

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 16 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26430112

研究課題名(和文) 中心体キナーゼLats1/2を介した新たな染色体安定化チェックポイント機構の解析

研究課題名(英文) Analysis on a novel checkpoint mechanism by which centrosomal kinases Lats1/2 regulate the chromosomal stability

研究代表者

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：中心体サイクルの制御異常は、多極紡錘体の形成や染色体の不均衡分配を引き起こすため悪性癌の特徴の一つである「染色体不安定性」の原因となる。この制御には中心体キナーゼが重要な役割を担っていると考えられている。本研究では、中心体キナーゼLats1/2が多彩にリン酸化標的を換えることにより、細胞質分裂の制御、染色体分配の制御、DNA損傷後の核内制御を含む染色体安定化のための新たなチェックポイント機構に関与することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Dysregulation of the centrosome cycle promotes the chromosomal instability (CIN), one of the hallmarks of tumor malignancy, thereby inducing centrosome overduplication, multipolar spindle formation, and chromosome missegregation. This suggests that certain centrosomal kinases stringently regulate the mitotic checkpoint. In this study, we found that the centrosomal kinases, Lats1 and Lats2, regulate centrosome duplication, cytokinesis, accurate chromosome segregation, and a nuclear function after DNA damage by phosphorylating various target proteins, such as Cdc25B, CHO1/MKLP1, and INCENP, thereby avoiding the induction of CIN. Therefore, we proposed a model in which the centrosomes function not only as a mitotic spindle pole for microtubule nucleation but also as an important site for crosstalk of signaling pathways in the mitotic checkpoint.

研究分野：分子細胞生物学

キーワード：染色体不安定性 キナーゼ 中心体 Lats 細胞質分裂 Hippo pathway リン酸化 チェックポイント

1. 研究開始当初の背景

悪性化した癌細胞において中心体の過剰増幅が高頻度に観察される。中心体の制御異常は多極性の紡錘体形成を伴う染色体の不均等分配を誘発し、キネトコアと微小管のメロテリックな異常接着によって両極に分配されないまま宙づりに取り残された遅延染色体 (lagging chromosome) やテロメアの異常融合により生じた不分離な染色体橋 (chromosome bridge) を発生させる。これらは細胞質分裂を直接的あるいは間接的に阻害して、悪性癌細胞の前駆体である多倍体細胞や異数体細胞を生み出す。これらのことから、中心体の制御機構の詳細な分子機序を解明することが癌の悪性化の仕組みを理解する上で極めて重要であると考えられる。主要な分裂期 (M 期) キナーゼである Plk や Aurora-A、Cdk1 などは中心体に局在し、中心体の複製・成熟・分離などの中心体サイクルの制御に重要な役割を担っているが、中心体の制御異常がどのような分子メカニズムで染色体の不均等分配や細胞質分裂異常を誘導するのかは明らかになっていない。興味深いことに、上記の M 期キナーゼ以外にも DNA 損傷チェックポイント因子である ATM/ATR、Chk1/2 キナーゼや器官サイズの決定に必須なシグナル経路 Hippo pathway の主要構成因子である Lats1/2、Mst1/2 キナーゼなども中心体に局在することがわかってきた。

一方で、中心体の構造タンパク質以外にも脱リン酸化酵素 (Cdc25B や PP2A) や転写因子 p53 などの様々なタンパク質が中心体に局在することや中心体周辺にプロテアソームが局在したタンパク質分解の機能も担っているなど「中心体機能の多様性」が報告されている。これらのことから、申請者は中心体を単なる紡錘体の形成起点として考えるのではなく、染色体不安定性のチェックポイント機能を担うシグナル伝達 (クロストーク) の場として位置付けている。

本研究では、この独自の発想に基づき、中心体に局在する中心体キナーゼ Lats1/2 が染色体の不均等分配や細胞質分裂異常を統御する分子メカニズムを明らかにし、がん抑制における新しい中心体の機能を提唱する。

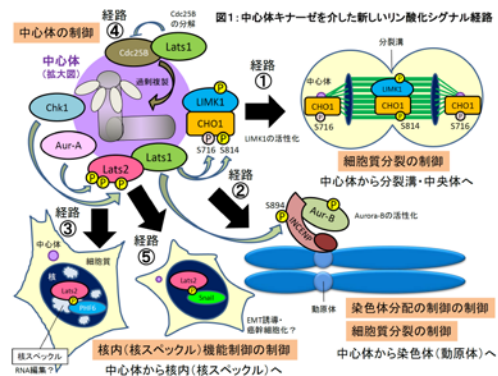
2. 研究の目的

中心体の制御異常は悪性癌細胞で高頻度に見られる「染色体不安定性 (娘細胞への染色体の不均等分配)」の原因の一つとして考えられることから、中心体に局在するキナーゼ群が重要視されている。最近我々は中心体キナーゼ Lats1/2 を介した多様なリン酸化シグナル経路を新規に見出し、これらが細胞質分裂と染色体分配および核機能を連携している可能性を見出した。本研究の目的は、Lats1/2 を介した新規のリン酸化シグナルカスケードの分子機序を明らかにすることにより中心体が染色体不安定性のチェックポ

イント機能を担うシグナル伝達 (クロストーク) の場として機能することを明らかにすることである。本研究の成果は、将来的に悪性癌細胞だけを選択的に殺傷可能な「中心体異常を標的とした新しい分子標的薬剤」の開発に繋がると期待できる。

3. 研究の方法

本研究では、中心体が染色体不安定性のチェックポイント機能を担うためのシグナル伝達 (クロストーク) の場として機能し、細胞質分裂や染色体分配、核内の機能を連携する分岐点になっているという新たなモデルを提唱した。これを実証するために中心体キナーゼ (Lats1/2、Aurora-A、Chk1/2、GAK など) を介した以下の新しい3つのリン酸化シグナル経路の同定とその分子機序について機能解析を行った。【経路1】中心体と細胞質分裂制御を繋ぐ経路の解明、【経路2】中心体と染色体分配制御を繋ぐ経路の解明、【経路3】中心体と核内機能を繋ぐ経路の生理的意義の解明。また、これらの成果を発展させて、【経路4】Lats1による中心体複製機構の分子機序の解明および【経路5】癌幹細胞におけるLats1/2の役割についても検討した(図1)。



具体的には以下のように実験を行った。

(1) 経路1 (LATS1/2-CHO1-LIMK1 経路):

①M 期後半で働くキネシンモーター蛋白質 CHO1 のアクチン結合領域内に LATS1/2 キナーゼにより特異的にリン酸化されるセリン残基 (S716, S814) を見出したので、これらに対する抗リン酸化抗体を作製した。これらリン酸化抗体および特異的な薬剤により細胞周期を同調させたヒト子宮頸癌細胞株 HeLa-S3 の細胞抽出液を用いて、CHO1 の S716 および S814 が M 期のどの時期のどの場所でリン酸化されるかをウエスタンブロット (WB) および免疫染色 (IF: 間接蛍光抗体法) により調べた。

②S716/S814 のリン酸化が LATS1/2 に依存しているかを確認するために、LATS1 と LATS2 それぞれについてゲノム編集技術 (CRISPR 系・TALEN 系) を用いて HeLa-S3 細胞におけるノックアウト (KO) 細胞を作製し、これらの細胞においてリン酸化シグナルの消失

を観察した。

③細胞質分裂に機能するキナーゼ LIMK1 と CHO1 との間に蛋白質間相互作用があるか、且つその結合が LATS1/2 によるリン酸化の影響を受けるのかを調べるために、CHO1 の部分欠失変異体および非リン酸化変異体 (S716A, S716A/S812A/S814A; S812 は Aurora-B リン酸化部位) とリン酸化模倣体 (S716D, S716D/S812D/S814D) を作製し、それらを発現させた細胞抽出液を用いて免疫沈降 (IP) および質量分析を行った。

④内在性 CHO1 あるいは LATS1/2 をノックダウンした時の LIMK1 の細胞内局在および活性状態を IF と WB で調べた。

(2) 経路 2 (Aurora-A-LATS1/2-INCENP 経路) :

①染色体分配と細胞質分裂の制御に重要な役割を果たす M 期キナーゼ Aurora-B の活性や細胞内局在を制御する足場蛋白質 INCENP (inner centromere protein) に着目し、*in vitro* キナーゼアッセイにより LATS1/2 が INCENP の S894 をリン酸化することを決定し、そのリン酸化抗体 (pS894) を作製した。

②pS894 抗体や LATS2-KO/HeLa-S3 細胞株を用いて、IF や WB でリン酸化の挙動を調べた。

③S894 のリン酸化変異体 (S894A, S894D) をドキシサイクリン依存的に発現誘導できる安定発現株 (Tet-ON advanced HeLa-S3/INCENP-WT, -S894A, -S894D) を作製した。

④これらの細胞株を用いて、IF や FACS 解析、タイムラプス解析により細胞質分裂や染色体分配の異常の有無と Aurora-B の活性状態を調べた。

(3) 経路 3 (Chk1-LATS2-NS 経路) :

①Chk1 によりリン酸化された LATS2 が核内の特異的な構造体の一つである核スペックル (NS: Nuclear speckle) に局在化することを見出したので、IP とキナーゼアッセイを行い、LATS2 の新規のリン酸化標的を探索した。

②新規標的として同定した PHF6 についてリン酸化部位を決定し、そのリン酸化部位に対するリン酸化抗体およびリン酸化変異体 (SA, SD) を作製した。

③これらを用いて UV 照射時における PHF6 の細胞内局在等を顕微鏡観察などで調べた。

(4) 経路 4 (Lats1-Cdc25B 経路) :

①Lats1 null KO マウスおよびその培養細胞 (MEF) を作製し、中心体異常、染色体分配異常、細胞質分裂異常を顕微鏡下で観察した。

②Lats1 の部分欠失変異体を作製し、Lats1 の IP により新規結合因子として Cdc25B を同定した。

③中心体制御における Lats1-Cdc25B 経路の役割を調べるために、シクロヘキシミド処理による Cdc25B 蛋白質の安定性や Cdc25B-Cdk2 のリン酸化標的である NPM 蛋白質のリン酸化状態を WB で調べた。

(5) 経路 5 (LATS1/2-SNAIL 経路) :

①ヒト口腔扁平上皮癌細胞株である SAS 細

胞を低接着プレートに無血清培地の条件下で低密度に播種するとスフェア (細胞塊) を形成させて、その形成過程における LATS1/2 を含む Hippo pathway 構成因子の発現量を WB で比較検討した。

②LATS1/2 を含む中心体キナーゼなどを siRNA でノックダウンさせてスフェア形成能を顕微鏡下で観察した。

③上皮間葉転換 (EMT) は癌幹細胞性に関わり、LATS2 が EMT 制御因子である SNAIL をリン酸化制御していることがわかっている (Zhang *et al.*, 2012) ので SNAIL についてもスフェア形成能を調べた。

#### 4. 研究成果

下記のように、染色体安定性を統御するチェックポイント機能として中心体キナーゼ Lats1/2 を介した新たなシグナル経路を 5 つ見出し、その分子機序の一端を明らかにした。

(1) LATS1/2-CHO1-LIMK1 経路 :

中心体の制御異常がどのような分子メカニズムで染色体の不均衡分配や細胞質分裂異常を誘導するのかを明らかにするために、M 期制御因子の中から LATS1/2 キナーゼのリン酸化標的候補を探索した。その結果、LATS1/2 が細胞質分裂に必要なキネシンモーター蛋白質 Mklp1 とそのスプライシング・バリエーション CHO1 の特定の部位 (S716, S814) をリン酸化することを見つけた。さらに LATS1/2 による CHO1 のリン酸化は細胞質分裂を制御するキナーゼ LIMK1 との結合および活性に関与していることを見出した。これらの結果から中心体という細胞内小器官が LATS1/2 を介して遠隔的に細胞質分裂の厳密な制御を行っているという新しいモデルを提唱した (Okamoto *et al.*, 2015、図 2)。

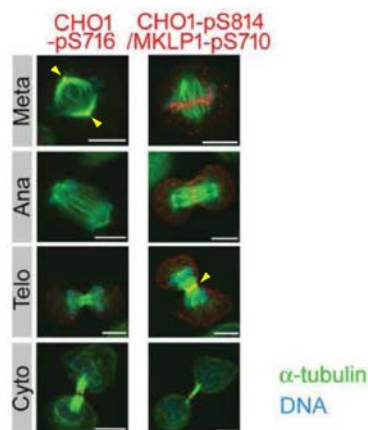


図 2: CHO1-pS716 は中心体に局在し、pS814 はセントラルスピンドルに局在する (黄色矢じり)。

(2) Aurora-A-LATS1/2-INCENP 経路 :

LATS1/2 の新たなリン酸化標的として Aurora-B の活性制御を行っている INCENP を同定した。LATS1/2 による INCENP のリン酸化部位をアミノ酸置換した変異体 (S894A, S894D) をドキシサイクリンで誘導できる

HeLa/Tet-ON 細胞株を樹立した。この細胞株をタイムラプス等で観察したところ、このリン酸化が、多極性に分裂する癌細胞の細胞質分裂(切断)とそれを制御する Aurora-B キナーゼの活性化に必要であることを見出した (Yabuta *et al.*, 2016、図 3)。

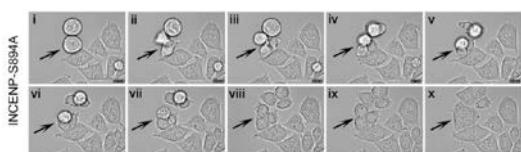


図3: INCENP-S894A変異体の過剰発現は細胞質分裂を阻害し、多核細胞を生み出す(矢印)。

### (3) Chk1-LATS2-NS 経路:

中心体と核内機能を繋ぐ新しい経路として LATS2 が核スペckル (NS) の構成因子である PHF6 を特異的にリン酸化することを見出した。LATS2 によるリン酸化部位を変異させた非リン酸化型 PHF6 は DNA 損傷時に核小体から核質および NS への移動が阻害されたことから LATS2 によるリン酸化が PHF6 の核小体から NS への局在移動に必要であることが示唆された (投稿準備中)。

### (4) Lats1-Cdc25B 経路:

今回我々が作製した Lats1 null 欠損マウスは、これまでに我々が作製した Lats1-ΔN マウス (N 末欠損マウス: Yabuta *et al.*, 2013, *J Cell Sci.*) や先行研究の Lats1 KO マウス (St John *et al.*, 1999, *Nat. Genet.*) と同様に胎生致死になることなく無事に生まれたが (Lats2 KO マウスは胎生致死)、顕著な生育不全を示した (図 4)。

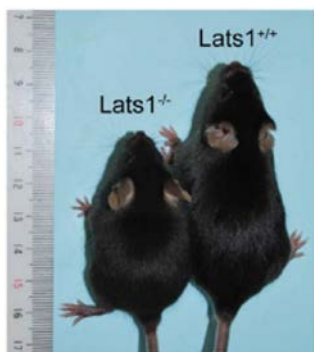


図4: Lats1欠損マウス(左)の体調は野生型マウス(右)よりも小さく、発育不全を示す。

また、マウス胚より樹立した Lats1 欠損 MEF では中心体がクラスター化した状態で過剰複製することが高頻度に認められ、悪性癌細胞の特徴である微小核や巨大核、多極紡錘体の形成が観察された。また、この制御因子の一つとして同定した脱リン酸化酵素 Cdc25B との結合を調べたところ、Lats1 の非キナーゼドメインである N 末領域で結合することが明らかになった。Lats1 の欠損は Cdc25B タンパク質の安定化を誘導することから、Lats1 の N 末領域は Cdc25B のタンパク質分解を誘導して中心体複製の恒常性を

維持していることを明らかにした (Mukai *et al.*, 2015、図 5)。

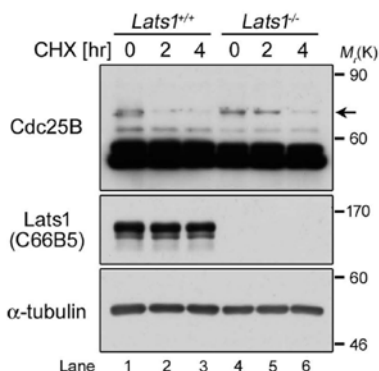


図5: マウスLats1欠損細胞株(Lats1<sup>-/-</sup>)において Cdc25Bは安定化する(矢印)。CHX: シクロヘキシミド

### (5) LATS1/2-SNAIL 経路:

SAS 細胞はスフェア形成能をはじめとする癌幹細胞の特性を多く持つ。SAS 細胞における LATS1/2 の発現量を WB で調べると、コントロールとなる口腔扁平上皮癌細胞株 HSC3 よりも顕著に高いことがわかった。また、LATS1 や LATS2 を siRNA でノックダウンするとスフェア形成が顕著に阻害された。さらに、EMT 制御因子である SNAIL や他の中心体キナーゼ (Aurora など) をノックダウンしても同様にスフェア形成が阻害された (投稿準備中)。これらの結果は LATS1/2 やそれを介した中心体シグナル経路が癌幹細胞の自己複製能に機能している可能性を示唆している。

上記のことから、Lats1/2 キナーゼを介して中心体が染色体不安定性のチェックポイント機能を担うためのシグナル伝達 (クロストーク) の場として機能し、中心体制御だけでなく細胞質分裂や染色体分配、核内の機能、延いては癌幹細胞性の維持を連携する分岐点になっている可能性を見出した (図 1)。これらの結果から、中心体が単に紡錘体形成の極として働くだけでなく、細胞内の多彩な機能を担っていることが伺える。

## 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 14 件)

\* 研究代表者が責任著者

- ① Uchihashi T, Ota K, Yabuno Y, Ohno S, Fukushima K, Naito Y, Kogo M, Yabuta N\*, Nojima H. ELAS1 induces apoptotic death in adenocarcinoma DU145 and squamous-cell carcinoma SAS cancer cells, but not in normal KD cells. *Oncotarget*. 2017, *in press*. 【査読あり】
- ② Fukushima K, Wang M, Naito Y, Uchihashi

- T, Kato Y, Mukai S, Yabuta N, Nojima H. GAK is phosphorylated by c-Src and translocated from the centrosome to chromatin at the end of telophase. *Cell Cycle*. 2017 Mar 4;16(5):415-427. doi:10.1080/15384101.2016.1241916. 【査読あり】
- ③ Ohno S, Ikeda JI, Naito Y, Okuzaki D, Sasakura T, Fukushima K, Nishikawa Y, Ota K, Kato Y, Wang M, Torigata K, Kasama T, Uchihashi T, Miura D, Yabuta N, Morii E, Nojima H. Comprehensive phenotypic analysis of knockout mice deficient in cyclin G1 and cyclin G2. *Scientific Reports*. 2016 Dec 16;6:39091. doi: 10.1038/srep39091 【査読あり】
- ④ Yabuta N, Yoshida K, Mukai S, Kato Y, Torigata K, Nojima H. Large tumor suppressors 1 and 2 regulate Aurora-B through phosphorylation of INCENP to ensure completion of cytokinesis. *Heliyon*. 2016 Jul 20;2(7):e00131. doi: 10.1016/j.heliyon.2016.e00131. 【査読あり】
- ⑤ Jagannathan R, Schimizzi GV, Zhang K, Loza AJ, Yabuta N, Nojima H, Longmore GD. AJUBA LIM Proteins Limit Hippo Activity in Proliferating Cells by Sequestering the Hippo Core Kinase Complex in the Cytosol. *Molecular Cell Biology*. 2016 Sep 26;36(20):2526-42. doi:10.1128/MCB.00136-16. 【査読あり】
- ⑥ Torigata K, Daisuke O, Mukai S, Hatanaka A, Ohka F, Motooka D, Nakamura S, Ohkawa Y, Yabuta N, Kondo Y, Nojima H. LATS2 Positively Regulates Polycomb Repressive Complex 2. *PLoS One*. 2016 Jul 19;11(7):e0158562. doi:10.1371/journal.pone.0158562. 【査読あり】
- ⑦ Hasegawa S, Nagano H, Konno M, Eguchi H, Tomokuni A, Tomimaru Y, Wada H, Hama N, Kawamoto K, Kobayashi S, Marubashi S, Nishida N, Koseki J, Gotoh N, Ohno S, Yabuta N, Nojima H, Mori M, Doki Y, Ishii H. Cyclin G2: A novel independent prognostic marker in pancreatic cancer. *Oncology Letters*. 2015 Nov;10(5):2986-2990. 【査読あり】
- ⑧ Mukai S, Yabuta N\*, Yoshida K, Okamoto A, Miura D, Furuta Y, Abe T, Nojima H. Lats1 suppresses centrosome overduplication by modulating the stability of Cdc25B. *Scientific Reports*. 2015 Nov 4;5:16173. doi: 10.1038/srep16173. 【査読あり】
- ⑨ Chen Q, Zhang N, Xie R, Wang W, Cai J, Choi KS, David KK, Huang B, Yabuta N, Nojima H, Anders RA, Pan D. Homeostatic control of Hippo signaling activity revealed by an endogenous activating mutation in YAP. *Genes & Development*. 2015 Jun15;29(12):1285-97. doi: 10.1101/gad.264234.115. 【査読あり】
- ⑩ Ohno S, Naito Y, Mukai S, Yabuta N, Nojima H. ELAS1-mediated inhibition of the cyclin G1-B'  $\gamma$  interaction promotes cancer cell apoptosis via stabilization and activation of p53. *Oncogene*. 2015 Dec3;34(49):5983-96. doi:10.1038/onc.2015.47. 【査読あり】
- ⑪ Okamoto A, Yabuta N\*, Mukai S, Torigata K, Nojima H. Phosphorylation of CHO1 by Lats1/2 regulates the centrosomal activation of LIMK1 during cytokinesis. *Cell Cycle*. 2015;14(10):1568-82. doi: 10.1080/15384101.2015.1026489. 【査読あり】
- ⑫ Hasegawa S, Eguchi H, Nagano H, Konno M, Tomimaru Y, Wada H, Hama N, Kawamoto K, Kobayashi S, Nishida N, Koseki J, Nishimura T, Gotoh N, Ohno S, Yabuta N, Nojima H, Mori M, Doki Y, Ishii H. MicroRNA-1246 expression associated with CCNG2-mediated chemoresistance and stemness in pancreatic cancer. *British Journal of Cancer*. 2014 Oct 14;111(8):1572-80. doi:10.1038/bjc.2014.454. 【査読あり】
- ⑬ Sakurai MA, Ozaki Y, Okuzaki D, Naito Y, Sasakura T, Okamoto A, Tabara H, Inoue T, Hagiwara M, Ito A, Yabuta N, Nojima H. Gefitinib and luteolin cause growth arrest of human prostate cancer PC-3 cells via inhibition of cyclin G-associated kinase and induction of miR-630. *PLoS One*. 2014 Jun27;9(6): e100124. doi:10.1371/journal.pone.0100124. 【査読あり】
- ⑭ 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. *Nature Communications*. 2014;5:3315. doi: 10.1038/ncomms4315. 【査読あり】

[学会発表] (計 12 件)

- ①向井智美、藪田紀一、谷野美智枝、鳥形康輔、関戸好孝、田中伸哉、野島博  
LATS1 suppresses E-cadherin expression through phosphorylation of its transcription regulators in invasive breast cancer  
第 75 回日本癌学会学術総会 (2016 年 10 月 8 日、横浜)
- ②太田香織、内橋俊大、藪野佑介、古郷幹彦、藪田紀一、野島博  
ELAS1 peptide caused apoptosis in both adenocarcinoma and squamous cell carcinoma  
第 75 回日本癌学会学術総会 (2016 年 10 月 7 日、横浜)
- ③太田知絵、篠倉悠久、奥崎大介、福島孝士朗、向井智美、藪田紀一、野島博  
GAK がリン酸化した TAp63 は LCE1C 遺伝子を特異的に転写誘導する  
第 39 回日本分子生物学会年会 (2016 年 12 月 2 日、横浜)
- ④加藤依香、福島孝士朗、松浦克磨、藪田紀一、野島博  
G1/S ライセンシングにおける GAK による pRb のリン酸化の分子制御機構  
第 39 回日本分子生物学会年会 (2016 年 12 月 2 日、横浜)
- ⑤Kato Y., Mukai S., Yabuta N., Yoshida K., Okamoto A., Miura D., Furuta Y., Abe T., Nojima H.  
Lats1 suppresses centrosome overduplication by modulating the stability of Cdc25B.  
CDB Symposium 2016 (March 28, 2016, Kobe)
- ⑥向井智美、安藤有美、加藤依香、鳥形康輔、藪田紀一、野島博  
Lats1 キナーゼは ZEB1 をリン酸化し、乳癌細胞における EMT-MET を制御する  
第 38 回日本分子生物学会年会 (2015 年 12 月 1-4 日、神戸)
- ⑦加藤依香、向井智美、鳥形康輔、藪田紀一、野島博  
癌抑制遺伝子 Lats1/2 キナーゼのダブルノックアウト細胞の表現型解析  
第 38 回日本分子生物学会年会 (2015 年 12 月 1-4 日、神戸)
- ⑧向井智美、鳥形康輔、藪田紀一、野島博  
Lats1 と Lats2 による ZEB1 のリン酸化は乳癌細胞において EMT-MET を制御する  
第 74 回日本癌学会学術総会 (2015 年 10 月 8-10 日、横浜)
- ⑨岡本歩、向井智美、鳥形康輔、藪田紀一、野島博  
Lats1/2 はモータータンパク質である CH01 のリン酸化を介して LIMK1 の M 期局在を制御している  
第 37 回日本分子生物学会年会 (2014 年 11

月 25-27 日、横浜)

- ⑩向井智美、吉田佳織、安藤有美、岡本歩、鈴木宏和、清成寛、藪田紀一、野島博  
癌抑制遺伝子 Lats1 の CDC25B を介した新規なシグナル経路の探索  
第 37 回日本分子生物学会年会 (2014 年 11 月 25-27 日、横浜)
- ⑪安藤有美、向井智美、鳥形康輔、岡本歩、藪田紀一、野島博  
Lats1/2 キナーゼによる新規 EMT 制御メカニズムの同定と解析  
第 37 回日本分子生物学会年会 (2014 年 11 月 25-27 日、横浜)
- ⑫野崎正美、藪田紀一、野島博  
Lats1/2 キナーゼはがん幹細胞のスフェア形成を制御する  
第 73 回日本癌学会学術総会 (2014 年 9 月 25-27 日、横浜)

[その他]  
ホームページ：  
<http://molgenet.biken.osaka-u.ac.jp/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

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

### (2) 研究分担者

該当なし

### (3) 連携研究者

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

### (4) 研究協力者

該当なし