

令和 3 年 5 月 13 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H01400

研究課題名(和文) 癌抑制遺伝子の個体における機能と制御

研究課題名(英文) Functions and regulations of tumor suppressor genes in vivo

研究代表者

鈴木 聡 (Suzuki, Akira)

神戸大学・医学研究科・教授

研究者番号：10311565

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 32,100,000円

研究成果の概要(和文)：(1)Hippo-YAP経路：頭頸部癌、子宮頸癌の発癌には、Hippo-YAP経路変化が鍵経路となることを報告した。またこの経路の軟骨細胞、T細胞、細胞競合における役割も報告した。さらにHippo-YAP経路を制御する新分子も見出した。(2)PICT1-p53経路：p53制御に重要なPICT1と結合し、PICT1の安定化に関わる蛋白質RPXを単離した。またその抑制はp53を上昇させることを確認した。またその遺伝子改変マウスも作製した。(3)PTEN経路：sgRNAライブラリーを用いて、PTENを強力に不安定化する新規3因子を見出した。このように主要癌抑制遺伝子の機能や制御機構を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって、癌抑制遺伝子シグナルを標的とする新規癌治療薬の開発や、これらシグナルが破綻した癌種や癌以外の疾患及びその機構などが判明する。それ故、本研究結果は、細胞生物学、生化学、生理学、腫瘍学、内科学、薬学等、広範囲な生命科学研究分野の学術水準の向上・強化に寄与し、効果的な癌治療薬開発に貢献して国民の福祉の向上につながるものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：(1)Hippo-YAP pathway: We reported it is the key pathway for the onset of head & neck and cervical cancers. We also reported the function of this pathway in chondrocytes, T cells, and cell competition. In addition, we clarified the new molecule which regulates the pathway.

(2)PICT1-p53 pathway: We found RPX protein binds and stabilizes PICT1 which is important for the regulation of p53. We also generated RPX deficient mice. (3)PTEN pathway: We found 3 new factors which strongly unstabilize PTEN by using the sgRNA library screening.

Thus, we clarified the functions and regulations of these major cancer suppressors.

研究分野：腫瘍生物学、生化学、分子生物学

キーワード：癌抑制遺伝子

1. 研究開始当初の背景

近年分子標的薬が登場し、いくつかの癌においてはその予後を顕著に改善することが可能になった。癌遺伝子や癌抑制遺伝子は癌の発症や進展に重要であることから、これらを分子標的にすると癌治療が奏功する可能性が高い。しかしながら、これらの分子標的薬が著効を示すのはほんの一部の癌にすぎず、殆どの癌において患者の予後は未だ不良で、新規分子標的薬の登場が待たれている。p53 経路、PTEN 経路、及び近年同定された Hippo 経路は、全悪性腫瘍患者の半数以上でそれぞれの異常を認めることから癌抑制シグナル経路の代表格とされる。またこれら経路は、多くの組織において、単一遺伝子変異だけで高頻度に癌を発生させるとともに、癌の進展にも直接的に重要な役割を果たす「ドライバー遺伝子」として極めて重要であると認識されてきている。それ故これら経路遺伝子の機能や制御機構の全貌解明が必須であり、今後の癌治療の重要な分子標的となる。

2. 研究の目的

上述のように、癌抑制シグナルである p53 経路、PTEN 経路、Hippo 経路分子群は、極めて重要であると認識されてきた。それ故それらの機能や制御機構の全貌解明が必須であり、今後の癌治療の重要な分子標的となる。本研究では、これら癌抑制遺伝子を下記の方法で解析し、がん研究を新展開させることを目的とする。

これによって、新規癌治療薬の標的分子の同定や、これらシグナルが破綻した癌種や癌以外の疾患及びその機構などが判明する。本研究成果は、細胞生物学、生化学、生理学、腫瘍学、内科学等様々な研究分野の学術水準の向上・強化に寄与し、効果的な癌治療薬開発への貢献も期待できる。

3. 研究の方法

遺伝子改変動物、siRNA や sgRNA ライブラリー、転写可視化法、次世代シーケンサー、TR-FRET 法など、種々の手法を用いて、(1)Hippo 経路の個体における機能と活性化機構、(2)p53 を下流標的とする核小体ストレス経路の鍵分子 PICT1 の機能と制御機構、(3)PTEN の新規制御機構、等を解明する。

4. 研究成果

(1)Hippo経路分子群の全貌解明研究と癌治療戦略：

(A)Hippo経路の生理作用とその破綻病態の解明：(a)軟骨細胞：軟骨細胞特異的なMOB1欠損マウスを作成したところ、下流のYAP1の活性化により、軟骨細胞のマスター制御因子SOX9の転写発現低下をみ、予想に反して軟骨異形成症を呈することを見出した。(Development, 2018)。(b)舌上皮細胞：頭頸部特異的MOB1欠損マウスは直ちに上皮内癌を発症し、世界最速発がんモデルマウスとして論文投稿を行った。またヒト舌癌では発癌前の異形成の時期からYAPが活性化していることから、Hippo-YAP経路は頭頸部癌発症の鍵分子となることを見出した(Science Advances, 2020)。(c)子宮頸部：上記頭頸部癌と同様に子宮頸部特異的MOB1欠損マウスは直ちに上皮内癌を発症すること、ヒト子宮頸癌では発癌前の異形成の時期からYAPが活性化していることから、子宮頸癌発症の鍵分子となることも見出した(Cancer Sci, 2020)。さらに頭頸部癌や子宮頸癌の発癌に重要なHPVウイルス感染、エストロゲン、喫煙などのリスクファクターやこれまで頭頸部や子宮頸癌の発症進展に重要とされてきたp53の発現抑制やPI3Kシグナルの活性化はYAPを活性

化することを報告した。このような事から、頭頸部癌や子宮頸癌はこれら種々の要因によってYAP活性が蓄積し、ある閾値を超えた時に癌が発症する仮説を提唱した(Cancer Sci, 2021)。(d)T細胞:T細胞特異的MOB1経路欠損マウスを作製し、胸腺から末梢へのT細胞の遊出にMOB1が重要であり、このマウスは免疫不全症となることを論文発表した(Genes Cells, 2019)。(e)乳腺上皮細胞:乳腺特異的なMOB1欠損マウスにも乳癌が発症することなども見出している。さらに、(f)Hippo経路の細胞競合に対する役割; YAP発現細胞株を樹立し、この細胞では接着能が低いために、通常培養条件では、親株細胞がYAP発現細胞の下に潜り込み、親株細胞では足場依存性シグナルが増強し、YAP発現細胞ではこのシグナルが抑制されるため、細胞競合の敗者となることを示した。一方、接着性の低いdishでの培養下では、YAP発現細胞は勝者に転換した。また、YAP発現皮膚片は野生型マウス皮膚に移植した時にだけ、拒絶・剥離された。YAP発現皮膚片上皮はヘミデスモゾーム構成分子の発現が弱く、周囲の野生型上皮に押されることで、皮膚上皮剥離を認め、Hippo経路による細胞競合現象が、ヒト皮膚移植効率を支配する可能性を示した(FASEB J, 2019)。このように、Hippo経路の種々の生理作用とその破綻病態を明らかにした。

(B)Hippo経路を制御する分子の同定: YAP1活性レポーター細胞株にsiRNAライブラリーを遺伝子導入して、YAP1を強く制御する分子のスクリーニングを行い、その発現抑制により、YAP蛋白質量や細胞内局在に顕著な変化は示さないものの、YAPの下流標的分子の転写を著しく抑制し、細胞増殖を抑制するRNA分解・翻訳抑制に働く因子とそのパラログ因子を見出すとともに、これら因子が結合して標的とするmRNA標的も見出した。

その他チオレドトキシン阻害剤添加によってROSが著しく増加し、これによってYAPを抑制することも見出した(投稿中)。

(2)p53経路制御に重要なPICT1の機能とその制御機構の解明:

PICT1安定化制御分子の探索: 質量分析機器等を用いて、PICT1と複合体を形成する蛋白質をそれぞれsiRNAで抑制し、PICT1の安定化に関わる蛋白質RPXを単離し、RPXがPICT1と直接結合すること、RPXがなくなるとPICT1が不安定化し、核小体ストレス機構が作動してp53が上昇することを見出した。またPICT1とRPL11の結合可視化系を、TR-FRET法で構築した。

さらにPICT1とrRNAとの結合部分を絞り込んだために現在PICT1とrRNAの結合変異体、PICT1とRPXの結合変異体の作製を行なおうとしており、RPXとPICT1との結合を可視化できる系も樹立した。

加えて、RPXのin vivo作用を検証するため、RPX-floxマウスの作製も終了し、現在はCre-Tgマウスとの交配を始めている。

(3)PTENの制御機構研究:

新規PTEN安定化制御因子の同定: EGFP-PTENを安定発現させた細胞にsgRNAライブラリーを導入し、EGFP蛍光が増強する細胞群をFACSにて分離してバーコード配列をPCRにて増幅した後、次世代シーケンサーを用いてPTENを不安定化する分子の一次スクリーニングを終えた。その結果WWP2やXIAPなどの既知のPTEN制御因子に加え新規遺伝子を含む13遺伝子を候補遺伝子として得た。これらのうち、PTEN安定化に強く関与する新規3遺伝子に注目し、これらの遺伝子欠損マウスの作製に入った。現在これら3分子とPTENとの直接結合の評価を行っている。これによって創薬標的とするPTEN制御因子を決定する。

その他PTENを不安定化する最も強い既知ユビキチンリガーゼはWWP2であることを見出し、これを標的とする薬剤開発に有用となるために、PTENとWWP2の直接結合サイトを同定し、この結合の可視化系を樹立した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Maehama Tomohiko, Nishio Miki, Otani Junji, Mak Tak Wah, Suzuki Akira	4. 巻 112
2. 論文標題 The role of Hippo YAP signaling in squamous cell carcinomas	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 51～60
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.14725	査読の有無 無
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 Ooshio Takako, Yamamoto Masahiro, Fujii Kiyonaga, Xin Bing, Watanabe Kenji, Goto Masanori, Okada Yoko, Suzuki Akira, Penninger Josef M., Nishina Hiroshi, Nishikawa Yuji	4. 巻 online
2. 論文標題 Hepatocyte MKK7 Contributes to Restoration of the Liver Parenchyma Following Injury	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hepatology	6. 最初と最後の頁 31565
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/hep.31565	査読の有無 無
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 Nishio Miki, To Yoko, Maehama Tomohiko, Aono Yukari, Otani Junji, Hikasa Hiroki, Kitagawa Akihiro, Mimori Koshi, Sasaki Takehiko, Nishina Hiroshi, Toyokuni Shinya, Lydon John P., Nakao Kazuwa, Wah Mak Tak, Kiyono Tohru, Katabuchi Hidetaka, Tashiro Hironori, Suzuki Akira	4. 巻 111
2. 論文標題 Endogenous YAP1 activation drives immediate onset of cervical carcinoma in situ in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3576～3587
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.14581	査読の有無 無
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 Omori Hirofumi, Nishio Miki, Masuda Muneyuki, Miyachi Yosuke, Ueda Fumihito, Nakano Takafumi, Sato Kuniaki, Mimori Koshi, Taguchi Kenichi, Hikasa Hiroki, Nishina Hiroshi, Tashiro Hironori, Kiyono Tohru, Mak Tak Wah, Nakao Kazuwa, Nakagawa Takashi, Maehama Tomohiko, Suzuki Akira	4. 巻 6
2. 論文標題 YAP1 is a potent driver of the onset and progression of oral squamous cell carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eaay3324
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1126/sciadv.aay3324	査読の有無 無
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 Ishihara Erika, Nagaoka Yuya, Okuno Toshiaki, Kofuji Satoshi, Ishigami Yuasa Mari, Kagechika Hiroyuki, Kamimura Kenya, Terai Shuji, Yokomizo Takehiko, Sugimoto Yukihiko, Fujita Yasuyuki, Suzuki Akira, Nishina Hiroshi	4. 巻 25
2. 論文標題 Prostaglandin E2 and its receptor EP2 trigger signaling that contributes to YAP mediated cell competition	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 197 ~ 214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12750	査読の有無 無
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 Kato Wakako, Nishio Miki, To Yoko, Togashi Hideru, Mak Tak Wah, Takada Hidetoshi, Ohga Shouchi, Maehama Tomohiko, Suzuki Akira	4. 巻 24
2. 論文標題 MOB1 regulates thymocyte egress and T cell survival in mice in a YAP1 independent manner	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 485 ~ 495
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12704	査読の有無 無
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 Junko Mukohyama, Taichi Isobe, Qingjiang Hu, Takanori Hayashi, Takashi Watanabe, Masao Maeda, Hisano Yanagi, Xin Qian, Kimihiro Yamashita, Hironobu Minami, Koshi Mimori, Debashis Sahoo, Yoshihiro Kakeji, Akira Suzuki, Piero Dalerba and Yohei Shimono	4. 巻 79
2. 論文標題 miR-221 Targets QKI to Enhance the Tumorigenic Capacity of Human Colorectal Cancer Stem Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 5151-5158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472	査読の有無 無
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 Li Y, Kobayashi K, Murayama K, Kawahara K, Shima Y, Suzuki A, Tani K, *Takahashi A.	4. 巻 23
2. 論文標題 FEAT enhances INSL3 expression in testicular Leydig cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Genes Cells	6. 最初と最後の頁 952-962
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12644	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 該当する

1. 著者名 Goto H, Nishio M, To Y, Oishi T, Miyachi Y, Maehama T, Nishina H, Akiyama H, Mak TW, Makii Y, Saito T, Yasoda A, Tsumaki N, *Suzuki A.	4. 巻 145
2. 論文標題 Loss of Mob1a/b in mice results in chondrodysplasia due to YAP1/TAZ-TEADs-dependent repression of SOX9.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Development.	6. 最初と最後の頁 159244
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dev.159244.	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 Nishio M, Miyachi Y, Otani J, Tane S, Omori H, Ueda F, Togashi H, Sasaki T, Mak TW, Nakao K, Fujita Y, Nishina H, Maehama T, Suzuki A.	4. 巻 33
2. 論文標題 Hippo pathway controls cell adhesion and context-dependent cell competition to influence skin engraftment efficiency.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 FASEB J	6. 最初と最後の頁 5548-5560
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201802005R	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 T, Uegaki M, Kita Y, Shirakawa R, Teramoto Y, Kamiyama Y, Saito R, Yoshikawa T, Sakamoto H, Goto T, Akamatsu S, Yamasaki T, Inoue T, Suzuki A, Horiuchi H, Ogawa O.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Downregulation of RalGTPase-activating protein promotes invasion of prostatic epithelial cells and progression from intraepithelial neoplasia to cancer during prostate carcinogenesis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Carcinogenesis	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Nishio M, Maehama T, Goto H, Nakatani K, Kato W, Omori H, Miyachi Y, Togashi H, Shimono Y, Suzuki A.	4. 巻 22(1)
2. 論文標題 Hippo vs. Crab: Tissue-specific functions of the mammalian Hippo pathway	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 GENES TO CELLS	6. 最初と最後の頁 6-31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12461.	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 Yang YR, Jung JH, Kim SJ, Hamada K, Suzuki A, Kim HJ, Lee JH, Kwon OB, Lee YK, Kim J, Kim EK, Jang HJ, Kang DS, Choi JS, Lee CJ, Marshall J, Koh HY, Kim CJ, Seok H, Kim SH, Choi JH, Choi YB, Cocco L, Ryu SH, Kim JH, Suh PG.	4. 巻 -
2. 論文標題 Forebrain-specific ablation of phospholipase C 1 causes manic-like behavior	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 MOLECULAR PSYCHIATRY	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/mp.2016.261	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 該当する

1. 著者名 Kimura H, Eguchi S, Sasaki J, Kuba K, Nakanishi H, Takasuga S, Yamazaki M, Goto A, Watanabe H, Itoh H, Imai Y, Suzuki A, Mizushima N, Sasaki T.	4. 巻 2(1)
2. 論文標題 Vps34 regulates myofibril proteostasis to prevent hypertrophic cardiomyopathy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 JCI INSIGHT	6. 最初と最後の頁 e89462
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.89462.	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 Okada Y, Sonoshita M, Kakizaki F, Aoyama N, Itatani Y, Uegaki M, Sakamoto H, Kobayashi T, Inoue T, Kamba T, Suzuki A, Ogawa O, Taketo M.	4. 巻 -
2. 論文標題 Amino-terminal enhancer of split gene AES encodes a tumor and metastasis suppressor of prostate cancer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 CANCER SCIENCE	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13187	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 Otsubo K, Goto H, Nishio M, Kawamura K, Yanagi S, Nishie W, Sasaki T, Maehama T, Nishina H, Mimori K, Nakano T, Shimizu H, Mak TW, Nakao K, Nakanishi Y, Suzuki A	4. 巻 36(29)
2. 論文標題 MOB1-YAP1/TAZ-NKX2.1 axis controls bronchioalveolar cell differentiation, adhesion, and tumor formation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 ONCOGENE	6. 最初と最後の頁 4201-4211
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/onc.2017.58.	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 該当する

1. 著者名 Sugimachi K, Nishio M, Aishima S, Kuroda Y, Iguchi T, Komatsu H, Hirata H, Sakimura S, Eguchi H, Bekki Y, Takenaka K, Maehara Y, Suzuki A, Mimori K.	4. 巻 93(1)
2. 論文標題 Altered expression of Hippo signaling pathway molecules in intrahepatic cholangiocarcinoma.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 ONCOLOGY	6. 最初と最後の頁 67-74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000463390.	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 Mukohyama J, Shimono Y, Minami H, Kakeji Y, Suzuki A.	4. 巻 9(10)
2. 論文標題 Roles of microRNAs and RNA-binding proteins in the regulation of colorectal cancer stem cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 CANCER	6. 最初と最後の頁 E143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers9100143.	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 Kondo H, Shimono Y, Mukohyama J, Tanaka Y, Shibuya N, Minami H, Kakeji Y, Suzuki A.	4. 巻 37(7)
2. 論文標題 Discordance of MCM7 mRNA and its intronic microRNA levels under hypoxia.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 ANTICANCER RESEARCH	6. 最初と最後の頁 3885-3890
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.11769	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 Nambara S, Masuda T, Nishio M, Kuramitsu S, Tobo T, Ogawa Y, Hu O, Iguchi T, Kuroda Y, Ito S, Eguchi H, Sugimachi K, Saeki H, Oki E, Maehara Y, Suzuki A, Mimori K.	4. 巻 8(64)
2. 論文標題 Antitumor effects of the antiparasitic agent ivermectin via inhibition of Yes-associated protein 1 expression in gastric cancer.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 ONCOTARGET	6. 最初と最後の頁 107666-107677
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.22587	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 Miyamura N, Hata S, Itoh T, Tanaka M, Nishio M, Itoh M, Ogawa Y, Terai S, Sakaida I, Suzuki A, Miyajima A, Nishina H.	4. 巻 8
2. 論文標題 YAP determines the cell fate of injured mouse hepatocytes in vivo.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 NATURE COMMUNICATIONS	6. 最初と最後の頁 16017
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ncomms16017.	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 -

〔学会発表〕 計61件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 15件)

1. 発表者名 前濱朝彦、西尾美希、大森裕文、田代浩徳、中尾一和、鈴木聡
2. 発表標題 Hippo経路による扁平上皮癌の制御
3. 学会等名 第57回日本臨床分子医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shuhei Kuno, Sayaka Katsunuma, Akira Suzuki, and Hideru Togashi.
2. 発表標題 Asymmetric distribution of cadherin-catenin complex drives cell intercalations in nectin-dependent mosaic cellular pattern formation
3. 学会等名 53rd Annual meeting of the Japanese Society of Developmental Biologists
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 前濱朝彦、大谷淳二、鈴木 聡
2. 発表標題 核小体オルガネラゾーンにおけるストレス制御と癌の発症進展機構
3. 学会等名 オルガネラゾーン領域会議
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山口慶子、西尾美希、鈴木聡
2. 発表標題 Hippo経路分子MOB1による肥満の制御
3. 学会等名 【先端モデル動物支援プラットフォーム】若手支援技術講習会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 前濱朝彦、西尾美希、大森裕文、鈴木聡
2. 発表標題 YAPの多段階活性化による扁平上皮癌の発症・進展の制御
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 久野 舟平、勝沼 紗矢香、鈴木 聡、富樫 英
2. 発表標題 "Asymmetric distribution of cadherin-catenin complex drives cell intercalations in nectin-dependent mosaic cellular pattern formation"
3. 学会等名 JSDB Online Trial Meeting 2020 (日本発生生物学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 前濱朝彦、西尾美希、大森裕文、鈴木聡
2. 発表標題 YAPの多段階活性化による扁平上皮癌の発症・進展の制御
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 西尾美希、中谷圭佑、大谷淳二、日笠弘基、前濱朝彦、鈴木聡
2. 発表標題 YAP1/TAZ阻害による抗腫瘍作用を示す天然物の同定
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 鈴木 聡、西尾美希、藤 庸子、大森博文、田代浩徳、前濱朝彦
2. 発表標題 がん抑制遺伝子の機能解析
3. 学会等名 第19回日本産婦人科がん分子標的研究会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tomohiko Maehama, Miki Nishio, Hirofumi Omori, Akira Suzuki
2. 発表標題 Squamous cell carcinoma onset and progression driven by multistep YAP activation
3. 学会等名 The 14th International Conference on Protein Phosphatase (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Junji Otani, Keisuke Nakatani, Tomohiko Maehama, Miki Nishio, Akira Suzuki
2. 発表標題 A natural product Alantolactone is a potent YAP1/TAZ inhibitor via ROS production
3. 学会等名 The 14th International Conference on Protein Phosphatase (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山口慶子、西尾美希、大谷淳二、前濱朝彦、鈴木聡
2. 発表標題 Hippo-YAP/TAZ経路による肥満の制御
3. 学会等名 オルガネラゾーン若手の会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 前濱朝彦、大谷淳二、鈴木 聡
2. 発表標題 核小体オルガネラゾーンにおけるストレス制御と癌の発症進展機構
3. 学会等名 オルガネラゾーン領域会議
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鈴木 聡
2. 発表標題 Hippo-YAP1経路異常と扁平上皮癌
3. 学会等名 2020年度東京医科歯科大学難治疾患共同研究拠点シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 西尾 美希, 宮地洋佑, 大谷淳二, 前濱朝彦, 鈴木 聡.
2. 発表標題 Hippoシグナル経路による細胞競合機構
3. 学会等名 第18回生命科学研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 久野 舟平, 勝沼 紗矢香, 鈴木 聡, 富樫 英.
2. 発表標題 ネクチンのヘテロフィリックな相互作用によるモザイク様の細胞パターン形成では接着力と収縮力の偏りが割込みを駆動する
3. 学会等名 第19回日本蛋白質科学会 第71回日本細胞生物学会 合同年次大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前濱朝彦, 西尾 美希, 宮地洋佑, 大谷淳二, 上田史仁, 富樫 英, 鈴木 聡.
2. 発表標題 Hippoシグナル経路による細胞競合機構
3. 学会等名 第9回日本プロテインホスファターゼ研究会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渋谷 尚樹, 下野 洋平, 南 博信, 掛地 吉弘, 鈴木 聡.
2. 発表標題 ヒト乳がん異種移植モデルの微小転移がん幹細胞で発現低下している マイクロRNA-93の解析
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 前濱朝彦, 西尾美希, 藤庸子, 清野透, 田代浩徳, 鈴木聡.
2. 発表標題 子宮頸がん発症におけるHippo経路の役割
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 益田 宗幸, 大森裕文, 佐藤 晋彰, 田口 健一, 鈴木 聡.
2. 発表標題 YAP1トランスクリプショナルアディクションは頭頸部癌進化のドライビングフォースであるTranscriptional addiction to YAP1 -the major driving force of head and neck cancer evolution
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮地 洋佑, 大森 裕文, 西尾 美希, 益田 宗幸, 鈴木 聡.
2. 発表標題 Hippo-YAP1シグナルによる頭頸部扁平上皮がんの発症および進展の制御Hippo-YAP1 signaling drives head-and-neck squamous cell carcinoma onset and progression
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomohiko Maehama, Miki Nishio, Akira Suzuki
2. 発表標題 The tumor suppressor PTEN: its function and regulation
3. 学会等名 Tohoku Forum for Creativit
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前濱朝彦, 宮地洋佑, 西尾美希, 大谷淳二, 上田史人, 鈴木聡
2. 発表標題 核小体ストレス RNAを介した応答機構
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 Tomohiko Maehama, Miki Nishio, Yosuke Miyachi, Akira Suzuki.
2. 発表標題 Regulation of nucleolar stress response and tumorigenesis by PICT1
3. 学会等名 International Symposium: Frontiers of Cell, Signaling in 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤 稚子, 石村 匡崇, 西尾 美希, 前濱 朝彦, 大賀 正一, 鈴木 聡
2. 発表標題 Hippo経路分子MOB1によるT細胞の遊走と細胞死の制御,
3. 学会等名 第 3 回 日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 西尾美希, 前濱朝彦, 鈴木 聡.
2. 発表標題 がん抑制遺伝子の機能解析
3. 学会等名 2019年度【先端モデル動物支援プラットフォーム】成果発表会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 西尾美希、大森裕文、藤 庸子、中谷圭佑、青野ゆかり、清野 透、益田宗幸、中川尚志、片渕秀隆、田代浩徳、前濱朝彦、鈴木 聡
2. 発表標題 Hippo経路による子宮頸がんの発症進展制御
3. 学会等名 第55回日本臨床分子医学会学術集会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 宮地洋佑, 前濱朝彦, 西尾美希、鈴木 聡
2. 発表標題 がん制御因子PICT1の安定化機構
3. 学会等名 第65回日本生化学会近畿支部例会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 鈴木 聡
2. 発表標題 Hippoシグナル経路による細胞競合機構とその破綻病態
3. 学会等名 第6回新学術領域「細胞競合」班会議
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 西尾美希、宮地洋佑、大森裕文、上田史仁、大谷淳二、前濱朝彦、藤田恭之、仁科博史、鈴木 聡
2. 発表標題 Hippoシグナル経路による細胞増殖変化と細胞間コミュニケーション
3. 学会等名 第6回新学術領域「細胞競合」班会議
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 前濱朝彦、福本未記、北山翔太、西尾美希、鈴木 聡
2. 発表標題 PTEN制御の分子機構解析
3. 学会等名 第17回生命科学研究会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 西尾美希、大森裕文、藤 庸子、前濱朝彦、田代浩徳、鈴木 聡 (シンポジウムオーガナイザー兼任)
2. 発表標題 Hippoキナーゼ経路による生体制御
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会 シンポジウム「リン酸化-脱リン酸化応答とがん」
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 福本未記、前濱朝彦、北山翔太、西尾美希、鈴木 聡
2. 発表標題 HECT型E3リガーゼWWP2によるPTEN制御の分子機構解析
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 青野ゆかり、西尾美希、藤庸子、前濱朝彦、清野 透、片淵秀隆、田代浩徳、鈴木 聡
2. 発表標題 子宮におけるがん抑制遺伝子MOB1の機能解析
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Akira Suzuki (シンポジウム座長兼任), Miki Nishio, Hirofumi Omori, Yoko To, Tomohiko Maehama, Yukari Aono, Tohru Kiyono, Kenichi Taguchi, Muneyuki Masuda, Shinya Toyokuni, Hironori Tashiro, Hidetaka Katabuchi.
2. 発表標題 Critical role of Hippo signaling pathway at the onset of squamous cell carcinomas.
3. 学会等名 The 77th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association Symposium S12 Animal models in cancer research. (国際学会)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 大森裕文, 西尾美希, 佐藤晋彰, 田口健一, 下野洋平, 三森功土, 益田宗幸, 鈴木 聡
2. 発表標題 MOB1-YAP1は頭頸部扁平上皮癌発症の強力なドライバー経路である
3. 学会等名 日本癌学会総会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 渋谷尚樹, 下野洋平, 南博信, 掛地吉弘, 鈴木 聡
2. 発表標題 ヒト乳がん異種移植モデルの微小転移がん幹細胞で発現低下しているマイクロRNA-25の解析
3. 学会等名 日本癌学会総会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Hirofumi Omori, Hiroshi Nishina, Akira Suzuki
2. 発表標題 MOB1-YAP1 is the most potent oncogenic driver pathway for the onset of head and neck squamous cell carcinoma.
3. 学会等名 Annual International Hippo Symposium
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 鈴木 聡, 前濱朝彦
2. 発表標題 癌抑制遺伝子を標的とする癌治療法の開発
3. 学会等名 AMED次世代がん医療創生研究事業 平成30年度ステージゲート評価(研究領域A)ヒアリング審査会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 西尾美希（ワークショップ座長兼任）、大森裕文、藤 庸子、中谷圭佑、青野ゆかり、清野 透、益田宗幸、中川尚志、片渕秀隆、田代浩徳、前濱朝彦、鈴木 聡
2. 発表標題 Hippo経路分子Mob1変異による肝がん発症機構
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会ワークショップ（MBSJ2018）
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 日笠弘基、乾 雅子、平良眞規、鈴木 聡、上野 光
2. 発表標題 Hippo経路エフェクターYAP/TAZを制御する因子の同定
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 鈴木 聡、西尾美希、大森裕文、前濱朝彦
2. 発表標題 Hippo経路の破綻による最速自然発癌モデルマウスの作製
3. 学会等名 平成30年度文部科学省新学術領域研究学術研究支援基盤形成成果発表会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 宮地洋佑、前濱朝彦、西尾美希、鈴木 聡
2. 発表標題 がん制御因子PICT1の安定化機構
3. 学会等名 第一回 神戸大学 シグナル伝達医学研究展開センター「若手道場」
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 西尾美希, 杉町圭史, 新家一男, 三森功士, 鈴木 聡.
2. 発表標題 Hippo経路分子Mob1変異による肝がん発症機構
3. 学会等名 第54回 日本臨床分子医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shimono Y, Isobe T, Turtoi A, Mukohyama J, Mukohara T, Suzuki A, Castronovo V, Minami H.
2. 発表標題 MicroRNA-mediated upregulation of the WNT signaling activities in human breast cancer stem cells.
3. 学会等名 Annual Meeting of the American Association for Cancer Research 2017. (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 下野洋平, 久森重夫, Piero Dalerba, 向山順子, 磯部大地, 南 博信, 鈴木 聡
2. 発表標題 Coordinated action of miRNAs for the regulation of normal and colon cancer stem cells.
3. 学会等名 第15回 幹細胞シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 前濱朝彦, 宮地洋佑, 鈴木 聡.
2. 発表標題 がん制御因子PICT1の安定化機構
3. 学会等名 第16回 生命科学研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 下野洋平, 久森重夫, 向山順子, 磯部大地, Piero Dalerba, 鈴木 聡, 南 博信
2. 発表標題 Coordinated action of tumor suppressive miRNAs for the suppression of normal and colon cancer stem cells
3. 学会等名 第15回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nishio M, Maehama T, Suzuki A.
2. 発表標題 Hippo signaling pathway affects cell competition in mammalian cells via cell-ECM binding and anchorage-dependent cell proliferation.
3. 学会等名 3rd International Symposium on Cell Competition. (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 下野洋平, 久森重夫, 磯部大地, 向山順子, 渋谷尚樹, 掛地吉弘, 南 博信, 鈴木 聡
2. 発表標題 Identification of cancer-stem-cell-suppressor microRNAs through the analyses of human epithelial differentiation program
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 後藤裕樹, 西尾美希, 宮地洋佑, 鈴木 聡
2. 発表標題 軟骨形成におけるがん抑制遺伝子Mob1の役割
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 向山順子, 下野洋平, 磯部大地, Qingjiang Hu, 渋谷尚樹, 山下公大, 三森功士, 南 博信, 掛地吉弘, 鈴木 聡
2. 発表標題 miR-221-QKI5 axis regulates tumorigenicity of human colorectal cancer stem cells.
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 渋谷尚樹, 下野洋平, 近藤弘基, 向山順子, 田中康熙, 掛地吉弘, 南 博信, 鈴木 聡
2. 発表標題 Discordance of MCM7 mRNA and its intronic microRNA levels under hypoxia.
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Goto H, Nishio M, Miyachi Y, Nishina H, Suzuki A.
2. 発表標題 Role of Hippo signaling in chondrogenesis.
3. 学会等名 EMBO workshop 'The Hippo pathway across species and disciplines' (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Miyachi Y, Nishio M, Goto H, Maehama T, Suzuki A.
2. 発表標題 Role of MOB1A/1B in salivary gland
3. 学会等名 EMBO workshop 'The Hippo pathway across species and disciplines' . (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 下野洋平, 西村建徳, 向山順子, 渋谷尚樹, 鈴木 聡, 後藤典子
2. 発表標題 乳がん幹細胞の潜在転移に伴う独自の幹細胞性制御機構の獲得
3. 学会等名 金沢大学がん進展制御研究所 共同利用・共同研究拠点シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 下野洋平, 西村建徳, 鈴木 聡, 後藤典子
2. 発表標題 オルガノイド培養を用いた転移乳がん幹細胞の幹細胞性制御機構の解析
3. 学会等名 第1回がん三次元培養研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 下野洋平, 久森重夫, Piero Dalerba, 磯部大地, 向山順子, 渋谷尚樹, 掛地吉弘, 南 博信, 鈴木 聡
2. 発表標題 ヒト大腸上皮の分化過程における腫瘍抑制的マイクロRNAの協調的発現上昇
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会ConBio.
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 前濱朝彦, 宮地洋佑, 西尾美希, 鈴木 聡
2. 発表標題 がん制御因子PICT1の安定化機構
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会ConBio
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐々木雄彦, 中西広樹, 江口賢史, 阿部史人, 田川博之, 佐々木純子, 鈴木 聡.
2. 発表標題 ホスホイノシタイトの質と病態.
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会ConBio
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Maehama T, Nishio M, Miyachi Y, Suzuki A.
2. 発表標題 Regulation of nucleolar stress response and tumorigenesis by PICT1.
3. 学会等名 第2回 神大・ワシントン大・オスロ大 国際合同シンポジウム(国際学会)
4. 発表年 2017年~2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 前濱 朝彦, 西尾 美希, 鈴木 聡	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 5
3. 書名 医学のあゆみ	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 癌モデル非ヒト哺乳動物	発明者 Akira Suzuki	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2019/026950	出願年 2019年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 癌モデル非ヒト哺乳動物	発明者 大森裕文, 西尾美希, 鈴木聡	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願第2018-130573号	取得年 2018年	国内・外国の別 国内

〔その他〕

業績 https://www.med.kobe-u.ac.jp/mcb/publications/
--

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
研究分担者	下野 洋平 (Shimono Yohei) (90594630)	神戸大学・医学研究科・准教授 (14501)	2017年度のみ参画
研究分担者	富樫 英 (Togashi Hideru) (90415240)	神戸大学・医学研究科・助教 (14501)	2017年度のみ参画

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			
カナダ	Ontario Cancer Institute	Toronto Univ	University of British Columbia	
米国	Herbert Irving Cancer Center			
Korea	UNIST			