

令和 3 年 5 月 21 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02609

研究課題名(和文)細胞質内ストレス顆粒形成による生命機能制御機構と疾患におけるその破綻

研究課題名(英文) Regulation of biological processes by stress granule formation and its failure in human diseases

研究代表者

武川 睦寛 (Takekawa, Mutsuhiro)

東京大学・医科学研究所・教授

研究者番号：30322332

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：ストレス顆粒(SG)は特定のストレス刺激下で、液-液相分離現象を介して形成される細胞質内構造体であり、その本体はmRNAおよびRNA結合蛋白質等からなる複合体である。本研究では、SGの形成機構、生理機能、および疾患との関連を包括的に解明することを目標に解析を行った。まず、SGの構成分子を網羅的に同定するため、近接依存性タンパク質標識法を活用した新たな手法を開発して探索を行い、新規構成分子を多数同定することに成功した。またSGの生理機能に関しても研究を進め、SGが細胞死や自然免疫応答の制御に重要な役割を果たしていることを見出した。さらにSGの形成異常が癌の進展に寄与し得ることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、SGの形成異常が、癌、神経変性疾患、ウイルス感染症等の病態に深く関与することが見出され、注目を集めている。しかしながら、SGの形成機構やその構成分子の詳細は未だ不明である。本研究によって、新たなSG構成分子が多数同定されるとともに、SG形成機構の一端が明らかとなった。また、SG形成による細胞死・免疫応答制御機構を分子レベルで解き明かすことが出来た。さらにSGと癌病態との関連についても解析を進め、腫瘍組織内におけるSGの形成異常が、癌細胞の抗癌剤抵抗性獲得や癌の進展に寄与することを明らかにした。これらの知見を活用することで、癌などの疾病に対する新たな診断・治療法開発への応用が期待される。

研究成果の概要(英文)：Stress granules (SGs) are cytoplasmic ribonucleoprotein foci that appear when eukaryotic cells are exposed to specific types of stresses such as ER stress, heat shock, hypoxia, and viral infection. The core components of SGs are large aggregates of stalled translation pre-initiation complexes that contain mRNA, 40S ribosomal subunits, translation initiation factors and several RNA-binding proteins (RBPs). To understand the role of SG formation in regulation of biological stress response, we developed a strategy to identify the molecules that can localize in SGs, and identified novel SG-component proteins such as nucleotide-binding proteins, cytoskeletal proteins, and signaling molecules. By analyzing some of these SG-component proteins, we elucidated the molecular mechanism as to how SG assembly regulates stress-induced apoptosis and immune-response. We also uncovered a novel role of SG formation in tumorigenesis.

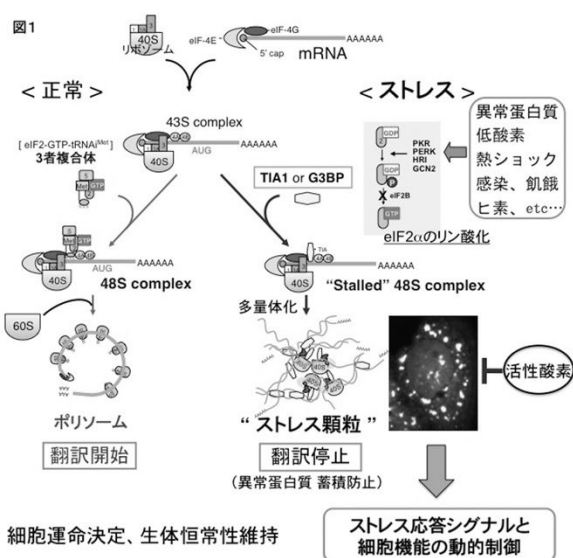
研究分野：分子細胞生物学

キーワード：ストレス顆粒 液液相分離 がん プロテオミクス

### 1. 研究開始当初の背景

細胞は外界からの様々なストレスに対して、損傷を防御し生存を図るストレス適応機構を持つ一方で、積極的に細胞死を誘導するシグナル伝達機構(細胞死誘導シグナル)の両方を有している。細胞が持つ基本的なストレス適応機構として、近年、ストレス顆粒(stress granule: SG)の形成が重要である事が見出された。SGは、特定のストレス刺激(小胞体ストレス/低酸素/熱ショック/ウイルス感染/ヒ素など)に応答して形成される細胞質内構造体であり、その本体はmRNA、RNA結合蛋白質及び40Sリボソーム等からなる複合体(RNA顆粒)である。ストレス顆粒が形成されるとハウスキーピング遺伝子のmRNAが顆粒内へ取込まれ、蛋白質への翻訳が一時的に停止する。ストレス顆粒は膜構造を持たない為、その形成は動的かつ可逆的であり、細胞がストレスから回復すると速やかに消失して翻訳が再開される。この様な一過性の翻訳抑制は、ストレス状況下で異常蛋白質の蓄積を防ぎ、更なる損傷を回避する重要なストレス適応機構である。

一方、ストレスによって惹起される細胞死誘導シグナルとしては、ストレス応答MAPK(p38/JNK)経路やカスパーゼ経路が重要である。これらの経路はDNA損傷等のストレス刺激によって活性化され、細胞にアポトーシスを誘導して排除する。この様な“ストレス適応機構”と“細胞死誘導シグナル”のバランスが、細胞運命決定に重要であり、その異常が癌、神経変性疾患等の病態にも深く関与する。しかし、ストレス適応機構と細胞死誘導シグナルの機能的関連や相互作用は不明である。特に、「ストレス顆粒」の研究は途に就いたばかりであり、その形成機構や翻訳制御以外の生理機能は殆ど明らかにされていない。これらの問題の解明は、ストレス応答研究のホット・トピックとして世界的に強く注目されている。



### 2. 研究の目的

本研究では、ストレス顆粒の形成機構、生理機能、およびその破綻がもたらす疾患発症機構を分子レベルで包括的に解明することを目的に研究を推進した。より具体的な目標は以下の通りである。

- ・我々が独自に開発したスクリーニング法を活用して、ストレス顆粒の構成分子を網羅的・系統的に同定し、ストレス顆粒の形成・消失機構、および生理機能を解明する。
- ・ストレス顆粒形成により制御される細胞内シグナル伝達経路を包括的に同定し、ストレス顆粒が生体のストレス応答(細胞の生死や免疫応答等)を制御する分子機作を解明する。
- ・ストレス顆粒の形成異常や機能異常が、癌や神経変性疾患の病態形成に果たす役割を明らかにする。

### 3. 研究の方法

ストレス顆粒構成分子の網羅的同定に関しては、近接依存性標識法および質量分析計を用いたプロテオーム解析を融合させ、生細胞内でストレス顆粒構成分子を網羅的に同定する新たな手法を独自に開発して実験を行った。また得られた新規ストレス顆粒構成分子に関しては、分子イメージング、生化学、分子細胞生物学、分子腫瘍学などの様々な実験手法を駆使し、細胞内局在変動、生理機能、各種疾患の病態形成に果たす役割、という3つの観点から、分子・細胞・個体の各レベルで詳細な解析を実施した。

### 4. 研究成果

### (1) ストレス顆粒構成因子の網羅的同定

我々はこれまでに、細胞内の主要なストレス応答シグナル伝達システムである p38/JNK 経路の解析を行う過程で、MTK1(p38/JNK 経路の MAPKKK)の新規結合分子として足場蛋白質 RACK1 を同定し、RACK1 が MTK1 の活性化に必須の分子であることを明らかにしてきた。さらに興味深いことに、低酸素などの特定の刺激によって細胞内にストレス顆粒が形成されると、RACK1 が顆粒内に取り込まれてその機能が阻害され、MTK1-p38/JNK 経路が失活して、アポトーシスが抑制されることを明らかにした。また、このようなストレス顆粒形成による細胞死抑制が、固形癌を治療する上で問題となっている「腫瘍内部低酸素環境による癌細胞の抗癌剤抵抗性獲得」の一因であることを示してきた。そこで本研究では、まずストレス顆粒内に取り込まれる分子、特に生命現象の制御に重要なシグナル伝達分子を同定することを目標として、ストレス顆粒構成タンパク質の網羅的な同定を試みた。この目的のため、2種類の異なる近接依存性タンパク質標識法を活用した新たなスクリーニング法を独自に開発してプロテオミクス解析を行い、約 300 種類のストレス顆粒構成分子を同定することに成功した。またこれらの分子の内、約 3 分の 1 程度がこれまでに報告の無い新規ストレス顆粒構成分子であることが分かった。興味深いことに、これら新規ストレス顆粒構成分子の中には、ストレス環境下における細胞の運命決定(生存・死、炎症・免疫応答制御など)に関わる重要なシグナル伝達分子が複数含まれていた。また、これらの分子が実際に、ストレス刺激依存的にストレス顆粒内にとりこまれることを、蛍光免疫染色法や生細胞を用いたタイムラプスイメージング法により確認した。

### (2) ストレス顆粒による細胞機能制御機構の解析

上述の実験で同定した新規ストレス顆粒構成分子を、siRNA や CRISPR/Cas9 法を用いてノックダウンもしくはノックアウトし、まずこれらの分子がストレス顆粒形成過程そのものに必要な分子であるのか、あるいは受動的に顆粒内に取り込まれる分子であるのかを判別した。その結果、解析した殆どの分子は、その発現を抑制してもストレス顆粒形成効率自体に大きな変化は認められず、顆粒内に受動的に取り込まれている分子であることが分かった。一方、興味深いことに、一部の核酸結合タンパク質分子の発現を抑制したところ、特定のストレス刺激の場合に限って、ストレス顆粒の形成効率が著しく抑制されることが分かった。即ち、これらの分子は刺激依存的に機能しており、特定の環境下でのストレス顆粒の形成に極めて重要であることが明らかとなった。これまで、ストレス顆粒の形成には G3BP を始めとする幾つかの分子が必要であることが報告されているが、我々の研究結果から、ストレス顆粒の形成機構は必ずしも単一では無く、ストレス刺激の種類や強度に依存して幾つかのバリエーションが存在することが明らかとなった。この詳細な分子メカニズムに関しては、現在さらに解析を進めている。

また、上記スクリーニング実験から、細胞死や炎症・免疫応答の制御に寄与する様々なシグナル伝達分子が、ストレス顆粒内に取り込まれることを新たに発見した。そこで、これらの分子がストレス顆粒内に集積することで、その機能がどのように変化するか、また、細胞の生死や免疫応答にどのような影響が認められるか検証を行った。その結果、今回同定した細胞死誘導シグナル伝達分子がストレス顆粒内に取り込まれると、その活性が阻害され、ストレス環境下で誘発される細胞死が有意に抑制されることが分かった。さらに、このシグナル伝達分子がストレス顆粒内へ移行するのに必要な領域を決定して点変異を導入し、同分子がストレス顆粒へ集積するのを阻害すると、ストレス環境下における細胞死が著しく亢進することも確認した。即ち、ストレス顆粒がもつ細胞保護作用、細胞死抑制作用に、顆粒形成によるこの分子の機能抑制が、極めて重要であることが明らかとなった。さらに、免疫応答シグナル制御分子に関しては、同分子が顆粒内に取り込まれることで、炎症サイトカインの産生や自然免疫応答の制御に寄与することを見出した。

### (3) 癌の病態形成におけるストレス顆粒の機能解析

がん組織内では、低酸素、G3BP の発現亢進や、癌特異的な代謝異常によって、ストレス顆粒形成が異常に亢進した状態になっており、そのことが、がんのさらなる悪性化に寄与することが示唆されている。このメカニズムを個体レベルで解明するため、上述の実験で同定した細胞死制御分子のストレス顆粒形成による制御が、癌の病態形成にも影響を与え得るか解析を行った。担癌マウスを用いた解析から、腫瘍組織内に形成された顆粒内にこの分子が取り込まれているこ

と、さらにその結果、腫瘍内部ストレス環境下においても癌細胞が生存して、腫瘍の増殖・拡大が促進されることを明らかにした。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 吉岡 大介、中村 貴紀、武川 睦寛	4. 巻 in press
2. 論文標題 ストレス顆粒形成による生命機能制御と疾患	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 実験医学増刊「相分離から生まれる新しい生命科学」	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 無
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 久保田裕二、藤岡興、武川睦寛	4. 巻 63
2. 論文標題 O-GlcNAc 化蛋白質の検出と定量的解析を可能にするレクチン親和性ゲル電気泳動法の開発と応用	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 生物物理化学-電気泳動-	6. 最初と最後の頁 41-45
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 Matsushita Moe, Nakamura Takanori, Moriizumi Hisashi, Miki Hiroaki, Takekawa Mutsuhiro	4. 巻 6
2. 論文標題 Stress-responsive MTK1 SAPKKK serves as a redox sensor that mediates delayed and sustained activation of SAPKs by oxidative stress	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Science Advances	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） 10.1126/sciadv.aay9778	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 Watanabe Mizuki, Arii Jun, Takeshima Kosuke, Fukui Ayano, Shimojima Masayuki, Kozuka-Hata Hiroko, Oyama Masaaki, Minamitani Takeharu, Yasui Teruhito, Kubota Yuji, Takekawa Mutsuhiro, Kosugi Isao, Maruzuru Yuhei, Koyanagi Naoto, Kato Akihisa, Mori Yasuko, Kawaguchi Yasushi	4. 巻 95
2. 論文標題 Prohibitin-1 Contributes to Cell-to-Cell Transmission of Herpes Simplex Virus 1 via the MAPK/ERK Signaling Pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Virology	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） 10.1128/JVI.01413-20	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 Weng Jane S., Nakamura Takanori, Moriizumi Hisashi, Takano Hiroshi, Yao Ryoji, Takekawa Mutsuhiro	4. 巻 2
2. 論文標題 MCRIP1 promotes the expression of lung-surfactant proteins in mice by disrupting CtBP-mediated epigenetic gene silencing	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Communications Biology	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) 10.1038/s42003-019-0478-3	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 Fujioka, K., Kubota, Y. and Takekawa, M.	4. 巻 8
2. 論文標題 Wheat Germ Agglutinin (WGA)-SDS-PAGE: A Novel Method for the Detection of O-GlcNAc-modified Proteins by Lectin Affinity Gel Electrophoresis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Bio-protocol	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) 10.21769/BioProtoc.3098	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 Ichimanda M, Hijiya N, Tsukamoto Y, Uchida T, Nakada, C, Akagi T, Etoh T, Iha H, Inomata M, Takekawa M and *Moriyama M.	4. 巻 109
2. 論文標題 Downregulation of DUSP4 enhances cell proliferation and invasiveness in colorectal carcinomas.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 250-258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13444	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 -

〔学会発表〕 計70件 (うち招待講演 21件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Mutsuhiro Takekawa
2. 発表標題 Spatio-temporal dynamics of SAPKK regulates cell fate decisions under stress conditions
3. 学会等名 JSPS Core-to-Core Program "Establishing International Research Network of Mathematical Oncology" (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nakamura T, Nishizumi-Tokai N, Nakazawa T, Mori T, Suzuki T, Takekawa M
2. 発表標題 Mathematical modeling of the recruitment of centriole biogenesis regulators to mother centrioles in the S-phase
3. 学会等名 JSPS Core-to-Core Program “Establishing International Research Network of Mathematical Oncology” (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 武川睦寛
2. 発表標題 ERKシグナル誘導遺伝子による細胞機能制御と発癌
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 武川睦寛
2. 発表標題 新規酸化ストレスセンサー分子によるp38/JNKシグナルとサイトカイン産生の制御
3. 学会等名 MBSJ2020、第43回日本分子生物学会年会ワークショップ (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 武川睦寛
2. 発表標題 数理解析に基づくMAPKシグナルと生命機能制御機構の解明
3. 学会等名 令和2年度新学術領域研究数理シグナル領域推進会議 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Mutsuhiro Takekawa
2. 発表標題 Regulation of stress-induced apoptotic cell death by stress granule formation
3. 学会等名 OIST seminar (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 塩崎ゆかり、久保田裕二、武川睦寛
2. 発表標題 DNA損傷に応答するSAPKシグナル伝達機構の解析
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 久保田裕二、武川睦寛
2. 発表標題 カスパーゼ依存的蛋白質切断によるERKシグナル抑制機構
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川瀧紗英子、久保田裕二、武川睦寛
2. 発表標題 癌遺伝子によるストレス応答シグナル伝達経路の活性化機構の解析
3. 学会等名 第20回東京大学生命科学シンポジウム
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 久保田裕二、武川睦寛
2. 発表標題 カスパーゼ依存的な蛋白質切断を介したERKシグナルの新規活性化制御機構
3. 学会等名 第71回日本電気泳動学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高木祐輔、久保田裕二、武川睦寛
2. 発表標題 ERK経路の異常活性化により発現誘導される新規遺伝子の同定および機能解析
3. 学会等名 第71回日本電気泳動学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川瀧紗英子、久保田裕二、武川睦寛
2. 発表標題 発癌シグナルによる p38/JNK 経路活性化の分子機構の解明
3. 学会等名 第71回日本電気泳動学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉岡 大介、中村 貴紀、武川 睦寛
2. 発表標題 ストレス顆粒の新規構成因子およびその生理機能の解析
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Saeko Kawataki, Yuji Kubota, Mutsuhiro Takekawa
2. 発表標題 Elucidation of the molecular mechanism underlying oncogene-induced activation of the p38 and JNK pathways
3. 学会等名 G2 plus Retreat
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Mutsuhiro Takekawa
2. 発表標題 Regulation of stress-activated p38/JNK MAPK signaling pathways under oxidative stress conditions.
3. 学会等名 Cold Spring Harbor Asia Conference “Kinase and Phosphatase Signaling” (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mutsuhiro Takekawa
2. 発表標題 Spatio-temporal regulation of stress-activated MAPK signaling and its role in cytokine production.
3. 学会等名 Symposium for “Interface between Immunology & Quantitative Biology” (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武川睦寛
2. 発表標題 数理科学を活用したJNKシグナルと細胞運命制御機構の解明
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武川 睦寛
2. 発表標題 新規ストレス・センサーによるストレス応答シグナルと炎症性サイトカイン産生の制御
3. 学会等名 第14回日本臨床ストレス応答学会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武川 睦寛
2. 発表標題 ストレス顆粒形成によるストレス誘導神経細胞死の制御と活性酸素によるその破綻
3. 学会等名 第38 回日本認知症学会学術集会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mutsuhiro Takekawa
2. 発表標題 Regulation of stress-induced apoptotic cell death by stress granule formation
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会ワークショップ (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 久保田 裕二、武川 睦寛
2. 発表標題 レクチンアフィニティーゲル電気泳動法を利用したO-GlcNAc化タンパク質の解析
3. 学会等名 日本プロテオーム学会2019年大会/第70日本電気泳動学会総会・合同大会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村 貴紀、渡海 紀子、中澤 嵩、森 竜樹、鈴木 貴、武川 睦寛
2. 発表標題 数理解析を活用した中心体複製開始を制御する分子機構の解明
3. 学会等名 第78回日本癌学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村 貴紀、西住(渡海) 紀子、中澤 嵩、森 竜樹、鈴木 貴、武川 睦寛
2. 発表標題 中心体複製初期に起こるPLK4の中心体輸送機構
3. 学会等名 第19回日本蛋白質科学年會・第71回日本細胞生物学会 合同年次大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 久保田 裕二、武川 睦寛
2. 発表標題 O-GlcNAc化蛋白質の網羅的探索技術の開発と細胞内シグナル伝達解析への応用
3. 学会等名 新学術領域研究「数理シグナル」第3回若手ワークショップ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高木 祐輔、久保田 裕二、高橋 宏隆、澤崎 達也、武川 睦寛
2. 発表標題 ERK経路の異常活性化により発現誘導される新規遺伝子の同定および機能解析
3. 学会等名 新学術領域研究「数理シグナル」第3回若手ワークショップ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 橋本 夏葉、中村 貴紀、武川 睦寛
2. 発表標題 ストレス顆粒形成を制御する分子機構の解析
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川瀧 紗英子、久保田 裕二、武川 睦寛
2. 発表標題 ERK経路とストレス応答MAPK経路のクロストーク機構の解明
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 塩崎 ゆかり、久保田 裕二、武川 睦寛
2. 発表標題 DNA損傷によるストレス応答MAPK経路活性化機構の解析
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高木 祐輔、久保田 裕二、高橋 宏隆、澤崎 達也、武川 睦寛
2. 発表標題 ERK経路の異常活性化により発現誘導される新規遺伝子の同定および機能解析
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡海 紀子、中村 貴紀、武川 睦寛
2. 発表標題 ストレス応答MAPキナーゼによるmiRNAの発現調節とアポトーシス誘導機構の解明
3. 学会等名 第78回日本癌学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 久保田 裕二、藤岡 興、武川 睦寛
2. 発表標題 タンパク質O-GlcNAc化異常による増殖シグナルの活性化
3. 学会等名 第78回日本癌学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大江 星菜、久保田 裕二、武川 睦寛
2. 発表標題 Elucidation of the regulatory mechanism for transcription elongation by a novel ERK substrate
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 久保田 裕二、藤岡 興、武川 睦寛
2. 発表標題 Warburg効果による糖鎖修飾異常と癌増殖シグナルの活性化
3. 学会等名 第56回日本臨床分子医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shiho Hirose, Yuji Kubota, Mitsuhiro Takekawa
2. 発表標題 Oncogenic activation of the ERK pathway alters the expression profiles of exosomal microRNAs in cancer cells
3. 学会等名 第19回東京大学生命科学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森泉 寿士、中村 貴紀、曹 永旻、鈴木 貴、武川 睦寛
2. 発表標題 Mathematical analysis of the spatio-temporal regulation of the SAPK pathway
3. 学会等名 令和元年医科学研究所研究成果発表会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大江 星菜、久保田 裕二、武川 睦寛
2. 発表標題 Elucidation of the regulatory mechanism for transcription elongation by a novel ERK substrate
3. 学会等名 令和元年医科学研究所研究成果発表会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高木 祐輔、久保田 裕二、武川 睦寛
2. 発表標題 ERK経路の異常活性化により発現誘導される新規遺伝子の同定および機能解析
3. 学会等名 新学術領域研究「数理シグナル」領域推進会議
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takekawa M.
2. 発表標題 Regulation of cell-fate decisions by stress-responsive p38/JNK MAPK signaling pathways
3. 学会等名 OIST seminar (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takekawa M
2. 発表標題 Spatio-temporal dynamics of SAPKK regulates cell fate decisions under stress conditions.
3. 学会等名 OIST seminar (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takekawa M
2. 発表標題 Spatio-temporal regulation of JNK signaling during cell fate decisions.
3. 学会等名 1st International symposium on Interdisciplinary Approaches to Integrative Understanding of Biological Signaling Networks. (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武川 睦寛
2. 発表標題 新規ストレス・センサーによるストレス応答MAPKシグナルとサイトカイン産生の制御
3. 学会等名 第91回日本生化学会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 中村 貴紀、西住 紀子、中澤 嵩、森 竜樹、鈴木 貴、武川 睦寛
2. 発表標題 数理解析を用いた中心体複製の開始制御機構の解明
3. 学会等名 日本応用数理学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 久保田 裕二、藤岡 興、武川 睦寛
2. 発表標題 O-GlcNAc化蛋白質の検出と定量解析を可能にするレクチン親和性ゲル電気泳動法の開発と応用
3. 学会等名 第69回日本電気泳動学会総会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nakamura T, Nishizumi-Tokai N, Nakazawa T, Mori T, Suzuki T and Takekawa M
2. 発表標題 Mathematical modeling of the recruitment of centriole biogenesis regulators to mother centrioles in centriole duplication phase.
3. 学会等名 Core-to-core meeting (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Moriizumi H, Nakamura T, Youngmin C, Suzuki T and Takekawa M.
2. 発表標題 Mathematical analysis of the spatio-temporal regulation of SAPK pathway.
3. 学会等名 Core-to-core meeting
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kubota Y, Takagi Y and Takekawa M
2. 発表標題 Quantitative gene expression analysis in cells that express cancer- or congenital Ras/MAPK syndrome-derived MEK mutants
3. 学会等名 1st International symposium on Interdisciplinary Approaches to Integrative Understanding of Biological Signaling Networks.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakamura T, Nishizumi-Tokai N, Nakazawa T, Mori T, Suzuki T and Takekawa M.
2. 発表標題 The molecular mechanism that recruits centriole biogenesis regulators to mother centrioles in centriole duplication phase.
3. 学会等名 1st International symposium on Interdisciplinary Approaches to Integrative Understanding of Biological Signaling Networks.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森泉 寿士、中村 貴紀、曹 永旻、鈴木 貴、武川 睦寛
2. 発表標題 数理解析を活用したSAPKシグナル時空間制御機構の解明
3. 学会等名 応用数理学会2019年研究部会連合発表会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森泉 寿士、中村 貴紀、曹 永旻、鈴木 貴、武川 睦寛
2. 発表標題 数理解析を活用したSAPKシグナル時空間制御機構の解明
3. 学会等名 新学術領域「数理シグナル」第2回若手ワークショップ
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中村 貴紀、西住 紀子、中澤 嵩、森 竜樹、鈴木 貴、武川 睦寛
2. 発表標題 数理解析を用いた中心体複製の開始制御機構の解明
3. 学会等名 新学術領域「数理シグナル」第2回若手ワークショップ
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shiho Hirose, Yuji Kubota, Zhang Yao-zhong, Seiya Imoto, Mutsuhiro Takekawa
2. 発表標題 Identification of exosomal microRNAs induced by oncogenic activation of the ERK pathway
3. 学会等名 G2 plusリトリート
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Daichi Fujikawa, Takanori Nakamura, Mutsuhiro Takekawa
2. 発表標題 Formation of stress granules suppresses apoptosis by sequestering proapoptotic proteins
3. 学会等名 G2 plusリトリート
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shiho Hirose, Yuji Kubota, Zhang Yao-zhong, Seiya Imoto, Mutsuhiro Takekawa
2. 発表標題 Oncogenic activation of the ERK pathway alters miRNA expression profiles in exosomes
3. 学会等名 東京大学医科学研究所 研究成果発表会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Daichi Fujikawa, Takanori Nakamura, Mitsuhiro Takekawa
2. 発表標題 Formation of stress granules suppresses apoptosis by sequestering proapoptotic proteins
3. 学会等名 東京大学医科学研究所 研究成果発表会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森泉 寿士、中村 貴紀、武川 睦寛
2. 発表標題 数理解析を活用したSAPKシグナル時空間制御機構の解明
3. 学会等名 第18回東京大学 生命科学シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 久保田 裕二、藤岡 興、武川 睦寛
2. 発表標題 O-GlcNAc化蛋白質の検出と定量解析を可能にするレクチン親和性ゲル電気泳動法の開発と応用
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡海 紀子、中村 貴紀、武川 睦寛
2. 発表標題 ストレス応答MAPキナーゼp38, JNKによるアポトーシス関連miRNAの発現抑制
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 久保田 裕二、高木 祐輔、松原 大祐、Ashwini Patil、木下 英司、中井 謙太、武川 睦寛
2. 発表標題 癌および先天性Ras/MAPK症候群で見出されるMEK突然変異体の解析
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 高木 祐輔、久保田 裕二、武川 睦寛
2. 発表標題 ERK経路の異常活性化により発現誘導される遺伝子の同定と機能解析
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 広瀬 思帆、久保田 裕二、武川 睦寛
2. 発表標題 ERK経路の異常活性化に伴いエクソソームに蓄積するmiRNAの解析、および早期がん診断マーカーへの応用
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 森泉 寿士、中村 貴紀、曹 永旻、鈴木 貴、武川 睦寛
2. 発表標題 数理解析を活用したSAPKシグナル時空間制御機構の解明
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大江 星菜、久保田 裕二、武川 睦寛
2. 発表標題 ERK新規基質分子による転写伸長反応制御機構の解明
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高木 祐輔、久保田 裕二、高橋 宏隆、澤崎 達也、武川 睦寛
2. 発表標題 ERK経路の異常活性化により発現が亢進する新規遺伝子の同定と機能解析
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡海 紀子、中村 貴紀、武川 睦寛
2. 発表標題 ストレス応答MAPキナーゼによるアポトーシス抑制性miRNAの発現制御
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中村 貴紀、西住 紀子、中澤 嵩、森 竜樹、鈴木 貴、武川 睦寛
2. 発表標題 数理解析を駆使した中心体複製開始を制御する分子機構の解明
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤川 大地、中村 貴紀、武川 睦寛
2. 発表標題 ストレス顆粒形成によるアポトーシス抑制機構の解明
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 広瀬 思帆、久保田 裕二、武川 睦寛
2. 発表標題 ERK経路の活性化依存的にエクソソームに蓄積する癌関連miRNAの網羅的探索
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小森 満美子、久保田 裕二、武川 睦寛
2. 発表標題 炎症性サイトカインによるMTK1活性化機構の解析
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田口 真梨、中村 貴紀、武川 睦寛
2. 発表標題 ストレス顆粒を構成する新規因子の同定とその機能解析
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 久保田 裕二、武川 睦寛
2. 発表標題 ERK経路の異常活性化により誘発される新規癌増殖シグナル機構の解明
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
ドイツ	German Cancer Research Center		
米国	Johns Hopkins School of Medicine	MD Anderson Cancer Center	