

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：10101

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2011～2015

課題番号：23112008

研究課題名（和文）上皮管腔組織の破綻と上皮間葉転換

研究課題名（英文）Luminal epithelium integrity and the EMT

研究代表者

佐邊 壽孝（Sabe, Hisataka）

北海道大学・医学（系）研究科（研究院）・教授

研究者番号：40187282

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 133,100,000円

研究成果の概要（和文）：低分子量G蛋白質Arf6を軸とした癌悪性度進展経路を明らかにしていたが、本期間において、Arf6経路は癌特異的間充織型経路であること、Arf6活性化には細胞内メバロン酸経路活性が必須であり、このことは癌抑制遺伝子TP53変異と癌悪性度進展とを明確に結びつけること、Arf6経路は浸潤転移だけではなく癌薬剤耐性の根本でもあることも明らかにした。Arf6経路は受容体型チロシンキナーゼによって活性化されることを以前に示したが、脂質メディエーターLPAは、RhoAではなくArf6を活性化し、癌間充織様悪性度を進展させることも明らかにした。これらの成果は掲載誌記事に大きく取り上げられ、新聞報道もされた。

研究成果の概要（英文）：Drug resistance and high motility of cancer are central to malignancies. These phenotypes often emerge coupled with the mesenchymal programs. Arf6 and its effector AMAP1 are often overexpressed in various cancers, and promote invasion and metastasis. We first found that AMAP1 binds to EPB41L5, which is normally expressed in mesenchymes to promote focal adhesion dynamics. Thus, the Arf6 pathway appears to be a cancer-specific mesenchymal pathway. Moreover, the mevalonate pathway (MVP) was essential to Arf6 activation, via geranylgeranyl transferase-II and its substrate Rab11b. Mutant-p53s promoted Arf6 activation, via enhancing MVP. Besides receptor tyrosine kinases, G-protein-coupled receptor for LPA also directly activated Arf6. We finally demonstrated that the overexpressed Arf6 pathway promotes drug resistance. Our results showed that the Arf6-based pathway is critical to cancer malignancies and drug resistance, and provide excellent therapeutic opportunities.

研究分野：医歯薬学

キーワード：乳癌 腎臓細胞がん 癌間充織悪性 薬剤耐性 p53変異 メバロン酸合成経路 Arf6 LPA

1. 研究開始当初の背景

ヒトの癌の80%以上は上皮組織に由来する。癌が発生する上皮組織は、殆どが管腔上皮であり、多くの癌の浸潤や転移は、管腔構造の「破綻」に起因する。また、浸潤転移はこれまで癌の悪性度が十分に進行してからおこるとされていたが、乳癌では、発癌初期段階からも播種することが示されている。発癌初期播種細胞は、十分に悪性化していないが、播種先ですくには癌の増殖を起ささないが、稀に生き残り、数年から10年以上を経て、癌の増殖するものが現れると考えられる。初期播種の分子機構は不明であり、悪性癌の浸潤転移に加え、癌の初期播種も今後の癌治療の大きな課題である。上皮間葉転換(EMT)は、管腔上皮構造の形成のみならず、その破壊(remodeling)の根本過程である。がん細胞がEMT過程を経ることで、浸潤転移することは十分に認識されているが、その分子の実態理解は全く不十分である。

2. 研究の目的

ヒト乳癌の約8割が管腔上皮に起因する。乳癌は発癌初期段階からも頻りに全身性に播種し、後に転移部を形成することが示されているが、分子的詳細の解明が待たれる。EMTでは、E-カドヘリン不活化とインテグリン活性化が起こり、細胞が組織を離れ運動性を持つ過程であり、発癌初期播種をはじめ、癌の浸潤転移に参与する。本研究では、乳癌や腎明細胞癌など上皮管腔組織由来癌の浸潤転移機構の研究を、特に細胞接着や運動性の制御の観点から進め、EMTによる管腔構造の「破綻」機構、並びに、癌の悪性度進展の分子実態を明らかにする。EMTは、上皮管腔組織の「形成」にも関与し、その抑制は上皮管腔構造の「維持」に必須である。本研究では、他の計画研究代表者との密な共同研究や情報交換を行ない、乳癌をはじめ、管腔上皮組織由来癌に焦点を当て、管腔構造を破綻させ、癌の浸潤転移、さらには、発癌初期過程播種をなさしめる分子の実態を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) TGFβ1による上皮管腔構造の維持と破綻に関する機構：培養細胞での解析(佐邊担当)

TGFβ1によるArf6活性化機構の解明

活性化したArf6によるインテグリン活性化機構の解明

(2) Arf6経路のEMTにおける位置づけと他のシグナルによる管腔破綻(佐邊担当)

(3) ILKによる上皮管腔構造の形成と維持の解析：培養細胞での解析(小根山担当)

(4) 上皮管腔構造の破綻機構に関する解析：マウスモデルでの解析(佐邊担当)

(5) 管腔構造の破綻をもたらす種々の液性因子の同定、並びに、それらの抑制による管腔維持機構の解析：マウスモデルでの解析と

培養細胞系へのfeedback(佐邊担当)

(6) Src-ILKによる上皮管腔構造の形成、維持と破綻の解析(小根山担当)

4. 研究成果

(1) 乳癌の浸潤転移・薬剤耐性分子機構とその診断・阻害法の発見

悪性度が進行した乳癌にはEPB41L5という本来は間充細胞に見られる蛋白質が強く発現していることを見出し、EPB41L5はAMAP1の結合相手であり、浸潤におけるArf6経路の必須因子であること、従って、Arf6-AMAP1-EPB41L5経路は癌特異的な間充細胞型シグナル経路であることを示した。Arf6は増殖因子受容体によって活性化されるが、この活性化には細胞内メバロン酸経路が必須であることを分子的詳細と共に明らかにした。同時に、癌抑制遺伝子TP53の変異がどのようにして乳癌悪性度進展に関わるのかも明らかになり、さらに、これは当初予想していなかったが、Arf6-AMAP1-EPB41L5経路が、浸潤転移だけではなく、薬剤耐性の根本であることも明らかにした。高脂血症治療薬スタチンはメバロン酸合成経路の阻害剤であるが、スタチンによって乳癌の浸潤転移、並びに薬剤耐性を著しく阻害することができることを明らかにした。但しこれは、Arf6、AMAP1、EPB41L5を強く発現している乳癌に限ったことである。乳癌データベースの解析によって、Arf6-AMAP1-EPB41L5経路の高発現は予後不良と強く相関することも示した。スタチンなどメバロン酸合成経路阻害剤は、以前からその癌治療への応用が試みられているが、結果はpositive/negativeが入り混じったものであった。今回の研究成果は、メバロン酸合成経路阻害剤の標的となる癌を見分ける明確なバイオマーカーを治療改善法と共に示したものであり、研究成果の重要性から、掲載誌JCBのIn Focusにも大きく取り上げられた。新聞報道もされた。

(2) 腎明細胞癌の浸潤・転移性並びに薬剤抵抗性の分子基盤の解明

脂質メディエーターであるリゾフォスファチジン酸(LPA)が腎明細胞癌の主な悪性度促進因子であることを詳細な分子機構と共に明らかにした。LPAは低分子量G蛋白質Rhoを活性化することが知られており、Rho活性を介して癌悪性度に参与すると考えられていた。今回、LPAはGPCR型受容体とその下流のGTP-Gα12/EFA6を介し低分子量G蛋白質Arf6を活性化すること、そのことによって、浸潤転移、並びに、薬剤抵抗性を促進すること、その際、Arf6が作動させる細胞内シグナル経路は、非転移性癌には発現しない間充細胞特異的蛋白質を含有するものであることを明らかにした。病理標本解析も行い、腎明細胞癌悪性度進展の主経路であることを明らかにした。腎臓は体液の様々な調節をする臓器であるが、LPAは体液においても容

易に産生される。今回の成果は、腎明細胞癌の悲壮な悪性度進展の主な原因とその対処可能性を明らかにしたものと評価され、大きく新聞報道もされた。

(3) Arf6 経路モデルマウスの同定と解析

ヒト乳癌に対するモデルマウスとして約20系統が作成されている。一方、ゲノム解析の結果、これらの殆どはヒト乳癌のゲノム状態を反映しないことが示されている。我々は、Arf6-AMAP1 経路の高発現がヒト乳癌悪性進展の主経路であることを示してきた。今回、本経路をその悪性度進展に使用するマウスモデルを同定した。難治性乳癌の最大の問題はその発がん初期での播種であるとされている。現在、同定したマウスを用いて、発がん初期播種の分子の実態を解析している。

(4) Src シグナル制御に関わる分子群の同定とその役割

上皮管腔組織由来癌の進展に関わることが示唆される Src シグナル制御機構の破綻とがん形質について解析し、Src がシグナル発信の場である細胞接着斑の形成に関わる分子を制御する microRNA の発現異常が重要であることを見出した。Src 活性化により発現減少する miR-542-3p は ILK、miR-27b は paxillin、さらに Src 自身の発現を制御する miRNA は Src/paxillin を制御していることを示し、miRNA を介したシグナルネットワーク制御の破綻が上皮管腔組織由来癌の浸潤転移に繋がることを明らかとした。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 29件)

- 1) Hashimoto A, Oikawa T, Hashimoto S, Sugino H, Yoshikawa A, Otsuka Y, Handa H, Onodera Y, Nam JM, Oneyama C, Okada M, Fukuda M, Sabe H.: P53- and mevalonate pathway-driven malignancies require Arf6 for metastasis and drug resistance. *J. Cell Biol.* 213: 81-95, 2016. (査読有) doi: 10.1083/jcb.201510002
- 2) Hashimoto S, Mikami S, Sugino H, Yoshikawa A, Hashimoto A, Onodera Y, Furukawa S, Handa H, Oikawa T, Okada Y, Oya M, Sabe H.: Lysophosphatidic acid activates Arf6 to promote the mesenchymal malignancy of renal cancer. *Nat. Commun.* 7: 10656, 2016. (査読有) doi: 10.1038/ncomms10656
- 3) Oneyama C, Yoshikawa Y, Ninomiya Y, Iino T, Tsukita S, Okada M.: Fer tyrosine kinase oligomer mediates and amplifies Src-induced tumor progression. *Oncogene* 35: 501-512, 2016. (査読有) doi: 10.1038/onc.2015.110
- 4) Matsuyama R, Okuzaki D, Okada M, Oneyama C.: miR-27b suppresses tumor progression by regulating ARFGEF1 and the focal adhesion signaling. *Cancer Science* 107: 28-35, 2016. (査読有) doi: 10.1111/cas.12834
- 5) Oneyama C, Okada M.: MicroRNAs as the fine-tuners of Src oncogenic signaling. *J Biochem* 157: 431-438, 2015. (査読有) doi: 10.1093/jb/mvv036.
- 6) Kakumoto K, Ikeda J, Okada M, Morii E, Oneyama C.: mLST8 promotes mTOR-mediated tumor progression. *PLoS One* 10: e0119015, 2015. (査読有) doi:10.1371/journal.pone.0119015
- 7) Tien DN, Kishihata M, Yoshikawa A, Hashimoto A, Sabe H, Nishi E, Kamei K, Arai H, Kita T, Kimura T, Yokode M, Ashida N.: AMAP1 as a negative-feedback regulator of nuclear factor- κ B under inflammatory conditions. *Sci Rep.* 4: 5094, 2014. (査読有) doi:10.1038/srep05094.
- 8) Sato H, Hatanaka KC, Hatanaka Y, Hatakeyama H, Hashimoto A, Matsuno Y, Fukuda S, Sabe H.: High level expression of AMAP1 protein correlates with poor prognosis and survival after surgery of head and neck squamous cell carcinoma patients. *Cell Comm. Sig.* 12: 17, 2014. (査読有) doi: 10.1186/1478-811X-12-17
- 9) Kinoshita R, Nam JM, Ito YM, Hatanaka KC, Hashimoto A, Handa H, Otsuka Y, Hashimoto S, Onodera Y, Hosoda M, Onodera S, Shimizu S, Tanaka S, Shirato H, Tanino M, Sabe H.: Co-Overexpression of GEP100 and AMAP1 Proteins Correlates with Rapid Local Recurrence after Breast Conservative Therapy. *PLoS One* 8: e76791, 2013. (査読有) doi: 10.1371/journal.pone.0076791
- 10) Nam JM, Ahmed KM, Costes S, Zhang H, Onodera Y, Olshen AB, Hatanaka KC, Kinoshita R, Ishikawa M, Sabe H, Shirato H, Park CC.: Beta1-integrin via NF-kappaB signaling is essential for acquisition of invasiveness in a model of radiation treated in situ breast cancer. *Breast Cancer Res.* 15: R60, 2013 (査読有) doi: 10.1186/bcr3454
- 11) Onodera Y, Nam JM, Sabe H.: Intracellular trafficking of integrins in cancer cells. *Pharmacol Ther.* 140: 1-9, 2013. (査読有) doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.05.007
- 12) Miura K, Wakayama Y, Tanino M, Orba Y, Sawa H, Hatakeyama M, Tanaka S, Sabe H, Mochizuki N.: Involvement of EphA2-mediated tyrosine phosphorylation of Shp2 in Shp2-regulated activation of extracellular signal-regulated kinase. *Oncogene.* 32: 5292-5301, 2013. (査読有) doi: 10.1038/onc.2012.571
- 13) Tanaka H, Akagi KI, Oneyama C, Tanaka M, Sasaki Y, Kanou T, Lee YH, Yokogawa D,

- Dobenecker MW, Nakagawa A, Okada M, Ikegami T.: Identification of a new interaction mode between the Src homology 2 (SH2) domain of C-terminal Src kinase (Csk) and Csk-binding protein (Cbp)/phosphoprotein associated with glycosphingolipid microdomains (PAG). *J. Biol. Chem.* 288: 15240-15254, 2013. (査読有) doi: 10.1074/jbc.M112.439075
- 14) Onodera Y, Nam JM, Hashimoto A, Norman JC, Shirato H, Hashimoto S, Sabe H.: Rab5c promotes AMAP1-PRKD2 complex formation to enhance β 1 integrin recycling in EGF-induced cancer invasion. *J. Cell Biol.* 197: 983-996, 2012. (査読有) doi: 10.1083/jcb.201201065
- 15) Mazaki Y, Nishimura Y, Sabe H.: GBF1 bears a novel phosphatidylinositol-phosphate binding module, BP3K, to link PI3K activity with Arf1 activation involved in GPCR-mediated neutrophil chemotaxis and superoxide production. *Mol Biol Cell* 23: 2457-2467, 2012. (査読有) doi: 10.1091/mbc.E12-01-0062
- 16) Sekino-Suzuki N, Yuyama K, Miki T, Kaneda M, Suzuki H, Yamamoto N, Yamamoto T, Oneyama C., Okada M, Kasahara K.: Involvement of gangliosides in the process of Cbp/PAG phosphorylation by Lyn in developing cerebellar growth cones. *J. Neurochem.* 124: 514-522, 2012. (査読有) doi: 10.1111/jnc.12040
- 17) Oneyama C., Morii E, Okuzaki D, Takahashi Y, Ikeda J, Wakabayashi N, Akamatsu H, Tsujimoto M, Nishida T, Aozasa K, Okada M.: MicroRNA-mediated upregulation of integrin-linked kinase is crucial for Src-induced tumor progression. *Oncogene* 31: 1623-1635, 2012. (査読有) doi: 10.1038/onc.2011.367
- 18) Takahashi Y, Nada S, Mori S, Soma-Nagae T, Oneyama C., Okada M.: The late endosome/lysosome-anchored p18-mTORC1 pathway controls terminal maturation of lysosomes. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 417: 1151-1157, 2012. (査読有) doi:10.1016/j.bbrc.2011.12.082
- 19) Yamagata K, Li X, Ikegaki S, Oneyama C., Okada M, Nishita M, Minami Y.: Dissection of Wnt5a-Ror2 signaling leading to matrix metalloproteinase (MMP-13) expression. *J. Biol. Chem* 287: 1588-1599, 2012. (査読有) doi: 10.1074/jbc.M111.315127
- 20) Li J, Malaby AW, Famulok M, Sabe H., Lambright DG, Hsu VW.: Grp1 plays a key role in linking insulin signaling to glut4 recycling. *Dev Cell* 22: 1286-1298, 2012. (査読有) doi: 10.1016/j.devcel.2012.03.004
- 21) Oneyama C., Morii E, Okuzaki D, Takahashi Y, Ikeda J, Wakabayashi N, Akamatsu H, Tsujimoto M, Nishida T, Aozasa K, Okada M.: MicroRNA-mediated upregulation of integrin-linked kinase is crucial for Src-induced tumor progression. *Oncogene*. 31: 1623-1635, 2012. (査読有) doi: 10.1038/onc.2011.367
- 22) Oneyama C., Ikeda J, Okuzaki D, Suzuki K, Kanou T, Shintani Y, Morii E, Okumura M, Aozasa K, Okada M.: MicroRNA-mediated downregulation of mTOR/FGFR3 controls tumor growth induced by Src-related oncogenic pathways. *Oncogene*. 30: 3489-3501, 2011. (査読有) doi: 10.1038/onc.2011.63
- 23) Kuroiwa M, Oneyama C., Nada S, Okada M.: The guanine nucleotide exchange factor Arhgef5 plays crucial roles in Src-induced podosome formation. *J Cell Sci.* 124: 1726-1738, 2011. (査読有) doi: 10.1242/jcs.080291
- 24) Suzuki K, Oneyama C., Kimura H, Tajima S, Okada M.: Downregulation of the tumor suppressor Cbp/PAG1 is mediated by epigenetic histone modifications via the MAPK/PI3K pathway. *J Biol Chem.* 286: 15698-15706, 2011. (査読有) doi: 10.1074/jbc.M110.195362
- 25) Kanou, T., Oneyama C., Kawahara, K., Okimura, A., Ohta, M., Ikeda, N., Shintani, Y., Okumura, M., Okada, M. The transmembrane adaptor Cbp/PAG1 controls the malignant potential of human non-small cell lung cancers that have c-src upregulation. *Mol. Cancer Res.* 9: 103-114, 2011. (査読有) doi: 10.1158/1541-7786.MCR-10-0340
- 26) Wakayama Y, Miura K, Sabe H., Mochizuki N.: EphrinA1-EphA2 signal induces compaction and polarization of Madin-Darby canine kidney cells by inactivating ezrin through negative regulation of RhoA. *J Biol Chem.* 286: 44243-44253, 2011. (査読有) doi: 10.1074/jbc.M111.267047
- 27) Menju T, Hashimoto S, Hashimoto A, Otsuka Y, Handa H, Ogawa E, Toda Y, Wada H, Date H, Sabe H.: Engagement of Overexpressed Her2 with GEP100 Induces Autonomous Invasive Activities and Provides a Biomarker for Metastases of Lung Adenocarcinoma. *PLoS One.* 6: e25301, 2011. (査読有) doi: 10.1371/journal.pone.0025301
- 28) Hashimoto A, Hashimoto S, Ando R, Noda K, Ogawa E, Kotani H, Hirose M, Menju T, Morishige M, Manabe T, Toda Y, Ishida S, Sabe H.: GEP100-Arf6-AMAP1-cortactin pathway frequently used in cancer invasion is activated by VEGFR2 to promote

angiogenesis. *PLoS One*. 6: e23359, 2011.
(査 読 有) doi:
10.1371/journal.pone.0023359

- 29) Sabe H.: Cancer early dissemination: cancerous epithelial-mesenchymal transdifferentiation and transforming growth factor β signalling. *J Biochem*. 149: 633-639, 2011. (査 読 有) doi: 10.1093/jb/mvr044

〔学会発表〕(計 66件)以下抜粋

- 1) 佐邊壽孝, Arf6-AMAP1 pathway drives mesenchymal metastasis and drug resistance of cancers under RTK and GPCR signaling, OOTR 第12回年次学会, 2016年3月3日~6日, ウェスティン都ホテル京都(京都府・京都市)
- 2) 小根山千歳, Src シグナルの制御破綻を標的としたがん治療シーズの探索, 平成27年度中部地区医療・バイオ系シーズ発表会, 2016年2月3日~4日, 吹上ホール(愛知県・名古屋市)
- 3) 小根山千歳, 脂質ラフトによる Src の空間的制御とがん進展, 日本がん分子標的治療学会第19回学術総会, 2015年6月10日~12日, 松山全日空ホテル(愛媛県・松山市)
- 4) 小根山千歳, microRNA を介した c-Src 発現亢進とがん形質, 第74回日本癌学会学術総会, 2015年10月8日~10日, 名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市)
- 5) 二宮悠一, c-Src がん形質発現初期における microRNA の発現減少とがん抑制における重要性, 第74回日本癌学会学術総会, 2015年10月8日~10日, 名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市)
- 6) 小根山千歳, Fer キナーゼによる Src がんシグナルの増幅と伝搬, BMB2015, 2015年12月1日~4日, 神戸ポートアイランド(兵庫県・神戸市)
- 7) 桑原敦, c-Src がん化におけるエクソソームの制御, BMB2015, 2015年12月1日~4日, 神戸ポートアイランド(兵庫県・神戸市)
- 8) 二宮悠一, c-Src がん化初期に発現減少する microRNA のがん抑制作用, BMB2015, 2015年12月1日~4日, 神戸ポートアイランド(兵庫県・神戸市)
- 9) 及川司, p53 warrants epithelial gene expressions through epigenetic regulation, BMB2015 (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), 2015年12月1日~4日, 神戸ポートアイランド(兵庫県・神戸市)
- 10) 橋本あり, ZEB1-EPB4.1L5 axis drives mesenchymal-type invasion and metastasis of primary breast cancers, 第67回日本細胞生物学会大会, 2015年6月30日~7月2日, タワーホール船堀(東京都・江戸川区)
- 11) 佐邊壽孝, Different genome statuses in breast cancer and renal cancer generate the Arf6-based mesenchymal machinery critical for metastasis and poor survival, The 4th Global Cancer Genomics Consortium Symposium, 2014年11月14日~15日, 芝蘭会館(京都府・京都市)
- 12) 橋本あり, TP53 alterations generate Arf6-based mesenchymal invasion pathway that is activated by RTKs and TGF β 1 in breast cancer, 第73回日本癌学会学術総会, 2014年9月25日~27日, パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)
- 13) 橋本茂, EZH2 generates Arf6-based mesenchymal invasion machinery that is central to poor prognosis of renal cancer, 第73回日本癌学会学術総会, 2014年9月25日~27日, パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)
- 14) 佐邊壽孝, ゲノム・代謝変異と癌悪性度進展, 社団法人がんと炎症・代謝研究会理事会, 2014年5月25日, 京都大学(京都府・京都市)
- 15) 佐邊壽孝, Mechanisms by which oncogenic mutant-p53 generates mesenchymal invasive pathway pivotal to a radiation resistance, 2013年10月3日~5日, パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)
- 16) 佐邊壽孝, 癌の再発予測と再発部治療, 第8回神戸がん研究会, 2013年7月18日, 神緑会館(兵庫県・神戸市)
- 17) 佐邊壽孝, RTKs-GEP100-Arf6-AMAP1 pathway mediates cancerous EMT in response to mutant p53 and TGF β 1 signaling, 東北大学グローバルCOEシンポジウム, 2013年2月1日, 民権会館記念ホール(宮城県・仙台市)
- 18) 佐邊壽孝, P53 変異におけるリガンド依存性癌浸潤転移シグナル経路の創出, 第4回 kansai Cardiovascular & Metabolic Frontier, 2012年10月6日, ヒルトン大阪(大阪府・大阪市)
- 19) 佐邊壽孝, Mutant-p53 generates an Arf6 pathway to be activated by TGF β 1 and RTKs to promote invasion, 第22回北九州がんセミナー, 2012年10月5日, リーガロイヤルホテル小倉(福岡県・北九州市)
- 20) 佐邊壽孝, RTKs-GEP100-Arf6-AMAP1 pathway mediates cancerous EMT in response to mutant p53 and TGF β 1 signaling, 第71回日本癌学会学術総会, 2012年9月19日~21日, ロイトン札幌(北海道・札幌市)
- 21) 佐邊壽孝, 乳癌における発癌初期段階からの前身播種の分子機構とその予測バイオマーカー, 平成24年度JMTO臨床試験ワークショップ, 2012年6月23日, 第二豊田ビル(愛知県・名古屋市)
- 22) 佐邊壽孝, RTKs-GEP100-Arf6-AMAP1 pathway mediates cancerous EMT in

response to mutant p53 and TGFβ1 signaling, 第 8 回 OOTR 年次学会, 2012 年 4 月 20 日~21 日, ウェスティン都ホテル京都 (京都府・京都市)

- 23) 佐邊 壽孝, p53 mutation and TGFβ signaling culminate in cancer invasiveness via GEP100-Arf6-AMAP1 pathway, 平成 23 年度ライフサイエンスイノベーション推進機構セミナー 第 371 回 学内セミナー, 2012 年 2 月 3 日, 福井大学 (福井県・福井市)
- 24) 佐邊 壽孝, p53 mutation and TGFβ signaling culminate in cancer invasiveness via GEP100-Arf6-AMAP1 pathway, 第 34 回日本分子生物学会年会, 2011 年 12 月 13 日~16 日, パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)

〔図書〕(計 4 件)

- 1) Hashimoto S, Hashimoto A, Sugino H, Yoshikawa A, Handa H, Yoshino M, Otsuka Y, Sabe H. ArfGAPs: not only for the termination. In "Ras-superfamily small G-proteins" Vol. 2 pp253-274. (Ed. F. Wittenghofer, Springer Pub.) (2014).
- 2) 小根山千歳, 南山堂, 次世代がん戦略研究 update がん基盤生物学—革新的シーズ育成に向けて—「Src がん形質における microRNA 異常と mTOR シグナル」 248-253. (2013)
- 3) 橋本あり、橋本茂、佐邊 壽孝「局所浸潤モデル - がんの浸潤転移に関わる分子装置の解析法」『疾患モデルの作製と利用 - がん』(編者: 中村卓郎) エル・アイ・シー (株) 68-78. (2012)
- 4) 橋本あり、杉野弘和、橋本茂、佐邊 壽孝「EMT-基礎的観点から」乳癌レビュー 2012 (編者: 戸井雅和) メディカルレビュー社 29-35 (2012)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 5 件)

名称: 膵癌の再発リスクの予測に用いるための診断薬及びキット、並びに予測方法
発明者: 佐邊 壽孝、平野聡、古川聖太郎
権利者: 同上
種類: 特許
番号: 特願 2015-246132
出願年月日: 2015 年 12 月 17 日
国内外の別: 国内

名称: 放射線治療増強薬及び放射線抵抗性癌の治療方法
発明者: 佐邊 壽孝、小野寺康仁、Nan Jin Min、橋本茂、橋本あり
権利者: 同上
種類: 特許
番号: 特願 2013-148970
出願年月日: 2013 年 7 月 17 日
国内外の別: 国内

名称: 腎癌の再発リスクの予測に用いるための診断薬及びキット、並びに予測方法
発明者: 佐邊 壽孝、大家基嗣、三上修治
権利者: 同上
種類: 特許
番号: 特願 2013-148969
出願年月日: 2013 年 7 月 17 日
国内外の別: 国内

名称: 乳癌乳房温存療法後の再発リスクの予測に用いるための診断薬並びに予測方法
発明者: 佐邊 壽孝、橋本茂、橋本あり、小野寺康仁、白土博樹、木下留美子
権利者: 同上
種類: 特許
番号: 特願 2013-041644
出願年月日: 2013 年 3 月 4 日
国内外の別: 国内

名称: mTOR 阻害剤の投与が有効ながん患者の選択方法
発明者: 小根山千歳、岡田雅人、田村研治
権利者: 同上
種類: 特許
番号: 特願 2011-218271
出願年月日: 2011 年 9 月 30 日
国内外の別: 国内

○取得状況 (計 0 件)

なし

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.hucc.hokudai.ac.jp/~g21001/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐邊 壽孝 (SABE, Hisataka)
北海道大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号: 4 0 1 8 7 2 8 2

(2) 研究分担者

小根山千歳 (ONEYAMA, Chitose)
愛知県がんセンター研究所・感染腫瘍学部・部長
研究者番号: 9 0 3 7 3 2 0 8

(3) 連携研究者

なし