

令和 4 年 9 月 15 日現在

機関番号：83901

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03527

研究課題名（和文）YAP1/TAZ阻害剤による悪性中皮腫の新規分子標的治療法の開発

研究課題名（英文）Development of a new therapeutic modality using YAP1/TAZ inhibitors against malignant mesothelioma

研究代表者

関戸 好孝（Sekido, Yoshitaka）

愛知県がんセンター（研究所）・分子腫瘍学分野・副所長兼分野長

研究者番号：00311712

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,300,000円

研究成果の概要（和文）：悪性中皮腫は遺伝子の転写に関わるYAP1/TAZコアクチベーターが恒常的に活性化し、腫瘍細胞の悪性を促進する。共同研究により新規のYAP1/TAZ阻害剤の開発を行った。新規に開発された阻害剤K-975とともに他のYAP1/TAZ阻害剤を用いて、独自に樹立した日本人悪性中皮腫細胞株パネルを用いた感受性を検討し、その特徴を明らかにした。さらに当初高感受性を示した細胞株を用いて獲得二次耐性株の樹立に成功し、その耐性機構についても明らかにした。本研究遂行により悪性中皮腫に対する新たな治療戦略につながる成果が得られたものと考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

悪性中皮腫に対する化学療法薬は極めて限られている。免疫チェックポイント阻害剤も2剤が最近保険収載されたが、実臨床での奏効率は期待されたほど高くない。本研究によりYAP1/TAZ阻害剤がNF2-Hippoシグナル伝達系が高頻度に破綻している悪性中皮腫細胞に対して強い抗腫瘍効果を示すことが明らかとなった。さらに、感受性や獲得耐性に関する機構についても明らかになった。今後、YAP1/TAZ阻害剤を臨床試験に展開するために非常に有用な知見が得られたものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Malignant mesothelioma promotes cell proliferation and progression of tumor cells through the constitutive activation of YAP1/TAZ coactivators involved in gene transcription. Through collaborative research, we have developed a novel YAP1/TAZ inhibitor. The sensitivities of the newly developed inhibitor K-975 as well as other YAP1/TAZ inhibitors were examined and characterized using an established panel of Japanese malignant mesothelioma cell lines by ourselves. Furthermore, we succeeded in establishing acquired resistant strains using the cell lines that initially showed high sensitivity, and clarified the mechanism of resistance. The results of this study may lead to new therapeutic strategies for malignant mesothelioma.

研究分野：分子腫瘍学

キーワード：悪性中皮腫 細胞株 分子標的薬 シグナル伝達系 遺伝子変異 細胞増殖

様式 C-19、F-19-1、Z-19(共通)

1. 研究開始当初の背景

悪性中皮腫はアスベスト曝露から 30-40 年の潜伏期を経て発症する極めて難治性の腫瘍である。本邦においてはアスベストの規制が遅れたため、今後、患者数の増加が見込まれ、死亡者数は 2025～30 年頃にピークを迎えることが予想されている。悪性中皮腫のゲノム異常は少数のがん抑制遺伝子の変異(CDKN2A/2B、NF2、BAP1 が高頻度に不活性化)が特徴であり、活性型のドライバー遺伝子変異は極めて稀である。そのためキナーゼ阻害剤などの既存の分子標的薬はほとんど奏功しない。

研究代表者は、悪性中皮腫のゲノム解析、シグナル伝達系の解析に長年取り組み、NF2-Hippo (ヒッポ)細胞内シグナル伝達系の不活性化が極めて重要であることを明らかにしてきた。さらに、Hippo シグナル伝達系の不活性化によって引き起こされる転写コアクチベーターの YAP1 蛋白 および TAZ 蛋白の恒常的な活性化が、悪性中皮腫の増殖、生存、浸潤、造腫瘍能に必須であることを明らかにした。

YAP1/TAZ 転写コアクチベーターは低リン酸化状態が安定化(活性化)した状態であり、核内に移行する。核内に移行した YAP1/TAZ は、転写因子である TEAD ファミリー分子 (TEAD1-4) 等と結合して、様々ながん促進的な遺伝子の発現を亢進し、細胞の悪性形質の増強を引き起こす。YAP1 および TAZ はキナーゼ活性を有せず、その阻害剤の開発は困難であったが、研究代表者は、他施設との共同研究によって YAP1/TAZ の機能を抑制する阻害物質を同定しており、海外からも YAP1/TAZ 阻害剤の開発が報告されてきている。

2. 研究の目的

悪性中皮腫は進行した段階で診断されることが多い。治療薬は極めて限られており、研究開始当初はシスプラチンとペトレキセドの併用療法のみが若干の治療効果が認められていた。悪性中皮腫はがん遺伝子のドライバー変異が極めて少なく、従来手法による標的分子に対するキナーゼ阻害剤の開発は、その標的分子すら適当な分子がなく困難を極めていた。最近になり、免疫チェックポイント阻害剤(ニボルマブ、イピリムマブ)が奏功性を示し保険収載されたが、実臨床上の奏効率は 20～30%程度であり、期待されたほどの効果に達していない。従って、現在もなお新規のタイプの有効な治療薬の開発が求められている。

研究代表者らは悪性中皮腫において NF2 がん抑制遺伝子が高頻度に変異し、さらに NF2 が制御する Hippo (ヒッポ)細胞内シグナル伝達系が高頻度に破綻していることを明らかにしてきた。NF2-Hippo 経路の破綻は YAP1 および TAZ 転写コアクチベーターの恒常的な低リン酸化(安定化し活性化)につながり、活性化した YAP1 あるいは TAZ は TEAD ファミリー転写因子と結合し多数のがん促進的な遺伝子の発現を亢進する。研究代表者らは、転写が亢進した遺伝子群の中で CTGF (結合組織成長因子)などが、悪性中皮腫細胞の生存・増殖・進展に大きく寄与することを明らかにしてきた。そのため、YAP1/TAZ を阻害することが悪性中皮腫の新たな治療戦略になり得ることが強く予想された。

YAP1/TAZ に対する阻害剤は国内外で精力的に開発中であり、研究代表者は製薬企業および他のアカデミアとの共同研究により、幾つかの有望な候補化合物を同定している。本研究は、現在、開発中の YAP1/TAZ 阻害剤を将来、臨床試験に展開することを目指し、a) YAP1/TAZ 阻害剤に奏功する悪性中皮腫のサブタイプを明らかにし、b) 一次耐性、獲得二次耐性に対するメカニズムを解明し、c) YAP1/TAZ 阻害剤との併用により相乗効果の期待できる薬剤を明らかにし、悪性中皮腫に対する YAP1/TAZ 阻害剤の有用性を前臨床レベルで検証することを目的とした。

3. 研究の方法

研究代表者らが独自に樹立した日本人患者由来の悪性中皮腫細胞株パネル(30 株)、ATCC 等より入手した細胞株(8 株)および不死化中皮細胞株(MeT-5A、HOMC)等の合計 40 株を用い、YAP1/TAZ 阻害剤の阻害効果を検討する。YAP1/TAZ 阻害剤は、研究代表者と製薬企業が共同研究により開発した小分子化合物 Compound X (K-975 と後に命名)、国外から YAP1/TAZ 阻害剤として報告されている各種の薬剤(Verteporfin、Peptide 17、Super-TDU)等を比較検討する。K-975 は YAP1 および TAZ が TEAD 転写因子との結合を阻害することにより、YAP1 および TAZ を同時に抑制することが既に明らかにされている。YAP1/TAZ 阻害剤に対する感受性の異なる細胞から RNA を抽出し網羅的な遺伝子発現解析を行い様々な in silico 解析を行って高感受性、低感受性を規定する遺伝子群、シグナル伝達経路などについて検討する。さらに、得られた結果より、K-975 と相乗効果が期待される薬剤を併用して in vitro における細胞障害の増強効果を検討する。

YAP1/TAZ 阻害剤に高感受性を示す悪性中皮腫細胞株を用い、始めは阻害剤の低濃度曝露から徐々に濃度を上げて長期培養を行い、YAP1/TAZ 阻害剤に対する二次耐性を獲得した細胞株を樹立する。樹立された細胞株と親株を用い次世代シーケンズによる網羅的解析を行い、獲得二次耐性の原因となる遺伝子、パスウェイの同定を試みる。

4. 研究成果

(1) NF2-Hippo (ヒッポ) シグナル伝達系異常

悪性中皮腫は高頻度に NF2-Hippo シグナル伝達系が破綻している(図1)。NF2-Hippo シグナル伝達系が活性化すると LATS キナーゼが YAP1/TAZ 蛋白をリン酸化し、細胞質内に留めおくか分解し、YAP1/TAZ 蛋白は不活化される。

NF2-Hippo シグナル伝達系が、その構成因子の遺伝子変異や遺伝子欠失あるいはエピジェネティック変化によって発現低下するなどのメカニズムにより破綻すると、LATS キナーゼが活性化せず、その結果、YAP1 および TAZ 転写共役分子の低リン酸化状態が維持され、YAP1/TAZ は安定化する。安定化した YAP1/TAZ は細胞核内に移行し、転写因子である TEAD ファミリー分子 (TEAD1-4 まで 4 種が存在) に結合することにより、下流の遺伝子の転写が促進される。これらの遺伝子の中にはサイクリン D、CTGF (Connective Tissue Growth Factor: 結合組織成長因子) およびインターロイキン 1 ベータなどが含まれる。これらの遺伝子は、がん細胞の増殖・生存・浸潤を促進する (図1)。

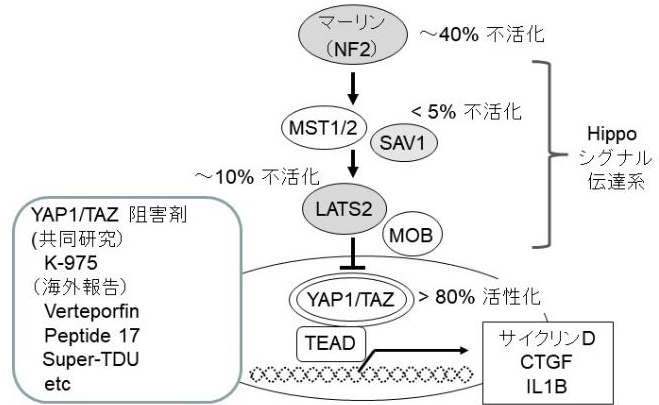


図1. 悪性中皮腫における NF2-Hippo シグナル伝達系異常と YAP1/TAZ の活性化および阻害剤

この Hippo シグナル経路を標的とする薬剤は国内外で盛んに開発が行われているが、Verteporfin、Super-TDU など幾つかの小分子やペプチドが YAP1/TAZ を阻害することが報告されてきた。

研究代表者は数年にわたる他研究機関との共同研究により、YAP1/TAZ と TEAD の結合を阻害する薬剤の開発に取り組んできた。その中で K-975 は製薬企業との共同研究に参画して開発した新規 TEAD 阻害剤 (YAP1/TAZ 阻害剤) である。K-975 は TEAD 転写分子の非常に重要な位置のシステイン残基に共有結合する。そのシステイン残基は本来パルミチル化されて、YAP1/TAZ と結合することが可能となる。一方、K-975 がそのシステイン残基に共有結合し、当該システインがパルミチル化されなくなると、TEAD 蛋白と YAP1/TAZ 蛋白は結合することが阻害され、TEAD 分子が転写因子として機能することができなくなる。

(2) 悪性中皮腫細胞株パネルを用いた YAP1 阻害薬の検討

研究代表者が樹立した悪性中皮腫細胞株パネルを中心に既知の Hippo 標的薬である Verteporfin、Super-TDU、Peptide17、そして新たに共同研究によって開発した K-975 に対する感受性の検討を行った。

K-975 に対しては高感受性群から低感受性群までを明らかにした。IC₅₀ (Inhibitory concentration 50) は 10~数 10nM という極めて低濃度で効果を発揮する細胞株が検出された一方、数百 μM 以上を示す低感受性株の存在も明らかとなった (図2)

研究代表者らが当初予想した通り、NF2-Hippo 経路の破綻の有無と K-975 に対する感受性の相関が認められたものが多かった。一方、NF2-Hippo 経路が破綻しているにも関わらず低感受性、あるいは NF2-Hippo 経路が intact と予想されているにも関わらず感受性が高い細胞株も認められた (図2)。不死化中皮腫細胞株 (黒色) はほとんど低感受性であった。

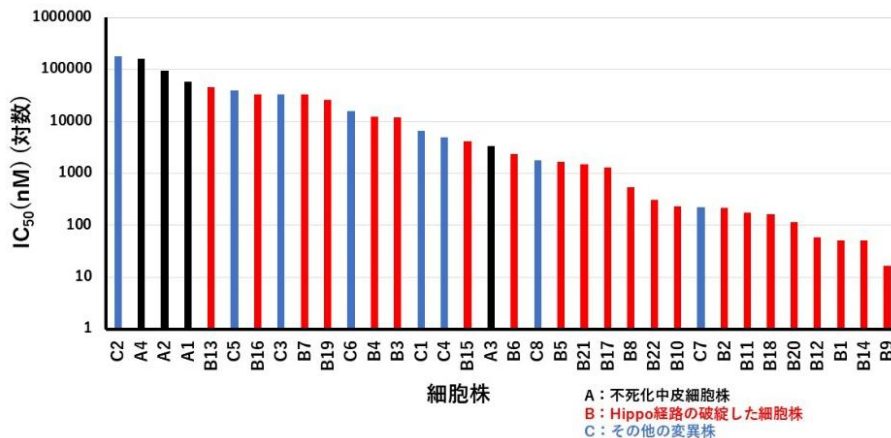


図2 中皮腫細胞株パネルにおける K-975 に対する IC₅₀ 値

解析した細胞群を Hippo 経路の破綻の有無の 2 群間に分けて統計学的な解析を行ったところ、Hippo 経路の破綻した群で有意に K-975 の IC₅₀ 値が低いことが確認された(図3)。

さらに K-975 に高感受性を示す細胞株 4 株と低感受性を示す 3 株、不死化中皮細胞株 1 株を選択し、その他の YAP1/TAZ 阻害剤と既に報告されている薬剤(Verteporfin, Super-TDU, Peptide17)との薬剤感受性について比較検討した。その結果、K-975 は Verteporfin, Super-TDU や Peptide17 よりもより低濃度で腫瘍抑制効果を示し、NF2-Hippo 経路の破綻の有無を基準とした薬剤選択性に優れていることが明らかとなった(図4)。

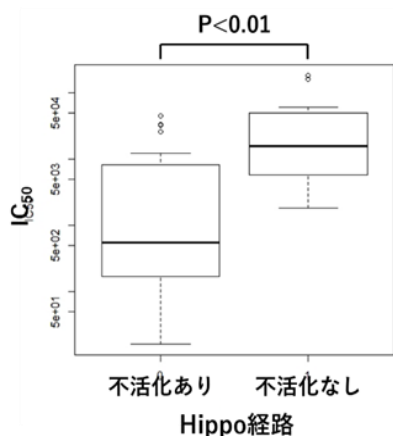


図3 Hippo経路の不活化あり/なしでのIC₅₀値

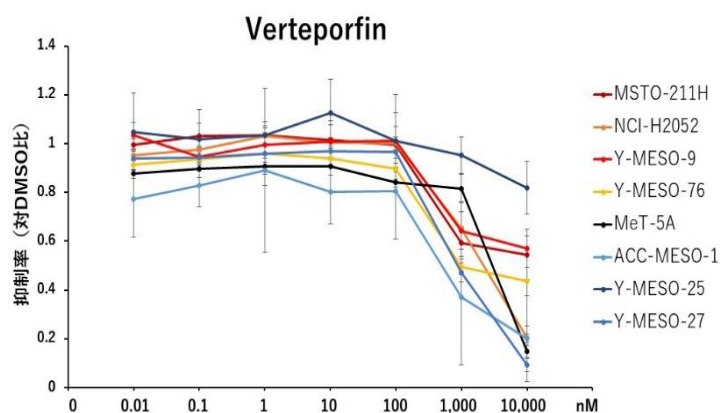


図4 既知のYAP1/TAZ阻害剤であるVerteporfinの阻害効果

(3) 感受性に関する遺伝子解析

Hippo シグナル伝達系が破綻し、YAP1/TAZ が活性化して中皮腫細胞の生存や増殖が促進されているにも関わらず、K-975 阻害剤の効果が極めて弱い細胞株が検出された(図2)。K-975 投与により TEAD 転写因子が転写を促進することが知られている代表的な CYR61 遺伝子および ANKRD1 遺伝子について K-975 阻害剤前後の遺伝子発現量をリアルタイム RT-PCR で検討した。その結果、Hippo シグナル伝達系が破綻している細胞株 7 株の検討で、K-975 の感受性が高度であった 4 細胞株は全て CYR61 および ANKRD1 の両遺伝子の発現が有意かつ高度に抑えられていた。一方、低感受性であった 3 細胞株での発現低下効果はやや弱く、このことが K-975 に対する低感受性の要因の一つであることが示唆された。

さらに、網羅的な遺伝子発現解析をおこなって、感受性の違いに関与する遺伝子の探索を行った。Gene set enrichment analysis (GSEA)など in silico の解析を行ったところ、mTOR シグナル伝達系や MAPK 経路の活性化が K-975 に対する低感受性を賦与していることが示唆された。mTOR の阻害剤である everolimus および K-975 を単独および併用投与したところ、K-975 に低感受性を示した 2 株は everolimus に感受性を示し、さらに K-975 の併用投与によってもわずかではあるが相乗効果が得られた(図5)。これらの結果は、K-975 単独投与で効果が不十分な場合、他の細胞内シグナル伝達系が増殖シグナルのバイパス経路の役割を果たしていることを強く示唆した。

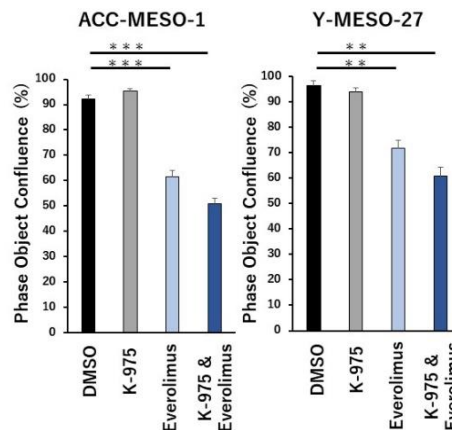


図5 mTOR阻害剤 (Everolimus) との併用効果

(4) 獲得二次耐性株の作出と検討

多くの分子標的薬は、最初に著効を示しても、数か月~2 年後にかけて必ず二次耐性を獲得した細胞が出現し、腫瘍が再発することが知られている。YAP1/TAZ 阻害剤が今後、臨床応用された場合、当然、このような二次耐性の獲得が予想されるため、in vitro における獲得二次耐性株の樹立を行った。

K-975 に高度感受性を示した 2 株を用い、K-975 を低濃度から徐々に濃度を上げることにより、K-975 に対する獲得二次耐性株の作出に成功した。MSTO-211H 株および NCI-H2052 株を用いたが、両者とも IC₅₀ 値は 250 倍、78 倍の増加を示した。元の細胞株とともに RNA シークエンスを行ったところ獲得耐性株では MAPK シグナル伝達系の活性化が認められた。その結果をもとに K-975 と MAPK 阻害剤の併用投与を行ったところ、高度な細胞増殖抑制効果が得られた。

(5) TEAD 転写因子の解析

K-975 は YAP1/TAZ 転写コアクチベーターが TEAD 転写因子(TEAD1~4 まで 4 種存在)への結合を阻害するが、4 種の TEAD 分子毎の結合能、YAP1/TAZ の結合抑制阻害効果、引いては細胞増

殖抑制効果に違いが生じることが予想された。この点をより明らかにするために、4 つの TEAD 分子に FLAG-エピトープをつけたコンストラクトを作成し、K-975 の添加前後による TEAD の結合蛋白の変化を免疫沈降法および質量分析法にて検討した。その結果、K-975 投与によって結合が乖離する蛋白、逆に結合が強化される蛋白が検出された。これら共通して結合が変化する蛋白の中には、オートファジーに関与する蛋白も同定され、K-975 の作用にオートファジーの変化に関与する可能性が示唆された。今後、4 つの TEAD 転写因子の役割の違い、共通性を検討していけば、さらに効果的かつ中皮腫細胞に特異的な薬剤開発につながることを予想された。

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 7件）

1. 著者名 Sato Tatsuhiko, Nakanishi Hayao, Akao Ken, Okuda Maho, Mukai Satomi, Kiyono Tohru, Sekido Yoshitaka	4. 巻 21
2. 論文標題 Three newly established immortalized mesothelial cell lines exhibit morphological phenotypes corresponding to malignant mesothelioma epithelioid, intermediate, and sarcomatoid types, respectively	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Cell International	6. 最初と最後の頁 546
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12935-021-02248-5	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 Kodama Yuta, Tanaka Ichidai, Sato Tatsuhiko, Hori Kazumi, Gen Soei, Morise Masahiro, Matsubara Daisuke, Sato Mitsuo, Sekido Yoshitaka, Hashimoto Naozumi	4. 巻 112
2. 論文標題 Oxytocin receptor is a promising therapeutic target of malignant mesothelioma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3520 ~ 3532
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.15025	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 Goto Shunsuke, Sakoda Yukimi, Adachi Keishi, Sekido Yoshitaka, Yano Seiji, Eto Masatoshi, Tamada Koji	4. 巻 70
2. 論文標題 Enhanced anti-tumor efficacy of IL-7/CCL19-producing human CAR-T cells in orthotopic and patient-derived xenograft tumor models	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Immunology, Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 2503 ~ 2515
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00262-021-02853-3	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 Jiang Li, Zheng Hao, Lyu Qinying, Hayashi Shotaro, Sato Kotaro, Sekido Yoshitaka, Nakamura Kae, Tanaka Hiromasa, Ishikawa Kenji, Kajiyama Hiroaki, Mizuno Masaaki, Hori Masaru, Toyokuni Shinya	4. 巻 43
2. 論文標題 Lysosomal nitric oxide determines transition from autophagy to ferroptosis after exposure to plasma-activated Ringer's lactate	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Redox Biology	6. 最初と最後の頁 101989 ~ 101989
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.redox.2021.101989	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 Kaneda A, Seike T, Danjo T, Nakajima T, Otsubo N, Yamaguchi D, Tsuji Y, Hamaguchi K, Yasunaga M, Nishiya Y, Suzuki M, Saito JI, Yatsunami R, Nakamura S, Sekido Y, Mori K.	4. 巻 10
2. 論文標題 The novel potent TEAD inhibitor, K-975, inhibits YAP1/TAZ-TEAD protein-protein interactions and exerts an anti-tumor effect on malignant pleural mesothelioma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Am J Cancer Res	6. 最初と最後の頁 4399-4415
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sato Tatsuhiro, Mukai Satomi, Ikeda Haruna, Mishiro-Sato Emi, Akao Ken, Kobayashi Toshiyuki, Hino Okio, Shimono Wataru, Shibagaki Yoshio, Hattori Seisuke, Sekido Yoshitaka	4. 巻 -
2. 論文標題 Silencing of SmgGDS, a Novel mTORC1 Inducer That Binds to RHEBs, Inhibits Malignant Mesothelioma Cell Proliferation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Cancer Research	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) 10.1158/1541-7786.MCR-20-0637	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 Okazaki Yasumasa, Misawa Nobuaki, Akatsuka Shinya, Kohyama Norihiko, Sekido Yoshitaka, Takahashi Takashi, Toyokuni Shinya	4. 巻 111
2. 論文標題 Frequent homozygous deletion of Cdkn2a/2b in tremolite induced malignant mesothelioma in rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1180-1192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14358	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 Li Zan, Jiang Li, Chew Shan Hwu, Hirayama Tasuku, Sekido Yoshitaka, Toyokuni Shinya	4. 巻 26
2. 論文標題 Carbonic anhydrase 9 confers resistance to ferroptosis/apoptosis in malignant mesothelioma under hypoxia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Redox Biology	6. 最初と最後の頁 101297 ~ 101297
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.redox.2019.101297	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12件（うち招待講演 7件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 鈴木浩也、向井智美、三井田孝、関戸好孝、村上（渡並）優子
2. 発表標題 LATS2変異悪性中皮腫に対する新規合成致死遺伝子を標的とした抗腫瘍活性の包括的評価
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 関戸好孝
2. 発表標題 NF2
3. 学会等名 iMig2021（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 関戸好孝
2. 発表標題 「肺癌・中皮腫の病理とゲノム異常」中皮腫におけるゲノム異常
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 関戸好孝、佐藤龍洋
2. 発表標題 SmgGDSの発現抑制はmTORC1を抑制し悪性中皮腫の増殖を阻止する(抑制する)
3. 学会等名 第24回日本がん分子標的治療学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 関戸好孝
2. 発表標題 悪性胸膜中皮腫における基礎研究Up-to-date
3. 学会等名 第61回日本肺癌学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 関戸好孝
2. 発表標題 悪性中皮腫細胞株の樹立：遺伝子異常の本態解析から臨床応用を目指して
3. 学会等名 日本組織培養学会 第92回大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 関戸好孝
2. 発表標題 悪性中皮腫におけるHippo経路のターゲティング
3. 学会等名 2019 World Conference on Lung Cancer（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤龍洋、関戸好孝
2. 発表標題 中皮腫におけるmTORシグナル伝達経路の活性化と新規治療標的因子の探索
3. 学会等名 第1回日本石綿・中皮腫学会学術集会
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 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

1. 発表者名 関戸好孝
2. 発表標題 悪性中皮腫の遺伝子変異
3. 学会等名 藤田学園医学会第51回総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤龍洋、向井智美、関戸好孝
2. 発表標題 SmgGDSによるRheb-mTORC1シグナル伝達制御と悪性中皮種がん化への関与
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 関戸好孝
2. 発表標題 悪性中皮腫における基礎研究の進歩
3. 学会等名 第60回日本肺癌学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

分子腫瘍学分野 研究紹介（専門家向け） 悪性中皮腫におけるHippoシグナル伝達系異常の解明
https://www.pref.aichi.jp/cancer-center/ri/01bumon/03bunshi_shuyo/02kenkyu_senmon.html

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	佐藤 龍洋 (Sato Tatsuhiko) (70547893)	愛知県がんセンター(研究所)・分子腫瘍学分野・主任研究員 (83901)	
研究分担者	向井 智美 (Mukai Tomomi) (10706146)	愛知県がんセンター(研究所)・分子腫瘍学分野・研究員 (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
---------	---------