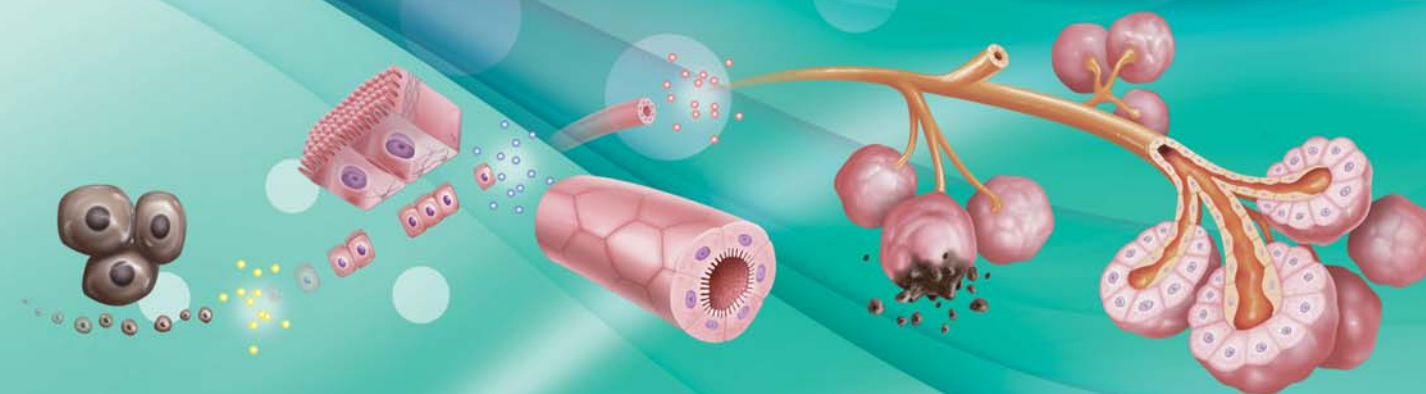


新学術領域研究

上皮管腔組織形成 News Letter

Vol. 1
Mar. 2012



Tubulology

文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究 「上皮管腔組織形成」
ニュースレター Vol. 1

発行日 平成24年3月

発行 領域代表 菊池 章（大阪大学大学院医学系研究科 分子病態生化学）
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2

TEL : 06-6879-3410 FAX : 06-6879-3419

E-mail : akikuchi@molbiobc.med.osaka-u.ac.jp

編集 上皮管腔組織形成 事務局（神戸大学大学院医学研究科 細胞生理学分野）

URL <http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/molbiobc/tubulology/>

Tubulology

目次

Tubulology News Letter

Vol. 1, Mar. 2012

C O N T E N T S

領域代表挨拶	1
菊池 章 (大阪大学大学院・医学系研究科・教授)	
領域の概要	2
菊池 章 (大阪大学大学院・医学系研究科・教授)	
組織・班員紹介	4
計画研究紹介	
01：組織幹細胞の維持と分化の制御機構	6
鈴木 淳史 (九州大学・生体防御医学研究所・准教授)	
02：組織幹前駆細胞の極性制御と運命決定	8
大野 茂男 (横浜市立大学・大学院医学研究科・教授)	
03：分岐を伴った上皮管腔組織構造の形成・維持の分子機構	10
菊池 章 (大阪大学大学院・医学系研究科・教授)	
04：上皮管腔形成過程における細胞動態と機能分子動態の3次元イメージング解析	12
大橋 一正 (東北大学・大学院生命科学研究科・准教授)	
05：器官・組織形成期の発生異常に基づく上皮管腔組織形成障害	14
大谷 浩 (島根大学・医学部・教授)	
06：平面細胞極性シグナルの異常と纖毛関連症候群及び癌の浸潤転移	16
南 康博 (神戸大学・大学院医学研究科・教授)	
07：上皮管腔組織の破綻と上皮間葉転換	18
佐邊 壽孝 (北海道大学・大学院医学研究科・教授)	
ニュース&トピックス	20

領域代表挨拶

Introductory Message

●領域課題名

上皮管腔組織の形成・維持と破綻における極性シグナル制御の分子基盤の確立

Regulation of Polarity Signaling during Morphogenesis, Remodeling, and Breakdown of Epithelial Tubule Structure

略称名：上皮管腔組織形成

上皮管腔組織は、多細胞生物における多くの器官の基盤的構造であり、生体の生理と病理の根幹をなします。生命科学の諸分野の発展により、上皮管腔組織の形成・維持と破綻の根底には、組織幹細胞や組織前駆細胞の増殖と分化、細胞の極性化と脱極性化、管腔構造の形成と維持等の事象が複層的に潜んでいることが明らかになってきました。しかし、これらの研究成果はそれぞれの専門分野の研究者により得られたもので、上皮管腔組織化の機序・破綻を総合的に理解するためには、有機的な連携をもつ研究体制を構築することが必要です。このような背景を受けて、平成23年7月より新学術領域研究「上皮管腔組織形成」が発足しました。



本研究領域では様々な分野の研究者が連携して、上皮細胞が三次元的に管腔組織(チューブ様の構造)を形成する過程および形成後に維持する機構の解明とその破綻による病態についての理解を深めることを目的としています。平成27年度まで5年間継続されることが予定され、平成23年度は7つの計画研究班で研究がスタートします。平成24-25年度、平成26-27年度の二度にわたり関連する公募研究課題(公募研究班)を募集します。このような研究班が上皮管腔組織形成を基軸とした連携研究を行い、管腔生物学を創生・確立することを目指します。本領域には、幹細胞生物学、生化学、分子細胞生物学、発生生物学、腫瘍生物学、イメージング生物学、システム生物学等の多様な研究領域の研究者が集い、新たなコンセプトを見出すための研究を展開していきます。是非、多くの方に興味を持っていただき、新たな研究領域の開拓を共に行っていきたいと考えています。

平成24年3月

領域代表 菊池 章

領域の概要

Overview

●目的

生体は、上皮組織、支持組織（骨、軟骨、血管組織を含む）、筋組織、神経組織から成り立っています。上皮組織の中でも、上皮管腔組織は生体の器官の必須構造です（図1）。組織幹細胞が上皮細胞へ分化し、上皮細胞から上皮シートや上皮細胞塊を経て上皮管腔組織は形成され、その構造が維持されると考えられています。一方、上皮管腔組織の形成・維持過程が破綻すると、器官の無形成や低形成等の奇形や癌を含む種々の疾患に至ることが明らかになっています。しかし、細胞機能の分子レベルでの理解が進む一方で、細胞集団からなる組織・器官の形成と維持の分子・細胞レベルでの理解は立ち遅れています。細胞と組織・器官との間に横たわる未知の高次構造構築の基盤解明は生体と疾患の理解に必須であり、そのためには、新たな統合的な研究戦略が必要です。

上皮管腔構造は、物質を輸送するために、物質が内腔面から管腔外に漏れないような壁で構築されることが基本的なデザインです（図2）。細胞内外のシグナルが細胞を時空間的に制御することにより、極性化した上皮細胞が互いに連結し、内腔側と支持組織側を区画する共通の形状をとります。上皮管腔組織の形態は、器官ごとに壁の厚さ（細胞の形と層数）、直径や長さ、分岐の数や様式が多様ですが、私共は上皮管腔組織を極性化した細胞集団として捉えることができますと考えています。

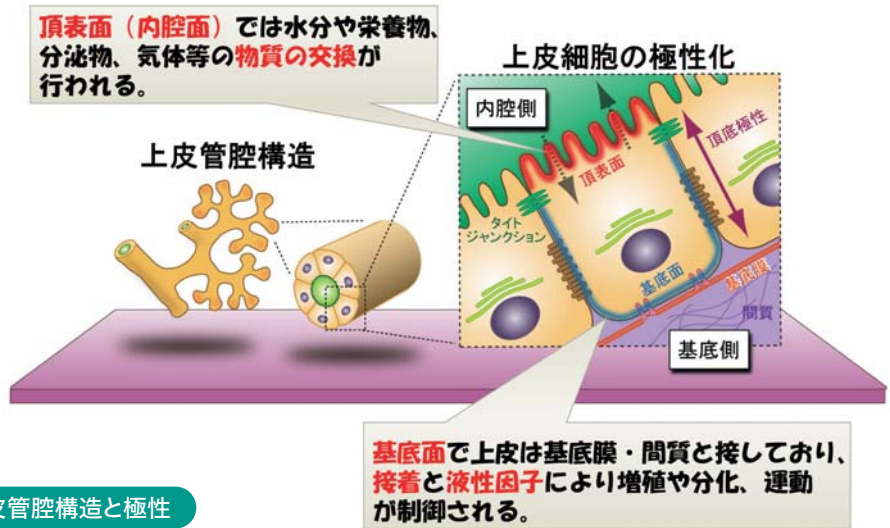


図1 生体を構成する上皮管腔組織

細胞の極性化は、種々の液性因子や接着によるシグナルが様々なタンパク質等を細胞の必要な領域に輸送・配置・再構築することで決定され、上皮細胞が脱極性化することは種々の奇形や癌等の疾患に関わります。本領域では、上皮管腔組織の形成・維持と破綻の分子機構を解明するために、様々な異なる分野の研究者が有機的連携を図ることによって、細胞と組織・器官の間に存在する未解決の問題、すなわち「細胞が極性化・集団化してどのように高次の形態を有する上皮管腔組織を形成・維持するのか」「上皮管腔組織が破綻すると、どのようにして疾患に至るのか」を明らかにすることを目指します（図3）。

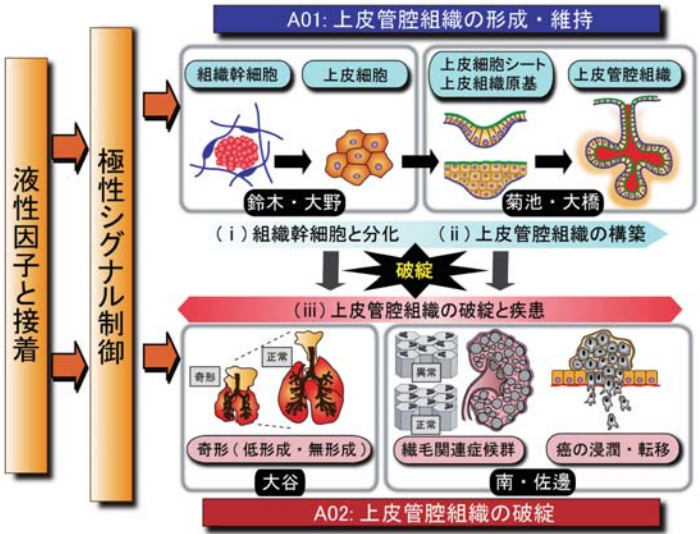


図3 領域推進のための基本的研究戦略概念図

●何を明らかにするか？

本領域では、液性因子と接着によるシグナルが細胞極性を制御するという視点で研究を行います。上皮管腔組織形成には、非極性化上皮細胞集団が間質へ肥厚し伸長と分岐を繰り返した後、極性化して管腔構造を構築する形式（例えば、乳腺や唾液腺、膵臓の発生時等）と、極性化上皮細胞が内腔を有したまま伸長し分岐する形式（例えば、気管支や尿管、総胆管の発生時等）が存在すると考えられます（図4）。この二種類の上皮管腔組織形成における極性化とその維持の共通の分子基盤を解明すると共に、相違を明らかにします。

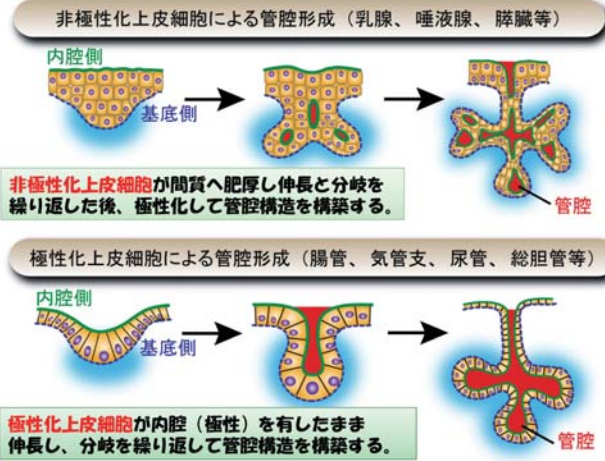


図4 異なる2つの上皮管腔形成パターン

●本領域の発展がどのように学術の進展につながるのか？

個別の細胞機能制御の分子機構の詳細が明らかになる中、細胞から如何にして組織・器官が作られるかを解明することは大きな課題です。管腔構造をとる中枢神経系や血管系の構築を理解するための研究は精力的に進められていますが、様々な器官との関連が深い上皮管腔組織に焦点をあてた研究は萌芽期にあります。

したがって、本新学術領域の発展は上皮組織と支持組織や筋組織、神経組織との相互作用の理解や別種の管腔組織と捉えることのできる血管系や中枢神経系の形成の理解へも貢献すると期待しています。また、次世代の再生医療は、組織の高次構造の理解の上に行われることが望まれます。さらに、本研究成果を通じて奇形や癌の浸潤・転移に関する知見も集積します。

このような研究を通して本領域を推進することにより、私達は、将来管腔生物学という新たな学問領域を打ち立てていきたいと考えています。

組織・班員紹介

Organization and Members

●総括班

領域代表	名 前	所 属	担 当
	菊池 章	大阪大学 医学系研究科・生化学・分子生物学講座・分子病態生化学	代表、広報担当
	南 康博	神戸大学 医学研究科・生理学・細胞生物学講座・細胞生理学分野	事務局、広報担当
	大野 茂男	横浜市立大学 医学研究科医科学専攻・分子細胞生物学	若手育成担当
	佐邊 壽孝	北海道大学 医学研究科・生化学講座・分子生物学分野	集会担当
	大谷 浩	島根大学 医学部・解剖学講座・発生生物学	技術担当
	大橋 一正	東北大学 生命科学研究科・分子生命科学専攻・情報伝達分子解析分野	技術担当
	鈴木 淳史	九州大学 生体防御医学研究所・器官発生再生学分野	技術担当
評価委員	竹縄 忠臣	神戸大学 医学研究科・脂質生化学	評価担当
	本多 久夫	兵庫大学 健康科学部・看護学科	評価担当
	宮島 篤	東京大学 分子細胞生物学研究所・発生・再生研究分野	評価担当

●計画研究班

計画研究 1 班	鈴木 淳史	九州大学・生体防御医学研究所・准教授
	組織幹細胞の維持と分化の制御機構 ▶P6	
計画研究 2 班	大野 茂男	横浜市立大学・大学院医学研究科・教授
	組織幹前駆細胞の極性制御と運命決定 ▶P8	
計画研究 3 班	菊池 章	大阪大学・大学院医学系研究科・教授
	分岐を伴った上皮管腔組織構造の形成・維持の分子機構 ▶P10	
計画研究 4 班	大橋 一正	東北大学・大学院生命科学研究所・准教授
	上皮管腔形成過程における細胞動態と機能分子動態の3次元イメージング解析 ▶P12	
計画研究 5 班	大谷 浩	島根大学・医学部・教授
	器官・組織形成期の発生異常に基づく上皮管腔組織形成障害 ▶P14	
計画研究 6 班	南 康博	神戸大学・大学院医学研究科・教授
	平面細胞極性シグナルの異常と纖毛関連症候群及び癌の浸潤転移 ▶P16	
計画研究 7 班	佐邊 壽孝	北海道大学・大学院医学研究科・教授
	上皮管腔組織の破綻と上皮間葉転換 ▶P18	

個体における組織構築の過程では、形成と維持が巧妙に制御され、その制御機構が破綻すれば正常組織は構築・維持できず、組織の異常をもたらす疾患に至ると考えられます。したがって、上皮管腔組織の「形成・維持」の機構の理解は、「破綻」の機構の理解に通じ、逆に「破綻」の機構の理解が「形成・維持」の機構の理解に通じると考えられますので、両者の視点からの解析を平行して進めることが上皮管腔組織形成の分子基盤を包括的に理解するために必要不可欠です。このような理由から、研究項目 A01「上皮管腔組織の形成・維持」と A02「上皮管腔組織の破綻」を設定し、上述した二種類の上皮管腔組織形成のパターンを念頭に置きながら、研究を展開します。

研究項目 A01

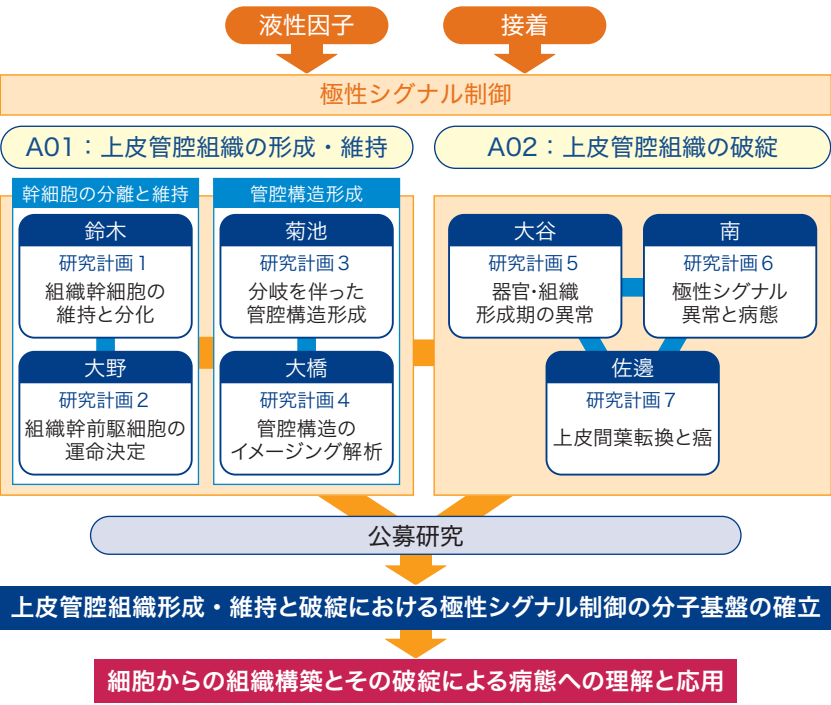
「上皮管腔組織の形成・維持」

この研究項目では、組織幹細胞の維持と組織前駆細胞からの上皮細胞への分化と、上皮細胞から上皮管腔組織が形成・維持される過程を解明します。

研究項目 A02

「上皮管腔組織の破綻」

この研究項目では、上皮管腔組織の発生期における形成不全または、形成後の維持の破綻による種々の奇形や癌等の疾患発症の機構を解明します。また、研究項目 A01 との連携により、上皮間葉転換（EMT）が分岐形成等の正常上皮管腔組織形成に関与する分子機構を明らかにします。



計画研究紹介

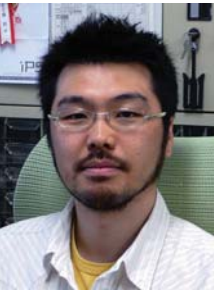
Research Projects

01 組織幹細胞の維持と分化の制御機構

研究代表者 鈴木 淳史（九州大学・生体防御医学研究所・准教授）

1998 年 東北大学理学部卒業
2003 年 筑波大学大学院医学研究科修了
2003 年 米国ソーク研究所・リサーチアソシエイト
2005 年 理化学研究所 CDB・研究員
2007 年 同・基礎科学特別研究員
2007 年 九州大学生体防御医学研究所・特任准教授
2008 年 JST・さきがけ研究員
2011 年 九州大学生体防御医学研究所・准教授
2011 年 JST・CREST 研究代表者

ホームページ <http://www.bioreg.kyushu-u.ac.jp/labo/orgreg/>



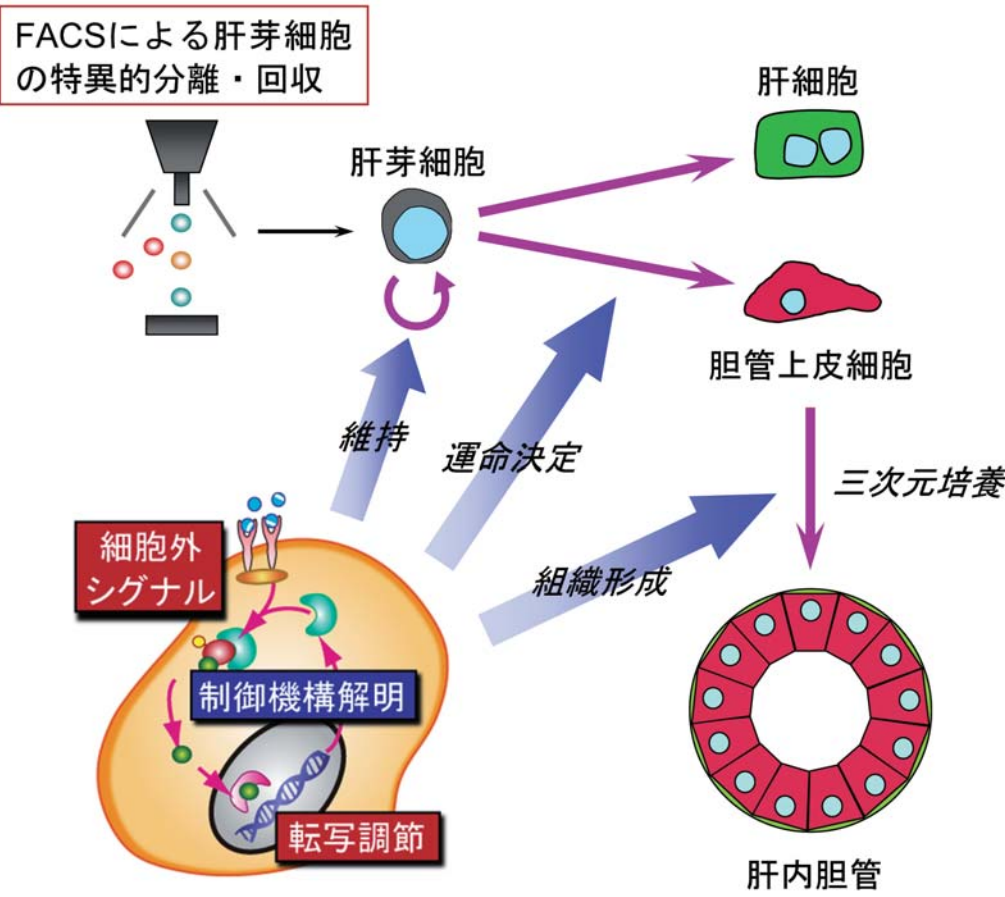
●研究概要

上皮管腔組織の形成や伸長を伴う器官発生や再生の過程では、組織幹細胞の秩序正しい増殖や分化によって、必要な時に必要なだけ上皮細胞が供給されるシステムが必要です。したがって、上皮管腔組織形成の分子機構を理解するためには、組織幹細胞の維持や上皮細胞への分化決定を制御する分子機構の解明が必須といえます。ところが、組織幹細胞は、数が少なく、形態による識別が困難なため、これまで組織幹細胞だけに的を絞った研究はほとんど不可能でした。しかしながら、近年、さまざまな組織から組織幹細胞を分離する方法が開発され、分離した組織幹細胞をクローナルに扱うことが可能になりました。これにより、組織幹細胞から特定の細胞種への分化決定を担う細胞外シグナルや細胞核内の転写調節ネットワークを極めて精度高く解析することが可能になりました。こうして得られる知見や技術は、組織幹細胞や胚性幹細胞（ES 細胞）、人工多能性幹細胞（iPS 細胞）などから特定の細胞種を分化誘導する方法や、幹細胞から分化した細胞から生体外で三次元の立体構造をもった組織を再構築する方法の開発へとつながり、再生医療や腫瘍病理研究に新しい展開をもたらすことが期待されます。

肝臓は、発生過程において、肝芽細胞と呼ばれる肝臓の組織幹細胞が盛んに増殖する中で、肝芽細胞が肝細胞と胆管上皮細胞へ分化しながら徐々に上皮細胞としての特徴を獲得することによって形成されていきます。そして、成熟した肝臓では、肝細胞間で形成される毛細胆管に肝細胞から胆汁が分泌され、その後、胆汁は胆管上皮細胞が形成する肝内胆管を通じて肝外の総胆管へと流出します。こうしたことから、肝臓は、組織幹細胞が上皮細胞へと分化し、上皮管腔組織を形成する一連の過程を理解するために

適した研究対象のひとつということが出来ます。これまでの研究で、われわれはマウス胎仔肝臓から肝芽細胞を特異的に分離し、それらをクローナルな培養系を用いて解析する方法を独自に開発しました。そのため、肝芽細胞の増殖や分化を制御する分子機構を詳細に解析することが可能になっております。

そこで本研究では、発生過程の肝臓から肝芽細胞を分離し、クローナルな解析系を用いてそれらの細胞運命を制御する細胞外シグナルや転写調節ネットワークを明らかにしたいと考えています。また、肝芽細胞から分化した胆管上皮細胞をもとに生体外で胆管形成を誘導する方法を開発し、肝芽細胞から三次元の立体構造をもった胆管の構築を目指します。以上の解析から、肝臓において、組織幹細胞が上皮細胞へと分化し上皮管腔組織を形成する一連の過程を制御する分子機構を明らかにし、組織幹細胞を用いた再生医療の実現や癌幹細胞による組織形成異常の理解に貢献したいと考えています。



●参考文献

1. Sekiya, S. and Suzuki, A.: Direct conversion of mouse fibroblasts to hepatocyte-like cells by defined factors. **Nature** 475: 390-393, 2011.
2. Sekiya, S. and Suzuki, A.: Glycogen synthase kinase 3 β -dependent Snail degradation directs hepatocyte proliferation in normal liver regeneration. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 108: 11175-11180, 2011.
3. Onoyama, I., Suzuki, A., Matsumoto, A., Tomita, K., Katagiri, H., Oike, Y., Nakayama, K., Nakayama, K.I.: Fbxw7 regulates lipid metabolism and cell fate decisions in the mouse liver. **J. Clin. Invest.** 121: 342-354, 2011.
4. Suzuki, A., Sekiya, S., Buscher, D., Izpisua Belmonte, J.C., Taniguchi, H.: Tbx3 controls the fate of hepatic progenitor cells in liver development by suppressing *p19^{ARF}* expression. **Development** 135: 1589-1595, 2008.
5. Suzuki, A., Raya, A., Kawakami, Y., Morita, M., Matsui, T., Nakashima, K., Gage, F.H., Rodriguez-Esteban, C., Izpisua Belmonte, J.C.: Nanog binds to Smad1 and blocks bone morphogenetic protein-induced differentiation of embryonic stem cells. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 103: 10294-10299, 2006.
6. Suzuki, A., Nakauchi, H., Taniguchi, H.: Glucagon-like peptide 1 (1-37) converts intestinal epithelial cells into insulin-producing cells. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 100: 5034-5039, 2003.
7. Suzuki, A., Zheng, Y.W., Kaneko, S., Onodera, M., Fukao, K., Nakauchi, H., Taniguchi, H.: Clonal identification and characterization of self-renewing pluripotent stem cells in the developing liver. **J. Cell Biol.** 156: 173-184, 2002.

計画研究紹介

02 組織幹前駆細胞の極性制御と運命決定

研究代表者 大野 茂男 (横浜市立大学・大学院医学研究科・教授)

1975 年 東京大学教養学部基礎科学科卒業
1980 年 東京大学大学院理学研究科修了(理学博士)
1980 年 癌研究会癌研究所 嘱託研究員
1983 年 東京都臨床医学総合研究所 研究員
(この間 1984 年 エール大学 研究員)
1991 年 横浜市立大学医学部 教授



ホームページ <http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~ohnos/Japanese/indexJ.html>

連携研究者 秋本 和憲 (横浜市立大学・医学部・助教・幹細胞生物学)
廣瀬 智威 (横浜市立大学・医学部・助教・分子生物学)

●研究概要

様々な組織の基本型の一つとも言える上皮管腔組織の形成・維持と破綻の仕組みを理解するためには、組織を構成する多様な分化段階の細胞群の起源となっている組織幹細胞や前駆細胞(幹前駆細胞)の理解が必要です。本研究では上皮管腔組織の中でも最も研究成果が蓄積し、豊富な実験系を有する組織のひとつ乳腺組織に着目し、組織幹細胞の自己更新、非対称分裂との関係、前駆細胞や上皮細胞への分化、などの運命決定の仕組みを、細胞極性制御という独自の観点から解析し理解する事を目的とします。領域の他の計画研究とも連携し、上皮管腔組織の形成・維持と破綻の根底にある普遍的な機構、組織特異的な機構の解明を目指す本新学術領域の推進に寄与することを目的とします。

線虫受精卵の非対称分裂に先立つ細胞の極性形成に必要な遺伝子群が、ほ乳類の様々な上皮細胞の極性に必要であるとの私達の発見を契機として、様々な局面において細胞極性を制御する普遍機構の存在と、その頂点に位置する PAR-aPKC 系の重要性が明らかとなり、その具体的な役割と分子機構の解析が世界中で行われています。上皮細胞においては、PAR-aPKC 系は細胞接着装置の成熟と頂端膜の発達を促進することにより上皮細胞の頂底極性形成を制御します。PAR-aPKC 系の下流因子や様々な制御因子の存在もわかりつつあります。さらに、PAR-aPKC 系の遺伝子操作マウスやハエなどの解析から、PAR-aPKC 系が組織の形成・維持と破綻に大きく関わる事も明らかとなりました。しかし、上皮管腔組織を構成する多様な分化段階の細胞群の起源となっている幹前駆細胞におけるその役割は、ほとんど不明です。

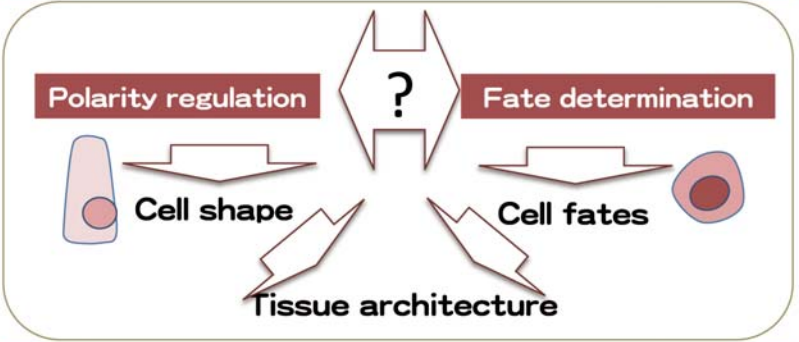
一方で、細胞表面マーカーとセルソーターを用いた組織

幹細胞や前駆細胞の濃縮、同定が乳腺、小腸などの上皮管腔組織で始まっています。しかし、組織幹細胞や前駆細胞の自己更新の機構、非対称分裂の有無、そこへの細胞極性制御系を含むシグナル系の関わりは不明です。また、組織幹前駆細胞とがん幹細胞との関係も不明です。

ほ乳類の乳腺管腔構造は、生後の性成熟と妊娠出産の過程で発達と縮退が繰り返されます。生体への移植や 3D 培養系などの実験系が開発され、性成熟や妊娠時の管腔形成に関わる分子群の同定、成長先端部の重要性が示されています。これらの研究の蓄積に加えて、最近、乳腺組織幹細胞や前駆細胞を濃縮、同定できる細胞表面マーカーが開発され、成長先端部ではなく管腔壁部に存在する幹前駆細胞の重要性が明らかとされました。また、がん幹細胞のマーカーも同定され、組織幹前駆細胞との関係の解析も現実の研究課題となりつつあります。

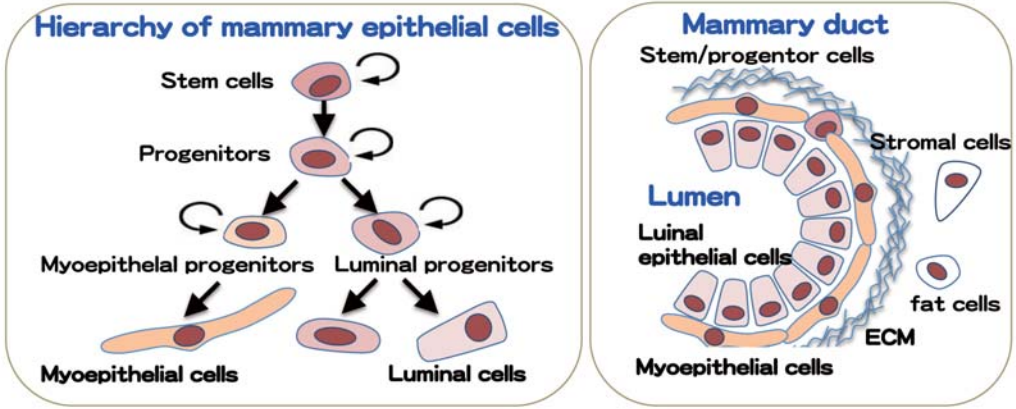
本研究においては、組織幹前駆細胞の濃縮及び同定技術や、単離細胞から上皮管腔組織を構築する様々な実験系が最も確立している組織である乳腺組織をモデルとして、「組織幹前駆細胞の自己更新と非対称分裂の分子機構」、「前駆細胞の増殖と分化の分子機構」、「乳腺上皮管腔組織の破綻と乳がん幹細胞との関係」などを明らかにする事を目的とします。領域の他の計画研究と共同して、上皮管腔組織の形成・維持のロジック、その破綻としてのがんの発症や悪性化の分子機構に迫り、新たな学術領域の確立に寄与することを目指します。

Regulation of cell polarity and cell fates in mammary stem/progenitor cells



How epithelial tissues are generated and maintained ?

Evaluate the properties of stem/progenitor cells in vivo and in vitro after genetic manipulation



●参考文献

- Hayashi K, Suzuki A, Ohno S: A novel function of the cell polarity-regulating kinase PAR-1/MARK in dendritic spines. **BioArchitecture**, in press.
- Yoshihama Y, Chida K, Ohno S: The KIBRA-aPKC Connection: A Potential Regulator of Membrane Trafficking and Cell Polarity, **Communicative & Integrative Biology**, in press.
- Izumi N, Yamashita A, Ohno S: Integrated regulation of PIKK-mediated stress responses by AAA+ proteins RUVBL1 and RUVBL2, **Nucleus**, 3(1), 2012.
- Yoshihama Y, Sasaki K, Horikoshi Y, Suzuki A, Ohtsuka T, Hakuno F, Takahashi S-I, Ohno S, Chida K: KIBRA Suppresses Apical Exocytosis through Inhibition of aPKC Kinase Activity in Epithelial Cells. **Current Biol**, 21, 705-711, 2011.
- Cong W, Hirose T, Harita Y, Yamashita A, Mizuno K, Hirano H, Ohno S: ASPP2 regulates epithelial cell polarity through the PAR complex. **Current Biol**, 20(15): 1408-1414, 2010.
- Suzuki A and Ohno S: The PAR-aPKC system: lessons in polarity. **J. Cell Science**, 119: 979-987, 2006.
- Ohno S. Intercellular junctions and cellular polarity: **Current Opinion in Cell Biology**, 13, 641-648., 2001.

計画研究紹介

03 分岐を伴った上皮管腔組織構造の形成・維持の分子機構

研究代表者 菊池 章（大阪大学大学院・医学系研究科・教授）

1982 年 神戸大学医学部卒業
神戸大学医学部附属病院内科研修医
1988 年 神戸大学医学研究科博士課程修了
神戸大学医学部助手(生化学第一)
1992 年 UCSF 心臓血管研究所客員研究員
1995 年 広島大学医学部教授(生化学第一)
2009 年 大阪大学医学系研究科・医学部教授(分子病態生化学)



ホームページ <http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/molbiobc/>

研究分担者 麓 勝己（大阪大学大学院・医学系研究科・助教）

連携研究者 松本 真司（大阪大学大学院・医学系研究科・特任助教）

●研究概要

細胞が「極性」を獲得することは、様々な生命現象において細胞が示す重要な特性です。例えば、発生過程では、極性化と脱極性化を組み合わせることで細胞形態は変化し組織や臓器が形成されますが、この際には複数の細胞の極性化が時間的空間的に巧みに調整されなければなりません。上皮管腔組織は、伸長しながら頂底極性を確立することで中空構造を形成し、さらに表面積を広くするために分岐します。これまでに個々の細胞における頂底軸や運動時の前後軸等の極性決定の分子機構は明らかになってきましたが、細胞が集団となって、極性化しながら組織を形成する機構の理解は不十分でした。本研究では、三次元培養法（種々の培養上皮細胞）と器官培養法（肺、唾液腺、腎臓、乳腺等の器官原基）を用いて、「液性因子」と「接着」により、上皮細胞が管腔構造を形成する分子機構を極性の視点から明らかにします。

具体的には、「液性因子」としての Wnt や EGF に加えて、管腔形成に関与することが知られている FGF、Hedgehog、BMP、TGF- β などを組み合わせて上皮細胞に作用させて、これらの液性因子シグナルの管腔形成における共通、あるいは固有の機能を明らかにします。また、複数のシグナルのクロストークによる新たな管腔組織形成制御のメカニズムを見出します。一方、上皮細胞が極性化し、管腔組織形成する過程には細胞外基質タンパク質（ECM）である基底膜の存在が必須です。基底膜は上皮細胞自身、あるいは間質細胞から分泌され、多種類のタンパク質から構成されていますが、管腔形成に特定の基底膜タンパク質が関与するか否かは不明です。そこで、三次元培養下での液性因子による管腔形成に必要な基底膜タンパク質を同定します。

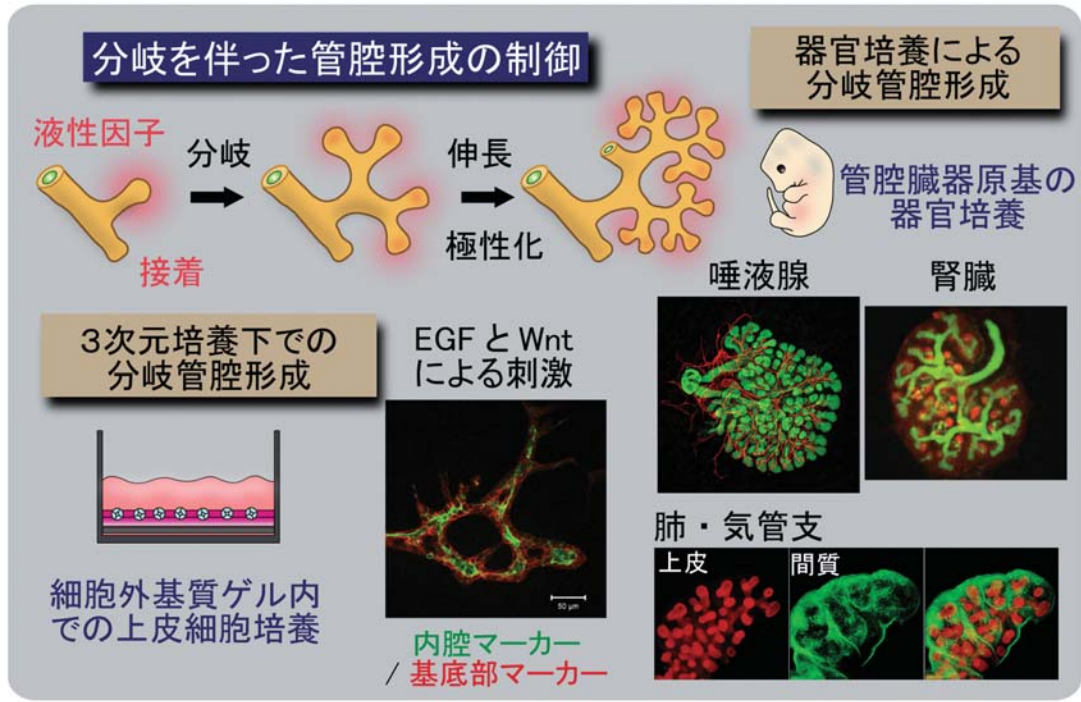
上述の解析は、上皮管腔組織形成における共通の分子基盤を確立しようとする試みです。しかし、機能に応じて管腔組織の構造は器官毎に多様性があり、管腔構造の形成機序には一定の器官特異性があると考えられます。そこで、管腔構造形成の過程を上皮細胞集団の「伸長」、「分岐」、「極性化」に分け、これらの過程における共通の制御機構を見出すと共に、器官毎の相違点を下記の視点からも解明します。

「伸長」の制御：管腔構造を形成するためには、上皮細胞は基質内で増殖すると共に、進展・運動しなければなりません。上皮細胞の伸長を制御する「液性因子」と「接着」シグナルを明らかにします。

「分岐」の制御：管腔構造の表面積を広くするためには、分岐することが必須です。上皮細胞、間質細胞から分泌される液性因子や ECM、ならびに上皮細胞と間質細胞、神経細胞、血管との相互作用が分岐を誘導する機構を明らかにします。

「極性化」の制御：上皮細胞が頂底極性を構築することは、生体内外を分離するために必須です。一方、管腔構造を伸長したり、分岐したりする際には、上皮細胞は一過性に頂底極性を喪失する場合があります。この上皮細胞の管腔構造形成における極性化・脱極性化の分子機構を明らかにします。

これらの一連の解析をもとに、液性因子と細胞接着により、複数の上皮細胞が極性状態を時空間的に変化させながら内腔を形成し、伸長と分岐によって枝状の管腔構造を構築する分子機構を解明します。



●参考文献

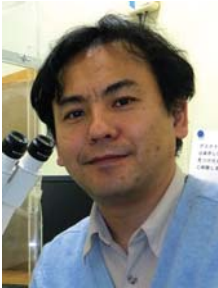
1. Sakane, H., Yamamoto, H., Matsumoto, S., Sato, A., and Kikuchi, A. Localization of glypican-4 in different membrane microdomains is involved in the regulation of Wnt signaling. **J. Cell Sci.**, in press
2. Kagermeier-Schenk, B., Wehner, D., Özhan-Kizil, G., Yamamoto, H., Jian Li, Kirchner, K., Hoffmann, C., Stern, P., Kikuchi, A., Schambony, A., and Weidinger, G. The transmembrane protein Waif1/5T4 inhibits Wnt/ β -catenin signaling and activates noncanonical Wnt pathways by modifying LRP6 subcellular localization. **Dev. Cell**, 21, 1129-1143, 2011
3. Kikuchi, K., Niikura, Y., Kitagawa, K., and Kikuchi, A. Dishevelled, a Wnt signaling component, is involved in mitotic progression with Plk1. **EMBO J.**, 29, 3470-3483, 2010
4. Matsumoto, S., Fumoto, K., Okamoto, T., Kaibuchi, K., and Kikuchi, A. Binding of APC and dishevelled mediates Wnt5a-regulated focal adhesion dynamics in migrating cells. **EMBO J.**, 29, 1192-1204, 2010
5. Sato, A., Yamamoto, H., Sakane, H., Koyama, H., and Kikuchi, A. Wnt5a regulates distinct signaling pathways by binding to Frizzled2. **EMBO J.**, 29, 41-54, 2010
6. Yamamoto, H., Kitadai, Y., Yamamoto, H., Oue, N., Ohdan, H., Yasui, W., and Kikuchi, A. Laminin γ 2 Mediates Wnt5a-induced Invasion of Gastric Cancer Cells. **Gastroenterology**, 137, 242-252, 2009
7. Yamamoto, H., Sakane, H., Yamamoto, H., Michiue, T., and Kikuch, A. Wnt3a and Dkk1 regulate distinct internalization pathways of LRP6 to tune the activation of β -catenin signaling. **Dev. Cell**, 15, 37-48, 2008

計画研究紹介

04 上皮管腔形成過程における細胞動態と機能分子動態の3次元イメージング解析

研究代表者 大橋 一正 (東北大学・大学院生命科学研究科・准教授)

1991 年 九州大学理学部卒業
1996 年 九州大学大学院理学研究科博士課程修了
1997 年 学術振興会特別研究員 PD
1999 年 東北大学大学院理学研究科 助手
2001 年 東北大学大学院生命科学研究科 准教授



ホームページ http://www.lifesci.tohoku.ac.jp/research/field_list/molecular_cell_biology/ts_oohashi

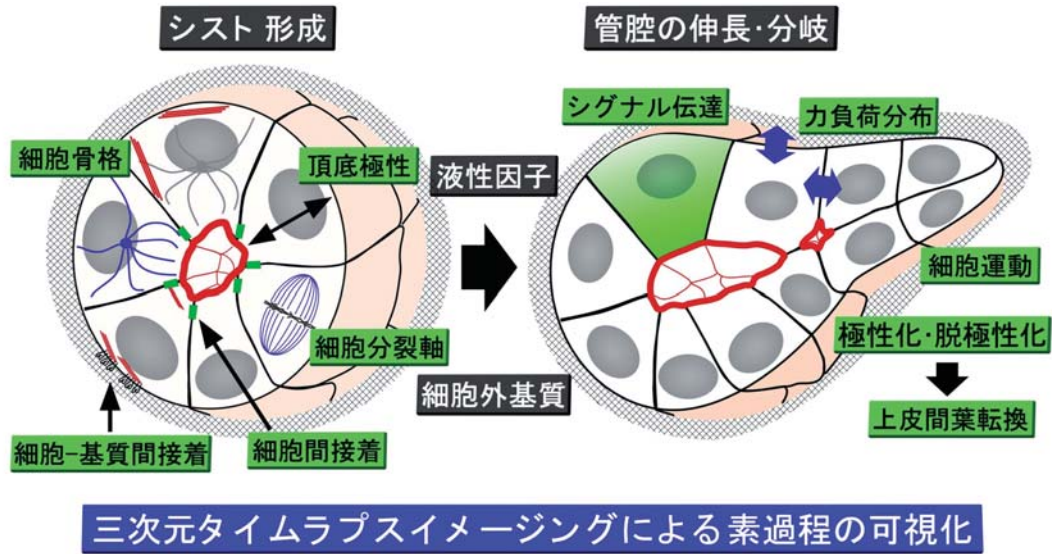
●研究概要

上皮管腔組織が形成される過程において、上皮細胞は集団内で3次元的位置情報を認識し、協調的に極性化して管腔を形成し、さらに、局所の細胞が脱極性化、増殖、移動、再極性化することで管腔を伸長、分岐させています。これらの過程が円滑に進行するためには、細胞内シグナル伝達機構によって細胞骨格再構築、細胞-基質間、細胞間接着、極性形成を時空間的に厳密に制御しなければなりません。これまで、2次元培養下における上皮細胞の極性化や細胞接着の役割、また、その分子機構は徐々に明らかとなってきましたが、3次元環境下の細胞集団において細胞骨格の再構築やシグナル伝達機構の管腔形成、管腔の伸長、分岐に果たす役割は不明な点が多く残されています。そこで本研究では、上皮細胞が管腔構造を形成する分子機構をイメージング技術を用いて細胞骨格、細胞接着、機械的力負荷、細胞極性、シグナル伝達の変化の過程を生細胞内で3次元的に可視化し、これらの制御における共通の分子基盤と各々の組織に特異的な分子機構を同定することを目的とします。

まず、3次元培養下の上皮細胞に対して細胞内アクチン骨格の再構築について3次元イメージング解析を行います。管腔形成における細胞の運動、形態変化、極性化、接着におけるアクチン骨格の再構築を生細胞内で3次元的に可視化し、個々の事象における時空間的なアクチン骨格の再構築パターンを明らかにします。イメージング解析と合わせてアクチン骨格再構築を制御するRhoファミリーの活性化因子であるGDP/GTP交換因子(Rho-GEF)の網羅的な解析を行い、管腔形成に寄与するRho-GEFの同定と機能解析を行います。また、3次元培養下の上皮細胞集団は、細胞-基質間、細胞間接着因子によって細胞の頂底極性や管腔の伸長、分岐が制御されていると考えられるので、細胞-基質間、細胞間接着、頂底極性、分裂極性の

時空間的な変化のパターンを様々なマーカー分子をプローブとして可視化し、アクチン骨格の再構築制御機構がこれらの制御にどのように寄与しているかを解明します。さらに、Rho-GEFを中心に、管腔形成時の様々な事象に関与する細胞内シグナル伝達分子の時空間的な活性の変化をFRETプローブなどによって3次元的に可視化し、シグナル伝達の時空間的な制御の管腔形成における役割を明らかにしていきます。また、液性因子や細胞接着による管腔の形態制御に加え、細胞が外環境から受ける機械的力負荷の刺激によって管腔の形態、伸長や分岐がどのように制御されているかを解析します。そのために、管腔の細胞-基質間、細胞間にかかる機械的な力負荷の3次元的な分布、また、伸長時や分岐の形成時に局所にかかる力負荷の分布変化をFRETプローブを用いて可視化します。これらの解析から、管腔にかかる力学的な作用が管腔の形状の変化においてどのように寄与するのか、どのような分子機構によって制御されているかを解明していきます。これらの研究を通して、上皮管腔形成の共通した分子基盤を解明すると共に、領域内の他の計画研究と協力し、様々な器官培養を用いることで上皮管腔組織の組織特異的な分子機構の解明に挑みます。

本研究の3次元イメージング技術を用いた解析により、3次元環境下の細胞集団が秩序ある構造を形成する分子機構をアクチン骨格の再構築制御機構を中心に明らかにすることができると考えています。これらの研究は、上皮組織形成過程の基本的な細胞の動きや応答を理解するものであり、再生医療における臓器の再生などに寄与する基盤研究となることを期待しています。また、正常な上皮組織形成の過程は、上皮間葉転換による癌の悪性化の過程と関連することから、癌治療に貢献する基礎的な知見となると考えています。



●参考文献

1. Ohashi, K., Kiuchi, T., Shoji, K., Sampei, K., Mizuno K.: Visualization of cofilin-actin and Ras-Raf interactions by bimolecular fluorescence complementation assays using a new pair of split Venus fragments. **BioTechniques**, in press.
2. Ohashi, K., Fujiwara, S., Watanabe, T., Kondo, H., Kiuchi, T., Sato, M., Mizuno, K.: LIM-kinase has a dual role in regulating lamellipodium extension by decelerating the rate of actin retrograde flow and the rate of actin polymerization. **J. Biol. Chem.** 286: 36340-36351, 2011.
3. Kiuchi, T., Nagai, T., Ohashi, K., Mizuno, K.: Measurements of spatiotemporal changes in G-actin concentration reveal its effect on stimulus-induced actin assembly and lamellipodium extension. **J. Cell Biol.** 193: 365-380, 2011.
4. Tsuji, T., Ohta, Y., Kanno, Y., Hirose, K., Ohashi, K., and Mizuno, K.: Involvement of p114-RhoGEF and Lfc in Wnt-3a- and Dishevelled-induced RhoA activation and neurite retraction in N1E-115 mouse neuroblasa cells. **Mol. Biol. Cell** 21: 3590-3600, 2010.
5. Mishima, T., Naotsuka, M., Horita, Y., Sato, M., Ohashi, K., and Mizuno, K.: LIM-kinase is critical for the mesenchymal-to-amoeboid cell morphological transition in 3D matrices. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 392: 577-581, 2010.
6. Takemura, M., Mishima, T., Wang, Y., Kasahara, J., Fukunaga, K., Ohashi, K., and Mizuno, K.: Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase IV-mediated LIM-kinase activation is critical for calcium signal-induced neurite outgrowth. **J. Biol. Chem.** 284: 28554-28562, 2009.
7. Chiba, S., Ikeda, M., Katsunuma, K., Ohashi, K., and Mizuno, K.: MST2- and Furry-mediated activation of NDR1 kinase is critical for precise alignment of mitotic chromosomes. **Curr. Biol.** 19: 675-681, 2009.

計画研究紹介

05 器官・組織形成期の発生異常に基づく上皮管腔組織形成障害

研究代表者 大谷 浩（島根大学・医学部・教授）

1981 年 京都大学医学部卒業
1981 年 京都大学医学部附属病院 内科研修医
1982 年 国立姫路病院 内科研修医
1983 年 島根医科大学医学部 助手
1991 年 島根医科大学医学部 助教授
1995 年 島根医科大学医学部 教授
2003 年 島根大学医学部 教授
2009 年 島根大学 副学長 併任(2011 年まで)
2011 年 島根大学医学部 学部長 併任



ホームページ <http://shimane-u-developmental-biology.jp/>

研究分担者 八田 稔久（金沢医科大学・医学部・教授）
宇田 川 潤（滋賀医科大学・医学部・教授）

●研究概要

奇形は、細胞・組織レベルにおける種々の極性現象の異常が集積して、全身の三次元体軸に対する各臓器の位置、形、大きさなどの異常を生じるものです。上皮管腔組織により形成される臓器の奇形には、臓器自体の大きさに関わる無形成、低形成の他、管腔伸長の長さや方向に関わる臓器の位置異常や左右交叉、管腔の太さに関わる狭窄や巨大化、分岐や腔形成に関わる管腔の重複など、様々なパターンが知られています。これらの異常は、全ての臓器に共通ではなく、臓器特異性があります。例えば腎臓の左右交叉を含めた位置異常はまれでないのに対して、肺の左右交叉の報告はありません。これらの奇形は、各臓器の形成過程における液性因子と接着による極性シグナルが制御する管腔形成パターンの「伸長」、「極性化」、「分岐」の各段階の何らかの異常の集積であると考えられます。しかし、これらの細胞レベルの知見と最終像としての奇形の関係について、その分子機構の共通性と相違との観点から本格的に検討されたことはいまだにありません。

我々は、これまで上皮管腔組織を含む全身の臓器・器官の正常および異常発生について、膨大なヒト胚子・胎児からなる京都コレクション（京都大学大学院医学研究科附属先天異常標本解析センター）に属するヒトの標本の詳細な観察を行い、さらにそれに基づく仮説を立て、動物を用いて発生工学的手法などにより実験的に証明してきました。この過程で、胎生中後期（器官形成期の後半から組織形成期にかけて）のマウス・ラットの胚操作法である子宮外発生（*exo utero*）法を、部位・時期特異的に簡便かつ自由度高く実験条件を設定できる系として確立しました。また、詳細かつ厳密な組織定量的解析法を用いるのに加えて、数理解析を導入して、全身の臓器や部分の発生における関係

性を俯瞰的・統合的に解析してきました。中でも消化管について、詳細な光顕、電顕観察から従来の教科書的記載の誤りを指摘し、本領域の南康博先生と共同で、Wnt5a/Ror2 シグナルが、十二指腸の発生において細胞・組織極性現象に関与することを報告しました。さらに、全身の上皮管腔組織における幹細胞の増殖に関する統合的理解につながる所見を得て、奇形形成のみならず、最終的な臓器の大きさにおける個体差と臓器機能障害による生後の疾病の素因形成との関係についても視野に入れて、解析を進めています。

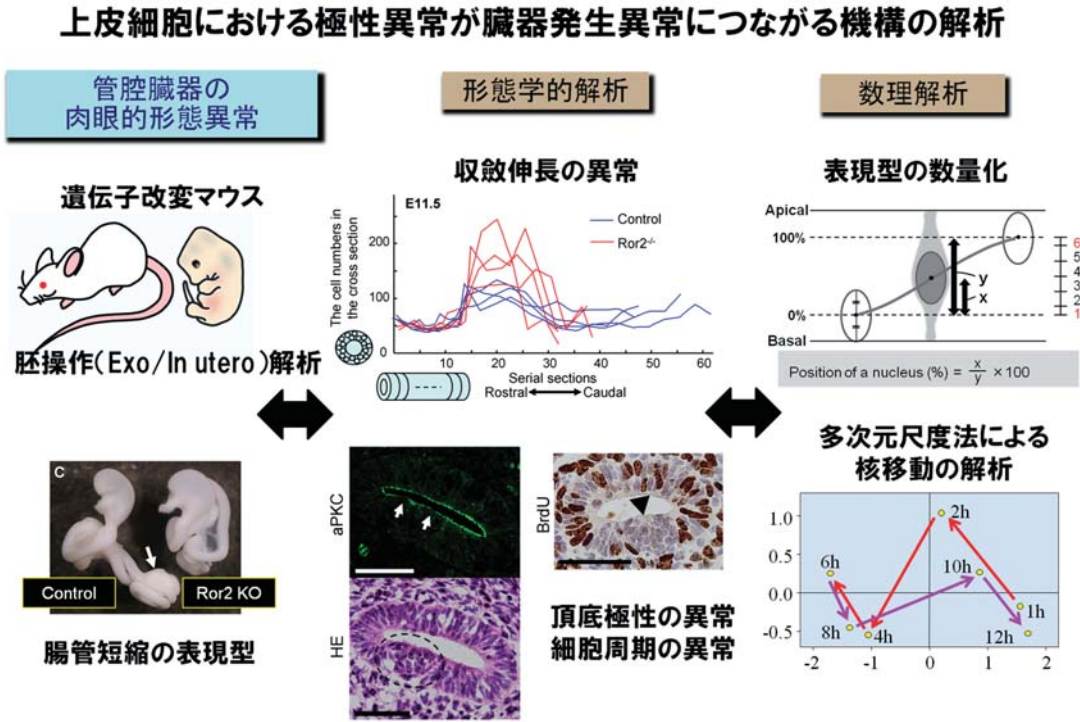
本研究では、まず全身の管腔臓器における発生異常・奇形のパターンを、体軸との関係における肉眼的レベルおよび細胞・組織レベルにおいて、詳細に形態学的に明らかにします。そして各臓器の肉眼的発生異常パターンと、各臓器において分子極性制御により上皮細胞集団が管腔構造を形成する機構との関係を、個体レベルならびに細胞・組織レベルにおいて実験的に解析します。さらに、得られた所見に対して数理解析することにより統合的に分析します。これらにより、管腔構造形成における共通の・異なる分子・細胞レベルにおける極性制御機構の異常の集積が、全身の管腔臓器における共通の・異なる奇形のパターンにつながるメカニズムを明らかにすることを目指します。

本研究では、本領域の他の計画研究グループと密接に連携し、対象臓器について細胞・組織レベルにおける異常所見を、個体レベルからの知見と合わせて解析することにより、個体レベルにおける位置づけを明らかにできます。また多くの臓器を同時に数理解析することにより、臓器間の共通性と相違が生じる機構についての統合的理解を得ることが期待されます。本研究の成果は、全身の上皮管腔臓

器の発生・再生機構を理解するための分子基盤と、その個体レベルでの位置づけの統合的な理解を提供し、奇形成因の解明のみならず再生臓器が個体全体の中に調和する理想的な再生医療を実現するため重要と考えられます。

上皮管腔組織について様々な観点から主に分子・細胞

レベルでの研究を推進している本領域内の他のグループと連携して、方法論を提供し、結果を共同して解析することにより、上皮管腔組織による臓器の異常発生の統合的な理解を進展させ、「管腔生物学」の確立に貢献していきます。



●参考文献

1. Lundh, T., Udagawa, J., Hänel, S.E., Otani, H.: Cross- and triple-ratios of human body parts during development. **Anat. Rec.** 294:1360-1369, 2011
2. Otani, H., Udagawa, J., Hatta, T., Hashimoto, R., Matsumoto, A., et al.: Individual variation in organ histogenesis as a causative factor in the developmental origins of health and disease: Unnoticed congenital anomalies? **Congenit. Anom.** 50:205-211, 2010
3. Simamura, E., Shimada, H., Higashi, N., Otani, H., Hatta, T. et al.: Maternal leukemia inhibitory factor (LIF) promotes fetal neurogenesis via a LIF-ACTH-LIF signaling relay pathway. **Endocrinology** 151:1853-1862, 2010
4. Yamada, M., Udagawa, J., Matsumoto, A., Hashimoto, R., Hatta, T., Nishida, M., Minami, Y., Otani, H.: Ror2 is required for midgut elongation during mouse development. **Developmental Dynamics** 239:941-953, 2010
5. Udagawa, J., Hashimoto, R., Suzuki, H., Hatta, T., Sotomaru, Y., Hioki, K., Kagohashi, Y., Nomura, T., Minami, Y., Otani, H.: The role of leptin in the development of the cerebral cortex in mouse embryos. **Endocrinology** 147:647-658, 2006
6. Hatta, T., Moriyama, K., Nakashima, K., Taga, T., Otani, H.: The role of gp130 in cerebral cortical development: *in vivo* functional analysis in a mouse *exo utero* system. **J. Neuroscience** 22:5516-5524, 2002
7. Matsumoto, A., Hashimoto, K., Yoshioka, T., Otani, H.: Occlusion and subsequent re-canalization in early duodenal development of human embryos: integrated organogenesis and histogenesis through a possible epithelial-mesenchymal interaction. **Anat. Embryol.** 205:53-65, 2002

計画研究紹介

06 平面細胞極性シグナルの異常と繊毛関連症候群及び癌の浸潤転移

研究代表者 南 康 博 (神戸大学・大学院医学研究科・教授)

1985 年 東京医科歯科大学医学部卒業
1986 年 米国国立衛生研究所 研究員
1990 年 大阪大学細胞生体工学センター 助手
1995 年 神戸大学医学部 助教授
1999 年 神戸大学医学部 教授
2000 年 神戸大学大学院医学系研究科 教授
2008 年 神戸大学大学院医学研究科 教授



ホームページ <http://www.med.kobe-u.ac.jp/medzoo/>

研究分担者 真 嶋 隆 一 (東京大学・医科学研究所・助教)

●研究概要

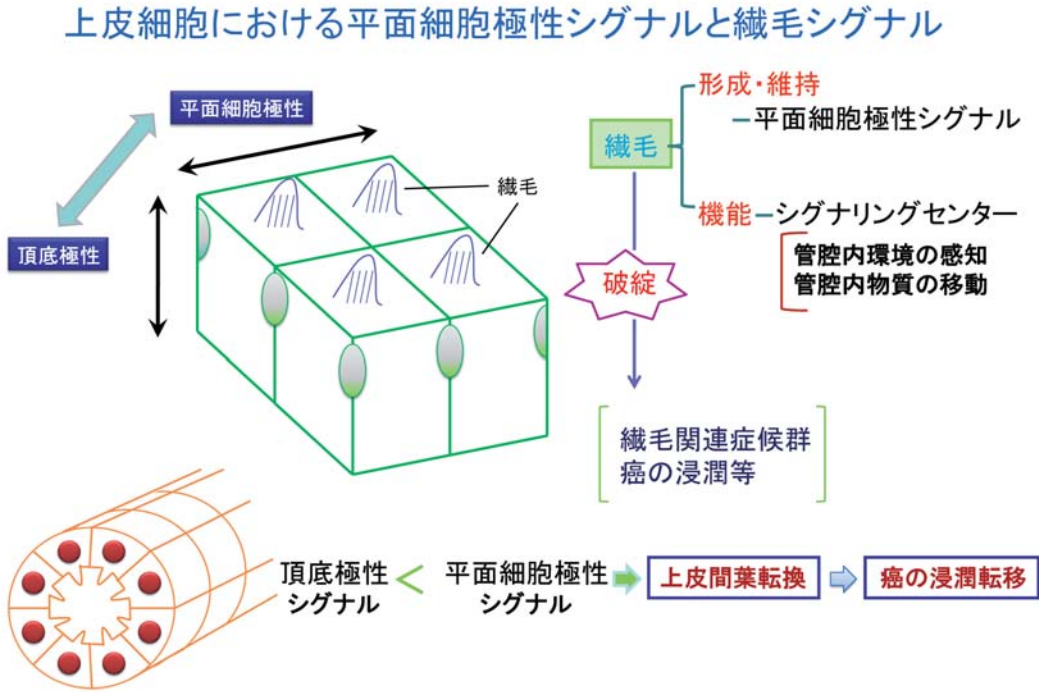
上皮管腔組織は、多細胞生物における多くの器官での必須かつ基盤的な構造ですが、このような構造が如何にして構築されるのか、また諸種の病態においてどのような分子機序により破綻に至るのかについては未だ謎に包まれています。上皮管腔組織の形成においては、時空間的に緻密に制御された極性シグナルが中核的な役割を担っています。極性シグナルは上皮管腔組織の頂表面（内腔面）と基底面の確立に重要な頂底極性（A-B polarity: apico-basal polarity）と、その軸と直交する平面細胞極性（PCP: planar cell polarity）に大別されますが、これら2つの極性を制御するシグナル伝達系が協調的に秩序だって機能することが上皮管腔組織の形成に必要不可欠です。また、頂底極性シグナルと平面細胞極性シグナルのバランスの破綻は上皮管腔組織崩壊や上皮間葉転換（epithelial-mesenchymal transition）に繋がります。一方、上皮細胞の頂上側（内腔側）には繊毛と呼ばれる微細構造が存在し、シグナルセンターとして働くことにより、上皮管腔組織の機能に重要であるばかりでなく、上皮管腔組織の形成・維持において必須の役割を司っていること、さらには、繊毛の異常が繊毛関連症候群、先天奇形及び癌の浸潤等に密接に関わることが示され、注目を集めています。

我々は、これまでに極性を制御する液性因子であるWnt5aとその受容体であるRorファミリーチロシンキナーゼを介する平面細胞極性シグナル伝達による細胞機能制御の解析を行い、このシグナルの異常と上皮管腔組織の形成異常や癌の浸潤等との関連を明らかにしてきました。

また、最近では、平面細胞極性シグナルと繊毛の形成・機能との関連やこのシグナルと頂底極性シグナルの関連

についても興味深い成果を得ています。

本研究では、「平面細胞極性シグナル」と「繊毛シグナル（繊毛の形成・機能に関わるシグナル）」に焦点を当て、まず上皮管腔組織形成におけるこれら2つのシグナル系を構成するリガンド、受容体、アダプター等のシグナル分子の動態や機能を明らかにするとともに、これらのシグナル系と頂底極性シグナル系や上皮間葉転換などとの関連を明らかにしたいと思います。また、本研究では病的側面からのアプローチを主軸としていますので、三次元培養や器官培養におけるシグナル攪乱実験、exo-utero法を用いたシグナル攪乱実験、個体レベルでの線維症・嚢胞症モデルを用いた解析、さらには上記2つのシグナル系の異常を呈する各種遺伝子改変マウスの病態解析を行います。このような細胞・組織・器官・個体レベルでのシームレスな解析を行うことにより、これらのシグナル系の異常と上皮管腔組織の破綻や繊毛関連症候群や癌の浸潤転移などの病態との関連の解明を目指します。また、本研究における上記の解析は、本領域内における頂底極性シグナル研究のエキスパート、発生生物学・形態学のエキスパート、イメージング技術のエキスパート、幹細胞生物学のエキスパートらとの密接な連携のもとで行い、新たな学問領域である「管腔生物学」の確立に貢献したいと考えています。



●参考文献

- Endo, M., Doi, R., Nishita, M., and Minami, Y.: Ror-family receptor tyrosine kinases regulate maintenance of neural progenitor cells in the developing neocortex. **J. Cell Sci.**, in press
- Ren, D., Minami, Y., and Nishita, M.: Critical role of Wnt5a-Ror2 signaling in motility and invasiveness of epidermoid carcinoma cells following Snail-mediated epithelial-mesenchymal transition. **Genes Cells** 16: 304-315, 2011
- Nishita, M., Itsukushima, S., Nomachi, A., Endo, M., Wang, Z-C., Inaba, D., Qiao, S., Takada, S., Kikuchi, A., and Minami, Y.: Ror2/Frizzled complex mediates Wnt5a-induced AP-1 activation by regulating Dishevelled polymerization. **Mol. Cell. Biol.** 30: 3610-3619, 2010
- Nishita, M., Enomoto, M., Yamagata, K. and Minami, Y.: Cell/tissue-tropic functions of Wnt5a signaling in normal and cancer cells. **Trends in Cell Biol.** 20: 346-354, 2010
- Enomoto, M., Hayakawa, S., Itsukushima, S., Dayong, R., Matsuo, M., Tamada, K., Oneyama, C., Okada, M., Takumi, T., Nishita, M., and Minami, Y.: Autonomous regulation of osteosarcoma cell invasiveness by Wnt5a/Ror2 signaling. **Oncogene** 28: 3197-3208, 2009
- Mashima, R., Hishida, Y., Tezuka, T., and Yamanashi, Y.: The roles of Dok family adapters in immunoreceptor signaling. **Immunol. Rev.** 232: 273-285, 2009
- Nishita, M., Yoo, S-K., Nomachi, A., Kani, S., Sougawa, N., Ohta, Y., Takada, S., Kikuchi, A., and Minami, Y.: Filopodia formation mediated by receptor tyrosine kinase Ror2 is required for Wnt5a-induced cell migration. **J. Cell. Biol.** 175: 555-562, 2006

計画研究紹介

07 上皮管腔組織の破綻と上皮間葉転換

研究代表者 佐 邊 壽 孝 (北海道大学・大学院医学研究科・教授)

1980 年 京都大学理学部 卒業
1986 年 京都大学大学院医学研究科博士課程 修了
1986 年 京都大学医学部医化学教室第一講座 助手
1993 年 ロックフェラー大学分子腫瘍学研究室 助教授
1994 年 京都大学ウィルス研究所 助教授
1998 年 大阪バイオサイエンス研究所第一研究部長
2009 年 北海道大学大学院医学研究科 生化学講座分子生物学分野 教授



ホームページ <http://info.coop.hokudai.ac.jp/bunsei/index.html>

研究分担者 小 根 山 千 歳 (大阪大学・微生物病研究所・准教授)

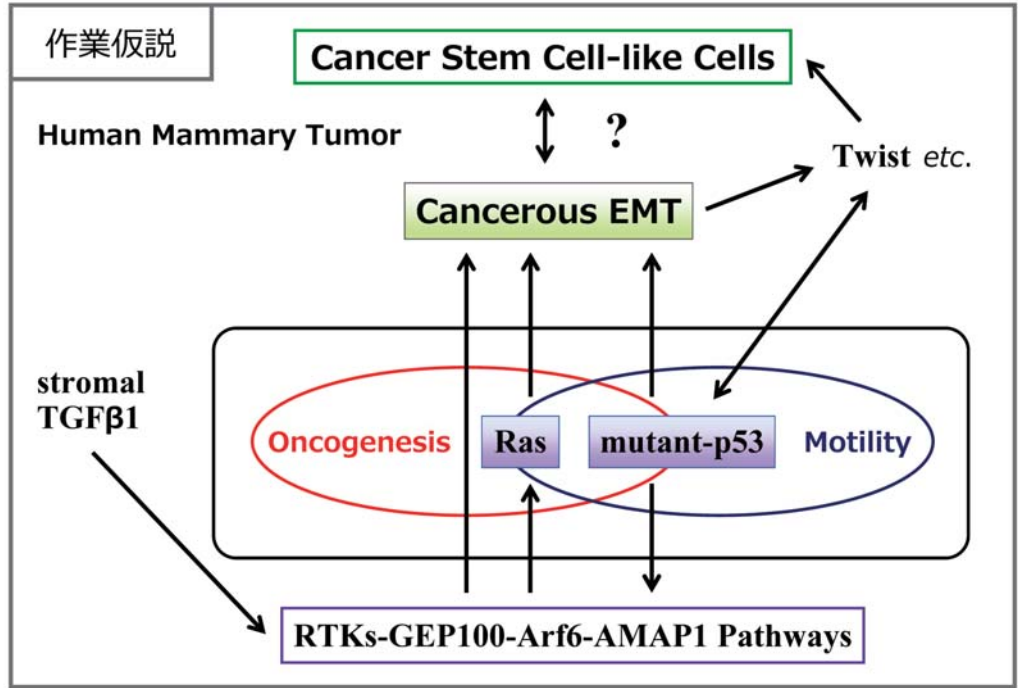
●研究概要

癌の浸潤転移は、癌細胞が十分に悪性化してから起るものと考えられて来ましたが、最近、発癌の初期段階からも頻々とおこる事が乳癌において実証されています。このような発癌初期段階からの播種は初期治療後の予後経過を考える上で重要です。ヒト乳癌の約8割が乳腺の内腔上皮に起因します。乳腺は乳汁産生外分泌器官であり、内腔上皮細胞層に加え、筋上皮細胞層、基底膜層から成る典型的な上皮管腔構造を示します。一般に癌化した上皮細胞が浸潤転移するためには、少なくとも一過性に、隣接する細胞や基質との接着を変化させ、「運動性」を獲得する必要があります。同時に、通常は浮遊状態の生存を禁忌している「anoikis: 足場欠損による細胞死」を回避する必要があります。このような過程は、発生期をはじめ、乳腺管腔構造の再構築や損傷治癒過程等にみられる「上皮間葉転換 (EMT)」に大きく類似したものであり、また、乳腺癌化細胞に EMT が起る事は上皮管腔組織の局所的な破綻を伴います。

私達は一貫して、EMT を引き起し細胞に運動性を賦与するシグナル因子と経路に関する研究を行って来ました。癌はゲノム変異に起因する疾患です。本研究では、乳癌を主な対象とし、管腔構造の内腔上皮における EMT 様過程進行に根幹的なシグナル伝達因子群と経路を明確にし、同時に、ゲノムのどのような変化がそのようなシグナル経路の創出に関わるのかを明らかにすることを目的としています。

具体的には、臨床標本の signalsome 解析、並びに、実験的検証から、乳癌においては $TGF\beta 1$ シグナルが EMT を引き起こす主たる経路である事、 $TGF\beta 1$ による EMT 誘導は癌幹細胞様細胞の表出に密接に関連する事が示されています。EMT の根幹は、ある種のインテグリンが活

性化し、一方、E- カドヘリンが不活性化されることです。従って、乳癌細胞において $TGF\beta 1$ 刺激に応答して、ある種のインテグリンを活性化し E- カドヘリンが不活性化する為の具体的実行因子群とそれらシグナル経路の解明が待たれます。本研究班は、この点を明確にする事を第一の目的としています。その事により、管腔構造の(局所的な)破綻機序、ひいては、乳癌の発癌初期段階からの播種機構の分子機構を明らかにし、バイオマーカーや分子標的の提示など、今後の癌研究、並びに、癌の予防や治療に貢献する知見の提示を目指しています。



●参考文献

1. Hashimoto A., Hashimoto S., Ando R., Noda K., Ogawa E., Kotani H., Hirose M., Menju T., Morishige M., Manabe T., Toda Y., Ishida S. and Sabe H.: GEP100-Arf6-AMAP1-cortactin pathway frequently used in cancer invasion is activated by VEGFR2 to promote angiogenesis. **PLoS One**. 6:e23359, 2011.
2. Morishige M., Hashimoto S., Ogawa E., Toda Y., Kotani H., Hirose M., Wei S., Hashimoto A., Yamada A., Yano H., Mazaki Y., Kodama H., Nio Y., Manabe T., Wada H., Kobayashi H. and Sabe H. GEP100 links epidermal growth factor receptor signalling to Arf6 activation to induce breast cancer invasion. **Nat Cell Biol**. 10:85-92, 2008.
3. Nam JM., Onodera Y., Mazaki Y., Miyoshi H., Hashimoto S. and Sabe H. CIN85, a Cbl-interacting protein, is a component of AMAP1-mediated breast cancer invasion machinery. **EMBO J** 26:647-656, 2007.
4. Hashimoto S., Hirose M., Hashimoto A., Morishige M., Yamada A., Hosaka H., Akagi K., Ogawa E., Oneyama C., Agatsuma T., Okada M., Kobayashi H., Wada H., Nakano H., Ikegami T., Nakagawa A. and Sabe H. Targeting AMAP1 and cortactin binding bearing an atypical src homology 3/proline interface for prevention of breast cancer invasion and metastasis. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 103:7036-7041, 2006.
5. Mazaki Y., Hashimoto S., Tsujimura T., Morishige M., Hashimoto A., Aritake K., Yamada A., Nam J., Kiyonari H., Kazuki N. and Sabe H. Neutrophil direction sensing and superoxide production linked by the GTPase-activating protein GIT2. **Nat. Immunol**. 7:724-731, 2006.
6. Onodera Y., Hashimoto S., Hashimoto A., Morishige M., Mazaki Y., Yamada A., Ogawa E., Adachi M., Sakurai T., Manabe T., Wada H., Matsuura N. and Sabe H. Expression of AMAP1, an ArfGAP, provides novel targets to inhibit breast cancer invasive activities. **EMBO J**. 24:963-967, 2005.
7. Hashimoto S., Onodera Y., Hashimoto A., Tanaka M., Hamaguchi M., Yamada A. and Sabe H. Requirement for Arf6 in breast cancer invasive activities. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 101:6647-6652, 2004.

ニュース&トピックス

News & Topics

●活動報告

◆第1回領域会議

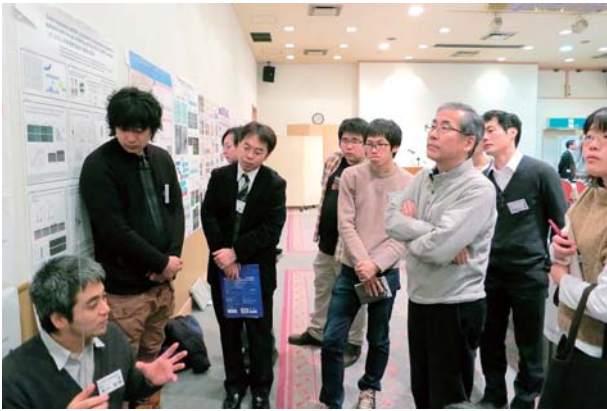
日 時：平成23年9月9日(金) 10:45～16:50
場 所：千里ライフサイエンスセンター 701号室
代表者会議：10:45～12:00
全体会議：12:45～16:50



平成23年9月9日、千里ライフサイエンスセンターにおいて総括班員による代表者会議を開催し、平成23年度の領域運営及び研究支援について活発な意見交換を行いました。また、全体会議では計画研究代表者7名による25分の発表(研究経過と今後の研究計画)と5分の質疑応答が行われ、精力的な情報交換や共同研究についての議論が行われました。10名の総括班員に加え約20名の若手研究者が参加し、今後に向けた有意義な交流の機会となりました。

◆第2回領域会議

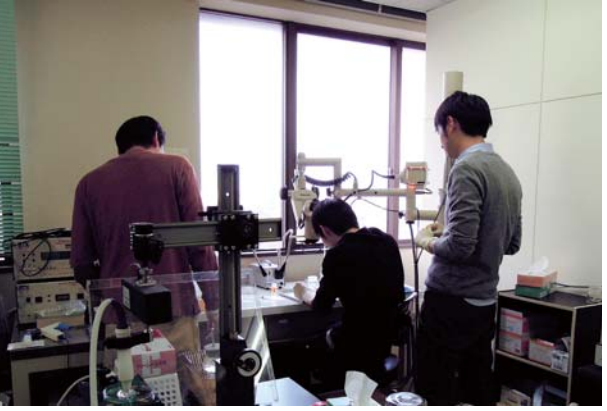
日 時：平成24年2月18日(土)～19日(日)
場 所：川崎グランドホテル
全体会議：18日(土)13:00～24:00、19日(日)9:00～12:00
代表者会議：19日(日)12:00～13:30



平成24年2月18日～19日、川崎グランドホテルにおいて第2回領域会議を開催致しました。全体会議は本領域の若手研究者を中心に立案され、約60名が参加し、若手研究者による発表(口頭発表17題;ポスター発表13題)と活発な質疑応答が行われました。ラウンド・テーブル・ディスカッションでは、若手研究者とシニア研究者の間で密接な交流が行われ、24時を過ぎても熱いディスカッションが行われました。また、代表者会議では、平成23年度の領域運営報告・総括と平成24年度の領域運営に向けての活発な意見交換が行われました。

◆第1回技術講習会

会 期：平成24年2月22日(水)～24日(金)
場 所：島根大学医学部・講義室、実習室



平成24年2月22日～24日、島根大学医学部において「Exo-utero法による胚操作法」について第1回技術講習会を開催致しました。胚操作法についての判りやすい講義に続き、参加者全員が実習を行い、Exo-utero法などの基本手技を習得するとともに、胚操作法を用いた今後の領域内での共同研究について活発に意見交換が行われました。