

令和 5 年 5 月 31 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03515

研究課題名（和文）がん微小環境の酸性化に対する細胞の応答機構の解析

研究課題名（英文）Analysis of cellular response to acidification of tumor microenvironments

研究代表者

三木 裕明（Miki, Hiroaki）

京都大学・工学研究科・教授

研究者番号：80302602

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究ではがん悪性化因子PRLの高発現によって引き起こされる酸性環境適応に関して解析を進めた。PRLを高発現する細胞ではリソソームが細胞膜と融合するlysosomal exocytosisが活発に起こっており、細胞外へプロトンを放出することで、酸性環境下でも細胞内pHを通常近くに維持していることが分かった。また、特定のシグナル伝達がlysosomal exocytosisを活性化していることを見つけた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

悪性化したがん組織が酸性化していることは古くから知られてきたが、がん細胞の応答機構は長らく不明だった。本研究では、がん細胞がリソソームの膜動態を調節することで積極的にプロトンを排出して、酸性環境に適応してゆく仕組みを新たに発見することができた。がん悪性化の本態をその周辺環境との関わりの中で理解し、また、がんの人為的コントロールに道を開く重要な研究成果と評価できる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we investigated the cellular adaptation to acidic environments, which is caused by overexpression of PRL, a molecule driving cancer malignancy. We found that lysosomal exocytosis occurs actively in PRL-overexpressing cells, releasing protons to the cell exterior and thereby maintaining intracellular pH even under acidic conditions. We also discovered that specific signaling activates lysosomal exocytosis.

研究分野：細胞生物学

キーワード：がん

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1)がん細胞のエネルギー代謝は通常の細胞と大きく異なっており、グルコースを大量に消費して乳酸を産生することが知られる。そのために、がん細胞自身やその周辺環境を次第に酸性化してゆくことが古くから指摘されてきた。最近のイメージング技術の大きな進展の結果、実験動物の生体内に生じたがん組織の pH を定量解析することが可能となり、実際に悪性化したがん組織の pH は 6.5 程度にまで酸性化していることが明らかにされている。生体内の pH が 7.4 前後に厳密に調節されていることを考えると、これは非常に強い酸性環境であるが、このような過酷な pH 環境に対してがん細胞がどのように応答して、また活発に増殖を続けられるのかほとんど分かっていなかった。

(2)私たちは大腸がんの転移巣などで高発現するがん悪性化因子 PRL の機能解析を進め、その直接結合タンパク質として  $Mg^{2+}$  トランスポーター CNNM を見つけ、さらにその遺伝子欠損マウスの解析からがん悪性化進展における重要性を明らかにしてきた。PRL の機能解析研究を進める中で、PRL を発現させた細胞が生体内の生理的 pH に近い pH 7.5 ではほとんど増殖せず、悪性化したがん組織で見られるような pH 6.5 などの酸性環境で活発に増殖するようになることを見つけた。このとき、PRL 高発現細胞ではリソソーム由来の小胞が細胞膜に融合する lysosomal exocytosis と呼ばれる現象が起こっており、細胞外に積極的に水素イオンを排出することで細胞内 pH の酸性化を防いでいることが示唆された。本研究では、この lysosomal exocytosis による細胞の酸性環境適応の仕組みや lysosomal exocytosis の調節の仕組み、さらにはそのがん悪性化における重要性について追究することにした。

### 2. 研究の目的

本研究では、がんの悪性化プロセスにおける細胞の酸性環境適応や lysosomal exocytosis の重要性を追究した。がん細胞は特殊なエネルギー代謝を行っており、悪性化と共に組織は酸性化するが、この正常な細胞にとって過酷な環境の中で、どのようにしてがん細胞が活発に増殖できるのか分かっていなかった。私たちはがんの悪性化進展に関わる分子 PRL の機能解析から、PRL を高発現する細胞が酸性側にシフトした pH 6.5 でもっとも活発に増殖することを見つけていた。また、この現象にリソソームが細胞膜と融合して内腔物質を細胞外に放出する lysosomal exocytosis が関わっていることも見つけていた。さらに、この lysosomal exocytosis は細胞の酸性環境への適応だけでなく、内腔のプロテアーゼなどを放出することでがんの浸潤運動を積極的に促している可能性も考えられた。培養細胞や遺伝子改変マウス、さらに線虫 *C. elegans* など、さまざまな実験材料を用いて重層的な解析を進め、がん悪性化進展におけるリソソーム膜動態調節の重要性や、その新たな役割の解明を目指すことを本研究の目的としていた。

### 3. 研究の方法

本研究では細胞の酸性環境適応の分子機構としての lysosomal exocytosis の起こる仕組みやその重要性を明らかにするため、マウスやヒトなどの哺乳動物由来の培養細胞を用いて、分子イメージング解析、化合物スクリーニングや遺伝子ノックダウン・ノックアウトなど、さまざまな実験手法を用いて関連分子の探索や機能解析などを進めた。培養細胞を用いた解析では、pH 応答性の蛍光分子を用いたイメージング解析によって細胞内 pH の定量解析を行った。また、プロトンの積極的な排出の分子機構を明らかにするために、既知のプロトン輸送分子などに対する阻害剤の効果を検討し、さらに ATP エネルギー依存性にプロトンを膜輸送する V-ATPase の分子イメージング解析を行なって、PRL 発現応答性の局在変化の詳細を検討した。さらに PRL 高発現によって酸性環境適応した細胞がアルカリ環境 (pH 8.0) で脆弱になり死滅する性質を利用して、この細胞死をキャンセルできる低分子化合物スクリーニングを実施し、その候補分子として見出した TGFbeta シグナル伝達系の役割について、遺伝子ノックダウン・ノックアウトによる機能的な重要性の検証実験などを行なった。また細胞外液中の酵素量の測定により、リソソーム内腔に局在するプロテアーゼのカテプシン分泌の定量解析を行ない、その特異的阻害剤の効果も検討した。

### 4. 研究成果

(1)PRL 高発現によって起こる酸性環境適応の仕組みを調べるため、細胞内の pH を蛍光インディケーターを用いたイメージングによって定量解析した。その結果、PRL 高発現細胞では pH がアルカリ寄りにシフトしており、酸性環境下でも細胞内の pH を正常に近い値で保つことができていた。一方で、通常の pH 環境下では非常に強くアルカリに寄っていることも明らかになった。このことは PRL 高発現によって、細胞内から細胞外へプロトンを積極的に排出していることを示しており、これが酸性環境適応やアルカリ環境での細胞死の原因となっていることが分かった。細胞外へプロトンを排出する膜トランスポーターとして NHE や MCT などがよく知られている。これらの分子に対してブロードに効果を発揮する低分子化合物が知られているので、PRL 高発現細胞を通常環境や酸性環境に置いた状態でそれらの効果を検討したが、細胞の増殖性に対

して顕著な効果は全くなかった。その一方で、lysosomal exocytosis を阻害することが知られていた Vacuolin-1 という化合物では、PRL 高発現による効果が打ち消されていることが分かった。以前の解析で示されていた PRL 高発現による lysosomal exocytosis の活発化と合わせて考えると、これらの実験結果は PRL 高発現が lysosomal exocytosis によってプロトンの積極的排出を促すことによって、酸性環境の中でも細胞内 pH を正常に近い値に維持できることを示している。

(2) 上の実験結果から lysosomal exocytosis による積極的なプロトン排出の重要性が明確になった。リソソーム内腔は pH が 4 から 5 にまで低下しており、高濃度のプロトンが蓄えられている。このためリソソームを細胞膜と融合することで大量のプロトンを細胞外に放出することが可能と考えられる。一方で、リソソーム膜にはプロトントランスポーターの V-ATPase が存在しており、ATP のエネルギーを利用してプロトンの膜輸送を行っている。この V-ATPase が lysosomal exocytosis によって細胞膜に運ばれ、細胞膜で恒常的にプロトン排出を行っている可能性が考えられた。V-ATPase の細胞内での分子挙動を調べるため、いくつかのサブユニットに蛍光タンパク質を融合させたコンストラクトを発現させたところ、V0c サブユニットの mCherry 融合タンパク質は内在性リソソームに局在することが分かり、生細胞でのイメージング解析を進めた。その結果、V0c-mCherry は Dox で PRL 発現を誘導してから次第に細胞の頂端部の方へ移動してゆくことが分かった。イメージング解析に用いている MDCK 細胞ではリソソームが頂端部側の細胞膜で融合することが分かっており、その部分に向けてリソソームや V-ATPase の再配置が能動的に行われていることを示す実験結果と考えられる。

(3) PRL 高発現により酸性環境適応した細胞は pH 8 などのアルカリ条件下で非常に脆弱となり死滅する。この現象を利用して、酸性環境適応に関わる機構についての化合物スクリーニング解析を行った。標的既知の低分子化合物 1,630 個を培地に加えて PRL 高発現細胞をアルカリ条件下で培養したところ、TGFbeta の受容体として機能する ALK5 の阻害剤が全て有意に細胞数を増やすことができていた。そこで細胞の pH 応答性変化に ALK5 阻害剤が効果を示すか調べたところ、PRL 高発現によるアルカリ細胞死を防ぐだけでなく、細胞の pH 応答性を元に戻すことも明らかとなった。また、ALK5 阻害剤を加えることで培地中へのリソソーム内腔酵素の分泌が抑制されていることも示され、PRL 発現誘導性の lysosomal exocytosis の活発化も阻害できることが分かった。これらの実験結果から、lysosomal exocytosis や細胞の酸性環境適応現象に TGFbeta シグナル伝達が重要である可能性が強く示唆されたので、PRL の発現状態を変えずに TGFbeta 刺激のみで lysosomal exocytosis が活性化するか調べたところ、有意なリソソーム酵素の分泌が認められた。また細胞の pH 応答性も変化することが分かった。これまで未解明だった lysosomal exocytosis の調節機構、特に細胞外からのリガンド刺激による活性化を明確に示す実験結果であり、今後の研究の展開を期待することのできる研究成果と言える。

(4) Lysosomal exocytosis に伴って、リソソームの内腔に蓄えられている各種加水分解酵素が培地中に分泌されていることを確認しており、lysosomal exocytosis が起こっていることの指標としても利用している。リソソーム内腔の加水分解酵素としてプロテアーゼのカテプシンが非常に有名であるが、このプロテアーゼが悪性化したがん組織で高発現しており、細胞外マトリックス分解や浸潤運動などにも寄与していることが指摘されている。培地中のカテプシンの定量解析を進めたところ、PRL 高発現によってカテプシン分泌量が増加することが分かった。細胞の浸潤能を定量的に解析するため、マトリゲルをはったチャンバーを用いて調べたところ、PRL 高発現細胞では浸潤運動の増加が認められた。さらに、カテプシンの特異的阻害剤を用いて実験を行ったところ、PRL 高発現による浸潤運動の増加が見られなくなった。これらの実験結果は PRL 高発現による lysosomal exocytosis が酸性環境適応だけでなく、カテプシンの分泌などによる浸潤運動を誘発することでがん悪性化に寄与している可能性を示唆するものである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Ryu Kajung, Yoshida Atsushi, Funato Yosuke, Yamazaki Daisuke, Miki Hiroaki	4. 巻 47
2. 論文標題 PRL stimulates mitotic errors by suppressing kinetochore-localized activation of AMPK during mitosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Structure and Function	6. 最初と最後の頁 75～87
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1247/csf.22034	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 Funato Yosuke, Hashizume Osamu, Miki Hiroaki	4. 巻 114
2. 論文標題 Phosphatase independent role of phosphatase of regenerating liver in cancer progression	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 25～33
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.15625	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 Lohani Sweksha, Funato Yosuke, Akiyama Yuki, Mizutani Kiyohito, Takai Yoshimi, Ishitani Tohru, Miki Hiroaki	4. 巻 135
2. 論文標題 A novel role for PRL in regulating epithelial cell density by inducing apoptosis at confluence	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Cell Science	6. 最初と最後の頁 jcs258550
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1242/jcs.258550	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 Funato Yosuke, Miki Hiroaki	4. 巻 148
2. 論文標題 The emerging roles and therapeutic potential of cyclin M/CorC family of Mg <sup>2+</sup> transporters	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 14～18
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jphs.2021.09.004	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 Okumura Shintaro, Konishi Yusuke, Narukawa Megumi, Sugiura Yuki, Yoshimoto Shin, Arai Yuriko, Sato Shintaro, Yoshida Yasuo, Tsuji Shunya, Uemura Ken, Wakita Masahiro, Matsudaira Tatsuyuki, Matsumoto Tomonori, Kawamoto Shimpei, Takahashi Akiko, Itatani Yoshiro, Miki Hiroaki ら	4. 巻 12
2. 論文標題 Gut bacteria identified in colorectal cancer patients promote tumourigenesis via butyrate secretion	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 5674
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-25965-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 Funato Yosuke, Yamazaki Daisuke, Okuzaki Daisuke, Yamamoto Nobuhiko, Miki Hiroaki	4. 巻 12
2. 論文標題 Importance of the renal ion channel TRPM6 in the circadian secretion of renin to raise blood pressure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 3683
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-24063-2	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 Huang Yichen, Mu Kaijie, Teng Xinyu, Zhao Yimeng, Funato Yosuke, Miki Hiroaki, Zhu Weiliang, Xu Zhijian, Hattori Motoyuki	4. 巻 24
2. 論文標題 Identification and mechanistic analysis of an inhibitor of the CorC Mg <sup>2+</sup> transporter	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 102370 ~ 102370
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2021.102370	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 該当する

1. 著者名 Gehring Kalle, Miki Hiroaki	4. 巻 124
2. 論文標題 Phosphatase, pseudo-phosphatase, or both? Understanding PRL oncogenicity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 British Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 1035 ~ 1036
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-020-01194-9	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 Yamazaki Daisuke, Hashizume Osamu, Taniguchi Shiho, Funato Yosuke, Miki Hiroaki	4. 巻 11
2. 論文標題 Role of adenomatous polyposis coli in proliferation and differentiation of colon epithelial cells in organoid culture	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3980
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-83590-6	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 Huang Yichen, Jin Fei, Funato Yosuke, Xu Zhijian, Zhu Weiliang, Wang Jing, Sun Minxuan, Zhao Yimeng, Yu Ye, Miki Hiroaki, Hattori Motoyuki	4. 巻 7
2. 論文標題 Structural basis for the Mg <sup>2+</sup> recognition and regulation of the CorC Mg <sup>2+</sup> transporter	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eabe6140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.abe6140	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 該当する

1. 著者名 Funato Yosuke, Yoshida Atsushi, Hirata Yusuke, Hashizume Osamu, Yamazaki Daisuke, Miki Hiroaki	4. 巻 55
2. 論文標題 The Oncogenic PRL Protein Causes Acid Addiction of Cells by Stimulating Lysosomal Exocytosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Developmental Cell	6. 最初と最後の頁 387 ~ 397 .e8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.devcel.2020.08.009	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 Wu Yanying, Funato Yosuke, Meschi Eleonora, Jovanoski Kristijan D, Miki Hiroaki, Waddell Scott	4. 巻 9
2. 論文標題 Magnesium efflux from Drosophila Kenyon cells is critical for normal and diet-enhanced long-term memory	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e61339
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.61339	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 該当する

1. 著者名 Kozlov Guennadi, Funato Yosuke, Chen Yu Seby, Zhang Zhidian, Illes Katalin, Miki Hiroaki, Gehring Kalle	4. 巻 295
2. 論文標題 PRL3 pseudophosphatase activity is necessary and sufficient to promote metastatic growth	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 11682 ~ 11692
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.ra120.014464	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 Hashizume Osamu, Funato Yosuke, Yamazaki Daisuke, Miki Hiroaki	4. 巻 33
2. 論文標題 Excessive Mg <sup>2+</sup> Impairs Intestinal Homeostasis by Enhanced Production of Adenosine Triphosphate and Reactive Oxygen Species	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Antioxidants & Redox Signaling	6. 最初と最後の頁 20 ~ 34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/ars.2019.7951	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 Ito Shizuka, Nada Shigeyuki, Yamazaki Daisuke, Kimura Tetsuya, Kajiwara Kentaro, Miki Hiroaki, Okada Masato	4. 巻 45
2. 論文標題 p18/Lamtor1-mTORC1 Signaling Controls Development of Mucin-producing Goblet Cells in the Intestine	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Structure and Function	6. 最初と最後の頁 93 ~ 105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1247/csf.20018	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 Matsushita Moe, Nakamura Takanori, Moriizumi Hisashi, Miki Hiroaki, Takekawa Mutsuhiro	4. 巻 6
2. 論文標題 Stress-responsive MTK1 SAPKKK serves as a redox sensor that mediates delayed and sustained activation of SAPKs by oxidative stress	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eaay9778
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.aay9778	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 -

〔学会発表〕 計17件（うち招待講演 11件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 三木 裕明、船戸 洋佑
2. 発表標題 活性硫黄の化学修飾による発がん因子PRLの機能制御
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiroaki Miki, Yosuke Funato
2. 発表標題 Regulation of oncogenic protein PRL by diverse chemical modifications of its active cysteine
3. 学会等名 Redox Week in Sendai 2022（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三木 裕明
2. 発表標題 マグネシウム調節の分子病態生化学
3. 学会等名 SBCセミナー（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Sweksha Lohani, 船戸 洋佑, 穠枝 佑紀, 石谷 太, 三木 裕明
2. 発表標題 A novel role of PRL in regulating epithelial cell density by inducing apoptosis at confluence
3. 学会等名 生理研研究会『上皮膜輸送の多様性・調和機構を基盤とする異分野融合研究の創出』
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 船戸洋佑、本田茉莉、山崎大輔、三木裕明
2. 発表標題 がん細胞の酸性環境適応機構「acid addiction」の分子メカニズム解析
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 船戸洋佑、橋爪脩、山崎大輔、三木裕明
2. 発表標題 Mg <sup>2+</sup> トランスポーターCNNMの生物学的重要性と治療標的としての可能性
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yosuke Funato, Osamu Hashizume, Daisuke Yamazaki, Hiroaki Miki
2. 発表標題 Maintenance of magnesium homeostasis by CNNM and various diseases caused by its disruption
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三木 裕明、船戸 洋佑
2. 発表標題 発がん因子PRLの活性中心システイン硫黄原子の化学修飾による機能制御
3. 学会等名 レドックスR&D戦略委員会 春のシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山崎 大輔、三木 裕明
2. 発表標題 大腸がん浸潤・転移に関するがん細胞の探索
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 橋爪 脩、川邊 智史、船戸 洋佑、三木 裕明
2. 発表標題 cnm変異により線虫のボディサイズが縮小する仕組みの解析
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 船戸 洋佑、橋爪 脩、吉田 篤、山崎 大輔、三木 裕明
2. 発表標題 CNNMによるマグネシウムの輸送とその医学生物学的重要性
3. 学会等名 生理研研究会『上皮膜輸送の多様性・調和機構を基盤とする異分野融合研究の創出』（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 船戸 洋佑、橋爪 脩、吉田 篤、本田 茉子、山崎 大輔、三木 裕明
2. 発表標題 がん細胞の酸性環境への新規適応機構「acid addiction」の発見
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三木 裕明, 船戸 洋佑, 山崎 大輔
2. 発表標題 活性システインのリン酸化による細胞機能制御
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 口八二 スウェクサ, 船戸 洋佑, 三木 裕明
2. 発表標題 アポトーシスを誘導することで上皮細胞密度を決定する
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 本田 茉莉, 船戸 洋佑, 三木 裕明
2. 発表標題 標的既知化合物スクリーニングによる酸性環境適応におけるTGF- $\beta$ 経路の重要性の解明
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山崎 大輔, 橋爪 修, 谷口 詩歩, 船戸 洋佑, 三木 裕明
2. 発表標題 オルガノイド培養を用いた大腸上皮細胞の増殖および分化におけるAPCの役割の解析
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三木 裕明
2. 発表標題 がんの悪性化と酸性環境適応の分子機構
3. 学会等名 第71回日本電気泳動学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020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			
中国	Fudan University			
カナダ	McGill University			
英国	University of Oxford			