

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411003

**平成 26 年度～平成 30 年度「私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」
研究成果報告書概要**

- 1 学校法人名 慶應義塾 2 大学名 慶應義塾大学
- 3 研究組織名 理工学部・理工学研究科
- 4 プロジェクト所在地 神奈川県横浜市港北区日吉 3-14-1
- 5 研究プロジェクト名 ビッグデータ駆動型創薬システム研究拠点
- 6 研究観点 研究拠点を形成する研究

7 研究代表者

研究代表者名	所属部局名	職名
榊原 康文	理工学部・理工学研究科	教授

- 8 プロジェクト参加研究者数 9 名
- 9 該当審査区分 理工・情報 生物・医歯 人文・社会

10 研究プロジェクトに参加する主な研究者

研究者名	所属・職名	プロジェクトでの研究課題	プロジェクトでの役割
榊原 康文	理工学部・教授	バーチャルスクリーニング・分子プロファイル解析および創薬ビッグデータベース構築	次世代シーケンス解析, バイオインフォマティクス解析およびデータベースの構築, 研究総括
井本 正哉	理工学部・教授	ケミカルバイオロジースクリーニング	ケミカルバイオロジー技術を用いた標的分子に相互作用する化合物の探索
岡 浩太郎	理工学部・教授	生理活性イメージング	細胞イメージング技術を用いた化合物の作用解析
佐藤 智典	理工学部・教授	グリコーム解析	糖鎖プライマー法を用いた糖鎖プロファイル解析
土居 信英	理工学部・教授	薬剤標的タンパク質のプロテオーム解析およびペプチド医薬リードの In vitro スクリーニング	試験管内選択法を用いた薬剤と相互作用するタンパク質の探索およびペプチド医薬リードの最適化
南 美穂子	理工学部・教授	作用機序解析における統計数理, 多次元データに対する多重比較	大規模データからの情報抽出における有意性の統計的解析, 特徴量抽出法の構築

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411003

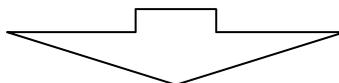
大家 基嗣	医学部・教授	泌尿器がん標的分子同定	前立腺がんなどの検体解析, 細胞株樹立および標的分子の同定
鈴木 秀和	医学部・教授	消化器がん標的分子同定	胃がん・肝臓・膵臓がんなどの検体解析と標的分子の同定
曾我 朋義	環境情報学部・教授	メタボローム解析	CE-MS 法を用いた検体および細胞内の網羅的メタボローム解析
(共同研究機関等)			

<研究者の変更状況(研究代表者を含む)>

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
消化器がん標的分子同定	医学部・准教授	鈴木 秀和	胃がん・肝臓・膵臓がんなどの検体解析と標的分子の同定

(変更の時期:平成 27 年 11 月 1 日)



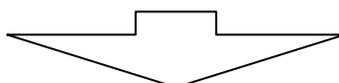
新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
医学部・准教授	医学教育統括センター・教授(有期・医学部)	鈴木 秀和	胃がん・肝臓・膵臓がんなどの検体解析と標的分子の同定

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
薬剤標的タンパク質のプロテオーム解析およびペプチド医薬リードの In vitro スクリーニング	理工学部・准教授	土居 信英	試験管内選択法を用いた薬剤と相互作用するタンパク質の探索およびペプチド医薬リードの最適化

(変更の時期:平成 29 年 4 月 1 日)



新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
理工学部・准教授	理工学部・教授	土居 信英	試験管内選択法を用いた薬剤と相互作用するタンパク質の探索およびペプチド医薬リードの最適化

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411003

11 研究の概要(※ 項目全体を10枚以内で作成)

(1)研究プロジェクトの目的・意義及び計画の概要

これまでの薬剤の発見・設計では、大半の薬剤が宝探しのようにして発見されてきた。現代の創薬プロセスでは、疾患標的分子同定、リード化合物探索、作用機序解析、という3つの工程により薬剤を発見・設計する。本プロジェクトは、創薬の3つの工程をそれぞれ研究課題とする各研究ユニットを「データフロー」という情報の受渡しで連動させる。

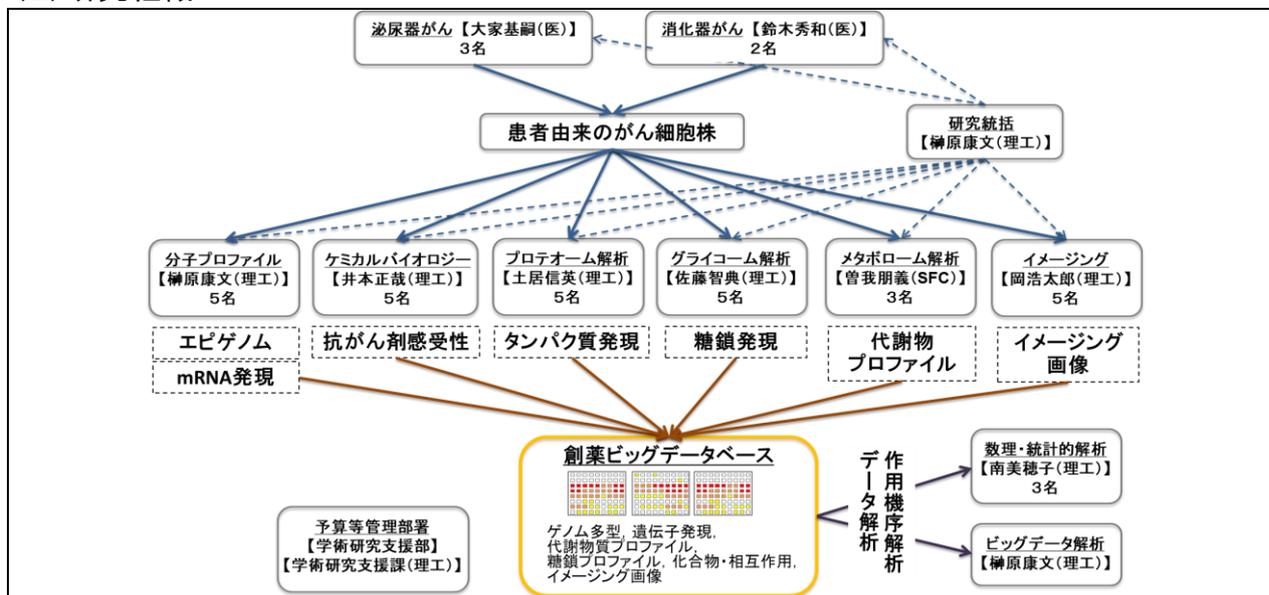
データ駆動型という新しい創薬システムは、次の特徴を有する：

1. 実験・解析結果をオミックスデータとして研究ユニット間で受け渡すことにより、創薬の研究過程で生じる膨大なデータをビッグデータベースとして蓄積できる、
2. データフローをモニタリングすることにより、創薬の全工程を情報の流れとして表現できると同時に、創薬過程で生じた問題点を蓄積データから解析的にトレースバックして、その解析結果を各工程にフィードバックできる。

そして、蓄積された創薬ビッグデータベースを学内外に広く公開することにより、生命科学・医科学・創薬科学に大きく資することも目的とする。本目的のために、基礎科学(生命科学、生命情報学)・医科学(臨床学、腫瘍学)・分析化学(メタボローム)に従事してきた研究者を、疾患標的分子同定、リード化合物探索、作用機序解析の3つの創薬工程における研究ユニットとして配置して、創薬研究を強力に推進するための研究拠点を形成する。

具体的には、慶應義塾大学理工学部の有する生命情報学的スクリーニング技術および情報解析技術に対して、医学部発の臨床検体・培養細胞からの標的分子を入力として、出力となるリード化合物の細胞内での作用機序を理工学部の統計数理解析技術および環境情報学部のメタボローム解析技術で解析する。まず、創薬プロセスにおける疾患標的分子同定、リード化合物探索、作用機序解析、という3つの工程にそれぞれ研究課題とする各研究ユニットを配置する。次に、各ユニットの解析結果を徹底的にデジタルデータ化する。そして各ユニット間を「データフロー」という情報の受渡しパイプラインで連動させる。一方、各研究ユニットの実験成果は組織・細胞・生体高分子および有機物であるため、それら生体物質から情報を取り出してデータ化するために、DNAなどの生体分子を高速に解析する次世代シーケンス解析、第3の生体鎖である糖鎖をプロファイリングするグリコーム解析を支援するサブユニットも設置する。これにより、真に情報化された創薬プロセスの実現と、創薬システムを回転させるたびに蓄積される膨大な創薬ビッグデータのデータベース構築が可能となる。

(2)研究組織



法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411003

(3) 研究施設・設備等

- 慶應義塾大学理工学部:面積 360m², 研究室数 6, 使用者数 28 名.
- 慶應義塾大学医学部:面積 128m², 研究室数 2, 使用者数 5 名.
- 慶應義塾大学先端生命科学研究所:面積 726m², 研究室数 1, 使用者数 3 名.
- 次世代シーケンサー MiSeq(Illumina 社) (平成 26 年度購入), 稼働時間数 120 時間 (月平均)
- 質量分析装置一式(amazon SL・窒素ガス発生装置システム) (平成 27 年度購入), 稼働時間数 100 時間 (月平均)
- ELZA グラフィックボード (平成 27 年度購入), 稼働時間数 無停止
- DELL サーバ PowerEdge (平成 27 年度購入), 稼働時間数 無停止
- JCS ワークステーション (平成 28 年度購入), 稼働時間数 無停止
- DELL サーバ PowerEdge (平成 28 年度購入), 稼働時間数 無停止
- GPGPU カード (平成 29 年度購入), 稼働時間数 無停止

(4) 研究成果の概要 ※下記、13及び14に対応する成果には下線及び*を付すこと。

プロジェクトの5年間で完了した。達成された研究成果の概要を述べる。

第一に、プロジェクトメンバーの間での共同研究により、医学部で樹立されたがん細胞株に対して、理工学部で遺伝子発現, エピゲノム, 糖鎖プロファイル, 抗がん剤感受性のオミックスデータ, 環境情報学部でメタボロームデータが生成され, 目標とするデータ駆動型創薬システムと創薬基盤データベースが構築された。具体的には, 医学部発の臨床検体・培養細胞の樹立において, アンドロゲンに依存して増殖し, アンドロゲンを除去するとアポトーシスを起こすヒト前立腺癌細胞株 LNCaP や C4-2 を, アンドロゲン除去の血清の下で 1-2 年培養し, アンドロゲンがなくても安定的に増殖する細胞株(去勢抵抗性前立腺がん株, CRPC), LNK06, LNK012, LNK024, C4-2AT6, C4-2AT12, C4-2AT24 を樹立し, がんの悪性度に応じた, 進展メカニズム解明に有用な実験系を確立することができた。実際に, これらの細胞のホルモン非依存性を評価したところ, L0 に比べて CRPC 細胞はホルモン非依存的な増殖能を獲得していた。特に, C24 細胞の増殖が早く, 悪性化していることが分かった。

次に, 理工学部の有する生命情報学的スクリーニング技術および情報解析技術の確立において, 次世代シーケンサーによるバイサルファイトシーケンスとそのデータに基づくエピゲノム情報解析技術, および, mRNA-seq による発現差異遺伝子の検出技術を確立し, これらの網羅的ゲノム解析技術を用いて前立腺がんの悪性化過程を解析し, プロジェクトメンバーとの共同研究による創薬基盤データベース構築のためのデータを蓄積した。また, 同サンプルに対して網羅的な代謝物存在量のデータ(メタボロームデータ)が取得された。さらに, 前立腺がん悪性化株などの細胞株を用いて, LC-MS による構造解析により, 階層的なビッグデータとして取り扱い可能な糖鎖プロファイルを取得した。5年間にわたる網羅的実験と解析により本プロジェクトが蓄積したがん細胞株に対するマルチオミックスの創薬基盤データベースを表1にまとめる。

本データベースが本プロジェクトの研究集大成である。世界でも類を見ない貴重な創薬基盤データベースを構築することができた。本データベースは, 下記のサイトにおいて公開されており, 誰でも利用できる状態になっている:

創薬基盤データベース URL: <http://bddd.bio.keio.ac.jp/crpc>

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411003

表 1:がん細胞株に対するマルチオミクスデータ

	LnCaP	LNKO6	LNKO24	C4-2	C4-2AT6	C4-2AT24
トランスクリプトーム	✓	✓	✓	✓	✓	✓
メチローム	✓	✓	✓	✓	✓	✓
メタボローム	✓	✓	✓	✓	✓	✓
糖鎖プロファイル	✓	✓	✓	✓	✓	✓
化合物感受性	✓	✓	✓	✓	✓	✓

✓: 解析済み



次世代シーケンサー



質量分析器

第二に、抗がん剤感受性の解析として、L0 細胞と悪性度の高い C24 細胞を用いて、C24 細胞選択的に細胞死を誘導する化合物のスクリーニングを行った。1,342 種類の放線菌よりスクリーニングを行った結果、放線菌 2048A-28 株の培養液の 1-BuOH 抽出物に目的の活性を見出した。そこで 2048A-28 株が生産する活性物質の単離精製・構造解析を行い、活性物質を FMN-A と同定した。FMN-A の他のがん細胞株に対する感受性が CRPC 細胞に比べて低いことから、FMN-A はがん細胞の中でも特に CRPC 細胞に対して抗がん活性を持つことが分かった。さらに、FMN-A が *in vivo* においても CRPC 腫瘍に抗腫瘍効果を示すか評価を行った。CRPC の病態を再現するために去勢手術を施したマウスに C24 細胞を皮下移植し、FMN-A を経口投与することで評価した。その結果、FMN-A はマウスの体重減少を伴うことなく抗腫瘍効果を示した。このことより、FMN-A は CRPC 治療における有用な新規治療薬シード化合物になることが示唆された。

【医学部発の臨床検体・培養細胞の樹立および標的分子の同定】

アンドロゲンに依存して増殖し、アンドロゲンを除去するとアポトーシスを起こすヒト前立腺癌細胞株 LNCaP や C4-2 を、アンドロゲン除去の血清の下で 1-2 年培養し、アンドロゲンがなくても安定的に増殖する細胞株を樹立し、がんの悪性度に応じた、進展メカニズム解明の有用な実験系を確立することができた。上記モデルの機能解析により、アンドロゲン非依存性前立腺癌は、低酸素環境下において糖代謝のリモデリングを介して PI3K/AKT/mTOR 阻害剤抵抗性を獲得することを発見した(*1)。また、新規抗がん剤カバジタキセル(CBZ)耐性株の樹立を試みたが、2年の歳月をかけて、in vitro in vivo において耐性を獲得した細胞株の樹立に成功した。CBZ 耐性株は報告がなく、世界初のモデルとして国際誌に報告した(*2)。上記細胞株の解析により、CBZ の耐性メカニズムに細胞増殖シグナルおよび抗酸化ストレスが関わることを見出した(*3)。前立腺がん臨床検体の解析においては、幹細胞マーカー OCT4 および血管新生制御因子 VASH1 の前立腺がん進展における関与を発見しており(*4,5)、難治性前立腺がんの治療標的としてさらなる解析を進めている。さらに治療抵抗性前立腺がん組織検体の遺伝子発現パターンを解析し、オープンソースで手に入る各種候補薬剤投与時の遺伝子発現プロファイルとマッチングさせることにより、当教室独自の薬剤スクリーニングを行った結果、ヒトへ臨床使用可能な既存薬の中から、前立腺がんの治療抵抗性を克服し得る薬剤を数種同定した。*in vitro, in vivo* で上記薬剤の有効性を確認し、特許申請に至った(特願 2018-003169, 2018-007668, 2018-091237)。

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411003

ピロリ菌感染宿主において、胃発がんリスクを規定する新しい分子を同定(*6)し、そのメカニズムを分子生物学的に明確にできた。具体的には、ピロリ菌感染に伴う宿主細胞の CD44v9 陽性がん幹細胞の発生並びに機能制御を達成し得る分子としてアクチン重合の制御蛋白質である Capping actin protein of muscle Z-line alpha subunit 1(CAPZA1)を標的することが有用であることが示された(*7)。次に、CD44v 発現消化器がん幹細胞の酸化ストレス抵抗性解除ポイントを標的し、CD44v 機能阻害薬や autophagy 惹起薬をスクリーニングする目的に対して、佐藤グループと CD44v9 選択性 pDNA/キトサン/ヒアルロン酸で構成したナノ粒子を開発することで、CD44v9 発現に伴う酸化ストレス抵抗性解除論を目指した研究を行っており、これまでに、CD44v9 選択性ナノ粒子の開発が達成された。

【理工学部の有する生命情報学的スクリーニング技術および情報解析技術の確立】

LNCaP, LNK06 および LNK024 の計 3 サンプル、また C4-2, C4-2AT6, C4-2AT24 の計 3 サンプルについて、次世代シーケンサーを用いて、ゲノムワイドな DNA メチル化状態、網羅的な mRNA 発現状態のデータを取得した。また、曾我グループより、同 6 サンプルに対して、網羅的な代謝物存在量のデータ(メタボロームデータ)が取得された。佐藤のグループにより、糖鎖プライマー法を用いて多様ながん細胞での糖鎖プロファイリングも実施された。さらに、井本グループより、同 6 サンプルに対する化合物感受性データが取得され、それに対するトランスクリプトームデータも取得された。これらのマルチオミクスデータは、本プロジェクトの主要成果として、データベース化して、研究者間でアクセスできるようにシステムを構築した。

これらマルチオミクスデータを活用したインシリコスクリーニングの手法として、化合物の線形表記と畳み込みニューラルネットワークを用いてタンパク質化合物結合予測を行い、学習された特徴表現を解釈可能な形に還元できる新たなモデルを構築した(*8)。SMILES を用いた化合物特徴行列と、畳み込みニューラルネットワーク(以下 CNN)を用いたモデルを組み、実験データに TOX21 を利用し、約 8000 種の化合物が 12 個のタンパク質に対し結合するかどうかの予測問題を解いた。まず、化合物から特徴行列を作成した。化合物の構造を SMILES 表記法を用いて線形表記し、各文字を不飽和度や形式電荷など各原子の性質 20 次元と構造を表記する文字の one-hot vector 21 次元の 41 次元で表した。次に CNN では、SMILES の文字列方向にのみ畳み込む演算を二回行った。それぞれ 128 枚と 64 枚のフィルタを設定した。最終的に、二層目の出力の最大値をフィルタ毎に取り出す global max pooling で 64 次元のベクトルに圧縮した(以後、この圧縮されたベクトルを SMILES Convolution Fingerprint と表記する)。これを全結合層に流し、ノード数 1 の出力層にて結合の有無を予測した。モデルの精度検証として、データセットのすべてを用いた 5-fold 交差検証を行ったほか、汎化性能の実証のため、2014 年の世界的コンペティションのために用意されたバリデーションを用いて、モデルのチューニング・スコアリングを行った。SMILES Convolution Fingerprint が化合物の性質をどのように表現しているかを確かめるため、多変量解析を行った。すべてのデータを用いた交差検証では、本手法がこれまで提案された代表的な手法をすべて上回った。SMILES Convolution Fingerprint を用いた多変量解析では、本手法が先行手法のバイナリベクトル表記(ECFP)に比べ、少ない次元でありながら、個々の化合物を性質の違いによってより分離する方向に表記していることが示された。学習済みフィルタを化合物に適用して重要な特徴構造を可視化したところ、既知の重要骨格(例:アンドロゲン受容体に置けるステロイド骨格)が取り出された他、類似骨格や多種の官能基などが取り出された。

1,342 種類の放線菌よりスクリーニングを行った結果、放線菌 2048A-28 株の培養液の 1-BuOH 抽出物に目的の活性を見出した。そこで 2048A-28 株が生産する活性物質の単離精製・構造解析を行い、活性物質を FMN-A と同定した。FMN-A は RNA 合成阻害能を持つこと

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411003

が知られている。そこで、同様の活性をもつ Actinomycin D の樹立細胞への増殖阻害活性を評価したが、CRPC 細胞選択的な活性を示さなかった。また、Actinomycin D が CRPC 細胞に対して 72 時間で増殖阻害を示す濃度のおよそ 200 倍の濃度で CRPC 細胞の RNA 合成を 1 時間で阻害するのに対し、FMN-A は増殖阻害活性を示す濃度の 8,000 倍以上の濃度においてもその RNA 合成を阻害しなかった。したがって、FMN-A は CRPC 細胞に対して既知の活性と異なるメカニズムで細胞死を誘導することが示唆された。次に、FMN-A の CRPC への選択性を他のがん細胞株への増殖阻害活性を比較することで評価した。FMN-A の、親株である L0 細胞に対する IC₅₀ 値は 0.17 μ g/mL であった。一方、CRPC 細胞において最も悪性度の高い C24 細胞に対する IC₅₀ 値は 0.02 μ g/mL を示し、樹立細胞の中で最も高い感受性を示した。さらに、肺がん、大腸がん、食道がん、皮膚がん細胞に対して FMN-A を添加したところ、いずれの IC₅₀ 値も C24 細胞に対する IC₅₀ 値の 10 倍以上高い値であった。したがって、FMN-A は他のがん細胞種と比較しても、選択的に CRPC 細胞に活性を示すことが分かった。FMN-A が *in vivo* においても CRPC 腫瘍に抗腫瘍効果を示すか医学部にて評価を行った。CRPC の病態を再現するために去勢手術を施したマウスに C24 細胞を皮下移植し、FMN-A を経口投与することで評価した。その結果、FMN-A はマウスの体重減少を伴うことなく抗腫瘍効果を示した。このことより、FMN-A は CRPC 治療における有用な新規治療薬シード化合物になることが示唆された。

糖鎖プライマー法を用いて、疾病に関係する細胞に発現する糖鎖のプロファイリングを行い、比較グライコムクス、クラスター解析および細胞機能との相関解析などを行った。細胞株としては、前立腺がん細胞株、胃がん細胞株、乳がん細胞株、肝がん細胞株、幹細胞マーカー発現胃がん細胞株など約 35 種類を用いた。これら細胞株に発現している糖鎖を糖鎖プライマー法により解析し、糖鎖パネルを作成した。糖鎖プライマーとしては、ガングリオ系列、グロボ系列、ラクト/ネオラクト系列、ムチン型、およびグリコサミノグリカン型の糖鎖生合成経路を検討するために、Lac-C12, GlcNAc-C12, GalNAc-Ser(Thr)-C12, および Xyl-Ser-C12 を用いた(*9,10)。糖脂質型糖鎖の発現においては、C4-2 細胞でルイス型の糖鎖と考えられる生成物が多く検出された。また、ムチン型 O-グリカンでは、Core1~Core4 型のコア構造の糖鎖は細胞間での差が見られなかった。しかしながら、Core2 から伸長する糖鎖構造では細胞間での発現に違いが見られた。特に、アンドロゲン除去期間の長い細胞株では、ルイス型、シアリルルイス型、およびフコシル化糖鎖の発現量に大きな変動が見られた。去勢抵抗性を有していない細胞株でも、2-3 日間のアンドロゲン除去により、シアリ化糖鎖の発現量が向上する傾向が見られた。これにより、アンドロゲンと糖鎖生合成経路との関係が示唆された(*11,12,13,14,15)。

標的タンパク質に結合する薬剤を効率よくデザインするために、標的タンパク質に結合するペプチド医薬リードの試験管内選択を行い、得られた高親和性ペプチドと標的タンパク質との複合体の立体構造解析を行うことで、その構造情報に基づくペプチド模倣化合物を設計・評価することが期待できる。mRNA ディスプレイ法や多検体のタンパク質調製では無細胞タンパク質合成系を利用してタンパク質を調製する必要があるが、従来の物理的な細胞破碎を用いた方法では、そのための破碎装置が必要であり、一度に処理できる量が制限されていた。そこで、従来よりも簡便に大量の無細胞タンパク質合成系を調製できる生化学的手法を開発した(*16)。また、従来の無細胞タンパク質合成系では、鋳型となる遺伝子のサイズは限られていた。そこで、従来よりも巨大なゲノム DNA を鋳型として無細胞タンパク質合成を行える手法を開発した(*17)。一方、従来のプロテオミクスよりも高感度な、新たな 1 細胞レベルの定量プロテオミクスの手法開発に向けて、上記の mRNA ディスプレイ(mRD)法と次世代シーケンサーを immuno-PCR(iPCR)に応用した、超並列・高感度なタンパク質検出のための mRD-iPCR-seq 法を提案した。また、この独自の試験管内選択技術をマイクロ流体デバイスや次世代シーケンサーと組み合わせることでハイスループット化するためのシステムを確

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411003

立した(*18). さらに, 試験管内選択技術の用途拡大に向けて, 小さなコンパートメントを利用して, ハイスループットに PCR や酵素反応を行うための要素技術を開発した(*19,20,21).

細胞イメージングによる網羅的データの取得を目的として系統的なイメージング研究を進めてきており, 細胞内セカンドメッセンジャークロストークを包括的に解析するための実験系の確立(*22,23), 種々の薬物添加に伴う細胞内セカンドメッセンジャー濃度変化とタンパク質リン酸化との相関解析の実施(*24,25), セカンドメッセンジャー経時変化データの整理と薬物固有応答パターンを抽出(*26), を達成した. このように様々な色違いの蛍光イメージング手法の開発を行うことに成功し, 細胞内セカンドメッセンジャーやエネルギー代謝に関わる中間代謝物, さらには細胞形態変化などの経時変化画像を取得することができたことと, これらデータの関係を相関演算により検出することに成功した.

統計数理解析技術の開発成果として, 遺伝子発現量などの大規模な多重比較問題に対しては, 疾病患者群と対照(健常者)群の2つの群の遺伝子発現量の違いを検出するために, カーネル密度関数推定法による分布間距離推定量を用いることにより, これまでに検出できなかったような 2 群の遺伝子発現量の分布の差異を検出できるようになった. マイクロアレイによる遺伝子発現量などのように各成分が非負の値をとる非負値行列データを次元の低い非負値行列の積として表現することにより, 特徴量を抽出する方法に非負値行列分解法(NMF, Non-negative Matrix Factorization)がある. 大家グループと佐藤グループの 12 種のガンの糖鎖データに非負値行列分解を適用することにより, 各ガンに固有の腫瘍マーカーの探索と, この分解法の腫瘍マーカー探索法としての可能性を検証した.

【環境情報学部のメタボローム解析技術の確立】

メタボローム解析は, 現在は基礎研究から産業応用まで様々な分野で使われているが 10^6 個の細胞を必要とする. がん幹細胞, 免疫細胞など希少な試料も多く, さらなる高感度化が望まれている. そこで, 本研究では, CE-MS(キャピラリー電気泳動-質量分析計)法の高感度化に取り組んだ. CE-MS 法では測定対象物の分離の場となるキャピラリーの両端に数万ボルトの電圧を印可するため, 電気分解によって水素ガスや酸素ガスが発生する. これらのガスが質量分析計に導入されるとノイズが発生し, 感度が著しく低下するため, これを防ぐため, 現在の CE-MS 法では, キャピラリーの出口にシース液を加えてガスを吸収することによって, 安定な CE-MS 測定を実現している. しかし, シース液によって各測定成分が約 200 倍希釈されるため, 感度が著しく低下するという欠点がある. そこで本研究では, シース液を使わずかつ電気分解の影響を受けないシースレス CE-MS デバイスの開発を行った. 我々は, キャピラリーの出口から 1cm離れたところに電極を設けたデバイスを考案することによって, 電気分解で発生したガスが質量分析計に流入することを防ぐことに成功した. 本法は, シース液を必要とせず, その結果, 感度の大幅な改善が見られた. アミノ酸などの陽イオン代謝産物では, 従来法に比べて平均で感度が 30 倍向上した. これらの成果は Electrophoresis に発表した(*27). また本 CE-MS シースレスデバイスは米国で特許登録された.

<優れた成果が上がった点>

5年間の研究目標は,

- 臨床検体やがん細胞などを試験的に次世代シーケンサーによりシーケンスして, 分子プロファイルの生成と解析を試みる.
- 研究ユニットから生産されるサンプルをシーケンスして, 分子プロファイルを生成し, データ解析することにより標的分子の絞り込みに貢献する.
- 生成されたデータの創薬データベースへの蓄積を行う.
- 分子プロファイルデータの生成とその受け渡しにより各研究ユニットを連動して, データ駆動型の創薬プロセスを実現する.

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411003

- 5年間に生成された全オミックスデータを創薬データベースに集約して、創薬データベースを完成する。

この5つの大きな目標をほぼすべて達成できたと考えている。具体的には、前立腺がんの悪性化過程を再現した細胞株系列に関して、次世代シーケンサーを用いた mRNA-seq による発現差異遺伝子の検出技術の確立、バイサルファイトシーケンスとそのデータに基づくエピゲノム情報解析技術の確立を達成した。それらのシーケンスデータから分子プロファイルを作成し、主にケミカルバイオロジー研究ユニットに提供することにより、標的分子の絞り込みに貢献した。さらに、ケミカルバイオロジー研究ユニットが探索同定した化合物の感受性に関する次世代シーケンサーを用いた分子プロファイルを作成し、データ駆動型の創薬プロセスの実例を実現した。そして、これらの網羅的ゲノム解析技術を用いてプロジェクトメンバーとの共同研究による創薬データベース構築のためのデータ蓄積、そして上記表1に示したように、「がん細胞株に対するマルチオミックスデータ」とそのデータベースを構築することを成し遂げた。

CRPC 細胞選択的な細胞死誘導物質として FMN-A を見出した。FMN-A は、動物試験においても毒性を伴うことなく経口投与によって CRPC 腫瘍に顕著な抗腫瘍効果を示した。また、FMN-A は抗アポトーシスタンパク質の発現低下と、FasL の細胞表面発現上昇により C24 細胞選択的に細胞死を誘導することを明らかにした。このような抗腫瘍効果と作用機構を有する薬剤はこれまで報告がないことから、CRPC 治療薬開発において大きく貢献する可能性がある。

糖鎖プライマー法を用いて多様ながん細胞での糖鎖プロファイリングを実施して、クラスター解析により、がん細胞の由来により明確に分類できることが示された。発現糖鎖と細胞機能との相関解析をバイオインフォマティクスの手法により実施し、細胞機能に寄与する糖鎖構造の特定が可能になった。前立腺がん細胞では他の細胞と異なった特徴的な糖鎖が発現しており、その糖鎖の発現とアンドロゲン除去との関係が見出された。

当初は予定していなかった新たな成果として、抗体やペプチドなど膜透過性の低い生体高分子をバイオ医薬として細胞内に効率よく送達するためのヒト由来膜透過促進ペプチドを同定した。

これまで細胞イメージングのために培ってきた Mg イオンの細胞内動態を可視化する様々な技術を併用して、細胞機能と Mg イオン動態との関係を Current Biology 誌に2本の論文として報告できたことが挙げられる。特に神経伝達物質 GABA で誘導される細胞内 Mg イオンの動員が様々なリン酸化タンパク質の活性化を介して神経回路の成熟とその機能の維持に重要であることを示した論文は Current Biology 誌の Dispatches として大きく紹介された。

環境情報学部のメタボローム解析技術の確立として、陽イオン性代謝物および陰イオン性代謝物用のシースレス CE-MS(キャピラリー電気泳動-質量分析計)法をそれぞれ新たに開発し、数倍から数十倍の高感度化を達成した。シースレス CE-MS 法は、感度と操作性の面で優れている全く新しい測定技術であり、今後の産業界の分析機器開発の発展および生命科学、医学分野の希少試料の測定に大きく貢献するはずである。

<課題となった点>

FMN-A は FasL の発現上昇と Survivin の発現低下を誘導することで CRPC 選択的細胞死を誘導するが、FasL の発現上昇と Survivin の発現低下を誘導するメカニズムが不明である。現在、RNAseq によって FMN-A を 3 時間処理することで発現が変化する遺伝子が榊原のグループによって同定された。文献などから、これら遺伝子の中から候補遺伝子を抽出し、ノックダウン実験を通して CRPC に対する FMN-A の FasL と Survivin の発現に及ぼすメカニズム

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411003

の解明に挑む。また、DARTS 法によって、FMN-A の結合タンパク質を同定し、そのタンパク質を起点に作用機構解析に取り組む。

各種細胞株および前立腺がん、尿路上皮がん、腎がん患者の遺伝子異常を次世代シーケンサーで解析を進めているが、新たに発見された遺伝子異常が多いため、解析対象とする因子の選択が課題である。

バイサルファイト法を用いたメチル化シーケンスは初めての挑戦であったため、何度も試行錯誤する必要があり、時間をかけて技術の確立を行う必要があった。これらの解決にコストと時間が予想以上にかかったが、最終的にはすべて克服することができ、技術と経験の蓄積ができた。

糖鎖プロファイリングの信頼性を高めるために、LC-MS での測定における定量性と再現性を高めることが課題であった。そのために、MS/MS 測定での MRM モードでの測定のメソッドを作成した。検出される全ての糖鎖に対して MS/MS スペクトル測定における最適な検出条件の設定を行った。また、LC の条件を糖鎖の組成ごとに検討して、LC クロマトでの分離における最適な条件を決定した。これにより、精度の高い糖鎖プロファイリングが可能になった。

一方で細胞イメージングでは、イメージング技術の開発に終始したために、プロジェクト内共同研究はもっと行うことができたのではないかと考えている。

シーストレス CE-MS 法は、高感度検出が可能な素晴らしいメタボローム測定法であるが、現在は実験段階のプロトタイプである。誰もが使い、いつでも安定した結果を出せるようにするためには、キットなどの製品化を行い、一定の性能を保つように製品を検査し、品質を管理する必要がある。そのためには、分析機器メーカーにライセンスアウトし、製造から品質管理まで十分に行う必要がある。

<自己評価の実施結果と対応状況>

上述したように、5つの大きな目標をすべて達成することができた。何よりもマルチオミックデータベース構築の達成とデータ駆動型の創薬プロセスの実例を実現したことは期待以上の成果であると考えている。研究途中で生じた諸問題もすべて克服することができ、技術と経験の蓄積ができた。スクリーニング解析においては、当初の目標以上の成果が得られ、また動物実験においても経口投与で有効な化合物を見出すなど費用対効果は高いと判断した。糖鎖解析においては、当初に計画していた糖鎖プロファイリングに関する研究は達成し、予期していなかった事実を多く見出すことができた。

一方で、一部達成できなかった目標もあったが、予定していなかった新たな結果も得られた。例えば、抗体やペプチドなど膜透過性の低い生体高分子をバイオ医薬として細胞内に効率よく送達するためのヒト由来膜透過促進ペプチドを同定した。学術的にも新しい autophagy の分子生物学的な制御機構を世界に先駆けて明らかにすることができた。胃がん細胞では他の細胞と異なる特徴的な糖鎖が発現しており、糖鎖合成関連遺伝子の発現との相関性が見出された。大腸がん組織のマルチオミクスによって、代謝やミトコンドリア異常などの大腸がんの特徴を新たに見いだした。

達成できていない目標は、研究期間終了後の展望で示すように、今後の活動で結果を出す予定である。

以上より、5年間を総括した自己評価を実施した結果、本予算規模(科研費基盤 S や JST CREST と同規模)では費用対効果は非常に高いと判断し、プロジェクトメンバーによる自己評価点数は概ね80点から最高評価の100点となった。

(プロジェクトに参加する研究者毎の詳細な研究進捗の報告は、別添資料の1に添付。)

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411003

<外部(第三者)評価の実施結果と対応状況>

創薬およびケミカルバイオロジーの分野で日本を代表する三名の外部評価の先生方、

- 神奈川大学特別招聘教授 上村大輔、
- 理化学研究所環境資源科学研究センター副センター長 長田裕之、
- 京都大学大学院薬学研究科教授 掛谷秀昭、

に、第5回シンポジウムに参加していただき、本プロジェクトのメンバーの発表および研究室の学生などによるポスター発表を聴講していただき、審査を行っていただいた。

3名の外部評価者による評価書は別添資料の2に添付してあるが、

「イギリスの施策にもあるように、世界の関係研究者がすぐにリンクできるビッグデータ管理態勢の構築が日本でも急務となっている。そのような状況で、本研究提案は理工系-医科学系のコンパクトな研究集団ではあるが、鋭く研究を提案、しかも中間評価を踏まえ、より一層研究者間の共同研究が進捗することによって、大きな成果を得ている点が評価できる。当初の計画以上の結果が出ており、すぐに臨床実験がはじめられる段階まで来ているものもあると判断した。研究拠点長のリーダーシップの下に、研究を成功に向けて収束させた結果である。一流雑誌への掲載も含めて、発表論文も順調に出ており評価できる。」

「去勢抵抗性前立腺がん細胞株とその薬剤耐性細胞株を用いたスクリーニング系を確立し、治療効果が期待できる薬剤を見出したことは、基礎と臨床との共同研究による成果として特筆できる。また、各研究室の若手研究者(大学院生を含む)がポスター発表で活発にディスカッションしており、本事業が若手育成にも貢献したことを評価する。以上のことから、本事業は大きな成功を収めたと高く評価する。」

「各参画研究者の応用展開を伴うビッグデータ駆動型創薬システムの確立においては、特に、大家らが樹立した悪性度の極めて高い前立腺がん細胞を共通の研究材料に対して着実に研究が進展し、新しい治療標的分子や治療標的パスウェイの同定、及び抗がん剤リード化合物 FMN-A の開発にまで至っている点は、本プロジェクトの大きな成果である。さらに、参画研究者間の多くの新しい共同研究成果が主要な学術雑誌へ発表されている点も評価に値する。以上、本プロジェクトは概ね当初の計画通り進展し、本プロジェクトが掲げた「理工、医学、環境情報学」の連携を活かしたビッグデータ駆動型創薬システム拠点の形成、に成功したと判断できる。今後、本プロジェクトで得られたデータベース等が公開され、関連分野の多くの研究者に役立つことが期待される。」

など、概ね高評価を受けることができた。

<研究期間終了後の展望>

「がん細胞株に対するマルチオミックスデータ」のデータベース構築に関する論文を本事業全メンバーの共著として投稿する。前立腺がんの悪性化過程を再現した細胞株系列の分子プロファイルデータを用いた標的分子の同定および薬剤の探索を引き続き行い、創薬に結び付ける。また、本事業で整備した次世代シーケンサーは、癌とともに最近もっとも注目されている腸内細菌叢解析にも活用していく。とくにメタゲノム解析、メタトランスクリプトーム解析の網羅的分子プロファイルデータ取得に大きな威力を発揮すると期待される。

FMN-A の作用機構解析研究を引き続き研究を行い、用途特許取得後に一流雑誌での論文掲載を目指す。

本事業で整備したイオントラップ型の質量分析装置(AmaZone)を導入することで糖鎖プライマー法による糖鎖プロファイリングの手法が確立できたので、今後は、より多様な細胞を用いてデータベースの構築を行う。遺伝子解析などとのマルチオミックスを実施して、グライコーム→プロテオーム→ゲノムの研究へと展開する。細胞機能と発現糖鎖との相関解析を実施

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411003

し、特に、去勢抵抗性や転移性といったがん細胞の悪性化やウイルス感受性などに関連した糖鎖の発現制御による細胞機能の制御法を創出する。

がんの進展メカニズムの解明のみならず、患者への還元を目的とした研究を展開する必要がある。今回同定された治療抵抗性前立腺がん克服薬は既に特許申請を完了しており、現在産学連携コーディネーターの協力の下、臨床試験へ向けてティアップ企業を選定中である。さらなる機能解析により治療奏効のバイオマーカーを同定した上で臨床応用への橋渡しを予定している。また、尿路上皮がんにおけるSSZのCDDP耐性克服効果についても用途特許申請を準備中であるが、尿路上皮がんは経尿道的に直接アクセスが可能である点に着目し、SSZ投与経路についても現在検討中である。膀胱内注入療法など全身投与によらない治療法で効果が示されれば、副作用を抑えた上で大容量の薬剤を使用し、治療効果を高められる可能性があると考えている。

独自の試験管内選択技術を利用したバイオ医薬の創出や細胞内送達の基盤技術をほぼ確立し、本事業参加メンバーとの共同研究も複数スタートしているので、引き続き本事業の成果を生かして様々な疾患標的に関する創薬に結実できるように、新たな外部資金を獲得して実用化研究を推進していく予定である。

多くの色違いの蛍光タンパク質プローブの作出に成功している。これらのプローブは今後の神経細胞のMgイオンを介したエネルギー代謝の切り替えなどの研究に連続的に利用することができる。

シース液を使わない新規のシースレス CE-MS デバイスを開発し、従来法に比べて陽イオン性代謝物の測定法で30倍、陰イオン性代謝物の測定法で10倍の高感度化を達成した。シースレス CE-MS 法は、感度と操作性で優れている測定技術であり、近年新開発された高感度な質量分析計と接続することにより、メタボローム測定技術の発展および生命科学における希少試料の測定に貢献するはずである。

<研究成果の副次的効果>

CBZ 耐性前立腺がんの遺伝子発現データを使用し、バイオインフォマティクスを応用した薬剤スクリーニングを行うことにより、ヒトへ臨床使用可能な既存薬の中から治療抵抗性克服薬剤を数種同定し、特許申請している(特願 2018-003169, 2018-007668, 2018-091237)が、これらの薬剤は豊富な使用経験があり、投与方法・安全性が確認しているため、新規に開発された薬剤よりも臨床応用への障壁が少ない点で有意性があると考えている。

FMN-A は既知化合物であることから物質特許の取得はできないが、新しい作用であることから用途特許の取得を目指している。また、FMN-A の新規誘導体の合成を通して、物質特許が取得を目指したい。しかし、これまでに市販の FMN-A の類縁化合物について CRPC 選択的細胞死誘導活性を測定したが、そのような活性を有する類縁化合物は現時点では見出せていない。

ムコ多糖症の診断を目指した糖鎖ライブラリーの構築のための特許を申請した。IFV の糖鎖認識機能の解析から発展させた高感度な検出手法の特許を申請した。

新たに発見したヒト由来膜透過促進ペプチドに関する基本特許を申請した。この知財の有用性が高く評価され、JST 知財基盤強化支援(権利化支援)事業に採択され、国際特許出願することができた。このペプチド配列は、抗体医薬だけではなくペプチドや核酸などの中分子医薬の細胞質送達にも幅広く応用できる可能性があるため、様々な製薬企業・バイオベンチャーにライセンスして広く利用してほしいと考えており、実際に、製薬企業やバイオベンチャーとの共同研究もスタートしている。

陽イオン用代謝物測定用のシースレス CE-MS デバイスについてはすでに米国で特許が登録になっている(US9978573)。今後は、特許を国内外の分析機器メーカーにライセンスするなどして製品化を目指す予定である。

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411003

12 キーワード(当該研究内容をよく表していると思われるものを8項目以内で記載してください。)

- (1) マルチオミックス (2) 創薬 (3) 抗がん剤
(4) バイオインフォマティクス (5) ケミカルバイオロジー (6) メタボローム
(7) グライコーム (8) イメージング

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411003

13 研究発表の状況(研究論文等公表状況。印刷中も含む。)

上記、11(4)に記載した研究成果に対応するものには*を付すこと。

<雑誌論文>

■理工学部 生命情報学科 教授 榎原康文

1. (*8)Hirohara M, Saito Y, Koda Y, Sato K, Sakakibara, Y. Convolutional neural network based on SMILES representation of compounds for detecting chemical motif. *BMC Bioinformatics*, 19(Suppl 19):526, 2018.
2. Aoto, Y., Okumura, K., Hachiya, T., Hase, S., Wakabayashi, Y., Ishikawa, F., Sakakibara, Y. Time-series analysis of tumorigenesis in a murine skin carcinogenesis model. *Scientific Reports*, 8(1):12994, 2018.
3. Aoki, G. and Sakakibara, Y. Convolutional neural networks for classification of alignments of non-coding RNA sequences. *Bioinformatics*, 34 (13): 237–i244, 2018.
4. Jayakumar V, Sakakibara Y. Comprehensive evaluation of non-hybrid genome assembly tools for third-generation PacBio long-read sequence data. *Brief Bioinform*, doi: 10.1093/bib/bbx147, 2017.
5. Aoto Y, Hachiya T, Okumura K, Hase S, Sato K, Wakabayashi Y, Sakakibara Y. DEclust: A statistical approach for obtaining differential expression profiles of multiple conditions. *PLoS ONE*, 12(11):e0188285. doi: 10.1371/journal.pone.0188285, 2017.
6. Tsuchiya, M., Amano, K., Abe, M., Seki, M., Hase, S., Sato, K., and Sakakibara, Y. SHARAKU: An algorithm for aligning and clustering read mapping profiles of deep sequencing in non-coding RNA processing. *Bioinformatic*, 32(12):i369–i377, 2016.
7. Inatsuki, T., Sato, K., and Sakakibara, Y. Prediction of gene structures from RNA-seq data using dual decomposition. *IPSJ Transactions on Bioinformatics*, 9:1–6, 2016.
8. 伊藤詩乃, 田中佑岳, 狩野芳伸, 榎原康文. 医師国家試験を自動解答するプログラムの構築, 人工知能学会論文誌, 31(6): AI30–G_1–9.
9. Kumozaki, S., Sato, K., Sakakibara, Y. A machine learning based approach to de novo sequencing of glycans from tandem mass spectrometry spectrum. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform*, 12(6):1267–74, 2015.
10. Afiahayati, Sato, K., and Sakakibara, Y. MetaVelvet–SL: An extension of the Velvet assembler to a de novo metagenomic assembler utilizing supervised learning. *DNA Research*, 22(1): 69–77, 2015.
11. Sato, K., Kuroki, Y., Kumita, W., Fujiyama, A., Toyoda, A., Kawai, J., Iriki, A., Sasaki, E., Okano, E., Sakakibara, Y. Resequencing of the common marmoset genome improves genome assemblies and gene-coding sequence analysis. *Sci Rep*, 5:16894, 2015.
12. Kamada, M., Hase, S., Fujii, K., Miyake, M., Sato, K., Kimura, K., Sakakibara, Y. Whole-genome sequencing and comparative genome analysis of *Bacillus subtilis* strains isolated from non-salted fermented soybean foods. *PLOS ONE*, 10(10):e0141369, 2015.
13. Kamada, M., Hase, S., Sato, K., Toyoda, A., Fujiyama, A., Sakakibara, Y. Whole genome complete resequencing of *Bacillus subtilis* natto by combining long reads with high-quality short reads. *PLOS ONE*, 9(10): e109999, 2014.

■理工学部 生命情報学科 教授 井本正哉

14. Mizotani Y, Suzuki M, Hotta K, Watanabe H, Shiba K, Inaba K, Tashiro E, Oka K, and Imoto M. 14–3–3 ε directs the pulsatile transport of basal factors towards the apical domain for lumen growth in tubulogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 115(38):E8873–E8881 (2018)
15. Tsugawa H, Mori H, Matsuzaki J, Sato A, Saito Y, Imoto M, Suematsu M, Suzuki H. CAPZA1 determines the risk of gastric carcinogenesis by inhibiting *Helicobacter pylori* CagA-degraded autophagy. *Autophagy*. Sep. 10: 1–17 (2018).
16. Hanaki Y, Shikata Y, Kikumori M, Hotta N, Imoto M, Irie K: Identification of Protein Kinase C Isozymes Involved in the Anti-Proliferative and Pro-Apoptotic Activities of 10-Methyl-aplog-1, a Simplified Analog of Debromoaplysiatoxin, in Several Cancer Cell Lines. *Biochem Biophys Res Commun*. 495(1): 438–445. (2018)
17. 井本正哉. 天然物スクリーニングとケミカルバイオロジーへの展開. *化学と生物* 56 巻 3 号 203–208 (2018)
18. Ioka S, Saitoh T, Maki S.A., Imoto M, Nishiyama S. Development of a luminescence-controllable firefly luciferin analogue using selective enzymatic cyclization, *Tetrahedron* 72: 7505–7508 (2017).
19. Shikata Y, Yoshimaru T, Komatsu M, Katoh H, Sato R, Kanagaki S, Okazaki Y, Toyokuni S, Tashiro E,

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411003

- Ishikawa S, Katagiri T, and Imoto M. Protein kinase A inhibition facilitates the antitumor activity of xanthohumol, a valosin-containing protein inhibitor. *Cancer Science* 108:785–794 (2017)
20. Shikata Y, Kiga M, Futamura Y, Aono H, Inoue H, Kawada M, Osada H, and Imoto M. Mitochondrial uncoupler exerts a synthetic lethal effect against β -catenin mutant tumor cells. *Cancer Science* 108: 772–784 (2017)
 21. 齋藤駿・井本正哉 『天然物ケミカルバイオロジー研究の現状- 前立腺がん治療薬を例として -』月刊ケミカルエンジニアリング 化学工業 62 巻 10 号 pp52–58 (2017)
 22. Saito S, Fujimaki T, Panbangred W, Sawa R, Igarashi Y, Imoto M. Antarlides F–H, new members of the antarlide family produced by *Streptomyces* sp. BB47. *J. Antibiot.* 70: 595–600 (2017)
 23. Fujimaki T, Saito S, and Imoto M. Arabilin overcomes resistance to AR-targeted therapy. *J. Antibiot.* 70: 328–330 (2017)
 24. Ikeda H, Shikata Y, Watanapokasin R, Tashiro E, Imoto M. Metacycloprodigiosin (mcPG) induced cell death selectively in β -catenin mutated tumor cells. *J. Antibiot.* 70:109–112 (2017)
 25. Tashiro E, Henmi S, Odake H, Ino S, and Imoto M Involvement of the MEK/ERK pathway in EGF-induced E-cadherin downregulation. *Biochem Biophys Res Commun.* 477:801–806 (2016)
 26. Ioka S, Saitoh T, Iwano S, Suzuki K, Maki S.A., Miyawaki A, Imoto M, and Nishiyama S. Synthesis of firefly luciferin analogues and evaluation of the luminescent properties. *Chem. Eur. J.* 22, 9330 – 9337 (2016)
Tashiro E, Imoto M. Screening and target identification of bioactive compounds that modulate cell migration and autophagy. *Bioorg Med Chem.* 2016 Apr 7. pii: S0968–0896(16)30248–6. (2016)
 27. Igarashi Y, Asano D, Sawamura M. In Y, Ishida T, Imoto M.: Ulbactins F and G, polycyclic Thiazoline derivatives with tumor cell migration inhibitory activity from *Brevibacillus* sp. *Org. Lett.* 18(7):1658–61, (2016)
 28. Kritsanawong S, Innajak S, Imoto M, Watanapokasin R. Antiproliferative and apoptosis induction of α -mangostin in T47D breast cancer cells. *International J. Oncology* 48(5):2155–65, (2016)
 29. Saito S, Fujimaki T, Panbangred W, Igarashi Y and Imoto M. Antarlides, A new-type of Androgen Receptor (AR) Antagonist, that overcomes resistance to AR-targeted Therapy. *Angewandte Chemie Int. Ed.* 55(8):2728–32 (2016)
 30. Kaneta H, Koda M, Saito S, Imoto M, Kawada M, Yamazaki Y, Momose I & Shindo K. Biological activities of unique isoflavones prepared from *Apios americana* Medik. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* Jan 25:1–5 (2016)
 31. 田代悦, 井本正哉. メタボロミクスと分子標的治療. *日本臨床* 73: 1268–1272 (2015)
 32. Tashiro E, Imoto M. Chemistry and biology of the compounds that modulate cell migration (Review Article). *J Ind Microbiol Biotechnol.* Jul 15. (2015).
 33. Tashiro E, Imoto M. Chemical Biology of the compounds obtained from screening using disease models. *Arch Pharm Res.* 38:1651–1660 (2015)
 34. Mizotani Y, Itoh S, Hotta K, Tashiro E, Oka K, Imoto M. Evaluation of drug toxicity profiles based on the phenotypes of ascidian *Ciona intestinalis*. *Biochem Biophys Res Commun.* 463: 656–660 (2015)
 35. 井本正哉:ビッグデータを利用した標的同定の実例 「生物活性分子のケミカルバイオロジー-標的同定と作用機構」カレントレビュー 15 化学同人 79–85 (2015)
 36. 井本正哉, 川谷誠: 分子標的同定の実例 「生物活性分子のケミカルバイオロジー-標的同定と作用機構」カレントレビュー19 化学同人 26–33 (2015)
 37. Krajarnng A, Imoto M, Tashiro E, Fujimaki T, Shinjo S, Watanapokasin R. Apoptosis induction associated with the ER stress response through up-regulation of JNK in HeLa cells by gambogic acid. *BMC Complementary and Alternative Medicine.* 15:26, (2015)
 38. Kiga M, Nakayama A, Shikata Y, Sasazawa Y, Murakami R, Nakanishi T, Tashiro E, Imoto M. SMK-17, a MEK1/2-specific inhibitor, selectively induces apoptosis in β -catenin-mutated tumors. *Scientific Reports.* 5: 8155 (2015)
 39. Yoshimaru T, Komatsu M, Tashiro E, Imoto M, Osada H, Miyoshi M, Honda J, Sasa M, and Katagiri T. Xanthohumol suppresses oestrogen-signalling in breast cancer through the specific inhibition of BIG3-PHB2 interaction. *Scientific Report.* 4: 7335 (2014)
 40. Fujimaki T, Saiki S, Tashiro E, Yamada D, Kitagawa M, Hattori N and Imoto M. Identification of licopyranocoumarin and glycyrrulol from herbal medicines as neuroprotective compounds for Parkinson's disease. *PLoS One.* Jun 24;9(6):e100395 (2014)
 41. Magi S, Saeki Y, Kasamatsu M, Tashiro E, Imoto M. Chemical genomic-based pathway analyses for epidermal growth factor-mediated signaling in migrating cancer cells. *PLoS One.* 9 (5): e96776 (2014)

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411003

42. 北川光洋, 田代悦, 井本正哉: オートファジーに挑むケミカルバイオロジー 「天然物化学とケミカルバイオロジーの挑戦」化学工業 65 (4): 22-27 (2014)
43. 田代悦, 井本正哉: 最新がん薬物療法学-がん薬物療法の最新知見- II がんの新規治療を目指した基礎研究 新しいがん薬物療法への革新技術「EMT を標的としたがん治療」日本臨床 72 巻 増刊号 2 90-96 (2014)
44. Sakata K, Hara M, Terada T, Watanabe N, Takaya D, Yaguchi S, Matsumoto T, Matsuura T, Shirouzu M, Yokoyama S, Yamaguchi T, Miyazawa K, Aizaki H, Suzuki T, Wakita T, Imoto M, Kojima S. Neovessel formation promotes liver fibrosis via providing latent transforming growth factor- β . *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1443: 950-956 (2014)
45. Magi S, Takemoto Y, Kobayashi H, Kasamatsu M, Akita T, Tanaka A, Takano K, Tashiro E, Igarashi Y, Imoto M. 5-Lipoxygenase and CysLT1 regulate EGF-induced cell migration through Tiam1 upregulation and Rac1 activation. *Cancer Science* 105:290-296, 2014

■理工学部 生命情報学科 教授 岡浩太郎

46. Yamanaka R, Shindo Y, Hotta K, Suzuki K, Oka K.: GABA-Induced Intracellular Mg²⁺ Mobilization Integrates and Coordinates Cellular Information Processing for the Maturation of Neural Networks. *Current biology*. CB. S0960-9822 (18) 31411-8, 2018.
47. Ashida K, Oka K.: Stochastic thermodynamic limit on E. coli adaptation by information geometric approach. *Biochem Biophys Res Commun.* 15; 508(3): 690-694, 2019.
48. (*22) Suzuki R, Hotta K, Oka K.: Transitional correlation between inner-membrane potential and ATP levels of neuronal mitochondria. *Sci. Rep.* 8(1): 2993.
49. Maeshima K, Matsuda T, Shindo Y, Imamura H, Tamura S, Imai R, Kawakami S, Nagashima R, Soga T, Noji H, Oka K., Nagai T.: A Transient Rise in Free Mg²⁺ Ions Released from ATP-Mg Hydrolysis Contributes to Mitotic Chromosome Condensation. *Current biology*. 0960-9822 (17) 31668-8, 2018.
50. Akahoshi T, Hotta K, Oka K.: Characterization of calcium transients during early embryogenesis in ascidians *Ciona robusta* (*Ciona intestinalis* type A) and *Ciona savignyi*. *Developmental biology*. 431(2):205-214, 2017.
51. Shidara H, Hotta K, Oka K.: Compartmentalized cGMP Responses of Olfactory Sensory Neurons in *Caenorhabditis elegans*. *The Journal of Neuroscience*. 37(14):3753-3763, 2017.
52. (*26) Yamanaka R, Tabata S, Shindo Y, Hotta K, Suzuki K, Soga T, Oka K.: Mitochondrial Mg²⁺ homeostasis decides cellular energy metabolism and vulnerability to stress. *Sci Rep.* 6:30027, 2016.
53. Shindo Y, Komatsu H, Hotta K, Ariga K, Oka K.: An Artificial Reaction Promoter Modulates Mitochondrial Functions *via* Chemically Promoting Protein Acetylation. *Sci Rep.* 6:29224, 2016.
54. (*24) Shindo Y, Yamanaka R, Suzuki K, Hotta K, Oka K.: Altered expression of Mg²⁺ transport proteins during Parkinson's disease-like dopaminergic cell degeneration in PC12 cells. *Biochim Biophys Acta*. 1863(8): 1979-84, 2016.
55. Tanamoto R, Shindo Y, Niwano M, Matsumoto Y, Miki N, Hotta K, Oka K.: Qualitative and quantitative estimation of comprehensive synaptic connectivity in short- and long-term cultured rat hippocampal neurons with new analytical methods inspired by Scatchard and Hill plots. *Biochem Biophys Res Commun.* 471(4): 486-91, 2016.
56. Tanimoto R, Hiraiwa T, Nakai Y, Shindo Y, Oka K., Hiroi N, Funahashi A.: Detection of Temperature Difference in Neuronal Cells. *Sci Rep.* 6:22071, 2016.
57. Yamanaka R, Shindo Y, Karube T, Hotta K, Suzuki K, Oka K.: Neural depolarization triggers Mg²⁺ influx in rat hippocampal neurons. *Neuroscience*. 310:731-41, 2015.
58. (*23) Suzuki R, Hotta K, Oka K.: Spatiotemporal quantification of subcellular ATP levels in a single HeLa cell during changes in morphology. *Sci Rep.* 5:16874, 2015.
59. Tanamoto R., Shindo Y., Miki N., Matsumoto Y., Hotta K., Oka K.: Electrical stimulation of cultured neurons using a simply patterned indium-tin-oxide (ITO) glass electrode. *Journal of Neuroscience Methods*. 253:272-278, 2015.
60. Shindo Y., Yamanaka R., Suzuki K., Hotta K., Oka K.: Intracellular magnesium level determines cell viability in the MPP⁺ model of Parkinson's disease. *Biochim Biophys Acta*. 1853(12):3182-3191, 2015.
61. (*25) Fujii T., Shindo Y., Hotta K., Citterio D., Nishiyama S., Suzuki K., Oka K.: Design and Synthesis of a FIAsh type Mg²⁺ Fluorescent Probe for Specific Protein Labeling. *J Am Chem Soc*. 136(6): 2374-81, 2014.

■理工学部 生命情報学科 教授 佐藤智典

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411003

62. Responsibility of lipid compositions for the amyloid β assembly induced by ganglioside nanoclusters in mouse synaptosomal membranes, T. Matsubara, T. Kojima, R. Fukuda, K. Iijima, M. Hirai, N. Yamamoto, K. Yanagisawa, T. Sato, *Polym. J.*, **50**, 745–752(2018)
63. Comparative quantification method for glycosylated products elongated on β -xylosides using a stable isotope-labeled saccharide primer, Y. Otsuka, T. Sato, *Anal. Chem.*, **90**, 5201–5208 (2018).
64. Novel hemagglutinin-binding sulfated oligofucosides and their effect on influenza virus infection, S. Kosono, A. Kasai, S. Komaba, T. Matsubara, T. Sato, D. Takahashi, K. Toshima, *Chem. Comm.*, **54**, 7467–7470 (2018)
65. Izenamides A and B, statine-containing depsipeptides, and an analog from a marine cyanobacterium, Y. Kanamori, A. Iwasaki, S. Shimpei T. Matsubara, T. Sato, K. Suenaga, *J. Nat. Prod.*, **81**, 1673–1681 (2018).
66. Amyloid β fibrils assembled on ganglioside-enriched membranes contain both parallel β -sheets and turns, T. Matsubara, H. Yasumori, K. Ito, T. Shimoaka, T. Hasegawa, T. Sato, *J. Biol. Chem.*, **293**, 14146–14154 (2018)
67. (*9) Biocombinatorial synthesis using saccharide primer method, T. Sato, *Synthesis Technology of Peptides, Nucleic Acids and Sugar Chains for Medium Molecular Drug Discovery*, CMC, 241–247 (2018)
68. Detection of virus by diamond electrode at early stage of influenza onset, T. Matsubara, T. Sato, *New Diamond*, **34**, 30–33 (2018)
69. Glycoreplica peptides, T. Matsubara, T. Sato, T. Taki, *Methods in Molecular Biology “Gangliosides”*, Eds. By S. Sonnino, A. Prinetti, Humana Press, 437–447 (2018)
70. Size and shape of amyloid fibrils induced by ganglioside nanoclusters: role of sialyl oligosaccharide in fibril formation, T. Matsubara, M. Nishihara, H. Yasumori, M. Nakai, K. Yanagisawa, T. Sato, *Langmuir*, **33**, 13874–13881 (2017)
71. Design of glycopolymers carrying sialyl oligosaccharides for controlling the interaction with the influenza virus, M. Nagao, Y. Fujiwara, T. Matsubara, Y. Hoshino, T. Sato, Y. Miura, *Biomacromolecules*, **18**, 4385–4392 (2017)
72. *In vitro* and *in vivo* gene delivery using chitosan/hyaluronic acid nanoparticles: Influences of molecular mass of hyaluronic acid and lyophilization on the transfection efficiency, T. Sato, M. Nakata, Z. Yang, Y. Torizuka, S. Kishimoto, M. Ishihara, *J. Gene Med.*, **19**, e2968 (2017).
73. Kohamamides A, B and C, cyclic depsipeptides from an Okeania sp. marine cyanobacterium, A. Iwasaki, I. Shiota, S. Sumimoto, T. Matsubara, T. Sato, K. Suenaga, *J. Nat. Prod.*, **80**, 1948–1952 (2017)
74. (*10) Saccharide primers comprising xylosyl-serine primed phosphorylated oligosaccharides act as intermediates in glycosaminoglycan biosynthesis, Y. Otsuka, T. Sato, *ACS Omega*, **2**, 3110–3122 (2017)
75. Long time-course monitoring of ZFP809-mediated gene silencing in transgene expression driven by promoters containing MLV-derived PBS, Y. Ichida, Y. Utsunomiya, J. Tomikawa, K. Nakabayashi, T. Sato, M. Onodera, *Biosci. Biotech. Biochem.*, **80**, 114–120 (2016)
76. Mineralization by dendritic oligomers of apatite-binding peptide under body fluid conditions, M. Hashizume, A. Onogami K. Iijima, T. Matsubara, Y. Uchida, T. Sato, *Jap. J. Polym. Sci. Tech.*, **73**, 55–61 (2016).
77. Multivalent effect in influenza hemagglutinin-binding activity of sugar-mimic peptide. T. Matsubara, A. Onishi, T. Saito, D. Yamaguchi, T. Sato, *Jap. J. Polym. Sci. Tech.*, **73**, 62–68 (2016).
78. Heptapeptide ligands against receptor-binding sites of influenza hemagglutinin toward anti-influenza therapy, T. Matsubara, A. Onishi, D. Yamaguchi, T. Sato, *Bioorg. Med. Chem.*, **24**, 1106–14 (2016).
79. Binding of hemagglutinin and influenza virus to a peptide-conjugated lipid membrane, T. Matsubara, R. Shibata, T. Sato, *Front. Microbiol.*, **7**, 468 (2016).
80. Highly sensitive detection of influenza virus by boron-doped diamond electrode terminated with sialic acid-mimic peptide, T. Matsubara, M. Ujje, T. Yamamoto, M. Akahori, Y. Einaga, T. Sato, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **113**, 8981–8984 (2016).
81. Selective intracellular delivery of ganglioside GM3-binding peptide through caveolae/raft-mediated endocytosis, T. Matsubara, R. Otani, M. Yamashita, H. Maeno, H. Nodono, T. Sato, *Biomacromolecules*, **18** (2), pp 355–362(2017), DOI: 10.1021/acs.biomac.6b01262
82. Imbalance in fatty-acid-chain length of gangliosides triggers Alzheimer amyloid deposition in the precuneus, N. Oikawa, T. Matsubara, R. Fukuda, H. Yasumori, H. Hatsuta, S. Murayama, T. Sato, A. Suzuki, K. Yanagisawa, *PLOS ONE*, **10**(3): e0121356 (2015)
83. Mebamamides A and B, Cyclic Lipopeptides Isolated from the Green Alga *Derbesia marina*, A. Iwasaki, O. Ohno, S. Sumimoto, T. Matsubara, S.I Shimada, T. Sato, and K. Suenaga, *J. Nat. Prod.*, **78**, 901–908 (2015)

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411003

84. Glycolipid dynamics in generation and differentiation of induced pluripotent stem cells, T. Ojima, E. Shibata, S. Saito, M. Toyoda, H. Nakajima, M. Yamazaki-Inoue, Y. Miyagawa, N. Kiyokawa, J. Fujimoto, T. Sato, A. Umezawa, *Scientific Reports*, **5**, 14988 (2015)
85. Functional domains of ZFP809 essential for nuclear localization and gene silencing, Y. Ichida, Y. Utsunomiya, T. Yasuda, K. Nakabayashi, T. Sato, M. Onodera, *PLOS ONE* (2015)
86. Functional Domains of ZFP809 Essential for Nuclear Localization and Gene Silencing, Y. Ichida, Y. Utsunomiya, J. Tomikawa, K. Nakabayashi, T. Sato, M. Onodera, *Biosci. Biotech. Biochem.*, **80**, 114–120 (2016)
87. Mineralization by Dendritic Oligomers of Apatite-binding Peptide under Body Fluid Conditions, M. Hashizume, A. Onogami, K. Iijima, T. Matsubara, Y. Uchida, T. Sato, *Jap. J. Polym. Sci. Tech.*, **73**, 55–61 (2016)
88. Multivalent effect in influenza hemagglutinin-binding activity of sugar-mimic peptide. T. Matsubara, A. Onishi, T. Saito, D. Yamaguchi, T. Sato, *Jap. J. Polym. Sci. Tech.*, **73**, 62–68 (2016)
89. Heptapeptide Ligands against Receptor-Binding Sites of Influenza Hemagglutinin toward Anti-Influenza Therapy, T. Matsubara, A. Onishi, D. Yamaguchi, T. Sato, *Bioorg. Med. Chem.* (2016)
90. Synthesis and influenza virus inhibitory activities of carbosilane dendrimers peripherally-functionalized with hemagglutinin-binding peptide, K. Hatano, T. Matsubara, Y. Muramatsu, M. Ezure, T. Koyama, K. Matsuoka, R. Kuriyama, H. Kori, T. Sato, *J. Med. Chem.*, **57**, 8332–8339 (2014)
91. Antibacterial activity of polyethylenimine/carrageenan multi-layer against pathogenic bacteria, A. V. Briones, T. Sato, Ursela G. Bigol, *Adv. Chem. Engineering Sci.*, **4**, 233–241 (2014)

■理工学部 生命情報学科 教授 土居信英

92. Nagata, T., Shirakawa, K., Kobayashi, N., Shiheido, H., Tabata, N., Sakuma-Yonemura, Y., Horisawa, K., Katahira, M., Doi, N., Yanagawa, H.: Structural basis for inhibition of the MDM2:p53 interaction by an optimized MDM2-binding peptide selected with mRNA display. *PLoS ONE*, **9**, e109163 (2014)
93. (*18) Oyobiki, R., Kato, T., Katayama, M., Sugitani, A., Watanabe, T., Einaga, Y., Matsumoto, Y., Horisawa, K., Doi, N.: Toward high-throughput screening of NAD(P)-dependent oxidoreductases using boron-doped diamond microelectrodes and microfluidic devices. *Anal. Chem.*, **86**, 9570–9575 (2014)
94. Niikura, K., Horisawa, K., Doi, N.: A fusogenic peptide from a sea urchin fertilization protein promotes intracellular delivery of biomacromolecules by facilitating endosomal escape. *J. Control. Release*, **212**, 85–93 (2015)
95. Niikura, K., Horisawa, K., Doi, N.: Endosomal escape efficiency of fusogenic B18 and B55 peptides fused with anti-EGFR single chain Fv as estimated by nuclear translocation. *J. Biochem.* **159**, 123–132 (2016)
96. Nagumo, Y., Fujiwara, K., Horisawa, K., Yanagawa, H., Doi, N.: PURE mRNA display for *in vitro* selection of single-chain antibodies. *J. Biochem.*, **159**, 519–526 (2016)
97. Nakayama, M., Komiya, S., Fujiwara, K., Horisawa, K., Doi, N.: *In vitro* selection of bispecific diabody fragments using covalent bicistronic DNA display. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **478**, 606–611 (2016)
98. (*16) Fujiwara, K., Doi, N.: Biochemical preparation of cell extract for cell-free protein synthesis without physical disruption. *PLoS ONE*, **11**, e0154614 (2016)
99. Sudo, K., Niikura, K., Iwaki, K., Kohyama, S., Fujiwara, K., Doi, N.: Human-derived fusogenic peptides for the intracellular delivery of proteins. *J. Control. Release* **255**, 1–11 (2017)
100. (*17) Fujiwara, K., Sawamura, T., Niwa, T., Deyama, T., Nomura, S.M., Taguchi, H., Doi, N.: *In vitro* transcription-translation using bacterial genome as a template to reconstitute intracellular profile. *Nucleic Acids Res.* **45**, 11449–11458 (2017)
101. (*19) Aye, S.L., Fujiwara, K., Ueki, A., Doi, N.: Engineering of DNA polymerase I from *Thermus thermophilus* using compartmentalized self-replication. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **499**, 170–176 (2018)
102. (*20) Aye, S.L., Fujiwara, K., Doi, N.: A dual system using compartmentalized partnered replication for selection of arsenic-responsive transcriptional regulator. *J. Biochem.* **164**, 341–348 (2018)
103. (*21) Fujiwara, K., Adachi, T., Doi, N.: Artificial cell fermentation as a platform for highly efficient cascade conversion. *ACS Synth. Biol.* **7**, 363–370 (2018)

■理工学部 数理科学科 教授 南美穂子

104. Estimation of risk contributions with MCMC, Takaaki Koike and Mihoko Minami, *Quantitative Finance*, arXiv:1702.03098v2 [q-fin.RM] 17 Jan 2019.

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411003

105. Max-Stable Process による年最大日降水量データ解析, 檜山文音, 南美穂子, 応用統計学, 47/ 2&3, 51-70, 2018.
106. The importance of environment and life stage on interpretation of silky shark relative abundance indices for the equatorial Pacific Ocean, Cleridy E. Lennert-Cody, Shelley C. Clarke, Alexandre Aires-da-Silva, Mark N. Maunder, Peter J. S. Franks, Marlon Román, Arthur J. Miller and Mihoko Minami, Fisheries Oceanography, 28/1, 43-53, 2018.
107. ストレートに着目した空振りに影響を与える要因の定量的分析, 永田大貴, 南美穂子, 統計数理, 65/ 2, 217-234, 2017.
108. Covariate Balancing Propensity Score を用いた, スクイズ作戦の有効性の解析, 中村知繁, 南美穂子, 統計数理, 65/ 2, 185-200, 2017.
109. Purse-seine vessels as platforms for monitoring the population status of dolphin species in the eastern tropical Pacific Ocean Cleridy E. Lennert-Cody, Mark N. Maunder, Paul C. Fiedler, Mihoko Minami, Tim Gerrodette, Jeremy Rusin, Carolina V. Minte-Vera, Michael Scott, Stephen T. Buckland, Fisheries Research, 78, 101-113, 2016.
110. 再配列アルゴリズムを用いた VaR 境界の算出, 小池孝明, 南美穂子, 白石博, 日本統計学会誌, 45/ 2, 353-375, 2016.
111. ゼロの多いデータの解析: 負の2項回帰モデルによる傾向の過大推定, 南美穂子, Cleridy E. Lennert-Cody, 統計数理, 61(2) 271-287, 2014.

■医学部 泌尿器科学教室 教授 大家基嗣

112. (*1)Yasumizu Y, Hongo H, Kosaka T, Mikami S, Nishimoto K, Kikuchi E, Oya M. PKM2 under hypoxic environment causes resistance to mTOR inhibitor in human castration resistant prostate cancer. Oncotarget. 2018 Jun 12;9(45):27698-27707.
113. (*2)Hongo H, Kosaka T, Oya M. Analysis of cabazitaxel-resistant mechanism in human castration-resistant prostate cancer. Cancer Sci. 2018 Sep;109(9):2937-2945.
114. (*3)Kosaka T, Hongo H, Miyazaki Y, Nishimoto K, Miyajima A, Oya M. Reactive oxygen species induction by cabazitaxel through inhibiting Sestrin-3 in castration resistant prostate cancer. Oncotarget. 2017 Sep 21;8(50):87675-87683.
115. (*4)Kosaka T, Mikami S, Yoshimine S, Miyazaki Y, Daimon T, Kikuchi E, Miyajima A, Oya M. The prognostic significance of OCT4 expression in patients with prostate cancer. Hum Pathol. 2016 May;51:1-8.
116. (*5)Kobayashi H, Kosaka T, Mikami S, Miyazaki Y, Matsumoto K, Kikuchi E, Miyajima A, Kameyama K, Sato Y, Oya M. Vasohibin-1 as a novel microenvironmental biomarker for patient risk reclassification in low-risk prostate cancer. Oncotarget. 2017 Dec 7;9(12):10203-10210.
117. Tanaka N, Kosaka T, Miyazaki Y, Mikami S, Niwa N, Otsuka Y, Minamishima YA, Mizuno R, Kikuchi E, Miyajima A, Sabe H, Okada Y, Uhlén P, Suematsu M, Oya M. Acquired platinum resistance involves epithelial to mesenchymal transition through ubiquitin ligase FBXO32 dysregulation. JCI Insight. 2016 Nov 3;1(18):e83654. doi: 10.1172/jci.insight.83654.
118. Tanaka N, Katayama S, Reddy A, Nishimura K, Niwa N, Hongo H, Ogihara K, Kosaka T, Mizuno R, Kikuchi E, Mikami S, Miyakawa A, Arenas E, Kere J, Oya M, Uhlén P. Single-cell RNA-seq analysis reveals the platinum resistance gene COX7B and the surrogate marker CD63. Cancer Med. 2018 Dec;7(12):6193-6204.
119. Daimon T, Kosaka T, Kikuchi E, Mikami S, Miyazaki Y, Hashimoto A, Hashimoto S, Mizuno R, Miyajima A, Okada Y, Sabe H, Oya M. Prognostic significance of erythrocyte protein band 4.1-like5 expression in upper urinary tract urothelial carcinoma. Urol Oncol. 2017 Sep;35(9):543.e17-543.
120. Hagiwara M, Kikuchi E, Kosaka T, Mikami S, Saya H, Oya M. Variant isoforms of CD44 expression in upper tract urothelial cancer as a predictive marker for recurrence and mortality. Urol Oncol. 2016 Aug;34(8):337.e19-26.
121. Hagiwara M, Kikuchi E, Tanaka N, Kosaka T, Mikami S, Saya H, Oya M. Variant isoforms of CD44 involves acquisition of chemoresistance to cisplatin and has potential as a novel indicator for identifying a cisplatin-resistant population in urothelial cancer. BMC Cancer. 2018 Jan 31;18(1):113.
122. Ogihara K, Kikuchi E, Okazaki S, Hagiwara M, Takeda T, Matsumoto K, Kosaka T, Mikami S, Saya H, Oya M. Sulfasalazine may modulate the CD44v9-xCT system and enhance CDDP-induced cytotoxic effects in metastatic bladder cancer. Cancer Sci. 2019 Apr;110(4):1431-1441. doi: 10.1111/cas.13960. Epub 2019 Mar 1.

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411003

123. Tanaka N, Mizuno R, Yasumizu Y, Ito K, Shirotake S, Masunaga A, Ito Y, Miyazaki Y, Hagiwara M, Kanao K, Mikami S, Nakagawa K, Momma T, Masuda T, Asano T, Oyama M, Oya M. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with first-line and subsequent second-line targeted therapy: A proposal of the modified-IMDC risk model. *Urol Oncol*. 2017 Feb;35(2):39.e19-39.
124. Takamatsu K, Mizuno R, Omura M, Morita S, Matsumoto K, Shinoda K, Kosaka T, Takeda T, Shinojima T, Kikuchi E, Asanuma H, Oyama M, Mikami S, Oya M. Prognostic Value of Baseline Serum C-Reactive Protein Level in Intermediate-Risk Group Patients With Metastatic Renal-Cell Carcinoma Treated by First-Line Vascular Endothelial Growth Factor-Targeted Therapy. *Clin Genitourin Cancer*. 2018 Aug;16(4):e927-e933.
125. Mikami S, Oya M, Kosaka T, Mizuno R, Miyazaki Y, Sato Y, Okada Y. Increased vasohibin-1 expression is associated with metastasis and poor prognosis of renal cell carcinoma patients. *Lab Invest*. 2017 Jul;97(7):854-862.
126. Mizuno R, Miyajima A, Oya M. Activity of axitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with both vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitor and mammalian target of rapamycin inhibitor. *Int J Urol*. 2014 Jul;21(7):740.
127. Kosaka T, Miyajima A, Yasumizu Y, Miyazaki Y, Kikuchi E, Oya M. Limited in vitro efficacy of CYP17A1 inhibition on human castration resistant prostate cancer. *Steroids*. 2014 Dec;92:39-44.
128. Ide H, Kikuchi E, Mikami S, Miyajima A, Oya M. Expression level of dihydropyrimidine dehydrogenase is associated with clinical outcome in patients with T1G3 bladder cancer treated with Bacillus Calmette-Guérin. *BMC Res Notes*. 2014 Sep 13;7:646.
129. Kosaka T, Miyajima A, Oya M. Is DHT Production by 5 α -Reductase Friend or Foe in Prostate Cancer? *Front Oncol*. 2014 Sep 16;4:247
130. 19. Kosaka T, Yasumizu Y, Miyazaki Y, Miyajima A, Kikuchi E, Oya M. Potent increased risk of the initiation of DNA replication in human prostate cancer with the use of 5 α -reductase inhibitors. *Am J Clin Exp Urol*. 2014 Jul 12;2(2):136-44
131. Ishida M, Mikami S, Shinojima T, Kosaka T, Mizuno R, Kikuchi E, Miyajima A, Okada Y, Oya M. Activation of aryl hydrocarbon receptor promotes invasion of clear cell renal cell carcinoma and is associated with poor prognosis and cigarette smoke. *Int J Cancer*. 2015 Jul 15;137(2):299-310.
132. Matsushima M, Kikuchi E, Matsumoto K, Hattori S, Takeda T, Kosaka T, Miyajima A, Oya M. Intravesical dual PI3K/mTOR complex 1/2 inhibitor NVP-BEZ235 therapy in an orthotopic bladder cancer model. *Int J Oncol*. 2015 Jul;47(1):377-83.
133. Miyajima A, Kosaka T, Kikuchi E, Oya M. Renin-angiotensin system blockade: Its contribution and controversy. *Int J Urol*. 2015 Aug;22(8):721-30.
134. Fukumoto K, Kikuchi E, Mikami S, Miyajima A, Oya M. Lymphovascular invasion status at transurethral resection of bladder tumors may predict subsequent poor response of T1 tumors to bacillus Calmette-Guérin. *BMC Urol*. 2016 Jan 19;16:5.
135. Fukumoto K, Kikuchi E, Mikami S, Ogihara K, Matsumoto K, Miyajima A, Oya M. Tumor budding, a novel prognostic indicator for predicting stage progression in T1 bladder cancers. *Cancer Sci*. 2016 Sep;107(9):1338-44.
136. Shigeta K, Kosaka T, Kitano S, Yasumizu Y, Miyazaki Y, Mizuno R, Shinojima T, Kikuchi E, Miyajima A, Tanoguchi H, Hasegawa S, Oya M. High Absolute Monocyte Count Predicts Poor Clinical Outcome in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer Treated with Docetaxel Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2016 Nov;23(12):4115-4122.
137. Mikami S, Oya M, Mizuno R, Kosaka T, Ishida M, Kuroda N, Nagashima Y, Katsube K, Okada Y. Recent advances in renal cell carcinoma from a pathological point of view. *Pathol Int*. 2016 Sep;66(9):481-90.
138. Hayakawa N, Kikuchi E, Mikami S, Fukumoto K, Oya M. The Role of PD-1 Positivity in the Tumour Nest on Clinical Outcome in Upper Tract Urothelial Carcinoma Patients Treated with Radical Nephroureterectomy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2018 Jan;30(1):e1-e8.
139. Fukumoto K, Kikuchi E, Mikami S, Hayakawa N, Matsumoto K, Niwa N, Oya M. Clinical Role of Programmed Cell Death-1 Expression in Patients with Non-muscle-invasive Bladder Cancer Recurring After Initial Bacillus Calmette-Guérin Therapy. *Ann Surg Oncol*. 2018 Aug;25(8):2484-2491.
140. Ide H, Inoue S, Mizushima T, Jiang G, Chuang KH, Oya M, Miyamoto H. Androgen Receptor Signaling Reduces Radiosensitivity in Bladder Cancer. *Mol Cancer Ther*. 2018 Jul;17(7):1566-1574.

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411003

■医学部 医学教育統轄センター 教授 鈴木秀和

141. Nishizawa, T., Sakitani, K., **Suzuki, H.**, Yamakawa, T., Takahashi, Y., Yamamichi, N., Watanabe, H., Seto, Y., Koike, K., Toyoshima, O. A combination of serum anti-*Helicobacter pylori* antibody titer and Kyoto classification score could provide a more accurate diagnosis of *H pylori*. **United European Gastroenterology Journal**. 7 (3): 343–348, 2019, <https://doi.org/10.1177/2050640619825947>
142. Yamaguchi, S., Sasaki, K., Kato, H., Fukudo, S., Iwakiri, R., Kamiya, T., Motoya, S., Murakami, K., Nagahara, A., **Suzuki, H.**, Watanabe, T., Takahashi, S., Chan, FKL., Hahm, KB., Kachintorn, U., Ming, FK., Rani, AA., Sollano, JD., Zhu, Q. Questionnaire-based survey on management of ulcerative colitis-associated cancer in East Asian countries. **Digestion** 99(1):86–94, 2019. doi: 10.1159/000494419.
143. **Matsuzaki, J., Suzuki, H.**, Shimoda, M., **Mori, H.**, Fukuhara, S., Miyoshi, S., Masaoka, T., Iwao, Y., Kanai, T. Clinical and endoscopic findings to assist the early detection of duodenal adenoma and adenocarcinoma. **United European Gastroenterology Journal** December 3, 2018 doi: <https://doi.org/10.1177/2050640618817689>
144. (*7) Tsugawa, H., Mori, H., Matsuzaki, J., Sato, A., Saito, Y., Imoto, M., Suematsu, M., **Suzuki, H.** CAPZA1 determines the risk of gastric carcinogenesis by inhibiting *Helicobacter pylori* CagA-degraded autophagy. **Autophagy** 15(2):242–258, 2019. doi: 10.1080/15548627.2018.1515530.
145. Nishizawa, T., **Suzuki, H.**, Arita, M., Kataoka, Y., Fukagawa, K., Ohki, D., Hata, K., Uraoka, T., Kanai, T., Yahagi, N., Toyoshima, O. Pethidine dose and female sex as risk factors for nausea after esophagogastroduodenoscopy. **J Clin Biochem Nutr**. 2018 63(3):230–232, 2018. doi: 10.3164/jcbn.18–5.
146. Yokomori, H., Ando, W., Kaneko, F., **Suzuki, H.**, Igarashi, K., Oda, M. Autotaxin and vascular endothelial growth factor receptor-2 and -3 are related to vascular development during the progression of chronic viral hepatitis C. **APMIS**. 126(12):913–921, 2018. doi: 10.1111/apm.12904
147. Miyoshi, S., Tsugawa, H., **Matsuzaki, J.**, Hirata, K., **Mori, H.**, Saya, H., Kanai, T., **Suzuki, H.** Inhibiting xCT improves 5-fluorouracil resistance of gastric cancer induced by CD44 variant 9 expression. **Anticancer Res**. 38 (11):6163–6170, 2018. doi: 10.21873/anticancer.12969.
148. Masaoka, T., Kameyama, H., Yamane, T., Yamamoto, Y., Takeuchi, H., **Suzuki, H.**, Kitagawa, Y., Kanai, T. Pathophysiology of potassium-competitive acid blocker-refractory gastroesophageal reflux and the potential of potassium-competitive acid blocker test. **J Neurogastroenterol Motil**. 24(4):577–583, 2018. doi:10.5056/jnm18036
149. Toyoshima, O., Nishizawa, T., Sakitani, K., Yamakawa, T., Takahashi, Y., Yamauchi, N., Hata, K., Seto, Y., Koike, K., Watanabe, H., **Suzuki, H.** Serum anti-*Helicobacter pylori* antibody titer and its association with gastric nodularity, atrophy, and age: A cross-sectional study. **World J. Gastroenterol**. 24(35):4061–4068, 2018. doi: 10.3748/wjg.v24.i35.4061
150. Ando, W., **Mori, H.**, Kaneko, F., Kaneko, M., Igarashi, K., **Suzuki, H.** Serum autotaxin concentrations reflect changes in liver stiffness and fibrosis after antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. **Hepatology Communications** 2(9):1111–1122, 2018. doi: 10.1002/hep4.1230.
151. Toyoshima, O., Nishizawa, T., Arita, M., Kataoka, Y., Sakitani, K., Yoshida, S., Yamashita, H., Hata, K., Watanabe, H., **Suzuki, H.** *Helicobacter pylori* infection in subjects negative for high titer serum antibody. **World J. Gastroenterol**. 24(13):1419–1428, 2018. doi: [10.3748/wjg.v24.i13.1419](https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i13.1419).
152. **Mori, H., Suzuki, H., Matsuzaki, J.**, Masaoka, T., Kanai, T. Acquisition of double mutation in *gyrA* caused high resistance to sitafloxacin in *Helicobacter pylori* after unsuccessful eradication with sitafloxacin-containing regimens. **United European Gastroenterology Journal** 6(3):391–397, 2018. doi: <https://doi.org/10.1177/2050640617737215>.
153. **Matsuzaki, J., Suzuki, H.**, Togawa, K., Yamane, T., **Mori, H.**, Komori, T., Masaoka, T., Kanai, T. Burden of impaired sleep quality on work productivity in functional dyspepsia. **United European Gastroenterology Journal** 6(3):398–406, 2018. doi: <https://doi.org/10.1177/2050640617726466>.
154. Tack, J., Corsetti, M., Camilleri, M., Quigley, A., Simren, M., **Suzuki, H.**, Talley, N.J., Tornblom, H., Van Oudenhove, L. Plausibility criteria for putative pathophysiological mechanisms in functional gastrointestinal disorders: a consensus of experts. **Gut**. 67(8):1425–1433, 2018. doi:10.1136/gutjnl-2016-312230.
155. **Mori, H., Suzuki, H.** Role of acid suppression in acid-related diseases: PPI and P-CAB. **J Neurogastroenterol Motil**. 2018 Nov 20. doi: 10.5056/jnm18139.
156. **Suzuki, H.** Introduction to serial reviews: Oxidative stress and digestive diseases. **J. Clin. Biochem. Nutri**. 63(1):5, 2018.
157. **Suzuki, H.** New pharmacological treatments for gastroesophageal reflux: p-cab and bile acid

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411003

- sequestrants. **NeuroGastroLATAM Reviews** 2(1):18–27, 2018. doi:10.24875/NGL.18000007
158. Kobayakawa M, Ohnishi S, **Suzuki H**. Recent development of balloon-occluded retrograde transvenous obliteration. **J Gastroenterol Hepatol**. 2018 Aug 31. doi:10.1111/jgh.14463.
 159. **Suzuki, H., Matsuzaki, J.** Gastric cancer: evidence boosts *H. pylori* eradication. **Nature Rev. Gastroenterol. Hepatol**. 15(8):458–4604, 2018. doi:10.1038/s41575-018-0023-8. Epub 30 April 2018.
 160. Nishizawa, T., **Suzuki, H.** Propofol for Gastrointestinal Endoscopy. **United European Gastroenterol Journal**. 6(6):801–805, 2018. <https://doi.org/10.1177/2050640618767594>.
 161. **Mori, H., Suzuki, H.** Reply to the letter to the editor: *H. pylori* test-and-treat should not be put off for gastric cancer prevention in East Asia any longer. **J. Gastroenterol**. 53(6):789–790, 2018. doi: 10.1007/s00535-018-1454-2.
 162. **Suzuki, H.** New medical approach to functional dyspepsia, from core symposium 3, Japan Gastroenterological Association 2015–2017. **Digestion** 97(1):6–12, 2018 doi: 10.1159/000484029.
 163. **Suzuki, H., Mori, H.** World trends for *H. pylori* eradication therapy and gastric cancer prevention strategy by *H. pylori* test-and-treat. **J. Gastroenterol**. 53(3):354–361, 2018 doi: 10.1007/s00535-017-1407-1.
 164. Fukuhara, S., Masaoka, T., Nishimura, S., Nakamura, M., **Matsuzaki, J., Tsugawa, H., Miyoshi, S., Mori, H., Kawase, S., Shibata, S., Okano, H., Kanai, T., Suzuki, H.** Enteric glial dysfunction evoked by apolipoprotein E deficiency contributes to delayed gastric emptying. **Dig. Dis. Sci**. 62(12):3359–3369, 2017. doi:10.1007/s10620-017-4820-7.
 165. **Matsuzaki, J., Suzuki, H.** Circulating microRNAs as potential biomarkers to detect transformation of Barrett's oesophagus to oesophageal adenocarcinoma. **BMJ Open Gastroenterol**. 2017;4:e000160. doi: 10.1136/bmjgast-2017-000160.
 166. **Mori, H., Suzuki, H., Matsuzaki, J., Masaoka, T., Kanai, T.** Antibiotic resistance and gyrA mutation affect the efficacy of 10-day sitafloxacin-metronidazole-esomeprazole therapy for *Helicobacter pylori* in penicillin allergic patients. **United European Gastroenterology Journal** 5(6):796–804, 2017. doi: 10.1177/2050640616688995.
 167. Nishizawa, T., **Suzuki, H.,** Fujimoto A, Kinoshita H, Yoshida S, Isomura Y, Toyoshima A, Kanai T, Yahagi N, Toyoshima O. Effects of patient age and choice of antisecretory agent on success of eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection. **J. Clin. Biochem. Nutri**. 60(3):208–210, 2017. doi: 10.3164/jcbrn.16-86.
 168. Mizukami, T., Sugimoto, S., Masaoka, T., **Suzuki, H.,** Kanai, T. Colonic dysmotility and morphological abnormality frequently detected in Japanese patients with irritable bowel syndrome. **Intest. Res**. 15(2):236–243, 2017. doi: 10.5217/ir.2017.15.2.236.
 169. **Mori, H., Suzuki, H., Matsuzaki, J., Taniguchi, K., Shimizu, T., Yamane, T., Masaoka, T., Kanai, T.** Gender difference of gastric emptying in healthy volunteers and patients with functional dyspepsia. **Digestion** 95(1):72–78, 2017. doi: 10.1159/000452359.
 170. Yoshida, A., Ueno, F., Morizane, T., Joh, T., Kamiya, T., Takahashi, S., Tokunaga, K., Iwakiri, R., Kinoshita, Y., **Suzuki, H.,** Naito, Y., Uchiyama, K., Fukudo, S., Chan, F.K., Halm, K.B., Kachintorn, U., Fock, K.M., Rani, A.A., Syam, A.F., Sollano, J.D., Zhu, Q. International Gastroenterology Consensus Symposium Study Group. Asian Perspectives on Diagnostic and Therapeutic Strategies in Inflammatory Bowel Disease: Report and Analysis of a Survey with Questionnaires. **Digestion** 95(1):79–88, 2017 doi:10.1159/000453007.
 171. Øverby, A., Murayama, S.Y., Michimae, H., **Suzuki, H.,** Suzuki, M., Serizawa, H., Tamura, R., Nakamura, S., Takahashi, S., Nakamura, M. Prevalence of gastric Non-*Helicobacter pylori*-*Helicobacters* in Japanese patients with gastric disease. **Digestion** 95(1):61–66, 2017. doi: 10.1159/000452400.
 172. Nishizawa, T., **Suzuki, H.,** Sakitani, K., Yamashita, H., Yoshida, S., Hata, K., Kanazawa, T., Fujiwara, N., Kanai, T., Yahagi, N., Toyoshima, O. Family history is an independent risk factor for the progression of gastric atrophy among patients with *Helicobacter pylori* infection. **United European Gastroenterology Journal** 5(1):32–36, 2017. doi: 10.1177/2050640616642341.
 173. **Suzuki, H., Matsuzaki, J.** *Helicobacter pylori* eradication failure may have confounded the recent large-scale health database study that showed proton pump inhibitors increase gastric cancer risk. **Gut** 2017 Dec. 15, doi: 10.1136/gutjnl-2017-315698.
 174. Nishizawa, T., **Suzuki, H.,** Hosoe, N., Ogata, H., Kanai, T., Yahagi, N. Dexmedetomidine vs propofol for gastrointestinal endoscopy: A meta-analysis. **United European Gastroenterol Journal** 5(7):1037–1045, 2017. doi: 10.1177/2050640616688140.
 175. **Suzuki, H.** The Application of the Rome IV Criteria to Functional Esophagogastrroduodenal Disorders in

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411003

- Asia. **J. Neurogastroenterol. Motil.** 23(3):325–333, 2017. doi:10.5056/jnm17018.
176. Nishizawa, T., **Suzuki, H.**, Goto, O., Ogata, H., Kanai, T., Yahagi, N. Effect of prophylactic clipping in colorectal endoscopic resection: A meta-analysis of randomized controlled studies. **United European Gastroenterol Journal** 5(6):859–867, 2017. doi: 10.1177/2050640616687837.
177. **Suzuki, H.** *Helicobacter pylori*-Associated Upper Gastrointestinal Symptoms:FD or HpD? **Dig. Dis. Sci.** ;62(6):1391–1393, 2017. doi:10.1007/s10620-14-4556-4.
178. Nakano, M., Yahiro, K., Yamasaki, E., Kurazono, H., Akada, J., Yamaoka, Y., Niidome, T., Hatakeyama, M., **Suzuki, H.**, Yamamoto, T., Moss, J., Isomoto, H., Hirayama, T. *Helicobacter pylori* VacA, acting through receptor protein tyrosine phosphatase α , is crucial for CagA phosphorylation in human duodenum carcinoma cell line AZ-521. **Dis Model Mech.** 9(12):1473–1481, 2016. doi: 10.1242/dmm.025361.
179. Nishizawa, T., **Suzuki, H.**, Arano, T., Yoshida, S., Yamashita, H., Hata, K., Kanai, T., Yahagi, N., Toyoshima, O. Characteristics of gastric cancer detected within 1 year after successful eradication in *Helicobacter pylori*. **J. Clin. Biochem. Nutri.** 59(3):226–230, 2016. doi:10.3164/jcfn.16-43.
180. Horibe, M., Kaneko, T., Yokogawa, N., Yokota, T., Okawa, O., Nakatani, Y., Ogura, Y., **Matsuzaki, J.**, Iwasaki, E., Hosoe, N., Masaoka, T., Inadomi, J.M., **Suzuki, H.**, Kanai, T., Namiki, S. A simple scoring system to assess the need for an endoscopic intervention in suspected upper gastrointestinal bleeding: A prospective cohort study. **Dig. Liver Dis.** 48(10):1180–6, 2016. doi: 10.1016/j.dld.2016.07.009.
181. Lee, S-Y., Masaoka, T., Han, H-S., **Matsuzaki, J.**, Hong, M-J., Fukuhara, S., Choi, H-S, **Suzuki, H.** A prospective study on symptom generation according to spicy food intake and TRPV1 genotypes in functional dyspepsia patients. **Neurogastroenterol. Motil.** 28(9):1401–1408, 2016. doi: 10.1111/nmo.12841.
182. **Matsuzaki, J.**, **Suzuki, H.**, Masaoka, T., Tanaka, K., **Mori, H.**, Kanai, T. Influence of regular exercise on gastric emptying in healthy men: a pilot study. **J. Clin. Biochem. Nutri.** 59 (2):130–133, 2016. doi:10.3164/jcfn.16-29.
183. **Mori, H.**, **Suzuki, H.**, **Matsuzaki, J.**, **Tsugawa, H.**, Fukuhara, S., Miyoshi, S., Hirata, K., Seino, T., Matsushita, M., Nishizawa, T., Masaoka, T., Kanai, T. Rifabutin-based 10-day and 14-day triple therapy as a third-line and fourth-line regimen for *Helicobacter pylori* eradication: a pilot study. **United European Gastroenterology Journal** 4(3):380–387, 2016. doi:10.1177/2050640615618043.
184. **Matsuzaki, J.**, Hayashi, R., Arakawa, T., Ueno, F., Kinoshita, Y., Joh, T., Takahashi, S., Naito, Y., Fukudo, S., Chan, F.K., Hahm, K.B., Kachintorn, U., Fock, K.M., Syam, A.F., Rani, A.A., Sollano, J.D., Zhu, Q., Fujiwara, Y., Kubota, E., Kataoka, H., Tokunaga, K., Uchiyama, K., **Suzuki, H.**; IGICS (The International Gastroenterology Consensus Symposium) Study Group. Questionnaire-Based Survey on Diagnostic and Therapeutic Endoscopies and *H. pylori* Eradication for Elderly Patients in East Asian Countries. **Digestion** 93(1):93–102, 2016. doi:10.1159/000440741.
185. **Mori, H.**, **Suzuki, H.**, **Matsuzaki, J.**, **Tsugawa, H.**, Fukuhara, S., Miyoshi, S., Hirata, K., Seino, T., Matsushita, M., Masaoka, T., Kanai, T. Efficacy of 10-day sitafloxacin-containing third-line rescue therapies for *Helicobacter pylori* strains containing the *gyrA* mutation. **Helicobacter** 21(4):286–94, 2016. doi:10.1111/hel.12286.
186. Nishizawa, T., Uraoka, T., Sagara, S., **Suzuki, H.**, Akimoto, T., Kanai, T., Yahagi, N. Endoscopic slip knot clip suturing method: An ex vivo feasibility study (with video). **Gastrointest. Endosc.** 83(2):447–450, 2016. doi:10.1016/j.gie.2015.09.007.
187. Togawa, K., **Matsuzaki, J.**, Kobayakawa, M., Fukushima, Y., Suzaki, F., Kasugai, K., Nishizawa, T., Naito, Y., Hayakawa, T., Kamiya, T., Andoh, T., Yoshida, H., Tokura, Y., Nagata, H., Mori, M., Kato, K., Hosoda, H., Takebayashi, T., Miura, S., Uemura, N., Joh, T., Hibi, T., **Suzuki, H.** Association of baseline plasma des-acyl ghrelin level with the response to rikkunshito in patients with functional dyspepsia. **J. Gastroenterol. Hepatol.** 31(2):334–341, 2016. doi:10.1111/jgh.13074.
188. Nishizawa, T., Masaoka, T., **Suzuki, H.** Functional Dyspepsia: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. **J. Gen. Family Med.** 17(3):204–210, 2016. doi: 10.14442/jgfm.17.3_204.
189. **Suzuki, H.**, **Mori, H.** Different pathophysiology of gastritis between East and West? An Asian perspective. **Inflamm. Intest. Dis** 1(3):123–128, 2016. doi: 10.1159/000446301.
190. Stanghellini, V., Chan, F. K-L, Hasler, W.L., Malangelada, J.R., **Suzuki, H.**, Tack, J., Talley, N.J. Gastrointestinal Disorders. **Gastroenterology** 150:1380–1392, 2016. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.011.
191. Ueda, M., Iwasaki, E., **Suzuki H.** Profile of acotiamide in the treatment of functional dyspepsia. **Clin. Exp. Gastroenterol.** 9:83–88, 2016. doi:10.1080/15548627.2015.1100356.
192. Klionsky, D.J., Abdelmohsen, K., Abe, A., Abedin, M.J., Abeliovich, H., Acevedo Arozena, A., Adachi, H.,

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411003

- Adams, C.M., **Suzuki, H.** et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition). **Autophagy** 12(1):1–222, 2016.
193. Horibe, M., Nishizawa, T., **Suzuki, H.**, Minami, K., Yahagi, N., Iwasaki, E., Kanai, K. Timing of oral refeeding in acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. **United European Gastroenterology Journal** 4(6):725–732, 2016. doi: 10.1177/2050640615612368.
194. Matsushita M, Masaoka T, **Suzuki H.** Emerging treatments in neurogastroenterology: Acotiamide, a novel treatment option for functional dyspepsia. **Neurogastroenterol Motil.** Jan 5, 2016. doi: 10.1111/nmo.12756.
195. Nishizawa, T., **Suzuki, H.**, Fujimoto, A., Ochiai, Y., Kanai, T., Yahagi, N. Effects of carbon dioxide insufflation in balloon-assisted enteroscopy: A systematic review and meta-analysis **United European Gastroenterology Journal** 4(1):11–7, 2016. doi:10.1177/2050640615588024.
196. Nishizawa, T., **Suzuki, H.**, Akimoto, T., Maehata, T., Kanai, T., Morizane, T., Yahagi, N. Effects of preoperative proton pump inhibitor administration on bleeding after gastric endoscopic submucosal dissection: A systematic review and meta-analysis **United European Gastroenterology Journal** 4(1):5–10, 2016. doi:10.1177/2050640615588023.
197. Saito, Y., Serizawa, H., Kato, Y., Nakano, M., Nakamura, M., Saito, H., **Suzuki, H.**, Kanai, T. First-line eradication for *Helicobacter pylori*-positive gastritis by esomeprazole-based triple therapy is influenced by CYP2C19 genotype. **World J. Gastroenterol.** 21(48):13548–54, 2015. doi:10.3748/wjg.v21.i48.13548.
198. Akazawa, Y., Isomoto, H., Matsuda, K., Matsushima, K., Kido, Y., Yamaguchi, N., Ohnita, K., Takeshima, F., Kondo, H., **Tsugawa, H.**, **Suzuki, H.**, Hirayama, T., Nakao, K., Nakashima, M. Association of BH3-only protein Bim with the degree of gastritis and its localization in the mitochondria of inflammatory cells of *Helicobacter pylori*-infected mucosa. **Int. J. Med. Microbiol.** 305(6):553–62, 2015.
199. **Matsuzaki, J.**, **Suzuki, H.**, Kobayakawa, M., Inadomi, J.M., Takayama, M., Makino, K., Iwao, Y., Sugino, Y., Kanai, T. Association of visceral fat area, smoking and alcohol consumption with reflux esophagitis and Barrett's esophagus in Japan. **PLoS One** 10(7):e0133865, 2015. doi:10.1371/journal.pone.0133865.
200. Nishizawa, T., Uraoka, T., **Suzuki, H.**, Goto, O., Ochiai, Y., Fujimoto, A., Maehata, T., Kanai, T., Yahagi, N. New Endoscopic Suturing Method: slip knot clip suturing. **Gastrointest. Endosc.** 82(3):570–571, 2015. doi:10.1016/j.gie.2015.04.012.
201. (*6) **Tsugawa, T.**, Mori, H., **Matsuzaki, J.**, Masaoka, T., Hirayama, T., Nagasawa, H., Sakakibara, Y., Suematsu, M., **Suzuki, H.** Nordihydroguaiaretic acid disrupts the antioxidant ability of *Helicobacter pylori* through the repression of SodB activity *in vitro*. **Biomed. Res. Int.** 2015: ID 734548, 8 pages. doi:10.1155/2015/734548.
202. Nishizawa, T., Uraoka, T., Ochiai, Y., **Suzuki, H.**, Goto, O., Fujimoto, A., Maehata, T., Kanai, T., Yahagi, N. The “two-sword fencing” technique in endoscopic submucosal dissection. **Clin. Endosc.** 48(1):85–86, 2015. doi:10.5946/ce.2015.48.1.85.
203. Fukudo, S., Hahm, KB, Zhu, Q., Sollano, JD., Rani, AA., Syam, AF., Kachintorn, U., **Suzuki, H.**, Kamiya, T., Joh, T., Uchiyama, K., Naito, Y., Takahashi, S., Kinoshita, Y., Ueno, F., Yamagami, H., Chan, FK., Fock, KM., Arakawa, T. Survey of clinical practice for irritable bowel syndrome in East asian countries. **Digestion** 91(1):99–109, 2015. doi:10.1159/000369078.
204. Nishizawa, T., Maekawa, T., Watanabe, N., Harada, N., Hosoda, Y., Yoshinaga, M., Yoshio, T., Ohta, H., Inoue, S., Toyokawa, T., Yamashita, H., Saito, H., Kuwai, T., Katayama, S., Masuda, E., Miyabayashi, H., Kimura, T., Nishizawa, Y., Takahashi, M., **Suzuki, H.** Clarithromycin versus metronidazole as first-line *Helicobacter pylori* eradication: A multicenter, prospective, randomized controlled study in Japan. **J. Clin. Gastroenterol.** 49(6):468–71, 2015. doi:10.1097/MCG.000000000000165.
205. **Suzuki, H.**, **Mori, H.** *Helicobacter pylori*. *Helicobacter pylori* gastritis—a novel distinct disease entity. **Nature Rev. Gastroenterol. Hepatol.** 12(10):556–557, 2015. doi:10.1038/nrgastro.2015.158.
206. **Matsuzaki, J.**, **Suzuki, H.** Role of *microRNAs-221/222* in digestive systems. **J. Clin. Med.** 4(8):1566–1577, 2015. doi:10.3390/jcm4081566.
207. Nishizawa, T., **Suzuki, H.**, Kanai, T., Yahagi, N. Proton pump inhibitor alone vs proton pump inhibitor plus mucosal protective agents for endoscopic submucosal dissection-induced ulcer: a systematic review. **J. Clin. Biochem. Nutri.** 56(2):85–90, 2015. doi:10.3164/jcbn.14–101.
208. Miwa, H., Kusano, M., Arisawa, T., Oshima, T., Kato, M., Joh, T., **Suzuki, H.**, Tominaga, K., Nakada, K., Nagahara, A., Futagami, S., Manabe, N., Inui, A., Haruma, K., Higuchi, K., Yakabi, K., Hongo, M., Uemura, N., Kinoshita, Y., Sugano, K., Shimosegawa, T. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia. **J. Gastroenterol.** 50(2):125–139, 2015. doi:10.1007/s00535-014-1022-3.

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411003

209. Nishizawa T, **Suzuki H.** Reply to letter: “Dexmedetomidine vs midazolam for gastrointestinal endoscopy”. **Digest. Endosc.** 27(4):533, 2015.doi:10.1111/den.12459.
210. Chen, S.L., Gwee, K.A., Lee, J.S., Miwa, H., **Suzuki, H.**, Guo, P., Hao, Y.T., Chen, M.H. Systematic review with meta-analysis: prompt endoscopy as the initial management strategy for uninvestigated dyspepsia in Asia. **Aliment. Pharm. Ther.** 41:239–252, 2015.doi:10.1111/apt.13028.
211. Nishizawa, T., Nishizawa, Y., Yahagi, N., Kanai, T., Takahashi, M., **Suzuki, H.** Effect of supplementation with rebamipide for *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. **J. Gastroenterol. Hepatol.** 29(S4):20–24, 2014.doi:10.1111/jgh.12769.
212. Nishizawa, T., **Suzuki, H.** Gastric carcinogenesis and underlying molecular mechanisms: *Helicobacter pylori* and novel targeted therapy. **Biomed. Res. Int.** 2015:794378, 7 pages, 2015.doi:10.1155/2015/794378.
213. Nishizawa, T., **Suzuki, H.**, Kinoshita, S., Goto, O., Kanai, T., Yahagi, N. Second-look endoscopy after endoscopic submucosal dissection for gastric neoplasms: A systematic review. **Digest. Endosc.** 27(3):279–284, 2015.doi:10.1111/den.12410.
214. Imaeda, H., Hosoe, N., Kashiwagi, K., Ida, Y., Nakamura, R., **Suzuki, H.**, Saito, Y., Yahagi, N., Iwao, Y., Kitagawa, Y., Hibi, T., Ogata, H., Kanai, T. Surveillance using trimodal imaging endoscopy after endoscopic submucosal dissection for superficial gastric neoplasia. **World J. Gastroenterol.** 20(43):16311–7, 2014.doi:10.3748/wjg.v20.i43.16311.
215. Kawai, T., Takahashi, S., **Suzuki, H.**, Sasaki, H., Nagahara, A., Asaoka, D., Matsuhisa, T., Masaoka, T., Nishizawa, T., Suzuki, M., Ito, M., Kurihara, N., Omata, F., Mizuno, S., Torii, A., Kawakami, K., Ohkusa, T., Tokunaga, K., Mine, T., Sakaki, N. Changes in the first line *Helicobacter pylori* eradication rates using the triple therapy – a multicenter study in the Tokyo metropolitan area (Tokyo *Helicobacter pylori* study group). **J. Gastroenterol. Hepatol.** 29(S4):29–32, 2014.doi:10.1111/jgh.12796.
216. Fukuhara, S., **Matsuzaki, J.**, **Tsugawa, H.**, Masaoka, T., Miyoshi, S., **Mori, H.**, Fukushima, Y., Yasui, M., Kanai, T., **Suzuki, H.** Musosal expression of aquaporin-4 in the stomach of histamine type 2 receptor knockout mice and *Helicobacter pylori*-infected mice. **J. Gastroenterol. Hepatol.** 29(S4):53–59, 2014.doi:10.1111/jgh.12771.
217. Nakamura, M., Takahashi, T., Matsui, H., Baniwa, Y., Takahashi, S., Murayama, S.Y., **Serizawa, H.**, **Suzuki, H.**, Hibi, T. Alteration of angiogenesis in *Helicobacter-heimannii*-induced MALT lymphoma: interaction with c-Met and HGF. **J. Gastroenterol. Hepatol.** 29(S4):70–76, 2014.doi:10.1111/jgh.12776.
218. **Suzuki, H.**, **Matsuzaki, J.**, Fukushima, Y., Suzuki, F., Kasugai, K., Nishizawa, T., Naito, Y., Hayakawa, T., Kamiya, T., Andoh, T., Yoshida, H., Tokura, Y., Nagata, H., Kobayakawa, M., Mori, M., Kato, K., Hosoda, H., Takabayashi, T., Miura, S., Uemura, N., Joh, T., Hibi, T., Tack, J. Randomised clinical trial: rikkunshito in the treatment of functional dyspepsia – a multi-centre, double-blind, randomised, placebo-controlled study. **Neurogastroenterol. Motil.** 26(7):950–961, 2014.doi:10.1111/nmo.12348.
219. Nishizawa, T., Uraoka, T., **Suzuki, H.**, Ochiai, Y., Goto, O., Fujimoto, A., Maehata, T., Kanai, T., Yahagi, N. Control of tip deflection by right pinkie shaft grip: right pinkie maneuver. **Gastrointest. Endosc.** 80(6):1208, 2014.doi:10.1016/j.gie.2014.08.016.
220. Nishizawa, T., Uraoka, T., **Suzuki, H.**, Kinoshita, S., Ochiai, Y., Goto, O., Fujimoto, A., Kanai, T., Yahagi, N. Control of the treatment device for endoscope by left hand: two fingers method. **Gastrointest. Endosc.** 80(6):1206–1207, 2014.doi:10.1016/j.gie.2014.07.063.
221. **Suzuki, H.**, **Matsuzaki, J.**, Masaoka, T., Inadomi, J.M. Greater loss of productivity among Japanese workers with gastroesophageal reflux disease (GERD) symptoms that persist vs resolve on medical therapy. **Neurogastroenterol. Motil.** 26(6):764–771, 2014. doi:10.1111/nmo.12319.
222. Kurotsu, S., Tanaka, K., Niino, T., Asano, T., Sugizaki, T., Azuma, A., **Suzuki, H.**, Mizushima, T. Ameliorative effect of mepenzolate bromide against pulmonary fibrosis. **J. Pharmacol. Exp. Ther.** 350(1):79–88, 2014.doi:10.1124/jpet.114.213009.
223. Tanaka, K., Kurotsu, S., Asano, T., Yamakawa, N., Kobayashi, D., Yamashita, Y., Yamazaki, H., Ishihara, T., Watanabe, H., Maruyama, T., **Suzuki, H.**, Mizushima, T. Superiority of pulmonary administration of mepenzolate bromide over other routes as treatment for chronic obstructive pulmonary disease. **Sci. Rep.** 4:4510, 2014.doi:10.1038/srep04510.
224. Hida, N., Nakamura, S., Hahm, K-B., Sollano, J.D., Zhu, Q., Rani, A.A., Syam, A.F., Kachintorn, U., Ueno, F., Joh, T., Naito, Y., **Suzuki, H.**, Takahashi, S., Fukudo, S., Fujiwara, Y., Kinoshita, Y., Uchiyama, K., Yamaguchi, Y., Yoshida, A., Arakawa, T., Matsumoto, T., The IGICS Study Group. A questionnaire-based survey on the diagnosis and management of inflammatory bowel disease in East Asian countries in 2012.

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411003

- Digestion** 89(1):88–103, 2014.doi:10.1159/000356706.
225. Nakamura, M., Takahashi, T., Matsui, H., Takahashi, S., Murayama, SY., **Suzuki, H.**, Tsuchimoto, K. New pharmaceutical treatment of gastric MALT lymphoma: anti-angiogenesis treatment using VEGF receptor antibodies and celecoxib. **Curr. Pharm. Des.** 20(7):1097–1103, 2014.
226. Nishizawa, T., **Suzuki, H.** Mechanisms of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance and molecular testing. **Front. Mol. Biosci.** 1:19. 2014.doi: 10.3389/fmolb.2014.00019.
227. Nishizawa T, **Suzuki, H.**, Sagara S, Kanai T, Yahagi N. Dexmedetomidine versus midazolam for gastrointestinal endoscopy: A meta-analysis. **Digest. Endosc.** 27(1):8–15, 2015.doi:10.1111/den.12399.
228. Nishizawa, T., **Suzuki, H.**, **Matsuzaki, J.**, Kanai, T., Yahagi, N. Propofol vs traditional sedative agents for endoscopic submucosal dissection: A systematic review. **Digest. Endosc.** 26(6):701–706, 2014.doi:10.1111/den.12342.
229. **Matsuzaki, J.**, **Suzuki, H.** MicroRNAs in Barrett's esophagus: Future prospects. **Front. Genet.** 5:69, 2014.doi:10.3389/fgene.2014.00069.

■環境情報学部 教授 曾我朋義

230. Sasaki, K., Sagawa, H., Suzuki, M., Yamamoto, H., Tomita, M., **Soga, T.**, Ohashi, Y., "A metabolomics platform by capillary electrophoresis coupled with a high-resolution mass spectrometry for plasma analysis" **Anal. Chem.**, online, doi: 10.1021/acs.analchem.8b02994, 2018.
231. Nishihara, T. Kuno, S., Nonaka, H., Tabata, S., Saito, N., Fukuda, S., Tomita, M., Sando, S., **Soga, T.**, "Beta-galactosidase-responsive Synthetic Biomarker for Targeted Tumor Detection" **Chem.Comm.(Camb)** 4, 11745–11745, 2018.
232. Ikegami, R., Shimizu, I., Sato, T., Yoshida, Y., Hayashi, Y., Suda, M., Katsuomi, G., Li, J., Wakasugi, T., Minokoshi, Y., Okamoto, S., Hinoi, E., Nielsen, S., Jespersen, N. Z., Scheele, C., **Soga, T.**, Minamino, T., "Gamma-aminobutyric acid signaling in brown adipose tissue promotes systemic metabolic derangement in obesity" **Cell Rep.** 24, 2827–2837, 2018.
233. Tabata, S., Yamamoto, M., Goto, H., Hirayama, A., Ohishi, M., Kuramoto, T., Mitsuhashi, A., Ikeda, R., Haraguchi, M., Kawahara, K., Shinsato, Y., Minami, K., Saijo, A., Toyoda, Y., Hanibuchi, M., Nishioka, Y., Sone, S., Esumi, H., Tomita, M., **Soga, T.**, Furukawa, T., Akiyama, S., "Thymidine catabolism promotes NADPH oxidase-derived reactive oxygen species (ROS) signalling in KB and yumoto cells" **Sci. Rep.** 8, 6760, doi:10.1038/s41598-018-25189-y, 2018.
234. (*27) Hirayama, A., Abe, H., Yamaguchi, N., Tabata, S., Tomita, T., **Soga, T.**, "Development of a sheathless CE-ESI-MS interface" **Electrophoresis** 39, 1382–1389, 2018.
235. Kim, S., Matsumoto, T., Kagawa, H., Nakamura, M., Hirohata, R., Ueno, A., Ohishi, M., Sakuma, T., **Soga, T.**, Yamamoto, T., Woltjen, K., "Microhomology-assisted scarless genome editing in human iPSCs" **Nat. Commun.** 9, 939, doi:10.1038/s41467-018-03044-y, 2018.
236. Harada, S., Hirayama, A., Chan, Q., Kurihara, A., Fukai, K., Iida, M., Kato, S., Sugiyama, D., Kuwabara, K., Takeuchi, A., Akiyama, M., Okamura, T., Ebbels, TMD., Elliott, P., Tomita, M., Sato, A., Suzuki, C., Sugimoto, M., **Soga, T.**, Takebayashi, T., "Reliability of plasma polar metabolite concentrations in a large-scale cohort study using capillary electrophoresis-mass spectrometry" **PLoS ONE** 13, e0191230, doi: 10.1371/journal.pone.0191230, 2018.
237. Satoh, K., Yachida, S., Sugimoto, M., Oshima, M., Nakagawa, T., Akamoto, S., Tabata, S., Saitoh, K., Kato, K., Sato, S., Igarashi, K., Aizawa, Y., Kajino-Sakamoto, R., Kojima, Y., Fujishita, T., Enomoto, A., Hirayama, A., Ishikawa, T., Taketo, M.M., Kushida, Y., Haba, R., Okano, K., Tomita, M., Suzuki, Y., Fukuda, S., Aoki, M., **Soga, T.**, "Global metabolic reprogramming of colorectal cancer occurs at adenoma stage and is induced by MYC" **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 114, E7697–E7706, 2017.
238. Ikeda, K., Kang, Q., Yoneshiro, T., Camporez, J.P., Maki, H., Homma, M., Shinoda, K., Chen, Y., Lu, X., Maretich, P., Tajima, K., Ajuwon, K.M., **Soga, T.**, Kajimura, S., "UCP1-independent signaling involving SERCA2b-mediated calcium cycling regulates beige fat thermogenesis and systemic glucose homeostasis" **Nat. Med.** 23, 1454–1465, 2017.
239. Krycer, JR., Yugi, K., Hirayama, A., Fazakerley, DJ., Quek, LE., Scalzo, R., Ohno, S., Hodson, MP. Ikeda, S., Shoji, F., Suzuki, K., Domanova, W., Parker, BL., Nelson, ME., Humphrey, SJ., Turner, N., Hoehn, KL., Cooney, GJ., **Soga, T.**, Kuroda, S., James, DE. "Dynamic metabolomics reveals that insulin primes the adipocyte for glucose metabolism" **Cell Rep.** 21, 3536–3547, 2017.
240. Adam, J., Ramracheya, R., Chibalina, M.V., Ternette, N., Hamilton, A., Tarasov, A.I., Zhang, Q., Rebelato, E., Rorsman, N.J.G., Martin-del-Rio, R., Lewis, A., Ozkan, G., Do, H.W., Spegal, P., Saitoh, K., Kato, K.,

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411003

- Igarashi, K., Kessler, B.M., Pugh, C.W., Tamarit-Rodrigues, J., Mulder, H., Clark, A., Fizzell, N., **Soga, T.**, Ashcroft, F.M., Silver, A., Pollard, P.J., Rorsman, P., "Fumarate hydratase deletion in pancreatic β cells leads to progressive diabetes" *Cell Rep.* 20, 3135–3148, 2017.
241. Hayashi, Y., Otsuka, K., Ebina, M., Igarashi, K., Takehara, A., Matsumoto, M., Kanai, A., Igarashi, K., **Soga, T.**, Matsui, Y., "Distinct requirements for energy metabolism in mouse primordial germ cells and their reprogramming to embryonic germ cells" *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 114, 8289–8294, 2017.
242. Kon, S., Ishibashi, K., Katoh, H., Kitamoto, S., Shirai, T., Tanaka, S., Kajita, M., Ishikawa, S., Yamauchi, H., Yako, Y., Kamasaki, T., Matsumoto, T., Watanabe, H., Egami, R., Sasaki, A., Nishikawa, A., Kameda, I., Maruyama, T., Narumi, R., Morita, T., Sasaki, Y., Enoki, R., Honma, S., Imamura, H., Oshima, M., **Soga, T.**, Miyazaki, J., Duchen, MR., Nam, J., Onodera, Y., Yoshioka, S., Kikuta, J., Ishii, M., Imajo, M., Nishida, E., Fujioka, Y., Ohba, Y., Sato, T., Fujita, Y., "Cell competition with normal epithelial cells promotes apical extrusion of transformed cells through metabolic changes" *Nat. Cell Biol.* 19, 530–541, 2017.
243. Tabata, S., Yamamoto, M., Goto, H., Hirayama, A., Ohishi, M., Kuramoto, T., Mitsuhashi, A., Ikeda, R., Haraguchi, M., Kawahara, K., Shinsato, Y., Minami, K., Saijo, A., Hanibuchi, M., Nishioka, Y., Sone, S., Esumi, H., Tomita, M., **Soga, T.**, Furukawa, T., Akiyama, S., "Thymidine Catabolism as a Metabolic Strategy for Cancer Survival" *Cell Rep.* 19, 1313–1321, 2017.
244. Bardella C, Al-Dalahmah O, Krell D, Brazauskas P, Al-Qahtani K, Tomkova M, Adam J, Serres S, Lockstone H, Freeman-Mills L, Pfeiffer I, Sibson N, Goldin R, Schuster-Böeckler B, Pollard, PJ, **Soga T**, McCullagh JS, Schofield CJ, Mulholland P, Ansorge O, Kriaucionis S, Ratcliffe PJ, Szele, FG, Tomlinson I, "Expression of Idh1R132H in the murine subventricular zone stem cell niche recapitulates features of early gliomagenesis" *Cancer Cell* 30, 578–594, 2016.
245. Ogawa, T., Tsubakiyama, R., Kanai, M., Koyama, T., Fujii, T., Iefuji, H., **Soga, T.**, Kume, K., Miyakawa, T., Hirata, D., Mizunuma, M., "Stimulating S-adenosyl-L-methionine synthesis extends lifespan via activation of AMPK" *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 113, 11913–11918, 2016.
246. Ishikawa, S., Sugimoto, M., Kitabatake, K., Sugano, A., Nakamura, M., Kaneko, M., Ota, S., Hiwatari, K., Enomoto, A., **Soga, T.**, Tomita, M., Iino, M., "Identification of salivary metabolomic biomarkers for oral cancer screening" *Sci. Rep.* 6, 31520, 2016.
247. Saito, T., Sugimoto, M., Okumoto, K., Haga, H., Katsumi, T., Mizuno, K., Nishina, T., Sato, S., Igarashi, K., Maki, H., Tomita, M., Ueno, Y., **Soga, T.**, "Serum metabolome profiles characterized by patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B and C" *World J. Gastroenterol.* 22, 6224–6234, 2016.
248. Saito, T., Ichimura, Y., Taguchi, K., Suzuki, T., Mizushima, T., Takagi, K., Hirose, Y., Nagahashi, M., Iso, T., Fukutomi, T., Ohishi, M., Endo, K., Uemura, T., Nishito, Y., Okuda, S., Obata, M., Kouno, T., Imamura, R., Tada, Y., Obata, R., Yasuda, D., Takahashi, K., Fujimura, T., Pi, J., Lee, MS., Ueno, T., Ohe, T., Mashino, T., Wakai, T., Kojima, H., Okabe, T., Nagano, T., Motohashi, H., Waguri, S., **Soga, T.**, *Yamamoto, M., *Tanaka, K., Komatsu, M., "p62/Sqstm1 promotes malignancy of HCV-positive hepatocellular carcinoma through Nrf2-dependent metabolic reprogramming", *Nat. Commun.* 7, 12030, 2016.
249. Karigane, D., Kobayashi, H., Morikawa, T., Ootomo, Y., Sakai, M., Nagamatsu, G., Kubota, Y., Goda, N., Matsumoto, M., Nishimura, E. K., **Soga, T.**, Otsu, K., Suematsu, M., Okamoto, S., Suda, T., Takubo, K., "p38 α activates purine metabolism to initiate hematopoietic stem/progenitor cell cycling in response to stress" *Cell Stem Cell* 19, 192–204, 2016.
250. Tando, T., Hirayama, A., Furukawa, M., Sato, Y., Kobayashi, T., Funayama, A., Kanaji, A., Hao, W., Watanabe, R., Morita, M., Oike, T., Miyamoto, K., **Soga, T.**, Nomura, M., Yoshimura, A., Tomita, M., Matsumoto, M., Nakamura, M., Toyama, Y., Miyamoto, T., "Smad2/3 are required for immobilization-induced skeletal muscle atrophy" *J. Biol. Chem.* 291, 12184–12194, 2016.
251. Uetaki, M., Tabata, S., Nakasuka, F., **Soga, T.**, Tomita, M., "Metabolomic alterations in human cancer cells by vitamin C-induced oxidative stress" *Sci. Rep.* 5, 13896, 2015.
252. Hirayama, A., Sugimoto, M., Suzuki, A., Hatakeyama, Y., Enomoto, A., Harada, S., **Soga, T.**, Tomita, M., Takebayashi, T., "Effects of processing and storage conditions on charged metabolomic profiles in blood" *Electrophoresis* 36, 2148–2155, 2015.
253. Ogawara, Y., Katsumoto, T., Aikawa, Y., Shima, Y., Kagiya, Y., **Soga, T.**, Matsunaga, H., Seki, T., Araki, K., Kitabayashi, I., "IDH2 and NPM1 mutations cooperate to activate Hoxa9/Meis1 and hypoxia pathways in acute myeloid leukemia" *Cancer Res.* 75, 2005–2016, 2015.
254. Kobayashi, S., Sato, M., Kasakoshi, T., Tsutsui, T., Sugimoto, M., Osaki, M., Okada, F., Igarashi, K., Hiratake, J., Homma, T., Conrad, M., Fujii, J., **Soga, T.**, Bannai, S., Sato, H., "Cystathionine is a novel substrate of

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411003

- cystine/glutamate transporter: implications for immune function” *J. Biol. Chem.* 290, 8778–8788, 2015.
255. Hirayama, A., Igarashi, K., Tomita, M., Soga, T., “Development of quantitative method for determination of γ -glutamyl peptides by capillary electrophoresis tandem mass spectrometry: An efficient approach avoiding matrix effect” *J Chromatogr A.* 1369, 161–169, 2014.
256. Hirayama, A., Wakayama, M., Soga, T., “Metabolome analysis based on capillary electrophoresis–mass spectrometry” *Trends Anal. Chem.* 61, 215–222, 2014.

<図書>

1. 糖鎖プライマー法, 佐藤智典, 糖鎖の新機能開発・応用ハンドブック, pp. 380–382, NTS (2015)
2. イオン性多糖を用いた遺伝子のデリバリーシステム, 佐藤智典, 糖鎖の新機能開発・応用ハンドブック, pp. 507–510, NTS (2015)
3. キトサン, 佐藤智典, DDS キャリア作製プロトコル集, pp. 109–117, シーエムシー出版 (2015)
4. 土居信英: ヒト由来膜融合ペプチドによるバイオ医薬の DDS. *細胞* 49 (12), 602–605 (2017)
5. 土居信英: タンパク質の細胞質送達を促進するヒト由来膜融合ペプチド. 「医療・診断をささえるペプチド科学 – 再生医療・DDS・診断への応用 –」シーエムシー出版, pp. 232–238 (2017)
6. 土居信英: 新規の膜透過促進ペプチドを利用した抗体医薬の細胞選択的 DDS に向けて. 「ドラッグデリバリーシステム – バイオ医薬品創成に向けた組織・細胞内・核内送達技術の開発 –」シーエムシー出版, pp. 131–137 (2018)
7. 統計科学百科事典(翻訳), 南 美穂子, 以下の 12 項目「クロス分類, 多所属マルチレベルモデル」, 「ダミー変数」, 「一般化疑似尤度(GQL)推測法」, 「単純無作為標本抽出と順位別標本抽出における欠測値の扱い」, 「代入法」, 「カッパ係数」, 「ケンドールのタウ」, 「マルチレベル解析」, 「マルチパーティ推論と不一致性」, 「統計の誤謬」, 「統計の誤謬: 誤解と神話」, 「重み付き相関」, 丸善出版, 2018, ISBN 978-4-621-30310-8
8. 新版医学統計学ハンドブック, 丹後俊郎・松井茂之 編, 南美穂子, 6 章 線形回帰モデル, 朝倉書店, 2018, ISBN 978-4-254-12229-9
9. 岩波データサイエンス Vol. 3, 特集: 因果推論——実世界のデータから因果を読む, 傾向スコアを用いたバント効果の推定 ノーアウト1 塁のバントは, 得点確率を有意に高めるか!? 中村知繁, 南美穂子, 岩波書店, 2016
10. フィナンシャル ERM —金融・保険の統合的リスク管理—(翻訳) 南 美穂子 (担当: 共訳, 範囲: 第 10 章, 第 12 章) 朝倉書店 2014 年 ISBN:978-4-254-29021-9
11. (総説) 平山明由, 曾我朋義: メタボロミクス 「生体の科学」特集生命動態システム科学, Vol.65, No.5, pp408–409, 2014.

<学会発表>

- 理工学部 生命情報学科 教授 榎原康文
1. 青戸良賢, 奥村和弘, 石川冬木, 若林雄一, 榎原康文. 発がん過程の経時的ゲノム解析. 第 74 回日本癌学会学術総会(口頭発表), 2015 年 10 月 8 日~10 日, 名古屋国際会議場
- 理工学部 生命情報学科 教授 岡浩太郎
2. Ariumura Y, Kikuchi T, Yamanaka R, Shido Y, Hotta K, Mochizuki M, Oka K.: Characterization of neural cells derived from human dental pulp stem cells. *Neuroscience* 2018, San Diego (USA), Nov 5, 2018.
 3. 新藤豊, 山中龍, 鈴木孝治, 堀田耕司, 岡浩太郎, 細胞内局所でのマグネシウムイオンの FRET イメージング, 第 27 回日本バイオイメージング学会学術集会, 産業技術総合研究所つくばセンター共同講堂(茨城県つくば市), 2018.9.4.
 4. 新藤豊, 山中龍, 鈴木孝治, 堀田耕司, 岡浩太郎, 細胞内マグネシウムイメージング, 第 27 回日本バイオイメージング学会学術集会, 産業技術総合研究所つくばセンター共同講堂(茨城県つくば市), 2018.9.4.
 5. 有村勇輝, 菊池瞳子, 山中龍, 新藤豊, 望月真衣, 中原貴, 岡浩太郎, ヒト歯髄幹細胞から神経分化させた細胞の特徴付け (Characterization of neuronal differentiated cells derived from human dental pulp stem cells (hDPSCs)), 第 41 回日本神経科学大会, 神戸コンベンションセンター(兵庫県神戸市), 2018.7.26.
 6. Iizumi M, Suzuki R, Yamanaka R, Shindo Y, Hotta K, Oka K.: Estimation of metabolic energy balance in neurons by using fluorescent imagings. *Neuroscience* 2017, Washington (USA), Nov 13, 2017.
 7. Kikuchi T, Shindo Y, Hotta K, Oka K.: Spatiotemporal modulation of neuronal activity by astrocytic second phase calcium oscillation. *Neuroscience* 2017, Washington (USA), Nov 13, 2017.

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411003

8. Suzuki R, Hotta K, Oka K.: Native dynamics of mitochondrial membrane potential and ATP levels in growing neurites visualized by simultaneous imaging. Neuroscience 2017, Washington (USA), Nov 12, 2017.
9. Arimura Y, Kikuchi T, Yamanaka R, Shindo Y, Hotta K, Mochizuki M, Nakahara T, Oka K.: Characteristics of neuronal differentiated cells derived from human dental pulp stem cells (hDPSCs). Neuroscience 2017, Washington (USA), Nov 12, 2017.
10. 岡浩太郎, 染めるべきか、染めざるべきか?それが問題だ, 第 48 回 JASS セミナー, RIKEN Singapore Representative Office, シンガポール, 2017.5.19 (招待講演)
11. 鈴木李夏, 堀田耕司, 岡浩太郎, 生理的条件下の細胞形態変化に伴う ATP レベル変動の定量的解析, 日本生物物理学会第 55 回年会, 熊本大学黒髪地区(熊本県熊本市), 2017.9.19.
12. 新藤豊, 山中龍, 鈴木孝治, 堀田耕司, 岡浩太郎, $\text{Na}^+/\text{Mg}^{2+}$ 交換体阻害によるグルタミン酸興奮毒性の緩和, 第 40 回日本神経科学大会, 幕張メッセ(千葉県千葉市), 2017.7.22.
13. 鈴木李夏, 堀田耕司, 岡浩太郎, 生理的条件下で伸長する神経突起におけるミトコンドリア動態の多面的解析, 第 40 回日本神経科学大会, 幕張メッセ(千葉県千葉市), 2017.7.21.
14. 有村勇輝, 菊池瞳子, 山中龍, 新藤豊, 堀田耕司, 望月真衣, 中原貴, 岡浩太郎, ヒト歯髄幹細胞から誘導した神経細胞とアストロサイトの特徴付け, 第 40 回日本神経科学大会, 幕張メッセ(千葉県千葉市), 2017.7.21.
15. 飯泉美弦, 鈴木李夏, 山中龍, 新藤豊, 堀田耕司, 岡浩太郎, 蛍光イメージング法によるエネルギー代謝評価, 第 40 回日本神経科学大会, 幕張メッセ(千葉県千葉市), 2017.7.20.
16. Oka K.: Mitochondria, energy metabolism and Mg ions –their correlation with neurodegeneration, 2017 University of Cologne-Kaohsiung Medical University Joint Symposium on Cancer, Infection, Aging, Neurodegeneration, 高雄医学大学(台湾), 2017.5.7. (招待講演)
17. 岡浩太郎, ラマン分光等イメージング技術で紐解く生命現象と情報伝達過程, 第 54 回日本生物物理学会年会, つくば国際会議場(茨城), 2016.11.26. (招待講演)
18. 鈴木 李夏, 堀田 耕司, 岡浩太郎, ミトコンドリア輸送・膜電位・ATP と神経伸展の相関解析, 第 54 回日本生物物理学会年会, つくば国際会議場(茨城), 2016.11.26.
19. Kotaro Oka: Bio-imaging without targets: an idea for making the draft map of the brain, NSF-AMED Workshop: Comparative Principles of Brain Architecture and Functions. Marriott Marquis San Diego Marina, San Diego CA, 2016.11. 17.(招待講演)
20. R Suzuki, K Hotta, K Oka. : Simultaneous imaging of ATP levels and membrane potential in mitochondria during axonal transport. Neuroscience 2016, San Diego (USA), 2016.11. 13.
21. 鈴木 李夏, 堀田 耕司, 岡浩太郎, 伸長する神経突起でのミトコンドリア輸送・膜電位・ATP 同時イメージング, 第 25 回日本バイオイメージング学会学術集会, 名古屋市立大学薬学部(愛知県), 2016.9.5.
22. R. Suzuki, K Hotta, K Oka, Analysis of mitochondrial movement and its ATP production in elongating neurons, 第 39 回日本神経科学大会, パシフィコ横浜(神奈川), 2016.7.10.
23. Kotaro Oka: Is Mg ion a new second messenger? Symposium on Ultrasensitive Protein Detection and Magnesium Homeostasis, 高雄医学大学(台湾), 2106.6.28. (招待講演)
24. R. Yamanaka, Y. Shindo, T. Karube, R. Tanamoto, K. Hotta, K. Suzuki, K. Oka.: Magnesium influx triggered by neural depolarization. Neuroscience 2015, Chicago (USA), Oct 20, 2015.
25. R. Suzuki, F Nagase, Hotta K, Oka K.: Correlation analysis of ATP levels and morphological change during neurite extension. Neuroscience 2015, Chicago (USA), Oct 20, 2015.
26. 鈴木李夏, 堀田耕司, 岡浩太郎, 成長円錐における ATP レベル-形態変化相関の評価, 第 24 回日本バイオイメージング学会, 東京理科大学葛飾キャンパス(東京), 2015.9.28.
27. 鈴木李夏, 堀田耕司, 岡浩太郎, ミトコンドリア輸送・ATP 産生の同時測定と相関評価, 第 53 回生物物理学会年会, 金沢大学角間キャンパス(金沢), 2015.9.13.
28. Suzuki R, Hotta K, Oka K., Correlation of local ATP levels and morphological changes in growth cones, 第 38 回日本神経科学大会, 神戸国際会議場(兵庫), 2015.7.30.
29. Yamanaka R, Shindo Y, Karube T, Tanamoto R, Hotta K, Suzuki K, Oka K., Magnesium Mobilization Induced by Neural Depolarization, 第 38 回日本神経科学大会, 神戸国際会議場(兵庫), 2015.7.29.
30. Tanamoto R, Shindo Y, Niwano M, Hotta K, Matsumoto Y, Oka K., Observation of synaptic connectivity with quantitative electrical stimulation of ITO glass electrode without counter electrode, 第 38 回日本神経科学大会, 神戸国際会議場(兵庫), 2015.7.29.
31. Nagase F., Kobayashi T., Hotta K., Oka K.: Analysis of correlation between second messenger dynamics and structural changes of the growth cone. Neuroscience 2014, Washington DC (USA), Nov 18, 2014.
32. Suzuki R., Hotta K., Oka K.: Simultaneous Imaging of EB3 and ATP reveals the mechanism of cell shape control in HeLa cells. Neuroscience 2014, Washington DC (USA), Nov 15, 2014.

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411003

33. 新藤豊, 藤井智彦, 堀田耕司, 西山繁, ダニエル・チツテリオ, 鈴木孝治, 岡浩太郎, 細胞内局所でのマグネシウムイオン濃度変化の計測, 第 23 回日本バイオイメーjing学会, 大阪大学銀杏会館(大阪), 2014.9.5.
34. 山中龍, 新藤豊, 苅部堯応, 棚元亮, 堀田耕司, 鈴木孝治, 岡浩太郎, ラット海馬神経細胞における神経活動にともなう細胞内マグネシウムイオン濃度上昇, 第 37 回日本神経科学大会, パシフィコ横浜(神奈川県), 2014.9.12.
35. Shindo Y., Fujii T., Hotta K., Citterio D., Nishiyama S., Suzuki K., Oka K.: Magnesium imaging in cellular local area with FIAsH-type fluorescent probe. Magnesium in Translational Medicine, Smolenice Castle (Slovakia), May 12, 2014.
36. Shindo Y, Oka K.: Fluorescent imaging of Mg²⁺ in neurons. Magnesium in Translational Medicine, Smolenice Castle (Slovakia), May 14, 2014.
37. Yamanaka R., Shindo Y., Hotta K., Suzuki K., Oka K.: NO/cGMP/PKG signaling induced mitochondrial Mg²⁺ release via mitoKATP channel activation in rat hippocampal neurons. Magnesium in Translational Medicine, Smolenice Castle (Slovakia), May 14, 2014.

■理工学部 生命情報学科 教授 佐藤智典

38. Atomic force microscopy observation of the ganglioside-induced amyloid β fibril formation in the presence of the metal ion, 伊藤広一郎, 松原輝彦, 佐藤智典, 第 40 回日本生物学的精神医学会・第 61 回日本神経化学会大会合同年会, 2018 年 9 月 6-8 日
39. 糖鎖プライマー法を用いたがん細胞で発現するムチン型 O -グリカンの多様性及びアミノ酸及びアミノ酸残基選択性の解析, 長井香, 佐々木克昌, 佐倉隆馬, 佐藤智典, 第 37 回糖質学会年会, 2018 年 8 月 28~30 日
40. Development of inhibitors and sensing devices using influenza virus-binding peptides, T. Sato, ACBC5, Xi'an, Aug 20-22, 2018
41. 複数のガングリオシドが誘起するアミロイド β タンパク質の線維化観察, 松原輝彦, 中井真子, 安盛花季, 下赤卓史, 長谷川健, 佐藤智典, 第 28 回バイオ・高分子シンポジウム, 2018 年 7 月 26 日
42. 胃がん幹細胞マーカーCD44v9 受容体を標的とする遺伝子デリバリーシステムの開発, 鳥塚優, 津川仁, 鈴木秀和, 佐藤智典, 第 34 回日本 DDS 学会学術集会, 2018 年 6 月 21-22 日
43. (*11)糖鎖プライマー法による前立腺がん細胞での去勢抵抗性やアンドロゲンに依存する発現糖鎖の解析, 佐々木克昌, 小坂威雄, 大家基嗣, 佐藤智典, 日本化学会第 98 春季年会, 2018 年 3 月 21 日
44. 糖鎖プライマー法を用いたがん細胞に発現する O -グリカンの比較解析, 長井香, 佐々木克昌, 佐倉隆馬, 佐藤智典, 東北糖鎖研究会・東京糖鎖研究会合同シンポジウム, 2017 年 11 月 18-19 日
45. 糖鎖プライマー法を用いたがん細胞に発現するラクト/ネオラクト系糖鎖の発現・比較解析, 城代航, 佐々木克昌, 佐藤智典, 東北糖鎖研究会・東京糖鎖研究会合同シンポジウム, 2017 年 11 月 18-19 日
46. (*12)糖鎖プライマー法を用いた前立腺がん細胞でのアンドロゲンに誘起される糖鎖の解析, 佐々木克昌, 小坂威雄, 大家基嗣, 佐藤智典, 東北糖鎖研究会・東京糖鎖研究会合同シンポジウム, 2017 年 11 月 18-19 日
47. 糖鎖プライマー法を用いたがん細胞のラクト/ネオラクト型糖鎖のプロファイリングと比較解析, 城代航, 佐々木克昌, 佐藤智典, 第36回日本糖質学会年会, 2017 年 7 月 19-21 日
48. 糖鎖プライマー法を用いたがん細胞で発現するムチン型 O -グリカンの多様性解析, 長井香, 佐々木克昌, 佐倉隆馬, 佐藤智典, 第36回日本糖質学会年会, 2017 年 7 月 19-21 日
49. (*13)糖鎖プライマー法を用いた去勢抵抗性前立腺がん細胞に発現する糖鎖の比較解析, 佐々木克昌, 小坂威雄, 大家基嗣, 佐藤智典, 第36回日本糖質学会年会, 2017 年 7 月 19-21 日
50. Structure analysis of glycosaminoglycan intermediate oligosaccharides elongated on β -xylosides, Y. Otsuka, T. Sato, 65th Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics, June4-7, 2017
51. 糖鎖プライマー法によるがん細胞でのラクト/ネオラクト系糖鎖の発現プロファイル解析, 城代航, 佐々木克昌, 佐藤智典, 日本化学会第 97 春季年会, 2017 年 3 月 16-19 日
52. 糖鎖プライマー法を用いたがん細胞で発現するムチン型糖鎖のクラスター解析, 長井香, 佐々木克昌, 佐倉隆馬, 佐藤智典, 日本化学会第 97 春季年会, 2017 年 3 月 16-19 日
53. (*14)糖鎖プライマー法によるヒト前立腺がん細胞における糖鎖の解析, 佐々木克昌, 小坂威雄, 大家基嗣, 佐藤智典, GlycoTOKYO2016 シンポジウム, 2016 年 11 月 19 日
54. オリゴ糖/ペプチドを用いたソフト界面によるウイルス検出法の開発, 佐藤智典, 第 25 回ポリマー材料フォーラム, 2016 年 11 月 11 日(招待講演)
55. オリゴ糖/ペプチドライブラリーを活用したウイルスの検出技術の開発, 佐藤智典, 第 65 回高分子討論会, 2016 年 9 月 15 日(招待講演)

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411003

56. 糖鎖模倣ペプチドを修飾したダイヤモンド電極によるインフルエンザウイルスの高感度検出, 氏江美智子, 松原輝彦, 山本崇史, 赤堀未来, 栄長泰明, 佐藤智典, 第 65 回高分子討論会, 2016 年 9 月 14-16 日
57. 糖鎖プライマー法により獲得した糖鎖ライブラリーを固定化した微粒子によるインフルエンザウイルスの検出, 河野里砂, 大上彩香, 松原輝彦, 佐藤智典, 第 65 回高分子討論会, 2016 年 9 月 14-16 日
58. (*15)糖鎖プライマー法を用いた前立腺がん細胞に発現する糖鎖の解析, 佐々木克昌, 小坂威雄, 大家基嗣, 佐藤智典, 第 35 回日本糖質学会年会, 平成 28 年 9 月 1-3 日
59. 糖鎖プライマー法を用いた C 型肝炎ウイルス感受性細胞株に発現する糖鎖の解析, 山口裕崇, 山口順也, 片野直哉, 鈴木哲朗, 佐藤智典, 日本化学会第95春季年会, 2015 年 3 月 26-29 日
60. 糖鎖プライマー法によるがん細胞でのムチン型 O-グリカンの構造解析, 佐倉隆馬, 高橋良尚, 佐藤智典, 日本糖質学会第34回年会, 2015 年 7 月 31 日-8 月 2 日
61. 糖鎖プライマー法を利用した C 型肝炎ウイルス感受性細胞に発現する糖脂質の解析, 山口裕崇, 山口順也, 片野直哉, 佐藤智典, 鈴木哲朗, 第 25 回バイオ・高分子シンポジウム, 2015 年 7 月 23-24 日
62. 糖鎖プライマー法を用いたがん細胞でのムチン型 O-グリカンの構造解析, 佐倉隆馬, 高橋良尚, 佐藤智典, GlycoTOKYO2015, 2015 年 10 月 24 日
63. 糖鎖プライマー法を用いた C 型肝炎ウイルスの複製に関与する糖鎖の同定, 山口裕崇, 山口順也, 片野直哉, 鈴木哲朗, 佐藤智典, GlycoTOKYO2015, 2015 年 10 月 24 日
64. Analysis of mucin-type O-glycans in tumor cells by saccharide primer method, R. Sakura, Y. Takahashi, T. Sato, Pacifichem 2015, 2015. Dec.14-20.
65. Structure analysis of glycosaminoglycan-type oligosaccharides elongated on saccharide primers and investigation of their priming abilities, Y. Otsuka, T. Sato, Pacifichem 2015, 2015. Dec.14-20.
66. 糖鎖プライマー法で得られたがん細胞の転移性に関わる硫酸化糖鎖の機能解明, 柴野優輝, 今野友輔, 古市悠, 佐藤智典, GlycoTOKYO2014 シンポジウム, 2014 年 11 月 8 日
67. 糖鎖プライマー法で得られたオリゴ糖を用いたインフルエンザウイルス検出法の開発, 大上彩香, 久井智子, 高橋良尚, 郡遥香, 松原輝彦, 佐藤智典, GlycoTOKYO2014 シンポジウム, 2014 年 11 月 8 日
68. 糖鎖プライマー法で得られたがん細胞でのムチン型糖鎖の解析, 佐倉隆馬, 高橋良尚, 佐藤智典, GlycoTOKYO2014 シンポジウム, 2014 年 11 月 8 日
69. Analysis of Glycans Related to Metastasis of Human Cancer Cells by Saccharide Primer Method, Y. Shibano, Y. Konno, Y. Furuichi, T. Sato, SFG & JSCR 2014 Joint Annual Meeting, 2014. Nov. 16-19.

■理工学部 生命情報学科 教授 土居信英

70. 小宮尚子, 住田壮, 藤原慶, 堀澤健一, 柳川弘志, 土居信英:共有結合型バイシストロン性 DNA ディスプレイ法による抗体 Fab 断片の試験管内進化. 第 37 回日本分子生物学会年会要旨集(2014)
71. 海野佑樹, 南雲優, 藤原慶, 堀澤健一, 柳川弘志, 角田慎一, 向洋平, 堤康央, 土居信英:PURE mRNA ディスプレイ法による低分子抗体の試験管内選択. 第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会大会合同大会要旨集(2015)
72. 植木明日香, 藤原慶, 土居信英:複数の遺伝子群の共進化を可能とする完全試験管内選択系の開発. 第 54 回日本生物物理学会年会要旨集(2016)
73. Hamano, T., Nagumo, Y., Chadani, Y., Tokunaga, M., Fujiwara, K., Taguchi, H., Chiba, S., Ito, K., Doi, N.: *In vitro* selection of translational arrest sequences using mRNA display. Nascent Chain Biology Meeting (2016)
74. 漆島穰一, 海野佑樹, 須藤慧, 藤原慶, 土居信英:mRNA ディスプレイ法によるヒト抗 GPCR 単一ドメイン抗体の試験管内選択. 第 33 回日本 DDS 学会学術集会要旨集(2017)
75. Kanai, Y., Shimokihara, S., Shitara, S., Oyobiki, R., Watanabe, T., Einaga, Y., Wakamatsu, K., Matsumoto, Y., Fujiwara, K., Doi, N.: Dielectrophoretic sorting system for screening of NAD(P)-dependent oxidoreductases. μ TAS 2017 (2017)
76. Hamano, T., Nagumo, Y., Chadani, Y., Tokunaga, M., Fujiwara, K., Taguchi, H., Doi, N.: Large-scale identification of *E. coli* translational arrest sequences using mRNA display. International Symposium on Protein Quality Control (2017)
77. 菊地萌希, 岩城洸汰, 漆島穰一, 須藤慧, 藤原慶, 土居信英:ヒト由来膜透過促進ペプチドによるバイオ医薬の効率的な細胞質送達の可能性評価. 第 34 回日本 DDS 学会学術集会要旨集 (2018)
78. 漆島穰一, 川田健太郎, 藤原慶, 土居信英:超並列・高感度なタンパク質検出のための mRD-iPCR-seq 法の開発. 第 41 回日本分子生物学会年会要旨集 (2018)
79. 岩城洸汰, 菊地萌希, 須藤慧, 藤原慶, 土居信英:ヒト由来膜融合ペプチドと積み荷タンパク質の連結様式がその細胞質送達活性に与える影響. 第 41 回日本分子生物学会年会要旨集 (2018)
80. Goto, H., Kanai, Y., Yotsui, A., Shimokihara, S., Shitara, S., Einaga, Y., Matsumoto, Y., Miki, N., Fujiwara, K., Doi, N.: Improvement of μ TAS for directed evolution of NAD(P)-dependent oxidoreductases. μ TAS 2018

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411003

(2018)

81. Hamano, T., Nagumo, Y., Chadani, Y., Tokunaga, M., Fujiwara, K., Taguchi, H., Doi, N.: STALL-seq: selection of translational arrest sequences from a large *E. coli* genome-fragment library. International Symposium on "Proteins; from the Cradle to the Grave" (2018)

■理工学部 数理科学科 教授 南美穂子

82. Clustering Methods for Distributions, Mihoko Minami and Cleridy E. Lennert-Cody, Pioneering Workshop on Extreme Value and Distribution Theories in Honor of Professor Masaaki Sibuya, Tachikawa, 2019/03/22
83. 分布のクラスタリングと空間の分割, 南美穂子, Cleridy E. Lennert-Cody, 統計数理研究所共同研究集会「環境・生態データと統計解析」, 立川, 2018/10/19
84. Analysis of Decision Makers' Strategies, Mihoko Minami, Joint Statistical Meeting 2018, Vancouver, 2018/07/30
85. 招待講演 Statistics major offered by the Department of Mathematics at Keio University: Curriculum and student-led events, Mihoko Minami and Tomoshige nakamura, 10th International Conference on Teaching Statistics, Kyoto, 2018/07/09
86. 分布に対する回帰・分類樹, クラスタリング手法と空間の分割, 南美穂子, Cleridy Lennert-Cody, 中村知繁, 統計数理研究所共同研究集会「環境・生態データと統計解析」, 立川, 2017/10/06
87. 分布にたいする分類樹・クラスタリング手法とそれらを用いた空間の分割, 南 美穂子, Cleridy Lennert-Cody, 2017 年統計関連学会連合大会, 名古屋, 2017/09/05
88. 少数時点での経時測定データに基づく柔軟な成長曲線と条件付き分布の推定, 長瀬智大, 南 美穂子, 2017 年統計関連学会連合大会, 名古屋, 2017/09/04
89. Random Forest による説明変数の交互作用を考慮した傾向スコアの推定, 中村 知繁, 南 美穂子, 2017 年統計関連学会連合大会, 名古屋, 2017/09/04
90. 極値統計学による多地点の年最大日降水量データ解析, 櫻山文音, 南美穂子, 応用統計学会年会, 東京, 2017/03/18
91. Doubly Cyclic Smoothing Splines and Analysis of Seasonal Daily Pattern of CO2 Concentration in Antarctica, Mihoko Minami, Keio Symposium on Risk Assessment, Yokohama, 2016/09/21
92. Computation of Risk Contributions with MCMC on VaR-Fiber, 小池孝明, 南美穂子, 2016 年度統計関連学会連合大会, 金沢, 2016/09/05
93. Doubly Cyclic Smoothing Splines and Analysis of Seasonal Daily Pattern of CO2 Concentration in Antarctica, Mihoko Minami, Boston-Keio workshop, Boston, 2016/08/15
94. 判別ルール of 推測, 南美穂子, 2015 年度統計関連学会連合大会, 岡山, 2015/09/09
95. 空間相関構造と Land Use データを用いた微小粒子状物質の予測, 中村知繁, 南美穂子, 2015 年度統計関連学会連合大会 2015/09/07
96. Analysis of Seasonal Daily Pattern of CO2 Concentration in Antarctica Using Doubly Cyclic Smoothing Splines, Mihoko Minami and Ryo Kiguchi, Joint Statistical Meeting, Seattle, 2015/08/12
97. Prediction of SPM and PM2.5 concentration using land use data and spatial correlation, Tomoshige Nakamura and Mihoko Minami, Joint Statistical Meeting, Seattle, 2015/08/11
98. 大気汚染データの解析と健康影響調査との連携, 南美穂子, 統計数理研究所共同研究集会「環境・生態データと統計解析」, 2014/12/05

■医学部 泌尿器科学教室 教授 大家基嗣

99. 水野隆一, 森田伸也, 篠田和伸, 宮嶋哲, 林松彦, 大家基嗣. 後天性嚢胞腎に生じた腎細胞癌進行例に対する薬物療法. 第 45 回日本腎臓学会東部学術大会, 東京, Oct 2015.

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411003

<研究成果の公開状況>(上記以外)

シンポジウム・学会等の実施状況、インターネットでの公開状況等

ホームページで公開している場合には、URL を記載してください。

<既の実施しているもの>

シンポジウム:

- ビッグデータ駆動型創薬システム研究拠点第1回シンポジウム, 慶應義塾大学日吉キャンパス来住舎1F シンポジウムスペース, 2014年12月27日(土)13:00~17:30.
- ビッグデータ駆動型創薬システム研究拠点第2回シンポジウム, 慶應義塾大学矢上キャンパス厚生棟3階 大・中会議室, 2016年3月17日(木)13:00~18:00.
- ビッグデータ駆動型創薬システム研究拠点第3回シンポジウム, 慶應義塾大学日吉キャンパス来住舎2F 大・中会議室, 2017年3月7日(火)13:00~18:00.
- 国際会議 The 16th Asia Pacific Bioinformatics Conference (APBC 2018)(ビッグデータ駆動型創薬システム研究拠点第4回シンポジウム兼), 慶應義塾大学日吉キャンパス協生館藤原洋記念ホール, 2018年1月15日-17日(火).
会議の URL: <https://apbc2018.bio.keio.ac.jp/>
- ビッグデータ駆動型創薬システム研究拠点第5回シンポジウム, 慶應義塾大学日吉キャンパス来住舎2F 大・中会議室, 2019年3月5日(火)13:00~18:00.

(プログラムは別添資料の3に添付.)

インターネットのホームページ:

拠点ホームページ URL: <http://bddd.bio.keio.ac.jp/>

創薬基盤データベース URL: <http://bddd.bio.keio.ac.jp/crpc>

<これから実施する予定のもの>

予定なし.

14 その他の研究成果等

1. 前立腺がんの治療抵抗性を克服し得る薬剤を数種同定した. in vitro, in vivo で上記薬剤の有効性を確認し, 特許申請に至った(特願 2018-003169, 2018-007668, 2018-091237).
2. 従来法よりも細胞質への送達効率を約 100 倍向上できるヒト由来膜透過促進ペプチドについては, すでに国内及び国際特許出願した:「融合タンパク質又は複合タンパク質, 細胞内送達用担体, 部分ペプチド, 細胞膜透過促進剤, DNA, 及びベクター. 特願 2015-118432」
3. ムコ多糖症の診断を目指した糖鎖ライブラリーの構築のための特許を申請[2,19]「新規糖鎖ライブラリー、並びにその製造方法及びその使用方法、特願 2016-046246」
4. IFV の糖鎖認識機能の解析から発展させた高感度な検出手法の特許を申請[7,11, 30, 31,32]「タンパク質又は病原体の新規検出方法、特願 2015-093132」「リンカー化合物、ダイヤモンド電極、装置、病原体又はタンパク質の検出方法、及びダイヤモンド電極の製造方法、特願 2018-003607」
5. IFV の糖鎖認識機能の解析から発展させた高感度な検出手法として以下の特許を申請:「タンパク質又は病原体の新規検出方法, 特願 2015-093132」
6. 陽イオン用代謝物測定用のシーストレス CE-MS 法について特許を出願(特願 2015-075494).

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411003

15 「選定時」及び「中間評価時」に付された留意事項及び対応

<「選定時」に付された留意事項>

該当なし.

<「選定時」に付された留意事項への対応>

該当なし.

<「中間評価時」に付された留意事項>

該当なし.

<「中間評価時」に付された留意事項への対応>

該当なし.

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411003

16

(千円)

年度・区分	支出額	内 訳						備考
		法人負担	私学助成	共同研究機関負担	受託研究等	寄付金	その他()	
平成26年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	12,474	4,778	7,696				
	研究費	27,500	14,500	13,000				
平成27年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	13,932	4,644	9,288				
	研究費	24,700	12,700	12,000				
平成28年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	0						
	研究費	38,000	20,000	18,000				
平成29年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	0						
	研究費	40,000	20,000	20,000				
平成30年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	0						
	研究費	40,000	20,000	20,000				
総額	施設	0	0	0	0	0	0	
	装置	0	0	0	0	0	0	
	設備	26,406	9,422	16,984	0	0	0	
	研究費	170,200	87,200	83,000	0	0	0	
総計	196,606	96,622	99,984	0	0	0	0	

法人番号

131015

17

《施設》(私学助成を受けていないものも含め、使用している施設をすべて記載してください。)(千円)

施設の名 称	整備年度	研究施設面積	研究室等数	使用者数	事業経費	補助金額	補助主体
慶應義塾大学理工学部		360 m ²	6	28 名			
慶應義塾大学医学部		128 m ²	2	5 名			
慶應義塾大学先端生命科学研究所		726 m ²	1	3 名			

※ 私学助成による補助事業として行った新增築により、整備前と比較して増加した面積

0 m²

《装置・設備》(私学助成を受けていないものは、主なもののみを記載してください。)(千円)

装置・設備の名称	整備年度	型 番	台 数	稼働時間数	事業経費	補助金額	補助主体
(研究装置)				h h h			
(研究設備) 次世代シーケンサー MiSeq(Illumina社)	平成26	CP3-MS-J-001	1式	120(月 平均) h	12,474	7,696	私学助成
質量分析装置一式 (amaZon SL・窒素ガス 発生装置システム)	平成27	amaZon SL-KBH 本体(ESIイオン源 込み)、他	1式	100(月 平均) h	13,932	9,288	私学助成
(情報処理関係設備)				h			
ELZAグラフィックボード	平成27	ETSK40-12GER	2式	無停止 h	1,989		
DELLサーバ PowerEdge	平成27	C4130	1式	無停止 h	698		
JCSワークステーション	平成28	VC82640v4- GLXS5-GPK802	1式	無停止 h	2,916		
DELLサーバ PowerEdge	平成28	R730xd	1式	無停止 h	1,985		
GPGPUカード	平成29	P100 16GB	1式(4台)	無停止 h	2,894		

18 研究費の支出状況

(千円)

年 度	平成 26 年度	積 算 内 訳	
小 科 目	支 出 額	主 な 使 途	金 額
教 育 研 究 経 費 支 出			
消 耗 品 費	19,649	試薬、器具、コンピュータ関連部品	19,649
光 熱 水 費			
通 信 運 搬 費			
印 刷 製 本 費	77	報告書印刷費	77
旅 費 交 通 費			
報 酬 ・ 委 託 料 ()	540	ホームページ作成費	540
計	20,266		
ア ル バ イ ト 関 係 支 出			
人 件 費 支 出 (兼務職員)	704	実験補助臨時職員人件費、 学生アルバイト謝金	704
教 育 研 究 経 費 支 出 計	704		
設 備 関 係 支 出 (1個又は1組の価格が500万円未満のもの)			
教 育 研 究 用 機 器 備 品	6,526		4,129 Agilent 2200 TapeStation 核酸分析用システム 514 EVOS XL Core, Fixed Stage 1,883 EVOS FL.No obi/no cube/au cord

		法人番号	131015
図 書			
計	6,526		
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント			
ポスト・ドクター			
研究支援推進経費			
計	0		

年 度	平成 27 年度		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳	
		主 な 使 途	金 額
教 育 研 究 経 費 支 出			
消 耗 品 費	17,562	試薬、実験用器具、コンピュータ関連部品	17,562
光 熱 水 費			
通 信 運 搬 費			
印 刷 製 本 費	44	報告書印刷費	44
旅 費 交 通 費	1,491	学会出張費	1,491
報 酬 ・ 委 託 料 (諸謝金)	33	講演謝金	33
(その他)	392	学会参加費など	392
計	19,522		
ア ル バ イ ト 関 係 支 出			
人件費支出 (兼務職員)	2,486	実験補助等臨時職員人件費	時給 1,050円、年間時間数 2370時間 実人数 4人
教育研究経費支出			
計	2,486		
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)			
教育研究用機器備品	2,687		698
図 書			1,989
計	2,687		
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント			
ポスト・ドクター			
研究支援推進経費			
計	0		

年 度	平成 28 年度		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳	
		主 な 使 途	金 額
教 育 研 究 経 費 支 出			
消 耗 品 費	27,630	試薬、実験用器具、コンピュータ関連部品	27,630
光 熱 水 費			
通 信 運 搬 費			
印 刷 製 本 費	76	報告書印刷費	76
旅 費 交 通 費	413	シンポジウム出張旅費等	413
報 酬 ・ 委 託 料 (諸謝金)	189	講演謝金等	189
(修繕費)	1,972	機器修理費	1,972
(その他)	178	学会参加費など	178
計	30,458		
ア ル バ イ ト 関 係 支 出			
人件費支出 (兼務職員)	2,637	実験補助等臨時職員人件費	2,637
教育研究経費支出			時給 1,050円、年間時間数 2511時間 実人数 10人
計	2,637		
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)			
教育研究用機器備品	4,901		2,916
図 書			1,985
計	4,901		
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出			

			法人番号	131015
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター				
研究支援推進経費				
計	0			

年 度	平成 29 年度			
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	32,246	試薬、実験用器具、コンピュータ関連品、書籍	32,246	試薬、実験用器具、コンピュータ関連品、書籍
光 熱 水 費				
通 信 運 搬 費				
印 刷 製 本 費	71	報告書印刷代	71	報告書印刷代
旅 費 交 通 費	529	学会出張費等	529	学会出張費、被招聘者滞在費
報 酬 ・ 委 託 料	1,223	シーケンス解析	1,223	シーケンス解析
(諸 謝 金)	43	講師謝金等	43	講師謝金、調査分析補助謝金
(修 繕 費)	836	機器修理費	836	機器修理費
(その他)	335	学会参加費等	335	学会参加費、英文校正料
計	35,283			
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人 件 費 支 出 (兼 務 職 員)	1,473	実験補助等臨時職員人件費	1,473	時給 1,050円、年間時間数 1214時間 実人数 3人
教育研究経費支出 計	1,473			
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教育研究用機器備品 図 書	3,239		2,894 345	GPGPU Card 一式 ノートパソコン 一式
計	3,239			
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター				
研究支援推進経費				
計	0			

年 度	平成 30 年度			
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	32,733	試薬、実験器具、コンピュータ関連品、書籍	32,733	試薬、実験器具、コンピュータ関連品、書籍
光 熱 水 費				
通 信 運 搬 費	66	消耗品等の運搬費	66	消耗品等の運搬費
印 刷 製 本 費	133	報告書印刷代	133	報告書印刷代
旅 費 交 通 費	1,032	学会出張旅費等	1,032	学会出張旅費、招聘旅費
報 酬 ・ 委 託 料	4,487	シーケンス解析委託等	4,487	シーケンス解析委託、ウェブ製作・更新
(諸 謝 金)	201	講師謝金	201	講師謝金
(その他)	438	学会参加費等	438	学会参加費、論文投稿料、英文校正料
計	39,090			
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人 件 費 支 出 (兼 務 職 員)	561	実験補助等臨時職員人件費	561	時給 1,050円、年間時間数 514時間 実人数 2人
教育研究経費支出 計	561			
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教育研究用機器備品 図 書	345		345	MinIT Device 一式
計	345			
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター				
研究支援推進経費				
計	0			