

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 10 月 24 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24240120

研究課題名(和文) 遺伝子改変マウスを用いた癌抑制遺伝子研究の新展開と応用

研究課題名(英文) Functional analysis of tumor suppressor genes by generating gene-modified mice

研究代表者

鈴木 聡 (Suzuki, Akira)

九州大学・生体防御医学研究所・教授

研究者番号：10311565

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,800,000円

研究成果の概要(和文)：分子生物学の顕著な進歩にもかかわらず、多くの癌患者の予後は未だ不良であり、新規分子標的薬の登場が待たれる。一方、がん抑制遺伝子はがん治療の格好の標的となることから、その機能解明が急務である。なかでも多くのがんにおいて異常をみるp53, PTEN, Hippo経路は、がん抑制遺伝子の代表格であり、単一遺伝子の異常だけで、多くの組織で高頻度に癌を引き起こすドライバー遺伝子であることから、癌の発症に極めて重要である。我々は遺伝子改変動物なども駆使してこれら遺伝子経路の機能解析を行うとともに、Hippo経路異常が引き起こす腫瘍スペクトラムの解明や抗腫瘍薬の単離なども行った。

研究成果の概要(英文)：Most of the cancer patients still show bad prognosis, in spite of the tremendous progress of Molecular Biology. Therefore, new molecular targeting drugs are awaited. Functions of cancer suppressor genes should urgently be studied, because they will become the nice targets for the cancer treatment. Among the cancer suppressor genes, p53, PTEN, and Hippo signaling pathways are the most important for the onset of cancers, because these genes are frequently altered in a variety of cancers, and they can cause various cancers by single gene alteration, as oncogenic drivers. We clarified the functions of these cancer suppressor genes by making full use of these gene-altered mice, the tumor spectrum by Hippo pathway alteration, and Hippo pathway-targeted anti-cancer drugs.

研究分野：腫瘍学・生化学

キーワード：Hippo MOB1 YAP TAZ p53 PTEN がん抑制遺伝子

1. 研究開始当初の背景

分子標的薬が近年登場し、いくつかの癌においてはその予後を顕著に改善することが可能になった。癌遺伝子や癌抑制遺伝子は癌の発症や進展に重要であることから、これらを分子標的にすると癌治療が奏功する可能性が高い。前者の例としては、BCR-ABL 転座を伴う慢性骨髄性白血病や EML4-ALK 染色体内逆位を伴う肺腺がんが奏功するチロシンキナーゼ阻害剤、後者については p53 依存性アポトーシスを誘導する癌治療薬としての p53 と MDM2 との結合阻害剤をあげることができる。しかしながら、これらの分子標的薬が著効を示すのはまだ一部の癌にすぎず、普遍性のある分子を標的とした、作用機序が様々な薬剤の登場が待ち望まれている。

癌抑制遺伝子の代表格である p53 や PTEN、及び近年注目されつつある Hippo 経路遺伝子群は、各単一遺伝子の異常だけで、種々の組織で高頻度に癌を引き起こすことから、癌の発症・進展に極めて重要である。それ故その機能や制御機構の全貌解明が必須であり、今後の癌治療の重要な分子標的となる。

2. 研究の目的

分子生物学の顕著な進歩にもかかわらず、多くの癌患者の予後は未だ不良であり、新規分子標的薬の登場が待たれる。最も主要な癌抑制遺伝子シグナルである p53 経路や PTEN 経路、及び近年注目されつつある Hippo 経路の遺伝子群は、単一遺伝子の異常だけで、多くの組織で高頻度に癌を引き起こすことが可能なことから、癌の発症に極めて重要であり、今後の癌治療の重要な分子標的となる。本研究では、作用が比較的明らかな p53 や PTEN 遺伝子については、その新規制御機構を解析することにより、また、未だ機能が十分明らかでない Hippo 経路についてはその機能の全貌を解明することによって、癌抑制遺伝子研究を新展開させる。さらに将来的に想定される各種分子標的薬の併用を念頭に、これら 3 つの経路のクロストークを解明するとともに、研究成果を基にしたこれら経路を標的とする新規治療薬の開発を目指す。

3. 研究の方法

p53 については、p53 を制御する核小体ストレス経路の鍵分子 PICT1 について、その生理作用、発現制御、他の癌抑制シグナルとの関係を解明する。PTEN については、PTEN 蛋白質の安定性や活性を制御する分子 PBP1 と PBP2 について、その機能を解析するとともに、これまで作製した PTEN 欠損マウスによる発癌機構をさらに解析する。また、Hippo 経路については、7 つの分子の遺伝子欠損マウスを用いて、Hippo 経路に共通した生理学的・生化学的作用の全貌を解明する。このように p53 経路、PTEN 経路、Hippo 経路の 3 つの代表的な癌抑制遺伝子経路研究を本研究課題により新展開させ、それぞれの特性やクロストークを明らかにし、これら経路を標的とする新規癌治療薬を開発する。

4. 研究成果

A. Hippo 経路遺伝子群の機能解析研究

細胞間コミュニケーションには、液性因子起因性シグナルと細胞接触起因性シグナルが大切である。液性因子シグナルはこれまで飛躍的に解析されてきたものの、細胞接触シグナルはま

だ不明な点が多い。特に隣の細胞と接触する事によって細胞増殖が抑制される接触抑制現象（コンタクトインヒビション）は古くから知られていたものの、その分子機構は未だ殆ど不明であった。近年接触抑制シグナルの鍵経路として Hippo キナーゼ経路が脚光を浴びている。

Hippo 経路はショウジョウバエにおいて初めて見出され、接触抑制、細胞増殖、細胞死、細胞競合、幹細胞維持、上皮間葉転換、器官サイズの制御シグナルとして注目されている。生化学的には細胞接触やストレス刺激後に、MST キナーゼが活性化された後、LATS キナーゼが活性化され、活性化した LATS キナーゼは、細胞増殖に正に働く転写共役因子 YAP1/TAZ をリン酸化して、核から排除し、或いは蛋白質崩壊に導くことによって、主に細胞増殖に作用する標的遺伝子の転写を負に制御する。しかしながら哺乳類では Hippo 経路各分子の相同分子が極めて多い為に Hippo キナーゼ経路上のどの分子がどの作用に最も大切であるかを明らかにすることが急務である。さらにこれまでに作製された Hippo 経路遺伝子欠損マウスの多くは胎生早期に致死であったため、成体における各 Hippo 経路分子の生理的役割やその破綻による腫瘍発症の有無の多くが不明である。そこで我々は接触抑制の鍵経路である Hippo キナーゼ経路に興味を持ち、この経路の 4 つのコアコンポーネントの 1 つである MOB1 の機能を解明するために、その欠損マウスを作製することとした。

MOB1 全身完全欠損マウスは、原始内胚葉への分化障害を示して、着床直後に死亡することから、MOB1 は発生に必須な分子であることを明示した。次に MOB1 全身部分欠損マウスを長期観察したところ、皮膚外毛鞘がんを全例にみる他に、骨肉腫(24%)、線維肉腫(22%)、肝がん(19%)、乳がん(16%)、肺がん(5%)、唾液腺癌(5%)の発症をみたことから、MOB1 ががん抑制遺伝子として作用することも証明した。

次にタモキシフェン誘発性ケラチノサイト特異的 MOB1 完全欠損マウスを作製したところ、増殖亢進、細胞死抵抗性、接触抑制障害、前駆細胞増加と自己複製能亢進、中心体の増加をみ、マウスはタモキシフェン投与後 3 週間で口腔粘膜肥厚のために死亡した。生化学的には、LATS1/2 のリン酸化低下の他に、LATS1/2 蛋白質自体も減少し、その他 YAP 蛋白質の活性化(蛋白質量や核局在の増加；リン酸化の低下)もみた。さらにヒト外毛根鞘がんの半数の症例で MOB1 蛋白質の発現の著減を、70%以上の症例で YAP1 蛋白質の活性化をみ、MOB1 の発現が著減したものは全例 YAP1 の活性化をみた。このことから、これまで原因が不明であった外毛根鞘がんの原因遺伝子を特定することができた。

また肝臓特異的 MOB1 欠損マウスではオバール細胞や未熟な胆管細胞、及び炎症細胞や線維化が集積して、多くが生後 3 週以内に致死となること、致死を免れたマウスには全例混合性肝がんや肝内胆管がんの発症を見ることを見出した。この表現型は Hippo 経路欠損マウスの中でも最も劇的であることから、Mob1 が Hippo 経路の重要なハブとなっていることを示した。MOB1 欠損肝細胞は増殖亢進、細胞飽和と密度の増加、肝細胞の脱分化、上皮間葉転換の亢進、細胞遊走亢進、TGFβ2/3 の産生増強がみられた。またこれら変化は YAP1 に強く依存的で、TAZ

や TGFβR2 に部分的に依存していたが、CTGF には依存していなかった。ヒト肝がんでは、YAP の活性化が混合性肝がんや肝内胆管がんに関与し、YAP の活性化は TGFβ の活性化と正に相関していた。また天然物ライブラリーをスクリーニングして、YAP の活性を阻害する Ivermectin を含む Macrocytic lactones をみつけ、これが肝臓特異的な MOB1 欠損マウスの表現型を回復させることを見出し、特許取得を行った。これら我々の研究成果は、テレビニュースや新聞で報道された。

その他、NF2 は接触抑制に重要な遺伝子で、YAP1 や TAZ を抑制すると言われているものの、接触抑制や腫瘍抑制に関わる伝達機構はまだ完全にはわかっていない。我々は *let-7* miRNA の抑制蛋白質としての Lin28B が、NF2 の重要な標的の下流分子であることを見出した。具体的には、低密度培養時には NF2 がリン酸化されて Lin28B とは結合不能となり、これによって Lin28B が核に入って *pri-let-7* miRNAs と結合可能となり、*pri-let-7* miRNAs の成熟を YAP/TAZ 非依存性に抑制して、細胞増殖が亢進する。一方細胞密度が高くなると NF2 が脱リン酸化し、Lin28B を細胞質に繫留して *pri-let-7* miRNAs を成熟させる。このように我々は NF2 が細胞密度依存性(しかし Hippo 非依存性)にマイクロ RNA を介して腫瘍抑制に働く経路を見出した。

B. リボソーム-p53 経路(核小体ストレス経路)制御分子の機能解析研究

我々はこれまでに、PICT1(GLTSCR2)がリボソーム蛋白質 L11(RPL11)と結合して、RPL11 を核小体につなぎとめること、すなわち PICT1 欠損によって、RPL11 が核小体から移動し、核質で MDM2 と結合して MDM2 の機能を顕著に抑制し p53 を強く活性化することを見出し、PICT1 は p53 を活性化する「核小体ストレス経路」の重要な制御因子であることを報告した。

今回我々は PICT1 欠損マウスが胎生早期に致死であったことから、T 組織特異的な PICT1 欠損マウスの作製を行ったところ、胸腺内での T 細胞の成熟障害があり、これは p53 依存性であること、また PTEN 欠損マウスにみられる T 細胞性リンパ腫形成を PICT1 欠損は抑制することを見出した。さらに皮膚特異的な PICT1 欠損マウスは皮膚上皮の重層化障害を呈し、生後早期に致死となることを見出した。さらに PICT1 の発現量測定がヒト胃がんや非小細胞性肺がん患者の予後予測に有用であることを報告した。

また生化学的には、核小体ストレスはコピキチン非依存性に PICT1 の著しい蛋白質崩壊を起こすこと、PICT1 の蛋白質崩壊には PICT1 が核小体に局在していることが必須であることを明らかにした。さらに PICT1 が不安定なために PICT1 を標的とする薬剤スクリーニングのアクセシ構築が困難であったが、我々は非常に安定で RPL11 と結合が保たれた PICT1 変異体を見出した。

C. PTEN の機能解析研究

多くの癌細胞には酸素の有無にかかわらず主に解糖系に依存したエネルギー代謝を行う現象(ワーバーグ効果)があり、この過程に PKM2 や HK2 などの酵素が重要であることがわかっている。我々は PTEN 欠損により Akt が活性化して PPARγ が増加し、下流の転写標的として、PKM2 や HK2 の転写が促進され、これによって細胞増殖が加速することから、PTEN による発がんやが

んの進展機構に、PPARγ を介した解糖系代謝変化が重要であることを報告した。

また PTEN の神経特異的欠損が、コリン依存性に M2 マクロファージを介した炎症反応を引き起こし、インスリン感受性を亢進させることを見出した。

その他にもプロオピオメラノコルチン発現神経細胞特異的に PTEN を欠損させると、てんかんを発症し、mTOR 抑制剤(ラパマイシン)はてんかんの発症を抑制したことから、AKT-mTOR 経路がてんかんの発症に重要であることを報告した。

さらにインスリン感受性や食餌摂取抑制非依存性的に、レプチンが PTEN 欠損にみられる脂肪肝表現型を顕著に改善することを見出し、その効果は肝臓における β 酸化の亢進によると類推された

これらに加えて、この 20 年間報告されてきた PTEN よりも N 末が 173aa 長い PTEN も見出し報告した。

さらに、PTEN のホスファターゼ活性を増強し AKT を抑制する分子とその相同分子を単離し、これら分子の遺伝子欠損マウスの作製を共に完了した。しかしこれらの各遺伝子欠損マウスは互いに他の欠損を代償したことから、現在これら 2 分子の二重欠損マウスを作製中である。

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(原著)](計 22 件)

1.Nishio M, Sugimachi K, Goto H, Wang J, Morikawa T, Miyachi Y, Takano Y, Hikasa H, Itoh T, Suzuki SO, Kurihara H, Aishima S, Leask A, Sasaki T, Nakano T, Nishina H, Nishikawa Y, Sekido Y, Nakao K, Shin-ya K, Mimori K, Suzuki A
Dysregulated YAP1/TAZ and TGF-beta signaling mediate hepatocarcinogenesis in Mob1a/1b deficient mice
Proc Natl Acad Sci U S A. 113, E71-80, 2016

2.Matsushita Y, Sakai Y, Shimmura M, Shigeto H, Nishio M, Akamine S, Sanefuji M, Ishizaki Y, Torisu H, Nakabeppu Y, Suzuki A, Takada H, Hara T
Hyperactive mTOR signals in the proopiomelanocortin-expressing hippocampal neurons cause age-dependent epilepsy and premature death in mice
Cell Rep. 10, 6:22991, 2016

3.Hikasa H, Sekido Y, Suzuki A
Merlin/NF2-Lin28B-let-7 is a novel tumor suppressive pathway that is cell density dependent and Hippo independent
Cell Rep. 14, 2950-61, 2016

4.Murata Y, Kotani T, Supriatna Y, Kitamura Y, Imada S, Kawahara K, Nishio M, Daniwijaya EW, Sadakata H, Kusakari S, Mori M, Kanazawa Y, Saito Y, Okawa K, Takeda-Morishita M, Okazawa H, Ohnishi H, Azuma T, Suzuki A, Matozaki T
Protein tyrosine phosphatase SAP-1 protects against colitis through regulation of CEACAM20 in the intestinal epithelium

Proc Natl Acad Sci U S A 112, E4264-71, 2015

5.Takahashi Y, Sheridan P, Niida A, Sawada G, Uchi R, Mizuno H, Kurashige J, Sugimachi K, Sasaki S, Shimada Y, Hase K, Kusunoki M, Kudo S, Watanabe M, Yamada K, Sugihara K, Yamamoto H, Suzuki A,

- Doki Y, Miyano S, Mori M, Mimori K
The AURKA/TPX2 axis drives colon tumorigenesis cooperatively with MYC
Ann Oncol. 26, 935-42, 2015
6. Yamamoto-Kataoka S, Ebihara K, Aizawa-Abe M, Nishio M, Kusakabe T, Yamamoto Y, Aotani D, Sakai T, Zhao M, Ebihara C, Gumbilal VM, Hosoda K, Suzuki A, Nakao K.
Leptin improves fatty liver independently of insulin sensitization and appetite suppression in hepatocytespecific Pten-deficient mice with insulin hypersensitivity
Horm Metab Res. 47, 168-75, 2015
7. Hayashi K, Momoi Y, Tanuma N, Kishimoto A, Ogoh H, Kato H, Suzuki M, Sakamoto Y, Inoue Y, Nomura M, Kiyonari H, Sakayori M, Fukamachi K, Kakugawa Y, Yamashita Y, Ito S, Sato I, Suzuki A, Nishio M, Suganuma M, Watanabe T, Shima H
Abrogation of protein phosphatase 6 promotes skin carcinogenesis induced by DMBA
Oncogene 34, 4647-55, 2015
8. Dong Y, Sui L, Yamaguchi F, Kamitori K, Hirata Y, Hossain MA, Noguchi C, Katagi A, Nishio M, Suzuki A, Tokuda M.
The expression of PTEN in the development of mouse cochlear lateral wall.
Neuroscience 258, 263-9, 2014
9. Taguchi K, Hirano I, Itoh T, Tanaka M, Miyajima A, Suzuki A, Motohashi H, Yamamoto M
Nrf2 enhances cholangiocyte expansion in Pten-deficient livers
Mol. Cell. Biol. 34, 900-13, 2014
10. Nagahama Y, Sone M, Chen X, Okada Y, Yamamoto M, Xin B, Matsuo Y, Komatsu M, Suzuki A, Enomoto K, Nishikawa Y
Contributions of hepatocytes and bile ductular cells in ductular reactions and remodeling of the biliary system after chronic liver injury.
Am. J. Pathol. 184, 3001-12, 2014
11. Pulido R, Baker SJ, Barata JT, Carracedo A, Cid VJ, Chin-Sang ID, Dave V, den Hertog J, Devreotes P, Eickholt BJ, Eng C, Furnari FB, Georgescu MM, Gericke A, Hopkins B, Jiang X, Lee SR, Losche M, Malaney P, Matias-Guiu X, Molina M, Pandolfi PP, Parsons R, Pinton P, Rivas C, Rocha RM, Rodriguez MS, Ross AH, Serrano M, Stambolic V, Stiles B, Suzuki A, Tan SS, Tonks NK, Trotman LC, Wolff N, Woscholski R, Wu H, Leslie NR
A Unified Nomenclature and Amino Acid Numbering for Human PTEN
Sci Signal. 7, Pe15, 1-4, 2014
12. Maehama T, Kawahara K, Nishio M, Suzuki A, Hanada K
Nucleolar Stress Induces Ubiquitination Independent Proteasomal Degradation of PICT1
J. Biol. Chem. 289, 20802-12, 2014
13. Okamura K, Takayama K, Kawahara K, Harada T, Nishio M, Otsubo K, Ichijo K, Kohno M, Iwama E, Fujii A, Ota K, Koga T, Okamoto T, Suzuki A, Nakanishi Y
PICT1 expression is a good prognostic factor in non-small cell lung cancer
Oncoscience 1, 375-82, 2014
14. Kajimoto H, Kai H, Aoki H, Uchiwa H, Aoki Y, Yasuoka S, Anegawa T, Mishina Y, Suzuki A, Fukumoto Y, Imaizumi T
BMP type I Receptor Inhibition Attenuates Endothelial Dysfunction in Mice with Chronic Kidney Disease
Kidney Int. 87, 128-36, 2014
1615. Wang L, Opland D, Tsai S, Luk CT, Schroer SA, Allison MB, Elia AJ, Furlonger C, Suzuki A, Paige CJ, Mak TW, Winer DA, Myers MG Jr, Woo M.
Pten deletion in RIP-Cre neurons protects against type 2 diabetes by activating the anti inflammatory reflex
Nat. Med. 20, 484-92, 2014
16. Sugimachi K, Yokobori T, Iinuma H, Ueda M, Ueo H, Shinden Y, Eguchi H, Sudo T, Suzuki A, Maehara Y, Mori M, Mimori K
Aberrant Expression of Plastin-3 Via Copy Number Gain Induces the Epithelial Mesenchymal Transition in Circulating Colorectal Cancer Cells
Ann. Surg. Oncol. 21, 3680-90, 2014
17. Uchi R, Kogo R, Kawahara K, Sudo T, Yokobori T, Eguchi H, Sugimachi K, Maehama T, Mori M, Suzuki A, Komune S, Mimori K.
PICT1 regulates TP53 via RPL11 and is involved in gastric cancer progression.
Br. J. Cancer 109, 2199-206, 2013
18. Liao J, Marumoto T, Yamaguchi S, Okano S, Takeda N, Sakamoto C, Kawano H, Nii T, Miyamoto S, Nagai Y, Okada M, Inoue H, Kawahara K, Suzuki A, Miura Y, Tani K.
Inhibition of PTEN Tumor Suppressor Promotes the Generation of Induced Pluripotent Stem Cells.
Mol. Therapy 21, 1242-50, 2013
19. Ishibashi M, Kogo R, Shibata K, Ueo H, Uchi R, Matsumura T, Takano Y, Sawada G, Takahashi Y, Mima K, Kurashige J, Akiyoshi S, Iwaya T, Eguchi H, Sudo T, Sugimachi K, Suzuki A, Wakabayashi G, Mori M, Mimori K.
Clinical Significance of PICT1 in Patients of Hepatocellular Carcinoma with Wild-Type TP53.
Ann. Surg. Oncol, Suppl 3, S537-44, 2013
20. Takasuga S, Horie Y, Sasaki J, Sun-Wada GH, Kawamura N, Iizuka R, Mizuno K, Eguchi S, Kofuji S, Kimura H, Yamazaki M, Horie C, Odanaga E, Sato Y, Sato Y, Chida S, Kotani K, Harada A, Katada T, Suzuki A, Wada Y, Ohnishi H, Sasaki T
Critical roles of type phosphatidylinositol phosphate kinase in murine embryonic visceral endoderm and adult intestine
Proc. Natl Acad. Sci USA 110, 1726-31, 2013
21. Nishio M, Hamada K, Kawahara K, Sasaki M, Noguchi F, Chiba S, Mizuno K, Suzuki SO, Dong Y, Tokuda M, Morikawa T, Hikasa H, Eggenschwiler J, Yabuta N, Nojima H, Nakagawa K, Hata Y, Nishina H, Mimori K, Mori M, Sasaki T, Mak TW, Nakano T, Itami S, Suzuki A
Cancer susceptibility and embryonic lethality in *Mob1a/1b* double-mutant mice
J. Clin. Invest. 122, 4505-18, 2012
22. Panasyuk G, Espeillac C, Chauvin C, Pradelli LA, Horie Y, Suzuki A, Annicotte JS, Faias L, Foretz M, Verdeguer F, Pontoglio M, Ferre P, Scoazec JY, Bimbaum MJ, Ricci JE, Pende M
PPARgamma contributes to PKM2 and HK2 expression in fatty liver
Nat. Commun. 3, 672, 2012

【学会発表】(計77件)

(代表的なもののみを抜粋)

1. Nishio M, Goto H, Sugimachi K, Mimori K, Suzuki A
Function of MOB1A/1B in murine liver
The Hippo Pathway: Signaling, Development and Disease
KEYSTONE SYMPOSIA-on Molecular and Cellular Biology
2015年5月17日~21日 Taos, New Mexico, USA
2. 鈴木 聡, 西尾美希, 後藤裕樹, 大坪孝平, 藤 庸子, 宮地洋佑, 日笠弘基, 三森功士
MOB1による生体制御
第24回日本 Cell Death 学会学術集会(シンポジウム) 2015年7月11日~12日 大阪
3. Nishio M, Nishikawa Y, Sugimachi K, Mimori K, Shinya K, Suzuki A
Function of MOB1A/1B in murine liver
The 74th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association
2015年10月8日~10日 名古屋
4. Otsubo K, Nishio M, Nakanishi Y, Suzuki A
MOB1A/1B control lung morphogenesis and maintenance of cancer-initiating stem cells
The 74th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association
2015年10月8日~10日 名古屋
5. Nakanishi H, Eguchi S, Ishikawa M, Suzuki A, Sasaki J, Sasaki T (シンポジウム) Measuring phosphoinositides at molecular species level
Biochemistry and Molecular Biology 2015
2015年12月1日~4日 神戸
6. 西尾美希, 後藤裕樹, 大坪孝平, 藤 庸子, 宮地洋佑, 日笠弘基, 杉町圭史, 三森功士, 鈴木 聡
マウス肝臓における MOB1 の機能解析 (ワークショップ)
Biochemistry and Molecular Biology 2015
2015年12月1日~4日 神戸
7. Hikasa H, Sekido Y, Suzuki A
Merlin regulates the let-7 biogenesis via Lin28B suppression in a cell density-dependent manner
Biochemistry and Molecular Biology 2015
2015年12月1日~4日 神戸
8. 日笠弘基, 鈴木 聡
リボソームRNAの制御によるHippo経路エフェクターYAP/TAZの活性化
第37回日本分子生物学会年会 2014年11月27日 横浜
9. 大坪孝平, 西尾美希, 中西洋一, 鈴木 聡
MOB1による肺の形態形成と腫瘍発症制御
第87回日本生化学会大会 2014年10月18日 京都
10. 河原康一, 堀口史人, 上条陽平, 山本雅達, 新里能成, 南謙太郎, 伊藤 茂彦, 有馬一成, 西尾美希, 佐々木雅人, 前濱朝彦, 鈴木 聡, 古川龍彦
生体イメージング技術による核小体ストレス応答の制御基盤の解明
第87回日本生化学会大会 2014年10月16日 京都
11. To Y, Tashiro H, Nishio M, Kiyono T, Katabuchi H, Suzuki A

- Function of cancer suppressor genes MOB1A/1B in the uterus
The 73rd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association 2014年09月27日 横浜
12. Suzuki A, Nishio M, Toh Y, Ohtsubo K
Mob1a1b control cell differentiation and cancer suppression in mice
The 73rd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association ~Symposium~ 2014年09月26日 横浜
 13. Nishio M, Wang J, Nishikawa Y, Mimori K, Suzuki A
Function of MOB1A/1B in murine liver
The 73rd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association
2014年09月26日 横浜
 14. Suzuki A
The Hippo Signaling Pathway: Functions, Disorders, and Therapeutic Application
Innovative Medicine: Basic Research and Development The UEHARA Memorial Foundation Symposium 2014 2014年06月15日 東京
 15. 西尾美希, 濱田浩一, 河原康一, 佐々木雅人, 佐々木雄彦, 三森功士, 森 正樹, 鈴木 聡
遺伝子改変マウスを利用したがん抑制遺伝子の破綻病態研究
個体レベルでのがん研究支援活動ワークショップ特別招聘講演 2014年02月18日 大津
 16. Nishio M, Hamada K, Mizuno K, Yabuta N, Nojima H, Hata Y, Nishina H, Itam S, Suzuki A
Increased cancer susceptibility and embryonic lethality associated with double mutation of the Mob1A and Mob1B in mice
Keystone symposium 'The Hippo Tumor Suppressor Network: From Organ Size Control to Stem Cells and Cancer' Poster 2013年05月21日 Montelely
 17. 藤 庸子, 田代浩徳, 西尾美希, 三森功士, 片瀨秀隆, 鈴木 聡
子宮・乳腺組織特異的 Mob1A/B ノックアウトマウスの解析
第86回日本生化学会大会 2013年09月13日 神戸
 18. 佐々木雄彦, 高須賀俊輔, 佐々木純子, 鈴木 聡
Dual specificity phosphatases acting on acidic phospholipids
第86回日本生化学会大会シンポジウム 酸性リン脂質研究の最前線 講演 2013年09月12日 神戸
 19. 前濱朝彦, 河原康一, 西尾美希, 鈴木 聡, 花田賢太郎
核小体ストレスに応答した癌制御因子 PICT1 のプロテアソーム依存性・ユビキチン非依存性分解
第86回日本生化学会大会 細胞応答-II 講演 2013年09月12日 神戸
 20. 日笠弘基, 鈴木 聡
リボソームRNA合成阻害剤はHippo経路エフェクターYAP/TAZを活性化する
第36回日本分子生物学会年会ポスター 2013年12月05日 神戸
 21. Nishio M, Wang J, Morikawa T, Otsubo K, Toh Y, Hikasa H, Itami S, Sugimachi K, Mimori M, Suzuki A
Functions of the Mob1A/1B in mice
第72回日本癌学会学術総会シンポジウム がん研究とモデル動物英語講演 2013年10月05日

横浜

22.西尾美希、濱田浩一、板見 智、鈴木 聡

MOB1 による個体発生と腫瘍発症制御

「個体レベルでのがん研究支援活動」ワークショップ 2013 年 2 月 7 日 滋賀

23.西尾美希、濱田浩一、佐々木雄彦、板見 智、鈴木 聡

Mob1A・Mob1B による発生・発がんの制御

日本分子生物学会ワークショップ 腫瘍抑制シグナルの新局面 2012 年 12 月 13 日 福岡

24.日笠弘基、鈴木 聡

内在性 YAP/TAZ 特異的レポーター遺伝子の開発とその応用

日本分子生物学会 2012 年 12 月 13 日 福岡

25.鈴木 聡、西尾美希、濱田浩一、河原康一、佐々木雅人、鈴木 聡、日笠弘基、水野健作、佐々木雄彦、板見 智

Functional analysis of tumor suppressor genes Mob1A/1B

Mob1A/1B によるがんの発症・進展制御

第 71 回日本癌学会学術総会 2012 年 9 月 20 日 札幌

26.西尾美希、河原康一、佐々木雅人、佐々木雄彦、前濱朝彦、三森功士、森 正樹、鈴木 聡

Role of PICT1 in T cell development and malignancy

PICT1 による T 細胞性腫瘍の抑制

第 71 回日本癌学会学術総会 2012 年 9 月 19 日 札幌

【図書】(計 14 件)

1.西尾美希、鈴木 聡

YAP1/TAZ および TGFβ 経路を介した MOB1A/1B 欠損による肝がん発症機構
肝細胞研究会、ホットトピックス, 2016

(<http://hepato.umin.jp/hottopics/hottopics014.html>)

2.西尾美希、鈴木 聡

Hippo 経路による生体制御機構

耳鼻咽喉科ニューロサイエンス 29, 1-5, 2015

3.前濱朝彦、鈴木 聡

家族性腫瘍学—家族性腫瘍の最新研究動向—
日本臨床 73 (6) 285-290

4.前濱朝彦、鈴木 聡

PTEN:脂質ホスファターゼとしての機能と発がんへの関与

実験医学 33(15), 157-163, 2015

5.Nishio M, Goto H, Suzuki M, Fujimoto A, Mimori K, Suzuki A

The Hippo Signaling Pathway: A Candidate New Drug Target for Malignant Tumors

INNOVATIVE MEDICINE : Basic Research and Development (edited by Nakao K),

Springer, 79-94, 2015

6.後藤裕樹、西尾美希、杉町圭史、三森功士、鈴木 聡

Hippo 経路と腫瘍 - Hippo 経路変異によるがんモデルマウス -

医学のあゆみ 251(5), 428-435, 2014

7.前濱朝彦、鈴木 聡

がんと脂質 - PTEN/PI3K シグナルと発がん

THE LIPID 25(4). 63-69, 2014

8.西尾美希、三森功士、森 正樹、板見 智、鈴木 聡

Hippo 経路分子 MOB1 によるがん発症・進展制御とがん治療戦略

次世代がん戦略研究 update がん基盤生物学 - 革

新的シーズ育成に向けて - 南山堂 p200-5, 2013

9.西尾美希、河原康一、佐々木雅人、前濱朝彦、佐々木雄彦、三森功士、森 正樹、鈴木 聡
核小体を起点とし p53 を制御する新規分子 PICT1 による細胞増殖制御機構

実験医学増刊号 31, 127-134, 2013

10.Nishio M, Otsubo K, Maehama T, Mimori K, Suzuki A

Capturing the Mammalian Hippo: Elucidating Its Role in Cancer

Cancer Sci 104(10), 1271-1277, 2013

11.古後龍之介、三森功士、小宗静男、鈴木 聡、森 正樹

核小体ストレス経路を介した p53 制御遺伝子 PICT1 遺伝子の機能～特に大腸癌について～

大腸癌 Frontier 5(2), 175(82)-179(89)

12.西尾美希、佐々木雄彦、鈴木 聡

PTEN 変異による発がんモデル

疾患モデルの作製と利用 - がん (エル・アイ・シー社) - 145-171, 2012

13.河原康一、西尾美希、佐々木雅人、前濱朝彦、佐々木雄彦、古後龍之介、三森功士、森 正樹、鈴木 聡

PICT1 による核小体ストレス経路を介した p53 と腫瘍進展制御～腫瘍予後マーカーや今後の創薬応用にむけて～

遺伝子 Mook22 号 最新疾患モデルと創薬応用研究の最前線 in press, 2012

14.Suzuki A, Kogo R, Kawahara K, Sasaki M, Nishio M, Maehama T, Sasaki T, Mimori K, Mori M

A new PICTure of the nucleolar stress

Cancer Sci 103, 632-637, 2012

【産業財産権】

○出願状況(計 1 件)

名称: イベルメクチン又はミルベマイシン D を有効成分として含む抗癌剤

発明者: 新家一男、鈴木 聡、西尾美希、日笠弘基、関戸好孝

権利者: 産総研

種類:

番号: 特許第 2014-228901 号

出願年月日: 平成 26 (2014) 年 11 月 11 日

国内外の別: 国内

○取得状況(計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.bioreg.kyushu-u.ac.jp/hassei/>

<http://ganshien.umin.jp/research/main/suzuki/index.html>

<http://hepato.umin.jp/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

鈴木 聡 (SUZUKI, Akira)

九州大学・生体防御医学研究所・教授

研究者番号: 10311565

(2)研究分担者: なし

(3)連携研究者: なし