

令和 2 年 7 月 6 日現在

機関番号：17601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H05175

研究課題名(和文)細胞膜結合型セリンプロテアーゼインヒビターによる上皮完全性維持と癌抑制機構

研究課題名(英文) Regulation of protease activities on the epithelial cell surface and its significance in epithelial disorders.

研究代表者

片岡 寛章 (Kataoka, Hiroaki)

宮崎大学・医学部・教授

研究者番号：10214321

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：細胞外プロテアーゼ活性は多細胞生物の生命現象に深く関与する。本研究では、上皮細胞の細胞膜上に発現することが知られている膜結合型セリンプロテアーゼインヒビター、HAI-1(SPINT1)とHAI-2(SPINT2)の生体内機能解析を遺伝子改変マウスモデル、培養細胞およびヒト病理標本を用いて行った。その結果、これらのインヒビターが同じく細胞膜上に発現するセリンプロテアーゼの活性制御を介して消化管上皮の完全性維持において必須の役割を有し、これらの機能の破綻は炎症、発がん、更にはがん悪性度亢進につなが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

本研究では、細胞膜結合型セリンプロテアーゼインヒビターHAI-2の条件付きノックアウトマウスを世界に先駆け作成し、HAI-2が腸管上皮の維持に必須であることを明らかにした。また、この変異マウス由来の腸管上皮オルガノイド培養が、先天性HAI-2(SPINT2遺伝子)変異患者の治療薬創薬に有用なアッセイ系となることも示した。更に、類似のインヒビターHAI-1は腸がんのサブレッサーであることを既に報告していたが、その分子メカニズムを明らかにした。

以上の結果は、細胞膜結合型セリンプロテアーゼインヒビターHAIによる上皮プロテアーゼ制御は、新たな腸上皮完全性維持機構であることを示している。

研究成果の概要(英文)：Tight regulation of extracellular proteolysis has a crucial role for the homeostasis of multicellular organisms. In this project, we have explored the in vivo functions of membrane-anchored serine protease inhibitors, hepatocyte growth factor activator inhibitor-1 (HAI-1) also known as SPINT1 and HAI-2/SPINT2, by means of the analyses of mutant mouse models, cultured cells and patient-derived pathological tissues. As the results, we have revealed that HAI-1 and HAI-2-mediated tight regulations of membrane-bound serine proteases are essential in the integrity of intestinal epithelium. Indeed, disturbance of the HAI-mediated regulation systems resulted in enhanced inflammation, carcinogenesis and cancer progression. HAI-1 and HAI-2 are emerging key players in epithelial integrity and cancer.

研究分野：実験病理学

キーワード：がん組織微小環境 上皮完全性 プロテアーゼ制御 膜結合プロテアーゼ HAI-1/SPINT1 HAI-2/SPINT2 PAR-2 腸管上皮

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

Hepatocyte growth factor (HGF) activator inhibitor (HAI) は二個の細胞外クニッツ型インヒビタードメインと細胞膜貫通部位を有する膜型セリンプロテアーゼインヒビターであり、HAI-1(遺伝子名 *SPINT1*)とHAI-2(遺伝子名 *SPINT2*)が知られている。我々は、HAI-1 が様々な上皮細胞膜上に局在し膜上で機能し、その機能不全は胎盤形成不全、表皮完全性と毛小皮形成の破綻、腸粘膜の炎症刺激感受性亢進と発がん亢進、そして、がん細胞の浸潤や転移につながることを報告してきた。一方で、HAI-2 も広範に上皮組織に発現し、その発現が一部の種類のがんにおいて顕著に減弱することを報告してきたが、HAI-2 の上皮細胞における役割や生体内機能については不明な点が多い。近年になりヒト HAI-2 (*SPINT2*) 遺伝子の先天の変異が、出生後に腸上皮に所謂“タフト形成性腸炎”を引き起こし、予後不良で重症の先天性ナトリウム下痢症をもたらすことが報告された。このことはHAI-2 が腸管上皮において重要な役割を持つ可能性を示唆している。

HAI の標的プロテアーゼとしては(1)分泌型(HGF アクチベーターなど)と(2)細胞膜結合型(マトリプターゼ、ヘプシン、TMPRSS2, TMPRSS13, ヒト気道トリプシン様プロテアーゼ [HAT]、プロスタシンなど)のセリンプロテアーゼが知られている。膜型の標的プロテアーゼのうちプロスタシン以外は type II transmembrane serine protease (TTSP) ファミリーに属する。TTSP は約 20 種が報告されており、その多くは上皮細胞に発現する。一方で膜型インヒビターは極めて限られる事から、多くの TTSP が HAI-1 もしくは HAI-2、あるいはその両方によって制御されると考えられる。云いかえれば、HAI は全身の上皮系細胞に発現するが、その機能は共発現する標的酵素の種類によって臓器、細胞、疾患特異的に異なる。

HAI の成体内機能を解明するためにはヒト病理組織標本の検討のみならず、動物モデルを用いた検証が望まれる。しかし、HAI-1 も HAI-2 もノックアウト(KO)マウスは胎生致死となるため、conditional KO マウスを用いた解析が必要となる。我々は世界に先駆け HAI-1 の conditional KO マウスの作成を行い、それを用いた解析結果を報告してきたが、HAI-2 の conditional KO マウスについてはまだ報告がなかった。また HAI-1 の conditional KO 系を用いた腸管特異的 KO マウスで見出した、HAI-1 不全による腸発がん感受性亢進については、そのメカニズムが未解決であった。

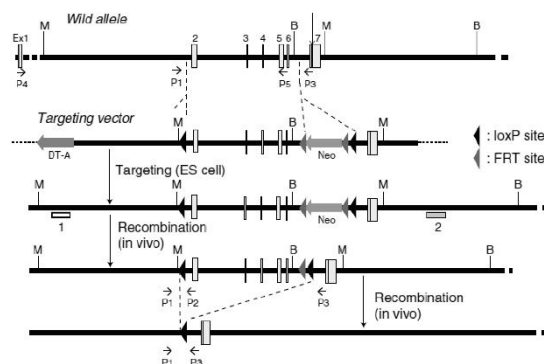
2. 研究の目的

本研究は、HAI-2 (*Spint2*) conditional KO マウスを世界に先駆けて作成し、HAI-2 の生体内機能解明に踏み出すこと、また、HAI-1 による細胞周囲微小環境プロテアーゼ活性の制御が、発がんやがん進展にどのような意義を有するのか、その分子メカニズムを明らかにすることを目的としている。

3. 研究の方法

(1) Conditional HAI-2 KO マウスを作成するために、マウス HAI-2 をコードしている *Spint2* 遺伝子を LoxP サイトで挟んだターゲティングベクターを作成し ES 細胞に導入し遺伝子組み換えが生じた ES 細胞を選択し、初期胚にインジェクションしキメラマウスを得た(右図: Commun Biol 2:11, 2019)。

この floxed HAI-2 (*Spint2*) マウスを CreERT2 マウスと交配し、タモキシフェン誘



導性に HAI-2 を欠失可能な conditional KO マウス系を作成し、解析に用いた。また、このマウスと floxed プロスタシン (*Prss8*) および floxed PAR-2 (*F2rl1*) マウスの交配も行い、これらとのダブルノックアウトが可能な系も作成した。

(2) 上記遺伝子変異マウスを用いて腸管上皮のオルガノイド培養を行い、HAI-2 欠損による変化を *in vitro* でも検証し、この分子メカニズムを解析すると共に、この系を用いた HAI-2 欠損による病態を抑制する薬物などをスクリーニングした。

(3) HAI-1 の腸管特異的ノックアウトマウスでは *Apc* 変異に伴う腸管腫瘍形成が強く亢進する。このメカニズム解明のため、低分子 NF- κ B の効果、また PAR-2 KO マウスとの交配の影響を検討した。

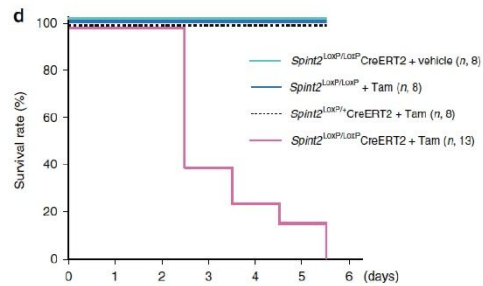
(4) 細胞周囲微小環境における HAI 機能不全が上皮系癌細胞の浸潤・転移に対する影響を、人体材料(摘出腫瘍組織標本)を用いた臨床病理学的検討と、人為的に HAI-1 ないし HAI-2 の発現制御を行った培養細胞を用いた検討によって解析した。

(5) 倫理的配慮: 臨床材料を用いた検討は、宮崎大学医学部倫理委員会の承認のもとで行った。動物実験は動物愛護と生命倫理の精神に基づき、学内審査委員会の認可を受けた上で、行った。遺伝子組み換え実験は「遺伝子組み換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」に従い、学内委員会の審査をうけ、許可をうけた上で行った。

4. 研究成果

(1) HAI-2 の生体内機能

生後 6 週のマウスにタモキシフェンを投与し HAI-2 (*Spint2*) の欠失を誘導したところ、すべてのマウスは 6 日以内に致死となった(右図: Commun Biol 2:11, 2019)。解剖した結果、腸管粘膜上皮が広範に障害され、上皮細胞の脱落と再生、粘膜構造の改築、いわゆるタフト形成性腸炎に合致する変化が生じていたことから、HAI-2 が腸上皮正常性維持において必須であり、このマウスモデルがヒト先天性 HAI-2 (*SPINT2*) 遺伝子変異によって生じる病態の良いモデルとなることが示された。



(2) オルガノイドを用いた HAI-2 機能解析

上記マウス小腸を用いてオルガノイド培養を行い、タモキシフェン誘導性に HAI-2 (*Spint2*) 遺伝子を欠失させたところ、欠失によりオルガノイドの崩壊が生じた。すなわち、オルガノイドモデルは腸上皮における HAI-2 の機能を解析するための *in vitro* モデルとなり得る。これを用いた検討の結果、HAI-2 機能喪失は EpCAM の切断をもたらし、claudin-7 の不安定化と消失が生じることを証明した。このオルガノイド崩壊と EpCAM 切断はアプロチニンで抑制できたことから、HAI-2 欠損に伴うセリンプロテアーゼの過剰活性が腸上皮破綻の原因である。更に検討を進め、オルガノイド崩壊と EpCAM 切断はマトリプターゼの特異的低分子阻害剤で抑制できること、またプロスタシン遺伝子 (*Prss8*) を同時に KO することでも抑制できることを証明した。プロスタシンがマトリプターゼを活性化することが知られていることから、HAI-2 がプロスタシンマトリプターゼのカスケードを制御し、腸上皮の完全性維持に働いていると考えられる。また、このオルガノイドモデルは未だ治療がない先天性 HAI-2 (*SPINT2*) 変異による重症腸炎の治療薬開発に有用なアッセイ系として期待できる。

(3) HAI-1 の腸管特異的ノックアウトマウスでは *Apc* 変異に伴う腸管腫瘍形成が強く亢進するが、この現象は低分子 NF- κ B 阻害剤 DHMEQ の投与により抑制できることを見出した。更に、PAR-2 の同時に KO することでも抑制可能で、PAR-2 の KO は VEGF の発現と

血管新生の亢進も抑制した。これらのことは、HAI-1 機能不全の結果、細胞周囲のトリプシン様プロテアーゼの活性亢進が生じ、それが PAR-2 活性化を介して NF- κ B シグナルの活性化や VEGF 発現亢進をもたらして、発がんプロモーションが生じることを示している。

(4) 培養ヒト口腔扁平上皮癌細胞と線維芽細胞を用いた検討で、癌細胞 HAI-1 の発現低下に伴って、その培養上清中に線維芽細胞の遊走刺激活性が生じることを示した。この現象は、癌細胞に刺激されて発現した線維芽細胞 PAR-2 の活性化を介して生じていた。実際、ヒト口腔癌切除標本では癌随伴線維芽細胞(CAF)に PAR-2 が発現していた。詳細な解析の結果、HAI-1 機能不全によって癌細胞由来の活性型マトリプターゼのシェディングが亢進し、線維芽細胞の PAR-2 活性化を介した CAF のリクルート亢進が生じることを明らかにした。また、グリオーマのグリオブラストーマへの進展に伴って HAI-2 (*SPINT2*) 遺伝子が高度にメチル化し、HAI-2 の発現が失われ、腫瘍細胞の浸潤性増殖が亢進することを報告した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Kawaguchi Makiko, Yamamoto Koji, Kataoka Hiroaki, Izumi Aya, Yamashita Fumiki, Kiwaki Takumi, Nishida Takahiro, Camerer Eric, Fukushima Tsuyoshi	4. 巻 111
2. 論文標題 Protease activated receptor 2 accelerates intestinal tumor formation through activation of nuclear factor κ B signaling and tumor angiogenesis in Apc Min/+ mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1193 ~ 1202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14335	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 Mukai Shoichiro, Yamasaki Koji, Fujii Masato, Nagai Takahiro, Terada Naoki, Kataoka Hiroaki, Kamoto Toshiyuki	4. 巻 21
2. 論文標題 Dysregulation of Type II Transmembrane Serine Proteases and Ligand-Dependent Activation of MET in Urological Cancers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2663 ~ 2663
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21082663	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 Kawaguchi Makiko, Yamamoto Koji, Takeda Naoki, Fukushima Tsuyoshi, Yamashita Fumiki, Sato Katsuaki, Kitamura Kenichiro, Hippo Yoshitaka, Janetka James W., Kataoka Hiroaki	4. 巻 2
2. 論文標題 Hepatocyte growth factor activator inhibitor-2 stabilizes Epcam and maintains epithelial organization in the mouse intestine	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Communications Biology	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/s42003-018-0255-8	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 該当する
1. 著者名 Liu Hong-shan, Ishizuka Takumi, Kawaguchi Makiko, Nishii Ryuichi, Kataoka Hiroaki, Xu Yan	4. 巻 30
2. 論文標題 A Nucleoside Derivative 5-Vinyluridine (VrU) for Imaging RNA in Cells and Animals	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bioconjugate Chemistry	6. 最初と最後の頁 2958 ~ 2966
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.bioconjchem.9b00643	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 Yorita Kenji, Ohno Akinobu, Nishida Takahiro, Kondo Kazuhiro, Ohtomo Toshihiko, Kataoka Hiroaki	4. 巻 12
2. 論文標題 Intratumoral reciprocal expression of monocarboxylate transporter 4 and glypican-3 in hepatocellular carcinomas	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Research Notes	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) 10.1186/s13104-019-4778-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 山本晃士、川口真紀子、片岡寛章	4. 巻 45
2. 論文標題 腸上皮の正常性維持に不可欠な細胞膜結合セリンプロテアーゼ制御機構	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 メディカルサイエンスダイジェスト	6. 最初と最後の頁 622 ~ 625
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 山本晃士、川口真紀子、片岡寛章	4. 巻 34
2. 論文標題 腸上皮の完全性維持における細胞膜結合セリンプロテアーゼ制御の重要性	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 100 ~ 104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Yamasaki K, Mukai S, Nagai T, Nakahara K, Fujii M, Terada N, Ohno A, Sato Y, Toda Y, Kataoka H, Kamoto T	4. 巻 19
2. 論文標題 Matriptase-induced phosphorylation of MET is significantly associated with poor prognosis in invasive bladder cancer; an immunohistochemical analysis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Internatioinal Journal of Molecular 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) 10.3390/ijms19123708	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 Fukushima T, Kawaguchi M, Yamamoto K, Yamashita F, Izumi A, Kaieda T, Takezaki Y, Itoh H, Takeshima H, Kataoka H.	4. 巻 109
2. 論文標題 Aberrant methylation and silencing of the SPINT2 gene in high-grade gliomas.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2970 ~ 2979
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13732	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 Yamamoto K, Kawaguchi M, Shimomura T, Izumi A, Konari K, Honda A, Lin C-Y, Johnson MD, Yamashita Y, Fukushima T, Kataoka H	4. 巻 9
2. 論文標題 Hepatocyte growth factor activator inhibitor type-2 (HAI-2)/SPINT2 contributes to invasive growth of oral squamous cell carcinoma cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 11691 ~ 11706
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.24450	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 Yamasaki K, Mukai S, Sugie S, Nagai T, Nakahara K, Kamibeppu T, Terada N, Sakamoto H, Shibazaki N, Toda Y, Kataoka H, Kamoto T	4. 巻 10
2. 論文標題 Dysregulated HAI-2 plays an important role in renal cell carcinoma bone metastasis through ligand-dependent MET phosphorylation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancers	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) 10.3390/cancers10060190	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 Fukushima Tsuyoshi, Uchiyama Shuichiro, Tanaka Hiroyuki, Kataoka Hiroaki	4. 巻 19
2. 論文標題 Hepatocyte Growth Factor Activator: A Proteinase Linking Tissue Injury with Repair	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3435 ~ 3435
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms19113435	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 Kataoka Hiroaki, Kawaguchi Makiko, Fukushima Tsuyoshi, Shimomura Takeshi	4. 巻 68
2. 論文標題 Hepatocyte growth factor activator inhibitors (HAI-1 and HAI-2): Emerging key players in epithelial integrity and cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 145 ~ 158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.12647	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 片岡寛章	4. 巻 36
2. 論文標題 新たな上皮完全性維持機構 - 細胞膜結合型セリンプロテアーゼとインヒビター	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 438 ~ 444
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Nonboe AW, Krigslund O, Soendergaard C, Skovbjerg S, Friis S, Andersen MN, Ellis V, Kawaguchi M, Kataoka H, Bugge TH, Vogel LK	4. 巻 18
2. 論文標題 HAI-2 stabilizes, inhibits, and regulates SEA-cleavage-dependent secretory transport of matriptase.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Traffic	6. 最初と最後の頁 378 ~ 391
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/tra.12482	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 Sakugawa C, Haruyama Y, Tanaka H, Fukushima T, Kawaguchi M, Kataoka H	4. 巻 10:674
2. 論文標題 Prognostic significance of hepatocyte growth factor activator inhibitor type 1 (HAI-1)/SPINT1 immunoreactivity in pancreatic ductal adenocarcinoma.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMC Res Notes	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) 10.1186/s13104-017-3014-x	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 Kanemaru Ai, Yamamoto Koji, Kawaguchi Makiko, Fukushima Tsuyoshi, Lin Chen-Yong, Johnson Michael D., Camerer Eric, Kataoka Hiroaki	4. 巻 140
2. 論文標題 Deregulated matriptase activity in oral squamous cell carcinoma promotes the infiltration of cancer-associated fibroblasts by paracrine activation of protease-activated receptor 2	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 International Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 130 ~ 141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.30426	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 Kawaguchi M, Yamamoto K, Kanemaru A, Tanaka H, Umezawa K, Fukushima T, Kataoka H.	4. 巻 7
2. 論文標題 Inhibition of nuclear factor- B signaling suppresses Spint1-deletion-induced tumor susceptibility in the ApcMin/+ model.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 68614 ~ 68622
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.11863	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24件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Kataoka H, Yamamoto K, Kawaguchi M
2. 発表標題 HA1-2/SPINT2 maintains epithelial architecture in digestive tracts
3. 学会等名 ASBMB Special Symposia Series; Membrane-Anchored Serine Proteases (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kawaguchi M, Yamamoto K, Kiwaki T, Fukushima T, Eric Camerer, Kataoka H
2. 発表標題 Protease-activated receptor 2 promotes intestinal tumorigenesis through activation of NF-kB signaling and tumor angiogenesis in ApcMin/+ mice
3. 学会等名 ASBMB Special Symposia Series; Membrane-Anchored Serine Proteases (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kiwaki T, Kawaguchi M, Yamamoto K, James W. Janetka, Kataoka H
2. 発表標題 A synthetic small molecule inhibitor of pro-HGF activation, ZFH7116, suppresses the growth of SAS squamous cell carcinoma line in human HGF knock-in SCID mice: A pilot study
3. 学会等名 ASBMB Special Symposia Series; Membrane-Anchored Serine Proteases (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 McHenry AJ, Sondarva G, Ananthanarayanan V, Hess A, Simms PE, Alsayed A, Kataoka H, Marusarz J, Kumar S, Salgia R, Arkadiusz Dudek A, Borowicz S, Rana A
2. 発表標題 Hepatocyte growth factor activator inhibitor type-1 (HAI-1) loss in human lung adenocarcinomas leads to increased RON receptor phosphorylation and increased sensitivity to crizotinib.
3. 学会等名 The 109th Annual Meeting of American Association of Cancer Research (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 片岡寛章
2. 発表標題 プロテアーゼと腫瘍間質
3. 学会等名 第107回日本病理学総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川口真紀子、山本晃士、田中弘之、福島剛、片岡 寛章
2. 発表標題 HAIによる標的プロテアーゼ活性調節を介した上皮完全性の制御
3. 学会等名 第23回日本病態プロテアーゼ学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福島剛、川口真紀子、山本晃士、田中弘之、片岡寛章
2. 発表標題 膠芽腫において HAI-2/SPINT2 はエピジェネティックに抑制されている.
3. 学会等名 第36回日本ヒト細胞学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kawaguchi M, Yamamoto K, Fukushima T, Kataoka H
2. 発表標題 Concomitant deletion of PAR-2abrogated the increased tumor formation in HAI-1 deficient ApcMin+ mice.
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川口 真紀子、山本 晃士、福島 剛、片岡 寛章
2. 発表標題 HAI-1欠損によるDSS誘発大腸炎の感受性亢進と腸粘膜上皮の修復再生過程におけるPAR-2活性化の意義に関する研究.
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 片岡寛章
2. 発表標題 細胞周囲微小環境におけるプロテアーゼ活性制御とその破綻がもたらす上皮組織の病態（日本病理学賞受賞宿題報告）.
3. 学会等名 第106回日本病理学会総会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kataoka H, Kawaguchi M, Yamamoto K, Seto A, Fukushima T, Shimomura T, Takeda N
2. 発表標題 Hai-2 is essential for the maintenance of intestinal epithelium in mice.
3. 学会等名 ASBMB Special Symposia Series; Membrane-Anchored Serine Proteases (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kawaguchi M, Yamamoto K, Fukushima T, Camerer E, Kataoka H
2. 発表標題 Accelerated tumor formation induced by Hai-1 deficiency in the ApcMin/+ model is prevented by concomitant deficiency of Par-2.
3. 学会等名 ASBMB Special Symposia Series; Membrane-Anchored Serine Proteases (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山本 晃士、小成 一臣、川口 真紀子、泉 彩、福島 剛、片岡 寛章
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌におけるHGF activator inhibitor type-2 (HAI-2) の機能解析.
3. 学会等名 第106回日本病理学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 川口 真紀子、山本 晃士、福島 剛、片岡 寛章
2. 発表標題 表皮及び毛髪形態形成の諸段階におけるHAI-1 発現の意義に関する検討.
3. 学会等名 第106回日本病理学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yamamoto K, Kawaguchi M, Fukushima T, Kataoka H
2. 発表標題 HGFA inhibitor type-2 (HAI-2) promotes invasive growth in OSCC through suppression of prostaticin expression.
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kawaguchi M, Yamamoto K, Fukushima T, Kataoka H
2. 発表標題 Excess activation of PAR-2 increased frequency of tumor formation in HAI-1 deficient ApdMin+ mice.
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Fukushima T, Kawaguchi M, Yamamoto K, Tanaka H, Kataoka H
2. 発表標題 Epigenetic silencing of SPINT2 enhances tumorigenicity of glioblastoma.
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 片岡寛章
2. 発表標題 プロテアーゼ制御機構破綻と癌の間質浸潤
3. 学会等名 第13回日本病理学会カンファレンス（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 山本晃士、金丸愛、川口真紀子、福島剛、片岡寛章
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌のHAI-1発現低下は線維芽細胞PAR2活性化を介した癌随伴線維芽細胞増加と癌進展に寄与する。
3. 学会等名 第105回日本病理学会総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 佐久川千裕、春山幸洋、片岡寛章
2. 発表標題 浸潤性膵管癌におけるHAI-1および関連因子発現の臨床病理学的解析。
3. 学会等名 第105回日本病理学会総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 福島剛、藤田聡、川口真紀子、山本晃士、田中弘之、片岡寛章
2. 発表標題 膠芽腫における HAI-2 遺伝子の エピジェネティック制御。
3. 学会等名 第34回日本ヒト細胞学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 川口真紀子、山本晃士、福島剛、片岡寛章
2. 発表標題 HAI-1欠損はPAR-2活性化を介して炎症に対する感受性を亢進させる。
3. 学会等名 第21回日本病態プロテアーゼ学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kawaguchi M, Fukushima T, Kataoka H
2. 発表標題 Loss of HAI-1 upregulates MMP-9 expression and induces degradation of epidermal basement membrane.
3. 学会等名 第75回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Fukushima T, Kawaguchi M, Yamamoto K, Tanaka H, Kataoka H
2. 発表標題 Roles of a long non-coding RNA, MALAT-1, in glioblastoma.
3. 学会等名 第75回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Kataoka H and Shimomura T. (Janetka J.W. and Benson R.M., eds)	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Wiley	5. 総ページ数 462
3. 書名 Extracellular targeting of cell signaling in cancer.	

1. 著者名 Kataoka H and Fukushima T (Eds., Shinomiya N, Kataoka H and Xie Q)	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Springer Nature	5. 総ページ数 218
3. 書名 Pericellular activation of peptide growth factors by serine proteases (in Regulation of Signal Transduction in Human Cell Research)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

宮崎大学医学部病理学講座 腫瘍・再生病態学分野ホームページ
<http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/patho2/index.html>

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
研究分担者	竹田 直樹 (TAKEDA NAOKI) (90304998)	熊本大学・生命資源研究・支援センター・助教 (17401)	
研究分担者	石田 洋一 (ISHIDA YOICHI) (90510454)	明治薬科大学・薬学部・講師 (32684)	
連携研究者	川口 真紀子 (KAWAGUCHI MAKIKO) (90405598)	宮崎大学・医学部・助教 (17601)	
連携研究者	福島 剛 (FUKUSHIMA TSUYOSHI) (10452913)	宮崎大学・医学部・助教 (17601)	