

令和 3 年 5 月 14 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2015～2019

課題番号：15H05774

研究課題名(和文) TGF- β シグナルによる転写調節とがん悪性化機構

研究課題名(英文) Transcriptional regulation by TGF-beta signaling and its relation to progression of cancer

研究代表者

宮園 浩平 (MIYAZONO, Kohei)

東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・教授

研究者番号：90209908

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 158,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究はTGF- β の腫瘍促進作用の分子機構を明らかにすることを旨として研究を推進した。活性型RasはTGF- β の標的遺伝子の発現パターンに大きな影響を与え、TGF- β が腫瘍抑制因子から腫瘍促進因子に転換する過程でスイッチとして働くことを明らかにした。TGF- β は上皮細胞の間葉系細胞への分化(EMT)を誘導する。本研究では、EMTでは炎症関連遺伝子群の発現にも影響を与えること、TGF- β の長期刺激ではEMTの形質が安定化することを示した。さらに組織透明化技術により、TGF- β はがん細胞の原発巣における血管内侵入、遠隔臓器での血管外脱出、転移巣の微小環境の形成に貢献していることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究課題の成果による論文は広く引用され、組織透明化技術によるがんの転移機構の解析の成果は国内外のマスコミにも数多く取り上げられ注目された。本研究によりTGF- β が進行したがんにおいてがんの浸潤・転移の複数の段階でその進展を促進する分子機構が明らかとなった。これにより、TGF- β やRasなどのシグナルの制御を組み合わせることで進行がんの治療法の開発が可能になると期待された。

研究成果の概要(英文)：In this project, we aimed to elucidate the various tumor-promoting effects of TGF- β . We found that active Ras greatly affects the expression profiles of TGF- β target genes, and that it acts as a switch in the conversion of TGF- β from tumor suppressor to tumor promoter. TGF- β induces epithelial-mesenchymal transition (EMT). In this project, we found that EMT affects the expression of inflammation-related genes. Furthermore, we showed that long-term TGF- β stimulation stabilizes the EMT phenotype. Using a tissue-clearing technology, we found that TGF- β is involved in intravasation in the primary tumor as well as in the extravasation of cancer cells in the blood vessels at distant organs. In metastatic foci, TGF- β -stimulated cells contribute to the formation of metastatic niches, and TGF- β may play a critical role in the formation of metastatic colonies.

研究分野：腫瘍生物学

キーワード：細胞内シグナル伝達 細胞医化学 がん微小環境 がん幹細胞 ゲノム科学

1. 研究開始当初の背景

TGF- β (transforming growth factor- β)は 1980 年代初頭に軟寒天培地の中で正常線維芽細胞の形質転換を促進する因子として発見された。しかし 1985 年に TGF- β が上皮細胞など多くの細胞の増殖を抑制することが明らかとなり、TGF- β は腫瘍抑制因子として大きな注目を浴びるようになった。一方で 1990 年代半ばになって TGF- β が上皮細胞の間葉系細胞への分化を促進 (EMT: epithelial-mesenchymal transition) することが報告され、進行したがんでは TGF- β が腫瘍促進因子として働くことが明らかとなり今日に至っている。本申請は長年にわたって議論となってきた、TGF- β が腫瘍抑制作用を失い、腫瘍促進因子へとスイッチする分子機構 (図 1) を明らかにし、かつ TGF- β の有する多彩な腫瘍促進作用を解明することを目指す。研究遂行にあたっては最近目覚ましい勢いで進歩してきた次世代 DNA シーケンス技術を駆使しつつ、革新的ながん治療のシーズとなる知見を見いだすことを目的とする。

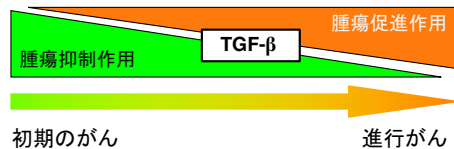


図 1 TGF- β の作用の二面性

2. 研究の目的

1) TGF- β -Smad のダイナミックな転写調節機構の解明: TGF- β は受容体に結合すると R-Smad を活性化し、活性化された R-Smad (Smad2 と Smad3) は Co-Smad (Smad4) と複合体を作って核内で転写を調節する。本研究では次世代シーケンスの手法を用いつつ、がんの進行に伴ってみられるクロマチン構造のダイナミックな変化とこれに伴う Smad の結合パターンを明らかにする。がん遺伝子 Ras シグナルが TGF- β シグナルと協調して TGF- β の標的遺伝子の発現プロファイルに影響を及ぼす分子機構や、Ras が Smad などの DNA 結合プロファイルに与える影響をゲノムワイドに明らかにする。これらによりがんの悪性化に伴い TGF- β -Smad 経路による転写調節機構がどのように変化するか、どのような分子が Key となる役割を果たすかを明らかにする。

2) TGF- β による EMT の調節機構と多彩な表現型の解析: TGF- β は上皮細胞を間葉系細胞へ分化させることで細胞同士の接着を低下させ、細胞の運動性・浸潤性を亢進させる。TGF- β による EMT 誘導は増殖因子などの種々の細胞内シグナルや、がん遺伝子・がん抑制遺伝子のシグナルとのクロストークによって調節されている。TGF- β による EMT には Snail や Slug、ZEB1 や ZEB2 などの転写因子が極めて重要な働きを有することから、ZEB1 を中心にこれらの転写因子の ChIP-seq を行い、EMT の分子機構をゲノムワイドに明らかにする。また、多くの上皮がん組織ではがんの微小環境における TGF- β 産生が亢進しており、がん細胞は TGF- β に長期的にさらされていることから、長期 TGF- β 刺激による EMT と、そこで活性化されるシグナル経路の解析を行う。これら試みにより EMT の表現型の多様性を分子レベルで明らかにし、がんの進展における意義の解明を目指す。

3) がんの浸潤・転移を促進する TGF- β の多彩な作用の解明: TGF- β は進行したがん細胞に作用し、EMT だけでなく多彩な作用を引き起こすことでがんを進展させる。我々は Smad2/3 の ChIP-seq の解析により、これまで知られていなかった多くの TGF- β 標的遺伝子を同定したが、その中には興味深い作用を持つ因子が含まれていることが明らかとなった。本研究では、新たに同定した種々の TGF- β 標的分子の機能を明らかにし、がん進展との関連の解明を目指す。また本研究課題遂行中に、マウスの臓器・組織を透明化し、がん転移の個体から 1 細胞レベルまでの解析を in vivo で安定して観察できる系として CUBIC (clear, unobstructed brain imaging cocktails and computational analysis) 法を導入した。本研究では CUBIC 法を活用しつつ種々のがん転移モデルを駆使して、TGF- β のがん転移に及ぼす役割を in vivo で明らかにする。

3. 研究の方法

1) **次世代シーケンサーを用いたゲノムワイドな遺伝子発現解析:** 我々は RNA-seq や ChIP-seq、FAIRE-seq などの手法を用いてクロマチン構造のダイナミックな変化を明らかにすることで TGF- β が腫瘍抑制因子から腫瘍促進因子へと転換する分子機構を探る。

2) **TGF- β 刺激によって誘導される EMT 表現型やがんの浸潤・転移の解析:** 種々の正常・腫瘍細胞を用いて TGF- β 刺激によって誘導される EMT の表現型やがんの浸潤・転移の解析を行う。がん遺伝子の強制発現やノックダウン、RNA の選択的スプライシングの影響、non-coding RNA の作用、EMT 関連転写因子の作用の解析などを行う。

3) **新規透明化技術を用いたがん転移機構の解析:** 透明化手法 CUBIC を用いた臓器透明化を応用することで成獣マウスを用いて個体および臓器レベルで組織を透明化し解析することが可能となったことから、マウスモデルでのがん転移機構を観察する (Takahashi et al. STAR Protoc. 2020)。

4. 研究成果

1) TGF-β-Smad のダイナミックな転写調節機構の解明

① クロマチンのダイナミックな変化に伴う転写因子結合パターンの変動

TGF-β と Ras シグナル経路との協調作用により EMT が誘導され、その結果、細胞の運動能や浸潤能が亢進することから、TGF-β と Ras の協調作用は発がんの過程で極めて重要と考えられる。Ras の活性化は膵臓がんでは早期から 90%以上の症例で見られるほか、肺腺がんでも高い頻度で見られる。我々はマウス乳線上皮細胞 EpH4 と、その Ras 形質転換細胞である EpRas を用いて、TGF-β によるクロマチンの開閉状況の変化を FAIRE-seq によって網羅的に解析した。TGF-β は EpH4 細胞には EMT を誘導しないが、EpRas 細胞に対しては EMT を誘導する。我々は Ras および TGF-β 刺激がそれぞれクロマチンの開閉状況を変化させ、しばしば協調的に作用することを見出した。TGF-β と Ras は *Cdh1* (E-cadherin)や *Esrp2* などの上皮細胞関連遺伝子、*Fn1* (fibronectin)や *Cdh2* (N-cadherin)などの間葉系細胞関連遺伝子などのクロマチンの開閉状況に特徴的な影響を与えた (図 2)。Ras 存在下では ETS ファミリー転写因子のうちがん遺伝子として働くことが知られている *Etv4* や *Etv5* の発現上昇が認められ、EMT 誘導過程でのクロマチンへの結合が示唆された。さらに Gene Ontology 解析により *Etv4* と *Etv5* がマトリクスメタロプロテアーゼ *Mmp13* の発現や細胞浸潤能に関与していることが明らかとなった (Arase et al. Sci Rep. 2017)。

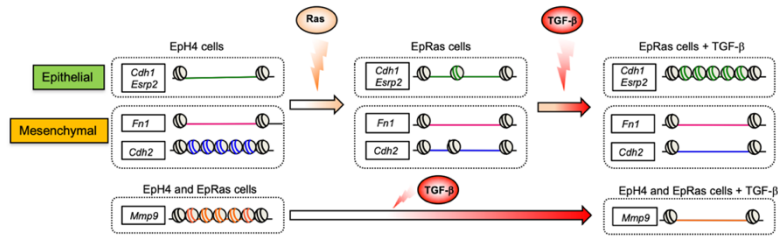


図 2 EMTのプロセスにおけるクロマチンの開閉状況のFAIRE-seqによる解析

② がん遺伝子・がん抑制遺伝子による Smad の結合パターンの変化と標的遺伝子の同定

TGF-β と Ras シグナル経路の協調作用における下流因子を同定するために、我はスウェーデン Uppsala 大学との国際共同研究で、がん抑制遺伝子 p53 ファミリーの因子の一つである p63 に注目した。p63 は腫瘍抑制作用と腫瘍促進作用の双方を発揮するが、その作用はスプライシングによって作られる isoform の相違に依存する。ΔNp63 は N 末端を欠いた isoform で、上皮由来のがん細胞などで発現している。変異型 p53 と ΔNp63 を発現する HaCaT 表皮角化細胞において、次世代シーケンサーを用いてゲノムワイドに p63 の DNA への結合パターンを調べた。その結果、活性型 Ras や TGF-β シグナルの活性化により変異型 p53 タンパク質の発現が減少し、ΔNp63 の標的遺伝子結合と転写活性化が促進された。ΔNp63 によって誘導される遺伝子産物の中には DUSP6 (dual-specific phosphatase 6) が含まれ、DUSP6 は細胞の運動や浸潤が促すと考えられた。ΔNp63 を過剰発現させた乳がん細胞は転移巣を形成する能力が高まり、DUSP6/7 の発現を減少させると阻害された。以上から Ras と TGF-β シグナルは、ΔNp63 転写プログラムの活性化を通じてがんの進行を促進することが明らかとなった (Vasilaki et al. Sci Signal. 2016)。

本研究成果の学術的価値：本研究の成果は、TGF-β が腫瘍抑制因子から腫瘍促進因子に転換する過程では、Ras などのがん遺伝子がスイッチとして働くことを強く示すものである。RNA-seq などのゲノムワイドな遺伝子発現プロファイルの検索においても、活性型 Ras の有無が TGF-β の標的遺伝子の発現パターンに大きな影響を与え、Ras シグナルによってがん細胞の悪性化への表現型の転換が顕著にみられることを確認した。

TGF-β シグナル分子の異常としては、進行した膵臓がんにおける *SMAD4/DPC4* の遺伝子異常が広く知られている。膵臓がんは初期の PanIN-1A (pancreatic intraepithelial neoplasia 1A) から悪性度の高い腺がんへと進行する過程において、複数のがん遺伝子やがん抑制遺伝子の異常が蓄積する

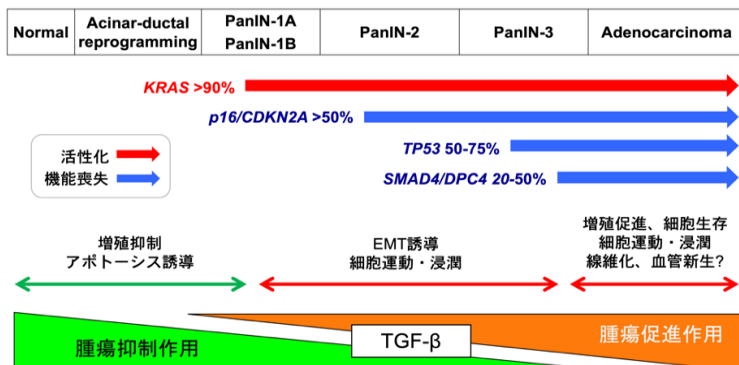


図 3 膵臓がんの多段階発がんにおける TGF-β の作用

ことが観察されており、大腸がんと同様に多段階発がん説が広く受け入れられている (図 3)。膵臓がんの進行には *SMAD4/DPC4* の遺伝子異常ががんの進行に重要な役割を果たすと長い間考えられてきた。しかしながら膵臓がん初期から高頻度で異常が見られる遺伝子として *KRAS* が

げられ、TGF- β シグナルとの関連でも Ras の重要性を注目すべきと考えられた。TGF- β 刺激による腫瘍促進作用の発揮には Ras が遺伝子のシグナルとの協調作用が重要であることを本研究課題では様々な手法で明らかにした。以上から、膵臓がんでは KRAS の異常により TGF- β が早期から腫瘍促進作用を発揮することで、腫瘍抑制因子から腫瘍促進因子へと移行することが考えられた (Miyazono et al. Front Med. 2018)。

2) TGF- β による EMT の調節機構と多彩な表現型の解析

① ZEB1 や Smad2/3 に誘導される EMT の分子機構の ChIP-seq などによる研究

転写因子 ZEB1 は TGF- β によって誘導され、がん細胞に EMT を引き起こす代表的ながんの予後不良因子として知られている。我々は乳がん細胞株を用いて ZEB1 の転写制御機構を網羅的に明らかにした。その結果、ZEB1 はこれまで知られていた CDH1 などに加えて、炎症関連遺伝子群の発現を制御することを見出した。さらに細胞培養上清の抗体アレイによる解析によって、ZEB1 制御分子として IL-6 や IL-8 を同定した。ZEB1 と ZEB2 はこれら炎症性サイトカインの発現制御において同様の作用を示した。ZEB1 誘導性サイトカインのがん進展における役割を検討したところ、ZEB1 は IL-6 依存的に乳がん細胞の増殖と、マウス移植モデルでの腫瘍形成を促進した。マウス乳がん細胞 4T1 を用いた検討では、ZEB1 過剰発現により転移を促進する一連の細胞群 (MDSC) が腫瘍に集積していることが観察され、EMT 誘導転写因子と炎症との関連が明らかとなった (Katsura et al. Mol Oncol. 2017)。

② 長期 TGF- β 刺激によって活性化されるシグナル経路の解析

上皮細胞や上皮性腫瘍細胞は、TGF- β 刺激によって部分的 (partial) あるいは完全な EMT を起こし、がんの進行に寄与する。TGF- β を除去することにより細胞は上皮細胞様の特性を回復するため、EMT のプロセスは可逆的であると考えられている。我々は米国 UCSF との国際共同研究で、実際のがんで想定される長期の TGF- β 刺激 (8 日以上) を行うことにより、

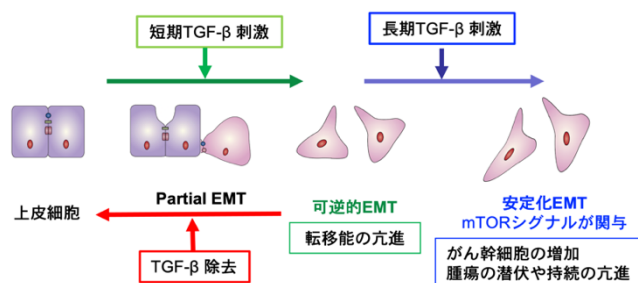


図4 長期 TGF- β 刺激による安定化 EMT の誘導

短期 (約 2 日) の TGF- β 刺激で誘導される可逆的な EMT と異なり、乳腺上皮細胞や乳がん細胞の EMT が安定化されることを見出した。EMT の安定化に伴い、がん幹細胞の産生と抗がん剤耐性が亢進した。さらに、長期の TGF- β 刺激は mTOR1/2 のシグナルを活性化化した (図 4)。mTOR 阻害剤 Rapalink1 により、がん細胞の幹細胞性、生存、抗がん剤耐性が抑制され、マウスモデルにおいて腫瘍の増殖が阻害された。短期 TGF- β 刺激を受けた乳がん細胞ではがんの転移の亢進が見られたのに対し、長期 TGF- β 刺激を受けた細胞は転移巣形成までの潜伏期が長くなり、腫瘍の潜伏や持続を促す作用が見られた。これらの結果は、乳がん細胞の幹細胞性の安定化と抗がん剤耐性における mTOR の役割を明らかにし、mTOR シグナルの抑制が乳がん幹細胞を標的とする治療戦略として有用である可能性を示すものと考えられた (Katsuno et al. Sci Signal. 2019)。

③ TGF- β に誘導される内皮-間葉移行における FGF の役割

TGF- β は TNF- α や FGF などのサイトカインや増殖因子と協調することで EMT の多彩な表現型の形成に関与する。我々は腫瘍血管内皮細胞 (TEC) の TGF- β 誘導性内皮-間葉移行 (EndMT) の制御における FGF2 の役割を検討し、FGF シグナルが TGF- β 誘導性内皮-筋線維芽細胞移行 (End-MyoT) を阻害し、収縮性筋線維芽細胞の形成を抑制することを明らかにした。一方で、FGF シグナルは TGF- β と協働して、遊走性や増殖性を有する活性型線維芽細胞の形成を促進することを明らかにした。以上より、TEC から筋線維芽細胞と非筋線維芽細胞が形成される過程で TGF- β と FGF2 が協調と拮抗の両方の作用を発揮し、腫瘍微小環境における間葉系細胞の特徴を決定していることが示唆された (Akatsu et al. Mol Oncol. 2019)。

本研究結果の学術的価値: TGF- β は EMT を誘導することで正常上皮細胞や上皮性腫瘍細胞に作用してがん細胞の運動・浸潤能の亢進、幹細胞性特質の獲得、抗がん剤耐性などを誘導することが明らかとなっていた。本研究の成果は、TGF- β による EMT が FGF などの増殖因子のシグナルによって影響を受け、形成された間葉系細胞の特質に特徴的な変化が起こること、EMT は上皮細胞の形態変化のみならず、炎症関連遺伝子群の発現にも影響を与え、EMT 誘導とがんにおける炎症性変化に密接な関連があることを明らかにした。さらに TGF- β 処理によって誘導される EMT において短期刺激では可逆性の EMT が誘導されるのに対し、長期刺激では EMT の形質が安定化すること、ここでは mTOR シグナルが重要な役割を果たすことが明らかとなった。興

味深いことに、安定化 EMT 細胞は可逆性 EMT 細胞に比較して転移巣の形成に時間を必要とし、dormant (休眠) な状態となっていることが明らかとなった。EMT の抑制には Ras の抑制、TGF- β シグナルの抑制に加えて、mTOR シグナルの抑制が重要であることが明らかとなった点で、本研究の学術的意義は高いと考えられた。

3) がんの浸潤・転移を促進する TGF- β の多彩な作用の解明

① 新規 TGF- β 標的分子による TGF- β の新たな機能の研究

次世代シーケンサーの導入と EMT 誘導機構の詳細な解析を通じて、我々は新規の TGF- β 標的遺伝子を同定することに成功した。マウス乳腺上皮細胞 NMuMG で TGF- β による EMT 誘導過程で発現が減少する分子として、RNA binding motif protein 47 (RBM47) を見出した。RBM47 は転写因子 Nrf2 の標的分子である種々の代謝調節分子の発現を抑制した。RBM47 は Nrf2 制御分子 Keap1 や Cullin 3 の mRNA と結合した。RBM47 の発現抑制はこれらのタンパク質の発現を抑制し、その結果、Nrf2 の DNA への結合を促進した。マウスにおける *in vivo* 腫瘍増殖や転移能は RBM47 の発現低下で亢進した。以上から、RBM47 は、Nrf2 活性を抑制することで腫瘍抑制作用を発揮すると考えられた (Sakurai et al. *Oncogene* 2016)。

② 新規透明化技術を用いたがん転移機構の解析

我々は透明化試薬 CUBIC を用いた臓器透明化を応用し、マウスモデルでのがん転移機構を観察した。その結果、マウス全身でのがん細胞の局在を検出すると同時に、肺への転移を 1 細胞レベルで可視化することに成功した。肺腺がん細胞 A549 をマウス尾静脈から投与して転移形成能を経時的に確認したところ、TGF- β で処理した A549 細胞はマウスに投与 24 時間後における肺への集積が非処理細胞に比べて有意に増加していた。さらに投与 14 日後の転移巣形成においても TGF- β で処理した A549 細胞は非処理細胞に比べて有意に亢進していた。以上からがん転移のプロセスにおいて、TGF- β はこれまで知られていた血管内侵入に加えて、遠隔臓器での血管での生存と血管外脱出にも寄与していることが明らかとなった (Kubota et al. *Cell Rep.* 2017)。

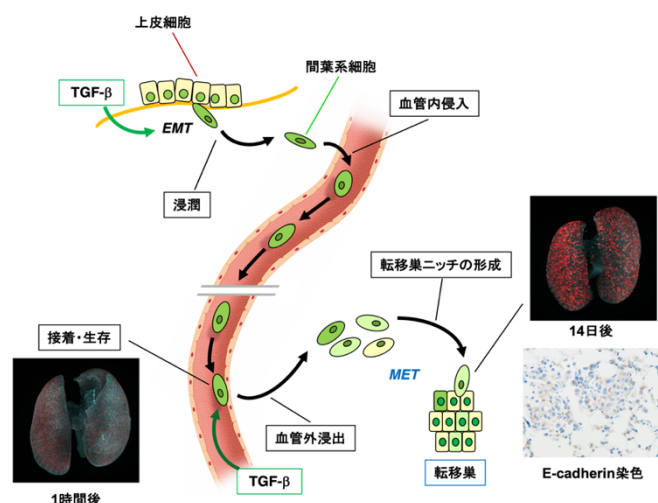


図5 がん転移巣形成に対する TGF- β の多彩な作用

さらに我々は、がん転移に対する TGF- β 処理・非処理肺がん細胞の協調作用を解析した。TGF- β 処理がん細胞を非処理がん細胞と同時にしくは 24 時間前にマウスに投与すると、TGF- β 処理がん細胞だけでなく TGF- β 非処理がん細胞の転移も有意に亢進することを見出した。このことは、TGF- β 処理がん細胞はがん微小環境に影響を与えて、TGF- β 非処理がん細胞の転移を促進することを示している。ゲノムワイドな遺伝子発現プロファイルの解析から TGF- β 処理がん細胞による非処理細胞の転移促進には血小板やマクロファージとの協調作用が重要であることが明らかとなった (Kubota et al. *Commun Biol.* 2021)。

本研究成果の学術的価値：本研究では TGF- β ががん転移の複数のステップに関与していることを明らかにした (図 5)。組織透明化技術を用いてがん転移機構を検討した結果、TGF- β は原発巣での運動・浸潤能の亢進、血管内侵入に加え、遠隔臓器における血管内でのがん細胞の生存や血管外脱出にも関与していることが確認された。転移巣では TGF- β 刺激を受けた細胞は微小環境に作用して転移巣ニッチの形成に寄与し、TGF- β 刺激を受けていない細胞が転移を形成することにも貢献していると考えられた。転移巣ではしばしば EMT の逆の現象 MET (mesenchymal-epithelial transition) が起こり、E-cadherin 陽性の上皮様細胞が見られる。前項で示した通り、安定化 EMT 細胞よりも可逆的 EMT の状態にある細胞が早期に転移巣を形成しやすいことから、がん転移巣の形成には多様な分化の段階にあるがん細胞が相互に作用しながら転移巣の形成に関与することが明らかとなった。

本研究成果の社会的意義：本研究課題の成果による論文は広く引用され、組織透明化技術の成果はマスコミにも数多く取り上げられた。近年 TGF- β シグナルの阻害分子が次々と開発されつつある。我々も TGF- β の I 型と II 型受容体の細胞外領域を用いたリガンドトラップを開発し特許を取得した。世界的には Ras の阻害剤が開発されつつあり、TGF- β や Ras、mTOR シグナルの制御などを組み合わせることで進行がんの治療法の開発が可能となると期待された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計33件（うち査読付論文 33件 / うち国際共著 10件 / うちオープンアクセス 30件）

1. 著者名 Kubota Shimpei I., Takahashi Kei, Mano Tomoyuki, Matsumoto Katsuhiko, Katsumata Takahiro, Shi Shoi, Tainaka Kazuki, Ueda Hiroki R., Ehata Shogo, Miyazono Kohei	4. 巻 4
2. 論文標題 Whole-organ analysis of TGF- β -mediated remodelling of the tumour microenvironment by tissue clearing	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 12559 ~ 12572
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-021-01786-y	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 Tamura Yusuke, Morikawa Masato, Tanabe Ryo, Miyazono Kohei, Koinuma Daizo	4. 巻 -
2. 論文標題 Anti pyroptotic function of TGF β is suppressed by a synthetic dsRNA analogue in triple negative breast cancer cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Oncology	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) 10.1002/1878-0261.12890	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 Takahashi Kei, Kubota Shimpei I., Ehata Shogo, Ueda Hiroki R., Miyazono Kohei	4. 巻 1
2. 論文標題 Protocol for Imaging and Analysis of Mouse Tumor Models with CUBIC Tissue Clearing	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 STAR Protocols	6. 最初と最後の頁 100191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xpro.2020.100191	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 Hokari Satoshi, Tamura Yusuke, Kaneda Atsushi, Katsura Akihiro, Morikawa Masato, Murai Fumihiko, Ehata Shogo, Tsutsumi Shuichi, Ishikawa Yuichi, Aburatani Hiroyuki, Kikuchi Toshiaki, Miyazono Kohei, Koinuma Daizo	4. 巻 14
2. 論文標題 Comparative analysis of TTF-1 binding DNA regions in small cell lung cancer and non small cell lung cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Oncology	6. 最初と最後の頁 277 ~ 293
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1878-0261.12608	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 Akatsu Yuichi, Takahashi Naoya, Yoshimatsu Yasuhiro, Kimuro Shiori, Muramatsu Tomoki, Katsura Akihiro, Maishi Nako, Suzuki Hiroshi I., Inazawa Johji, Hida Kyoko, Miyazono Kohei, Watabe Tetsuro	4. 巻 13
2. 論文標題 Fibroblast growth factor signals regulate transforming growth factor induced endothelial to myofibroblast transition of tumor endothelial cells via Elk1	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Oncology	6. 最初と最後の頁 1706 ~ 1724
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1878-0261.12504	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 Taguchi Luna, Miyakuni Kosuke, Morishita Yasuyuki, Morikawa Teppei, Fukayama Masashi, Miyazono Kohei, Ehata Shogo	4. 巻 110
2. 論文標題 c Ski accelerates renal cancer progression by attenuating transforming growth factor signaling	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2063 ~ 2074
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14018	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 Katsuno Yoko, Meyer Dominique Stephan, Zhang Ziyang, Shokat Kevan M., Akhurst Rosemary J., Miyazono Kohei, Derynck Rik	4. 巻 12
2. 論文標題 Chronic TGF- exposure drives stabilized EMT, tumor stemness, and cancer drug resistance with vulnerability to bitopic mTOR inhibition	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Science Signaling	6. 最初と最後の頁 eaau8544
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/scisignal.aau8544	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 該当する

1. 著者名 Harada Mayumi, Morikawa Masato, Ozawa Takayuki, Kobayashi Mai, Tamura Yusuke, Takahashi Kei, Tanabe Masahiko, Tada Keiichiro, Seto Yasuyuki, Miyazono Kohei, Koinuma Daizo	4. 巻 110
2. 論文標題 Palbociclib enhances activin-SMAD-induced cytostasis in estrogen receptor-positive breast cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 209 ~ 220
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13841	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 Miyazono Kohei, Katsuno Yoko, Koinuma Daizo, Ehata Shogo, Morikawa Masato	4. 巻 12
2. 論文標題 Intracellular and extracellular TGF- signaling in cancer: some recent topics	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers of Medicine	6. 最初と最後の頁 387 ~ 411
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11684-018-0646-8	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 Kawasaki Natsumi, Miwa Toshiki, Hokari Satoshi, Sakurai Tsubasa, Ohmori Kazuho, Miyauchi Kensuke, Miyazono Kohei, Koinuma Daizo	4. 巻 109
2. 論文標題 Long noncoding RNA NORAD regulates transforming growth factor- signaling and epithelial-to-mesenchymal transition-like phenotype	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2211 ~ 2220
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13626	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 Nishida Jun, Miyazono Kohei, Ehata Shogo	4. 巻 37
2. 論文標題 Decreased TGFBR3/betaglycan expression enhances the metastatic abilities of renal cell carcinoma cells through TGF- -dependent and -independent mechanisms	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 2197 ~ 2212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-017-0084-0	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 Kawasaki Natsumi, Isogaya Kazunobu, Dan Shingo, Yamori Takao, Takano Hiroshi, Yao Ryoji, Morishita Yasuyuki, Taguchi Luna, Morikawa Masato, Heldin Carl-Henrik, Noda Tetsuo, Ehata Shogo, Miyazono Kohei, Koinuma Daizo	4. 巻 4
2. 論文標題 TUFT1 interacts with RABGAP1 and regulates mTORC1 signaling	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Discovery	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) 10.1038/s41421-017-0001-2	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 該当する

1. 著者名 Sundqvist Anders, Morikawa Masato, Ren Jiang, Vasilaki Eleftheria, Kawasaki Natsumi, Kobayashi Mai, Koinuma Daizo, Aburatani Hiroyuki, Miyazono Kohei, Heldin Carl-Henrik, van Dam Hans, ten Dijke Peter	4. 巻 46
2. 論文標題 JUNB governs a feed-forward network of TGF signaling that aggravates breast cancer invasion	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 1180 ~ 1195
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkx1190	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 該当する
1. 著者名 Kubota Shimpei I., Takahashi Kei, Nishida Jun, Morishita Yasuyuki, Ehata Shogo, Tainaka Kazuki, Miyazono Kohei, Ueda Hiroki R.	4. 巻 20
2. 論文標題 Whole-Body Profiling of Cancer Metastasis with Single-Cell Resolution	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 236 ~ 250
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2017.06.010	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 Katsura Akihiro, Tamura Yusuke, Hokari Satoshi, Harada Mayumi, Morikawa Masato, Sakurai Tsubasa, Takahashi Kei, Mizutani Anna, Nishida Jun, Yokoyama Yuichiro, Morishita Yasuyuki, Murakami Takashi, Ehata Shogo, Miyazono Kohei, Koinuma Daizo	4. 巻 11
2. 論文標題 ZEB1-regulated inflammatory phenotype in breast cancer cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Molecular Oncology	6. 最初と最後の頁 1241 ~ 1262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1878-0261.12098	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 Raja E, Komuro A, Tanabe R, Sakai S, Ino Y, Saito N, Todo T, Morikawa M, Aburatani H, Koinuma D, Iwata C, Miyazono K	4. 巻 36
2. 論文標題 Bone morphogenetic protein signaling mediated by ALK-2 and DLX2 regulates apoptosis in glioma-initiating cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 4963 ~ 4974
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/onc.2017.112	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 Arase Mayu, Tamura Yusuke, Kawasaki Natsumi, Isogaya Kazunobu, Nakaki Ryo, Mizutani Anna, Tsutsumi Shuichi, Aburatani Hiroyuki, Miyazono Kohei, Koinuma Daizo	4. 巻 7
2. 論文標題 Dynamics of chromatin accessibility during TGF- β -induced EMT of Ras-transformed mammary gland epithelial cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1166 ~ 1179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-00973-4	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 Miyazawa Keiji, Miyazono Kohei	4. 巻 9
2. 論文標題 Regulation of TGF- β Family Signaling by Inhibitory Smads	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cold Spring Harbor Perspectives in Biology	6. 最初と最後の頁 a022095
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/cshperspect.a022095	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 該当する

1. 著者名 Vasilaki Eleftheria, Morikawa Masato, Koinuma Daizo, Mizutani Anna, Hirano Yudai, Ehata Shogo, Sundqvist Anders, Kawasaki Natsumi, Cedervall Jessica, Olsson Anna-Karin, Aburatani Hiroyuki, Moustakas Aristidis, Miyazono Kohei, Heldin Carl-Henrik	4. 巻 9
2. 論文標題 Ras and TGF- β signaling enhance cancer progression by promoting the Np63 transcriptional program	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Science Signaling	6. 最初と最後の頁 ra84
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/scisignal.aag3232	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 該当する

1. 著者名 Morikawa Masato, Derynck Rik, Miyazono Kohei	4. 巻 8
2. 論文標題 TGF- β and the TGF- β Family: Context-Dependent Roles in Cell and Tissue Physiology	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Cold Spring Harbor Perspectives in Biology	6. 最初と最後の頁 a021873
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/cshperspect.a021873	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 該当する

1. 著者名 Katsura Akihiro, Suzuki Hiroshi I., Ueno Toshihide, Mihira Hajime, Yamazaki Tomoko, Yasuda Takahiko, Watabe Tetsuro, Mano Hiroyuki, Yamada Yoshitsugu, Miyazono Kohei	4. 巻 21
2. 論文標題 MicroRNA-31 is a positive modulator of endothelial-mesenchymal transition and associated secretory phenotype induced by TGF-	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 99 ~ 116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12323	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 該当する

1. 著者名 Sakurai T, Isogaya K, Sakai S, Morikawa M, Morishita Y, Ehata S, Miyazono K, Koinuma D	4. 巻 35
2. 論文標題 RNA-binding motif protein 47 inhibits Nrf2 activity to suppress tumor growth in lung adenocarcinoma	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 5000 ~ 5009
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/onc.2016.35	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47件 (うち招待講演 26件 / うち国際学会 22件)

1. 発表者名 Miyazono K
2. 発表標題 TGF- signaling in progression of cancer (Core Symposia: Molecular carcinogenesis; Footprints and future)
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会 (広島) (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kubota S, Takahashi K, Nishida J, Ehata S, Miyazono K
2. 発表標題 Whole-organ quantitative analysis of cancer metastasis with single cell resolution (Symposia: Single cell biology of cancer)
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会 (広島) (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Katsuno Y, Miyazono K, Derynck R
2. 発表標題 Chronic TGF- exposure drives stabilized EMT, tumor stemness and drug resistance with vulnerability to mTOR inhibition (Oral Session)
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会 (広島)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Miyazono K
2. 発表標題 TGF- family signaling in invasion and metastasis of cancer (Keynote speech)
3. 学会等名 112th Annual Meeting of the Formosan Medical Association (Taipei, Taiwan) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahashi K, Kubota SI, Ehata S, Miyazono K
2. 発表標題 Visualization of tumor microenvironment using tissue-clearing technology (English oral session)
3. 学会等名 第78回日本癌学会総会 (京都) (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Koinuma D, Isogaya K, Harada M, Tsutsumi S, Katsura A, Murai F, Tamura Y, Morikawa M, Nakaki R, Mizutani A, Ehata S, Aburatani H, Miyazono K
2. 発表標題 Targeting transcriptional dysregulation of TGF- -Smad signaling for cancer therapy (Symposium)
3. 学会等名 第78回日本癌学会総会 (京都) (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Miyazono K, Tanabe R
2. 発表標題 TGF- family signaling in progression of cancer (The Nakahara Memorial Lecture Prize)
3. 学会等名 The 50th Commemorative International Symposium of the Princess Takamatsu Cancer Research Fund: New Horizons for Cancer Research and Precision Medicine (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮園浩平
2. 発表標題 TGF-beta Family Signaling in Cardiovascular Diseases
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会(真下記念講演; 横浜)(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮園浩平
2. 発表標題 がん研究の進歩: 基礎研究からゲノム医療まで
3. 学会等名 第118回日本外科学会定期学術集会(東京)(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Miyazono K
2. 発表標題 Regulation of the Development of Lung Cancer by TGF- Signaling
3. 学会等名 The 6th JCA-AACR Special Joint Conference (Kyoto)(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮園浩平
2. 発表標題 TGF- ファミリーのシグナル伝達とがんの浸潤・転移に関する研究
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会（吉田富三賞受賞講演；大阪）（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Miyazono K
2. 発表標題 BMP signaling in glioma-initiating cells
3. 学会等名 FASEB Science Research Conference "TGF- Superfamily: Signaling in Development and Disease" (Lisbon, Portugal) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Miyazono K
2. 発表標題 TGF- Family Signaling in Regulation of Cancer
3. 学会等名 International Symposium on TGF- Biology: Cell Signaling, Development and Human Diseases : 中国細胞生物学学会2017年全国学術大会 (Xiamen, China) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Miyazono K
2. 発表標題 Invasion and metastasis of cancer: Analysis of the roles of EMT using experimental animal models
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会（横浜）（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 宮園浩平
2. 発表標題 TGF- ファミリーによるがん幹細胞分化とがん転移の制御機構
3. 学会等名 第63回日本病理学会秋期特別総会（東京）（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Miyazono K
2. 発表標題 TGF- signaling in cancer
3. 学会等名 The 48th International Symposium of the Princess Takamatsu Cancer Research Fund “Complexity in Cancer-host Crosstalk” (Tokyo)（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Miyazono K
2. 発表標題 Cancer research in Japan: Past, present, and future (Keynote Session)
3. 学会等名 National Taiwan University Cancer Center YongLin Chair Forum: The 2nd Meeting of Taiwan YongLin Healthcare Symposium Series on “Immunotherapy and Precision Medicine” (Taipei, Taiwan)（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鯉沼 代造、堤 修一、磯谷 一暢、森川 真大、Eleftheria Vasilaki、水谷 アンナ、荒瀬 麻友、桂 彰宏、川崎 夏実、田村 佑介、油谷 浩幸、宮園 浩平
2. 発表標題 網羅的な転写因子結合部位の解析が明らかにするTGF- シグナル下流の遺伝子発現制御機構（ワークショップ）
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会（第40回日本分子生物学会年会、第90回日本生化学会大会）（神戸）（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 宮園浩平
2. 発表標題 TGF- ファミリーからみた内科学
3. 学会等名 第113回日本内科学会講演会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Miyazono K
2. 発表標題 BMP signaling in glioma-initiating cells
3. 学会等名 11th International BMP Conference（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 宮園浩平
2. 発表標題 TGF- ファミリーとがん：その多彩な作用と臨床応用
3. 学会等名 第39回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Miyazono K
2. 発表標題 TGF- family signaling in angiogenesis and lymphangiogenesis
3. 学会等名 The 24th Annual Meeting of the Japanese Vascular Biology and Medicine Organization/The 14th Korea-Japan Joint Symposium on Vascular Biology（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Miyazono K, Koinuma D, Ehata S.
2. 発表標題 Regulation of the progression of lung cancer by TGF-
3. 学会等名 FASEB Science Research Conference "The TGF- Superfamily: Signaling in Development and Disease" (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Miyazono K.
2. 発表標題 Regulation of cancer invasion and metastasis by TGF- signalling
3. 学会等名 第74回日本癌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2015年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Derynck R, Miyazono K (editors)	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Cold Spring Harbor Laboratory Press	5. 総ページ数 1164
3. 書名 The Biology of the TGF- Family (Cold Spring Harbor Perspectives in Biology)	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 神経膠腫の治療および予防剤、脳腫瘍の悪性度のマーカーおよび脳腫瘍の予後マーカー並びに脳腫瘍の悪性度および予後の判定方法	発明者 宮園浩平、田邊諒、 他	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2019/51635	出願年 2019年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

東京大学大学院・医学系研究科・病因・病理学専攻・分子病理学分野
<http://beta-lab.umin.ac.jp>

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
連携研究者	鯉沼 代造 (KOINUMA Daizo) (80375071)	東京大学・医学系研究科(医学部)・准教授 (12601)	2015～2019年度
連携研究者	江幡 正悟 (EHATA Shogo) (90506726)	東京大学・環境安全研究センター・准教授 (12601)	2015～2019年度
連携研究者	森川 真大 (MORIKAWA Masato) (80775833)	東京大学・医学系研究科(医学部)・助教 (12601)	2016～2019年度
連携研究者	赤城(勝野) 蓉子 (KATSUNO-AKAGI Yoko) (70771004)	東京大学・医学系研究科(医学部)・助教 (12601)	2016～2019年度
連携研究者	高橋 恵生 (TAKAHASHI Kei) (30836226)	東京大学・医学系研究科(医学部)・助教 (12601)	2019年度

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			
スウェーデン	Uppsala University			
米国	University of California, San Francisco			
米国	Massachusetts Institute of Technology			
オランダ	Leiden University			