensitive and rapid proteome analysis.

(c) Quantitative analysis of phosphorylation signal proteins which regulated by molecular target drug, Proteomics quantitative data collection of drug sensitive and resistant cells and preparation of drug efficacy database and development of companion markers: We classified susceptible and resistant cell lines into molecular targeted drugs for lung cancer, colon cancer, kidney cancer, and breast cancer cell line, and using the proteome development platform developed in (b), a large phosphorylation involved in drug response Data was acquired. As a candidate factor which distinguishes susceptibility and tolerance and to overcome resistance, CDK1, PLK1, FGFR2 for non small cell lung cancer and CD 10 for EGFR mutant type lung cancer were found. I also found Src for colorectal cancer.

(d) Identification and validation of companion markers using clinical specimens or three-dimensional cultured cells: We found CD10 as a biomarker candidate to predict efficacy of Erlotinib. It was confirmed that CD 10 was highly expressed in the sensitive patient-derived cells as compared with the cells obtained from resistant patient. Phosphorylation of S6 ribosomal protein was found as a companion marker candidate for sorafenib using reverse-phase protein array (RPPA) platform. Further immunostaining confirmed that this phosphorylation is elevated in patients with sorafenib refractory.

(e) Development of new protein quantification method and its application to cancer metabolic pathway analysis: We have developed a new platform designated “in vitro proteome–assisted multiple reaction monitoring (MRM) for protein absolute quantification (iMPAQT). We applied iMPAQT to delineate the metabolic landscape of human diploid fibroblasts. Oncogenic transformation of these cells gave rise to relatively small but global changes in metabolic pathways that account for aerobic glycolysis (Warburg effect) and increased rates of macromolecule synthesis. Our results thus provide a global view of metabolic restructuring in cancer that underlies adaptation to a rapid growth state.

(f) Study on annexin A4 (ANXA 4) as a companion diagnostic marker for cisplatin: Regarding the usefulness of Annexin A4 as a companion diagnostic marker for cisplatin, it was confirmed that down regulation of ANXA4 enhances the sensitivity of platinum preparations in vitro and in vivo. Expression level of ANXA4 in ovarian cancer tissue could be a companion diagnostic marker for cisplatin.

(g) Development of blood detection method for lung cancer marker: We have examined to find biomarkers on exosomes, which are secreted from cancer cells. We have identified Claudin-4 protein from 700 identified-proteins as a promising biomarker from patient-derived cancer organoid. Moreover, ephrin type-A receptor 2 (EphA2) was identified by proteomic analysis and EphA2 on exosomes participates

in angiogenesis as a ligand of the ephrin signaling pathway. These results support the development of novel therapeutic strategies such as blockade of remote cancer communications through exosomes. It is expected to be used as a useful marker for lung cancer in the future.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 3件、国際誌 35件)

1. Abe, Y., Nagano, M., Tada, A., Adachi, J., and Tomonaga, T. (2016) Deep Phosphotyrosine Proteomics by Optimization of Phosphotyrosine Enrichment and MS/MS Parameters. *J. Proteome Res.*, Article ASAP.
2. Adachi, J., Hachiguchi, K., Ngano, M., Sato, M., Sato, A., Fukamizu, K., Ishihama, Y., and Tomonaga, T. (2016) Improved Proteome and Phosphoproteome Analysis on a Cation Exchanger by Combined Acid and Salt Gradient. *Anal. Chem.*, 2016, 88(16), pp 7899-7903
3. Yamada, K., Miyamoto, Y., Tsujii, A., Moriyama, T., Ikuno, Y., Shiromizu, T., Serada, S., Fujimoto, M., Tomonaga, T., Naka, T., Yoneda, Y., Oka, M. (2016) Cell surface localization of importin α 1/KPNA2 affects cancer cell proliferation by regulating FGF1 signalling. *Scientific Reports*. Article number: 21410
4. Kumagai, S., Nakayama, H., Fujimoto, M., Honda, H., Serada, S., Ishibashi-Ueda, H., Kasai, A., Obana, M., Sakata, Y., Sawa, Y., Fujio, Y., Naka, T. (2015) Myeloid cell-derived LRG attenuates adverse cardiac remodelling after myocardial infarction. *Cardiovasc Res*, 2016 Feb 1;109(2):272-82. doi: 10.1093/cvr/cvv273.
5. Harada E, Serada S, Fujimoto M, Takahashi Y, Takahashi T, Hara H, Nakatsuka R, Sugase T, Nishigaki T, Saito Y, Hiramatsu K, Nojima S, Mitsuo R, Ohkawara T, Morii E, Mori M, Doki Y, Kaneda Y, Naka T. Glypican-1 targeted antibody-based therapy induces preclinical antitumor activity against esophageal squamous cell carcinoma. *Oncotarget*. 2017, In Press.
6. Sugase T, Takahashi T, Serada S, Nakatsuka R, Fujimoto M, Ohkawara T, Hara H, Nishigaki T, Tanaka K, Miyazaki Y, Makino T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Takiguchi S, Kishimoto T, Mori M, Doki Y, Naka T. Suppressor of cytokine signaling-1 gene therapy induces potent antitumor effect in patient-derived esophageal squamous cell carcinoma xenograft mice. *Int J Cancer*. 2017, In Press.
7. Nakajima H, Takaishi M, Serada S, Fujimoto M, Naka T., Sano S. Leucine-rich α -2 glycoprotein is an innovative biomarker for psoriasis. *Journal of Dermatological Science*. 2017, In Press.
8. Takahashi T, Elzawahry A, Mimaki S, Furukawa E, Nakatsuka R, Nakamura H, Nishigaki T, Serada S, Naka T., Hirota S, Shibata T, Tsuchihara K, Nishida T, Kato M. Genomic and transcriptomic analysis of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *Genes, Chromosomes and Cancer*. 2017, In Press.
9. Shinzaki S, Matsuoka K, Iijima H, Mizuno S, Serada S, Fujimoto M, Arai N, Koyama N, Morii E, Watanabe M, Hibi T, Kanai T, Takehara T, Naka T. Leucine-rich α -2 glycoprotein is a serum biomarker of mucosal healing in ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017, 11(1): 84–91.
10. Hosono Y, Nakashima R, Serada S, Murakami K, Imura Y, Yoshifuji H, Ohmura K, Naka T., Mimori T. Splicing factor proline/glutamine-rich is a novel autoantigen of dermatomyositis and associated with anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody. *J Autoimmun*. 2016, 77, 116-122.
11. Honda H, Fujimoto M, Miyamoto S, Ishikawa N, Serada S, Hattori N, Nomura S, Kohno N, Yokoyama A,

- Naka T. Sputum Leucine-Rich Alpha-2 Glycoprotein as a Marker of Airway Inflammation in Asthma. *PLoS One*. 2016, 11(9):e0162672.
12. Hara H, Takahashi T, Serada S, Fujimoto M, Ohkawara T, Nakatsuka R, Harada E, Nishigaki T, Takahashi Y, Nojima S, Miyazaki Y, Makino T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Miyata H, Nakajima K, Takiguchi S, Morii E, Mori M, Doki Y, Naka T. Overexpression of glypican-1 implicates poor prognosis and their chemoresistance in esophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2016, 28;115(1):66-75.
 13. Inoue M, Ando D, Kamada H., Taki S, Niiyama M, Mukai Y, Tadokoro T, Maenaka K, Nakayama T, Kado Y, Inoue T, Tsutsumi Y, Tsunoda S.: A trimeric structural fusion of an antagonistic tumor necrosis factor- α mutant enhances molecular stability and enables facile modification. *J Biol Chem*. 2017, in press
 14. Ando D, Inoue M, Kamada H., Taki S, Furuya T, Abe Y, Nagano K, Tsutsumi Y, Tsunoda S.: Creation of mouse TNFR2-selective agonistic TNF mutants using a phagedisplay technique. *Biochem Biophys Rep*. 2017, in press
 15. Arai M., Kawachi T., Kotoku N., Nakata C., Kamada H., Tsunoda S., Tsutsumi Y., Endo H., Inoue M., Sato H., Kobayashi M. : Furospinosulin-1, marine spongean furanosesterterpene, suppresses the growth of hypoxia-adapted cancer cells by binding to transcriptional regulators p54nrb and LEDGF/p75., *ChemBiochem.*, 2016, 17(2):181-189.
 16. Ando D., Kamada H., Inoue M., Taki S., Furuya T., Abe Y., Nagano K., Tsutsumi Y., Tsunoda S. : Generation of a selective TNFR2-specific murine assays system., *Pharmazie.*, 2016, 71(5):235-237.
 17. Hirai T., Yoshioka Y., Takahashi H., Handa T., Izumi N., Mori T., Uemura E., Nishijima N., Sagami K., Yamaguchi M., Eto S., Nagano K., Kamada H., Tsunoda S., Ishii K., Higashisaka K., Tsutsumi Y. : High-dose cutaneous exposure to mite allergen induces IgG-mediated protection against anaphylaxis., *Clin. Exp. Allergy*, 2016, 46(7):992-1003.
 18. Takahashi Y., Shinoda A., Kamada H., Shimizu M., Inoue J., Sato R.: Perilipin2 plays a positive role in adipocytes during lipolysis by escaping proteasomal degradation., *Sci. Rep.*, 2016, 6:20975. doi: 10.1038/srep20975.
 19. Hirai T, Yoshioka Y, Izumi N, Ichihashi KI, Handa T, Nishijima N, Uemura E, Sagami KI, Takahashi H, Yamaguchi M, Nagano K, Mukai Y, Kamada H., Tsunoda SI, Ishii KJ, Higashisaka K, Tsutsumi Y., Metal nanoparticles in the presence of lipopolysaccharides trigger the onset of metal allergy in mice., *Nat Nanotechnol.*, 2016, 11(9):808-16.
 20. Morishita Y., Yoshioka Y., Takimura Y., Shimizu Y., Namba Y., Nojiri N., Ishizaka T., Takao K., Yamashita F., Takuma K., Ago Y., Nagano K., Mukai Y., Kamada H., Tsunoda S., Saito S., Matsuda T., Hashida M., Miyakawa T., Higashisaka K., Tsutsumi Y. : Distribution of silver nanoparticles to breast milk and their biological effects on breast-fed offspring mice., *ACS Nano.*, 2016, 10(9) 8180-8191.
 21. Sawa M, Masuda M, Yamada T. Targeting the Wnt signaling pathway in colorectal cancer. *Expert Opin Ther Targets*. 2016 Apr;20(4):419-29.
 22. Miura N, Kamita M, Kakuya T, Fujiwara Y, Tsuta K, Shiraiishi H, Takeshita F, Ochiya T, Shoji H, Huang W, Ohe Y, Yamada T., Honda K. Efficacy of adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer assessed by metastatic potential associated with ACTN4. *Oncotarget*. 2016 May 31;7(22):33165-78.
 23. Masuda M, Uno Y, Ohbayashi N, Ohata H, Mimata A, Kukimoto-Niino M, Moriyama H, Kashimoto S, Inoue T, Goto N, Okamoto K, Shirouzu M, Sawa M, Yamada T. TNIK Inhibition Abrogates Colorectal

Cancer Stemness. *Nature Communications*. 2016 Aug 26;7:12586.

24. Yoneyama T, Ohtsuki S, Honda K, Kobayashi M, Iwasaki M, Uchida Y, Okusaka T, Nakamori S, Shimahara M, Ueno T, Tsuchida A, Sata N, Ioka T, Yasunami Y, Kosuge T, Kaneda T, Kato T, Yagihara K, Fujita S, Huang W, Yamada T, Tachikawa M, Terasaki T. Identification of IGFBP2 and IGFBP3 As Compensatory Biomarkers for CA19-9 in Early-Stage Pancreatic Cancer Using a Combination of Antibody-Based and LC-MS/MS-Based Proteomics. *PLoS One*. 2016 Aug 31;11(8):e0161009
25. Takahashi N, Iwasa S, Fukahori M, Sudo K, Sasaki Y, Shoji H, Honma Y, Okita NT, Takashima A, Hamaguchi T, Boku N, Shimada Y, Honda K, Yamada T, Yamada Y. A phase I study of the combination of panitumumab and bevacizumab in KRAS wild-type colorectal cancer patients previously treated with fluoropyrimidine, oxaliplatin, irinotecan and bevacizumab. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016 Sep;78(3):567-75.
26. Yamada T, Masuda M. The emergence of TNIK inhibitors in cancer therapeutics. *Cancer Sci*. 2017 Feb 16.
27. Hirata Y, Kobayashi T, Nishiumi S, Yamanaka K, Nakagawa T, Fujigaki S, Iemoto T, Kobayashi M, Okusaka T, Nakamori S, Shimahara M, Ueno T, Tsuchida A, Sata N, Ioka T, Yasunami Y, Kosuge T, Kaneda T, Kato T, Yagihara K, Fujita S, Yamada T, Honda K, Azuma T, Yoshida M. Identification of highly sensitive biomarkers that can aid the early detection of pancreatic cancer using GC/MS/MS-based targeted metabolomics. *Clinica Chimica Acta*. 2017 Feb 16;468:98-104.
28. Masuda M, Yamada T. The emergence of TNIK as a therapeutic target for colorectal cancer. *Expert Opin Ther Targets*. 2017 Apr;21(4):353-355.
29. 野呂林太郎, 山田哲司 「非小細胞肺癌」分子腫瘍マーカー診療ガイドライン 第1版 (2016年10月5日) 113-119.
30. 小寺義男, 山本格, 成松久, 石濱泰, 朝長毅, 山田哲司 「Human Proteome Organization (HUPO)」病理と臨床 2016年7月1日 34巻7号 714-720.
31. 山田哲司 「膵癌の検診に有用な新しい腫瘍マーカーの開発」週間日本医事新報 2016年 4832巻 (2016年12月3日) 33-40.
32. Katayama, Y., Nishiyama, M., Shoji, H., Ohkawa, Y., Kawamura, A., Sato, T., Suyama, M., Takumi, T., Miyakawa, T., Nakayama, K. I.: CHD8 haploinsufficiency results in autistic-like phenotypes in mice. *Nature* (2016) 537: 675-679.
33. Matsumoto, A., Pasut, A., Matsumoto, M., Yamashita, R., Fung, J., Monteleone, E., Saghatelian, A., Nakayama, K. I., Clohessy, J. G., Pandolfi, P. P.: mTORC1 and muscle regeneration are regulated by the LINC00961-encoded SPAR polypeptide. *Nature* (2017) 541: 228-232.
34. Matsumoto, M., Matsuzaki, F., Oshikawa, K., Goshima, N., Mori, M., Kawamura, Y., Ogawa, K., Fukuda, E., Nakatsumi, H., Natsume, T., Fukui, K., Horimoto, K., Nagashima, T., Funayama, R., Nakayama, K., Nakayama, K. I.: A large-scale targeted proteomics assay resource based on an in vitro human proteome. *Nature Methods* (2017) 14: 251-258.
35. Hosokawa, H., Tanaka, T., Endo, Y., Kato, M., Shinoda, K., Suzuki, A., Motohashi, S., Matsumoto, M., Nakayama, K. I., Nakayama, T.: Akt1-mediated Gata3 phosphorylation controls the repression of IFN γ in memory-type Th2 cells. *Nature Commun.* (2016) 7: 11289.
36. Ohnishi, T., Shirane, M., Nakayama, K. I.: SRRM4-dependent neuron-specific alternative splicing of

protrudin transcripts regulates neurite outgrowth. *Sci Rep* (2017) 7: 41130.

37. Yamauchi, T., Nishiyama, M., Moroishi, T., Kawamura, A., Nakayama, K. I.: FBXL5 inactivation in mouse brain induces aberrant proliferation of neural stem-progenitor cells. *Mol. Cell. Biol.* in press. (2017).
38. Hatano, A., Matsumoto, M., Nakayama, K. I.: Phosphoproteomics analyses show subnetwork systems in T-cell receptor signaling. *Genes Cells* (2016) 21: 1095-1112.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Radiation Interactive Agents, ポスター, Sugase T, Takahashi T, Serada S, Nakatsuka R, Fujimoto M, Tanaka K, Miyazaki Y, Makino T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Takiguchi S, Mori M, Doki Y, Naka T, 28th EORTC-NCI-AACR Symposium on Molecular Targets and Cancer Therapeutics, 2016/11/29, 国外.
2. Clinical Trial Methodology, ポスター, Wada N, Kurokawa Y, Takahashi T, Hamakawa T, Hirota S, Serada S, Naka T, Miyazaki Y, Makino T, Yamasaki M, Nakajima K, Takiguchi S, Mori M, Doki Y, 28th EORTC-NCI-AACR Symposium on Molecular Targets and Cancer Therapeutics, 2016/11/30, 国外.
3. SOCS-1 gene therapy has antitumor effects by the inhibition of JAK/STAT and FAK/ERK signaling in esophageal squamous cell carcinoma, ポスター, Sugase T, Takahashi T, Serada S, Nakatsuka R, Fujimoto M, Tanaka K, Miyazaki Y, Makino T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Takiguchi S, Mori M, Doki Y, Naka T, International cytokine and Interferon Society ICIS, 2016/10/18, 国外.
4. Lipolysis-stimulated lipoprotein receptor (LSR) can be a new therapeutic target for ovarian cancer, 口頭, Matsuzaki S, Hiramatsu K, Serada S, Nakagawa S, Matsuzaki S, Fujimoto M, Ueda Y, Yoshino K, Enomoto T, Kimura T, Naka T, 第75回日本癌学会学術総会, 2016/10/7, 国内.
5. LSR confers a protective role in ovarian cancer under hypoxic condition in the absence of glucose, 口頭, Takahashi T, Serada S, Nakagawa S, Matsuzaki S, Hiramatsu K, Fujimoto M, Yoshino K, Ueda Y, Kimura T, Naka T, 第75回日本癌学会学術総会, 2016/10/7, 国内.
6. Gene therapy with SOCS-1 regulates PD-L1 expression on tumor and activates anti tumor immunity in ovarian cancer, 口頭, Nakagawa S, Serada S, Ueda Y, Yoshino K, Kimura T, Naka T, 第75回日本癌学会学術総会, 2016/10/8, 国内.
7. SOCS-1 gene therapy using adenovirus vector shows potent antitumor effect in esophageal squamous cell carcinoma, ポスター, Sugase T, Takahashi T, Serada S, Tanaka K, Miyazaki Y, Makino T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Takiguchi S, Mori M, Doki Y, Naka T, 第75回日本癌学会学術総会, 2016/10/8, 国内.
8. 扁平上皮がん新規腫瘍抗原 Glypican-1(GPC-1)に対するキメラ抗原受容体遺伝子導入 T 細胞 (CAR-T)療法の開発, ポスター, 加藤大貴, 谷口智憲, 守井賢二, 世良田聡, 仲哲治, 中川貴之, 西村亮平, 河上裕, 第44回日本臨床免疫学会総会, 2016/9/8~2016/9/10, 国内.
9. Overexpression of SOCS-1 with adenoviral vector enhances anti tumor immunity of T-cell and inhibits tumor growth in ovarian cancer, 口頭, Nakagawa S, Serada S, Ueda Y, Yoshino K, Fujimoto M,

- Kimura T, Naka T, 第 22 回日本遺伝子細胞治療学会(JSJCT2016)学術集会, 2016/7/28, 国内.
10. Antitumor effect of gene therapy with SOCS-1 in esophageal squamous cell carcinoma, ポスター, Sugase T, Takahashi T, Serada S, Nakatsuka R, Fujimoto M, Miyazaki Y, Makino T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Takiguchi S, Mori M, Doki Y, Naka T, 第 22 回日本遺伝子細胞治療学会(JSJCT2016)学術集会, 2016/7/29, 国内
 11. Glypican-1 as a novel therapeutic target for esophageal cancer, 食道癌に対する新規癌抗原 Glypican-1 についての創薬標的分子としての検討, ポスター, 世良田聡, 原尚志, 高橋剛, 西垣貴彦, 菅生貴仁, 高橋佑介, 藤本穰, 森正樹, 土岐祐一, 仲哲治, 日本プロテオーム学会 2016 年会, 2016/7/28, 国内.
 12. SOCS-1 gene therapy using adenoviral vectors for esophageal squamous cell carcinoma subcutaneous xenograft model mouse, ポスター, Sugase T, Takahashi T, Serada S, Fujimoto M, Tanaka K, Miyazaki Y, Makino T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Takiguchi S, Naka T, Mori M, Doki Y, 第 25 回日本がん転移学会学術集会・総会, 2016/7/21~2016/7/22, 国内.
 13. AdSOCS-1 は PD-L1 を抑制して抗腫瘍免疫を増強し卵巣癌に対する強力な抗腫瘍効果を発揮する, 口頭, 中川慧, 世良田聡, 松崎慎哉, 上田豊, 吉野潔, 仲哲治, 木村正, 第 58 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会, 2016/7/8, 国内.
 14. 抗 Lipolysis-stimulated lipoprotein receptor (LSR) 抗体は卵巣癌の治療法になりうる, 口頭, 松崎聖子, 平松宏祐, 世良田聡, 中川慧, 松崎慎哉, 高田友美, 小林栄仁, 上田豊, 吉野潔, 木村正, 仲哲治, 第 58 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会, 2016/7/8, 国内.
 15. Glypican-1 による食道癌に対する化学療法耐性メカニズムの検討, ポスター, 高橋剛, 原尚志, 世良田聡, 藤本穰, 宮崎安弘, 牧野知紀, 黒川幸典, 山崎誠, 中島清一, 瀧口修司, 仲哲治, 森正樹, 土岐祐一郎, 第 20 回日本がん分子標的治療学会学術集会, 2016/5/31, 国内
 16. Adenoviral gene therapy with suppressor of cytokine signaling (SOCS) for cancer サイトカインシグナル伝達抑制分子(SOCS)を用いた癌に対する新規遺伝子治療法の開発, 口頭, 世良田聡, 藤本穰, 仲哲治, 日本組織培養学会 第 89 回大会, 2016/5/25, 国内.
 17. 食道癌に対する新規標的分子 Glypican-1 についての臨床病理学的検討および薬剤耐性に関する検討, 口頭, 原尚志, 高橋剛, 世良田聡, 西垣貴彦, 菅生貴仁, 大鶴徹, 宮崎安弘, 牧野知紀, 黒川幸典, 山崎誠, 藤本穰, 中島清一, 瀧口修司, 仲哲治, 森正樹, 土岐祐一郎, 第 116 回日本外科学会定期学術集会, 2016/4/14~2016/4/16, 国内.
 18. 膵癌細胞株における Glypican-1 の機能と抗体治療の可能性, 口頭, 西垣貴彦, 高橋剛, 世良田聡, 原尚志, 宮崎安弘, 牧野知紀, 黒川幸典, 山崎誠, 中島清一, 瀧口修司, 仲哲治, 森正樹, 土岐祐一郎, 第 116 回日本外科学会定期学術集会, 2016/4/14~2016/4/16, 国内.
 19. SOCS-1 inhibits tumor growth by enhancing T cell mediated antitumor immunity related to PD-L1, ポスター, Nakagawa S, Serada S, Matsuzaki S, Ueda Y, Yoshino K, Fujimoto M, Kimura T, Naka T, AACR Annual Meeting 2016 in New Orleans, Louisiana, 2016/4/20, 国外.
 20. Lipolysis-stimulated lipoprotein receptor (LSR) can be a novel therapeutic target of ovarian cancer, ポスター, Matsuzaki S, Hiramatsu K, Serada S, Nakagawa S, Matsuzaki S, Ueda Y, Fujimoto M, Yoshino K, Kimura T, Naka T, AACR Annual Meeting 2016 in New Orleans, Louisiana, 2016/4/20, 国外.
 21. Glypican-1 is a potential marker of prognosis and involved in chemoresistance of cisplatin in esophageal squamous cell cancer, ポスター, Nishigaki T, Takahashi T, Serada S, Fujimoto M, Hara H, Miyazaki

- Y, Makino T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Takiguchi S, Mori M, Doki Y, Naka T, AACR Annual Meeting 2016 in New Orleans, Louisiana, 2016/4/19, 国外.
22. Antitumor effect of gene therapy with SOCS-1 in esophageal squamous cell carcinoma, ポスター, Sugase T, Takahashi T, Serada S, Nakatsuka E, Fujimoto M, Miyazaki Y, Makino T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Takiguchi S, Mori M, Doki Y, Naka T, AACR Annual Meeting 2016 in New Orleans, Louisiana, 2016/4/19, 国外.
 23. 心不全に対する新規診断法の開発に向けたバイオマーカーの探索., 大須賀 絵理, 東阪 和馬, 笠原 淳平, 豊田 麻人, 鎌田春彦, 前田 真貴子, 長野 一也, 藤尾 慈, 坂田 泰史, 堤 康央: 日本薬学会第 137 年会., 仙台 (宮城), 2017 年 3 月, 国内.
 24. 新規心不全バイオマーカーの確立に向けた、モデルマウスによる有用性評価., 豊田 麻人, 東阪 和馬, 大須賀 絵里, 笠原 淳平, 尾花 理徳, 鎌田春彦, 長野 一也, 藤尾 慈, 坂田 泰史, 堤 康央: 日本薬学会第 137 年会., 仙台 (宮城), 2017 年 3 月, 国内.
 25. 慢性腎臓病の早期診断に向けた新規バイオマーカーの探索., 竹谷 苑子, 東阪 和馬, 井阪 亮, 石田 菜南, 鎌田春彦, 尾花 理徳, 前田 真貴子, 長野 一也, 楽木 宏実, 藤尾 慈, 神出 計, 堤 康央: 日本薬学会第 137 年会., 仙台 (宮城), 2017 年 3 月, 国内.
 26. 慢性腎臓病に対する診断バイオマーカーの確立に向けた、モデルマウスによる有用性評価., 石田 菜南, 東阪 和馬, 竹谷 苑子, 井阪 亮, 尾花理徳, 鎌田春彦, 長野 一也, 楽木 宏実, 藤尾 慈, 神出 計, 堤 康央: 日本薬学会第 137 年会., 仙台 (宮城), 2017 年 3 月, 国内.
 27. 慢性腎臓病の早期診断に向けた新規バイオマーカーの探索., 日本薬学会第 137 年会., 竹谷 苑子, 東阪 和馬, 井阪 亮, 石田 菜南, 鎌田春彦, 尾花 理徳, 前田 真貴子, 長野 一也, 楽木 宏実, 藤尾 慈, 神出 計, 堤 康央: 仙台 (宮城), 2017 年 3 月, 国内.
 28. Targeting the Wnt signaling pathway in colorectal cancer. RIKEN-MAX PLANCK JOINT RESEARCH CENTER 5TH ANNUAL SYMPOSIUM, Masuda M, Uno Y, Moriyama H, Kashimoto S, Sawa M, Yamada T. Berlin, Germany, April 17-20, 2016, 国外.
 29. Comprehensive mass spectrometry analysis identifies a novel therapeutic target in the Wnt signaling pathway. Masuda M, Goto N, Yamada T. 15TH HUMAN PROTEOME ORGANIZATION WORLD CONGRESS, Taipei, Taiwan, September 18-21, 2016, 国外.
 30. Therapeutic target discovery by cancer proteomics in the era of large-scale genome-resequencing. Yamada T, 18TH ASIA OCEANIA HUMAN PROTEOME ORGANIZATION CONGRESS, Sun Moon Lake, Taiwan, September 22-23, 2016, 国外.
 31. Signaling Pathway Profiling by RPPA for Drug Development and Personalized Cancer Medicine. Masuda M, Yamada T, 6TH GLOBAL REVERSE PHASE PROTEIN ARRAYWORKSHOP, Tübingen, Germany, September 25-27, 2016, 国外.
 32. Preclinical characterization of a novel TNIK inhibitor, NCB-0846, by proteomic profiling of signaling pathways using Reverse-Phase Protein Array. Yamada T, Masuda M., 6TH GLOBAL REVERSE PHASE PROTEIN ARRAYWORKSHOP, Tübingen, Germany, September 25-27, 2016, 国外.
 33. A Novel TNIK inhibitor, N5355 potently induced apoptotic cell death through down-regulation of Wnt signaling. Uno Y, Moriyama H, Kashimoto S, Masuda M, Sawa M, Yamada T. 28TH EORTC-NCI-AACR SYMPOSIUM, München, Germany, November 29-December 2, 2016, 国外.
 34. Global pathway profiling of a novel TNIK inhibitor using RPPA. Masuda M, Uno Y, Inoue T, Sawa M,

- Yamada T.,14TH JHUPO CONFERENCE, Tokyo, Japan, July 28-29, 2016, 国内.
35. Therapeutics targeting the Wnt signaling pathway in colorectal cancer. Yamada T. 75TH ANNUAL MEETING OF THE JAPANESE CANCER ASSOCIATION, Yokohama, Japan, October 6-8, 2016, 国内.
 36. Cancer Biomarker and Therapy Target Discovery by Proteomics. Yamada T. 22ND ANNUAL MEETING OF INTERNATIONAL SOCIETY OF PERSONALIZED MEDICINE, Tokyo, Japan, October 29, 2016, 国内.
 37. Targeting the Wnt signaling pathway in colorectal cancer. Masuda M, Yamada T. 1ST WNT SYMPOSIUM JAPAN, Yokohama, Japan, November 30, 2016, 国内.
 38. 次世代プロテオミクスが拓く医学生物学の新天地. 中山敬一.第56回臨床化学会年会. 熊本. 12/3, 2016, 国内.
 39. Cell cycle regulation in cancer stem cell. Nakayama, K. I. The 47th International Symposium of The Princess Takamatsu Cancer Research Fund: Current status and perspective of cancer stem cell research. Tokyo. 11/10, 2016, 国内.
 40. Next-generation proteomics unveils a global landscape of cancer metabolism. Nakayama, K. I., Matsumoto, M. The 26th Hot Spring Harbor International Symposium: Trans-omics: New Approaches in Biology and Medicine 2016. Fukuoka. 11/3, 2016, 国内.
 41. 次世代プロテオミクスが拓く生命科学研究の新天地.中山敬一. 第16回CBSM2016. 日田. 9/29, 2016, 国内.
 42. 全タンパク質絶対定量技術 (iMPAQT) がもたらすインパクト.中山敬一. 第89回日本生化学会大会. 仙台. 9/27, 2016, 国内.
 43. 次世代プロテオミクスが示すがん代謝の真実. 中山敬一. 第4回がんと代謝研究会. 鹿児島. 7/8, 2016, 国内.
 44. Cell cycle regulation in cancer stem cell. Nakayama, K. I. The Cell Cycle from Mechanism to Therapy. Montreal, Canada. 6/2, 2016, 国外.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 日経サイエンス (平成 28 年 11 月 1 日)
大腸がんの 90%が持つ遺伝子変異を標的
幹細胞を抑制する新規化合物
2. RIKEN RESEARCH (Winter 2016)
New drug tackles cancer at the stem
3. 読売新聞 (平成 29 年 2 月 5 日)
これからの検診 難治がん発見 進む新技術
4. 内藤財団時報 (平成 28 年 3 月)
大腸がん治療薬開発

(4) 特許出願

該当なし