

令和 4 年 5 月 25 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03414

研究課題名(和文)腫瘍抑制分子がRASシグナル伝達において果たす非腫瘍抑制的役割

研究課題名(英文)Non-tumor suppressor roles of RASSF in RAS signaling

研究代表者

畑 裕 (Hata, Yutaka)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：80313237

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)：腫瘍抑制分子RASSF6がDNA損傷刺激やRASの腫瘍源性ストレスのもとにp53を活性化する分子機構を明らかにした。また、RASSF6の欠損がNF- $\kappa$ Bシグナルの増強により炎症を惹起する可能性も明らかにした。転写因子TEADと共役し発がんに関係するTAZとYAP1(腫瘍抑制シグナルHippo pathwayにより負に制御される分子として知られる)に関しては、TAZの細胞核内移送に関わる分子を明らかにし、YAP1が熱ショックの下で細胞核内に集積されNF- $\kappa$ Bシグナルを活性化させること、PKCによりリン酸化されるとp73と共役して腫瘍抑制的に働く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

多くのヒトがんにおいてRASSFの機能欠損が認められ予後不良因子となっている。本研究の知見はRASSF6のみならず全てのRASSFに当てはまると予測される。本研究はRASSF機能欠損をもつヒトがんがなぜ治療に抵抗し悪性化するのかという問題の解明に貢献する。RASSFの欠損が炎症の増強を通じて、発がんの母地となり、がんの成育を促進するほか、代謝性疾患にも関係する可能性も明らかにした。CSE1Lががんを悪性化させる分子機構を明らかにした。YAP1が温熱応答に寄与するという予測外の事実を明らかにした。PKC活性化剤がYAP1に腫瘍抑制機能を付与し、がん治療薬として応用できる可能性を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：RASSF proteins and the Hippo pathway that regulate transcriptional co-activators (TAZ and YAP1) are well-known tumor suppressors. In this study, we obtained the following findings.

1) UNC119 binds to active RAS, enhances the interaction between RASSF6 and RAS, and subsequently activates RASSF6-MDM2-p53 axis. 2) DNA damage activates CDK9 to phosphorylate BAF53 and the phosphorylated BAF53 traps RASSF6 in the nucleus to promote BAF53-BAF60a-p53 complex. 3) the depletion of RASSF6 in mice augments NF- $\kappa$ B signaling. 4) CSE1L is involved in the nuclear incorporation of TAZ, so that CSE1L and TAZ co-operatively contribute to malignant transformation of cancers. 5) Heat shock inactivates LATS kinases via SRC and phosphatase, and eventually increases the amount of nuclear YAP1 to up-regulate NF- $\kappa$ B signaling, 6) PKC phosphorylates YAP1 and switches YAP1 from TEAD signaling to p73 signaling, so that PKC activators should be applicable to control cancers with the disorder of the Hippo pathway.

研究分野：医化学

キーワード：シグナル伝達 がん 老化 神経

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ヒトには RAS 結合領域を持ち RASSF と総称される分子が 10 個 (RASSF1-10) あり、そのうち RASSF 1 から RASSF6 までの 6 個には、C 末端に SARAH 領域と呼ばれる配列が共通して認められ C-RASSF と分類される(これに対して RASSF7-10 は N-RASSF とされる)。RASSF1-6 はいずれもこの領域を介して、mammalian Ste20-like kinases (MST) に結合する。MST は腫瘍抑制シグナル Hippo pathway を構成する中核キナーゼ large tumor suppressor kinases (LATS) の上流に位置し、LATS を活性化するキナーゼである。したがって、RASSF1-6 と Hippo pathway は密接な関係を持つ。RASSF はヒトがんで発現抑制が高頻度に認められ、その発現の低下はがんの進展、悪性を伴うので、ヒトがんに対する抑制分子と考えられている。Hippo pathway は転写共役因子 YAP1 と TAZ を負に制御するシグナルである。YAP1 と TAZ は種々の転写因子に結合して遺伝子発現を制御するが、最も主要な結合相手は転写因子 TEAD である。TEAD は、細胞増殖を促進し、細胞死を抑制し、上皮間葉転換を起こし、組織幹細胞の幹細胞性維持に関わる遺伝子群の発現を活性化するので、YAP1、TAZ の活性の高いヒトがんは悪性化する。Hippo pathway を構成する分子の発現低下は、RASSF 同様、ヒトがんで高頻度に認められるが、そのようながんでは YAP1、TAZ の活性が高まり、悪性化し、予後不良となる。この背景から、RASSF1-6、Hippo pathway のいずれも、その機能を維持、回復、増強させるならば、ヒトがんの予防、治療に有益と推論され、がん研究の対象となっている。

私たちは、RASSF のうち特に RASSF6 について集中的に研究を行い、古くには、RASSF6 が定常状態では MST と複合体を作り、互いに抑制しあっているが、DNA 損傷刺激の下では、この複合体が乖離し、RASSF6 による p53 シグナルの亢進と同時に、Hippo pathway も活性化し、YAP1、TAZ を負に制御すること、すなわち、RASSF6 と Hippo pathway は車の両輪のように協働して、腫瘍抑制作用を発揮することを明らかにした。さらに、その後、RASSF6 が活性型 RAS のもとで、あるいは DNA 損傷刺激のもとで、MDM2 による p53 の分解を抑制し、p53 標的遺伝子の発現を誘導すること、RB1 のリン酸化を抑制して細胞周期を止め、また p73 標的遺伝子の発現を促進すること、など RASSF6 が腫瘍抑制的に働くメカニズムを明らかにしてきた。しかし、見いだされた知見の多くは、RASSF1-5 にも共通する性質であった。そこで、なぜ、ヒトには 6 個もの C-RASSF が存在するのか(線虫、ショウジョウバエには 1 個の C-RASSF しかない)、C-RASSF には腫瘍抑制以外の個々の C-RASSF に固有の機能があるのでないか、疑問になった。また、RASSF6 に結合する分子として UNC119 を見出していたが、その相互作用の意味が不明であった。さらに、RASSF6 は MST、UNC119、RAS など細胞質の蛋白質にも、p53、RB1 など細胞核の蛋白質にも結合するが、RASSF6 は細胞質と細胞核の間を往来する分子なのか、その細胞内局在を決定する因子は何か、やはり疑問になった。

上述のように YAP1、TAZ および TEAD の活性は、ヒトがんの予後不良因子であることが明らかになったため、YAP1、TAZ、TEAD はがん治療の分子標的候補とみなされ、これらを抑制する薬剤の探索が広く行われている。YAP1、TAZ は細胞質と細胞核に分布するが、細胞核にあるときは TEAD と結合し、遺伝子転写を亢進する。ところが LATS によってリン酸化されると、細胞質にトラップされ分解される。YAP1、TAZ を細胞質に集積させる化合物や、YAP1、TAZ 存在下で TEAD 依存的遺伝子発現を低下させる化合物は YAP1、TAZ 阻害薬として使用できる可能性がある。この原理に基づき、私たちは、YAP1、TAZ の阻害薬を探索し、いくつか有望な化合物を入手した。中でも IBS015181 は顕著に TAZ を細胞質に集積させる作用を示すが、この化合物の直接の標的は不明であった。

YAP1 と TAZ は類似する部分も多いが、異なる点も少なくない。最も顕著な違いは、YAP1 は TEAD 以外にも p73 と共役する点である。YAP1 が p73 と共役するときは、腫瘍抑制的に働く。実際、ヒトがんで乳がんや多発性骨髄腫では YAP1 はむしろ腫瘍抑制的に働く場合がある。しかし、YAP1 がどのようなとき腫瘍抑制的に働くのかは不明であった。

Hippo pathway は細胞が増殖するときはオフの状態にあり、細胞に種々のストレスがかかるとき、DNA 損傷を修復する必要があるとき、上皮細胞に接触抑制がかかるとき、細胞が低栄養状態のおかれるとき、など、細胞周期が止まるべきときにスイッチ・オンになり、YAP1、TAZ を抑制する。この流れが、Hippo pathway-YAP1/TAZ シグナルの主要軸として理解され、研究の対象とされてきた。しかし、その後、細胞に機械的刺激が加わると細胞骨格を介して YAP1、TAZ の活性が制御されることが見いだされ、典型的な Hippo pathway を使わない制御系の存在が注目されるようになった。私たちは、線虫の YAP1 ホモログが、熱ショックによって細胞核に集積する現象を見出していた。そこで、哺乳動物細胞でも YAP1 が温度依存的に制御されるのでないか明らかにする必要を感じていた。

### 2. 研究の目的

上記の「背景」をもとに、本研究では以下を目的とした。

- 1) UNC119 と RASSF6 の相互作用の意味を明らかにする。

- 2) RASSF6 が細胞質と細胞核の間を往来するか、往来するならば、その分布を決定する要因は何かを明らかにする。
- 3) RASSF6 に p53、RB1、MST を制御する以外の生理的役割があるかを明らかにする。
- 4) IBS015181 の標的分子を同定し、TAZ の細胞内分布を制御する分子機構を明らかにする。
- 5) YAP1 が温度に依存して細胞内での局在を変えるか、変えるならば、温度依存的制御機構は何かを明らかにする。

### 3. 研究の方法

- 研究目的 1) と 2) の達成のために、ヒト大腸がん HCT116 細胞などの種々の細胞を用いて試験管内実験を行った。
- 研究目的 3) の達成のために、東京医科歯科大学・難治疾患研究所との共同研究により、CRISPR-Cas9 技術を用いて RASSF6 ノックアウトマウスを作成し、マウス由来の胎児線維芽細胞を用いる試験管内実験のほか、個体レベルの解析を行った。
- 研究目的 4) の達成のために、東京医科歯科大学・生体材料工学研究所、理化学研究所と共同研究を行い、IBS015181 をリガンドとするアフィニティービーズを作製して結合分子を単離し、質量分析で分子を同定したのち、獲得された分子が IBS015181 の標的であることを確認したうえで、その分子がどのように TAZ を制御するかを解明する実験を細胞レベルで行った。
- 研究目的 5) の達成のためには、ヒト骨肉腫由来 U2OS 細胞に YAP1 を発現させ、細胞を 42 ないし 4 に曝露する実験を行ったのち、種々の細胞を用いて試験管内実験を行った。
- 研究目的 3) 、5) の達成に際しては、外部委託による網羅的遺伝子解析を利用した。

注) すべての遺伝子組み換え実験、動物実験は、東京医科歯科大学が設置する関連委員会に実験計画を提出し、承認を受け、所定の講習を受講した者のみが行った。

### 4. 研究成果

1) UNC119 はミリスチン化蛋白質を運搬する役割を担う分子として、これまで解析されてきていた。構造的には RAS 結合分子 PDE $\delta$  に類似するが、PDE $\delta$  と異なり RAS を修飾するファーンシル基には結合しないとされてきた。私たちは、UNC119 が PDE $\delta$  とは異なる様式で RAS に結合すること、しかも、活性型の RAS に選択的に結合すること、そして、活性型 RAS と RASSF6 の相互作用を強め、RAS-RASSF6-MDM2-p53 シグナルの活性化に寄与することを明らかにした。UNC119 の発現が低下しているヒトがんは RAS 変異をもつ率が有意に高い。このことは UNC119 が RAS 依存的発がんに対する抑制作用を持つことを支持する。本研究により UNC119 に腫瘍抑制分子としての作用があることが初めて明らかになった。

2) RASSF6 に nuclear localizing signal、nuclear export signal があり、DNA 損傷刺激のもとで RASSF6 が細胞核に集積することを明らかにした。RASSF6 が細胞核内蛋白質 BAF53 と BAF60a に結合すること、DNA 損傷刺激のもとで BAF53 が CDK9 によりリン酸化され、リン酸化された BAF53 は RASSF6 に強く結合して、RASSF6 を細胞核に留めること、続いて RASSF6 は BAF60a とも相互作用し、結果、BAF53-BAF60a-p53 複合体の形成が促進し、p53 標的遺伝子の発現が亢進することを明らかにした。

3-1) RASSF6 ノックアウトマウス胎児由来の線維芽細胞では、p53 の発現が低下し、DNA 損傷刺激を加えても p53 蛋白質の安定化が起こらず、p53 標的遺伝子の発現が誘導されないことを明らかにした。従来、ヒトがん細胞株を使って見出してきた RASSF6 は p53 の制御分子であるとする知見が再現されることをまず確認した。

3-2) RASSF6 ノックアウトマウス胎児由来の線維芽細胞に活性型 RAS を導入するとコロニー形成が促進するが、MYC や TAZ などの発がん分子を導入しても差がみられないこと、すなわち、RASSF6 の腫瘍抑制効果は RAS 依存的発がんを選択的に発揮される可能性を見出した。

3-3) 網羅的遺伝子解析により、RASSF6 ノックアウトマウス胎児由来の線維芽細胞では NF- $\kappa$ B シグナルが著しく亢進することを見出し、RASSF6 ノックアウトマウスの皮膚で炎症反応が亢進することを確認した。このことは、RASSF6 の発現低下により、慢性的に炎症が起こり、発がんの母地になる可能性や、RASSF6 の発現が低下しているがんの周辺ではサイトカイン分泌によりマクロファージが活性化し、がん発育を助ける微小環境が形成される可能性を示唆する。

3-4) RASSF6 ノックアウトマウスに腫瘍抑制以外の表現型を期待し観察を継続したが、本報告書作成時点では、明らかな表現型を見出しえていない。

4) IBS015181 が CSE1L に結合することを明らかにした。CSE1L は別名 Exportin-2 と呼ばれ、細胞質・細胞核間分子輸送に関わる。Nuclear localizing signal を持つ分子は Importin  $\alpha$ /Importin  $\beta$  複合体によって細胞質から細胞核に運び込まれる。細胞核内で複合体が乖離し、nuclear localizing signal を持つ分子が細胞核内に放出されたのち、遊離した Importin  $\alpha$  は CSE1L に結合して細胞質に運び出され、細胞質で CSE1L から離れ、新たに Importin  $\beta$  と複合体を作り、細胞核への分子輸送に再利用される。IBS015181 は CSE1L と Importin  $\alpha$  の乖離を抑

制し Importin  $\alpha$ の再利用を阻止する結果、TAZの細胞核内への運搬を阻害し、細胞質へのTAZ集積を引き起こすことを明らかにした。IBS015181はYAP1に対しても同様の効果を発揮した。細胞内分布がYAP1とTAZの活性に重要な意味を持つことはよく知られていたが、細胞質・細胞核間輸送の分子機構は不明であった。本研究の成果はこの点の解明に貢献する。

5 1) 哺乳動物細胞においても42の熱ショックによりYAP1が細胞核に一過性に集積すること、しかし、やがて細胞質に戻ることをまず観察した。その分子機構として、以下を明らかにした。熱ショックによりSRCが活性化する。SRC依存的に細胞質内にLATSと脱リン酸化酵素を含む凝集体が形成され、その中でLATSが脱リン酸化されて活性を失う。そのためYAP1がリン酸化されず細胞核内に集積する。しかし、その後、凝集体は解消し、HSP90依存的にLATSの活性が回復し、YAP1が細胞質に戻る。残念ながら、熱ショックでSRCが活性化するメカニズムと、熱依存的に一過性に細胞質に形成される凝集体の実体は、本研究期間中に明らかにできなかった。熱ショックによって細胞核に集積したYAP1はTEAD標的遺伝子のほか、RELA標的遺伝子の発現を高め、サイトカインの誘導に関わることも明らかにした。皮膚や口腔・食道上皮は、日常的にも42への曝露を経験するので、42曝露によるYAP1の細胞核集積、それに伴うNF- $\kappa$ B標的遺伝子発現亢進には、何らかの生理的意味があると予測される。その解明も今後の課題として残った。

5 2) 哺乳動物細胞を4の冷刺激に曝露するとprotein kinase C (PKC)が活性化し、YAP1がリン酸化されることを見出した。YAP1はLATSにより5か所のセリンがリン酸化される。中でも127番目のセリンがリン酸化されると14-3-3結合モチーフになり、14-3-3によってトラップされるため細胞質への集積が起こる。401番目がリン酸化されると蛋白質分解が起こる。PKCは127番目のセリンを含む3つのセリンをリン酸化するが、401番目のセリンをリン酸化しない。そのため、PKCによってリン酸化されたYAP1の多くは細胞質に集積するが、LATSによってリン酸化された場合ほど、急速に蛋白質分解されない。さらに重要なことにPKCによりリン酸化されたYAP1の一部は細胞核内でPML依存的にsumoylationされて細胞核内に留まりTEADとは結合せずにp73に結合し、p73標的遺伝子の発現を高める。つまり、PKCのもとでは、YAP1は腫瘍抑制分子として働くこと、その作用にはLATSの働きが不要であることが明らかになった。そこで、PKCを活性化する天然物質bryostatinをHippo pathwayが破綻したヒトがん細胞に作用させたところ、期待通り、悪性化が抑制された。この成果はPKC活性化作用を持つ天然物が、Hippo pathwayの破綻しているヒトがんの新しい治療薬になる可能性を支持し、今後、応用的研究への展開の根拠を与える。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 3件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kodaka M, Mao F, Arimoto-Matsuzaki K, Kitamura M, Xu X, Yang Z, Nakagawa K, Maruyama J, Ishii K, Akazawa C, Oyaizu T, Yamamoto N, Ishigami-Yuasa M, Tsuamoto N, Ito S, Kagechika H, Nishina H, Hata Y.	4. 巻 15
2. 論文標題 Characterization of a novel compound that promotes myogenesis via Akt and transcriptional co-activator with PDZ-binding motif (TAZ) in mouse C2C12 cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0231265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0231265	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 Naoshi, Morimatsu Masatoshi, Fujita Ayano, Teranishi Mika, Sudevan Surabhi, Watanabe Masaru, Iwasa Hiroaki, Hata Yutaka, Kagi Hiroyuki, Nishiyama Masayoshi, Naruse Keiji, Higashitani Atsushi	4. 巻 523
2. 論文標題 Increased hydrostatic pressure induces nuclear translocation of DAF-16/FOXO in C.?elegans	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 853 ~ 858
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.01.047	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 Ito Masamichi, Hara Hironori, Takeda Norifumi, Naito Atsuhiko T., Nomura Seitaro, Kondo Masaki, Hata Yutaka, Uchiyama Masanobu, Morita Hiroyuki, Komuro Issei	4. 巻 128
2. 論文標題 Characterization of a small molecule that promotes cell cycle activation of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Molecular and Cellular Cardiology	6. 最初と最後の頁 90 ~ 95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yjmcc.2019.01.020	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 Sinclear Caleb Kwame, Maruyama Junichi, Nagashima Shunta, Arimoto Matsuzaki Kyoko, Kuleape Joshua Agbemefa, Iwasa Hiroaki, Nishina Hiroshi, Hata Yutaka	4. 巻 113
2. 論文標題 Protein kinase C activation switches YAP1 from TEAD mediated signaling to p73 mediated signaling	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1305 ~ 1320
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15285	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 Kuleape Joshua Agbemefa, Hossain Shakhawoat, Sinclear Caleb Kwame, Shimizu Takano bu, Iwasa Hiroaki, Maruyama Junichi, Arimoto-Matsuzaki Kyoko, Nishina Hiroshi, Hata Yutaka	4. 巻 42
2. 論文標題 DNA Damage Triggers the Nuclear Accumulation of RASSF6 Tumor Suppressor Protein via CDK9 and BAF53 To Regulate p53 Target Gene Transcription	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Biology	6. 最初と最後の頁 310 ~ 321
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/MCB.00310-21	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 Morishita Mayu, Arimoto Matsuzaki Kyoko, Kitamura Masami, Niimura Kyohei, Iwasa Hiroaki, Maruyama Junichi, Hiraoka Yuichi, Yamamoto Kohei, Kitagawa Masanobu, Miyamura Norio, Nishina Hiroshi, Hata Yutaka	4. 巻 26
2. 論文標題 Characterization of mouse embryonic fibroblasts derived from <i>Rassf6</i> knockout mice shows the implication of Rassf6 in the regulation of NF B signaling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 999 ~ 1013
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12901	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 Jahan Momotaj, Iwasa Hiroaki, Kuroyanagi Hidehito, Hata Yutaka	4. 巻 26
2. 論文標題 Loss of <i>Caenorhabditis elegans</i> homologue of human MOB4 compromises life span, health life span and thermotolerance	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 798 ~ 806
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12891	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 Nagashima Shunta, Maruyama Junichi, Honda Kaori, Kondoh Yasumitsu, Osada Hiroyuki, Nawa Makiko, Nakahama Ken-ichi, Ishigami-Yuasa Mari, Kagechika Hiroyuki, Sugimura Haruhiko, Iwasa Hiroaki, Arimoto-Matsuzaki Kyoko, Nishina Hiroshi, Hata Yutaka	4. 巻 297
2. 論文標題 CSE1L promotes nuclear accumulation of transcriptional coactivator TAZ and enhances invasiveness of human cancer cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 100803 ~ 100803
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2021.100803	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 Jiang Xinliang, Maruyama Junichi, Iwasa Hiroaki, Arimoto-Matsuzaki Kyoko, Nishina Hiroshi, Hata Yutaka	4. 巻 399
2. 論文標題 Heat shock induces the nuclear accumulation of YAP1 via SRC	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Experimental Cell Research	6. 最初と最後の頁 112439 ~ 112439
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yexcr.2020.112439	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 Shimizu Takanobu, Nakamura Takeshi, Inaba Hironori, Iwasa Hiroaki, Maruyama Junichi, Arimoto-Matsuzaki Kyoko, Nakata Takao, Nishina Hiroshi, Hata Yutaka	4. 巻 295
2. 論文標題 The RAS-interacting chaperone UNC119 drives the RASSF6?MDM2?p53 axis and antagonizes RAS-mediated malignant transformation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 11214 ~ 11230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA120.012649	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 -

〔学会発表〕 計4件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 ダイル, 松崎京子, 畑裕, 平岡優一, 山本浩平
2. 発表標題 Characterization of Hutchinson- Gilford Progeria syndrome mouse as a model to study sarcopenia(
3. 学会等名 日本生化学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 江欣亮, 丸山順一, 畑裕
2. 発表標題 Heat shock-mediated regulation of transcriptional co-activator YAP1
3. 学会等名 日本生化学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 丸山順一, 梶村春彦, 畑裕
2. 発表標題 Doublecortin-like kinase 1 はDNA 損傷修復機構を抑制し染色体不安定化を誘導する
3. 学会等名 日本癌学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yutaka Hata
2. 発表標題 New tricks that regulate YAP and TAZ.
3. 学会等名 Telluride Science Research Center Workshop (国際学会)
4. 発表年 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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------