

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 25 年 5 月 17 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009 ～ 2012

課題番号：21370092

研究課題名（和文）

腫瘍組織における微小環境の変化に連動した癌の浸潤形質獲得機序の解明

研究課題名（英文）

Analysis of molecular mechanisms of the acquisition of tumor invasiveness

研究代表者

橋本 茂（HASHIMOTO SIGERU）

北海道大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：50311303

研究成果の概要（和文）：

私共は、これまでに、低分子量G蛋白質 Arf6 を中心とした GEP100-Arf6-AMAP1 経路が乳癌細胞の浸潤・転移形質獲得に根幹的役割を果たしていることを明らかにしてきた。本研究により、いくつかの乳癌細胞における低酸素環境や TGFβ1 刺激による EMT 様の変化に伴う浸潤・転移形質獲得に、共通して、GEP100-Arf6-AMAP1 経路が c-Met の活性化を介して活性化されることが必須であることを明らかにした。さらに、低酸素下において GEP100-Arf6-AMAP1 経路を構成する分子群の遺伝子発現が亢進すること、その制御に低酸素環境における癌の浸潤性や幹細胞性の誘導に関わる転写因子 HIF あるいはエピジェネティック因子 EZH2 が関与することを見出した。

研究成果の概要（英文）：

We have previously shown that the GEP100-Arf6-AMAP1 pathway, activated by receptor tyrosine kinases, is involved in the acquisition of breast cancer invasiveness. Our analyses demonstrate that the activation of GEP100-Arf6-AMAP1 pathway via the c-Met/HGFR signaling is essential for the acquisition of the invasiveness of some breast cancer cells during hypoxia- or TGFβ1-induced EMT. Moreover, we found that the expression of some molecules within the GEP100-Arf6-AMAP1 pathway are regulated by hypoxia-inducible factor (HIF) or EZH2, which have shown to be involved in the initiation and maintenance of the stemness in hypoxia.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	4,900,000	1,470,000	6,370,000
2010 年度	3,200,000	960,000	4,160,000
2011 年度	3,200,000	960,000	4,160,000
2012 年度	3,200,000	960,000	4,160,000
年度			
総計	14,500,000	4,350,000	18,850,000

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・細胞生物学

キーワード：低酸素、細胞浸潤、癌転移、EMT、Arf6、AMAP1、GEP100

1. 研究開始当初の背景

癌の最も大きな脅威はその転移性にある。ヒトにおける悪性新生物の約 80%以上が上皮組織に由来する癌であるが、多くの上皮癌

において、癌細胞が浸潤形質を獲得することがその転移性に寄与すると考えられている。浸潤形質獲得過程において、癌の起源となる細胞の genetic/epigenetic な変異の蓄積のみな

らず、腫瘍組織内の微小環境における低酸素状態、血管新生、免疫細胞や繊維芽細胞などのストローマ細胞群の集積などの変化が癌の浸潤形質獲得に寄与することが様々な癌種で報告されている(*Cell* 127:679 2006)。しかし、各々の微小環境の変化がどのように関連して、癌の浸潤形質の獲得が誘導されるかについて、統合的なモデルの提示に至っておらず、不明な点が多い。

腫瘍組織内は、不完全な血管網のために酸素分圧の低い領域が存在する。低酸素領域にある癌細胞には薬剤のデリバリーが困難であること、また、放射線治療が有効でないことから低酸素は癌治療における大きな課題となっている。さらに、最近の知見から、低酸素環境が癌細胞の悪性度亢進に寄与することが示唆されている。即ち、低酸素状態が細胞運動性・浸潤性を誘導すること、特に、ある種の癌細胞において上皮間充織形質転換(epithelial-mesenchymal transition: EMT)様の変化を誘導すること、低酸素領域の癌細胞によって血管新生が誘導されること、低酸素領域に集積する腫瘍関連マクロファージが乳癌などいくつかの癌種の浸潤形質獲得に寄与すること、さらに、低酸素環境が癌幹細胞のニッチとして機能していることが明らかになっている(*Cell* 129:465 2007; *Dev. Cell* 14:818 2008)。

私共は、細胞浸潤を制御する基本的分子機構を明らかにし、どのような制御の破綻が癌細胞の常軌を逸した浸潤性をもたらすのかを解明することを目標として研究を進めてきた。乳癌を例とした解析の中で、低分子量G蛋白質Arf6が浸潤性の高い乳癌細胞においてそれらの浸潤活性に根幹的役割を果たしていることを見出し(*PNAS. USA.* 101: 6647 2004)、引き続き、そのエフェクター蛋白質AMAP1が殆どの浸潤性乳癌で発現が異常亢進していること、ある種の乳癌や肺癌等の浸潤・転移に共通に用いられていることを明らかにしてきた(*J. Biol. Chem.* 279: 37677 2004; *EMBO J.* 24: 963 2005)。さらに、AMAP1を含む、細胞浸潤に必須な複合体が存在することを明らかにし、その複合体の一つの結合インターフェースが特有の結合様式を持つこと、癌の浸潤・転移を阻害するための優れた分子標的となることも例示した(*PNAS. USA.* 103:7036 2006; *EMBO J.* 26: 647 2007)。また、EGFレセプター経路の活性化に伴う乳癌細胞の浸潤形質獲得においてArf6を活性化するArfGEF、GEP100を同定した。GEP100は活性化型EGFレセプターに直接結合し、Arf6を活性化し、乳癌細胞の浸潤形質の誘導する作用機序を明らかにした

(*Nature Cell Biol.* 10:85 2008)。乳癌の場合、EGFの主な供給源がTAMであることが報告されている(*Cell* 124:263 2008)。これらのことから、腫瘍組織の微小環境の酸素分圧の変化に

連動して、浸潤形質が誘導される癌種において、GEP100-Arf6経路が主要な役割を果たしているのではないかとこの着想に至り、検討を進めたところ、これまでに、通常酸素状態で浸潤性・非浸潤性を示す乳癌細胞の中で、低酸素下での浸潤性の亢進に伴って、Arf6の活性が上昇するいくつかの癌細胞を見出した。同時に、正常上皮細胞が浸潤形質を獲得する初期段階での変化を探る目的で、EMTと低酸素状態とのいずれにおいても浸潤性を示すマウス正常乳腺上皮細胞NMuMG由来の亜株を樹立し、遺伝子発現プロファイルを進め、エピジェネティックな転写制御に関わるポリコム群遺伝子の一つがEMTと低酸素状態とで共通して発現が亢進し、浸潤性獲得に関与することを示唆する結果を得ている。その制御下に、Arf6制御因子として知られているNM23 (*Nat Cell Biol.* 4:929 2002) があることを見出している。

2. 研究の目的

本研究では、これまでの研究成果をさらに進展させるために、低酸素状態を例として、腫瘍組織における微小環境の変化に連動した癌の浸潤形質獲得機序とGEP100-Arf6シグナル伝達経路との関連性を明らかにする。さらに、正常乳腺上皮細胞とその亜株及び、EMTと低酸素状態との間の遺伝子発現パターンの比較を網羅的に進め、癌浸潤形質の誘導に必須の初期段階での分子機序を明らかにすると共に、Arf6を中心とした分子装置の発現誘導への関与の普遍性や固有性を検討する。

3. 研究の方法

(1) 低酸素下での浸潤形質誘導におけるArf6活性化に関わるArfGEFの同定

既に、いくつかのヒト乳癌細胞等を低酸素状態(3% O₂)で培養することにより、*in vitro*での浸潤活性の亢進を見出している。さらに、siRNAによりArf6の発現を抑制するとその浸潤性の亢進が抑制されることを見出した。さらに、Arf蛋白質の活性化を測定するGGA-pulldown assayにより、これらの細胞を低酸素下で培養することで、Arf6の活性化が誘導されることを見出した。これらの癌細胞の中から、通常酸素状態で浸潤性を示す乳癌細胞MDA-MB-231、浸潤性を示さない乳癌細胞MDA-MB-468をモデル系として用いる。これらの細胞でGEP100遺伝子についてsiRNAによる発現抑制及び、cDNAの強制発現によって低酸素下で示す浸潤活性に与える影響を検討する。GEP100が関与していない場合、ヒトゲノムにあるその他の15種のArfGEF遺伝子について、同様の検討を行う。

(2) 低酸素下での浸潤形質誘導におけるArf6活性化経路の分子機序

上述の2種類のモデル細胞を用いて、定常酸素状態と低酸素状態とでの遺伝子発現プロファイル解析を行う。それによって、定常酸素状態で異なる浸潤性を示す乳癌細胞間で、共通に低酸素状態で浸潤活性が上昇する特異的に発現するレセプター型チロシンキナーゼ及び、そのシグナル伝達に関わるアダプター分子を同定する。同時に、GEP100のPHドメインをプローブとした結合実験を行い、低酸素下で、どのレセプター分子が活性化を誘導され、GEP100と結合し、Arf6を活性化するかを、前述の遺伝子発現プロファイル解析結果を踏まえ、低酸素下でのArf6活性化経路に関わる候補分子を同定する。(1)でGEP100が関与していない場合、定常酸素状態と低酸素状態とでの遺伝子発現プロファイル解析を優先的に行い、候補として上がったレセプター分子と低酸素でArf6の活性化に関与するArfGEFとの間の相互作用を免疫沈降法などを駆使して候補分子を同定する。

(3) 低酸素状態とEMTとに共通した浸潤形質誘導の分子機序

マウス正常乳腺細胞 NMuMG において低酸素状態と EMT とで共通に発現が上昇し、浸潤形質誘導に関与することが示唆されるポリコム群遺伝子の一つを見出した。また、Chip アッセイにより、標的遺伝子の一つが Arf6 制御因子遺伝子 *NM23M1* であることを見出した。この遺伝子発現制御を分子生物学的手法を用いて明らかにする。さらに、当該ポリコム群タンパク質のエピジェネティックな転写制御下にある遺伝子を網羅的に解析を行う。

(4) 乳癌マウスモデルを用いた浸潤/転移活性と Arf6 活性化経路との関連性の検討

乳癌モデルマウスとして、MMTV-PyMT マウスと MMTV-NeuT マウスを用いる。(1)―(3)で同定した、低酸素下で Arf6 活性化に関与することが示唆された分子群について発現分布を調べる。さらに、腫瘍組織に集積するストローマ細胞群の解析も進め、Arf6の活性化に関わるレセプターのリガンドを産生しうる細胞群を明らかにする。GEP100 遺伝子条件付き欠損マウスは、理研再生・発生研究所の相沢慎一教授のグループとの共同研究で進めている。このマウスと乳腺組織で特異的に Cre 遺伝子を発現する、Wap (whey acidic protein)-Cre マウスとの掛け合わせを行い、乳腺特異的に GEP100 遺伝子を欠損したマウスを作製する。さらに、このマウスと上述の乳癌モデルマウスとを掛け合わせ、低酸素領域の形成と浸潤/転移活性へ与える影響を検討する。

(5) 病理学的解析

候補として同定した ArfGEF と活性化機序に関わる可能性が想定されるレセプター型チロシンキナーゼなどの蛋白質群との発現

について、低酸素状態の領域の形成や悪性度の進行との相関を検討する。さらに、腫瘍組織に集積するストローマ細胞群の解析も進め、モデルマウスの解析結果と比較しながら、Arf6 の活性化に関わるレセプターのリガンドを産生しうる細胞群を明らかにする。

4. 研究成果

(1) 乳癌以外での GEP100-Arf6-AMAP1 経路活性化と癌の悪性度進展

私共は、これまでに、低分子量G蛋白質 Arf6 を中心とした GEP100-Arf6-AMAP1 経路が EGF レセプター経路の活性化に伴う乳癌細胞の浸潤形質獲得において根幹的役割を果たしていることを明らかにしてきた。その過程において、ヒト乳癌細胞 MCF7 は殆ど浸潤性を示さないが、Arf6 と GEP100 を同時に発現させると、EGF 刺激に依存した EMT 様の変化、即ち、E-カドヘリンを介した細胞-細胞間接着の消失、間葉系細胞様の形態誘導、細胞浸潤性の亢進が誘導された (*Nature Cell Biol.* 10:85 2008)。これらのことから、GEP100-Arf6-AMAP1 経路が癌細胞の EMT 誘導に関与することが示唆された。

GEP100 PH ドメインが結合する EGFR のチロシンリン酸化部位は、Grb2 結合部位として知られており、ErbB2/Her2、c-Met などのレセプターにも類似した配列が見られることから、GEP100-Arf6-AMAP1 経路が、EGFR 以外の浸潤形質誘導に寄与するチロシンキナーゼ型受容体シグナル伝達経路にも関与する可能性が推測された。

毛受暁史氏 (京大医・呼吸器外科・助教) との共同研究により、肺腺癌由来細胞 H522 において ErbB2 の活性化に伴って GEP100 が PH ドメインを介して結合することにより、Arf6 が活性化されること、GEP100-Arf6-AMAP1 経路を構成する分子の発現を抑制することにより浸潤活性が抑制されることを見出した。さらに、病理学的解析から、GEP100 と ErbB2 との共発現と肺癌の悪性度の進展との間に統計的に有意な相関があることを明らかにした (*PLoS One* 6: e25301 2011)。

(2) 腫瘍血管新生における GEP100-Arf6-AMAP1 経路活性化

橋本あり氏 (北大院医・分生・助教) との共同研究により、独自に、VEGFR からのシグナル経路と Arf6 活性化との関連に着目した解析を進め、活性化された VEGFR2 に GEP100 が PH domain を介して結合することにより、Arf6 が活性化されること、VEGF によって誘導される 3D 培養における管腔形成及び、*in vivo* モデルマウスによる腫瘍血管新生に GEP100-Arf6-AMAP1 経路が関与することを明らかにした。さらに、VEGF による内皮細胞間の透過性亢進において、接着分子 VE-cadherin の internalization に GEP100-Arf6-

AMAP1 経路が関与していることを見出した。一方、高齢者の失明原因の一つで、現在急増していることが知られている加齢黄斑変性の病態モデルである脈絡膜血管新生において GEP100-Arf6-AMAP1 経路が活性化されること、そして、その経路の活性化阻害剤を用いることによって病態が改善することを例示した(*PLoS One* 6:e23359 2011)。これらの結果から、腫瘍組織あるいは慢性炎症組織における既存の血管に誘導される血管新生において、血管内皮細胞の VE-cadherin を介した細胞-細胞間接着を緩め、integrin の活性化に伴う細胞-基質間接着を促進する集団的細胞運動の誘導と管腔形成に GEP100-Arf6-AMAP1 経路が関与することが示唆される。

(3) Integrin リサイクリングにおける GEP100-Arf6-AMAP1 経路活性化

我々は、浸潤性の高い乳癌細胞において、AMAP1 が、integrin 裏打ち蛋白質 paxillin、及び、actin 細胞骨格の再構築に関与する cortactin と三者複合体を形成することが浸潤形質獲得に必須であること、この複合体の一つの結合インターフェースが特有の結合様式を持つこと、さらに、このインターフェースが乳癌のみならず、肺癌や神経膠芽腫等の浸潤・転移を阻害するための優れた分子標的となることも例示した(*PNAS, USA*, 103:7036 2006)。これらのことから、AMAP1 が浸潤先端領域での integrin のリサイクリングと actin 細胞骨格の再構築の動的制御に関与することが推察された。小野寺康仁氏(北大院医・分生・助教)との共同研究により、AMAP1 のエフェクター機能を解析する過程の中で、EGF 刺激による乳癌細胞の浸潤性の亢進に伴って AMAP1 が PRKD2 (protein kinase D2) を介して β 1-integrin と結合することを見出した。EGF 刺激に伴う AMAP1 と PRKD2 の結合には、Arf6 活性化とは independent に、Rab5c の活性化が必須であること、PRKD2 と β 1-integrin が結合すること、AMAP1 及び PRKD2 の発現を抑制することにより β 1-integrin の形質膜へのリサイクリングが顕著に抑制されることを見出した(*J Cell Biol.* 197:983 2012)。

(4) 低酸素下での浸潤形質誘導における Arf6 活性化経路の分子機序

乳癌細胞 MDA-MB-231、MDA-MB-468 を用い低酸素下で観察された浸潤形質活性化及び Arf6 の活性化が GEP100 遺伝子の siRNA 処理による発現抑制により抑制されることを見出した。Arf6 活性化の分子機序について、低酸素下で EMT が誘導されることが報告されている MDA-MB-468 細胞において EGF レセプターが活性化されること及び活性化 EGF レセプターに GEP100 が結合することを見出した。また、高浸潤性の乳癌細胞 MDA-MB-231 において、c-Met が活性化され

ること及び GEP100 が相互作用することを見出した。c-Met と GEP100 との結合性が EGF レセプターに比べ弱いこと等から結合様式について詳細に検討を進め、GEP100 がアダプター分子 Gab1 を介して c-Met に相互作用する新たな作用機序を見出した(論文準備中)。最近、Gab1 の関与が知られているサイトカイン IL-6 のシグナル伝達経路が乳癌幹細胞の幹細胞性の維持に必須であることが報告されていることなどから、GEP100-Arf6-AMAP1 経路が、低酸素環境や EMT による癌細胞の浸潤形質及び幹細胞様形質獲得に関与する多様なシグナル伝達によって活性化される可能性が示唆された。本研究内容に関して評価され、日経産業新聞(H22年度9月27日付)に記事として取り上げられた。

低酸素条件下における高浸潤性 basal-like 乳癌細胞 MDA-MB-231 に関する mRNA/miRNA の遺伝子発現の網羅的解析から低酸素条件下により乳癌幹細胞様の形質が亢進すること、Arf6 と AMAP1 の遺伝子発現が亢進することを見出した(論文準備中)。さらに、その制御に低酸素環境における癌の浸潤性や幹細胞性の誘導に関わる転写因子 HIF が関与することを見出している(論文準備中)。この結果と関連して、私共は、患者の多くに HIF の抑制因子である VHL 遺伝子に変異がある腎癌に関して、その悪性度の進展と Arf6 経路を構成する分子群の発現との間に相関があることを見出している(論文準備中)。これらことから、低酸素環境による EMT 様の変化に伴い作動する、乳癌幹細胞性の誘導に関わるシグナル経路あるいは遺伝子発現プログラムにより、GEP100-Arf6-AMAP1 経路を構成する分子群の発現及びこの経路の活性化が誘導される可能性が示唆された。

(5) 低酸素状態と TGF β 1 刺激による EMT に共通した浸潤形質誘導の分子機序

私共は、basal-like 乳癌細胞群において TGF β 1 刺激による運動性・浸潤性の誘導に伴って GEP100-Arf6-AMAP1 経路が c-Met/HGF レセプターの活性化を介して活性化されること、その際、GEP100 が PH ドメインを介して活性化されたアダプター分子 Gab1 と結合し間接的に c-Met に相互作用する、上述の低酸素下における EMT 誘導に見られた作用機序と同じ分子メカニズムによることを見出している(論文準備中)。

これまで見出した MDA-MB-231 細胞を含む高浸潤性の basal-like 乳癌細胞群における Arf6 と AMAP1 の蛋白質発現量亢進に関して、幹細胞性の維持に必須の polycomb group 蛋白質群のサブユニットである EZH2 が関与することを見出した。さらに、EZH2 の発現は、Arf6 や AMAP1 と同様に、浸潤性の高い basal-like 乳癌細胞群でその発現が亢進しており、EZH2 の発現を RNAi 処理により抑制することで癌細胞

の浸潤性が抑制された。これまでに、EZH2について、前立腺癌や乳癌の悪性度の進展とその発現の亢進との間に相関があること(*Nature* 419:624 2002; *PNAS. USA.* 100:11606 2003)、腫瘍関連血管内皮細胞における血管新生の亢進に關与すること (*Cancer Cell* 18:185 2010)、CD44^{high}/CD24^{low}の発現を示す乳癌幹細胞の発症と維持に關与することが明らかとなっている (*Cancer Cell* 19:86 2011)。これらのことから、浸潤形質及び幹細胞様形質の獲得過程において、EZH2の発現亢進と酵素活性が誘導されることによりGEP100-Arf6-AMAP1経路を構成する分子群が遺伝子発現されることにより、癌幹細胞が浸潤・転移形質を獲得すること、さらに類似のメカニズムが、腫瘍微小環境における血管新生の亢進において作動することが推察される。

乳癌の放射線治療において、温存療法後の局所再発乳癌は高い放射線抵抗性を示すことが知られている。当大学医学部放射線医学分野 白土博樹教授のグループとの共同研究による病理学的解析から乳癌患者の放射線治療後の5年生存率がGEP100、AMAP1などの陽性群において統計的に有意に低下することを見出している(論文準備中)。癌幹細胞の形質として放射線療法抵抗性が上げられていることから、乳癌幹細胞における放射線療法抵抗性とGEP100-Arf6-AMAP1経路との関連が示唆される。

(6) 乳癌モデルマウスを用いた評価系の構築:

本研究に用いる乳癌モデルマウス、MMTV-PyMTは、ヒトbasal-like乳癌の遺伝子発現プロファイルと類似していることが報告されている(*Breast Cancer Res.* 12:R12 2010.)。一方、MMTV-NeuTマウスは、ヒトErbB2/Her2陽性乳癌のモデルマウスと想定される。

私共は、組織染色による評価系に関して、専門家である当医学研究科組織細胞学分野 岩永敏彦教授との協力体制を構築し、GEP100、AMAP1に対する抗体を用いた解析から、原発部位の腫瘍細胞群、及び、肺転移部位の腫瘍細胞群が強く染色されことを観察する条件を決めることができた。さらに、腫瘍周辺の新生血管、腫瘍中心部位に見られる壊死部分に集積したマクロファージ、及び、腫瘍周辺の間質細胞(線維芽細胞)においてGEP100、及び、AMAP1陽性の細胞の存在が高頻度に観察された。

今後、これまでの研究成果をさらに発展させ、低酸素状態やTGFβ1刺激によるEMT誘導に伴い、どのようなゲノム変異に由来する形質を獲得した癌細胞群が反応性を示し、浸潤・転移形質を獲得し、GEP100-Arf6-AMAP1経路を構成する分子群の遺伝子発現を活性化するかその分子機序を明らかにする。さ

らに、癌幹細胞形質誘導とGEP100-Arf6-AMAP1経路との関連に着目し、basal-like乳癌を例として、浸潤・転移形質を獲得した癌幹細胞創出の分子機序を解明し、その特異性と普遍性を明らかにして行きたい。本研究を進めることにより、転移性癌細胞の浸潤形質及び幹細胞様形質の獲得過程の全体像に関する理解に繋がると共に、有効な治療方法の無いbasal-like乳癌のみならず、その他の癌種の進行癌の薬物療法に対して新規分子標的の提示と新たな診断/治療方法の研究開発に寄与することが期待される。

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5件)

- ① Rab5c mediates AMAP1-PRKD2 complex to enhance β1 integrin recycling in EGF-induced cancer invasion. Onodera Y., Nam JM., Hashimoto A., Norman JC., Shirato H., Hashimoto S. and Sabe H. J. *Cell Biol.* 197:983-996, 2012, 査読有, doi: 10.1083/jcb.201201065
- ② Sabe H, Onodera Y, Hashimoto A and Hashimoto S. ASAP1 (ArfGAP with SH3 domain, ankyrin repeat and PH domain 1). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol.* (2012), 査読無, <http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/ASAP1ID44351ch8q24.html>
- ③ GEP100-Arf6-AMAP1-cortactin pathway frequently used in cancer invasion is activated by VEGFR2 to promote angiogenesis. Hashimoto A., Hashimoto S., Ando R., Noda K., Ogawa E., Kotani H., Hirose M., Menju T., Morishige M., Manabe T., Toda Y., Ishida S. and Sabe H. *PLoS One*, 6:e23359, 2011, 査読有, doi:10.1371/journal.pone.0023359
- ④ Engagement of overexpressed Her2 with GEP100 induces autonomous invasive activities and provides a biomarker for metastases of lung adenocarcinoma. Menju T., Hashimoto S., Hashimoto A., Otsuka Y., Handa H., Ogawa E., Toda Y., Wada H., Date H. and Sabe H. *PLoS One*, 6:e25301, 2011, 査読有, doi:10.1371/journal.pone.0025301
- ⑤ The EGFR-GEP100-Arf6-AMAP1 signaling pathway specific to breast cancer invasion and metastasis. Sabe H., Hashimoto S., Morishige M., Ogawa E., Hashimoto A., Nam JM., Miura K., Yano H. and Onodera Y. *Traffic*, 10:982-993, 2009, 査読,

doi: 10.1111/j.1600-0854.2009.00917.x.

[学会発表] (計 10 件)

- ① 橋本茂, EZH2 suppresses miR-203 expression to promote cancer invasion, 第 35 回日本分子生物学会年会, 2012 年 12 月 12 日, 福岡国際会議場 (福岡県)
- ② 橋本茂, 低分子量 G 蛋白質 Arf6 による細胞運動・極性制御と癌の浸潤・転移, 2012 年度合同シンポジウム『生命現象の分子レベルでの解明』2012 年 11 月 16 日北海道大学(北海道)
- ③ 橋本あり, Mutant-p53 generates GEP100-Arf6-AMAP1 pathway to promote breast cancer cell invasiveness in response to TGFβ1, 第 71 回日本癌学会 2012 年 09 月 20 日ロイトン札幌 (北海道)
- ④ 杉野弘和, EZH2-mediated downregulation of miR-203 generates the ARF6-AMAP1 pathway pivotal for breast cancer invasiveness, Beatson International Cancer Conference 2012 "Membrane dynamics in cancer" 2012 年 7 月 3 日 Beatson Institute (UK)
- ⑤ 橋本茂, EZH2 regulates Arf6 activity necessary for invasiveness of some breast cancer cells under normoxia and hypoxia, 第 34 回日本分子生物学会年会, 2011 年 12 月 14 日, パシフィコ横浜 (神奈川県)
- ⑥ 橋本茂, EZH2 is essential to Arf6 activation necessary for TGFβ1- and hypoxia-induced invasiveness of breast cancer cells, 第 70 回日本癌学術総会, 2011 年 10 月 3 日, 名古屋国際会議場 (愛知県)
- ⑦ 橋本茂, Arf6 activation under hypoxia and its relationship to invasion, EMT conversion and stemness of breast cancer cells, 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, 2010 年 12 月 9 日, 神戸ポートアイランド (兵庫県)
- ⑧ 橋本茂, Hypoxia-induced invasive activity of breast cancer cells involves Arf6 activation, 第 69 回日本癌学会学術総会, 2010 年 9 月 24 日, 大阪国際会議場 (大阪府)
- ⑨ 橋本茂, 微小環境の変化に連動した癌の浸潤形質獲得の分子機序, 特別学術講演会, 2009 年 9 月 25 日, 北海道大学 (北海道)
- ⑩ 橋本茂, 乳がん浸潤形質獲得の分子機序, 平成 21 年度大学院「先端医療トピックス」, 2009 年 6 月 12 日, 神戸大学 (兵庫県)

[図書] (計 2 件)

- ① 橋本あり、杉野弘和、橋本茂、佐邊壽孝, メディカルレビュー社, 乳癌レビュー

2012 EMT-基礎的観点から, 2012, 29-35

- ② 橋本あり、橋本茂、佐邊壽孝「局所浸潤モデルーがんの浸潤転移に関わる分子装置の解析法」『疾患モデルの作製と利用ーがん』, エル・アイ・シー (株), 2012, 68-78

[その他]

ホームページ等

<http://info.coop.hokudai.ac.jp/bunsei/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

橋本 茂 (HASHIMOTO SIGERU)
北海道大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号: 50311303

(2)研究分担者 なし

(3)連携研究者 なし

研究協力者について

- ① 本研究において、病理学的解析を進めるにあたり当医学研究科放射線医学分野白土博樹教授、並びに、腫瘍病理学分野田中伸哉教授、さらに、慶應義塾大学医学部泌尿器科学教室 大家基嗣教授のグループと申請者ら所属する研究室との研究協力体制を確立している。