

令和 2 年 5 月 29 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：17K07167

研究課題名(和文) 悪性癌細胞における段階的なEMT-MET連続転換機構とLats1/2の役割

研究課題名(英文) The roles of Lats1/2 kinases in a stepwise EMT-MET switching mechanism of malignant tumor cells.

研究代表者

藪田 紀一 (Yabuta, Norikazu)

大阪大学・微生物病研究所・准教授

研究者番号：10343245

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)：上皮間葉転換(EMT)と間葉上皮転換(MET)は、癌細胞が悪性化するために不可欠なプロセスであるが、その分子機構は不明である。本研究では、口腔上皮癌細胞株SASから間葉様のDelta-SASと上皮様のSAS-の2種類の癌細胞株を樹立した。SAS-は重層的な異常増殖を示し、マウス舌移植において浸潤性腫瘍を形成した。これは、SAS-が高悪性化の癌細胞株に転換したことを示唆する。LATS1/2キナーゼは転写因子SLUGをリン酸化し、SLUGの除去はSAS-の浸潤能を促進した。本研究は、LATS1/2-SLUG経路がEMTとMETの連続転換を行うことで、高悪性化癌へ移行させることを示唆する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

癌治療における最大の障壁は癌細胞の進展(悪性化)による浸潤・転移と、薬剤耐性能や放射線耐性能を獲得した癌幹細胞に由来するとされる癌の再発である。上皮間葉転換(EMT)と間葉上皮転換(MET)は浸潤転移や幹細胞化を誘導するため、悪性癌細胞の成り立ちや分子機序を理解する上で重要な細胞内機構の一つである。本研究の成果は、癌細胞がEMTとMETを連続的に繰り返すことによりさらに悪性度が高い癌細胞に形質転換する分子機構を解明し、これを標的とした新しい癌診断法や画期的な治療法の開発に繋がるものである。

研究成果の概要(英文)：The epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) is an essential process by which cancer cells acquire malignant features. However, the molecular mechanism and functional implications of the EMT and the mesenchymal-to-epithelial transition (MET) in tumor progression remain unclear. In this study, two aggressive cancer cell lines, mesenchymal-like Delta-SAS and epithelial-like SAS-, were established from oral cancer cells. SAS-, but not parental SAS, exhibited piled-up overgrowth and invasive tumor formation in the tongues of nude mice, suggesting that SAS- represented more advanced cancer cells than the parental SAS cells. The EMT-related transcriptional factor SLUG is phosphorylated by the Hippo pathway-related kinases, LATS1 and LATS2, and knockdown of SLUG by siRNA promoted the invasive activity of SAS-. Our results suggest that LATS1/2-SLUG axis regulates the transition of SAS cells to the advanced stage via repeated switching between the EMT and MET.

研究分野：分子細胞生物学

キーワード：口腔扁平上皮癌 上皮間葉転換 細胞増殖 悪性化 Hippo経路 LATS リン酸化 TGF-

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

上皮間葉転換 (EMT: epithelial-mesenchymal transition) とは、上皮系細胞が細胞接着性や細胞極性を失い、運動能の高い間葉系細胞へと形質転換する現象である。EMT は元々初期胚の発生過程において提唱されたが、癌細胞の浸潤・転移においても、原発巣からの離脱と間質への浸潤の過程で重要な役割を果たしている (Nieto ら, 2016)。EMT は TGF- β を含むサイトカインなどにより誘導されるが、E-cadherin などの接着分子の発現調節を行う転写因子 SNAIL (SNAIL), SLUG (SNAIL2), ZEB1, ZEB2, TWIST などとその制御の中核分子として機能する。実際に、前立腺癌や乳癌などの悪性癌においてこれらの転写因子が高発現していることが多数報告されている。すなわち、Snail や Slug などの発現異常は EMT を促進し、癌細胞に運動能・浸潤能を獲得させて播種や転移の増進を招くことになる。一方で、間葉上皮転換 (MET: mesenchymal-epithelial transition) は間葉系細胞が上皮系細胞へ転換することであるが、血管内を循環した癌細胞が転移先臓器において浸潤した後、細胞増殖を再開してコロニーを形成する上で重要だと考えられている。興味深いことに、近年では上皮系 (E) と間葉系 (M) の転換は可逆的で連続性があり、E と M の中間に位置する intermediate-E (別名 metastable) の存在が提唱されている (Lee ら, 2006)。これらは EMT と MET が想像以上に複雑で緻密に連動した機構であることを示唆しているが、その詳細な分子機序は明らかになっていない。

一方、ヒッポ経路 (Hippo pathway) は細胞増殖と細胞死を制御することで組織の恒常性維持や腫瘍形成に関わる重要なシグナル伝達経路である (Pan, 2010)。細胞間接触や細胞極性などの刺激によりこの経路が活性化されると、2つの主要なセリン・スレオニンキナーゼ LATS1 および LATS2 が上流キナーゼである MST1 および MST2 によりリン酸化されて活性化し、その下流で増殖促進に働く転写共役因子 YAP および TAZ をリン酸化して不活性化することで細胞増殖を抑制する。注目すべきことに、Hippo pathway (MST1/2-LATS1/2-YAP/TAZ 経路) が EMT の制御に関与することが最近複数報告された (Janse van Rensburg ら, 2016)。実際、我々は LATS2 が SNAIL をリン酸化して EMT を促進していることを既に報告している (Zhang ら, 2012)。

2. 研究の目的

上記のことから、我々は癌細胞が EMT と MET を連続的に繰り返すことによりさらに悪性度が高い癌細胞に形質転換すると考えている。すなわち、EMT により E から M へ転換した癌細胞は、続けて MET により M から E へ転換することで単なる E に戻るのではなく“悪性度の高い E (Advanced-E と命名)”になり、さらに EMT を行うことで“より悪性度の増した M (Advanced-M)”の癌細胞が生まれるのではないかと考えている (図 1)。本研究の目的は、この独自の発想に基づき「EMT と MET を繰り返す段階的連続転換機構モデル」を提唱し、この分子機構において LATS1/2 キナーゼが主要な役割を果たしていることを実証することである。

これを達成するために、本研究では主に口腔癌に由来する扁平上皮癌細胞株 SAS を用いて実験を行った。口腔癌は全癌の約 1%、全頭頸部癌の約 40% を占めるとされ、比較的多い悪性腫瘍である。浸潤や局所再発、頸部リンパ節転移、遠隔転移により予後不良となる症例も散在する。従来の病理組織学的な悪性度評価方法は判定が煩雑であるために広く普及していない。そのため、本研究により悪性化の分子基盤を解明できれば、それを応用した新しい早期癌診断法や高悪性癌に対する画期的な治療法の開発へ繋がることと期待できる。

3. 研究の方法

上記の目標を達成するために、口腔扁平上皮癌 (舌癌) 由来の SAS 癌細胞株を用いて、TGF- β 1 刺激で誘導される EMT を 4 回繰り返すことによって通常の間葉系状態を勝る高い運動能 (motility) を獲得した細胞株 Delta-SAS を樹立し、続けてその細胞株から TGF- β を除去することで MET を誘導して上皮系に戻した細胞株 SAS- δ を樹立した (図 2)。In vitro 損傷治癒解析により、TGF- β 1 非存在下では SAS- δ 細胞株が親株である SAS 細胞 (parental SAS=p-SAS) と同程度の低い運動能に戻っていることを確認した。しかし興味深いことに、SAS- δ 細胞株では p-SAS 細胞とは異なり、Hippo pathway 関連タンパク質の発現異常が観察された。これらの結果は、MET が単純な EMT の逆戻り現象ではなく、互いに異なる分子機構が働いていることを示唆している。すなわち、EMT と MET の連続的な転換が癌細胞で起こることによって、その連続転換は、E (上皮系) と M (間葉系) のループ状の繰り返しというよりはむしろ螺旋的な段階を経て癌細胞がより悪性度の高いステージ (advanced-E あるいは advanced-M) に至る現象である可能性が考えられる (図 1)。本研究ではこの細胞モデル系を用いて、LATS1/2 を介した EMT/MET の連続転換制御機構における分子機序について機能解析を行った。

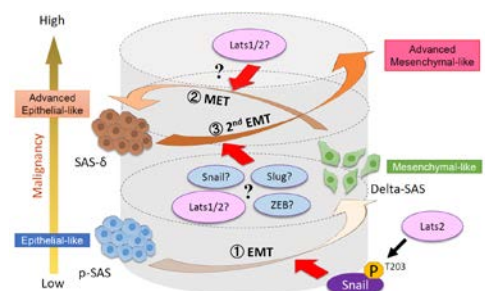


図1: 癌悪性化過程でEMTとMETを繰り返す段階的連続転換機構モデルとLats1/2の関係

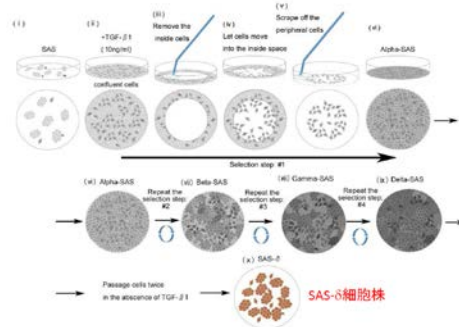


図2: 口腔扁平上皮癌細胞株SASからのSAS- δ 細胞株の樹立

具体的には以下のように実験を行った。

(1) SAS- δ 細胞株の表現型の解析：

新たに樹立した SAS- δ 細胞株 (Advanced-E 細胞に相当する) が親株である p-SAS 細胞 (E 細胞に相当する) の表現型に違いがあるかを調べるため、SAS- δ 細胞株の①細胞増殖能や増殖様式、②遊走性 (migration)、③浸潤能 (invasiveness) を調べた。①では、増殖率を 12 日間計測し、顕微鏡下で細胞の分裂や運動の様子などについて比較した。また、③では SAS- δ 細胞株と p-SAS 細胞それぞれを 2 層構造のマトリゲルインベージョンチャンバーの上層に播種して、マトリゲル・メンブレンを通過した細胞を固定・染色の後、顕微鏡下で観察と計測を行った。

(2) SAS- δ 細胞株における EMT/MET 制御機構の解析：

①SAS- δ 細胞株が TGF- β 1 の存在下あるいは非存在下で EMT あるいは MET を実際に起こしているかどうかを調べるために代表的な上皮系マーカーである E-cadherin や Occludin、間葉系マーカーである Vimentin や N-cadherin などの発現量の変化をウェスタンブロット (WB) 法などで調べた。

②上記の EMT マーカー分子の発現調節に関与する Zn フィンガー型転写制御因子 SNAIL、SLUG、ZEB1 の発現レベルについても同様に調べた。

(3) SAS- δ 細胞株における Hippo pathway の機能解析：

①SAS- δ 細胞株が増殖する様子を観察すると細胞が顕著に積み重なる (pile up) ように異常増殖していることに気が付いた。これは明らかに p-SAS 細胞が増殖する様相とは異なっていた。癌細胞の特徴の一つである細胞間の「接触阻止 (contact inhibition) の無視」は、近年、Hippo pathway による増殖抑制制御が破綻した結果であることがわかってきた。そこで、p-SAS および SAS- δ 細胞株をコンフルエントな状態で長期培養し、その後 WB 法により Hippo pathway の構成因子 (LATS1/2 および YAP/TAZ) の発現量の変化を調べた。

②p-SAS および SAS- δ 細胞株において TGF- β 1 の存在下あるいは非存在下における LATS1/2、YAP/TAZ、MST2 の発現量の変化も調べた。

(4) SAS- δ 細胞株の EMT 制御における LATS1/2 キナーゼの役割：

①これまでに、*in vitro* キナーゼアッセイにより LATS1/2 が SLUG を直接リン酸化していることを見出している。そこで、LATS1/2 による SLUG のリン酸化部位を決定した後、その特異的抗リン酸化抗体を作製し、これを用いて実際に LATS1/2 が細胞内で SLUG をリン酸化するかを WB 法や免疫染色 (IF) 法で調べた。

②TGF- β 1 の存在下あるいは非存在下で SAS- δ 細胞株や p-SAS 細胞における SLUG のリン酸化の挙動について特異的リン酸化抗体を用いて同様に調べた。

③LATS1/2 あるいは SLUG に対する siRNA を用いてノックダウンを行い、SAS- δ 細胞株の遊走性・浸潤能への影響を調べた。

(5) マウス生体における SAS- δ 細胞株の腫瘍形成能：

①ヌードマウス舌癌モデルの実験系を利用して、SAS- δ 細胞株あるいは p-SAS 細胞を舌移植し、マウスの生存率、体重変化および腫瘍形成率などを経時的に観察した。

②マウスの舌移植巣から組織切片を作製し、ヘマトキシリン・エオシン (H&E) 染色の後、病理学的な形態観察を行った。

(6) 新しい癌診断方法としての SSZ (SNAIL/SLUG/ZEB1) 分類の提唱とその予備実験：

舌癌において LATS1/2 による SNAIL、SLUG、ZEB1 のリン酸化抗体を用いた組織染色が新しい癌診断方法「SSZ 分類」として確立できるかを検証するために、その予備実験として p-SAS あるいは SAS- δ 細胞株を用いて WB 法により SNAIL、SLUG、ZEB1 の発現レベルなどと悪性度の相関を調べた。

(7) p-SAS および SAS- δ 細胞株のスフェア形成 (癌幹細胞性) と LATS1/2 経路の関係：

①SAS 細胞 (p-SAS) は、低接着プレート上での高いスフェア (細胞塊) 形成能とスフェア形成時における放射線耐性能・多剤耐性能を有することから癌幹細胞性を持ち合わせていると考えられている (Chen ら, 2012)。SAS- δ 細胞株が、より高い癌幹細胞性を獲得しているかを調べるため、SAS- δ 細胞株のスフェア形成能を測定し、抗癌剤 (CDDP) などの薬剤処理に対する抵抗性をアポトーシス (細胞死) の判定で評価した。

②SAS 細胞の高いスフェア形成能に LATS1/2 がどのように関与しているかを調べるために、スフェア形成過程を経時的に追跡して、LATS1/2 およびその上流・下流因子の発現レベルなどを WB 法で調べた。また、LATS1/2 のノックダウンによるスフェア形成への影響を調べた。

4. 研究成果

下記のように、悪性舌癌細胞における LATS1/2 を介した「EMT/MET 段階的連続転換機構モデル」の分子機序の一端を明らかにした。

(1) SAS- δ 細胞株の増殖異常：

口腔扁平上皮癌細胞株 SAS (p-SAS) から TGF- β 処理の有無により EMT と MET を連続的に誘導し細胞運動能を指標にして新たに樹立した SAS- δ 細胞株についてその表現型を調べた。SAS- δ 細胞は細胞間の接触阻止を無視して積み上がるように異常増殖し (図 3)、親株である p-SAS 細胞より高い増殖率を示した。一方で、TGF- β 非存在下ではマトリゲルインベージョンチャンバーを用いた *in vitro* の遊走性および浸潤能は p-SAS

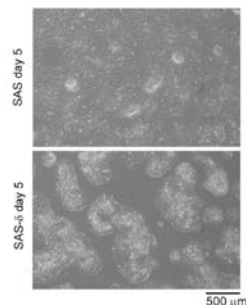


図3: SAS- δ 細胞株の増殖異常

細胞よりも低下した。これらの結果は、SAS- δ 細胞株が EMT と MET の連続転換を行うことによって p-SAS 細胞とは異なる性質を獲得したことを示唆している。

(2) SAS- δ 細胞株における EMT/MET 制御機構の維持：

①SAS- δ 細胞株が上皮系細胞の性質を維持しているかどうか、さらには TGF- β 1 の存在下あるいは非存在下で EMT あるいは MET を実際に起こしているかどうかを代表的な EMT マーカー (Occludin や Vimentin など) の発現変化で調べたところ、SAS- δ 細胞株は上皮系細胞の性質を維持し、部分的ではあるが TGF- β 1 に高感受性で可逆的な EMT/MET の転換機構を獲得していることがわかった。

②また、SNAIL や SLUG の発現は SAS- δ 細胞株で増加し、TGF- β 1 の添加でさらに増加した。

(3) SAS- δ 細胞株における Hippo pathway の制御機構：

①重層的に異常増殖する SAS- δ 細胞株では接触阻止機構が破綻していると考えられるため、Hippo pathway の挙動を調べた。その結果、SAS- δ 細胞株では p-SAS 細胞と比べて LATS1/2 の発現量が減少し、SAS- δ 細胞株を長期培養すると LATS1/2 が激減することを見出した (図4)。この減少は培地交換を行うことで解消されたことから、SAS- δ 細胞株が作り出す微小環境因子が LATS1/2 の発現量を調節していると示唆された。

②TGF- β 1 の存在下あるいは非存在下で p-SAS と SAS- δ 細胞株における Hippo 経路関連蛋白質の発現量および活性化を調べたところ、SAS- δ 細胞株では LATS1/2 の発現低下に伴い下流標的である YAP/TAZ の発現上昇が認められたが、TGF- β 1 の添加による LATS1/2 の減少と YAP/TAZ の発現量や上流キナーゼ MST2 の活性化状態の間に相関が認められなかった。つまり、SAS- δ 細胞株では Hippo pathway の制御機構の一部に破綻が確認された。

(4) SAS 細胞および SAS- δ 細胞株における SLUG のリン酸化制御：

①上記の結果から、LATS1/2 には Hippo pathway 以外の標的因子があると予測される。キナーゼアッセイにより LATS1/2 キナーゼが SLUG の特定の amino 酸残基をリン酸化することを見出した。さらに、その部位に対する特異的抗リン酸化抗体を作製し、免疫染色によりリン酸化型 SLUG の細胞内局在を調べたところ、p-SAS 細胞の核内でドット状に局在することを見出した。一方、このリン酸化型 SLUG の局在が SAS- δ 細胞株では減少または消失していることを見出した。

②SAS- δ 細胞株において SLUG をノックダウンすると、LATS1/2 の発現量が増加して細胞内におけるリン酸化 SLUG の比率を上昇させ、SAS- δ 細胞株の *in vitro* 浸潤能を p-SAS 細胞のそれよりも顕著に増加させた (図5)。これらの結果は、細胞内におけるリン酸化型 SLUG の割合が増加することで SAS- δ 細胞株の高悪性化が引き起こされることを示し、LATS1/2-SLUG 経路が EMT/MET の連続転換機構を介した癌の高悪性化に重要な役割を果たしていることを示唆している。

(5) ノドマウス舌癌モデルにおける SAS- δ 細胞株の腫瘍形成能：

In vivo 実験系としてノドマウス舌癌モデルの実験系を利用して、SAS- δ 細胞株を舌移植し、マウスの生存率および体重変化を経時的に観察したところ、p-SAS 細胞を移植した場合と比較して有意な減少を示した。また、SAS- δ 細胞株を移植してできた舌腫瘍の病理解析では移植した癌細胞が浸潤している様子が観察された。これらの結果から、SAS- δ 細胞株がマウス生体内において p-SAS よりも高い悪性度を有し、生体内における舌癌の悪性化には TGF- β のような細胞外因子とそれにより制御される LATS1/2-SLUG 経路が重要な役割を果たしていることが示唆された。

(6) 新しい舌癌診断方法としての SSZ 分類の提唱とその予備実験：

p-SAS 細胞と SAS- δ 細胞株において SNAIL、SLUG、ZEB1 の発現量を比較すると、ZEB1 の発現だけが両細胞において確認できなかった。しかし、SLUG をノックダウンした SAS- δ 細胞ではわずかに ZEB1 の発現上昇が認められた。また組織免疫染色実験における条件検討などが必要で詰めるべき検証が残されているが、SNAIL、SLUG、ZEB1 の発現レベルやリン酸化レベルによる悪性度の分類ができる可能性がわずかに見えた。

(7) p-SAS および SAS- δ 細胞株のスフェア形成 (癌幹細胞性) における LATS1/2 の役割：

①p-SAS 細胞は高いスフェア形成能や多剤耐性能を含む癌幹細胞性を持ち合わせている。SAS- δ 細胞株のスフェア形成能を測定したところ、p-SAS よりも高いスフェア形成能が認められた。また、抗癌剤 (CDDP) に対しても抵抗性を示しアポトーシスを阻害した。これらの結果は、SAS- δ 細胞株が高い癌幹細胞性を有し、p-SAS 細胞よりも悪性度が高いことを示唆している。

②p-SAS 細胞において LATS1/2 は高発現しているため、LATS1/2 をノックダウンしたところスフェア形成が顕著に阻害された。また、スフェア形成の過程を経時的にサンプリングして LATS1/2 や Hippo pathway および EMT 関連因子の発現量・活性化状態を調べたところ、スフェ

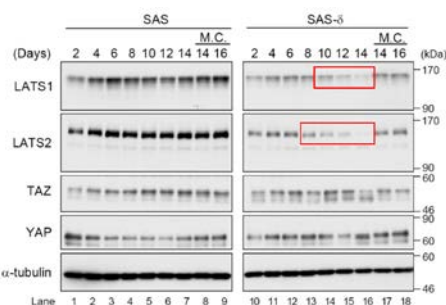


図4: SAS- δ 細胞株の長期培養においてLATS1/2は減少する (M.C.:培地交換)

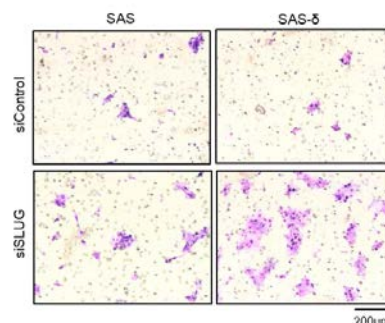


図5: SAS- δ 細胞株の浸潤能はSLUGのノックダウンで増加する

ア形成開始の直前段階に LATS1/2 や EMT 関連因子が一過性に発現上昇し活性化することを見出した (Nozaki and Yabuta* *et al.*, 2019)。これらの結果は、LATS1/2 が EMT を介して癌幹細胞のスフェア形成開始に必須の役割を果たしている可能性を示唆している。

③独自に考案した装置 (スフェロイドキャッチと命名) を用いて p-SAS 細胞よりも高いスフェア形成能を有する細胞を濃縮して新たな癌細胞株 eSAS を樹立した (Fujibayashi and Yabuta* *et al.*, 2018)。SAS- δ 細胞株は eSAS 細胞株よりも高いスフェア形成能を示した。

上記のことから、舌癌細胞が EMT と MET を連続的に繰り返すことにより高悪性度の癌細胞に形質転換する「EMT/MET 段階的連続転換機構モデル」の分子機構において、Hippo シグナル経路関連キナーゼである LATS1 と LATS2 が転写因子 SLUG を介して主要な役割を果たしていることを明らかにした (論文再投稿準備中)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Yabuno Y, Uchihashi T, Sasakura T, Shimizu H, Naito Y, Fukushima K, Ota K, Kogo M, Nojima H, Yabuta N	4. 巻 18
2. 論文標題 Clathrin heavy chain phosphorylated at T606 plays a role in proper cell division.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Cycle	6. 最初と最後の頁 1976-1994
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15384101.2019.1637201	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nozaki M, Yabuta N, Fukuzawa M, Mukai S, Okamoto A, Sasakura T, Fukushima K, Naito Y, Longmore GD, Nojima H.	4. 巻 10
2. 論文標題 LATS1/2 kinases trigger self-renewal of cancer stem cells in aggressive oral cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 1014-1030
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.26583	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 Fujibayashi E, Yabuta N, Nishikawa Y, Uchihashi T, Miura D, Kurioka K, Tanaka S, Kogo M, Nojima H.	4. 巻 9
2. 論文標題 Isolation of cancer cells with augmented spheroid-forming capability using a novel tool equipped with removable filter.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 33931-33946
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.26092.	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 Katayama M, Ota K, Nagi-Miura N, Ohno N, Yabuta N, Nojima H, Kumanogoh A, Hirano T.	4. 巻 31
2. 論文標題 Ficolin-1 is a promising therapeutic target for autoimmune diseases.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int Immunol.	6. 最初と最後の頁 23-32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxy056.	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 Yabuta N, Ota C, Sasakura T, Naito Y, Okuzaki D, Fukushima K, Nojima H.	4. 巻 8
2. 論文標題 Late cornified envelope 1C (LCE1C), a transcriptional target of TAp63 phosphorylated at T46/T281, interacts with PRMT5.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 4892
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-23045-7.	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 Hagiyama M, Yabuta N, Okuzaki D, Inoue T, Takashima Y, Kimura R, Ri A, Ito A.	4. 巻 8
2. 論文標題 Modest Static Pressure Suppresses Columnar Epithelial Cell Growth in Association with Cell Shape and Cytoskeletal Modifications.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Front Physiol.	6. 最初と最後の頁 997
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphys.2017.00997.	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 Uchihashi T, Ota K, Yabuno Y, Ohno S, Fukushima K, Naito Y, Kogo M, Yabuta N, Nojima H.	4. 巻 8
2. 論文標題 ELAS1 induces apoptotic death in adenocarcinoma DU145 and squamous-cell carcinoma SAS cancer cells, but not in normal KD cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 85868-85882
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.20696.	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 Okuzaki D, Ota K, Takatsuki SI, Akiyoshi Y, Naoi K, Yabuta N, Saji T, Nojima H.	4. 巻 7
2. 論文標題 FCN1 (M-ficolin), which directly associates with immunoglobulin G1, is a molecular target of intravenous immunoglobulin therapy for Kawasaki disease.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 11334
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-11108-0.	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3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 向井智美、佐藤龍洋、三城恵美、青木正博、藪田紀一、関戸好孝
2. 発表標題 O-GlcNAc修飾は悪性中皮種の腫瘍進展を促進する
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 向井智美、佐藤龍洋、三城（佐藤）恵美、青木正博、藪田紀一、関戸好孝
2. 発表標題 悪性中皮種においてLATS2はO-GlcNAc化を抑制する
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 藤林えみ、向井智美、内橋俊大、田中晋、古郷幹彦、藪田紀一
2. 発表標題 LATSとSLUGはEMT-MET誘導性螺旋状悪性化メカニズムを制御する
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 藪田紀一（分担）（秋山徹、河府和義 編）	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 648
3. 書名 決定版 阻害剤・活性化剤ハンドブック	

〔産業財産権〕

〔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
研究協力者	藤林 えみ (Fujibayashi Emi)		
研究協力者	岡田 雅人 (Okada Masato)		