

令和元年6月7日現在

機関番号：12301

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2014～2018

課題番号：26114006

研究課題名(和文) Src・Wnt経路による細胞競合機構とその腫瘍形成における役割

研究課題名(英文) Mechanisms underlying Src and Wnt-mediated cell competition and their roles in tumorigenesis

研究代表者

石谷 太(Ishitani, Tohru)

群馬大学・生体調節研究所・教授

研究者番号：40448428

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 129,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、SrcとWnt経路の活性化が誘発する細胞競合の機序と、その脊椎動物における機能的意義、および腫瘍進展における役割の解明を目指している。まず、ゼブラフィッシュにおいて細胞競合可視化解析系を確立した。また、Wnt経路駆動性細胞競合の研究を行う過程で、発生プロセスで自然発生したシグナル異常細胞が細胞競合により排除されること、すなわち、細胞競合が発生プログラムのエラーを防ぐ発生ロバストネス制御機構であることを発見した。また、新たに構築した培養細胞系を用いた解析により、Src誘発性細胞競合におけるSrc活性化細胞の逸脱の方向性が細胞の種類によって変化することを発見し、その機序を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細胞競合による発がん抑制とその破綻による腫瘍形成のプロセスをゼブラフィッシュをモデルに明らかにした。また、これまで細胞競合の生理機能としてはがん抑制機構が注目されてきたが、生理的な発生過程において、健康な体の構築に寄与することを初めて解明した。この成果は、発生生物学、腫瘍学の理解を大きく進めるだけでなく、将来的には、不良細胞の除去によるがんや疾患の予防法など、新たな医療技術にも繋がるだろう。

研究成果の概要(英文)：In this study, we have tried to make clear the mechanisms of Src- and Wnt signaling-driven cell competition and their roles in physiological development and tumor progression. We firstly succeeded to establish the in vivo imaging systems for cell competition processes in zebrafish. Using this, we revealed that Wnt signaling-driven cell competition supports developmental robustness. Wnt signaling-driven cell competition senses and eliminates accidentally generated defective cells during zebrafish embryos, whereas inhibition of the cell competition induces the distortion of embryonic patterning.

On the other hand, we discovered that Src-activated cells are basally extruded from MDCK-I cell sheet, whereas, they are basally extruded from MDCK-II cell sheet. We also made clear part of the mechanisms underlying this difference.

研究分野：発生生物学・細胞生物学

キーワード：Wnt Src ゼブラフィッシュ がん 初期発生

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

細胞増殖の精緻な制御は、動物組織の構築・維持・再生に必須であり、その異常は「がん」の発生や悪性化に深く関わる。事実、ヒトの多くのがん組織において Src や Wnt 経路などの細胞増殖因子の異常な活性化が認められており、また、マウス等のモデル動物においてこれらの細胞増殖因子を強制的に活性化すると、がんの発生や悪性化が促進される。しかしながら、がん発生の超初期において、これら細胞増殖因子の活性異常が起きたがん原性細胞がどのような過程を経てがんを生じさせるのかは、完全にブラックボックスとなっている。

近年、がん発生の超初期におけるがん原性細胞の振る舞いを理解するための重要なカギとして「細胞競合」が注目されつつある。まず、ショウジョウバエを用いた遺伝学的解析から、正常細胞と接する Src 活性化細胞が上皮組織から選択的に排除され、その後細胞死により死滅することが見いだされた (*Dev Cell* 2006; *Cancer Cell* 2006)。その後、本領域内の藤田らによって、哺乳類培養細胞系やモデル脊椎動物であるゼブラフィッシュの初期胚においても、Src 活性化細胞が正常上皮細胞層から排除されることが示された (*J Cell Sci* 2010)。これらの知見から、Src が異常に活性化した細胞が細胞競合によって正常組織から選択的に排除されるという、いわば初動的ながん抑制機構の存在が示唆されている。しかしながら、この Src 誘発性の細胞競合の分子機序やその脊椎動物生体の組織恒常性維持における役割は未解明である。また、腫瘍の進展、悪性化と Src 誘発性細胞競合の関連も全く不明である。

上述のように、細胞競合において Src 活性化細胞は敗者となるが、その一方で興味深いことに、Src 同様の細胞増殖因子である Wnt 経路が活性化した細胞は勝者として振る舞う。具体的には、ショウジョウバエ翅原基において、Wnt 経路が異常に活性化した細胞を生じさせると隣接する正常細胞と細胞競合を起こし、正常細胞が細胞死により組織から取り除かれて Wnt 経路活性化細胞に置き換わる (*Dev Cell* 2011)。このことは、増殖能の違いが細胞競合における勝敗決定の必須条件ではないことを示しているが、Wnt 経路誘発性の細胞競合の分子機序が不明なため、なぜ Src と Wnt 経路の活性化が細胞競合において相反する結果をもたらすのかは全く不明である。また、もしヒトにおいても Wnt 経路活性化細胞が勝者となるシステムが制限無く働くのであれば、Wnt 経路活性化を導く変異が入った細胞が組織中にわずかでも出現すると一気にがんが発生することになるが、実際は、ヒトにおける Wnt 経路活性化変異 (APC 遺伝子変異等) は発がんの initiation には関わるものの、発がんの十分条件ではない。このことから、高等動物の正常組織では Wnt 経路誘発性の細胞競合の活動がある程度制限されていると推測されるが、高等動物における Wnt 経路誘発性の細胞競合の報告は未だ無く、またその役割は不明である。

研究代表者の石谷は、種々の非哺乳類モデル動物を用いて、Wnt 経路の機能と制御に関する研究を一貫して行ってきた。これまでに、タンパク質リン酸化酵素である NLK や Hspk2 等、多数の Wnt 経路の新規制御因子を同定し、それらの分子機能と脊椎動物の組織構築における機能を解明してきた (*Nature* 1999a; *Nat Cell Biol* 2005; *Development* 2009; *EMBO J* 2012a; *EMBO J* 2012b)。また、Wnt 経路の活動をゼブラフィッシュ個体において可視化解析する系を独自に開発している (*Dev Biol* 2012)。一方、分担研究者の岡田は、主にマウスを用いて、がん発生における Src の機能と制御に関する研究を一貫して進めてきており、これまでに多数の Src の上流分子 (Csk, Cbp 等)・下流分子 (p18, Arhgef5 等) を同定し、それらの分子機能および腫瘍形成との関連を明らかにしている (*Cell* 1993; *Nature* 2000; *Mol Cell* 2008; *EMBO J* 2009; *J Cell Sci* 2010, 2013)。

2. 研究の目的

本研究では、これまで築き上げてきた独自の Src・Wnt 経路の解析系や Src・Wnt 経路の機能と制御に関する知見と予備的データ、さらには領域内連携研究で得られる重要な知見を総動員して、脊椎動物における Src・Wnt 経路誘発性細胞競合現象の全容の理解に迫ることを目的とする。まず、独自に確立するゼブラフィッシュ細胞競合可視化解析系を用いて、個体発生過程における Src・Wnt 経路誘発性の細胞競合の動態と役割を解明する。また、Src・Wnt 経路誘発性細胞競合に関わる新たな競合関連分子を同定する。一方で、ゼブラフィッシュ可視化解析系を用いて、組織中に異常な細胞が生じてから腫瘍形成が起こる過程における細胞競合の役割を明らかにする。

3. 研究の方法

本研究では、Src・Wnt 経路に注目し、脊椎動物の個体発生や恒常性維持における細胞競合の分子機序と機能的役割、および腫瘍進展との関連を解明するために、以下の研究を実施した。

(1) Src・Wnt 経路誘発性の細胞競合の in vivo 解析系の構築と動態解析

ゼブラフィッシュの生組織において、Src・Wnt 経路の活性が異常な細胞を局所的に誘導する系を構築する。これらの系を用いて、生組織中に Src・Wnt 経路の活性異常細胞をモザイク状に誘導して隣接する正常細胞との細胞競合を誘発し、in vivo における細胞競合動態を解析する。

(2) 細胞競合制御因子の同定と動作機序解明

Src・Wnt 経路誘発性の細胞競合の in vitro 解析系を確立する。この系において、申請者が豊富な解析リソースを有する Src・Wnt 経路関連因子群、あるいは本領域の他のグループにより同定された細胞競合関連因子群と、Src・Wnt 経路誘発性細胞競合の関連を検討する。さらに、オミックス解析により、細胞競合に関与する分子を同定し、in vivo 解析系を用いてそれらの機能解析を行う。以上の成果に基づき、Src・Wnt 経路の活性化が誘発する細胞競合の動作機序と、Src と Wnt 経路が細胞競合において相反する効果をもたらす原因を解明するとともに、細胞競合の共通分子基盤の解明、細胞競合マーカーの同定を目指す。

(3) 腫瘍形成と細胞競合の関連解析

Src・Wnt 経路の活性異常細胞ががん化する過程に関わる分子群を同定し、それらと細胞競合関連因子群の関係、およびその腫瘍形成における意義を解析する。

4. 研究成果

(1) 細胞競合は、組織パターン形成の確実な実行に必須である。

我々は当初予定通り Wnt 経路誘発性の細胞競合の in vivo 可視化解析系を確立し、これを用いてゼブラフィッシュ胚における Wnt 経路誘発性の細胞競合の制御機構と意義を解析しようとしたが、予想に反して、初期胚において Wnt 経路異常活性化細胞と Wnt 経路異常低下細胞の総合が (予想に反して) 細胞競合の敗者となることを発見した。そして、その制御が組織パターン形成の確実な実行に必須であることを見出した。以下に、その詳細について記述する。臓器・組織が固有の機能を発揮するためには、特定の機能を備える細胞 (幹細胞・前駆細胞や機能分化した細胞) を適切な位置に適切な数だけその内部に配置する必要がある。このような細胞配置 (組織パターン) は、Wnt/ β -catenin シグナル (Wnt 経路) や Shh シグナルなどのモルフォゲンの活性勾配によって作り上げられる。例えば哺乳類を含む脊椎動物初期胚の前後パターンの形成は Wnt/ β -catenin シグナルが制御する。後方組織から Wnt 分子が分泌され、組織後方に位置する細胞では高濃度の Wnt 分子により Wnt/ β -catenin シグナルが強く活性化され、一方で、前方に位置する細胞では Wnt 濃度が低いために Wnt/ β -catenin シグナルが活性化されない。結果として組織の前後軸方向に沿って Wnt/ β -catenin 活性勾配 (モルフォゲン勾配) が形成され、この勾配に沿って各細胞が自身の位置情報を把握し、その位置に作られるべき細胞 (例えば前方では終脳の前駆細胞、後方では脊髄の前駆細胞など) へと分化する。これにより初期胚の前後パターンが作り上げられる。同様の Wnt/ β -catenin 活性勾配は、形態形成途上の脳、脊髄、肺、心

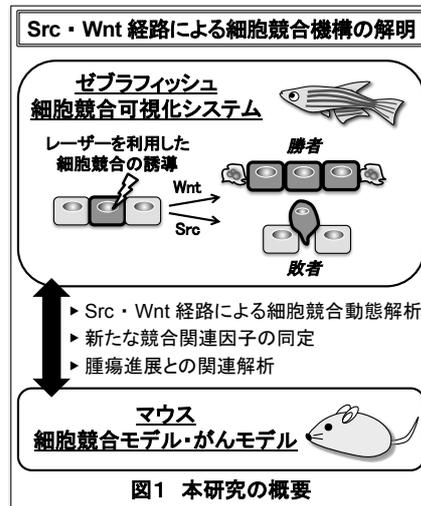


図1 本研究の概要

臓、肝臓、腎臓など種々の組織で形成され、それぞれの組織にパターンを与えるだけでなく、再生や細胞のターンオーバーが起こる成体組織（肝臓や腸上皮など）でも形成され、組織の構造と機能を維持する。つまり、組織の構造・機能はモルフォゲン勾配により支えられており、それ故、組織をプログラム通りに構築し、その変性を防ぐためにはモルフォゲン勾配の正確な形成・維持は必須である。事実、モルフォゲンシグナルの制御破綻は、発生異常のみならず、肺や肝臓、腎臓の繊維化や心肥大、心臓弁膜症、がんなど種々の組織変性疾患に関わる。しかしながら、モルフォゲン勾配の正確な形成・維持を支える分子基盤はよくわかっていない。

我々は本研究において、細胞競合がモルフォゲン勾配の乱れを修復し、組織パターン形成の失敗を防ぐこと（図2）を発見した。具体的には、独自開発した Wnt/ β -catenin シグナルのライブイメージング系を用いた解析により、Wnt/ β -catenin 活性勾配が形成されたゼブラフィッシュ胚において勾配を乱す Wnt/ β -catenin 活性異常細胞が突発的に生じると、周辺の細胞がこの異常細胞を“不適応細胞”として認識して殺し（細胞競合により排除し）、これにより勾配の乱れを修復することを発見した。さらに RNA-seq とイメージングを組み合わせた解析により、Wnt/ β -catenin シグナルが細胞接着分子 Cadherin を細胞膜で安定化し、Wnt/ β -catenin 活性勾配と関連した Cadherin 量勾配が胚前後軸に沿って形成されること（図2左）、内的・外的攪乱により生じた Wnt/ β -catenin 活性異常細胞では Cadherin 量勾配が変化し、周辺正常細胞とのコミュニケーションを経て異常細胞における Cadherin 量異常が感知され、結果として異常細胞において Smad の活性化とそれに伴う活性酸素（ROS）の過剰産生が起き（図2中央）、最終的に異常細胞がアポトーシスを起こして組織から除去されて Wnt/ β -catenin 活性勾配が正常に回復すること（図2右）を明らかにした。また、ROS の産生を人為的に抑えて異常細胞の排除を強制的に抑制したところ、生理的に生じた異常細胞がゼブラフィッシュ胚に蓄積し、組織パターンの乱れ（後方に形成されるべき脊髄の前駆細胞が脳が形成される前方組織に生じるなど）や腫瘍様細胞塊の形成が起きた。このように、生理的に生じる Wnt/ β -catenin シグナル活性勾配の乱れを細胞競合が正し、これにより確実なパターン形成が実現することがわかってきた（Akieda et al., Nature Communications under revision）。

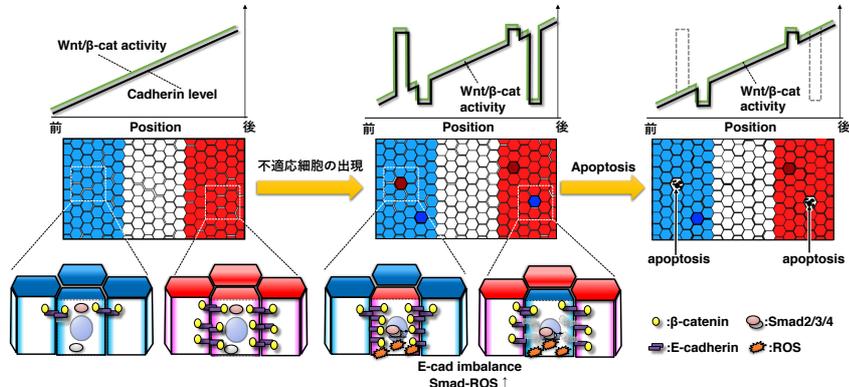


図2：Wnt/ β -cateninモルフォゲン勾配を乱す不適応細胞は細胞間コミュニケーションを介して除去され、結果として勾配の乱れが修正される

興味深いことに、この Wnt シグナル異常細胞の排除制御因子として、Smad と E-cadherin が見つかった。Wnt シグナルの異常活性化は、大腸がん患者の 80% で起きており、また、Smad と E-cadherin はがん抑制遺伝子としても知られる。加えて、生体の腸でも Wnt シグナル勾配が存在している。これらのことを合わせると、成体の腸において Wnt シグナル異常細胞が生じた場合は、細胞競合によって異常細胞が排除され、がんの発生が予防されており、一方で、大腸がんの患者では Smad などのがん抑制遺伝子の機能低下に伴って細胞競合活性が落ちて、Wnt シグナル異常細胞が生き残って増殖して腫瘍が形成された、と推測できる。今後、この可能性を検討していく必要があるだろう。

(2) ゼブラフィッシュ稚魚皮膚をモデルとした細胞競合可視化系の構築に成功

本研究開始以前に藤田らによって「ゼブラフィッシュ初期胚上皮を用いた Src 誘発性細胞競合の解析系」が既に確立されていたものの、初期胚はダイナミックな形態形成運動が起きるため、細胞競合動態の経時観察が容易ではなかった。そこで本研究では、組織内の細胞運動が比較的穏やかなゼブラフィッシュ稚魚の皮膚組織に注目して新たな競合解析系を構築した。本系においては、Src だけでなく、Ras やその他の複数のがん関連因子によって誘導される細胞競合を観察でき、さらに、「異常細胞の誘導からその排除までの全過程をリアルタイムで観察できる。つまり、本領域の研究の推進だけでなく細胞競合研究全体の発展に寄与し得る、新たな細胞競合 *in vivo* 解析系の確立に成功した」と言える。（論文投稿準備中）

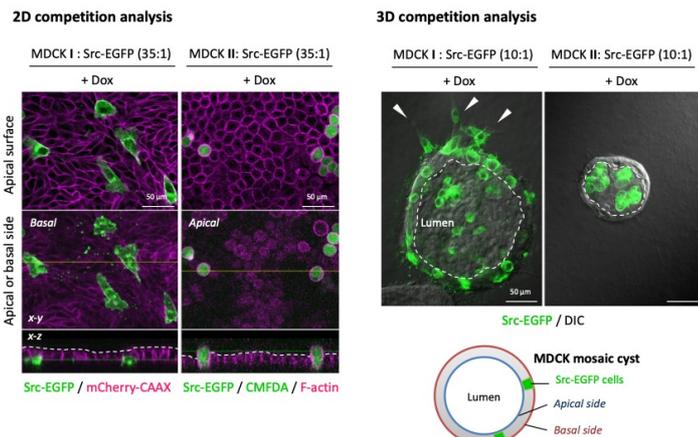
(3) ゼブラフィッシュ稚魚皮膚をモデルとして細胞競合の破綻と初期腫瘍形成過程の可視化に成功

上述のように、ゼブラフィッシュ稚魚の皮膚をヒト上皮組織のモデルとし、人為的に誘導した少数のがん原細胞と隣接細胞との競合をイメージングする系を構築した。この系を用いて、がん原遺伝子 Ras が異常活性化した変異細胞（Ras 変異細胞）を誘導すると、隣接正常細胞と競合して上皮組織から排除され、組織は健康に保たれた。しかし、Ras 変異細胞に p53 機能獲得変異を追加で導入したところ、この二重変異細胞は排除されずに脱分化・幹細胞化して増殖したのちに老化し、SASP (Senescence-Associated Secretory Phenotype) 関連分子の分泌を介して隣接正常細胞にも増殖と老化を促し、最終的に隣接細胞群と共にヘテロな腫瘍様細胞塊を形成した。このように、細胞競合の破綻が初期腫瘍形成を引き起こすプロセスの可視化に成功した。ヒトのがんの多くにおいて Ras 変異と p53 変異は相関して起きており、また、ヒト腫瘍もヘテロな細胞集団であることから、ヒト腫瘍形成超初期においても同様の機序が関与すると期待している。（論文投稿準備中）

(4) Src が脂質ラフトに移行するか否かで細胞逸脱の方向性が決まる

正常な組織内に異常な細胞が出現した場合、その細胞は周囲の正常な細胞によって排除される。この現象は細胞競合と呼ばれ、正常な組織を維持するシステムと考えられている。しかし異常ながん細胞が細胞競合を逃れ、腫瘍部を拡大するあるいは浸潤するメカニズムは詳しく知られていない。そこで、このがん細胞が細胞競合を凌駕するメカニズムの解明を目指した研究を実施した。解析には、がん細胞のモデルとして、がん原遺伝子 Src (-EGFP) の発現誘導システムを導入した MDCK type I 系統の細胞を利用した。この細胞は、ドキシサイクリンを添加することによって任意のタイミングで Src の発現と、それによる細胞の形質転換を誘導することが可能である。この Src 発現誘導細胞を正常細胞層に混在させ、二次元あるいは三次元培養条件下で

図3) MDCK I と MDCK II では、Src 活性化細胞の細胞競合における挙動が異なる



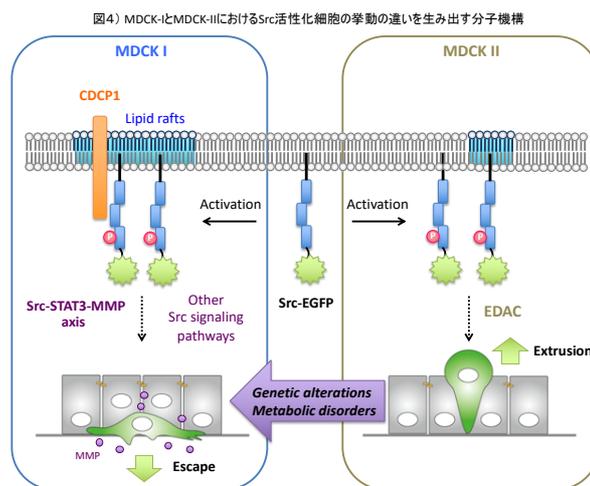
Src 発現誘導後の細胞の挙動を観察した。

細胞競合条件での解析を行った結果、Src 発現細胞は次第に基底膜側へ逸脱する様子が観察された。これは従来の MDCK type II 系統の細胞を利用した結果とは異なるものであった (図3)。そこで、この両者間の違いを明らかにすることで、Src 発現細胞の細胞競合を明らかにすることを目指した。そこで、Src 発現細胞が基底膜側へ逸脱する原因を探るべく阻害剤スクリーニングを実施したところ、コレステロールやスフィンゴ脂質の脂質代謝系の阻害剤処理によって、基底膜側への潜り込みが抑制された。そこで、両脂質によって構成される脂質ラフトの関与を解析した。その結果、MDCK type I 細胞では活性化した Src が脂質ラフトに集積する様子が観察された。これに対して、MDCK type II 細胞では Src の集積が軽微であった。そこで、ラパマイシンを介した FKBP-FRB のヘテロダイマー形成誘導システムを利用して、脂質ラフト移行型 Src と非移行型 Src を発現する細胞の違いを解析した。脂質ラフト移行型 Src 発現細胞は基底膜側へ潜り込んだが、非移行型 Src は管腔側へ排除された。以上の結果は、Src が脂質ラフトに移行するか否かで細胞逸脱の方向性が決まることを示唆していた。

次に、この Src の脂質ラフトへの移行を制御するタンパク質の探索を行った。脂質ラフト内に Src をリクルートするタンパク質が存在すると考えて、Src と結合するタンパク質を免疫沈降法と質量分析器で解析した。その結果、候補タンパク質として膜貫通型タンパク質の CDCP1 を同定した。MDCK type I 細胞と type II 細胞に CDCP1 を過剰発現させると、両細胞とも Src が脂質ラフトに集積して、基底膜側へ逸脱した。逆に、CDCP1 をノックアウトすると、Src の脂質ラフトへの集積が減少して、細胞は管腔側へ排除された。以上の結果から、Src の脂質ラフトへの移行は CDCP1 によって制御されていると考えられた。

最後に、細胞の基底膜側への逸脱を導く Src 下流シグナルを解析した。そこで、CDCP1 を過剰発現させて Src の基質タンパク質のリン酸化状態を解析したところ、シグナル伝達兼転写活性化因子 STAT3 が強くリン酸化されていることを明らかにした。STAT3 の活性化は細胞外マトリックス分解酵素 MMP の遺伝子発現を亢進させることから、これが基底膜側への逸脱に重要である可能性が考えられる。そこで、STAT3 と MMP の阻害剤を処理したところ、いずれの条件においても Src 活性化による基底膜側への逸脱が抑制された。以上の結果から、STAT3 活性化による MMP の亢進が Src 発現細胞の基底膜側への逸脱に重要であることが明らかになった (図4)。

本研究から、活性化した Src の一部は脂質ラフトに集積して、そこで STAT3 の活性化とそれに続く MMP の亢進を誘導することが明らかになった。MMP の発現による細胞間接着の変化や細胞基質の変質によって、Src 発現細胞は周囲の正常細胞からの押し出しを回避して、基底膜側へ逸脱すると考えられる。また、このような Src の脂質ラフトへの集積が十分でない場合には、STAT3-MMP 経路が活性化せずに、細胞は排除されると考えられる。このような細胞逸脱の方向性を決める因子として、CDCP1 のような Src の局在制御に関わるタンパク質の発現や細胞膜の構成脂質の変化が考えられ、今後はがん細胞の遺伝子発現の変動や細胞内代謝の変質を解析する必要がある。



(5) その他

MDCK 細胞やその他上皮細胞培養を使って、Wnt シグナル駆動性細胞競合を in vitro での再現を試みたが、うまくいかなかった。また、Wnt シグナル勾配が形成されるゼブラフィッシュ初期胚では再現でき、勾配がないゼブラフィッシュ稚魚皮膚では再現できなかったことから、Wnt シグナル勾配の存在が Wnt シグナル駆動性細胞競合に必須と考えられた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 30 件) 以下、代表的なもののみ記載 (全て査読あり)

- Horizontal Boundary Cells, a Special Group of Somitic Cells, Play Crucial Roles in the Formation of Dorsoventral Compartments in Teleost Somite. Abe K, Shimada A, Tayama S, Nishikawa H, Kaneko T, Tsuda S, Karaiwa A, Matsui T, Ishitani T, *Takeda H. Cell Rep. 27: 928-939, 2019
- Pharmacological enhancement of retinoid-related orphan receptor α function mitigates spinocerebellar ataxia type 3 pathology. Watanabe M, Hoshino C, Konno A, Fukuzaki Y, Matsuzaki Y, Ishitani T, *Hirai H. Neurobiol Dis. 121: 263-273, 2019
- Src mediates TGF- β -induced intraocular pressure elevation in glaucoma. Tsukamoto T, Kajiwara K, Nada S, *Okada M J Cell Physiol. 234: 1730-1744, 2019.
- Involvement of sonic hedgehog and notch signaling in regenerative neurogenesis in adult zebrafish optic tectum after stab injury. Ueda Y, Shimizu Y, Shimizu N, Ishitani T, *Ohshima T. J Comp Neurol. 526: 2360-2372, 2018
- Roles of Lamtor1 in Macrophages, CD4+ T-cells, and Regulatory T-cells. Kimura T, Kumanogoh A, Okada M Critical reviews in immunology. 38: 403-414, 2018
- Rheb localized on the Golgi membrane activates lysosome-localized mTORC1 at the Golgi-lysosome contact site. Hao F, Kondo K, Itoh T, Ikari S, Nada S, Okada M, *Noda T. J Cell Sci. 131(3), pii: Jcs208017, 2018.
- Context-dependent regulation of the β -catenin transcriptional complex supports diverse functions of Wnt/ β -catenin signaling. Masuda T, *Ishitani T. J Biochem. 161: 9-17, 2017
- Hippo signaling interactions with Wnt/ β -catenin and Notch signaling repress liver tumorigenesis. Kim W, Khan SK, Gvozdenovic-Jeremic J, Kim Y, Dahlman J, Kim H, Park O, Ishitani T, Jho EH, Gao B, *Yang Y. J Clin Invest. 127: 137-15, 2017
- Structural basis for the assembly of the Ragulator-Rag GTPase complex. Yonehara R, Nada S, Nakai T, Nakai M, Kitamura A, Ogawa A, Nakatsumi H, Nakayama KI, Li S, Standley DM, Yamashita E, Nakagawa A, *Okada M. Nature Commun. 8: 1625, 2017.
- Polarization of M2 macrophages requires Lamtor1 that integrates cytokine and amino-acid signals. Kimura T, Nada S, Takegahara N, Okuno T, Nojima S, Kang S, Ito D, Morimoto K, Hosokawa T, Hayama Y, Mitsui Y, Sakurai N, Sarashina-Kida H, Nishide M, Maeda Y, Takamatsu H, Okuzaki D, Yamada M, Okada M. *Kumanogoh A Nat Commun 7: 13130, 2016.
- The Rho guanine nucleotide exchange factor ARHGEF5 promotes tumor malignancy via epithelial-mesenchymal transition. Komiya Y, Onodera Y, Kuroiwa M, Nomimura S, Kubo Y, Nam JM, Kajiwara K, Nada S, Oneyama C, Sabe H, *Okada M Oncogenesis 5: e258, 2016.
- miR-27b suppresses tumor progression by regulating ARFGEF1 and the focal adhesion signaling. Matsuyama R, Okuzaki D, Okada M. *Oneyama C Cancer Sci. 107: 28-35, 2016.
- Fer tyrosine kinase oligomer mediates and amplifies Src-induced tumor progression. *Oneyama C, Yoshikawa Y, Ninomiya Y, Iino T, Tsukita S, Okada M Oncogene. 35: 501-12, 2016.

14. Hipk2 and PP1c cooperate to maintain Dvl protein levels required for Wnt signal transduction. Shimizu N, Ishitani S, Sato A, Shibuya H, Ishitani T. Cell Rep. 8: 1391-1404, 2014
15. Role of the ANKMY2-FKBP38 axis in regulation of the Sonic hedgehog (Shh) signaling pathway. Saita S, Shirane M, Ishitani T, Shimizu N, *Nakayama KI. J Biol Chem. 289: 25639-25654, 2014
16. p18/LAMTOR1: a late endosome/lysosome-specific anchor protein for the mTORC1/MAPK signaling pathway. Nada S, Mori S, Takahashi Y, *Okada M Methods Enzymol 535: 249-263, 2014.
17. The mTOR pathway controls cell proliferation by regulating the FoxO3a transcription factor via SGK1 kinase. Mori S, Nada S, Kimura H, Tajima S, Takahashi Y, Kitamura A, Onoyama C, *Okada M PLoS One. 9: e88891, 2014

[学会発表] (計 142 件) 代表的なもののみ記載

1. Tohru Ishitani
New mechanisms that regulate Wnt/ β -catenin signaling and their potential roles in cancer
第 73 回日本癌学会シンポジウム(招待講演) 2014 年 09 月 パシフィコ横浜
2. 石谷 閑、石谷 太
Hipk2 and PP1c cooperate to maintain Dvl protein levels required for Wnt signal transduction
第 87 回日本生化学会大会 シンポジウム (招待講演) 2014 年 10 月
京都国際会館
3. 清水 誠之、石谷 閑、佐久間 恵、石谷 太
細胞間の協調による Wnt/ β カデニンシグナルの制御
第 37 回日本分子生物学会年会 (招待講演) 2014 年 11 月 パシフィコ横浜
4. Tohru Ishitani
Cell competition-mediated elimination of signaling-defective epithelial cells in zebrafish
1st International Symposium on Cell Competition, Cell Competition in Development and Cancer, (招待講演) (国際学会) 2015 年 09 月 京都大学
5. Tohru Ishitani
Defense systems against cancer in animal tissues 国立遺伝学研究所研究会 (招待講演)
2015 年 11 月 国立遺伝学研究所
6. 石谷 太
動物組織の構築・維持を支える Wnt/ β -catenin シグナル制御機構
難治疾患共同研究拠点シンポジウム (招待講演) 2015 年 11 月
東京医科歯科大学
7. 梶原健太郎、岡田雅人
上皮細胞の形態形成における Src 活性化の時空間的制御
蛋白研セミナー Mechanism of Biology on the Membrane 生体膜上の生物化学 (招待講演) 2016 年 03 月 ホテル阪急エキスポパーク
8. 石谷 太
Cell competition-mediated elimination of signaling-perturbed cells supports robustness of early vertebrate embryogenesis
2nd Cell Competition International Symposium (招待講演) (国際学会)
2016 年 04 月 京都大学
9. Yuki Akieda, Hironobu Furuie, Tohru Ishitani
Unfit cells with abnormal levels of β -catenin are actively eliminated from animal tissues to make certain of Wnt/ β -catenin signaling-mediated morphogenesis.
EMBO conference Wnt meeting 2016 (国際学会)
2016 年 09 月 マサリク大学、チェコ
10. Tohru Ishitani
Cells with unfit levels of β -catenin are actively eliminated from animal tissues to make certain of Wnt/ β -catenin signaling-mediated morphogenesis.
the 7th Asia Oceania Zebrafish Meeting (国際学会)
2016 年 10 月 シンガポール国立大学
11. Tohru Ishitani
Apoptotic elimination of cells lacking the harmony of Wnt/ β -catenin signaling.
発生生物学会 秋季シンポジウム (招待講演)
2016 年 10 月 三島市
12. Tohru Ishitani
Cell competition corrects distortion of the Wnt/ β -catenin signaling activity gradient in vertebrate embryonic patterning
International Symposium Cell competition, apoptosis, cancer (国際学会)
2016 年 10 月 Madrid
13. Tohru Ishitani
Cell competition supports robustness of embryonic patterning: a new system correcting distortion of the Wnt/ β -catenin signaling activity gradient.
第 39 回日本分子生物学会年会 指定シンポジウム「細胞競合が切り拓く新たな概念・領域」(招待講演) 2016 年 11 月
14. Tohru Ishitani
Cell competition supports robustness of embryonic patterning: a new system correcting distortion of the Wnt/ β -catenin signaling activity gradient
Japanese Society of Developmental Biologists 50th (招待講演) 2017 年 6 月
Tower Hall Funabori
15. Tohru Ishitani
The noise-cancelling system supporting precise Wnt/ β -catenin signaling-mediated vertebrate tissue patterning.
International Symposium of Cell Competition (招待講演) (国際学会) 2017 年 8 月
College Cafeteria Foursquare
16. Tohru Ishitani
The noise-cancelling system supporting precise Wnt/ β -catenin signaling-mediated vertebrate tissue patterning Gordon Research Conference Wnt signaling (国際学会)
2017 年 8 月 Stoweflake Conference Center
17. Tohru Ishitani
The noise-cancelling system supporting precise Wnt/ β -catenin signaling-mediated vertebrate tissue patterning. Conbio2017 (招待講演) 2017 年 12 月
神戸ポートアイランド
18. Tohru Ishitani

The noise-cancelling system supporting precise Wnt/ β -catenin signaling-mediated vertebrate tissue patterning. Cell competition in Development and Cancer
2018年2月 University of College London

19. 石谷 太
小型魚類イメージング解析により明らかになる、未知のがん初期発生機構
日本薬学会第138年会 シンポジウム モデル生物が拓く“がん治療イノベーション”：創薬と診断のパラダイムシフト（招待講演）2018年3月 金沢
20. 石谷 太
ゼブラフィッシュ可視化解析により見えてきた、発生ロバストネスを支える細胞競合を介したシグナル補正機構
第70回細胞生物学会・第51回日本発生生物学会 合同大会 NBRP サテライトワークショップ（招待講演）2018年6月 タワーホール船堀 東京
21. Tohru Ishitani
Apoptotic elimination of unfit cells shapes up the Wnt/ β -catenin morphogen gradient.
2018 International Zebrafish Conference（国際学会）2018年6月 Madison USA
22. 石谷 太
魚で解き明かす、未知のがん初期発生機構と生体防御システム
第13回 Basic Urology Research Seminar（招待講演）2018年8月 ホテルメトロポリタン高崎
23. 石谷 太
アイスクランセリングシステム：動物組織の正確なパターン形成を支える、細胞死を介したシグナルノイズ除去【第91回日本生化学会大会】シンポジウム（招待講演）2018年9月 京都国際会議場
24. 岡田 雅人
がん発生における Src チロシンキナーゼの立ち位置第91回日本生化学会大会（招待講演）
2018年9月 京都国際会議場

〔図書〕（計7件）

欧文書籍

1. Zou Juqi, *Tohru Ishitani,
Zebrafish Wnt/ β -catenin signaling reporters facilitates understanding of its in vivo dynamic regulation and discovery of the therapeutic agents.
図書名「Zebrafish, Medaka, and Other Small Fishes – New Model Animals in Biology, Medicine, and Beyond」（Springer社）・ページ3-16（総ページ数315）2018年
2. *Tohru Ishitani, Shizuka Ishitani
Nemo-like kinase
図書名「Encyclopedia of Signaling Molecules, 2nd Edition」（Springer社）・ページ NLK section（総ページ数6330）・2017年
3. *Tohru Ishitani
Post-translational modification of Tcf/Lef: New insights into the regulation of Wnt/ β -catenin signaling
図書名「Protein modifications in pathogenic dysregulation of signaling」（Springer社）ページ327-342（総ページ数348）・2015年
4. *Tohru Ishitani
Context-Dependent Bidirectional Modulation of Wnt/ β -Catenin Signaling
掲載誌「New Principles in Developmental Processes」（Springer社）ページ213-226（総ページ数321）・2014年

和文書籍

1. 原岡 由喜也、*石谷 太
小型魚類イメージング解析により明らかになる、未知のがん初期発生機構
掲載誌 薬学雑誌 (YAKUGAKU ZASSHI) 139巻5号 ページ733-741 2019年 日本薬学会
2. 穂枝佑紀、*石谷 太
Wnt/ β カテナンシグナルと細胞間コミュニケーション
掲載誌 医学のあゆみ・257巻(4号) ページ293-299 2016年 医歯薬出版株式会社
3. 北野圭介、岡田雅人
Src による細胞競合
掲載誌 医学のあゆみ・257巻(4号) ページ277-283 2016年 医歯薬出版株式会社

〔産業財産権〕

○出願状況（計0件）

○取得状況（計0件）

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.biken.osaka-u.ac.jp/biken/oncogene/index.htm>

<http://signal-system.imcr.gunma-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：岡田 雅人

ローマ字氏名：Masato Okada

所属研究機関名：大阪大学

部局名：微生物病研究所

職名：教授

研究者番号（8桁）：10177058

(2)研究協力者

研究協力者氏名：清水 誠之、佐久間 恵、石谷 閑、原岡 由喜也、穂枝 佑紀、小神野 翔平、Zou Juqi、古家 博信、梶原健太郎、北野 圭介、大倉 寛也、河瀬 直之、Chen Ping-Kuan

ローマ字氏名：Nobuyuki Shimizu, Megumi Sakuma, Shizuka Ishitani, Yukinari Haraoka, Yuki Akieda, Shohei Ogamino, Zou Juqi, Hironobu Furuie, Kentaro Kajiwara, Kiskeya Kitano, Hiroya Ookura, Naoyuki Kawase, Chen Ping-Kuan

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。