

平成 30 年 5 月 30 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08949

研究課題名(和文) 癌促進型RNA結合蛋白質の分子機構に着目した新規食道癌治療標的の探索

研究課題名(英文) Investigation of potential therapeutic targets for esophageal squamous cell carcinoma focused on the functional modification of cancer stimulating RNA binding protein.

研究代表者

増田 清士(MASUDA, Kiyoshi)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学系)・准教授

研究者番号：00457318

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：我々は癌促進型RBPとして、TIA1とKHSRPを見いだした。TIA1の主要なアイソフォームのうち、TIA1aはCCNA2やSKP2の発現を制御し、細胞増殖を誘導した。またリン酸化によって、細胞内局在及び機能が制御されており、キナーゼ阻害剤や細胞膜透過型合成ペプチドを使用することで、TIA1aの機能を制御できる可能性が示唆された。一方、KHSRPは細胞遊走及び浸潤を誘導した。また癌関連miRNA(miR-21、miR-150b、miR-310aなど)の発現を誘導し、これらの標的遺伝子(BMP6、TIMP3、PDCD4など)の発現を抑制することで、癌の進展を促進することが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We found two RBPs, TIA1 and KHSRP, could have tumor-promoting functions in esophagus cancer. Among two major isoforms of human TIA1, TIA1a and TIA1b, TIA1a was expressed in both the nucleus and cytoplasm. We revealed that only TIA1a promoted anchorage-dependent and anchorage-independent cell proliferation via induction of cell cycle promoters, such as CCNA2 and SKP2. Then, we found that phosphorylation of the specific amino acid residue within TIA1a could regulate molecular function of TIA1a and introduced synthetic peptide could efficiently translocate cytoplasmic TIA1a into nuclear. We also found that KHSRP silencing inhibited cell growth, and migration/invasion in ESCC cells. miRNA microarray analysis identified a set of KHSRP-regulating miRNAs, including miR-150b, miR-21, and miR-301a. Silencing of KHSRP reduced expressions of these miRNAs and suppressed migration/invasion of ESCC cells with higher levels of their target mRNAs and proteins, including BMP6, TIMP3 and PDCD4.

研究分野：RNA生物学

キーワード：RNA結合蛋白質 転写後調節機構 食道がん

1. 研究開始当初の背景

RNA 結合蛋白 (RBP) ファミリー遺伝子は、ヒトで 424 種類存在して、mRNA の転写から翻訳に至るまでの様々な品質管理や発現制御 (転写後調節機構) の中心的役割を担っている。機能的に関連のあるパートナー因子 (mRNA、miRNA、蛋白) と複合体 (RiboCluster) を形成した RBP は、標的 mRNA 群のスプライシング、細胞内局在、安定性、翻訳などを制御し、多彩な生理作用を示すと共に、その異常が癌を含む様々な疾患の病態形成に関与することが明らかになってきた。しかし、各 RBP の機能や分子機序に関しては不明な点が多く、癌組織における各 RBP の動態や標的 mRNA とその制御機構に生ずる変化は、癌種、癌化の各段階、悪性度などで異なると考えられるが、消化器癌を含めそのほとんどが未知である。

我々は、食道扁平上皮癌 (ESCC) を対象に発現変化を生じる RBP を探索する過程で、ESCC の進展に伴い複数の RBP が単に発現が増加するだけでなく、局在が細胞質優位に変化することを見出した。細胞質におけるこれらの RBP 群の発現量は、予後と負に相関し、癌細胞特異的に細胞増殖促進・細胞死抑制を誘導する。このことから、RBP 分子群は、(1) ESCC で、癌細胞特異的に発現量や細胞内分布に異常を生じ、分布部位で癌特異的パートナー分子と集合体を形成することで転写・転写後調節機能異常をきたし、(2) その調節を受ける標的分子が関連する細胞内パスウェイの異常を誘導することで癌化に関与することが示唆される。

2. 研究の目的

本研究は RBP による ESCC 特異的な転写後調節制御機構解明を基盤にした治療法開発を目指し、

- (1) ESCC で量的・質的 (分布) 異常を示す RBP の網羅的同定とその発生機序の解明
- (2) RiboCluster 内・外で相互作用する mRNA/miRNA/蛋白質、癌特異的標的 mRNA の病態への関連機序の体系的な解明を行う。

さらに、転写後調節機構制御に着目した新たな ESCC の治療法を確立するために、同定した分子やパスウェイ制御因子を標的とした siRNA や低分子ペプチドを用いて、RBP の相互作用・局在調節・癌特異的標的 mRNA を標的とする siRNA や低分子ペプチドの機能配列の特定と有効性の検討を行い、治療効果が期待できるシーズを同定する。

3. 研究の方法

(1) 癌促進型 RBP の同定

公共データベースから食道・ESCC で発現のある RBP 群を選択し、次世代シーケンスによる RNA-seq と Tissue array による染色などから、癌特異的発現変動・局在パターン変化のある ESCC の癌促進型 RBP 候補リストを作成して以後の解析に用いる。また、保有している ESCC 細胞株パネル 44 種類のなかから、各癌促進型

RBP 候補の高・低発現など最適株を選択し、リポフェクション、レトロウイルスによる安定発現株を作製する。

(2) 癌促進型 RBP 分子が関わる RiboCluster 内関連分子の網羅的同定と意義の解明

RiboCluster 内での調節標的 RNA や相互作用する miRNA・蛋白質の解析を以下のように行う。

- ① 結合 mRNA や miRNA は、核と細胞質を分別し、特異抗体を用いた免疫沈降法で RNA を回収し、マイクロアレイと次世代シーケンス (RNA-seq) で検出する。
- ② 癌促進型 RBP のノックアウト・ノックダウンやこれらの変異体の強制発現後の網羅的な mRNA 発現を、マイクロアレイや RNA-seq で解析し、安定性変化 RNA リストを作成する。

これらのリストと、既知遺伝子情報や結合配列情報を統合して、癌促進型 RBP による遺伝子発現の転写・転写後調節機構を介した発癌分子ネットワークを推定する。

- ③ 同定された調節標的 mRNA、miRNA、蛋白の中から、過剰発現やノックダウン系を駆使して表現型への関与を検討することで、RBP による発癌促進作用に必要な・十分な調節標的や相互作用分子を絞り込む (ESCC 依存性を担う治療標的候補リスト)。
- ④ ③ で得られた分子に関し、癌部・非癌部臨床検体での発現や発現パターンとその臨床病理学的意義を検討すると共に、不死化食道上皮でも上記の機能検討を行い比較することで、癌特異性を検証し、さらなる絞り込みを行う (ESCC 特異的な治療標的候補リスト)。

(3) 癌促進型 RBP の局在制御機構の解明

- ① Phos-Tag でのリン酸化蛋白濃縮後の質量分析によるリン酸化部位の同定
- ② 同定部位の変異体作製及び阻害剤によるリン酸化・脱リン酸化酵素の推定
- ③ 候補酵素の導入による局在変化の検討
- ④ 活性化型キナーゼの特異抗体を用いた免疫染色による臨床検体での活性と癌促進型 RBP の局在との関連

を評価し、治療標的としての妥当性を検討する。

(4) 癌促進型 RBP の細胞内機能に対する修飾法の解明

- ① (2) で選択された分子標的候補内の調節標的 mRNA に関して、ビオチン化した RNA プローブを作成し、癌促進型 RBP との結合領域をビオチンプルダウン法で決定する。結合配列予測データベースを用いて、相互作用する miRNA や他の RBP を予測し、これも (2) のリストと比較して、可能性の高い相互作用分子を同定する。
- ② (4)-① で得られた miRNA に関し、mimic する RNA やターゲット配列への結合を阻害する Target Site Blocker を細胞に導入して、癌促進型 RBP の癌細胞に対する作用への

効果を評価する。一方、相互作用蛋白は、結合アミノ酸配列を阻害する細胞膜透過型合成ペプチドを細胞に導入し、同様に癌細胞への効果を評価する。

4. 研究成果

(1) 癌促進型 RBP の同定

公共データベース(TCGA、GEO など)に掲載されている ESCC 組織での網羅的遺伝子発現データと臨床情報を用いて、ESCC で発現が亢進している RBP 群リストを作成した。このリストを元に、ESCC 切除標本を用いて免疫染色を行った結果、ESCC の進展に伴って単に発現が増加するだけでなく、局在が細胞質優位となる RBP として TIA1 と KHSRP を同定した。さらに、TIA1、KHSRP ともに細胞質での発現量と患者予後が負に相関することを見いだした(図 1A, B)。

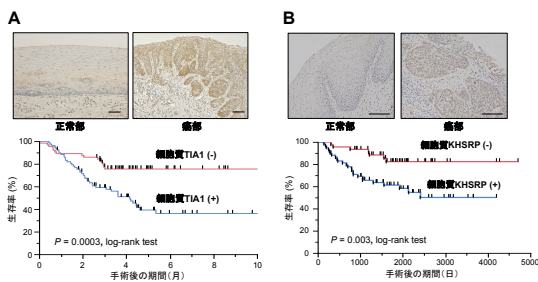


図1. 癌促進型RBP発現と予後

(2) TIA1 の癌促進的機能とその修飾法の検討

① TIA1 アイソフォーム特異的な癌促進機構の解明

ESCC 細胞で TIA1 をノックダウンすると、細胞周期が G0/G1 期で停止し、足場依存性及び足場非依存性増殖が有意に抑制された。TIA1 は完全長アイソフォーム(TIA1a)とエクソン5がスキップしたアイソフォーム(TIA1b)が存在する(図 2A)。各アイソフォームを発現するプラスミドを作製し、ESCC 細胞株に遺伝子導入した結果、TIA1a のみが細胞質に発現し、細胞増殖を促進した(図 2B, C)。抗 TIA1 抗体を用いて免疫沈降を行い、TIA1 と特異的に結合する mRNA 群をマイクロアレイと次世代シーケンサーを用いて解析した。この結果、TIA1 は CCNA2 や SKP2 などの細胞周期制御因子と結合した(図 2D)。連続切片を用いた組織染色で、細胞質 TIA1 が高発現している領域で CCNA2 および SKP2 の発現が亢進していることから、TIA1 はこれらの蛋白質量を亢進することで ESCC の進展を促進すると考えられた。

③ TIA1 の細胞内局在制御機構の解明

TIA1a の細胞内局在制御機構について、リン酸化修飾に着目し検討を行った結果、細胞質 TIA1a は核内 TIA1a に比べてよりリン酸化修飾を受けていた。さらに、TIA1a の Ser、Thr を Ala に置換した変異体(非リン酸化型 TIA1a 変異体)を ESCC 細胞に遺伝子導入すると、TIA1a の局在が細胞質優位から核優位に変化し、細胞増殖が抑制された(図 2E, F)。

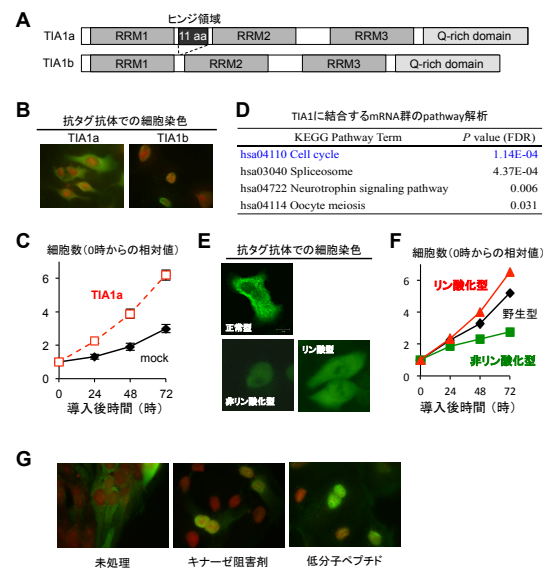
③ TIA1a の癌促進機能に対する効果的な介入方法の検討

公共データベース(TCGA など)を用いて TIA1

遺伝子上流について検討を行った。DNA 配列情報から、ESCC (225 例)で TIA1 プロモーター領域に変異は認められなかった。また、DNA メチル化プロファイル情報から、ESCC (194 例)で TIA1 プロモーター領域は全般的に低メチル化状態にあり、TIA1 発現量との間に有意な相関は認められなかった。以上の結果から、ESCC における TIA1 発現異常はプロモーター領域の変異やメチル化状態(cis 因子)によるものではなく、転写誘導因子の発現異常や機能異常(trans 因子)によることが示唆された。

TIA1a のリン酸化部位周辺のアミノ酸配列より、リン酸化キナーゼを予測したところ、複数のキナーゼ(CHK1、CHK2、AKT1、AKT2 など)が同定された。これらに対する特異的阻害剤や siRNA を用いて検討した結果、複数の阻害剤で細胞質 TIA1a が核内に移行し、細胞増殖が抑制された(図 2G)。このことから、これらのキナーゼを治療標的とすることで、TIA1a の癌特異的機能を抑制する可能性が示唆された。さらに TIA1a のリン酸化修飾部位を含む細胞膜透過型合成ペプチドを設計し、TIA1a 発現細胞に投与したところ、細胞質 TIA1a を核内に移行することができた(図 2G)。しかしこの効果は限定的であったため、さらなる検討が必要であると考える。

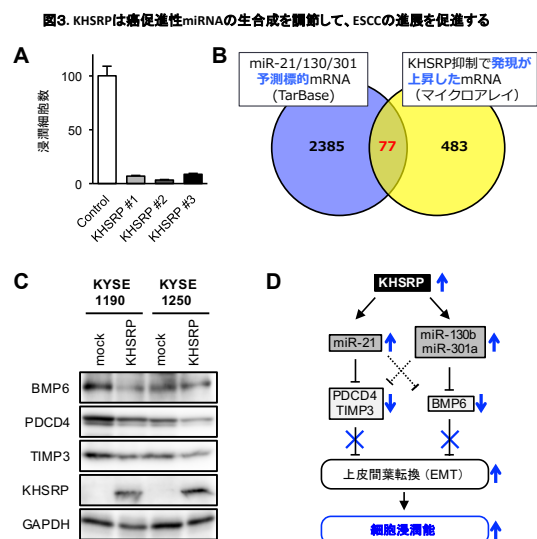
図2. TIA1のESCCにおける癌促進作用はアイソフォーム特異的である



(3) KHSRP による癌促進的 miRNA 発現制御と癌促進機構の解明

ESCC 細胞で KHSRP をノックダウンすると、CDH1 蛋白質発現抑制と ZEB1 蛋白質の発現亢進が見られ、細胞遊走能と浸潤能が有意に抑制されていた(図 3A)。マイクロアレイを用いた検討から、KHSRP ノックダウン細胞では、EMT 促進に関与する miRNA (miR-21、miR-130b、miR-301a)を含む 26 個の miRNA の発現が低下した。免疫沈降で前駆体と KHSRP との結合が見られることから、KHSRP はこれらの miRNA の生合成に関与していることが示唆された。さらに KHSRP ノックダウン細胞で 560 個の mRNA 発現が亢進し、うち 77 個の mRNA が miR-21、miR-130b、miR301a の標的であることが同定さ

れた。パスウェイ解析から、これら 77 mRNA には TGF β signaling pathway に関与する因子が多く含まれていた(図 3B)。実際、KHSRP ノックダウン細胞では BMP6、PDCD4、TIMP3 蛋白質の発現が亢進していた(図 3C)。以上の結果から、KHSRP は癌促進性 miRNA の生合成を制御し、これらの発現を調整することで、ESCC の進展を促進する可能性が示唆された(図 3D)。今後、KHSRP の癌促進機能に対する効果的な介入方法について検討を行う。



5. 主な発表論文等 〔雑誌論文〕(計29件)

- ① Shoda K, Ichikawa D, Fujita Y, Masuda K, Hiramoto H, Hamada J, Arita T, Konishi H, Kosuga T, Komatsu S, Shiozaki A, Okamoto K, Imoto I, Otsuji E. 2017. Clinical utility of circulating cell-free Epstein-Barr virus DNA in patients with gastric cancer. *Oncotarget* 8:28796-28804. 10.18632/oncotarget.15675. 査読有
- ② Shoda K, Ichikawa D, Fujita Y, Masuda K, Hiramoto H, Hamada J, Arita T, Konishi H, Komatsu S, Shiozaki A, Kakihara N, Okamoto K, Taniguchi H, Imoto I, Otsuji E. 2017. Monitoring the HER2 copy number status in circulating tumor DNA by droplet digital PCR in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 20:126-135. 10.1007/s10120-016-0599-z. 査読有
- ③ Okamoto N, Watanabe M, Naruto T, Matsuda K, Kohmoto T, Saito M, Masuda K, Imoto I. 2017. Genome-first approach diagnosed Cabezas syndrome via novel CUL4B mutation detection. *Hum Genome Var* 4:16045. 10.1038/hgv.2016.45. 査読有
- ④ Okamoto N, Kohmoto T, Naruto T, Masuda K, Komori T, Imoto I. 2017. Novel CLCN7 compound heterozygous mutations in intermediate autosomal recessive osteopetrosis. *Hum Genome Var* 4:17036. 10.1038/hgv.2017.36. 査読有
- ⑤ Okada A, Kohmoto T, Naruto T, Yokota I, Kotani Y, Shimada A, Miyamoto Y, Takahashi R, Goji A, Masuda K, Kagami S, Imoto I. 2017. The first Japanese patient with mandibular hypoplasia, deafness, progeroid features and lipodystrophy diagnosed via POLD1 mutation detection. *Hum Genome Var* 4:17031. 10.1038/hgv.2017.31. 査読有
- ⑥ Nishida K, Kuwano Y, Nishikawa T, Masuda K, Rokutan K. 2017. RNA Binding Proteins and Genome Integrity. *Int J Mol Sci* 18. 10.3390/ijms18071341. 査読有
- ⑦ Kohmoto T, Okamoto N, Naruto T, Murata C, Ouchi Y, Fujita N, Inagaki H, Satomura S, Okamoto N, Saito M, Masuda K, Kurahashi H, Imoto I. 2017. A case with concurrent duplication, triplication, and uniparental isodisomy at 1q42.12-qter supporting microhomology-mediated break-induced replication model for replicative rearrangements. *Mol Cytogenet* 10:15. 10.1186/s13039-017-0316-6. 査読有
- ⑧ Kohmoto T, Naruto T, Watanabe M, Fujita Y, Ujiro S, Okamoto N, Horikawa H, Masuda K, Imoto I. 2017. A 590 kb deletion caused by non-allelic homologous recombination between two LINE-1 elements in a patient with mesomelia-synostosis syndrome. *Am J Med Genet A* 173:1082-1086. 10.1002/ajmg.a.38122. 査読有
- ⑨ Kohmoto T, Masuda K, Naruto T, Tange S, Shoda K, Hamada J, Saito M, Ichikawa D, Tajima A, Otsuji E, Imoto I. 2017. Construction of a combinatorial pipeline using two somatic variant calling methods for whole exome sequence data of gastric cancer. *J Med Invest* 64:233-240. 10.2152/jmi.64.233. 査読有
- ⑩ Kawai T, Kuwano Y, Masuda K, Fujita K, Tanaka H, Nishikawa T, Rokutan K, Nishida K. 2017. Adverse parenting is associated with blunted salivary cortisol awakening response and altered expression of glucocorticoid receptor beta and beta2-adrenergic receptor mRNAs in leukocytes in Japanese medical students. *Stress* 20:159-166. 10.1080/10253890.2017.1297415. 査読有
- ⑪ Kajiura K, Takizawa H, Morimoto Y, Masuda K, Tsuboi M, Kishibuchi R, Wusiman N, Sawada T, Kawakita N, Toba H, Yoshida M, Kawakami Y, Naruto T, Imoto I, Tangoku A, Kondo K. 2017. Frequent silencing of RASSF1A by DNA methylation in thymic neuroendocrine tumours. *Lung Cancer* 111:116-123. 10.1016/j.lungcan.2017.05.019. 査読有
- ⑫ Kajiura K, Masuda K, Naruto T, Kohmoto T, Watanabe M, Tsuboi M, Takizawa H, Kondo K, Tangoku A, Imoto I. 2017. Frequent silencing of the candidate tumor suppressor

- TRIM58 by promoter methylation in early-stage lung adenocarcinoma. *Oncotarget* 8:2890-2905. 10.18632/oncotarget.13761. 査読有
- ⑬ Hirasawa A, Imoto I, Naruto T, Akahane T, Yamagami W, Nomura H, Masuda K, Susumu N, Tsuda H, Aoki D. 2017. Prevalence of pathogenic germline variants detected by multigene sequencing in unselected Japanese patients with ovarian cancer. *Oncotarget* 8:112258-112267. 10.18632/oncotarget.22733. 査読有
- ⑭ Fujita Y, Masuda K, Hamada J, Shoda K, Naruto T, Hamada S, Miyakami Y, Kohmoto T, Watanabe M, Takahashi R, Tange S, Saito M, Kudo Y, Fujiwara H, Ichikawa D, Tangoku A, Otsuji E, Imoto I. 2017. KH-type splicing regulatory protein is involved in esophageal squamous cell carcinoma progression. *Oncotarget* 8:101130-101145. 10.18632/oncotarget.20926. 査読有
- ⑮ Watanabe M, Nakagawa R, Naruto T, Kohmoto T, Suga K, Goji A, Kagami S, Masuda K, Imoto I. 2016. A novel missense mutation of COL5A2 in a patient with Ehlers-Danlos syndrome. *Hum Genome Var* 3:16030. 10.1038/hgv.2016.30. 査読有
- ⑯ Watanabe M, Nakagawa R, Kohmoto T, Naruto T, Suga KI, Goji A, Horikawa H, Masuda K, Kagami S, Imoto I. 2016. Exome-first approach identified a novel gloss deletion associated with Lowe syndrome. *Hum Genome Var* 3:16037. 10.1038/hgv.2016.37. 査読有
- ⑰ Saijo S, Kuwano Y, Masuda K, Nishikawa T, Rokutan K, Nishida K. 2016. Serine/arginine-rich splicing factor 7 regulates p21-dependent growth arrest in colon cancer cells. *J Med Invest* 63:219-226. 10.2152/jmi.63.219. 査読有
- ⑱ Mitsui SN, Yasue A, Masuda K, Naruto T, Minegishi Y, Oyadomari S, Noji S, Imoto I, Tanaka E. 2016. Novel human mutation and CRISPR/Cas genome-edited mice reveal the importance of C-terminal domain of MSX1 in tooth and palate development. *Sci Rep* 6:38398. 10.1038/srep38398. 査読有
- ⑲ Kuwano Y, Nishida K, Akaike Y, Kurokawa K, Nishikawa T, Masuda K, Rokutan K. 2016. Homeodomain-Interacting Protein Kinase-2: A Critical Regulator of the DNA Damage Response and the Epigenome. *Int J Mol Sci* 17. 10.3390/ijms17101638. 査読有
- ⑳ Kohmoto T, Tsuji A, Morita K, Naruto T, Masuda K, Kashimada K, Enomoto K, Morio T, Harada H, Imoto I. 2016. A novel COL11A1 missense mutation in siblings with non-ocular Stickler syndrome. *Hum Genome Var* 3:16003. 10.1038/hgv.2016.3. 査読有
- ㉑ Kohmoto T, Shono M, Naruto T, Watanabe M, Suga K, Nakagawa R, Kagami S, Masuda K, Imoto I. 2016. A novel frameshift mutation of CHD7 in a Japanese patient with CHARGE syndrome. *Hum Genome Var* 3:16004. 10.1038/hgv.2016.4. 査読有
- ㉒ Kajita K, Kuwano Y, Satake Y, Kano S, Kurokawa K, Akaike Y, Masuda K, Nishida K, Rokutan K. 2016. Ultraconserved region-containing Transformer 2beta4 controls senescence of colon cancer cells. *Oncogenesis* 5:e213. 10.1038/oncsis.2016.18. 査読有
- ㉓ Hamada J, Shoda K, Masuda K, Fujita Y, Naruto T, Kohmoto T, Miyakami Y, Watanabe M, Kudo Y, Fujiwara H, Ichikawa D, Otsuji E, Imoto I. 2016. Tumor-promoting function and prognostic significance of the RNA-binding protein T-cell intracellular antigen-1 in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncotarget* 7:17111-17128. 10.18632/oncotarget.7937. 査読有
- ㉔ Nishijima H, Kitano S, Miyachi H, Morimoto J, Kawano H, Hirota F, Morita R, Mouri Y, Masuda K, Imoto I, Ikuta K, Matsumoto M. 2015. Ectopic Aire Expression in the Thymic Cortex Reveals Inherent Properties of Aire as a Tolerogenic Factor within the Medulla. *J Immunol* 195:4641-4649. 10.4049/jimmunol.1501026. 査読有
- ㉕ Naruto T, Okamoto N, Masuda K, Endo T, Hatsukawa Y, Kohmoto T, Imoto I. 2015. Deep intronic GPR143 mutation in a Japanese family with ocular albinism. *Sci Rep* 5:11334. 10.1038/srep11334. 査読有
- ㉖ Morita K, Naruto T, Tanimoto K, Yasukawa C, Oikawa Y, Masuda K, Imoto I, Inazawa J, Omura K, Harada H. 2015. Simultaneous Detection of Both Single Nucleotide Variations and Copy Number Alterations by Next-Generation Sequencing in Gorlin Syndrome. *PLoS One* 10:e0140480. 10.1371/journal.pone.0140480. 査読有
- ㉗ Morine M, Kohmoto T, Masuda K, Inagaki H, Watanabe M, Naruto T, Kurahashi H, Maeda K, Imoto I. 2015. A unique TBX5 microdeletion with microinsertion detected in patient with Holt-Oram syndrome. *Am J Med Genet A* 167A:3192-3196. 10.1002/ajmg.a.37359. 査読有
- ㉘ Kuwano Y, Nishida K, Kajita K, Satake Y, Akaike Y, Fujita K, Kano S, Masuda K, Rokutan K. 2015. Transformer 2beta and miR-204 regulate apoptosis through competitive binding to 3' UTR of BCL2 mRNA. *Cell Death Differ* 22:815-825. 10.1038/cdd.2014.176. 査読有
- ㉙ Kohmoto T, Naruto T, Kobayashi H, Watanabe M, Okamoto N, Masuda K, Imoto I, Okamoto N. 2015. A novel COL11A1 mutation affecting splicing in a patient with

Stickler syndrome. Hum Genome Var
2:15043. 10.1038/hgv.2015.43. 査読有

[学会発表] (計13件)

- ① 増田清土、濱田隼一、藤田悠司、庄田勝俊、河本知大、丹下正一郎、井本逸勢。
Functional modification of TIA1 could be a potential therapeutic target for esophageal squamous cell carcinoma. 第76回日本癌学会学術総会. 2017年.
- ② 丹下正一郎、増田清土、河本知大、田嶋敦、井本逸勢。Identification of CPIG7.2 as a candidate for triple-negative breast cancer-associated gene through pan-cancer analysis. 第76回日本癌学会学術総会. 2017年.
- ③ 河本知大、増田清土、庄田勝俊、丹下正一郎、井本逸勢。Identification of novel tumor-promoting gene, OEGC1, as a putative prognosticator for gastric cancer. 第76回日本癌学会学術総会. 2017年.
- ④ 増田清土、河本知大、濱田隼一、庄田勝俊、藤田悠司、丹下正一郎、斎藤雅子、井本逸勢。RNA結合蛋白質 TIA1 の機能調節に着目した新規食道癌治療法の開発. 第40回日本分子生物学会年会. 2017年.
- ⑤ 増田清土、濱田隼一、庄田勝俊、藤田悠司、井本逸勢。Tumor-promoting function and prognostic significance of the RNA-binding protein T-cell intracellular antigen-1 in esophageal squamous cell carcinoma. Keystone symposia Protein-RNA Interactions: Scale, Mechanisms, Structure and Function of Coding and Noncoding RNPs. 2017年.
- ⑥ 増田清土、濱田隼一、庄田勝俊、藤田悠司、井本逸勢。Tumor-promoting function and prognostic significance of the RNA-binding protein T-cell intracellular antigen-1 in esophageal squamous cell carcinoma. 第75回日本癌学会学術総会. 2016年.
- ⑦ 増田清土、井本逸勢。RNA結合蛋白質 MRF1 は癌関連 miRNA 発現異常を誘導し食道癌の進展を促進する. 第24回日本消化器関連学会週間. 2016年.
- ⑧ 増田清土、濱田隼一、庄田勝俊、藤田悠司、成戸卓也、井本逸勢。食道扁平上皮癌における RNA 結合蛋白質 TIA1 を介した新規癌進展機構の解明. 第39回日本分子生物学会年会. 2016年.
- ⑨ 増田清土、藤田悠司、濱田隼一、庄田勝俊、井本逸勢。A novel RNA binding protein, MRF1, induces cell growth in squamous cell carcinoma modulating cancer-associated microRNA expression. 第74回日本癌学会学術総会. 2015年.
- ⑩ 濱田隼一、庄田勝俊、増田清土、井本逸勢。Identification of a RNA binding protein, SSP, inducing cell viability of squamous cell carcinoma by posttranscriptional regulation.

- 第74回日本癌学会学術総会. 2015年.
- ⑪ 増田清土、宮上侑子、濱田哲司、藤田悠司、濱田隼一、庄田勝俊、井本逸勢。A novel RNA binding protein, MRF1, induces cell growth in squamous cell carcinoma modulating microRNA expression. Cell Symposia Human Genomics. 2015年.
 - ⑫ 藤田悠司、増田清土、河本知大、渡邊美季、濱田隼一、庄田勝俊、成戸卓也、井本逸勢。RNA binding protein, SSP, has the isoform-specific function and induces cell viability of squamous cell carcinoma. Cell Symposia Human Genomics. 2015年.
 - ⑬ 増田清土、濱田隼一、庄田勝俊、井本逸勢。RNA binding protein, SSP, induces cell viability of squamous cell carcinoma by posttranscriptional regulation. 第38回日本分子生物学会年会. 2015年.

[その他]

ホームページ等

- ① <http://www.tokushima-u.ac.jp/docs/2017092100035/> (食道がんの進行に関わるマイクロRNAを制御する新しいがん促進分子 KHSRP の同定とその分子機構の解明)
- ② <http://www.tokushima-u.ac.jp/docs/2016031400069/> (食道がんの診断・治療の標的になりうる重要なタンパク質異常の発見)
- ③ <http://www.tokushima-u.ac.jp/docs/2016031400076/> (食道がんの進行を制御する新しい分子 TIA1 の発見とその分子メカニズムの解明)

6. 研究組織

(1)研究代表者

増田 清土 (MASUDA, Kiyoshi)
徳島大学・大学院医歯薬学研究部・准教授
研究者番号:00457318