

令和 4 年 4 月 26 日現在

機関番号：34306

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07055

研究課題名(和文) 受容体型チロシンキナーゼによる細胞分裂制御機構の解明

研究課題名(英文) Regulation of cell division by the receptor-type tyrosine kinase

研究代表者

中山 祐治 (Nakayama, Yuji)

京都薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：10280918

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：細胞分裂は複製したDNAを二つの娘細胞に分配する過程であり、Ser/Thrキナーゼによる制御が知られている。本研究では、プロテオミクス解析および阻害剤ライブラリーを用いたスクリーニングにより見出した、受容体型チロシンキナーゼの細胞分裂への関与について解析した。阻害剤処理あるいはsiRNAによるノックダウンによりEphA2、IGF1R、ALKの阻害が細胞分裂異常を誘導すること、特に、IGF1RとAurora Bを同時に阻害することで著しい細胞増殖抑制が起こることを見出した。さらに、チロシンリン酸化制御の破綻が、細胞分裂を標的とする抗がん剤感受性を低下させることも見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細胞分裂制御関連タンパク質の機能異常は染色体不安定性を介して細胞のがん化に関与するため、新規制御機構の解明は、新たな細胞がん化機構の発見につながる。また、細胞分裂制御に関わるタンパク質は、抗がん剤を開発するための標的分子となる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Cell division is a process that divides replicated DNA into two daughter cells and is mainly regulated by the Ser/Thr kinases CDK1, Aurora kinases, and PLK1. In this study, roles of the receptor-type tyrosine kinases in cell division were explored, since inhibition of these proteins by inhibitors and/or siRNA caused failure in cell division. Interestingly, combination treatment of IGF1R inhibitor and Aurora B inhibitor caused severe suppression of cell proliferation via causing abnormal cell division. Furthermore, abrogation of tyrosine signaling decreased the sensitivity against the microtubule-targeting anticancer drugs.

研究分野：細胞生物学

キーワード：細胞分裂 受容体型チロシンキナーゼ EphA2 IGF1R ALK v-Src

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

細胞分裂は、複製された DNA、細胞質、オルガネラなどを二つの娘細胞に分配する過程であり、二つの娘細胞は完全に同じ染色体のコピーを受け継ぐ。CDK1、オーロラキナーゼ、PLK1、NEK キナーゼなどのセリン/トレオニンキナーゼ、Rho ファミリーなどのアクチンリモデリング制御因子、ダイニン、キネシンなどのモータータンパク質、Rab11 などの小胞輸送制御因子など、多種多様なタンパク質の関与が既に知られているが、未だ、その制御の全てが明らかになったわけではない。

我々はこれまで、細胞周期を同調したリン酸化プロテオミクス解析、阻害剤ライブラリーを用いた細胞分裂進行を指標としたスクリーニングなどにおいて、細胞分裂制御への関与が知られていない、幾つかのタンパク質がその制御に関与する可能性を見出してきた。これらの幾つかは、RNA 干渉によるノックダウンやレスキュー実験などにより細胞分裂制御への関与を証明した。そのうち、受容体型チロシンキナーゼ EphA2 のノックダウンにより紡錘体形成異常を介して細胞分裂進行が遅れること、細胞分裂期において CDK1 依存に Ser897 がリン酸化されることなどを明らかにした。また、EphA2 以外にも細胞分裂制御の候補タンパク質を多数見出し、現在解析を継続している。非常に興味深いのは、EphA2 などの一群の受容体型チロシンキナーゼが候補分子として見出されてきたことである。セリン/トレオニンリン酸化と比較し、チロシンリン酸化による細胞分裂制御はあまり報告がない。特に、受容体型チロシンキナーゼによる細胞分裂制御はほとんど知られていない。

2. 研究の目的

リン酸化プロテオミクスおよび阻害剤のスクリーニングにおいて見出した分子のなかで受容体型チロシンキナーゼに着目し、(目的 1) EphA2 を含めた受容体型チロシンキナーゼが、細胞分裂進行にどのように関与するのか、細胞分裂制御機構の解明を目指す。受容体型チロシンキナーゼの多くは、その恒常的な活性亢進が細胞の癌化に関与している。そこで、(目的 2) 受容体型チロシンキナーゼが活性亢進した場合にどのように癌化に関与するのか、細胞分裂制御に着目して解析する。これらの解析の結果、細胞分裂制御機構の発見、および、新たな研究領域の創造が予想される。さらには、癌治療の標的分子として新規の治療方法につながることも期待される。

3. 研究の方法

(1)細胞分裂進行の評価:

子宮頸がん HeLa S3 細胞、神経細胞腫 SH-SY5Y 細胞、非小細胞肺がん H2228 細胞、A549 細胞を用いた。細胞分裂の進行を、可逆的な CDK1 阻害剤である R0-3306 を用いて評価した。細胞に R0-3306 を加え 20 時間培養し、37 °C に温めた PBS(+)を用いて細胞を洗浄して R0-3306 を除去し、温めた培地を加え、CO₂ インキュベーター内で 30~90 分培養した。その後、細胞を 4% ホルムアルデヒドにより固定し、3% BSA、0.1% サポニンを含む PBS(-)で細胞膜の透過処理とブロッキングを行なった。その後、1 次抗体、2 次抗体を順次反応させ、DNA を Hoechst33342 で 2 次抗体と同時に染色した。200 個以上の細胞について微小管と DNA の形態により細胞分裂の前期/前中期、中期、後期/終期、細胞質分裂のいずれかに分類した。

(2)チロシンリン酸化の異常亢進が細胞分裂に与える影響:

子宮頸がん HeLa S3 細胞を親株として樹立した、v-Src の誘導発現が可能な細胞株 HeLa S3/v-Src を用いた。誘導発現は Doxycycline (Dox) の添加により行い、Dox の濃度は、実験内容に応じて 0.1 ng/ml~0.1 µg/ml とした。

4. 研究成果

(1)EphA2 による細胞分裂制御:

Eph ファミリー阻害剤である NVP-BHG712 で HeLa S3 細胞を処理すると細胞分裂遅延が観察されたことから、Eph ファミリーによる細胞分裂制御に着目した。siRNA を用いて EphA2 をノックダウンすると、細胞分裂紡錘体の位置の異常や多極紡錘体形成を伴う細胞分裂遅延が観察された。同様な細胞分裂遅延は hTERT RPE-1 細胞においても観察され、EphA2 による細胞分裂制御機構の存在が示唆された。

チミジン処理により細胞周期を同調して G2 期と細胞分裂期の細胞を集め EphA2 のリン酸化を調べると、細胞分裂期においてはキナーゼ活性の指標となる Tyr588 のリン酸化が消失し、Ser897 のリン酸化が検出された。CDK1 阻害剤である R0-3306 を用いて同調した実験系においても同じ結果が得られ、Ser897 のリン酸化は細胞分裂後半では消失した。細胞分裂前半の Ser897 のリン酸化は MEK/ERK 阻害剤 U0126、RSK 阻害剤 BI-D1870 により低下し、PKA や AKT 阻害剤では変化しなかった。CDK1 の関与を調べるため、分解に必要な destruction box を欠損した cyclinB1 を活

性型 CDK1 と共遺伝子導入すると、細胞周期間期において EphA2 の Ser897 のリン酸化亢進が観察され、U0126、BI-D1870 により消失した。以上の結果から、細胞分裂期において CDK1/MEK/ERK/RSK 経路により EphA2-Ser897 がリン酸化されることを明らかにした。

次に、EphA2-Ser897 リン酸化の細胞分裂における意義を調べるため、3' -UTR 領域を標的とする siRNA により内在性 EphA2 をノックダウンし、野生型あるいは Ser897Ala 変異体を再発現させて細胞分裂遅延への影響を調べた。その結果、野生型 EphA2 やキナーゼ活性不活化 Asp739Asn 変異体の再発現により、siRNA による細胞分裂遅延が解除されたが、一方、Ser897 がリン酸化されない Ser897Ala 変異体では解除されなかった。従って、細胞分裂進行において EphA2-Ser897 のリン酸化が必要であり、キナーゼ活性は必要では無いことが明らかになった。

リン酸化 EphA2-Ser897 に結合する分子を調べるため免疫沈降実験を行うと、細胞遊走においてリン酸化 EphA2-Ser897 に結合することが知られている Ephexin4 が野生型 EphA2 と共沈降し、Ser897Ala 変異体とは共沈降しなかった。Ephexin4 のエフェクターである RhoG は細胞分裂時に細胞膜に局在するが、U0126 処理、あるいは Ephexin4 のノックダウンにより RhoG の細胞膜局在が低下した。また、EphA2 のノックダウンによる細胞分裂進行遅延は、活性化型 RhoG-G12V 変異体の発現により部分的に回復した。これらの結果から、リン酸化 EphA2-Ser897 の下流シグナルとして Ephexin4/RhoG の細胞分裂への関与が示唆された。

ここまで明らかにしたシグナル経路が、細胞分裂においてどのような意義を持つのか、細胞膜の剛性に着目した。分裂細胞を 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の cytochalasin B で処理すると、プレブ形成が観察されるが、EphA2 のノックダウンによりプレブ形成細胞の割合が増加した。プレブ形成細胞は U0126 処理や EphA2 のノックダウンによっても割合が増加し、野生型 EphA2 の再発現により低下した。一方、Ser897Ala 変異体の再発現では回復せず、Ser897 のリン酸化の寄与が示唆された。さらに、RhoG のノックダウンによってもプレブ形成が観察された。以上の結果から、EphA2-pSer897/Ephexin4/RhoG 経路が細胞膜剛性維持に寄与することが示唆された。

これらの結果から、CDK1/MEK/ERK/RSK 経路により EphA2-Ser897 がリン酸化され、Ephexin4/RhoG 経路を介して細胞膜剛性の維持において EphA2 が細胞分裂制御に関与することを明らかにした。

(2) IGF1 受容体による細胞分裂制御と AuroraB との同時阻害による細胞増殖抑制:

IGF1 受容体 (IGF1R) の細胞分裂における役割を見出すため、siRNA によりノックダウンし、CDK1 阻害剤である R0-3306 を用いて細胞周期を同調して細胞分裂進行への影響を調べた。その結果、2種類の siRNA の両方で細胞分裂の進行遅延が観察された。IGF1R の阻害剤によっても同様な細胞分裂遅延が観察され、タイムラプスイメージングを行うと、前中期、中期の時間の延長が観察された。この細胞分裂進行遅延は Mps1 阻害剤により紡錘体チェックポイントを阻害すると解除されたため、IGF1R 阻害による細胞分裂遅延は、染色体整列異常による紡錘体チェックポイント活性化が原因であることが示唆された。

IGF1 刺激は転写因子 FoxM1 の核局在を誘導し細胞分裂関連遺伝子の転写を活性化することが知られている。本研究においても IGF1R のノックダウンにより FoxM1 の核局在が減少し、FoxM1 の転写が抑制されることにより細胞分裂遅延が起こると予想した。そこで、real time PCR により細胞分裂関連遺伝子 (CDK1、cyclin B1、Aurora A、Aurora B、PLK1、CDC25B、CENPB、CENPF) の転写を解析したが、IGF1R のノックダウンによる影響は観察されなかった。よって、IGF1R の阻害により観察された細胞分裂異常は、FoxM1 阻害が原因では無いと考えられる。

細胞分裂進行遅延を示す OSI-906 の濃度は細胞増殖抑制を示す IC50 よりも低いため、細胞分裂進行遅延効果が増殖抑制に寄与することが示唆された。さらに、細胞分裂への影響を見出したことから、細胞分裂制御因子である Aurora B の阻害剤 ZM447439 と IGF1R の阻害剤 OSI-906 を併用したところ、非常に強い細胞増殖抑制効果が得られた。そのとき、紡錘体の形態異常や多核細胞が観察された。

OSI-906 と ZM447439 の併用による細胞増殖抑制効果の作用機構を調べるため、まず、両阻害剤を処理して細胞形態を観察すると、中心体数の増加と経時的な多核細胞の増加が観察された。また、cleaved caspase-3 陽性のアポトーシス細胞も増加した。フローサイトメトリーにおいて、阻害剤併用では DNA 含量の増加が観察されたため、細胞分裂異常による染色体分配の失敗が多核細胞形成の原因であることが示唆された。そこで、R0-3306 を用いた同調実験において細胞分裂進行への影響を調べると、阻害剤併用によりほぼ全ての細胞において染色体の整列が阻害された。タイムラプスイメージング解析を行うと、前中期の延長と中期の延長、さらに、染色体の分配をせずに細胞分裂を終了し間期へ移行する slippage が観察された。次に、slippage の原因を明らかにするため、阻害剤処理後に cyclin B1 の発現レベルを解析すると、阻害剤併用により早期に cyclin B1 レベルが低下すること、プロテアソーム阻害剤 MG132 の同時処理により多核形成が抑制され、cyclin B1 レベルの低下も抑制された。これらの結果は、阻害剤併用によりプロテアソームに依存した早期の cyclin B1 の分解が誘導されることが slippage の原因であることを示している。

以上の結果から、OSI-906 と ZM447439 の併用により早期の cyclin B1 分解を原因とした slippage が誘導され多核細胞の形成を原因とする、著しい染色体不安定性によりアポトーシスが誘導され細胞増殖抑制が起こることが明らかになった。このような併用効果が、子宮頸がん HeLa S3 細胞および非小細胞肺癌 A549 細胞においても観察されたことは、がん化学療法にお

ける新たな治療戦略としての可能性を提唱するものである。

(3)ALK による細胞分裂制御：

Anaplastic lymphoma kinase (ALK)は受容体型チロシンキナーゼであり、EML4-ALK融合タンパク質の発現が肺がんの原因の一つとなっている。本研究では、ALK阻害による細胞増殖阻害機構として細胞分裂への影響を調べた。ALK阻害剤 crizotinib、ceritinib、TAE684を細胞増殖抑制効果のIC50程度の濃度で神経細胞腫SH-SY5Y細胞に処理すると、いずれの阻害剤においても、RO-3306を用いた同調実験において細胞分裂進行の遅延が観察された。crizotinib、TAE684について染色体整列への影響を調べると、阻害剤処理により染色体整列異常が観察され、crizotinib処理細胞についてはタイムラプスイメージングにおいても同様の結果が得られた。siRNAによるノックダウンも阻害剤と同様に細胞分裂進行を遅延させ、野生型ALKの再発現はこれを解除した。よって、阻害剤処理、あるいはsiRNAによるALK阻害が誘導した細胞分裂遅延はALKの阻害によることを確認した。ALKのノックダウンにより染色体整列異常と後期開始の遅延が観察されたため、Mps1阻害剤であるAZ3146処理、あるいはMAD2のノックダウンにより紡錘体チェックポイントの関与を調べた。その結果、Mps1阻害、あるいはMAD2阻害のいずれにおいても細胞分裂進行遅延が解除されたため、紡錘体チェックポイントが細胞分裂進行遅延に関与することが明らかになった。さらに、EML4-ALK融合タンパク質を発現している非小細胞肺がんH2228細胞を用いてTAE684の細胞分裂への影響を調べた。H2228細胞はRO-3306により同調することができなかつたため、TAE684を処理し、細胞周期を同調せずに12時間タイムラプスイメージングを行った。その結果、TAE684の処理により染色体整列の遅延、後期開始の遅延などの細胞分裂異常が観察された。

以上の結果より、ALKは染色体整列制御などを介して細胞分裂進行に関与し、その阻害による細胞分裂異常は細胞増殖抑制機構の一つであることが示唆された。さらに、EML4-ALKを発現している非小細胞肺がんにおいてもALK阻害が細胞分裂異常を引き起こしたことから、細胞分裂制御因子の阻害との併用により強い細胞増殖抑制効果が得られる可能性があり、新しいがん治療戦略となりうる。

(4)チロシンリン酸化シグナル異常が細胞分裂を標的とする抗がん剤感受性を変化させる：

v-Srcがん遺伝子は強いチロシンキナーゼ活性により細胞を形質転換させる。我々はこれまで、チロシンリン酸化シグナル異常が細胞分裂異常を誘導することを報告してきた。そこで、細胞分裂を標的とする抗がん剤感受性に対するv-Srcの影響を調べた。その結果、v-SrcはDNA損傷を誘導する薬剤の細胞毒性を変化させなかったが、微小管動態を標的とする薬剤、パクリタキセル、ビンクリスチンの細胞毒性を低下させた。タイムラプスイメージングの結果、微小管標的薬により誘導される細胞分裂停止がv-Srcにより解除されることが、細胞毒性低下の原因であることが示唆された。本研究では、Src活性が亢進しているがん細胞において、細胞分裂停止を作用機構とする抗がん剤の使用は、早期の細胞分裂終了による細胞毒性を減弱するとともに、さらに、その細胞分裂異常の結果生じる染色体不安定性はがんの悪性化をもたらす危険性を持つことを提唱した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 4件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Ikeda Yuki, Yasutake Ryuji, Yuki Ryuzaburo, Saito Youhei, Nakayama Yuji	4. 巻 22
2. 論文標題 Combination Treatment of OSI-906 with Aurora B Inhibitor Reduces Cell Viability via Cyclin B1 Degradation-Induced Mitotic Slippage	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 5706 ~ 5706
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22115706	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 Ikeuchi Masayoshi, Yuki Ryuzaburo, Saito Youhei, Nakayama Yuji	4. 巻 35
2. 論文標題 The tumor suppressor LATS2 reduces v Src induced membrane blebs in a kinase activity independent manner	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 e21242
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202001909R	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 Yuki Ryuzaburo, Hagino Mari, Ueno Sachi, Kuga Takahisa, Saito Youhei, Fukumoto Yasunori, Yamaguchi Noritaka, Yamaguchi Naoto, Nakayama Yuji	4. 巻 25
2. 論文標題 The tyrosine kinase v Src modifies cytotoxicities of anticancer drugs targeting cell division	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cellular and Molecular Medicine	6. 最初と最後の頁 1677 ~ 1687
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jcmm.16270	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 Morii Mariko, Kubota Sho, Hasegawa Chizu, Takeda Yumi, Kometani Shiori, Enomoto Kyoko, Suzuki Takayuki, Yanase Sayuri, Sato Rika, Akatsu Aki, Hirata Kensuke, Honda Takuya, Kuga Takahisa, Tomonaga Takeshi, Nakayama Yuji, Yamaguchi Noritaka, Yamaguchi Naoto	4. 巻 11
2. 論文標題 Src-mediated tyrosine phosphorylation of PRC1 and kinastrin/SKAP on the mitotic spindle	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2616
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-82189-1	査読の有無 無
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 Fukumoto Yasunori, Ikeuchi Masayoshi, Qu Liang, Hoshino Tyuji, Yamaguchi Naoto, Nakayama Yuji, Ogra Yasumitsu	4. 巻 297
2. 論文標題 Nuclear translocation promotes proteasomal degradation of human Rad17 protein through the N-terminal destruction boxes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 100831 ~ 100831
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2021.100831	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 中山祐治	4. 巻 92
2. 論文標題 受容体型チロシンキナーゼによる細胞分裂制御	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 生化学	6. 最初と最後の頁 253-258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14952/SEIKAGAKU.2020.920253	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 Munira S, Yuki R, Saito Y, Nakayama Y.	4. 巻 12
2. 論文標題 ALK inhibitors-induced M phase delay contributes to the suppression of cell proliferation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1054
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12041054	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 Kaibori Y, Katayama K, Tanaka Y, Ikeuchi M, Ogawa M, Ikeda Y, Yuki R, Saito Y, Nakayama Y.	4. 巻 395
2. 論文標題 Kinase activity-independent role of EphA2 in the regulation of M-phase progression	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Experimental Cell Research	6. 最初と最後の頁 112207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yexcr.2020.112207	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 Kaibori Yuichiro, Saito Youhei, Nakayama Yuji	4. 巻 33
2. 論文標題 EphA2 phosphorylation at Ser897 by the Cdk1/MEK/ ERK/RSK pathway regulates M phase progression via maintenance of cortical rigidity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 5334 ~ 5349
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201801519RR	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 Yamagishi Akane, Ikeda Yuki, Ikeuchi Masayoshi, Yuki Ryuzaburo, Saito Youhei, Nakayama Yuji	4. 巻 21
2. 論文標題 Targeting Insulin-Like Growth Factor 1 Receptor Delays M-Phase Progression and Synergizes with Aurora B Inhibition to Suppress Cell Proliferation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1058 ~ 1058
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21031058	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31件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 太田綾子、北郷真由絵、岡田美咲、久家貴寿、幸龍三郎、齋藤洋平、中山祐治
2. 発表標題 チロシンリン酸化プロテオミクス解析による細胞質分裂の新規制御分子の探索
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuji Nakayama, Ikeuchi Masayoshi
2. 発表標題 Kinase activity-independent role of the tumor suppressor LATS2 in suppression of v-Src-induced membrane bleb formation
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 中山祐治、池内正剛、幸龍三郎、齊藤洋平
2. 発表標題 細胞分裂異常の誘導を介したv-Srcの形質転換機構
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 池田有紀、山岸あかね、安武隆司、池内正剛、幸龍三郎、齊藤洋平、中山祐治
2. 発表標題 IGF1R阻害による細胞分裂進行の遅延とAurora B阻害との併用効果
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 小川実香、海堀祐一郎、幸龍三郎、齊藤洋平、中山祐治
2. 発表標題 リン酸化EphA2 (Ser897)の細胞分裂における役割と局在解析
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 池田有紀、山岸あかね、安武隆司、池内正剛、幸龍三郎、齊藤洋平、中山祐治
2. 発表標題 IGF1R阻害による細胞分裂制御への影響とAurora B阻害による細胞増殖抑制
3. 学会等名 第71回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小西拓実、上拾石佐和、幸龍三郎、齊藤洋平、中山祐治
2. 発表標題 v-SrcによるRab35活性化を介した小胞輸送の促進
3. 学会等名 第71回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 天野多詠、小川実香、安武隆司、幸龍三郎、齊藤洋平、中山祐治
2. 発表標題 細胞分裂時のEphA2リン酸化修飾に対するmethyl-β-cyclodextrinの影響
3. 学会等名 第71回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中山祐治、池内正剛、幸龍三郎、齊藤洋平
2. 発表標題 v-SrcによるHippo経路の抑制を介した多極紡錘体の形成
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 池田有紀、山岸あかね、安武隆司、池内正剛、幸龍三郎、齊藤洋平、中山祐治
2. 発表標題 IGF1R阻害剤OSI-906とAurora B阻害剤の併用による細胞増殖抑制
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中潤奈、池内正剛、幸龍三郎、齊藤洋平、中山祐治
2. 発表標題 足場タンパク質AMOTの細胞分裂における機能
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長谷川七海、池田有紀、安武隆司、片山桐子、海堀祐一郎、幸龍三郎、齊藤洋平、中山祐治
2. 発表標題 EphA2ノックダウンによる二核細胞の形成
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安武隆司、海堀祐一郎、小川実香、幸龍三郎、齊藤洋平、中山祐治
2. 発表標題 リガンドに依存しないEphA2のリン酸化はRhoGの活性制御を介して細胞分裂に関与する
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 池田有紀、幸龍三郎、齊藤洋平、中山祐治
2. 発表標題 脱SUMO化タンパク質DES11ノックダウンによる細胞分裂の促進と染色体分配異常の増加
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 池内正剛、中山祐治
2. 発表標題 LATS2はキナーゼ活性非依存的にv-Src発現細胞の細胞膜の剛性を維持する
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 中山祐治
2. 発表標題 チロシンキナーゼ阻害剤による細胞分裂遅延を介した細胞増殖抑制
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 小川実香、海堀祐一郎、片山桐子、田中優佳、幸龍三郎、齊藤洋平、中山祐治
2. 発表標題 受容体型チロシンキナーゼEphA2のリン酸化に依存するEphexin4の細胞分裂期における局在
3. 学会等名 第70回日本薬学会関西支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 池田有紀、幸龍三郎、齊藤洋平、中山祐治
2. 発表標題 脱SUMO化タンパク質DES11のノックダウンが細胞分裂に及ぼす影響
3. 学会等名 第70回日本薬学会関西支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 片山桐子、田中優佳、池田有紀、池内正剛、小川実香、海堀祐一郎、幸龍三郎、齊藤洋平、中山祐治
2. 発表標題 CDK1に依存してEphA2はリン酸化され細胞分裂制御に関わる
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 池内正剛、幸龍三郎、齊藤洋平、本田拓也、山口直人、中山祐治
2. 発表標題 v-Srcにより増加したキナーゼ活性の低いLATS2が細胞膜の剛性維持に働く
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sirajam Munira, Natsumi Ueta, Youhei Saito, Yuji Nakayama
2. 発表標題 Role of ALK tyrosine kinase in regulating cell division
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 池内正剛、齊藤洋平、本田拓也、山口直人、中山祐治
2. 発表標題 v-Src発現細胞のLATSノックダウンによるブレブ形成の亢進
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 片山桐子, 海堀祐一郎, 小川実香, 田中優佳, 齊藤洋平, 中山祐治
2. 発表標題 受容体型チロシンキナーゼEphA2のノックダウンによる細胞分裂遅延
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 山岸あかね, 齊藤洋平, 中山祐治
2. 発表標題 IGF1R阻害により引き起こされる細胞分裂異常
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 海堀祐一郎, 片山桐子, 田中優佳, 小川実香, 齊藤洋平, 中山祐治
2. 発表標題 受容体型チロシンキナーゼEphA2によるキナーゼ活性に依存しない細胞分裂制御機構
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 Sirajam Munira, Natsumi Ueta, Youhei Saito, Yuji Nakayama
2. 発表標題 The mechanism of regulation of cell division by receptor-type tyrosine kinases
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 池内正剛, 本田拓也, 齊藤洋平, 山口直人, 中山祐治
2. 発表標題 v-Srcは, がん抑制遺伝子LATS2の発現量を増加させる
3. 学会等名 第69回 日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山岸あかね, 齊藤洋平, 中山祐治
2. 発表標題 IGF1Rによる細胞分裂制御機構
3. 学会等名 第69回 日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 片山桐子, 海堀祐一郎, 田中優佳, 小川実香, 齊藤洋平, 中山祐治
2. 発表標題 EphA2ノックダウンによる分裂期表現型のタイムラプス解析
3. 学会等名 第69回 日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黒崎楓夏, 池内正剛, 抱恵子, 本田拓也, 齊藤洋平, 山口直人, 中山祐治
2. 発表標題 v-Src発現による浸潤能促進と染色体異常
3. 学会等名 第69回 日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小川実香, 海堀祐一郎, 片山桐子, 田中優佳, 齊藤洋平, 中山祐治
2. 発表標題 RhoGEF Ephexin4の細胞分裂期における局在
3. 学会等名 第69回 日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

京都薬科大学 生化学分野 http://labo.kyoto-phu.ac.jp/seika/saito/homu.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

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