

令和元年6月12日現在

機関番号：14501

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2014～2018

課題番号：26114005

研究課題名(和文) Hippoシグナル経路による細胞競合機構とその破綻病態

研究課題名(英文) Role of Hippo signaling in cell competition

研究代表者

鈴木 聡 (Suzuki, Akira)

神戸大学・医学研究科・教授

研究者番号：10311565

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 148,300,000円

研究成果の概要(和文)：細胞レベル：YAP発現細胞株を親株と混合培養すると敗者となるが、RasやSrc発現細胞には勝者に転換し、周辺細胞状態に応じ勝敗が決定された。YAP発現細胞は接着能が低く、足場依存性増殖シグナルが抑制され敗者となる。一方低接着培養条件では、YAP発現細胞は勝者に転換する。この様に足場依存性と非依存性増殖バランスで競合の勝敗が決定された。

個体レベル：YAP発現肝細胞は肝障害がある時は肝臓から排除され敗者になり、肝障害の無い時は勝者となり増殖した。この様に個体レベルでも環境に応じ勝敗が変化した。またYAP発現皮膚上皮は周囲上皮に押され剥離する。この様に細胞競合制御が移植効率や腫瘍進展性を決定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細胞競合におけるHippo経路の役割を詳細に解明した。本研究によって細胞競合の本質の一端を明らかにしたことのみならず、Hippo経路の制御によって、細胞競合現象を介した、肝臓や皮膚移植効率の向上に介入できることを始めて提唱した。

研究成果の概要(英文)：Cells overexpressing active YAP undergo apical extrusion and are losers in competitions with normal cells. However, YAP overexpressing cells switched from losers to winners when cocultured with cells expressing Ras or Src. YAP overexpressing cells show decrease in cell-matrix adhesion, and cell adhesion mediated proliferation. However, they proliferate faster than control cells when co-cultured in dishes impeding cell adhesion. Thus, the role of YAP in cell competitions is context dependent in vitro.

In vivo, YAP activation in damaged hepatocytes promotes their elimination by in vivo liver mosaic analysis, and YAP activated epidermis cannot be engrafted onto donor mice and shrink away from control skin. In contrast, YAP activation in undamaged hepatocytes leads to proliferation. Thus, the role of YAP is context dependent also in vivo. Our results thus uncover the mechanism by which YAP influences cell competition, that is important for liver or skin grafting, or cancer progression.

研究分野：細胞生物学、腫瘍学

キーワード：Hippo YAP1 細胞競合 cell competition

1. 研究開始当初の背景

Hippo経路は、ショウジョウバエにおいて細胞外力を感知して細胞増殖を制御し、劇的な器官サイズの変化をもたらすことから同定された。最近になって、Hippo経路は細胞競合において重要な役割を果たすシグナル経路であることが明らかになりつつあり、注目を集めている (*Cell* 2006, *Genetics* 2007, *Dev Cell* 2010, *PLoS Genet* 2010)。また、Hippo 経路の標的分子である転写共役因子YAP1は、細胞競合に重要ながん遺伝子産物 Myc を転写標的とすること (*Dev Cell* 2010)、さらには Apico-basal 極性に関わる分子群は細胞競合を制御する (*PLoS Biol* 2010) とともに Hippo 経路をも制御すること (*Genes Dev* 2011) などから、Hippo 経路は細胞競合の鍵プレーヤーと考えられている。

Hippo 経路は、生化学的には細胞接触後に MST キナーゼが活性化してこれが LATS キナーゼを活性化し、さらに活性化された LATS キナーゼが細胞増殖に正に働く転写共役因子 YAP1 をリン酸化して、YAP1 を核から細胞質へ排除あるいはタンパク質分解に導くことにより、標的遺伝子の転写を負に制御する。さらにタイトジャンクションやアドヘレンスジャンクションの分子複合体にリン酸化 YAP1 が結合してここに保持され、核内 YAP1 を減少させることも知られている (*Genes Dev* 2011, *Cell* 2011)。MOB1 は LATS キナーゼのアダプター蛋白質であり、SAV1, MST キナーゼとともに、Hippo 経路のコア複合体とされている。LATS キナーゼはそれ自体ではキナーゼ活性は非常に弱いものの、MOB1 の存在によって強力なキナーゼ活性を示すことができる。しかしながら、哺乳類では Hippo 経路を構成する分子群の相同分子が数多く存在するため、各分子の生理的役割の解明は依然課題として残されており、哺乳類のこれら分子群による細胞競合制御機構への関与が強く疑われるもののその分子機構は不明である。

成体マウスやラットの肝臓に若い肝細胞を移植すると、肝臓のサイズは一定のまま若い移植肝細胞が宿主の古い肝細胞を競合的に排除して当該組織内の占有領域を順次拡大していく (*Gastroenterology* 2006)。この現象は、「哺乳動物組織における細胞競合」の例として知られ、高等動物の組織構築や老化細胞の排除による組織の恒常性維持、さらには移植医療における細胞競合の重要性を示唆している。また、領域内の藤田らによる哺乳動物培養細胞を用いた実験から、細胞競合には、細胞死誘導型と細胞隔離排除型の2種類の排除様式があると考えられる。しかし、哺乳動物組織における細胞競合の分子機構は未解明である。

研究代表者(鈴木)はこれまでに Hippo 経路遺伝子群のコンディショナル KO マウスを数多く作製し、この経路ががんの発症に重要であること (*J Clin Invest* 2012) を発見してきた。また研究分担者(仁科)らは、変異メダカの大規模スクリーニングから、YAP1 が肝発生に必須であること (*Mech Dev* 2004)、さらには JNK と Hippo 経路とがクロストークすること (*EMBO J* 2006, *Mol Cell Biol* 2007, *Cell Death Diff* 2011) を明らかにする他にも、肝細胞移植実験法や変異遺伝子をモザイク状に導入する実験技術 (HTVi 法) の確立に成功している。これらの結果を基盤として、今回申請者らは一丸となって、Hippo シグナル経路による細胞競合の分子機構とその破綻病態の解析を行う。

2. 研究の目的

本研究「Hippoシグナル経路による細胞競合機構とその破綻病態」では、(1) *in vitro* や *in vivo* 可視化解析系を用いた哺乳類細胞競合の解析、(2) 敗者と勝者細胞の差を手掛かりにした「適応度」差の感知機構や競合後の細胞排除機構の解析、(3) Hippo経路分子変異マウスの表現型解析 (特にがん-正常細胞間、移植-宿主細胞間など) による細胞競合の意義づけと破綻病態の解明、の3つのアプローチによって、細胞競合の生理的意義とその破綻病態を解明する。

3. 研究の方法

- (1) 哺乳類細胞における *in vitro* 細胞競合解析モデルを用いた Hippo 経路の関与の解明
 - (2) 哺乳類における *in vivo* 細胞競合解析モデルの確立と Hippo 経路の関与の解明
 - (3) Hippo 経路が制御する哺乳類細胞競合に関わる分子と役割の同定
 - (4) 細胞競合の生理的意義とその破綻による病態の把握
- 以上の4つの研究手法を用いて研究を行った。

4. 研究成果

我々は、ドキシサイクリン(DOX)依存的に YAP(5SA)を発現する細胞株を樹立し、これらを親株と混合培養したところ (対照群は、それぞれの細胞のみ) YAP(5SA)発現細胞の上方突出割合が上昇し、細胞競合の敗者となった (後述文献 43)。YAP(5SA)発現細胞が敗者になることは、MDCK 細胞のみならず、PAM 細胞、NIH3T3 細胞、CaSki 細胞においても認められた (後述文献 84)。またこの突出誘導には TEAD を介した転写活性や PI3K-mTOR-S6K 経路が重要であること、周辺細胞における vimentin や filamin の発現が必須であることなども示した (後述文献 43)。また通常培養下で YAP(5SA)発現細胞は、細胞の接着性が低下し、接地面が親株よりも小さいわりに丈が高く、これは fibronectin 産生低下などによると考えられた。また接着性が高い野生型親株細胞同士はより接触しようとし、野生型細胞が YAP 発現細胞の下に潜り込み二次的に接着性が弱い YAP(5SA)細胞が押し出され排除されること、YAP(5SA)発現細胞は接着 (足場) 依存性細胞増殖シグナルが減弱することから、細胞競合の敗者となることも示した (後述文献 84)。

一方 YAP(5SA)と同様に Ras(G12V) や v-Src 発現細胞も正常の親株細胞に対して上方突出し、細胞競合の敗者となるものの、YAP(5SA)は Ras(G12V) や v-Src 発現細胞に対しては細胞競合の勝者となった (後述文献 43)。さらに YAP(5SA)細胞は、それ自身の足場非依存性の細胞増殖能は野生型より高いために、細胞接着しにくい (ペトリディッシュや PolyHEMA など) 培養条件下では逆に細胞競合の勝者となった。これらのことから、野生型細胞でみられる足場 (接着性) 依存性の増殖能力と、活性化型 YAP にみられる足場非依存性増殖能力のバランスで、競合現象の結果が決定される可能性が考えられ (後述文献 84)、YAP による *in vitro* での細胞競合はコンテキスト依存性に勝者にも敗者にも変化することを示した。

また個体レベルにおける細胞競合を検討するために、尾静脈から HTVi 法で YAP(5SA)cDNA を急速に静注してモザイク状に遺伝子導入すると (後述文献 67)、あるいは LacZ-IRES-Cre DNA を、我々が作成した MOB1 flox マウス (後述文献 40) に急速に静注して Hippo シグナル系をモザイク状に破綻 (YAP を活性化) させた場合、活性化 YAP を発現する肝細胞が消失して敗者になることを見出した (後述文献 67)。このとき、YAP 活性化細胞は免疫非依存的に細胞移動、細胞死、クッパー細胞による貪食を経て、肝臓から排除されていた。またエタノールなどで障害を受けた肝細胞においても YAP 活性化肝細胞は敗者となった (後述文献 67)。

一方 YAP 過剰活性化細胞は障害をうけた肝細胞では敗者になるのに対し、障害のない肝細胞では YAP 過剰活性化細胞は勝者となった(後述文献 67)。このように YAP による in vivo での細胞競合においてもコンテキスト依存性に勝者にも敗者にも変化することを示した。

その他、YAP 活性化皮膚片を野生型マウスに移植した時にだけ、移植皮膚上皮が拒絶剥離されることを見出した。野生型皮膚片を野生型や YAP 活性化マウス皮膚に移植しても、YAP 活性化皮膚片を YAP 活性化マウス皮膚に移植しても拒絶は見られなかった。YAP 活性化皮膚片上皮はヘミデスモソームを構成する COL17A1 の発現が弱く、周囲の野生型上皮に押されることで、基底膜からの皮膚上皮剥離を認めた(後述文献 84)。このように、Hippo 経路による細胞競合現象が、肝臓や皮膚移植効率、および腫瘍の進展を支配する可能であることを明らかにした。

以上のように、我々は (1)哺乳類細胞競合現象の可視化を終えたこと、(2)「適応度」差の機構の一端を明らかにしたこと、(3)移植時に、donor 細胞の YAP の活性化の程度と、recipient 細胞の状態によって、移植効率や腫瘍進展能が変化するなどの生理的意義づけを見つけたことから、ほぼ順調に研究が推移したと思われる。

また、扁平なメダカ変異体の解析から、YAP が細胞張力や組織張力の制御に関与して、組織の構築や配置に必須の役割を果たすことも見出した(後述文献 20)。細胞競合との関連は今後の課題であるが、「適応度」の差を感知機構の解明に貢献する可能性がある。

その他、YAP 発現細胞が敗者として排除される際に生じる物理的力を可視化するために、FRET プローブを作製した。本プローブは、N 末端から、アクチニン由来のアクチン結合ドメイン、mCherry、クモ糸タンパク質、EGFP が融合されている。興味深いことに、YAP 発現細胞が排除される際に FRET が生じることを見出し、細胞排除時に物理的力が生じる可能性を示した。さらに、YAP 発現細胞を排除するシグナルを同定するために、標的既知化合物ライブラリーを用いてスクリーニングした結果、COX 阻害を同定した。種々の阻害剤を検討した結果、YAP 発現細胞で産生され、細胞外に分泌されたプロスタグランジン E2 が、YAP 発現細胞と周辺細胞の両方に作用して、排除シグナルの一端を担っていることを見出している(未発表)。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 86 件)

- (1)Contributions of hepatocytes and bile ductular cells in ductular reactions and remodeling of the biliary system after chronic liver injury. Nagahama Y, Suzuki A, *Nishikawa Y. 他 8 名 Am J Pathology. 184, 3001, 2014
- (2)A Unified Nomenclature and Amino Acid Numbering for Human PTEN. Pulido R, Suzuki A, *Leslie NR. 他 36 名 Sci Signal. 7, 1, 2014
- (3)Nucleolar Stress Induces Ubiquitination-Independent Proteasomal Degradation of PICT1. *Maehama T, Suzuki A, Hanada K. 他 2 名 J. Biol. Chem. 289, 20802, 2014
- (4)PICT1 expression is a good prognostic factor in non-small cell lung cancer. Okamura K, Takayama K, Suzuki A, *Nakanishi Y. 他 11 名 Oncoscience. 1, 375, 2014
- (5)BMP type I Receptor Inhibition Attenuates Endothelial Dysfunction in Mice with Chronic Kidney Disease. Kajimoto H, Suzuki A, *Imaizumi T. 他 8 名 Kidney Int. 87, 128, 2014
- (6)Pten deletion in RIP-Cre neurons protects against type 2 diabetes by activating the anti-inflammatory reflex. Wang L, Suzuki A, *Woo M. 他 11 名 Nature Med. 20, 484, 2014
- (7)The PDZ-binding domain of Yes-associated protein is required for its co-activation of TEAD-mediated CTGF transcription and oncogenic cell transforming activity. Shimomura T, *Nishina H. 他 4 名 Biochem. Biophys. Res. Commun. 443, 917, 2014
- (8)Hippo pathway controls a switch between retinal proliferation and photoreceptor cell differentiation in zebrafish. Asaoka Y, *Nishina H. 他 3 名 PLoS ONE. 9, e97365, 2014
- (9)Overexpression of autotaxin, a lysophosphatidic acid-producing enzyme, enhances cardia bifida induced by hypo-sphingosine-1-phosphate signaling in zebrafish embryo. Nakanaga K, Nishina H, *Aoki J. 他 9 名 Biochem. 155, 235, 2014
- (10)Screening with a novel cell-based assay for TAZ activators identifies a compound that enhances myogenesis in C2C12 cells and facilitates muscle repair in the muscle injury model. Yang Z, Nishina H, *Hata Y. 他 11 名 Mol. Cell. Biol. 34, 1607, 2014
- (11)Status and prospects of liver cirrhosis treatment by using bone marrow-derived cells and mesenchymal cells. *Terai S, Nishina H, Sakaida I. 他 22 名 Tissue Engineering Part B. 20, 1, 2014
- (12)がん和脂質 - PTEN/PI3K シグナルと発がん 前濱朝彦, *鈴木 聡 THE LIPID 25, 63, 2014
- (13)Hippo 経路と腫瘍 - Hippo 経路変異によるがんモデルマウス - 後藤裕樹, *鈴木 聡. 他 3 名 医学のあゆみ 251, 428, 2014
- (14)器官サイズを調節する転写共役因子 YAP の活性制御 畠 星治, 堅田利明, *仁科博史 生化学 86, 464, 2014
- (15)肝臓形成および肝がんにおける Hippo-YAP シグナル経路の役割 千葉恭敬, *仁科博史 医学のあゆみ 251, 405, 2014
- (16)Leptin improves fatty liver independently of insulin sensitization and appetite suppression in hepatocytespecific Pten-deficient mice with insulin hypersensitivity. Yamamoto-Kataoka S, Suzuki A, *Nakao K. 他 11 名 Hormone Metabolic Res. 47, 168, 2015
- (17)Abrogation of protein phosphatase 6 promotes skin carcinogenesis induced by DMBA. Hayashi K, Suzuki A, *Shima H. 他 19 名 Oncogene. 34, 4647, 2015
- (18)Protein tyrosine phosphatase SAP-1 protects against colitis through regulation of CEACAM20 in the intestinal epithelium. Murata Y, Suzuki A, *Matozaki T. 他 17 名 Proc. Natl. Acad. Sci. 112, E4264, 2015

- (19)The AURKA/TPX2 axis drives colon tumorigenesis cooperatively with MYC. Takahashi Y, Suzuki A, *Mimori K. 他 18 名 *Annals Oncology*. 26, 935, 2015
- (20)YAP is essential for tissue tension to ensure vertebrate 3D body shape. Porazinski S, *Nishina H, *Furutani-Seiki M. 他 21 名 *Nature*. 521, 217, 2015
- (21)A Modified Murine Embryonic Stem Cell Test for Evaluating the Teratogenic Effects of Drugs on Early Embryogenesis. Yu R, *Nishina H. 他 6 名 *PLoS ONE*. 10 e0145286, 2015
- (22)Extracellular acidification activates ovarian cancer G-protein-coupled receptor 1 and GPR4 homologs of zebrafish. Motimaru Y, Nishina H, *Tomura H. 他 10 名 *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 457, 493, 2015
- (23)A cell-based screening for TAZ activators identifies ethacridine, a widely used antiseptic and abortifacient, as a compound that promotes dephosphorylation of TAZ and inhibits adipogenesis in C3H10T1/2 cells. Kawano S, Maruyama J, Nishina H, *Hata Y. 他 7 名 *J. Biochem.* 158, 413, 2015
- (24)Evidence for a Role of the Transcriptional Regulator Maid in Tumorigenesis and Aging. Fujisawa K, Nishina H, Sakaida I. 他 5 名 *PLoS ONE*. 10 e0129950, 2015
- (25)Hippo 経路による生体制御機構 西尾美希, *鈴木 聡. *耳鼻咽喉科ニューロサイエンス* 29, 1, 2015
- (26)PTEN: 脂質ホスファターゼとしての機能と発がんへの関与. 前濱朝彦, *鈴木 聡. *実験医学* 33, 157, 2015
- (27)家族性腫瘍学-家族性腫瘍の最新研究動向-. 前濱朝彦, *鈴木 聡. *日本臨床* 73, 285, 2015
- (28)肝発生. 宮村憲央, *仁科博史. *肝胆膵* 70, 335, 2015
- (29)器官の形成と恒常性維持を制御する Hippo シグナル伝達経路. 石原えりか, *仁科博史. *実験医学増刊 知る・見る・活かす! シグナリング研究* 33, 50, 2015
- (30)脊椎動物の体の 3D 構造の形成に必須な重力耐性遺伝子の同定. 古谷-清木 誠, Carl-Philipp Heisenberg, *仁科博史. *実験医学 CURRENT TOPICS* 33, 1769, 2015
- (31)細胞が重力でつぶれない仕組みを発見. *仁科博史. *nature ダイジェスト Japanese Author (インタビュー)* 12, 18, 2015
- (32)扁平メダカの解析から判明した脊椎動物の新しい3D器官形成機構. 浅岡洋一, *仁科博史. 他 2 名 *細胞工学* 34, 796, 2015
- (33)扁平メダカを単離して3D器官形成の仕組みを探る! *仁科博史. *BioResource Now!* 11, 8, 2015
- (34)Hippo-YAP/TAZ シグナル研究の展開と新機能の解明. *仁科博史. *細胞工学別冊「最新バイオ論文解説総集編 1 今、この論文が熱い」* 18, 2015
- (35)扁平メダカの解析から判明した脊椎動物の新しい3D器官形成機構. 浅岡洋一, *仁科博史. 他 2 名 *細胞工学別冊「最新バイオ論文解説総集編 1 今、この論文が熱い」* 44, 2015
- (36)肝臓形成および肝がんにおける Hippo-YAP シグナル経路の役割. 千葉恭敬, *仁科博史. *別冊 医学のあゆみ* 61, 2015
- (37)Hippo-YAP/TAZ シグナル伝達経路. *仁科博史. *再生医療* 14, 4, 91, 2015
- (38)概論 多細胞社会を制御する Hippo シグナルと標的分子 YAP/TAZ *仁科博史 *実験医学* 11, 33, 2908, 2015
- (39)細胞張力と3D臓器形成 古谷 清木 誠, 浅岡洋一, *仁科博史 *実験医学* 11, 33, 2913, 2015
- (40)Dysregulated YAP1/TAZ and TGF-beta signaling mediate hepatocarcinogenesis in Mob1a/1b-deficient mice. Nishio M, Nishina H, *Suzuki A. 他 19 名 *Proc Natl Acad Sci U S A*. 113, E71, 2016
- (41)Merlin/NF2-Lin28B-let-7 is a novel tumor-suppressive pathway that is cell density-dependent and Hippo-independent. Hikasa H, Sekido Y, *Suzuki A. *Cell Rept.* 14, 2950, 2016
- (42)Targeting the Hippo Signaling Pathway for Cancer Treatment. Nakatani K, *Suzuki A. 他 8 名 *J Biochem. pii: mw074*, 2016
- (43)MDCK cells expressing constitutively active Yes-associated protein (YAP) undergo apical extrusion depending on neighboring cell status. Chiba T, Suzuki A, *Nishina H. 他 6 名 *Sci Rep.* 6, 28383, 2016
- (44)Hyperactive mTOR signals in the proopiomelanocortin-expressing hippocampal neurons cause age-dependent epilepsy and premature death in mice. Matsushita Y, *Sakai Y, Suzuki A, Hara T. 他 9 名 *Sci Rep.* 6, 22991, 2016
- (45)Genetically Encoded Fluorescent Probe for Imaging Apoptosis in vivo with Spontaneous GFP Complementation. Nasu Y, Nishina H, *Ozawa T. 他 3 名 *Anal Chem.* 88, 838, 2016
- (46)Validation of chemical compound library screening for transcriptional co-activator with PDZ-binding motif inhibitors using GFP-fused transcriptional co-activator with PDZ-binding motif. Nagashima S, Nishina H, *Hata Y. 他 6 名 *Cancer Sci.* 107, 791-802, 2016
- (47)SLC7 family transporters control the establishment of left-right asymmetry during organogenesis in medaka by activating mTOR signaling. Asaoka Y, *Nishina H. 他 3 名 *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 474, 146-153, 2016
- (48)Modulation of anti-cancer drug sensitivity through the regulation of mitochondrial activity by adenylylate kinase 4. Fujisawa K, *Terai S, Nishina H, Noma T, Sakaida I. 他 6 名 *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 16, 48, 2016
- (49)The mevalonate pathway regulates primitive streak formation via protein farnesylation. Okamoto-Uchida Y, *Nishina H. 他 15 名 *Sci Rep.* 6, 37697, 2016
- (50)機械的刺激による Hippo-YAP/TAZ 経路の活性化、生理作用、腫瘍進展メカニズムと意義(特集: 細胞の社会学—細胞間で繰り広げられる協調と競争). 後藤裕樹, *鈴木 聡. 他 3 名 *生体の科学* 67, 127, 2016

- (51)活性型 YAP 発現によって誘導される哺乳動物細胞の排除現象. 石原えりか, 千葉恭敬, *仁科博史. 生体の科学 67, 107, 2016
- (52)Hippo-YAP シグナル伝達経路を介した細胞競合. 石原えりか, *仁科博史. 医学のあゆみ 257, 16108, 2016
- (53)Hippo-YAP/TAZ シグナル伝達経路とメカノトランスダクション. 石原えりか, *仁科博史. 医学のあゆみ 257, 1037, 2016
- (54)Hippo-YAP/TAZ シグナルによる幹細胞・前駆細胞の分化制御. 石原えりか, *仁科博史実験医学増刊「組織幹細胞」34, 62, 2016
- (55)メカノトランスダクションにおける Hippo-YAP/TAZ シグナル伝達経路の役割. 石原えりか, *仁科博史. CLONICAL CALCIUM 26, 101, 2016
- (56)Roles of microRNAs and RNA-Binding Proteins in the Regulation of Colorectal Cancer Stem Cells. Mukohyama J, *Suzuki A. 他3名 Cancer (Basel) 9, pii: E143, 2017
- (57)Antitumor effects of the antiparasitic agent ivermectin via inhibition of Yes-associated protein 1 expression in gastric cancer. Nambara S, Suzuki A, *Mimori K. 他14名 Oncotarget 8, 107666, 2017
- (58)Discordance of MCM7 mRNA and its intronic microRNA levels under hypoxia. Kondo H, Shimono Y, Mukohyama J, Tanaka Y, Shibuya N, Minami H, Kakeji Y, *Suzuki A. Anticancer Res. 37, 3885, 2017
- (59)Altered expression of Hippo signaling pathway molecules in intrahepatic cholangiocarcinoma. Sugimachi K, Suzuki A, *Mimori K. 他11名 Oncology. 93, 67, 2017
- (60)MOB1-YAP1/TAZ-NKX2.1 axis controls bronchioalveolar cell differentiation, adhesion, and tumor formation. Otsubo K, *Suzuki A. 他14名 Oncogene. 36, 4201, 2017
- (61)Amino-terminal enhancer of split gene AES encodes a tumor and metastasis suppressor of prostate cancer. Okada Y, Suzuki A, *Taketo M. 他10名 Cancer Sci. 108, 744, 2017
- (62)Vps34 regulates myofibril proteostasis to prevent hypertrophic cardiomyopathy. Kimura H, Suzuki A, *Sasaki T. 他11名 JCI Insight. 12, e89462, 2017
- (63)Forebrain-specific ablation of phospholipase C 1 causes manic-like behavior. Yang YR, Suzuki A, *Suh PG. 他23名 Mol Psychiatry. 22, 1473, 2017
- (64)Hippo vs. Crab: Tissue-specific functions of the mammalian Hippo pathway. Nishio M, *Suzuki A. 他8名 Genes Cells. 22, 6, 2017
- (65)Human Papillomavirus16 E6 Up-regulates APOBEC3B via the TEAD Transcription Factor. *Mori S, Nishina H, Kukimoto I J. 他4名 Virology. e02413, 2017
- (66)Manganese and cobalt activate zebrafish ovarian cancer G-protein-coupled receptor 1 but not GPR4. Negishi J, Nishina H, *Tomura H. 他11名 J Recept Signal Transduct Res. 37, 401, 2017
- (67)YAP determines the cell fate of injured mouse hepatocytes in vivo. Miyamura N, Suzuki A, *Nishina H. 他9名 Nat. Commun. 8, 16017, 2017
- (68)Age-dependent motor dysfunction due to neuron-specific disruption of stress-activated protein kinase MKK7. Yamasaki T, *Nishina H. 他14名 Sci Rep. 7, 7348, 2017
- (69)Endosomal phosphatidylserine is critical for the YAP signalling pathway in proliferating cells. Matsudaira T, Nishina H, *Arai H, *Taguchi T. 他11名 Nat. Commun. 8, 1246, 2017
- (70)YAP is essential for 3D organogenesis withstanding gravity. *Asaoka Y, Nishina H, Furutani-Seiki M. Dev Growth Differ. 59, 52, 2017
- (71)小型魚類メダカを用いた肝臓研究. *仁科博史. お茶の水医学雑誌 65, 87, 2017
- (72)ES細胞分化系を用いた簡便・高解像度な初期胚発生に対する医薬品リスク評価. 岡本(内田)好海, YU Ruoxing, *仁科博史. ファルマシア 53, 1182, 2017
- (73)モデル生物を用いた肝再生研究. 宮村憲央, *仁科博史. 臨床免疫・アレルギー科 68, 550, 2017
- (74)FEAT enhances INSL3 expression in testicular Leydig cells. Li Y, Suzuki A, *Takahashi A. 他5名 Genes Cells, 23, 952, 2018
- (75)Loss of Mob1a/b in mice results in chondrodysplasia due to YAP1/TAZ-TEADs-dependent repression of SOX9. Goto H, Nishina H, *Suzuki A 他11名. Development. 145, pii: dev159244, 2018
- (76)Novel YAP1 Activator, Identified by Transcription-based Functional Screen, Limits Multiple Myeloma Growth. Maruyama J, Nishina H, *Hata Y. 他11名 Mol. Cancer Res. 16, 197, 2018
- (77)Effect of histidine on sorafenib-induced vascular damage: Analysis using novel medaka fish model. Shinagawa-Kobayashi Y, Nishina H, *Terai S. 他16名 Biochem. Biophys. Res. Commun. 496, 556, 2018
- (78)Effect of Neural Relay on Liver Regeneration in Mice: Activation of Serotonin Release from Gastrointestinal Tract. Inoue R, *Nishina H, *Terai S. 他12名 FEBS Open Bio. 8, 449, 2018
- (79)Growth cone phosphoproteomics reveals that GAP-43 phosphorylated by JNK is a marker of axon growth and regeneration. Kawasaki A, Nishina H, *Igarashi M. 他15名 iScience. 4, 190, 2018
- (80)The clock components Period2, Cryptochrome1a, and Cryptochrome2a are required for forming light-dependent behavioral rhythms and/or maintaining total activity levels in zebrafish. *Hirayama J, *Nishina H. 他15名 Sci Rep. 9, 196, 2018
- (81)YAP regulates liver size and function. Miyamura N, *Nishina H. Cell Cycle. 17, 267, 2018
- (82)The Hippo-YAP pathway regulates 3D organ formation and homeostasis. Ishihara E, *Nishina H. Cancers. 10, 122, 2018
- (83)Hippo-YAP シグナル伝達経路による異常細胞の排除. 宮村憲央, 仁科博史. 生化学 90, 804, 2018
- (84)Hippo pathway controls cell adhesion and context-dependent cell competition to

influence skin engraftment efficiency. Nishio M, Nishina H, Suzuki A. 他 11 名 FASEB J. 33, 5548, 2019

(85)Downregulation of RalGTPase-activating protein promotes invasion of prostatic epithelial cells and progression from intraepithelial neoplasia to cancer during prostate carcinogenesis. Kobayashi T, Suzuki A, Ogawa O. 他 13 名 Carcinogenesis in press, 2019

(86)MOB1 regulates thymocyte egress and T cell survival in mice in a YAP1-independent manner. Kato W, Suzuki A. 他 7 名 Genes Cell in press, 2019

〔学会発表〕(計 98 件)数が多いので記載を省略

〔図書〕(計 4 件)

(1)The Hippo Signaling Pathway: A Candidate New Drug Target for Malignant Tumors. Nishio M, *Suzuki A. 他 4 名 Innovative Medicine: Basic Research and Development (edited by Nakao K), Springer, 79, 2015

(2)分子細胞生物学 第 7 版 *仁科博史, Lodish et al. 東京化学同人(分担訳) 2016

(3)細胞のシグナル伝達 第 1 版 *仁科博史, Lim et al. 加・サイエンス・インターナショナル(分担訳) 2016

(4)Molecular Mechanisms of Liver Development: Lessons from Animal Models. Miyamura N, *Nishina H. Stem Cells. Cancer. Hepatol. (Yun-Wen Zheng, eds) pp1-20, Academic Press, London, 2018

〔産業財産権〕

出願状況(計 3 件)

(1)名称:イベルメクチン又はミルベマイシン D を有効成分として含む抗癌剤

発明者:新家一男、鈴木 聡 他 3 名

権利者:独立行政法人 産業技術総合研究所

番号:特許第 2014-228901 号 出願年:平成 26(2014)年 11 月 11 日 国内外の別: 国内

(2)名称:新規化合物及びその製造方法、並びにその新規化合物を含有する医薬組成物

発明者:鈴木 聡 他 2 名

権利者:国立研究開発法人産業技術総合研究所、一般社団法人バイオ産業情報化コンソーシアム

番号:特許第 2016-107726 号 出願年:平成 28(2016)年 5 月 30 日 国内外の別: 国内

(3)名称:癌モデル非ヒト哺乳動物

発明者:鈴木 聡 他 2 名

権利者:神戸大学

番号:特願第 2018-130573 号 出願年:平成 30(2018)年 7 月 10 日 国内外の別: 国内

取得状況(計 0 件)

〔その他〕ホームページ等

(1)<http://www.med.kobe-u.ac.jp/mcb/publications/>

(2)<http://www.tmd.ac.jp/mri/dbio/publication.html>

(3)YAP は脊椎動物の三次元形態を生み出す組織張力の制御に必要不可欠である 浅岡洋一, 古谷-清木 誠, Carl-Philipp Heisenberg, *仁科博史 ライフサイエンス統合データベース 2015

(4)異常肝細胞排除による品質管理機構

宮村 憲央, 石原 えりか, *仁科博史 肝細胞研究会ホームページ: 研究交流 (<http://hepato.umin.jp/kouryu/kouryu46.html>)

(5)YAP1/TAZ および TGF β 経路を介した MOB1A/1B 欠損による肝がん発症機構 西尾美希, *鈴木 聡 肝細胞研究会, ホットトピックス, 2016

(6)器官サイズを制御する Hippo-YAP/TAZ シグナル伝達経路 宮村 憲央, *仁科博史 ライフサイエンス 領域融合レビュー 2016

(7)リン酸化酵素が神経細胞で担う機能とは? -概日リズム障害と加齢依存的な運動異常を示す変異マウス 出来(有馬) 誉恵, 山崎世和, *仁科博史 Academist Journal, 2017

(<https://academist-cf.com/journal/?p=5640>)

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名: 仁科博史

ローマ字氏名: Nishina Hiroshi

所属研究機関名: 東京医科歯科大学

部局名: 難治疾患研究所

職名: 教授

研究者番号(8桁): 60212122

(2) 研究協力者(主な協力者のみ記載)

研究協力者氏名: 前濱朝彦

ローマ字氏名: Maehama Tomohiko

研究協力者氏名: 西尾美希

ローマ字氏名: Nishio Miki

研究協力者氏名: 宮村 憲央

ローマ字氏名: Miyamura Norio

研究協力者氏名: 石原 えりか

ローマ字氏名: Ishihara Erika

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。