

平成 22 年 6 月 10 日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005～2009

課題番号：17014076

研究課題名（和文） がん細胞の分化・極性の異常と細胞極性シグナリング

研究課題名（英文） Cell Polarity Signaling and Cancer

研究代表者

大野 茂男 (OHNO SHIGEO)

横浜市立大学・医学研究科・教授

研究者番号：10142027

研究成果の概要（和文）：

幹細胞の非対称分裂や上皮の極性を普遍的に制御する細胞極性の制御因子に着目した研究を行い、(1) aPKC-PAR 複合体の下流因子 PAR1 による Utrophin/Dystroglycan 複合体を介した細胞外基質の制御の発見、p53 の細胞死誘導能を担う ASPP2 の新たな役割として細胞極性制御を同定した。(2) 乳腺組織幹前駆細胞の増殖制御機構として aPKC-ErbB2 negative feedback 経路を発見した。(3) 前立腺がん、胃がんなどでの aPKC とがんの悪性化との関わり、前立腺がんの再燃における aPKC-IL6 経路によるオートクライン増殖機構を見いだした。

研究成果の概要（英文）：

A series of experiments focusing on the aPKC-PAR complex revealed (1) the new role of PAR1 on the recruitment and organization of extracellular laminin through utrophin/dystroglycan complex. We have also identified ASPP2, known as a mediator of apoptotic function of p53, as a partner of the aPKC-PAR complex. (2) In mammary epithelial stem/progenitor cells the aPKC-ErbB2 pathway negatively regulates proliferation. (3) Relationships between aPKC overexpression and the recurrence of prostate cancer, metastasis of stomach cancer, and grade of mammary cancer. Intensive studies on prostate cancer cells revealed the aPKC-IL6 axis. These results reinforce the importance of the understanding of cell polarity for the understanding of cancer cells.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 17 年度	64,000,000	0	64,000,000
平成 18 年度	66,300,000	0	66,300,000
平成 19 年度	66,300,000	0	66,300,000
平成 20 年度	66,100,000	0	66,100,000
平成 21 年度	66,100,000	0	66,100,000
総計	328,800,000	0	328,800,000

研究分野：がん特性

科研費の分科・細目：AO2 がん細胞の分化・極性

キーワード：(1) aPKC (2) MDCK 細胞 (3) PAR-3 (4) PAR-6 (5) 上皮細胞
(6) 前立腺がん (7) 胃がん (8) 乳がん

1. 研究開始当初の背景

細胞の極性という概念は発生学における組織の極性に端を発し、古くから認識されてきた。しかし、細胞の形の多様性の陰に隠されて、それを制御する普遍機構の存在は不明であった。その様な中で、私達は 1998 年には乳類のシグナル伝達タンパク質 aPKC が線虫受精卵の非対称分裂に必須であること、これが aPKC-PAR 複合体として機能する事を見いだした。これをきっかけとして、シグナル伝達研究とモデル生物の発生遺伝学研究が合流し、細胞極性の制御の分子機構の研究が様々な局面で始まった。

私達は、aPKC-PAR 複合体が、様々な上皮組織の細胞接着装置の apical 端に局在することにヒントを得て、上皮細胞の apicobasal 極性に着目した解析を進め、上皮細胞の細胞接着に伴って aPKC-PAR 複合体が初期細胞接着部位にリクルートされ、apicobasal 極性の形成過程に関わる事を見いだした。さらにこの系を用いて、aPKC-PAR 複合体の活性化機序（細胞接着→Cdc42 活性化→PAR6-aPKC の活性化経路。活性化 aPKC→PAR3 リン酸化→aPKC-PAR6 複合体と PAR3 との親和性の減弱）、aPKC-PAR 複合体の抑制機序（癌抑制遺伝子 Lg1 が PAR-3 と競合的に aPKC-PAR6 複合体と結合し、PAR6-aPKC-Lg1 複合体を作り、これが上皮細胞の極性を抑制。また、PAR6-aPKC-Lg1 複合体 (Lg1 複合体) から PAR6-aPKC-PAR3 複合体 (PAR3 複合体) への変換が aPKC による Lg1 のリン酸化で誘導される。これは細胞接着により誘導される。)などを明らかとした。

私達の研究と平行して細胞極性に着目した解析が様々な生物学的な局面で行われ、aPKC-PAR 複合体が他の多数の細胞極性制御タンパク質群のなかの中心分子であること、これが非対称分裂や上皮細胞の極性形成のみならず、移動中の細胞の極性やニューロンの形成にも関わる普遍的な極性制御因子であることが明らかとなってきた。また、特にショウジョウバエの系で aPKC-PAR 複合体を制御する極性遺伝子群の存在が浮かび上がってきた。

がんの 9 割を占める上皮系のがんの診断基準は組織の異型性である。組織の異型性の根底には細胞極性の異常があると捉える事ができる。細胞極性を制御する普遍分子の存在

を踏まえて、これまでは不可能であったこのような観点からの解析が可能となった。つまり、組織形成や維持における細胞極性の役割、がんにおける細胞極性の異常を分子・遺伝子のレベルで解析する事が可能となった。

2. 研究の目的

がん細胞の示す異型性の根底には、細胞極性の異常があること、そしてこれががん組織の拡大や浸潤に大きな役割を果たしていることが漠然と推測されてきた。しかしその分子的な実体は不明であった。細胞極性の普遍分子 aPKC-PAR 複合体の発見、aPKC-PAR 複合体の細胞接着に伴う上皮細胞極性形成における重要性の発見を踏まえて、細胞極性の分子機構、細胞極性のほ乳類個体レベルでの役割の解明が、次の大きな課題として浮上した。さらに、aPKC、PAR3 の組織特異的ノックアウトマウス (cKO マウス) を用いた解析により、細胞極性遺伝子の異常が様々な組織における組織構築に大きな影響を与える事を見いだしている (研究組織発足当時、未発表)。

本研究においては、aPKC-PAR 系を中心とした細胞極性タンパク質群に特に着目して、上皮細胞の細胞極性の制御の分子機構、細胞極性の組織形成や維持との関わりを解析を進め、(1)細胞極性を制御する分子機構の一端を明らかとする。(2)一個の細胞の極性が組織の形成や維持に果たす役割を明らかにする。さらに、ヒトがん組織における細胞極性の異常とその分子機構を解析することにより、(3)ヒトがんにおける細胞の分化・極性の異常の意義を分子レベルで理解する事を目的とする。

本研究は、細胞極性遺伝子に着目した多細胞生物の組織構築の機構解析を世界の先頭に立って進めてきた私達が、組織構築の異常という観点からがんの本態解明を進めるものであり、多細胞生物の組織構築の基本原理の理解に加え、がんの本態の理解が更に大きく深まるはずである。また、これらの成果を基盤として、がん制圧にむけた新たな診断法の確立や分子標的の発見が期待される。

3. 研究の方法

HEK293T 細胞、GST 融合組換え分子などを用いたタンパク質相互作用部位の同定、リン酸化部位の同定を行った。siRNA、shRNA 発現ベ

クターなどを用いた遺伝子発現抑制法により遺伝子操作した細胞を構築すると同時にリン酸化部位の変異体や結合ドメイン変異体などを戻して、rescue (機能回復) 実験を行った。上皮細胞の二次元培養系、基底膜成分コラーゲン重層による極性転換系、基底膜成分コラーゲン重層中での三次元培養系などを使い分けた。組織幹細胞のコロニー形成による同定、非対称分裂の評価のための pair cell assay、分化系としての mammosphere、neurosphere 培養系などにより、増殖能や分化能を評価した。進化型 GFP 細胞融合タンパク質を用いたイメージングをタイムラプスクンフォーカル顕微鏡を用いて行った。タグ付きタンパク質を誘導発現する細胞株からアフィニティー精製する方法を確立し質量分析により新規結合タンパク質を得た。組織特異的遺伝子ノックアウトマウス (aPKC-cKO マウス、PAR3-cKO マウス) を作成し、個体レベルでの機能解析を行った。前立腺がん、乳がんなどの様々ながん細胞株および、前立腺がん、乳がん、胃がん、などの臨床検体を用いた解析を行った。これ以外に、細胞分取装置 (FACS) を用いた組織幹細胞の濃縮、マウス乳腺への細胞移植による外来乳管形成により組織幹細胞能力などを評価した。

4. 研究成果

(1) 細胞極性を制御する分子機構として以下の点を明らかとした。

(1)-① aPKC-PAR 複合体が、上皮細胞の極性化に際して Tight Junction の形成とアピカル膜ドメインの形成を独立に促進すると同時に、脱極性化に際しては両者を抑制する (24)。

(1)-② Lgl は PAR3 と競合することにより、上皮細胞の極性化 (TJ 形成とアピカル膜ドメイン形成) を抑制する。Lgl は、同時に、アピカル膜の崩壊を促進する (24)。

(1)-③ 上皮細胞の極性化における aPKC の具体的な役割の一つとして、PtdIns (3, 4, 5) P3 を apical 膜から排除してバソラテラル膜に濃縮させる作用がある (14)。

(1)-④ 上皮細胞の細胞接着の極めて初期段階において、上皮細胞のアピカル側を取り囲むようにできる収縮性のアクチンリングを外側に広げる機構が存在し、ここに aPKC が関わっている。 (11)。

(1)-⑤ aPKC-PAR 複合体の下流因子 PAR1 の新たな役割として、細胞外基質ラミニンを細胞にリクルートし細胞直下で組織化させることを見いだした (7)。

(1)-⑥ PAR1 による細胞外ラミニンの組織化

の機構の解析から、PAR1 がユートロフィン (ジストロフィンの普遍型アイソフォーム) を含むジストログリカン複合体のラテラル膜ドメインへの局在化を介して細胞外基質ラミニンの組織化を行う。細胞の極性制御には、細胞間の接着に加えて細胞基質間の接着が必須であるが、PAR-aPKC 複合体は細胞間接着に伴い作動すると同時に、PAR1-DG 複合体を介して細胞外ラミニンの組織化による細胞基質間相互作用の増強というポジティブフィードバック作用により、上皮細胞の極性制御に働くという新たな図式が示唆された (7)。

(1)-⑦ 北大の畠山博士との共同で、ピロリ菌の病因タンパク質 CagA の細胞内標的分子として PAR1 を同定した (19)。

(1)-⑧ aPKC-PAR 複合体における aPKC と PAR3 との結合とリン酸化による制御が、Tight Junction 形成のみならず、アピカル膜ドメインの発達に必須であることを証明した (8)。aPKC と PAR3 との結合は、アピカル膜成分を含む小胞を細胞接着部位にリクルートするときに必要であることが示唆された (8)。

(1)-⑨ PAR3 に結合し、aPKC-PAR 複合体の局在を制御する新規タンパク質 ASPP2 を同定した。ASPP2 は、上皮細胞の極性化に必要な新たな細胞極性制御タンパク質であった。

ASPP2 は、がん抑制遺伝子 p53 の細胞死誘導機能をになう分子として、がん都の関わりが明確な分子である。この発見は、p53 の機能と aPKC-PAR 複合体の細胞極性制御機能との関わりを強く示唆しており、その解明が今後の大きな課題となった (1)。

(2) 細胞の極性と組織の形成や維持における細胞極性の役割として以下の点を明らかとした。

(2)-① PAR3-KO マウスは、発生過程で細胞シストを経由して心外膜ができる過程の異常により致死となる (26)。細胞レベルでは、心外膜前駆細胞の細胞シスト形成の不全が起きている (26)。試験管内で示されてきた上皮極性への関わりを vivo で検証したことになる。

(2)-② aPKC1-flox マウスと nestin-Cre トランスジェニックマウスによる aPKC-cKO マウスを作成し、神経発生後期における aPKC の役割を解析した。神経幹細胞の接着と極性に大きな異常が見られたが、神経分化には大きな影響が見られなかった (23)。

(2)-③ 神経発生のより早い段階で PAR3 を消

失させるマウスを作成し、神経芽細胞の増殖と分化への大きな影響を見いだした(論文準備中)。分子機構の解明が次の課題となる。

(2)-④ レンズ上皮細胞で aPKC を欠失させたマウスでは、細胞接着の異常に起因する組織構築と分化の異常により白内障となる(3)。

(2)-⑤ aPKC の乳腺上皮細胞におけるノックアウトマウスの解析から、aPKC が性成熟後の乳腺上皮細胞の増殖制御と組織化に必須であることを見いだした。このマウスは、前がん病変を起こすが、がんには至らない。更なる解析から、この増殖制御経路は、ALDH1 陽性の乳腺組織幹細胞・前駆細胞で働いている事を証明した(論文投稿中)。

(2)-⑥ その機構を更に詳細に解析し、ErbB2 の転写亢進を原因とする事、つまり乳腺組織幹前駆細胞の増殖の negative feedback 機構として aPKC-ErbB2 経路を見いだした(論文投稿中)。

(3) ヒトがんの悪性化と細胞極性について、以下の点を明らかとした。

(3)-① がんの悪性化と aPKC

乳がん、前立腺がん、胃がんなど様々ながんで、aPKC の異常高発現しており、それががんの悪性度と相関している事を見いだした(4, 5, 12)。乳癌では 70% の症例で、aPKC の高発現や細胞内局在異常がみられ、それが病理型と相関している(12)。胃癌では、再発と aPKC の発現レベルが相関している(4)。これまで E-cadherin の消失が多くのがんで知られていたが、aPKC の高発現はそれよりも広く見られ、診断に利用できる可能性がある。前立腺がんでは、再燃と aPKC の発現レベルが相関している(5)。

(3)-② aPKC-IL6 経路の発見

再燃のモデルと考えられている培養前立腺癌細胞を用いて、aPKC の高発現や KD がの効果と分子機構を検討し、aPKC が IL-6 の転写と分泌を介して前立腺癌細胞のオートクライン増殖を担っている事を見いだした(5)(報道①)。これまで IL6 は様々ながんと関わりが示唆されていたが、がんの多様性の陰に隠れて、その検証はむしろ否定的であった。今回の結果は、aPKC と IL6 が共に高発現するがんの増殖機構を解明したものであり、今後、両者を併用した診断、両者に対する同時抑制による診断の可能性が浮かび上がることとなった(7)(報道①)。

(3)-③ aPKC 消失がんと乳がんのがん幹細胞

既に述べたように、乳がんの 70% で aPKC が

高発現しているが、その一方で、十数%以上の症例で、aPKC の消失が認められる(論文投稿中)。更なる解析から、このようながんの半数は、乳がん幹細胞のマーカーである ALDH1 が陽性であり、ErbB2 も陽性である。つまり、前述した aPKC-cK0 モデルマウスで起きていたことと同じ事が起きている症例があることが分かった事になる。ErbB2 陽性の一部は遺伝子増幅であるが、残りは転写活性化である。その機構として、aPKC-ErbB negative feedback 経路がある。組織幹前駆細胞の制御異常がヒト乳癌の症例で見つかったことになる(論文投稿中)。

(4) 付随的な成果

(4)-① 巣状糸球体硬化症のモデルマウス：APKC-PAR3 複合体は、腎糸球体 Podocyte の濾過膜(SD)の Nephrin に直接結合し SD の維持に必要

腎機能の要である糸球体 Podocyte の細胞間接着装置であるスリット膜(SD)による血液濾過にある。aPKC-PAR 複合体は、SD にも局在する。Podocyte は特殊な上皮細胞であり、私達は上皮の Tight Junction と Podocyte の SD との機能的構造的な類似性に着目し、aPKC を Podocyte で cK0 したマウスを作成した。予想通り、aPKC-cK0 マウスは、SD の異常と典型的な腎症、巣状糸球体硬化症を発症した(10)(報道③)。さらに、aPKC-PAR 複合体が、SD の構造タンパク質であり先天性の腎疾患の原因タンパク質でもある Nephrin の細胞質ドメインに結合し、その存在状態を制御している事も見いだした(10, 論文準備中)。

(4)-② 遺伝子発現の品質を統御する PIKK 制御因子 RuvBL1/2 の発見

タンパク質リン酸化酵素 SMG1 複合体のプロテオミクス解析を通じて、SMG1 を含む Phosphatidylinositol 3-kinase-related protein kinase (PIKK) 群に結合して、放射線などで DNA に傷がついたときに起きる修復機構に、大きな役割を果たしているタンパク質として RuvBL1/2 を同定した(2, 9)。PIKK は DNA 傷害や異常 mRNA に対する防御システムである。また、RuvBL1/2 は様々なクロマチン複合体の構成タンパク質であることが報告されていた。今回の発見は、幹細胞におけるゲノムの無傷性を保障する機構であると同時に、がん幹細胞が放射線や抗がん剤に耐性を示す機構の一端であると考えられ、全く新しい抗がん剤の開発にも弾みをつけることが期待される(2)(報道①)。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 47 件)

1. Cong W, Hirose T, Harita Y, Yamashita A, Mizuno K, Hirano H and Ohno S. ASPP2 Regulates Epithelial Cell Polarity through the PAR Complex. *Current Biology*, in press.
2. Izumi N, Yamashita A, Iwamatsu A, Kurata R, Nakamura H, Saari B, Hirano H, Anderson P, Ohno S: AAA+ proteins RUVBL1 and RUVBL2 coordinate PIKK family and function in nonsense-mediated mRNA decay. *Science Signaling*, 3(116): ra27, 2010.
3. Sugiyama Y, Akimoto K, Robinson M L, Ohno S, Quinlan R A: A cell polarity protein aPKC λ is required for eye lens formation and growth. *Dev Biol*, 336(2): 246-256, 2009.
4. Takagawa R, Akimoto K, Ichikawa Y, Akiyama H, Kojima Y, Ishiguro H, Inayama Y, Aoki I, Kunisaki C, Endo I, Nagashima Y, Ohno S: High expression of atypical protein kinase C λ /iota in gastric cancer as a prognostic factor for recurrence. *Ann Surg Oncol*, 17(1): 81-88, 2009.
5. Ishiguro H, Akimoto K, Nagashima Y, Kojima Y, Sasaki T, Ishiguro-Imagawa Y, Nakaigawa N, Ohno S, Kubota Y, Uemura H: aPKC λ /iota promotes growth of prostate cancer cells in an autocrine manner through transcriptional activation of interleukin-6. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(38): 16369-16374, 2009.
6. Mori D, Yamada M, Mimori-Kiyosue Y, Shirai Y, Suzuki A, Ohno S, Saya H, Wynshaw-Boris A, Hirotsune S: An essential role of the aPKC-Aurora A-NDEL1 pathway in neurite elongation by modulation of microtubule dynamics. *Nat Cell Biol*, 11(9): 1057-1068, 2009.
7. Masuda-Hirata M, Suzuki A, Amano Y, Yamashita K, Ide M, Yamanaka T, Sakai M, Imamura M, Ohno S: Intracellular polarity protein PAR-1 regulates extracellular laminin assembly by regulating the dystroglycan complex. *Genes Cells*, 14(7): 835 - 850, 2009.
8. Horikoshi Y, Suzuki A, Yamanaka T, Sasaki K, Mizuno K, Sawada H, Yonemura S, Ohno S: Interaction between PAR-3 and the aPKC-PAR-6 complex is indispensable for apical domain development of epithelial cells. *J. Cell Science*, 122(10): 1595-1606, 2009.
9. Yamashita A, Izumi N, Kashima I, Ohnishi T, Saari B, Katsuhata Y, Muramatsu R, Morita T, Iwamatsu A, Hachiya T, Kurata R, Hirano H, Anderson P, Ohno S: SMG-8 and SMG-9, two novel subunits of the SMG-1 complex, regulate remodeling of the mRNA surveillance complex during nonsense-mediated mRNA decay. *Genes Dev*, 23(9): 1091-1105, 2009.
10. Hirose T, Satoh D, Kurihara H, Kusaka C, Hirose H, Akimoto K, Matsusaka T, Ichikawa I, Noda T, Ohno S: An essential role of the universal polarity protein, aPKC λ , on the maintenance of podocyte slit diaphragms. *PLoS ONE*, 4(1): e4194, 2009.
11. Kishikawa M, Suzuki A, Ohno S: aPKC enables development of zonula adherens by antagonizing centripetal contraction of the circumferential actomyosin cables. *J Cell Sci*, 121(Pt 15): 2481-2492, 2008.
12. Kojima Y, Akimoto K, Nagashima Y, Ishiguro H, Shirai S, Chishima T, Ichikawa Y, Ishikawa T, Sasaki T, Kubota Y, Inayama Y, Aoki I, Ohno S, Shimada H: The over-expression and altered localization of the atypical protein kinase C λ /iota in breast cancer correlates with the pathologic type of these tumors. *Hum Pathol*, 39(6): 824-831, 2008.
13. Yamanaka T, Ohno S: Role of Lgl/Dlg/Scribble in the regulation of epithelial junction, polarity and growth. *Front Biosci*, 13: 6693-6707, 2008.
14. Takahama S, Hirose T, Ohno S: aPKC restricts the basolateral determinant PtdIns(3,4,5)P₃ to the basal region. *Biochem Biophys Res Commun*, 368(2): 249-255, 2008.
15. Nakayama M, Goto T. M, Sugimoto M, Nishimura T, Shinagawa T, Ohno S, Amano M, Kaibuchi K: Rho-kinase phosphorylates PAR-3 and disrupts PAR complex formation. *Dev Cell*, 14(2): 205-215, 2008.
16. Ohno S: Extrinsic Wnt signalling controls the polarity component aPKC. *Nat. Cell Biol.*, 9(7): 738-740, 2007.
17. Terabayashi T, Itoh T. J, Yamaguchi H, Yoshimura Y, Funato Y, Ohno S, Miki H: Polarity-regulating kinase partitioning-defective 1/microtubule affinity-regulating kinase 2 negatively regulates development of dendrites on hippocampal neurons. *J Neurosci*, 27(48): 13098-107, 2007.
18. Fujita E, Tanabe Y, Hirose T, Aurrand-Lions M, Kasahara T, Imhof B. A, Ohno S, Momoi T: Loss of partitioning-defective-3/isotype-specific interacting protein (par-3/ASIP) in the elongating spermatid of RA175 (IGSF4A/SynCAM)-deficient mice. *Am J Pathol*, 171(6): 1800-10, 2007.
19. Saadat I, Higashi H, Obuse C, Umeda M, Murata-Kamiya N, Saito Y, Lu H, Ohnishi N, Azuma T, Suzuki A, Ohno S, Hatakeyama M:

- Helicobacter pylori CagA targets PAR1/MARK kinase to disrupt epithelial cell polarity. *Nature*, 447(7142): 330-333, 2007.
20. Morita T, Yamashita A, Kashima I, Ogata K, Ishiura S, Ohno S: Distant N- and C-terminal domains are required for intrinsic kinase activity of SMG-1, a critical component of nonsense-mediated mRNA decay. *J. Biol. Chem.*, 282(11): 7799-7808, 2007.
21. Zhao W, Hirose T, Ishikawa M, Oshima Y, Hirai S, Ohno S, Taniguchi H: Neonatal pancreatic cells redifferentiate into both neural and pancreatic lineages. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 352(1): 84-90, 2007.
22. Hirai S-I, Cui DF, Miyata T, Ogawa M, Kiyonari H, Suda Y, Aizawa S, Banba Y and Ohno S: JNK activator DLK regulates axon growth and neuronal migration in the developing cerebral cortex. *J. Neuroscience*, 15, 26(46): 11992-12002, 2006.
23. Imai F, Hirai S-I, Akimoto K, Koyama H, Miyata T, Ogawa M, Noguchi S, Sasaoka T, Noda T and Ohno S: Inactivation of aPKC λ results in a loss of adherens junctions in neuroepithelial cells without affecting neurogenesis in mouse neocortex. *Development*, 133(9), 1735-1744, 2006.
24. Yamanaka T, Horikoshi Y, Izumi N, Suzuki A, Mizuno K, and Ohno S: Lgl mediates apical domain disassembly by suppressing PAR-3/aPKC/PAR-6 complex to orient apical membrane polarity. *J. Cell Science*, 119: 2107-2118, 2006.
25. Suzuki A and Ohno S: The PAR-aPKC system: lessons in polarity. *J Cell Sci*, 119: 979-987, 2006.
26. Hirose T, Karasawa M, Sugitani Y, Fujisawa M, Akimoto K, Ohno S and Noda T: PAR3 is essential for cyst-mediated epicardial development by establishing apical cortical domains. *Development*, 133(7): 1389-1398, 2006.
27. Kashima I, Yamashita A, Izumi N, Kataoka N, Morishita R, Hoshino S, Ohno M, Dreyfuss G and Ohno S: Binding of a novel SMG-1-Upfl-eRF1-eRF3 complex (SURF) to the exon junction complex triggers Upfl phosphorylation and nonsense-mediated mRNA decay. *Genes Dev.*, 20(3): 355-367, 2006.
28. Nishimura T, Yamaguchi T, Kato K, Yoshizawa M, Nabeshima Y, Ohno S, Hoshino M and Kaibuchi K: PAR-6-PAR-3 mediates Cdc42-induced Rac activation through the Rac GEFs STEF/Tiam1. *Nat. Cell Biol.*, 7(3), 270-277, 2005.

[学会発表] (計 124 件)

[産業財産権]

○ 出願状況 (計 2 件)

- ① 名称：初期乳がんモデル用動物
 発明者：秋本和憲、大野茂男
 権利者：公立大学法人横浜市立大学
 種類：特願
 番号：2009-145675
 出願年月日：2009年6月18日
 国内外の別：国内

[その他]

1. 新聞報道 (計 4 件)

- ① 2010. 4. 13 日経産業新聞、DNA 損傷防ぐ仕組み解明
 ② 2009. 10. 20 日経産業新聞、前立腺がん再発関連の遺伝子発見
 ③ 2009. 2. 22 読売新聞、腎糸球体の血液ろ過膜 機能維持に新たな機構

2. ホームページ

<http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~ohnos//Japanese/indexJ.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大野 茂男 (OHNO SHIGEO)
 横浜市立大学・大学院医学研究科・教授
 研究者番号：10142027

(2) 研究分担者

鈴木 厚 (SUZUKI ATSUSHI)
 横浜市立大学・大学院医学研究科・准教授
 研究者番号：00264606

秋本 和憲 (AKIMOTO KAZUNORI)
 横浜市立大学・医学部・助教
 研究者番号：70285104

廣瀬 智威 (HIROSE TOMONORI)
 横浜市立大学・医学部・助教
 研究者番号：20381668

水野 恵子 (MIZUNO KEIKO)
 所属機関 無し
 研究者番号：90221803