

令和 6 年 9 月 18 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02988

研究課題名（和文）シグナルコンダクターSpred2によるがんの分子・細胞基盤解明と治療への応用

研究課題名（英文）Role of Spred2 in the pathogenesis of cancer and its application for cancer therapy

研究代表者

松川 昭博（MATSUKAWA, AKIHIRO）

岡山大学・医歯薬学域・教授

研究者番号：90264283

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,400,000円

研究成果の概要（和文）：データベースやがん症例を用いて、がん部ではSPRED2の発現が低いことを示した。がん細胞株のSPRED2消去によりERK1/2活性化を介して細胞増殖能、浸潤能は増強し、上皮間葉移行およびがん幹細胞性は促進し、オートファジーは抑制された。SPRED2過剰発現では逆の現象がみられた。SPRED2の抗がん剤としての有用性を検討し、既存薬と同等の抗腫瘍活性を有するSPRED2短鎖ペプチドを開発した。また、ホストSPRED2が欠損した状況ではCD8 T細胞の機能増強により、がんの縮小、転移の減少を認めた。SPRED2補填はがん細胞を抑制し、がん微小環境のSPRED2除去はがん抑制に繋がることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Ras/Raf/MEK/ERKのシグナルコンダクターSPRED2は、がん抑制因子である事実を発見し、SPRED2のがん細胞内導入は新規治療戦略になる可能性を示した。その検証のため、細胞内導入を企図してSPRED2の短鎖ペプチド（111残基）を作製し、既存抗がん剤と同等の抗腫瘍活性を示す結果を得た。Ras-Rafを標的にした抗がん剤の開発は進んでいるが、薬剤耐性による無効化や標的分子の阻害作用がある。本研究により、新たな対がん戦略を示した点は意義がある。一方で、腫瘍微小環境のSPRED2除去は腫瘍免疫を賦活することがわかり、SPRED2は標的細胞により相反する作用を示す新知見が得られた。

研究成果の概要（英文）：Using database analysis and clinical cancer cases, we found that SPRED2 expression is low in cancer areas, and deletion of SPRED2 in cancer cells increased cell proliferation and invasiveness, promoted epithelial-mesenchymal transition and cancer stemness, and inhibited autophagy via ERK1/2 activation, while the opposite was observed with SPRED2 overexpression. We developed a SPRED2 short-chain peptide and investigated the usefulness of SPRED2 as an anticancer drug and found that the new peptide showed antitumor activity comparable to that of existing drugs. In the situation where the host is deficient in SPRED2, we observed cancer shrinkage and reduction of metastasis by enhancing the function of host CD8T cells. Taken together, our results suggest that SPRED2 supplementation suppresses cancer, while SPRED2 removal from the cancer microenvironment leads to cancer suppression.

研究分野：実験病理学

キーワード：シグナル伝達 内因性抑制因子 上皮間葉移行 がん肝細胞性 微小腫瘍環境

1. 研究開始当初の背景

近年、がんの発症・進展・転移に、慢性炎症が深く関わるということが判明している。炎症反応を通して、免疫細胞の活性化・機能不全、がん細胞の上皮間葉移行(EMT)、幹細胞性獲得がおり、がんは進展・転移し、治療抵抗性を示す。がんは、炎症細胞社会で自らを育む環境を創出している。最近、免疫チェックポイント阻害剤や CAR-T 細胞療法を主体とする免疫療法が脚光を浴びているが、重篤な副作用や無効例は多く、医療費は高額である。従来と違う観点から、がん増殖・転移・幹細胞性獲得のメカニズムを解析し、その成果をがん治療の新たな選択肢に加える必要がある。

2. 研究の目的

申請者は、MAPK/ERK シグナル伝達経路の内因性抑制因子 SPRED2 は急性・慢性炎症を抑えるとともに、がんの増殖・浸潤も抑止する新事実を発見した。本研究では炎症学と腫瘍学の双方の観点から、シグナルコンダクター SPRED2 に着目したがんの分子・細胞機構を明らかにし、新しいがん治療への応用に挑戦する。

3. 研究の方法

内因性因子 Spred2 は「がんの増殖・進展・転移を抑制」かつ「がんの炎症細胞社会(微小環境)を抑制」して、がんを制御するのではないかと、この着想に至り、各種研究資源(表1)を駆使して、in vitro、in vivo、in silico および臨床検体を用いて解析した。

表1：本研究に用いる研究資源

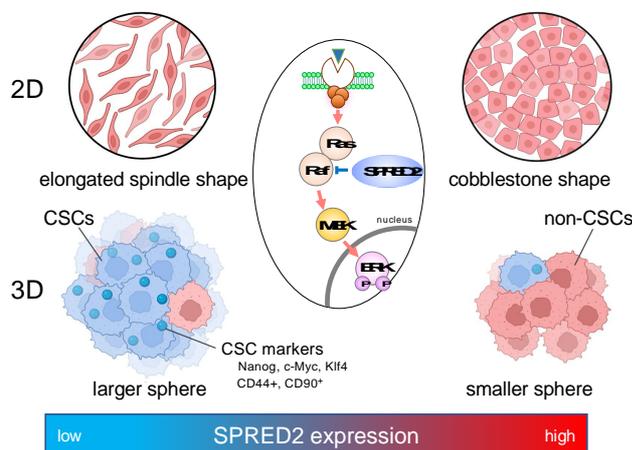
遺伝子改変細胞株	
Spred2欠損-HepG3細胞	} 自ら開発
Spred2過剰発現(プラスミド導入)	
Spred2除去法(siRNA)	}
遺伝子改変マウス	
Spred2欠損マウス(C57BL6/J)	} 自ら開発
Spred2欠損マウス(Balb/c)	
Spred2過剰マウス(C57BL6/J)	}
Spred2-flox/floxマウス(C57BL6/J)	
LysMCreマウス(C57BL6/J)	
LckCreマウス(C57BL6/J)	
CD4Creマウス(C57BL6/J)	
免疫不全RAG1欠損マウス(C57BL6/J)	

4. 研究成果

(1) がんの増殖・転移・幹細胞性獲得における SPRED2 の役割解明

ヒト肝細胞がん細胞株(HepG2、Hep3B、HLE細胞)は様々なレベルの SPRED2 を発現しており、SPRED2 をノックダウンすると ERK1/2 の活性化が増加した。CRISPR-Cas9 法で SPRED2 を除去した SPRED2 ノックアウト(KO)-HepG2 細胞は、上皮-間葉転換(EMT)の特徴である細胞遊走・浸潤能向上とカドヘリンスイッチの増加を伴う伸長した紡錘形状を示した。SPRED2-KO 細胞は、球形やコロニーを形成する能力が高く、幹細胞マーカーを高レベルで発現し、シスプラチンに対してより抵抗性であった。興味深いことに、SPRED2-KO 細胞は幹細胞表面マーカー CD44 と CD90 を高レベルで発現した。野生型 HepG2 細胞の CD44+CD90+ と CD44-CD90- の集団を解析したところ、CD44+CD90+ 細胞では SPRED2 のレベルが低く、幹細胞マーカーのレベルが高かった。さらに、野生型 HepG2 細胞を 3 次元培養すると内因性の SPRED2 発現は減少したが、2 次元培養では回復した。臨床的 HCC 組織における SPRED2 のレベルは、隣接する非 HCC 組織におけるレベルよりも有意に低く、無増悪生存期間と負の相関を示した。以上の結果より、肝細胞がんにおける SPRED2 の抑制は、ERK1/2 経路の活性化を通して EMT と幹細胞化を促進し、より悪性ながん表現型をもたらすことを示した(Int. J. Mol. Sci. 2023, 24, 4996)。

SPRED2 regulates EMT and stemness in HCC cells



現在、SPRED2 は p53 と結合して核内に入るという新知見を発見し、核内に移行した SPRED2 は miR-506-3p の発現調整を介して幹細胞性を制御する事実を見いだしている(投稿準備中)。また、SPRED2 はエクソソームの分泌を負に制御し、細胞間情報伝達をコントロールすることを明らかにし、学会等で積極的に発表している。

(2) ヒトがん組織における SPRED2 の発現

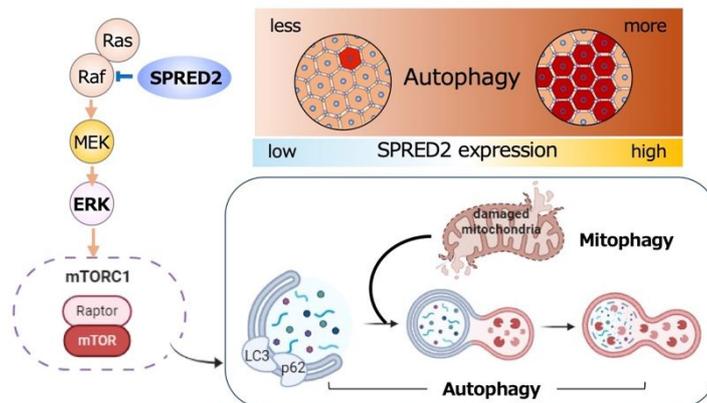
275 例の尿路上皮腫瘍の検討結果から、SPRED2 mRNA 発現は高異型度非浸潤性乳頭状尿路上皮癌 (HGUC) で最も高く、上皮内癌 (CIS) と浸潤性尿路上皮癌 (IUC) で低下し、SPRED2 タンパク発現は HGUC で高く、CIS と IUC では HGUC に比べて減少していることを見いだした。HGUC で SPRED2 膜発現を示すものは SPRED2 膜陰性のものと比べ、ERK 活性化レベルと Ki67 index が有意に低かった。以上より、SPRED2 は非浸潤性膀胱癌の進展を調節する鍵であると提唱した (PLoS One. 2021 Nov 24;16(11):e0254289)。

77 例の肺腺癌 (LUAD) 組織についても、SPRED2 の発現と ERK1/2 活性化、Ki67 指数および臨床病理学的特徴との関係を調べた。免疫組織化学的には、浸潤性腺癌 (IA) では in situ 腺癌 (AIS) に比べて SPRED2 の発現が低下していた。SPRED2 と pERK1/2 発現との間には負の相関があり、SPRED2 発現と Ki67 index との間には正の相関があった。データベース解析では、SPRED2 発現が高い患者の生存確率は、発現が低い患者よりも高かった。In vitro では、SPRED2 の欠失は 3 つの LUAD 細胞株 (A549 : KRAS 変異, H1993 : MET 増幅, HCC4006 : EGFR 変異) の細胞増殖、遊走、浸潤を増加させたが、SPRED2 の過剰発現はこれらの反応を減少させた。従って、SPRED2 は LUAD の進行を制御する因子であり、LUAD の治療標的となる可能性があることを示した (論文査読中)。

(3) オートファジーにおける SPRED2 の関与

Cancer Genome Atlas (TCGA) Liver Cancer Database では、SPRED2 のレベルとオートファジーが阻害されると増加する p62 (ユビキチン鎖を認識して特異的なタンパク質や細胞小器官 (オルガネラ) をオートファジーへと導く受容体タンパク質) との間には負の相関があることが示された。免疫組織化学的に、SPRED2 の発現が低いヒト HCC 組織 (自験例での検討) では p62 の蓄積が検出された。肝がん細胞株に SPRED2 を過剰発現させると、オートファゴソームと損傷を受けたミトコンドリアを含むオートファジー数が増加し、p62 のレベルは低下し、オートファジーのマーカーである LC3-II のレベルが上昇した。対照的に、SPRED2 の欠損は p62 レベルを増加させ、LC3-II レベルを減少させた。SPRED2 の発現レベルは、ミトファジーマーカーである TOM20 の発現レベルと負の相関があった。オートファジーのメカニズムとして、SPRED2 を過剰発現させると ERK の活性化が抑制され、その後、mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1) を介したシグナル伝達経路が

活性化されることを示した。さらに、SPRED2 欠損マウスの肝臓では、飢餓にตอบสนองして肝脂質滴が蓄積する肝オートファジーが障害されていた。これらの結果は、SPRED2 ががん細胞だけでなく正常肝細胞においてもオートファジーの重要な制御因子であることを示しており、このプロセスを操作することによって肝病態の新たな知見が得られる可能性を示した (Int. J. Mol. Sci. 2024, 25, 6269)。



(4) がん炎症細胞社会での Spred2 の機能解析

乳がん細胞を Spred2 欠損マウスに埋植すると、野生型マウスに比べてがんの縮小、肺転移の減少を認めた。この時、がん生着部における CD4 および CD8 T 細胞浸潤は、野生型マウスと比較して Spred2 欠損マウスで有意に増加していた。T 細胞の活性化・誘導に関わる IFN、CXCL9、CXCL10 の発現増加が Spred2 欠損マウスで認められ、腫瘍微小環境における Spred2 の欠損が腫瘍免疫応答を増強することが示唆された。Spred2 の欠損により T 細胞の ERK シグナル伝達経路は活性化し、T 細胞の増殖能は亢進し、細胞傷害能は増強していた。以上より、宿主細胞、特に T 細胞における Spred2 欠損は、細胞増殖と活性化を誘導し、がん免疫を増強することを明らかにした (論文投稿準備中)。SPRED2 は標的細胞によりがん病態において相反する作用を示す新知見が得られた。

(5) SPRED2 のがん治療への応用

上記の結果より、Ras-Raf-MEK-ERK の内因性抑制因子 SPRED2 は、がん細胞内で抑制因子として働くことが示された。SPRED2 をがん細胞に導入できれば、先例のない抗がん剤となる。SPRED2 の分子量は大きく、そのものの細胞内導入は難しいため、SPRED2 の短鎖化を目指し、構造解析プログラムを用いて、シミュレーション解析を行った。複数の候補のプラスミド発現を行い、最も短く、全長と同等の効果を示す候補因子を絞り、そのペプチド合成によりシード化合物を作出した。このシード化合物は、従来の抗がん剤と同程度の IC50 を示す。現在、シード化合物の作用機序等のメカニズム解明に取り組んでいる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Wang T, Gao T, Fujisawa M, Ohara T, Sakaguchi M, Yoshimura T, Matsukawa A	4. 巻 25
2. 論文標題 SPRED2 Is a Novel Regulator of Autophagy in Hepatocellular Carcinoma Cells and Normal Hepatocytes	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 6269
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms25116269	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 Yoshimura Teizo, Li Chunning, Wang Yuze, Matsukawa Akihiro	4. 巻 20
2. 論文標題 The chemokine monocyte chemoattractant protein-1/CCL2 is a promoter of breast cancer metastasis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cellular & Molecular Immunology	6. 最初と最後の頁 714 ~ 738
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41423-023-01013-0	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 Gao T, Yang X, Fujisawa M, Ohara T, Wang T, Tomonobu N, Sakaguchi M, Yoshimura T, Matsukawa A	4. 巻 24
2. 論文標題 SPRED2: A Novel Regulator of Epithelial-Mesenchymal Transition and Stemness in Hepatocellular Carcinoma Cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 4996
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms24054996.	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 Sun C, Fujisawa M, Ohara T, Liu Q, Cao C, Yang X, Yoshimura T, Kunkei SL, Matsukawa A.	4. 巻 35
2. 論文標題 Spred2 controls the severity of Concanavalin A-induced liver damage by limiting interferon-gamma production by CD4+ and CD8+ T cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Adv Res	6. 最初と最後の頁 71-86
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jare.2021.03.014	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 該当する

1. 著者名 Oda S, Fujisawa M, Chunning L, Ito T, Yamaguchi T, Yoshimura T, Matsukawa A.	4. 巻 16(11)
2. 論文標題 Expression of Spred2 in the urothelial tumorigenesis of the urinary bladder	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0254289
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0254289.	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 3件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Miao Tian、吉村禎造、李春寧、大原利章、藤澤真義、松川昭博
2. 発表標題 ホストのSpred2欠損は、マウスの乳がんモデルにおけるがんの進行を抑制する
3. 学会等名 第113回日本病理学会総会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 高桐、テンミャオ、藤澤真義、大原利章、王天一、トウンニンティンダ、李春寧、吉村禎造、松川昭博
2. 発表標題 SPRED2制御したexosomalは、がん細胞においてmacrophageの極性を促進し、IL-6/STAT3シグナルを活性化する
3. 学会等名 第113回日本病理学会総会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 王天一、高桐、藤澤真義、大原利章、吉村禎造、松川昭博
2. 発表標題 SPRED2の欠損はマウスの腫瘍においてオートファジーとミトファジーを抑制する
3. 学会等名 第113回日本病理学会総会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Miao TIAN, Teizo Yoshimura, Chunning Li, Toshiaki Ohara, Masayoshi Fujisawa, Akihiro Matsukawa
2. 発表標題 Spred2 deficiency in the host suppresses the progression of cancer in mouse breast cancer models
3. 学会等名 第52回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tianyi Wang, Tong Gao, Toshiaki Ohara, Masayoshi Fujisawa, Teizo Yoshimura, Akihiro Matsukaw
2. 発表標題 SPRED2 promotes autophagy via mTORC1 signaling pathway in hepatocellular carcinoma
3. 学会等名 第52回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tong Gao, Miao Tian, Masahiro Fujisawa, Toshiaki Ohara, Tianyi Wang, Yuze Wang, Hnin Thida Tun, Chunning Li, Teizo Yoshimura, Akihiro Matsukawa
2. 発表標題 Exosome under the control of SPRED2 promotes M1 macrophage polarization and activate IL6-STAT3 signaling in esophageal cancer cells.
3. 学会等名 第52回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高桐、田ミヨウ、藤澤真義、大原利章、王天偉、李春寧、王宇沢、トウン ティンダニン、吉村禎造、松川昭博
2. 発表標題 SPRED2は食道がん細胞のマクロファージをエクソソームのIL-6/STAT3を介して、M2表現形に変化させる
3. 学会等名 第112回日本病理学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 王天偉、高桐、藤澤真義、大原利章、吉村禎造、松川昭博
2. 発表標題 HCC細胞のオートファジーにおけるSpred2の機能及びmTORC1活性化との関係
3. 学会等名 第112回日本病理学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tian Miao、吉村禎造、李春寧、大原利章、藤澤真義、松川昭博
2. 発表標題 腫瘍環境のSpred2欠損は乳がんの増殖と転移を抑制する
3. 学会等名 第112回日本病理学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tianyi Wang, Tong Gao, Toshiaki Ohara, Masayoshi Fujisawa, Teizo Yoshimura, Akihiro Matsukawa
2. 発表標題 SPRED2 promotes autophagy via mTORC1 signaling pathway in hepatocellular carcinom
3. 学会等名 第52回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Miao TIAN, Teizo Yoshimura, Chunng Li, Toshiaki Ohara, Masayoshi Fujisawa, Akihiro Matsukawa
2. 発表標題 Spred2 deficiency in the host suppresses the progression of cancer in mouse breast cancer models
3. 学会等名 第52回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 王天一、高桐、藤澤真義、大原利章、吉村禎造、松川昭博
2. 発表標題 SPRED2の欠損はマウスの腫瘍においてオートファジーとマイトファジーを抑制する
3. 学会等名 第113回日本病理学会総会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Miao Tian、吉村禎造、李春寧、大原利章、藤澤真義、松川昭博
2. 発表標題 ホストのSpred2欠損は、マウスの乳がんモデルにおけるがんの進行を抑制する
3. 学会等名 第113回日本病理学会総会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 高桐、田ミヨウ、藤澤真義、大原利章、王天偉、李春寧、王宇沢、トウン ティンダニン、吉村禎造、松川昭博
2. 発表標題 SPRED2は食道がん細胞のマクロファージをエクソソームのIL-6/STAT3を介して、M2表現形に変化させる
3. 学会等名 第112回日本病理学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tian Miao、吉村禎造、李春寧、大原利章、藤澤真義、松川昭博
2. 発表標題 腫瘍環境のSpred2欠損は乳がんの増殖と転移を抑制する
3. 学会等名 第112回日本病理学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 王天偉、高桐、藤澤真義、大原利章、吉村禎造、松川昭博
2. 発表標題 HCC細胞のオートファジーにおけるSpred2の機能及びmTORC1活性化との関係
3. 学会等名 第112回日本病理学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tong Gao, Sahio Ito, Masahiro Fujisawa, Toshiaki Ohara, Teizo Yoshimura, Tianyi Wang, Akihiro Matsukawa
2. 発表標題 Spred2 downregulates cancer stemness in HCC cells, targeting on miR-506-3p and its downstream KLF4.
3. 学会等名 第51回日本免疫学会総会・学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松川昭博
2. 発表標題 Spred2: 炎症と癌の制御にかかわるシグナルコンダクター
3. 学会等名 第68回日本病理学会秋期特別総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tianyi Wang, Tong Gao, Masayoshi Fujisawa, Toshiaki Ohara, Teizo Yoshimura, Akihiro Matsukawa
2. 発表標題 HCC細胞のオートファジーにおけるSpred2の機能及びmTOR活性化との関係
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoko Ota, Gao Tong, Sumardika I Wayan, Masayoshi Fujisawa, Teizo Yoshimura, Masakiyo Sakaguchi and Akihiro Matsukawa
2. 発表標題 肺腺癌におけるSpred2の発現と増殖・浸潤の関係
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松川昭博
2. 発表標題 シグナル伝達からみた炎症・がんの制御
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tong Gao, Sachio Ito, Aye Moh Moh Aung, Masahiro Fujisawa, Toshiaki Ohara, Teizo Yoshimura, Tianyi Wang, Akihiro Matsukawa
2. 発表標題 Spred2 は部分的にmiR-506-3p/KLF4/Stat3シグナルをターゲットとしてHCCにおいて幹細胞性を制御する
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 太田陽子、藤澤真義、吉村禎造、IWayan S、しえん和彦、阪口政清、豊岡伸一、松川昭博
2. 発表標題 肺腺癌におけるSpred2の発現の検討と増殖、浸潤との関連
3. 学会等名 第110回日本病理学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高桐、藤澤真義、大原利章、吉村禎造、王天一、伊藤佐智夫、松川昭博
2. 発表標題 Spred2はHCCで幹細胞性をmiR-506-3pによって一部負に抑制する
3. 学会等名 第110回日本病理学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 王天一、藤澤真義、大原利章、吉村禎造、高桐、松川昭博
2. 発表標題 HCC細胞のオートファジーにおけるSpred2の役割とERK活性化との関係
3. 学会等名 第110回日本病理学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Miao Tian、吉村禎造、李春寧、大原利章、藤澤真義、松川昭博
2. 発表標題 腫瘍環境のSpred2欠損は4T1乳がん細胞の増殖と転移を抑制する
3. 学会等名 第110回日本病理学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tong Gao, Aye Moh Moh Aung, Masahiro Fujisawa, Toshiaki Ohara, Teizo Yoshimura, Sachio Ito, Akihiro Matsukawa
2. 発表標題 Spred2 regulates cancer stemness in HCC cells, targeting on miR-506-3p and its downstream KLF4
3. 学会等名 第50回日本免疫学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tong Gao, Sachio Ito, Aye Moh Moh Aung, Masahiro Fujisawa, Toshiaki Ohara, Teizo Yoshimura, Tianyi Wang, Akihiro Matsukawa
2. 発表標題 Spred2 は部分的にmiR-506-3p/KLF4/Stat3シグナルをターゲットとしてHCCにおいて幹細胞性を制御する
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松川昭博
2. 発表標題 シグナル伝達からみた炎症・がんの制御
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoko Ota, Gao Tong, Sumardika I Wayan, Masayoshi Fujisawa, Teizo Yoshimura, Masakiyo Sakaguchi, Akihiro Matsukawa
2. 発表標題 肺腺癌におけるSpred2の発現と増殖・浸潤の関係
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tianyi Wang, Tong Gao, Masayoshi Fujisawa, Toshiaki Ohara, Teizo Yoshimura, Akihiro Matsukawa
2. 発表標題 HCC細胞のオートファジーにおけるSpred2の機能及びmTOR活性化との関係
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究分担者	伊藤 嘉浩 (ITO YOSHIHIRO) (40192497)	国立研究開発法人理化学研究所・開拓研究本部・主任研究員 (82401)	
研究分担者	吉村 禎造 (YOSHIMURA TEIZO) (50174991)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・非常勤研究員 (15301)	
研究分担者	宮武 秀行 (MIYATAKE HIDEYUKI) (50291935)	国立研究開発法人理化学研究所・開拓研究本部・専任研究員 (82401)	
研究分担者	阪口 政清 (SAKAGUCHI MASAKIYO) (70379840)	岡山大学・医歯薬学域・教授 (15301)	

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