

平成 22 年 5 月 1 日現在

研究種目： 特定領域研究
 研究期間： 2005 ～ 2009
 課題番号： 17012010
 研究課題名（和文） シグナル伝達素過程におけるがん関連遺伝子の作用機構
 研究課題名（英文） Regulation of signal transduction by cancer-related genes

研究代表者
 松本 邦弘 (Kunihiro Matsumoto)
 名古屋大学・大学院理学研究科・教授
 研究者番号： 70116375

研究成果の概要（和文）：本研究グループが同定した TAK1 キナーゼが、上皮組織で活性酸素種の制御に必須の働きをしていることを明らかにした。TAK1 を阻害することによって、活性酸素種の産生が亢進している癌組織特異的に細胞死を誘導し、癌の退縮を引き起こすことを見いだした。この成果は、TAK1 キナーゼが正常組織に対して影響の少ない癌特異的な新たな治療のターゲットとなる可能性を示唆する。

研究成果の概要（英文）：We have previously identified TAK1 kinase, a member of mitogen-activated kinase kinase kinase, as an indispensable signaling molecule in proinflammatory signaling pathways. In this project, we aimed to define the role of TAK1 signaling in an in vivo setting in both normal and tumor epithelial tissues. We identified that TAK1 regulates reactive oxygen species and epithelial cell survival. TAK1 deficiency causes massive cell death in tumor tissues that generate a higher level of ROS compared to normal tissues. Thus, TAK1 kinase could be a new and effective target for tumor killing.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	17,100,000	0	17,100,000
2006 年度	16,900,000	0	16,900,000
2007 年度	16,900,000	0	16,900,000
2008 年度	16,900,000	0	16,900,000
2009 年度	16,900,000	0	16,900,000
総計	84,700,000	0	84,700,000

研究分野：分子遺伝学

科研費の分科・細目：生物科学・細胞生物学

キーワード：MAP キナーゼ、シグナル伝達、癌、増殖、リン酸化

1. 研究開始当初の背景

本研究グループは、以前から継続している、MAP キナーゼ経路の生体レベルにおける役割解明プロジェクトの一環として、本グループが独自に同定した TAK1 MAPK キナーゼ・キナ

ーゼ・キナーゼに注目し、その役割同定を行ってきた。その結果、TAK1 キナーゼは発生および細胞分化に必須の働きをしていることが明らかになった。しかし、それだけではなく、ヒトの培養細胞を使った研究から、TAK1 キナーゼは炎症誘導のシグナル伝達経路に

必須の働きをする可能性が示唆された。しかし、個体レベルでの TAK1 キナーゼの炎症における役割は、この時点では明らかではなかった。近年の癌の動物モデルを用いた研究から、炎症は癌の発生進行と密接に関係していることが明らかになってきている。そこで、本研究課題では、TAK1 キナーゼが関与する細胞内シグナル伝達経路の中で、特に炎症に注目して、TAK1 キナーゼの癌発症進行における役割を個体レベルで解明することを目指した。

2. 研究の目的

正常組織における TAK1 キナーゼの役割を、癌の発症進行の研究のモデルとして適している上皮組織において解析する。さらに、マウスにおける上皮癌誘導のシステムを用い、癌の発症進行における TAK1 キナーゼシグナルの役割を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 上皮特異的 TAK1 欠損マウスの作成: tak1 遺伝子の第 2 エクソン前後に loxP サイトを挿入した TAK1-flox マウスは、大阪大学審良教授から提供を受けた。皮膚上皮特異的に Cre リコビナーゼを発現するケラチン 5-Cre トランスジェニックマウスを用いた。TAK1-flox マウスとケラチン 5-Cre トランスジェニックマウスを交配し、皮膚上皮特異的な TAK1 キナーゼ欠損マウスを作製した。さらに、成体マウスの皮膚上皮における TAK1 の役割を解析するため、Cre リコビナーゼの活性が tamoxifen 投与で誘導される、Cre-ERT 遺伝子が皮膚上皮特異的に発現しているケラチン 14-Cre-ERT トランスジェニックマウスを用いた。TAK1-flox ケラチン 14-Cre-ERT マウスは、tamoxifen を投与しない限り正常であり、tamoxifen 投与によって皮膚上皮特異的 TAK1 が欠損したマウスとなる。

(2) マウスの皮膚癌の誘導: 最もよく使われている皮膚癌誘導のシステムの一つである、7,12-dimethylbenz(a)anthracene (DMBA) の 1 回投与によって遺伝子変異を誘導し、12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) を週 2 回 25 週にわたって投与することで癌化を促進する方法を用いた。

4. 研究成果

(1) TAK1 キナーゼは炎症誘導ではなく、生後まもなくの上皮細胞の生存に必須の働きをしている: これまでの培養細胞における TAK1 の役割解析の結果、TAK1 は炎症誘導シグナル伝達において必須の役割をしていることが明らかになった。従って、当初は皮膚上皮特

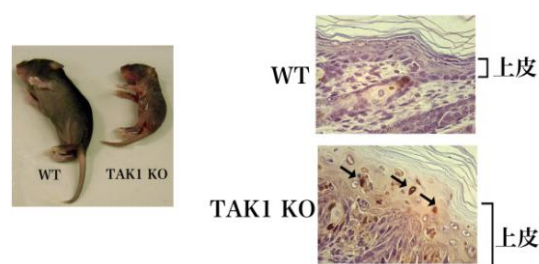


図 1

(左) 生後 7 日目の野生型 (WT) と皮膚上皮特異的 TAK1 欠損 (KO) マウス

(右) 生後 3 日目の WT と KO マウスの皮膚を TUNEL 染色によってアポトーシスを解析した。茶色がアポトーシス細胞。矢印はアポトーシス細胞の例。

異的 TAK1 欠損マウスは、炎症性刺激のないときは正常で、炎症誘導に欠陥があると予想した。しかし、予想に反して TAK1-flox マウス ケラチン 5-Cre マウスは、生後間もなく (5-7 日) で重篤な皮膚の炎症を伴う損傷によって致死となることを見いだした (図 1、左)。つまり、炎症誘導に欠陥があるのではなく、逆に炎症が誘導されてしまう表現型を示した。これは、生後まもなくの TAK1 キナーゼが欠損した皮膚上皮において、角化細胞 (ケラチノサイト) が大量に死滅 (アポトーシス) したことが原因であることを突き止めた (図 1、右)。従って、TAK1 の最も重要な働きは、少なくとも生後まもなくの皮膚上皮組織においては、ケラチノサイトのアポトーシスを阻害することであることが明らかになった。

(2) TAK1 キナーゼは活性酸素種を除去する: そこで、皮膚上皮組織でケラチノサイトが死滅する原因を、TAK1-flox マウス ケラチン 5-Cre マウスから単離した培養ケラチノサイトを用いて解析した。その結果、TAK1 欠損のケラチノサイトでは、転写因子の c-Jun の発現が減少し、細胞内抗酸化能が低下していることを見いだした。TAK1 の欠損ケラチノサイトでは、活性酸素種を誘導する刺激、例えば tumor necrosis factor (TNF) や酸化ストレスによって、著しい活性酸素種の上昇が観察された。この活性酸素種の上昇が、ケラチノサイトのアポトーシスを誘導することが明らかになった。

(3) 成体のマウスにおいても TAK1 の欠損は炎症の誘導ではなく、ケラチノサイトの生存に働く: さらに、完全に成長した後の皮膚における TAK1 の役割を、tamoxifen 誘導型の皮膚上皮特異的 TAK1 の欠損マウスを用いて解析した。その結果、TAK1 の欠損は成体のマウスにおいてもケラチノサイトのアポトーシス

を誘導することが明らかになった。しかし、アポトーシスがおこる頻度は生後まもなくに比べて非常に低く、マウスが致死となることはなかった。これは、成長によって形成された皮膚のバリアーによって、活性酸素種の誘導が減少しているためと推される。いずれにしても、TAK1 欠損の上皮組織で炎症が限弱するという現象はみられず、逆に、細胞死の亢進を原因とする炎症の上昇が見られた。従って、TAK1 シグナルは少なくとも皮膚上皮においては、炎症誘導ではなく活性酸素種の上昇の抑制に、より重要な働きをしていることが明らかになった。活性酸素種は、癌の発症進行に深く関与することが知られている。そこで、当初は癌の発症進行における TAK1 による炎症シグナルの役割を解析する計画であったが、当初の目的を修正し癌の発症進行における TAK1 による活性酸素種の制御の役割を明らかにすることを目指した。

(4) TAK1 阻害剤は皮膚癌の進行を抑制する：癌において活性酸素種上昇は、二つの相反する効果をもたらす可能性が考えられる。一つは、活性酸素種によって癌細胞における DNA 損傷が上昇し、癌進行の促進および悪性化が誘導される可能性である。一方、癌細胞では、頻繁にミトコンドリアの機能障害による活性酸素種の産生上昇が起こることが知られている。従って、さらなる活性酸素種の上昇は、細胞死を誘導する可能性も考えられる。まず、TAK1 の欠損がどちらの現象を引き起こす可能性が高いかを、TAK1 の阻害剤を DMBA-TPA による皮膚癌の誘導の際に同時に投与することによって検討した。毎回の TPA 投与の 30 分前に TAK1 阻害剤を投与し、その効果を解析した。その結果、TAK1 阻害剤の投与によって、皮膚癌の数と大きさが減少する結果が得られた。このことは、TAK1 の阻害は、癌進行を誘導するのではなく阻害する可能性が高いことを示している。

(5) TAK1 欠損は皮膚癌を消滅させる：上記の結果を踏まえ、TAK1 の欠損が皮膚癌に及ぼす影響を検討した。持続型の皮膚上皮特異的 TAK1 欠損マウスは、生後まもなく致死となるので、この解析には適さない。そこで、誘導型皮膚上皮特異的 TAK1 欠損マウスを用いた。この際、tamoxifen の投与量を調整し、ゆっくり TAK1 欠損が起こるようにする方法を用いた。この方法では、正常な皮膚上皮においては、非常にまれにしかアポトーシスの誘導がみられなかった。5 mm 程度の大きさの皮膚癌を複数形成したマウスに、tamoxifen をこの方法で投与した。その結果、試みたすべての 20 匹以上のマウスにおいて、癌の消滅が観察された (図 2)。さらに、TAK1 の欠損直後の癌の組織と正常な皮膚を解析したとこ

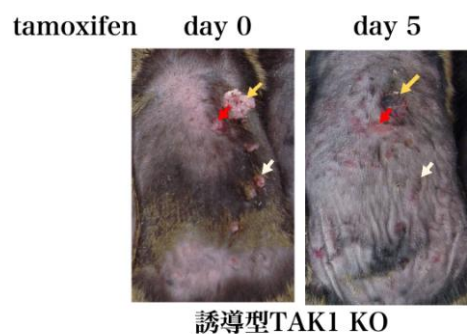


図 2
誘導型皮膚上皮特異的 TAK1 欠損マウスに、予め皮膚癌を形成させた。その後、tamoxifen 投与によって TAK1 遺伝子を欠損させた。左は、tamoxifen 投与前、右は同じマウスの投与から 5 日後の写真。

ろ、癌の部分のみで活性酸素種の著しい上昇と高頻度のアポトーシスが観察された。これらの結果は、TAK1 の欠損が c-Jun のレベル低下を介して細胞内抗酸化能を限弱させ、活性酸素種の産生が亢進している癌細胞のみで、著しい活性酸素種の蓄積を引き起こしたと考えられる。その結果、癌細胞のみでアポトーシスが引き起こされ、癌が消滅したと考えられる。

本研究では、TAK1 キナーゼが上皮組織において、活性酸素種の制御に最も重要な働きをしていることを初めて明らかにした。さらに、この TAK1 による制御を抑制すると、癌細胞特異的に細胞死を誘導することができることを明らかにした。この成果をさらに発展させることによって、上皮組織で活性酸素種を制御する分子機構が解明され、それを活用して活性酸素種が関わる癌を含めた多くのヒトの病気の治療/コントロールに、大いなる進展をもたらすことができると考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 43 件)
全て査読有り

1. Ishitani, T., Hirao, T., Suzuki, M., Isoda, M., Ishitani, S., Harigaya, K., Kitagawa, M., Matsumoto, K., and Itoh, M. Nemo-like kinase suppresses Notch signalling by interfering with formation of the Notch active transcriptional complex. *Nature Cell Biol.* 12, 278-285 (2010).
2. Shivers, R. P., Pagano, D. J., Kooistra, T., Richardson, C. E., Reddy, K. C., Whitney, J. K., Matsumoto, K., Hisamoto,

- N., and Kim, D.H. Phosphorylation of the Conserved Transcription Factor ATF-7 by PMK-1 p38 MAPK Regulates Innate Immunity in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS Genet.* 6, e1000892 (2010).
3. Fujiki, K., Mizuno, T., Hisamoto, N., and Matsumoto, K. The *Caenorhabditis elegans* Ste20-related kinase and Rac-type small GTPase regulate the JNK signaling pathway mediating the stress response. *Mol. Cell. Biol.* 30, 995-1003 (2010).
 4. Broglie, P., Matsumoto, K., Akira, S., Brautigan, D.L., and Ninomiya-Tsuji, J. A TAK1 kinase adaptor, TAB2, plays dual roles in TAK1 signaling by recruiting both an activator and an inhibitor of TAK1 kinase in TNF signaling pathway. *J. Biol. Chem.* 285, 2333-2339 (2010).
 5. Takamatsu, R., Teruya, H., Takeshima, E., Ishikawa, C., Matsumoto, K., Mukaida, N., Li, J-D., Heuner, K., Higa, F., Fujita, J., and Mori, N. Molecular characterization of Legionella pneumophila-induced interleukin-8 expression in T cells. *BMC Micro.* 8, 7-16 (2010).
 6. Hanafusa, H., Matsumoto, K., and Nishida, E. Regulation of the ERK activity duration by Sprouty contributes to dorsoventral patterning. *Nature Cell Biol.* 11, 106-109 (2009).
 7. Saha, S., Guillily, M., Ferree, A., Lanceta, J., Chan, D., Ghosh, J., Hsu, C., Segal, L., Raghavan, K., Matsumoto, K., Hisamoto, N., Kuwahara, T., Iwatsubo, T., Moore, L., Goldstein, L., Cookson, M., and Wolozin, B. LRRK2 modulates vulnerability to mitochondrial dysfunction in *C. elegans*. *J. Neurosci.* 29, 9210-9218 (2009).
 8. Moriokal, S., Omori, E., Kajino, T., Kajino-Sakamoto, R., Matsumoto, K., and Ninomiya-Tsuji, J. TAK1 kinase determines TRAIL sensitivity by modulating reactive oxygen species and cIAP. *Oncogene* 28, 2257-2265 (2009).
 9. Hiatt, S.M., Duren, H.M., Shyu, Y.J., Ellis R.E., Hisamoto, N., Matsumoto, K., Kariya, K., Kerppola, T.M., and Hu, C-D. *C. elegans* FOS-1 and JUN-1 regulate plc-1 expression in the spermatheca to control ovulation. *Mol. Biol. Cell* 20, 3888-3895 (2009).
 10. Ishitani, T., Ishitani, S., Matsumoto, K., and Itoh, M. Nemo-like kinase is involved in NGF-induced neurite outgrowth via phosphorylating MAP1B and paxillin. *J. Neurochem.* 111, 1104-1118 (2009).
 11. Henmi, T., Amano, K., Nagaura, Y., Matsumoto, K., Echigo, S., Tamura, S., and Kobayashi, T. A mechanism for the suppression of IL-1-induced NF- κ B activation by the protein phosphatase 2C ϵ -2. *Biochem. J.* 423, 71-78 (2009).
 12. Schouest, K.R., Kurasawa, Y., Furuta, T., Hisamoto, N., Matsumoto, K., and Schumacher, J.M. The Germinal Center Kinase GCK-1 is a negative regulator of MAP kinase activation and apoptosis in the *C. elegans* germline. *PLoS One* 4, e7450 (2009).
 13. Kuhara, A., Okumura, M., Kimata, T., Tanizawa, Y., Takano, R., Kimura, K. D., Inada, H., Matsumoto, K., and Mori, I. Temperature sensing by an olfactory neuron in a circuit controlling behavior of *C. elegans*. *Science* 320, 803-807 (2008).
 14. Olahova, M., Taylor, S.R., Khazaipoul, S., Wang, J., Morgan, B.A., Matsumoto, K., Blackwell, T.K., and Veal, E.A. A redox-sensitive peroxiredoxin that is important for longevity has tissue- and stress-specific roles in stress resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105, 19839-19844 (2008).
 15. Hisamoto, N., Moriguchi, T., Urushiyama, S., Mitani, S., Shibuya, H., and Matsumoto, K. *C. elegans* WNK-STE20 pathway regulates tube formation by modulating ClC channel activity. *EMBO Rep.* 9, 70-75 (2008).
 16. Mizuno, T., Fujiki, K., Sasakawa, A., Hisamoto, N., and Matsumoto, K. Role of the *C. elegans* Shc adaptor 1 protein in the JNK signaling pathway. *Mol. Cell. Biol.* 28, 7041-7049 (2008).
 17. Kajino-Sakamoto, R., Inagaki, M., Lippert, E., Akira, S., Robine, S., Matsumoto, K., Jobin, C., and Ninomiya-Tsuji, J. Enterocyte-derived TAK1 signaling prevents epithelium apoptosis and the development of ileitis and colitis. *J. Immunol.* 181, 1143-1152 (2008).
 18. Kim, J.Y., Omori, E., Matsumoto, K., Nunez, G., and Ninomiya-Tsuji, J. TAK1 is a central mediator of NOD2 signaling

- in epidermal cells. *J. Biol. Chem.* 283, 137-144 (2008).
19. Omori, E., Morioka, S., Matsumoto, K., and Ninomiya-Tsuji, J. TAK1 regulates reactive oxygen species and cell death in keratinocytes, which is essential for skin integrity. *J. Biol. Chem.* 283, 26161-26168 (2008).
 20. Inagaki, M., Omori, E., Kim, J-Y., Komatsu, Y., Scott, G., Ray, M. K., Yamada, G., Matsumoto, K., Mishina, Y., and Ninomiya-Tsuji, J. TAK1 binding protein 1, TAB1, mediates osmotic stress-induced TAK1 activation but is dispensable for TAK1-mediated cytokine signaling. *J. Biol. Chem.* 283, 33080-33086 (2008).
 21. Ishibashi, H., Matsumura, N., Hanafusa, H., Matsumoto, K., De Robertis, E. M., and Kuroda, H. Expression of Siamois and Twin in the blastula Chordin/Noggin signaling center is required for brain formation in *Xenopus laevis* embryos. *Mech. Dev.* 125, 58-66 (2008).
 22. Takada, I., Mihara, M., Suzawa, M., Ohtake, F., Kobayashi, S., Igarashi, M., Youn, M-Y., Takeyama, K., Nakamura, T., Mezaki, Y., Takezawa, S., Yogiashi, Y., Kitagawa, H., Yamada, G., Takada, S., Minami, Y., Shibuya, H., Matsumoto, K., and Kato, S. A histone lysine methyltransferase activated by non-canonical Wnt signalling suppresses PPAR-g transactivation. *Nature Cell Biol.* 9, 1273-1285 (2007).
 23. Sakaguchi-Nakashima, A., Meir, J. Y., Jin, Y., Matsumoto, K., and Hisamoto, N. LRK-1, a *C. elegans* PARK8-related kinase, regulates axonal-dendritic polarity of SV proteins. *Curr. Biol.* 17, 592-598 (2007).
 24. Orsborn, A. M., Li, W., McEwen, T. J., Mizuno, T., Kuzmin, E., Matsumoto, K., and Bennett, K. L. GLH-1, the *C. elegans* P granule protein, is controlled by the JNK KGB-1 and the COP9 subunit CSN-5. *Development* 134, 3383-3392 (2007).
 25. Kajino, T., Omori, E., Ishii, S., Matsumoto, K., and Ninomiya-Tsuji, J. TAK1 MAPKKK mediates TGF- β signaling by targeting SnoN oncoprotein for degradation. *J. Biol. Chem.* 282, 9475-9481 (2007).
 26. HuangFu, W-C., Matsumoto, K., and Ninomiya-Tsuji, J. Osmotic stress blocks NF- κ B-dependent inflammatory responses by inhibiting ubiquitination of I κ B. *FEBS Lett.* 581, 5549-5554 (2007).
 27. Thiefes, A., Wolf, A., Doerrie, A., Grassl, G. A., Matsumoto, K., Autenrieth, I., Bohn, E., Sakurai, H., Niedenthal, R., Resch, R., and Kracht, M. The *Yersinia enterocolitica* effector YopP inhibits host cell signalling by inactivating the protein kinase TAK1 in the IL-1 signalling pathway. *EMBO Rep.* 7, 838-844 (2006).
 28. Uemura, N., Kajino, T., Sanjo, H., Sato, S., Akira, A., Matsumoto, K., and Ninomiya-Tsuji, J. TAK1 is a component of the Epstein-Barr virus LMP1 complex and is essential for activation of JNK but not of NF- κ B. *J. Biol. Chem.* 281, 7863-7872 (2006).
 29. Omori, E., Matsumoto, K., Sanjo, H., Sato, S., Akira, S., Smart, R. C., and Ninomiya-Tsuji, J. TAK1 is a master regulator of epidermal homeostasis involving skin inflammation and apoptosis. *J. Biol. Chem.* 281, 19610-19617 (2006).
 30. HuangFu, W-C., Omori, E., Akira, S., Matsumoto, K., and Ninomiya-Tsuji, J. Osmotic stress activates the TAK1-JNK pathway while blocking TAK1-mediated NF- κ B activation: TAO2 regulates TAK1 pathways. *J. Biol. Chem.* 281, 28802-28810 (2006).
 31. Kajino, T., Ren, H., Iemura, S., Natsume, T., Stefansson, B., Brautigan, D. L., Matsumoto, K., and Ninomiya-Tsuji, J. Protein phosphatase 6 down-regulates TAK1 kinase activation in the IL-1 signaling pathway. *J. Biol. Chem.* 281, 39891-39896 (2006).
 32. Inada, H., Ito, H., Satterlee, J., Sengupta, P., Matsumoto, K., and Mori, I. Identification of guanylyl cyclases that function in thermosensory neurons of *Caenorhabditis elegans*. *Genetics* 172, 2239-2252 (2006).
 33. Ishitani, T., Matsumoto, K., Chitnis, A. B., and Itoh, M. Nrarp functions to modulate neural-crest-cell differentiation by regulating LEF1 protein stability. *Nature Cell Biol.* 7, 1106-1112 (2005).
 34. Matsuzawa, A., Saegusa, K., Noguchi, T., Sadamitsu, C., Nishitoh, H., Nagai, S., Koyasu, S., Matsumoto, K., Takeda,

- K., and Ichijo, H. ROS-dependent activation of TRAF6-ASK1-p38 pathway is selectively required for TLR4-mediated innate immunity. *Nature Immunol.* 6, 587-592 (2005).
35. Sato, S., Sanjo, H., Takeda, K., Ninomiya-Tsuji, J., Yamamoto, M., Kawai, T., Matsumoto, K., Takeuchi, O., and Akira, S. Essential function of the kinase TAK1 in innate and adaptive immune responses. *Nature Immunol.* 6, 1087-1095 (2005).
36. Inoue, H., Hisamoto, N., An, J.H., Oliveira, R.P., Nishida, E., Blackwell, T.K., and Matsumoto, K. The C. elegans p38 MAPK pathway regulates nuclear localization of the transcription factor SKN-1 in oxidative stress response. *Genes Dev.* 19, 2278-2283 (2005).
37. Jae-Hyuck Shim, J-H., Xiao, C., Paschal, A.E., Bailey, S.T., Rao, P., Hayden, M.S., Lee, K-Y., Bussey, C., Steckel, M., Tanaka, N., Yamada, G., Akira, S., Matsumoto, K., and Ghosh, S. TAK1, but not TAB1 or TAB2, plays an essential role in multiple signaling pathways in vivo. *Genes Dev.* 19, 2668-2681 (2005).
38. Kojima, H., Sasaki, T., Ishitani, T., Iemura, S., Zhao, H., Kaneko, S., Kunimoto, H., Natsume, T., Matsumoto, K., and Nakajima, K. STAT3 enhances TAK1-dependent NLK activation for its Ser727 phosphorylation by acting as a scaffold specifically in IL-6 signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102, 4524-4529 (2005).
39. An, J.H., Vranas, K., Lucke, M., Inoue, H., Hisamoto, N., Matsumoto, K., and Blackwell, T. K. Regulation of the C. elegans oxidative stress defense protein SKN-1 by glycogen synthase kinase-3. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102, 16275-16280 (2005).
40. Sakamoto, R., Byrd, D.T., Brown, H.M., Hisamoto, N., Matsumoto, K., and Jin, Y. The C. elegans UNC-14 RUN domain protein binds to the Kinesin-1/UNC-16 complex and regulates synaptic vesicle localization. *Mol. Biol. Cell* 16, 483-496 (2005).
41. Moriguchi, T., Urushiyama, S., Hisamoto, N., Iemura, S., Uchida, S., Natsume, T., Matsumoto, K., and Shibuya, H. WNK1 regulates phosphorylation of cation-chloride-coupled kinases, SPAK and OSR1. *J. Biol. Chem.* 280, 42685-42693 (2005).
42. Kishida, S., Sanjo, H., Akira, S., Matsumoto, K., and Ninomiya-Tsuji, J. TAK1-binding protein 2 facilitates ubiquitination of TRAF6 and assembly of TRAF6 with IKK in the IL-1 signaling pathway. *Genes Cells* 10, 447-454 (2005).
43. Kondo M., Yanase. S., Ishii, T., Hartman, P.S., Matsumoto, K., and Ishii, N. The p38 signal transduction pathway participates in the oxidative stress-mediated translocation of DAF-16 to Caenorhabditis elegans nuclei. *Mech. Ageing Dev.* 126, 642-647 (2005).

[学会発表] (計 74 件)

1. 花房洋、松本邦弘
ROCO ファミリーキナーゼ LRRK1 による EGFR 細胞内トラフィック制御
第 82 回日本生化学会大会、神戸ポートアイランド、平成 21 年 10 月 21 日～24 日
2. 石川光紀、花房洋、渋谷浩司、松本邦弘
LRRK1 と ARAP1 による EGFR 細胞内トラフィックの制御
第 82 回日本生化学会大会、神戸ポートアイランド、平成 21 年 10 月 21 日～24 日
3. 慶田城迅、花房洋、松本邦弘
NudC は、LRRK1-EGFR 複合体と Dynein をつなぐアダプターとして機能し、EGFR の細胞内トラフィックを制御する
第 82 回日本生化学会大会、神戸ポートアイランド、平成 21 年 10 月 21 日～24 日
4. 手塚基弘、花房洋、松本邦弘
細胞質分裂時における ROCO ファミリーキナーゼ LRRK1 の機能解析
第 82 回日本生化学会大会、神戸ポートアイランド、平成 21 年 10 月 21 日～24 日

[その他]

ホームページ :

http://bunshi3.bio.nagoya-u.ac.jp/~bunshi6/matsumoto_japanese/index.html

6. 研究組織

研究代表者

松本 邦弘 (Kunihiro Matsumoto)

名古屋大学・大学院理学研究科・教授

研究者番号 : 70116375