

令和 6 年 5 月 27 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02692

研究課題名(和文)新規MAPKシグナル誘導遺伝子による細胞機能制御機構と癌におけるその破綻

研究課題名(英文)Regulation of biological processes by MAPK signaling-inducible genes

研究代表者

武川 睦寛 (Takekawa, Mutsuhiro)

東京大学・医科学研究所・教授

研究者番号：30322332

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：MAPK経路は増殖・死、免疫応答等を制御する情報伝達系であり、その異常が癌、自己免疫疾患等の病態にも深く関与する。本研究では、MAPK経路による生命機能制御とその破綻による疾患発症機構を解明する事を目標に研究を行った。まずトランスクリプトーム解析を実施して、各MAPK経路の下流で発現変動する特定の遺伝子を多数同定した。さらにこれらの遺伝子の中から機能未知遺伝子に焦点を絞って解析を進め、その発現制御機構を解明するとともに、生理機能に関しても多くの知見を得た。特にERK経路によって誘導される特定の分子が癌細胞の薬剤抵抗性に寄与する事を見出し、この分子を標的とした新たな癌治療法開発の可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

MAPK (ERK/JNK/p38) シグナルの制御破綻は、癌、自己免疫疾患等の病因・病態に深く関与するが、これらの経路の下流でどのような遺伝子の発現が変化し、最終的に細胞機能が制御されているのかに関しては、未だ不明な点が数多く残されている。本研究により、MAPK経路依存的に発現変動する未知の遺伝子が多数同定されるとともに、これらの遺伝子を介した生命機能の制御メカニズムが分子レベルで明らかとなった。特にERK経路によって発現誘導される特定の遺伝子が、癌細胞の抗癌剤抵抗性獲得に寄与している事を見出すと共に、この分子を人工的に制御することで分子標的抗癌剤の薬効を増強させることが可能であることを示した。

研究成果の概要(英文)：MAPK signaling pathways regulate various biological processes (e.g., cell proliferation, death, and immune response), and their dysregulation is involved in the etiology of various human diseases, including cancer and autoimmune disorders. In this study, we aimed to elucidate the regulatory mechanisms of biological phenomena involving MAPK signaling and their dysregulation in human diseases. Initially, using an RNA-seq technique, we identified a number of genes whose expression is regulated downstream of MAPK pathways. Of these, we focused on several genes and obtained novel findings regarding their physiological functions. In particular, we found that certain molecules induced by ERK signaling confer resistance to ERK pathway-targeted therapeutics in cancer cells and proposed a novel strategy for cancer therapy targeting these molecules.

研究分野：分子腫瘍学

キーワード：MAPK p38 JNK

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

MAPK カスケードは、外界からの様々な刺激にตอบสนองして活性化されるシグナル伝達システムであり、遺伝子発現を調節することで、増殖、分化、アポトーシスなど、多彩な細胞機能の制御に関与する。MAPK 経路は MAPKKK、MAPKK、および MAPK という三種類のキナーゼ分子から構成されており、各分子の連続的かつ段階的なリン酸化反応によってシグナルが伝搬される。このような MAPK 経路は、ヒトでは少なくとも3種類存在することが知られている。古典的 MAPK 経路である ERK 経路が、増殖因子などによって活性化され、主に細胞増殖に作用するのに対し、ストレス応答 MAPK 経路である p38 経路及び JNK 経路は、様々な環境ストレス刺激（紫外線、放射線、高浸透圧、酸化など）やサイトカイン（TNF $\alpha$ 、IL-1 など）によって活性化され、アポトーシス誘導や免疫応答の制御に中心的な役割を果たしている。細胞運命を決定して生体の恒常性維持を担うこれら MAPK 経路の異常が、癌や免疫疾患、2 型糖尿病、神経変性疾患などの発症に密接に関与する。しかし、MAPK 経路の活性制御機構や生理機能、また疾患における異常の詳細には、未だ不明な点が多く、その解明は生物学的に重要であるのみならず、上記難治性疾患の病因・病態の理解とその克服の観点からも必要不可欠である。特に MAPK 経路の下流で最終的にどのような遺伝子の発現が変化し、細胞増殖・死、炎症・免疫応答などの重要な生命現象が制御されているのか、その詳細に関しては未だ不明な点が数多く残されている。

### 2. 研究の目的

本研究では、MAPK 経路による生命機能制御とその破綻による疾患発症機構を分子レベルで解明することを目標に研究を推進した。より具体的な目標は以下の通りである。

- ・我々が独自に樹立した遺伝子改変細胞株を活用してトランスクリプトーム解析を行い、各 MAPK 経路の下流で発現量が変化する遺伝子を網羅的・系統的に同定する。
- ・同定した遺伝子の生理機能を解明し、各 MAPK 経路が生命現象（細胞の生死や免疫応答等）を制御する分子機作を明らかにする。
- ・これら分子の発現異常や機能異常が、癌や慢性炎症性疾患などの病態形成に果たす役割を明らかにする。

### 3. 研究の方法

各 MAPK 経路の下流で発現変動する遺伝子の網羅的同定に関しては、次世代シーケンサーを用いた網羅的トランスクリプトーム解析を実施した。また得られた遺伝子に関しては、分子細胞生物学、生化学、分子腫瘍学、遺伝子改変マウスモデル樹立などの様々な実験手法を駆使し、発現制御機構、生理機能、各種疾患の病態形成に果たす役割、という3つの観点から、分子・細胞・個体の各レベルで詳細な解析を実施した。

### 4. 研究成果

#### (1) 疾患関連 MEK 変異体の解析と ERK シグナル誘導遺伝子の同定

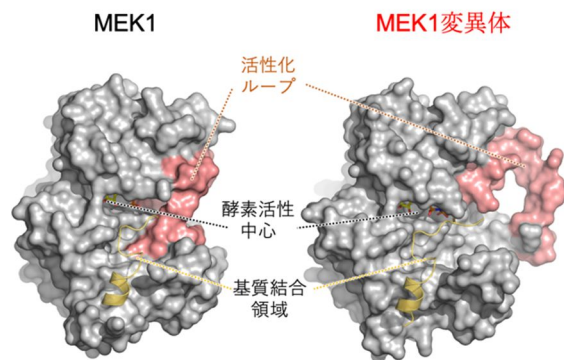
ERK 経路の上流に位置する分子（EGFR、Ras、Raf など）は、膵・大腸・肺・甲状腺癌、悪性黒色腫などの様々な固形癌や、多発性骨髄腫、白血病を含む各種血液悪性腫瘍において高頻度に遺伝子変異が認められる癌遺伝子であり、ERK 経路を恒常的に活性化して発癌を導く。特に近年の大規模癌ゲノム解析から、MEK 遺伝子の活性型変異が、肺・大腸・卵巣癌、悪性黒色腫など、様々

な癌で検出され、MEK も癌遺伝子として機能することが明らかにされている。このような ERK 経路構成因子の遺伝子変異は、癌のみならず常染色体優性遺伝性疾患である先天性 Ras-MAPK 症候群 (RASopathy) の原因となることも明らかにされている。RASopathy は特徴的臨床所見 (神経認知障害、肥大型心筋症、皮膚・筋骨格系異常など) を示す先天性疾患の総称であり、ERK 経路構成因子 (SOS1、Ras、Raf、MEK など) のいずれかに生殖細胞変異が検出される。従って、癌および RASopathy では、共通の遺伝子に活性化型の点変異が認められ、これが発癌および発生異常の原因となることが示されている。しかしながら、これら 2 疾患では、MEK を代表とする同一の遺伝子上に変異があるにも関わらず、何故、全く異なる臨床像 (発癌 vs. 発生異常) が誘発されるのか、その分子機構は全く解明されていない。

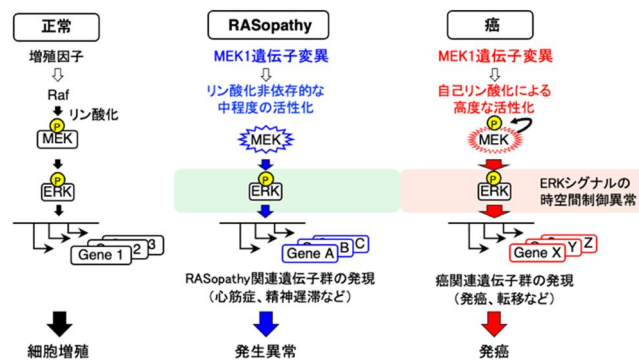
この問題を解明するため、我々はまず、癌と RASopathy の両疾患で、MEK1 遺伝子の変異部位やアミノ酸変化の種類が異なることに着目し、これら MEK1 変異体に疾患特異的な性質の違いが観察されるか検証を行った。MEK1 は通常、増殖因子などの刺激に応じて上流の Raf によってリン酸化されることで活性化するが、我々の解析から疾患由来の MEK1 変異体は、その全てが無刺激の状態でも高い酵素活性を示す恒常的活性化型となっていることが確認された。さらに興味深いことに我々は、各 MEK1 変異体の活性強度や性質が、原疾患に依存して大きく異なっていることを見出した。即ち、癌由来の MEK1 変異体は、異常な自己リン酸化能を獲得しており、極めて強い酵素活性と悪性形質転換能を有するのに対し、RASopathy 由来の変異体は自己リン酸化能を有しておらず、リン酸化非依存的に活性化して中程度の酵素活性を示し、発癌能にも乏しいことを発見した。そこでさらに MEK1 変異体の異常な活性化機構を解明するため結晶構造解析を実施した結果、RASopathy 由来 MEK1 変異体では、活性化ループが分子の外側に向かって大きく開いており、これにより、野生型 MEK1 では同ループで隠されていた基質結合領域や酵素活性中心が解放されて、非リン酸化状態でも基質 (ERK) をリン酸化し易い状態になっていることが分かった (下図)。また癌由来の MEK1 変異体では、この変化に加えて、野生型 MEK1 で認められる近接した 3 つのアミノ酸残基

(K57/H119/F129) 間の水素結合が消失しており、このことが異常な自己リン酸化能を獲得する主因であることを発見した。実際に、これら 3 つのアミノ酸残基やその周辺領域の点変異は、癌患者において高頻度に認められることから、K57/H119/F129 間の水素結合を破壊する変異を持つ MEK1 変異体のみが、自己リン酸化能を獲得して強力なキナーゼ活性を示し、最終的に発癌を導いていることが明らかとなった。

次に我々は、これら性質の異なる 2 種類の MEK1 変異体が、細胞内で ERK シグナルと遺伝子発現にどのような影響を与えるのか解析を行った。その結果、RASopathy 由来の変異体を発現する細胞では、野生型細胞と比べて、無刺激時における ERK 活性の亢進は軽度であるものの、増殖因子刺激後に起こる ERK の活性化と核移行が有意に増強し、その持続時間も延長することが分かった。またそれに伴って、細胞内のグローバルな遺伝子発現プロファイルが変化し、心筋症や精神遅滞など RASopathy の臨床症状に関連する遺伝子群の発現が選択的に亢進することを見出した。一方、癌由来の変異体を発現する細胞では、無刺激の状態でも ERK が強く活性化して核内に集積しており、その結果、特定の転写因子が常に活性化された状態となって発癌および癌の進展に関わる遺伝子が多数発現誘導されることを見



出した。これらの結果から、癌および RASopathy で認められる MEK1 変異体の疾患特異的な性質の違いが、ERK シグナルの時空間制御と細胞内の遺伝子発現プロファイルに異なるタイプの異常を引き起こし、発癌と発生異常という別個の臨床像を導いていることが明らかとなった。



また我々は、このような疾患由来 MEK 変異体を用いた遺伝子発現解析から、様々な分子標的抗癌剤 (ERK 経路阻害剤) に共通する、癌の新たな耐性獲得機構を見出すことに成功した。まず我々は、異常な ERK 活性を持つ癌細胞においてのみ、発現誘導される遺伝子が一定数存在することを発見し、さらに興味深いことに、これらの遺伝子の中に AKT 阻害分子である PHLDA1 および 2 が含まれていることを見出した。さらに、これらの分子の機能について解析を進めた結果、癌細胞における PHLDA1/2 の高発現が、発癌過程と癌治療において「諸刃の剣」として機能していることが分かった。即ち、PHLDA1/2 は、元来、細胞の生存シグナル (AKT 経路) を阻害する作用を持つ分子であり、ERK 活性の高い癌で高発現することで、癌細胞の生存を抑制して腫瘍の増大を一定程度抑えているが、その一方で、癌治療の際に分子標的抗癌剤 (ERK 経路阻害剤) を患者に投与すると、癌細胞内の ERK 活性が低下して PHLDA1/2 の発現が急速に消失してしまうため、これらの分子による抑制が解除されて AKT (生存) 経路が強く活性化し、癌細胞が細胞死を回避して抗癌剤の効果が減弱してしまうことが分かった。実際に、癌細胞内に PHLDA1/2 を強制的に導入してその発現を維持してやると、分子標的薬投与後も AKT 活性が抑制されたままとなり、薬剤の抗腫瘍効果が著しく高まることが動物実験で確認された。そこでさらに、PHLDA1/2 の発現を、ERK 活性非依存的に亢進させる薬剤が存在するか探索を行った結果、既存薬ボルテゾミブが、転写および転写後調節の両レベルで PHLDA1/2 の発現を増強する作用をもつことを見出した。また実際に、分子標的抗癌剤 (ERK 経路阻害剤) とボルテゾミブを、癌細胞に同時に投与すると、ERK 活性が低下しても PHLDA1/2 の発現が維持されて生存 (AKT) シグナルが抑制されたままとなり、抗癌作用 (癌細胞の細胞死) が有意に高まることが確認された。

## (2) p38/JNK シグナル誘導遺伝子の同定

人体は常に様々な環境ストレス刺激 (紫外線・放射線、活性酸素、熱ショック、pH・浸透圧変化など) に曝されている。この様なストレスに対する生体応答は、外部環境の変化に適応して人体の恒常性を維持する上で極めて重要な根源的生命機能であり、その破綻が疾患発症にも深く関与する。本研究では、各種ストレス刺激に対する生体応答機構を明らかにすべく、ゲノム編集技術を活用して p38/JNK 経路の各種構成因子を欠損させた遺伝子改変細胞およびマウスを樹立し、RNAseq による網羅的な遺伝子発現解析を実施した。その結果、ストレス刺激後に非コード RNA を含む複数の機能未知遺伝子の発現が有意に変動することを見出した。さらにこれらの遺伝子の生理機能の解析を推進し、p38/JNK 経路を介して発現制御される特定の非コード RNA が、ストレス誘導アポトーシスの制御に重要な役割を果たしていることを見出した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Tsukamoto Y, Kurogi S, Shibata T, Suzuki K, Hirashita Y, Fumoto S, Yano S, Yanagihara K, Nakada C, Mieno F, Kinoshita K, Fuchino T, Mizukami K, Ueda Y, Etoh T, Uchida T, Hanada T, Takekawa M, Daa T, Shirao K, Hironaka S, Murakami K, Inomata M, Hijiya N, Moriyama M	4. 巻 102
2. 論文標題 Enhanced phosphorylation of c-Jun by cisplatin treatment as a potential predictive biomarker for cisplatin response in combination with patient-derived tumor organoids	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Laboratory Investigation	6. 最初と最後の頁 1355 ~ 1366
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41374-022-00827-2	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 Kubota Yuji, Fujioka Yuko, Patil Ashwini, Takagi Yusuke, Matsubara Daisuke, Iijima Masatomi, Momose Isao, Naka Ryosuke, Nakai Kenta, Noda Nobuo N., Takekawa Mutsuhiro	4. 巻 13
2. 論文標題 Qualitative differences in disease-associated MEK mutants reveal molecular signatures and aberrant signaling-crosstalk in cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-31690-w	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 Ohe Seina, Kubota Yuji, Yamaguchi Kiyoshi, Takagi Yusuke, Nashimoto Junichiro, Kozuka-Hata Hiroko, Oyama Masaaki, Furukawa Yoichi, Takekawa Mutsuhiro	4. 巻 13
2. 論文標題 ERK-mediated NELF-A phosphorylation promotes transcription elongation of immediate-early genes by releasing promoter-proximal pausing of RNA polymerase II	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-35230-4	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 Moriizumi Hisashi, Kubota Yuji, Tsuchiya Tomoyuki, Naka Ryosuke, Takekawa Mutsuhiro	4. 巻 13
2. 論文標題 Caspase 3 specific cleavage of MEK1 suppresses ERK signaling and sensitizes cells to stress induced apoptosis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 FEBS Open Bio	6. 最初と最後の頁 684 ~ 700
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/2211-5463.13574	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 Amada K, Hijiya N, Ikarimoto S, Yanagihara K, Hanada T, Hidano S, Kurogi S, Tsukamoto Y, Nakada C, Kinoshita K, Hirashita Y, Uchida T, Shin T, Yada K, Hirashita T, Kobayashi T, Murakami K, Inomata M, Shirao K, Aoki M, Takekawa M, Moriyama M	4. 巻 -
2. 論文標題 Involvement of clusterin expression in the refractory response of pancreatic cancer cells to a MEK inhibitor	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15735	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 Fujikawa Daichi, Nakamura Takanori, Yoshioka Daisuke, Li Zizheng, Moriizumi Hisashi, Taguchi Mari, Tokai-Nishizumi Noriko, Kozuka-Hata Hiroko, Oyama Masaaki, Takekawa Mutsuhiro	4. 巻 33
2. 論文標題 Stress granule formation inhibits stress-induced apoptosis by selectively sequestering executioner caspases	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Current Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cub.2023.04.012	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 Watanabe Mizuki, Arii Jun, Takeshima Kosuke, Fukui Ayano, Shimojima Masayuki, Kozuka-Hata Hiroko, Oyama Masaaki, Minamitani Takeharu, Yasui Teruhito, Kubota Yuji, Takekawa Mutsuhiro, Kosugi Isao, Maruzuru Yuhei, Koyanagi Naoto, Kato Akihisa, Mori Yasuko, Kawaguchi Yasushi	4. 巻 95
2. 論文標題 Prohibitin-1 Contributes to Cell-to-Cell Transmission of Herpes Simplex Virus 1 via the MAPK/ERK Signaling Pathway	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Virology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.01413-20	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 吉岡大介, 中村貴紀, 武川睦寛	4. 巻 39
2. 論文標題 ストレス顆粒形成による生命機能制御と疾患	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 実験医学増刊 相分離 メカニズムと疾患	6. 最初と最後の頁 93-101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Yoshioka Daisuke、Nakamura Takanori、Kubota Yuji、Takekawa Mutsuhiro	4. 巻 in press
2. 論文標題 Formation of the NLRP3 inflammasome inhibits stress granule assembly by multiple mechanisms	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvae009	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 武川 睦寛、久保田 裕二	4. 巻 95
2. 論文標題 ERKシグナル伝達ネットワークと疾患	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 生化学	6. 最初と最後の頁 579 ~ 593
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14952/SEIKAGAKU.2023.950579	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60件 (うち招待講演 12件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 武川睦寛
2. 発表標題 疾患関連MEK変異体の解析から明らかとなったERK-AKT経路間の癌特異的クロストーク
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 Mutsuhiro Takekawa
2. 発表標題 Transcriptional regulation of immediate-early genes by a novel ERK substrate protein and its failure in cancer
3. 学会等名 MBSJ2022 第45回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mutsuhiro Takekawa
2. 発表標題 Functional crosstalk between ERK pathway and PP2A phosphatase in the regulation of immediate-early gene expression and its failure in cancer
3. 学会等名 FASEB Science Research conference "The Protein Phosphatase Conference" (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 武川睦寛
2. 発表標題 1 細胞内分子振動と多細胞間相互作用によるストレス応答機構の解明
3. 学会等名 多細胞領域会議
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中村 貴紀, 渡海 紀子, 中澤 崇, 森 竜樹, 鈴木 貴, 武川 睦寛
2. 発表標題 中心体複製開始における分子制御機構とがんにおけるその破綻
3. 学会等名 第81回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中村 貴紀, 武川 睦寛
2. 発表標題 非膜型オルガネラを介した生体内恒常性の制御: その破綻に伴う癌および発育不全疾患の発症機構
3. 学会等名 愛媛大学プロテオサイエンスセンターPROSセミナー (招待講演)
4. 発表年 2022年



1. 発表者名 Mutsuhiro Takekawa
2. 発表標題 Transcriptional regulation of immediate-early genes by a novel ERK substrate protein and its failure in cancer
3. 学会等名 OIST seminar (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 久保田 裕二, 中 亮介, 武川 睦寛
2. 発表標題 酵母を利用したスクリーニング法によるSAPK変異体の単離
3. 学会等名 第16回 日本臨床ストレス応答学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中村 貴紀, 西住 紀子, 河西 通, 中澤 崇, 森 竜樹, 武田 洋幸, 鈴木 貴, 武川 睦寛
2. 発表標題 中心小体輸送の分子基盤と発育不全疾患におけるその破綻
3. 学会等名 多細胞領域会議
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 梨本 淳一郎, 久保田 裕二, 武川 睦寛
2. 発表標題 Analysis of the expression mechanism and molecular function of an oncogenic ERK-inducible tetraspanin protein in cancer
3. 学会等名 G2 plus Retreat
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川瀧 紗英子、久保田 裕二、武川 睦寛
2. 発表標題 Elucidation of the activation mechanism of the p38/JNK pathways induced by oncogenic stress
3. 学会等名 医科学研究所 研究成果発表会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 齊藤 まりこ、久保田 裕二、武川 睦寛
2. 発表標題 Mutual regulation between MAPK phosphatases and the ERK pathway
3. 学会等名 第22回 東京大学 生命科学シンポジウム (B10-UT)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高木 祐輔、久保田 裕二、武川 睦寛
2. 発表標題 新規ERK誘導性遺伝子EIG1による発癌抑制機構の解明
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 久保田 裕二、藤岡 優子、高木 祐介、松原 大祐、飯島 正富、百瀬 功、中井 謙太、野田 展生、武川 睦寛
2. 発表標題 Elucidation of molecular mechanisms of ERK hyper-activation and drug-resistance in cancers with MEK1 mutations
3. 学会等名 第81回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 齊藤 まりこ、久保田 裕二、武川 睦寛
2. 発表標題 Mutual regulation between MAPK phosphatases and the ERK pathway
3. 学会等名 第81回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡海 紀子、中村 貴紀、武川 睦寛
2. 発表標題 p38/JNKにより発現制御されるmiRNA-Xは大腸癌においてアポトーシスを抑制する
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 王 かく、久保田 裕二、武川 睦寛
2. 発表標題 Analysis of gene expression profiles conferred by different Ras mutations derived from cancer or congenital diseases
3. 学会等名 G2 plus Retreat
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三上 夏実、渡海 紀子、森泉 寿士、武川 睦寛
2. 発表標題 Physiological significance of cytoplasmic retention of SAPKK at high-density conditions
3. 学会等名 G2 plus Retreat
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福田 峻介、久保田 裕二、武川 睦寛
2. 発表標題 環境ストレスに応答する細胞内情報伝達機構の解明
3. 学会等名 G2 plus Retreat
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yukari Shiozaki, Yuji Kubota and Mitsuhiro Takekawa
2. 発表標題 Regulation of genotoxic stress-induced apoptosis by signaling crosstalk between NF-kB and SAPK pathways
3. 学会等名 48th IMSUT Founding Commemorative Symposium
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森泉寿士、中村貴紀、曹永旻、河西通、武田洋幸、鈴木貴、武川睦寛
2. 発表標題 細胞の生き死にを決定するアナログ-デジタル変換システムの解明
3. 学会等名 第73回日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高木祐輔、久保田裕二、武川睦寛
2. 発表標題 ERK誘導性の発癌を阻害する新規癌抑制因子の同定
3. 学会等名 2021年度AdAMS若手支援技術講習会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村 貴紀, 渡海 紀子, 中澤 崇, 森 竜樹, 鈴木 貴, 武川 睦寛
2. 発表標題 数理解析手法を駆使した「中心体複製開始機構とその破綻によって惹起される発癌機構」の解明
3. 学会等名 第80回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuji Kubota, Yuko Fujioka, Nobuo N. Noda, and Mutsuhiro Takekawa
2. 発表標題 Elucidation of the activation and drug-resistance mechanisms of diseases-associated MEK1 mutants
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yusuke Takagi, Yuji Kubota, Hiroataka Takahashi, Tatsuya Sawasaki, Hidetaka Kosako, Mutsuhiro Takekawa
2. 発表標題 ERK誘導性の発癌を阻害する新規癌抑制遺伝子の同定
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡海 紀子, 中村 貴紀, 武川 睦寛
2. 発表標題 SAPKにより制御されているmiRNA-Xは大腸癌のアポトーシスを抑制する
3. 学会等名 第80回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mariko Saitoh, Yuji Kubota, Mitsuhiro Takekawa
2. 発表標題 Mutual regulation between MAPK phosphatases and the ERK pathway
3. 学会等名 G2 plus retreat
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 久保田裕二、塩崎ゆかり、武川睦寛
2. 発表標題 DNA損傷ストレスにより活性化するシグナル伝達経路と細胞運命決定機構の解析
3. 学会等名 第15回日本臨床ストレス応答学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 塩崎ゆかり、久保田裕二、武川睦寛
2. 発表標題 DNA損傷ストレスに応答する細胞内シグナル伝達機構の解析
3. 学会等名 CREST多細胞第三回領域会議
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yusuke Takagi, Yuji Kubota, Mitsuhiro Takekawa
2. 発表標題 Identification of a novel tumor suppressive gene that prevents ERK-induced tumorigenesis
3. 学会等名 CREST多細胞領域 第11回 Rising Star Webinar
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 武川 睦寛
2. 発表標題 数理解析を活用したストレス応答シグナル伝達機構の解明
3. 学会等名 網羅的蛋白質合成システムと数理科学が拓く細胞内シグナル経路解明の新展開（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mutsuhiro Takekawa
2. 発表標題 Formation of stress granules regulates cell fate decisions under stress conditions
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会 シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mutsuhiro Takekawa
2. 発表標題 Regulation of cellular stress responses by stress granule formation
3. 学会等名 第44回 日本分子生物学会年会 シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齊藤 まりこ、久保田 裕二、武川 睦寛
2. 発表標題 Phos-tag 電気泳動法を活用したMAPK phosphatase (MKP) とMAPK経路の相互調節機構の解明
3. 学会等名 第72回日本電気泳動学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松田 碧, 中村 貴紀, 小迫 英尊, 武川 睦寛
2. 発表標題 APEX2を用いた近位ピオチン標識法と質量分析を活用した熱刺激誘導性液-液相分離顆粒コアタンパク質の探索
3. 学会等名 第72回日本電気泳動学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 塩崎ゆかり、久保田裕二、武川睦寛
2. 発表標題 Analysis of DNA damage-induced activation of the SAPK signaling pathways
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Saeko Kawataki, Yuji Kubota, Mutsuhiro Takekawa
2. 発表標題 Elucidation of the molecular mechanism and physiological function of the SAPK activation induced by oncogenic ERK signaling
3. 学会等名 G2 plus Retreat
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Daisuke Yoshioka, Takanori Nakamura, Mutsuhiro Takekawa
2. 発表標題 Identification of viral RNA sensor proteins as novel components of stress granules
3. 学会等名 G2 plus Retreat
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 梨本 淳一郎、久保田 裕二、武川 睦寛
2. 発表標題 Analysis of novel carcinogenic mechanisms driven by K-RAS mutation
3. 学会等名 G2 plus Retreat
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ayaka Sakurai, Yusuke Takagi, Yuji Kubota, Mutsuhiro Takekawa
2. 発表標題 Functional analysis of a mitochondrial protein whose expression is suppressed by activation of the ERK pathway
3. 学会等名 G2 plus Retreat
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shiho Sameshima, Yuji Kubota, Mutsuhiro Takekawa
2. 発表標題 Analysis of the expression mechanism and molecular function of oncogenic ERK-inducible tetraspanin proteins in cancer
3. 学会等名 G2 plus Retreat
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Aoi Matsuda, Takanori Nakamura, Mutsuhiro Takekawa
2. 発表標題 Identification of a novel core protein essential for stress granule formation under heat shock conditions
3. 学会等名 G2 plus Retreat
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川瀧 紗英子, 久保田 裕二, 武川 睦寛
2. 発表標題 発癌ストレスによって誘導されるSAPK経路活性化の分子機構と生理的意義の解析
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 櫻井 文香, 高木 祐輔, 久保田 裕二, 武川 睦寛
2. 発表標題 ERK活性依存的に発現抑制されるミトコンドリア局在タンパク質の解析
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 松田 碧, 中村 貴紀, 小迫 英尊, 武川 睦寛
2. 発表標題 熱ショック誘導性ストレス顆粒形成を担う新規コアタンパク質の同定
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 Takekawa M
2. 発表標題 Transcriptional regulation of immediate-early genes by a novel ERK substrate protein and its failure in cancer.
3. 学会等名 European Association of Cancer Research (EACR) Conference “ Signaling Circuits in Cancer ” (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 武川 睦寛
2. 発表標題 MAPK情報伝達ネットワークの制御機構と疾患
3. 学会等名 愛媛大学TRCセミナー（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 武川 睦寛
2. 発表標題 細胞内情報伝達システムと疾患
3. 学会等名 長崎大学細胞制御セミナー（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 武川 睦寛
2. 発表標題 MAPK情報伝達ネットワークの制御とその破綻による疾患発症機構
3. 学会等名 山口大学医学系研究科セミナー（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 久保田 裕二、武川 睦寛
2. 発表標題 発癌シグナルによるストレス応答MAPキナーゼ経路活性化の分子機構の解明
3. 学会等名 第17回日本臨床ストレス応答学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 福田 峻介、久保田 裕二、武川 睦寛
2. 発表標題 Analysis of SAPKKK molecules that activate the p38 and JNK pathways in response to environmental stresses
3. 学会等名 G2 plus Retreat
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 久保田 裕二、武川 睦寛
2. 発表標題 Molecular basis of aberrant ERK activation by RASopathy or cancer-derived MEK1 mutations
3. 学会等名 第20回 Rising Star Webinar
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 久保田 裕二、武川 睦寛
2. 発表標題 癌・先天性RASopathy症候群の原因となるMEK1遺伝子変異体の異常活性化機構と抗癌剤抵抗性獲得機序の解明
3. 学会等名 第58回日本臨床分子医学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 梨本 淳一郎、久保田 裕二、武川 睦寛
2. 発表標題 Analysis of the expression mechanism and molecular function of an oncogenic ERK-inducible tetraspanin protein in cancer
3. 学会等名 第50回医科学研究所創立記念シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 梨本 淳一郎、久保田 裕二、武川 睦寛
2. 発表標題 Analysis of the expression mechanism and molecular function of an oncogenic ERK-inducible tetraspanin protein in cancer
3. 学会等名 多細胞 若手の会 2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 久保田 裕二、塩崎 ゆかり、武川 睦寛
2. 発表標題 Elucidation of the DNA damage-induced activation mechanism of SAPK signaling pathways
3. 学会等名 第82回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 渡海 紀子、中村 貴紀、武川 睦寛
2. 発表標題 SAPKにより発現制御されているmiRNA-Xは大腸癌において癌抑制miRNAの発現を抑制する
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hisashi Moriizumi, Takanori Nakamura, Takashi Suzuki, Mutsuhiro Takekawa
2. 発表標題 Elucidation of the stress response mechanism through spatiotemporal regulation of MKK
3. 学会等名 第82回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 梨本 淳一郎、久保田 裕二、武川 睦寛
2. 発表標題 Analysis of the expression mechanism and molecular function of an oncogenic ERK-inducible tetraspanin protein in cancer
3. 学会等名 G2 plus Retreat
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 久保田 裕二、武川 睦寛
2. 発表標題 Analysis of the activation mechanism of SAPK signaling in cytokine-mediated inflammatory responses
3. 学会等名 第1回SCARDA合同シンポジウム
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

分子シグナル制御分野ホームページ <a href="https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/dcsmm/DCSMM/index.html">https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/dcsmm/DCSMM/index.html</a>
---

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