

令和 5 年 5 月 19 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K07639

研究課題名(和文)腎臓の機能不全を起因とするがん進展メカニズムの解明

研究課題名(英文)Molecular mechanism of the cancer development caused by renal failure

研究代表者

梶原 健太郎 (KAJIWARA, Kentaro)

大阪大学・微生物病研究所・助教

研究者番号：30581102

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：腎がんの発症、悪性化に至る分子メカニズムは不明のままである。そこで腎臓の異常に関わるタンパク質を探索してCDCP1を同定した。CDCP1は近位尿細管に発現しており、代償性肥大の促進に関わること、その過程にはSTAT3-MMP経路の活性化による細胞増殖と細胞外環境の再編成が重要であることを明らかにした。がん細胞の解析では、CDCP1はがん細胞の発生に関わること、STAT3-MMP経路を介した集団的浸潤に関与することを明らかにした。以上の結果から、CDCP1は腎臓の効率的な修復を促すが、過剰に発現した場合にはがん発生や悪性化にも関与することを分子レベルで明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がんは死因の一位であり、現在もその割合が増加し続けている。腎臓がん発症の原因のひとつに、腎臓病の進行が考えられているが、2つの疾患をつなぐメカニズムは不明のままであった。申請者は、腎臓の機能維持に重要なタンパク質CDCP1を同定した。その一方で、このタンパク質が過剰に増えた場合にはがん細胞の発生と悪性化を引き起こすことを明らかにした。以上の結果から、CDCP1の異常な発現が細胞がん化を引き起こす要因のひとつであることを明らかにした。このことは、腎臓病時のCDCP1の発現のコントロールががん化抑制に重要である可能性を示唆している。

研究成果の概要(英文)：Molecular mechanism of cancer development and malignant progression is still unknown. We identified a CDCP1 protein as a potential regulator of acute response leading to compensatory adaptations after renal failure. CDCP1 is stably expressed in proximal renal tubules, where it promotes compensatory regrowth through cell growth and extracellular matrix rearrangement by spatial activation of STAT3-MMP axis. Meanwhile, CDCP1 is highly expressed in some renal cancer cells and induces cancer development and collective migration/invasion by upregulation of the STAT3-MMP pathway. These findings suggest that CDCP1 can facilitate renal repair, but promote cancer development and malignancy by activation of same signaling axis.

研究分野：腫瘍生物学

キーワード：がん 代償性肥大 脂質ラフト CDCP1

1. 研究開始当初の背景

がんが日本の死亡原因の第一位となって40年以上が経過しているが、現在でもその割合が増加し続けている。このような状況は他の先進国でも同様であり、喫緊の対策が必要である。日本における腎がんの罹患率、死亡率はともに増加傾向にある。腎がんのおよそ8割は淡明細胞型腎細胞がん(以下、腎細胞がん)であり、その全ゲノム塩基配列解析など病態の分子レベルでの理解が進みつつある。腎細胞がんの原疾患のひとつに慢性腎不全がある。その発症の原因として、生活習慣病(糖尿病や高血圧など)との関連が強く示されている。また腎障害からの移行によって発症するケースもある。我が国では、約1,300万人の慢性腎不全患者がいると推計されており、その誰しもが腎細胞がんのリスクを有していると考えられる。糖尿病性腎症や急性腎障害から、慢性腎不全、線維化を経て、腎細胞がんの発症に至ると考えられているが、そのメカニズムの分子レベルでの理解には至っていないのが現状である。

2. 研究の目的

腎がんの原因として、糖尿病性腎症や腎障害から進行する慢性腎臓病があるが、腎がんの発症に至るまでの分子メカニズムは不明のままである。申請者は、腎臓の疾患時に発現が増加するタンパク質としてCDCP1を見出した。このCDCP1は通常低発現であるが、糖尿病性腎症および急性腎障害によって増加することを明らかにした。また、がん公共データベースのThe Cancer Genome Atlas (TCGA)を用いた予備的解析から、CDCP1は腎がん患者において発現が高い傾向が認められ、高発現の患者の予後は不良であることを見いだした。以上の先行結果から、CDCP1は腎臓のストレス時あるいは修復過程に必要なものが、過剰に残存する場合や過剰発現時には発がんや悪性化のリスクとなり得ることが示唆された。以上の先行解析結果を踏まえて、本申請では、「腎臓のストレスと修復」と「腎がんの進展と悪性化」におけるCDCP1の関与を分子レベルで明らかにして、腎がん発症の理解と抑制を目指した基礎研究を展開する。

3. 研究の方法

(1) 腎臓のストレス時におけるCDCP1の機能解析

① 腎臓ストレス条件下におけるCDCP1の寄与

予備的解析から、CDCP1は腎臓に負荷がかかった際に機能することが推測されている。通常生育条件ではCdcpl1ノックアウトマウスは目立った表現型が認められないが、片腎除去後の対側腎の尿細管の肥大化(修復)が抑制されていることを見出している。この代償性肥大時の腎臓の組織構造の変化を、組織染色や免疫染色等で解析した。また、分子メカニズムの解析は、尿細管由来のMDCK細胞株のコラーゲン三次元培養を利用して実施した。三次元培養で作製したMDCKシストを回収し、タンパク質サンプルはウェスタンブロット、RNAサンプルはマイクロアレイ解析やqPCR解析に供した。一部の解析では、パルスウェイ解析(IPA)を利用した。

② Cdcpl1/Metダブルノックアウトマウスの解析

先行解析から、CDCP1は肝細胞増殖因子(HGF)受容体Metと協調的に機能することを明らかにしている。CDCP1のノックアウトの表現型が、Metの欠損によって顕在化する可能性がある。しかし、Metノックアウトマウスは胚性致死であるため、Metコンディショナルノックアウトマウス($Met^{flox/flox} KRT19^{Cre-ERT2}$)からダブルノックアウトマウス($Cdcpl1^{-/-} Met^{flox/flox} KRT19^{Cre-ERT2}$)を作成する。このマウスは任意の臓器あるいは多臓器の上皮細胞でタモキシフェン処理後にCreリコンビナーゼを発現させることが可能であり、Met遺伝子を任意のタイミングでノックアウトできる。このマウスを用いて、上記の腎臓ストレス条件下での解析を実施した。

(2) がんにおけるCDCP1の機能解析

① 腎細胞がん細胞をもちいた解析

浸潤性の腎細胞がん細胞(A498、786-0、ACHN、Caki-1など)のCDCP1をshRNAによってノックダウンしてHGF刺激後の細胞内シグナル伝達や浸潤能(*in vitro*)を解析した。また実際のがん組織を模倣して、複数のがん細胞を混合して、ヘテロな細胞集団内でのがん細胞の挙動を解析した。この浸潤メカニズムの解析は、イメージング、生化学的手法、qPCRなど多角的に実施した。またがん発生におけるCDCP1の関与を解析するために、正常細胞のMDCK細胞にCDCP1を過剰発現させ、正常細胞層内での振る舞いを二次元培養や三次元培養で多角的に解析した。

③ 腎細胞がん患者におけるCDCP1の解析

腎細胞がん患者におけるCDCP1と関連遺伝子の発現およびがん進展、悪性化への寄与をTCGAのデータベースを利用して解析した。

4. 研究成果

(1) 腎臓ストレスにおけるCDCP1の機能解析

① 腎臓ストレス条件下におけるCDCP1の寄与

腎臓は体内の老廃物の排出や水分量の調整を担っている。その機能の一部が失われた場合、残った腎臓が機能を補うために急速に肥大化する。この現象は代償性肥大と呼ばれ、尿管細胞の肥大化と増殖が起こる（文献1、2）。これを実験的に再現する方法として、片腎を切除する手術がある。細胞の肥大化は術後数時間以内に開始して、その後しばらく持続する。この代償性肥大の際、残った腎臓には大きなストレスがかかる。本実験では、このストレス条件でのCDCP1の関与を、ノックアウトマウスを用いて解析した。その結果、Cdcpl ノックアウトマウスは片腎切除後の代償性肥大が遅延していることを見出した。特に、切除後24時間以内に起こる肥大化において顕著な影響が認められた。このタイミングはHGFをはじめ様々な増殖因子が増加する時期であり（文献3-6）、CDCP1と増殖因子、あるいはその受容体との関連が推測された。しかし、腎臓の代償性肥大におけるHGFおよび受容体Metの関連は不明であったので、培養細胞を利用した解析を実施した。

本研究では、CDCP1が発現している近位尿管を模した構造シストを作製して、*in vivo*の条件を再現した*in vitro*解析を実施した。はじめにMDCK細胞をコラーゲン中で三次元培養して、シストを作製した。野生型のMDCKシストは、HGF刺激によって管腔構造を形成した。しかし、CDCP1をノックアウトしたMDCKシストは、形態変化が起こらず、HGF非応答を示した。次にCDCP1を過剰発現させた条件での解析を実施した。シスト形成後にCDCP1を過剰発現させると、細胞は形態変化を起した。この現象はCDCP1の過剰発現だけで誘導され、同時にMetのリン酸化が起きたことから、HGF非依存的な変化が起きていると考えられた。この形態変化はCDCP1遺伝子にSrcと結合できない、あるいは脂質ラフトに移行できないように変異を導入した場合には起こらなかった。すなわち、CDCP1が脂質ラフトにSrcを集積させることが重要であると考えられる。次に、この形態変化メカニズムを明らかにするために、CDCP1を過剰発現させた条件でマイクロアレイ解析を実施した。その結果、STAT3ターゲット遺伝子群が非常に多く発現が亢進していたが、脂質ラフトに移行できない変異体の過剰発現では軽微な変化であった。実際に、CDCP1の過剰発現によってSrcを介したSTAT3の活性化が起こっており、阻害剤処理によって形態変化が抑制されたことから、STAT3が形態変化に重要な因子であることが明らかになった。次に、STAT3のターゲット遺伝子であるmatrix metalloproteinase (MMP)の関与を解析した。実際に、CDCP1の過剰発現によって、MMP2やMMP9などの複数のMMPの発現が増加していた。さらに、CDCP1の過剰発現による形態変化はMMP阻害剤処理によって部分的に抑制されたことから、形態変化に重要な因子はMMPであることが明らかになった。また、CDCP1とMetは細胞外領域を介して相互作用しており、この相互作用によってSrc-STAT3-MMP経路が活性化することが明らかになった。

以上のMDCKシストを利用した*in vitro*解析から明らかになったCDCP1による形態変化のメカニズムの知見をもとに、マウス腎臓の代償性肥大の*in vivo*解析を実施した。その結果、代償性肥大が誘導される術後12時間前後に、MetとSTAT3の一過性の活性化が起こることを確認した。さらに、細胞増殖とMMPの発現増加による尿管周囲の細胞外環境(IV型コラーゲン)の一時的な再編成が起こることを見出した。これら一連の現象は*in vitro*解析で得られた知見と合致するものであった。また、これらの現象はCDCP1のノックアウトで減弱することが明らかになった。

以上の結果を総括すると、CDCP1はHGF受容体のMetと協調的に機能しており、Src-STAT3-MMP経路の活性化に重要であることを明らかにした。さらにマウス生体においては、腎臓の近位尿管で起こる代償性肥大の進行に重要であることを明らかにした（文献7）。

CDCP1が存在しないマウスでも腎臓の代償性肥大は部分的に進行しており、片腎喪失に対応することが可能であるが、ストレスを受けていた（未発表データ）。よって、CDCP1は腎臓の修復に必須ではないが、効率的な進行に関与するタンパク質であると考えられる。また、片腎切除後に一時的なMMPの発現増加とIV型コラーゲンの部分的な分解が認められた。これは、尿管細胞の増殖と肥大化を効率的に進行させるために、細胞外環境を再編成していると考えられる。その一方で、片腎切除後に長期飼育した野生型マウスでは尿管の細胞外環境を形成するIV型コラーゲンが蓄積していた。しかし、CDCP1ノックアウトマウスではその蓄積が軽減していた（文献7）。CDCP1は腎臓の即応的な保護システムに関与しているが、CDCP1が存在することによって線維化の様な状態に進行する可能性も考えられる。線維化に関しては、今後詳細な解析が必要である。

② Cdcpl/Metダブルノックアウトマウスの解析

研究①での解析から、CDCP1はMetと協調的に機能することが明らかになった。CDCP1単独のノックアウトマウスでは顕著な表現型が確認できないため、あわせてMetを欠損させることで顕在化させることを検討した。そこで、Metコンディショナルノックアウトマウスからダブルノックアウトマウスの作出に着手した。初めにMetコンディショナルノックアウトはMet^{flox/flox}マウスと任意の臓器あるいは多臓器の上皮細胞でCreリコンビナーゼを発現させることが可能な

*KRT19^{Cre-ERT2}*マウスを交配させて作出した。さらに、CDCP1ノックアウトマウスとの交配により、*Cdcp1^{-/-}Met^{flox/flox}KRT19^{Cre-ERT2}*マウスを得た。そこでタモキシフェンを腹腔内に注射して、Metをコンディショナルにノックアウトした。このダブルノックアウトマウスの生育に影響は確認されなかった（未発表データ）。そこで、腎臓の代償性肥大の解析を実施したが、Metの欠失による相乗的な抑制は認められなかった。この原因として、CDCP1の欠失によってMetの機能がすでに低下していることが考えられる。MDCK細胞を利用した解析では、CDCP1のノックアウトによってHGF応答性が大きく損なわれたことから（文献7）、同様の変化がマウス腎臓尿細管でも起きていることが考えられる。実際にCDCP1ノックアウトマウスでは近位尿細管におけるMetの局在が異常になっており、ウェスタンブロットではMetタンパク質のバンドにも異常が認められることから（未発表データ）、CDCP1の欠損によってMetの機能が阻害されていると考えている。

以上の結果から、Metの欠失によってCDCP1の表現型を顕在化させることは不可能であると結論づけた。しかし、CDCP1の欠失によってMetの機能異常が起こることを支持する結果を得ることができた。今後は同様の現象がMet以外の増殖因子受容体でも起こるのかを解析する必要がある。

(2) がんにおけるCDCP1の機能解析

① 腎細胞がん細胞をもちいた解析

はじめに浸潤性の腎細胞がん細胞（A498、786-0、ACHN、Caki-1）のCDCP1の発現量をウェスタンブロットで解析したところ、いずれの細胞においてもCDCP1の発現を確認することができた。なかでもA498、ACHN、Caki-1細胞において発現量が多く、ACHN細胞では切断型CDCP1が多いことが確認できた。次に、A498細胞のCDCP1をshRNAによってノックダウンして、その表現型の変化を解析した。マトリゲル内でA498細胞のスフェロイドを形成させて、HGFを処理した。その結果、スフェロイドが浸潤様に形態変化したが、CDCP1ノックダウン細胞ではこの変化が抑制された。この条件において上皮間葉転換（EMT）のマーカーであるN-cadherinの発現を観察したところ、コントロール細胞ではHGF刺激によりN-cadherinが増加していたが、CDCP1ノックダウン細胞では低下したまま変化しなかった。そこでマトリゲルインベージョンチャンバーをもちいた*in vitro*の浸潤能の解析を実施した。コントロール細胞ではHGF刺激により浸潤が亢進していたが、CDCP1ノックダウン細胞では増加は認められなかった。以上の解析結果から、CDCP1はHGF刺激後のEMT様の変化と浸潤能の亢進に関与することが明らかになった。すなわち、CDCP1はがん悪性化の促進に寄与する分子である（文献8）。

CDCP1は腎疾患の段階で発現量が増加していることから、がんの発生過程に関与する可能性を検証した。そこで、正常細胞であるMDCK細胞にCDCP1を過剰発現させるシステムを導入して、正常細胞内での挙動を観察した。その結果、CDCP1過剰発現細胞は浸潤様の形態変化を示した。このような変化はCDCP1過剰発現細胞だけの場合では観察されなかったことから、周囲の正常細胞を利用した特異的な現象であると考えられる。また、一部の細胞は、周囲の正常細胞を巻き込んで集団的浸潤をしていた。この現象は、Srcと相互作用できない変異体（YF）では確認できなかったことから、Srcの活性化が重要であると考えられた。また、脂質ラフトに移行できない変異体（CG）を過剰発現させると逆に排除されていた。以上の結果は、CDCP1-Srcが脂質ラフトに入ることが浸潤に重要であることを示唆していた。これは細胞競合と呼ばれる異常細胞の排除メカニズムの一種であると考えられる（文献9）。野生型のCDCP1が過剰発現した細胞では、この細胞競合を凌駕して正常細胞層にとどまり、やがて浸潤に至ったと考えられる。次に、脂質ラフトを起点とする浸潤メカニズムを解析した。薬剤スクリーニングを実施したところ、CDCP1の過剰発現による浸潤様の現象は、Met、Src、STAT3、MMPの阻害剤処理によって抑制された。よって、CDCP1-Metを起点とするSrc-STAT3-MMP経路の活性化が浸潤様の現象に重要であると考えられる。以上の解析結果をまとめると、正常細胞にCDCP1が過剰発現した場合には、その細胞は細胞競合による排除を逃れてSrc-STAT3-MMP経路の活性化を介して浸潤に至ると考えられた。

正常細胞を使った解析から、CDCP1の過剰発現細胞は周囲の非浸潤細胞とともに集団的浸潤することが示唆された。そこで、CDCP1過剰発現細胞とCDCP1ノックダウン細胞を1:10の割合で混合したモザイクスフェロイドを作製して、浸潤を観察した。その結果、HGF刺激によってCDCP1過剰発現細胞が先導して浸潤しており、その後ろに非浸潤細胞が連なっている様子を認めた。さらに、HGF刺激によりMMP17が顕著に増加していることを見出した。MMP17は膜結合型（GPI型）のMMPで、細胞外基質の分解だけでなく、増殖因子の成熟化にも関与することが報告されているが、これまでにがんでの報告はほとんどなかった。そこで、MMP17をノックダウンしたところ、HGF刺激後のCDCP1過剰発現細胞の浸潤および集団的浸潤が抑制された。以上の結果をまとめると、CDCP1過剰発現のがん細胞は周囲の非浸潤性の細胞とともに集団的浸潤を起こすこと、さらにその浸潤過程にはMMP17が重要な因子であることを明らかにした（文献8）。

② 腎細胞がんの臨床サンプルにおける CDCP1 の解析

上記①の解析から、腎がん細胞は CDCP1-Met を介した Src-STAT3-MMP17 経路の活性化によって浸潤することが明らかになった。腎細胞がん患者の組織サンプルの入手が困難になったため、TCGA のデータベースを利用して、腎細胞がんの患者における CDCP1 と MMP17 の発現量と予後の関係性を解析した。CDCP1 はがんのステージの進行に伴い、発現量が増加していた。特に悪性化した状態であるステージ IV では顕著に発現量が増加していた。また CDCP1 高発現の患者は

予後が不良であることを確認した。一方の MMP17 の発現量は、ステージ I でも増加が認められ、ステージ IV では顕著な増加が認められた。さらに、MMP17 高発現の患者もまた予後不良であることを確認した。以上の結果から、CDCP1 と MMP17 はともに腎がん患者の予後を規定する因子であることがわかり、特に悪性化に関与すると考えられる。これは *in vitro* 実験の結果を支持するものであった。特に、CDCP1 は腎がん以外にも乳がんや肺がん、膵がんなどで発現が増加しており、いずれのがんにおいても高発現の患者は予後が不良である（文献 10）。CDCP1 をターゲットにした抗がん剤の開発が重要であると考ええる。

本研究成果を総括する。腎がんの発症の原因のひとつとして腎臓病からの進行が考えられているが、腎がんの発症に至るまでの分子メカニズムは不明のままであった。申請者の先行結果から、腎臓の修復過程に CDCP1 が重要であるが、過剰に残存する場合には発がんや悪性化のリスクとなる可能性を見出していた。本研究では、「腎臓の修復」と「腎がんの進展・悪性化」における CDCP1 の関与を分子レベルで明らかにすることを目的とした。解析の結果、CDCP1 は Met と協調的に機能しており、HGF 刺激後の Src-STAT3-MMP 経路の活性化に重要であることを明らかにし、このメカニズムが近位尿管の代償性肥大の効率的な進行に重要であることを明らかにした。さらに、正常細胞で CDCP1 が過剰発現した場合には形態変化を示し、細胞競合による排除を逃れて発がん、さらには Src-STAT3-MMP 経路の活性化を介して悪性化の状態に至ることを明らかにした。すなわち、CDCP1 はその発現が適切に制御されている場合には組織修復に重要であるが、異常に過剰発現した場合には発がんから悪性化まで関与することが明らかになった。CDCP1 は腎がん以外にも様々ながんで発現が増加しており、高発現の患者は予後が不良である場合が多い。今後、CDCP1 をターゲットにした抗がん剤の開発が重要であるが、腎臓や他臓器の状態をモニタリングすることが重要であると考ええる。

引用文献

- 1) Fine L (1986) The biology of renal hypertrophy. *Kidney Int* 29: 619-634. 10.1038/ki.1986.45
- 2) Rojas-Canales DM, Li JY, Makuei L, Gleadle JM (2019) Compensatory renal hypertrophy following nephrectomy: When and how? *Nephrology (Carlton)* 24: 1225-1232. 10.1111/nep.13578
- 3) Chen JK, Nagai K, Chen J, Plieth D, Hino M, Xu J, Sha F, Ikizler TA, Quarles CC, Threadgill DW, et al. (2015) Phosphatidylinositol 3-kinase signaling determines kidney size. *J Clin Invest* 125: 2429-2444. 10.1172/jci78945
- 4) Ishibashi K, Sasaki S, Sakamoto H, Hoshino Y, Nakamura T, Marumo F (1992) Expressions of receptor gene for hepatocyte growth factor in kidney after unilateral nephrectomy and renal injury. *Biochem Biophys Res Commun* 187: 1454-1459. 10.1016/0006-291x(92)90465-w
- 5) Joannidis M, Spokes K, Nakamura T, Faletto D, Cantley LG (1994) Regional expression of hepatocyte growth factor/c-met in experimental renal hypertrophy and hyperplasia. *Am J Physiol* 267: F231-F236. 10.1152/ajprenal.1994.267.2.f231
- 6) Chang-Panesso M, Humphreys BD (2017) Cellular plasticity in kidney injury and repair. *Nat Rev Nephrol* 13: 39-46. 10.1038/nrneph.2016.169
- 7) Kajiwara K, Yamano S, Aoki K, Okuzaki D, Matsumoto K, Okada M (2021) CDCP1 promotes compensatory renal growth by integrating Src and Met signaling. *Life Sci Alliance* 4: e202000832. 10.26058/lsa.202000832
- 8) Kajiwara K, Chen PK, Abe Y, Okuda S, Kon S, Adachi J, Tomonaga T, Fujita Y, Okada M (2022) Src activation in lipid rafts confers epithelial cells with invasive potential to escape from apical extrusion during cell competition. *Curr Biol* 32: 3460-3476. e. 6. 10.1016/j.cub.2022.06.038
- 9) Kon S, Fujita Y (2021) Cell competition-induced apical elimination of transformed cells, EDAC, orchestrates the cellular homeostasis. *Dev Biol* 476: 112-116. 10.1016/j.ydbio.2021.03.015
- 10) Kawase N, Sugihara A, Kajiwara K, Hiroshima M, Akamatsu K, Nada S, Matsumoto K, Ueda M, Okada M. (2022) SRC kinase activator CDCP1 promotes hepatocyte growth factor-induced cell migration/invasion of a subset of breast cancer cells. *J Biol Chem*. 298:101630. 10.1016/j.jbc.2022.101630

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Kajiwara Kentaro, Yamano Shotaro, Aoki Kazuhiro, Okuzaki Daisuke, Matsumoto Kunio, Okada Masato	4. 巻 4
2. 論文標題 CDCP1 promotes compensatory renal growth by integrating Src and Met signaling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Life Science Alliance	6. 最初と最後の頁 e202000832
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.26508/lisa.202000832	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 Kawase Naoyuki, Sugihara Atsuya, Kajiwara Kentaro, Hiroshima Michio, Akamatsu Kanako, Nada Shigeyuki, Matsumoto Kunio, Ueda Masahiro, Okada Masato	4. 巻 298
2. 論文標題 SRC kinase activator CDCP1 promotes hepatocyte growth factor-induced cell migration/invasion of a subset of breast cancer cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 101630 ~ 101630
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jbc.2022.101630	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 Ito Shizuka, Nada Shigeyuki, Yamazaki Daisuke, Kimura Tetsuya, Kajiwara Kentaro, Miki Hiroaki, Okada Masato	4. 巻 45
2. 論文標題 p18/Lamtor1-mTORC1 Signaling Controls Development of Mucin-producing Goblet Cells in the Intestine	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Structure and Function	6. 最初と最後の頁 93 ~ 105
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1247/csf.20018	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 Tanaka Kentaro, Ito Yuko, Kajiwara Kentaro, Nada Shigeyuki, Okada Masato	4. 巻 525
2. 論文標題 Ubiquitination of Src promotes its secretion via small extracellular vesicles	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 184 ~ 191
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2020.02.057	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 Kim Junhyeong, Chee Woei-Yaw, Yabuta Norikazu, Kajiwara Kentaro, Nada Shigeyuki, Okada Masato	4. 巻 528
2. 論文標題 Atg5-mediated autophagy controls apoptosis/anoikis via p53/Rb pathway in naked mole-rat fibroblasts	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 146 ~ 153
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.05.083	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 Chee Woei-Yaw, Kurahashi Yuriiko, Kim Junhyeong, Miura Kyoko, Okuzaki Daisuke, Ishitani Tohru, Kajiwara Kentaro, Nada Shigeyuki, Okano Hideyuki, Okada Masato	4. 巻 4
2. 論文標題 -catenin-promoted cholesterol metabolism protects against cellular senescence in naked mole-rat cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 357
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-021-01879-8	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 Tanaka Kentaro, Ito Yuko, Kajiwara Kentaro, Nada Shigeyuki, Okada Masato	4. 巻 525
2. 論文標題 Ubiquitination of Src promotes its secretion via small extracellular vesicles	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 184 ~ 191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.02.057	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 Kajiwara Kentaro, Chen Ping-Kuan, Abe Yuichi, Okuda Satoru, Kon Shunsuke, Adachi Jun, Tomonaga Takeshi, Fujita Yasuyuki, Okada Masato	4. 巻 32
2. 論文標題 Src activation in lipid rafts confers epithelial cells with invasive potential to escape from apical extrusion during cell competition	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Current Biology	6. 最初と最後の頁 3460 ~ 3476.e6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cub.2022.06.038	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 Tamura Tomokazu, Torii Shiho, Kajiwara Kentaro, Anzai Itsuki, Fujioka Yoichiro, Noda Kisho, Tagawa Shuhei, Morioka Yuhei, Suzuki Rigel, Fauzyah Yuzy, Ono Chikako, Ohba Yusuke, Okada Masato, Fukuhara Takasuke, Matsuura Yoshiharu	4. 巻 18
2. 論文標題 Secretory glycoprotein NS1 plays a crucial role in the particle formation of flaviviruses	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS Pathogens	6. 最初と最後の頁 e1010593
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.ppat.1010593	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10件(うち招待講演 5件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 梶原健太郎, 山野荘太郎, 青木一洋, 奥崎大介, 松本邦夫, 岡田雅人
2. 発表標題 腎臓の代償性肥大におけるSrcシグナルの時空間的制御
3. 学会等名 第73回日本細胞生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 梶原健太郎
2. 発表標題 がん悪性化に関わる増殖因子シグナルの制御機構
3. 学会等名 第19回横断的腫瘍フォーラム(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 梶原健太郎
2. 発表標題 がん悪性化に関わる増殖因子シグナルの制御機構
3. 学会等名 金沢大学がん進展制御研究所共同利用・共同研究拠点研究成果報告会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 赤松香奈子, 杉本楓, 梶原健太郎, 亀井武蔵, 松田真, 山下栄樹, 中川敦史, 岡田雅人
2. 発表標題 がん進展に関与する膜糖タンパク質CDCP1の精製と結晶化
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 杉本楓, 赤松香奈子, 松田真, 梶原健太郎, 山下栄樹, 中川敦史, 岡田雅人
2. 発表標題 CDCP1細胞外領域の構造基盤の解明
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 梶原健太郎
2. 発表標題 Srcシグナル伝達の時空間的制御
3. 学会等名 蛋白質研究所セミナー「生体膜上の生物化学」(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 梶原健太郎
2. 発表標題 シグナル伝達の時空間的制御による組織再生とがん進展
3. 学会等名 蛋白研セミナーがん研究の新機軸(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 梶原健太郎
2. 発表標題 シグナル伝達の時空間的制御による組織再生とがん進展
3. 学会等名 新学術領域数理シグナル第3回若手ワークショップ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 梶原健太郎、松本邦夫、岡田雅人
2. 発表標題 腎臓尿管の再生におけるシグナル伝達の時空間的制御
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 梶原健太郎
2. 発表標題 Srcシグナル伝達の時空間的制御
3. 学会等名 北海道大学遺伝子病制御研究所セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 梶原健太郎（分担）	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 6
3. 書名 医学のあゆみ274巻5号「細胞競合による生体制御とがん」	

〔産業財産権〕

〔その他〕

腎臓切除後の代償性肥大の仕組みを解明

https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2021/20210211_2

がん細胞の運命決定因子を同一浸潤か排除か、それが問題だ

https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2022/20220709_1

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