

令和 6 年 5 月 28 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09419

研究課題名（和文）間質細胞との相互作用で前立腺がん細胞に発現するストマチンの発現機構と腫瘍抑制作用

研究課題名（英文）Mechanism of stomatin gene expression in prostate cancer cells contacted with stromal cells

研究代表者

佐藤 朗（Sato, Akira）

滋賀医科大学・医学部・准教授

研究者番号：70464302

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、間質細胞との細胞間接触によって前立腺がん細胞に発現上昇する腫瘍抑制因子Stomatin（ストマチン）の発現制御機構の解明に向けた研究を行った。前立腺がん細胞ではEphrin-EphAシグナルによってストマチンの発現は抑制されている。間質細胞が、がん細胞間に入り込みEphrin-EphAシグナルが物理的に阻害されると、がん細胞ではERKシグナルが活性化され、ERKの基質である転写因子ELKがストマチンの発現を誘導することが明らかになった。さらに、ヒト前立腺がん標本においても、ストマチンの発現とEphAシグナルの活性化には逆相関の関係性が見出され、臨床での有用性が明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでストマチンを含む多くの膜裏打ちタンパク質は細胞の形態を維持するための構造体と考えられてきたが、近年では、がんにおける細胞内シグナル伝達の制御因子として注目されている。本研究によって明らかとなった腫瘍抑制因子ストマチンの発現制御機構に関する知見を活用し、人為的にがん細胞に内在性ストマチンの発現を誘導することが可能となれば、新たな前立腺がん治療開発の基盤となる。また、ストマチン変異体がもつ強力なアポトーシス誘導能の分子機構が明らかとなれば、がん細胞特異的にアポトーシスを誘導する抗腫瘍薬の開発も可能となる。そのため、本研究計画は、がんに対する創薬・治療開発の点で学術的及び社会的に意義がある。

研究成果の概要（英文）：We previously identified an integral membrane protein, named Stomatin as a gene which is upregulated in prostate cancer cells upon cell-to-cell contact with stromal cells, and revealed that it functions as a tumor suppressor. In this study, we revealed the mechanism of stomatin gene expression in prostate cancer cells associated with stromal cells. In prostate cancer cells, stomatin expression was suppressed by the Ephrin-EphA signal. When stromal cells are coculture with and enter between cancer cells, Ephrin-EphA signal are inhibited physically to induce the activation of ERK. The activated ERK phosphorylated the downstream transcription factor ELK which induced the stomatin expression in cancer cells. Furthermore, in human prostate cancer samples, an inverse relationship was observed between stomatin expression and EphA signal activation.

研究分野：分子生物学、生化学、腫瘍学

キーワード：Stomatin（ストマチン） がん微小環境 前立腺がん Ephrin-EphAシグナル Ras/ERKシグナル 遺伝子発現 細胞-細胞間接触

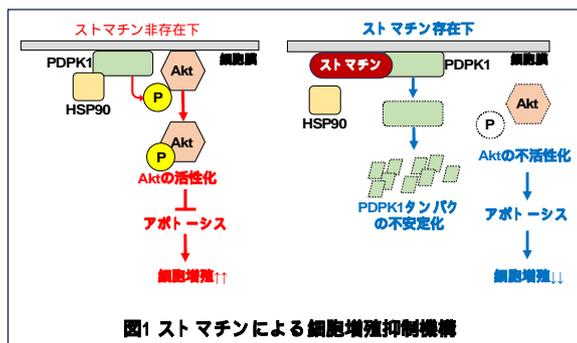
科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

前立腺がんは我が国の男性において罹患率第一位のがんであり、死亡率は肺や消化器系のがんに比べて低いものの、いったん悪性化し転移すると予後不良になりやすい。がん転移の初期段階では、原発巣から逸脱したがん細胞が周囲の組織に浸潤し、その部位に存在する間質細胞などと共にごん微小環境が形成される。この微小環境はがん細胞の形質(振舞い)変化に重要な役割を果たしている。本研究は、前立腺がんをモデルとして、がん微小環境で最も重要な「がん細胞とその周囲の間質細胞との異種細胞間の相互作用」が、がん細胞の振る舞いを如何にして制御するのかという点に着目し開始された。研究代表者らは、ヒト前立腺がん細胞と前立腺間質細胞を新規に独自開発した混合培養系で培養し、間質細胞との細胞間接触によって、がん細胞側で発現が変動する遺伝子を探索し、前立腺がんでの機能が不明な細胞膜分子を幾つか同定した。その一つである EMP1 は、前立腺がんの転移を制御する因子であった(*Oncogene* 37: 5416-5434, 2018)。同様の探索から、がん細胞で発現が亢進する遺伝子として Stomatin(ストマチン)を同定した。ストマチンは、ヒトの赤血球膜上に存在する 31kDa の細胞膜裏打ちタンパクとして見出された SPFH (Stomatin, Stomatin-like protein, Prohibitin, Flotillin, HflK/C protein) ファミリーに属する細胞膜裏打ちタンパク質である。発見当初は、その欠損が溶血性貧血(遺伝性有口赤血球症 stomatocytosis)の原因となると考えられ Stomatin と命名されたが、そのノックアウトマウスに異常は観察されなかった(*Blood*, 1999)。また、ストマチンはオリゴマーを形成して細胞膜領域リピッドラフトに局在して、種々のイオンチャネルの活性制御に関与することが報告されている(*J. Biol. Chem.*, 2004; *Biochem. Biophys. Acta.*, 2013)。しかし、私共の研究が行われる以前は、がん細胞におけるストマチンの作用・機能は全く不明であった。

2. 研究の目的

ストマチンは細胞膜裏打ちタンパク質の一つであるが、研究開始当初、がん細胞における作用・機能は全く不明であった。研究代表者らは、ストマチンの発現量の低い前立腺がん細胞にストマチンを導入するとリン酸化酵素 Akt の活性が減弱し、アポトーシスが誘導されることを明らかにした。Akt の異常は乳がん、肺がん、前立腺がん、白血病など種々のがんでは認められている(*Cancer Res.*, 2019)。Akt は、3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1 (PDK1) により活性化され、PDK1 の安定性はシャペロンタンパク質 HSP90 との結合によって維持されている(*J. Biol. Chem.*, 2002)。この知見を基に、ストマチンが PDK1 に結合することで HSP90 と PDK1 の複合体形成を阻害すること、その結果、PDK1 は不安定化して発現量が減少し、最終的に Akt の活性化が抑制されることを突き止め、ストマチンが PDK1-Akt シグナルを介して抗腫瘍作用を発揮する新たな腫瘍抑制因子であることを明らかにした(図 1 : *Cancer Res.* 81: 2318-2331, 2021)。



一方、間質細胞との接触によりがん細胞でストマチンが発現上昇する分子機構は不明であり、この点を明らかにすることが本研究の課題であった。また、ストマチンはオリゴマーを形成して、細胞膜領域リピッドラフトに局在する。ストマチンの脂質修飾を受けるシステイン残基に変異を導入した変異体(変異型ストマチン)は、オリゴマーを形成せず細胞膜リピッドラフトに局在できない(*PLoS One*, 2017)。研究代表者らの予備実験の結果から、この変異型ストマチンが、野生型ストマチンと比較して、さらに強力なアポトーシス誘導能を持つことが観察された。そこで、変異型ストマチンが持つ強力なアポトーシス誘導の分子機構を解明することも本研究の課題であった。これらを明らかにした上でトランスレーショナル研究を目指すために、ストマチンの *in vivo* における腫瘍抑制作用およびヒト前立腺がんでのストマチン発現の病理学的意義を明らかにする必要がある。

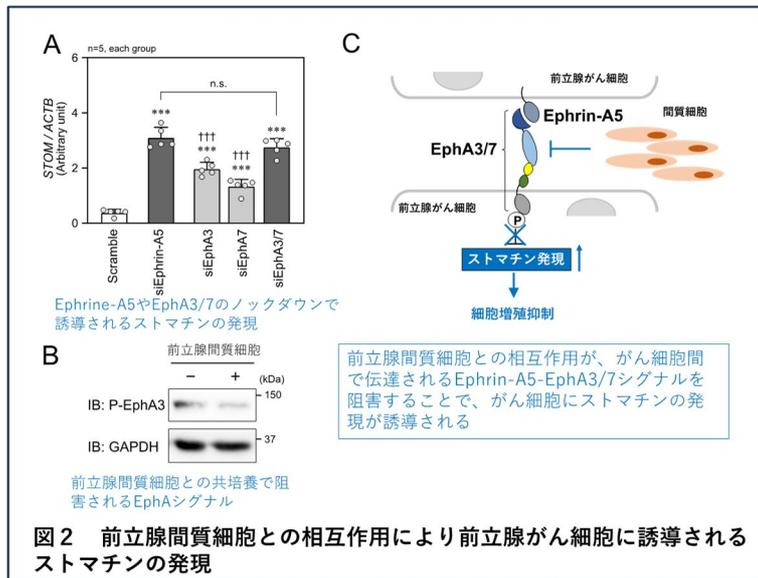
そこで、本研究の目的は、間質細胞との接触で前立腺がん細胞側に誘導されるストマチンの発現制御機構と変異型ストマチンがもつ抗腫瘍作用の分子機構の詳細を *in vitro* と *in vivo* の実験系を活用して解明することである。

3. 研究の方法

-1 間質細胞との接触によって前立腺がん細胞株に誘導されるストマチンの発現機構の解析

前立腺がん細胞におけるストマチンの発現は、前立腺間質細胞との相互作用によりがん細胞側で上昇する。この発現制御機構の解析は、ストマチン発現促進による抗腫瘍作用の臨床応用を目指す上で重要である。これまでの実験から、前立腺がん細胞には Ephrin-A5 とその受容体 EphA3/7 が特異的に発現しており、前立腺がん細胞間での Ephrin-A5 と EphA3/7 の結合によ

り生じる細胞内シグナル伝達がストマチンの発現を抑制していることを見出した(図2A)。逆に、前立腺がん細胞間に間質細胞が割入ってこの結合を阻害すると、ストマチンの発現は増加した(図2B, C)。EphA受容体の下流では、様々な細胞内シグナル経路が活性化されることが報告されている(*Cell. Mol. Life Sci.*, 2014)。しかし、ストマチン発現を抑制するシグナル経路は不明であった。そのため、EphA下流で報告されている幾つかの細胞内シグナル経路の主要な制御因子に対するsiRNAを用いて、ノックダウンによってストマチンの発現量が亢進する因子を定量的PCR法によって探索する。また、見出された因子に対する阻害薬を用いて、同定された因子がはたらく細胞内シグナル経路がストマチン発現制御に関与するの検討を行う。



-2 ヒトがん組織でのストマチン発現の病理学的意義

これまでの研究により、ヒトがんサンプルでがんの悪性度とストマチンの発現量が逆相関することを見出しており、その詳細を組織免疫染色と患者予後情報の統計解析を基に行う。浸潤しているがん組織でのストマチンの発現量と遠隔臓器への転移度合い・予後、がん組織でのアポトーシスの程度、ストマチン遺伝子の変異とがん悪性度、遠隔転移の頻度を検討する。これらの結果をストマチン発現促進に着目した新たながん治療法の開発に繋げていく。

ストマチンの脂質修飾とアポトーシス誘導能の分子機構の解明

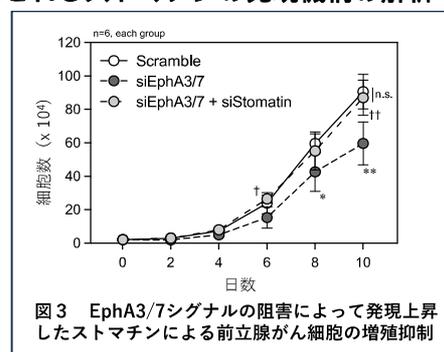
「研究開始当初の背景」欄に記載したように、脂質修飾を受けずリピッドラフトへの局在を示さない変異型ストマチンが、野生型よりも強力な腫瘍抑制作用を有することを見出している。分子の細胞内局在とその機能とは密接に関連するため、野生型ストマチンと変異型ストマチンの細胞内局在を野生型および変異型ストマチンのGFP融合タンパクを発現させた前立腺がん細胞を用いて観察する。ところで、ストマチンには強いアポトーシス誘導活性があるため、単純な恒常的タンパク質発現ベクターを用いてもストマチン発現安定細胞株は樹立できない。そこで、ドキシサイクリン(Dox)誘導性にストマチン-GFP融合タンパク質を安定発現する前立腺がん細胞株を作製して実験を行う。

野生型ストマチンと変異型ストマチンの細胞膜上のリピッドラフトへの局在様式の違いはシヨ糖密度勾配遠心(浮遊法)を用いた細胞膜分画によって解析する共に、野生型ストマチンと比較して変異型ストマチンが、AktやPDPK1の細胞膜リピッドラフトへの局在様式に変化を及ぼすのか解析する。さらに、野生型ストマチンと変異型ストマチンのPDPK1やアポトーシス関連因子との結合能の違いを免疫沈降によって解析を行う。これらの比較検討を通して、ストマチンの脂質修飾とアポトーシス誘導能の分子機構を明らかにする。

4. 研究成果

-1 間質細胞との接触によって前立腺がん細胞株に誘導されるストマチンの発現機構の解析

間質細胞との相互作用によって前立腺がん細胞(LNCaP細胞)にストマチンの発現が誘導されることが明らかになり、その原因として、がん細胞間で伝達されるEphrin-A5-EphA3/7シグナルが、間質細胞との物理的接触によって阻害されることでストマチンの発現が上昇することが見出された(図2)。そこで、EphA3/7シグナルの阻害によって発現誘導されたストマチンの細胞増殖への影響を検討した。EphA3/7のノックダウンによって、前立腺がん細胞の増殖が抑制されたが、その増殖抑制はさらにストマチンをノックダウンすることで解除された(図3)。このことから、EphA3/7シグナルの阻害によって発現上昇した内在性ストマチンが細胞増殖抑制に関与していることが観察された。次に、EphA3/7による細胞内シグナル伝達が、実際にストマチンの発現抑制に関与しているのかどうかの検討を行った。EphA3/7のノックダウンによって上昇したストマチンの発現は、EphA3やEphA7を強制発現することによって減



細胞増殖抑制に関与していることが観察された。次に、EphA3/7による細胞内シグナル伝達が、実際にストマチンの発現抑制に関与しているのかどうかの検討を行った。EphA3/7のノックダウンによって上昇したストマチンの発現は、EphA3やEphA7を強制発現することによって減

弱した(図4A)。さらに、細胞内チロシンキナーゼドメインを欠失した EphA3 変異体 (EphA3ΔC) の強制発現では、上記のような発現量の減弱は観察されなかった(図4B)。以上のことから、EphA3/7 のチロシンキナーゼドメインを介した細胞内シグナル伝達が、ストマチンの発現を負に制御することが明らかになった。

これまでの幾つかの知見から、Ephrin-EphA シグナルは細胞内で Ras/ERK シグナル伝達経路を阻害することが報告されている (Nat Cell Biol. 2001; Mol Biol Cell. 2011)。そこで、前立腺がん細胞での Ephrin-A5-EphA3/7 シグナルによる Ras/ERK シグナル経路への阻害作用とストマチンの発現制御との関連を検討した(図5)。興味深いことに、前立腺がん細胞においても EphA3/7 シグナルの阻害 (EphA3/7 ノックダウン) によって ERK の活性化 (リン酸化: P-ERK1/2) が観察され、それは EphA3 の強制発現によって抑制された。一方で、細胞内チロシンキナーゼドメインを欠失した EphA3 変異体 (EphA3ΔC) では、そのようなリン酸化 ERK の減弱は観察されなかった(図5A)。また、EphA3/7 ノックダウンによって上昇したストマチンの発現は MEK 阻害剤 (PD98059) での処理によって抑制された(図5B)。さらに、ERK 活性化剤 (BCI: ERK 脱リン酸化酵素 DUSP6 阻害化合物) での処理によって、前立腺がん細胞にストマチンの発現が誘導された(図5C, D)。以上の結果から、前立腺がん細胞では、Ras/ERK シグナルの活性化によってストマチンの発現が誘導され、一方で EphA3/7 シグナルの活性化は Ras/ERK シグナルを抑制していることが明らかになった。

活性化された ERK によってリン酸化を受ける基質には転写因子を含め多くの細胞内因子が報告されている (Growth Factors. 2006; FEBS Lett. 2017)。そこで、研究代表者らは、ストマチン遺伝子プロモーター領域に着目して、ERK によってリン酸化を受けて活性化される転写因子の推定結合領域の探索を *in silico* 解析により行った。その結果、ELK family 転写因子の推定結合領域がクラスターとして存在していることを突き止めた。そこで、ストマチンの発現制御における ELK family の関与を検討した(図6)。前立腺がん LNCaP 細胞には、ELK family 転写因子 ELK1 及び ELK4 (ELK1/4) が多く発現していた。予測通り、EphA3/7 のノックダウンによって、ELK1 の活性化 (リン酸化) が観察された(図6A)。また、EphA3/7 のノックダウンによって上昇したストマチンの発現量は、ELK1/4 のノックダウンによって減弱した(図6B)。さらに、図3の結果と同様に、EphA3/7 のノックダウン (内在性ストマチンの発現上昇) によって減弱した前立腺がん細胞の増殖能は、ELK1/4 のノックダウンによって再び上昇した(図6C)。

以上の実験結果から、前立腺がん細胞間で伝達される Ephrin-A5-EphA3/7 シグナルが、ERK シグナルとその下流の転写因子 ELK1/4 の作用を抑制することで、ストマチンの発現が負に制御されていることが明らかになった(図7)。

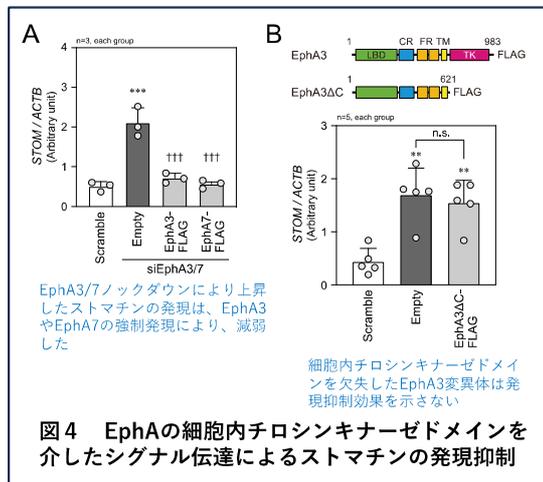


図4 EphAの細胞内チロシンキナーゼドメインを介したシグナル伝達によるストマチンの発現抑制

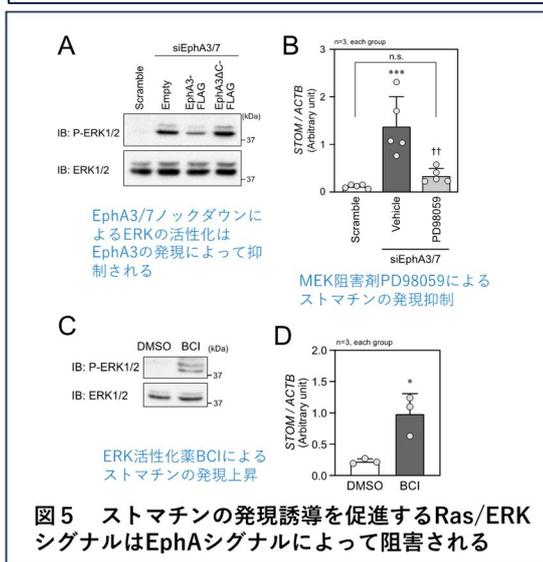


図5 ストマチンの発現誘導を促進するRas/ERKシグナルはEphAシグナルによって阻害される

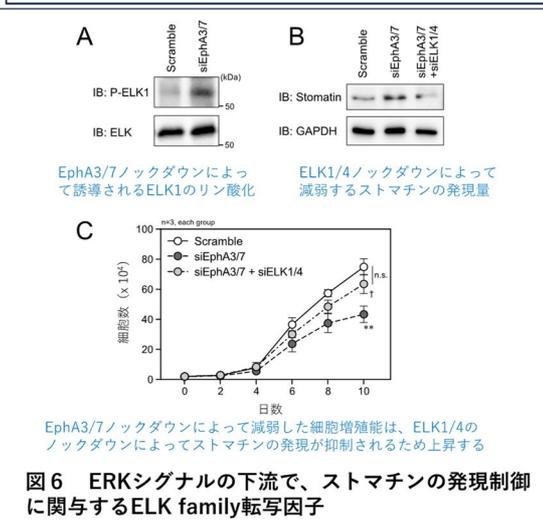


図6 ERKシグナルの下流で、ストマチンの発現制御に関与するELK family転写因子

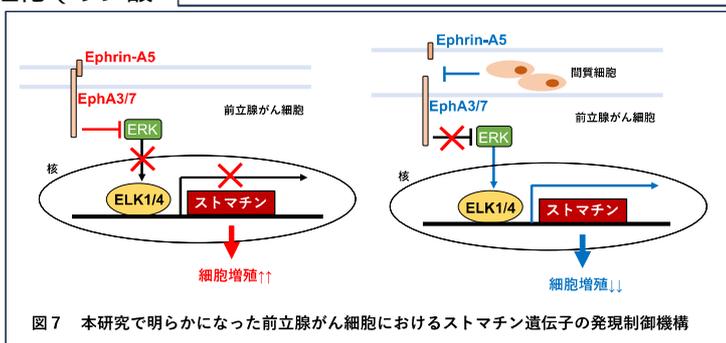


図7 本研究で明らかになった前立腺がん細胞におけるストマチン遺伝子の発現制御機構

-2 ヒトがん組織でのストマチン発現の病理学的意義

研究代表者らが行ったこれまでの研究から、高悪性度（高グリーソンスコア）の前立腺がんではストマチンは低発現しており、一方で、低悪性度（低グリーソンスコア）の前立腺がんではストマチンは高発現していることが明らかになっている。つまり、ストマチンの発現量とがん再発

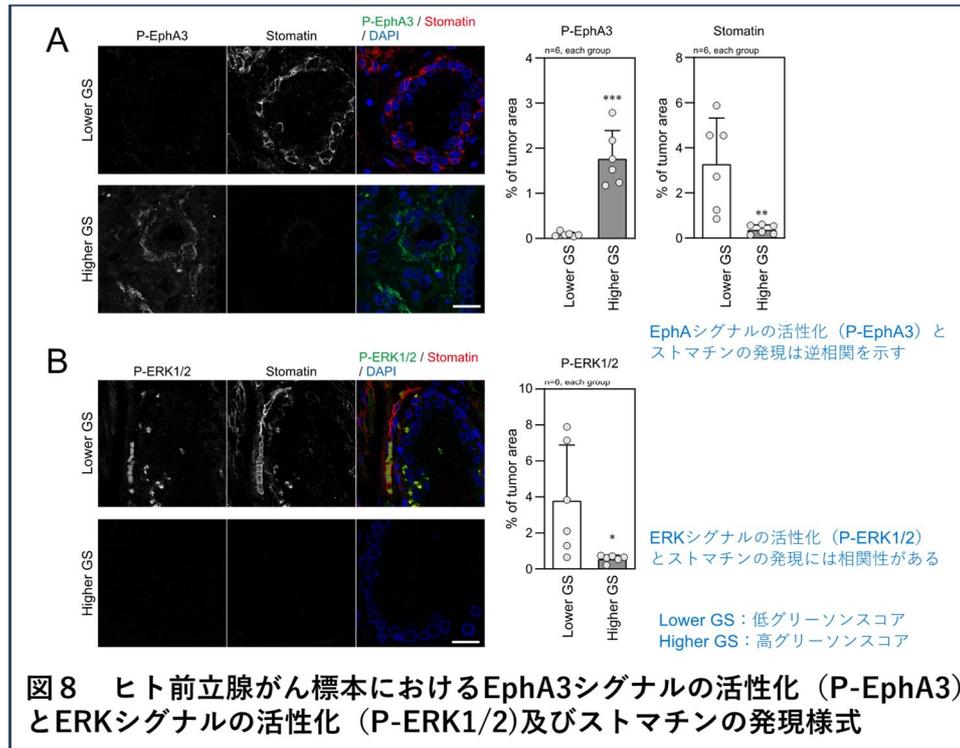
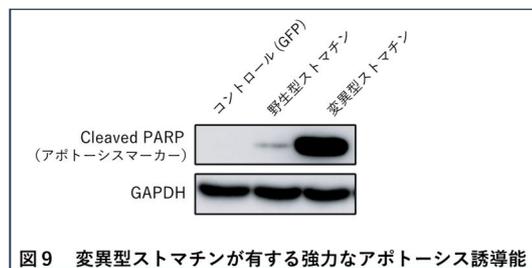


図8 ヒト前立腺がん標本におけるEphA3シグナルの活性化 (P-EphA3) とERKシグナルの活性化 (P-ERK1/2)及びストマチンの発現様式

率には負の相関性があることが判明している (*Cancer Res.* 81: 2318-2331, 2021)。そこで、ストマチンの発現制御機構に関する研究で得られた知見に関して、実際のヒト前立腺がん標本を活用して、組織免疫染色によって検討を行った。その結果、高悪性度 (Higher GS) の前立腺がん組織では、EphAシグナル (P-EphA3: リン酸化 EphA3) が亢進し、ストマチン発現が低下していることが観察された。一方で、低悪性度 (Lower GS) の前立腺がん組織では、EphAシグナルの低下と共に、ストマチン発現が増加している様子が観察された (図8A)。また、ERKシグナルの活性化 (P-ERK1/2: リン酸化 ERK1/2) とストマチンの発現には正の相関が見出された (図8B)。よって、この研究によって見出されたストマチンの発現制御と EphAシグナル及び ERKシグナルの関係性が、実際のヒト前立腺がん標本でも証明され、臨床での有用性が明らかになった (現在、上記の研究の成果をまとめて、論文投稿中である)。

ストマチンの脂質修飾とアポトーシス誘導能の分子機構の解明

研究代表者らは、脂質修飾を受けずリピッドラフトに局在を示さない変異型ストマチンが、野生型よりも強力な腫瘍抑制作用を有することを見出している (図9)。しかし、「研究方法」欄に記載したように、ストマチンには強いアポトーシス誘導活性があるため、単純な恒常的タンパク質発現ベクターを用いてもストマチン発現安定細胞株は樹立できない。そこで、ドキシサイクリン (Dox) 誘導性に野生型及び変異型ストマチン-GFP 融合タンパク質を安定発現する前立腺がん細胞株を作製した。予備実験の段階ではあるが、シヨ糖密度勾配遠心 (浮遊法) を用いた細胞膜分画によって、野生型ストマチンはリピッドラフトに局在するが、変異型ストマチンはリピッドラフトに局在しないことが観察された。本研究では、ストマチンの発現制御機構を解明するの研究に多くの時間を費やした。そのため、今後、野生型ストマチンと変異型ストマチンの PDPK1 やアポトーシス関連因子との結合能の違いを免疫沈降によって解析を行うことで、ストマチンの脂質修飾とアポトーシス誘導能の分子機構を明らかにする予定である。また、上述の Dox 誘導性に野生型及び変異型ストマチン-GFP を発現する前立腺がん細胞株を免疫不全マウスに移植し、Dox を投与して、これらのストマチンを発現させることで、変異型ストマチンが有する強力なアポトーシス誘導能に関して、*in vivo* での検討を行う予定である。



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 3件）

1. 著者名 Soh Joanne Ern Chi, Shimizu Akio, Sato Akira, Ogita Hisakazu	4. 巻 218
2. 論文標題 Novel cardiovascular protective effects of RhoA signaling and its therapeutic implications	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biochemical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 115899 ~ 115899
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bcp.2023.115899	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 Sato Akira, Tsukiyama Tomoyuki, Komeno Masahiro, Iwatani Chizuru, Tsuchiya Hideaki, Kawamoto Ikuo, Murase Mitsuru, Nakagawa Takahiro, Itagaki Iori, Seita Yasunari, Matsumoto Shoma, Nakaya Masataka, Shimizu Akio, Yamada Atsushi, Ema Masatsugu, Ogita Hisakazu	4. 巻 13
2. 論文標題 Generation of a familial hypercholesterolemia model in non-human primate	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 15649
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-42763-1	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 Soh Joanne Ern Chi, Shimizu Akio, Molla Md Rasel, Zankov Dimitar P., Nguyen Le Kim Chi, Khan Mahbubur Rahman, Tesega Wondwossen Wale, Chen Si, Tojo Misa, Ito Yoshito, Sato Akira, Hitosugi Masahito, Miyagawa Shigeru, Ogita Hisakazu	4. 巻 299
2. 論文標題 RhoA rescues cardiac senescence by regulating Parkin-mediated mitophagy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 102993 ~ 102993
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2023.102993	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 Molla MR, Shimizu A, Komeno M, Rahman NIA, Soh JEC, Nguyen LKC, Khan MR, Tesega WW, Chen S, Pang X, Tanaka-Okamoto M, Takashima N, Sato A, Suzuki T, Ogita H.	4. 巻 5
2. 論文標題 Vascular smooth muscle RhoA counteracts abdominal aortic aneurysm formation by modulating MAP4K4 activity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Commun Biol.	6. 最初と最後の頁 1071
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-022-04042-z	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 Sato Akira, Rahman Nor Idayu A., Shimizu Akio, Ogita Hisakazu	4. 巻 112
2. 論文標題 Cell to cell contact mediated regulation of tumor behavior in the tumor microenvironment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4005 ~ 4012
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15114	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 Nguyen Le Kim Chi, Shimizu Akio, Soh Joanne Ern Chi, Komeno Masahiro, Sato Akira, Ogita Hisakazu	4. 巻 170
2. 論文標題 Transmembrane protein 168 mutation reduces cardiomyocyte cell surface expression of Nav1.5 through B-crystallin intracellular dynamics	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 577 ~ 585
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvab066	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 Komeno Masahiro, Pang Xiaoling, Shimizu Akio, Molla Md Raseel, Yasuda-Yamahara Mako, Kume Shinji, Rahman Nor Idayu A., Soh Joanne Ern Chi, Nguyen Le Kim Chi, Ahmat Amin Mohammad Khusni B., Kokami Nao, Sato Akira, Asano Yoshihiro, Maegawa Hiroshi, Ogita Hisakazu	4. 巻 296
2. 論文標題 Cardio- and reno-protective effects of dipeptidyl peptidase III in diabetic mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 100761 ~ 100761
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2021.100761	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 Rahman Nor Idayu A., Sato Akira, Tsevelnorov Khurelbaatar, Shimizu Akio, Komeno Masahiro, Ahmat Amin Mohammad Khusni Bin, Molla Md Raseel, Soh Joanne Ern Chi, Nguyen Le Kim Chi, Wada Akinori, Kawauchi Akihiro, Ogita Hisakazu	4. 巻 81
2. 論文標題 Stomatin-Mediated Inhibition of the Akt Signaling Axis Suppresses Tumor Growth	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 2318 ~ 2331
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-20-2331	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 Suzuki Tomoaki, Ogita Hisakazu, Sato Akira, Minamidate Naoshi, Hachiro Kohei	4. 巻 62
2. 論文標題 Differences Between Patients with and without Atherosclerosis in Expression Levels of Inflammatory Mediators in the Adipose Tissue Around the Coronary Artery	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 390 ~ 395
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.20-585	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 -

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Md Mahbubur Rahman Khan, Akira Sato, Akio Shimizu, Md RaseI Molla, Hisakazu Ogita
2. 発表標題 Afadin-mediated regulation of vascular smooth muscle cell contraction via the Gq-phospholipase C axis to enhance calcium signaling.
3. 学会等名 第69回日本生化学会近畿支部例会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 清水昭男, Molla Md RaseI, Soh Joanne, Ern Chi, 佐藤朗, 扇田久和
2. 発表標題 心血管系におけるRhoAの新機能とその分子作用機序
3. 学会等名 第96回日本生化学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 佐藤朗, 清水 昭男, 扇田久和
2. 発表標題 非ヒト霊長類モデルを活用したドキシソルピシン誘発心筋症における心筋障害因子S100A8/9の同定とその阻害による心保護
3. 学会等名 第5回日本腫瘍循環器学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Le Kim Chi Nguyen , Akio Shimizu , Akira Sato , Hisakazu Ogita
2. 発表標題 Transmembrane protein 168 mutation that associates with Brugada syndrome recruits B-crystallin to reduce cardiac Nav1.5 expression on the cardiomyocyte surface.
3. 学会等名 第68回日本生化学会近畿支部例会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Md Mahbubur Rahman Khan , Akira Sato , Akio Shimizu , Masahiro Komeno , Md Raseel Molla , Hisakazu Ogita
2. 発表標題 Role of Afadin in vascular smooth muscle contraction via the Gq - phospholipase C axis to enhance calcium signaling.
3. 学会等名 第68回日本生化学会近畿支部例会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Md Raseel Molla , Akio Shimizu , Akira Sato , Tomoaki Suzuki , Hisakazu Ogita
2. 発表標題 Vascular Smooth Muscle RhoA Confers Protection Against Abdominal Aortic Aneurysm Formation by Inhibiting MAP4K4 Activity.RhoA regulates senescence heart by maintaining mitochondrial function via Parkin-dependent mitophagy.
3. 学会等名 第68回日本生化学会近畿支部例会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 扇田久和, 佐藤朗
2. 発表標題 Tumor microenvironment-mediated upregulation of stomatin for suppressing the tumor growth by inhibiting the Akt pathway.
3. 学会等名 日本癌学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Stomatin possesses tumor-suppressive effect via the PDPK1-Akt signaling axis.
2. 発表標題 Nor Idayu A. Rahman, 佐藤朗, 清水昭男, 米野雅大, Rasel Molla, Joanne, Ern Chi Soh, Le, Kim Chi Nguyen, 和田晃典, 河内明宏, 扇田久和
3. 学会等名 日本生化学会近畿支部例会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 心不全非ヒト霊長類モデル動物の製造方法	発明者 扇田久和、佐藤朗	権利者 滋賀医科大学
産業財産権の種類、番号 特許、7374455	取得年 2023年	国内・外国の別 国内

〔その他〕

滋賀医科大学 生化学・分子生物学講座 分子病態生化学部門 http://www.shiga-med.ac.jp/~hqbioch2/

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