

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 30 日現在

機関番号：14401

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2011～2015

課題番号：23112004

研究課題名（和文）分岐を伴った上皮管腔組織構造の形成・維持の分子機構

研究課題名（英文）Molecular mechanism for the formation and maintenance of epithelial tubulogenesis with branching

研究代表者

菊池 章（Kikuchi, Akira）

大阪大学・医学（系）研究科（研究院）・教授

研究者番号：10204827

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 178,600,000 円

研究成果の概要（和文）：本研究では上皮細胞集団が分岐を伴った管腔構造を形成する仕組みを明らかにすることを目的とした。培養上皮細胞やマウス胎児臓器原基を用いた3次元培養法を用いて、液性因子によって誘導される独自の管腔形成モデルを構築した。液性因子シグナルの下流で管腔形成を制御する複数の標的遺伝子（管腔形成遺伝子）を同定し、それらが遺伝子ごとに細胞の形態、極性、増殖、分化、および接着といった多彩な細胞機能を調節する機構を解明した。興味深いことに、同定した管腔形成遺伝子は複数のヒトがんにおいて過剰発現しており、機能阻害によって腫瘍形成が抑制されることから、これまでに報告されていない新規のがん分子標的となることが示された。

研究成果の概要（英文）：In this research project, we aimed to clarify the molecular mechanisms of epithelial tubular formation. Using three dimensionally cultured epithelial cell lines and primary organs, including ureters, lung, and salivary glands, from fetal mice, several model systems for analyzing tubular formation induced by growth factor signaling were generated. We identified several critical regulators in tubular formation downstream of the growth factor signaling, and proposed their cellular functions in epithelial cell morphology, polarity, growth, differentiation and adhesion. Interestingly, they were also overexpressed in various human cancers and associated with prognosis. Therefore, our new approaches prompt us to identify previously unrecognized novel molecular therapeutic targets for cancer.

研究分野：生化学

キーワード：上皮管腔組織形成 極性 シグナル伝達 Arl4c Dkk1 Wnt EGF CKAP4

## 1. 研究開始当初の背景

細胞が極性を獲得することは、様々な生命現象において細胞が示す重要な特性である (Goldstein, B. et al. Dev. Cell, 13, 609, 2007)。例えば、発生過程では、極性化と脱極性化を組み合わせることで細胞形態は変化し組織や臓器が形成されるが、この際には複数の細胞の極性化が空間的・時間的に巧みに調整されなければならない。上皮管腔組織は、伸長しながら頂底極性を確立することで中空構造を形成し、さらに表面積を広くするために分岐する。これまでに個々の細胞における頂底軸や運動時の前後軸等の極性決定の分子機構は明らかになってきたが、細胞が集団となって、極性化しながら組織を形成する機構の理解は不十分である。現在、ES 細胞や iPS 細胞、組織特異的幹前駆細胞等はマーカーを用いて選択することにより、単離が可能な段階になってきている。今後は、これらの幹前駆細胞等を *in vitro* で必要な細胞あるいは組織へと誘導する分子機構を明らかにすることが、肺や肝臓、膵臓、腎臓、外分泌腺などの管腔臓器の発生の過程を理解し、再生へ応用するために必須の課題である。上皮組織の形態形成には、Wnt や TGF- $\beta$ 、FGF、Hedgehog 等多くの液性因子が関与している。また、上皮細胞と細胞外マトリックス (ECM) の相互作用、すなわち細胞基質間接着も必要不可欠である。

私共はこれまでに、細胞増殖や分化、運動におけるシグナル伝達機構の役割を解析してきた。この 10 数年は管腔臓器形成に必須である Wnt シグナルによる細胞機能制御の解析を行った。その間に、Wnt シグナル制御の仕組み (Kikuchi, A. et al. *TiCB* 2009; Ikeda, S. et al. *EMBO J.* 1998; Yamamoto, H. et al. *Dev. Cell* 2006 & 2008; Sato, A. et al. *EMBO J.* 2010) や Wnt による細胞の運動や極性の新たな制御機構 (Matsumoto, S. et al. *EMBO J.* 2010)、その異常による癌の悪性化との関連 (Yamamoto, H. et al. *Gastroenterology* 2009) 等を明らかにしてきた。そこで、これまでの私共の細胞の増殖や運動制御に関する研究の実績に基づいて、液性因子と細胞接着が協調して上皮管腔組織の形成を制御する分子機構を明らかにすることが、上皮組織の枠を超えた細胞集団の組織化の分子機構の解明に繋がるという思いに至った。

## 2. 研究の目的

「液性因子」と「接着」により、上皮細胞が管腔構造を形成する分子機構を明らかにすることが第一の目的である。機能に応じて管腔組織の構造は臓器毎に多様性があり、管腔構造の形成機序には一定の臓器特異性があると考えられる。そのため、管腔構造形成の過程を上皮細胞集団の「伸長」、「分岐」、「極性化」に分けた。これらの過程における共通の制御機構を見出すと共に相違点を明らかにするため、次の目標を設定した。

「伸長」: 管腔構造を形成するためには、上皮細胞は基質内で増殖すると共に、伸展・運動しなければならない。上皮細胞の伸長を制御する「液性因子」と「接着」シグナルを明らかにする。

「分岐」: 限られた体積の中で管腔内腔の表面積を広くするために、管腔構造が分岐することが必須である。上皮細胞と間質細胞から分泌される液性因子や ECM ならびに上皮細胞と間質細胞との相互作用が分岐を誘導する機構を明らかにする。

「極性化」: 上皮細胞が頂底極性を構築することは、生体内外を分離し、中空構造を形成するために必須である。一方、管腔構造を伸長したり、分岐したりする際には、上皮細胞は極性を維持し続ける場合と、一過的・局所的に頂底極性を喪失する場合がある。この上皮細胞の管腔構造形成における極性化・脱極性化の分子機構を明らかにする。

予想される研究成果として、下記に点が挙げられる。すなわち、液性因子と細胞接着によるシグナルネットワークを介する上皮管腔組織の形態形成の分子機構が明らかとなる。本研究成果は種々の上皮管腔臓器の発生と再生の仕組みを理解するための分子基盤を提供するものであり、再生医療を現実のものとするために必須の事項である。また、一旦確立した上皮組織の極性が破壊されること (上皮間葉転換) が発がんに関与することは知られており、発がんの新規の分子機構を解明することができる。

## 3. 研究の方法

### (1) 増殖因子シグナルの協調的な作用による管腔構造形成の解析

ラット腸管上皮細胞 (IEC6) をマトリゲル (細胞外基質タンパク質複合体) 内で三次元培養し、EGF と Wnt3a を刺激した。管腔構造を形成した上皮細胞から mRNA を調整して、microarray 解析を行い、管腔構造形成に関する分子を同定した。ADP-ribosylation factor (ARF)-like 4c (Ar14c) を siRNA によりノックダウンして、管腔形成時における増殖制御における機能を解析した。

### (2) 接着シグナル依存的な頂底極性形成の解析

ラット腸管上皮細胞 (IEC6) をマトリゲル (細胞外基質タンパク質複合体) 上に播種し、頂底極性を形成させた。この際、Wnt5a とその下流因子である Dvl をノックダウンして頂底極性形成を解析し、Rac と Rho の活性を測定した。

### (3) 増殖因子シグナルによる細胞-接着制御機構の解析

ラット腸管上皮細胞 (IEC6) をマトリゲル (細胞外基質タンパク質複合体) 内で三次元培養し、EGF と Wnt3a を刺激し、管腔を形成するモデルにおいて、Ar14c 以外の標的遺伝子として P2Y<sub>2</sub> receptor (P2Y<sub>2</sub>R) を同定し、同遺伝子をノックダウン及び過剰発現する

ことにより、管腔形成時における細胞と基質間接着の制御に対する役割を解析した。

#### (4) 上皮細胞における増殖因子の極性分泌の解析

イヌ腎上皮由来細胞 MDCK に対して、各種 Wnt リガンド（野生型及び糖鎖修飾サイトの変異体）の過剰発現細胞を作成した。これらをトランスウェルフィルター上にコンフルエントになるまで培養した後、頂端側及び側底部側の培養液を回収することにより、Wnt リガンドの分泌量をウェスタンブロットにより測定した。

#### (5) 器官培養系を用いた上皮管腔組織形成機構の解析

マウス胎児由来の各種管腔臓器（腎臓、唾液腺、肺）を摘出し、トランスウェルフィルター上で気相-液相境界培養（器官培養）した。また、摘出した臓器より酵素処理により間質を除去し、単離した上皮組織をマトリゲル内にて培養（単独培養）した。本実験系に対して、増殖因子あるいはそのシグナルの特異的阻害剤を処理することにより管腔形成に対する作用と分化に対する影響を解析した。また、各種マウス（Wnt シグナルのレポーターマウス、薬剤誘導型 Wnt シグナル恒常活性化マウスなど）より組織を摘出し、組織染色及び上記の培養を行った。

#### (6) 管腔形成の制御シグナルの破綻による発がんに関連

増殖因子シグナルの異常と発がんとの関連を解析するため、(1)において同定した、Ar14c の大腸がんおよび肺がん組織における発現を免疫組織学的に解析した。また発現頻度と予後との関係を統計的に解析した。Ar14c をノックダウンしたがん細胞株の *in vitro*、*in vivo* での増殖に対する影響を解析した。siRNA を直接皮下腫瘍に注入し、Ar14c を発現抑制した場合の腫瘍形成への影響を解析した。肺および舌扁平上皮がんにおける Ar14c の発現制御を明らかにするために、Ar14c 遺伝子の存在するゲノム領域の DNA メチル化状態を解析した。肺がん細胞株から、Ar14c の脱メチル化状態を誘導する因子として TET ファミリータンパク質をノックアウト細胞を作製し、Ar14c 3' UTR 領域のメチル化状態を解析した。また、ヒト肺扁平上皮がん組織において Ar14c 発現領域と 5hmC の分布を免疫組織化学的に解析した。

#### (7) Dkk1-CKAP4 にシグナルによる発がん機構の解析

(4) の解析において、分泌性 Wnt シグナル抑制因子 Dkk1 が MDCK 細胞において頂端側から分泌し、細胞増殖を亢進した。そのメカニズムを明らかにするため、Dkk1 の結合タンパク質をスクリーニングした。その結果同定した CKAP4 について Dkk1 による細胞増殖における作用解析するため、MDCK 細胞及び各種がん細胞株で CKAP4 をノックダウンし、*in vitro* での増殖と皮下腫瘍モデルを用いた *in vivo* での増殖を解析した。膵がんと肺がん

の Dkk1 及び CKAP4 発現を免疫組織学的に解析し、予後との関係を統計的に解析した。また、CKAP4 ラビットポリクローナル抗体を作製し、*in vitro* 及び *in vivo* でのがん細胞の増殖に対する影響を解析した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 増殖因子シグナルの協調的な作用による管腔構造形成の解析

ラット腸管上皮細胞 (IEC6) は三次元培養下では、基質との接着面が基底側となり、その反対側は自由面となる頂端側となり、頂底極性を形成して内腔を有する球状のシスト (嚢胞) を形成した。IEC6 を EGF と Wnt3a の存在下で培養したところ、シストは著しく伸長と分岐を繰り返し、チューブ状の管腔構造が形成された。EGF と Wnt3a は協調的に作用し、Ar14c の発現を誘導した。Ar14c は、細胞骨格を制御する低分子量 G タンパク質 Rac の活性化を引き起こし、さらに Rho の活性を抑制した。EGF と Wnt3a の協調的な刺激によって細胞骨格と細胞形態が変化することにより、Hippo シグナル経路の構成分子 YAP が核内に移行して細胞増殖を促進した。これらの一連の細胞機能変化により、三次元培養下で上皮細胞の管腔構造形成が可能になったと考えられた。これらの結果は、Wnt と EGF による液性因子シグナルネットワークが管腔形成において、新たな「伸長」と「分岐」を制御することを明らかにした (EMBO J. 2014)。

##### (2) 接着シグナル依存的な頂底極性形成の解析

単一の IEC6 細胞をマトリゲル上に播種すると速やかに基質側に側底部マーカー (Par1b など) を頂端部に頂端マーカー (Ezrin など) を配向した。β-catenin 非依存性経路を活性化するリガンドである Wnt5a 及びその細胞内下流因子 Dvl をノックダウンすると頂底極性形成が阻害された。この際、Wnt5a-Dvl のシグナルは基質側において p190 RhoGAP-A 及び Tiam を活性化した。基質側で Rho を抑制すると同時に Rac を活性化し、同時に、相対的に頂端側で活性化した Rho が Rac 阻害した。Wnt5a シグナルによる頂端側と基底側の細胞骨格制御が上皮細胞の極性を決定することが明らかになった (Mol. Biol. Cell, 2013)。

##### (3) 増殖因子シグナルによる細胞-接着制御機構の解析

IEC6 細胞を用いて Wnt/EGF の標的分子として細胞外ヌクレオチド受容体 P2Y<sub>2</sub> receptor (P2Y<sub>2</sub>R) を見出した。P2Y<sub>2</sub>R のノックダウンにより EGF/Wnt3a 依存的な IEC6 細胞の管腔形成が阻害された。この作用は野生型及びヌクレオチド非結合型の P2Y<sub>2</sub>R 変異体でもレスキューされたことから、P2Y<sub>2</sub>R はヌクレオチド受容体としての機能とは独立して管腔形成を制御すると考えられた。一方、P2Y<sub>2</sub>R は細胞膜上でインテグリンと相互作用するこ

とによって、上皮細胞自身から分泌される細胞外基質フィブロネクチンとの結合を適切に阻害することが形態形成の進行に重要であった。管腔形成を誘導する際に細胞外基質のリモデリングとそれを適性化する機構を明らかにした。(J. Cell Sci., 2015)

#### (4) 上皮細胞における増殖因子の極性分泌の解析

上皮細胞からの Wnt の分泌制御において、Wnt11 は極性化したイヌ腎上皮細胞 (MDCK 細胞) の頂端側から、Wnt3a と Wnt5a は側底側から分泌された。精製 Wnts の翻訳後修飾を質量分析法を用いて決定して、この Wnts の分泌方向の制御に Wnts の N 端側の糖鎖修飾が重要であった。また、Wnt の受容体 Ryk, LRP5, Ror2 が Wnt11, Wnt3a, Wnt5a の分泌方向と同一であった (J. Cell Sci. 2013 & 2015)。これらの結果から、増殖因子がシグナルを伝える上でそれぞれのリガンドの分泌方向と受容体の局在が一致することが重要であることを示している。

#### (5) 器官培養系を用いた上皮管腔組織形成機構の解析

FGF と GDNF に加え Wnt 活性化因子 R-spondin を添加することにより、腎臓原基から調整した尿管芽上皮は、単独で間質非依存的に長期間培養可能となり、枝分かれを有する管腔構造を形成した。Ar14c は尿管芽先端部において Wnt と FGF シグナルにより誘導され、Ar14c のノックダウンにより尿管上皮の分岐管腔形成が抑制された (EMBO J. 2014)。

唾液腺原基を用いた解析では、Wnt の恒常的活性化遺伝子改変マウス、胎生期唾液腺上皮原基の複数の液性因子の組み合わせによる長期培養、光変換蛍光タンパク質を用いた独自の細胞系譜追跡実験を行った。胎生期唾液腺が形態形成に引き続いて機能的な腺房と導管へと分化する過程において、Wnt が KIT シグナルを抑制することにより、分化することなく細胞増殖が促進された。(Development, 2016)。

肺原基を用いた解析では、分岐形態形成を活発に行う胎生初期において Wnt シグナルが活性化し、肺上皮細胞の頂端収縮を誘導した。頂端収縮の意義を数理モデルにより解析したところ、頂端収縮によって上皮の bud 形成が誘導された。また Wnt シグナルの下流因子である MARK1 が頂端収縮の促進因子であった。(投稿準備中)。

#### (6) 管腔形成の制御シグナルの破綻による発がんに関連

ヒト大腸がん及び肺腺がん組織における Ar14c の発現は、Wnt と増殖因子シグナルに依存して高頻度に過剰発現した。Ar14c の siRNA は *in vitro* におけるがん細胞の増殖のみならず、*in vivo* においてヌードマウスの皮下腫瘍形成を阻害した。これらのことから、Ar14c がヒトがんにおいて新規創薬標的となる可能性示唆された。(Oncogene 2015)。

Ar14c はリンパ球分化の過程において 3' UTR が低メチル化状態となり、発現が亢進することが報告されている。肺扁平上皮がん細胞株においては Ar14c が発現していたが、その発現は EGF/Wnt シグナルに依存してなかった。同細胞株において Ar14c の 3' UTR は低メチル化状態にあった。脱メチル化酵素 TET ファミリータンパク質は、Ar14c 高発現株において高発現しており、CRISPR/Cas9 を用いたノックアウトにより、Ar14c のメチル化が誘導されるとともに発現が低下した。また、Ar14c が高発現するヒト肺扁平上皮がん組織においては 5hmC が陽性であった。したがって、がん部における脱メチル化が Ar14c の発現を誘導することが示唆された(投稿中)。

正常上皮細胞はマトリゲル基質上では増殖しない。EGF と Wnt シグナルの協調作用が Ar14c を介して正常上皮細胞の増殖を誘導することから、同シグナルとその下流因子 Ar14c の異常活性化が発がんを促すと考えられた。

#### (7) Dkk1-CKAP4 にシグナルによる発がん機構の解析

Dkk1 は極性化 MDCK 細胞において、頂端側に分泌された。Dkk1 過剰発現株においては AKT が活性化し、細胞増殖能は亢進した。極性化した MDCK 細胞を Dkk1 で刺激したところ、頂端膜から刺激したときにおいて特異的に細胞増殖が亢進した。このメカズムを明らかにするめ、Dkk1 結合タンパク質を検索し、新規受容体として Cytoskeleton-Associated Protein 4 (CKAP4) を同定した。CKAP4 は頂端側に局在しており、Dkk1 と直接結合した。また、CKAP4 のノックダウンにより、Dkk1 依存性の細胞増殖が抑制された。さらに、Dkk1 依存性に CKAP4 と PI3K が結合した。

膵がんと肺腺がん、肺扁平上皮がんにおいて Dkk1 および CKAP4 は高頻度で腫瘍部特異的に発現していた。さらに両者が陽性の症例は有意に予後不良であった。

Dkk1 および CKAP4 のノックダウンにより、S2-CP8 細胞と A549 細胞の *in vitro* および *in vivo* の細胞増殖能が抑制され、AKT の活性が抑制された。

作製した抗 CKAP4 ポリクローナル抗体は Dkk1 と CKAP4 の結合を阻害した。さらに、抗体投与により、S2-CP8 細胞および A549 細胞の AKT 活性は阻害され、ヌードマウスにおける皮下腫瘍形成が抑制された。したがって、CKAP4 はがん治療の新規の分子標的となる可能性が示唆された。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 26 件)

1. Matsumoto, S., Kurimoto, T., Taketo, M., Fujii, S., and Kikuchi, A. Wnt-Myb pathway suppresses KIT expression to control the timing of salivary proacinar differentiation and duct

- formation. Development, in revision.
2. Kimura, H., Fumoto, K., Shojima, K., Nojima, S., Osugi, Y., Tomihara, H., Eguchi, H., Shintani, Y., Endo, E., Inoue, M., Doki, Y., Okumura, M., Morii, E., and Kikuchi, A. CKAP4 is involved in tumor progression as a Dickkopf1 receptor. *J Clin. Invest.* in press
  3. Sato, A., Kayama, H., Shojima, K., Matsumoto, S., Koyama, H., Minami, Y., Nojima, S., Morii, E., Honda, H., Takeda, K., Kikuchi, A. The Wnt5a-Ror2 axis promotes the signaling circuit between interleukin-12 and interferon- in colitis. *Sci. Rep.*, 5, 10536, 2015.
  4. Ibuka, S., Matsumoto, S., Fujii, S., Kikuchi, A. The P2Y2 receptor promotes Wnt3a and EGF-induced epithelial tubular formation of IEC6 cells by binding to integrins. *J Cell Sci.*, 128, 2156-2168, 2015.
  5. Shojima, K., Sato, A., Hanaki, H., Tsujimoto, I., Nakamura, M., Hattori, K., Sato, Y., Dohi, K., Hirata, M., Yamamoto, H., and Kikuchi, A. Wnt5a promotes cancer cell invasion and proliferation by receptor-mediated endocytosis-dependent and -independent mechanisms, respectively. *Sci. Rep.* 5, 8042, 2015.
  6. Yamamoto, H., Awada, C., Matsumoto, S., Kaneiwa, T., Sugimoto, T., Takao, T., and Kikuchi, A. Basolateral secretion of Wnt5a in polarized epithelial cells is required for apical lumen formation. *J. Cell Sci.* 128, 1051-1063, 2015.
  7. Fujii, S., Matsumoto, S., Nojima, S., Morii, E., and Kikuchi, A. Arl4c expression in colorectal and lung cancers promotes tumorigenesis and may represent a novel therapeutic target. *Oncogene*, 34, 4834-4844, 2015
  8. Matsumoto, S., Fujii, S., Sato, A., Ibuka, S., Kagawa, Y., Ishii, M., and Kikuchi, A. A combination of Wnt and growth factor signaling induces Arl4c expression to form epithelial tubular structures. *EMBO J.* 33, 702-718, 2014
  9. Gon H, Fumoto K, Ku Y, Matsumoto, S., and Kikuchi, A. Wnt5a signaling promotes apical and basolateral polarization of single epithelial cells. *Mol. Biol. Cell.* 24, 3764-74, 2013
  10. Yamamoto, H., Awada, C., Hanaki, H., Sakane, H., Tsujimoto, I., Takahashi, Y., Takao, T., and Kikuchi, A. Apicobasal secretion of Wnt11 and Wnt3a in polarized epithelial cells is regulated by distinct mechanisms. *J. Cell Sci.* 126, 2931-2943, 2013.
  11. Fumoto, K., Kikuchi, K., Gon, H., and Kikuchi, A. Wnt5a signaling controls cytokinesis by positioning ESCRT-III to the proper site at the midbody. *J. Cell Sci.* 125, 4822-4832, 2012.
  12. Hanaki, H., Yamamoto, H., Sakane, H., Matsumoto, S., Ohdan, H., Sato, A., and Kikuchi, A. An Wnt5a-antibody suppresses metastasis of gastric cancer cells in vivo by inhibiting receptor-mediated endocytosis. *Mol. Cancer Ther.* 11, 298-307, 2012
  13. Sakane, H., Yamamoto, H., Matsumoto, S., Sato, A., and Kikuchi, A. Localization of glypican-4 in different membrane microdomains is involved in the regulation of Wnt signaling. *J. Cell Sci.* 125, 449-460, 2012
  14. Kikuchi, A., Yamamoto, H., Sato, A., Matsumoto, S. Wnt5a: its signalling, functions and implication in diseases. *Acta Physiol (Oxf)*. 204, 17-33, 2012
  15. Matsumoto, S., Kikuchi, A. Regulation of focal adhesion dynamics by Wnt5a signaling. *Methods Mol Biol.* 839, 215-27, 2012.
  16. Naito, A., Sumida, T., Nomura, S., Liu, M.L., Higo, T., Nakagawa, A., Okada, K., Sakai, T., Hashimoto, A., Hara, Y., Shimizu, I., Zhu, W., Toko, H., Katada, A., Akazawa, H., Oka, T., Lee, J.K., Minamino, T., Nagai, T., Walsh, K., Kikuchi, A., Matsumoto, M., Botto, M., Shiojima, I., Komuro, I. Complement c1q activates canonical wnt signaling and promotes aging-related phenotypes. *Cell* 149, 1298-313, 2012
  17. Kikuchi, A1, Yamamoto H, Sato A, Matsumoto S. New insights into the mechanism of Wnt signaling pathway activation. *Int Rev Cell Mol Biol.* 291, 21-71, 2011
  18. Kagermeier-Schenk, B., Wehner, D., Özhan-Kizil, G., Yamamoto, H., Jian Li, Kirchner, K., Hoffmann, C., Stern, P., Kikuchi, A., Schambony, A., and Weidinger, G. The transmembrane protein Waif1/5T4 inhibits Wnt/ -catenin signaling and activates noncanonical Wnt pathways by modifying LRP6 subcellular localization. *Dev. Cell* 21, 1129-1143, 2011.
- 〔学会発表〕(計 27 件)
1. Kikuchi, A. Implication of Arl4c expression in tubulogenesis and

- tumorigenesis. Commemorative Symposium for the 31st International Prize for Biology. December 5<sup>th</sup>, 2014, Kyoto
2. Kikuchi, A. Fine-tuning regulation of salivary gland morphogenesis and differentiation by Wnt signaling. The Second International Meeting for Epithelial Tubulology, August 22<sup>th</sup>, 2015, Hokkaido
  3. Kikuchi, A. Wnt5a signaling; its implication in cancer and inflammation. University of Washington and Kobe University International Joint Symposium. December 15<sup>th</sup>, 2014. Kobe
  4. Kikuchi, A. Epithelial tubular formation by a combination of growth factor signaling and tumorigenesis due to its abnormality. 14th Japanese-German Cancer Workshop, November 14-16, 2014, Berlin, Germany.
  5. Kikuchi, A. Development of epithelial tube formation by growth factor signaling and tumorigenesis due to its abnormality. 2014 KSBMB Annual Meeting, May 14-16, 2014, COEX, Seoul, Korea.
  6. Kikuchi, A. Apicobasal secretion of Wnt11 and Wnt3a in polarized epithelial cells is regulated by distinct mechanisms. Wnt Symposium 2013, July 15<sup>th</sup>, 2013, Heidelberg, Germany.
  7. Kikuchi, A. Wnt5a; Signaling and its implication in cancer. Global COE Symposium on Neuro-Tumor Biology and Medicine, November 16, 2012, Nagoya.
  8. Kikuchi, A. Wnt5a; Signaling and its implication in cancer. Osong BioExcellence 2012-From HIT to NBE-, 16 October, 2012, Korea.
  9. Kikuchi, A. Formation of epithelial branched tubules by Wnt and EGF in three-dimensional culture. EMBO conference 30 Years of Wnt Signalling, 28<sup>th</sup> June, 2012, Egmond aan Zee, Netherlands.
  10. Kikuchi, A. Wnt5a; its signaling and implication in tumorigenesis. 13th Japanese-German Cancer Workshop, November 17-20, 2011, Hiroshima
- [ 図書 ] ( 計 3 件 )
1. Kikuchi, A., Matsumoto, S., Fumoto, K., and Sato, A. Modulation of Wnt Signaling by Endocytosis of Receptor Complexes. *Wnt Signaling*. Chapter 8 in Wnt signaling in Development and Disease, Edited by Stefan Hoffer and

Randol Moon, John Wiley and Sons, Inc. 2014

2. 菊池章、遺伝子調節と癌 ( 分担翻訳 ): 遺伝情報の発現制御 ( Gene control ) 335-364, 2012, メディカル・サイエンス・インターナショナル社出版
3. 菊池章、遺伝情報の発現制御: 転写機構からエピジェネティクスまで, 30, 2012, メディカル・サイエンス・インターナショナル社出版

[ 産業財産権 ]  
出願状況 ( 計 3 件 )

1. 名称: CKAP4 を標的分子とした抗腫瘍剤  
発明者: 菊池章  
権利者: 菊池章  
種類: 特許  
番号: PCT/JP2016/052485  
出願年月日: 2016年1月28日  
国内外の別: 海外
  2. 名称: CKAP4 を標的分子とした抗腫瘍剤  
発明者: 菊池章  
権利者: 菊池章  
種類: 特許  
番号: K20140017  
出願年月日: 2015年2月27日  
国内外の別: 国内
  3. 名称: ヒトがんにおける Ar14c の高発現と発現抑制による抗腫瘍効果の発見  
発明者: 菊池章  
権利者: 菊池章  
種類: 特許  
番号: K20140141  
出願年月日: 2014年9月9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.med.osaka-u.ac.jp/pub/molbiobc/index.html>  
<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/molbiobc/tubulology/>

6. 研究組織

- (1) 研究代表者  
菊池 章 ( KIKUCHI AKIRA )  
大阪大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号: 10204827
- (2) 研究分担者  
麓 勝己 ( FUMOTO KATSUMI )  
大阪大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号: 40467783
- (3) 連携研究者  
松本 真司 ( MATSUMOTO SHINJI )  
大阪大学・大学院医学系研究科・特任助教 ( 常勤 )  
研究者番号: 20572324