

平成22年 6月 7日現在

研究種目：特定領域研究
 研究期間：2005～2009
 課題番号：17016011
 研究課題名（和文） TGF- β シグナルを応用した制癌法の開発
 研究課題名（英文） Establishment of New Strategies for Treatment of Cancer Using TGF-beta Signaling
 研究代表者
 宮園 浩平 (MIYAZONO KOHEI)
 東京大学・大学院医学系研究科・教授
 研究者番号：90209908

研究成果の概要（和文）：TGF- β は強力な増殖抑制因子であるが、一方で上皮―間葉分化転換の促進などによりがんの浸潤・転移を促進する。本研究では、TGF- β シグナルの抑制が乳がんの転移を抑制し、脳腫瘍ではがん幹細胞の分化を促進することを示した。一方、スキルス胃がんでは TGF- β は血管新生を抑制してがんの増殖を抑制することを見出した。また TGF- β 拮抗剤とミセル型抗がん剤の併用は膵臓がんなどに有効であることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：TGF- β exhibits bi-directional roles in progression of tumors via induction of growth suppression, epithelial-mesenchymal transition, and other effects. In this project, we have demonstrated that inhibition of TGF- β signaling results in suppression of metastasis of breast cancer as well as differentiation induction of glioma-initiating cells. On the other hand, we have shown that TGF- β suppresses the growth of diffuse-type gastric carcinoma in vivo through inhibition of angiogenesis. We have also reported that combination therapy of a small-molecule TGF- β inhibitor and micelle-adriamycin leads to efficient inhibition of the growth of pancreatic cancer in animal models.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	87,300,000	0	87,300,000
2006年度	69,100,000	0	69,100,000
2007年度	69,100,000	0	69,100,000
2008年度	69,100,000	0	69,100,000
2009年度	69,100,000	0	69,100,000
総計	363,700,000	0	363,700,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・病態医化学

キーワード：TGF- β 、分子標的治療、シグナル伝達、がん幹細胞、転移、血管新生

1. 研究開始当初の背景

TGF- β は細胞の強力な増殖抑制因子であり、そのシグナルの異常は細胞の自律性の増殖を促進する。一方で、2000年頃より、TGF- β にはがん細胞の上皮―間葉分化転換

(epithelial-mesenchymal transition, EMT) を促進し、浸潤・転移を促す作用もあることが確認され、TGF- β のシグナル伝達機構の研究はがんの新しい治療法を確立するうえで極めて重要であると考えられるようになった。

TGF- β の I 型受容体は我々が 1993 年に cDNA をクローニングしたが、これを抑制する低分子化合物が 2000 年以降、いくつかの企業で作られた。また TGF- β モノクローナル抗体やアンチセンスオリゴヌクレオチドも臨床応用が進められ、この分野は世界的に注目されていると言っても過言ではない。我々は 2004 年までにすでに TGF- β 拮抗剤を用いて TGF- β の新たな生理作用を明らかにしつつあり、この分野で世界をリードする研究を展開していた。また我々は Smad7 や Ski を用いて *in vivo* で乳がんの転移を抑制することができることを明らかにしていた。

本研究ではこうした研究の背景をもとに、TGF- β シグナルを用いてヒトがんの新しい治療法の開発のための基礎的知見を得ることを目的として研究を行った。また、TGF- β I 型受容体の低分子抑制物質など種々の TGF- β 拮抗物質が開発され、これにより内因性に働く TGF- β の役割が明らかとなってきたことから、本研究ではこうした TGF- β 拮抗剤を用いて TGF- β のがん細胞に対する作用を明らかにし、乳がんや胃がんなど、種々のがんについて、その治療への応用に向けて研究を推進した。

2. 研究の目的

本研究では、TGF- β シグナルを用いてヒトがんの新しい治療法の開発のための基礎的知見を得ることを目的に研究を行った。具体的には、TGF- β の新たなシグナル分子の同定と標的分子の探索、がんの進展に働く TGF- β シグナルのメカニズムの解析、TGF- β 拮抗剤の作用と細胞の増殖・分化調節、TGF- β の作用を調節する分子の *in vivo* での作用、を中心に研究を推進した。

本研究は TGF- β の作用を制御することによってがんの進展を制御する方法を開発するものである。本特定領域では種々の分子標的薬剤の研究が行われているが、我々の研究は他の薬剤との比較や併用なども視野に置きつつ研究を展開することで、本領域の推進に大いに貢献できると考えられた。

3. 研究の方法

(1) TGF- β の新たなシグナル分子の同定と標的分子の探索：TGF- β シグナルを増強する因子 Arkadia について、その作用の分子機序とがんとの関わりについて分子生物学的手法で研究を行った。また最近我々が同定した新たな Smad シグナル調節分子 HHM について、その作用の研究を行った。実験手法は分子生物学的手法が主体であるが、必要に応じて DNA microarray や CHIP-CHIP 解析など網羅的解析を行った。

(2) がんの進展に働く TGF- β シグナルのメカニズムの解析：細胞の生存と乳がんの転移

に関わる転写因子 DEC1 についてその *in vivo* での役割を検討した。さらに TGF- β によって誘導され上皮-間葉細胞分化転換に関わる転写因子とがんとの関わりについて解析した。実験は分子生物学的・細胞生物学的手法を主体とした。

(3) TGF- β の作用調節分子と TGF- β 拮抗剤の *in vivo* での作用：低分子 TGF- β 拮抗剤と TGF- β 制御分子について *in vivo* での作用を検討した。倫理委員会の承認のもと、ヒト脳腫瘍組織から脳腫瘍幹細胞を分離し、TGF- β 拮抗剤の作用を研究し、さらに TGF- β シグナルの下流分子の同定を行った。また、乳がんや胃がんなどでリンパ節転移モデルや血行性転移モデルを確立し応用した。これらの実験系を用いて Smad7 や Ski、SnoN など TGF- β シグナルを制御する因子や TGF- β 拮抗剤の作用を検討した。

(4) TGF- β シグナルの異常による腫瘍微小環境の変化を標的とした治療法：膵臓がんやスキルス胃がんを用いて、ミセル型アドリアマイシンと TGF- β 拮抗剤の作用を調べた。またスキルス胃がん腫瘍組織の DNA microarray 解析を行い、血管新生に関与する遺伝子を同定し、その作用の分子メカニズムを明らかにした。またリンパ節転移や血行性転移に与える TGF- β の役割をスキルス胃がんや膵臓がんモデルなどを用いて明らかにし、責任分子を同定した。

4. 研究成果

(1) TGF- β シグナルを増強させるユビキチンリガーゼ Arkadia の作用の研究：TGF- β シグナルを増強させるユビキチンリガーゼとして我々はこれまでに Arkadia を同定した。Arkadia は抑制型 Smad である Smad7 を分解して TGF- β の作用を増強することを我々はすでに明らかにしていた。今回の研究で我々は Smad に結合して転写レベルで TGF- β シグナルを抑制することが知られているがん遺伝子 Ski や SnoN も Arkadia によって分解されることを明らかにし、Arkadia の多彩な作用を明らかにした。

(2) 細胞特異的 TGF- β シグナル伝達機構の研究：TGF- β のがんに対する作用を理解するうえでは細胞特異的 TGF- β シグナル伝達機構を理解することは極めて重要である。我々は Id タンパク様の helix-loop-helix タンパク質である HHM は選択的な TGF- β シグナル制御作用を持つことを明らかにした。転写因子 Olig1 は Smad と結合して転写を制御するが、HHM は Olig1 に結合して Olig1 の作用を抑制していた。脳腫瘍細胞株 U373MG は TGF- β によって増殖促進を受ける。Olig1 は TGF- β による U373MG の増殖を促進し、HHM は逆に抑制した。このため Olig1 をノックダウンすると U373MG の *in vivo* での増殖が抑

制され、逆に HHM をノックダウンすると増殖促進が見られ、Olig1-HHM 系が脳腫瘍の増殖制御に重要な役割を持っていることが示唆された。TGF- β シグナルは生体内において腫瘍の進展に促進的に働く側面と抑制的に働く側面の両面をもっており、HHM の解析は、そのうちの腫瘍促進的な側面のみを抑制することのできる化合物の開発に寄与すると考えられた。

さらに、TGF- β 受容体によって活性化される Smad2 や Smad3 の抗体を用いて ChIP-Chip 解析を行い、Smad2/3 の結合部位を同定した。また、Smad2/3 と複合体を作る Smad4 の抗体を用いて ChIP-Chip 解析を行った。その結果、Smad のシグナルには AP-2 や Ets などの転写因子との協調作用がきわめて重要であること、また Smad4 は Smad2/3 と独立して転写を制御している標的遺伝子が予想以上に多く存在することが明らかとなった。

(3) 乳がんの転移に対する TGF- β シグナルの役割：我々はマウス乳がん細胞株 JygMC(A)を用いて、ヌードマウスを用いたがん転移モデルにおいて、アデノウイルスに組み込んだ Smad7 や c-Ski ががんの肺や肝臓への転移を抑制することを明らかにした。一方、Smad6 では同様の作用は見られなかった。Smad7 を JygMC(A)細胞に安定性に発現させても転移の抑制が見られたことから Smad7 はがん細胞に直接作用して転移を抑制することが示唆された。JygMC(A)細胞は間葉系細胞の形質を有しているが、Smad7 はこれを上皮系細胞の形質に戻す働きがあることが示唆された。

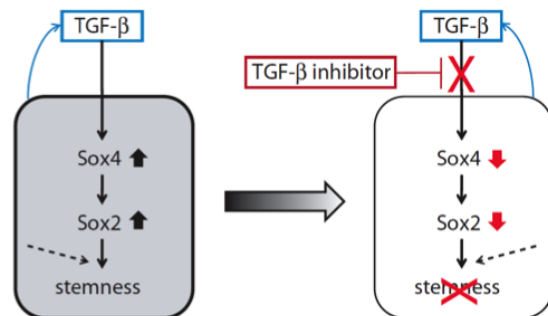
さらに乳がんで TGF- β によって強く誘導される遺伝子として DNA microarray により DEC1 を同定した。DEC1 を高発現している乳がん細胞では TGF- β によって細胞の生存が促進され、TGF- β 拮抗剤でアポトーシスが促進されるという興味深い結果を得た。DEC1 の優性変異体を乳がん細胞 JygMC(A)に発現させるとヌードマウスにおける乳がんの肝臓や肺への転移を顕著に抑制できることが明らかとなり TGF- β の新たな標的として注目された。

(4) TGF- β による EMT 誘導の分子メカニズム：TGF- β は上皮細胞に作用して間葉系細胞への分化 (EMT) を促進する。EMT は成体内では組織の線維化、細胞のがん化、浸潤・転移と密接に関与する。本研究では EMT に関与する TGF- β の下流のシグナルの研究を行い、Zinc finger 型転写因子TMEF1 ファミリーの因子TMEF1 (ZEB1)と SIP1 (ZEB2) の発現を誘導し、E-cadherin の発現を強く抑制することが EMT に重要であることを見いだした。

さらに TGF- β によって誘導され、EMT に関わる転写因子 Snail や Slug とがんとの関わりについて検討を行った。膵臓がん細胞 Panc-1

では TGF- β によって EMT が誘導されるが、EMT の誘導には活性化されたがん遺伝子 Ras のシグナルが重要であることが明らかとなった。TGF- β によって Snail が誘導されるが、Ras シグナルの存在下では Snail の誘導が顕著に見られた。一方で、他の TGF- β の標的遺伝子の誘導は Ras シグナルの有無でも大きな影響を受けず、Smad7 はむしろ Ras シグナルの存在下では抑制されることを確認した。このことから TGF- β による EMT の誘導には Ras シグナルとの協調作用が重要で、Smad シグナルと Ras シグナルの間ががん治療の新たな標的分子が存在する可能性が示唆された。

(5) がん幹細胞に対する TGF- β シグナルの役割：ヒト脳腫瘍の中でも最も悪性度の高い膠芽腫の検体を用いて、TGF- β が脳腫瘍幹細胞の維持に寄与していることを突き止めた。さらに TGF- β の作用を種々の阻害剤で遮断することで、悪性脳腫瘍の増殖が抑制され、分化が誘導されることを発見した。さらに、TGF- β が脳腫瘍幹細胞の維持のさいに、新規の TGF- β 下流遺伝子 Sox4 の発現を通じて転写因子 Sox2 の発現を誘導していることを見出した。この研究成果は脳腫瘍のがん幹細胞に対して TGF- β 拮抗剤や Sox4、Sox2 の機能抑制が有効であることを示すものであり、今後、臨床応用に向けて研究を進展させて行く。

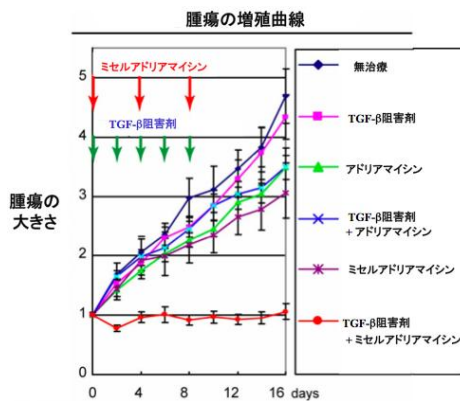


(6) スキルス胃がんの進展に対する TGF- β シグナルの役割と新たな治療法に関する研究：スキルス胃がん細胞株(OCUM-2MLN と OCUM-12)を用い、TGF- β の II 型レセプター (T β RII) の優勢抑制変異型を発現した場合のスキルス胃がんの増殖・転移に対する効果を検討した。In vitro では優勢抑制変異型 T β RII を発現した細胞は野生型と同じように増殖したが、in vivo では優勢抑制変異型 T β RII 発現細胞の増殖は著しく亢進していた。またがん遺伝子 c-Ski を発現することで優勢抑制変異型 T β RII と同様の変化が起こることを明らかにした。組織学的に血管新生が亢進していたことから、ヌードマウスに移植したヒトスキルス胃がん組織の DNA microarray 解析を行い、TGF- β シグナルに応答して血管新生を抑制する遺伝子として、新たに Thrombospondin-1 を同定した。優勢抑制変異型 T β RII 発現細胞では腫瘍間質における

Thrombospondin-1 の産生が著しく低下していた。Thrombospondin-1 の強制発現や血管新生阻害剤 Sorafenib の投与により血管新生の抑制が起こり、*in vivo* でのスキルス胃がんの増殖を効率よく抑制できることが明らかとなった。

さらに我々は、Thrombospondin-1 以外にもいくつかの遺伝子が優勢抑制変異型 TBR1 発現細胞では発現量が異なることを見出した。なかでも TIMP-2 が TGF- β シグナルの遮断により低下すること、この結果、腫瘍血管新生の亢進に関わっていることを明らかにした。

(7) TGF- β 拮抗剤とブロック共重合体ミセルの併用による膵臓がん、スキルス胃がんの新規治療法:我々は TGF- β 拮抗剤が血管内皮細胞と周皮細胞の接着を妨げる結果、血管壁の漏出性に密接に関わっていることを明らかにした。そこで種々の抗がん剤との併用を行ったところ、ヌードマウスの皮下に移植した膵臓がんの増殖を低用量の TGF- β 拮抗剤とブロック共重合体ミセル (ミセルアドリアマイシン) の併用で抑制できることが明らかとなった。こうした効果は膵臓がんの皮下移植モデルだけでなく、スキルス胃がんをヌードマウスの胃壁に移植した同所移植モデルでも同様の効果があることが確認され、TGF- β 拮抗剤が抗がん剤との併用で、とくに血管の乏しいがんの治療に有効であることを明らかにした。TGF- β 拮抗剤は正常の組織へのナノ粒子の蓄積を促進しないが、腫瘍組織における血管外移行が増加したことが効果発現のメカニズムと考えられた。



(8) TGF- β によるオートファジー誘導の分子メカニズム:我々は TGF- β の細胞増殖抑制に関連した第3の作用として TGF- β が肝臓がん細胞などに作用してオートファジーを起こすことを発見した。TGF- β による増殖抑制やアポトーシスの少なくとも一部は、オートファジーによって誘導されていることを明らかにした。

(9) microRNA とがんの進展に関する研究: microRNA は細胞増殖・分化やアポトーシス、発生などに多岐にわたって関与し、そ

の発現異常はがんなどの疾患に密接に関わっている。我々は TGF- β シグナルと microRNA の関連を検討する過程で、予想外に、がん抑制遺伝子 p53 が、タンパク質複合体 Drosha に結合して microRNA の生成過程を制御することを発見した。

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 45 件) (全て査読有り)

- Ikushima, H. and Miyazono, K. (2010) TGF- β signalling: a complex web in cancer progression. *Nature Rev. Cancer* 10 (6), 415-424.
- Ikushima, H. and Miyazono, K. (2010) Cellular context-dependent "colors" of transforming growth factor- β signaling. *Cancer Sci.* 101 (2), 306-312.
- Nagano, Y., Koinuma, D., Miyazawa, K., and Miyazono, K. (2010) Context-dependent regulation of the expression of c-Ski protein by Arkadia in human cancer cells. *J. Biochem.* 147 (4), 545-554.
- Miyazono, K., Kamiya, Y., and Morikawa, M. (2010). Bone morphogenetic protein receptors and signal transduction. *J. Biochem.* 147 (1), 35-51.
- Ikushima, H., Todo, T., Ino, Y., Takahashi, M., Miyazawa, K., and Miyazono, K. (2009) Autocrine TGF- β signaling maintains tumorigenicity of glioma-initiating cells through Sry-related HMG-box factors. *Cell Stem Cell* 5 (5), 504-514.
- Koinuma, D., Tsutsumi, S., Kamimura, N., Imamura, T., Aburatani, H., and Miyazono, K. (2009) Promoter-wide analysis of Smad4 binding sites in human epithelial cells. *Cancer Sci.* 100 (11), 2133-2142.
- Kiyono, K., Suzuki, H.I., Matsuyama, H., Morishita, Y., Komuro, A., Kano, M.R., Sugimoto, K., and Miyazono, K. (2009) Autophagy is activated by TGF- β and potentiates TGF- β -mediated growth inhibition in human hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Res.* 69 (23), 8844-8852.
- Saito, R.A., Watabe, T., Horiguchi, K., Kohyama, T., Saitoh, M., Nagase, T., and Miyazono, K. (2009) Thyroid transcription factor-1 inhibits transforming growth factor- β -mediated epithelial-to-mesenchymal transition in lung adenocarcinoma cells. *Cancer Res.* 69 (7), 2783-2791.
- Kiyono, K., Suzuki, H.I., Morishita, Y., Komuro, A., Iwata, C., Yashiro, M., Hirakawa, K., Kano, M.R., and Miyazono, K. (2009) c-Ski overexpression promotes tumor growth and

- angiogenesis through inhibition of transforming growth factor- β signaling in diffuse-type gastric carcinoma. *Cancer Sci.* 100 (10), 1809-1816.
10. Suzuki, H.I., Yamagata, K., Sugimoto, K., Iwamoto, T., Kato, S., and Miyazono, K. (2009) Modulation of microRNA processing by p53. *Nature* 460 (7254), 529-533.
11. Komuro, A., Yashiro, M., Iwata, C., Morishita, Y., Johansson, E., Matsumoto, Y., Watanabe, A., Aburatani, H., Miyoshi, H., Kiyono, K., Shirai, Y., Suzuki, H.I., Hirakawa, K., Kano, M.R., and Miyazono, K. (2009) Diffuse-type gastric carcinoma: Progression, angiogenesis, and transforming growth factor- β signaling. *J. Natl. Cancer Inst.* 101 (8), 592-604.
12. Takahata, M., Inoue, Y., Tsuda, H., Imoto, I., Koinuma, D., Hayashi, M., Ichikura, T., Yamori, T., Nagasaki, K., Yoshida, M., Matsuoka, M., Morishita, K., Yuki, K., Hanyu, A., Miyazawa, K., Inazawa, J., Miyazono, K., and Imamura T. (2009) SKI and MEL1 cooperate to inhibit transforming growth factor- β signal in gastric cancer cells. *J. Biol. Chem.* 284 (5), 3334-3344.
13. Kano, M.R., Komuta, Y., Iwata, C., Oka, M., Shirai, Y., Morishita, Y., Ouchi, Y., Kataoka, K., and Miyazono, K. (2009) Comparison of the effects of the kinase inhibitors imatinib, sorafenib, and transforming growth factor- β receptor inhibitor on extravasation of nanoparticles from neovasculature. *Cancer Sci.* 100 (1), 173-180.
14. Koinuma, D., Tsutsumi, S., Kamimura, N., Taniguchi, H., Miyazawa, K., Sunamura, M., Imamura, T., Miyazono, K., and Aburatani, H. (2009) Chromatin immunoprecipitation on microarray analysis of Smad2/3 binding sites reveals roles of ETS1 and TFAP2A in transforming growth factor β signaling. *Mol. Cell Biol.* 29 (1), 172-186.
15. Horiguchi, K., Shirakihara, T., Nakano, A., Imamura, T., Miyazono, K., and Saitoh, M. (2009) Role of Ras signaling in the induction of snail by transforming growth factor- β . *J. Biol. Chem.* 284 (1), 245-253.
16. Oka, M., Iwata, C., Suzuki, H.I., Kiyono, K., Morishita, Y., Watabe, T., Komuro, A., Kano, M.R., and Miyazono, K. (2008) Inhibition of endogenous TGF- β signaling enhances lymphangiogenesis. *Blood* 111(9), 4571-4579.
17. Katsuno, Y., Hanyu, A., Kanda, H., Ishikawa, Y., Akiyama, F., Iwase, T., Ogata, E., Ehata, S., Miyazono, K., and Imamura, T. (2008) Bone morphogenetic protein signaling enhances invasion and bone metastasis of breast cancer cells through Smad pathway. *Oncogene* 27 (49), 6322-6333.
18. Kokudo, T., Suzuki, Y., Yoshimatsu, Y., Yamazaki, T., Watabe, T., and Miyazono, K. (2008) Snail is required for TGF- β -induced endothelial-mesenchymal transition of embryonic stem cell-derived endothelial cells. *J. Cell Sci.* 121 (20), 3317-3324.
19. Ikushima, H., Komuro, A., Isogaya, K., Shinozaki, M., Hellman, U., Miyazawa, K., and Miyazono, K. (2008) An Id-like molecule, HHM, is a synexpression group-restricted regulator of TGF- β signaling. *EMBO J.* 27 (22), 2955-2965.
20. Shirakihara, T., Saitoh, M., and Miyazono, K. (2007) Differential regulation of epithelial and mesenchymal markers by δ EF1 proteins in epithelial mesenchymal transition induced by TGF- β . *Mol. Biol. Cell* 18 (9), 3533-3544.
21. Goto, K., Kamiya, Y., Imamura, T., Miyazono, K., and Miyazawa, K. (2007) Selective inhibitory effects of Smad6 on bone morphogenetic protein type I receptors. *J. Biol. Chem.* 282 (28), 20603-20611.
22. Nagano, Y., Mavrikakis, K.J., Lee, K.L., Fujii, T., Koinuma, D., Sase, H., Yuki, K., Isogaya, K., Saitoh, M., Imamura, T., Episkopou, V., Miyazono, K., and Miyazawa, K. (2007) Arkadia induces degradation of SnoN and c-Ski to enhance TGF- β signaling. *J. Biol. Chem.* 282 (28), 20492-20501.
23. Ehata, S., Hanyu, A., Hayashi, M., Aburatani, H., Kato, Y., Fujime, M., Saitoh, M., Miyazawa, K., Imamura, T., and Miyazono, K. (2007) Transforming growth factor- β promotes survival of mammary carcinoma cells through induction of anti-apoptotic transcription factor DEC1. *Cancer Res.* 67 (20), 9694-9703.
24. Shimanuki, T., Hara, T., Furuya, T., Imamura, T., and Miyazono, K. (2007) Modulation of the functional binding sites for TGF- β on the type II receptor leads to suppression of TGF- β signaling. *Oncogene* 26 (23), 3311-3320.
25. Ehata, S., Hanyu, A., Katsuno, Y., Fukunaga, E., Goto, K., Ishikawa, Y., Nomura, K., Ogata, E., Fujime, M., Miyazono, K., Shimizu, K., and Imamura, T. (2007) Ki26894, a novel transforming growth factor- β type I receptor kinase inhibitor, inhibits in vitro cell motility and invasion and in vivo bone metastasis of a human breast cancer cell line. *Cancer Sci.* 98 (1), 127-133.
26. Kano, M.R., Bae, Y., Iwata, C., Morishita, Y., Yashiro, M., Oka, M., Fujii, T., Komuro, A., Kiyono, K., Kaminishi, M., Hirakawa, K., Ouchi, Y., Nishiyama, N., Kataoka, K., and Miyazono, K. (2007) Improvement of cancer-targeting therapy using nanocarriers for intractable solid tumors by inhibition of TGF- β signalling. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104 (9), 3460-3465.
27. Fukuda, N., Saitoh, M., Kobayashi, N., and Miyazono, K. (2006) Execution of BMP-4-

induced apoptosis by p53-dependent ER dysfunction in myeloma and B-cell hybridoma cells. *Oncogene* 25 (25), 3509-3517.

28. Nagata, M., Goto, K., Ehata, S., Kobayashi, N., Saitoh, M., Miyoshi, H., Imamura, T., Miyazawa, K., and Miyazono, K. (2006) Nuclear and cytoplasmic c-Ski differentially modulate cellular functions. *Genes Cells* 11 (11), 1267-1280.

29. Kano, M.R., Morishita, Y., Iwata, C., Iwasaka, S., Watabe, T., Ouchi, Y., Miyazono, K., and Miyazawa, K. (2005) VEGF-A and FGF-2 synergistically promote neoangiogenesis through enhancement of endogenous PDGF-B/PDGFR β signaling. *J. Cell Sci.* 118 (16), 3759-3768.

30. Tojo, M., Hamashima, Y., Hanyu, A., Kajimoto, T., Saitoh, M., Miyazono, K., Node, M., and Imamura, T. (2005) The ALK-5 Inhibitor A-83-01 inhibits Smad signaling and epithelial-to-mesenchymal transition by transforming growth factor- β . *Cancer Sci.* 96 (11), 791-800.

31. Azuma, H., Ehata, S., Miyazaki, H., Watabe, T., Maruyama, O., Imamura, T., Sakamoto, T., Kiyama, S., Kiyama, Y., Ubai, T., Inamoto, T., Takahara, S., Itoh, Y., Otsuki, Y., Katsuoka, Y., Miyazono, K., and Horie, S. (2005) Effect of Smad7 expression on metastasis of mouse mammary carcinoma JygMC(A) cells. *J. Natl. Cancer Inst.* 97 (23), 1734-1746.

[学会発表] (計 81 件)

[図書] (計 1 件)

1. Derynck, R. and Miyazono, K. eds. (2008) *The TGF- β Family*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York. pp. 1-1114.

[産業財産権]

○出願状況 (計 2 件)

1. 名称: グリオーマ幹細胞の分化促進剤
発明者: 宮園浩平、生島弘彬、宮澤恵二、他
権利者: 東京大学

種類: PCT

番号: PCT/JP2010/0519503

出願年月日: 2010 年 2 月 10 日

国内外の別: 国外

2. 名称: TGF- β シグナル阻害剤と抗腫瘍剤の
組合せ使用

発明者: 宮園浩平、片岡一則、狩野光伸、
ベーユンスー、西山伸宏、平川弘聖、
八代正和、野出 學

権利者: 東京大学

種類: PCT

番号: PCT/JP2006/317593

取得年月日: 2006 年 2 月 1 日

国内外の別: 国外

[その他]

ホームページ等: <http://beta-lab.umin.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮園 浩平 (MIYAZONO KOHEI)
東京大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号: 90209908

(2) 研究分担者

宮澤 恵二 (MIYAZAWA KEIJI)
山梨大学・大学院医学工学総合研究部・
教授
研究者番号: 40209896
(H18, 19 → H20 連携研究者
→ H21 研究分担者)

今村 健志 (IMAMURA TAKESHI)
(財) 癌研究会・癌研究所生化学部・部長
研究者番号: 70264421
(H17)

前田 真吾 (MAEDA SHINGO)
(財) 癌研究会・癌研究所生化学部・
研究員
研究者番号: 60353463
(H18, 19 → H20 連携研究者)

渡部 徹郎 (WATABE TETSURO)
東京大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号: 00334235
(H17-19 → H20, 21 連携研究者)

齋藤 正夫 (SAITOH MASAO)
山梨大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号: 90345041
(H17-19 → H20, 21 連携研究者)

狩野 光伸 (KANO MITSUNOBU)
東京大学・大学院医学系研究科・講師
研究者番号: 80447383
(H19 → H20, 21 連携研究者)

(3) 連携研究者

鯉沼 代造 (KOINUMA DAIZO)
東京大学・大学院医学系研究科・講師
研究者番号: 80375071
(H21)

江幡 正悟 (EHATA SHOHO)
東京大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号: 90506726
(H21)