

平成30年 5月29日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04703

研究課題名(和文)新規MAPK基質分子による遺伝子発現制御機構と癌におけるその破綻

研究課題名(英文)Regulation of gene expression by novel ERK substrates and its failure in cancer

研究代表者

武川 睦寛 (Takekawa, Mutsuhiro)

東京大学・医科学研究所・教授

研究者番号：30322332

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：ERK経路は細胞増殖を司る情報伝達経路であり、その異常な活性化が発癌を導く。これまでERKの基質として複数の分子が同定されているが、未知の基質も数多く存在すると考えられており、その解明は癌克服の観点からも重要である。本研究において我々は、ERK基質分子の網羅的な探索を行い、MCRIP1を始めとする複数の新規分子を同定することに成功した。さらに、ERKによるMCRIP1のリン酸化が、転写抑制共役因子CtBPの機能制御を介して、E-カドヘリンの発現と上皮間葉転換を調節していることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：The ERK pathway not only upregulates growth-promoting genes, but also downregulates anti-proliferative genes. In particular, ERK signaling contributes to repression of the E-cadherin gene during EMT. The CtBP co-repressor is also involved in gene silencing of E-cadherin. However, the functional relationship between ERK signaling and CtBP is unknown. In this study, we identified an ERK substrate MCRIP1, which bridges ERK signaling and CtBP-mediated gene silencing. CtBP is recruited to promoter elements of target genes by interacting with the transcriptional repressor ZEB1. We found that MCRIP1 binds to CtBP, thereby inhibiting CtBP-ZEB1 interaction. When phosphorylated by ERK, MCRIP1 dissociates from CtBP, allowing CtBP to interact with ZEB1. In this manner, CtBP is recruited to, and silences, the E-cadherin promoter by inducing chromatin modifications. Our findings reveal a mechanism underlying ERK-induced epigenetic gene silencing of tumor suppressors and its dysregulation in cancer.

研究分野：分子腫瘍学

キーワード：エピゲノム制御 がん ERK

## 1. 研究開始当初の背景

上皮間葉転換 (EMT) は、様々な増殖因子刺激 (TGF $\beta$ 、EGF、HGF など) に応じて、上皮細胞が上皮マーカーである E-カドヘリン

(細胞同士を連結して繋ぎ止める分子) の発現を失い、運動能の高い間葉系細胞の性質を獲得する現象である。EMT は器官形成や創傷治癒、組織線維化など、様々な生理的・病理性生命現象に関与するが、癌細胞が高い運動能を獲得して浸潤・転移する際にも重要であることが知られている。従って、EMT の制御機構、特に EMT の最も重要なステップである E-カドヘリンの発現抑制機構を解明することは、癌悪性化メカニズムを理解し、新たな治療法を開発する上でも極めて重要であると考えられる。しかしながら、その分子機構には未だ不明な点が数多く残されている。

癌細胞で異常な EMT が誘発される一因として、これまでに ERK 経路 (Raf-MEK-ERK) の活性化が重要であることが報告されている。実際に、この経路の上流に位置する Ras や Raf などの分子は、様々な癌において高率に遺伝子変異が見出される癌遺伝子であり、ERK 経路を異常に活性化して細胞を癌化させる。ERK 経路が発癌を導くメカニズムとして、主に、ERK が細胞増殖に重要な遺伝子群 (初期応答遺伝子や、サイクリン D 等) の発現を亢進させる作用を持つことが注目されてきた。しかしながら近年、ERK は増殖を促進する遺伝子の発現を亢進させるだけでなく、同時に、E-カドヘリンなどの癌抑制遺伝子の発現をも抑制して、EMT を誘導することで癌の更なる悪性化を導くことが報告されている。その一方で、E-カドヘリンの発現抑制に、転写抑制共役因子である CtBP が関与することも示されている。CtBP は、核内で様々なヒストン修飾酵素 (脱アセチル化酵素 HDAC や、メチル化酵素 HMT など) と複合体を形成する分子であるが、自分自身では DNA と結合する能力を持たないため、普段は核質内に局在している。しかし、細胞が増殖因子などで刺激されると、CtBP は染色体 DNA 上に存在する転写抑制因子 (ZEB など) と結合して標的遺伝子のプロモーター領域にリクルートされ、周辺のヒストン修飾を変化させて E-カドヘリンを始めとする様々な遺伝子の転写を抑制することが知られている。従って、EMT には ERK 経路と CtBP の両方が関与するが、両者がどのようにして協調的に作用し、EMT を誘導するのか、その分

子メカニズムに関してはこれまで全く知見がなかった。

## 2. 研究の目的

癌抑制遺伝子、増殖阻害遺伝子など、特定の遺伝子の発現を ERK シグナルがどの様にして抑制するのか、その分子機構を明らかにするため、本研究では ERK によってリン酸化される基質分子の網羅的探索を実施するとともに、同定した基質分子が CtBP の機能制御と EMT 誘導に関与し得るか検証を行った。

## 3. 研究の方法

### 1) 酵母 three-hybrid 法による ERK 基質分子の網羅的探索

恒常的活性化型ヒト ERK 変異体を安定発現する出芽酵母に bait として pBTM117-PBD ベクター、prey としてヒト cDNA 発現ライブラリーを導入し、ERK 基質分子の網羅的なスクリーニングを行った。遺伝子導入酵母細胞をヒスチジン欠損培地上に播種し、数日後に生存してコロニーを形成した細胞からヒト由来 cDNA を回収し、その塩基配列を決定した。

### 2) 上皮間葉転換とエピゲノムの検出

培養細胞に、レトロウイルスを用いて遺伝子を導入した後、E-カドヘリンやビメンチンの発現を蛍光免疫染色およびウエスタンブロットにより確認した。また、細胞運動能の亢進は、wound healing migration assay および matrigel invasion assay により検証した。プロモーター領域のヒストン修飾はクロマチン免疫沈降法により解析した。

## 4. 研究成果

### 1) 新規 ERK 基質分子 MCRIP1 の同定

ERK によってリン酸化される基質分子を、ヒト cDNA 発現ライブラリーから網羅的に探索する新たな実験法を開発してスクリーニングを行い、複数の新規 ERK 基質候補分子を同定することに成功した。これらの分子のうち、特にこれまで一切論文報告のない新規遺伝子 (MAPK-regulated corepressor interacting protein, MCRIP1 と命名) に着目して解析を進めた結果、MCRIP1 が実際に ERK に特異的な基質分子であり、増殖因子刺激などに応じて細胞内で ERK 依存的に速やかにリン酸化されることが明らかとなった。また、MCRIP1 に系統的な点変異を導入して解析を行い、MCRIP1 分子内の S21 および T30 が ERK に

よってリン酸化されるサイトであることを見出した。

## 2) MCRIP1 による CtBP の機能制御

MCRIP1 は、その C 末端領域に CtBP と特異的に結合するコンセンサス配列を有していたことから、MCRIP1 が CtBP の機能制御に何らかの役割を果たす可能性を想定して解析を行った。生化学的解析により、MCRIP1 が CtBP と直接結合すること、またその結果、CtBP と ZEB (転写抑制因子) 間の結合を競合的に阻害して、CtBP 依存的な転写抑制を解除する作用を持つことを見出した。さらに興味深いことに、ERK によって MCRIP1 がリン酸化されると、MCRIP1 が CtBP から解離して、CtBP が ZEB と結合できる様になり、CtBP の転写抑制作用が回復して E-カドヘリン遺伝子のプロモーター活性が抑制されることを見出した。

## 3) ERK および MCRIP1 による上皮間葉転換の制御

E-カドヘリンの発現抑制は、EMT の誘導に重要であることから、実際に MCRIP1 が EMT の制御に寄与するかどうか検証を行った。ヒト乳腺上皮細胞 (MCF10A) では、ERK 経路の活性化に伴って ZEB1 の発現が亢進し、EMT が誘導されることが明らかにされている。実際に、MCF10A 細胞にレトロウイルスを用いて ERK2 を導入すると、細胞形態が紡錘状に変化し、さらに上皮マーカーである E-cadherin の発現が低下して、典型的な EMT の特徴を示すことが確認された。この細胞に野生型 MCRIP1、もしくは各種 MCRIP1 変異体を導入したところ、野生型 MCRIP1 を導入した場合には、ERK によって EMT が問題無く誘導されたが、興味深いことに、ERK でリン酸化されない MCRIP1-AA 変異体を発現させると、MCRIP1 が CtBP から解離しないため CtBP の機能が阻害されたままとなって E-カドヘリンの発現が低下せず、EMT の誘導もほぼ完全に抑制されることを見出した。さらに、EMT に伴う細胞運動能の亢進を wound healing migration assay および matrigel invasion assay によりモニターしたところ、MCRIP1-AA 変異体を発現する細胞では、EMT の阻害と一致して、細胞運動能および浸潤能も亢進しないことが確認された。

次に、ERK 依存的な MCRIP1 のリン酸化によって、実際に MCF10A 細胞内で、CtBP が E-カドヘリン遺伝子のプロモーター上へリクルートされるようになるか、その結果、

ヒストン修飾が変化するか、ChIP アッセイにより検証を行った。コントロール細胞では、CtBP がプロモーター上に存在しないため、周辺のヒストンがアセチル化されており、転写活性型のクロマチン構造になっていたが、細胞に ERK を発現させると、MCRIP1 がリン酸化されて、CtBP がプロモーター上に結合できる様になり、その結果、ヒストンの脱アセチル化とメチル化が誘導されて、転写抑制型のクロマチン構造に変化していることが確認された。また、細胞にリン酸化されない MCRIP1-AA 変異体を導入すると、ERK 存在下でも CtBP がプロモーター上にリクルートされず、クロマチン構造の変化がキャンセルされることが分かった。以上の結果から、ERK が MCRIP1 のリン酸化を介して CtBP の機能を制御することで、プロモーター領域のクロマチン構造を変化させ、E-カドヘリン遺伝子のジーン・サイレンシングと EMT が誘導されることが明らかとなった。

## 4) 癌細胞における MCRIP1 のリン酸化異常

ヒト癌における MCRIP1 のリン酸化状態を解析したところ、B-Raf などの癌遺伝子によって ERK 経路が恒常的に活性化している多くの癌細胞で、MCRIP1 が異常にリン酸化されていること、またその結果 MCRIP1 が CtBP と結合する能力を失って EMT が起こり易い状態 (即ち、癌細胞の浸潤・転移が起きやすい状態) になっていることを見出した。

本研究により、新たな ERK 基質分子 MCRIP1 が同定されると共に、ERK が MCRIP1 を介して転写抑制共役因子 CtBP の機能を制御することでヒストン修飾を変化させ、癌抑制遺伝子 E-カドヘリンのジーン・サイレンシングが惹起されることが明らかとなった。また、癌で認められる MCRIP1 のリン酸化異常が、癌細胞の EMT を促進して、癌の浸潤・転移を亢進させる一因となりうることを示された。今後、今回の研究成果を応用した新たな癌治療戦略の確立が期待される。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 16 件)

- (1) Iijima M, Kubota Y, Sawa R, Kubota Y, Hatano M, Arashi M, Kawada M, Momose I, Takekawa M and Shibasaki M. A guanine derivative as a new MEK inhibitor produced by *Streptomyces* sp. MK63-43F2. *The Journal of Antibiotics*, 71, 135-138, (2018) 査読有
- (2) Ichimanda M, Hijiya N, Tsukamoto Y,

- Uchida T, Nakada, C, Akagi T, Etoh T, Iha H, Inomata M, Takekawa M and Moriyama M. Downregulation of DUSP4 enhances cell proliferation and invasiveness in colorectal carcinomas. *Cancer Science*. 109, 250-258 (2018). 査読有
- (3) Kubota Y, Fujioka K and Takekawa M. WGA-based lectin affinity gel electrophoresis: A novel method for the detection of O-GlcNAc-modified proteins. *PLoS One*. 12: e0180714, (2017) 査読有
- (4) 武川睦寛  
発癌シグナルによる癌抑制遺伝子のジーン・サイレンシング機構 査読無  
科研費 NEWS 2017 年度 Vol.1 p18 (2017).
- (5) Hijiya N, Tsukamoto Y, Nakada C, Tung NL, Kai T, Matsuura K, Shibata K, Inomata M, Uchida T, Tokunaga A, Amada K, Shirao K, Yamada Y, Mori H, Takeuchi I, Seto M, Aoki M, Takekawa M, and Moriyama M. Genomic loss of DUSP4 contributes to the progression of intraepithelial neoplasm of pancreas to invasive carcinoma. *Cancer Res*. 76: 2612-2625, 2016 (5) 査読有
- (6) Kinoshita E, Kinoshita-Kikuta E, Kubota Y, Takekawa M and Koike T. A Phos-tag SDS-PAGE method that effectively uses phosphoproteomic data for profiling the phosphorylation dynamics of MEK1. *Proteomics* 16: 1825-1836, 2016 (7) 査読有
- (7) Kubota Y and Takekawa M. Detection and functional analysis of SUMO-modified MEK. *Methods in Molecular Biology* 1487, 99-111, 2016 (12) 査読有
- (8) Arimoto-Matsuzaki K, Saito H, Takekawa M. TIA1 oxidation inhibits stress granule assembly and sensitizes cells to stress-induced apoptosis. *Nature Commun.* 7:10252. doi: 10.1038/ncomms10252 (2016) 査読有
- (9) 武川睦寛 MAP キナーゼ情報伝達経路の活性制御機構と疾患発症機構の解明 生物物理化学 電気泳動 60 巻 7-10, 2016 査読有
- (10) 武川睦寛 ストレス顆粒形成によるストレス誘導アポトーシスの制御と活性酸素によるその破綻. 生物物理化学 電気泳動 60 巻 s24, 2016 (8). 査読無
- (11) 武川睦寛 数理科学を活用し、人体をシステムとして理解する. 実験医学 34 巻 2752, 2016 (10). 査読無
- (12) Tomida T, Takekawa M, Saito H. Oscillation of p38 activity controls efficient pro-inflammatory gene expression. *Nature Commun.* 6:8350. doi: 10.1038/ncomms9350. (2015) 査読有
- (13) Ichikawa K, Kubota Y, Nakamura T, Weng JS, Tomida T, Saito H and Takekawa M. MCRIP1, an ERK substrate, mediates ERK-induced gene silencing during epithelial-mesenchymal transition by regulating the co-repressor CtBP. *Molecular Cell* 58: 35-46 (2015) 査読有
- (14) Sato Y, Goto E, Shibata Y, Kubota Y, Yamagata A, Goto-Ito S, Kubota K, Inoue J, Takekawa M, Tokunaga F, Fukai S. Structures of CYLD USP with Met1- or Lys63-linked diubiquitin reveal mechanisms for dual specificity. *Nature Struct. & Mol. Biol.* 22: 222-229 (2015) 査読有
- (15) Ohshima D, Arimoto-Matsuzaki K, Tomida T, Takekawa M, and Ichikawa K. Spatio-temporal dynamics and mechanisms of stress granule assembly. *PLoS Computational Biology* 11(6):e1004326. doi: 10.1371/journal.pcbi.1004326 (2015) 査読有
- (16) 久保田裕二、松崎 (有本) 京子、武川睦寛 ストレス顆粒の生理機構と疾患 医学のあゆみ 254巻5号「ストレスシグナルと疾患—細胞恒常性維持機構の破綻と病態」 409-415 (2015)
- [学会発表] (計 8 6 件)
- (1) 武川睦寛 ERK シグナルによる癌抑制遺伝子のエピゲノム・サイレンシングと発がん 東京生化学研究会 2017 年度研究報告会、2018.3.2 東京
- (2) 武川睦寛 数理解析を活用した中心体複製制御機構の解明 第 1 回 MMDS/IMSUT/CBM 合同ワークショップ、2018.2.3. 大阪
- (3) Takekawa M Aberrant regulation of MAPK signaling pathways in cancer. The 48<sup>th</sup> international symposium of the Princess Takamatsu cancer research fund, Tokyo (Japan), 2017.11.7-9
- (4) Takekawa M Aberrant post-translational modifications of the MEK MAPKK in cancer. OIST seminar, 2017/2/22, OIST, 沖縄
- (5) 武川睦寛 数理科学を活用した生命・医学研究 数学教育学会 2017 夏季研究会、2017.7.29、東京.
- (6) 武川睦寛 数理解析を活用した中心体複製制御機構の解明 2017 年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017) ワークショップ、2017.12.6. 神戸
- (7) Hisashi Moriizumi, Takanori Nakamura and Mutsuhiro Takekawa Functional analysis of feedback-phosphorylation of MKK4 by MAPKs AACR Annual Meeting 2017, 2017.4.1-5., Washington D.C., USA
- (8) Yuji Kubota, Ko Fujioka and Mutsuhiro Takekawa A novel method for the detection of O-GlcNAc-modified proteins: WGA-based lectin affinity gel electrophoresis (WGA-SDS-PAGE) プロテイン・アイランド松山、2017.9.13., 愛媛

- (9) Takanori Nakamura and Mutsuhiro Takekawa The molecular mechanisms that maintain the numerical integrity of centrosomes under stress EMBO Conference “Centrosomes and Spindle Pole Bodies”, 2017.9.24-27., Heidelberg, Germany.
- (10) Jane Weng, Takanori Nakamura and Mutsuhiro Takekawa Functional analysis of a novel ERK substrate, MCRIP1 24th East Asia Joint Symposium on Biomedical Research, 2017.10.17-18, Ohtsu, Japan
- (11) Jane Weng, Takanori Nakamura and Mutsuhiro Takekawa Epigenetic regulation of pulmonary surfactant protein expression by MCRIP1: a novel mouse model for respiratory distress syndrome 12th International Symposium of the institute Network, 2017.11.28-29. Tokyo, Japan
- (12) 中村貴紀、西住（渡海）紀子、中澤嵩、鈴木貴、武川睦寛 中心体複製開始を司る PLK4 中心体局在機構の解明 2017 年度生命科学系学会合同年次大会（ConBio2017）、2017.12.9.、神戸
- (13) 藤岡興、久保田裕二、武川睦寛 蛋白質 O-GlcNAc 化による MAPK 経路の新たな制御メカニズムの解明 第 5 4 回日本臨床分子医学会学術集会、東京、2017.4.14-15
- (14) Seina Ohe, Yuji Kubota and Mutsuhiro Takekawa Identification of novel ERK substrates by yeast three hybrid screening 東京大学生命科学シンポジウム、東京、2017 年 4 月
- (15) Hisashi Moriizumi, Takanori Nakamura and Mutsuhiro Takekawa Functional analysis of feedback-phosphorylation of MKK4 by MAPKs 第 76 回日本癌学会学術総会、横浜、2017.9.28-30
- (16) Yusuke Takagi, Yuji Kubota and Mutsuhiro Takekawa Identification of a novel protein that is induced by hyperactivation of the ERK pathway 第 76 回日本癌学会学術総会、横浜、2017.9.29
- (17) Ko Fujioka, Yuji Kubota and Mutsuhiro Takekawa Analysis of a novel O-GlcNAc protein involved in the MAPK pathway 第 76 回日本癌学会学術総会、横浜、2017.9.28-30
- (18) Yuji Kubota, Tomoyuki Tsuchiya and Mutsuhiro Takekawa Negative regulation of the ERK pathway by caspase-mediated cleavage of MEK1 during apoptosis. 第 76 回日本癌学会学術総会、横浜、2017.9.28-30
- (19) 松下萌恵、中村貴紀、武川睦寛 ストレス応答キナーゼ MTK1 による新たなストレス感知・応答機構 2017 年度生命科学系学会合同年次大会（ConBio2017）、神戸、2017.12.6.
- (20) 高木祐輔、久保田裕二、武川睦寛 ERK 経路の異常活性化により発現が亢進する新規遺伝子の同定と機能解析 2017 年度生命科学系学会合同年次大会（ConBio2017）、神戸、2017.12.6.
- (21) 久保田裕二、藤岡興、武川睦寛 蛋白質 O-GlcNAc 化を定量的かつ簡便に検出する新たな解析方法の開発 2017 年度生命科学系学会合同年次大会（ConBio2017）、神戸、2017.12.7.
- (22) 渡海紀子、中村貴紀、武川睦寛 ストレス応答 MAPK 経路によって制御される miRNA の機能解析 2017 年度生命科学系学会合同年次大会（ConBio2017）、神戸、2017.12.7.
- (23) 中村貴紀、西住（渡海）紀子、中澤嵩、鈴木貴、武川睦寛 中心体複製開始を司る PLK4 中心体局在機構の解明 2017 年度生命科学系学会合同年次大会（ConBio2017）、神戸、2017.12.8
- (24) Jane Weng、中村貴紀、武川睦寛 新規 ERK 基質分子 MCRIP1 の生理機能解析 2017 年度生命科学系学会合同年次大会（ConBio2017）、神戸、2017.12.8.
- (25) 武川睦寛 ストレス顆粒形成によるストレス誘導アポトーシスの制御と活性酸素によるその破綻 第 67 回日本電気泳動学会総会 特別講演 2016/8/27-28, 釧路
- (26) Takekawa M MCRIP1, a novel ERK substrate, mediates ERK-induced epigenetic gene silencing during epithelial-to-mesenchymal transition. 15<sup>th</sup> Karolinska Institute Cancer Retreat, 2016/9/26-27, Stockholm, Sweden.
- (27) Takekawa M Regulation of cell-fate decisions by MAPK signaling pathways and its failure in cancer. OIST seminar 2016/4/6, OIST, 沖縄
- (28) 武川睦寛 TIA1 oxidation inhibits stress granule assembly and sensitizes cells to stress-induced apoptosis 第一回 RNA 顆粒/RNA タンパク質複合体研究会 2016/07/16-17, 岡崎
- (29) 武川睦寛 MAP キナーゼ情報伝達経路の活性制御機構と疾患 第 53 回日本臨床分子医学会学術集会シンポジウム 2016/4/15-16, 東京
- (30) 武川睦寛 フィードバック・リン酸化による ERK シグナルと発癌の制御 第 39 回日本分子生物学会年会シンポジウム 2016/11/30-12/02, 横浜
- (31) 武川睦寛 Dysregulation of cell signaling pathways in cancer 第 75 回日本癌学会学術総会「がん研究入門コース 1」教育講演、2016/10/6-8, 横浜
- (32) 武川睦寛 ストレス顆粒形成によるストレス応答の制御と疾患 Science Medical Frontier Forum 2016 年 12 月 8 日 品川
- (33) Moriizumi Hisashi, Takanori Nakamura and Mutsuhiro Takekawa Functional analysis of

feedback-phosphorylation of MKK4 by MAPKs. 第 75 回日本癌学会学術総会. 2016/10/6-8, 横浜

(34) Takanori Nakamura and Mutsuhiro Takekawa, Molecular mechanisms that maintain the numerical integrity of centrosomes. American Society of Cell Biology (ASCB) annual meeting. 2016/12/3-7, San Francisco, USA.

(35) Morizumi Hisashi, Takanori Nakamura and Mutsuhiro Takekawa Functional analysis of feedback-phosphorylation of MKK4 by MAPKs. IARU International Symposium of Aging, longevity and Health. 2016/9/26, 東京

(36) 西住 (渡海) 紀子, 中村貴紀, 武川睦寛 ストレス応答 MAPK 経路依存的に発現調節される miRNA の同定 第 39 回日本分子生物学会年会 2016 年 11 月 30 日, 横浜

(37) 大江星菜, 久保田裕二, 武川睦寛 酵母 Three Hybrid 法による新規 ERK 基質分子の同定と生理機能の解明 第 39 回日本分子生物学会年会 2016 年 11 月 30 日, 横浜

(38) 高木祐輔, 久保田裕二, 川邊庸介, 武川睦寛 ERK 経路の異常活性化により発現変化する新規遺伝子の機能解析 第 53 回日本臨床分子医学会学術集会 2016 年 4 月 16 日, 東京

(39) Kubota Y and Takekawa M MEK mutants derived from sporadic cancers and congenital Ras/MAPK syndromes induce differential gene-expression profiles by modulating spatio-temporal properties of ERK signaling.

22nd East Asia Joint symposium on Biomedical Research, 2015 年 11 月 11-14, Okinawa, Japan

(40) Matsushita M, Nakamura T, and Takekawa M Identification of a novel redox-sensor that mediates activation of stress-responsive MAPK pathways. 22nd East Asia Joint symposium on Biomedical Research, 2015 年 11 月 11-14, Okinawa, Japan

(41) Matsushita M, Nakamura T, and Takekawa M Identification of a novel redox-sensor that mediates activation of stress-responsive MAPK pathways. 22nd East Asia Joint symposium on Biomedical Research, 2015 年 11 月 11-14, Okinawa, Japan

(42) 森泉寿士, 中村貴紀, 武川睦寛 癌抑制遺伝子 MKK4 のフィードバック・リン酸化の意義 第 67 回日本細胞生物学会大会 2015 年 6 月 30 日 東京

(43) 藤岡興, 久保田祐二, 武川睦寛 レクチンアフィニティーゲル電気泳動を利用した O-GlcNAc 化蛋白質の解析 第 66 回日本電気泳動学会総会 2015 年 9 月 5 日 東京

(44) 中村貴紀, 西住-渡海 紀子, 見越江里子, 松下萌恵, 武川睦寛 Tumor suppressors MKK4 and p53 cooperatively maintain centrosome integrity and chromosomal stability 第 74 回日

本癌学会学術総会 2015 年 10 月 8 日 名古屋 (45) 高木祐輔, 久保田裕二, 川邊庸介, 武川睦寛 Identification of a novel gene that is induced by hyperactivation of the ERK pathway 第 74 回日本癌学会学術総会 2015 年 10 月 10 日 名古屋

(46) 中亮介, 久保田裕二, 武川睦寛 酵母 3-ハイブリッド法による JNK 新規基質分子の同定 第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学大会 合同大会 2015 年 12 月 3 日 神戸

(47) Jane S. Weng, 中村貴紀, 武川睦寛 新規 ERK 基質分子 MCRIP1 の生理機能解析 第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学大会 合同大会 2015 年 12 月 3 日 神戸

[図書] (計 2 件)

(1) Ohshima D, Arimoto-Matsuzaki K, Tomida T, Takekawa M, and Ichikawa K. Stochastic Simulation of Stress Granules “Protein Modifications in Pathogenic Dysregulation of Signaling”, Springer, 77-93 (2015) (Editors: Inoue J and Takekawa M)

(2) Takekawa M, and Kubota Y. Mitogen-activated protein kinase signaling and cancer “Protein Modifications in Pathogenic Dysregulation of Signaling”, Springer, 211-231(2015) (Editors: Inoue J and Takekawa M)

[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.ims.u-tokyo.ac.jp/dcsmm/DCSMM/Top.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

武川 睦寛 (TAKEKAWA, MUTSUHIRO)

東京大学・医科学研究所・教授

研究者番号: 30322332

(2) 研究協力者

久保田 裕二 (KUBOTA, YUJI)

東京大学・医科学研究所・助教

研究者番号: 70614973

中村 貴紀 (NAKAMURA, TAKANORI)

東京大学・医科学研究所・助教

研究者番号: 30707576

西住 紀子 (NISHIZUMI, NORIKO)

東京大学・医科学研究所・技術専門職員

研究者番号: 30396882