

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：83901

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H02686

研究課題名(和文) マウスモデルを用いた大腸がん転移の分子機序解明と予防・治療標的の同定

研究課題名(英文) Molecular mechanisms and preventive/therapeutic targets of colon cancer metastasis

研究代表者

青木 正博 (AOKI, MASAHIRO)

愛知県がんセンター(研究所)・がん病態生理学分野・副所長兼分野長

研究者番号：60362464

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、大腸がん転移抑制因子HNRNPLLの下流でスプライシング調節を受ける分子を同定し、各アイソフォームの機能や細胞内局在の違いを明らかにした。また、HNRNPLLの発現制御因子として転写因子MYBを同定し、大腸がん細胞の上皮間葉転換に伴うHNRNPLLの発現低下にMYBの変動が寄与することを見出した。一方、新規転移性大腸がんマウスモデルの解析から、幹細胞マーカーとして知られる2つの分子が転移に機能的にも重要であり、それらの発現がSMAD4により負に制御されることを明らかにした。さらに2つの分子の発現を正に制御するシグナル経路を見出し、この経路の阻害が転移形成能を低下させることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって、大腸がん転移抑制因子HNRNPLLが浸潤・転移を制御する新しい機序、および上皮間葉転換におけるHNRNPLLの発現低下を制御する機構を明らかにすることができた。転移抑制因子を治療標的とすることは困難であるが、下流分子の特定のアイソフォームは新しい治療標的となる可能性がある。また、転移性大腸がんマウスモデルの解析から、大腸がんの幹細胞性と転移形成能の維持に重要な役割を果たす複数の分子とシグナル経路を同定することができた。これらを標的とすることで、予後不良の転移を伴う大腸がん、あるいは再発大腸がんに対する新しい治療戦略の開発につながる可能性が期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, we identified a downstream target of the novel colorectal cancer metastasis suppressor HNRNPLL, revealed that its alternative splicing is regulated by HNRNPLL, and uncovered differences in the function and subcellular localization of its splicing isoforms. We also identified a transcription factor, MYB, as a regulator of HNRNPLL expression and found that decreased expression of MYB contributes to decreased expression of HNRNPLL in epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer cells. On the other hand, analysis of a newly developed mouse model of metastatic colorectal cancer revealed that two molecules known as stem cell markers are functionally important for colorectal cancer cell metastasis and that their expression is negatively regulated by SMAD4. Furthermore, we discovered a signaling pathway that positively regulates their expression and demonstrated that inhibition of this pathway reduces the ability of colorectal cancer cells to form metastasis.

研究分野：実験腫瘍学

キーワード：大腸がん 転移 マウスモデル がん幹細胞 スプライシング

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

転移を伴う大腸がんの予後は悪く、新機軸の予防・治療薬の開発が求められている。そのためには、転移の予防・治療標的となる転移制御因子を同定する必要があり、臨床検体や細胞株を用いた解析により、それらの候補の絞り込みは行われているが、生体レベルで実証されているものは極めて少ない状況であった。研究代表者らは、shRNA ライブラリーを用いた生体スクリーニングにより、新規大腸がん転移抑制因子として、pre-mRNA の選択的スプライシングに關与する HNRNPLL を同定していた。一方、大腸がんに関しては、遺伝子改変による自然転移モデルの作出が困難であったため、生体レベルでの転移プロセスの解析は容易でなかったが、研究代表者らは、自然発症した大腸がんが肝臓に転移する新しい転移性大腸がんマウスモデルを作出し、それらに由来するオルガノイドを用いた肝転移モデルも樹立していた。

### 2. 研究の目的

「大腸がん転移の分子機序を解明し、転移の予防・治療標的を同定すること」を最終的な目的として、以下の2つの具体的な目的 (Specific Aims) を設定した。

(1) 新規大腸がん転移抑制因子 HNRNPLL の下流標的因子および HNRNPLL の発現制御機構を解明し、介入可能な標的を同定する。

(2) 大腸がん自然転移モデルとオルガノイド移植肝転移モデルを用いて比較プロテオミクスを主体とした解析を行い、肝転移成立に必要な大腸がん細胞内の要因や微小環境を明らかにする。

### 3. 研究の方法

#### (1) HNRNPLL の下流標的分子および発現制御機構の解明

HNRNPLL によりスプライシング調節を受ける標的因子の候補として同定した、p120ctn (p120 catenin) をコードする *CTNND1* 遺伝子について、ヒト大腸がん細胞株 DLD-1 を用いて CRISPR-Cas9 法によるノックアウト (KO) 細胞を作成し、特定のスプライシングアイソフォームを発現させることで、各アイソフォームの同位や機能を解析した。また、免疫沈降-質量分析 (IP-MS) によって特定の p120ctn アイソフォームに結合するタンパクを同定し、それらの意義を検討した。一方、*HNRNPLL* の発現制御機構については、プロモーター・エンハンサー領域を解析するとともに、大腸がん細胞株の上皮間葉転換に際して発現低下する転写因子の中から、ノックアウトにより *HNRNPLL* の発現が低下するものを同定し、クロマチン免疫沈降やレポーターアッセイ等により機能を検討した。

#### (2) 新規大腸がん自然転移モデルを用いたマルチオミクス解析による転移機構の解明

転移性大腸がんマウスモデル (CKPS マウス) の大腸がん原発巣・肝転移巣、非転移性大腸がんモデル (*Apc/Smad4* マウス) の大腸がんを用いて、トランスクリプトーム解析や比較プロテオミクスによって転移制御因子・シグナル候補の探索を行った。また、CKPS マウス由来大腸がん細胞株 (CKPS 細胞) の 2D 培養、3D スフェロイド培養、さらに同系マウスの脾臓への移植による脾注肝転移モデルを用いて、同定した候補因子・シグナルの変動の解析、抗体アレイによるシグナル解析、さらにノックアウトや強制発現、阻害薬投与などによる機能解析を行った。

### 4. 研究成果

#### (1) HNRNPLL の下流標的分子および発現制御機構の解明

HNRNPLL による下流標的分子 *CTNND1* の制御:

ヒト大腸がん細胞株 SW480 に HNRNPLL を強制発現あるいはノックダウンした際にスプライシングアイソフォームの発現が変化する遺伝子として p120ctn をコードする *CTNND1* を同定した。大腸がん細胞の上皮間葉転換 (EMT) に伴う HNRNPLL の発現低下によって *CTNND1* pre-mRNA のエクソン B の skipping が促進して *CTNND1* アイソフォーム 3AB の発現量が減少し、アイソフォーム 3A が増加することを見出した (図 1)。

各アイソフォームを個別にノックアウトした大腸がん細胞株を用いたマトリゲル浸潤能アッセイでは、アイソフォーム 3A の

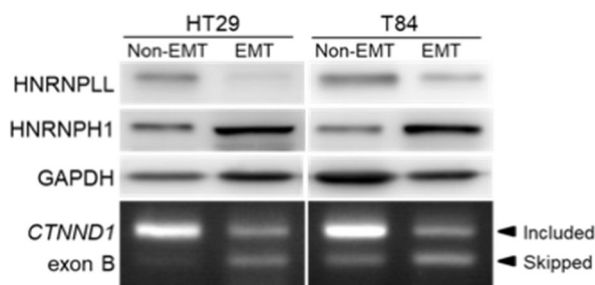


図 1. 大腸がん細胞に EMT を誘導した際の HNRNPLL (ウェスタンブロット) および *CTNND1* エクソン B (RT-PCR) の発現変化. Included はアイソフォーム 3A、Skipped は 3A に該当。

ノックアウトによってのみ浸潤能が抑制された。エクソン B は核外移行シグナルを内包することから、これらのアイソフォームの細胞内局在を調べたところ、アイソフォーム 3AB は核に局在せず、アイソフォーム 3A は核と細胞質の両方に局在すること、アイソフォーム 3A は EMT を起こした大腸がん細胞の leading edge に局在することが分かった (図 2)。また、免疫沈降-質量分析によってアイソフォーム 3A がアクチン骨格と結合することを見出した。以上の結果から、大腸がん細胞の EMT に伴う HNRNPLL の発現低下により CTNND1 のエクソン B が skipping されてアイソフォーム 3A の発現が上昇し、leading edge に局在することで浸潤に寄与する可能性が示唆された。

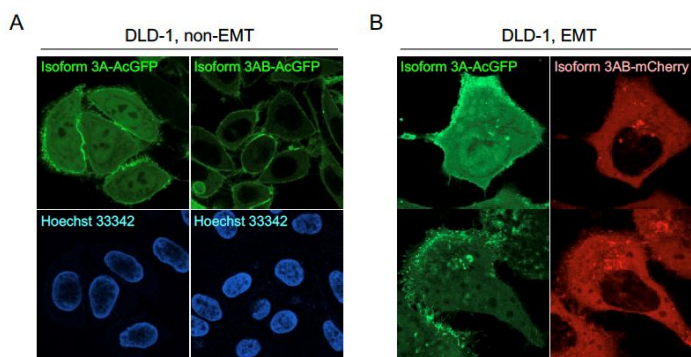


図 2. CTNND1 アイソフォーム 3A-AcGFP、3AB-AcGFP、3AB-mCherry を発現する大腸がん細胞 DLD-1 に EMT を誘導した際の CTNND1 の局在変化。

### HNRNPLL の発現制御機構の解明：

ヒト大腸がん細胞株 HT29 を用いた 5' -RACE 法によって得た、*HNRNPLL* の転写開始点上流領域を用いたルシフェラーゼレポーターアッセイにより -273 から -10 の領域が強いプロモーター活性を持つことを見出した。この領域に結合しうる転写因子をアルゴリズムによりリストアップし、EMT の際に発現が変動することが知られている転写因子を絞り込んで、大腸がん細胞の EMT に伴う発現変動を調べたところ、MYB の発現が EMT により低下することが分かった (図 3)。そこで、上記プロモーター領域中の 2 か所の MYB 結合部位に変異を導入したところ、いずれの変異によってもレポーター活性は有意に低下した。CRISPR-Cas9 により MYB を KO した HT29 細胞、DLD-1 細胞では *HNRNPLL* の発現が低下した (図 4)。遠位 MYB 結合部位については、MYB を KO した細胞では変異導入によりレポーター活性が変化せず、ChIP 法によっても MYB の結合が確認できたことから MYB による発現制御を受けることが示唆された。一方、同じ細胞で、近位結合部位への変異導入ではレポーター活性が低下したことから、この部位の制御は MYB 以外の転写因子の関与が示唆された。EMT に伴う *HNRNPLL* の発現低下は、MYB を強制発現させることによりレスキューされた。以上の結果から、MYB は *HNRNPLL* のプロモーター領域中の (遠位部) MYB 結合領域を介して *HNRNPLL* の発現を正に制御し、EMT における MYB の発現低下が *HNRNPLL* の発現低下に寄与することが明らかとなった。

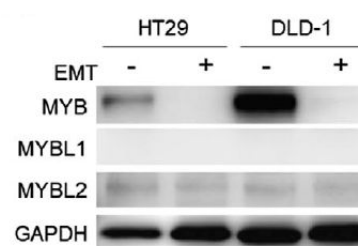


図 3. 大腸がん細胞の EMT に伴う MYB の発現低下。

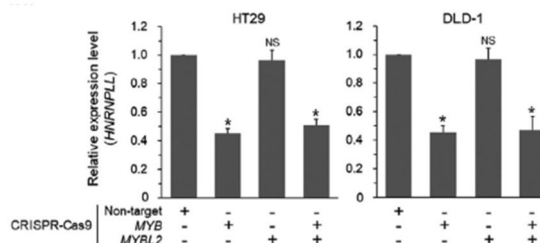


図 4. MYB の KO による *HNRNPLL* の発現低下。

ヒト大腸がん手術検体を用いた免疫染色においても、EMT の指標の 1 つである、E-cadherin の発現低下を伴った = 浸潤先端の細胞では MYB と *HNRNPLL* の発現が低下していることを見出した。さらに、TCGA データベースの解析から、MYB、*HNRNPLL* の発現が低い大腸がん患者は発現の高い患者と比較して予後不良であることが示された (図 5)。

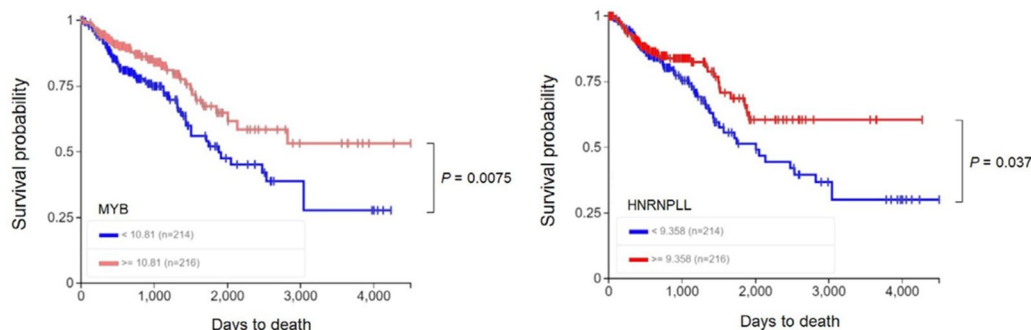


図 5. TCGA データベースにおける MYB (左) または *HNRNPLL* (右) の発現レベルの高低による大腸がん患者の生存率のカプラン・マイヤー解析。

## (2) 新規大腸がん自然転移モデルを用いたマルチオミクス解析による転移機構の解明

### 大腸がんの転移に関与する分子の同定

CKPS マウスは、腸管上皮特異的に変異型 *Ctnnb1* (  $\beta$ -catenin ) の発現、変異型 *Kras* の発現、そして *Tp53* と *Smad4* の欠失という 4 つの遺伝子変異を導入することで、100% の個体が悪性度の高い腺がんを発症し、そのうち約 20% が肝転移に至る。CKPS マウスの大腸がん原発巣と肝転移巣を用いて全エクソームシーケンス解析を行ったところ、上記 4 つの遺伝子以外に悪性化進展への関与が疑われる遺伝子変異は認められなかった。そこで、発現レベルの変動によって転移に関与する分子を同定するため、RNA-seq 解析および比較プロテオーム解析を実施した。その結果、局所浸潤性大腸がんモデルである *Apc/Smad4* マウスの腸管腫瘍と比較して、CKPS マウスの原発巣と肝転移巣では、CD133 (PROM1) や CD166 (ALCAM) を含む幹細胞マーカーの発現が上昇していた。そして CKPS マウスの原発巣と肝転移巣とで免疫染色を行ったところ、特に ALCAM の発現は原発巣の管腔側や中心部と比較して、浸潤先端の腫瘍上皮細胞で顕著に高く、肝転移巣においても高く保たれていた ( 図 6 )。

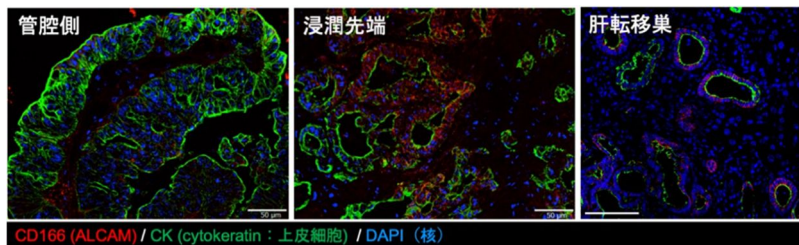


図 6. ALCAM (CD166、赤) は CKPS マウスの大腸がん原発巣浸潤先端と肝転移巣の腫瘍上皮細胞で高発現。

CKPS マウス由来大腸がん細胞株 (CKPS 細胞) を用いた機能解析

転移に関与する因子の機能や役割を解析するため、CKPS マウスに由来する大腸がん細胞株である CKPS 細胞を作成した。CKPS 細胞は、2D 培養、3D スフェロイド培養でもよく増殖し、C57BL/6 マウスの脾臓に注入して肝臓に転移させる、脾注肝転移モデルにおいて、*Smad4* 変異を持たない CKP 細胞と比較して非常に高い転移形成能を持つ。2D 培養下での CKPS 細胞は、PROM1、ALCAM とともに非常に低いレベルでしか発現していなかったが、3D スフェロイド培養に移したところ、両者の発現は顕著に上昇した。また、CKP 細胞や *Smad4* を強制発現させた CKPS 細胞では、3D スフェロイド培養移行時の PROM1 や ALCAM の発現誘導は大幅に減弱した ( 図 7 )。次に、PROM1 や ALCAM が転移に関与するかどうか検討するため、CRISPR-Cas9 法を用いて *Prom1* または *Alcam* をノックアウト (KO) した CKPS 細胞を樹立した。

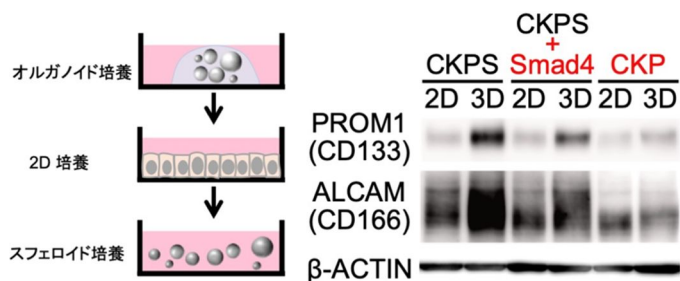


図 7. CKPS 細胞の 3D スフェロイド培養移行時における PROM1、ALCAM の発現誘導。

1 × 10<sup>4</sup> 個の CKPS 細胞を C57BL/6 マウスの脾臓に注入すると数十個の肝転移巣を形成するが、PROM1 または ALCAM の KO により転移形成能は顕著に減弱した ( 図 8 )。これらの結果から、PROM1、ALCAM は幹細胞性の指標の 1 つである 3D スフェロイド形成時にその発現が強く誘導されること、その発現は SMAD4 によって負に制御されること、さらにこれらは単なる幹細胞マーカーではなく、大腸がんの幹細胞性や転移形成能に機能的に重要であることが強く示唆された。

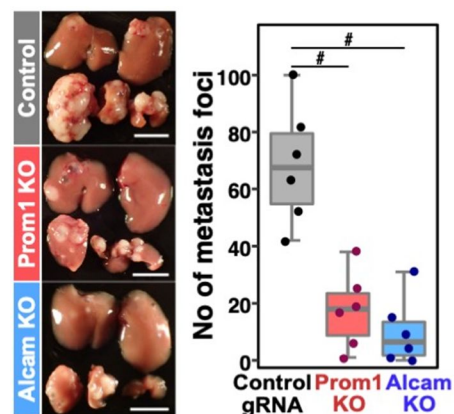


図 8. PROM1、ALCAM の KO が CKPS 細胞の転移能に及ぼす影響。

PROM1、ALCAM の発現を制御するシグナル経路の解析

上記の解析から、CKPS 細胞の 3D スフェロイド移行時の PROM1、ALCAM の発現は SMAD4 によって負に制御されていることが分かったが、これらの発現を正に制御する因子を同定する目的で、2D 培養下と 3D スフェロイド培養下の CKPS 細胞を用いて抗体アレイによるシグナル解析を実施した。その結果、シグナル経路 X の下流でリン酸化を受ける下流因子 Y のリン酸化が 3D スフェロイド移行時に亢進することを見出した。シグナル経路 X の活性化剤、阻害剤を用いた実験から、CKPS 細胞における PROM1、ALCAM の発現誘導には、この経路の活性化が必要十分であることが示唆された。さらに、下流因子 Y を KO した CKPS 細胞の転移形成能は対照細胞と比較して顕著に低下していたことから、シグナル経路 X が大腸がん細胞の幹細胞性および転移形成能に重要な役割を果たすと考えられた。以上の結果から、PROM1、ALCAM、シグナル経路 X は転移性大腸がんの治療標的となる可能性が示された。

## 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 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Sakuma Keiichiro, Sasaki Eiichi, Hosoda Waki, Komori Koji, Shimizu Yasuhiro, Yatabe Yasushi, Aoki Masahiro	4. 巻 112
2. 論文標題 MYB mediates downregulation of the colorectal cancer metastasis suppressor heterogeneous nuclear ribonucleoprotein L like during epithelial mesenchymal transition	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3846 ~ 3855
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15069	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 Kajino-Sakamoto Rie, Fujishita Teruaki, Taketo Makoto Mark, Aoki Masahiro	4. 巻 40
2. 論文標題 Synthetic lethality between MyD88 loss and mutations in Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in intestinal tumor epithelial cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 408 ~ 420
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-020-01541-3	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 Tanigawa Seisuke, Fujita Mitsugu, Moyama Chiami, Ando Shota, Ii Hiromi, Kojima Yasushi, Fujishita Teruaki, Aoki Masahiro, Takeuchi Hayato, Yamanaka Takumi, Takahashi Yoshinobu, Hashimoto Naoya, Nakata Susumu	4. 巻 -
2. 論文標題 Inhibition of Gli2 suppresses tumorigenicity in glioblastoma stem cells derived from a de novo murine brain cancer model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Gene Therapy	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/s41417-020-00282-5	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 Kojima Yasushi, Kondo Yuri, Fujishita Teruaki, Mishiro Sato Emi, Kajino Sakamoto Rie, Taketo Makoto Mark, Aoki Masahiro	4. 巻 110
2. 論文標題 Stromal iodothyronine deiodinase 2 (DI02) promotes the growth of intestinal tumors in Apc <sup>716</sup> mutant mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2520-2528
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14100	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 Maeda Akimitsu, Irie Kei, Ando Hitoshi, Hasegawa Ayako, Taniguchi Hiroya, Kadowaki Shigenori, Muro Kei, Tajika Masahiro, Aoki Masahiro, Inaguma Kazuhide, Kajita Masaki, Fujimura Akio, Fukushima Shoji	4. 巻 83
2. 論文標題 Associations among regorafenib concentrations, severe adverse reactions, and ABCG2 and OATP1B1 polymorphisms	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Chemotherapy and Pharmacology	6. 最初と最後の頁 107 ~ 113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00280-018-3710-9	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 Akihiro, Sato Tatsuhiro, Mukai Satomi, Fujishita Teruaki, Mishiro-Sato Emi, Okuda Maho, Aoki Masahiro, Hasegawa Yoshinori, Sekido Yoshitaka	4. 巻 38
2. 論文標題 TAZ activation by Hippo pathway dysregulation induces cytokine gene expression and promotes mesothelial cell transformation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 1966 ~ 1978
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-018-0417-7	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 Hijioka Susumu, Sakuma Keiichiro, Aoki Masahiro, Mizuno Nobumasa, Kuwahara Takamichi, Okuno Nozomi, Hara Kazuo, Yatabe Yasushi	4. 巻 83
2. 論文標題 Clinical and in vitro studies of the correlation between MGMT and the effect of streptozocin in pancreatic NET	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Chemotherapy and Pharmacology	6. 最初と最後の頁 43 ~ 52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00280-018-3700-y	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 Sakuma Keiichiro, Sasaki Eiichi, Kimura Kenya, Komori Koji, Shimizu Yasuhiro, Yatabe Yasushi, Aoki Masahiro	4. 巻 109
2. 論文標題 HNRNPLL stabilizes mRNA for DNA replication proteins and promotes cell cycle progression in colorectal cancer cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2458 ~ 2468
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13660	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26件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 青木正博、武藤誠、藤下晃章
2. 発表標題 ALCAM (CD166)は大腸がん幹細胞の幹細胞性と転移能に寄与する
3. 学会等名 第25回日本がん分子標的治療学会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 三城恵美、藤下晃章、小島康、梶野リエ、田中努、田近正洋、青木正博
2. 発表標題 大腸腫瘍組織における翻訳後修飾変化の解析
3. 学会等名 日本プロテオーム学会2021年大会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 青木正博、武藤誠、藤下晃章
2. 発表標題 新規転移性大腸がんマウスモデルの作出と転移機構の解析
3. 学会等名 第30回日本がん転移学会学術集会・総会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 青木正博、三城恵美、曾我朋義、小島康
2. 発表標題 デュアルオミクス解析で明らかとなったがん悪液質に伴う肝臓の代謝変化の概要
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 梶野リ工、藤下晃章、武藤誠、青木正博
2. 発表標題 Dual role of epithelial MyD88 in Apc-mutant intestinal tumors.
3. 学会等名 The AACR Virtual Annual Meeting II (国際学会)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 青木正博、藤下晃章、武藤誠
2. 発表標題 大腸がん自然転移マウスモデルを用いたがん幹細胞性規定因子の同定
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 青木正博
2. 発表標題 大腸がん転移抑制因子HNRNPLLはp120-cateninをコードするCTNND1の選択的スプライシングを制御する
3. 学会等名 第24回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 青木正博、曾我朋義、武藤誠、新聞秀一、藤下晃章
2. 発表標題 ヒスタミンはmTOR阻害薬抵抗性大腸がんの浸潤に関与する
3. 学会等名 第23回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2019年～2020年



1. 発表者名 入江 慶、前田章光、安藤 仁、長谷川彩子、門脇重憲、室 圭、田近正洋、青木正博、稲熊一英、梶田正樹、藤村昭夫、福島昭二
2. 発表標題 レゴラフェニブの血中濃度と有害事象およびABCG2、OATP1B1遺伝子多型との関連
3. 学会等名 第17回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 青木正博
2. 発表標題 がんシグナル経路を基盤とした大腸がんの発がん研究
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 佐久間圭一郎、青木正博
2. 発表標題 HNRNPLL に制御される選択的スプライシングは大腸がん細胞のEMT に伴いICTNND1 の核移行を引き起こす
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 藤下晃章、三城恵美、小島 康、武藤 誠、青木正博
2. 発表標題 cis-Apc/Smad4 マウスのMEK 阻害薬抵抗性腸管腺がんにおけるInpp5f タンパクの発現低下
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 梶野リ工、藤下晃章、武藤 誠、青木正博
2. 発表標題 MyD88 によるApc 変異腸上皮細胞の合成致死メカニズムの解明
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 小島 康、藤下晃章、梶野リ工、三城恵美、武藤 誠、青木正博
2. 発表標題 腸管腫瘍形成におけるDio2(2 型脱ヨード酵素)の生物学的役割
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年～2020年

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修飾は悪性中皮腫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～2020年

1. 発表者名 青木正博、曾我朋義、武藤誠、新聞秀一、藤下晃章
2. 発表標題 浸潤性大腸がんのmTOR阻害薬抵抗性におけるヒスタミンの役割
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 青木正博
2. 発表標題 Identification of HNRNPLL as a novel metastasis suppressor of colorectal cancer
3. 学会等名 AACR Annual Meeting 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 青木正博、小島康、曾我朋義
2. 発表標題 Apc変異マウスの腸管腫瘍形成におけるMyD88の役割の解析
3. 学会等名 第22回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 青木正博
2. 発表標題 HistamineはmTOR阻害薬抵抗性大腸がんの浸潤に關与する
3. 学会等名 第27回日本がん転移学会学術集会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 青木正博
2. 発表標題 がんの転移における腫瘍微小環境の役割
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 佐久間圭一朗
2. 発表標題 HNRNPLL1はDNA複製制御因子のmRNAを安定化することで大腸がん細胞の細胞周期を促進する
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 小島康
2. 発表標題 大腸がん形成におけるDio2の役割
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 藤下晃章
2. 発表標題 大腸がんのmTOR阻害薬抵抗性獲得にヒスタミンが関与している
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 梶野リ工、藤下晃章、武藤誠、青木正博
2. 発表標題 Apc変異マウスの腸管腫瘍形成において腸上皮細胞のMyD88が果たす役割の解明
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 青木正博
2. 発表標題 腸管腫瘍形成におけるMyD88とHIFsの役割
3. 学会等名 第16回がんとハイポキシア研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 青木正博
2. 発表標題 大腸がん微小環境におけるDI02（II型脱コド酵素）の役割
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年～2019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
研究分担者	三城 恵美 (佐藤恵美)  (Mishiro Emi)  (00455544)	名古屋大学・トランスフォーマティブ生命分子研究所・特任講師    (13901)	
研究分担者	梶野 リエ  (Kajino Rie)  (20633184)	愛知県がんセンター(研究所)・がん病態生理学分野・主任研究員    (83901)	
研究分担者	小島 康  (Kojima Yasushi)  (30464217)	愛知県がんセンター(研究所)・がん病態生理学分野・主任研究員    (83901)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	藤下 晃章  (Fujishita Teruaki)  (50511870)	愛知県がんセンター（研究所）・がん病態生理学分野・主任 研究員  (83901)	
研究分担者	佐久間 圭一郎  (Sakuma Keiichiro)  (90402891)	愛知県がんセンター（研究所）・がん病態生理学分野・ユ ニット長  (83901)	

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