

令和 3 年 5 月 24 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2016～2020

課題番号：16H06374

研究課題名（和文）Wntシグナルネットワークの異常によるがん発症の新規分子機構の解明

研究課題名（英文）Novel mechanisms that cause cancers due to the abnormality of Wnt signal network

研究代表者

菊池 章 (Kikuchi, Akira)

大阪大学・医学系研究科・教授

研究者番号：10204827

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 137,800,000円

研究成果の概要（和文）：Wntは胎生期において器官形成に必須の分泌タンパク質であり、出生後Wntにより活性化されるWntシグナルは器官のホメオスタシスの維持に関与し、Wntシグナル経路の構成分子の遺伝子変異等による活性化異常が、がん発症の原因となることが知られている。しかし、その分子機構は十分に理解されておらず、Wntシグナルを標的とした抗がん剤開発が進展していない。本研究では、私共がWntシグナルに関連して新規に見出した分子やシグナル経路とがんとの関連について、細胞レベルとマウス個体レベルで作用機構を解明し、臨床的意義をヒト検体とデータベースを用いて明らかにするとともに、治療標的になる可能性を検証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Wntシグナルの異常による新規の細胞がん化の分子基盤を確立できたことが本研究の学術的意義である。具体的には、新規のWntシグナル関連経路としてARL4C経路、DKK1-CKAP4経路、GREB1経路を見出し、これらのシグナル経路による腫瘍形成の分子機構を明らかにした。

また、炎症を伴ったがん組織において、Wnt5aがどの線維芽細胞に発現されるかを特定して、分泌されたWnt5aが腫瘍形成を誘導する分子機構を示した。本研究成果は、がん細胞の多様な増殖や転移の分子機構の理解の進展に寄与するとともに、新たながん診断法の確立や抗がん剤開発の端緒となったために、社会的意義は大きい。

研究成果の概要（英文）：Wnts are secretory proteins which are essential for organogenesis during the embryonic period. After birth, Wnt signaling activated by Wnt ligands are involved in maintaining organ homeostasis. It is known that abnormal activation of Wnt signaling due to gene alterations of its components causes cancer, however, its molecular mechanisms are not fully understood and development of anti-cancer drugs has not yet been progressed. In this research, we analyzed the roles of new Wnt signaling-related molecules and pathways that we identified in tumorigenesis. We elucidated their mechanisms using cultured cells and model mice and clarified clinical significance using human specimens and databases. Furthermore, we developed anti-sense oligo nucleotides and antibodies against the molecules we found and we showed their efficacy of cancer therapy using model mice.

研究分野：腫瘍生物学

キーワード：Wnt ARL4C DKK1 CAKP4 GREB1 Wnt5a 微小環境 腫瘍

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

Wnt は胎生期において器官形成に必須の分泌タンパク質であり、Wnt が活性化する 2 つのシグナル経路である カテニン依存性経路と カテニン非依存性経路の意義が幹細胞生物学を含めた発生生物学的な視点で精力的に解析されてきた。一方、出生後では Wnt シグナルは器官のホメオスタシスの維持に関与するとされているが、その分子機構は十分に理解されていない。また、Wnt シグナルの異常はがんとの関わりが深く、この 10 数年間 カテニン依存性経路を構成する分子を標的としたがん治療の開発が試みられてきたが、これまでに上市された抗がん剤はなく、新規下流シグナルの同定を含めた新しい視点が必要とされている。一方、カテニン非依存性経路もがんや炎症に関与することが明らかになってきたが、本経路を活性化するリガンドである Wnt5a の発現と腫瘍形成の関連はがん種により異なる可能性があり、その差異が何を背景に生じるのか未解明な点が多い。これらの不明な点を解明することは、がん研究領域における新規の分子機構の理解の進展に寄与するとともに、新たな創薬シーズの発見の端緒となる可能性が高く、本研究課題を提案するに至った。

### 2. 研究の目的

本研究では Wnt シグナルの異常による発がん機構において未解決な問題、すなわち カテニン依存性経路の新規下流シグナル経路による腫瘍形成の分子機構と、カテニン非依存性経路による腫瘍形成と微小環境の制御機構を明らかにすることにより、Wnt シグナルの異常による新規の細胞がん化の分子基盤を確立することを目的とする。

#### (1) Wnt/ -カテニン依存性経路の新規下流シグナル経路による腫瘍形成の分子基盤の確立

私共は上皮細胞の増殖を促進する新規のシグナル経路として ARL4C 経路と DKK1-CKAP4 経路を見出している。これらの新規シグナル経路による腫瘍形成の分子機構を明らかにする。さらに、Wnt/ -カテニン依存性経路の活性化により発現して、腫瘍形成に関与する新規分子を見出す。

#### (2) Wnt/ -カテニン非依存性経路による腫瘍形成と微小環境の制御の解明

炎症を伴ったがん組織において、Wnt5a/ -カテニン非依存性経路が活性化されている細胞集団を特定し、Wnt5a/ -カテニン非依存性経路の活性化が、腫瘍形成を誘導する制御機構を微小環境に注目して明らかにする。

### 3. 研究の方法

#### (1) Wnt/ -カテニン依存性経路の新規下流シグナル経路による腫瘍形成の分子基盤の確立

腫瘍形成における ARL4C の発現制御と作用機構の解明 腫瘍細胞における ARL4C の発現制御機構と、ARL4C による細胞増殖と腫瘍転移促進機構、腫瘍における ARL4C の発現の臨床的意義と腫瘍形成機構を、種々のがん症例の組織検体とデータベースを用いて解析した。さらに、ARL4C の分子標的としての有用性を検討した。

1. 肺腺がん、肺扁平上皮がん、舌扁平上皮がん、肝がん、膵がん症例の組織検体における ARL4C の発現と臨床情報を比較する臨床病理的解析を行った。肺扁平上皮がんの細胞株とヒト検体において、ARL4C DNA のメチル化をバイサルファイトシーケンス法にて測定した。
2. 原発性肝がんモデルとして、ヌードマウス肝臓内に ARL4C 高発現肝がん細胞株 HLE を移植した。転移性肝がんモデルとして、ルシフェラーゼ遺伝子を発現する ARL4C 高発現大腸がん細胞株 HCT-116 をヌードマウスの脾臓へ注入し、移植後 19 日目に転移性肝腫瘍の形成を IVIS で確認した。これらのモデルマウスに、ARL4C に対するアミド修飾型アンチセンス核酸 (ASO) を各 2.5 mg/kg で計 8~10 回皮下投与し、腫瘍形成や ARL4C 発現を評価した。
3. 肺前がん病変 atypical adenomatous hyperplasia (AAH) における ARL4C の発現解析を行った。ARL4C 高発現肺がん細胞株 A549 を用いた同所移植モデルマウスに対して ARL4C ASO を経気道的に投与して、腫瘍形成や ARL4C 発現を評価した。
4. ARL4C 高発現膵がん細胞株 S2-CP8 用いて、ARL4C に結合する新規タンパク質を探索した。候補分子である IQGAP1 について、ARL4C による機能制御、局在変化、膵がん細胞の浸潤転移における役割を解析した。膵がん同所移植モデルマウスに対して ARL4C ASO を皮下投与して、腫瘍形成に与える影響と、RNA シーケンス解析を用いて遺伝子発現状態を評価した。

腫瘍形成における CKAP4 の細胞内局在と作用機構の解明 CKAP4 の細胞膜上のマイクロドメインにおける局在制御と DKK1 (リガンド) -CKAP4 (受容体) 経路による細胞増殖機構を解析した。本経路の臨床的意義を膵がん、肺がん、食道がん、大腸がん症例の組織検体とデータベースを用いて解析した。

1. DKK1 による細胞刺激前後での CKAP4 のパルミチン酸化の変化を解析した。シヨ糖密度勾配超遠心法を用いて細胞膜から脂質ラフト領域の分画を行い、DKK1 刺激による CKAP4 の脂質ラフトへの局在の変化を解析した。また、分画した脂質ラフトおよび非脂質ラフト画分から CKAP4 を免疫沈降し、下流シグナル分子である PI3K との結合を解析した。
2. 食道扁平上皮がん症例における DKK1、DKK3、CKAP4 の発現と臨床病理学的検査結果を比較検討した。特に、DKK3 による CKAP4 を介した細胞増殖機構を解析した。
3. 抗 CKAP4 モノクローナル抗体を作製して、そのエピトープを決定した。抗 CKAP4 抗体の抗

腫瘍効果をマウス皮下腫瘍モデルで解析した。また、膜タンパク質である CKAP4 がエクソソームと共に細胞外に放出されるかを検討し、ヒト血清中で CKAP4 値を測定する ELISA を構築し、膵がん患者の血清 CKAP4 値を測定し、その臨床的意義を検討した。

4. 食道扁平上皮がんと膵がんにおける DKK1-CKAP4 下流のシグナル因子を探索した。膵がん細胞株 S2-CP8 において、DKK1 依存性に発現される遺伝子群を RNA シーケンス解析により網羅的に探索した。候補分子である FOXM1 について、がん細胞増殖および DKK1-CKAP4 経路の活性制御における意義を解析した。さらに、食道がんと膵がん症例における DKK1 と FOXM1 の発現を評価し、臨床情報との関係を検討した。
5. S2-CP8 の細胞膜上で CKAP4 に結合する新規タンパク質として、インテグリン 5/ 1 を同定して、CKAP4 による機能制御と局在変化を解析した。また、小胞体 CKAP4 の機能を明らかにするために、ミトコンドリアのタンパク質との関連について解析した。

Wnt/ -カテニン経路の新規標的遺伝子の同定とその臨床的意義 Wnt/ -カテニン経路の活性化により発現する新規分子を RNA シーケンス解析法により探索し、その候補分子のがんにおける機能を、がん細胞株とヒト検体、データベース、モデルマウスを用いて解析した。

1. Wnt/ -カテニン経路の新規標的遺伝子を、肝芽腫細胞 HepG2 を用いて探索し、候補分子である GREB1 について、Wnt/ -カテニン経路による発現制御機構と作用機構、臨床的意義について解析した。
2. データベースを用いて、GREB1 が高発現するヒト腫瘍を検索し、肝がん、神経芽腫、悪性黒色種において高発現することが判明したので、これらのがん腫における GREB1 発現の意義について解析した。
3. GREB1 発現がん細胞株による 2 次元培養下細胞増殖とゼノグラフト腫瘍形成、肝同所腫瘍モデルに対して、GREB1 ASO を皮下投与して、腫瘍抑制効果を解析した。

## (2) Wnt/ -カテニン非依存性経路による腫瘍形成と微小環境の制御の解明

### 炎症を伴った腫瘍形成における Wnt5a の作用機構の解明

1. AOM 投与後、2.5% DSS 溶液 1 週間投与して、20 週後に大腸がんを発症させる AOM/DSS モデルを用いて解析を行った。DSS 投与終了してから 6 週後、急性期の炎症が鎮静化した時期に Wnt5a をノックアウトして、腫瘍径や腫瘍数、炎症関連サイトカイン量、臨床症状を解析した。

### 炎症を伴った腫瘍形成における Wnt5a 発現線維芽細胞の特定とその機能的意義の解明

1. AOM/DSS 大腸がんマウスモデルの腫瘍組織から、FACS によって線維芽細胞を単離して、1 細胞 RNA シーケンスを行い、Wnt5a 発現細胞ならびに Wnt5a 発現抑制により影響を受ける細胞群を特定し、その機能解析を行った。

## 4. 研究成果

本研究により Wnt シグナルに関連する新規がんシグナル経路を同定し、その腫瘍生物学的意義ならびに臨床的意義を明らかにした (図 1)。

### (1) Wnt/ -カテニン依存性経路の新規下流シグナル経路による腫瘍形成の分子基盤の確立 腫瘍形成における ARL4C の発現制御と作用機構の解明

私共はこれまでに大腸がん、肺腺がん症例において、ARL4C が Wnt/ -カテニンシグナルまたは EGF/Ras シグナルに依存して高発現することを明らかにしてきた。一方、肺扁平上皮がん、舌扁平上皮がん症例ではそれぞれ 81% と 74% の頻度で過剰発現したが、これらのがん細胞において、ARL4C の発現は Wnt または EGF シグナルに依存しておらず、ARL4C DNA の 3' 非翻訳領域が低メチル化状態となっていた。肺扁平上皮がん症例においても、腫瘍部は非腫瘍部と比較して、ARL4C DNA の 3' 非翻訳領域が低メチル化状態であった。したがって、ARL4C はヒトがんにおいて増殖因子シグナルに加えて、DNA のメチル化により発現制御され、かつがんの悪性化に寄与することが明らかとなった。

ARL4C は肝がんにおいて 26% の症例で過剰発現しており、ARL4C の発現は予後不良と相関した。肝がん細胞においては、ARL4C の下流で PI3 キナーゼ が活性化され、大腸がんや肺がんとは下流のシグナルが異なることが判明した。原発性 (同所移植) 肝腫瘍モデルマウスに対して、ARL4C ASO の抗腫瘍効果を解析したところ、ARL4C ASO の皮下投与により腫瘍部における ARL4C の発現が減弱し、両モデルの肝腫瘍の形成が抑制された。

ARL4C は肺前がん病変 AAH において過剰発現し、正常気道上皮細胞へ ARL4C を発現させると、細胞増殖を促進させたことから、肺がんの初期発がん過程への関与が示唆された。肺がん同所移植モデルマウスに対して ARL4C ASO を経気道的に投与したところ、肺腫瘍形成が抑制された。

ARL4C は膵がん症例の約 80% で過剰発現し、予後不良と相関した。ARL4C は細胞骨格制御タンパク質 IQGAP1 と結合して、MMP14 (膜型マトリックスプロテアーゼ) を細胞膜へリクルートすることにより、細胞外基質の分解を伴った膵がん細胞株 S2-CP8 の浸潤能を促進した。ARL4C ASO は S2-

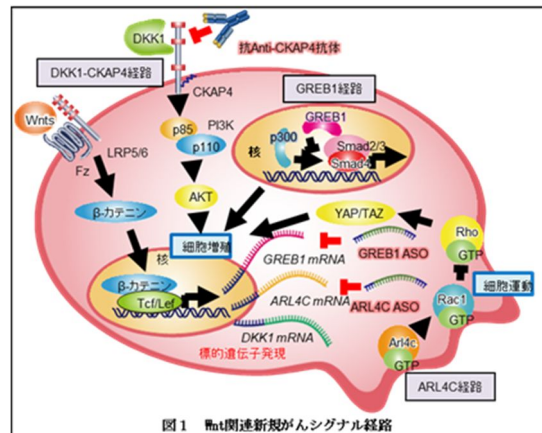


図 1 Wnt 関連新規がんシグナル経路

CP8の浸潤能を阻害し、膵がん同所移植モデルマウスに ARL4C ASO を皮下投与すると、ASOは膵腫瘍部に特異的に集積し、S2-CP8のリンパ節転移を阻害した。また、RNAシーケンス解析により ARL4C ASO はがん細胞の浸潤転移に関与する遺伝子群の発現を低下させることが明らかになった。

ARL4Cは多岐にわたる機能を有しており、いずれもがんの悪性化と相関することが明らかになった。ARL4Cは正常部での発現が低く、がんが高発現することからよい治療標的であり、さらに腫瘍特異的に集積するASOを用いることで、より特異性の高い治療薬につながる可能性がある。今後、ARL4C ASOの実用化に向けて、さらに薬効の高いASOを作製する予定である。

#### 腫瘍形成におけるCKAP4の細胞内局在と作用機構の解明

私共は膵がんと肺がんにおいて、発がん増殖因子DKK1の新規受容体としてCKAP4を同定し、DKK1-CKAP4経路が、がん細胞増殖促進することを明らかにしてきた。CKAP4は細胞質内領域のCys100においてパルミチン酸化され、パルミチン酸化されたCKAP4は細胞膜上で主に脂質ラフト画分に局在し、DKK1刺激によりPI3Kと結合しAKTを活性化した。DKK1との結合後、CKAP4は脱パルミチン酸化され、非脂質ラフト画分に移動し、エンドサイトーシスされ、細胞膜にリサイクリングされた。一方、パルミチン酸化されない変異体(C100S CKAP4)は、DKK1と結合したが、非脂質ラフト画分に局在し、PI3Kと結合しなかった。CKAP4ノックアウト膵がん細胞株S2-CP8ではヌードマウス皮下での腫瘍形成が抑制され、野生型CKAP4を発現させると腫瘍形成能は回復したが、C100S CKAP4を発現させても腫瘍形成能は回復しなかった。したがって、CKAP4のパルミチン酸化を介した脂質ラフトへの局在がAKT活性化を介した細胞増殖に必要であることが明らかになった。

DKK1はDKK1-4から成るファミリーを構成し、いずれもCKAP4と結合して、AKTを活性化して細胞増殖を促進した。このうちDKK1とDKK3は、食道扁平上皮がん症例においてCKAP4と共に高発現し、予後不良と相関した。これまでDKK3の受容体は不明であったので、CKAP4がDKK3の受容体として機能したことは大きな発見であった。さらに、同一腫瘍において、DKK1とDKK3が異なる領域に発現する症例が存在したことから、DKK3特異的な発現制御機構が示唆され、食道がんでは転写因子p63がDKK3を発現することを見出した。

DKK1とCKAP4の結合阻害活性を有する6種類の抗CKAP4モノクローナル抗体(抗CKAP4抗体)を作製し、エピトープを決定した。このうち5種類の抗CKAP4抗体は複数のがん細胞株のAKT活性化および細胞増殖を抑制し、ヌードマウス皮下での腫瘍形成を阻害した。また、膵がん同所移植モデルマウスにおいて、腫瘍形成と遠隔転移を抑制し、予後を延長した。DKK1-CKAP4経路が活性化しているがん細胞ではCKAP4が細胞膜表面に発現しており、細胞膜に存在するCKAP4がDKK1との結合に続いてエクソソームと共に細胞外に放出された。抗CKAP4抗体を用いたELISAを開発し、免疫組織染色にてCKAP4陽性の膵がん患者の血清CKAP4値は、健康人よりも高値であることを明らかにした。

私共はDKK1-CKAP4経路が細胞増殖を促進することを明らかにしていたが、同経路下流で発現制御される遺伝子については不明であった。RNAシーケンス解析により、S2-CP8においてDKK1依存性に発現する遺伝子を網羅的に探索し、転写因子FOXM1を見出した。一方で、FOXM1をノックダウンするとDKK1の発現が低下したことから、DKK1の転写がFOXM1によって制御されている可能性が示唆された。クロマチン免疫沈降にてDKK1 DNA 5'側プロモーター領域にFOXM1が結合することが明らかになった。Crispr-Cas9法を用いて膵がん細胞のゲノムから同領域を欠損させたところ、DKK1の発現が低下し、培養実験及びマウス皮下腫瘍モデルにおける細胞増殖能が抑制された。膵がんと食道扁平上皮がん組織標本において腫瘍内におけるDKK1とFOXM1の発現には正の相関が認められ、DKK1とFOXM1を共に発現する症例は予後不良であった。したがって、膵がんと食道扁平上皮がんにおいて、DKK1-CKAP4経路により発現するFOXM1がDKK1の発現を促進するポジティブフィードバック機構を構成して、腫瘍増殖を促進することが示唆された。

CKAP4が膵がん細胞膜上でインテグリン 1と結合することを見出した。CKAP4と結合することにより、インテグリン 5/1の細胞膜へのリサイクリングが抑制された。CKAP4をノックダウンすると、インテグリン 5の細胞膜への発現が増加し、フィブロネクチンとの結合が増強する結果、細胞運動が抑制された。したがって、細胞膜CKAP4に受容体以外の新規の機能が存在することが明らかになった。CKAP4の大部分は小胞体に局在するが、小胞体CKAP4はミトコンドリアに局在するVDAC2と結合した。CKAP4は小胞体-ミトコンドリア接触部位の形成を制御して、ミトコンドリアへのCa<sup>2+</sup>輸送を促進し、酸化的リン酸化を維持する結果、腫瘍特異的な環境下での細胞増殖に関与した。

以上の結果から、DKK1とCKAP4が発現する複数のヒトがんにおいて、CKAP4は診断と治療の標的分子になる可能性が高くなり、現在肺がん床例の血清を用いて、血清CKAP4値が肺がん診断マーカーになるかも検討すると共に、ヒト化抗CKAP4抗体を作製し、薬効を解析する準備をしている。

#### 新規Wntシグナル標的分子GREB1による腫瘍形成の制御

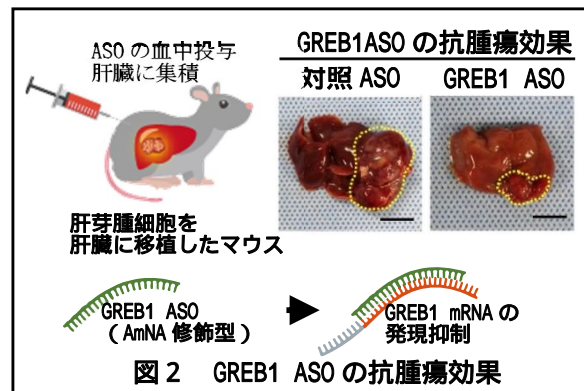
Wnt/-カテニンシグナルの新規標的分子を同定するために、本シグナル経路が活性化している肝芽腫細胞株HepG2を用いて探索し、GREB1がWnt/-カテニンシグナルにより直接発現することを見出した。GREB1は乳がんや前立腺がん等のホルモン感受性腫瘍において高発現することは知られていた。肝芽腫は小児の肝臓に発生する稀な悪性腫瘍で、約80%の症例でWntシグナルの異常活性化が報告されており、GREB1は91%の症例で腫瘍細胞特異的に高発現することを見出した。また、GREB1はHepG2において、TGF-シグナルの下流構成因子であるSMAD2/3と結合して、SMAD2/3とヒストンアセチル化酵素p300との結合を抑制することにより、TGF-シグナル阻害した。さらに、GREB1 ASOは肝芽腫同所移植モデルマウスに対して抗腫瘍効果を示した。(図2)これまでGREB1はホルモン感受性の乳がんや前立腺がんにおいて発現することが知られていたが、ホルモン非感受性腫瘍においても発現し、新規のシグナル経路を介した腫瘍形成の機序

を明らかになった。さらにデータベース解析により、肝がんと神経芽腫、悪性黒色腫に発現することが判明した。

成人の肝がんにおいては、約 4 割で遺伝子変異をとともなう Wnt シグナルの活性化を認めるが、GREB1 の肝がんへの関与は不明であった。427 例の肝細胞がん組織における GREB1 と  $\beta$ -カテニンの発現を免疫組織学的に検討したところ、GREB1 は 32.1%、 $\beta$ -カテニンは 37% の症例で高発現し、両者の発現には正の相関が認められた。Wnt シグナルの転写因子 TCF4 は GREB1 遺伝子の上流約 20kb の領域に結合し、同じ領域に肝臓特異的転写因子 HNF4A が結合していた。TCF4 と HNF4A の結合領域を欠損させると、GREB1 の発現が低下した。肝細胞がんにおいて、GREB1 の発現抑制は細胞増殖を抑制し、また GREB1 ASO は肝がん同所移植モデルマウスに対して抗腫瘍効果を示した。以上の結果から、GREB1 は上流エンハンサー領域に TCF4 と HNF4A が結合することで肝臓特異的に発現し、肝がんの腫瘍形成を促進することが明らかになった(未発表)。

悪性黒色腫における GREB1 の発現を免疫組織学的に検討したところ、約 60% の症例において高発現していた。興味深いことに、悪性黒色腫における GREB1 は、他のがん種とは異なり、C 末端側半分をコードするスプリングバリエーション isoform 4 (is4) として発現した。データベース上、GREB1 is4 遺伝子の発現は、色素細胞特異的転写因子 MITF およびその標的遺伝子群の発現と正の相関を示し、悪性黒色腫検体においても MITF の発現と相関した。GREB1 is4 の転写開始点近傍に MITF が結合し、MITF 依存的に GREB1 is4 が発現した。複数の悪性黒色腫細胞において GREB1 is4 を発現抑制することから、細胞増殖が抑制された。また、GREB1 is4 の特異的結合分子として、ピリミジン代謝の律速酵素である CAD を同定し、GREB1 is4 が CAD の活性を促進することを明らかにした。メタボローム解析により、悪性黒色腫細胞において GREB1 is4 の発現抑制はピリミジン代謝を特異的に抑制することが判明した。さらに、is4 を標的とした GREB1 ASO の皮下投与は悪性黒色腫の皮下ゼノグラフトモデルに対して抗腫瘍効果を示した(未発表)。

以上の結果から、ホルモン非感受性腫瘍において、GREB1 が腫瘍形成に関与する分子機構が明らかになり、GREB1 を標的とする新規抗がん剤開発の可能性が示唆された。



## (2) Wnt/ $\beta$ -カテニン非依存性経路による腫瘍形成と微小環境の制御の解明

### 炎症を伴った腫瘍形成における Wnt5a の作用機構の解明

私共は Wnt5a が各種がん細胞に発現し、転移や増殖に関与することを明らかにしてきた。Wnt5a ファミリー分子である Wnt5b は、膵がん細胞が分泌するエクソソームとともに放出され、膵がん細胞の運動を促進したことから、Wnt5 ファミリーが細胞のがん化に関与することが示された。

これまでに Wnt5a は腸管炎症状態において、腸管線維芽細胞に発現し、腸炎を増悪させる因子であることも明らかにしたが、Wnt5a が炎症を介してがんを発症するかは明確ではない。そこで、AOM と DSS 投与を組み合わせた(AOM/DSS)大腸がんモデルを用いて解析を行った。AOM/DSS 処理直後(2 週目)の大腸組織では、Wnt5a の発現が上昇し、その後炎症の鎮静化とともに発現が低下した(6 週目)。しかし、6 週以降では Wnt5a の発現は再び上昇に転じ 14 週から 20 週に増加し、腫瘍形成に至った。IL-6、TNF 等の炎症性サイトカインの発現もこの時期に再上昇した。AOM/DSS 処理後 8 週で Wnt5a をノックアウトし、Wnt5a の再発現上昇を抑制したところ、サイトカインの発現再上昇には変化がなかったが、腫瘍形成が抑制された。

### 炎症を伴った腫瘍形成における Wnt5a 発現線維芽細胞の特定とその機能的意義の解明

線維芽細胞は均一な細胞集団ではなく遺伝子発現パターンの異なるサブセットに分類される。しかし、Wnt5a を発現する線維芽細胞のサブセットにどのような意義があり、炎症を伴う発がん過程で微小環境を介して腫瘍増殖がいかに制御されているかは不明であった。AOM/DSS 大腸がんモデルにて、Wnt5a と各種線維芽細胞マーカーを染色したところ、Wnt5a は上皮が剥離した管腔側に存在する線維芽細胞に発現していたが、活性化線維芽細胞マーカーである S100a4 を発現する細胞とは一致しなかった。AOM/DSS 大腸がんマウスにおいて形成されたがん組織から線維芽細胞を単離し、1 細胞 RNA シーケンスを行った。その結果、Wnt5a は Tnc(+) Cd34(-) の集団で発現することが確認された。さらに Wnt5a は、発がん過程で誘導される線維芽細胞集団に特異的に作用し、Wnt5a ノックアウトマウスの解析結果からその集団を維持していることが判明した。さらにそのサブセットはがんの進展を促進するがん関連線維芽細胞の一種と考えられた。これらのことから、Wnt5a は DSS 腸炎に伴う炎症ではなく、発がんに伴うがん微小環境因子の一つとしてがん細胞増殖を促進することが示唆された(未発表)。

基盤 S の研究により、新規のがんシグナル経路を同定することができ、いずれも臨床的にがんの悪性化と正の相関をすることが明らかになり、治療標的となることが判明した。さらに、標的分子に対する ASO や抗体が *in vivo* での抗腫瘍効果を示したことから、当初の目的を十分に達成したと判断している。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 26件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Harada, Takeshi., Sada, R., Osugi Y., Matsumoto, S., Matsuda, T., Hayashi-Nishino, M., Nagai, T., Harada, A., Kikuchi, A.	4. 巻 133
2. 論文標題 Palmitoylated CKAP4 regulates mitochondrial functions through an interaction with VDAC2 at ER-mitochondria contact sites	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cell Science	6. 最初と最後の頁 jcs249045
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1242/jcs.249045	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 Kimura, K., Matsumoto, S., Harada, T., Morii, E., Nagatomo, I., Shintani, Y., Kikuchi, A.	4. 巻 111
2. 論文標題 ARL4C is associated with initiation and progression of lung adenocarcinoma and represents a therapeutic target	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 951 ~ 961
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.14303	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 Fumoto, K., Takigawa-Imamura, H., Sumiyama, K., Yoshimura, S., Maehara, N., Kikuchi, A.	4. 巻 132
2. 論文標題 Mark1 regulates distal airspace expansion through type I pneumocyte flattening in lung development	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Cell Science	6. 最初と最後の頁 jcs235556
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1242/jcs.235556	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 Sada, R., Kimura, H., Fukata, Y., Fukata, M., Yamamoto, H., Kikuchi, A.	4. 巻 12
2. 論文標題 Dynamic palmitoylation controls the microdomain localization of the DKK1 receptors CKAP4 and LRP6	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Science Signaling	6. 最初と最後の頁 eaat9519
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1126/scisignal.aat9519	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 Matsumoto, S., Yamamichi, T., Shinzawa, K., Kasahara, Y., Nojima, S., Kodama, T., Obika, S., Takehara, T., Morii, E., Okuyama, H., and Kikuchi, A.	4. 巻 10
2. 論文標題 GREB1 induced by Wnt signaling promotes development of hepatoblastoma by suppressing TGF signaling	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 3882
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-11533-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 Osugi, Y., Fumoto, K., Kikuchi, A.	4. 巻 39
2. 論文標題 CKAP4 Regulates Cell Migration via the Interaction with and Recycling of Integrin	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Biology	6. 最初と最後の頁 e00073-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/MCB.00073-19	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 Kimura, H., Yamamoto, H., Harada, T., Fumoto, K., Osugi, Y., Sada, R., Maehara, N., Hikita, H., Mori, S., Eguchi, H., Ikawa, M., Takehara, T., Kikuchi, A.	4. 巻 25
2. 論文標題 CKAP4, a DKK1 Receptor, Is a Biomarker in Exosomes Derived from Pancreatic Cancer and a Molecular Target for Therapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Cancer Research	6. 最初と最後の頁 1936 ~ 1947
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1078-0432.CCR-18-2124	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 Shinno, N., Kimura, H., Sada, R., Takiguchi, S., Mori, M., Fumoto, K., Doki, Y., and *Kikuchi, A.	4. 巻 37
2. 論文標題 Activation of the Dickkopf1-CKAP4 pathway is associated with poor prognosis of esophageal cancer and anti-CKAP4 antibody may be a new therapeutic drug.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 3471 ~ 3484
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-018-0179-2	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 Kobayashi, Y., Kadoya, T, Amioka, A, Hanaki, H, Sasada, S, Masumoto, N, Yamamoto, H, Arihiro, K, Kikuchi, A, Okada, M.	4. 巻 9
2. 論文標題 Wnt5a-induced cell migration is associated with the aggressiveness of estrogen receptor-positive breast cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 20979 ~ 20992
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.24761	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 Kajiwara, C., Fumoto, K., Kimura, H., Nojima, S., Asano, K., Odagiri, K., Yamasaki, M., Hikita, H., Takehara, T., Doki, Y., Morii, E., Kikuchi A.	4. 巻 78
2. 論文標題 p63-Dependent Dickkopf3 Expression Promotes Esophageal Cancer Cell Proliferation via CKAP4.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 6107 ~ 6120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-18-1749	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 Kimura, H., Yamamoto, H., Harada, T., Fumoto, K., Osugi, Y., Sada, R., Maehara, N., Hikita, H., Mori, S., Eguchi, H., Ikawa, M., Takehara, T., Kikuchi, A.	4. 巻 25
2. 論文標題 CKAP4, a DKK1 Receptor, Is a Biomarker in Exosomes Derived from Pancreatic Cancer and a Molecular Target for Therapy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Cancer Research	6. 最初と最後の頁 1936 ~ 1947
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1078-0432.CCR-18-2124	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 Harada, T., Matsumoto, S., Hirota, S., Kimura, H., Fujii, S., Kasahara, Y., Gon, H., Yoshida, T., Itoh, T., Haraguchi, N., Mizushima, T., Noda, T., Eguchi, H., Nojima, S., Morii, E., Fukumoto, T., Obika, S., Kikuchi, A.	4. 巻 18
2. 論文標題 Chemically Modified Antisense Oligonucleotide Against ARL4C Inhibits Primary and Metastatic Liver Tumor Growth.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Cancer Therapeutics	6. 最初と最後の頁 602 ~ 612
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1535-7163.MCT-18-0824	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 Fujii, S., Nagata, K., Matsumoto, S., Kohashi, K., Kikuchi, A., Oda, Y., Kiyoshima, T., Wada, N.	4. 巻 9
2. 論文標題 Wnt/ -catenin signaling, which is activated in odontomas, reduces Sema3A expression to regulate odontogenic epithelial cell proliferation and tooth germ development.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4257
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-39686-1	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, H., Umeda, D., Matsumoto, S., and *Kikuchi, A.	4. 巻 130
2. 論文標題 LDL switches the LRP6 internalization route from flotillin dependent to clathrin dependent in hepatic cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Cell Sci.	6. 最初と最後の頁 3542-3556
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/jcs. 202135.	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 Yamamoto, H., Sato, A., and *Kikuchi, A.	4. 巻 162
2. 論文標題 Apical secretion of Wnt1 in polarized epithelial cells is regulated by exocyst-mediated trafficking.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Biochem.	6. 最初と最後の頁 317-326
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvx035.	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 Kikuchi, A., Fumoto, K., Kimura, H.	4. 巻 174(24)
2. 論文標題 The Dickkopf1-cytoskeleton-associated protein 4 axis creates a novel signalling pathway and may represent a molecular target for cancer therapy.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Br. J. Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 4651-4665
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bph.13863.	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 Shinno, N., Kimura, H., Sada, R., Takiguchi, S., Mori, M., Fumoto, K., Doki, Y., and *Kikuchi, A.	4. 巻 37(26)
2. 論文標題 Activation of the Dickkopf1-CKAP4 pathway is associated with poor prognosis of esophageal cancer and anti-CKAP4 antibody may be a new therapeutic drug.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 3471-3484
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-018-0179-2.	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 Kikuchi A., Fumoto K., Kimura H.	4. 巻 174
2. 論文標題 The Dickkopf1-cytoskeleton-associated protein 4 axis creates a novel signalling pathway and may represent a molecular target for cancer therapy.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Br. J. Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 4651-4665
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bph.13863.	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 Matsumoto S., Fujii S., Kikuchi A.	4. 巻 161
2. 論文標題 Arl4c is a key regulator of tubulogenesis and tumorigenesis as a target gene of Wnt- -catenin and growth factor-Ras signalling.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Biochem.	6. 最初と最後の頁 27-35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvw069.	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 Fumoto K., Takigawa-Imamura H., Sumiyama K., Kaneiwa T., Kikuchi A.	4. 巻 144
2. 論文標題 Modulation of apical constriction by Wnt signaling is required for lung epithelial shape transition.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Development	6. 最初と最後の頁 151-162
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dev.141325	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 Harada T., Yamamoto H., Kishida S., Kishida M., Awada C., Takao T., Kikuchi A.	4. 巻 108
2. 論文標題 Wnt5b-associated exosomes promote cancer cell migration and proliferation.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 42-52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13109	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 Mihara E., Hirai H., Yamamoto H., Tamura-Kawakami K., Matano M., Kikuchi A., Sato T., and Takagi J.	4. 巻 -
2. 論文標題 Active and water-soluble form of lipidated Wnt protein is maintained by a serum glycoprotein afamin/ -albumin.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e11621
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.11621	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 Abedini A., Zamberlam G., Lapointe E., Tourigny C., Boyer A., Paquet M., Hayashi K., Honda H., Kikuchi A., Price C., Boerboom D.	4. 巻 30
2. 論文標題 WNT5a is required for normal ovarian follicle development and antagonizes gonadotropin responsiveness in granulosa cells by suppressing canonical WNT signaling.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 FASEB J.	6. 最初と最後の頁 1534-1547
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.15-280313	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 Matsumoto S., Kurimoto T., Taketo M Mark., Fujii S., Kikuchi A.	4. 巻 143
2. 論文標題 The WNT/MYB pathway suppresses KIT expression to control the timing of salivary proacinar differentiation and duct formation.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Development	6. 最初と最後の頁 2311-2324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dev.134486	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 Lim B C., Matsumoto S., Yamamoto H., Mizuno H., Kikuta J., Ishii M., Kikuchi A.	4. 巻 129
2. 論文標題 Prickle1 promotes focal adhesion disassembly in cooperation with CLASP-LL5 complex in migrating cells.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J. Cell Sci.	6. 最初と最後の頁 3115-3129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/jcs.185439	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 Fujii S., Shinjo K., Matsumoto S., Harada T., Nojima S., Sato S., Usami Y., Toyosawa S., Morii E., Kondo Y., Kikuchi A.	4. 巻 7
2. 論文標題 Epigenetic upregulation of ARL4C, due to DNA hypomethylation in the 3'-untranslated region, promotes tumorigenesis of lung squamous cell carcinoma.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 81571-81587
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.13147	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65件 (うち招待講演 24件 / うち国際学会 11件)

1. 発表者名 菊池 章
2. 発表標題 上皮形態形成研究を基盤とした新規抗がん剤開発
3. 学会等名 第51回日本膵臓学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本 英樹, 佐田 遼太, 菊池 章
2. 発表標題 アネキシンA2によるDKK1受容体CKAP4の細胞膜への輸送制御
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 瀬田 みなみ, 松本 真司, 福本 巧, 菊池 章
2. 発表標題 肝細胞がんにおけるWnt標的遺伝子GREB1の発現と細胞増殖制御
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐田 遼太, 高田 直季, 木村 公一, 菊池 章
2. 発表標題 The Dickkopf1 and FOXM1 positive feedback loop is associated with tumor growth of pancreatic and esophageal cancer
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 名越 章裕, 佐田 遼太, 木村 公一, 山本 英樹, 菊池 章
2. 発表標題 サンドイッチELISA法を用いた肺がん患者における血清CKAP4タンパク濃度の測定
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 新沢 康英, 松本 真司, 種村 篤, 藤本 学, 菊池 章
2. 発表標題 悪性黒色腫におけるGREB1 isoform 4の発現機構解析と治療への応用
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 原田 武志, 佐田 遼太, 大杉 祥仁, 松本 真司, 菊池 章
2. 発表標題 パルミトイル化CKAP4はVDAC2を介してミトコンドリア機能を制御する
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松本 真司, 山道 拓, 新沢 康英, 奥山 宏臣, 菊池 章
2. 発表標題 Wntシグナル標的遺伝子GREB1によるTGF $\beta$ シグナルの抑制を介した肝芽腫形成の制御
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kikuchi, A.
2. 発表標題 Wnt signaling and molecular target therapy
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kikuchi, A.
2. 発表標題 Wnt5a signaling and Colitis-associated tumor formation
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Harada, A., Matsumoto, S., Kikuchi, A.
2. 発表標題 Recruitment of KRAS downstream target ARL4C to membrane protrusions accelerates pancreatic cancer cell invasion
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Iguchi, K., Gon, H., Kimura, H., Matsumoto, S., Fukumoto, T., Kikuchi, A.
2. 発表標題 DKK1-CKAP4 signaling is associated with poor prognosis of HCC and CKAP4 might represent a novel therapeutic target.
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kikuchi, A.
2. 発表標題 The Novel Target Molecule of Wnt/Beta-Catenin Signaling and Cancer.
3. 学会等名 Gordon Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 菊池章、原田武志、松本真司
2. 発表標題 小胞体-ミトコンドリア連携ゾーンにおける 型膜タンパク質CKAP4の機能解析.
3. 学会等名 オルガネラゾーン班会議 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 菊池章、佐田遼太、木村公一、山本英樹
2. 発表標題 DKK1 signal-dependent cellular functions through two receptors, LRP6 and CKAP4.
3. 学会等名 第71回日本細胞生物学会大会 合同年次大会・第19回日本蛋白質科学会年会.(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 麓勝己、今村寿子、隅山健太、吉村成弘、菊池章
2. 発表標題 オルガノイドと数理モデルで迫る形態形成の仕組み
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原田武志、松本真司、廣田傑、木村公一、藤井慎介、菊池章
2. 発表標題 肝腫瘍に対するARL4Cを標的としたアンチセンス核酸を用いた新規がん治療法の開発.
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松本真司、山道拓、新沢康英、奥山宏臣、菊池章.
2. 発表標題 新規Wntシグナル標的遺伝子によるTGFシグナルの抑制を介した肝芽腫形成の制御.
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 Yamamichi, T., Matsumoto, S., Okuyama, H., Kikuchi, A.
2. 発表標題 A novel therapeutic target of Wnt signaling promotes the development of hepatoblastoma by suppressing TGFb signaling.
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Harada, A., Matsumoto, S., Kikuchi, A.
2. 発表標題 Roles of Arl4c-IQGAP1 interaction in tumor invasion of pancreatic cancer cells
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamamoto, H., Kimura, H., Kikuchi, A.
2. 発表標題 CKAP4, a DKK1 receptor, is a biomarker in exosomes derived from pancreatic cancer and a molecular target for therapy.
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kimura, K., Matsumoto, S., Shintani, Y., Kikuchi, A.
2. 発表標題 Development of a novel therapeutic agent for lung adenocarcinoma targeting Arl4c.
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原田武志、大杉祥仁、松本真司、菊池章.
2. 発表標題 CKAP4-VDAC2相互作用によるミトコンドリア機能の制御.
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐田 遼太、木村 公一、山本 英樹、菊池 章.
2. 発表標題 DKK1受容体CKAP4のPALMチン酸化を介したシグナル制御機構.
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新沢 康英、松本 真司、山道 拓、笠原 勇矢、野島 聡、小玉 尚宏、小比賀 聡、竹原 徹郎、森井 英一、奥山 宏臣、菊池 章.
2. 発表標題 Wnt/ -cateninシグナルの新規標的遺伝子GREB1は、TGF シグナルの抑制を介して肝芽種形成を促進する.
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高田 直季、木村 公一、菊池 章.
2. 発表標題 DKK1-CKAP4シグナルと転写因子FOXO1のpositive feedback loop形成機構.
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kikuchi, A.
2. 発表標題 DKK1-CKAP4 axis: A novel cancer signaling and its implications in clinical use.
3. 学会等名 The 1st OIST-OU Joint Symposium-Cell Biology and Immunology (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kikuchi, A.
2. 発表標題 The Dickkopf1-CKAP4 axis creates a novel cancer cell proliferation pathway and may represent a therapeutic target for cancer.
3. 学会等名 IUBMB Congress 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kikuchi, A.
2. 発表標題 The novel Dickkopfs-CKAP4 signaling pathway represents diagnostic and therapeutic targets for cancer.
3. 学会等名 EMBO Workshop (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 菊池章
2. 発表標題 小胞体 ミトコンドリア連携ゾーンにおける 型膜タンパク質CKAP 4 の機能解析
3. 学会等名 オルガネラゾーン班会議 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 菊池章
2. 発表標題 外分泌腺形成過程における組織幹・前駆細胞の組織内配置にもとづく分化制御機構。細胞社会ダイバーシティの統合的解明と制御
3. 学会等名 第2回公開シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 菊池章
2. 発表標題 Dickkopf1-CKAP4を介する新規がんシグナル経路による細胞増殖機構
3. 学会等名 平成30年度生理学研究所研究会（オルガネラ膜ナドメインの機能と動態）（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松本真司，廣田傑，菊池章
2. 発表標題 唾液腺におけるWntシグナル依存性新規前駆細胞の同定と機能解析
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大杉祥仁、麓勝己、菊池章
2. 発表標題 CKAP4による小胞体構造形成機構
3. 学会等名 第91回日本生化学学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 赤間俊之、松本真司、原田昭和、庄嶋健作、菊池章
2. 発表標題 Arl4cとIQGAP1の相互作用による肺癌細胞の増殖制御機構
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木村公一、菊池章.
2. 発表標題 DKK1の新規受容体であるCKAP 4 のエクソソームへの移行機構の解析
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 菊池章、木村公一、麓勝己
2. 発表標題 新規がんシグナルDickkopf1-CKAP4経路は、がん治療のための分子標的となる.
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 Kikuchi, A.
2. 発表標題 The Dickkopf1-CKAP4 axis creates a novel cancer cell proliferation pathway and may represent a therapeutic target for cancer.
3. 学会等名 KSBMB international Conference 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kikuchi, A.
2. 発表標題 The Dickkopf1-CKAP4 Axis Creates a Novel Cancer Cell Proliferation Pathway and May Represent a Therapeutic Target for Cancer.
3. 学会等名 Gordon Conference, Wnt Meeting 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kikuchi, A., Kimura, H., Fumoto, K., Osugi, Y.
2. 発表標題 DKK1の新規受容体CKAP4を標的とする抗がん剤開発
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kimura, H., Shinno, N., Sada, R., Fumoto, K., Kikuchi, A.
2. 発表標題 食道扁平上皮癌の新規治療標的であるDKK1-CKAP4シグナル
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 Yamamichi, T., Matsumoto, S., Kikuchi, A.
2. 発表標題 Wnt signaling induces factor X to regulates tumorigenesis of hepatoblastoma.
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 麓勝己、今村寿子、菊池章
2. 発表標題 Wntシグナルによる頂端膜収縮の調節は肺分岐構造と肺胞形成を制御する。
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会年会/第90回日本生化学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大杉 祥仁、麓 勝己、菊池 章
2. 発表標題 新規がん関連因子CKAP 4 による細胞運動調節機構。
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会年会/第90回日本生化学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松本 真司、赤間 俊之、庄嶋 健作、菊池 章
2. 発表標題 Wnt/Rasシグナル標的因子Ar14cの膵癌における機能。
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会年会/第90回日本生化学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐田 遼太、木村 公一、麓 勝己、山本 英樹、菊池 章
2. 発表標題 CKAP4の脂質修飾を介する機能制御。
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会年会/第90回日本生化学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 菊池 浩二、中村 輝、新田 昌輝、石 東博、中川 真美、田中 翼、上村 匡、藤森 俊彦、菊池 章、中西 宏之
2. 発表標題 微小管リモデリングとWnt/PCPシグナルの相互依存性を制御する新規分子メカニズム。
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会年会/第90回日本生化学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kikuchi, A.
2. 発表標題 CKAP4 functions as a novel receptor for Dickkopf1, a Wnt signal inhibitor, and might be a molecular target for cancer therapy
3. 学会等名 16th IUBMB conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kikuchi, A.
2. 発表標題 Epithelial morphogenesis regulated by Wnt signaling and implications in tumorigenesis due to its abnormality
3. 学会等名 EMBO Workshop (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 菊池章、松本真司、藤井慎介
2. 発表標題 The molecular mechanism of epithelial morphogenesis by growth factor signaling and tumorigenesis due to it disruption
3. 学会等名 第68回日本細胞生物学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2016年



1. 発表者名 Kikuchi, A.
2. 発表標題 The Dickkopf1-CKAP4 axis creates a novel cancer cell pro;oferation pathway and might represent a therapeutic target for cancer
3. 学会等名 Naito Conference ~Cancer Heterogeneity and Plasticity~ (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kikuchi, A.
2. 発表標題 Epithelial morphogenesis regulated by Wnt signaling and implication in tumorigenesis due to its abnormality
3. 学会等名 The 3rd Diabetes Research Innovation Symposium 2016 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 松本真司、藤井慎介、原田武志、菊池章
2. 発表標題 低分子量Gタンパク質Ar14cによる上皮の形づくりと発がんの制御
3. 学会等名 第89回日本生化学会大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 山本英樹、梅田大介、松本真司、菊池章
2. 発表標題 幹細胞におけるLDLによるLRP6の異なるエンドサイトーシス経路の制御機構
3. 学会等名 第89回日本生化学会大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 木村公一、麓勝己、庄嶋健作、大杉祥仁、菊池章
2. 発表標題 新規癌治療標的であるDkk1-CKAP4シグナル
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 藤井慎介、松本真司、菊池章
2. 発表標題 ヒト大腸癌、肺腺癌および肺扁平上皮癌におけるAr14cの発現および機能解析
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 山道拓、松本真司、菊池章
2. 発表標題 Wntシグナルは細胞増殖制御因子Xの発現を誘導し、尿管芽上皮の管腔形成と肺芽腫の腫瘍形成に関与する
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 庄嶋健作、藤井慎介、松本真司、江口英利、土岐祐一郎、菊池章
2. 発表標題 ヒト膀胱癌におけるAr14cの発現および機能解析
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 菊池章、佐藤朗
2. 発表標題 Wntシグナルの異常によるがん転移
3. 学会等名 第75回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 菊池章、松本真司、藤井慎介
2. 発表標題 Fine-tuning regulation of salivary gland morphogenesis and differentiation by Wnt Signaling
3. 学会等名 The 39th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 大杉祥仁、麓勝己、菊池章
2. 発表標題 新規癌関連遺伝子CKAP4による細胞運動制御の分子機構
3. 学会等名 第39回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kikuchi, K., Tanaka, T., Arata, M., Shi, D., Nakamura, A., Uemura, T., Fujimori, T., Kikuchi, A., Nakanishi, H.
2. 発表標題 Identification of novel microtubule-associated proteins that contribute to the regulation of the Wnt/PCP signaling pathway
3. 学会等名 第39回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 麓勝己、今村(滝川)寿子、菊池章
2. 発表標題 Wntシグナルによる頂端膜収縮の調節は肺分岐構造と肺胞形成を制御する
3. 学会等名 第39回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 梶原千裕、麓勝己、木村公一、菊池章
2. 発表標題 Dickkopf3によるがん細胞増殖調節機構
3. 学会等名 第39回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 佐藤朗、前原奈都美、扇田久和、菊池章
2. 発表標題 Wnt5aシグナルは炎症を背景とした大腸がん形成に促進的に作用する
3. 学会等名 第39回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 小山浩史, 飯島幹夫, 岸田昭世, 菊池 章 (分担執筆)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 648
3. 書名 決定版 阻害剤・活性化剤ハンドブック	

1. 著者名 木村公一, 松本真司, 菊池 章 (分担執筆)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 504
3. 書名 がん生物学イラストレイテッド 第2版	

〔出願〕 計12件

産業財産権の名称 CKAP4-MOLECULAR-TARGETED ANTI-TUMOR AGENT	発明者 菊池章、麓勝己、木村公一	権利者 大阪大学
産業財産権の種類、番号 特許、2017090701503100 (China)	出願年 2017年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 CKAP4-MOLECULAR-TARGETED ANTI-TUMOR AGENT	発明者 菊池章、麓勝己、木村公一	権利者 大阪大学
産業財産権の種類、番号 特許、16755122.5 (EU)	出願年 2017年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 抗CKAP4モノクローナル抗体	発明者 菊池章、麓勝己、木村公一	権利者 大阪大学
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2018/035719	出願年 2017年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 ANTI-CKAP4 MONOCLONAL ANTIBODY	発明者 菊池章、麓勝己、木村公一	権利者 大阪大学
産業財産権の種類、番号 特許、16/650337 (US)	出願年 2020年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 ANTI-CKAP4 MONOCLONAL ANTIBODY	発明者 菊池章、麓勝己、木村公一	権利者 大阪大学
産業財産権の種類、番号 特許、18860970.5 (EU)	出願年 2020年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 ANTI-CKAP4 MONOCLONAL ANTIBODY	発明者 菊池章、麓勝己、木村公一	権利者 大阪大学
産業財産権の種類、番号 特許、3,076,997 (CA)	出願年 2020年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 ANTI-CKAP4 MONOCLONAL ANTIBODY	発明者 菊池章、麓勝己、木村公一	権利者 大阪大学
産業財産権の種類、番号 特許、201880061984.0 (China)	出願年 2016年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 ARL4Cを標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチド、及び当該アンチセンスオリゴヌクレオチドを使用した核酸医薬	発明者 菊池章、松本真司、小比賀聡、笠原勇矢、福本巧	権利者 大阪大学
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2019/034746	出願年 2019年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 Antisense Oligonucleotide Targeting ARL4C Molecule, And Nucleic Acid Drug Using Antisense Oligonucleotide	発明者 菊池章、松本真司、 小比賀聡、笠原勇 矢、福本巧	権利者 大阪大学
産業財産権の種類、番号 特許、17/250,806 (US)	出願年 2021年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 Antisense Oligonucleotide Targeting ARL4C Molecule, And Nucleic Acid Drug Using Antisense Oligonucleotide	発明者 菊池章、松本真司、 小比賀聡、笠原勇 矢、福本功	権利者 大阪大学
産業財産権の種類、番号 特許、19856678.8 (EU)	出願年 2021年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 GREB1を標的分子とした肝芽腫の治療剤	発明者 菊池章、松本真司、 山道拓	権利者 大阪大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-097051	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 性ホルモン非感受性GREB1陽性腫瘍の治療剤	発明者 菊池章、松本真司、 山道拓	権利者 大阪大学
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2020/020274	出願年 2020年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計2件

産業財産権の名称 CKAP4を標的分子とした抗腫瘍剤	発明者 菊池章、麓勝己、木 村公一	権利者 大阪大学
産業財産権の種類、番号 特許、6136498	取得年 2018年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 CKAP4-MOLECULAR-TARGETED ANTI-TUMOR AGENT	発明者 菊池章、麓勝己、木 村公一	権利者 大阪大学
産業財産権の種類、番号 特許、10618954 (US)	取得年 2020年	国内・外国の別 外国

〔その他〕

大阪大学医学系研究科分子病態生化学 <a href="http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/molbiobc/">http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/molbiobc/</a>
--

## 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
研究協力者	松本 真司 (Matsumoto Shinji) (20572324)		
研究協力者	原田 武志 (Harada Takeshi) (30362768)		
研究協力者	山本 英樹 (Yamamoto Hideki) (20372691)		
研究協力者	麓 勝己 (Fumoto Katsumi)		
研究協力者	佐田 遼太 (Sada Ryota) (60869783)		
研究協力者	佐藤 朗 (Sato Akira) (70464302)		

## 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