

令和 3 年 5 月 25 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2019～2020

課題番号：19K22563

研究課題名(和文)炎症と腫瘍形成に伴う間質リモデリングの時空間的制御の解析法の確立

研究課題名(英文) Establishment of analysis method for spatiotemporal control of interstitial remodeling

研究代表者

菊池 章 (Kikuchi, Akira)

大阪大学・医学系研究科・教授

研究者番号：10204827

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：間質は組織幹細胞の恒常性を維持に必要である一方、炎症や腫瘍形成時には病態を増悪する。また、間質細胞の空間的位置関係が幹細胞性の維持に重要である。私共はWnt5aが大腸の炎症誘導時に潰瘍部直下の既存のマーカーと一致しない線維芽細胞に局限して発現することを見出した。本課題では、炎症を背景とした大腸がんモデルマウスを用いて、Wnt5aが発現する線維芽細胞を1細胞シーケンス解析法により同定した。また、Wnt5aノックアウトにより腫瘍が縮小する際に特定の線維芽細胞が減少することも見出した。したがって、Wnt5a発現線維芽細胞の空間的情報が、炎症を背景とした大腸腫瘍形成に重要であることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、1細胞RNAシーケンス法によって様々な臓器を構成する細胞のサブセットが次々と報告されており、今後これらをリファレンスとして各種疾患発症メカニズムを理解する情報科学的研究が加速すると考えられる。本研究では、炎症誘導性大腸がんをモデルとして、1細胞シーケンス解析とイメージング技術を有機的に結びつけて、Wnt5a発現線維芽細胞を同定し、Wnt5aの発現低下により他の線維芽細胞群の増殖が抑制され、大腸腫瘍形成が阻害されることを明らかにした。この成果により、病態を引き起こす間質リモデリングの時空間的制御の解析法の一つが確立したことから、学術的意義が大きい。

研究成果の概要(英文)：While mesenchymal tissues are essential for the maintenance of homeostasis of tissue-specific stem cells, it also promotes the aggressiveness of tumorigenesis and inflammation. In addition, spatial localization of fibroblasts is important for the maintenance of stemness. We found that Wnt5a is expressed in fibroblasts beneath of the ulcerative lesions in the colon, and the fibroblasts do not express typical markers of activated fibroblasts. In this study, using AOM/DSS-induced inflammatory colon cancer mouse model, we identified new type of fibroblasts which express Wnt5a by the combination of single cell RNA sequence and imaging technology. The fibroblasts were localized to the lesion surrounding tumors and knockout of Wnt5a decreased numbers of the different set of fibroblasts, as well as the reduction of numbers and sizes of tumors. The results suggest that spatial and temporal regulation of remodeling of inflammatory cells is important for the tumorigenesis based on inflammation.

研究分野：腫瘍生物学

キーワード：Wnt5a 炎症 大腸腫瘍 1細胞シーケンス 線維芽細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

炎症と腫瘍形成に伴う間質リモデリングの時空間的制御の解析法の確立

1. 研究開始当初の背景

間質は組織幹細胞の恒常性維持と適切な増殖や分化に必要である一方、炎症や腫瘍形成時には病態を増悪する要因となる。近年、間質細胞には遺伝子発現パターンに応じたいくつかの亜集団(サブセット)が存在し、正常時には特定の間質細胞サブセットと組織幹細胞の空間的位置関係が幹細胞性の維持に重要であることが明らかになりつつある。私共は20年以上にわたって、Wntシグナルによる細胞機能制御の分子機構を明らかにしてきた。Wnt5aはカテニン非依存性経路を活性化する代表的リガンドであり、Wnt5a/カテニン非依存性経路はがんや炎症に関与することが明らかになってきたが、Wnt5aの発現と腫瘍形成の関連はがん種により異なる可能性があり、その差異が何を背景に生じうるのか未解明な点が多い。私共は、Wnt5aシグナルと腸管炎症との関連を解析する過程で、炎症状態では潰瘍部直下でWnt5a陽性線維芽細胞が増加すること、Wnt5a陽性線維芽細胞は既存の活性化線維芽細胞マーカーを発現していないことを見出した。線維芽細胞は均一な細胞集団ではなく遺伝子発現パターンの異なるサブセットに分類される。Wnt5aを発現する線維芽細胞のサブセットにどのような意義があり、炎症に伴う発がん過程で微小環境を介して腫瘍増殖がいかにより制御されているかは不明である。また、Wnt5a発現細胞をはじめ、複数存在する線維芽細胞サブセットの数や質、空間分布を決定する分子機構は不明である。さらに、炎症や腫瘍が進行する過程で組織化された間質サブセットの空間的攪乱(間質リモデリング)が病態形成をいかに修飾するのかも判然としないので、これらを統合的に理解するための解析法が必要となっている。

2. 研究の目的

間質細胞の主体である線維芽細胞に着目し、病態形成に伴う間質リモデリングの経時的・空間的な変化をインフォマティクスとイメージングの観点から統合的に解析する方法論を確立することを目的とする。

3. 研究の方法

上記目的を遂行するため、Wnt5a cKO マウスを用いた炎症誘発型大腸がんマウスモデルの腫瘍組織と正常組織から線維芽細胞をセルソーターにて単離し、1細胞RNAシーケンス(scRNA-seq)を行った。

(1) 間質リモデリングの細胞動態解析

成獣マウスに発がん物質であるアゾキシメタン(AOM, 10 mg/kg)投与後、腸炎誘発剤デキストラン硫酸ナトリウム(DSS, 3%)を一週間自由飲水させると、4-6週後には大腸腺腫、20週経過後は大腸腺がんへと推移した(AOM/DSS誘導性発がんモデル)。Wnt5a cKO マウス(CAG-CreER Wnt5a flox マウス)にAOM/DSSを処置した後にタモキシフェンを投与することにより時期特異的にWnt5aをノックアウトして、腫瘍ならびに間質細胞に与えるWnt5a欠損の影響を解析した。

(2) 間質リモデリングの1細胞RNAシーケンス解析

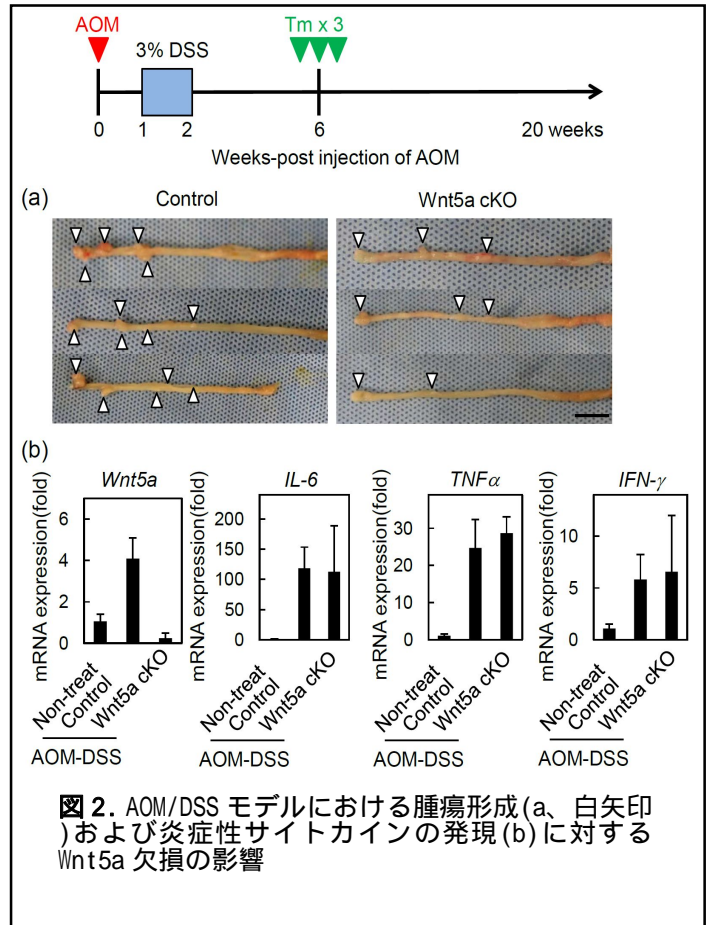
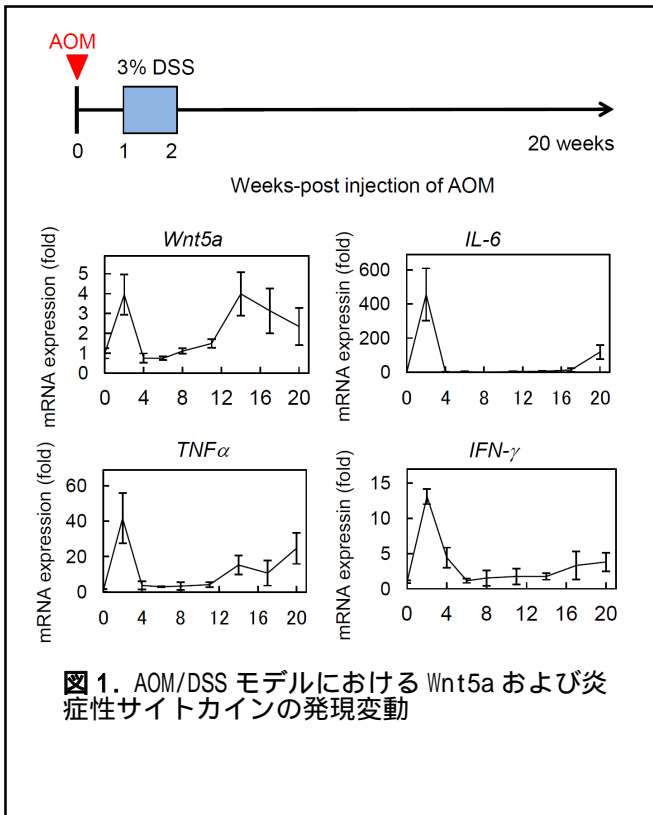
野生型マウス由来のAOM/DSS大腸がんマウスモデルの腫瘍組織と正常組織から、Gp38陽性細胞(血管内皮細胞、上皮細胞、血球細胞のマーカーは陰性)を線維芽細胞としてセルソーターにて単離し、1細胞RNAシーケンス(scRNA-seq)を行った。遺伝子発現パターンと、それに基づく機能解析の結果から、線維芽細胞のクラスタリングを行い複数のサブセットを同定し、Wnt5a発現細胞を同定した。すでに報告されている大腸の正常時および炎症時における線維芽細胞のscRNA-seqデータとの統合解析を行い、軌道推定によって炎症から腫瘍に至る線維芽細胞サブセットの経時的な変化を明らかにした。次にWnt5a cKO マウス由来の腫瘍組織より単離した線維芽細胞との比較を行い、Wnt5aの発現抑制により影響を受ける細胞群を特定し、その機能解析を行った。また、イメージングにより、そのような細胞群の実際のがん組織における挙動を確認した。さらにリガンド-受容体相互作用データベースに基づき、線維芽細胞を含むがん微小環境における細胞間の相互作用を解析した。

4. 研究成果

(1) 間質リモデリングの細胞動態解析

対照マウスおよびWnt5a cKO マウスにAOM/DSSを処置した後にタモキシフェンを投与することにより時期特異的にWnt5aをノックアウトして、大腸の腫瘍形成、炎症関連サイトカイン量、臨床症状等の表現型に対するWnt5a欠損の影響を解析した。対照マウスの大腸組織では、DSS処理直後(2週目)にWnt5aの発現が上昇し、その後炎症の鎮静化とともに発現が低下した(6週目)。しかし、12週以降ではWnt5aの発現は再び上昇に転じ、腫瘍が形成される14週から20週に発現が増加した(図1 IL-6, TNF等の炎症性サイトカインの発現もこの時期に再上昇し

た。DSS 処理後 4 週で Wnt5a をノックアウトし、Wnt5a の再発現上昇を抑制したところ、サイトカインの発現再上昇には変化がなかったが、腫瘍形成が抑制された(図 2)。

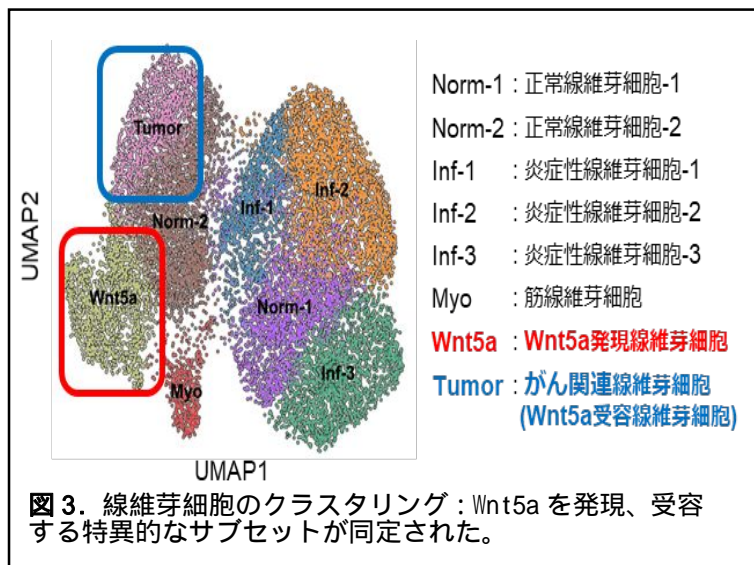


(2) 間質リモデリングの 1 細胞 RNA シーケンス解析

AOM/DSS 大腸がんモデルにて、Wnt5a と各種線維芽細胞マーカーを染色したところ、Wnt5a は上皮が剥離した管腔側に存在する線維芽細胞に発現していたが、腫瘍組織の大部分を占める活性化線維芽細胞のマーカーである S100a4 を発現する細胞とは一致しなかった。野生型マウス由来の AOM/DSS 大腸がんマウスにおいて形成されたがん組織および正常組織から線維芽細胞を単離し、1 細胞 RNA シーケンス (scRNA-seq) を行った。これまで報告されている大腸の正常時および炎症時における線維芽細胞の scRNA-seq データと統合解析を行ったところ、がん化の過程で線維芽細胞はいくつかの特徴的なサブセットに分けることができた(図 3)。

軌道推定の結果、2 種類の正常線維芽細胞を起源として、発がんに至る過程で線維芽細胞のサブセットが変化していることが判明し、炎症からがん化に至る線維芽細胞の全体像を明らかにした。その中で Wnt5a は Tnc(+) Cd34(-) の集団で特異的に発現することが確認され、活性化線維芽細胞とは異なる集団であることが判明した。また、Wnt5a の受容体の発現パターンの検討より、発がん過程で初めて誘導される線維芽細胞集団(がん関連線維芽細胞)が Wnt5a を受容するサブセットである可能性が示唆された。さらに、Wnt5a cKO マウスの腫瘍組織より単離した線維芽細胞の scRNA-seq 結果より、Wnt5a の発現抑制によってがん関連線維芽細胞の割合が大きく低下することが示された(図 4)。

すなわち、Wnt5a はがん関連線維芽細胞に特異的に作用し、その集団を維持していることが示唆された。そのサブセットについて、集団を特徴づけるマーカー遺伝子の解析の結果、がんの進展を促進するがん関連線維芽細胞の一種と考えられた。実際に腫瘍組織のイメージングを



行ったところ、がん関連線維芽細胞はがんを取り巻く間質内に存在したが、Wnt5a cK0によりその割合が大きく減少した。Wnt5a cK0 マウスにおける腫瘍縮小の表現型と併せると、Wnt5a はがん関連線維芽細胞を制御し、発がん促進に関与することが明らかとなった。がん微小環境における Wnt5a 発現線維芽細胞ならびに Wnt5a 受容線維芽細胞であるがん関連線維芽細胞の関係を明らかにすべく、がん組織における免疫細胞の scRNA-seq データとの統合解析を行った。リガンド - 受容体相互作用データベースに基づいた解析の結果、Wnt5a 発現線維芽細胞は他の細胞腫と比較して、がん関連線維芽細胞との相互作用が強固であることが示唆された(図 5)。

本研究により、がんの悪性化に寄与する線維芽細胞を維持する集団として新たな線維芽細胞サブセットを同定し、その両者の相互作用を支える分子として Wnt5a が重要な機能を担っていることを明らかにできたと考えている。

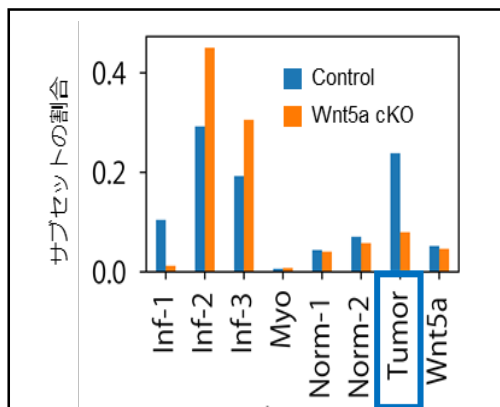


図 4. 線維芽細胞サブセットの割合の変化: Wnt5a cK0によりがん関連線維芽細胞の割合が大きく低下する。

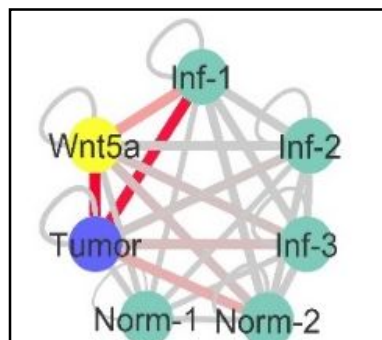


図 5. 線維芽細胞間の相互作用: Wnt5a 発現線維芽細胞はがん関連線維芽細胞と最も強く相互作用する。

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 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Harada, T., Sada, R., Osugi, Y., Matsumoto, S., Matsuda, T., Hayashi-Nishino, M., Nagai, T., Harada A., Kikuchi, A.	4. 巻 133
2. 論文標題 Palmitoylated CKAP4 regulates mitochondrial functions through an interaction with VDAC2 at ER-mitochondria contact sites	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cell Science	6. 最初と最後の頁 jcs249045
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1242/jcs.249045	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 Kimura, K. Matsumoto, S., Harada, T., Morii, E., Nagatomo, I., Shintani, Y., Kikuchi, A.	4. 巻 111
2. 論文標題 ARL4C is associated with initiation and progression of lung adenocarcinoma and represents a therapeutic target	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 951 ~ 961
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.14303	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 Sada, R., Kimura, H., Fukata, Y., Fukata, M., Yamamoto, H., Kikuchi, A.	4. 巻 12(608)
2. 論文標題 Dynamic palmitoylation controls the microdomain localization of the DKK1 receptors CKAP4 and LRP6.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Science Signaling	6. 最初と最後の頁 aat9519
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1126/scisignal.aat9519	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 Osugi, Y., Fumoto, K., Kikuchi, A.	4. 巻 39(16)
2. 論文標題 CKAP4 Regulates Cell Migration via the Interaction with and Recycling of Integrin.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Biology	6. 最初と最後の頁 e00073-19
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1128/MCB.00073-19	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 Fumoto, K., Takigawa-Imamura, H., Sumiyama, K., Yoshimura, SH., Maehara, N., Kikuchi, A.	4. 巻 132(24)
2. 論文標題 Mark1 regulates distal airspace expansion through type I pneumocyte flattening in lung development.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Cell Science	6. 最初と最後の頁 jcs235556
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/jcs.235556	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 Matsumoto, S., Yamamichi, T., Shinzawa, K., Kasahara, Y., Nojima, S., Kodama, T., Obika, S., Takehara, T., Morii, E., Okuyama, H., and Kikuchi, A.	4. 巻 10(1)
2. 論文標題 GREB1 induced by Wnt signaling promotes development of hepatoblastoma by suppressing TGF signaling.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 3882
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-11533-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 Kimura, H., Yamamoto, H., Harada, T., Fumoto, K., Osugi, Y., Sada, R., Maehara, N., Hikita, H., Mori, S., Eguchi, H., Ikawa, M., Takehara, T., Kikuchi, A.	4. 巻 25(6)
2. 論文標題 CKAP4, a DKK1 Receptor, Is a Biomarker in Exosomes Derived from Pancreatic Cancer and a Molecular Target for Therapy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Cancer Research	6. 最初と最後の頁 1936 ~ 1947
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1078-0432.CCR-18-2124	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35件(うち招待講演 9件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 山本 英樹, 佐田 遼太, 菊池 章
2. 発表標題 アネキシンA2によるDKK1受容体CKAP4の細胞膜への輸送制御
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 瀬田 みなみ, 松本 真司, 福本 巧, 菊池 章
2. 発表標題 肝細胞がんにおけるWnt標的遺伝子GREB1の発現と細胞増殖制御
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 佐田 遼太, 高田 直季, 木村 公一, 菊池 章
2. 発表標題 The Dickkopf1 and FOXM1 positive feedback loop is associated with tumor growth of pancreatic and esophageal cancer
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 名越 章裕, 佐田 遼太, 木村 公一, 山本 英樹, 菊池 章
2. 発表標題 サンドイッチELISA法を用いた肺がん患者における血清CKAP4タンパク濃度の測定
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 新沢 康英, 松本 真司, 種村 篤, 藤本 学, 菊池 章
2. 発表標題 悪性黒色腫におけるGREB1 isoform 4の発現機構解析と治療への応用
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 原田 武志, 佐田 遼太, 大杉 祥仁, 松本 真司, 菊池 章
2. 発表標題 パルミトイル化CKAP4はVDAC2を介してミトコンドリア機能を制御する
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 松本 真司, 山道 拓, 新沢 康英, 奥山 宏臣, 菊池 章
2. 発表標題 Wntシグナル標的遺伝子GREB1によるTGF β シグナルの抑制を介した肝芽腫形成の制御
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 Akira Kikuchi
2. 発表標題 Wnt signaling and molecular target therapy
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Akira Kikuchi
2. 発表標題 Wnt5a signaling and Colitis-associated tumor formation
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Akikazu Harada, Shinji Matsumoto, Akira Kikuchi
2. 発表標題 Recruitment of KRAS downstream target ARL4C to membrane protrusions accelerates pancreatic cancer cell invasion
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 Kosuke Iguchi, Hidetoshi Gon, Hirokazu Kimura, Shinji Matsumoto, Takumi Fukumoto, Akira Kikuchi
2. 発表標題 DKK1-CKAP4 signaling is associated with poor prognosis of HCC and CKAP4 might represent a novel therapeutic target.
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 菊池 章
2. 発表標題 上皮形態形成研究を基盤とした新規抗がん剤開発
3. 学会等名 第51回日本膵臓学会大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本 英樹, 佐田 遼太, 菊池 章
2. 発表標題 アネキシンA2によるDKK1受容体CKAP4の細胞膜への輸送制御
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 瀬田 みなみ, 松本 真司, 福本 巧, 菊池 章
2. 発表標題 肝細胞がんにおけるWnt標的遺伝子GREB1の発現と細胞増殖制御
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 佐田 遼太, 高田 直季, 木村 公一, 菊池 章
2. 発表標題 The Dickkopf1 and FOXM1 positive feedback loop is associated with tumor growth of pancreatic and esophageal cancer
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 名越 章裕, 佐田 遼太, 木村 公一, 山本 英樹, 菊池 章
2. 発表標題 サンドイッチELISA法を用いた肺がん患者における血清CKAP4タンパク濃度の測定
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 新沢 康英, 松本 真司, 種村 篤, 藤本 学, 菊池 章
2. 発表標題 悪性黒色腫におけるGREB1 isoform 4の発現機構解析と治療への応用
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 原田 武志, 佐田 遼太, 大杉 祥仁, 松本 真司, 菊池 章
2. 発表標題 パルミトイル化CKAP4はVDAC2を介してミトコンドリア機能を制御する
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 松本 真司, 山道 拓, 新沢 康英, 奥山 宏臣, 菊池 章
2. 発表標題 Wntシグナル標的遺伝子GREB1によるTGF β シグナルの抑制を介した肝芽腫形成の制御
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 Akira Kikuchi
2. 発表標題 Wnt signaling and molecular target therapy
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Akira Kikuchi
2. 発表標題 Wnt5a signaling and Colitis-associated tumor formation 菊池 章
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Akikazu Harada, Shinji Matsumoto, Akira Kikuchi
2. 発表標題 Recruitment of KRAS downstream target ARL4C to membrane protrusions accelerates pancreatic cancer cell invasion
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 Kosuke Iguchi, Hidetoshi Gon, Hirokazu Kimura, Shinji Matsumoto, Takumi Fukumoto, Akira Kikuchi
2. 発表標題 DKK1-CKAP4 signaling is associated with poor prognosis of HCC and CKAP4 might represent a novel therapeutic target.
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 菊池 章
2. 発表標題 上皮形態形成研究を基盤とした新規抗がん剤開発
3. 学会等名 第51回日本膵臓学会大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Akira Kikuchi
2. 発表標題 The Novel Target Molecule of Wnt/Beta-Catenin Signaling and Cancer
3. 学会等名 Gordon Conference（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 菊池章、佐田遼太、木村公一、山本英樹
2. 発表標題 二つの受容体LRP6とCKAP4を介するDKK1シグナルによる細胞機能制御
3. 学会等名 第71回日本細胞生物学会大会 合同年次大会・第19回日本蛋白質科学会年会.(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 麓勝己、今村寿子、隅山健太、吉村成弘、菊池章
2. 発表標題 オルガノイドと数理モデルで迫る形態形成の仕組み
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原田武志、松本真司、廣田傑、木村公一、藤井慎介、菊池章
2. 発表標題 肝腫瘍に対するARL4Cを標的としたアンチセンス核酸を用いた新規がん治療法の開発.
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 松本真司、山道拓、新沢康英、奥山宏臣、菊池章
2. 発表標題 新規Wntシグナル標的遺伝子によるTGFシグナルの抑制を介した肝芽腫形成の制御
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 山道 拓、松本 真司、奥山 宏臣、菊池 章
2. 発表標題 WntシグナルはTGFシグナルを抑制することにより肝芽腫の腫瘍形成を促進する
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 原田 昭和、松本 真司、菊池 章
2. 発表標題 肺癌細胞の腫瘍浸潤におけるAr14c-IQGAP1の相互作用
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 木村 賢二、松本 真司、新谷 康、菊池 章
2. 発表標題 Ar14cを標的とした新規肺腺癌治療薬の開発
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 佐田 遼太、木村 公一、山本 英樹、菊池 章
2. 発表標題 DKK1受容体CKAP4のPALMチン酸化を介したシグナル制御機構
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 新沢 康英、松本 真司、山道 拓、笠原 勇矢、野島 聡、小玉 尚宏、小比賀 聡、竹原 徹郎、森井 英一、奥山 宏臣、菊池 章
2. 発表標題 Wnt/ β -cateninシグナルの新規標的遺伝子GREB1は、TGF β シグナルの抑制を介して肝芽種形成を促進する
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 高田 直季、木村 公一、菊池 章
2. 発表標題 DKK1-CKAP4シグナルと転写因子FOXO1のpositive feedback loop形成機構
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 小山浩史, 飯島幹夫, 岸田昭世, 菊池 章 (分担執筆)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 648
3. 書名 決定版 阻害剤・活性化剤ハンドブック	

1. 著者名 木村公一, 松本真司, 菊池 章 (分担執筆)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 504
3. 書名 がん生物学イラストレイテッド 第2版	

〔産業財産権〕

〔その他〕

大阪大学医学系研究科分子病態生化学
<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/molbiobc/>

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
研究協力者	麓 勝巳 (Fumoto Katsumi)		
研究協力者	原田 武志 (Harada Takeshi)		
研究協力者	原田 昭和 (Harada Akikazu)		

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