

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K07151

研究課題名(和文) 腎明細胞癌における間充織形質獲得並びに代謝再編との関連に関する研究

研究課題名(英文) Analysis of molecular bases of the relationship between mesenchymal phenotype and metabolic reprogram in clear cell renal cancer

研究代表者

橋本 茂 (Hashimoto, Shigeru)

大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・寄附研究部門准教授

研究者番号：50311303

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：私共は、これまでに、低分子量G蛋白質Arf6を中心としたArf6経路が乳癌、腎癌、膵癌などにおいて浸潤・転移性、及び、薬剤耐性の獲得に根幹的役割を果たしていることを明らかにしてきた。本研究において、腎明細胞癌において予後不良と相関するエピジェネティック制御因子EZH2による翻訳過程でのArf6経路構成因子の遺伝子発現亢進の作用機序を見出した。さらに、細胞内活性酸素種の量的抑制にArf6経路がオートファジー/ミトコンドリアの制御を介して関与することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、これまで不明であった腎明細胞癌におけるEZH2と予後不良との相関に関し、EZH2を介したArf6経路の発現誘導により浸潤・転移性、薬剤耐性が惹起される作用機序を示した。さらに、腎明細胞癌の多くはVHL遺伝子変異のため低酸素状態であり活性酸素種の抑制が必須であるが、Arf6経路が活性酸素種を除去することにより代謝リプログラムに関与することが示唆された。本研究結果により、これまで有効な抗癌剤治療が無かった悪性腎明細胞癌に対して、Arf6経路を構成する分子群並びにその制御に関わる分子群を分子標的とした効果的・効率的な診断・治療戦略の創出に寄与することが期待される。

研究成果の概要(英文)： We have previously shown that the Arf6 pathway is involved in the acquisition of invasiveness and drug-resistance of breast, renal, and pancreatic cancer. In this project, we demonstrated that the epigenetic regulator, EZH2, which has been reported to be statistically significantly associated with the poor prognosis of clear cell renal cell carcinoma (ccRCC), post-transcriptionally augments the protein expression levels of compounds of Arf6 pathway. Moreover, we found that Arf6 pathway is involved in the suppression of the amount of intracellular reactive oxygen species in ccRCC via activation of autophagy/mitophagy.

研究分野：分子細胞生物学

キーワード：Arf6 EZH2 翻訳制御 エピジェネティクス 腎明細胞癌 活性酸素種 ミトコンドリア オートファジー

## 1. 研究開始当初の背景

腎明細胞癌 (clear cell renal cell carcinoma; ccRCC)は腎癌の 70~80%を占め、抗癌剤や放射線療法に対する抵抗性が高く、手術による切除以外に根治が期待できる治療法の無い癌腫として知られている。ccRCCにおいて 80%以上の症例に *von Hippel Lindau (VHL)* 遺伝子の変異あるいは遺伝子プロモーター上の DNA メチル化による不活化が認められ(①)、これにより転写因子 hypoxia-inducible factor (HIF)の恒常的活性化が誘導されることが ccRCC の間葉形質の誘導による浸潤・転移形質、幹細胞性、及び、薬剤耐性の獲得に関与することが推察されている(②)。しかしながら、*VHL* 遺伝子の変異と ccRCC の予後不良との間に相関は見られていない(③)。一方、Polycomb repressive complex 2 (PRC2)によるエピジェネティック制御を受けている ccRCC のサブグループが予後不良と相関することが明らかとなっている(③)。癌の進展に伴う PRC2 の機能亢進が ccRCC の間葉形質を誘導・維持することにより悪性化に関与する可能性が想定されるが、その作用機序については未解決のままである。また、ccRCC の多くは *VHL* 遺伝子変異のため定常酸素環境下において HIF の恒常的活性化に伴う低酸素適応反応亢進により、細胞内は偽低酸素状態である。即ち、HIF がオートファジー/マイトファジーを誘導しミトコンドリアの量を減少させることにより解糖系を亢進させること、さらに、ミトコンドリアにおける TCA サイクルを抑制及び電子伝達系における活性酸素種(ROS)の抑制も制御していることなどが要因と考えられている(④)。

申請者らは、これまでに、低分子量G蛋白質 Arf6 を基軸としたシグナル経路(Arf6 経路)が乳癌や非小細胞肺癌などの浸潤・転移性に根幹的役割を果たしていることを明らかにしてきた(⑤-⑧)。最近、乳癌及び ccRCC において、Arf6 経路が EMT に伴い誘導される間葉特異的分子 EPB41L5 を必須因子として含み、Arf6 のエフェクター分子 AMAP1 と複合体を形成すること、EPB41L5 の発現抑制により浸潤・転移性と共に薬剤抵抗性が顕著に抑制されることを見出した(⑨, ⑩)。また、ccRCC の病理学的解析から、Arf6 経路因子群の高発現は患者予後不良と非常に強い統計的相関を示し、ccRCC の悪性度や薬剤耐性を診断するための優れたバイオマーカーとなることも明らかにした(⑩)。さらに、間葉形質を示す乳癌において癌幹細胞誘導に関わる EMT 制御転写因子 ZEB1 が EPB41L5 の遺伝子発現に関与することを見出した(⑪)。従って、Arf6 経路が進行癌特異的な間葉形質を担うシグナル経路であることが強く示唆された。

研究開始当初、申請者は、ccRCC 由来細胞を用いた解析から、PRC2 の触媒サブユニットである EZH2 が酵素活性依存的に Arf6 経路を構成する *Arf6*、*AMAP1*、*EPB41L5* の遺伝子発現の活性化に関与していることを見出した(未発表データ)。また、これらの遺伝子発現制御には *VHL* 遺伝子変異及び HIF の活性化は影響を与えなかった。

## 2. 研究の目的

本研究は、ccRCC の悪性度進展に伴う EZH2 の発現誘導の分子機序、及び、遺伝子発現に対しヒストンをメチル化することで抑制的に働く EZH2 がエピジェネティック制御を介してどのように Arf6 経路の構成因子群の遺伝子発現を亢進しているのかその作用機序の詳細を解明する。さらに、ccRCC における Arf6 経路による細胞内 ROS 量の制御について、オートファジー/マイトファジーによるミトコンドリアの品質管理、並びに、ミトコンドリアの電子伝達系における ROS 産生の抑制機構及び TCA 回路の抑制への関与を明らかにし、その分子機序を解明することにより、間葉形質獲得の分子実態を明らかにする。

## 3. 研究の方法

### (1) 転移性・薬剤抵抗性の亢進した ccRCC における *EZH2* 遺伝子発現制御

*VHL* 遺伝子変異を有するヒト ccRCC 由来細胞において EZH2 及び Arf6 経路構成因子群の遺伝子発現が亢進し、高転移性及び薬剤抵抗性を示す細胞群(786-O 等)と、それらの遺伝子の発現が低く転移性及び薬剤抵抗性が低い細胞群(A704)を用いて検討を進める。

両細胞間での RNA-seq による遺伝子発現の網羅的解析を進め、786-O 細胞において発現が亢進する転写因子、及び、786-O 細胞において活性化が亢進しているシグナル伝達経路をネットワーク解析により同定し、当該活性化シグナル伝達経路の下流で *de novo* 蛋白質合成を介さない転写因子、これらの候補転写因子の中から *EZH2* 遺伝子プロモーター上に認識配列を有する因子、さらに、The Cancer Genome Atlas(TCGA)のデータベースを用いて *EZH2* の遺伝子発現と相関が見られることを判断基準として、候補分子の絞り込みを行う。引き続き、各候補分子について、RNAi 法により 786-O 細胞を用いて発現を抑制することにより *EZH2* の遺伝子発現が抑制されるか否かの検討を進め、制御分子の同定を行う。

#### (2) *EZH2* による *Arf6* 経路を構成する分子群の遺伝子発現制御

研究開始当初までに得られた知見から、*Arf6* 及び *AMAP1* については、翻訳開始反応による制御に着目した解析、*EPB41L5* について、*EZH2* による *ZEB1* 遺伝子転写活性化を介した発現亢進に着目した解析を分子生物学的手法を駆使して進める。

#### (3) *Arf6* 経路によるオートファジー／マイトファジーに関する解析

マイトファジーにおける *Arf6* 経路構成分子群の細胞内局在を検討するため、マイトファジーの初期過程に関わる *Atg* 遺伝子群等と *Arf6* 構成分子との共局在を共焦点蛍光顕微鏡等を用いて解析し、マイトファジーのプロセスのどの段階に関与するのかを検討する。また、マイトファジーの前段階となるミトコンドリアの分裂過程への *Arf6* 経路の関与について検討する。引き続き、関連する候補制御因子と *Arf6* 経路構成分子群との相互作用について分子生物学的手法を駆使して同定を進める。

#### (4) *Arf6* 経路による ROS 産生抑制に関する解析

*Arf6* 経路と代謝リプログラムについて XF extracellular flux analyzer (Seahorse)を用いてミトコンドリア好気呼吸及び解糖系について代謝動態を解析する。さらに、*Arf6* 経路活性化とミトコンドリアの電子伝達系における ROS 産生抑制に関わる *NDUF4L2*、及び、呼吸鎖複合体における電子の受け渡しを活性化し ROS の産生抑制に関与する *COX4-2* の発現量の変化、並びに、局在について共焦点蛍光顕微鏡並びに超解像顕微鏡を用いて解析する。同時に、ROS の細胞内消去系として活性酸素消去酵素や低分子抗酸化物質の産生及び細胞内局在について解析し、*Arf6* 経路との関連について検討を進める。

## 4. 研究成果

*EZH2* の発現制御に関し、RNA-seq 解析により得られた *EZH2* 遺伝子の転写促進に関わる候補転写因子について、腎癌の TCGA database 解析により *EZH2* 発現と正の相関が見られるものを絞り込み複数の候補転写因子を得た。さらに、いくつかの候補因子を 786-O 細胞において抑制することにより *EZH2* の発現が減弱し、浸潤・転移性が抑制されること、また、悪性度の低い A704 においては当該候補因子群の発現は低く抑制されていることを見出した（論文準備中）。

*Arf6* 経路を構成する分子群の遺伝子発現制御について、当該研究期間に並行して行っていた膵癌を例とした解析から、当初予測しなかった当該研究に関連する重要な知見を得た。即ち、膵癌において *KRAS* 変異が *ARF6* 及び *AMAP1* の翻訳制御に関与することを見出した。*ARF6* 及び *AMAP1* mRNA は、その 5'-非翻訳領域(5'-UTR)にグアニンおよびシトシンが豊富に含まれており、*ARF6* mRNA の 5'-UTR には G-quadruplex 構造を認めた。この構造は 4 つのグアニンが平面構造を取り、それが多層構造になっているものであり、*EZH2*、*Myc*、*Runx1* などの mRNA でも認められ、当該構造を有する mRNA を翻訳するためには RNA helicase である *eIF4A* の活性化が必要である(12)。一方、*AMAP1* mRNA の 5'-UTR には 5'-terminal oligopyrimidine (TOP)様の塩基配列を認めた。5'-TOP を有する mRNA の翻訳は mTOR シグナルの制御を受ける(13,14)。*KRAS* 変異を有する膵癌細胞 MIAPaCa-2 を用いてリボソームプロファイリングを比較すると、*siKRAS* でより低密度の分画が増加し、mRNA の翻訳が抑制されていることが示唆された。*ARF6* および *AMAP1* も同様の挙動を示した。また、*ARF6* および *AMAP1* は mRNA の 5'端の G-cap

構造依存的に翻訳されることをレポーターアッセイにより確認した。従って、KRAS 変異が ARF6 mRNA および AMAP1 mRNA の 5' 端のキャップ構造に依存した翻訳を促進することが示唆された。次に KRAS 変異による ARF6 mRNA の翻訳プロセスの詳細なメカニズムについて調べた。eIF4A 阻害薬である Silvestrol 処理により ARF6 蛋白質発現が抑制された。一方、AMAP1 量に影響を与えなかった。PDCD4 は eIF4A と直接結合することで RNA helicase 活性を阻害することが知られている (15)。KRAS の発現を抑制することにより、PDCD4 の遺伝子発現が増加することを見出した。逆に、膀胱癌細胞株で PDCD4 を強制発現させると ARF6 の蛋白質発現が抑制された。この結果から、KRAS 変異が PDCD4 を抑制することで eIF4A 活性を亢進させ、ARF6 mRNA の翻訳を促進することが示唆された。続いて、mTOR シグナル経路において翻訳制御に関わる TORC1 複合体のサブユニット RAPTOR の発現を抑制することにより翻訳開始因子 eIF4E の負の調節因子である 4EBP1 のリン酸化亢進及び AMAP1 蛋白質発現の抑制が見られた。また、mTOR 阻害薬である Rapamycin 及び Torin1 処理により AMAP1 蛋白質発現が低下した。一方、ARF6 量に変化は見られなかった。以上の解析から、KRAS 変異により mTOR シグナル活性化を介した AMAP1 蛋白質発現が促進することが示唆された(16)。

引き続き、ccRCC において検討を進め、eIF4A の発現抑制及び特異的阻害剤 Silvestrol により Arf6 の蛋白質発現量が著しく低下することを見出した。また、786-O 細胞において EZH2 の発現抑制により eIF4A1~3 遺伝子群の mRNA が顕著に抑制された。従って、EZH2 による eIF4A 遺伝子群の発現誘導により RNA helicase 活性が上昇し Arf6 の翻訳亢進が示唆された。さらに、TORC1 特異的阻害剤 Rapamycin や Torin-1 による処理、及び、TORC1 特異的サブユニットである RAPTOR の発現抑制により AMAP1 の蛋白質発現が減少すること、また、786-O 細胞において、EZH2 の発現を抑制することにより、mTOR 及び Raptor の遺伝子発現が減少すること、さらに、4EBP1 のリン酸化が低下することから、EZH2 が mTOR シグナル経路を介した翻訳開始反応に関わり、AMAP1 の発現を誘導することが示唆された (論文準備中)。

EPB41L5 遺伝子発現制御について、乳癌を例とした研究から EMT マスター転写因子 ZEB1 により EPB41L5 遺伝子の転写が活性化されることを見出した(11)。786-O 細胞において EZH2 の発現抑制により ZEB1 の mRNA 発現が顕著に抑制されることから、EZH2 による ZEB1 遺伝子転写活性化により EPB41L5 の発現が亢進することが推察される (論文準備中)。

EZH2 はヒストン H3 をメチル化することにより標的遺伝子発現を抑制することから、Arf6 経路構成分子の遺伝子発現の不活性化に関わる microRNA(miRNA) に着目した解析を進めた。786-O 細胞において EZH2 の発現抑制により発現が亢進し、クロマチン免疫沈降法により EZH2 が当該 miRNA の遺伝子上流に直接結合すること、また、TCGA database 解析から当該 miRNA の発現亢進と EZH2 発現との間に負の相関があることを判断基準として絞込みを行った。候補 miRNA のいくつかについて過剰に発現させることにより AMAP1 及び EPB41L5 の発現が抑制され、ccRCC の浸潤性、転移性が抑制されることを見出した。これらの結果から、EZH2 を介した miRNA の発現抑制が Arf6 経路の発現誘導に関与し、ccRCC の悪性化に繋がることを示唆された (論文準備中)。

間葉形質獲得とミトコンドリアの形態変化との関連について、TGFβ 刺激依存的 EMT 誘導モデル乳腺上皮細胞 NMuMG などを用いた解析から、EMT に伴いミトコンドリアの形態が分裂タイプに変化することを見出した。一方、786-O 細胞において Arf6 経路分子群の発現抑制により、細胞内 ROS 量が亢進すること、細胞内のオートファゴソームの形成が顕著に抑制されることを見出した。ROS 産生抑制に関わる NDUF4L2 及び COX4-2 のミトコンドリアにおける局在に関し、Arf6 経路分子群を抑制した際の変化を経時的に調べたが、コントロール群と比較して顕著な変化は見られなかった。ROS の細胞内消去系として Superoxide dismutase 等の ROS 消去酵素や Glutathione 等の低分子抗酸化物質の産生にも変化は見られなかった。これまでの研究結果から、間葉形質を獲得した ccRCC の ROS の量的制御に Arf6 経路が関与することが示唆されるが、その分子機序に関しては今後の課題である。

本研究において、偽低酸素状態と想定される ccRCC を用いて、EZH2 を介したエピジェネティック制御が Arf6 経路の遺伝子発現亢進を転写後の miRNA 及び翻訳開始により複雑に制御され誘導される新規シグナル経路を明らかにした。さらに、HIF による制御が明らかとなっているミトコンドリアにおける TCA 回路から解糖系への代謝プログラムに連動した細胞内 ROS の産生抑制の作用機序と Arf6 経路との関連性を見出した。本研究により、間葉形質を獲得した ccRCC が如何にしてその形質を維持し、特徴的な代謝プログラムを維持しているのかその分子機序が明らかとなった。私共は、最近、ccRCC において EZH2 がある種の免疫チェックポイント分子の発現に関与することを見出している（論文準備中）。さらに、Arf6 経路が膵癌の免疫回避に関与し、その分子機序の一端として Arf6 経路が PD-L1 の細胞膜表面状へのリサイクリングに関与することを解明した(16)。従って、EZH2 及び Arf6 経路が悪性癌の免疫回避に関与することが強く示唆される。今後、本研究をさらに深化させることにより、これまで有効な抗癌剤治療が無かった難治進行癌の ccRCC に対して、Arf6 経路を構成する分子群並びにその制御に関わる分子群を分子標的とした効果的・効率的な診断・治療戦略の提示に寄与することが期待される。

#### <引用文献>

- ① Capitanio U, Montorsi F. Renal Cancer *Lancet*, 2016, 387, 894-906.
- ② Kaelin WG. Von Hippel-Lindau Disease. *Annu Rev Pathol*, 2007, 2, 145-173.
- ③ Sato Y, *et al.* Integrated Molecular Analysis of Clear-Cell Renal Cell Carcinoma. *Nat Genet*, 2013, 45:860-867.
- ④ Nakazawa MS, Keith B, Simon MC. Oxygen Availability and Metabolic Adaptations. *Review Nat Rev Cancer*, 2016, 16, 663-673.
- ⑤ Hashimoto S, *et al.* Requirement for Arf6 in Breast Cancer Invasive Activities. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101, 6647-6652.
- ⑥ Hashimoto S, *et al.* Targeting AMAP1 and Cortactin Binding Bearing an Atypical Src Homology 3/proline Interface for Prevention of Breast Cancer Invasion and Metastasis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103, 7036-7041.
- ⑦ Morishige M\*, Hashimoto S\*(\* equally contributed), *et al.* GEP100 Links Epidermal Growth Factor Receptor Signalling to Arf6 Activation to Induce Breast Cancer Invasion. *Nat Cell Biol*, 2008, 10, 85-92.
- ⑧ Menju T, *et al.* Engagement of Overexpressed Her2 With GEP100 Induces Autonomous Invasive Activities and Provides a Biomarker for Metastases of Lung Adenocarcinoma. *PLoS One*, 2011, 6, e25301.
- ⑨ Hashimoto A, *et al.* P53- And Mevalonate Pathway-Driven Malignancies Require Arf6 for Metastasis and Drug Resistance. *J Cell Biol*, 2016, 213, 81-95.
- ⑩ Hashimoto S, *et al.* Lysophosphatidic Acid Activates Arf6 to Promote the Mesenchymal Malignancy of Renal Cancer. *Nat Commun*, 2016, 7, 10656.
- ⑪ Hashimoto A, *et al.* ZEB1 Induces EPB41L5 in the Cancer Mesenchymal Program That Drives ARF6-based Invasion, Metastasis and Drug Resistance. *Oncogenesis*, 2016, 5, e259.
- ⑫ Wolfe AL, *et al.* RNA G-quadruplexes cause eIF4A-dependent oncogene translation in cancer. *Nature*, 2014, 513, 65-70.
- ⑬ Hsieh AC, *et al.* The translational landscape of mTOR signaling steers cancer initiation and metastasis. *Nature*, 2012, 485, 55-61
- ⑭ Thoreen CC, *et al.* A unifying model for mTORC1-mediated regulation of mRNA translation. *Nature*, 2012, 485, 109-113.
- ⑮ Yang HS, *et al.* The transformation suppressor Pcd4 is a novel eukaryotic translation initiation factor 4A binding protein that inhibits translation. *Mol. Cell Biol*. 2003, 23, 26-37.
- ⑯ Hashimoto S, *et al.* ARF6 and AMAP1 are major targets of KRAS and TP53 mutations to promote invasion, PD-L1 dynamics, and immune evasion of pancreatic cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019, 116, 17450-17459.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Tsutaho A, Hashimoto A, Hashimoto S, Hata S, Kachi S, Hirano S, and Sabe H.	4. 巻 -
2. 論文標題 High expression of AMAP1, an ARF6 effector, is associated with elevated levels of PD-L1 and fibrosis of pancreatic cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Communication and Signaling	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Metwally H, Tanaka T, Li S, Parajuli G, Kang S, Hanieh H, Hashimoto S, Chalise JP, Gemechu Y, Standley DM, and Kishimoto T.	4. 巻 13(624)
2. 論文標題 Noncanonical STAT1 phosphorylation expands its transcriptional activity into promoting LPS-induced IL-6 and IL-12p40 production	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Signal.	6. 最初と最後の頁 eaay0574
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1126/scisignal.aay0574.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Chalise JP, Hashimoto S, Parajuli G, Kang S, Singh SK, Gemechu Y, Metwally H, Nyati KK, Dubey PK, Zaman MM, Nagahama Y, Hamza H, Masuda K, and Kishimoto T.	4. 巻 116(30)
2. 論文標題 Feedback regulation of Arid5a and Ppar- 2 maintains adipose tissue homeostasis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci U S A.	6. 最初と最後の頁 15128-15133
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1073/pnas.1906712116.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Hashimoto S*, Furukawa S*, Hashimoto A*, Tsutaho A, Fukao A, Sakamura Y, Parajuli G, Onodera Y, Otsuka Y, Handa H, Oikawa T, Hata S, Nishikawa Y, Mizukami Y, Kodama Y, Murakami M, Fujiwara T, Hirano S, and Sabe H.	4. 巻 116(35)
2. 論文標題 ARF6 and AMAP1 are major targets of KRAS and TP53 mutations to promote invasion, PD-L1 dynamics, and immune evasion of pancreatic cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci U S A.	6. 最初と最後の頁 17450-17459
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1073/pnas.1901765116.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Handa, H*., Hashimoto, A*., Hashimoto S., Sugino, S., Oikawa, T., and Sabe, H.	4. 巻 16(1)
2. 論文標題 Epithelial-specific histone modification of the miR-96/182 locus targeting AMAP1 mRNA predisposes p53 to suppress cell invasion in epithelial cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Commun. Signal.	6. 最初と最後の頁 94
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12964-018-0302-6.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mazaki, Y., Higashi, T., Onodera, Y., Nam, JM., Hashimoto, A., Hashimoto, S., Horinouchi, T., and Miwa, S.	4. 巻 593(6)
2. 論文標題 Endothelin type B receptor interacts with the 78-kDa glucose-regulated protein.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 FEBS Lett	6. 最初と最後の頁 644-651
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.13347.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Gemechu Y, Millrine D, Hashimoto S, Prakash J, Sanchenkova K, Metwally H, Gyanu P, Kang S, Kishimoto T.	4. 巻 115(46)
2. 論文標題 Humanized cereblon mice revealed two distinct therapeutic pathways of immunomodulatory drugs.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci U S A.	6. 最初と最後の頁 11802-11807
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1814446115.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Oikawa T, Otsuka Y, Onodera Y, Horikawa M, Handa H, Hashimoto S, Suzuki Y, and Sabe H.	4. 巻 8(1)
2. 論文標題 Necessity of p53-binding to the CDH1 locus for its expression defines two epithelial cell types differing in their integrity	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-20043-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Otsuka Y, Oikawa T, Yoshino H, Hashimoto S, Handa H, Yamamoto H, Hashimoto A, and Sabe H.	4. 巻 16(1)
2. 論文標題 Frequent overexpression of AMAP1, an Arf6 effector in cell invasion, is characteristic of the MMTV-PyMT rather than the MMTV-Neu human breast cancer model	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Commun Signal	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12964-017-0212-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Daimon T, Kosaka T, Kikuchi E, Mikami S, Miyazaki Y, Hashimoto A, Hashimoto S, Mizuno R, Miyajima A, Okada Y, Sabe H, and Oya M	4. 巻 35(9)
2. 論文標題 Prognostic significance of erythrocyte protein band 4.1-like5 expression in upper urinary tract urothelial carcinoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Urol Oncol	6. 最初と最後の頁 543.e17-543.e24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.urolonc.2017.04.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Handa H, Hashimoto A, Hashimoto S, and Sabe H.	4. 巻 9(5)
2. 論文標題 Arf6 and its ZEB1-EPB41L5 mesenchymal axis are required for both mesenchymal- and amoeboid-type invasion of cancer cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Small GTPases	6. 最初と最後の頁 420-426
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/21541248.2016.1249043.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Hashimoto A., Hashimoto S., Furukawa S., Tsutaho A., Fukao A., Onodera Y., Handa H., Oikawa T., Hata S., Nishikawa Y., Mizukami Y., Kodama Y., Murakami M., Fujiwara T., Hirano S., and Sabe H.
2. 発表標題 Upregulation of eIF4A/4E-dependent mRNA translation is the major target of KRAS signaling
3. 学会等名 第19回蛋白質科学・第71回日本細胞生物合同年次大会
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 Hashimoto A., Hashimoto S., Furukawa S., Tsutaho A., Fukao A., Onodera Y., Handa H., Oikawa T., Hata S., Nishikawa Y., Mizukami Y., Kodama Y., Murakami M., Fujiwara T., Hirano S., and Sabe H.
2. 発表標題 Pancreatic KRAS/TP53 mutations promote ARF6-based immune evasion via activating mRNA translation and protein prenylation
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Parajuli G., Hashimoto S., and Kishimoto T.
2. 発表標題 Arid5a orchestrates immunosuppressive environments via the Ido1-kynurenine-Treg axis in malignant pancreatic cancer
3. 学会等名 第48回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ari Hashimoto, Shigeru Hashimoto, Shotaro Furukawa, Akio Tsutaho, Yasuhito Onodera, Yutaro Otsuka, Haruka Handa, Tsukasa Oikawa, Yusuke Mizukami, Masaaki Murakami, Satoshi Hirano, and Hisataka Sabe
2. 発表標題 Pancreatic KRAS and TP53 oncogenes cooperatively activate ARF6-AMAP1 pathway to drive malignancy and immune evasion
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 橋本あり、橋本茂、及川司、大塚勇太郎、半田悠、小野寺康仁、佐邊壽孝
2. 発表標題 メバロン酸代謝活性とAr f6による癌悪性度進展の分子機序並びにスタチン有効性の解析
3. 学会等名 第116回北海道癌談話会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 橋本あり、橋本茂、古川聖太郎、薦保暁生、大塚勇太郎、半田悠、小野寺康仁、及川司、平野聡、佐邊壽孝
2. 発表標題 膵癌ドライバー変異はARF6経路を介して癌悪性度とPD-L1発現を促進する
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計4件

産業財産権の名称 癌免疫療法併用剤	発明者 佐邊壽孝、平野聡、 橋本あり、橋本茂	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2019/010925	出願年 2019年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 癌免疫療法併用剤	発明者 佐邊壽孝、平野聡、 橋本あり、橋本茂	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-48179	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 新規な消化器がん治療剤およびそのスクリーニング方法	発明者 岸本忠三、橋本茂	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2020/ 021278	出願年 2020年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 新規な消化器がん治療剤およびそのスクリーニング方法	発明者 岸本忠三、橋本茂	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特許、2019-103384	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------	---------------------------	-----------------------	----