

令和 2 年 5 月 22 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2014～2018

課題番号：26221304

研究課題名(和文) Girdinファミリー分子の機能と精神神経疾患・がんの病態形成における役割

研究課題名(英文) Functional analysis of Girdin family proteins in psycho-neurological disease and cancer

研究代表者

高橋 雅英 (Takahashi, Masahide)

名古屋大学・医学系研究科・教授

研究者番号：40183446

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 152,800,000円

研究成果の概要(和文)：Aktキナーゼの新規基質タンパク質であるGirdinとそのファミリー分子Dapleの機能解析を進め、精神神経疾患、がんの進展における役割について解明を行った。Girdinは海馬神経細胞のシナプス形成と長期記憶に関与すること、がんにおいてはアクチン細胞骨格の再構成を通じて、がん細胞の集団移動に重要な役割を果たすことを示した。

Dapleノックアウト(KO)マウスの解析により、Dapleは脳室上衣細胞の繊毛の極性に重要であり、KOマウスでは繊毛の運動能の異常により水頭症が発症した。さらに、DapleはWntシグナルの活性化に関わり、胃がんの浸潤・転移を促進することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細胞運動は発生過程における形態形成、生後の組織修復、免疫反応、血管新生、がんの浸潤・転移といった様々な生理的、病理的現象に重要な役割を果たしている。本研究においてわれわれが細胞運動に重要な機能を有する分子として発見したGirdinおよびDapleの精神神経疾患、がんの進展における役割とその分子機構を明らかにした。今後これらの知見をもとに疾患の新規治療法の開発に貢献する。

研究成果の概要(英文)：We studied the roles of the Akt substrate and actin-binding protein, Girdin and its family protein, Daple in the development of psycho-neurologic disorder and cancer. We found that Girdin is involved in the synapse formation of hippocampal neurons and their long-term potentiation. In addition, Girdin was shown to play an important role in cancer cell collective migration, and its phosphorylation in cancer-associated fibroblasts (CAF) is essential for CAF migration which leads to tumor progression.

We showed that Daple-deficient mice present hydrocephalus and their ependymal cilia lack coordinated orientation. Daple regulates microtubule dynamics at the anterior side of ependymal cells, which in turn orients the ciliary basal bodies. These results demonstrate an important role for Daple in planar polarity in motile cilia. Moreover, we elucidated that Daple is involved in the activation of Wnt signaling, promoting invasion and metastasis of gastric cancer cells.

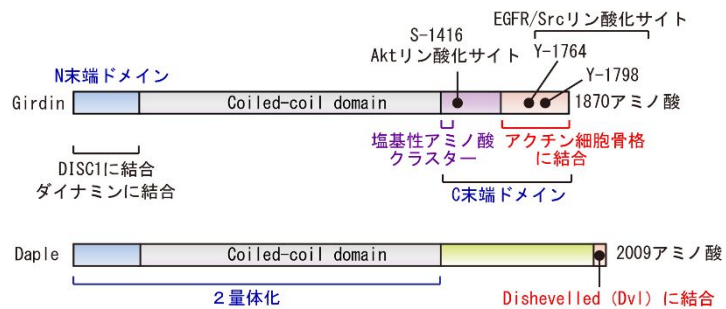
研究分野：実験病理学

キーワード：Girdin Daple 細胞運動 精神神経疾患 がんの浸潤、転移 神経発生

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

細胞が増殖因子や細胞外マトリックスとの接着などにより刺激を受けると、アクチン線維や微小管などの細胞骨格分子の構造が変化し、細胞運動が促進される。細胞運動は発生過程における形態形成、生後の組織修復、免疫反応、血管新生、がんの浸潤・転移といった様々な生理的、病理的現象に重要な役割を果たしている。われわれはセリン・スレオニンキナーゼ Akt の新規基質として Girdin(girders of actin filaments)と名付けたアクチン結合蛋白を同定し(図1)、培養細胞およびノックアウトマウスを用いてその機能解析を進めてきた(Dev. Cell, 2005; Nat Cell Biol., 2008; Cancer Res., 2008; Neuron, 2009; J. Neurosci., 2011; Cir Res., 2011; Oncogene, 2012, Am. J. Pathol., 2013)。Girdin は Akt によるリン酸化で機能制御を受ける他、EGF receptor や Src によるチロシンリン酸化や機能分子と相互作用をすることで、血管新生、神経新生およびがんの進展など生理的、病理的現象に関わる細胞運動を制御することが明らかになりつつある。興味深いことにノックアウトマウスの解析から、Girdin の機能は胎生期の発生過程には重要ではなく、生後から成体期に観察される血管新生(postnatal angiogenesis)および海馬歯状回や脳室下帯における神経幹細胞からの神経新生(postnatal/adult neurogenesis)及び遊走に特異的に関与していることが明らかになった(Nat Cell Biol., 2008; Neuron, 2009; J. Neurosci., 2011, Am. J. Pathol., 2013)。加えて、Girdin が海馬依存性の神経機能(長期記憶やてんかん発作など)に関与するデータも得つつある。特に Girdin のノックアウトマウスの表現型が成人の難治性てんかんとして代表的な海馬の病変を有する内側側頭葉てんかんと極めて類似していることが明らかになった。また、Girdin が様々ながん細胞の浸潤・転移に関わるのみでなく、神経膠芽腫のがん幹細胞性性質の維持にも関与していることを示唆する結果を得ている(Oncogene, 2012)。さらに、Girdin ファミリー分子である Daple が Wnt シグナルの下流で Dishevelled(Dvl)と結合することにより Rac 活性を制御し、がん細胞や線維芽細胞の運動に関与していることも明らかにした(Nat Commun., 2012)(図1)。



Dishevelled(Dvl)と結合することにより Rac 活性を制御し、がん細胞や線維芽細胞の運動に関与していることも明らかにした(Nat Commun., 2012)(図1)。

以上の背景をもとに、本研究では(1) Girdin およびそのファミリー分子 Daple による細胞運動制御を含む細胞内機能の詳細な分子機構と(2)これらの分子の精神神経疾患およびがんの病態形成における役割の解明をめざす研究を立案した。

2. 研究の目的

細胞運動には様々な外的刺激と細胞内シグナル伝達分子が関与し、その異常が様々な疾患発症や病態形成に関わっている。代表者らが発見し、研究を進めてきたアクチン結合蛋白 Girdin は運動する細胞の先端端で Akt キナーゼによりリン酸化を受け、アクチン線維の再構成を引き起こすことによりがん細胞、線維芽細胞、血管内皮細胞、成体脳の新生ニューロンの運動を制御している。機能解析により Girdin はがん細胞の浸潤・転移能や血管新生、神経新生、海馬依存性の神経機能に重要な役割を果たすことが明らかになってきた。また、Girdin ファミリー分子である Daple が Wnt シグナルによる細胞運動制御に関わっていることが示唆された。本研究の目的は、Girdin および Daple によって制御される細胞機能の詳細な分子機構および精神神経疾患・がんの病態形成における役割を各種遺伝子改変マウスの作成、結合蛋白の同定による機能解析を通じて、明らかにすることである。

3. 研究の方法

(1) Girdin および Daple の精神神経疾患およびがんにおける分子病態に果たす役割

Girdin のヘテロおよびホモのノックアウトマウスや Akt キナーゼによってリン酸化を受けるアミノ酸に変異を導入したノックインマウスを用いた予備的な解析により、Girdin の機能が生後の血管新生、神経新生に加え、海馬依存性の長期記憶およびてんかん発作(内側側頭葉てんかんのモデル)に関わる結果を得つつある。これらの神経機能に関わる Girdin の役割の解明を病理組織学的、細胞生理学的、行動解析によりさらに進める。Daple ノックアウトマウスを用いて、同様に神経発生および神経機能にどのような異常が生じるかを解明する。Girdin ノックインマウスおよび Daple のノックアウトマウスに腫瘍を移植する系を用いて、腫瘍形成、がんの浸潤・転移における Girdin および Daple の意義を明らかにするとともに、腫瘍微小環境ががん細胞増殖に及ぼす影響について解析する。

(2) Girdin および Daple の細胞内結合タンパクの同定と機能解析

Girdin と Daple のドメイン依存的に結合する分子群をアフィニティークロマトグラフィー、免疫沈降法、質量分析法を組み合わせた方法で包括的に同定し、これらの分子と Girdin あるいは Daple との複合体形成ががん細胞や神経細胞の運動能、生理機能に果たす役割を明かにする。

(3) Girdin の EGF receptor および Src キナーゼのリン酸化による機能制御

Girdin のチロシン 1764 と 1798 が EGF receptor および Src によってリン酸化されることが報告されている。これらのリン酸化の意義を明らかにするため、チロシンに変異を導入した Girdin を発現する細胞株を樹立する。また、これらのリン酸化特異的抗体を作成し、Girdin チロシンリン酸化の細胞運動能など細胞機能における意義について解明する。

4. 研究成果

(1)-1. Girdin の精神神経疾患およびがんにおける分子病態に果たす役割

ヒト PEHO-like syndrome における Girdin (CCDC88A) 変異の同定 (Nahorski et al. Brain 2016): PEHO-like syndrome は小頭症、てんかん発作、手背や足背の浮腫、視神経委縮などを示す常染色体劣性遺伝病である。イギリスの研究グループとの共同研究において、本症候群を示すイギリス人の家系において、Girdin (CCDC88A) 遺伝子の germline 変異を世界で初めて同定した。Girdin のコドン 2313 の T の欠失変異により、772 番目のアミノ酸に stop codon が生じることにより、短縮型 Girdin が発現することを証明した。Girdin のノックアウトマウスにてんかん発作が高頻度に生じるが、神経細胞特異的な Girdin ノックアウトマウスの解析により、脳の大きさの有意な低下や脳梁の低形成が見られることが明らかになり、ヒトの PEHO-like syndrome 患者にみられる表現型と一致した。

Girdin の Akt のリン酸化がシナプス形成、記憶に果たす役割 (Nakai et al. J. Neurosci. 2014): 海馬神経細胞にシナプス形成および記憶における Girdin のリン酸化の意義を明らかにするため、Girdin の Akt によるリン酸化部位である Ser1416 を alanine に置換したノックインマウス (以下 SA マウス) を用いて解析した。まず、海馬神経細胞では BDNF/TrkB シグナルの下流で Girdin が Akt によってリン酸化されることを示した。SA マウスでは海馬神経細胞の spine の大きさが減少し、Long-term potentiation (LTP) が低下した。さらにリン酸化 Girdin は細胞内で Src キナーゼと NMDA 受容体の NR2B サブユニットと複合体を形成し、Src による NR2B のチロシン 1472 のリン酸化を誘導することにより NMDA 受容体を活性化に寄与することが示唆された。マウス行動解析により Girdin の Akt によるリン酸化が海馬依存性の長期記憶に関与することが明らかになり、BDNF/TrkB シグナルと NMDA 受容体シグナルが Girdin リン酸化を介してクロストークする新たな機序を示した。

リン酸化 Girdin の腫瘍微小環境における役割 (Yamamura et al. Cancer Res. 2015): 腫瘍微小環境におけるリン酸化 Girdin の意義を検討するため、SA マウスを用いて解析した。Lewis lung adenocarcinoma (LLC) を野生型マウスと SA マウスの皮下に移植して、腫瘍増殖を比較した。SA マウスにおいて、腫瘍の増大が有意に抑制されており、腫瘍組織に存在するがん関連線維芽細胞 (cancer associated fibroblasts; CAF) の数も有意に少なかった。SA マウスから得られた線維芽細胞や CAF をがん細胞と共にマウスへ移植すると、野生型マウスからの線維芽細胞や CAF を用いた群と比較して、腫瘍の増大が抑えられ、CAF 内における Akt-Girdin シグナルが腫瘍の増殖に関与していることを支持する結果を得た。SA マウスから得られた線維芽細胞や CAF は TGF- β や PDGF に反応して誘導される運動能が低下しており、Girdin のリン酸化の低下が腫瘍周囲への CAF の遊走の低下と CAF の機能低下を生じ、腫瘍の増殖に影響を及ぼしていることを示した。

Girdin のがん細胞集団移動における役割 (Wang et al. Cancer Sci. 2018): Girdin のがん細胞集団移動における役割をコラーゲンゲルおよびマトリゲル中で A431 扁平上皮癌細胞を培養することにより解析した。Girdin の発現をノックダウンすると A431 細胞の集団移動能が明らかに低下し、その際、運動中のがん細胞表面の Filopodia 形成が顕著に減少した。すなわち、Girdin ノックダウン細胞ではアクチン細胞骨格の再構成に異常を生じ、集団移動能が低下することを示した。さらに、Girdin は β -catenin と結合することが明らかになり、Girdin ノックダウン細胞では cadherin/catenin 複合体とアクチン細胞骨格との相互作用の低下がみられた。その結果、Girdin ノックダウン細胞では細胞間接着の低下と運動能の低下を生じ、がん細胞の集団移動能を障害することを示唆した。

(1)-2. Daple の精神神経疾患およびがんにおける分子病態に果たす役割

Daple ノックアウトマウスにおける脳室上衣細胞の繊毛形成異常と水頭症の発症 (Takagishi et al. Cell Rep. 2017): Daple ノックアウトを作成し、表現型の解析を行った。形態学的な異常として出生 10 日目以降に脳室の拡大が顕著になり、水頭症を発症した (図 2)。走査型電子顕微鏡による解析により、ノックアウトマウスの脳室上衣細胞の繊毛運動に異常が見られ、正常上衣細胞の繊毛でみられる方向性のある規則的な運動が観察されなかった。この繊毛の運動能の異常により水頭症が発症するものと推測された。蛍光染色や電子顕微鏡を用いた解析により、ノックアウトマウスでは繊毛基部の構造体である basal body (BB) や basal foot (BF) の配列に異常が観察され、Daple の機能としてこれらの構造体の極性に関与することが示唆された。Daple ノックアウト細胞では微小管の伸張、退縮が障害されており、Daple が微小管と結合し、そのダイナミクスに関与し

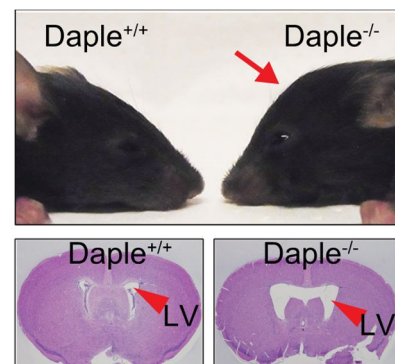


図2. Daple KOマウスで発症した水頭症

ていることが示された。

Dapleの胃がんの浸潤、転移における機能解析(Ara et al. *Cancer Sci.* 2016): 胃がんの浸潤、転移における Daple の役割を、胃がん組織を免疫染色することにより解析した。その結果、Daple の発現が高い群ではがん細胞の胃壁への浸潤、リンパ節転移の頻度が高く、予後不良であることが判明した。胃がん細胞株を用いた実験により、Daple をノックダウンすると Wnt5a で誘導される Rac および JNK の活性と laminin- γ 2 の発現が低下し、さらに細胞運動能、浸潤能も低下した。胃がん細胞のマウスへの移植系において、Daple をノックダウンした細胞では肝臓への転移能が有意に低下し、Daple が non-canonical Wnt シグナルを介した胃がん細胞の浸潤、転移に重要な役割を果たしていることを示した。

(2). Girdin および Daple の細胞内結合タンパクの同定と機能解析

Girdin と dynamin2 の結合による選択的エンドサイトーシスの制御機構(Weng et al. および I. EMBO J. 2014): Girdin の結合分子としてエンドサイトーシスにおいて重要な役割をはたす dynamin2 を同定した。われわれは生化学的解析により Girdin が dynamin2 と直接結合し、dynamin2 の GTPase 活性を上昇させることを明らかにした。Girdin の dynamin2 に対する結合の責任ドメインは Girdin の N 末端ドメインであり、同ドメインを介した dynamin2/Girdin 間の結合が膜小胞の切断に重要な働きをすることを明らかにした。興味あることにトランスフェリン受容体や E-cadherin のエンドサイトーシスを制御する一方、EGFR やインテグリンのエンドサイトーシスには関与しないことが判明した。この選択的エンドサイトーシスの機序については、以下のようなモデルが示唆された。Girdin は EGFR と結合することが明らかにされているが、実験結果より Girdin の N 末端ドメインが EGFR と結合すると dynamin2/Girdin の複合体形成が競合的に阻害され、従って dynamin2 の活性が上昇せず、結果的に膜小胞の切断が抑制される。一方、トランスフェリン受容体や E-cadherin のカーゴを含む膜小胞の場合、Girdin はこれらのカーゴと結合せず、従って dynamin2/Girdin 複合体が形成されることで膜小胞の切断が促進され、エンドサイトーシスが起きるメカニズムが示唆された(図3)。

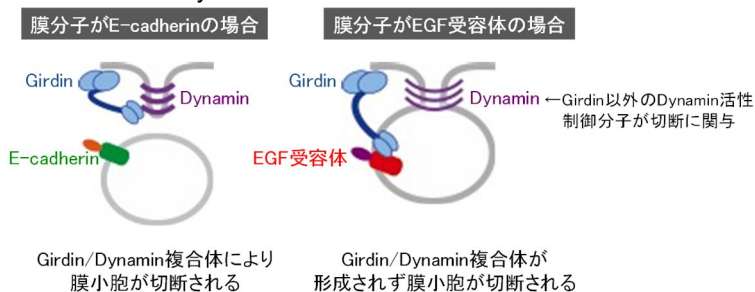


図3 Girdinによる選択的エンドサイトーシスの機序

Girdin と 4F2hc(CD98hc)との結合によるアミノ酸シグナルと mTORC1 活性の制御 (Weng et al. *PLoS Biol.* 2018): 質量分析法により Girdin との結合蛋白としてアミノ酸輸送体 LAT1 の補助因子 4F2hc を同定し、この複合体形成が細胞内の mTORC1 活性を負にコントロールすることを明らかにした。両者の結合には、Girdin の MAPK によるリン酸化と 4F2hc の細胞内ドメインのユビキチン化が重要であることを示した。Girdin/4F2hc 複合体の形成は細胞表面の LAT1 の発現量を低下させ、その結果、mTORC1 の活性低下が誘導された。同時に細胞内アミノ酸、特にグルタミンとロイシンの濃度低下も誘導されることが判明した。以上の結果は、Girdin と 4F2hc との結合が、mTORC1 活性を負に制御することを示している。これまで mTORC1 の活性を負に制御するメカニズムは知られておらず、本研究は mTORC1 の負の制御メカニズムの 1 つを明らかにした。

Daple と dynein の結合による脳室上衣細胞における繊毛の極性決定機序(Takagishi et al. *iScience in press*): Daple の KO マウスは脳室上衣細胞の繊毛の極性異常により、その規則的な方向性ある運動能が失われ、脳脊髄液の流れの乱れが生じることにより水頭症を発症する。そのメカニズムの解明をさらに進めるため、結合タンパクを探索した結果、Daple が微小管上を動くモータータンパクである dynein の中間鎖と結合することを明らかにした。Daple は Dvl1 と結合することにより、Wnt レセプターである Fzd6 とともに上衣細胞の前方(脳脊髄液の流れる方向)の膜近傍に局在する。Daple-dynein 複合体形成により、微小管のマイナス端に存在する繊毛基底部の Basal Body(BB)を細胞の前方方向へと引っ張る力が発生し、BB の極性が決定されることを示す結果を得た。

(3). Girdin の EGF receptor および Src キナーゼのリン酸化による機能制御

Girdin のチロシン 1798 に対する抗体の作製と細胞内局在の解析(Ohmori et al. *BBRC* 2015; Kuga et al. *J Histochem Cytochem*, 2017): Girdin チロシン 1798 に対するポリクローナル抗体を作成し、EGF 依存性の Girdin リン酸化を培養細胞を用いて解析した。その結果、Girdin チロシン 1798 リン酸化は EGF 刺激後 5 分でピークを示す様式でリン酸化を生じた。NIH3T3 細胞を用いた免疫染色により、Girdin チロシン 1798 リン酸化は lamellipodia, filopodia, focal adhesion, stress fiber といった細胞運動を密接に関わるアクチン線維の構造体を特異的に染色した。Src 阻害剤によってその染色性が消失することから、Src 依存性にリン酸化されることも明らかになった。また、ヒトおよびマウスの種々の組織を用いて免疫染色を行った結果、消化管に存在する Tuft 細胞と名付けられた特徴的な形を示す細胞を特異的に染色し、Tuft 細胞の特異的マーカーになることを明らかにした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 23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 Hiroki Kobayashi, Atsushi Enomoto, Susan L. Woods, Alastair D. Burt, Masahide Takahashi, Daniel L. Worthley	4. 巻 16
2. 論文標題 Cancer-associated fibroblasts in gastrointestinal cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology	6. 最初と最後の頁 282-295
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41575-019-0115-0	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 Jiang Lia, Atsushi Enomoto, Liang Weng, Lunquan Suna, Masahide Takahashi	4. 巻 513
2. 論文標題 Dephosphorylation of Girdin by PP2A inhibits breast cancer metastasis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 28-29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.03.167	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 Xiaozhe Wang, Atsushi Enomoto, Liang WeAng, Yasuyuki Mizutani, Shaniya Abudureyimu, Nobutoshi Esaki, Yuta Tsuyuki, Chen Chen, Shinji Mii, Naoya Asai, Hisashi Haga, Sumire Ishida, Kenji Yokota, Masashi Akiyama, Masahide Takahashi	4. 巻 109
2. 論文標題 Girdin/GIV regulates collective cancer cell migration by controlling cell adhesion and cytoskeletal organization	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3643-3656
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13795	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 Yuka Mizutani, Daisuke Kuga, Machiko Iida, Kaori Ushida, Tsuyoshi Takagi, Yoshito Tokita, Masahide Takahashi, Masato Asai	4. 巻 133
2. 論文標題 Use of anti-phospho-girdin antibodies to visualize intestinal tuft cells in free-floating mouse jejunum cryosections	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Visualized Experiments	6. 最初と最後の頁 57475
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3791/57475	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 Liang Weng, Yi-Peng Han, Atsushi Enomoto, Yasuyuki Kitaura, Shushi Nagamori, Yoshikatsu Kanai, Naoya Asai, Jian An, Maki Takagishi, Masato Asai, Shinji Mii, Takashi Masuko, Yoshimura Shimomura, Masahide Takahashi	4. 巻 16
2. 論文標題 Negative regulation of amino acid signaling by MAPK-regulated 4F2hc/Girdin complex	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Plos Biology	6. 最初と最後の頁 e2005090
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pbio.2005090	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 Maki Takagishi, Masato Sawada, Shinya Ohata, Naoya Asai, Atsushi Enomoto, Kunihiko Takahashi, Liang Weng, Kaori Ushida, Hosne Ara, Shigeyuki Matsui, Kozo Kaibuchi, Kazunobu Sawamoto, Masahide Takahashi	4. 巻 20
2. 論文標題 Daple Coordinates Planar Polarized Microtubule Dynamics in Ependymal Cells and Contributes to Hydrocephalus	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 960-972
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2017.06.089	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 Yi-Peng Han, Atsushi Enomoto, Yukihiro Shiraki, Shen-Qi Wang, Xiaoze Wang, Shinya Toyokuni, Naoya Asai, Kaori Ushida, Hosne Ara, Fumiharu Ohka, Toshihiko Wakabayashi, Jie Ma, Atsushi Natsume, Masahide Takahashi	4. 巻 19
2. 論文標題 Significance of low mTORC1 activity in defining the characteristics of brain tumor stem cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neuro-Oncology	6. 最初と最後の頁 636-647
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/neuonc/now237	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 Daisuke Kuga, Kaori Ushida, Shinji Mii, Atsushi Enomoto, Naoya Asai, Maato Nagino, Masahide Takahashi, Masato Asai	4. 巻 65
2. 論文標題 Tyrosine Phosphorylation of an Actin-Binding Protein Girdin Specifically Marks Tuft Cells in Human and Mouse Gut	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Histochemistry & Cytochemistry	6. 最初と最後の頁 347-366
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1369/0022155417702586	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 Xiaoze Wang, Atsushi Enomoto, Naoya Asai, Takuya Kato, Masahide Takahashi	4. 巻 66
2. 論文標題 Collective invasion of cancer: Perspectives from pathology and development.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 183-192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.12391	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 Michael S. Nahorski, Masato Asai, Emma Wakeling, Alasdair Parker, Naoya Asai, Natalie Canham, Susan E. Holder, Ya-Chun Chen, Joshua Dyer, Angela F. Brady, Masahide Takahashi, Geoffrey Woods	4. 巻 139
2. 論文標題 CCDC88A mutations cause PEHO-like syndrome in humans and mouse.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 1036-1044
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/brain/aww014	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 Hosne Ara, Maki Takagishi, Atsushi Enomoto, Masato Asai, Kaori Ushida, Naoya Asai, Yoshie Shimoyama, Kozo Kaibuchi, Yasuhiro Kodera, Masahide Takahashi	4. 巻 107
2. 論文標題 Role for Daple in non-canonical Wnt signaling during gastric cancer invasion and metastasis	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 133-139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.12848	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 Norimichi Itoh, Atsushi Enomoto, Taku Nagai, Masahide Takahashi, Kiyofumi Yamada	4. 巻 27
2. 論文標題 Molecular mechanism linking BDNF/TrkB signaling with the NMDA receptor in memory: the role of Girdin in the CNS	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Rev Neuroscience	6. 最初と最後の頁 481-490
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1515/revneuro-2015-0072	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 Yumiko Yamamura, Naoya Asai, Atsushi Enomoto, Takuya Kato, Shinji Mii, Yuji Kondo, Kaori Ushida, Kaoru Niimi, Nobuyuki Tsunoda, Masato Nagino, Shu Ichihara, Koichi Furukawa, Kengo Maeda, Toyoaki Murohara T, Masahide Takahashi	4. 巻 75
2. 論文標題 Akt-Girdin signaling in cancer-associated fibroblasts contributes to tumor progression	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 813-823
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-14-1317	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 Kazumi Nishimae, Nobuyuki Tsunoda, Yukihiro Yokoyama, Toshio Kokuryo, Akari Iwakoshi, Masahide Takahashi, Masato Nagino	4. 巻 22
2. 論文標題 The impact of Girdin expression on recurrence-free survival in patients with luminal-type breast cancer	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Breast Cancer	6. 最初と最後の頁 445-451
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12282-013-0501-3	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 Tomonori Noda, Kengo Maeda, Shinji Hayano, Naoya Asai, Atsushi Enomoto, Masahide Takahashi, Toyoaki Murohara	4. 巻 35
2. 論文標題 A new ER stress regulator, Gipie, regulates the survival of vascular smooth muscle cells and the neointima formation after vascular injury	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.	6. 最初と最後の頁 1246-1253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/ATVBAHA.114.304923	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 Hitoshi Ichimiya, Kengo Maeda, Atsushi Enomoto, Liang Weng, Masahide Takahashi, Toyoaki Murohara	4. 巻 461
2. 論文標題 Girdin/GIV regulates transendothelial permeability by controlling VE-cadherin trafficking through the small GTPase, R-Ras	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Biochem. Biophys. Res. Commun.	6. 最初と最後の頁 260-267
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2015.04.012	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 Shinji Hayano, Mikito Takefuji, Kengo Maeda, Tomonori Noda, Hitoshi Ichimiya, Koichi Kobayashi, Atsushi Enomoto, Naoya Asai, Masahide Takahashi, Toyoaki Murohara	4. 巻 88
2. 論文標題 Akt-dependent Girdin phosphorylation regulates repair processes after acute myocardial infarction	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 J. Mol. Cell. Cardiol.	6. 最初と最後の頁 55-63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yjmcc.2015.09.012	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 Aya Muramatsu, Atsushi Enomoto, Takuya Kato, Liang Weng, Keisuke Kuroda, Naoya Asai, Masato Asai, Shinji Mii, Masahide Takahashi M	4. 巻 463
2. 論文標題 Potential involvement of kinesin-1 in the regulation of subcellular localization of Girdin	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Biochem. Biophys. Res. Commun	6. 最初と最後の頁 999-1005
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2015.06.049	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 Hiroki Miyachi, Masahide Takahashi, Kimihiro Komori	4. 巻 8
2. 論文標題 A novel approach against vascular intimal hyperplasia through the suppression of Girdin	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Ann. Vasc. Surg.	6. 最初と最後の頁 69-73
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3400/avd.ra.14-00129	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 Kenji Omori, Masato Asai, Daisuke Kuga, Kaori Ushida, Tetsushi Izuchi, Shinji Mii, Atsushi Enomoto, Naoya Asai, Masato Nagino, Masahide Takahashi	4. 巻 458
2. 論文標題 Girdin is phosphorylated on tyrosine 1798 when associated with structures required for migration	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 934-940
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2015.02.065	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 Masahide Takahashi, Naoya Asai, Atsushi Enomoto	4. 巻 2
2. 論文標題 Akt-Girdin as oncotarget	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Oncoscience	6. 最初と最後の頁 811-812
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncoscience.233	査読の有無 無
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 Liang Weng, Atsushi Enomoto, Hiroshi Miyoshi, Kiyofumi Takahashi, Naoya Asai, Nobuhiro Morone, Ping Jiang, Jian An, Takuya Kato, Keisuke Kuroda, Takashi Watanabe, Masato Asai, Maki Ishida Takagishi, Yoshiki Murakumo, Hideki Nakashima, Kozo Kaibuchi, Masahide Takahashi	4. 巻 33
2. 論文標題 Regulation of cargo-selective endocytosis by dynamin 2 GTPase-activating protein girdin	5. 発行年 2014年
3. 雑誌名 The EMBO Journal	6. 最初と最後の頁 2098-2112
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embj.201488289	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 Haruko Ota, Takao Hikita, Masato Sawada, Tomoki Nishioka, Mami Matsumoto, Masayuki Komura, Akihisa Ohno, Yukiyo Kamiya, Takuya Miyamoto, Naoya Asai, Atsushi Enomoto, Masahide Takahashi, Kozo Kaibuchi, Kazuya Sobue, Kazunobu Sawamoto	4. 巻 5
2. 論文標題 Speed control for neuronal migration in the postnatal brain by Gmp-mediated local inactivation of RhoA.	5. 発行年 2014年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 4532
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ncomms5532	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 Tsuyoshi Nakai, Taku Nagai, Motoki Tanaka, Norimichi Itoh, Naoya Asai, Atsushi Enomoto, Masato Asai, Shinnosuke Yamada, Ali Bin Saifullah, Masahiro Sokabe, Masahide Takahashi, Kiyofumi Yamada	4. 巻 34
2. 論文標題 Girdin phosphorylation is crucial for synaptic plasticity and memory: a potential role in the interaction of BDNF/TrkB/Akt signaling with NMDA receptor	5. 発行年 2014年
3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 14995-15008
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.2228-14.2014	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24件（うち招待講演 14件 / うち国際学会 11件）

1. 発表者名 Xiaoze Wang, Atsushi Enomoto, Liang Weng, Hisashi Haga, Sumire Ishida, Masahide Takahashi
2. 発表標題 The actin-binding protein Girdin/GIV regulates collective cancer cell migration by controlling cell adhesion and cytoskeletal organization
3. 学会等名 American Association for Cancer Research, Annual Meeting 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 榎本篤、高橋雅英
2. 発表標題 がん幹細胞におけるアミノ酸シグナル制御と治療抵抗性の分子機構
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会（横浜、神奈川）（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Xiaoze Wang, Atsushi Enomoto, Liang Weng, Masahide Takahashi
2. 発表標題 Girdin regulates the collective migration of cancer cells by interacting with beta-catenin/alpha-catenin
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会（横浜、神奈川）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高橋雅英
2. 発表標題 細胞骨格制御因子GirdinおよびDapleの機能と疾患
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会、第40回日本分子生物学会年会、第90回日本生化学大会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 榎本篤
2. 発表標題 病理組織の理解にもとづくがんの多様性と進展機序の研究展開
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会、第40回日本分子生物学会年会、第90回日本生化学大会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Liang Weng, Yi-Peng Han, Atsushi Enomoto, Masahide Takahashi.
2. 発表標題 Desensitization to amino acid signaling by MAPK-regulated 4F2hc/Girdin complex.
3. 学会等名 Cold Spring Harbor Laboratory(CSHL) meeting: THE PI3K-mTOR-PTEN NETWORK IN HEALTH & DISEASE' (Cold Spring Harbor, USA) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Masahide Takahashi
2. 発表標題 Roles of the actin-binding protein Girdin in neurodevelopment in man and mouse
3. 学会等名 Neurological Disorders Summit 2016 (DoubleTree By Hilton, Baltimore, U.S.A.) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Masahide Takahashi
2. 発表標題 Roles of Akt/Girdin signaling in cancer progression and neurogenesis.
3. 学会等名 Freiburg/Adelaide/Nagoya Annual Symposium (Faculty of Health Sciences, The University of Adelaide, Adelaide, Australia) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Atsushi Enomoto, Naoya Asai, Takeshi Kobayashi, Nobuhisa Nakamura, Masahide Takahashi
2. 発表標題 Meflin is a specific marker for mesenchymal stem cells (MSCs) whose expression is regulated by substrate stiffness.
3. 学会等名 ASCB Annual Meeting 2016 (San Francisco, USA) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 高岸麻紀、高橋雅英
2. 発表標題 先天性水頭症をもたらすccdc88c遺伝子改変マウスの解析
3. 学会等名 第105回日本病理学会総会 (仙台、宮城)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 高橋雅英、榎本篤、浅井直也
2. 発表標題 がんの進展におけるAkt-girdinシグナル伝達系の役割
3. 学会等名 第75回日本癌学会学術総会 (横浜、神奈川) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 榎本篤、Liang Weng、Yi-Peng Han、高橋雅英
2. 発表標題 がん幹細胞におけるmTORC1活性の役割と制御機構
3. 学会等名 第75回日本癌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Masahide Takahashi
2. 発表標題 Roles of Akt-girdin signaling in cancer progression
3. 学会等名 King 's College London-Nagoya University Workshop in Cancer and Neuroscienc (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 榎本篤、加藤琢哉、高橋雅英
2. 発表標題 がん細胞の不均一性形成における間質の重要性
3. 学会等名 第104回日本病理学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Hosne Ara, Maki Takagishi, Masahide Takahashi
2. 発表標題 Involvement of Daple in Wnt5a-mediated gastric cancer progression
3. 学会等名 第104回日本病理学会総会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Masahide Takahashi
2. 発表標題 Roles of Akt/girdin signaling in cancer progression
3. 学会等名 International Conference on Medicine and Biopharmaceuticals (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Masahide Takahashi
2. 発表標題 Roles of Akt-girdin signaling in cancer progression
3. 学会等名 International Conference and Exhibition on Molecular Medicine and Diagnostics (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Liang Weng, Atsushi Enomoto, Naoya Asai, Takuya Kato, Takashi Watanabe, Kozo Kaibuchi, Masahide Takahashi
2. 発表標題 Regulation of cargo-selective endocytosis by dynamin 2 GTPase-activating protein girdin
3. 学会等名 The 6th EMBO meeting (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 榎本篤、加藤琢哉、高橋雅英
2. 発表標題 細胞接着因子の空間的ダイナミクスが関わるがん細胞の集団的移動のメカニズム
3. 学会等名 第74回日本癌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Hosne Ara, Maki Takagishi, Masahide Takahashi
2. 発表標題 Daple regulates Wnt5a-mediated cell migration and metastasis of gastric cancer cells
3. 学会等名 第74回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 高橋雅英
2. 発表標題 AktおよびWntシグナル系におけるGirdinファミリー分子による細胞運動制御機構
3. 学会等名 第74回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Masahide Takahashi
2. 発表標題 Akt/girdin signaling in cancer progression
3. 学会等名 2nd International Symposium on Protein Modifications in Pathogenic Dysregulation of Signaling（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 山村由美子、浅井直也、榎本篤、加藤琢哉、三井伸二、近藤裕史、前田健吾、室原豊明、高橋雅英
2. 発表標題 癌関連線維芽細胞においてAktシグナル下流にあるGirdinがリン酸化されることにより腫瘍増大を引き起こす
3. 学会等名 第73回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2014年

1. 発表者名 Hosne Ara, Maki Takagishi, Masahide Takahashi
2. 発表標題 Involvement of Daple in Wnt5a-mediated gastric cancer progression
3. 学会等名 第73回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2014年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Atsushi Enomoto, Liang Weng, Masahide Takahashi (Eds. Jun-ichiro Inoue, Mutsuhiro Takekawa)	4. 発行年 2015年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 348 (233-250)
3. 書名 Protein Modifications in Pathogenic Dysregulation of Signaling: Critical Roles of the AKT substrate Girdin in Disease Initiation and Progression	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 ノックアウトマウス、内側側頭葉てんかんを抑制する物質のスクリーニング方法、及び内側側頭葉てんかんを抑制する手法の選択方法	発明者 浅井真人、高橋雅英、浅井直也、榎本篤、内山孝蔵	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、15851535.3	出願年 2015年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計4件

産業財産権の名称 アクチン結合タンパク質の細胞運動関連疾患への応用	発明者 高橋雅英、榎本篤、室原豊明	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、5765688	取得年 2015年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 アクチン結合タンパク質の細胞運動関連疾患への応用	発明者 高橋雅英、榎本篤、室原豊明	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、9, 206, 242	取得年 2015年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 ノックアウトマウス、内側側頭葉てんかんを抑制する物質のスクリーニング方法、及び内側側頭葉てんかんを抑制する手法の選択方法	発明者 浅井真人、高橋雅英、浅井直也、榎本篤、内山孝蔵	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、5765720	取得年 2015年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 ノックアウトマウス、内側側頭葉てんかんを抑制する物質のスクリーニング方法、及び内側側頭葉てんかんを抑制する手法の選択方法	発明者 浅井真人、高橋雅英、浅井直也、榎本篤、内山孝蔵	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、10, 398, 134	取得年 2019年	国内・外国の別 外国

〔その他〕

<p>名古屋大学病理病態学講座腫瘍病理学・分子病理学7 https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_J/laboratory/basic-med/pathology/pathology2/ 細胞が膜分子を選択的に取り込むためのメカニズムを解明 http://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical/dbps_data/_material/_nu_medical/_res/topix/2014/girdin_20140724jp.pdf 癌の進展に重要な癌関連線維芽細胞の機能制御のメカニズムを解明 http://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical/dbps_data/_material/_nu_medical/_res/topix/2014/ark-girdin_20150303jp.pdf 先天性水頭症をもたらす遺伝子の機能と新たな発症メカニズムの解明 https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_J/research/pdf/Cell_R_20170726.pdf</p>
--

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
研究分担者	榎本 篤 (Enomoto Atsushi) (20432255)	名古屋大学・医学系研究科・准教授 (13901)	
研究分担者	浅井 直也 (Asai Naoya) (80273233)	名古屋大学・医学部・招へい教員 (13901)	