

令和 5 年 5 月 16 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03519

研究課題名(和文) 癌幹細胞可塑性制御に基づく発癌機構の解明と新規癌治療法開発への応用展開

研究課題名(英文) Elucidation for molecular mechanism of carcinogenesis driven by cancer stem cells

研究代表者

吉田 清嗣 (Yoshida, Kiyotsugu)

東京慈恵会医科大学・医学部・教授

研究者番号：70345312

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)：本研究は、申請者が世界に先駆けて見出した「リン酸化酵素DYRK2は癌幹細胞の発生・維持を制御することで癌抑制機能を発揮する」という知見を基盤とした、発癌における分子メカニズムの解明と癌抑制に向けた応用展開に主眼を置いた研究を展開した。具体的には「DYRK2の発現低下により正常幹細胞の維持機構が破綻し、癌幹細胞化による発癌を誘導する」という仮説を、主に遺伝子改変マウスを用いた個体レベルで検証した。さらに幹細胞性を有する癌細胞を標的としたDYRK2の抗腫瘍効果に着目し、大腸癌に対するアデノウイルスを介したDYRK2過剰発現による遺伝子治療を検証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

癌幹細胞は高い腫瘍形成能を持ち、発癌のみならず、転移や再発の原因になると考えられている。一方で多くの抗癌剤に耐性を示すことから、癌幹細胞を標的とした治療法の開発が切望されている。我々はすでにDYRK2が癌幹細胞の発生・維持制御分子であることを明らかにしており、本研究ではこの知見を発癌制御機構に発展させた。研究成果として大腸癌の肝転移モデルマウスを用いてDYRK2を発現させることで、酵素活性依存的に転移癌の増殖を抑制できることを示した。従ってDYRK2が発癌抑制分子として臨床応用への展開が期待される。

研究成果の概要(英文)：Colorectal cancer is the most common gastrointestinal tumors. DYRK2 functions as a tumor suppressor in colorectal cancer by regulating cell survival, proliferation, and apoptosis induction. In addition, DYRK2 expression is decreased in tumor tissues compared to nontumor tissues in colorectal cancer, indicating a correlation with clinical prognosis. In this regard, we devised a novel therapeutic strategy to overexpress DYRK2 in tumors by adenovirus-mediated gene transfer. Overexpression of DYRK2 in colon cancer cell lines by adenovirus inhibited cell proliferation and induced apoptosis in vitro. In mouse subcutaneous xenograft and liver metastasis models, enforced expression of DYRK2 by direct or intravenous injection of adenovirus to the tumor significantly inhibited tumor growth. These findings show that adenovirus-based overexpression of DYRK2 could be a novel gene therapy for liver metastasis of colorectal cancer.

研究分野：分子腫瘍学

キーワード：癌 幹細胞

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年の幹細胞生物学の発展に伴い、癌組織は増殖性の高い「均一」な細胞集団ではなく、少数の「幹細胞」を頂点とした階層性を有する集団であることが明らかになってきた。そして、このような「癌幹細胞」の存在が、発癌や薬剤耐性、再発、転移などの要因であることが報告され、癌幹細胞を治療標的とした研究開発が緊要な課題となっている。これまで研究成果から、癌幹細胞の発生起源として、(a)『分化した癌細胞の脱分化』、(b)『正常な組織幹細胞の癌化』、という2通りが提唱されている。特に後者に関しては、近年の遺伝子改変マウスを用いた解析により、血液分野だけでなく、腸管や肝臓、胃、脳といった分野で、正常な組織幹細胞からの癌幹細胞化が示されている。従って、組織幹細胞からの発癌誘導メカニズムの解明は、発癌機構の理解に重要と考えられるが、その分子機構は依然として多くが不明である。この課題に対して、申請者はこれまでにリン酸化酵素 Dual specificity tyrosine-phosphorylation-regulated kinase 2 (DYRK2) に注力して研究を進めてきた。DYRK2 は、DNA 損傷時に細胞死 (アポトーシス) を誘導する p53 の Ser46 リン酸化酵素として申請者が同定した分子である。興味深いことに、DYRK2 の発現は大腸癌、肺癌、乳癌、肝臓癌、膀胱癌、脳腫瘍など多種のヒト癌組織検体で低下している。また癌細胞株を用いた解析から、DYRK2 の抑制が癌幹細胞化を誘導し、癌細胞の増殖を誘発するメカニズムの詳細を明らかにしている。以上から、DYRK2 は新規癌抑制因子であると考えられるが、個体レベルで DYRK2 発現の低下が、発癌過程のどの段階に寄与しているかについては依然として不明である。この要因の一つに、哺乳類の正常組織において、DYRK2 がどのような細胞種に発現しているかが未解明であるという問題があった。そこで正常マウス組織における DYRK2 の局在を組織化学的に分析した結果、大腸・胃・脳などの組織において、近年、癌幹細胞の由来としても注目を集める組織幹細胞で DYRK2 が高発現していることを見出した。以上の申請者による学術的及び予備的データから、「DYRK2 が組織幹細胞の維持に機能している」と同時に「DYRK2 の発現低下により正常幹細胞の維持機構が破綻し、癌幹細胞化による発癌を誘発する」という仮説に至った。申請者が明らかにした新規癌抑制因子である DYRK2 について、マウス個体レベルの発癌過程における機能解明を目指す。具体的には、「DYRK2 が癌幹細胞の起源である組織幹細胞で顕著に発現している」点に着想を得て、組織幹細胞特異的な DYRK2 コンディショナルノックアウト (cKO) マウスと発癌との関連性を、日本人 (男女計) の罹患率予測が最も高い「大腸癌」と難治性で再発・転移の多い「肝臓癌」に焦点を当てて解明する。さらにこれらの知見を基盤とした、DYRK2 遺伝子導入による発癌や癌進展の抑制効果について検証する。

### 2. 研究の目的

本研究では、申請者の予備的データを踏まえ、腸管および肝臓の組織幹細胞特異的な DYRK2 cKO を解析し、組織幹細胞からの発癌機構における DYRK2 の機能を解明する。さらにこれらの知見を基盤とした、DYRK2 遺伝子導入による癌抑制効果について検証する。

### 3. 研究の方法

#### (1) DYRK2 欠損による腸管幹細胞からの発癌機構とその機能解析

幹細胞で特異的に CreERT2 を発現する Lgr5-CreERT2-IRES-EGFP マウスと Dyrk2<sup>flox/flox</sup> マウスとの交配により作出したマウスに、タモキシフェンを投与することで、腸管幹細胞 (Lgr5 発現細

胞)特異的に DYRK2 を欠損させることが可能である。タモキシフェン投与(1、4、12週)後、マクロならびにミクロ(組織化学的)解析を行い、DYRK2 欠損による発癌への影響を個体レベルで検証する。DYRK2 欠損による発癌への影響が確認され次第、本マウスの Lgr5 発現細胞が EGFP で標識されていることを利用し、正常ならびに DYRK2 欠損の Lgr5 発現細胞をセルソーターで分取する。分取した細胞について、幹細胞性、増殖性、遊走性などの性質を *in vitro* で比較・評価する。次にこの幹細胞の性質変化を誘導する DYRK2 の標的ならびに下流分子を網羅的トランスクリプトーム解析から絞り込む。同定した候補分子に関し、正常な大腸から作製したオルガノイド(試験管内で培養可能なミニ臓器)に対し、DYRK2 の過剰発現ならびに発現抑制を行い、幹細胞の性質変化ならびに発癌過程で見られる性質の獲得が誘導できるかについて評価する。

#### (2) DYRK2 欠損による肝幹細胞からの発癌誘導とその機能解析

Dyrk2<sup>flox/flox</sup> マウスに肝細胞特異的なサイロキシン結合グロブリン(Tbg) プロモーターで Cre を発現する AAV8 vector(AAV8-Tbg-Cre)の投与により、肝細胞特異的 DYRK2 欠損マウスを作出する。得られたマウスに肝癌を誘導し解析することで、肝癌発症・進展における DYRK2 の役割を明らかにする。肝癌幹細胞の起源に関しては未だ不明であるが、大腸癌幹細胞における正常腸管幹細胞と同様に、正常肝幹細胞がその候補として考えられている。最近の研究から肝癌幹細胞の候補として挙げられている Lgr5 陽性肝細胞が DEN + CCl<sub>4</sub> 誘導性肝癌細胞の主な起源であることが明らかにされており、Lgr5-CreERT2-IRES-EGFP; Dyrk2<sup>flox/flox</sup> マウスを用いて、肝幹細胞(Lgr5 発現細胞)特異的に DYRK2 を欠損させて、DEN + CCl<sub>4</sub> による肝癌誘導の後、マクロならびにミクロ(組織化学的)解析を行い、DYRK2 欠損による発癌への影響を個体レベルで検証する。

#### (3) DYRK2 欠損マウスにおける DYRK2 遺伝子導入による抗腫瘍効果の解析

申請者はヒト肝癌細胞株 xenograft において、アデノウイルスによる遺伝子導入による DYRK2 強制発現が、*in vivo* で細胞増殖抑制とアポトーシス誘導を介した腫瘍縮小効果を発揮することを既に見出し報告している。そこで肝細胞特異的 DYRK2 欠損肝癌マウスモデルにおいて、アデノウイルスを用いた DYRK2 遺伝子導入により肝癌の抗腫瘍効果を解析する。さらに DYRK2 遺伝子導入単独のみならず、既存の分子標的薬等の抗腫瘍薬や臨床試験で高い奏功率を示し、近い将来肝癌でも承認されることが確実視されている免疫チェックポイント阻害剤との併用により更なる相乗効果として抗腫瘍効果が得られるかを解析する。

## 4. 研究成果

#### (1) 組織発生における DYRK2 の機能解析:

DYRK2 のマウス個体レベルでの機能を明らかにするため、CRISPR/Cas9 ゲノム編集法を用いて Dyrk2 欠損マウスの作製を試みた。得られたヘテロ欠損マウス同士を交配し、Dyrk2 欠損マウスの作出を行ったところ、成体の Dyrk2 欠損マウスは得られなかった。そこで、Dyrk2 欠損マウスの胎生期の解析を行ったところ、胎生 18.5 日目までメンデルの法則に従い生存していたが、肺低形成による呼吸不全を引き起こし、出生直後致死となることがわかった。また、Dyrk2 欠損胎児は、骨低形成、腸管低形成、鎖肛、気管食道狭窄、腎低形成、四肢奇形が認められ、これら表現型の異常は、先天性奇形である VATER 症候群(V=椎体異常、A=肛門奇形、TE=気管食道瘻、R=橈骨奇形及び腎奇形という5徴候の頭文字の組み合わせで命名)の症状と類似することを新たに発見した。また、Dyrk2 欠損胎児を用いた網羅的遺伝子発現解析から、Dyrk2 欠損胎児において、肺発生関連因子、Foxa2、Notch1、Foxp2、Nkx2.1、腸管発生関連因子、Cdx2、Foxf2、

Foxl1、骨格発生関連因子、Hoxd12、Hoxd13、Scx、Brachyury、口蓋裂関連因子、Foxf2 の発現減少が認められ、様々な組織形成の異常が遺伝子発現レベルにおいても明らかとなった。さらに、VATER 症候群において変異が見いだされている Hoxd13、Foxf1、Lpp、Trap1、Dl13 遺伝子の発現減少も認められた。次に、Dyrk2 欠損マウスにおける呼吸不全の原因を明らかにするため、肺形成における Dyrk2 の機能を調べた。初めに、肺における Dyrk2 の発現を調べたところ、Dyrk2 は、胎生 11.5 日目の肺において気管上皮細胞に発現しており、特に、胎生 18.5 日目の肺において、気管上皮細胞の一種である繊毛細胞に発現していることがわかった。このことから、Dyrk2 は、肺形成を通して気管上皮に発現していることが明らかとなった。次に、Dyrk2 欠損マウスの肺発生初期の異常を調べたところ、胎生 11.5 日目の Dyrk2 欠損肺において、気管支の分岐異常と間葉に発現している Foxf1 の濃度勾配の消失が認められた。さらに Dyrk2 欠損肺の気相-液相界面培養系において、Shh シグナルを活性化すると Foxf1 と下流遺伝子発現の回復が認められた。このことから、Dyrk2 は、Shh-Foxf1 シグナルを介して肺形成に働くことが明らかとなった。本研究から、Dyrk2 が様々な組織の形態形成に重要な役割に担う分子であること、特に気管支の分岐構造の形成に寄与することを新しく発見した。また、Dyrk2 欠損マウスが、今後、VATER 症候群の病態・発症メカニズムを解明する有用なモデルとなる可能性を明らかとなった。

#### (2) 組織/がん幹細胞における DYRK2 の機能解析：

発がん過程には、組織幹細胞が cancer-initiating cells に性質転換する例が報告されている。DYRK2 の局在解析から、DYRK2 が複数の組織幹細胞で発現している可能性を見出した。そこで、cancer-initiating cells における DYRK2 の機能解析を行うために、Lgr5 発現細胞で特異的に Dyrk2 を欠損するマウスを作出した。現在、本マウスの解析を進めている。

#### (3) Dyrk2 コンディショナルノックアウトマウスを用いた抗腫瘍能の解析：

我々は、これまで様々な癌において、リン酸化酵素 DYRK2 の抗腫瘍能を明らかにしてきた。近年では、(1) DYRK2 が大腸癌細胞の増殖、浸潤・転移を抑制すること、(2) 肝癌細胞の増殖抑制、Xenograft モデルにおける肝癌細胞の腫瘍形成能の抑制を明らかにしてきた。しかしながら、マウス個体レベルでの抗腫瘍能は全く不明である。そこで、大腸癌・肝癌における DYRK2 の抗腫瘍能をマウス個体レベルで解析するため、大腸特異的および肝臓特異的 Dyrk2 コンディショナルノックアウトマウスの作製を試みた。Dyrk2 flox マウスと大腸特異的にタモキシフェン依存性 Cre を発現する CDX2-CreERT2 マウスもしくは肝臓特異的に Cre を発現する Albumin-Cre マウスを交配することにより、組織特異的に Dyrk2 を欠損するコンディショナルノックアウトマウス (Dyrk2 cK0) を作出した。これら Dyrk2 cK0 マウスを 60 週齢まで経時的に観察し発癌の有無を調べたところ、大腸癌・肝癌の自然発症は認められなかった。そこで、現在、発癌モデルを作製し、Dyrk2 欠損による腫瘍形成能への影響を解析中である。

#### (4) 大腸がんに対するアデノウイルスを用いた DYRK2 過剰発現による抗腫瘍効果：

大腸がんにおける DYRK2 の抗腫瘍効果に着目し、大腸がんに対するアデノウイルスを介した DYRK2 過剰発現による遺伝子治療を検証した。まず、大腸がん細胞株を用いた *in vitro* 解析から、アデノウイルスを介した DYRK2 の過剰発現が、キナーゼ活性依存的に、細胞増殖の抑制ならびにアポトーシスを誘導することを確認した。次に、大腸がん細胞株の Xenograft モデルを作製し、腫瘍にアデノウイルスを直接注射することで DYRK2 過剰発現の効果を検証した。その結果、

*in vitro*の解析結果と同様に、DYRK2のキナーゼ活性に依存し、皮下移植腫瘍の細胞増殖の抑制効果が確認された。さらに、皮下移植腫瘍の組織化学的解析による一細胞レベルでの検証から、DYRK2の過剰発現細胞では、キナーゼ活性依存的に、KI67陽性率の減少、ならびにCaspase 3陽性率の増加が確認された。最後に、転移性大腸がんにおけるアデノウイルスベクターを用いたDYRK2発現の効果を検討するため、大腸がん肝転移マウスモデルにアデノウイルスベクターを尾静脈から血管内投与する治療モデルを構築した。その結果、尾静脈へのアデノウイルスを介したDYRK2の過剰発現が、肝臓への転移結節数および腫瘍重量を減少させた。以上のことから、アデノウイルスを介したDYRK2の過剰発現が、大腸がんの増殖・転移を抑制することを示した。このことは、アデノウイルスによるDYRK2の過剰発現が、切除不能な転移性大腸がんに対する新たな遺伝子治療の選択肢となる可能性を示している。

(5) 肝臓へのDYRK2の遺伝子導入は肝発癌を抑制する：

皮下異種移植腫瘍モデルにおいて、DYRK2発現アデノウイルスベクターを用いて、肝癌細胞にDYRK2を過剰発現させると、抗腫瘍能を発揮することを初めて見出した。さらに、DYRK2発現は、肝癌患者の予後不良と逆相関しており、DYRK2が肝癌の予後予測因子となりうることも明らかにした。DYRK2は、今後、肝癌に対する新たな遺伝子治療法開発に向けた有用なターゲットとなりうることを明らかにした。以上のことより、DYRK2は、これまで多くの癌の進展・転移を抑制することが明らかとなっており、新たな治療ターゲットとしての可能性が期待される分子である。しかしながら、実際の生体内においてDYRK2を欠損させることにより腫瘍の進展抑制に機能するかは不明である。そこで、肝臓特異的にDYRK2を欠損させたコンディショナルノックアウトマウスを用いて、肝癌におけるDYRK2の機能解析を試みた。まずDyrk2 floxマウスと肝臓特異的にCreを発現するAlbumin-Creマウスを交配することにより、肝臓特異的にDyrk2を欠損するコンディショナルノックアウトマウス(Dyrk2 LK0)を作成した。このDyrk2 LK0マウスを経時的に観察し発癌の有無を調べたところ、肝癌の自然発症は認められなかった。そのため、Sleeping Beauty (SB)トランスポゾンシステムとhydrodynamic tail vein injection (HTVi)を組み合わせた癌遺伝子の肝細胞導入による肝発癌系を用いて、Dyrk2 LK0マウスにおける腫瘍形成能の評価を行った。その結果、野生型およびDyrk2 LK0マウスで肝癌形成が認められたが、その形成能に差が認められなかった。その理由として、野生型肝発癌モデルにおいて発癌過程でDyrk2発現が顕著に低下するためであることがわかった。そこで、肝発癌過程においてDyrk2を過剰発現させることによる肝癌形成能への影響を検討した。その結果、野生型およびDyrk2 LK0マウスにHTVi肝発癌系を用いてDyrk2を過剰発現させると、肝癌形成能は顕著に抑制された。さらに、肝癌部において癌遺伝子Myc、Hras発現が顕著に減少していた。また、肝癌細胞株にDyrk2を過剰発現させると、Myc、Hras発現が顕著に減少しており、プロテアソーム阻害剤投与によりその発現が回復した。このことから、肝発癌モデルにおいてDyrk2はMyc、Hras発現を抑制することで肝癌形成を抑制することがわかった。また、肝癌患者検体においてDYRK2とMYC発現と予後との関係を調べると、肝癌におけるDYRK2とMYCの発現は逆相関関係を示し、DYRK2低発現MYC高発現肝癌患者は、DYRK2高発現MYC低発現肝癌患者に比べ、有意に予後不良であることがわかった。以上のことから、肝臓へのDYRK2の遺伝子導入は肝発癌を抑制することが明らかとなり、DYRK2が肝癌治療の新規研究シーズとなりうることが示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Kawamura Akira, Yoshida Saishu, Aoki Katsuhiko, Shimoyama Yuya, Yamada Kohji, Yoshida Kiyotsugu	4. 巻 135
2. 論文標題 DYRK2 maintains genome stability via neddylation of cullins in response to DNA damage	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Cell Science	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/jcs.259514	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 Yamada Kohji, Kizawa Ryusuke, Yoshida Ayano, Koizumi Rei, Motohashi Saya, Shimoyama Yuya, Hannya Yoshito, Yoshida Saishu, Oikawa Tsunekazu, Shimoda Masayuki, Yoshida Kiyotsugu	4. 巻 113
2. 論文標題 Extracellular PKC signals to epidermal growth factor receptor for tumor proliferation in liver cancer cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2378 ~ 2385
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15386	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 Yamada Kohji, Motohashi Saya, Oikawa Tsunekazu, Tago Naoko, Koizumi Rei, Ono Masaya, Tachibana Toshiaki, Yoshida Ayano, Yoshida Saishu, Shimoda Masayuki, Oka Masahiro, Yoneda Yoshihiro, Yoshida Kiyotsugu	4. 巻 119
2. 論文標題 Extended-synaptotagmin 1 engages in unconventional protein secretion mediated via SEC22B<sup>+</sup> vesicle pathway in liver cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2202730119	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 Oikawa Tsunekazu, Yamada Kohji, Tsubota Akihito, Saeki Chisato, Tago Naoko, Nakagawa Chika, Ueda Kaoru, Kamioka Hiroshi, Taniai Tomohiko, Haruki Koichiro, Nakano Masanori, Torisu Yuichi, Ikegami Toru, Yoshida Kiyotsugu, Saruta Masayuki	4. 巻 2
2. 論文標題 Protein Kinase C Delta Is a Novel Biomarker for Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Gastro Hep Advances	6. 最初と最後の頁 83 ~ 95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.gastha.2022.07.020	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 Yogosawa Satomi, Ohkido Makiko, Horii Takuro, Okazaki Yasumasa, Nakayama Jun, Yoshida Saishu, Toyokuni Shinya, Hatada Izuho, Morimoto Mitsuru, Yoshida Kiyotsugu	4. 巻 4
2. 論文標題 Mice lacking DYRK2 exhibit congenital malformations with lung hypoplasia and altered Foxf1 expression gradient	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 1204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-021-02734-6	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 Imaizumi Yuta, Yoshida Saishu, Kanegae Yumi, Eto Ken, Yoshida Kiyotsugu	4. 巻 113
2. 論文標題 Enforced dual specificity tyrosine regulated kinase 2 expression by adenovirus mediated gene transfer inhibits tumor growth and metastasis of colorectal cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 960 ~ 970
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15247	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 Yoshida Saishu, Aoki Katsuhiko, Fujiwara Ken, Nakakura Takashi, Kawamura Akira, Yamada Kohji, Ono Masaya, Yogosawa Satomi, Yoshida Kiyotsugu	4. 巻 9
2. 論文標題 The novel ciliogenesis regulator DYRK2 governs Hedgehog signaling during mouse embryogenesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e57381
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.57381	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 Kumamoto Tomotaka, Yamada Kohji, Yoshida Saishu, Aoki Katsuhiko, Hirooka Shinichi, Eto Ken, Yanaga Katsuhiko, Yoshida Kiyotsugu	4. 巻 56
2. 論文標題 Impairment of DYRK2 by DNMT1-mediated transcription augments carcinogenesis in human colorectal cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Oncology	6. 最初と最後の頁 1529-1539
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2020.5020	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 Yamada Kohji, Oikawa Tsunekazu, Kizawa Ryusuke, Motohashi Saya, Yoshida Saishu, Kumamoto Tomotaka, Saeki Chisato, Nakagawa Chika, Shimoyama Yuya, Aoki Katsuhiko, Tachibana Toshiaki, Saruta Masayuki, Ono Masaya, Yoshida Kiyotsugu	4. 巻 81
2. 論文標題 Unconventional Secretion of PKC Exerts Tumorigenic Function via Stimulation of ERK1/2 Signaling in Liver Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 414 ~ 425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-20-2009	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 Yogosawa Satomi, Nakayama Jun, Nishi Mayuko, Ryo Akihide, Yoshida Kiyotsugu	4. 巻 27
2. 論文標題 Carbonic anhydrase 13 suppresses bone metastasis in breast cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Treatment and Research Communications	6. 最初と最後の頁 100332 ~ 100332
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ctarc.2021.100332	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3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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