

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 10 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23370086

研究課題名(和文) 癌細胞の染色体不安定性を統御する中心体キナーゼの機能解析

研究課題名(英文) Characterization of the centrosomal kinases that regulate chromosome instability in cancer cells.

研究代表者

野島 博 (NOJIMA, HIROSHI)

大阪大学・微生物病研究所・教授

研究者番号：30156195

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 15,200,000円、(間接経費) 4,560,000円

研究成果の概要(和文)：癌細胞が悪性化するとは「癌細胞が細胞分裂ごとに娘細胞への染色体不均等分配を高頻度起こす」即ち「染色体不安定性」という特徴を獲得することにある。その細胞・分子レベルでの主要な原因として「中心体の過剰増幅とM期チェックポイントの制御異常」が知られている。本研究ではM期で中心体から染色体へ移行する「中心体キナーゼ」であるLats1/2がALB経路とCLP経路を、GAKがGBC経路を形成することで染色体不安定性を統御するという我々の独自の発見を展開した。そのために、Lats1/2、GAK、Cyclin G1/G2欠損マウスやTALEN/Crispr系を用いたLats2欠損癌細胞株を作製して活用した。

研究成果の概要(英文)：Tumor malignancy promotes cell invasion and metastasis, which is one of the factors that hamper effective cancer therapy. Tumor malignancy means that cancer cells frequently cause missegregation of chromosomes on every cell division to generate two daughter cells with distinct chromosome quantity; this cancer specific feature is called "chromosomal instability". In this study, we show that the centrosomal kinases, Lats1/2 and GAK, form three novel signaling pathways and regulate the stability of chromosomes: they are Aurora-A-Lats1/2-Aurora-B (ALB) and Chk1-Lats2-14-3-3-P-body (CLP) pathways for Lats1/2 and GAK-PP2A-B'gamma-Chk2/Condensin II (GBC) pathway for GAK. To realize efficient analysis, we generated knockout mice lacking Lats1, Lats2, GAK, Cyclin G1 and/or Cyclin G2 genes, and Lats2-defective cancer cells using TALEN/Crispr_Cas systems.

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・細胞生物学

キーワード：染色体不安定性 中心体 キナーゼ M期チェックポイント Lats GAK

1. 研究開始当初の背景

「染色体不安定性」とは、癌細胞が細胞分裂ごとに娘細胞への染色体不均等分配を高頻度に起こす生物学的特徴のことで、癌細胞が浸潤転移能を獲得して治療が困難となる“悪性化”の主要な原因の一つである。悪性化の分子レベルでの主たる要因として「中心体の過剰増幅とM期(分裂期)チェックポイントの制御異常」がある。とくにM期で中心体から染色体へ移行する中心体キナーゼが注目されている。中心体の制御にはPlkやAurora-A、Cdk1などの中心体に局在する主要なM期キナーゼが重要な役割を担っているが、最近ではDNA損傷チェックポイント因子であるATM、ATR、Chk1、Chk2も中心体に局在することが報告され、中心体の制御機構とその役割の多様性が重要と考えられている。我々が研究を進めているHippo pathwayの中核キナーゼであるLats1/2とCyclin G結合キナーゼであるGAKもM期キナーゼと類似な細胞周期に連動した局在変化を示すため、これらと協調して癌細胞での染色体不安定性誘発にかかわっていると推測できる。

Lats1/2 (large tumor suppressor) : *LATS2* は我々が独自に開発した「多段差引き法」を駆使して単離したハエの癌抑制遺伝子 *lats/warts* の哺乳動物ホモログであり、種間で高度に保存された中心体キナーゼである。類似遺伝子としてLats1が報告されている。

GAK (cyclin G-associated kinase) : GAKはクラスリン被覆小胞を介したエンドサイトーシスを制御する。生体内におけるGAKのリン酸化酵素としての機能解析は未知の部分が多く残されてきた。

2. 研究の目的

本研究は染色体の正確な分配を制御している重要因子としてLats1/2とGAKという中心体キナーゼに着目し、その異常が引き起こす染色体不安定性の分子統御機構について新規な3つのシグナル伝達経路(ALB経路、CLP経路、KBC経路)の提唱を基盤として解明することを目的とする。

3. 研究の方法

本研究は以下のような実験方法で遂行した。

(1) Aurora-A - Lats1/2 - Aurora-B (ALB) 経路の同定と解析 :

我々はLats2がAurora-Aにより複数個所のセリン残基をリン酸化されることを報告してきた。これらのうち380番目のセリン(S380)のリン酸化の生理的意義は不明であった。この部位に対する特異的抗リン酸化抗体(pS380)を作製し、ウエスタンブロット法や間接蛍光抗体法によりヒト子宮頸癌細胞株 HeLa S3 における pS380-Lats2 の細胞

周期依存的な挙動およびリン酸化シグナルの特異性などを調べた。

免疫沈降法によりLats2とLats1、Aurora-A、Aurora-B間の蛋白質間相互作用を調べた。また、リン酸化アッセイ(in vitro キナーゼアッセイ)によりLats2を介するリン酸化シグナルカスケードの同定を試みた。

S380のセリンをアラニンあるいはアスパラギン酸に置換したアミノ酸置換変異体(S380A、S380D)を作製し、これらをHeLa S3細胞に導入した後、M期の進行と形態変化、スピンドルの形成、染色体分配、細胞質分裂における非リン酸化型S380Aおよびリン酸化ミミック型S380D変異体の影響を顕微鏡下で観察した。

ALB経路におけるLats1/2キナーゼの新たなリン酸化標的を探すためにM期関連因子群の中からLatsキナーゼのリン酸化コンセンサス配列を有するINCENP(Aurora-Bの制御因子)に着目し、これのGST融合蛋白質を精製し基質としてキナーゼアッセイを行い、Lats1/2がINCENPの特定部位をリン酸化することを見出した。

人工ヌクレアーゼTALENまたはCrispr_Cas系を用いてLats2を欠損させた癌細胞株(HeLa S3、U2OS)を作製した。

上記のLats2欠損癌細胞株を用いて細胞内におけるLats1/2によるリン酸化を確認し、そのリン酸化部位のアラニン置換(非リン酸化)変異体をテトラサイクリン誘導下で発現させ、細胞形態を蛍光顕微鏡下で観察したところ細胞質分裂の異常が認められた。

Lats1のN末領域の一部をコードするエキソン2を破壊してLats1-ΔNノックアウトマウス(*Lats1^{ΔN/ΔN}*)を作製し、これに由来する培養細胞(*Lats1^{ΔN/ΔN}* MEF)を樹立して以下の解析を行った。

-1) 細胞増殖速度を測定し、軟寒天培地および3次元培養ディッシュ(Nano Culture Plate)を用いて足場非依存性増殖能を観察した。さらに、ヌードマウスの皮下にて造腫瘍能の有無を調べた。

-2) 中心体の増幅異常、染色体の分配異常、細胞質分裂の異常などのM期の異常を顕微鏡下で観察した。

-3) ウエスタンブロット法やキナーゼアッセイなどによりHippo pathwayやLats2の異常を調べた。

-4) *Lats1^{ΔN/ΔN}* MEFおよび比較対象の野生型MEFにおいてDNAマイクロアレイ解析を行い、遺伝子発現プロファイルを作成して候補遺伝子発現の変動を調べた。また、それらの発現変動をRT-PCRおよびリアルタイムPCRで調べた。

(2) Chk1 - Lats2 - 14-3-3 - P-body (CLP) 経路の解析 :

これまでにDNA損傷チェックポイントキナーゼChk1がLats2のS408をリン酸化することを報告してきた。P-bodyの集積に影響を受けるmiRNAを発見するため、miRNAマ

マイクロアレイを用い、UV 照射の時間変化を追って、WT, Lats2-S408A/S408D 置換変異体において顕著に発現量が変化する miRNA の同定を試み、変動した5種類の miRNA を得た。

キナーゼアッセイにより新たに Lats2 の S835 をリン酸化することを見出した。このリン酸化に対する抗リン酸化抗体 (pS835) を作製した。pS835 抗体の特異性を確認後、UV 照射後のヒト骨肉腫細胞株 U2OS 細胞におけるリン酸化時期などをウエスタンブロット法などで調べた。

さらに、Lats2 の S835 が Lats2 自身にリン酸化される自己リン酸化部位であることをキナーゼアッセイで確認した。

U2OS 細胞において siRNA を用いて Lats2 をノックダウンした後、ウエスタンブロット法で p21/CDKN1 の蛋白量の変化を調べた。

S835 のセリンをアラニンあるいはアスパラギン酸に置換したアミノ酸置換変異体 (S835A, S835D) を作製し、これらを U2OS 細胞に導入した後、細胞死の割合を TUNEL 法および Annexin V 法により測定し、リン酸化ミミック型 S835D 変異体が顕著にアポトーシスを誘導することを見出した。また、S835D 変異体では p21 の蛋白質分解が促進していることをウエスタンブロット法により観察した。

(3) GAK - PP2A-B γ - Chk2/CondensinII (GBC) 経路の解析:

キナーゼアッセイにより、GAK が脱リン酸化酵素 PP2A の制御サブユニット B γ の Thr104 をリン酸化することを見出し、この非リン酸化型 T104A 変異体は触媒サブユニットである C subunit と結合および共局在できなくなるかどうかを免疫沈降法や間接蛍光抗体法により調べた。

定法に従い、ネオマイシン・カセット法により GAK のキナーゼ領域を部分欠損した GAK-KD (kinase dead) 型 GAK を発現するノックアウトマウス (GAK-kd $^{-/-}$) を作成し、MEF 株も樹立した。

GAK-KD マウスの新生仔マウスを解剖し、肺組織の病理解析を行った。具体的には間質性肺炎のマーカーである SP-A 抗体で肺組織を染色し、その異常分布を調べた。

Cyclin G1、Cyclin G2 およびダブル KO マウスが DNA アルキル化剤である発癌剤 DEN に対して抵抗性を有しているかどうか調べるために、各マウスに DEN を投与し、腫瘍の形成を経時的に観察した。

Cyclin G2 KO マウスから MEF を調製し、これにガンマセルイグザクターを用いて放射線を照射し、DNA 修復関連因子である γ H2AX の脱リン酸化の変化を間接蛍光抗体法およびウエスタン法で調べた。

Cyclin G1 と PP2A-B γ の結合領域を免疫沈降法およびプルダウン法により決定し、その相互作用を阻害するペプチド (ELAS1 と命名) を癌細胞に発現させて細胞死を誘導でき

るかどうか調べた。

4. 研究成果

本研究はほぼ計画どおり順調に進行し下記の研究成果を得た。

(1) Aurora-A - Lats1/2 - Aurora-B (ALB) 経路の同定と解析: M 期において中心体キナーゼ Aurora-A による Lats2 の特定のリン酸化が Lats2 の細胞内局在を変化させて Aurora-A Lats1/2 Lats1 Aurora-B (ALB) 経路を形成し、正確な染色体分配と細胞質分裂の制御に機能していることを見出し、その成果を学術論文として発表した (「発表論文」の論文を参照)。ALB 経路における Lats1/2 キナーゼの新たなリン酸化標的蛋白質として Aurora-B の制御因子の一つである INCENP を同定した。Lats1/2 によるリン酸化部位のアラニン置換 (非リン酸化) 変異体を HeLa 細胞に発現させたところ細胞質分裂の異常が認められた (投稿準備中)。一方で、我々は、N 末端領域が欠損した Lats1 蛋白質を発現する Lats1- Δ N ノックアウト (KO) マウスを作製し、これに由来する細胞 (MEF) において DNA マイクロアレイ解析を行ったところ、Lats2 の発現が顕著に減少し、そのリン酸化標的である Yap が異常に安定化して核移行することを見出した。この MEF は、中心体の過剰増幅と染色体分配異常、細胞質分裂の異常を引き起こし、この細胞をヌードマウスに皮下注射すると腫瘍を形成した (「発表論文」の論文を参照)。また、Lats1 null KO マウスを作製し、これに由来する MEF を解析したところ、中心体の過剰増幅と染色体分配異常、細胞質分裂の異常を引き起こした (投稿準備中)。

本研究の目標の一つであった ALB 経路の発見とそのメカニズムの解析について研究計画内に論文発表に至ることができた。この研究成果は Cell Cycle 誌の News & views にも採り上げられた。また、これに繋がる成果として Lats1- Δ N KO マウスの作製と解析から Lats1/2 が染色体不安定性の抑制と腫瘍形成の抑制に重要であることを見出し、学術論文に発表することができた。この研究成果は J. Cell Sci. 誌の In This Issue にも採択され注目された。

(2) Chk1 - Lats2 - 14-3-3 - P-body (CLP) 経路の解析: DNA 損傷 (UV 照射) に応答して Chk1 キナーゼが Lats2 の別の部位をリン酸化することで CLP 経路から分岐して別の経路でアポトーシスを引き起こすことを見出した (図 1)。具体的には、UV 照射による DNA 損傷に応答して活性化した Chk1 キナーゼが Lats2 の新たな部位をリン酸化することで Lats2 の自己リン酸化と活性化を引き起こし、活性化した Lats2 が Cdk 阻害因子 p21 をリン酸化して、不安定化することでカスパーゼ依存的なアポトーシスを引き起こす新たな経路を同定した (「発表論文」の論文を参照)。この研究成果も J. Cell Sci. 誌の In

This Issue に採択された。

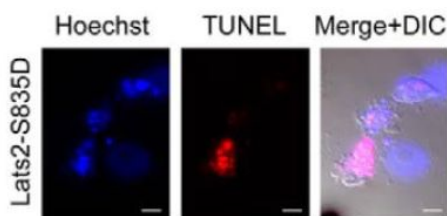


図1; Lats2の自己リン酸化(活性化)はアポトーシスを引き起こす(赤色)。

(3) GAK - PP2A-B γ - Chk2/CondensinII (GBC) 経路の解析: GAK が脱リン酸化酵素 PP2A の制御サブユニット B γ の Thr104 をリン酸化することを見出し、この非リン酸化型 T104A 変異体は触媒サブユニットである C subunit と結合できなくなることを見出した(「発表論文」の論文を参照)。また、我々が作製した GAK のキナーゼコード領域を欠失させたノックアウトマウス(GAK-kd/-)は、出生後間もなく血中酸素飽和濃度が上がらずに肺機能不全を発症して死に至る。詳細な解析を行ったところ、間質性肺炎のマーカである SP-A の肺組織での異常分布が見られ、GAK のキナーゼ活性の阻害が肺胞の形態形成や酸素交換機能に重大な欠損を与え、すなわちこれが間質性肺炎の原因となることを示唆する結果を得た(図2)。これらの結果は、肺癌の抗がん剤ゲフィチニブ(イレッサ)の標的でもある GAK が、イレッサの副作用で起こるとされる間質性肺炎の原因の一つとなる可能性を示唆している(「発表論文」の論文を参照)。

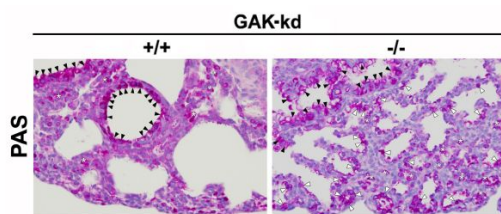


図2; GAK のキナーゼ欠損はマウス胎仔期の肺機能の成熟に異常を来す。

一方で、Cyclin G1、Cyclin G2 およびダブル KO マウスが DNA アルキル化剤である発癌剤に対して抵抗性を有していることを見出した。また、放射線照射後の Cyclin G2 KO マウス由来の MEF において、DNA 修復関連因子である γ H2AX の脱リン酸化が顕著に遅延することを見出した。すなわち、Cyclin G2/PP2A B γ 複合体が放射線照射後の DNA 修復の完了に重要な役割を果たしていることを示唆している(「発表論文」の論文を参照)。この研究成果は Cell Cycle 誌の表紙に採択された。また、Cyclin G1 と PP2A-B γ の結合領域を決定し、その相互作用を阻害するペプチドを癌細胞に発現させると放射線存在下で効率的に細胞死を誘導した(投稿準備中)。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文)(計18件)

Shao D, Zhai P, Del Re DP, Sciarretta S, Yabuta N, Nojima H, Lim DS, Pan D, Sadoshima J. A functional interaction between Hippo-YAP signalling and FoxO1 mediates the oxidative stress response. *Nat. Commun.* (2014) 5: 3315. doi: 10.1038/ncomms4315. 【査読あり】

Yoshida M, Watanabe Y, Yamanishi K, Yamashita A, Yamamoto H, Okuzaki D, Shimada K, Nojima H, Yasunaga T, Okamura H, Matsunaga H, Yamanishi H. Analysis of genes causing hypertension and stroke in spontaneously hypertensive rats: gene expression profiles in the brain. *Int. J. Mol. Med.* (2014) 33:887-896. doi: 10.3892/ijmm.2014.1631. 【査読あり】

Nagi-Miura N, Okuzaki D, Torigata K, Sakurai MA, Ito A, Ohno N, Nojima H. CAWS administration increases the expression of interferon γ and complement factors that lead to severe vasculitis in DBA/2 mice. *BMC Immun.* (2013) 14:44. doi: 10.1186/1471-2172-14-44. 【査読あり】

Muso E, Okuzaki D, Kobayashi S, Iwasaki Y, Sakurai MA, Ito A, Nojima H. Ficolin-1 is up-regulated in leukocytes and glomeruli from microscopic polyangiitis patients. *Autoimmunity.* (2013) 46: 513-524. doi: 10.3109/08916934.2013.822073. 【査読あり】

Suzuki H, Yabuta N, Okada N, Torigata K, Aylon Y, Oren M, Nojima H. Lats2 phosphorylates p21/CDKN1A after UV irradiation and regulates apoptosis. *J. Cell Sci.* (2013) 126: 4358-4368. doi: 10.1242/jcs.125815. 【査読あり】*本誌の In This Issue に取り上げられた。

Naito Y, Yabuta N, Sato J, Ohno S, Sakata M, Kasama T, Ikawa M, Nojima H. Recruitment of cyclin G2 to promyelocytic leukemia nuclear bodies promotes dephosphorylation of γ H2AX following treatment with ionizing radiation. *Cell Cycle.* (2013) 12: 1773-1784. doi: 10.4161/cc.24878. 【査読あり】*本誌の表紙に取り上げられた。

Yamamoto H, Okuzaki D, Yamanishi K, Xu Y, Watanabe Y, Yoshida M, Yamashita A, Goto N, Nishiguchi S, Shimada K, Nojima H, Yasunaga T, Okamura H, Matsunaga H, Yamanishi H. Genetic analysis of genes causing hypertension and stroke in spontaneously hypertensive rats. *Int. J. Mol. Med.*

(2013) 31: 1057-1065. doi: 10.3892/ijmm.2013.1304. 【査読あり】
Del Re DP, Yang Y, Nakano N, Cho J, Zhai P, Yamamoto T, Zhang N, Yabuta N, Nojima H, Pan D, Sadoshima J. Yes-associated protein isoform 1 (Yap1) promotes cardiomyocyte survival and growth to protect against myocardial ischemic injury. *J Biol Chem.* (2013) 288:3977-88. doi: 10.1074/jbc.M112.436311. 【査読あり】
Yabuta N, Mukai S, Okamoto A, Okuzaki D, Suzuki H, Torigata K, Yoshida K, Okada N, Miura D, Ito A, Ikawa M, Okabe M, Nojima H. N-terminal truncation of Lats1 causes abnormal cell growth control and chromosomal instability. *J Cell Sci.* (2013) 126:508-20. doi: 10.1242/jcs.113431. 【査読あり】*本誌の In This Issue に取り上げられた。
Nishio M, Hamada K, Kawahara K, Sasaki M, Noguchi F, Chiba S, Mizuno K, Suzuki SO, Dong Y, Tokuda M, Morikawa T, Hikasa H, Eggenschwiler J, Yabuta N, Nojima H, Nakagawa K, Hata Y, Nishina H, Mimori K, Mori M, Sasaki T, Mak TW, Nakano T, Itami S, Suzuki A. Cancer susceptibility and embryonic lethality in Mob1a/1b double-mutant mice. *J Clin Invest.* (2012) 122:4505-18. doi: 10.1172/JCI63735. 【査読あり】
Okuzaki D, Kobayashi S, Sakurai MA, Torigata K, Okamoto A, Matsumoto T, Daida H, Ito A, Nojima H. Ficolin 1 expression is elevated in the peripheral blood mononuclear cells of Takayasu's vasculitis patients. *J. Mol. Biomark Diagn.* (2012) 3:125. 【査読あり】
Okamoto A, Torigata K, Sakurai MA, Okuzaki D, Fujii H, Ohmine T, Miura D, Kimura S, Yabuta N, Nojima H. A simple and efficient method for the preparation of live leukocytes from peripheral blood using the LeukoCatch™ system. *Adv. Biosci. Biotech.* (2012) 3: 630-642. 【査読あり】
Naito Y, Shimizu H, Kasama T, Sato J, Tabara H, Okamoto A, Yabuta N, Nojima H. Cyclin G-associated kinase regulates protein phosphatase 2A by phosphorylation of its B'γ subunit. *Cell Cycle.* (2012) 11:604-16. doi: 10.4161/cc.11.3.19114. 【査読あり】
Zhang K, Rodriguez-Aznar E, Yabuta N, Owen RJ, Mingot JM, Nojima H, Nieto MA, Longmore GD. Lats2 kinase potentiates Snail1 activity by promoting nuclear retention upon phosphorylation. *EMBO J.* (2012) 31:29-43. doi:

10.1038/emboj.2011.357. 【査読あり】
Tabara H, Naito Y, Ito A, Katsuma A, Sakurai MA, Ohno S, Shimizu H, Yabuta N, Nojima H. Neonatal lethality in knockout mice expressing the kinase-dead form of the gefitinib target GAK is caused by pulmonary dysfunction. *PLoS One.* (2011) 6:e26034. doi: 10.1371/journal.pone.0026034. 【査読あり】
Iwatani H, Iio K, Nagasawa Y, Yamamoto R, Horii A, Okuzaki D, Inohara H, Nojima H, Imai E, Rakugi H, Isaka Y. Microarray analysis of tonsils of IgA nephropathy patients. *Adv. Otorhinolaryngol.* (2011) 72: 75—78. doi: 10.1159/000324611. 【査読あり】
Okuzaki D, Kimura S, Yabuta N, Ohmine T, Nojima H. LeukoCatch, a quick and efficient tool for the preparation of leukocyte extracts from blood. *BMC Clinical Pathology.* (2011) 11:9. doi: 10.1186/1472-6890-11-9. 【査読あり】
Yabuta N, Mukai S, Okada N, Aylon Y, Nojima H. The tumor suppressor Lats2 is pivotal in Aurora A and Aurora B signaling during mitosis. *Cell Cycle.* (2011) 10:2724-2736. doi: 10.4161/cc.10.16.16873. 【査読あり】
*本誌の News & Views に取り上げられた。

〔学会発表〕(計17件)

向井智美, 吉田佳織, 岡本歩, 清成寛, 藪田紀一, 野島博:「癌抑制遺伝子 Lats1 は中心体の複製と細胞周期の進行に重要である」第36回日本分子生物学会年会(神戸), 2013年12月5日
大野将一, 内藤陽子, 藪田紀一, 野島博:「CyclinG-PP2A B'γ 複合体の結合阻害を標的としたペプチド抗癌医薬の開発」第36回日本分子生物学会年会(神戸), 2013年12月4日
吉田佳織, 藪田紀一, 向井智美, 野島博:「M期進行における癌抑制キナーゼ Lats1/2 による新たな Aurora-B の活性制御機構」第36回日本分子生物学会年会(神戸), 2013年12月4日
福澤萌, 野崎正美, 向井智美, 岡本歩, 藪田紀一, 野島博:「がん抑制因子 Lats1/2 キナーゼはがん幹細胞のスフェア形成過程を制御する」第36回日本分子生物学会年会(神戸), 2013年12月4日
鳥形康輔, 奥崎大介, 藪田紀一, 野島博:「LATS2 はエピゲノム調節機構を介して HOX cluster や DLK1 - MEG3 locus の発現を制御する」第36回日本分子生物学会年会(神戸), 2013年12月4日
西川幸宏, 尾崎友紀, 篠倉悠久, 奥崎大介, 藪田紀一, 野島博:「Withaferin A は癌細胞選択的にオートファジーと細胞死

を誘導する」第36回日本分子生物学会年会(神戸) 2013年12月3日
Hirokazu Suzuki, Norikazu Yabuta, Kosuke Torigata, Nobuhiro Okada, Yael Aylon, Mosh Oren and Hiroshi Nojima : 「Lats2 phosphorylates p21 and induces apoptosis in response to UV irradiation」Molecular Life Sciences 2013 (Frankfurt, Germany) 2013年10月4日
Hirokazu Suzuki, Norikazu Yabuta, Kosuke Torigata, Nobuhiro Okada, Yael Aylon, Mosh Oren and Hiroshi Nojima : 「Lats2 phosphorylates p21 and induces apoptosis in response to UV irradiation」The 5th EMBO meeting 2013 (Amsterdam, Netherland) 2013年9月22日
鈴木宏和、藪田紀一、鳥形浩輔、岡田宣宏、アイロン ヤエル、オーレン モッシュ、野島博 : 「Lats2 は p21 へのリン酸化を介してアポトーシスを誘導する」第86回日本生化学会大会(横浜) 2013年9月13日
鳥形康輔、向井智美、鈴木宏和、奥崎大介、藪田紀一、野島博 : 「LATS2 依存的な新規エピジェネティック制御機構の探索」第7回日本エピジェネティクス研究会(奈良) 2013年5月30日
鳥形康輔、奥崎大介、岡本歩、野島博 : 「rChum, A Novel RNA Molecule to Aid PCR Amplification and Detection of Ultralow Amount of Nucleic Acids」アジア太平洋血管炎・ANCA 国際会議 (AP-VAS 2012) (東京) 2012年3月29日
岡本歩、奥崎大介、鳥形康輔、野島博 : 「LeukoCatch, a novel tool for the preparation of leukocytes and their extracts from peripheral blood」アジア太平洋血管炎・ANCA 国際会議 (AP-VAS 2012) (東京) 2012年3月29日
鈴木宏和、岡田宣宏、藪田紀一、野島博 : 「Lats2 phosphorylates p21 and induces apoptosis in response to UV」第34回日本分子生物学会年会(横浜) 2011年12月16日
野島博 : 「Lats2, a Hippo pathway player, also regulates the DNA damage response」第34回日本分子生物学会年会(横浜) 2011年12月15日
向井智美、藪田紀一、岡本歩、鈴木宏和、岡田宣宏、三浦大作、奥崎大介、野島博 : 「Lats1 キナーゼの N 末端領域は染色体不安定性、腫瘍抑制に必要である」第84回日本生化学会大会(京都) 2011年9月22日
藪田紀一、向井智美、鈴木宏和、岡田宣宏、三浦大作、奥崎大介、野島博 : 「Lats1 and Lats2 kinases regulate chromosomal instability」第84回日本生化学会大会(京都) 2011年9月21日

向井智美、藪田紀一、岡本歩、鈴木宏和、岡田宣宏、三浦大作、奥崎大介、野島博 : 「N 末端領域を欠損した Lats1 キナーゼは染色体不安定性と腫瘍形成を誘導する」第58回日本生化学会近畿支部例会(大阪) 2011年5月21日

〔図書〕(計 5件)

野島博(講談社): 「DVD で見るバイオ実験(野島博 編)」(2013) 198頁
尾崎友紀、野島博(東京化学同人): 現代化学 3月号 「がん細胞のみを特異的に殺す生薬成分は有望か?」(2013) 6頁
Yabuta N, Nojima H (Springer): 「Hippo in Cell Cycle and Mitosis」 「The Hippo Signaling Pathway and Cancer」 (2013) 23 pages (p199-221) 【英文書籍】
藪田紀一、野島博(羊土社): 「DNA 損傷シグナリング」シグナル伝達キーワード事典(2012) 3頁 (p55-57)
藪田紀一、野島博(秀潤社): 「細胞増殖・細胞死制御と Hippo pathway: Lats キナーゼを中心に」細胞工学 30巻9号 (2011) 7頁 (p923-929)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 1件)

名称: 細胞死促進剤
発明者: 野島博
権利者: 大阪大学知的財産本部
種類: 管理番号 K20130266
番号: 特願 2014 - 052612
出願年月日: 2014年(平成26年)3月14日
国内外の別: 国内

○取得状況(計 0件)

〔その他〕

ホームページ:
<http://molgenet.biken.osaka-u.ac.jp/index.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

野島博 (NOJIMA, Hiroshi)
大阪大学・微生物病研究所・教授
研究者番号: 30156195

(2)連携研究者

藪田 紀一 (YABUTA, Norikazu)
大阪大学・微生物病研究所・准教授
研究者番号: 10343245

奥崎 大介 (OKUZAKI, Daisuke)
大阪大学・微生物病研究所・助教
研究者番号: 00346131

内藤陽子 (NAITO, Yoko)
大阪大学・微生物病研究所・特任研究員
研究者番号: 10553026