

機関番号：15401  
 研究種目：若手研究(A)  
 研究期間：2008年～2010年  
 課題番号：20689033  
 研究課題名（和文）APC/C ユビキチンリガーゼの活性を阻害する Emil の過剰発現と癌化との関連  
 研究課題名（英文）Oncogenic role of APC/C ubiquitin ligase inhibitor, Emil  
 研究代表者  
 工藤 保誠 (KUDO YASUSEI)  
 広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教  
 研究者番号：50314753

研究成果の概要（和文）：細胞周期チェックポイントの異常や細胞分裂の異常は、癌化の引き金になると考えられており、なかでも細胞分裂制御のキー分子として機能しているタンパク質の多くが、APC/C ユビキチンリガーゼ複合体により、タンパク量が調節されていることが知られている。Emil は、APC/C の活性を阻害する因子で、S 期から M 期初期にかけて発現が誘導され、APC/C の活性を抑制している。本研究では、APC/C の活性を抑制する Emil が癌細胞株や頭頸部癌症例で、高頻度に強い発現を示すことを見出した。さらに、Emil の分解異常により、恒常的に Emil を発現する癌細胞株を見つけ、その細胞が ERK-RSK 経路により Emil の Ser310 および Thr315 がリン酸化され、そのリン酸化がユビキチン分解を阻害することを見出した。Emil の恒常的な発現は、細胞周期を通じて APC/C の活性を抑制し、その基質タンパクの過剰発現を引き起こしていた。以上の結果から、Emil の分解異常による過剰発現が、恒常的な APC/C 活性の抑制をひきおこし、細胞周期制御異常や癌化に関連することが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：The abnormality of checkpoint and cell division during cell cycle is thought to be a trigger of carcinogenesis. APC/C ubiquitin ligase complex regulates the protein level of many key molecules for cell division. Emil, an inhibitor of APC/C, inhibits APC/C activity from S phase to the beginning of M phase. In the present study, we found that APC/C inhibitor, Emil was frequently overexpressed in cancer cell lines and head and neck cancer cases. Moreover, we found a cancer cell line that constitutively expressed Emil during cell cycle progression. In this cell line, Ser310 and Thr315 of Emil were phosphorylated by ERK-RSK pathway and this phosphorylation inhibited ubiquitin-mediated proteolysis. Constitutive Emil expression inhibited APC/C activity during cell cycle progression and induced overexpression of APC/C substrates. In summary, Emil overexpression caused by the defects of degradation induced the constitutive inhibition of APC/C activity and was involved in abnormal regulation of cell cycle and carcinogenesis.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	10,400,000	3,120,000	13,520,000
2009年度	4,000,000	1,200,000	5,200,000
2010年度	3,900,000	1,170,000	5,070,000
年度			
年度			
総計	18,300,000	5,490,000	23,790,000

研究分野：口腔病理学・実験病理学

科研費の分科・細目：形態系基礎歯科学・口腔病理学

キーワード：癌、細胞周期、ユビキチン分解、細胞分裂

## 1. 研究開始当初の背景

細胞の増殖過程において、細胞周期調節因子の多くがユビキチン化を介したタンパク分解によって、量的・質的コントロールを受け、細胞周期の円滑な進行を制御していることが明らかになりつつあるが、それら因子のユビキチン分解異常については未だ不明な点が多い。本研究で着目する APC/C (anaphase-promoting complex /cyclosome) は、複合体型のユビキチンリガーゼで、cyclin A、cyclin B、Aurora A などの細胞分裂に関わるタンパクの分解に関与し、細胞周期の M 期の紡錘体チェックポイント制御に中心的な働きをしている。APC/C は、数十個のサブユニットからなる大きな複合体で、時期特異的なユビキチン化に関わるアダプター因子である Cdc20 や Cdh1 の可逆的な結合や構成サブユニットのリン酸化によってその活性が調節されている。APC<sup>Cdc20</sup> は、M 期中期から後期にかけて、APC<sup>Cdh1</sup> は、後期から G1 期にかけて活性化し、基質タンパクをユビキチン分解する。Emi1 は、APC/C の活性を抑制する因子であるが、分裂期の初期 (Prophase) には、APC/C の活性を抑制しているが、Prometaphase には、SCF<sup>β-Trep</sup> によりユビキチン分解されることにより、APC/C が活性化する。Emi1 による APC/C の制御は、細胞分裂において重要な役割を果たしている。癌において、細胞周期チェックポイントの異常や細胞分裂の異常は、分化や細胞増殖の異常の引き金になると考えられており、なかでも細胞分裂制御のキーマンとして機能しているタンパク質の多くが、APC/C 複合体により、ユビキチン分解されることが知られている。これらタンパクは、癌細胞でしばしば過剰発現していることから、APC/C による分解制御異常が、その過剰発現に関与するのではないかと考えた。さらに、我々の予備実験では、APC/C の活性を抑制する Emi1 が癌細胞株で強い発現を示していることから、Emi1 の過剰発現により、APC/C の活性を抑制し、基質タンパクの過剰発現を引き起こすことによって、異常な増殖や分裂異常を介して、癌化に関与するのではないかと考えた。

## 2. 研究の目的

本研究では、Emi1 の発現異常を癌症例で検討し、Emi1 の過剰発現と APC/C 複合体による基質タンパク分解との関連や Emi1 の過剰発現がもたらす細胞動態について検討し、最終的には、癌化との関連を明らかにする。

本研究では、癌症例での解析に加えて、Emi1 の異常による癌化の関連を *in vitro* および *in vivo* で実験的に証明し、Emi1 が、将来的に診断や治療のターゲットになりうるかを模索する。

## 3. 研究の方法

1) 癌組織での Emi1 の発現と APC/C 複合体の基質タンパクとの関連  
我々が有している予後や臨床病理学的事項が明らかである頭頸部扁平上皮癌症例における Emi1 の発現を調べ、Emi1 の発現と癌のステージ進行、転移、予後との関連を検討する。さらに、Emi1 の過剰発現と APC/C 複合体の基質タンパク (Skp2、Aurora-A、Cyclin A など) の発現との関連を検討する。

2) 癌細胞における Emi1 発現異常の解析  
種々の癌細胞株に Nocodazole を処理し、Emi1 の発現と APC/C 複合体の基質タンパクの発現を調べる。特に、Emi1 の発現が Nocodazole 処理でみられる細胞は、分解異常がおこっている可能性があるため、Emi1 を遺伝子導入し、その発現の細胞分裂期での安定性によりユビキチン分解異常があるかどうかを検討する。

3) Emi1 の発現異常と分裂動態の関連  
Emi1 は、SCF<sup>β-Trep1</sup> によってユビキチン分解されることから、ユビキチン化に重要な DSGXXS というモチーフを変異させ、ユビキチン分解を受けない変異体を作製し、HeLa 細胞に導入して、細胞分裂動態の観察を行う。さらに、野生型とユビキチン分解を受けない変異体を正常口腔粘膜上皮細胞に導入し、focus assay や colony formation assay により発癌への影響を検討する。

4) 癌細胞における Emi1 分解異常の解明  
Emi1 の過剰発現がある頭頸部癌細胞株で認められ、Emi1 タンパクの分解が阻害されていることを発見したが、Emi1 の分解異常が認められる原因を明らかにする。まず、Emi1 遺伝子そのものに変異などの異常がみられるかどうかを検討する。さらに、β-Trep による分解システムに異常があるかどうかを検討する。

5) Emi1 の発現異常を示す癌細胞における siRNA の影響  
Emi1 の発現異常を示す細胞に siEmi1 を導入し、knockdown させ、細胞分裂や増殖への影

響を調べ、治療への応用を検討する。さらに、APC/C 複合体の基質タンパクである Cyclin A, Cyclin B, Aurora-A, Skp2 などの発現にどのように影響するかも調べる。

#### 4. 研究成果

1) 癌組織での Emi1 の発現と APC/C 複合体の基質タンパクとの関連

頭頸部扁平上皮癌 60 症例における Emi1 の発現を免疫組織化学的染色により検討した結果、32 症例で Emi1 の高発現を認めた (図 1)。Emi1 の高発現は、組織学的分化度、転移とよく相関していた。さらに、APC/C 複合体の基質タンパクである Skp2 および Cyclin A の発現と比較検討した結果、有為な相関が認められた。



図1 口腔癌組織におけるEmi1の発現  
口腔癌組織(点線で囲まれた部分)では、Emi1の強い発現がみられるのに対し、その表面を覆う正常口腔粘膜上皮ではEmi1の発現は認められない。

2) 癌細胞における Emi1 発現異常の解析

次に、頭頸部癌細胞株における Emi1 の発現を Western blot 法により検討した結果、すべての癌細胞で Emi1 の発現が認められたが、その発現と APC/C の基質タンパク (Aurora-A, TPX2, Skp2, Cyclin A, Cyclin B, Geminin) との相関はみられなかった (図 2)。これら癌細胞の細胞周期を同調させ、Emi1 の発現を検討したところ、興味深いことに M 期や G1 期では、ほとんどの癌細胞で正常細胞と同様に、分解され発現がみられなかった。しかしながら、Ho-1-U-1 細胞では、細胞周期を通じて発現が認められた (図 3)。さらに、Ho-1-U-1 細胞では、APC/C の基質タンパクの発現も G1 期で認められた (図 4)。

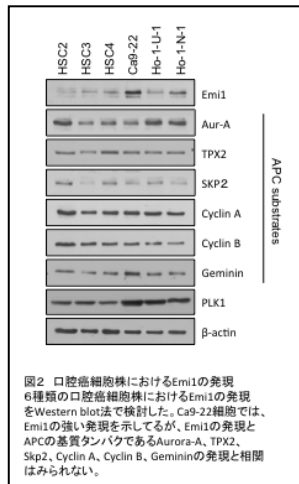


図2 口腔癌細胞株におけるEmi1の発現  
6種類の口腔癌細胞株におけるEmi1の発現をWestern blot法で検討した。Ca9-22細胞では、Emi1の強い発現を示しているが、Emi1の発現とAPCの基質タンパクであるAurora-A, TPX2, Skp2, Cyclin A, Cyclin B, Gemininの発現と相関はみられない。

3) Emi1 の発現異常と分裂動態の関連

Emi1 は、SCP<sup>B-Trecp1</sup> によってユビキチン分解されることから、ユビキチン化に重要な DSGXXS というモチーフを変異させ、ユビキチン分解を受けない変異体を作製した。HeLa 細胞に導

入して、細胞分裂動態の観察を行った結果、多極を有する細胞分裂を示す細胞の増加が認められた。さらに、野生型とユビキチン分解を受けない変異体を正常線維芽細胞 (NIH3T3 細胞) に導入し、colony formation assay により発癌への影響を検討したところ、ユビキチン分解を受けない変異体で、多くのコロニー形成がみられ、Emi1 の分解異常が発癌に深く関わることを示唆された (図 5)。

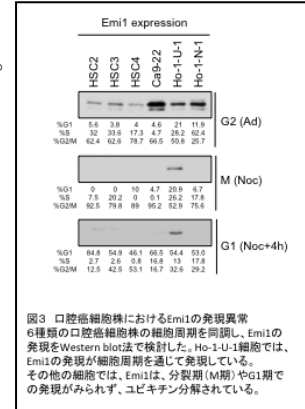


図3 口腔癌細胞株におけるEmi1の発現異常  
6種類の口腔癌細胞株の細胞周期を同調し、Emi1の発現をWestern blot法で検討した。Ho-1-U-1細胞では、Emi1の発現が細胞周期を通じて発現している。その他の細胞では、Emi1は、分裂期(M期)やG1期での発現がみられず、ユビキチン分解されている。

4) 癌細胞における Emi1 分解異常の解明

Ho-1-U-1 細胞における Emi1 の分解異常を明らかにするために、Emi1 遺伝子そのものに変異

などの異常がみられるかどうかを検討した。Ho-1-U-1 細胞において、Emi1 遺伝子に変異などの異常は認められなかった。さらに、β-Trecp による分解システムの異常も認められなかった。そこで、細胞内シグナルの活性を検討したところ、他の細胞に比べ、ERK-RSK 経路の活性が亢進していることが明らかとなり、Emi1 が RSK2 によりリン酸化されることが明らかとなった。実際に、Ho-1-U-1 細胞で、RSK2 を knockdown すると、G2 期において、Emi1 タンパクの安定性が低下した (図 6)。

さらに、Emi1 が ERK-RSK により、Ser310 および Thr315 がリン酸化されることを種々の解析により明らかにした (図 7)。また、RSK2 による Emi1 のリン酸化が、G2 期でのタンパ

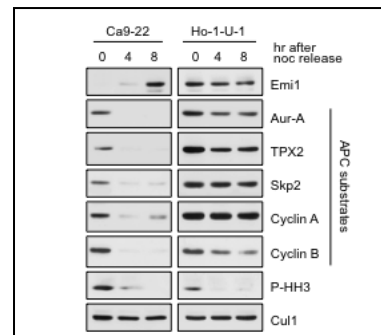


図4 Emi1の発現異常とAPCの基質タンパクの安定化  
Ca9-22細胞とHo-1-U-1細胞で、Nocodazoleで細胞周期をM期に同調し、リリースしている。0時間はM期、4時間はG1期、8時間はS期に同調されている。Ho-1-U-1細胞では、Emi1の発現が細胞周期を通じて発現しているために、APCの基質タンパク(Aurora-A, TPX2, Skp2, Cyclin A, Cyclin B)の発現も細胞周期を通じて安定化している。APCの基質タンパクは、通常、Ca9-22細胞でみられるように、M期やG1期ではAPCの基質タンパクの発現は、ユビキチン分解によりみられない。

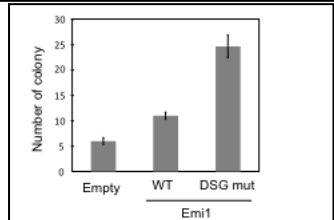


図5 Emi1の発現異常と造腫瘍性の関連  
Emi1の分解ドメインを変異させ、分解抵抗性を示す変異体を作製した(DSG mut)。野生型(WT)とともに、NIH3T3細胞に遺伝子導入し、非接着培養皿で培養し、浮遊状態でのコロニー形成を調べたところ、DSG mutで、多くのコロニー形成がみられた。

クの安定性に関わることをRSK2 siRNAにより明らかにした。また、Ser310 およびThr315 をアラニンに変異させたリン酸化

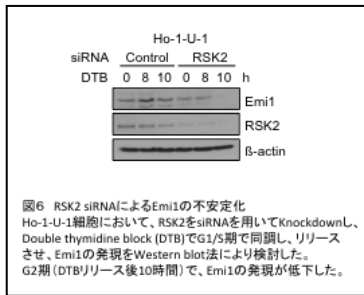


図6 RSK2 siRNAによるEmi1の不安定化  
Ho-1-U-1細胞において、RSK2をsiRNAを用いてKnockdownし、Double thymidine block (DTB)でG1/S期で同調し、リリースさせ、Emi1の発現をWestern blot法により検討した。G2期 (DTBリリース後10時間)で、Emi1の発現が低下した。

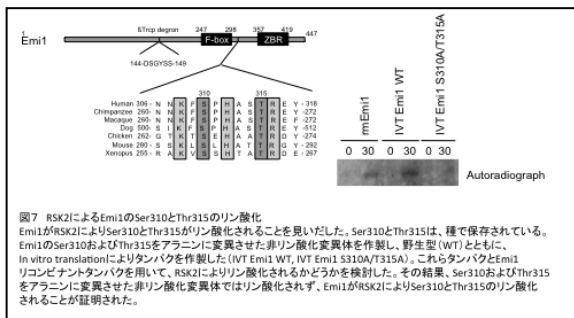


図7 RSK2によるEmi1のSer310とThr315のリン酸化  
Emi1がRSK2によりSer310とThr315がリン酸化されることを見いだした。Ser310とThr315は、種で保存されている。Emi1のSer310およびThr315をアラニンに変異させた非リン酸化変異体を作製し、野生型 (WT) とともに、In vitro translationによりタンパク質を作製した (IVT Emi1 WT, IVT Emi1 S310A/T315A)。これらタンパク質とEmi1 リコンビナントタンパク質を用いて、RSK2によりリン酸化されるかどうかを検討した。その結果、Ser310およびThr315をアラニンに変異させた非リン酸化変異体ではリン酸化されず、Emi1がRSK2によりSer310とThr315のリン酸化されることが証明された。

酸化され、Emi1 のタンパク安定性とよく相関することを確認した。さらに、Ser310 およびThr315 をアスパラギン酸に変異させたリン酸化模倣型変異体では、野生型に比べてp53 の knockout した細胞で、増殖を促進させるとともに、軟寒天培地で多くのコロニーを形成したことから、Emi1 のタンパク安定化による過剰発現が発癌に関わることが明らかとなった。また、DNA 損傷過程の初期で、Emi1 が安定化し、APC/C の活性が抑制されることを見だし、その際に Ser310 およびThr315 がリン酸化されることも明らかにした。

### 5) Emi1 の発現異常を示す癌細胞における siRNA の影響

Ho-1-U-1 細胞で、Emi1 siRNA により knockdown させたところ、核が大型化し、フローサイトメトリー解析で多倍体を示す細胞の増加が認められた。また、APC/C 複合体の活性化が引き起こされ、基質タンパクの発現低下が認められた (図8)。Emi1 の発現を siRNA で抑制すると、APC/C 複合体が活性化することにより DNA の複製を終えることができず、増殖を停止することが明らかとなった。多くの抗がん剤の作用機序が、DNA 合成阻害であることから、Emi1 の機能を抑制することで、癌細胞を DNA 合成期に停止させることに

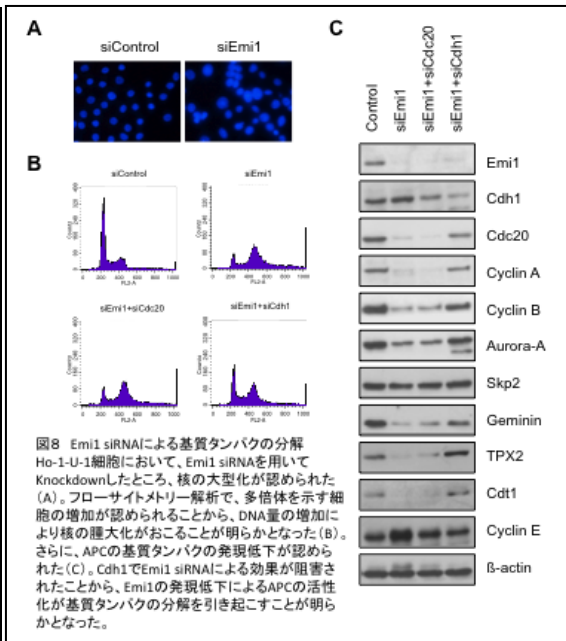


図8 Emi1 siRNAによる基質タンパクの分解  
Ho-1-U-1細胞において、Emi1 siRNAを用いてKnockdownしたところ、核の大型化が認められた (A)。フローサイトメトリー解析で、多倍体を示す細胞の増加が認められることから、DNA量の増加により核の腫大化がおこなうことが明らかとなった (B)。さらに、APCの基質タンパクの発現低下が認められた (C)。Cdh1でEmi1 siRNAによる効果が阻害されたことから、Emi1の発現低下によるAPCの活性化が基質タンパクの分解を引き起こすことが明らかとなった。

より、抗がん剤感受性を増強させる可能性が推測されることから、臨床で頻用されているアドリアマイシン (DOX) を Emi1 siRNA 導入口腔癌細胞に投与したところ、アポトーシス誘導を促進した (図9)。以上のように、Emi1 siRNA は、抗がん剤の感受性を増強することが明らかとなった。現在、種々の癌細胞で、Emi1 siRNA の抗がん剤の補助として臨床的に使えるかどうかを検証中である。

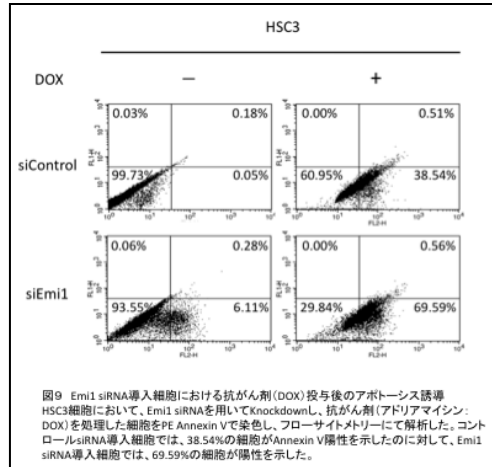


図9 Emi1 siRNA導入細胞における抗がん剤 (DOX) 投与後のアポトーシス誘導  
HSC3細胞において、Emi1 siRNAを用いてKnockdownし、抗がん剤 (アドリアマイシン: DOX) を処理した細胞をPE Annexin Vで染色し、フローサイトメトリーにて解析した。コントロールsiRNA導入細胞では、38.54%の細胞がAnnexin V陽性を示したのに対して、Emi1 siRNA導入細胞では、69.59%の細胞が陽性を示した。

なお、本研究成果は、現在、論文投稿準備中である。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕 (計9件)

1. Uchida, S., Watanabe, N., Kudo, Y., Yoshioka, K., Matsunaga, T., Ishizuka, Y., Nakagama, H., Poon, R.Y.C., Yamashita, K. SCF<sup>BTrcp</sup> mediates

- stress-induced Cdc25B ubiquitylation through cooperation of an atypical consensus sequence and PEST. **J Cell Sci** (in press). 査読あり
2. Xu, D., Takeshita, F., Hino, Y., Fukunaga, S., **Kudo, Y.**, Tamaki, A., Matsunaga, J., Takahashi, R., Takata, T., Shimamoto, A., Ochiya, T., Tahara, H. miR-22 provides a direct link between cellular senescence and tumorigenesis. **J Cell Biol** 93:409-24, 2011. 査読あり
  3. Iizuka, S., **Kudo, Y.**\*, Yoshida, M., Tsunematsu, T., Yoshiko, Y., Uchida, T., Ogawa, I., Miyauchi, M., Takata, T. Ameloblastin regulates osteogenic differentiation by inhibiting Src kinase via crosstalk between integrin  $\beta 1$  and CD63. **Mol Cell Biol** 31:783-92, 2011. \*Corresponding author 査読あり
  4. Nguyen, P. T., **Kudo, Y.**\*, Yoshida, M., Iizuka, S., Ogawa, I., Takata, T. N-cadherin expression is correlated with metastasis of spindle cell carcinoma of head and neck region. **J Oral Pathol Med** 40: 77-82, 2011. \*Corresponding author 査読あり
  5. Nguyen, P. T., **Kudo, Y.**\*, Yoshida, M., Kamata, N., Ogawa, I., Takata, T. N-cadherin expression is involved in malignant behavior of head and neck cancer in relation to epithelial-mesenchymal transition. **Histology and Histopathology** 26: 147-156, 2011. \*Corresponding author 査読あり
  6. Qi G, **Kudo, Y.**\*, Ando T, Tsunematsu T, Shimizu N, Siriwardena S, Yoshida M, Keikhaee M, Ogawa I, Takata T. Nuclear Survivin expression is correlated with malignant behaviors of head and neck cancer together with Aurora-B. **Oral Oncol** 46:263-70, 2010. \*Corresponding author 査読あり
  7. **Kudo, Y.**\*, Tsunematsu, T., Takata, T. Deregulation of anaphase promoting complex/cyclosome dependent proteolysis in cancer. **J Oral Biosci** 52: 388-401, 2010. \*Corresponding author 査読あり
  8. Tatsuka, M., Sato, S., Kanda, A., Miki, T., Kamata, N., Kitajima, S., **Kudo, Y.**, Takata, T. Oncogenic role of nuclear accumulated Aurora-A. **Mol Carcinogen** 48:810-820, 2009. 査読あり
  9. Tsunematsu, T., **Kudo, Y.**\*, Iizuka, S., Ogawa, I., Fujita, T., Kurihara, H., Abiko, Y., Takata, T. RUNX3 has an oncogenic role in head and neck cancer. **PLoS ONE** 4:e5892, 2009. \*Corresponding author 査読あり
- [学会発表] (計 23 件)
1. SCF <sup>$\beta$ Trcp</sup>による CDC25B の分解における PEST 配列の役割:内田早苗, 渡辺信元, **工藤保誠**, 松永 司, 中釜 斉, 山下克美: 第 33 回日本分子生物学会年会 (神戸市), 2010 年 12 月 7-10 日.
  2. Emil siRNA enhances the induction of apoptosis by anticancer agent: Shimizu N, **Kudo Y.**

- Tsunematsu T, Takata T. 第 33 回日本分子生物学会年会 (神戸市), 2010 年 12 月 7-10 日.
3. Emil siRNA による抗癌剤感受性の増強効果: 清水なつみ, **工藤保誠**, 常松貴明, 高田隆: 第 68 回日本癌学会学術総会 (大阪市), 2010 年 9 月 22-24 日.
  4. Emil siRNA による抗癌剤感受性の増強効果: **工藤保誠**, 清水なつみ, 常松貴明, 高田 隆: 第 2 回日本 RNAi 研究会 (広島市), 2010 年 8 月 27-28 日.
  5. 口腔扁平上皮癌における Survivin と Aurora-B の過剰発現: **工藤保誠**, 齊 広瑩, 小川郁子, 高田隆: 第 99 回日本病理学会 (東京都), 2010 年 4 月 27-29 日.
  6. B56<sub>alpha</sub>-PP2A regulates chromosome alignment and stability: 北島正二郎, **工藤保誠**, 高田隆: 第 32 回日本分子生物学会年会 (横浜市), 2009 年 12 月 9-12 日.
  7. Sequence requirement for degradation of Cdc25B by SCF <sup>$\beta$ Trcp</sup> in response to cellular stress: 内田早苗, 渡辺信元, **工藤保誠**, 松永 司, 中釜 斉, 山下克美: 第 32 回日本分子生物学会年会 (横浜市), 2009 年 12 月 9-12 日.
  8. Co-expression of nuclear Survivin and Aurora-B shows malignant behavior of head and neck cancer: 齊 広瑩, **工藤保誠**, 安藤敏範, 吉田真希, 高田 隆: 第 68 回日本癌学会学術総会 (横浜市), 2009 年 10 月 1-3 日.
  9. Mechanism of JNK-initiated and SCF <sup>$\beta$ Trcp</sup>-dependent ubiquitination of Cdc25B: 内田早苗, 渡辺信元, **工藤保誠**, 善岡克次, 松永 司, 中釜 斉, 山下克美: 第 68 回日本癌学会学術総会 (横浜市), 2009 年 10 月 1-3 日.
  10. Abnormal expression of Evi5 and its role for cancer development: 安藤敏範, **工藤保誠**, 常松貴明, 高田 隆: 第 68 回日本癌学会学術総会 (横浜市), 2009 年 10 月 1-3 日.
  11. サテライトシンポジウム「次世代を担う若手シンポジウム: 生命科分野で活躍する D. D. S. 研究者の多様性」APC/C ユビキチンリガーゼ複合体の制御機構と癌化: **工藤保誠**, 高田 隆: 第 51 回歯科基礎医学会学術大会・総会 (新潟市), 2009 年 9 月 9-11 日.
  12. 口腔癌におけるユビキチン分解異常による Emil の過剰発現: **工藤保誠**, 常松貴明, 飯塚新二, 小川郁子, 高田 隆: 第 28 回 分子病理研究会 (神戸市), 2009 年 7 月 18-19 日.
  13. 癌細胞におけるユビキチン分解異常によってもたらされる細胞周期調節の異常: **工藤保誠**: 第 7 回口腔医科学フロンティア (徳島市), 2009 年 3 月 7 日.
  14. SCF <sup>$\beta$ Trcp</sup>による Cdc25B の制御: 内田早苗, 善岡克次, **工藤保誠**, 渡辺信元, 松永 司, 山下克美: 第 31 回日本分子生物学会年会 (神戸市), 2008 年 12 月 9-12 日.
  15. A 演説 口腔癌の増殖および浸潤に関する分子病理学的研究ー口腔癌における細胞周期調節因子のユビキチン分解異常ー: **工藤保誠**: 第 54 回日本病理学会秋期特別大会 (松山市), 2008 年

- 11月20日.
16. Degradation of Cdc25B by JNK-initiated and SCF/b-TrCP-dependent Ubiquitination: Uchida S, Kudo Y, Yoshioka K, Matsunaga T, Yamashita K: 第67回日本癌学会学術総会(名古屋市), 2008年10月28-30日.
  17. Abnormal regulation of Anaphase promoting complex dependent proteolysis by Emil disregulation in cancer : Kudo Y, Tsunematsu T, Kitajima S, Ogawa I, Takata T: 第67回日本癌学会学術総会(名古屋市), 2008年10月28-30日.
  18. 特別講演 タンパク分解による細胞分裂制御とその破綻による癌化への関与: 工藤保誠: 第7回南九州腫瘍研究会(鹿児島市), 2008年7月10日.
  19. Degradation of Cdc25B by JNK-initiated and SCF/b-TrCP-dependent Ubiquitination: Uchida S, Kudo Y, Yoshioka K, Matsunaga T, Yamashita K: 第60回日本細胞生物学会大会(横浜市), 2008年6月29日-7月1日.
  20. Abnormal regulation of Anaphase promoting complex dependent proteolysis by Emil disregulation in cancer : Kudo Y, Tsunematsu T, Kitajima S, Ogawa I, Takata T : The 14th International Congress of Oral Pathology and Medicine(サンフランシスコ市, アメリカ合衆国), 2008年6月23-27日.
  21. 口腔癌における Survivin と Aurora-B の過剰発現とその意義: 齊 広瑩, 工藤保誠, 小川郁子, サマダラニ・シリワルデナ, 吉田真希, 北島正二郎, 宮内睦美, 高田 隆: 第90回広島大学歯学会(広島市), 2008年6月15日.
  22. 口腔癌における Emil の過剰発現とその意義: 工藤 保誠, 常松 貴明, 大林 真理子, 小川 郁子, 北島 正二郎, 高田 隆: 第97回日本病理学会総会(金沢), 2008年5月15-17日.
  23. Abnormal regulation of Anaphase promoting complex dependent proteolysis by Emil disregulation in cancer: Kudo Y, Tsunematsu T, Kitajima S, Ogawa I, Takata T: 3rd International Workshop on Cell Regulations in Division and Arrest (うるま市), 2008年4月6-10日.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

工藤 保誠 (KUDO YASUSEI)  
広島大学大学院・医歯薬学総合研究科・  
助教

研究者番号: 50314753

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号:

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号: