

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 5 月 22 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2012～2014

課題番号：24689021

研究課題名(和文) エンドサイトーシスの特異的制御機構とがん・精神疾患の分子病態

研究課題名(英文) Mechanisms for selective endocytosis and its involvement in the pathogenesis of cancer and psychiatric disorders

研究代表者

榎本 篤 (Enomoto, Atsushi)

名古屋大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：20432255

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 20,200,000円

研究成果の概要(和文)：受容体や接着分子の取り込み(エンドサイトーシス)は多様な細胞機能に重要だが、細胞がどのように細胞上の膜分子を選別しているのか、という重要な問題は未解決である。私達が研究を進めてきたアクチン結合分子Girdinはがん細胞及び神経芽細胞の運動を制御する分子である。今回の研究では、Girdinが膜小胞の切断に重要なdynamin分子の活性を制御し、かつ取り込まれる膜分子の種類の特異性を決定することを明らかにした。さらに遺伝子改変マウスや培養細胞を用いた検討により、Girdin/dynamin複合体による膜分子輸送の制御が、神経芽細胞の運動能やがん細胞の極性破綻に関与している可能性を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Despite the importance of the endocytosis of receptors and cell adhesion proteins, which is essential for various cellular processes, the mechanisms for the specificity and spatial control of the endocytosis have remained unknown. We previously identified the actin-binding protein Girdin that regulates the migration of neuroblasts in the postnatal brain and cancer cells. In the present study, we revealed that Girdin interacts with dynamin, which is central to the scission of membrane vesicles and subsequent endocytosis, to regulate the specificity of endocytosis. By using genetically engineered mice and cultured cells, we also demonstrated that the endocytosis mediated by the Girdin/dynamin complex has a role in the migration of neuroblasts and is involved in aberrant polarization of cancer cells.

研究分野：実験病理学

キーワード：Girdin 細胞運動 エンドサイトーシス

## 1. 研究開始当初の背景

エンドサイトーシスは細胞外物質や膜分子を細胞内に取り込むための機構であり、その基本的機序(クラスリン被覆小胞の形成機構、ダイナミンによる小胞分離機構など)は国内外の先行研究によって詳細に解明されつつある。さらに近年の細胞生物学の知見では、増殖因子受容体や接着分子のエンドサイトーシスが細胞運動に必須であることが明らかにされた。特に発生過程やがんの浸潤において細胞が増殖因子に誘引されて運動する際に、細胞の先端部における増殖因子受容体や接着面における接着分子インテグリンのエンドサイトーシスは方向性を維持した運動に必須である。また、細胞が取り込む膜分子は極めて多様で、増殖因子受容体、接着分子、トランスフェリン受容体、LDL受容体、糖鎖受容体等が研究の対象とされている。

しかしながら、これまでのエンドサイトーシスに関する研究では、細胞が必要性に応じてこれらの膜分子をどの様に特異的に選別し、かつ取り込む場所を調節しているのか、という重要な疑問については十分に解明されていない(McMahon et al., *Nat Rev Mol Cell Biol*, 12, 517, 2011)。例えば、インテグリンは運動している細胞の接着面で、かつ他の膜分子とは区別してエンドサイトーシスされる必要があるがその機構は不明である。膜分子の選別機序については、各分子の細胞内ドメインに結合するアダプター分子の多様性によって説明されるという実験結果も示されているが、膜分子の多様性に比してアダプター分子の種類が十分でなく、様々な細胞の状況に応じてエンドサイトーシスされる膜分子の特異性の制御のためには他の機構が必要である。このような背景のもと、本研究の目的をエンドサイトーシスの選択性制御の詳細な分子機構の解明、およびその病態への関与の解明と設定した。

## 2. 研究の目的

私達は近年、新規アクチン結合分子 Girdin(ガーディン)を同定し、Girdin が成体脳の海馬や脳室下帯の神経新生に伴う神経芽細胞の移動、血管新生に伴う内皮細胞の運動、乳がん・大腸がんの浸潤や転移に重要な役割を果たすことを明らかにしてきた(*Dev Cell*, 2005; *Cancer Res*, 2008; *Nat Cell Biol*, 2008; *Neuron*, 2009; *Cancer Sci*, 2010; *J. Neurosci*, 2011; *Circ Res*, 2011; *Oncogene*, 2011)。Girdin は運動する細胞の先端部に集積し、Akt によってリン酸化されることで運動を促進するが、詳細なメカニズムは不明であった。しかしながら私達は最近、(1)Girdin がクラスリン被覆小胞に局在すること、(2)小胞の細胞膜からの切断で重要なダイナミン(dynamin)と Girdin の N 末端ドメインが結合すること、(3)同結合によりダイナミンの GTPase 活性が上昇すること(in

vitro GTPase assay)、さらに(4)Girdin が膜分子のエンドサイトーシスを制御していることを見いだした。特に興味深いことに、予備的検討では Girdin はエンドサイトーシスされる分子の特異性も制御し得ることが判明した。以上の結果は、「ダイナミン活性の外因的な制御機構がある」こと(ダイナミンはその活性制御機構を自己に内在していることで知られるが、これまでに他分子による活性制御機構は解明されていない)、さらに「エンドサイトーシスされる膜分子の種類の特異性を決定する新規機構があり、同機構ががん細胞や神経芽細胞の運動に重要である」ことの可能性を示唆している。Girdin のファミリー分子である Daple、Gipie も Girdin と同様の機能を有する可能性がある。

以上の背景から私達は「エンドサイトーシスの特異的制御機構」を明らかにすることを目的とした。Girdin あるいはその関連分子に関する細胞生物学的・生化学的研究を基盤にして研究を展開する他、エンドサイトーシス経路の特異性の制御機構をより詳しく解明するためのプロテオミクス的手法も用いた。

また Girdin は様々な悪性腫瘍、特に乳がん、大腸がん、神経膠芽腫に高く発現し、その浸潤を制御することが示されている。さらに私達は以前、Girdin はその N 末端ドメインを介して統合失調症の原因遺伝子として神経科学分野で注目されている DISC1

(Disrupted-In-Schizophrenia 1)分子と結合し、成体脳で新生した神経細胞の移動を制御することで精神疾患の病態に関わっていることを明らかにした。このような背景から、本研究では「エンドサイトーシスの特異的制御機構」の解明に加えて、その制御機構が「がん・精神疾患の分子病態において果たす役割」まで言及したいと考え研究に着手した。

## 3. 研究の方法

(1)Girdin およびそのファミリー分子群によるエンドサイトーシスの特異性の制御機構

「研究の目的」に述べた予備的データを発展させ、Girdin がどの種類の膜分子の取り込みを特異的に制御するのか、ELISA、細胞染色、抗体 feeding アッセイ等を用いて多数の膜分子について網羅的に検討した。また Girdin の N 末端ドメインがダイナミンの機能に及ぼす影響の生化学的定量解析(精製タンパク質を用いた相互作用のキネティクス、結合に重要なアミノ酸の同定)も行った。将来的な阻害剤の開発も考慮に入れて、両分子複合体の精製と結晶の構造解析にも着手した(他研究者との共同研究)。

(2)エンドサイトーシスの特異性を制御する分子機構探索のためのスクリーニング

Girdin がダイナミンの活性を制御する、と

いう上述の予備的実験結果は細胞生物学の領域では興味深い新発見だが、それだけでは取り込む膜分子の特異性がどのように制御されるか不明である。本研究ではこの機序を明らかにするため、Girdin の結合分子群をアフィニティークロマトグラフィー・免疫沈降・質量分析法を組み合わせた方法で包括的に同定することを試みた。

(3)がん・精神疾患の分子病態において果たす役割の解明

(1)で明らかにした分子機構ががん細胞の運動能あるいは極性制御に与える影響について培養細胞を用いた細胞生物学的手法で解析した。また Girdin によるダイナミンの活性制御に必要なアミノ酸残基あるいは領域を生化学的に探索した。作成した Girdin 変異体を細胞に導入し、エンドサイトーシスに与える影響を検討した。同 Girdin 変異体を発現するノックインマウスの作成にも着手した。Girdin の変異体を導入したノックインマウスの海馬・脳室下帯の神経芽細胞の移動において膜分子のエンドサイトーシスにどのような異常がみられるか免疫組織学的に検討した。

#### 4. 研究成果

(1)Girdin によるエンドサイトーシスの分子選択性制御の分子機構の解明

それまでの研究結果で、Girdin はエンドサイトーシスに重要なダイナミン (dynamin GTPase) と直接結合し、その GTPase 活性を正に制御することによって膜の切断を促進することを見出していた。今回の研究ではまず、Girdin をノックダウンした HeLa 細胞においてどのような分子 (以下カーゴ分子) のエンドサイトーシスが障害を受けるのか、ELISA や細胞免疫染色法等によって予備的実験結果をさらに検証した。その結果、Girdin は E-cadherin やトランスフェリン受容体の取り込みは制御するが、インテグリンや EGF 受容体の取り込みは制御しないことを見出した。

この選択性制御の分子機構をさらに詳細に探索した。その結果、Girdin とダイナミン、さらに各種カーゴ分子の 3 者からなる生化学的結合の競合が、取り込みを受けるカーゴ分子の選択性を制御していることを見出した。例えば Girdin が EGF 受容体の取り込みを制御できない機序として、Girdin の N 末端ドメインが EGF 受容体と結合するとダイナミン/Girdin の複合体形成が競合的に阻害され、従ってダイナミンの活性が上昇せず、結果的に膜小胞の切断が抑制されることを明らかにした。これと同様の機構でインテグリンを含む膜小胞の切断も Girdin は制御することができないことも明らかにした。一方、トランス

フェリン受容体や E-cadherin 等のカーゴ分子を含む膜小胞の場合、Girdin はこれらのカーゴ分子と結合せず、従ってダイナミン/Girdin 複合体が形成されることで膜小胞の切断が促進されることを明らかにした。

(2)Girdin N 末端ドメインのダイナミン活性制御に必要なアミノ酸残基の同定

Girdin はダイナミンの GTPase 活性を上昇させる GAP (GTP アーゼ活性化タンパク質) として機能することをそれまでに見出していたが、その詳細な機構は不明であった。今回、他の GTPase 分子群に作用する既知の GAP 分子群とのホモロジー検索によって Girdin の N 末端ドメインの 63 番目、75 番目、および 84 番目のアルギニンが重要であるとの仮説が得られた。各アルギニン残基をアラニンに置換した N 末端ドメインの変異体組み換えタンパク質を大腸菌発現系を用いて精製し、これを *in vitro* dynamin GTPase アッセイに供した。その結果 75 番目と 84 番目のアルギニン置換変異体において GAP 活性の有意な低下を認めた。これらの変異を有する Girdin を HeLa 細胞に導入したところ、トランスフェリン受容体の取り込みが減少したことから、同残基の重要性が明らかとなった。今後は、上記変異を導入したノックインマウスの作成により生体内における本機構の意義の検討が必要である。

(3)エンドサイトーシスの時空間的制御への関与

今回明らかにされた Girdin による選択的エンドサイトーシスの機序あるいはその意義については数々の疑問点も残される。その一つは、ダイナミンによる膜小胞の切断の時点でカーゴ分子を区別するのは、選別のタイミングとしては遅すぎるのではないかという指摘である。この疑問に対する解答を得るため、全反射照明蛍光顕微鏡 (total internal reflection fluorescence microscope; TIRFM) を用いて、細胞膜近傍に局限した膜動態の観察を行った。その結果、Girdin はエンドサイトーシスの過程のごく初期から膜小胞 (厳密にはクラスリン被覆ピット) に局在していることが明らかとなった。また興味深いことに Girdin はディッシュ上に接着した細胞底面の辺縁ではなく中心部のエンドサイトーシスを特異的に制御することが判明した。これはエンドサイトーシスの初期の段階から Girdin が選択性の制御に関わっている可能性を示唆するものである。このことから Girdin はエンドサイトーシスの初期から膜小胞の形成部位の決定に関与し、かつダイナミン・Girdin・カーゴ分子の三者間の様々な結合の組み合わせによるダイナミンの活性制御、という二つの機序によってエンドサイトーシスの選択性を制御している可能性が考えられた。

#### (4) 成体脳の神経芽細胞の移動における N-カドヘリンの動態に与える影響

Girdin は前述のように成体脳の神経芽細胞に発現し、その移動を制御する分子である。神経組織内では DISC1 と結合しており、精神疾患の病態との関わりが示唆されている。今回、上記の細胞生物学的検証で得られたエンドサイトーシスにおける Girdin の機能が、どのように神経芽細胞の移動に関わるか検証した。

以前 Girdin の機能欠失変異体として Girdin の C 末端ドメインの塩基性アミノ酸に富む領域の変異体ノックアウトマウスを作成した (Girdin Basic mut マウス)。Girdin Basic mut マウスでは Girdin ノックアウトマウスと同様に脳室下帯から嗅球にかけての神経芽細胞の移動が顕著に障害されている。このマウスの組織切片を用いた免疫染色によって、多数の膜分子の局在や発現を検討したところ、N-カドヘリンの膜への局在および発現レベルが顕著に低下していることが判明した。一方、神経芽細胞移動の重要な制御因子として知られている接着分子 PSA-NCAM

(polysialylated neuronal cell adhesion molecule) は著変を認めなかった。このことは Girdin によって制御されるカーゴ分子選択的エンドサイトーシスが神経芽細胞の細胞間接着において重要な役割を有することを示唆する結果である。脳室下帯で産生された神経芽細胞と、海馬歯状回で産生された神経芽細胞の移動機序には多くの共通点が指摘されている。

海馬の生理学的機能および脳の精神活動における Girdin の関与についても徐々に明らかになっていく。名古屋大学大学院医学系研究科医療薬学・山田清文教授および永井拓准教授との共同研究では、海馬神経細胞における BDNF 刺激依存的な Girdin の 1416 番目のセリンのリン酸化が NMDA 受容体の活性化に重要であることを見出した。このリン酸化部位のセリンをアラニンに置換した Girdin 変異体マウスでは、シナプスの構造的及び機能的な修飾と長期記憶の形成が障害されていることを示した。ただし現時点で、1416 番目セリンのリン酸化と選択的エンドサイトーシスの関連は示されていない。

#### (5) がんの進展における Girdin の選択的エンドサイトーシスの意義

上述のように Girdin は様々ながん細胞で高い発現が確認される分子である。Girdin とダイナミンの相互作用、あるいはその異常がどのようにがんの進展に影響を及ぼすのか明らかにするため、まずは細胞生物学的見地から検証を行った。MDCK 細胞で Girdin をノックダウンすると本来は基底側膜でのみ観察されるトランスフェリン受容体や E-カドヘリ

ンが、頭頂膜 (apical membrane) にも局在するという表現系が観察された。がん細胞では本来上皮細胞が有する極性が乱れていることが指摘されているが、本実験結果は Girdin の発現や機能の異常が細胞極性の適切な制御に関わっていることを示唆する所見である。さらに Girdin ノックアウトマウスの脳室下帯で産生された神経芽細胞においても極性の異常 (ゴルジ装置の細胞内配置の異常) が観察された。以上の結果により、Girdin は神経芽細胞あるいはがん細胞の両者において、細胞極性の適切な制御に関わる分子であることが証明された。

がんの進展において、近年はがん細胞以外の因子、すなわち免疫系を含めた腫瘍の微小環境が注目されている。免疫組織学的検討で Girdin は腫瘍細胞のみならず、間質のがん関連線維芽細胞 (cancer associated fibroblasts; CAF) にも高く発現していることが示された。残念ながら CAF の挙動における Girdin による選択的エンドサイトーシスの意義までは解明できなかった。

#### (6) まとめと展望

以上の結果は、Girdin あるいは類似の機能を有する分子が、ダイナミンの機能を調節することによって、カーゴ分子選択的エンドサイトーシスを制御することを示している。選択的エンドサイトーシスは成体脳における神経芽細胞の移動に重要であり、また悪性腫瘍においてはがん細胞の極性破綻に関わる可能性が示された。

論文発表としては示すことができなかったが、私たちは免疫沈降法と質量分析を組み合わせた生化学的手法によって Girdin に結合する膜分子を複数同定しており、それらのエンドサイトーシスが Girdin によって制御されることも明らかにしている (未発表)。さらに本制御機構ががん幹細胞の代謝制御に関わることも明らかにした。

#### 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 14 件)

(1) Nakai T, Nagai T, Tanaka M, Itoh N, Asai N, Enomoto A, Asai M, Yamada S, Saifullah AB, Sokabe M, Takahashi M, Yamada K. Girdin phosphorylation is crucial for synaptic plasticity and memory: a potential role in the interaction of BDNF/TrkB/Akt signaling with NMDA receptor. *J Neurosci.* (2014) 34(45):14995-15008. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2228-14.2014. (査読有り)

(2) Ota H, Hikita T, Sawada M, Nishioka T,

Matsumoto M, Komura M, Ohno A, Kamiya Y, Miyamoto T, Asai N, Enomoto A, Takahashi M, Kaibuchi K, Sobue K, Sawamoto K. Speed control for neuronal migration in the postnatal brain by Gmp13-mediated local inactivation of RhoA. *Nat Commun.* (2014) 5:4532. doi: 10.1038/ncomms5532. (査読有り)

(3)Weng L, Enomoto A, Miyoshi H, Takahashi K, Asai N, Morone N, Jiang P, An J, Kato T, Kuroda K, Watanabe T, Asai M, Ishida-Takagishi M, Murakumo Y, Nakashima H, Kaibuchi K, Takahashi M. Regulation of cargo-selective endocytosis by dynamin 2 GTPase-activating protein girdin. *EMBO J.* (2014) 33(18):2098-2112. doi: 10.15252/embj.201488289. (査読有り)

(4)Han YP, Ma CK, Wang SQ, Enomoto A, Zhao Y, Takahashi M, Ma J. Evaluation of osteopontin as a potential biomarker for central nervous system embryonal tumors. *J Neurooncol.* (2014) 119(2):343-351. doi: 10.1007/s11060-014-1484-4. (査読有り)

(5)Kato T, Enomoto A, Watanabe T, Haga H, Ishida S, Kondo Y, Furukawa K, Urano T, Mii S, Weng L, Ishida-Takagishi M, Asai M, Asai N, Kaibuchi K, Murakumo Y, Takahashi M. TRIM27/MRTF-B-dependent integrin  $\beta 1$  expression defines leading cells in cancer cell collectives. *Cell Rep.* (2014) 7(4):1156-1167. doi: 10.1016/j.celrep.2014.03.068. (査読有り)

(6)Niimi K, Murakumo Y, Watanabe N, Kato T, Mii S, Enomoto A, Asai M, Asai N, Yamamoto E, Kajiyama H, Shibata K, Kikkawa F, Takahashi M. Suppression of REV7 enhances cisplatin sensitivity in ovarian clear cell carcinoma cells. *Cancer Sci.* (2014) 105(5):545-552. doi: 10.1111/cas.12390. (査読有り)

(7)Miyachi H, Mii S, Enomoto A, Murakumo Y, Kato T, Asai N, Komori K, Takahashi M. Role of Girdin in intimal hyperplasia in vein grafts and efficacy of atelocollagen-mediated application of small interfering RNA for vein graft failure. *J Vasc Surg.* (2014) 60(2):479-489.e5. doi: 10.1016/j.jvs.2013.06.080. (査読有り)

(8)Watanabe N, Mii S, Asai N, Asai M, Niimi K, Ushida K, Kato T, Enomoto A, Ishii H, Takahashi M, Murakumo Y. The REV7 subunit of DNA polymerase  $\zeta$  is essential for primordial germ cell maintenance in the mouse. *J Biol Chem.* (2013) 288(15):10459-10471. doi: 10.1074/jbc.M112.421966. (査読有り)

(9)Nagai H, Chew SH, Okazaki Y, Funahashi S, Namba T, Kato T, Enomoto A, Jiang L, Akatsuka S, Toyokuni S. Metamorphosis of mesothelial cells with active horizontal motility in tissue culture. *Sci Rep.* (2013) 3:1144. doi: 10.1038/srep01144. (査読有り)

(10)Ito T, Komeima K, Yasuma T, Enomoto A, Asai N, Asai M, Iwase S, Takahashi M, Terasaki H. Girdin and its phosphorylation dynamically regulate neonatal vascular development and pathological neovascularization in the retina. *Am J Pathol.* (2013) 182(2):586-596. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.10.012. (査読有り)

(11)An J, Enomoto A, Weng L, Kato T, Iwakoshi A, Ushida K, Maeda K, Ishida-Takagishi M, Ishii G, Ming S, Sun T, Takahashi M. Significance of cancer-associated fibroblasts in the regulation of gene expression in the leading cells of invasive lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* (2013) 139(3):379-388. doi: 10.1007/s00432-012-1328-6. (査読有り)

(12)Asai M, Asai N, Murata A, Yokota H, Ohmori K, Mii S, Enomoto A, Murakumo Y, Takahashi M. Similar phenotypes of Girdin germ-line and conditional knockout mice indicate a crucial role for Girdin in the nestin lineage. *Biochem Biophys Res Commun.* (2012) 426(4):533-538. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.08.122. (査読有り)

(13)Ishida-Takagishi M, Enomoto A, Asai N, Ushida K, Watanabe T, Hashimoto T, Kato T, Weng L, Matsumoto S, Asai M, Murakumo Y, Kaibuchi K, Kikuchi A, Takahashi M. The Dishevelled-associating protein Daple controls the non-canonical Wnt/Rac pathway and cell motility. *Nat Commun.* (2012) 3:859. doi: 10.1038/ncomms1861. (査読有り)

(14)Ohara K, Enomoto A, Kato T, Hashimoto T, Isotani-Sakakibara M, Asai N, Ishida-Takagishi M, Weng L, Nakayama M, Watanabe T, Kato K, Kaibuchi K, Murakumo Y, Hirooka Y, Goto H, Takahashi M. Involvement of Girdin in the determination of cell polarity during cell migration. *PLoS One.* (2012) 7(5):e36681. doi: 10.1371/journal.pone.0036681. (査読有り)

[学会発表] (計 10 件)

(1)山村由美子, 浅井直也, 榎本篤, 加藤琢哉, 三井伸二, 近藤裕史, 前田健吾, 室原豊明, 高橋雅英: 癌関連線維芽細胞において Akt シグナルの下流にある Girdin がリン酸化されることにより腫瘍増大を引き起こす. 第 73 回 日本癌学会学術総会, 2014 年 9 月 26 日. パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)

(2)山村由美子, 浅井直也, 榎本篤, 加藤琢哉, 前田健吾, 室原豊明, 高橋雅英: 腫瘍微小環境における Akt 結合蛋白 Girdin の関与の検討. 第 103 回日本病理学会総会, 2014 年 4 月 25 日. 広島国際会議場 (広島県広島市)

(3)加藤琢哉, 榎本篤, 三井伸二, 浅井真人, 浅井直也, 高橋雅英: TRIM27-USP7 による p53 制御機構の解明. 第 103 回日本病理学会総会, 2014 年 4 月 24 日. 広島国際会議場 (広島県広島市)

(4)加藤琢哉, 榎本篤, 浅井真人, 浅井直也, 村雲芳樹, 高橋雅英: がん細胞集団における Leading Cell を規定する分子機構の解明. 第 72 回日本癌学会学術総会, 2013 年 10 月 5 日. パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)

(5)大森健治, 浅井真人, 榎本篤, 浅井直也, 那野正人, 高橋雅英: 大腸癌における Girdin のリン酸化. 第 72 回日本癌学会学術総会, 2013 年 10 月 3 日. パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)

(6)榎本篤, 翁良, 高橋雅英: ダイナミン結合分子 Girdin による選択的エンドサイトーシスの制御機構. 第 65 回日本細胞生物学会大会, 2013 年 6 月 19 日. ウィンク愛知 (愛知県名古屋)

(7)加藤琢哉, 榎本篤, 浅井真人, 浅井直也, 高橋雅英: がん細胞集団内の不均一性を規定する integrin  $\beta 1$  発現制御機構. 第 65 回日本細胞生物学会大会, 2013 年 6 月 19 日. ウィンク愛知 (愛知県名古屋市)

(8)榎本篤, 高橋雅英: 腫瘍進展における Akt シグナル下流分子 Girdin が果たす役割-腫瘍幹細胞と癌微小環境の制御-. 第 35 回日本分子生物学会年会ワークショップ「がん研究の新局面~Akt シグナルと癌幹細胞~, 2012 年 12 月 13 日. 福岡国際会議場 (福岡県福岡市)

(9)翁良, 榎本篤, 高橋雅英: アクチン結合タンパク質 Girdin は dynamin 2 の GAP として選択的なエンドサイトーシスを制御する. 第 71 回日本癌学会学術総会, 2012 年 9 月 21 日. ロイトン札幌 (北海道札幌市)

(10)石田麻紀, 榎本篤, 菊池章, 高橋雅英: Dvl 関連蛋白 Daple は non-canonical Wnt/Rac 経路を調節する. 第 71 回日本癌学会学術総会, 2012 年 9 月 19 日. ロイトン札幌 (北海道札幌市)

[その他]  
ホームページ等  
<http://researchmap.jp/read0077660/>

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

榎本篤 (ENOMOTO ATSUSHI)  
名古屋大学・大学院医学系研究科・准教授  
研究者番号: 20432255

### (2)研究分担者 なし