#### 研究成果報告書 科学研究費助成事業

今和 2 年 5 月 2 9 日現在

機関番号: 13301

研究種目: 基盤研究(C)(一般)

研究期間: 2017~2019

課題番号: 17K08655

研究課題名(和文)核膜孔タンパク質とクロマチン相互作用による大腸がんの病態解明

研究課題名(英文)Elucidation of colorectal cancer pathology by interaction between nuclear pore

protein and chromatin

#### 研究代表者

WONG W · R (Wong, Richard)

金沢大学・ナノ生命科学研究所・教授

研究者番号:30464035

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3.700.000円

研究成果の概要(和文):細胞核は、核膜と呼ばれる二重膜に覆われている。タンパク質やmRNAといった核内外の物質の能動的なやりとりには、核膜にある唯一のゲートである核膜孔が使用されている。核膜孔は核膜孔複合体(Nuclear Pore Complex: NPC)から成り立っており、その複合体は約30種類のNPCタンパク質(ヌクレオポリ ン)により構成されている。

本研究課題では、大腸がん進行におけるNPCクロマチンの関係性の病理学的メカニズムを探求することを目的とし、ヌクレオポリンとクロマチン相互作用による大腸がんの病態解明を試み、実施期間中、ヌクレオポリンのがん病態における役割について明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義 大腸がんは日本において死亡率第二位のがんであり、早期診断法や新規治療法の開発が早急に必要ながんの一つである。これら新規診断・治療法の開発を行うためには、大腸がん発生・進展メカニズムを知ることが重要である。この研究の成果は、がん細胞における情景となる。この研究の成果は、がん細胞における情景となる。これを発展している。これを発展している。これを発展している。これを発展している。これを発展している。 理解への大きな飛躍をもたらし、得られた知見は核を標的としたナノドラッグデリバリーシステムといった治療 法への応用が期待される。

研究成果の概要(英文):The cell nucleus is covered with a double membrane called the nuclear envelope. Nuclear pores, which are the only gates in the nuclear envelope, are used for active transfer of substances inside and outside the nucleus such as proteins and mRNA. The nuclear pore is composed of a nuclear pore complex (Nuclear Pore Complex: NPC), and the complex is composed of about 30 different NPC proteins (nucleoporins). In this research project, we aimed to explore the pathological mechanism of the relationship of NPC and chromatin in the progression of colorectal cancer. During the implementation period, we clarified the role of nucleoporins in cancer pathology.

研究分野: 分子腫瘍学

キーワード:核膜孔 クロマチン

#### 1.研究開始当初の背景

核は高度に構造化されており、遺伝子の調節や発現など、適宜必要な機能を促進している。核の表面には、何千もの小さな回転式扉と門(核膜孔複合体、NPC)があり、核の内外のすべての物質輸送を規制している。

NPC は、約30種類のヌクレオポリンと呼ばれるタンパク質からなり、細胞分裂、転写活性化、およびエピジェネティックな転写記憶において、核と細胞質間のタンパク質および RNA 輸送の調節に役割を果たしている。 1985年、Blobel 博士は「遺伝子ゲーティング仮説」を提案した。この場合、NPCへの遺伝子テザリングは、ヌクレオポリンによって調節されることにより、最適な転写活性を可能にするものと考えられる。染色体と遺伝子の非ランダムな空間分布は何十年もの間評価されてきたが、そのような配置の機能的役割の詳細については謎のままであった。

核バスケットヌクレオポリン Tpr は、ヘテロクロマチン排除ゾーン (HEZ) と相互作用することが知られている。Tpr は、HIV-1 が組み込まれる際のクロマチンターゲットとして役割を果たす可能性があった。しかしながら、Tpr と遺伝子が接触し、何をしているのかは依然として不明であり、Tpr がどのようにして遺伝子活性化および遺伝子サイレンシングプロセスに参加できるかについての分子の詳細は、未解決の主要な問題であった。

## 2.研究の目的

当研究の目的は、転写の促進やクロマチン構造の調節といった、遺伝子の発現制御に NPC 構成 タンパク質がどのように関わっているのかを解明することである。特に、大腸がん細胞における NPC がどのように遺伝子発現制御に関わっているのかについて解明するため、病理学的および構造的特性を特徴付ける 2 つの小目標を設定した。

NPC-遺伝子発現、病理学的アプローチ:大腸がん患者のマイクロアレイデータを解析し、大腸がんの発現・進展に関わる NPC 因子候補群を抽出する。抽出した NPC 因子候補群について、大腸がん細胞および正常大腸細胞との比較から、大腸がんの進展に関わる NPC 因子を明らかにする。さらに、トランスクリプトーム解析から、大腸がんにおいて、それら NPC 因子がどのような遺伝子の発現制御に関わっているのかを明らかにする。

NPC 構造と細胞のイメージングアプローチ:大腸がん細胞から抽出した NPC をナノレベルで解析するために、転写阻害剤といった薬剤、光遺伝学的手法を用いる。また、統合された高度な顕微鏡(高速原子間力顕微鏡(HS-AFM)、超解像顕微鏡(SRM-STED)、高解像度透過型電子顕微鏡(TEM)および高解像度による共焦点顕微鏡ライブイメージング)を用い、NPC タンパク質単独および NPC タンパク質とクロマチン-ヒストンの相互作用動態について調べる。

## 3.研究の方法

NPC-遺伝子発現、病理学的アプローチ:

- ・大腸がん患者のデータから in-silico 解析を行い、ヌクレオポリン、さらに共発現する遺伝子 プロファイルを明らかにする。これにより大腸がんに関わるヌクレオポリンと、さらに相互作用 する因子の候補を抽出する。
- ・大腸がん患者の大腸がんサンプルから、RNAを抽出し、qRT-PCRを行いどのヌクレオポリンが大腸がんの発がん・進展に関わっているのかを明らかにする。候補となったヌクレオポリンがターゲットにする遺伝子を調べるためクロマチン IP を行う。さらにこれらヌクレオポリンのノックダウンもしくはノックアウトを行い、大腸がんに与える影響について調べる。

NPC 構造と細胞のイメージングアプローチ:

- ・ヌクレオポリンのうちのいくつか、特に核内バスケットに位置する Tpr と Nup153 について、大腸がん細胞を用い、アクチノマイシン Dを作用させ超解像顕微鏡やライブセルイメージングにて解析する。これにより、Tpr や Nup153 に核内における働きがあるのかどうかを明らかにする。
- ・NPC 単独、さらに NPC とクロマチンについて高速 AFM にて観察する。これにより、ナノスケールにおける NPC の動態、さらにクロマチンとの相互作用について明らかにする。

#### 4.研究成果

実施期間中、大腸がん細胞における核膜孔についてナノスケールの構造およびダイナミクスの可視化に世界で初めて成功した。このヒト細胞由来の核膜孔を観察する技術については、特許を取得した(特開 2019-095243)。この技術により、ヒト大腸がん細胞から核膜を生きたまま取

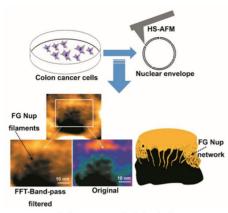


図 高速AFMによる核膜孔の観察

り出し、金沢大学が開発した分子の動きや構造を精密に撮影できる高速原子間力顕微鏡(High-Speed Atomic Force Microscopy: HS-AFM)で,核膜孔を観察した(図1)。このがん細胞に、臨床試験にも使用され将来的な抗がん剤として期待されている薬剤 Alisertib(MLN8237)を作用させると、核膜孔が狭く深くなることを明らかにした。MLN8237は細胞死やオートファジーを引き起こすことが知られている。この核膜孔の変化は細胞死における核膜孔の機能低下、そしてがん細胞が不可逆的な死に至るコードであると考えられ、これらの知

見は将来,核を標的としたナノドラッグデリバリーシステムの開発に活用されることが期待される $^{1)}$ 。さらに、大腸がんにおいて、ヌクレオポリンの一つ TPR が有糸分裂に必要とされる  $GSK3\beta$  タンパク質と相互作用することにより(図2)、染色体安定化機構に関わることを明らかにした

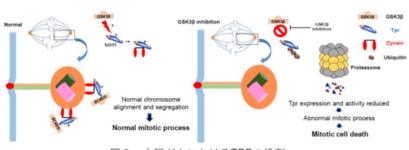


図2 大腸がんにおけるTPRの役割

<sup>2)</sup>。一方、幹細胞の性質を維持するために、NPCが秩序ある分子輸送場を構築する分子メカニズムを解き明かした<sup>3)</sup>。本研究により、NPCの動態は細胞の状態に応じてダ

イナミックに変化し、細胞の運命を方向づける分子ナノゲートとして機能することが明らかとなった。また、ヌクレオポリンの一種である POM121 が、核内輸送タンパク質 Import in-beta と共に、前立腺がんの治療において標的となり得ることをレビューにて発表した 4)。最近では、NPC タンパク質が上衣腫の進展に関与していることを明らかにした。上衣腫は脳および脊髄の腫瘍であり、近年ゲノム研究により上衣腫患者において有意に変化した遺伝子が同定され、その中でも NPC タンパク質の一つである TPR の遺伝子コピー数が増加していることが報告されていたが、何をしているのかは明らかとはなっていなかった。研究を進めた結果、上衣腫における TPR の高い発現がオートファジーを阻害し、上衣腫の進展にかかわっていることを見出した 5)。この成果については、2020 年 04 月 14 日 北國新聞 (28 面)に "別の病気の治療薬でがん「上衣腫」増殖抑制"として掲載された。現在、大腸がん細胞における核膜孔複合体のチャネル部分を構成していると報告されているタンパク質群、FG-Nups(フェニルアラニンーグリシンーヌクレオポリン)について構造およびダイナミクスのナノスケールにおける可視化に成功した。これら結果をまとめて論文とし、現在雑誌に投稿中である。

## < 引用文献 >

- 1) Mohamed MS et al. ACS Nano 11(6), 5567-5578 2017.
- 2) Dewi FRP et al. Oncotarget 9, 13337-13352, 2018.
- 3) Hazawa M, et al. *EMBO Rep.* 19, 73-88. 2018.
- 4) Lim SK et al. Cell Chemical Biology 25, 1056-1058, 2018.
- 5) Dewi FRP et al. Autophagy 24, 1-12, 2020.

# 5 . 主な発表論文等

| 〔雑誌論文〕 計7件(うち査読付論文 7件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 7件)   |                        |
|--|------------------------|
| 1. 著者名<br>Dewi FRP, Jiapaer S, Kobayashi A, Hazawa M, Ikliptikawati DK, Hartono, Sabit H, Nakada M, Wong<br>RW.  | 4.巻<br>24              |
| 2. 論文標題 Nucleoporin TPR (Translocated Promoter Region, Nuclear Basket Protein) Upregulation Alters MTOR-HSF1 Trails and Suppresses Autophagy Induction in Ependymoma | 5 . 発行年<br>2020年       |
| 3.雑誌名<br>Autophagy   | 6.最初と最後の頁<br>1-12      |
| 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)<br>doi: 10.1080/15548627.2020.1741318.   | <br>  査読の有無<br>  有     |
| オープンアクセス<br>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<br>Lim SK, Mohamed MS, Wang H, Hartono, Hazawa M, Kobayashi A, Voon DC, Kodera N, Ando T and Wong<br>RW  | 4.巻<br>1864(129313)    |
| 2.論文標題<br>Direct Visualization of Avian Influenza H5N1 Hemagglutinin Precursor and its Conformational<br>Change by High-Speed Atomic Force Microscopy                | 5 . 発行年<br>2020年       |
| 3.雑誌名<br>BBA - General Subjects  | 6.最初と最後の頁 1-7          |
| 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.bbagen.2019.02.015.   | <br>  査読の有無<br>  有     |
| オープンアクセス<br>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<br>Lim SK and Wong RW  | 4.巻<br>25(9)           |
| 2. 論文標題<br>Targeting nucleoporin POM121-importin axis in prostate cancer.  | 5 . 発行年<br>2018年       |
| 3.雑誌名<br>Cell Chem. Biol.  | 6.最初と最後の頁<br>1056-1058 |
| 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.chembiol.2018.09.003  | <br>  査読の有無<br>  有     |
| オープンアクセス<br>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                   |
|  | T - W                  |
| 1 . 著者名<br>Dewi FRP, Domoto T, Hazawa M, Kobayashi A, Douwaki T, Minamoto T and Wong RW  | 4.巻<br>9(17)           |
| 2.論文標題<br>Colorectal cancer cells require glycogen synthase kinase-3 for sustaining mitosis via<br>translocated promoter region (TPR)-dynein interaction             | 5 . 発行年<br>2018年       |
| 3.雑誌名<br>Oncotarget  | 6.最初と最後の頁 13337-13352  |
| 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)<br>0.18632/oncotarget.24344.   | <br>  査読の有無<br>  有     |
| オープンアクセス<br>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   | 4 . 巻     |
|---|-----------|
| Hazawa M, Lin D, Kobayashi A, Jiang YY, Dewi FRP, Mohamed MS, Hartono H, Nakada S, Meguro-    | 19        |
| Horike M, Horike S, Koeffler H and Wong RW  |           |
| 2.論文標題  | 5 . 発行年   |
| Rock-dependent phosphorylation of NUP62 regulates p63 nuclear transport and cell fate of      | 2018年     |
| squamous cell carcinoma.  |           |
| 3 . 維誌名   | 6.最初と最後の頁 |
| EMBO Rep.   | 73-88     |
| Linde Rop.  | 70 00     |
|   |           |
| 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)   | 査読の有無     |
| 10.15252/embr.201744523   | 有         |
|   |           |
| オープンアクセス  | 国際共著      |
| オープンアクセスとしている(また、その予定である)   | 該当する      |
|   |           |
| 1.著者名   | 4 . 巻     |
| Mohamed MS, Kobayashi A, Taoka A, Watanabe-Nakayama T, Kikuchi Y, Hazawa M, Minamoto T,       | 11(6)     |
| Fukumori Y, Kodera N, Uchihashi T, Ando T, Wong RW  |           |
| 2.論文標題  | 5 . 発行年   |
| High-Speed Atomic Force Microscopy Reveals Loss of Nuclear Pore Resilience as a Dying Code in | 2017年     |
| Colorectal Cancer Cells.  | 2017      |
| 3 . 雑誌名   | 6.最初と最後の頁 |
| ACS Nano.   | 5567-5578 |
| Ace Halle.  | 3307-3370 |
|   |           |
| 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)   | 査読の有無     |
| 10.1021/acsnano.7b00906.  | 有         |
|   | 13        |
| オープンアクセス  | 国際共著      |
| オープンアクセスとしている(また、その予定である)   | -         |
| 7777 2772 3770 (0.10, 377),2330   |           |
| 1.著者名   | 4.巻       |
| Hazawa M, Lin D, Handral H, Xu L, Chen Y, Jiang YY, Thippeswamy A, Ding LW, Meng X, Sharma A, | 36(16)    |
| Samuel S, Movahednia M, Wong RW, Yang H, Tong C, and Koeffler H                               |           |
| 2 . 論文標題  | 5.発行年     |
| ZNF750 is a lineage-specific tumor suppressor in squamous cell carcinoma.                     | 2017年     |
| Entrod to a tribago opport to tamor suppressed in squamed out to attended.                    | 2017-     |
| 3.雑誌名   | 6.最初と最後の頁 |
| Oncogene  | 2243-2254 |
| Shoogano -  | 2270 2207 |
|   |           |
| 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)   | 査読の有無     |
| 10.1038/onc.2016.377  | 有         |
|   |           |
| オープンアクセス  | 国際共著      |
| オープンアクセスとしている(また、その予定である)   | 該当する      |
|   |           |

## 〔学会発表〕 計32件(うち招待講演 11件/うち国際学会 9件)

## 1.発表者名

Richard Wong

# 2 . 発表標題

The nuclear pore complex: nanomachine as gatekeeper of molecular transport across nuclear membranes.

# 3.学会等名

The 2nd NanoLSI International Symposium - Towards Establishment of New Research Field: Nanoprobe Life Science (招待講演) (国際学会)

4 . 発表年 2018年

| 1. 発表者名   |
|---|
| Richard Wong  |
|   |
| 2.発表標題  |
| High-speed atomic force microscopy visualization of the spatiotemporal dynamics of the nuclear nanomachine- the nuclear pore      |
| complex   |
|   |
| 3.学会等名<br>第18回日本蛋白質科学会年会(ワークショップ)(招待講演)   |
| 第10回口平虫口員件子云十云(ソーソショッノ)(加付确 <i>例)</i>   |
| 4. 発表年  |
| 2018年   |
| 1.発表者名  |
| Richard Wong  |
|   |
|   |
| 2 . 発表標題<br>Molecular imaging of spatiotemporal structural dynamics of the Nuclear Pore Complex                                   |
| morecural imaging of spatiotemporal structural dynamics of the Ndoreal Fore comprex   |
|   |
| 3.学会等名  |
| 新学術領域研究「動的構造生命」班会議(招待講演)  |
| 4.発表年   |
| 2018年   |
|   |
| 1.発表者名<br>Richard Wong  |
| Monard Hong   |
|   |
| 2.発表標題  |
| Nuclear Pore Complex  |
|   |
|   |
| 3.学会等名<br>Research Center for Advance Science & Technology Seminar, The University of Tokyo(招待講演)                                 |
| Nesearch Center for Advance Scrence a recimology Seminar, the University of Tokyo ( 拍情傳文 )  |
| 4 . 発表年   |
| 2018年   |
| 1.発表者名  |
| Hazawa M, Sakai K, Kobayashi A, Wong RW.  |
|   |
|   |
| 2. 発表標題<br>Disease-specific alteration of karyopherin-alpha subtypes establishes feedforward oncogenic signaling in squamous cell |
| carcinoma.  |
|   |
| 3.学会等名  |
| THE 2018 ASCB   EMBO MEETING (国際学会)   |
| 4.発表年   |
| 2018年   |
|   |

| 1 . 発表者名<br>Sakai K, Hazawa M, Kobayashi A, Wong RW.   |
|--|
|  |
| 2 . 発表標題<br>Nuclear transport system caused by disease-specific Karyopherin alternation  |
| 3.学会等名   |
| Joint Annual Meeting of 70th JSCB and 51st JSDB  |
| 4 . 発表年<br>2018年   |
| 2010—  |
| 1 . 発表者名<br>Kobayashi A, Kodera N, Morikawa K, Wong RW.  |
| 2 . 発表標題   |
| 2 . সংক্ষারের<br>Visualization spatiotemporal dynamics of RNA export factor RAE1 and RNAs complex by nanoscopic imaging.   |
| 3.学会等名   |
| The 1st WPI NanoLSI site visit (国際学会)  |
| 4 . 発表年<br>2018年   |
|  |
| 1 X = 2 0  |
| 1 . 発表者名<br>Hartono H, Hazawa M, Dewi F, Kobayashi A, Mohamed MS, Wong RW.   |
|  |
|  |
| Hartono H, Hazawa M, Dewi F, Kobayashi A, Mohamed MS, Wong RW.<br>2 . 発表標題   |
| Hartono H, Hazawa M, Dewi F, Kobayashi A, Mohamed MS, Wong RW.<br>2 . 発表標題   |
| Hartono H, Hazawa M, Dewi F, Kobayashi A, Mohamed MS, Wong RW.  2 . 発表標題 The role of nucleoporin NUP58 during division  3 . 学会等名   |
| Hartono H, Hazawa M, Dewi F, Kobayashi A, Mohamed MS, Wong RW.  2 . 発表標題 The role of nucleoporin NUP58 during division  3 . 学会等名 Joint Annual Meeting of 70th JSCB and 51st JSDB  4 . 発表年 2018年  |
| Hartono H, Hazawa M, Dewi F, Kobayashi A, Mohamed MS, Wong RW.  2 . 発表標題 The role of nucleoporin NUP58 during division  3 . 学会等名 Joint Annual Meeting of 70th JSCB and 51st JSDB  4 . 発表年  |
| Hartono H, Hazawa M, Dewi F, Kobayashi A, Mohamed MS, Wong RW.  2 . 発表標題 The role of nucleoporin NUP58 during division  3 . 学会等名 Joint Annual Meeting of 70th JSCB and 51st JSDB  4 . 発表年 2018年  |
| Hartono H, Hazawa M, Dewi F, Kobayashi A, Mohamed MS, Wong RW.  2 . 発表標題 The role of nucleoporin NUP58 during division  3 . 学会等名 Joint Annual Meeting of 70th JSCB and 51st JSDB  4 . 発表年 2018年  1 . 発表者名 Dewi F, Jiapaer S, Hazawa M, Sabit H, Kobayashi A, Hartono H, Nakada M, Wong RW  |
| Hartono H, Hazawa M, Dewi F, Kobayashi A, Mohamed MS, Wong RW.  2 . 発表標題 The role of nucleoporin NUP58 during division  3 . 学会等名 Joint Annual Meeting of 70th JSCB and 51st JSDB  4 . 発表年 2018年  |
| Hartono H, Hazawa M, Dewi F, Kobayashi A, Mohamed MS, Wong RW.  2 . 発表標題 The role of nucleoporin NUP58 during division  3 . 学会等名 Joint Annual Meeting of 70th JSCB and 51st JSDB  4 . 発表年 2018年  1 . 発表者名 Dewi F, Jiapaer S, Hazawa M, Sabit H, Kobayashi A, Hartono H, Nakada M, Wong RW  |
| Hartono H, Hazawa M, Dewi F, Kobayashi A, Mohamed MS, Wong RW.  2 . 発表標題 The role of nucleoporin NUP58 during division  3 . 学会等名 Joint Annual Meeting of 70th JSCB and 51st JSDB  4 . 発表年 2018年  1 . 発表者名 Dewi F, Jiapaer S, Hazawa M, Sabit H, Kobayashi A, Hartono H, Nakada M, Wong RW  |
| Hartono H, Hazawa M, Dewi F, Kobayashi A, Mohamed MS, Wong RW.  2 . 発表標題 The role of nucleoporin NUP58 during division  3 . 学会等名 Joint Annual Meeting of 70th JSCB and 51st JSDB  4 . 発表年 2018年  1 . 発表者名 Dewi F, Jiapaer S, Hazawa M, Sabit H, Kobayashi A, Hartono H, Nakada M, Wong RW  2 . 発表標題 An oncogenic role of Tpr in Ependymoma |

| 1.発表者名   |
|--|
| ョー・光衣音台<br>淑瑠へムラサビット、Jiapaer S,玉井翔、Dewi F,羽澤勝治、小林亜紀子、Wong RW,中田光俊  |
|  |
|  |
| 2.発表標題<br>上衣腫におけるヌクレオポリン構成分子Tprはオートファジー誘導細胞死抑制因子である  |
| 上代産にのけるスプレスがソン情况力」「PH&スートファン の会調心が近望的点」 このも  |
|  |
| 3. 学会等名  |
| 第35回日本脳腫瘍病理学会  |
| 4.発表年  |
| 2018年  |
| 1.発表者名   |
| 森川亮志、古寺哲幸、小林亜紀子、Richard W. Wong  |
|  |
| 2.発表標題   |
| 高速原子間力顕微鏡(HS-AFM)によるRNA輸送因子(RAE1)とRNAの動態観察   |
|  |
| 3.学会等名   |
| 3.子云寺石<br>第41回日本分子生物学会年会   |
| 4.発表年  |
| 4. 光表中<br>2018年  |
|  |
| 1.発表者名<br>Hanbo Wang, Mahmoud Shaaban Mohamed, Kee Siang Lim, Hiroki Konnno, Takahiro Nakayama, Noriyuki Kodera, Richard W. Wong |
|  |
|  |
| 2.発表標題<br>Cisplatin-Induced Plasmid DNA Conformations Revealed by High-Speed Atomic Force Microscopy                             |
| CISPIACHI-INDUCED FIASHID DNA COMOTHACTORS Revealed by High-Speed Atomic Force wichoscopy  |
|  |
| 3 . 学会等名   |
| 第41回日本分子生物学会年会   |
| 4.発表年  |
| 2018年  |
| 1.発表者名   |
| 伊賀 祥紘、羽澤 勝治、Richard W. Wong  |
|  |
| 2.発表標題   |
| DNA損傷応答における核膜孔複合体の役割   |
|  |
| a. W.A.M.A.  |
| 3.学会等名<br>第41回日本分子生物学会年会   |
|  |
| 4.発表年<br>2018年   |
|  |
|  |
|  |

| 1 . 発表者名<br>Hartono Hartono, Masaharu Hazawa, Firli Rahmah Primula Dewi, Akiko Kobayashi, Mahmoud Shaaban Mohamed, Lim Kee Siang,<br>Richard W. Wong  |
|---|
| 2 . 発表標題<br>THE SPATIOTEMPORAL DYNAMICS OF NUCLEOPORIN NUP58 DURING CELL DIVISION   |
| 3 . 学会等名<br>第41回日本分子生物学会年会  |
| 4 . 発表年<br>2018年  |
| 1 . 発表者名<br>Richard Wong  |
| 2 . 発表標題<br>Spatiotemporal dynamics of the nuclear nanomachine-the nuclear pore complex.  |
| 3.学会等名 The 1st NanoLSI International Symposium - Towards Establishment of New Research Field: Nanoprobe Life Science (招待講演) (国際学会) 4.発表年 2018年  |
|   |
|   |
| 1.発表者名<br>Richard Wong  |
|   |
| Richard Wong  2 . 発表標題  |
| 2. 発表標題 Identifying nanoscopic spider cobweb features of native nuclear pores in cancer cells.  3. 学会等名   |
| Richard Wong  2 . 発表標題 Identifying nanoscopic spider cobweb features of native nuclear pores in cancer cells.  3 . 学会等名 International Symposium on Atomic Force Microscopy at Solid-Liquid Interfaces (招待講演) (国際学会)  4 . 発表年            |
| 2. 発表標題 Identifying nanoscopic spider cobweb features of native nuclear pores in cancer cells.  3. 学会等名 International Symposium on Atomic Force Microscopy at Solid-Liquid Interfaces (招待講演) (国際学会)  4. 発表年 2018年                       |
| 2. 発表標題 Identifying nanoscopic spider cobweb features of native nuclear pores in cancer cells.  3. 学会等名 International Symposium on Atomic Force Microscopy at Solid-Liquid Interfaces (招待講演) (国際学会)  4. 発表年 2018年  1. 発表者名 Richard Wong |

| 1.発表者名   |
|--|
| Richard Wong   |
| World's Hong   |
|  |
|  |
| a TV-b-12-01   |
| 2.発表標題   |
| Nuclear pore architecture and dynamics.  |
|  |
|  |
|  |
| 3.学会等名   |
| 京都大学大学院工学研究科分子工学専攻生体分子機能化学セミナー(招待講演)   |
| ぶ即八子八子院工子研九代刀丁工子等以主件刀丁(版比化子セミナー ( 1.1.1 fi)  |
| . The date has   |
| 4.発表年  |
| 2018年  |
|  |
| 1.発表者名   |
| Richard Wong   |
| Kitchard Hong  |
|  |
|  |
| 0 7X = 1X 0X   |
| 2. 発表標題  |
| 動的核膜孔複合体の構造と機能と病態  |
|  |
|  |
|  |
| 3.学会等名   |
| 金沢大学・北陸先端科学技術大学院大学融合科学共同専攻第2回共同ワークショップ(招待講演)   |
| 並が入手・心性ル姉科子は例入子院入子院ロイチ六回寺以弟と国六回フーソフョック(おは神典)   |
| A 7V = 17  |
| 4.発表年  |
| 2017年  |
|  |
| 1.発表者名   |
| Richard Wong   |
| Kitchard Hong  |
|  |
|  |
| a TV-t-1907  |
| 2.発表標題   |
| Structure, dynamics and function of nuclear pore complexes   |
|  |
|  |
|  |
| 3.学会等名   |
| 革新的統合バイオ研究コア ワークショップ-多様な生命現象数理モデル研究 (招待講演)   |
| Ŧℛเมเพเต ハコッツハコップ・タリック・タリック・タリック・スティーク・スティーク・スティック・スティーク・スティック・スティック・スティーク・スティーク・スティック・スティック・スティーク・スティーク・スティーク・スティーク・スティーク・スティーク・スティーク・スティック・スティック・スティック・スティック・ス |
| A Division   |
| 4.発表年  |
| 2017年  |
|  |
| 1.発表者名   |
| Richard Wong   |
| Monard nong  |
|  |
|  |
| 0 7K = 18 0X   |
| 2.発表標題   |
| High-speed atomic force microscopy visualization of the nuclear pores dynamics in colon cancer cells   |
|  |
|  |
|  |
| 3.学会等名   |
| 第17回日本蛋白質科学会年会   |
| AUDITEIRITATA  |
| A ※主体  |
| 4 . 発表年  |
| 2017年  |
|  |
|  |
|  |
|  |

| 1 | . 発表者   | 名    |
|---|---------|------|
|   | Richard | Wong |

2 . 発表標題

核膜孔複合体蛋白群の動的構造と機能と病態

3.学会等名

金沢大学・北陸先端科学技術大学院大学融合科学共同専攻第1回共同ワークショップ(招待講演)

4.発表年

2017年

## 1.発表者名

Hazawa M, Kobayashi A, Wong RW

## 2 . 発表標題

ROCK-dependent phosphorylation of NUP62 regulates p63 nuclear transport in squamous cell carcinoma

## 3 . 学会等名

The 2017 ASCB | EMBO Meeting (国際学会)

4.発表年

2017年

#### 1.発表者名

Mohamed MS, Kikuchi Y, Watanabe-Nakayama T, Taoka A, Kobayashi A, Hazawa M, Kodera N, Uchihashi T, Minamoto T, Fukumori Y, Ando T, Wong RW

#### 2 . 発表標題

Nuclear Pore Selective Barrier Dynamics as Revealed by HigSpeed Atomic Force Microscopy in Colorectal Cancer Cells

# 3 . 学会等名

The 2017 ASCB | EMBO Meeting (国際学会)

4.発表年

2017年

## 1.発表者名

Dewi F, Domoto T, Hazawa M, Kobayashi A, Douwaki T, Minamoto T, Wong RW

#### 2.発表標題

Colorectal cancer cells require glycogen synthase kinase3 for sustaining mitosis via translocated promotor region (Tpr) dynein interaction.

## 3 . 学会等名

The 2017 ASCB | EMBO Meeting (国際学会)

4 . 発表年

2017年

#### 1.発表者名

Mohamed MS, Kikuchi Y, Watanabe-Nakayama T, Taoka A, Kobayashi A, Hazawa M, Kodera N, Uchihashi T, Minamoto T, Fukumori Y, Ando T, Wong RW

## 2 . 発表標題

Nuclear Pore Complex Dynamics Revealed by High-Speed Atomic Force Microscopy in Colorectal Cancer Cells.

#### 3.学会等名

International Symposium on Atomic Force Microscopy at Solid-Liquid Interfaces (国際学会)

## 4.発表年

2017年

## 1.発表者名

Mohamed MS, Kikuchi Y, Watanabe-Nakayama T, Taoka A, Kobayashi A, Hazawa M, Kodera N, Uchihashi T, Minamoto T, Fukumori Y, Ando T, Wong RW

## 2 . 発表標題

Loss of Nuclear Pore Selective Barrier Revealed by High-Speed Atomic Force Microscopy in Colorectal Cancer Cells

## 3 . 学会等名

日本生物物理学会第55回年会

## 4.発表年

2017年

#### 1.発表者名

Mohamed MS, Kikuchi Y, Watanabe-Nakayama T, Taoka A, Kobayashi A, Hazawa M, Kodera N, Uchihashi T, Minamoto T, Fukumori Y, Ando T, Wong RW

#### 2 . 発表標題

High-speed atomic force microscopy visualization of the nuclear pores dynamics in colon cancer cells

## 3 . 学会等名

第17回日本蛋白質科学会年会

## 4.発表年

2017年

## 1.発表者名

塚原涼太,小林亜紀子,Wong RW,羽澤勝治

#### 2 . 発表標題

皮膚組織幹細胞におけるNup153 の役割

## 3 . 学会等名

第69回細胞生物学会大会

# 4. 発表年

2017年

| 1 | I. 発表者名<br>Dewi F, Kobayashi A, Sabit H, Douwaki T, Dong Y, Hazawa M, Hartono, Shabierjiang J, Nakada M, Wong RW |
|---|--|
| 2 | 2.発表標題   |
|   | Mitotic crosstalks between translocated promoter region (Tpr) and Aurora A are key determinants of Ependymoma.   |
|   |  |
|   |  |
|   |  |
| _ | 3 . 学会等名   |
| - |  |
|   | 第69回細胞生物学会大会   |
|   |  |
| 4 | 4.発表年  |

1.発表者名

2017年

Mohamed MS, Kikuchi Y, Watanabe-Nakayama T, Taoka A, Kobayashi A, Hazawa M, Kodera N, Uchihashi T, Minamoto T, Fukumori Y, Ando T, Wong RW

2 . 発表標題

Dynamics and Behavior of Cancer Nuclear Pore Complexes as Revealed by High-Speed Atomic Force Microscopy

3 . 学会等名

日本生化学会北陸支部第35回大会

4 . 発表年 2017年

1.発表者名

Dewi F, Domoto T, Hazawa M, Kobayashi A, Douwaki T, Minamoto T, Wong RW

2 . 発表標題

Colorectal cancer cells require glycogen synthase kinase-3 for Sustaining mitosis via translocated promoter region(Tpr)-dynein interaction

3 . 学会等名

日本生化学会北陸支部第35回大会

4 . 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

| 1.著者名 Herausgegeben von D'Angelo, Maximiliano (References10: Richard Wong)   | 4 . 発行年<br>2018年     |
|--|----------------------|
| 2.出版社<br>Springer International Publishing                                   | 5.総ページ数<br>VIII, 240 |
| 3.書名 Nuclear Pore Complexes in Genome Organization, Function and Maintenance |                      |

〔出願〕 計0件

## 〔取得〕 計1件

| 産業財産権の名称 「高速原子間力顕微鏡による細胞小器官の観察のための試料調製方法」 | 発明者<br>ウォングウィンチェ<br>ンリチャード 他 | 権利者<br>同左 |
|---|------------------------------|-----------|
| 産業財産権の種類、番号                               | 取得年                          | 国内・外国の別   |
| 特許、特開2019-095243                          | 2019年                        | 国内        |

# 〔その他〕

| https://nanolsi.kanazawa-u | 分子が細胞の運命を決定する仕組みる<br>.ac.jp/achievements/achievements-t<br>用いて大腸がん細胞核核膜孔の動きの<br>jp/rd/47455 | 955/ |  |
|----------------------------|---|------|--|
|                            |   |      |  |
|                            |   |      |  |
|                            |   |      |  |

6.研究組織

| _6. |  |                           |                       |    |
|-----|--|---------------------------|-----------------------|----|
|     |  | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号) | 備考 |