

令和 4 年 5 月 31 日現在

機関番号：32624  
 研究種目：基盤研究(B) (一般)  
 研究期間：2019～2021  
 課題番号：19H03456  
 研究課題名(和文) TGF- ファミリーシグナルによる腸管上皮幹細胞維持と破綻のメカニズム

研究課題名(英文) Collapse of intestinal epithelial tissue and its maintenance through TGF-beta family signal

研究代表者  
 伊東 進 (Itoh, Susumu)  
 昭和薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：70223154  
 交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：TMEPAI-K0/Apc 716/+マウスではApc 716/+マウス比で腺腫数は著しく減少し、腺腫径も小さくなっていました。一方、C180RF1-K0/Apc 716/+マウスとApc 716/+マウスの間では、ほとんど腺腫数、腺腫径に変化はなかった。消化管上皮細胞特異的にSmad2とSmad3を欠損させると欠損させた後、15-20週で小腸、盲腸、大腸で浸潤性の腫瘍を確認した。一方、Smad2又はSmad3単独欠損では、腫瘍形成は認められなかった。

## 研究成果の学術的意義や社会的意義

TMEPAI遺伝子を欠損させると消化管ポリープ形成が抑制されることを世界で初めて見出すことができました。この結果より、TMEPAIの機能抑制又は発現抑制させる低分子化合物が消化器系がんに対する抗がん剤になる可能性を有することが分かった。これまでにSmad4やALK3欠損が大腸がんを引き起こすことがわかっていたが、今回世界で初めてTGF-beta/Smadシグナル伝達に関わるSmad2とSmad3遺伝子欠損が消化器系に浸潤がん進展に関与することを突きとめた。

研究成果の概要(英文)：TMEPAI K0/ApcD716/+ mice showed fewer and smaller intestinal adenoma than ApcD716/+ mice, whereas there were no differences for number and size of adenoma between C180RF1K0/ApcD716/+ and ApcD716/+ mice. 15-20 weeks after both Smad2 and Smad3 genes were deleted in intestinal epithelial cells in mice, invasive tumors in small intestines, cecum and/or colon could be found. On the other hand, Smad2 gene alone or Smad3 gene alone was specifically knocked out in mouse intestinal epithelial cells, we could not find any tumors at all.

研究分野：分子腫瘍学

キーワード：TGF- シグナル Smad TMEPAIファミリー 消化管腫瘍 -カテニン

### 1. 研究開始当初の背景

腸管上皮細胞は、3~4日ごとに再生を繰り返し、1日数億個以上の細胞が入れ替わっているダイナミックな組織である。腸管上皮組織は、絨毛とよばれる腸管内腔側に突起している分化細胞と未分化な細胞が多く認められる陰窩に分けられ、腸管幹細胞から分化した細胞は陰窩から絨毛へと上部に移動していることが知られている。これらの腸管上皮細胞を構成している分化した細胞群として吸収上皮細胞、杯細胞、内分泌細胞、パネート細胞、タフト細胞があり、互いに細胞間コミュニケーションを取りながら、正常な腸管上皮組織を形成している。しかしながら、秩序あるコミュニケーションを互いに取りあっている異なる細胞集団が、そのバランスを崩し、部分的に異常増殖、分化、老化、細胞死等の様々な運命を選択した結果、正常組織構造が破綻し、場合によってはがん発症の場となりうる。実際腸管上皮細胞で Wnt シグナルが恒常的に活性化されたマウスでは、無秩序な陰窩形成に引き続いた腺腫形成が観察され、逆に Wnt シグナルが阻害させたマウスでは、腸管上皮細胞の増殖抑制が認められている。一方、TGF-βシグナル関連分子に関し

ては、BMP IA 型受容体遺伝子 (ALK3) や Smad4 遺伝子欠損が腸管上皮幹細胞の増殖や異所性の陰窩形成を促進することや (Qi et al., 2017)、ヒトにおいて ALK3 や Smad4 遺伝子が若年性ポリポーシスの原因遺伝子であることがわかっているが、詳細な腫瘍化機構については未だ不明のままである。本研究では、Lgr5 陽性腸管上皮幹細胞又は villin 陽性腸管上皮細胞に、様々な TGF-βシグナル関連遺伝子を欠損 (表参照) させた場合の腸管上皮組織構築の再構築や破綻 (腫瘍化) を検討し、腸管上皮組織構築のメカニズムに繋げていくことを目的としている。

表 申請者が所有し、使用するTGF-βシグナル関連遺伝子欠損マウス

TGF-βシグナル関連遺伝子欠損マウス	予想されるシグナル異常
Smad1 <sup>F/F</sup>	BMPシグナル欠損
Smad2 <sup>F/F</sup>	TGF-βシグナル欠損
Smad3 <sup>F/F</sup>	TGF-βシグナル欠損
Smad2 <sup>F/F</sup> ;Smad3 <sup>F/F</sup>	TGF-βシグナル欠損
Smad4 <sup>F/F</sup>	TGF-βファミリーシグナル欠損
Smad5 <sup>F/F</sup>	BMPシグナル欠損
Smad1 <sup>F/F</sup> ;Smad5 <sup>F/F</sup>	BMPシグナル欠損
Smad7KO	TGF-βファミリーシグナル亢進
TMEPAIKO	TGF-βシグナル亢進
TMEPAIKO.C18ORF1KO	TGF-βシグナル亢進
TβRII <sup>F/F</sup>	TGF-βシグナル欠損
ALK5 <sup>F/F</sup>	TGF-βシグナル欠損

- ・上記マウスにLgr5-GFP-IRES-Cre/ERT2マウスを交配させることでTam投与時に、Lgr5陽性腸管上皮幹細胞で遺伝子欠損を起こす。また、腸管上皮幹細胞はGFP陽性となる。
- ・さらにTam投与により、Wntシグナルが活性化されるApc<sup>F/F</sup>マウスと交配を行うことで、消化管がんを自然発症させる。
- ・必要に応じてVillin-CreERマウスを使用できる状態である。

### 2. 研究の目的

腸管上皮細胞は、3~4日ごとに再生を繰り返し、1日数億個以上の細胞が入れ替わるダイナミックな組織である。腸管上皮組織は、絨毛とよばれる腸管内腔側に突起している分化細胞と未分化細胞が多く認められる陰窩に分けられ、腸管幹細胞から分化した細胞は陰窩から絨毛へと上部に移動している。これらの腸管上皮細胞を構成している分化細胞群として吸収上皮細胞、杯細胞、内分泌細胞、パネート細胞、タフト細胞があり、互いにコミュニケーションを取りながら、正常な腸管上皮組織を形成している。すでに、腸管上皮幹細胞マーカーとしてLgr5が知られており、Lgr5陽性細胞が娘細胞を産生し5種類の細胞への分化を促していることが証明されている。さらに、この幹細胞維持には、Wntシグナルが必要不可欠であり。その他Notch、Hippo/YAPやBMPシグナル等も重要な役割を果たしていることが報告されてい

る。

一方、物理的損傷、感染、炎症をはじめ様々な病態組織において、本来、秩序あるコミュニケーションを互いに取り合う異なる細胞集団は、そのバランスを崩してしまい、部分的に異常増殖、分化、老化、細胞死等の様々な運命を選択した結果、正常組織構造が破綻していく。このような組織破綻にตอบสนองして周囲の細胞等から発信されるシグナルにより、組織幹細胞あるいは間葉系幹細胞等が動員され、立体的に正常組織へと再構築される。また、このような再構築の過程は、同時にがん化の誘導の場としても重要であり、組織再構築の場においてがん幹細胞がどのように周囲の細胞とコミュニケーションを取り、維持・増殖していくかを解析することも組織再構築の解明につながる。破綻時における異種細胞間コミュニケーションの相違を正常時と比較し、3次元的な破綻のメカニズムを組織レベルで明らかにすれば、将来組織幹細胞、ES/iPS細胞を用いることによる破綻組織の再構築も可能になる。このように破綻状態を3次元的に捉えつつ、様々な疾患の分子メカニズムを解明し、再構築へ向かうためのダイナミクスを明らかにすることが組織再構築の制御機構の解明につながると考えている。実際、Wntシグナルが恒常的に活性化された  $Apc^{MIN/+}$  または  $Apc^{\Delta 716/+}$  マウスでは、無秩序な陰窩形成に引き続いた腺腫形成が観察され、逆に Wntシグナル阻害タンパク質である  $Dkk1$  を過剰に発現させたマウスでは、腸管上皮の増殖抑制が認められている。一方、TGF- $\beta$ シグナル関連分子に関しては、 $ALK3$  や  $Smad4$  遺伝子欠損が腸管上皮幹細胞の増殖や異所性の陰窩形成を促進することや、上記の遺伝子変異が家族性大腸ポリポーシス症の原因であると言われていたが、それ以上の詳細なメカニズムについては未だ不明のままである。組織再構築を達成するには、異種細胞同士が集団になって作り出す秩序立った細胞の移動、細胞接着分子による秩序立った細胞の配置、細胞の極性の制御による機能的配列等の3次元立体構築の制御が重要となり、細胞間コミュニケーションやシグナルの解明と人為的操作法の確立が重要である。そのために異種細胞間によって構成される組織の3次元ダイナミクス、3次元組織構築の際に機能する遺伝子・シグナル伝達の時空間的变化を解析し、原理を捉えることが重要である。本研究課題では、腸管上皮組織を構成している様々な細胞集団に焦点を当てて、TGF- $\beta$ シグナルによる異種細胞間の相互作用を立体的な法則に基づいた組織構築を行うメカニズムも捉えつつ、TGF- $\beta$ ファミリーのシグナル伝達の時空間的制御と絡めて腸管上皮幹細胞から各細胞への分化及びがん進展時の組織構築の破綻・再構築の理解を同時に深めて行くことを目指す。

本課題では、ヒト大腸がんで遺伝子変異が認められる  $Smad2$ 、 $Smad4$  や  $T\beta RII$  遺伝子を腸管上皮幹細胞で欠損させることに加え、他の TGF- $\beta$ シグナル関連遺伝子を腸管上皮幹細胞で欠損させた場合の組織構築の破綻・再構築を観察し、さらに腸管上皮幹細胞特異的に TGF- $\beta$ シグナル関連遺伝子を欠損させた状態で、Wntシグナルを活性化することで ( $Apc^{F/F}$  マウスを用いる)、TGF- $\beta$ シグナルによる消化管がん進展時の組織構築の破綻・再構築制御機構を解明する。

### 3. 研究の方法

#### (1) マウスの樹立

$Apc^{\Delta 716/+}$  マウス、 $TMEPAI-KO/Apc^{\Delta 716/+}$  マウス、 $C18ORF1-KO/Apc^{\Delta 716/+}$  マウス、 $DKO/Apc^{\Delta 716/+}$  マウスを作出するために、 $Apc^{\Delta 716/+}$  マウス (Oshima et al. 1995) に  $TMEPAI-KO$  マウス (未発表)、 $C18ORF1-KO$  マウス (未発表) 又は  $DKO$  マウス (未発表) を掛け合わせた。各種 TGF- $\beta$  受容体や  $Smad$  遺伝子を  $flox/flox$  配列で挟んだコンディショナルノックアウト (CKO) マウス (表) と、タモキシフェン投与により腸管上皮特異的に目的の遺伝子を

欠損させることができる VillinCreER マウス (El Marjou et al., 2004) と交配を行い、本実験に使用する遺伝子改変マウスを作成した。

その後、作出した雄性マウスを 6-7 週齢になるまで飼育した後、3 mg のタモキシフェン(TM)を腹腔内に 5 日間連続投与し、解剖するまで飼育した。TM を投与して腸管上皮細胞で目的の遺伝子を欠損させたマウスをそれぞれ Smad1<sup>IEKO</sup> (intestinal epithelium-specific Smad1 KO)、Smad2<sup>IEKO</sup>、Smad3<sup>IEKO</sup>、Smad4<sup>IEKO</sup>、Smad5<sup>IEKO</sup>、Smad1<sup>IEKO</sup>/Smad5<sup>IEKO</sup>、Smad2<sup>IEKO</sup>/Smad3<sup>IEKO</sup>、ALK5<sup>IEKO</sup>、TβRII<sup>IEKO</sup> とした。野生型マウスは C57BL/6J (日本クレア、日本 SLC) を用いた。飼育は SPF 飼育室で行い、飼育及び実験は昭和薬科大学動物実験指針に基づいて行った。

## (2) マウスの解剖・組織固定

マウスを安楽死させ、小腸を摘出した。摘出した全ての腸を軽く PBS で洗浄後、脂肪組織を除いた。引き続きマウス経口ゾンデを用いて、約 20 mL の腸管固定液で腸管腔内を通し、内容物を除去し、さらに 50 mL チューブに 30 mL の腸管固定液を入れ一昼夜以上、室温で組織の固定を行った。固定後、採材した全ての腸は縦軸方向に切り開き、1 x PBS で腸内を洗浄、再度腸管固定液に浸して保管した。

## 4. 研究成果

### (1) TMEPAI ファミリー遺伝子欠損

#### Apc<sup>Δ716/+</sup>マウスの消化管腺腫形成能

消化管腺腫形成能を評価するため、各遺伝子型マウスの腺腫数について 8-22 週齢でマウスを安楽死させ、小腸を採材し腺腫数を計測したところ、TMEPAI-KO/Apc<sup>Δ716/+</sup>マウスはどの週齢においても Apc<sup>Δ716/+</sup>マウスに比べて腺腫数が顕著に減少していた。一方で C18ORF1-KO/Apc<sup>Δ716/+</sup>マウスは、Apc<sup>Δ716/+</sup>マウスに比べても腺腫数はほとんど変わらず、同じ TMEPAI ファミリー分子であっても腺腫形成抑制効果は認められなかった(図 1)。さらに DKO/Apc<sup>Δ716/+</sup>マウスは、TMEPAI-KO/Apc<sup>Δ716/+</sup>マウスよりもさらに強い腺腫形成抑制効果が認められ、12-16 週齢の多くのマウスが小腸における腺腫形成が認められなかった。次に 16 週齢の各マウスを用いて、腺腫数、腺腫径について検討したところ(図 2)、Apc<sup>Δ716/+</sup>マウスは 1 匹あたりの平均腺腫数は約 80 個になり、腺腫径も最大で 5 mm 以上になるものも存在し、2-4 mm の腺腫も全体の 3 割以上を占めていた。一方、TMEPAI-KO/Apc<sup>Δ716/+</sup>マウスでは、1 匹あたりの平均腺腫数は 10 個以下となり、腺腫径も 1-2 mm 以下がほとんどであったこ

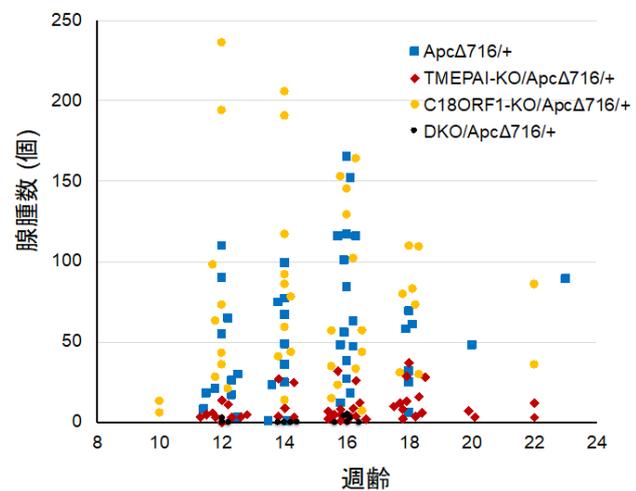


図 1 TMEPAIファミリー遺伝子欠損Apc<sup>Δ716/+</sup>マウスにおける小腸ポリープ形成抑制

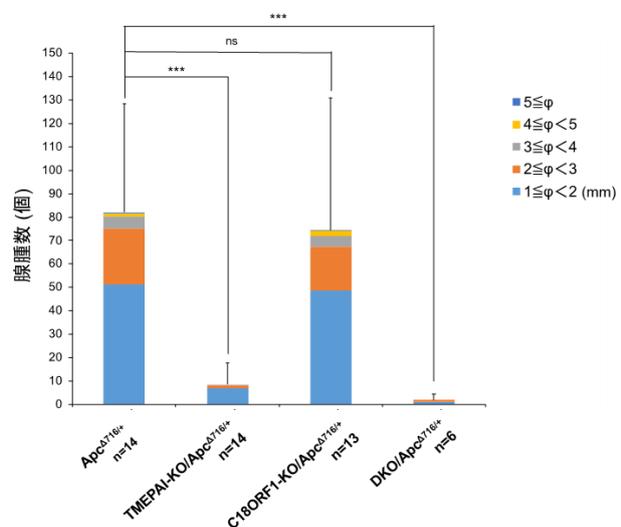


図 2 16週齢のApc<sup>Δ716/+</sup>マウス、TMEPAI-KO/Apc<sup>Δ716/+</sup>マウス、C18ORF1-KO/Apc<sup>Δ716/+</sup>マウス及びDKO/Apc<sup>Δ716/+</sup>マウスにおける1匹あたりの平均腺腫数及び腺腫径の比較

とから、TMEPAI 欠損により、高い腺腫形成抑制効果が認められた。また、C18ORF1-KO/Apc<sup>Δ716/+</sup>マウスについては、1 匹あたりの平均腺腫数及び、腺腫径の割合についても Apc<sup>Δ716/+</sup>マウスとほぼ同じ結果となり、C18ORF1 遺伝子欠損による腺腫形成抑制効果は認められなかった。そのため、C18ORF1 遺伝子は同じ TMEPAI ファミリー分子であっても腺腫形成に関与している可能性が低いことが示唆された。しかしながら、DKO/Apc<sup>Δ716/+</sup>マウスでは TMEPAI-KO/Apc<sup>Δ716/+</sup>マウスよりもさらに 1 匹あたりの平均腺腫数も減少し、腺腫径もより小さくなることが確認され、TMEPAI 単独欠損よりさらに強い腺腫形成抑制能が示唆された。

## (2) TGF-β ファミリーシグナル関連遺伝子を腸上皮細胞特異的に欠損させたマウスの表現型解析

最初、Lgr5-CreER マウスを用いて消化管上皮幹細胞を用いて、TGF-β 受容体や Smad 遺伝子を組織特異的に KO したが、KO の効率が悪かった(data not shown)。そこで VillinCreER マウスを用いて消化管上皮細胞特異的に TGF-β 受容体や Smad 遺伝子を KO した。TM 投与終了後から 20 週が経過した後にマウスを解剖して、腫瘍形成について検討した。Smad1<sup>IEKO</sup>、Smad2<sup>IEKO</sup>、Smad3<sup>IEKO</sup>、Smad5<sup>IEKO</sup>、ALK5<sup>IEKO</sup> 及び Tβ RII<sup>IEKO</sup> マウスでは、各々の VillinCreER を有しないマウスと同様に小腸、盲腸、大腸に変化はなく、正常な野生型マウスと同じであった。興味深いことにと Smad2<sup>IEKO</sup>/Smad3<sup>IEKO</sup> のほとんどのマウスは、TM 投与後 20 週間ほどで小腸、盲腸又は大腸で腫瘍が観察された。さらに HE 染色した結果、腫瘍は消化管組織の漿膜を破るといった腫瘍進展度の高い T<sub>3</sub> や T<sub>4</sub> ステージであり、消化管上皮組織において Smad2 遺伝子と Smad3 遺伝子が共に喪失することで悪性の高い浸潤性腫瘍が形成されることがわかった。また、若年性ポリポシスの原因遺伝子でもある Smad4 遺伝子を腸管上皮細胞で欠損させた Smad4<sup>IEKO</sup> マウスは、頻度が低い小腸と大腸で腫瘍を観察することができ、これまでの報告と一致していた (Perekatta et al., 2018)。

## 引用文献

El Marjou F, Janssen KP, Chang BHJ, Li M, Hindie V, Chan L, Louvard D, Chambon P, Metzger D, Robine S. (2004)

Tissue-specific and inducible Cre-mediated recombination in the gut epithelium

*Genesis*, 39:186-193

Oshima M, Oshima H, Kobayashi M, Tsutsumi M, Taketo MM. (1995).

Evidence against dominant negative mechanisms of intestinal polyp formation by Apc gene mutations

*Cancer Res*, 55, 2719-2722

Qi Z, Li Y, Xu C, Liu Y, Li H, Zhang B, Wang X, Yang X, Xie W, Li B, Jackie Han JD,

Chen YG. (2017)

BMP restricts stemness of intestinal Lgr5<sup>+</sup> stem cells by directly suppressing their signature genes

*Nat Commu*, 6;8:13824

Perekatt AO, Shah PP, Cheung S, Jariwala N, Wu A, Gandhi V, Kumar N, Feng Q, Patel N, Chen L, Joshi S, Zhou A, Taketo MM, Xing J, White E, Gao N, Gatz ML, Verzi MP. (2018).

SMAD4 Suppresses WNT-Driven Dedifferentiation and Oncogenesis in the Differentiated Gut Epithelium

*Cancer Res*, 78, 4878-4890

## 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 3件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Nakano N, Sakata N, Katsu Y, Nochise D, Sato E, Takahashi Y, Yamaguchi S, Haga Y, Ikeno S, Motizuki M, Sano K, Yamasaki K, Miyazawa K, Itoh S.	4. 巻 295
2. 論文標題 Dissociation of the AhR/ARNT complex by TGF- $\beta$ /Smad signaling represses CYP1A1 gene expression and inhibits benze[a]pyrene-mediated cytotoxicity.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Biol.Chem.	6. 最初と最後の頁 9033-9051
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1074/jbc.RA120.013596	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 Minami M, Mori T, Honda Y, Ueno K, Murakami T, Ajioka Y, Atsumi T, Joshi KJ, Yadav PM, Kandel DR, Nakano M, Shinozaki J, Itoh S, Nakane T, Takano A.	4. 巻 74
2. 論文標題 Physical and chemical characteristics of soils in Ephedra gerardiana and E. pachyclada habitats of Kali Gandaki Valley in Central Nepal.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Nat. Med.	6. 最初と最後の頁 825-833
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11418-020-01413-w	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 該当する
1. 著者名 Thakur N, Hamidi A, Song J, Itoh S, Bergh A, Heldin CH, Landstrom M.	4. 巻 23
2. 論文標題 Smad7 enhances TGF- $\beta$ -induced transcription of c-Jun and HDAC6 promoting invasion of prostate cancer cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 101470
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.isci.2020.101470	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 Minami M, Taichi F, Honda Y, Ueno K, Shinozaki J, Itoh S, Takano A, Berdiyev J, Ivanovich Mattsev I, Nakane T.	4. 巻 75
2. 論文標題 Environmental and soil characteristics in Ephedra habitats of Uzbekistan.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J. Nat. Med.	6. 最初と最後の頁 246-258
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11418-020-01460-3	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 該当する

1. 著者名 Kawamoto R, nakano N, Ishikawa H, Tashiro E, Nagano W, Sano K, Irie M, Ikuta M, Kishi F, Nakane T, Naito M, Itoh S.	4. 巻 1
2. 論文標題 Narciclasine is a novel YAP inhibitor that disturbs interaction between YAP and TEAD4.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BBA Adv.	6. 最初と最後の頁 100008
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbadv.2021.100008	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 Fukasawa K, Hanada K, Ichikawa K, Hirashima M, Takagi T, Itoh S, Watabe T, Itoh F.	4. 巻 41
2. 論文標題 Endothelial-specific depletion of TGF- signaling affects lymphatic function.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Inflamm. Regeneration	6. 最初と最後の頁 35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s41232-021-00185-4	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 Tashiro E, Nagasawa Y, Itoh S, Imoto M.	4. 巻 41
2. 論文標題 Involvement of miR-3180-3p and miR-4632-5p in palmitic acid-induced insulin resistance.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mol. Cell. Endocrinol.	6. 最初と最後の頁 35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mce.2021.111371	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 Nakano N, Fukuda K, Tashiro E, Ishikawa H, Nagano W, Kawamoto R, Mori A, Watanabe M, Yamazaki R, Nakane T, Naito M, Okamoto I, Itoh S.	4. 巻 171
2. 論文標題 Hybrid molecule between platanic acid and LCL-161 as a yes-associated protein (YAP) degrader.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J. Biochem.	6. 最初と最後の頁 631-640
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvac021	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24件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 東理紗子、芝崎哲平、佐野圭吾、天野翔瑛、澤田悠太郎、石川諒、伊東史子、渡邊幸秀、武藤誠、加藤光保、伊東進
2. 発表標題 TGF- シグナルを阻害するTMEPAI 遺伝子欠損マウスにおける消化管腫瘍進展抑制
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 淺利 心、山崎 航平、鈴木 香枝、佐野 圭吾、中野 なおこ、伊東 進
2. 発表標題 マウス小腸上皮由来オルガノイド培養法の確立
3. 学会等名 2019年度日本生化学会関東支部例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊東 進
2. 発表標題 がん進展制御機構を解明し、創薬に繋げるーTGF- シグナルとYAPシグナルに着目してー
3. 学会等名 第63回日本薬学会関東支部大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊東 真菜、石川 諒、芝崎 哲平、佐野 圭吾、伊東 進
2. 発表標題 大腸慢性炎症誘発腫瘍モデルにおけるTGF- シグナル抑制因子TMEPAI ファミリー遺伝子欠損マウスの解析
3. 学会等名 2019年度日本生化学会関東支部例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中野 なおこ、伊東 史子、渡邊 幸秀、武藤 誠、加藤 光保、伊東 進
2. 発表標題 消化管腫瘍形成におけるTMEPAI遺伝子ファミリーの役割
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Susumu Itoh
2. 発表標題 Intestinal tumor development in mice lacking TGF signal components
3. 学会等名 Virtual TGF meeting in Uppsala (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永野 和果、内藤 幹彦、伊東 進、中野 なおこ、田代 悦
2. 発表標題 中皮腫進展抑制を目指したSNIPER化合物の開発
3. 学会等名 第25回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中野 なおこ、田代 悦、永野 和果、伊東 進
2. 発表標題 YAPシグナルを標的とした新規抗がん剤の開発
3. 学会等名 第25回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 星名 黎、伊東 進、中野 なおこ
2. 発表標題 TMEPAI 遺伝子ファミリー欠損マウスにおける消化管腫瘍形成抑制機構の解明
3. 学会等名 第25回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中野 なおこ、星名 黎、内田 吉美、伊東 史子、渡邊 幸秀、武藤 誠、加藤 光保、伊東 進
2. 発表標題 TMEPAI ファミリー分子によるマウス消化管腺腫制御分子メカニズムの解明
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中野 なおこ、正田 卓司、内藤 幹彦、伊東 進
2. 発表標題 がん遺伝子YAPタンパク質を分解する抗がん剤開発
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

1. 発表者名 伊東 史子、伊東 進
2. 発表標題 ミオスタチン前駆体由来のミオスタチン阻害最小ペプチドはがん悪液質を改善する
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 中野 なおこ、内藤 幹彦、伊東 進
2. 発表標題 YAPシグナルを標的とした新規抗がん剤の開発
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 永野和果、河本理恵、福田和男、正田卓司、山崎龍、中根孝久、岡本巖、内藤幹彦、中野なおこ、伊東進
2. 発表標題 YAPを標的としたプロテインノックダウン法による中皮腫進展抑制
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 須田 遼太、綾部 佳穂、小嶋 彩夏、山本 陽平、鳥越 千尋、嶋田 貴之、中野 なおこ、伊東 進
2. 発表標題 BMP刺激によるMSK1を介した軟骨分化におけるSmad4の役割
3. 学会等名 2019年度日本生化学会関東支部例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 綾部 佳穂、須田 遼太、小嶋 彩夏、山本 陽平、鳥越 千尋、嶋田 貴之、中野 なおこ、伊東 進
2. 発表標題 BMPを介した軟骨分化におけるMSK1リン酸化部位の解析
3. 学会等名 2019年度日本生化学会関東支部例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山浦 瑞貴、堤 優、中原 千絵、川島 理沙、中野 なおこ、伊東 進
2. 発表標題 TMEPAIファミリーによる中皮腫悪性化抑制
3. 学会等名 2019年度日本生化学会関東支部例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上 公美子、小林 万純、佐野 圭吾、伊東 進
2. 発表標題 TMEPAIファミリーによる乳腺分化抑制メカニズム
3. 学会等名 2019年度日本生化学会関東支部例
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永野 和果、河本 理恵、福田 和男、正田 卓司、山崎 龍、中根 孝久、岡本 巖、内藤 幹彦、中野 なおこ、伊東 進
2. 発表標題 YAPを標的としたプロテインノックダウン法の確立
3. 学会等名 2019年度日本生化学会関東支部例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山口 達也、右城 美里、小林 季逸、坂田 宜夫、中野 なおこ、伊東 進
2. 発表標題 E3ユビキチンリガーゼHECTD3によるBMPシグナル抑制機構
3. 学会等名 2019年度日本生化学会関東支部例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中野 なおこ、正田 卓司、内藤 幹彦、伊東 進
2. 発表標題 プロテインノックダウン法 (SNIPER) を用いた新規YAP阻害剤の開発
3. 学会等名 第23回日本がん分子標的治療学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊東 進
2. 発表標題 TGF- $\beta$ シグナルが関与する上皮細胞分化制御機構 がん化のメカニズムを追求する
3. 学会等名 第三回細胞内シグナル応答研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊東 進
2. 発表標題 YAPを標的とした抗がん剤開発
3. 学会等名 新学術領域研究「ケモコピキチン」第3回 領域班会議
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊東史子、齋藤 裕紀、宮本樹、Murcus Fruttiger、伊東 進
2. 発表標題 血管内皮細胞特異的TGF- $\beta$ シグナルの欠損が 腫瘍に与える影響
3. 学会等名 第27回日本血管生物医学会学術集会
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
---------	---------