

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03851

研究課題名(和文) シングルセル解析による口腔がんの増殖と運動・転移を司るメカニズムの解明

研究課題名(英文) Elucidation of the Mechanisms Governing the Proliferation, Migration and Metastasis of Oral Cancer Cells using Single Cell Analysis

研究代表者

渡部 徹郎 (Watabe, Tetsuro)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：00334235

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)：がん微小環境に豊富に存在するTGF- β は上皮間葉移行を誘導することにより、がん細胞の運動能と転移能を亢進する。一方でTGF- β は細胞周期をG1期に停止させることで細胞増殖を抑制するが、TGF- β によるこれらの腫瘍促進作用と抑制作用の相関は不明であった。本研究課題では、細胞周期をシングルセルレベルで可視化できるシステムを用いてTGF- β がG1期にある口腔がん細胞に高い運動能と転移能を付与することを明らかにした。さらにTGF- β のこれらの作用の制御因子としてKRTAP2-3を同定した。KRTAP2-3は頭頸部がん患者の予後不良因子であることから、がん転移を抑制するための治療標的として期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで多くの研究者が「増殖をしている細胞が運動する」という通念を持ってきたが、本研究により、「増殖をしていない細胞が運動する」という新たな概念を提唱し、基礎細胞生物学におけるパラダイムシフトを起こした点で学術的意義が大きい。また、本研究の成果により新たな診断マーカーならびに治療標的が同定されたため、臨床応用面での波及効果から社会的意義も大きい。

研究成果の概要(英文)：TGF- β increases epithelial cancer cell migration and metastasis by inducing EMT. TGF- β also inhibits cell proliferation by inducing G1 phase cell-cycle arrest. However, the correlation between these tumor-promoting and -suppressing effects remains unclear. Here, we show that TGF- β confers higher motility and metastatic ability to oral cancer cells in G1 phase. Mechanistically, KRTAP2-3 is a regulator of these dual effects of TGF- β , and its expression is correlated with tumor progression in patients with head and neck cancer and migratory and metastatic potentials of oral cancer cells. Furthermore, scRNA seq reveals that TGF- β generates two populations of mesenchymal cancer cells with differential cell-cycle status through two distinctive EMT pathways mediated by Slug and KRTAP2-3. Thus, TGF- β -induced KRTAP2-3 orchestrates cancer cell proliferation and migration by inducing EMT, suggesting motile cancer cells arrested in G1 phase as a target to suppress metastasis.

研究分野：常態系口腔科学

キーワード：口腔がん 増殖 運動 転移 シングルセル解析 TGF-

1. 研究開始当初の背景

がん細胞は正常細胞が無限の増殖能を獲得することにより生じ、さらに運動・浸潤能を獲得することで、全身に転移し患者の生命を奪う。現行の多くの抗がん剤は細胞増殖を標的としているが、がんによる死亡の9割が転移に関連していることを考えると、がんの進展におけるがん細胞の運動能・浸潤能の獲得機構の解明は急務である。

肝細胞増殖因子（HGF）受容体 c-Met の発現は肝がんなどの様々ながんにおいて上昇するが、c-Met チロシンキナーゼ受容体が活性化する Ras を介する細胞内シグナル伝達経路は細胞の増殖と運動の両者を亢進することでがんの悪性を促進することが知られている。一方、がん微小環境中に豊富に存在する TGF- β の作用により、乳がんを含む多くの上皮がん細胞の浸潤・転移能が上皮間葉移行（EMT）の誘導により亢進することが応募者を含む多くのグループにより報告されている。ところが、TGF- β は細胞周期を休止させることで、上皮細胞の増殖を抑制することがわかっており、この TGF- β による運動能亢進と増殖抑制の間にはどのような関連があるかについては報告がなかった（図 1A）。

2. 研究の目的

これまでのアプローチの問題点として、TGF- β の作用を検討するにあたり、本来は多様な性質を持つ細胞集団を均一なものとして解析してきた点が挙げられる。そこで、研究代表者は細胞周期をシングルセルレベルで可視化することができるシステムを用いて、① TGF- β ががん細胞の増殖と運動を制御する統合的なメカニズムを分子・細胞レベルで解明して、② 転移をしているがん細胞のシングルセルレベルの動態を前臨床モデルにおいて検討することで、新規がん治療の標的となるような転移を亢進する候補因子を同定し、③ これらの知見の臨床的意義を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

- (1) 細胞周期をシングルセルレベルで可視化することができる蛍光プローブ（Fluorescent ubiquitination-based cell cycle indicator: Fucci）を導入した口腔扁平上皮がん細胞株（SAS-Fucci 細胞）を用いて、TGF- β のがん細胞の増殖と運動に対する作用を検討した。
- (2) さらに、TGF- β 処理した SAS-Fucci 細胞に対して RNA シークエンシングを施行することによって、TGF- β のがん細胞の増殖と運動に対する作用を制御する因子を同定した。
- (3) 上記の制御因子のがん細胞の増殖と運動・転移に対する作用を検討するために、レンチウイルスにより、その発現を上昇させるとともに、Crispr/Cas9 システムによって遺伝子欠損細胞を樹立して、増殖試験・運動試験・転移試験を施行した。また、公開データベースを用いて、制御因子の発現が頭頸部がん患者の予後に与える影響を検討した。
- (4) TGF- β 処理した SAS-Fucci 細胞に対してシングルセル RNA シークエンシングを施行することによって、TGF- β のがん細胞の増殖と運動を制御する分子機構をシングルセルレベルで解析した。

4. 研究成果

研究代表者は、細胞周期をモニタリングできる Fucci システムを用いて G1 期に移行して増殖が低下した細胞と S/G2/M 期に存在する増殖している細胞を FACS で分取して運動性試験と RNA シーケンシングを行ったところ、驚くべきことに TGF- β 処理した細胞のうち、細胞増殖期 (S/G2/M) の細胞は運動能が低く、細胞増殖休止期 (G1) の細胞の運動は顕著に亢進していること (図 1B)、さらに EMT が誘導されていること (図 1C) が明らかとなった。さらに、口腔がん細胞の同所 (舌) 移植モデルを用いて検討したところ、細胞増殖休止期の細胞の割合は原発巣と比較して転移巣において有意に上昇していた。以上の知見から TGF- β によって細胞増殖が休止した細胞の運動能が高く、がん転移に関与する可能性が示唆された。

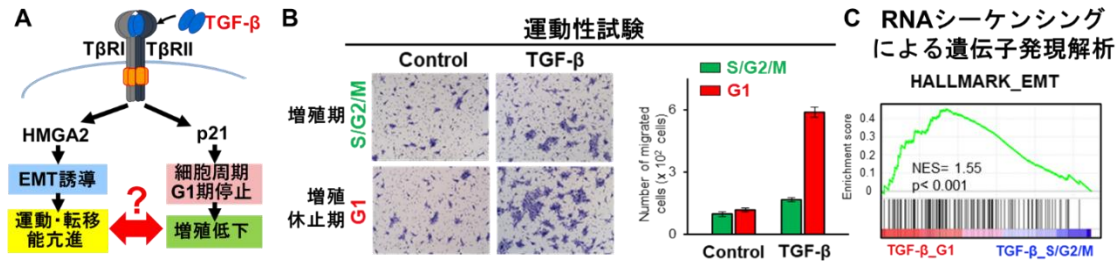


図1 TGF- β により細胞周期が G1 期で停止したがん細胞の運動能が EMT の誘導により亢進する:

(A) TGF- β は I 型(TBR1)ならびに II 型(TBR2)受容体に結合して、細胞内にそのシグナルを伝達する。TGF- β は HMGA2 や Slug などの転写因子の発現を上昇させて EMT を誘導することでがん細胞の運動・転移能を亢進しつつ、細胞周期を G1 期に停止させることで増殖を低下させるが、これらの2つの作用の関連性についてはわかっていなかった。(B) 細胞周期をモニターできる Fucci システムを用いて G1 期の細胞と S/G2/M 期の細胞を分取したところ、TGF- β によって増殖が休止した細胞の運動能が最も高かった。(C) RNA シーケンシングによる GSEA 解析により、TGF- β によって G1 期に停止した細胞においては S/G2/M 期と比較して EMT が誘導されていることが示された。

さらに、シングルセル RNA シーケンシングによる解析により、TGF- β により誘導される EMT には従来報告されていた HMGA2 転写因子発現を介するものに加えて、細胞周期が G1 期に停止した細胞を形成する新たな経路が存在することを見出した (図 2A)。

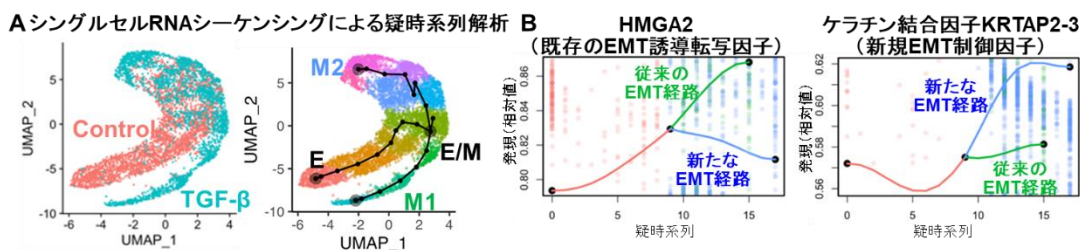


図2 TGF- β 誘導性の EMT により 2 種類の間葉系がん細胞が形成される:

(A) シングルセル RNA シーケンシングにより、TGF- β 刺激した口腔がん細胞 (水色) の遺伝子発現様式は無処理の細胞 (ピンク) と異なることが示された。これらの細胞は 12 のクラスターに分類され、疑時系列解析により、上皮細胞 (E) から部分的 EMT (E/M) を経て、2 種類の間葉系細胞 (M1 と M2) への移行することが示された。M2 の間葉系細胞においては G1 期の細胞がより多く存在していたことから、今回見出した TGF- β により G1 期で停止した運動能が高い細胞集団であることが示唆された。(B) 第 1 の EMT 経路においては、これまで EMT 誘導転写因子として知られていた HMGA2 の発現が上昇していたが、第 2 の EMT 経路においては TGF- β により G1 期で停止した細胞で発現が誘導される KRTAP2-3 の発現が上昇していた。

この現象の機序を解明するため、TGF- β により G1 期の細胞において発現が上昇する因子としてケラチン結合因子 KRTAP2-3 を同定し、KRTAP2-3 がこの新たな EMT 経路を誘導することを

明らかにした (図 2B)。これまで KRTAP2-3 の機能に関する報告はないが、KRTAP2-3 が頭頸部がん患者の予後不良因子であり (図 3A)、がん細胞において発現させると増殖を抑制し、運動能を亢進することから (図 3B)、TGF- β の 2 つの作用を制御する実行因子であることを見出した。さらに KRTAP2-3 遺伝子を欠損させた口腔がん細胞は、マウスへの同所移植モデルにおいてリンパ節転移が低下し、EMT の逆転現象である MET が生じることから (図 3C)、KRTAP2-3 が口腔がん細胞の増殖を抑制しつつ、EMT 誘導を介して運動・転移能を亢進する新規因子であり、治療標的として有望であることが示された。

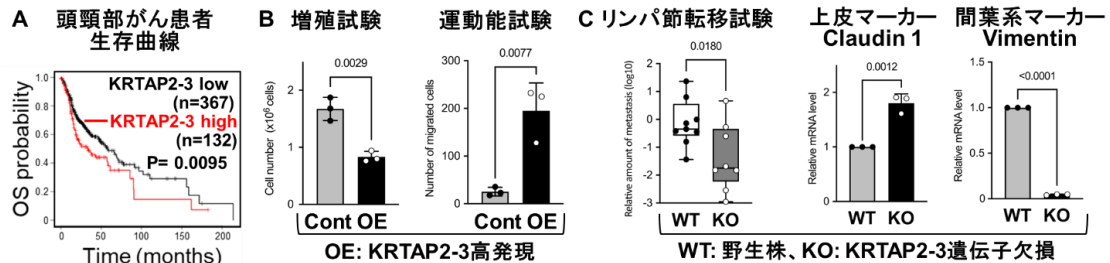


図3 頭頸部がん患者の予後不良因子 KRTAP2-3 はがん細胞の増殖を低下させつつ、EMT を誘導することで運動・転移能を亢進する：

(A) KRTAP2-3 は頭頸部がん患者の予後不良因子であることが示された。(B) KRTAP2-3 の発現を上昇させた口腔がん細胞の増殖は低下し、運動能が亢進することから TGF- β による 2 つの作用を制御する因子であることが示唆された。(C) KRTAP2-3 遺伝子を欠損させた口腔がん細胞のリンパ節転移能は低下し、間葉上皮移行(MET)が誘導されることから、KRTAP2-3 は口腔がん細胞の運動・転移能を維持することが示唆された。

本研究により TGF- β により増殖能が低下した細胞の運動・転移能が上昇するというこれまでのがん生物学におけるパラダイムを大きく変える知見が得られた (図 4)。この現象の機序を解明する過程で、TGF- β により誘導される新規 EMT 制御因子として同定された KRTAP2-3 は頭頸部がん患者の予後不良因子であり、口腔がん細胞の EMT 誘導を介して運動・転移能を亢進することから、KRTAP2-3 の発現・機能を阻害することにより、口腔がんの転移を抑制できると予測される。KRTAP2-3 の発現は正常組織では毛髪だけに限局しており、頭頸部がんなどのがん細胞において上昇することから、新たな治療標的として期待される。

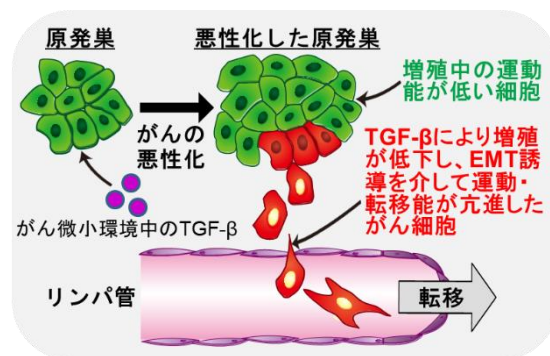


図4 TGF- β は増殖能が低く運動・転移能が高いがん細胞の形成を誘導する：

腫瘍組織に豊富に存在する TGF- β は細胞周期を G1 期に停止することで増殖が低下し、EMT を誘導することで運動・転移能が亢進したがん細胞の形成を誘導する。こうした細胞においては KRTAP2-3 の発現が上昇しており、TGF- β による 2 つの作用を制御していることから KRTAP2-3 の発現を低下させることで治療効果が期待される。

主要な業績 (* : 責任著者)

1. Takahashi K, Podyma-Inoue KA, Saito M, Sakakitani S, Sugauchi S, Iida K, Iwabuchi S, Koinuma D, Kurioka K, Konishi T, Tanaka S, Kaida A, Miura M, Hashimoto S, Okada M, Uchihashi T, Miyazono K, ***Watabe T**. TGF- β generates a population of cancer cells residing in G1 phase with high motility and metastatic potential via keratin-associated protein 2-3. *Cell Reports*, 2022 40(13):111411. doi: 10.1016/j.celrep.2022.111411.

2. Kobayashi M, Fujiwara K, Takahashi K, Yoshioka Y, Ochiya T, *Podyma-Inoue KA, ***Watabe T.** Transforming growth factor- β -induced secretion of extracellular vesicles from oral cancer cells evokes endothelial barrier instability via endothelial-mesenchymal transition. *Inflammation and Regeneration*, 2022 42(1):38. doi: 10.1186/s41232-022-00225-7
3. Kodama S, Podyma-Inoue KA, Uchihashi T, Kurioka K, Takahashi H, Sugauchi A, Takahashi K, Inubushi T, Kogo M, Tanaka S, ***Watabe T.** Progression of melanoma is suppressed by targeting all transforming growth factor- β isoforms with an Fc chimeric receptor. *Oncology Reports*. 2021 Sep;46(3):197. doi: 10.3892/or.2021.8148.
4. Sakakitani S, Podyma-Inoue KA, Takayama R, Takahashi K, Ishigami-Yuasa M, Kagechika H, Harada H, ***Watabe T.** Activation of β 2-adrenergic receptor signals suppresses mesenchymal phenotypes of oral squamous cell carcinoma cells. *Cancer Science*. 2021 Jan;112(1):155-167. doi: 10.1111/cas.14670.
5. Takahashi K, Akatsu Y, Podyma-Inoue KA, Matsumoto T, Takahashi H, Yoshimatsu Y, Koinuma D, Shirouzu M, Miyazono K, ***Watabe T.** Targeting all transforming growth factor- β isoforms with an Fc chimeric receptor impairs tumor growth and angiogenesis of oral squamous cell cancer. *Journal of Biological Chemistry*. 2020 Sep 4;295(36):12559-12572. doi: 10.1074/jbc.RA120.012492.
6. Yoshimatsu Y, Wakabayashi I, Kimuro S, Takahashi N, Takahashi K, Kobayashi M, Maishi N, Podyma-Inoue KA, Hida K, Miyazono K, ***Watabe T.** TNF- α enhances TGF- β -induced endothelial-to-mesenchymal transition via TGF- β signal augmentation. *Cancer Science*. 2020 Jul;111(7):2385-2399. doi: 10.1111/cas.14455.
7. Yoshimatsu Y, Kimuro S, Pauty J, Takagaki K, Nomiyama S, Inagawa A, Maeda K, Podyma-Inoue KA, Kajiya K, Matsunaga YT, ***Watabe T.** TGF-beta and TNF-alpha cooperatively induce mesenchymal transition of lymphatic endothelial cells via activation of Activin signals. *PLoS One*. 2020 May 1;15(5):e0232356. doi: 10.1371/journal.pone.0232356.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Takahashi Kazuki, Podyma-Inoue Katarzyna A., Saito Maki, Sakakitani Shintaro, Sugauchi Akinari, Iida Keita, Iwabuchi Sadahiro, Koinuma Daizo, Kurioka Kyoko, Konishi Toru, Tanaka Susumu, Kaida Atsushi, Miura Masahiko, Hashimoto Shinichi, Okada Mariko, Uchihashi Toshihiro, Miyazono Kohei, Watabe Tetsuro	4. 巻 40
2. 論文標題 TGF- generates a population of cancer cells residing in G1 phase with high motility and metastatic potential via KRTAP2-3	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 111411 ~ 111411
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2022.111411	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 Takahashi Kei, Abe Ko, Kubota Shimpei I., Fukatsu Noriaki, Morishita Yasuyuki, Yoshimatsu Yasuhiro, Hirakawa Satoshi, Kubota Yoshiaki, Watabe Tetsuro, Ehata Shogo, Ueda Hiroki R., Shimamura Teppei, Miyazono Kohei	4. 巻 13
2. 論文標題 An analysis modality for vascular structures combining tissue-clearing technology and topological data analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 5239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-32848-2	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 Kobayashi Miho, Fujiwara Kashio, Takahashi Kazuki, Yoshioka Yusuke, Ochiya Takahiro, Podyma-Inoue Katarzyna A., Watabe Tetsuro	4. 巻 42
2. 論文標題 Transforming growth factor- -induced secretion of extracellular vesicles from oral cancer cells evokes endothelial barrier instability via endothelial-mesenchymal transition	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Inflammation and Regeneration	6. 最初と最後の頁 38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s41232-022-00225-7	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 Nakayama Kanako, Nishijo Taku, Miyazawa Masaaki, Watabe Tetsuro, Azuma Miyuki, Sakaguchi Hitoshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Hapten sensitization to vaginal mucosa induces less recruitment of dendritic cells accompanying TGF expressing CD206 ⁺ cells compared with skin	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Immunity, Inflammation and Disease	6. 最初と最後の頁 e605
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/iid3.605	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 Ikami Yuta, Terasawa Kazue, Sakamoto Kensaku, Ohtake Kazumasa, Harada Hiroyuki, Watabe Tetsuro, Yokoyama Shigeyuki, Hara-Yokoyama Miki	4. 巻 411
2. 論文標題 The two-domain architecture of LAMP2A regulates its interaction with Hsc70	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Experimental Cell Research	6. 最初と最後の頁 112986 ~ 112986
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yexcr.2021.112986	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 Inubushi Toshihiro, Fujiwara Ayaka, Hirose Takumi, Aoyama Gozo, Uchihashi Toshihiro, Yoshida Naoki, Shiraiishi Yuki, Usami Yu, Kurosaka Hiroshi, Toyosawa Satoru, Tanaka Susumu, Watabe Tetsuro, Kogo Mikihiko, Yamashiro Takashi	4. 巻 15
2. 論文標題 Ras signaling and RREB1 are required for the dissociation of medial edge epithelial cells in murine palatogenesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Disease Models & Mechanisms	6. 最初と最後の頁 dmm049093
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dmm.049093	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 Asano Yoshiya, Okano Daisuke, Matsusaki Michiya, Watabe Tetsuro, Yoshimatsu Yasuhiro, Akashi Mitsuru, Shimoda Hiroshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Construction of transplantable artificial vascular tissue based on adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells by a cell coating and cryopreservation technique	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17989
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-97547-2	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 Yoshimatsu Y, Watabe T.	4. 巻 42
2. 論文標題 Emerging roles of inflammation-mediated endothelial-mesenchymal transition in health and disease.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Inflamm Regen	6. 最初と最後の頁 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s41232-021-00186-3	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 Kodama S, Podyma-Inoue K, Uchihashi T, Kurioka K, Takahashi H, Sugauchi A, Takahashi K, Inubushi T, Kogo M, Tanaka S, Watabe T.	4. 巻 46
2. 論文標題 Progression of melanoma is suppressed by targeting all transforming growth factor isoforms with an Fc chimeric receptor.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Onco Rep	6. 最初と最後の頁 197
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/or.2021.8148	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 Nishino K, Yoshimatsu Y, Muramatsu T, Sekimoto Y, Mitani K, Kobayashi E, Okamoto S, Eban H, Okada Y, Kurihara M, Suzuki K, Inazawa J, Takahashi K, Watabe T, Seyama K.	4. 巻 11
2. 論文標題 Isolation and characterisation of lymphatic endothelial cells from lung tissues affected by lymphangioliomyomatosis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 8406
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-88064-3	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 Yoshimatsu Yasuhiro, Kimuro Shiori, Pauty Joris, Takagaki Kazuki, Nomiya Sanae, Inagawa Akihiko, Maeda Kentaro, Podyma-Inoue Katarzyna A., Kajiya Kentaro, Matsunaga Yukiko T., Watabe Tetsuro	4. 巻 15
2. 論文標題 TGF-beta and TNF-alpha cooperatively induce mesenchymal transition of lymphatic endothelial cells via activation of Activin signals	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0232356
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0232356	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 Yoshimatsu Yasuhiro, Wakabayashi Ikumi, Kimuro Shiori, Takahashi Naoya, Takahashi Kazuki, Kobayashi Miho, Maishi Nako, Podyma Inoue Katarzyna A., Hida Kyoko, Miyazono Kohei, Watabe Tetsuro	4. 巻 111
2. 論文標題 TNF enhances TGF induced endothelial to mesenchymal transition via TGF signal augmentation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2385 ~ 2399
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14455	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 Ojima Chiharu, Noguchi Yuri, Miyamoto Tatsuki, Saito Yuki, Orihashi Hiroki, Yoshimatsu Yasuhiro, Watabe Tetsuro, Takayama Kentaro, Hayashi Yoshio, Itoh Fumiko	4. 巻 111
2. 論文標題 Peptide 2 from mouse myostatin precursor protein alleviates muscle wasting in cancer associated cachexia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2954 ~ 2964
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14520	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 Takahashi Kazuki, Akatsu Yuichi, Podyma-Inoue Katarzyna A., Matsumoto Takehisa, Takahashi Hitomi, Yoshimatsu Yasuhiro, Koinuma Daizo, Shirouzu Mikako, Miyazono Kohei, Watabe Tetsuro	4. 巻 295
2. 論文標題 Targeting all transforming growth factor- isoforms with an Fc chimeric receptor impairs tumor growth and angiogenesis of oral squamous cell cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 12559 ~ 12572
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA120.012492	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 Sakakitani Shintaro, Podyma Inoue Katarzyna A., Takayama Rina, Takahashi Kazuki, Ishigami Yuasa Mari, Kagechika Hiroyuki, Harada Hiroyuki, Watabe Tetsuro	4. 巻 112
2. 論文標題 Activation of 2 adrenergic receptor signals suppresses mesenchymal phenotypes of oral squamous cell carcinoma cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 155 ~ 167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14670	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 Kobayashi Miho, Wakabayashi Ikumi, Suzuki Yasuhiro, Fujiwara Kashio, Nakayama Masanori, Watabe Tetsuro, Sato Yasufumi	4. 巻 24
2. 論文標題 Tubulin carboxypeptidase activity of vasohibin-1 inhibits angiogenesis by interfering with endocytosis and trafficking of pro-angiogenic factor receptors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Angiogenesis	6. 最初と最後の頁 159 ~ 176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10456-020-09754-6	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 Iwasaki Kengo, Akazawa Keiko, Nagata Mizuki, Komaki Motohiro, Peng Yihao, Umeda Makoto, Watabe Tetsuro, Morita Ikuo	4. 巻 9
2. 論文標題 Angiogenic Effects of Secreted Factors from Periodontal Ligament Stem Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Dentistry Journal	6. 最初と最後の頁 9~9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/dj9010009	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 Fujimoto Makoto, Kamiyama Miki, Fuse Kosuke, Ryuno Hiroki, Odawara Takeru, Furukawa Natsuki, Yoshimatsu Yasuhiro, Watabe Tetsuro, Prchal Murphy Michaela, Sexl Veronika, Tahara Hideaki, Hayakawa Yoshihiro, Sato Takehiro, Takeda Kohsuke, Naguro Isao, Ichijo Hidenori	4. 巻 112
2. 論文標題 ASK1 suppresses NK cell mediated intravascular tumor cell clearance in lung metastasis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1633~1643
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14842	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6件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Tetsuro Watabe
2. 発表標題 Roles of signaling and transcriptional networks during maintenance of vascular systems.
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tetsuro Watabe
2. 発表標題 Roles of TGF- family signals during progression of oral cancer
3. 学会等名 13th BMP Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Katarzyna A. Inoue, Kazuki Takahashi, Sakakitani Shintaro, Daizo Koinuma, Akinari Sugauchi, Maki Saito, Atsushi Kaida, Yasuhiro Yoshimatsu, Toshihiro Uchihashi, Masahiko Miura, Kohei Miyazono, Tetsuro Watabe.
2. 発表標題 Activation of epithelial-mesenchymal transition program in oral cancer cells under TGF- β -induced cell cycle arrest.
3. 学会等名 TGF- β Superfamily Conference: Signaling in Development and Disease (FASEB) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tetsuro Watabe
2. 発表標題 Roles of TGF- β family signals during formation and maintenance of blood and lymphatic vascular systems
3. 学会等名 International Vascular Biology Meeting 2020 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Katarzyna A. Inoue, Kazuki Takahashi, Maki Saito, Atsushi Kaida, Akinari Sugauchi, Toshihiro Uchihashi, Yasuhiro Yoshimatsu, Susumu Tanaka, Masahiko Miura, Mikihiro Kogo, Tetsuro Watabe
2. 発表標題 Oral squamous carcinoma cells under TGF- β -induced cell cycle arrest represent highly motile and invasive population
3. 学会等名 AACR Virtual Special Conference: Tumor Heterogeneity: From Single Cells to Clinical Impact (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 若林育海, 吉松康裕, 紀室志織, 高橋直也, 高橋和樹, 伊東史子, 小林美穂, 井上カタジナアンナ, 宮園浩平, 渡部徹郎
2. 発表標題 TNF- α はTGF- β シグナルの増強を介してTGF- β によって誘導される血管の内皮間葉移行を促進する
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
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
---------	---------