

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 5 月 26 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03504

研究課題名(和文) がん微小環境の間質細胞におけるSrcの機能とがん進展

研究課題名(英文) Src function and cancer progression in stromal cells of the cancer microenvironment

研究代表者

岡田 雅人 (Okada, Masato)

大阪大学・微生物病研究所・教授

研究者番号：10177058

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：本課題では、がんの増殖や進展におけるがん微小環境の役割や作用機序を明らかにするために、様々ながん種において機能亢進しているがん原遺伝子産物Srcに焦点をあてて、がん微小環境の間質細胞(線維芽細胞など正常細胞)におけるSrc活性化の意義解明を目的とした研究を行った。まず、がん微小環境因子によるSrc遺伝子の転写活性化機構、Src制御因子Cskの機能欠損マウスを用いたがん微小環境におけるSrc活性化の意義の解析を行った。また、Src活性化因子CDCP1によるがん進展制御機構を解明し、Srcを標的とした創薬に向けた基礎資料を提供した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本課題では、がんの発症や進展の分子機序を解明することにより、新たな治療標的を社会に提供することを目的とした研究を行った。研究対象として、世界で最初に同定されたがん遺伝子であるにもかかわらず、ヒトがんの発症や進展における役割が未だに十分理解されていないSrc遺伝子に着目し、そのがん細胞やがん微小環境における発現上昇や活性化の分子機序と意義を解析した。本研究は、ヒトがんにおけるSrc遺伝子の重要性を改めて実証し、新たな治療標的としてSrc遺伝子の発現や活性の調節に関わる分子群を提供している点で学術的な意義が認められる。

研究成果の概要(英文)：In this project, to clarify the role of the cancer microenvironment and its mechanism of action in cancer growth and progression, we focused on the proto-oncogene product Src, which is upregulated in various cancer types, and conducted research to clarify the significance of Src activation in stromal cells (normal cells such as fibroblasts) in the cancer microenvironment. First, we analyzed the mechanism of transcriptional activation of the Src gene by cancer microenvironment factors and the significance of Src activation in the cancer microenvironment using functionally deficient mice of the Src regulator Csk. We also elucidated the regulatory mechanism of cancer progression by the Src activator CDCP1 and provided basic data for Src-targeted drug discovery.

研究分野：腫瘍生物学

キーワード：がん微小環境 がん進展 Src Csk TGF-beta 遺伝子発現 CDCP1 細胞競合

## 1. 研究開始当初の背景

### (1) がん微小環境

近年、がん細胞を取り巻く「がん微小環境」の間質細胞が、がんの増殖や進展に重要な役割を担うことで注目されている。間質に多く存在する線維芽細胞は、がん微小環境に浸潤してくる様々な細胞から分泌される Transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) などのサイトカインに応答してがん付随線維芽細胞 (CAF) に形質転換し、炎症性サイトカインやマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) を分泌することによって、がん細胞の土壌を耕すとされている。また、上皮性がん細胞が浸潤する際には、CAF が先導して集団的浸潤を導くことも報告されている。がん病巣に浸潤する免疫系細胞は、炎症性サイトカインなどを介してがんの増殖や進展をむしろ促し、さらに、血管内皮細胞は腫瘍血管新生の材料を提供する。こうしたことから、がんの進展を制御するためには、がん細胞のみならずがん微小環境を制御することが重要と考えられている。

### (2) ヒトがんと Src がん原遺伝子

Src チロシンキナーゼは世界で最初に同定されたがん原遺伝子産物である。通常 Src は、Csk という制御因子によって活性が厳密に制御されているが、活性化型となると強いがん化能を発揮する。一方で、近年の広汎ながんゲノム解析においても、ヒト腫瘍の Src 遺伝子には有意な体細胞変異が認められないことから、Src 遺伝子はがん化のドライバー遺伝子としては機能しないとされている。しかしながら、多様なヒトのがん種、特に胃がん、乳がん、大腸がんなどの上皮がんにおいては、Src の有意な発現上昇や活性化が認められ、Src が細胞骨格再編、運動能、MMPs 分泌などの活性化を介して、がんの進展、特に浸潤・転移において重要な役割を担うことが明らかにされている。また、白血病の原因遺伝子 BCR-ABL の阻害剤 (Imatinib) に耐性を獲得した再発がんにおいても Src が機能亢進し、Src を標的とした阻害剤 (Dasatinib など) が、がん治療薬として臨床で用いられている。しかし、がんにおける Src の機能亢進の分子機序やその役割については未だに不明な点が多く残されている。

### (3) TGF- $\beta$ による Src の機能亢進

我々は、2018年度までの基盤研究 B「ヒト腫瘍における Src の制御破綻と腫瘍進展」において、がん細胞における Src の発現亢進や活性化の分子機序の解析を進めてきた。その過程で、上皮細胞や上皮系がん細胞では、TGF- $\beta$ による上皮間葉転換 (EMT) に伴って、Src の発現が転写レベルで亢進し、細胞運動や浸潤能の促進に寄与することを見出した。また一方で、線維芽細胞や線維芽細胞などの間葉系細胞においても、Src が TGF- $\beta$ に応答して活性化し、その活性が細胞の形質転換や組織構築の再編を誘導することを明らかにした。これらのことから、がん微小環境における TGF- $\beta$ が、線維芽細胞など間質細胞の Src を活性化することによって、がん悪性化を促進することが示唆されている。こうした予備的な知見から、がん進展には、がん細胞のみならず、がん微小環境における Src の活性化が重要な役割を担うとの考えに至った。しかし、TGF- $\beta$ による Src の発現亢進や活性化機構、及びそれらの意義の解析が重要課題となっている。

### (4) Csk の機能欠損変異による Src の活性化

近年、ある種のヒト腫瘍において、Src の抑制因子 Csk の遺伝子に一定の頻度で体細胞変異が認められ (リンパ系腫瘍の約 8%、悪性メラノーマの約 3%)、また、その約半数が機能欠損変異であることが見出された。Csk 機能欠損変異体 (CskD332N) は dominant negative に作用して Src を活性化することから、リスクの高い変異である可能性が考えられた。そこで、CskD332N をヘテロに knock-in したモデルマウスを作製してその変異の意義を解析したところ、Src の活性化に伴い、線維芽細胞の形態変化や運動能の亢進、移植がん細胞の浸潤・転移能の亢進などが観察された。これらの表現型から、Csk 機能欠損変異マウスが、がん微小環境における Src 活性化のがん進展への寄与を解明するための有用なモデルとなることが期待されたが、その in vitro 及び in vivo での実証が課題として残されていた。

### (5) CDCP1 による Src の活性化

一方で我々は、がんにおける Src の活性化因子として膜アダプター蛋白質 CUB domain-containing protein 1 (CDCP1) に着目した解析を進めてきた。CDCP1 は、細胞内ドメインに Src によってリン酸化されかつ Src を結合して活性化する部位を持つ膜一回貫通型の糖タンパク質である。これまでに、CDCP1 ががんの浸潤転移を促進すること、EGF 受容体やインテグリンなど膜受容体と相互作用すること、EGFR 阻害剤による再発がんや、EGFR や Ras の活性化、Hypoxia などで発現誘導されること、さらに、発現上昇と予後不良との相関も報告され、CDCP1 ががんの進展において重要な役割を担うことが明らかにされている。これらの知見より、CDCP1 ががんにおける主要な Src 活性化因子として機能することが示唆されているが、その作用機序にも未だ不明な点が多く残されている。

## 2. 研究の目的

本課題では、がん微小環境の主に間質細胞における Src の発現上昇や活性化の分子機序を解明し、そのがん進展における意義を評価することにより、新たな創薬標的を開拓することを目的として以下の研究を行った。

- (1) TGF- $\beta$ による Src 遺伝子の転写活性化機構とがん進展における意義の解明
- (2) Csk 機能欠損変異マウスを用いた Src 活性化のがん発症や進展における意義の解明

### (3) CDCP1 による Src 活性化のがん進展における意義の解明

## 3. 研究の方法

### (1) TGF-β による Src 遺伝子の転写活性化機構とがん進展における意義の解明

TGF-β による EMT が顕著に誘導される正常な乳腺上皮細胞 MCF10A を用いて Src 遺伝子の転写活性化機構の解析を行なった。活性化エンハンサーを同定するために、H3K27Ac、Smad2/3/4、及び AP-1 (JUN) に対する抗体を用いた ChIP-seq 解析を行った。同定されたエンハンサーの機能は、Luc assay で評価した。また、CRISPR-Cas9 システムによりエンハンサー領域を欠損した細胞を作成し、TGF-β 刺激に対する応答性を検討した。

### (2) Csk 機能欠損変異マウスを用いた Src 活性化のがん発症や進展における意義の解明

Csk 機能欠損変異 (Csk<sup>D332N</sup>) を CRISPR-Cas9 システムを用いたノックイン法により ES 細胞に導入し、Csk<sup>D332N/+</sup>マウス系統を確立した。Csk<sup>+/+</sup>および Csk<sup>D332N/+</sup>線維芽細胞株は、マウスの皮膚線維芽細胞に SV40 T 抗原を導入することで樹立した。Csk<sup>D332N/+</sup>マウス皮下に Lewis lung carcinoma (LLC) 細胞を移植し、腫瘍形成と肺転移を観察した。また、線維芽細胞と LLC 細胞の三次元共培養系を確立し、LLC 細胞の運動能を定量的に評価した。さらに、APC の機能欠損マウス (Apc<sup>Δ14</sup>) と Csk<sup>D332N/+</sup>マウスを交配させて得られる Apc<sup>Δ14</sup>/Csk<sup>D332N/+</sup>マウスについて Dextran sodium sulfate (DSS) 処理による大腸での発がん実験を行った。

### (3) CDCP1 による Src 活性化のがん進展における意義の解明

CDCP1 の機能は、Madin-Darby canine kidney (MDCK) 細胞、CDCP1 の誘導発現系を導入した MDCK 細胞、さらに CRISPR-Cas9 システムで作製した CDCP1-KO 細胞の三次元培養系で解析した。また、CDCP1-KO マウスを作製し、代償性腎肥大への CDCP1 の寄与を解析した。細胞競合現象における脂質ラフトにおける CDCP1-Src の役割はコラーゲンシート上での二次元培養系で解析した。正常 MDCK 細胞と Src 及び CDCP1 誘導系を導入した MDCK 細胞を 35:1 の割合で混合培養し、Src の発現及び CDCP1 発現による Src 活性化が細胞運命に与える影響を観察した。

## 4. 研究成果

### (1) TGF-β による Src 遺伝子の転写活性化機構とがん進展における意義の解明 (ref.1)

#### ① TGF-β による Src 遺伝子の転写活性化機構

がん微小環境における Src の発現上昇の分子機序を明らかにするために、TGF-β による Src 遺伝子の転写活性化機構を解析した。MCF10A を TGF-β で刺激すると、EMT の進行にともなって Src 蛋白質及び Src mRNA の発現量が上昇することが確認された (図 1)。TGF-β 受容体の阻害剤 (LY364947) で処理した細胞や Smad4-KO 細胞で、TGF-β による Src の発現亢進が抑制されたことから、Canonical な TGF-β シグナルを介して Src 遺伝子の発現が活性化していることが確認された。

転写活性化に関わるエンハンサーを同定するために、H3K27Ac 及び Smad2/3 に対する抗体を用いて ChIP-seq 解析を行なった。その結果、H3K27Ac 陽性の活性化型エンハンサーが Src 遺伝子の 5' 上流に 1ヶ所 (エンハンサー A)、intron 内に 2ヶ所 (エンハンサー B、C) 同定された。それぞれのエンハンサー領域について Luc assay を行なった結果、エンハンサー B のみが TGF-β に応答することが明らかになった。さらに、エンハンサー B 内の Smad Binding Site (SBS#1, SBS#2) に変異を導入した reporter を用いた解析より、エンハンサー B に Smad が結合することにより転写が活性化することが確認された。さらに、AP1 (JUN) に対する抗体を用いた ChIP-seq 解析より、エンハンサー B に TGF-β に応答して JUN も結合することが示された。また、JUN 結合サイトに変異を導入した Luc assay、JUN キナーゼの阻害剤や JUN Knock-down により TGF-β 依存性の Src の発現亢進が抑制された。これらの結果から、TGF-β シグナルの下流で、Smad 経路と AP-1 経路が協調して Src 遺伝子の転写を活性化することが示唆された (図 2)。

#### ② がん進展における意義

Src の発現亢進の意義を明らかにするために、エンハンサー B (TSE: TGF-β-responsive SRC enhancer) を欠損させた MCF10A 細胞を作製し、TGF-β による EMT に対する影響を観察した。TSE 欠損により TGF-β に応答した Src の発現亢進が抑制される一方で、通常の EMT に伴う細胞内シグナルは正常細胞同様に活性化された。細胞形態も正常細胞同様に上皮細胞から間葉系細胞へと変換することも確認された。これらのことから、形態的な EMT については Src の発現亢進は影響しないことが明らかになった。一方で、正常細胞では Src の発現亢進に伴い分子量 120kDa 付近の蛋白質のチロシンリン酸化が亢進するが、TSE 欠損細胞ではそのリン酸化の亢進が抑制されることが見出された。Src の基質蛋白質で 120kDa のものとして細胞運動において必須の役割を担う Focal adhesion kinase (FAK) が知られているため、リン酸化抗体を用いて解析した結果、FAK

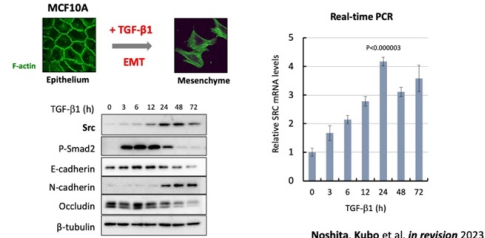


図 1. TGF-β による EMT に伴う Src の蛋白質および mRNA の発現上昇。

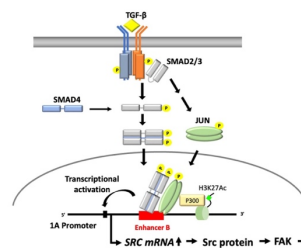


図 2. TGF-β による Src 遺伝子の発現活性化機構。



の Src によるリン酸化と活性化が更新していることが確認された。さらに、TGF- $\beta$  に応答した細胞運動能について Wound healing assay により解析したところ、TSE 欠損細胞では運動能の亢進が有意に抑制されることが明らかとなった。以上の結果より、TGF- $\beta$  による Src の発現亢進は、EMT に伴う細胞運動能の活性化に特異的に機能することが示唆された。

## (2) Csk 機能欠損変異マウスを用いた Src 活性化のがん発症や進展における意義の解明

### ① Csk 機能欠損変異マウスの解析

Csk<sup>+/+</sup> および Csk<sup>D332N/+</sup> マウスの皮下に同系統の LLC 細胞を移植し、18 日後に形成された腫瘍の大きさを定量した結果、Csk<sup>D332N/+</sup> マウスにおいて腫瘍形成が有意に亢進していることが確認された。また 4 週間後肺への転移を組織学的に評価したところ、Csk<sup>D332N/+</sup> マウスでのみ肺転移が認められた (図 3)。これらの結果から、がん微小環境にある細胞での Src の活性化が腫瘍の形成および転移を促進することが明らかとなった。

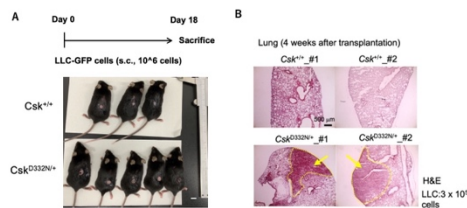


図 3. A) Csk<sup>D332N/+</sup> マウスにおける腫瘍形成能の活性化。B) Csk<sup>D332N/+</sup> マウスにおけるがん転移能活性化。

### ② Src 活性化線維芽細胞の解析

次に、がん微小環境を構成する線維芽細胞における Src の活性化ががん細胞にどのような影響を与えるか、*in vitro* の共培養系で検討した。LLC 細胞単独培養、LLC 細胞と正常線維芽細胞の共培養、および LLC 細胞と Csk<sup>D332N/+</sup> 線維芽細胞の共培養により Spheroid を形成させ、培養基質上での LLC 細胞の動きを観察した。その結果、Csk<sup>D332N/+</sup> 線維芽細胞との共培養により LLC 細胞の運動性が有意に更新することが認められた。

その機序を明らかにするために線維芽細胞が分泌する液性因子の寄与を検討した。LLC 単独培養で形成した Spheroid に、正常線維芽細胞あるいは Csk<sup>D332N/+</sup> 線維芽細胞の培養上清を添加して LLC 細胞の運動性を観察した。その結果、Csk<sup>D332N/+</sup> 線維芽細胞の培養上清の添加によって LLC 細胞の運動性が顕著に亢進することが観察されたことから、Src 活性化線維芽細胞が LLC 細胞の運動性を刺激する因子を産生することが示唆された。

その液性因子を同定するために、正常線維芽細胞及び Csk<sup>D332N/+</sup> 線維芽細胞について RNA-seq 解析を行った結果、Hepatocyte growth factor (HGF) の遺伝子発現が顕著に上昇していることが見出された。また、Growth factor array 解析により HGF が確かに分泌亢進していることが確認された。さらに、Csk<sup>D332N/+</sup> 線維芽細胞の共培養による LLC 細胞の運動性の亢進が Met 阻害剤で抑制され、HGF 単独添加によって LLC 細胞の運動性が顕著に亢進することも認められた。以上の結果より、Src が活性化された線維芽細胞において HGF の産生が亢進し、それによってがん細胞の運動性や浸潤能が活性化することが示唆された。よって、がん微小環境における Src の活性化が腫瘍形成や転移能を促進する機序の一つとして、HGF などの増殖因子の産生亢進が重要な役割を担うことが示唆された。

### ③ がん発症における Src 活性化の意義

Csk<sup>D332N/+</sup> マウスを長期間観察しても、がんの自然発症頻度は正常マウスと同程度であり、Src ががん発症のドライバーとしては機能しないことが確認された。そこで、大腸がんの主要な発がん要因である Apc が抑制遺伝子の一部を欠損するマウス (Apc<sup>Δ14</sup>) を用いた解析を行った。正常 (WT) マウス、Apc<sup>Δ14</sup> マウス、Csk<sup>D332N/+</sup> マウスを交配させ、WT/WT、WT/Csk<sup>D332N/+</sup>、Apc<sup>Δ14</sup>/WT、Apc<sup>Δ14</sup>/Csk<sup>D332N/+</sup> の 4 通りの遺伝的バックグラウンドのマウスを作製し、それらに DSS を投与することによる発がん実験を行った。その結果、Apc<sup>Δ14</sup>/Csk<sup>D332N/+</sup> マウスにおいて腫瘍形成が顕著に亢進することが認められた。このことから、Src の活性化が、がん細胞自体の進展においても大きく寄与することが改めて確認された。

## (3) CDCP1 による Src 活性化のがん進展における意義の解明

### ① CDCP1 による Src の活性化 (ref.4)

我々は、脂質ラフトで Src を活性化する因子として CDCP1 を同定した。本課題では、脂質ラフトにおける CDCP1-Src のがん進展における意義の解析を行なった。CDCP1 の誘導発現系を導入した正常上皮細胞 MDCK 細胞をコラーゲンゲル中でシストを形成させ、CDCP1 の発現の影響を観察した。その結果、CDCP1 の発現により Src の顕著な活性化とともにシストの形態が大きく変化し、コラーゲンゲル中に細胞突起が進展することが観察された。また、Src を活性化できない変異型 CDCP1 (YF) や脂質ラフトに局在できない変異型 CDCP1 (CG) ではその効果が抑制されることから、Src の活性と脂質ラフトへの局在が重要なことが確認された。また、脂質ラフトへの CDCP1 の発現により Src の下流で転写因子 Stat3 が特異的に活性化することが認められた。さらに、Stat3 の活性化により MMPs の発現が顕著に誘導され、その活性が細胞突起の進展に寄与することも明らかとなった (図 4)。以上の結果から、CDCP1 の発現亢進により内在性の Src-Stat3 経路が活性化し、細胞の形態変化や細胞基質内への浸潤能が更新することが明らかとなった。

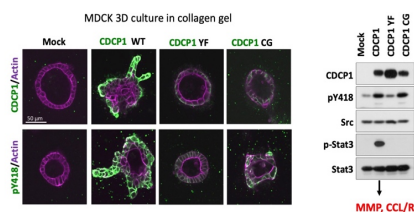


図 4. 左) CDCP1 の発現による MDCK 細胞 (シスト) の形態変化。右) CDCP1 の発現による脂質ラフトにおける Src および Stat3 の活性化。

## ② HGF-Met シグナルと CDCP1 (ref.3)

一方で、HGF が細胞突起進展など CDCP1 発現細胞と同様な形態変化を誘導することが知られている。そこで、CDCP1-KO MDCK 細胞を用いて解析を行なった結果、HGF 添加および Met の発現により誘導される形態変化が CDCP1-KO 細胞では消失することから、CDCP1 と HGF-Met シグナルが協調して機能する可能性が示唆された。その関連性をさらに検証するために、CDCP1 と Met を高発現する悪性度の高い肺がん細胞 MDA-MB-231、及びいずれも発現していない良性肺がん細胞 T47D を用いた解析を行なった。MDA-MB-231 の CDCP1 を Knock-down すると、Met の発現量および活性が低下することが観察され、CDCP1 が Met の膜局在を安定化する機能があることが示唆された。また、CDCP1 の Knock-down により細胞運動を先導する Lamellipodia の形成が抑制され in vitro での細胞浸潤能が低下することが認められた。一方、Met を発現させた T47D 細胞に CDCP1 を発現させると Src が活性化し、HGF 依存性の細胞浸潤能が亢進することが観察された。また、CDCP1 発現により細胞骨格の再編が著しく活性化することが見出され、その原因を解析した結果、CDCP1 により ARHGEF7 という Rac の GEF が活性化していることが見出された。細胞浸潤能の低下は ARHGEF7 を Knock-down した MDA-MB-231 細胞でも認められたことから、CDCP1-Src の下流で ARHGEF7 を介する細胞骨格の再編が細胞運動能の活性化に寄与することが示唆された (図 5)。

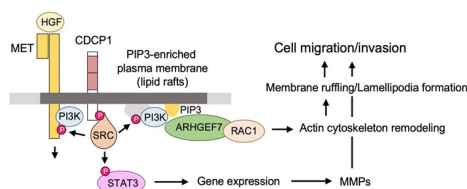


図 5. HGF-Met と協調した CDCP1-Src シグナル経路。ARHGEF7 を介する細胞骨格再編の活性化

## ③ 代償性腎肥大と CDCP1 (ref.4)

HGF-Met と CDCP1 の関連性を in vivo で検証するために、HGF の発現が誘導されることが知られている組織再生の実験系として、片側の腎臓摘出によって誘導される代償性腎肥大に着目して解析を行なった。正常マウスおよび CDCP1-KO マウスの片側の腎臓を摘出したのち、経時的に対側の腎臓の大きさや組織を解析した。その結果、CDCP1-KO マウスでは対側の腎肥大が有意に抑制されることや、初期段階における Met や Stat3 の活性化も抑制されていることが観察された。これらの結果から、生体内においても CDCP1 が HGF-Met シグナルの制御因子として機能することが強く示唆された。

## ④ 前がん細胞の運命決定における CDCP1-Src (ref.2)

近年、上皮細胞のがん化の最初期段階において変異が入った異常な細胞が、周囲の正常細胞に認識されて上皮組織から排除される現象 (細胞競合現象) の存在が明らかにされ、がん化制御の新しい局面として注目されている。これまでに、Src の活性化細胞は上皮層の Apical 側に排除されることが報告されてきた。しかし、我々の研究室で用いてきた MDCK 細胞 (Type 1) では、Src 活性化細胞はむしろ Basal 側に浸潤することが見出されていた。そこで本課題では、これらの相反する現象を生じる分子メカニズムの解析を行なった。

まず、コレステロール合成阻害剤やコレステロール除去剤の処理により Basal 浸潤が抑制されて Apical 排除が活性化することが見出され、脂質ラフトの関与が示唆された。そこで、Src を脂質ラフトの内部あるいは外部に特異的に局在化させる細胞系を作製して解析した。その結果、Src が脂質ラフト内に局在化した場合に Basal 浸潤が誘導されること、またその際に Stat3 が活性化することが明らかとなった。さらに、CDCP1 を高発現することにより内在性の Src が活性化した細胞も Basal 浸潤が誘導されるが、脂質ラフトに局在できない変異 CDCP1 (CG) の発現では Apical 排除が活性化することも観察された (図 6)。以上の結果から、がん化に伴う CDCP1 の発現誘導などによって Src が脂質ラフト内で活性化した場合には、細胞競合による排除が抑制されむしろ Basal 側への浸潤が促進され、がん悪性化へと運命決定されることが示唆された (図 7)。

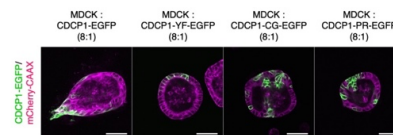


図 6. 脂質ラフトでの CDCP1-Src の活性化による Basal 浸潤の誘導

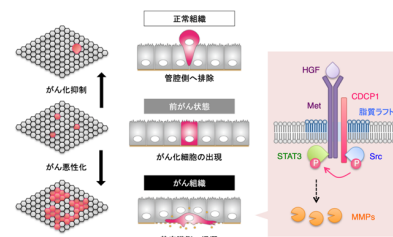


図 7. 脂質ラフト内外での Src の活性化が前がん細胞の運命を決定する!

## References

- Noshita S, Kubo Y, Kajiwara K, Okuzaki D, Nada S and Okada M. A novel TGF- $\beta$ -responsive enhancer regulates SRC expression and epithelial-mesenchymal transition-associated cell migration. *bioRxiv* 2022.11.25.517908. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.11.25.517908>
- Kajiwara K, Chen PK, Abe Y, Okuda S, Kon S, Adachi J, Tomonaga T, Fujita Y, Okada M. Src activation in lipid rafts confers epithelial cells with invasive potential to escape from apical extrusion during cell competition. *Curr Biol*. 2022 Aug 22;32(16):3460-3476.e6. doi: [10.1016/j.cub.2022.06.038](https://doi.org/10.1016/j.cub.2022.06.038).
- Kawase N, Sugihara A, Kajiwara K, Hiroshima M, Akamatsu K, Nada S, Matsumoto K, Ueda M, Okada M. SRC kinase activator CDCP1 promotes hepatocyte growth factor-induced cell migration/invasion of a subset of breast cancer cells. *J Biol Chem*. 2022 Mar;298(3):101630. doi: [10.1016/j.jbc.2022.101630](https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.101630).
- Kajiwara K, Yamano S, Aoki K, Okuzaki D, Matsumoto K, Okada M. CDCP1 promotes compensatory renal growth by integrating Src and Met signaling. *Life Sci Alliance*. 2021 Feb 11;4(4):e202000832. doi: [10.26508/lsa.202000832](https://doi.org/10.26508/lsa.202000832).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Noshita S, Kubo Y, Kajiwara K, Okuzaki D, Nada S and Okada M.	4. 巻 1
2. 論文標題 A novel TGF- $\beta$ -responsive enhancer regulates SRC expression and epithelial-mesenchymal transition-associated cell migration.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 517908
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1101/2022.11.25.517908	査読の有無 無
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 Kajiwara K, Chen PK, Abe Y, Okuda S, Kon S, Adachi J, Tomonaga T, Fujita Y, Okada M.	4. 巻 32
2. 論文標題 Src activation in lipid rafts confers epithelial cells with invasive potential to escape from apical extrusion during cell competition.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Curr Biol.	6. 最初と最後の頁 3460-3476
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.cub.2022.06.038.	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 Kawase N, Sugihara A, Kajiwara K, Hiroshima M, Akamatsu K, Nada S, Matsumoto K, Ueda M, Okada M.	4. 巻 298
2. 論文標題 SRC kinase activator CDCP1 promotes hepatocyte growth factor-induced cell migration/invasion of a subset of breast cancer cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Biol Chem.	6. 最初と最後の頁 101630 ~ 101630
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jbc.2022.101630	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 Kajiwara K, Yamano S, Aoki K, Okuzaki D, Matsumoto K, Okada M.	4. 巻 4
2. 論文標題 CDCP1 promotes compensatory renal growth by integrating Src and Met signaling.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Life Sci Alliance	6. 最初と最後の頁 202000832
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.26508/lisa.202000832.	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 Tanaka K, Ito Y, Kajiwara K, Nada S, Okada M	4. 巻 525
2. 論文標題 Ubiquitination of Src promotes its secretion via small extracellular vesicles.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 184-191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.02.057	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 Tsukamoto T, Kajiwara K, Nada S, Okada M	4. 巻 234
2. 論文標題 Src mediates TGF- $\beta$ -induced intraocular pressure elevation in glaucoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Cell Physiol.	6. 最初と最後の頁 1730-1744
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcp.27044.	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9件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 野下創史、久保祐貴、西田裕毅、奥崎大介、岡田雅人
2. 発表標題 TGF- $\beta$ 刺激によるがん原遺伝子SRCの発現誘導機構の解明
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野下創史、久保祐貴、西田裕毅、奥崎大介、岡田雅人
2. 発表標題 TGF- $\beta$ 1 刺激によるがん原遺伝子SRCの発現誘導機構の解明
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 富嶋 佳乃、名田 茂之、岡田 雅人
2. 発表標題 がん微小環境におけるがん原遺伝子Src活性化意義の解明
3. 学会等名 第94回日本生化学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 池田 由利子、赤松 香奈子、梶原 健太郎、岡田 雅人
2. 発表標題 がん細胞におけるCDCP1介在シグナル伝達経路の役割
3. 学会等名 第94回日本生化学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野村 優斗、名田 茂之、岡田 雅人
2. 発表標題 発がん段階におけるがん遺伝子Srcと制御因子Cskの意義
3. 学会等名 第94回日本生化学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 梶原 健太郎、山野 莊太郎、青木 一洋、奥崎 大介、松本 邦夫、岡田 雅人
2. 発表標題 CDCP1 promotes compensatory renal growth by integrating Src and Met signaling
3. 学会等名 第73回日本細胞生物学会
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 梶原 健太郎、松本 郁夫、岡田 雅人
2. 発表標題 腎臓尿細管の再生におけるシグナル伝達の時空間的制御
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野下 創史、久保 祐貴、西田 裕毅、岡田 雅人
2. 発表標題 TGF- $\beta$ 1 刺激がもたらすがん原遺伝子SRCの転写活性化機構の解明
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 河瀬 直之、杉原 充哉、岡田 雅人
2. 発表標題 HGF依存的な浸潤現象におけるCDCP1の役割
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会
4. 発表年 2019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
---------------------------	-----------------------	----

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