

平成 23 年 1 月 31 日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005～2009

課題番号：17013006

研究課題名（和文） ジーンターゲティング法による多段階発がん機構の解析

研究課題名（英文） Identification of molecular targets for cancer therapeutics through the analysis of tumor formation in mouse models for human carcinogenesis

研究代表者

野田 哲生 (NODA TETSUO)

財団法人癌研究会・癌研究所・所長

研究者番号：10183550

研究成果の概要（和文）：

われわれは本研究で、ヒトがんの発がんプロセスを再現するモデルマウスを開発し、その詳細な解析を通じて、個体内でのがんの発生と進展のプロセスを明らかにし、さらに複数の新規分子標的の同定を行った。消化管発がんにおいて Wnt シグナルを制御する新たな遺伝子の同定や、Shh シグナル亢進による表皮基底細胞腫形成での EGF 受容体シグナルの重要性の証明が、その代表的な成果であり、これらの発見は、今後のヒトがんの予防や治療に新たな戦略を示すものである。

研究成果の概要（英文）：

In this study, we have developed several mouse models simulating the process of human carcinogenesis induced by the activation of oncogenic signaling such as Wnt and Sonic hedgehog signaling. Through the analysis of tumor formation in these mouse models, we could have successfully elucidated the molecular mechanisms of carcinogenesis. Functional roles of cancer related genes elucidated through this analysis could suggest strong candidates for novel molecular targets of human cancer therapy.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	74,800,000	0	74,800,000
2006 年度	77,500,000	0	77,500,000
2007 年度	77,500,000	0	77,500,000
2008 年度	77,500,000	0	77,500,000
2009 年度	77,500,000	0	77,500,000
総計	384,800,000	0	384,800,000

研究分野：分子遺伝学

科研費の分科・細目：腫瘍学・発がん

キーワード：遺伝学、遺伝子、癌、ゲノム、シグナル、モデル動物

1. 研究開始当初の背景

20 世紀後半の分子生物学の急速な進展により、がんの発生と進展に関与すると考えられる、多くのがん遺伝子やがん抑制遺伝子が同定された。これらのがん関連遺伝子の

機能は、主に培養細胞等を用いた分子生物学的な解析や細胞生物学的な解析を通じて明らかにされ、その多くが各種のシグナル伝達系を通じて、細胞の増殖や細胞死の制御に関わっていることが判明している。従って、ヒ

トがんにおいては各種のシグナル伝達の異常な亢進が認められ、このシグナル伝達に関わる分子を標的とした機能制御が可能となれば、がんの予防や治療法の開発に繋がるのが期待されており、本研究の開始当時以前より、分子標的薬の試みが盛んに行われていた。しかし、シグナル伝達系は、ヒトの発生発達のみならず、生理的な恒常性維持にも重要な機能を果たしており、腫瘍特異的にシグナル亢進に寄与する構成因子を同定する必要がある。さらに、ヒトがんにおいて個々のシグナル伝達系を構成している分子は多岐に亘り、ヒトがん特異的な遺伝子変異の同定以外には、有効な分子標的の探索の手段は無いのが現状であった。

Wnt シグナルは、その抑制性制御因子をコードする *Apc* 遺伝子の不活化が、ヒト大腸腺腫の発生に繋がることが明らかにされて以来、大腸がんを始めとして、多くのヒトがんの発生に関与していることが示され、 β catenin を始めとする Wnt シグナルの構成因子に関して、その分子標的としての可能性が検討されていたが、真に有用な標的は同定されていなかった。我々は、がん遺伝子産物として同定されていた *TACC3* が、Wnt シグナルの下流で機能することを明らかとしており、本研究においては、その *TASCC3* の機能解析と、がん治療の分子標的となる可能性の検討を開始した。また、Wnt 活性化のモデルマウスとして我々が確立した *Apc* 変異マウスには、多数の消化管腺腫が発生するが、我々は、野生型近交系マウスの遺伝的背景が、その腫瘍数を大きく減少させることを示し、その原因となる遺伝子座を決定することにも成功していた。そこで、本研究においては、その遺伝子座から原因となる遺伝子を単離し、その遺伝子産物の分子標的としての有用性を検討することとした。

Shh シグナルは、可溶性シグナル分子である Shh の抑制性受容体である *Patched1* 分子の不活化が、表皮基底細胞腫 (BCC) と小脳髄芽腫 (MB) の多発を症状とする遺伝性疾患 Gorlin 症候群の原因であることが明らかとなり、BCC と MB の発生に Shh シグナルの亢進が深く関与することが明らかとなっていた。われわれは、*Patched1* 変異マウスには、MB が高頻度で発生することを明らかにし、また、表皮ケラチノサイトで、特異的に *Patched1* を不活化すると、BCC の発生を誘導することが可能であることを、世界で初めて示していた。そのため、本研究では、これらの実験系を用いて、この Shh シグナル活性化による BCC および MB 発生のメカニズムを明らかにし、さらに、その個体レベルでの解析から、これら腫瘍の治療における分子標的の同定を試みた。

2. 研究の目的

本研究は、ヒトがんの発生や進展に深く関与すると考えられている、Wnt シグナルや Shh シグナルを始めとする各種シグナル伝達系に関して、その亢進により、ヒトがんと同様の発がんプロセスを再現するモデルマウスを開発し、その詳細な解析を通じて、発がんが進展のプロセスにおいて、各種のがん関連遺伝子が果たす役割を明らかにすることを目的としている。これらの遺伝子の機能を知ることにより、個体内での発がん過程を規定している分子メカニズムが明らかとなると同時に、発がん抑制やがん治療を考える際に、標的とするべき分子が明らかとなる。こうした各種の標的分子が、実際に、個体内でのがんの発生や進展のプロセスに必須であり、その機能の阻害が、発がん抑制やがん治療に有用であることは、再び個体内で検証されなくてはならない。こうした新たな分子標的の同定と、その分子標的としての POC (proof of concept) 取得も、本研究の目的とするところである。

3. 研究の方法

(1) ヒト発がんモデルマウスの開発

本研究の中心となった研究課題は、「がんの発生と進展の分子機構の解析を通じて、ヒトがんの治療法確立に向けた分子標的の同定を行う」ものであるが、ヒトがんの発生・進展は個体レベルの現象であり、その解析には動物モデルの確立が必要となる。本研究では、まず、ノックアウトマウスの作製と解析を通じて、解析対象とした Shh や Wnt シグナルなどの、各種がん化シグナルに関与するがん関連遺伝子の機能解析を行った。次いで、*Patched1* や *Apc* 遺伝子などのがん抑制遺伝子の不活化や、 β catenin などのがん遺伝子の活性化を、マウス個体内の発がんの母地となる組織・細胞で特異的に誘導することにより、発がんモデルマウスを確立した。

(2) 個体レベルでの発がん過程の解析

本解析は、本研究により確立された各種のヒト発がんモデルマウスの中でも、*Cre* 酵素の発現を誘導して、初めて標的となるがん抑制遺伝子が不活化される遺伝子操作マウスを用いた解析が中心となった。これらの、いわゆる第三世代のノックアウトマウスでは、タモキシフェンの投与により発がんプロセスが開始され、その後、一定の期間を経て、個体内組織の病理学的な変化が出現し、それが進展して行く。そこで、経時的に病理組織学的手法やゲノム網羅的な遺伝子発現解析法を用いて解析し、この過程を規定している分子メカニズムの解析を行った。

(3) 発がん機構の解析と分子標的探索

上述の個体レベルの解析を通じて、新たな

がん関連遺伝子が数多く同定されたが、これらの詳細な機能解析はヒトおよびマウスのがん由来する培養細胞レベルでの遺伝子発現抑制システムを用いて行われた。なお、これらの培養細胞系の一部は上述のモデルマウスから樹立されたものである。次いで、こうした解析を通じて、がん治療における分子標的としての可能性が出た分子に関しては、上述の手法を用いて、発がんモデルマウスの発がん過程における機能の検討を行った。

(4) 分子標的としての POC の獲得にむけて

解析を通じて、分子標的としての可能性が大きくなった分子に関しては、化合物ライブラリーのスクリーニングや、モノクローナル抗体の作製を行った。また、すでに阻害剤が存在する標的候補分子に関しては、発がんモデルを用いて、その阻害剤投与による発がん阻害やがんの進展の抑制効果を検討した。

4. 研究成果

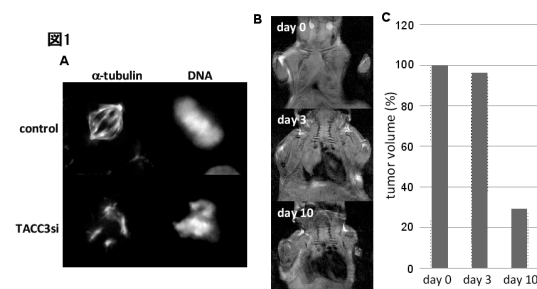
本研究においては、がんの発生と進展の分子メカニズムを明らかにし、ヒトがん治療における分子標的を同定することを目指して、個体レベルでの解析を中心とした研究を展開した。各種シグナル伝達系に関与すると思われるがん関連遺伝子 15 種のノックアウトを行い、さらに、Wnt および Shh シグナル関連の遺伝子に関しては、遺伝学的手法を用いて、それら遺伝子の発がん過程における機能解析を行った。本稿においては、その代表的な成果を取り上げて、その詳細を述べる。

(1) がん関連遺伝子による紡錘体形成制御とがん分子治療標的としての応用

がん関連遺伝子として同定された Transforming acidic coiled-coil3 (TACC3) は、細胞分裂期に特異的に発現し、紡錘体および中心体に局在する。本研究では、様々ながん種で発現異常を示していることに着目し、がん細胞の細胞分裂における機能解析を行なった。39 種のがん細胞株で構成されるがん細胞パネルを用いてイムノプロットによる発現解析を行なったところ、卵巣がん細胞株で特に高い発現亢進を認めた。さらに shRNA による遺伝子ノックダウンを行なったところ、そのうち 2 種の卵巣がん細胞株で顕著な mitotic index の上昇が観察された。これらの細胞株を免疫蛍光染色により解析した結果、TACC3 の阻害により多極紡錘体が形成され、その結果、細胞分裂の停止が生じる事が明らかになった (図 1A)。さらにタイムラプス顕微鏡を用いた解析では、分裂時の細胞膜崩壊直後に異所性の微小管重合が生じ、それらが新たな極を形成することにより、多極紡錘体が形成される事が示された。これらの結果は、TACC3 が少なくとも一部のがん細胞では、紡錘体形成に必須の役割を果たしており、がん

分子治療標的となりうる事を示唆しており、このことは異所移植モデルにおいて TACC3 を抑制すると腫瘍が顕著に抑制される事からも示された。

卵巣がん細胞で観察された多極紡錘体形成による細胞分裂停止は、様々なヒトリンパ腫細胞でも生じたことから、p53 変異マウスに自然発症する胸腺リンパ腫を用いて解析を行なった。Tacc3 コンディショナルノックアウトマウスを作製し、p53 変異マウスと R26-CreERT2 マウスと交配する事により、胸腺リンパ腫を発症したマウスで Tacc3 を欠損させることを可能にした。胸腺リンパ腫を MRI を用いてモニターすることにより、Tacc3 の欠損により顕著な腫瘍の退縮が生じることが明らかになった (図 1B,C)。また免疫組織学的解析では、Tacc3 を欠損させた胸腺リンパ腫ではアポトーシス誘導が認められた。重要な事に正常な胸腺、さらに消化管や皮膚などでは、Tacc3 を高発現しているにもかかわらず、Tacc3 を欠損させても胸腺リンパ腫で観察された様々な変化は認められなかった。これらの結果から、Tacc3 が新たながん分子治療標的として有望であることが明らかになった。

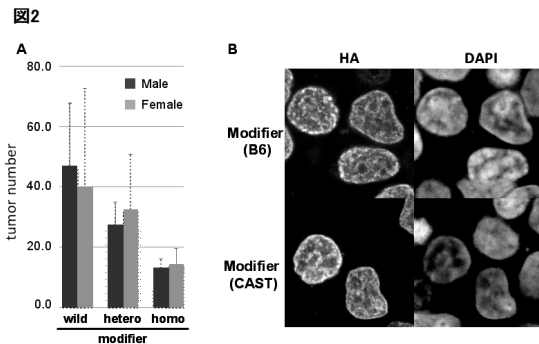


(2) 消化管腫瘍制御因子の同定

ヒト大腸腺腫症のモデルマウスである Apc1309 変異マウスは、多数の消化管腫瘍を発生するが、その発生腫瘍数はマウスの遺伝学的背景により大きく異なることから、マウスの系統間により異なる腫瘍制御因子の存在が示唆される。発生腫瘍数が多い B6 マウスに、CAST マウスを交配させて作製された F1 マウスでは、腫瘍数が劇的に減少する。この CAST マウス由来の腫瘍制御遺伝子を同定するために、B6/CAST の F1 マウスに B6 マウスを戻し交配させ、腫瘍抑制効果を示すマウスを選別し、その染色体を解析するという操作を繰り返した。その結果、最終的にタンパク質をコードする遺伝子がひとつだけ存在する 0.2Mb の領域のみを CAST 由来にもつコンジュニックマウスの作製に成功した。この遺伝子(以下 modifier)には B6 マウスと

CAST マウスの間に 1 つの cSNP が存在した。modifier の機能解析を行なうためにノックアウトマウスを作製したところ、modifier 遺伝子のホモ接合体では 32.0%まで腫瘍数が減少していたことから、この遺伝子は、腫瘍発生を正に制御していると考えられる(図 1A)。重要な事にヘテロ接合体でも腫瘍数は 69.2%まで減少しており、modifier 遺伝子の部分的な阻害でも顕著な抗腫瘍活性があることが明らかになっている。これらの腫瘍抑制効果は、Apcmin マウスや beta-catenin コンディショナル活性型マウスに発生する消化管腫瘍においても観察された。

HA タグを付けた modifier 遺伝子の培養細胞への導入および modifier 抗体による内因性タンパク質の検出により、この遺伝子産物は核タンパク質であることが示された(図 2B)。また shRNA を用いたノックダウンにより、ヒト大腸がん細胞においても顕著な増殖抑制が観察された。興味深い事に modifier 遺伝子をノックダウンすると p16INK4a や H3K9me3 の亢進が観察されることから、細胞老化による増殖抑制が示唆された。Modifier 遺伝子の機能抑制により誘導される細胞老化は、in vivo においても、活性型 beta-catenin 誘導により発生する腫瘍の抑制過程でも観察され、生体内でも機能していることが明らかになっている。以上の結果より、本研究では新たな消化管腫瘍制御因子の同定に成功し、その機能抑制により腫瘍数が顕著に減少することから、この modifier が新たながん分子治療標的となりうることを示している。



(3) Shh シグナル発がんにおける新規分子標的の同定

前述のごとく、遺伝性のヒト高発がん性疾患の原因遺伝子の機能解析や、単発性のヒト腫瘍のゲノム解析の結果から、ヒトにおいては、Shh シグナルの亢進が、表皮基底細胞腫(BCC: basal cell carcinoma)と小脳髄芽腫(MB: medulloblastoma)の発生の原因であると考えられているが、その分子メカニズムには未だ不明な点が多く、分子標的の探索もあ

まり進んでいない。一方、Shh シグナルに抑制性受容体 Patched1 の変異マウスには MB が発生することが知られており、さらに我々は表皮ケラチノサイトで特異的に Patched1 を不活化させると BCC が誘導されることを示していた。

そこで、本研究では、まず、BCC 発生過程において、Shh シグナルの下流で、腫瘍の増殖に必須な役割を果たしている分子の同定を行った。この解析は、上述の Patched1 コンディショナルノックアウトマウスに発生した BCC から樹立された細胞株を併用して行った。網羅的遺伝子発現解析により、複数の BCC 由来細胞株において、Shh 阻害剤である cyclopamine 添加により、その発現が低下する遺伝子を約 200 種同定し、これを、モデルマウス個体内の BCC および正常表皮、さらにヒト BCC での遺伝子発現データを比較することで、14 種類の遺伝子が得られた。その中の 10 種は、従来、Shh シグナルとの関連は知られていない遺伝子であった。次いで、BCC 由来培養細胞における、これら遺伝子の機能を解析したところ、このうちの N-myc, St8Sia2, Ctgf の 3 種の遺伝子が Shh シグナルの下流で BCC の増殖に機能していることが明らかになった。このうちの St8Sia2 と Ctgf は、BCC 治療の新規分子標的として有望と考えられる。中でも、シアル酸付加酵素をコードしている St8sia2 は、その後の機能解析から、その発現上昇が、BCC 細胞における EGF 受容体の安定化を通じて EGF シグナルの活性化を引き起こしていることも明らかとなった。モデルマウスへの EGFR 阻害剤投与実験の結果からも、この EGF シグナルの活性化が、実際に、マウス個体内における BCC の発生および進展に必須であることが示唆され、我々は、この EGFR 阻害剤によるヒト BCC 治療を新たな戦略として提案している。

一方、モデルマウスにおける MB 発生過程の詳細な解析と Patched1 を不活化した小脳顆粒細胞の移植実験から、われわれは、小脳顆粒細胞における Patched1 の不活化は、Shh シグナルを通じて細胞増殖を亢進させるが、それだけでは MB 形成に至らないことを明らかにした。次いで、小脳顆粒細胞および MB 発生過程の網羅的遺伝子発現解析を通じて、MB 特異的に、ただし Shh シグナル非依存性に高発現をしている遺伝子を複数同定した。その機能解析から、Spp1 および Lcn2 という二種の遺伝子が、MB 由来培養細胞の小脳内移植実験において、その増殖に必須な役割を果たしていることが明らかとなった。これらの遺伝子は、ヒト MB でも高発現しており、MB 治療における新たな分子標的となる可能性が示唆された。

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 76 件) (全て査読有り)

1. D. Zhang, T. Kobayashi, T. Kojima, K. Kanenishi, Y. Hagiwara, M. Abe, H. Okura, Y. Hamano, G. Sun, M. Maeda, K.I. Jishage, T. Noda and O. Hino. (2011) Deficiency of the Erc/mesothelin gene ameliorates renal carcinogenesis in Tsc2 knockout mice. *Cancer Sci.*, in press.
2. C. Ito, K. Yamatoya, K. Yoshida, K. Kyono, R. Yao, T. Noda and K. Toshimori. (2010) Appearance of an oocyte activation-related substance during spermatogenesis in mice and humans. *Hum. Reprod.*, 25(11): 2734-2744.
3. Y. Ito, K. Nagasaki, Y. Miki, T. Iwase, F. Akiyama, M. Matsuura, R. Horii, M. Makita, N. Tokudome, M. Ushijima, M. Yoshimoto, S. Takahashi, T. Noda and K. Hatake. (2010) Prospective randomized phase II study determines the clinical usefulness of genetic biomarkers for sensitivity to primary chemotherapy with paclitaxel in breast cancer. *Cancer Sci.*, 102(1): 130-136.
4. S. Ina, S. Hirono, T. Noda and H. Yamaue. (2010) Identifying molecular markers for chemosensitivity to gemcitabine in pancreatic cancer: Increased expression of interferon-stimulated gene 15 kd is associated with intrinsic chemoresistance. *Pancreas*, 39(4): 473-485.
5. S. Hirono, H. Yamaue, Y. Hoshikawa, S. Ina, M. Tani, M. Kawai, M. Ushijima, M. Matsuura, Y. Saiki, A. Saiura, J. Yamamoto, Y. Miki and T. Noda. (2010) Molecular markers associated with lymph node metastasis in pancreatic ductal adenocarcinoma by genome-wide expression profiling. *Cancer Sci.*, 101(1): 259-266.
6. H. Shibata, H. Yamakoshi, A. Sato, H. Ohori, Y. Kakudo, C. Kudo, Y. Takahashi, M. Watanabe, H. Takano, C. Ishioka, T. Noda and Y. Iwabuchi. (2009) Newly synthesized curcumin analog has improved potential to prevent colorectal carcinogenesis in vivo. *Cancer Sci.*, 100(5): 956-960.
7. T. Hirose, D. Satoh, H. Kurihara, C. Kusaka, H. Hirose, K. Akimoto, T. Matsusaka, I. Ichikawa, T. Noda and S. Ohno. (2009) An essential role of the universal polarity protein, aPKC λ , on the maintenance of podocyte slit diaphragms. *PLoS ONE*, 4(1): e4194.
8. K.S. Uchida, K. Takagaki, K. Kumada, Y. Hirayama, T. Noda and T. Hirota. (2009) Kinetochores stretching inactivates the spindle assembly checkpoint. *J. Cell Biol.*, 184(3): 383-390.
9. Y. Dohi, T. Ikura, Y. Hoshikawa, Y. Katoh, K. Ota, A. Nakanome, A. Muto, S. Omura, T. Ohta, A. Ito, M. Yoshida, T. Noda and K. Igarashi. (2008) Bach1 inhibits oxidative stress-induced cellular senescence by impeding p53 function on chromatin. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 15(12): 1246-1254.
10. M. Isomura, N. Oya, S. Tachiiri, Y. Kaneyasu, Y. Nishimura, T. Akimoto, M. Hareyama, T. Sugita, N. Mitsuhashi, T. Yamashita, M. Aoki, H. Sai, Y. Hirokawa, K. Sakata, K. Karasawa, A. Tomida, T. Tsuruo, Y. Miki, T. Noda and M. Hiraoka. (2008) IL12RB2 and ABCA1 genes are associated with susceptibility to radiation dermatitis. *Clin. Cancer Res.*, 14(20): 6683-6689.
11. K. Inamura, Y. Togashi, H. Nionomiya, T. Shimoji, T. Noda and Y. Ishikawa. (2008) HOXB2, an adverse prognostic indicator for stage I lung adenocarcinomas, promotes invasion by transcriptional regulation of metastasis-related genes in HOP-62 non-small cell lung cancer cells. *Anticancer Res.*, 28(4B): 2121-2128.
12. R. Ajima, T. Akiyama, M. Usui, M. Yoneda, Y. Yoshida, T. Nakamura, O. Minowa, M. Noda, S. Tanaka, T. Noda and T. Yamamoto. (2008) Osteoporotic bone formation in mice lacking tob2; involvement of Tob2 in RANK ligand expression and osteoclasts differentiation. *FEBS Lett.*, 582(9): 1313-1318.
13. Y. Shigeyama, T. Kobayashi, Y. Kido, N. Hashimoto, S. I. Asahara, T. Matsuda, A. Takeda, T. Inoue, Y. Shibutani, M. Koyanagi, T. Uchida, M. Inoue, O. Hino, M. Kasuga and T. Noda. (2008) Biphasic response of pancreatic beta-cell mass to ablation of TSC2 in mice. *Mol. Cell. Biol.*, 28(9): 2971-2979.
14. K. Inamura, Y. Togashi, M. Okui, H. Nionomiya, M. Hiramatsu, Y. Satoh, S. Okumura, K. Nakagawa, T. Shimoji, T. Noda and Y. Ishikawa. (2007) HOXB2 as a novel prognostic indicator for stage I lung adenocarcinomas. *J. Thorac. Oncol.*, 2(9): 802-807.
15. H. Shibata, H. Takano, M. Ito, H. Shioya, M. Hirota, H. Matsumoto, Y. Kakudo, C. Ishioka, T. Akiyama, Y. Kanegae, I. Saito and T. Noda. (2007) α -Catenin is essential in intestinal adenoma formation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104(46): 18199-18204.
16. K. Inamura, T. Shimoji, H. Nionomiya, M. Hiramatsu, M. Okui, Y. Satoh, S. Okumura, K. Nakagawa, T. Noda, M. Fukayama and Y.

- Ishikawa. (2007) A metastatic signature in entire lung adenocarcinomas irrespective of morphological heterogeneity. *Hum. Pathol.*, 38(5): 702-709.
17. R. Yao, Y. Natsume and T. Noda. (2007) TACC3 is required for the proper mitosis of sclerotome mesenchymal cells during formation of the axial skeleton. *Cancer Sci.*, 98(4): 555-562.
18. F. Imai, S. Hirai, K. Akimoto, H. Koyama, T. Miyata, M. Ogawa, S. Noguchi, T. Sasaoka, T. Noda and S. Ohno. (2006) Inactivation of aPKC λ results in the loss of adherens junctions in neuroepithelial cells without affecting neurogenesis in mouse neocortex. *Development*, 133(9):1735-1744.
19. N. Hashimoto, Y. Kido, T. Uchida, S. Asahara, Y. Shigeyama, T. Matsuda, A. Takeda, D. Tsuchihashi, A. Nishizawa, W. Ogawa, Y. Fujimoto, H. Okamura, K.C. Arden, P.L. Herrera, T. Noda and M. Kasuga. (2006) Ablation of PDK1 in pancreatic beta cells induces diabetes as a result of loss of beta cell mass. *Nat. Genet.*, 38(5): 589-593.
20. K. Kumada, R. Yao, T. Kawaguchi, M. Karasawa, Y. Hoshikawa, K. Ichikawa, Y. Sugitani, I. Imoto, J. Inazawa, M. Sugawara, M. Yanagida and T. Noda. (2006) The selective continued linkage of centromeres through mitosis to interphase in the absence of mammalian separase. *J. Cell Biol.*, 172(6): 835-846.
21. T. Hirose, M. Karasawa, Y. Sugitani, M. Fujisawa, K. Akimoto, S. Ohno and T. Noda. (2006) PAR3 is essential for cyst-mediated epicardial development by establishing apical cortical domains. *Development*, 133(7): 1389-1398.
22. S. Niida, T. Kondo, S. Hiratsuka, S. Hayashi, N. Amizuka, T. Noda, K. Ikeda and M. Shibuya. (2005) VEGF receptor 1 signaling is essential for osteoclast development and bone marrow formation in colony-stimulating factor 1-deficient mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102(39): 14016-14021.
23. A. Futatsugi, T. Nakamura, M.K. Yamada, E. Ebisui, K. Nakamura, K. Uchida, T. Kitaguchi, H. Takahashi-Iwanaga, T. Noda, J. Aruga and K. Mikoshiba. (2005) IP3 receptor types 2 and 3 mediate exocrine secretion underlying energy metabolism. *Science*, 309(5744): 2232-2234.
24. L. Ma, J. Teruya-Feldstein, N. Behrendt, Z. Chen, T. Noda, O. Hino, C. Cordon-Cardo and P.P. Pandolfi. (2005) Genetic analysis of Pten and Tsc2 functional interactions in the mouse reveals asymmetrical haploinsufficiency in tumor suppression. *Genes Dev.*, 19(15): 1779-1786.
25. S. Yokokura, Y. Wada, S. Nakai, H. Sato, R. Yao, H. Yamanaka, S. Ito, Y. Sagara, M. Takahashi, Y. Nakamura, M. Tamai and T. Noda. (2005) Targeted disruption of FSCN2 gene induces retinopathy in mice. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 46(8): 2905-2915.
26. N. Hashimoto, Y. Kido, T. Uchida, T. Matsuda, K. Suzuki, H. Inoue, M. Matsumoto, W. Ogawa, S. Maeda, H. Fujihara, Y. Ueta, Y. Uchiyama, K. Akimoto, S. Ohno, T. Noda and M. Kasuga. (2005) PKC λ regulates glucose-induced insulin secretion through modulation of gene expression in pancreatic beta cells. *J. Clin. Invest.*, 115(1): 138-145.
27. A. Tamura, S. Kikuchi, M. Hata, T. Katsuno, T. Matsui, H. Hayashi, Y. Suzuki, T. Noda, S. Tsukita and S. Tsukita. (2005) Achlorhydria by ezrin knockdown: defects in the formation/expansion of apical canaliculi in gastric parietal cells. *J. Cell Biol.*, 169(1): 21-28.

[学会発表] (計 171 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

野田 哲生 (NODA TETSUO)

財団法人癌研究会・癌研究所・所長

研究者番号：10183550

(2) 研究分担者

八尾 良司 (YAO RYOJI) (H17→21)

財団法人癌研究会・癌研究所細胞生物部・主任研究員

研究者番号：80291095

柳沼 克幸 (YAGINUMA KATSUYUKI) (H18→21)

財団法人癌研究会・癌研究所細胞生物部・研究員

研究者番号：40182307

高野 洋志 (TAKANO HIROSHI) (H17→21)

財団法人癌研究会・細胞生物部・研究員

研究者番号：00241555

菅原 稔 (SUGAWARA MINORU) (H18→19)

東北大学大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：20311558