

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K07343

研究課題名(和文)新規Rasファミリーが活性化する核内シグナル複合体と細胞がん化機構の解析

研究課題名(英文) Analysis of nuclear signaling complexes of novel Ras family and their activities to induce cellular transformation

研究代表者

多胡 憲治 (Tago, Kenji)

自治医科大学・医学部・講師

研究者番号：20306111

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、新規RasファミリーNKiRasの発がんシグナルにおける役割の解明を目的とした。以前に私たちは、NKiRasが、Ras変異体が誘導する発がんシグナルに必須であることを示している。本研究で私たちはRas (G12V) が発現誘導する遺伝子の中で、Slc14A1がNKiRasに依存することを見出した。興味深い事に、以前に私たちが見出したNKiRas 結合タンパク質TRB3の強制発現は、Slc14A1の発現を抑制した。以上の結果から、TRB3はNKiRasの機能を抑制して、がん抑制遺伝子産物として機能することが示された。今後、Slc14A1の発がんシグナルにおける役割の解明が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Ras遺伝子の点変異を含むRasシグナルの異常活性化は、多くの悪性新生物(がん)の原因となることが知られており、特に難治性がんの一つである膵癌では約90%の患者でRas遺伝子の変異が見つかっている。Rasの下流シグナルに関してもMAPキナーゼをはじめとして多くの知見が集積している一方で、MAPキナーゼ経路を構成するRafキナーゼやMEKキナーゼを標的とした抗がん剤治療には、耐性を示す患者も多く存在している。本研究がNKiRasの機能を明らかにすることは、今後の新規の抗がん剤開発研究において重要な基盤となると期待される。

研究成果の概要(英文)：In this research project, we attempted to clarify the role of small GTPase NKiRas in the oncogenic signals. In the previous study, we concluded that NKiRas possesses the essential roles in Ras (G12V)-induced carcinogenic signals. Recently, we found that NKiRas is required for the expression of Slc14A1, a target gene of Ras-induced oncogenic signals. Interestingly, the expression of Slc14A1 was drastically suppressed by the enforced expression of TRB3, which we identified as a interacting protein of NKiRas. Taken together, it is suggested that TRB3 exhibits its tumor-suppressor activity mediated by suppressing NKi-Ras. In future project, we need to clarify the role of Slc14A1 in oncogenic signals.

研究分野：細胞内シグナル伝達系

キーワード：Ras がん 低分子量Gタンパク質 TRB3

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

低分子量 GTP 結合タンパク質は、細胞の増殖や分化を誘導する重要なシグナル分子であり、その活性調節機構の破綻が様々な疾患に深く関与する。例えば、大腸がんや膵臓がんなど多くの固形癌では、Ras の恒常的活性化を引き起こす Ras(G12V)などの突然変異が見出されている。また、これまで数多くの低分子量 GTP 結合タンパク質が同定され、その機能が解析されてきたが、現在もその分子種と機能は多様性を広げている。

κ B-Ras は Ghosh らのグループにより、転写因子 NF- κ B を阻害する低分子量 GTP 結合蛋白質として同定された (Fenwick C. *et al. Science*, 2000)。これまでに私達は、 κ B-Ras が、(1) GTP/GDP の結合状態に依存して、核と細胞質の間を移動すること、(2) 転写活性化因子 p300/CBP と NF- κ B との結合を抑制することにより、NF- κ B の活性化を阻害するという分子機構を明らかにした (Tago K. *et al. J. Biol. Chem.*, 2010)。

最近になり、申請者は κ B-Ras が、がん遺伝子 Ras (G12V) を起点とした発がんシグナルにおいても重要な役割を担っていることを見出した。Ras (G12V) はマウス線維芽細胞の形質転換 (がん化) を引き起こすが、shRNA による内在性 κ B-Ras の発現抑制は、Ras (G12V) による形質転換を完全に阻害した。以上の結果より私達は、 κ B-Ras が誘導する細胞内シグナル伝達系が、細胞がん化において重要な役割を担っている可能性を考えるに至った。 κ B-Ras が形成するタンパク質複合体の精製、複合体に含まれるタンパク質の同定の重要性が考えられた。

2. 研究の目的

上述の通り私達は、 κ B-Ras が、がん遺伝子 Ras (G12V) を起点とした発がんシグナルにおいても重要な役割を担っていることを見出した。Ras (G12V) はマウス線維芽細胞の形質転換 (がん化) を引き起こすが、shRNA による内在性 κ B-Ras の発現抑制は、Ras (G12V) による形質転換を完全に阻害した。さらに、 κ B-Ras を介した発がん機構を明らかにするため、 κ B-Ras の蛋白質複合体を精製した。その結果、 κ B-Ras 結合分子として、細胞の生存、増殖シグナルなど様々な生理機能に関わることが報告されている様々な蛋白質を同定した。 κ B-Ras はこれらの結合分子の機能を介して、発がんシグナルに関わっている可能性が考えられた。従って、本研究は κ B-Ras およびその結合分子の機能を明らかにし、 κ B-Ras による発がんの分子機構を解明することを目的として行われた。

3. 研究の方法

(1) κ B-Ras の複合体生成と κ B-Ras 結合タンパク質の同定

C 末端側に FLAG タグおよび His6 タグを付加した κ B-Ras の発現レトロウイルスを作成し、NIH-3T3 細胞に感染、 κ B-Ras-FLAG/His6 を発現した。二段階のアフィニティークロマトグラフィーにより複合体を精製した。その後、MALDI-TOF/TOF などにより κ B-Ras 結合タンパク質を同定した。

(2) κ B-Ras の形質転換能への影響とそのシグナル伝達系の解析

κ B-Ras および κ B-Ras 結合蛋白質、さらにはそれらに対する shRNA を発現するレトロウイルスをそれぞれ作成し、NIH-3T3 細胞に感染した。その後、Ras (G12V)による形質転換能に対する影響について軟寒天培地を用いたコロニーの形成アッセイにより評価した。また、細胞抽出液について、各種抗体を用いたイムノプロットにより、シグナル伝達系や各種蛋白質の発現レベルについて解析した。

(3) がん化型 Ras が誘導する遺伝子発現変化に対する κ B-Ras の影響の解析

DNA アレイを用いた解析により Ras(G12V)が発現誘導する遺伝子群を明らかにした。さらに、これらの遺伝子の発現誘導を定量的 RT-PCR により検証し、さらに阻害剤などの影響検討を通して、標的遺伝子発現に関与するシグナル分子の予測を行った。また、それらの発現に対する κ B-Ras の影響を RNA 干渉法による κ B-Ras 発現抑制を用いて検討した。

(4) 転写因子 NF- κ B への影響の解析

以前の報告の通り、 κ B-Ras は転写因子 NF- κ B を阻害する。研究 (1) から (3) で得られた知見、着目したシグナル伝達分子に関して、NF- κ B 活性化への影響を検討した。レポーター遺伝子アッセイ、ゲルシフト実験、NF- κ B 標的遺伝子の定量的 RT-PCR 解析などを行う。

(5) 大腸がん患者検体を用いた解析

自治医科大学消化器外科学部門、人体病理学部門との共同研究により、大腸がん患者検体を用いた解析を行なった。外科手術により得られた検体の一部を用いて、免疫染色、イムノプロット解析を行なった。本実験に関しては、自治医科大学の倫理委員会の承認を得た。

4. 研究成果

NIH-3T3 細胞に κ B-Ras を発現するレトロウイルスを感染し、Ras (G12V)による形質転換能に対する影響を検討した。 κ B-Ras の強制発現は Ras (G12V)による形質転換能を顕著に促進した。一方、shRNA による内在性 κ B-Ras の発現抑制は、Ras (G12V) による形質転換を顕著に阻害し

た。興味深いことに、 κ B-Ras の発現抑制は、Ras (G12V) によるプロテインキナーゼ mTORC1 の活性化を阻害していた。さらに、 κ B-Ras を介した発がん機構を明らかにするため、 κ B-Ras の蛋白質複合体から同定されていた κ B-Ras 結合分子の中で、とくに細胞の生存、増殖シグナルなど様々な生理機能に関わることが報告されている TRB3 (Tribbles -Homologue 3)、および DDB1 に着目し、研究を行った。TRB3 と DDB1 の Ras (G12V) による形質転換能への影響を検討したところ、TRB3 は Ras (G12V) による発がんシグナルに対して抑制的に作用するのに対して、DDB1 はむしろ Ras (G12V) による形質転換能を促進するという逆の効果を示した。さらに、shRNA を用いた TRB3 の発現抑制は、Ras(G12V)による形質転換能を強く促進することがわかった。以上の結果から、 κ B-Ras はこれらの結合分子に対する機能制御を介して、Ras (G12V) による発がんシグナルに関わっている可能性が考えられた。

さらに、各種 Ras シグナルにおける κ B-Ras の関与を解析した。DNA アレイ解析の結果、Ras(G12V)によって、炎症性サイトカイン IL-33 とその受容体タンパク質 ST2/ST2L の発現が誘導されることが分かった。ST2/ST2L の発現誘導には、ST2 遺伝子の転写開始点から 150 bp 上流に存在するエンハンサー配列が必要であることを見出した。ST2 プロモーターの活性化には、Ras シグナルによる転写因子 STAT3 と ELK1 の活性化が必要であることも明らかになった。興味深いことに、ST2 遺伝子産物の強制発現は、がん化型 Ras 変異体による細胞形質転換を顕著に促進した。さらに shRNA による ST2 のノックダウンは、がん化型 Ras 変異体による細胞形質転換を抑制する傾向を示し、 κ B-Ras との機能的類似性を示した。しかし、shRNA による内在性 κ B-Ras の発現抑制は、Ras シグナルによる ST2 遺伝子発現誘導に影響を及ぼさなかった。以上の結果から、 κ B-Ras は IL-33 及び ST2/ST2L を介したシグナル経路とは独立して発がんシグナルに関与すると考えられた。一方で、 κ B-Ras 依存的に誘導される遺伝子として尿素の輸送体 Slc14A1 が見出された。Slc14A1 は以前から Ras シグナルの下流で発現誘導される遺伝子として知られていたが、本研究により κ B-Ras が誘導するシグナル伝達系に依存する発現機構であることが明らかになった。また、上述の Ras シグナルを抑制する κ B-Ras 結合タンパク質 TRB3 は Slc14A1 の発現を抑制した。

また、本研究では新たに Ras シグナルと κ B-Ras シグナルの違いも見出された。 κ B-Ras が転写因子 NF- κ B を阻害するのに対して、Ras シグナルは、各種がん細胞で p65/RelA サブユニットの Ser-276 のリン酸化を介して NF- κ B の活性化を増強することを見出した。がん化型 Ras 変異体による p65/RelA サブユニットのリン酸化は、p38-MSK1/2 経路の活性化によることが明らかになった。さらに、ヒト大腸がんの患者検体を解析した結果、病変部における p65/RelA の Ser-276 のリン酸化が亢進していることが明らかになった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Funakoshi-Tago M, Nonaka Y, Tago K, Takeda M, Ishihara Y, Sakai A, Matsutaka M, Kobata K, Tamura H.	4. 巻 10(1)
2. 論文標題 Pyrocatechol, a component of coffee, suppresses LPS-induced inflammatory responses by inhibiting NF- B and activating Nrf2.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 2584
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-59380-x.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Uchihara Y, Komori R, Tago K, Tamura H, Funakoshi-Tago M.	4. 巻 170
2. 論文標題 Methotrexate significantly induces apoptosis by inhibiting STAT3 activation in NPM-ALKpositive ALCL cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochem Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 113666
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bcp.2019.113666.	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 Uchihara Y, Ohe T, Mashino T, Kidokoro T, Tago K, Tamura H, Funakoshi-Tago M.	4. 巻 71(6)
2. 論文標題 N-Acetyl cysteine prevents activities of STAT3 inhibitors, Stattic and BP-1-102 independently of its antioxidant properties.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pharmacol Rep.	6. 最初と最後の頁 1067-1078
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.pharep.2019.05.021.	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 Tago K, Funakoshi-Tago M, Ohta S, Kawata H, Saitoh H, Horie H, Aoki-Ohmura C, Yamauchi J, Tanaka A, Matsugi J, Yanagisawa K.	4. 巻 13(11)
2. 論文標題 Oncogenic Ras mutant causes the hyperactivation of NF- B via acceleration of its transcriptional activation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mol Oncol.	6. 最初と最後の頁 2493-2510
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/1878-0261.12580.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Funakoshi-Tago M, Tsuruya R, Ueda F, Ishihara A, Kasahara T, Tamura H, Tago K.	4. 巻 123
2. 論文標題 Tyrosine-phosphorylated SOCS3 negatively regulates cellular transformation mediated by the myeloproliferative neoplasm-associated JAK2 V617F mutant.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cytokine	6. 最初と最後の頁 154753
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cyto.2019.154753.	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 Uchihara Y, Tago K, Funakoshi-Tago M.	4. 巻 153(4)
2. 論文標題 The Mechanisms of Taxodione-Induced Apoptosis in BCR-ABL-positive Leukemia Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nihon Yakurigaku Zasshi	6. 最初と最後の頁 147-154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/fpj.153.147.	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 Uchihara Y, Kidokoro T, Tago K, Mashino T, Tamura H, Funakoshi-Tago M	4. 巻 825
2. 論文標題 A major component of vitamin E, α -tocopherol inhibits the anti-tumor activity of crizotinib against cells transformed by EML4-ALK.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European journal of pharmacology	6. 最初と最後の頁 1 - 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bcp.2018.05.018.	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 Miyamoto Y, Torii T, Tago K, Tanoue A, Takashima S, Yamauchi J	4. 巻 4(4)
2. 論文標題 BIG1/Arfgef1 and Arf1 regulate the initiation of myelination by Schwann cells in mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Adv	6. 最初と最後の頁 ear4471
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.aar4471.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Uchihara Y, Tago K, Taguchi H, Narukawa Y, Kiuchi F, Tamura H, Funakoshi-Tago M	4. 巻 154
2. 論文標題 Taxodione induces apoptosis in BCR-ABL-positive cells through ROS generation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochem Pharmacol	6. 最初と最後の頁 357-372
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bcp.2018.05.018.	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 Niino T, Tago K, Yasuda D, Takahashi K, Mashino T, Tamura H, Funakoshi-Tago M	4. 巻 155
2. 論文標題 A 5-hydroxyoxindole derivative attenuates LPS-induced inflammatory responses by activating the p38-Nrf2 signaling axis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochem Pharmacol	6. 最初と最後の頁 182-197
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bcp.2018.06.021.	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 Funakoshi-Tago M, Sakata T, Fujiwara S, Sakakura A, Sugai T, Tago K, Tamura H	4. 巻 834
2. 論文標題 Hydroxytyrosol butyrate inhibits 6-OHDA-induced apoptosis through activation of the Nrf2/HO-1 axis in SH-SY5Y cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eur J Pharmacol	6. 最初と最後の頁 246-256
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2018.07.043.	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 Urai Y, Yamawaki M, Watanabe N, Seki Y, Morimoto T, Tago K, Homma K, Sakagami H, Miyamoto Y, Yamauchi J.	4. 巻 503(3)
2. 論文標題 Pull down assay for GTP-bound form of Sar1a reveals its activation during morphological differentiation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 2047-2053
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.07.157.	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 Sugiyama Kazue, Tago Kenji, Matsushita Sayumi, Nishikawa Masashi, Sato Katsuya, Muto Yoshinori, Nagase Takahiro, Ueda Hiroshi	4. 巻 32
2. 論文標題 Heterotrimeric G protein G s subunit attenuates PLEKHG2, a Rho family-specific guanine nucleotide exchange factor, by direct interaction	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cellular Signalling	6. 最初と最後の頁 115 ~ 123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cellsig.2017.01.022	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 Tago Kenji, Ohta Satoshi, Funakoshi-Tago Megumi, Aoki-Ohmura Chihiro, Matsugi Jitsuhiro, Tominaga Shin-ichi, Yanagisawa Ken	4. 巻 7
2. 論文標題 STAT3 and ERK pathways are involved in cell growth stimulation of the ST2/IL1RL1 promoter	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 FEBS OpenBio	6. 最初と最後の頁 293 ~ 302
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/2211-5463.12192	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Maki Chihiro, Funakoshi-Tago Megumi, Aoyagi Ryohei, Ueda Fumihito, Kimura Masaki, Kobata Kenji, Tago Kenji, Tamura Hiroomi	4. 巻 12
2. 論文標題 Coffee extract inhibits adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes by interrupting insulin signaling through the downregulation of IRS1	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLOS One	6. 最初と最後の頁 e173264 ~ e173264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0173264	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Uchihara Yuki, Ueda Fumihito, Tago Kenji, Nakazawa Yosuke, Ohe Tomoyuki, Mashino Tadahiko, Yokota Shigenobu, Kasahara Tadashi, Tamura Hiroomi, Funakoshi-Tago Megumi	4. 巻 12
2. 論文標題 Alpha-tocopherol attenuates the anti-tumor activity of crizotinib against cells transformed by NPM-ALK	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLOS One	6. 最初と最後の頁 e183003 ~ e183003
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0183003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kawashima Akira, Karasawa Tadayoshi, Tago Kenji, Kimura Hiroaki, Kamata Ryo, Usui-Kawanishi Fumitake, Watanabe Sachiko, Ohta Satoshi, Funakoshi-Tago Megumi, Yanagisawa Ken, Kasahara Tadashi, Suzuki Koichi, Takahashi Masafumi	4. 巻 199
2. 論文標題 ARH2 Ubiquitinates NLRP3 and Negatively Regulates NLRP3 Inflammasome Activation in Macrophages	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Immunology	6. 最初と最後の頁 3614 ~ 3622
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1700184	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 Tago Kenji, Ohta Satoshi, Kashiwada Masaki, Funakoshi-Tago Megumi, Matsugi Jitsuhiro, Tominaga Shin-ichi, Yanagisawa Ken	4. 巻 3
2. 論文標題 ST2 gene products critically contribute to cellular transformation caused by an oncogenic Ras mutant	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e00436 ~ e00436
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2017.e00436	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Funakoshi-Tago Megumi, Moriwaki Takuro, Ueda Fumihito, Tamura Hiroomi, Kasahara Tadashi, Tago Kenji	4. 巻 31
2. 論文標題 Phosphorylated CIS suppresses the Epo or JAK2 V617F mutant-triggered cell proliferation through binding to EpoR	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cellular Signalling	6. 最初と最後の頁 41 ~ 57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cellsig.2016.12.008	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10件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 多胡 憲治、多胡 めぐみ、藤原 研、小宮根 真弓、太田 聡、大村 千尋、齊藤 博司、大多和 宏季、松儀 実広、大槻 マミ太郎、大野 伸彦、山内 淳司、柳澤 健
2. 発表標題 神経繊維腫瘍I型由来細胞においてRasとARFの機能的相互作用はmiR-222-3pの発現を介してp27Kip1の発現を制御する
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会 (福岡)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 太田 聡、多胡 憲治、松儀 実広、柳澤 健
2. 発表標題 細胞遊走を亢進する新規RasシグナルRas/IL-33/MerTK経路の解析
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会（福岡）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 多胡 憲治、多胡 めぐみ、太田 聡、大村 千尋、松儀 実広、富永 眞一、柳澤 健
2. 発表標題 ST2Lの新規結合タンパク質IFITM3はST2Lのリソソーム分解を介してIL-33シグナルを抑制する
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会（横浜）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内原 脩貴、多胡 めぐみ、多胡 憲治、田村 悦臣
2. 発表標題 核小体に局在するNPM-ALKの機能解析
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会（横浜）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 多胡憲治、多胡めぐみ、太田聡、河田浩敏、堀江久永、齊藤博司、山内淳司、田中亨、松儀実広、柳澤健
2. 発表標題 がん化型Ras変異体はp38-MSK1/2経路を介してNF-kappaB活性化を増強する
3. 学会等名 第91回 日本生化学会大会（京都）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 多胡憲治、多胡めぐみ、太田聡、大村千尋、松儀実広、柳澤健
2. 発表標題 新規K-Ras変異体は独特なシグナル伝達系を介して細胞のがん化を誘導する
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会（横浜）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 太田聡、多胡憲治、松儀実広、柳澤健
2. 発表標題 受容体型チロシンキナーゼMer (MerTK) のがん化型Ras変異体が誘導する発がんシグナルにおける役割
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会（横浜）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 内原脩貴、多胡めぐみ、多胡憲治、田口英俊、成川佑次、木内文之、田村悦臣
2. 発表標題 TaxodioneによるROSを介したBCR-ABL陽性がん細胞のアポトーシス誘導
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会（横浜）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 多胡憲治、多胡めぐみ、太田聡、松儀実広、柳澤健
2. 発表標題 K-Ras遺伝子の新しい突然変異は発がん活性を示す
3. 学会等名 第90回日本生化学会大会・第40回日本分子生物学会年会（神戸）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 太田聡, 多胡憲治, 松儀実広, 柳澤健
2. 発表標題 Ras変異体が誘導する発がんシグナルにおける受容体型チロシンキナーゼMer (MerTK) の機能解析
3. 学会等名 第90回日本生化学会大会・第40回日本分子生物学会年会(神戸)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
--	---------------------------	-----------------------	----