

平成 30 年 12 月 10 日現在

機関番号：14501

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26640081

研究課題名(和文) 子宮頸がんにおけるHPVウイルスの新規標的分子と治療戦略

研究課題名(英文) Molecular mechanism for the onset of cervical cancer by HPV virus

研究代表者

鈴木 聡 (Suzuki, Akira)

神戸大学・医学研究科・教授

研究者番号：10311565

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：MOB1A/B 二重欠損マウスは、生化学的には下流のYAP1 が活性化し、細胞生物学的には細胞増殖や未分化性が亢進し、染色体の安定性も傷害され、生後早期に子宮頸がんが発症することを見出した。しかしこのマウスでは染色体不安定性のためにp53 の発現が亢進し、長期子宮頸がんにとどまるものの、さらにp53 を欠損させると浸潤がんに移行した。またヒト子宮頸がん組織においてもYAP1が高頻度に活性化し、次にHPV 非感染子宮細胞株にHPV E6,E7 を発現させるとYAP1 の活性とp53 の低下を見た。このようなことから、HPV はHippo 経路を標的として、子宮頸がんの発症を起こすことを見出した。

研究成果の概要(英文)：To investigate function of Hippo for the onset of cervical epithelium, we generated progesterone receptor-Cre, Mob1afl/fl, Mob1b-/- mice (cDKO). All of cDKO mice showed cervical cancers 3 weeks after birth. cDKO cervical epithelial cells exhibited hyperproliferation, impaired contact inhibition, enhanced progenitor self renewal, and increased centrosomes. Examination of Hippo pathway signaling in cDKO cervical epithelial cells revealed that loss of Mob1a/b altered the activities of the downstream Hippo mediators LATS and YAP1. Similarly, YAP1 was activated in human cervical carcinomas. And expression of HPV E6 and E7 in HPV non-infected cervical epithelial cells shows activation of YAP. Taken together, our results indicate that HPV causes cervical cancers by modulating Hippo signaling pathway.

研究分野：腫瘍学

キーワード：子宮頸がん Hippo経路

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

子宮頸がんの発症はヒトパピローマウイルス (HPV) が原因である。HPV の標的としてはp53 やRB1 が重要であるものの、p53 やRB1の不活化のみでは早期からの高頻度な子宮頸部がんを再現できず、それ以外の遺伝子異常の存在が示唆されていた。また近年がん抑制シグナルとしてHippo 経路が見出されたが、子宮頸がんにおけるHippo 経路の報告はまだ不明であった。

MOB1 deficiency in the uterus results in early onset of CIS but maintain this CIS stage for a long period

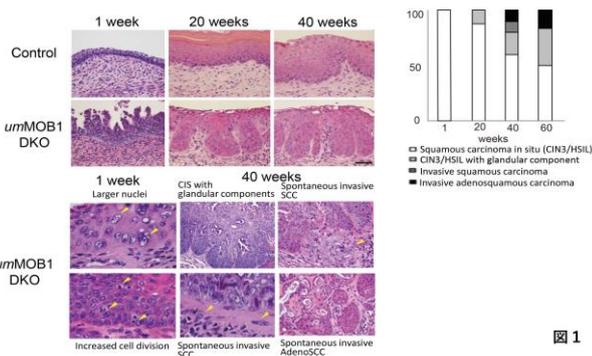


図 1

Tumorigenic characteristics of Mob1a/b-deficient cervical epithelium

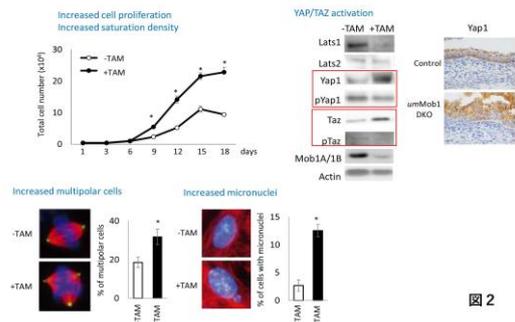


図 2

2. 研究の目的

本研究ではHPV ウイルスの新規標的分子の解明、子宮頸がんへの新たな治療戦略の提示によって、この領域を新展開させることを目的とする。

3. 研究の方法

Hippo 経路のコア分子で、下流のYAP1 を最も強く活性化させるMOB1A/1B 遺伝子を子宮頸部特異的に欠損させるマウスを作成した。また子宮頸がんにおけるHippo 経路の活性化頻度を検討した。

4. 研究成果

MOB1A/1B 二重欠損マウスは、生化学的には下流のYAP1 が活性化し、細胞生物学的には細胞増殖や未分化性が亢進し、染色体の安定性も傷害され、生後早期に子宮頸がんが発症することを見出した (図 1、2)。

しかしこのマウスでは染色体不安定性のためにp53 の発現が亢進し、長期子宮頸がんにとどまるものの、さらにp53 を欠損させると浸潤がんに移行した (図 3)。

またヒト子宮頸がん組織においても

p53 activation prevents the progression of MOB1-deficient cervical CIS to invasive cancer

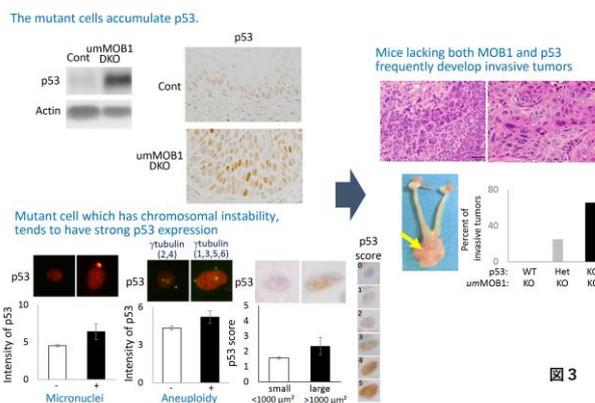


図 3

YAP1 activation is prominent from precancerous stage

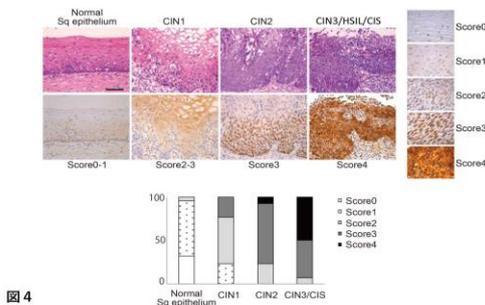


図 4

E6/E7-induced YAP may be important for cervical tumor onset

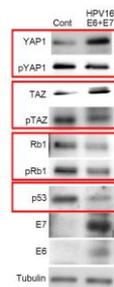


図 5

YAP1が高頻度に活性化し (図 4)、次にHPV 非

感染子宮細胞株にHPV E6, E7 を発現させるとYAP1 の活性とp53 の低下を見た (図 5)。

このようなことから、HPV はHippo 経路を標的として、子宮頸がんの発症を起こすことを見出した。

今年度中に論文発表予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 22 件)

- 1.Goto H, Nishio M, To Y, Oishi T, Miyachi Y, Maehama T, Nishina H, Akiyama H, Mak TW, Makii Y, Saito T, Yasoda A, Tsumaki N, Suzuki A. Loss of *Mob1ab* in mice results in chondrodysplasia due to YAP1/TAZ-TEADs-dependent repression of SOX9..DEVELOPMENT in press, 2018
- 2.Nambara S, Masuda T, Nishio M, Kuramitsu S, Tobo T, Ogawa Y, Hu Q, Iguchi T, Kuroda Y, Ito S, Eguchi H, Sugimachi K, Saeki H, Oki E, Maehara Y, Suzuki A, Mimori K. Antitumor effects of the antiparasitic agent ivermectin via inhibition of Yes-associated protein 1 expression in gastric cancer. ONCOTARGET 8(64):107666-107677, 2017
- 3.Miyamura N, Hata S, Itoh T, Tanaka M, Nishio M, Itoh M, Ogawa Y, Terai S, Sakaida I, Suzuki A, Miyajima A, Nishina H. YAP determines the cell fate of injured mouse hepatocytes in vivo. NATURE COMMUNICATIONS 8:16017, 2017.
- 4.Kondo H, Shimono Y, Mukohyama J, Tanaka Y, Shibuya N, Minami H, Kakeji Y, Suzuki A. Discordance of *MCM7* mRNA and its Intronic MicroRNA Levels Under Hypoxia.. ANTICANCER RES 37(7):3885-3890, 2017
- 5.Mukohyama J, Shimono Y, Minami H, Kakeji Y, Suzuki A. Roles of microRNAs and RNA-Binding Proteins in the Regulation of Colorectal Cancer Stem Cells. CANCERS (Basel) 9(10), pii: E143, 2017
- 6.Sugimachi K, Nishio M, Aishima S, Kuroda Y, Iguchi T, Komatsu H, Hirata H, Sakimura S, Eguchi H, Bekki Y, Takenaka K, Maehara Y, Suzuki A, Mimori K. Altered expression of Hippo signaling pathway molecules in intrahepatic cholangiocarcinoma. ONCOLOGY, in press 2017
- 7.Otsubo K, Goto H, Nishio M, Kawamura K, Yanagi S, Nishie W, Sasaki T, Maehama T, Nishina H, Mimori K, Nakano T, Shimizu H, Mak TW, Nakao K, Nakanishi Y, Suzuki A. MOB1-YAP1/TAZ-NKX2.1 axis controls bronchioalveolar cell differentiation, adhesion, and tumor formation. ONCOGENE in press, 2017
- 8.Okada Y, Sonoshita M, Kakizaki F, Aoyama N, Itatani Y, Uegaki M, Sakamoto H, Kobayashi T, Inoue T, Kamba T, Suzuki A, Ogawa O, Taketo M. Amino-terminal enhancer of split gene AES encodes a tumor and metastasis suppressor of prostate cancer. CANCER SCIENCE in press, 2017
- 9.Kimura H, Eguchi S, Sasaki J, Kuba K, Nakanishi H, Takasuga S, Yamazaki M, Goto A, Watanabe H, Itoh H, Imai Y, Suzuki A, Mizushima N, Sasaki T. Vps34 regulates myofibril proteostasis to prevent hypertrophic cardiomyopathy. JCI INSIGHT 12;2(1):e89462, 2017
- 10.Yang YR, Jung JH, Kim SJ, Hamada K, Suzuki A, Kim HJ, Lee JH, Kwon OB, Lee YK, Kim J, Kim EK, Jang HJ, Kang DS, Choi JS, Lee CJ, Marshall J, Koh HY, Kim CJ, Seok H, Kim SH, Choi JH, Choi YB, Cocco L, Ryu SH, Kim JH, Suh PG. Forebrain-specific ablation of phospholipase C $\gamma$ 1 causes manic-like behavior. MOLECULAR PSYCHIATRY, doi:10.1038/mp.2016.261. 2017
- 11.Nishio M, Maehama T, Goto H, Nakatani K, Kato W, Omori H, Miyachi Y, Togashi H, Shimono Y, Suzuki A. Hippo vs. Crab: Tissue-specific functions of the mammalian Hippo pathway. GENES TO CELLS, 22(1):6-31, 2017
- 12.Nakatani K, Maehama T, Nishio M, Goto H, Kato W, Omori H, Miyachi Y, Togashi H, Shimono Y, Suzuki A. Targeting the Hippo Signaling Pathway for Cancer Treatment. JOURNAL OF BIOCHEMISTRY, pii: mvw074, 2016
- 13.Chiba T, Ishihara E, Miyamura N, Narumi R, Kajita M, Fujita Y, Suzuki A, Ogawa Y, Nishina H. MDCK cells expressing constitutively active Yes-associated protein (YAP) undergo apical extrusion depending on neighboring cell status. SCIENTIFIC REPORT 6:28383, 2016
- 14.後藤裕樹、西尾美希、加藤朝彦、前濱朝彦、鈴木 聡. 機械的刺激によるHippo-YAP/TAZ 経路の活性化、生理作用、腫瘍進展メカニズムと意義 (特集:細胞の社会学-細胞間で繰り広げられる協調と競争). 生体の科学 67(2), 127-131, 2016
- 15.Matsushita Y, Sakai Y, Shimmura M, Shigeto H, Nishio M, Akamine S, Sanefuji M, Ishizaki Y, Torisu H, Nakabeppu Y, Suzuki A, Takada H, Hara T. Hyperactive mTOR signals in the proopiomelanocortin-expressing hippocampal neurons cause age-dependent epilepsy and premature death in mice. SCIENTIFIC REPORTS 6:22991, 2016
- 16.Hikasa H, Sekido Y, Suzuki A. Merlin/NF2-Lin28B-let-7 is a novel tumor-suppressive pathway that is cell density-dependent and Hippo-independent. CELL REPORTS 14(12):2950-61, 2016
- 17.Nishio M, Sugimachi K, Goto H, Wang J, Morikawa T, Miyachi Y, Takano Y, Hikasa H, Itoh T, Suzuki SO, Kurihara H, Aishima S, Leask A, Sasaki T, Nakano T, Nishina H, Nishikawa Y, Sekido Y, Nakao K, Shin-ya K, Mimori K, Suzuki A. Dysregulated YAP1/TAZ and TGF-beta signaling mediate hepatocarcinogenesis in *Mob1a/1b*-deficient mice. PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE USA 113(1), E71-80, 2016
- 18.西尾美希、鈴木 聡. Hippo 経路による生体制御機構. 耳鼻咽喉科ニューロサイエンス 29, 1-5, 2015
- 19.前濱朝彦、鈴木聡.PTEN:脂質ホスファターゼとしての機能と発がんへの関与. 実験医学 33, 157-163, 2015
- 20.前濱朝彦、鈴木聡. 家族性肥満症-家族性肥満の最新研究動向. 日本臨床 73 (6) 285-290
- 21.Murata Y, Kotani T, Supriatna Y, Kitamura Y, Imada S, Kawahara K, Nishio M, Daniwijaya EW, Sadakata H, Kusakari S, Mori M, Kanazawa Y, Saito Y, Okawa K, Takeda-Morishita M, Okazawa H, Ohnishi H, Azuma T, Suzuki A, Matozaki T. Protein tyrosine phosphatase SAP-1 protects against colitis through regulation of CEACAM20 in the intestinal epithelium. PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE USA 112(31):E4264-71, 2015
- 22.Takahashi Y, Sheridan P, Niida A, Sawada G, Uchi R, Mizuno H, Kurashige J, Sugimachi K, Sasaki S, Shimada Y, Hase K, Kusunoki M, Kudo S, Watanabe M, Yamada K, Sugihara K, Yamamoto H, Suzuki A, Doki Y, Miyano S, Mori M, Mimori K. The AURKA/TPX2 axis drives colon tumorigenesis cooperatively with MYC. ANNALS OF ONCOLOGY 26(5), 935-42, 2015

〔学会発表〕(計 72 件)

- 1.Maehama T, Nishio M, Miyachi Y, Suzuki A. Regulation of nucleolar stress response and tumorigenesis by PICT1. 第2回 神大・ワシントン大・オスロ大 国際合同シンポジウム,Honolulu, HW, USA. 2018.3.7-3.8.
- 2.西尾美希, 前濱朝彦, 上田史仁, 鈴木 聡. Hippo シグナル経路による細胞増殖変化と細胞間コミュニ

- ケーション. 新学術領域「幹細胞老化と疾患」[細胞競合] 総括班主催「若手の会」2018年2月2-3日, 熱海
- 3.宮地洋右, 西尾美希, 前濱朝彦, 鈴木 聡. 唾夜尿における Mob1a/1b の機能解析. 新学術領域「幹細胞老化と疾患」[細胞競合] 総括班主催「若手の会」. 2018年2月2-3日, 熱海
- 4.佐々木雄彦, 中西広樹, 江口賢史, 阿部史人, 田川博之, 佐々木純子, 鈴木 聡. ホスホイノシタイドの質と病態. 2017年度生命科学系学会合同年次大会 ConBio. 2017年12月6-9日, 神戸.
- 5.前濱朝彦, 宮地洋右, 西尾美希, 鈴木 聡. がん制御因子 PICT1 の安定化機構. 2017年度生命科学系学会合同年次大会 ConBio. 2017年12月6-9日, 神戸.
- 6.下野洋平, 久森重夫, Piero Dalerba, 磯部大地, 向山順子, 渋谷尚樹, 掛地吉弘, 南 博信, 鈴木 聡. ヒト大腸上皮の分化過程における腫瘍抑制的マイクロ RNA の協調的発現上昇. 2017年度生命科学系学会合同年次大会 ConBio. 2017年12月6-9日, 神戸.
- 7.下野洋平, 西村建徳, 鈴木 聡, 後藤典子. オルガノイド培養を用いた転移乳がん幹細胞の幹細胞性制御機構の解析. 第1回がん三次元培養研究会. 2017年12月, 東京.
- 8.下野洋平, 西村建徳, 向山順子, 渋谷尚樹, 鈴木 聡, 後藤典子. 乳がん幹細胞の潜在転移に伴う独自の幹細胞性制御機構の獲得. 金沢大学がん進展制御研究所 共同利用・共同研究拠点シンポジウム. 2017年10月, 金沢.
- 9.Miyachi Y, Nishio M, Goto H, Maehama T, Suzuki A. Role of MOBI1/1B in salivary gland EMBO workshop 'The Hippo pathway across species and disciplines'. 2017年10月25-29日, Rome, Italy.
- 10.Goto H, Nishio M, Miyachi Y, Nishina H, Suzuki A. Role of Hippo signaling in chondrogenesis. EMBO workshop 'The Hippo pathway across species and disciplines'. 2017年10月25-29日, Rome, Italy.
- 11.渋谷尚樹, 下野洋平, 近藤弘基, 向山順子, 田中康照, 掛地吉弘, 南 博信, 鈴木 聡. Discordance of MCM7 mRNA and its intronic microRNA levels under hypoxia. 第76回日本癌学会学術総会. 2017年9月28-30日, 横浜.
- 12.向山順子, 下野洋平, 磯部大地, Qingjiang Hu, 渋谷尚樹, 山下公大, 三森功士, 南 博信, 掛地吉弘, 鈴木 聡. miR-221-QK15 axis regulates tumorigenicity of human colorectal cancer stem cells. 第76回日本癌学会学術総会. 2017年9月28-30日, 横浜.
- 13.後藤裕樹, 西尾美希, 宮地洋右, 鈴木 聡. 軟骨形成におけるがん抑制遺伝子 Mob1 の役割. 第76回日本癌学会学術総会, 横浜. 2017年9月28-30日, 横浜.
- 14.下野洋平, 久森重夫, 磯部大地, 向山順子, 渋谷尚樹, 掛地吉弘, 南 博信, 鈴木 聡. Identification of cancer-stem-cell-suppressor microRNAs through the analyses of human epithelial differentiation program. 第76回日本癌学会学術総会(英語講演). 2017年9月28-30日, 横浜.
- 15.宮地洋右, 西尾美希, 後藤裕樹, 前濱朝彦, 鈴木 聡. 唾夜尿における MOBI1/1B の機能解析. 文部科学省 新学術領域研究 学術研究支援基盤形成 先端モデル動物支援プラットフォーム 若手支援技術講習会. 2017年9月7-9日, 蓼科.
- 16.鈴木 聡. Hippo シグナル経路による細胞競合機構と作用機序の解明. 新学術領域研究—細胞競合—細胞社会を支える適者生存システム. 第四回領域会議. 2017年8月30-31日, 札幌.
- 17.Nishio M, Maehama T, Suzuki A. Hippo signaling pathway affects cell competition in mammalian cells via cell-ECM binding and anchorage-dependent cell proliferation. 3rd International Symposium on Cell Competition. 2017年8月29日, 札幌.
- 18.下野洋平, 久森重夫, 向山順子, 磯部大地, Piero Dalerba, 鈴木 聡, 南 博信. Coordinated action of tumor suppressive miRNAs for the suppression of normal and colon cancer stem cells. 第15回日本臨床腫瘍学会学術集会. 2017年7月, 神戸.
- 19.前濱朝彦, 宮地洋右, 鈴木 聡. がん制御因子 PICT1 の安定化機構. 第16回 生命科学研究会. 2017年6月30日-7月1日, 金沢.
- 20.下野洋平, 久森重夫, Piero Dalerba, 向山順子, 磯部大地, 南 博信, 鈴木 聡. Coordinated action of miRNAs for the regulation of normal and colon cancer stem cells. 第15回 幹細胞シンポジウム. 2017年5月, 東京.
- 21.Shimono Y, Isobe T, Turtoi A, Mukohyama J, Mukohara T, Suzuki A, Castronovo V, Minami H. MicroRNA-mediated upregulation of the WNT signaling activities in human breast cancer stem cells. Annual Meeting of the American Association for Cancer Research 2017. 2017年4月, Washington DC.
- 22.西尾美希, 杉野圭史, 新家一男, 三森功士, 鈴木 聡. Hippo 経路分子 Mob1 変異による肝がん発症機構. 第54回 日本臨床分子医学会学術集会. 2017年4月14-15日, 東京.
- 23.Miki Suzuki, Tomohiko Maehama, Hideru Togashi, Yohei Shimono, Akira Suzuki. Role of Hippo pathway *in vivo* 神戸大学・ワシントン大学・オスロ大学国際合同シンポジウム 2017年3月13-14日 神戸
- 24.下野洋平, 西村建徳, 向山順子, 鈴木 聡, 後藤典子. 早期転移乳がん幹細胞を特徴づける幹細胞性維持機構の解析. 金沢大学がん進展制御研究所共同利用・共同研究拠点シンポジウム 2017年2月14日 金沢
- 25.西尾美希, 杉野圭史, 新家一男, 三森功士, 鈴木 聡. MOBI1 欠損による肝がん発症機構. 平成28年度「先端モデル動物支援プラットフォーム成果発表会」平成29年2月6-7日 大津
- 26.Akira Suzuki, Miki Nishio. The Hippo signaling Pathway: Function, Disorders, and Therapeutic Targeting. 愛知がんセンターセミナー 2017年1月26日
- 27.近藤弘基, 下野洋平, 向山順子, 鈴木 聡. 低酸素環境における MCM7 とそのイントロン領域に存在するマイクロ RNA-25 の発現解析. 第20回バイオ治療法研究会学術集会. 2016年12月10日
- 28.宮地洋右, 西尾美希, 後藤裕樹, 鈴木 聡. マウス唾夜尿における Mob1a/1b の機能解析. 第39回日本分子生物学会年会. 2016年11月30日-12月2日 横浜
- 29.Takehiko Sasaki, Hiroki Nakanishi, Satoshi Eguchi, Masaki Ishikawa, Akira Suzuki, Junko Sasaki. A method for studying quality of Phosphoinositides. 第39回日本分子生物学会年会シンポジウム Quality of lipids in biological systems, 2016年11月30日-12月2日 横浜
- 30.Miki Nishio, Hiroki Goto, Kohei Otsubo, Hideru Togashi, Yohei Shimono, Tomohiko Maehama, Akira Suzuki. Role of Hippo pathway *in vivo* 第75回日本癌学会学術総会シンポジウム S12 Advances in cancer animal model.

from mechanisms to clinical output がん動物モデルの新展開：メカニズムから臨床応用まで 2016年10月6-8日 横浜

31.Naoki Shibuya, Junko Mukohyama, Taichi Isobe, Hiroki Kondo, Toru Mukohara, Yoshihiro Kakeji, Hironobu Minami, Akira Suzuki, Yohei Shimono. Selectively upregulated miR-221 regulates the clonogenicity of human colon cancer stem cells. 第75回日本癌学会学術総会 2016年10月6-8日 横浜

32.Miki Nishio, Hiroki Goto, Yousuke Miyachi, Hideru Togashi, Yohei Shimono, Akira Suzuki. The Hippo signaling Pathway: Function, Disorders, and Therapeutic Targeting. The 89th Annual Meeting of the Japanese Biochemical Society 2016年9月25-27日 仙台

33.田中雅人, 後藤裕樹, 西尾美希, 中谷圭佑, 前濱朝彦, 富樫英, 下野洋平, 鈴木聡. 遺伝子改変動物を利用した形態形成におけるHippo経路の機能解析. 第48回日本臨床分子形態学会ワークショップIII ゲノム編集の形態学研究への応用. 平成28年9月23-24日 熊本

34.鈴木聡. Hippo経路による生体制御. 徳島大学神戸大学連携シンポジウム 平成28年9月6日 神戸

35.西尾美希, 田根将志, 後藤裕樹, 鈴木聡. Hippoシグナル経路による細胞増殖変化と細胞間コミュニケーション. 第4回新学術領域研究会議 平成28年8月30-31日 東京

36.下野洋平, 向山順子, 西村建徳, 磯部大地, 向原徹, 鈴木聡, 後藤典子, 南博信. 臓器への潜在転移に関わるヒト乳がん幹細胞の機能解析. 第26回日本サイトメトリー学会 2016年7月24日 福岡

37.Hiroki Goto, Miki Nishio, Akira Suzuki. Role of Hippo signaling in chondrogenesis. The 19th Retreat Medical Institute of Bioregulation Kyushu University 2016年7月11日~12日 熊本

38.鈴木聡, 西尾美希, 杉町圭史, 後藤裕樹, 宮地洋佑, 新家一男, 三森功士. MOB1A/1B欠損による肝がん発症機構. 第20回日本分子標的治療学会シンポジウム 平成28年5月30日~6月1日 別府

39.鈴木聡. Hippo経路による生体制御. 第3回松島シンポジウム 2016年3月4日~5日 仙台

40.西尾美希, 杉町圭史, 新家一男, 三森功士, 鈴木聡. Hippo経路による生体制御. 第7回日本プロテインホスファターゼ研究会学術集会 2016年1月29日~30日 愛知県岡崎市

41.鈴木聡. 動物を用いたがん抑制遺伝子の機能解析研究からがん治療薬開発へ. 星野孝先生メモリアルフォーラム 2015年12月6日 京都

42.Hiroki Nakanishi, Satoshi Eguchi, Masaki Ishikawa, Akira Suzuki, Junko Sasaki, Takehiko Sasaki. Measuring phosphoinositides at molecular species level. Biochemistry and Molecular Biology 2015 2015年12月1日~4日 神戸

43.西尾美希, 後藤裕樹, 大坪孝平, 藤庸子, 宮地洋佑, 日笠弘基, 杉町圭史, 三森功士, 鈴木聡. マウス肝臓におけるMOB1の機能解析. Biochemistry and Molecular Biology 2015 2015年12月1日~4日 神戸

44.Hiroki Hikasa, Yoshitaka Sekido, Akira Suzuki. Merlin regulates the let-7 biogenesis via Lin28B suppression in a cell density-dependent manner. Biochemistry and Molecular Biology 2015 2015年12月1日~4日 神戸

45.Hiroki Goto, Miki Nishio, Akira Suzuki. Regulation of chondrogenesis and osteogenesis by Hippo pathway. The 25th Hot Spring Harbor International Symposium 2015年11月13日~14日 福岡

46.Miki Nishio, Yuji Nishikawa, Keishi Sugimachi, Koshi Mimori, Kazuo Shinya, Akira Suzuki. Function of MOB1A/1B in murine liver. The 74th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association 2015年10月8~10日 名古屋

47.Kohei Otsubo, Miki Nishio, Yoichi Nakanishi, Akira Suzuki. MOB1A/1B control lung morphogenesis and maintenance of cancer-initiating stem cells. The 74th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association 2015年10月8~10日 名古屋

48.Hiroki Goto, Miki Nishio, Hiroshi Nishina, Akira Suzuki. Regulation of chondrogenesis and osteogenesis by Hippo pathway. 1st International Symposium on Cell Competition. 2015年9月10日 京都

49.Miki Nishio, Hiroki Goto, Keishi Sugimachi, Koshi Mimori, Akira Suzuki. Function of MOB1A/1B in murine liver. 1st International Symposium on Cell Competition. 2015年9月10日 京都

50.Shoji Tane, Miki Nishio, Akira Suzuki. Hippo signaling regulates cell competition in mammals. 1st International Symposium on Cell Competition. 2015年9月10日 京都

51.Hiroki Hikasa, Akira Suzuki. Merlin regulates Lin28B/let-7 biogenesis in cell-density-dependent manner. The 18th Retreat Medical Institute of Bioregulation Kyushu University 2015年7月16日~17日 熊本

52.Hiroki Goto, Miki Nishio, Akira Suzuki. Regulation of chondrogenesis and osteogenesis by MOB1A/1B. The 18th Retreat Medical Institute of Bioregulation Kyushu University 2015年7月16日~17日 熊本

53.Miki Nishio, Hiroki Goto, Keishi Sugimachi, Koshi Mimori, Akira Suzuki. Function of MOB1A/1B in murine liver. The 18th Retreat Medical Institute of Bioregulation Kyushu University. 2015年7月16日~17日 熊本

54.Yousuke Miyachi, Miki Nishio, Akira Suzuki. Inactivation Mob as tumor suppressor gene in salivary glands alters postnatal differentiation and causes hyperplasia. The 18th Retreat Medical Institute of Bioregulation Kyushu University. 2015年7月16日~17日 熊本

55.鈴木聡, 西尾美希, 後藤裕樹, 大坪孝平, 藤庸子, 宮地洋佑, 日笠弘基, 三森功士. MOB1による生体制御. 第24回日本Cell Death学会学術集会 2015年7月11日~12日 大阪

56.鈴木聡. がん抑制遺伝子の破綻病態と治療戦略~Hippoシグナル経路を中心として~. 神鋼病院総合医学研究センター第15回研究カンファランス (日本医師会生涯教育講座講演) 2015年6月26日 神戸

57.Miki Nishio, Hiroki Goto, Keishi Sugimachi, Koshi Mimori, Akira Suzuki. Function of MOB1A/1B in murine liver. The Hippo Pathway: Signaling, Development and Disease. KEYSTONE SYMPOSIUM on Molecular and Cellular Biology. 2015年5月17日~21日 Taos, New Mexico, USA

58.鈴木聡. Hippo経路の破綻による各種疾患と治療戦略. 第1回京都大学第二内科同門会講演会 2015年4月29日 京都

59.鈴木聡. 個体におけるHippoシグナル経路の生理作用と破綻病態. 富士フィルム社内講演 2015年4月22日 小田原

60.Akira Suzuki. Mob1a/1b control cell differentiation and cancer suppression in mice. 熊本大学医学部大学院セミナー 2015年1月21日 熊本

61.日笠弘基, 鈴木聡. リボゾームRNAの制御によるHippo経路エフェクターYAP/TAZの活性化. 第37回

日本分子生物学会年会 2014 年11 月27 日 横浜

62.Tomohiko Maehama, Miki Nishio, Koichi Kawahara, Akira Suzuki. Nucleolar stress induces ubiquitination-independent proteasomal degradation of PICT1 protein. 11th International Conference on Protein Phosphatase. 2014 年11 月12 日 仙台

63.Kohei Ostubo, Miki Nishio, Yoichi Nakanishi, Akira Suzuki. MOB1A/B control lung morphogenesis and maintenance of cancer-initiation stem cells. The 24rd Hot Spring Harbor International Symposium, Recent Advances in immunology and Inflammation 2014. 2014 年11 月08 日 福岡

64.Miki Nishio, Kazuo Shinya, Akira Suzuki. Loss of Mob1a/1b in the liver shows immature cholangiocellular hyperplasia and liver carcinomas in mice. The 24rd Hot Spring Harbor International Symposium, Recent Advances in immunology and Inflammation 2014 2014 年11 月08 日 福岡

65.大坪孝平、西尾美希、中西洋一、鈴木 聡 MOB1 による肺の形態形成と腫瘍発症制御 第87 回日本生化学会大会 2014 年10 月18 日 京都

66.河原康一、堀口史人、上条陽平、山本雅達、新里能成、南謙太郎、エフ・エム・モイデン、有馬一成、西尾美希、佐々木雅人、前濱朝彦、鈴木 聡、古川龍彦 生体イメージング技術による核小体ストレス応答の制御基盤の解明 第87 回日本生化学会大会 2014 年10 月16 日 京都

67.Yoko To, Hironori Tashiro, Miki Nishio, Toru Kiyono, Hidetaka Katabuchi, Akira Suzuki. Function of cancer suppressor genes MOB1A/1B in the uterus. The 73rd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. 2014 年09 月27 日 横浜

68.Miki Nishio, Jia Wang, Yuji Nishikawa, Koshi Mimori, Akira Suzuki. Function of MOB1A/1B in murine liver. The 73rd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association 2014 年09 月26 日 横浜

69.Akira Suzuki, Miki Nishio, Yoko To, Kohei Ohtsubo. Mob1a/1b control cell differentiation and cancer suppression in mice. The 73rd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association ~Symposium~ 2014 年09 月26 日 横浜

70.鈴木 聡 Hippo 経路による生体制御機構 第32 回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会 招待講演 2014 年08 月30 日 大阪

71.Akira Suzuki. The Hippo Signaling Pathway: Functions, Disorders, and Therapeutic Application. Innovative Medicine: Basic Research and Development. The UEHARA Memorial Foundation Symposium 2014 年06 月15 日 東京

72.鈴木 聡 マウスモデルによる癌研究の新展開 金沢医科大学私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 脂質ワールドの臨床応用を目指す研究拠点形成 招待講演 2014 年05 月19 日 金沢  
〔図書〕(計 2 件)

1.Shimono Y, Mukohyama J, Isobe T, Johnston DM, Dalerba P, Suzuki A

Organoid Culture of Human Cancer Stem Cells. Methods in Molecular Biology 1-9, 2016

2.Nishio M, Goto H, Suzuki M, Fujimoto A, Mimori K, Suzuki A

The Hippo Signaling Pathway: A Candidate New Drug Target for Malignant Tumors

INNOVATIVE MEDICINE : Basic Research and Development (edited by Nakao K), Springer 79-94, 2015

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 2 件)

名称: 癌モデル非ヒト哺乳動物

発明者: 鈴木 聡、大森裕文、西尾美希

権利者: 国立大学法人神戸大学

番号: 特許第2018-130573 号

出願年月日: 平成30年7月10日出願

国内外の別: 国内

名称: 新規化合物及びその製造方法、並びにその新

規化合物を含有する医薬組成物

発明者: 鈴木 聡、西尾美希、後藤裕樹

権利者: 国立研究開発法人産業技術総合研究所、一般

社団法人バイオ産業情報化コンソーシアム

番号: 特許第2016-107726 号

出願年月日: 平成28年5月30日出願

国内外の別: 国内

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

西尾美希、鈴木 聡 YAP1/TAZ およびTGF $\beta$  経路を介したMOB1A/1B 欠損による肝がん発症機構

肝細胞研究会、ホットトピックス, 2016 (<http://hepato.umin.jp/hotttopics/hotttopics014.html>)

6. 研究組織

(1)研究分担者 なし

(2)研究協力者 なし