

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 9 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2009～2011

課題番号：21249017

研究課題名（和文） Wnt によるシグナルネットワーク制御と細胞応答制御の分子機構

研究課題名（英文） Regulation of signaling network and cellular responses by Wnt

研究代表者

菊池 章 (Kikuchi Akira)

大阪大学・医学系研究科・教授

研究者番号：10204827

研究成果の概要（和文）：

Wnt シグナルの制御機構とその異常による病態との関連を明らかにすることを目的とした解析を行い、次の点が明らかになった。①Wnt シグナル経路の選択的活性化機構には受容体のエンドサイトーシスが重要であった。②Wnt5a による細胞運動の制御は Dvl と APC の結合を介する微小管制御に基づいた。③Wnt5a の過剰発現はラミニン γ 2 の発現を誘導して、これが胃癌の悪性を促進した。④抗 Wnt5a 抗体は *in vivo* で胃癌細胞の転移を抑制した。⑤Dvl は細胞分裂期に紡錘糸のキネトコアへの結合とチェックポイントの制御に関与した。

研究成果の概要（英文）：

In this study we analyzed the molecular mechanism of the regulation of Wnt signaling and the pathogenesis of diseases due to its abnormalities. The following points were clarified. ① The selective activation of Wnt signaling was regulated by receptor-mediated endocytosis. ② Wnt5a regulated cell migration through the organization of microtubule stability by the binding of Dvl and APC. ③ Overexpression of Wnt5a promoted aggressiveness of gastric cancer through the induction of laminin γ 2. ④ Anti-Wnt5a antibody inhibited metastatic ability of gastric cancer cells *in vivo*. ⑤ Dvl was involved in the binding of spindle microtubules and kinetochore and the regulation of checkpoint during mitotic phase.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	13,400,000	4,020,000	17,420,000
2010年度	12,100,000	3,630,000	15,730,000
2011年度	11,400,000	3,420,000	14,820,000
年度			
年度			
総計	36,900,000	11,070,000	47,970,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：医化学一般

キーワード：Wnt、シグナル伝達、受容体、エンドサイトーシス、極性、がん、転移

1. 研究開始当初の背景

Wnt はリガンドとして機能する分泌蛋白質であり、線虫やショウジョウバエからヒトに至るまで生物種を越えて保存されている。ヒトやマウスにおいては 19 種類の Wnt が存在

し、ノックアウトマウスの解析により、Wnt は胎生期における体軸形成や臓器形成に必須であることが明らかになっている。Wnt が細胞膜上の受容体に結合した後に活性化される細胞内のシグナル伝達機構は複数存在

して、少なくとも①β-カテニン経路と②平面内細胞極性(PCP)経路、③Ca²⁺経路の3種類は種々の細胞応答に重要であると考えられている。

β-カテニン経路では、Wntが受容体(七回膜貫通型受容体Frizzledと一回膜貫通型受容体LRP5/6からなる共役受容体)に作用すると細胞質のβ-カテニンが安定化する。細胞質内で蓄積したβ-カテニンは核内に移行した後、転写因子Tcfと複合体を形成し、種々の標的遺伝子の発現を促進して、その結果、細胞の増殖や分化を制御する。また、WntはPCP経路において低分子量G蛋白質であるRhoやRacを活性化し、Ca²⁺経路において蛋白質リン酸化酵素であるCキナーゼ(PKC)やカルモジュリンキナーゼ(CaMK)を活性化することが、ショウジョウバエの遺伝学的解析やアフリカツメガエルを用いた発生生物学的解析から示唆されている。これらの経路は、あわせてβ-カテニン非依存性経路とも呼ばれ、細胞骨格の調整を介して、細胞運動や極性決定を制御すると考えられている。しかし、β-カテニン非依存性経路の詳細な分子機構や哺乳動物細胞における生理的意義は十分に理解されていない。

私共は、蛋白質間の相互作用や翻訳後修飾を基盤にしてWntシグナルによる細胞機能制御を解析してきた。その成果の一つである

「Axin複合体におけるβ-カテニンの分解制御機構の解明」は国際的に高く評価されており、私共の一連の研究成果はWntシグナル経路において重要な役割を果たすβ-カテニンの分解機構の解明に大きく貢献した。また、私共はWntシグナル経路を構成する蛋白質に結合する3種類の新規の蛋白質IdaxとAxam、Duplinを見出して、これらの蛋白質がβ-カテニン経路を抑制することを明らかにしている。このように、私共はWnt研究領域に新たな概念とその物質的基盤を示すことにより、本研究領域の進展に寄与してきた。

Wntシグナルが複数のシグナル伝達経路を活性化することにより、多彩な細胞応答を制御することは決定的であるが、Wntがどのようにして特異的なシグナル経路を活性化して、選択的に細胞応答を引き起こすかは不明である。これまでは、Wntと受容体の結合の組み合わせにより決定されると考えられてきたが、私共は、β-カテニン経路の活性化には、カベオリン依存性の受容体エンドサイトーシスも関与することを明らかにした。また、細胞膜表面に存在するプロテオグリカンがシグナル伝達に重要な役割を果たすことも示唆されている。したがって、Wntが如何にして特異的なシグナル経路を活性化するかは、明らかにしなければならない重大な課題である。

一方、上皮細胞では、頂部-基部軸に沿っ

た極性に加えて、その軸と直交する上皮平面内の第二の軸に沿った極性も存在し、これを平面内細胞極性(PCP)と呼んでいる。Wntシグナル経路の構成蛋白質であるFrizzledとDvlはPCPに関与する細胞極性遺伝子(蛋白質)として同定され、β-カテニン非依存性経路を活性化する。Wntシグナルによる細胞機能制御の中で、β-カテニン経路を介する細胞増殖の制御機構は比較的 understood されているが、β-カテニン非依存性経路を介した細胞運動や細胞極性決定の制御に関しては、未だに不明な点が多い。

2. 研究の目的

本研究では、Wntによる細胞内シグナル伝達経路の特異的活性化機構を解明することを第一の目的とする。本研究は、ファミリー内のリガンド・受容体複合体が複数の細胞内シグナル伝達機構の中で、どのようにして特異的な経路を活性化するかという普遍的な疑問に答えるものであり、Wntシグナル研究に留まらず細胞生物学全般の重要な課題でもある。次に、β-カテニン非依存性経路を介する細胞運動や細胞極性の分子機構を明らかにするために、微小管と微小線維の再編成の分子機構を基盤として、Wntシグナルネットワークによる細胞の運動や上皮細胞の頂部-基部軸の形成、神経細胞の軸索形成の制御機構等を解明することを第二の目的としている。さらに、Wntシグナル経路の異常とがんの悪性化との関連並びに細胞周期調節との関連についても明らかにすることを目的としている。

3. 研究の方法

(1) 受容体のエンドサイトーシスを介するWntシグナルの制御の解析

タグの付いたWnt受容体Frizzled2(Fz2)を細胞に発現させ、Wnt3aやWnt5で刺激した後細胞内に取り込まれた受容体をタグに対する抗体で確認した。また、クラスリンまたはカベオリン依存性のエンドサイトーシス経路をRNAi法や薬剤によって抑制した後、Wnt依存性の受容体のエンドサイトーシスへの影響を解析すると共に、Wnt依存性のβ-カテニンの安定化やT-cell factor(Tcf)の活性化、Racの活性化に対する影響を解析した。

(2) Wnt依存性の細胞運動、極性、浸潤制御の解析

精製Wnt蛋白質が細胞運動を制御するか否かを、トランスウエルアッセイとwound healingアッセイを用いて解析した。また、Wntシグナル伝達経路を構成する蛋白質をRNAi法で減少させることにより、Wntがどのシグナル伝達経路を介して細胞運動を制御するかを解析した。

(3) がん組織におけるWntシグナルの異常の解析

胃癌と前立腺癌手術症例において、Wnt5a が発現しているか否かを免疫化学染色法により解析した。Wnt5a の異常発現と各症例の予後や病理型等との関連を検討した。コントロール胃癌細胞と Wnt5a ノックダウン胃癌細胞をヌードマウスに移植して、増殖能と転移能を比較検討した。この際に、Wnt5a 抗体を腹腔内に投与して、本抗体に抗腫瘍効果があるか否かを解析した。抗腫瘍効果が認められれば、その作用機構を Wnt5a シグナル伝達に与える影響を解析した。

胃癌細胞において、DNA マイクロアレイ法を用いて Wnt5a 依存性に発現が制御される遺伝子群を網羅的に解析して、浸潤・転移に関連して発現が誘導される遺伝子を探索した。さらに、それらの遺伝子の発現機構を解析した。

(4) Wnt シグナルによる細胞周期制御

Wnt シグナル経路を構成する蛋白質である Fz2、Ror2、LRP6、Dvl を HeLa 細胞に発現させて、これらの蛋白質の細胞分裂期特異的な局在を解析した。特徴的な局在を示した Dvl の細胞分裂期での微小管配向とチェックポイント制御における役割を解析した。

4. 研究成果

(1) 受容体のエンドサイトーシス経路を介する Wnt シグナルの活性化制御

① **クラスリンを介する β -カテニン非依存性経路の制御**： β -カテニン非依存性経路は、低分子量 G 蛋白質 Rho や Rac、C キナーゼ (PKC) やカルモジュリンキナーゼ (CaMK) を活性化して、細胞運動や極性を制御する。 β -カテニン非依存性経路を活性化する代表的リガンドである Wnt5a は Rac を活性化した。Wnt5a は Fz2 のインターナリゼーションを引き起こした。クラスリン依存性エンドサイトーシス経路を阻害すると、Wnt5a による Fz2 のインターナリゼーションと Rac の活性化が抑制された。したがって、 β -カテニン非依存性経路の活性化においては、Wnt 受容体のクラスリン依存性エンドサイトーシス経路が重要な役割を果たすと考えられた。

② **Wnt5a による β -カテニン経路の抑制**：
Wnt5a は Wnt3a 依存性の β -カテニン経路を抑制することが知られており、核内で β -カテニンと転写因子 Tcf4 の結合を阻害されると考えられていた。しかし、Wnt5a は Wnt3a が作用する受容体 Fz2 に競合して結合する結果、 β -カテニン経路を抑制した。この抑制作用は、クラスリン依存性エンドサイトーシス経路を阻害しても認められた。したがって、 β -カテニン経路を抑制するための複数の経路が存在することが明らかになった。

③ **Wnt とヘパラン硫酸プロテオグリカンの関連**：
プロテオグリカンは様々な成長因子と結合して、その空間的配置や機能を制御することによって多様な細胞機能に関与すると考えられている。プロテオグリカンの一つである Glypican (GPC) は GPI アンカーによって細胞表面に結合しており、Wnt シグナルに関与

することが報告されている。私共はこれまでに β -カテニン経路の活性化時に起きる受容体 LRP6 のリン酸化やカベオリン依存性エンドサイトーシスは、脂質ラフトと呼ばれるシグナル伝達の足場となるマイクロドメインで起きることを明らかにしてきた。

GPC4 は脂質ラフトに局在し、Wnt3a と結合し、受容体のエンドサイトーシスを促進することにより、 β -カテニン経路を活性化した。これらの結果は、GPC4 が脂質ラフトに Wnt を集積することにより β -カテニン経路が活性化しやすい環境を作り出していることを示唆した。また、GPC4 は非脂質ラフトにも局在し、この GPC4 は Wnt5a により β -カテニン非依存性経路の活性化を増強した。GPC は GPI アンカーの部分がリパーゼによって切断されることで、細胞膜から解離することが知られている。細胞膜から解離した GPC4 ectodomain は Wnt と結合する性質は維持されていたが、細胞膜上の GPC4 と異なり、 β -カテニン経路と β -カテニン非依存性経路を抑制した。細胞膜から解離した GPC4 ectodomain は Wnt3a や Wnt5a とそれらの受容体との結合を阻害した。このように、GPC が Wnt シグナルを制御するには、脂質ラフトと非脂質ラフトに局在すること、また、細胞膜にアンカーしているか、あるいは細胞膜から解離しているか等の性質が重要であり、GPC のこれらの性質がどのように調節されているのかを解析することが今後重要になってくると考えられた。

(2) Wnt シグナルによる運動と形態形成の制御

これまでに、私共は Wnt5a が接着斑のターンオーバーを促進することを明らかにしてきたが、その作用機構として、Wnt5a 受容体 Fz2 が Dvl を介して APC と複合体を形成し、さらに、Dvl と adenomatous polyposis coli 蛋白質 (APC) が細胞接着斑の Focal adhesion kinase (FAK) やパキシリンと結合し活性化することを見出した。また、Fz2 がインテグリンと隣接して局在することも見出した。これは、Wnt5a がインテグリンシグナルと共に、細胞の接着や運動を制御する可能性を示唆した。

さらに、運動を行っている極性化した細胞の先端端に Dvl が局在し、微小管 (+) 端に結合した APC は Dvl に結合することにより、微小管を安定化することが明らかになった。したがって、Dvl と APC が微小管と協調して、接着斑の形成に関与することが、Wnt5a による細胞運動の分子機構の一つであると考えられた。

Wnt シグナルによる細胞形態、極性の制御機構を解明するために、上皮細胞 (MDCK 細胞) と HPPL 細胞) の 3 次元培養と神経細胞 (胎児海馬神経細胞) の初代培養の実験系を確立した。Dvl をノックダウンすると、MDCK 細胞の頂底部極性形成が阻害された。また、MDCK 細胞は Hepatocyte growth factor (HGF) 刺激により管腔構造を形成するが、Dvl をノックダウンすると HGF 依存性の管腔構造形成が

認められなくなった。さらに、HPPL 細胞が HGF 刺激により管腔構造形成を行う場合にその移動先端部の細胞の先端部に Dvl と APC が濃縮した。

胎児海馬神経細胞は極性を獲得することにより、軸索と樹状突起を伸長するが、Wnt3a と Wnt5a を作用させると、軸索と樹状突起の伸長に異常が認められた。これらの結果から、Wnt シグナルが細胞形態、極性の制御に関与することが示された。

(3) Wnt シグナルの異常と病態

①胃癌と Wnt5a : Wnt5a による浸潤・転移の分子機構を明らかにするために、Wnt5a により発現誘導される遺伝子群を DNA マイクロアレイ法により解析した。これらの候補遺伝子の中で、ラミニン γ 2 に着目した。ラミニン γ 2 は基底膜蛋白質ラミニン 5 のサブユニットであるが、大腸癌の浸潤先端部には単独で発現し、癌細胞の浸潤・転移に関与することが示唆されていた。Wnt5a は胃癌細胞において、PKC と c-Jun キナーゼ (JNK) の活性化を介して、ラミニン γ 2 のプロモーターへの JunD の結合を促進することにより、ラミニン γ 2 の発現を促進した。

スキルス型胃癌の臨床検体において、Wnt5a とラミニン γ 2 の両者が高発現している症例が有意に高いことが明らかになった。これらの結果から、Wnt5a にはがん細胞転移促進作用があり、Wnt5a による胃癌の細胞運動・浸潤能促進の機構にラミニン γ 2 の発現を介する可能性が示唆された。したがって、Wnt5a は胃癌予後判定のマーカーになると共に、治療のための分子標的になる可能性が考えられた。

②Wnt5a 抗体を用いた治療戦略の可能性 : Wnt5a を高発現する胃癌細胞 (KKLS, MKN-1, TMK-1) を用いた *in vitro* の実験系において、ウサギポリクローナル Wnt5a 抗体 (pAb5a-5) は運動・浸潤能を抑制した。しかし、pAb5a-5 は Wnt5a の発現が低い胃癌細胞 (MKN-45) の運動・浸潤能を抑制しなかった。MKN-45 細胞に Wnt5a を恒常的に発現させると運動・浸潤能が亢進し、pAb5a-5 はその運動能・浸潤能を抑制した。

Rac1 は癌細胞の接着能や運動能に、laminin γ 2 は胃癌細胞の運動能や浸潤能に関与する。上述したように、私共はこれまでに Wnt5a により Rac1 が活性化し、また、laminin γ 2 の発現が亢進することを見出した。pAb5a-5 はこの Wnt5a 依存性の Rac1 の活性化を抑制し、laminin γ 2 の発現も抑制した。さらに、レポーター遺伝子アッセイにより、Rac1 が laminin γ 2 の遺伝子発現を亢進することが明らかになった。したがって、pAb5a-5 が Rac1 の活性化や laminin γ 2 の発現の抑制を介して、細胞の運動能や浸潤能を制御することが示唆された。また、pAb5a-5 は Rac1 の上流で作用すると考えられた。

(1) ①で述べたように、私共はこれまでに Wnt5a シグナルの活性化 (Rac1 の活性化) に受容体のエンドサイトーシスが重要であることを明らかにした。pAb5a-5 は Wnt5a とその

受容体である Fz2 と Ror2 との結合活性に影響しなかったが、Wnt5a 依存性の Fz2 や Ror2 のエンドサイトーシスを抑制した。一方、本抗体は Wnt3a 依存性の受容体のエンドサイトーシスに対しては影響しなかった。したがって、抗 Wnt5a 抗体は Wnt5a 依存性の受容体のエンドサイトーシスを特異的に抑制することにより、Rac1 の活性化や laminin γ 2 の発現を抑制することが示唆された。

ヌードマウスを用いた異種移植実験において、pAb5a-5 は脾臓被膜下に移植した KKLS 細胞の肝転移を抑制した。一方、この pAb5a-5 は、MKN-45 の肝転移には影響を与えなかった。なお、本研究で用いた抗体の投与中、マウスの成長や行動等に明らかな副作用は認められず、肝臓と脾臓の組織学的な変化も認められなかった。したがって、Wnt5a 抗体は新規抗がん剤開発のシーズとなる可能性があることが示唆された。

③前立腺癌と Wnt5a : 前立腺癌において Wnt5a と悪性化との関連を解析したところ、98 例中 30 例 (約 30%) に高発現していた。Wnt5a は Gleason score の高い症例並びに血清 PSA 値の高い症例に有意に発現していた。また、Wnt5a が高発現している症例では、術後再発する確率が高いことが明らかになった。さらに、Wnt5a は前立腺癌細胞において PKC を介して、matrix metalloprotease 1 (MMP1) の発現を促進した。したがって、Wnt5a は前立腺癌においても進行度や予後判定のマーカーになると考えられた。

(4) Wnt シグナルと細胞周期

癌は細胞周期の異常に伴って生じることが知られている。Wnt シグナル構成蛋白質である Dvl の分裂期における局在を検討したところ、Dvl は主として、紡錘糸と中心体に局在した。また、ノコダゾールで紡錘糸を破壊すると、Dvl は染色体中央部に存在するキネトコアに局在した。Dvl をノックダウンすると、紡錘糸の軸が野生型に比して傾き、分裂した細胞の一つが接着面から離れる傾向にあった。また、Dvl は紡錘糸 (+) 端のキネトコアへの結合に関与した。すなわち、Dvl は微小管と細胞皮質およびキネトコアへの結合を促進することにより、細胞分裂極性を保つことが示唆された。

さらに、Dvl は分裂期チェックポイントの制御に関する蛋白質のキネトコアへのリクルートに関与することが明らかになった。これらの結果に一致して、Dvl をノックダウンすると、分裂期チェックポイントが働かなくなり、細胞周期制御が破綻した。このために、Dvl に異常があると、分裂期における染色体の分配が正常に行われなくても、細胞分裂が進行した。したがって、Dvl は他の Wnt シグナル構成分子と同様に、異常が生じるとがん化に結び付く可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 21 件)

〔原著論文〕

1. Hanaki, H., Yamamoto, H., Sakane, H., Matsumoto, S., Ohdan, H., Sato, A., and Kikuchi, A. An Wnt5a-antibody suppresses metastasis of gastric cancer cells in vivo by inhibiting receptor-mediated endocytosis. *Mol. Cancer Ther.*, 査読有, 11, (2012), 298-307
2. Sakane, H., Yamamoto, H., Matsumoto, S., Sato, A., and Kikuchi, A. Localization of glypican-4 in different membrane microdomains is involved in the regulation of Wnt signaling. *J. Cell Sci.*, 査読有, 125, (2012), 449-460
3. Miyamoto, T., Porazinski, S., Wang, H., Borovina, A., Ciruna, B., Shimizu, A., Kajii, T., Kikuchi, A., Furutani-Seiki, M., and Matsuura, S. Insufficiency of BUBR1, a mitotic spindle checkpoint regulator, causes impaired ciliogenesis in vertebrates. *Hum. Mol. Genet.*, 査読有, 20, (2011), 2058-2070
4. Kagermeier-Schenk, B., Wehner, D., Özhan-Kizil, G., Yamamoto, H., Jian Li, Kirchner, K., Hoffmann, C., Stern, P., Kikuchi, A., Schambony, A., and Weidinger, G. The transmembrane protein Waif1/5T4 inhibits Wnt/β-catenin signaling and activates noncanonical Wnt pathways by modifying LRP6 subcellular localization. *Dev. Cell*, 査読有, 21, (2011), 1129-1143
5. Deraz, E.M., Kudo, Y., Yoshida, M., Obayashi, M., Tsunematsu, T., Tani, H., Siriwardena, S., Keikhaee, M.R., Qi, G., Iizuka, S., Ogawa, I., Campisi, G., Lo Muzio, L., Abiko, Y., Kikuchi, A., Takata, T. MMP-10/Stromelysin-2 Promotes Invasion of Head and Neck Cancer. *PLoS ONE*, 査読有, 6, (2011), e25438
6. Kikuchi, K., Niikura, Y., Kitagawa, K., and Kikuchi, A. Dishevelled, a Wnt signaling component, is involved in mitotic progression with Plk1. *EMBO J.*, 査読有, 29, (2010), 3470-3483
7. Nishida, M., Itsukushima, S., Nomachi, A., Endo, M., Wang, Z., Inaba, D., Qiao, S., Takada, S., Kikuchi, A., and Minami, Y. Ror2/Frizzled complex mediates Wnt5a-induced AP-1 activation by regulating Dishevelled polymerization. *Mol. Cell. Biol.*, 査読有, 30, (2010), 3610-3619
8. Matsumoto, S, Fumoto, K. Okamoto, T. Kaibuchi, K., and Kikuchi, A. Binding of APC and dishevelled mediates Wnt5a-regulated focal adhesion dynamics in migrating cells. *EMBO J.*, 査読有, 29, (2010), 1192-1204
9. Yamamoto, H., Oue, N., Sato, A., Hasegawa, Y., Matsubara, A., Yamamoto, H., Yasui, W., and Kikuchi, A. Wnt5a signaling is involved in the aggressiveness of prostate cancer and expression of metalloproteinase. *Oncogene*, 査読有, 29, (2010), 2036-2046
10. Sakane, H., Yamamoto, H., and Kikuchi, A.: LRP6 is internalized by Dkk1 to suppress its phosphorylation in the lipid raft and is recycled for reuse. *J. Cell Sci.*, 査読有, 123, (2010), 360-368
11. Sato, A., Yamamoto, H., Sakane, H., Koyama, H., and Kikuchi, A. Wnt5a regulates distinct signaling pathways by binding to Frizzled2. *EMBO J.*, 査読有, 29, (2010), 41-54
12. Fumoto, K., Kadono, M., Izumi, N., and Kikuchi, A. Axin localizes to the centrosome and is involved in microtubule nucleation. *EMBO R.*, 査読有, 10, (2009), 606-613
13. Yamamoto, H., Kitadai, Y., Yamamoto, H., Oue, N., Ohdan, H., Yasui, W., and Kikuchi, A. Laminin 2 mediates Wnt5a-induced invasion of gastric cancer cells. *Gastroenterology*, 査読有, 137, (2009), 242-252
14. Nishiyama, M., Oshikawa, K., Tukada, Y., Nakagawa, T., Iemura S., Natsume, T., Fan Y., Kikuchi, A., Skoultschi, A. I., and Nakayama, K. CHD8 suppresses p53-mediated apoptosis through histone H1 recruitment during early embryogenesis. *Nat. Cell Biol.*, 査読有, 11, (2009), 172-182
15. Inoue, A., Nagafuchi, A., Kikuchi, A. Retinoic acid induces discrete Wnt-signaling-dependent differentiation in F9 cells. *Biophys. Biochem. Res. Commun.*, 査読有, 390, (2009), 564-569
16. Kitagawa K, Hiramatsu Y, Uchida C, Isobe T, Hattori T, Oda T, Shibata K, Nakamura S, Kikuchi A., Kitagawa M. Fbw7 promotes ubiquitin-dependent degradation of c-Myb: involvement of GSK3-mediated phosphorylation of Thr-572 in mouse c-Myb. *Oncogene*, 査読有, 28, (2009), 2393-2405
17. Miyashita, T., Koda, M., Kitajo, K., Yamazaki, M., Takahashi, K., Kikuchi, A. and Yamashita, T. Wnt-Ryk signaling mediates axon growth inhibition and limits functional recovery after spinal cord injury. *J Neurotrauma*, 査読有, 26, (2009), 955-964

〔英文総説〕

18. Matsumoto, S., and Kikuchi, A. Regulation of focal adhesion dynamics by Wnt5a signaling. *Methods in Mol. Biol.*, 査読有, 839, (2012), 215-227
19. Kikuchi, A., Yamamoto, H., Sato, A., and Maysimoto, S. Wnt5a: its

signaling, functions, and implication in diseases. *Acta physiol.*, 査読有, 204, (2012), 17-33

20. Kikuchi, A., Yamamoto, H., Sato, A., Mastumoto, S. New insights into the mechanism of Wnt signaling pathway activation. *Int. Rev. Cell. Mol. Biol.*, 査読有, 291, (2011), 21-71
21. Kikuchi, A., Yamamoto, H., and Sato, A. Selective activation mechanisms of Wnt signaling pathways. *Trends Cell Biol.*, 査読有, 19, (2009), 119-129

[学会発表] (計 43 件)

1. Kikuchi, A., Growth factor-dependent regulation of cell polarity during tubulogenesis, 第 34 回日本分子生物学会年会、平成 23 年 12 月 15 日、横浜
2. Kikuchi, A., Wnt5a; its signaling and implication in tumorigenesis, 13th Japanese-German Cancer Workshop, November 17-20, 2011, Hiroshima
3. 菊池章, Wnt シグナルによる上皮形態形成制御とその異常による病態、第 84 回内分泌学会学術総会、平成 23 年 4 月 22 日、神戸
4. Kikuchi, A., Epithelial morphogenesis regulated by cell polarity in three-dimensional culture, 第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会合同大会、平成 22 年 12 月 7 日、神戸
5. Kikuchi, A., Wnt5a: Its Signaling, Cellular Functions, and Diseases, 16th ISD meeting, November 15-18, 2010, Nara
6. Kikuchi, A., Wnt5a, its signaling, functions and diseases, Wnt meeting 2010, October 27-30, 2010, Stockholm, Sweden
7. Kikuchi, A., Dishevelled is involved in mitotic progression in cooperation with Polo-like kinase 1, Wnt symposium 2010, October 25-26, 2010, Heidelberg, Germany
8. Kikuchi, A., Wnt5a: Its Signaling, Cellular Functions, and Diseases, 7th Meeting of Bone Biology Forum, August 20-21, 2010, Shizuoka, Japan
9. Kikuchi, A., Wnt5a Signaling and Cancer, Sapporo International Cancer Symposium 2010, June 28-29, 2010, Sapporo, Japan
10. Kikuchi, A., Wnt5a: Its Signaling, Cellular Functions, and Disease, Cellular Signaling and Translational Research, Korea Global, May 7, 2010, Seoul, Korea
11. 菊池章, Regulation of Cell adhesion and Migration by Wnt5a signaling, 第 32 回日本分子生物学会年会、平成 21 年 12 月 12 日、横浜
12. Kikuchi, A., Wnt signaling and receptor-mediated endocytosis, Endotrack on the tracks of signalling, November 9, 2009, Il Ciocco, Italy
13. Kikuchi, A., Regulation of cell adhesion and migration by Wnt5a

signaling, EMBO Workshop: Wnt Signalling in Development and Disease, August 28, 2009, Arolla, Switzerland

[その他]

ホームページ

<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/molbiobc/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

菊池 章 (KIKUCHI AKIRA)

大阪大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：10204827

(2) 研究分担者

山本 英樹 (YAMAMOTO HIDEKI)

大阪大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：20372691

佐藤 朗 (SATO AKIRA)

大阪大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：70464302