

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名 : (日本語) 次世代がん医療創生研究事業  
(英語) Project for Cancer Research and Therapeutic Evolution
- 研究開発課題名 : (日本語) 癌抑制遺伝子を標的とする癌治療法の開発  
(英語) Development of novel cancer therapy targeting tumor suppressor genes
- 研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人 神戸大学 大学院医学研究科 教授 鈴木 聡  
所属 役職 氏名 : (英語) Kobe University Graduate School of Medicine, Professor, Akira Suzuki
- 実施期間 : 平成 28 年 5 月 25 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) Hippo 経路と PICT1-p53 経路標的薬剤開発  
開発課題名 : (英語) Development of drugs targeting Hippo and PICT1-p53 pathways  
研究開発代表者 (日本語) 国立大学法人 神戸大学 大学院医学研究科 教授 鈴木 聡  
所属 役職 氏名 : (英語) Kobe University Graduate School of Medicine, Professor, Akira Suzuki
- 分担研究 (日本語) PICT1-p53 経路標的薬剤開発  
開発課題名 : (英語) Development of drugs targeting PICT1-p53 pathways  
研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人 九州大学 生体防御医学研究所 助教 後藤 裕樹  
所属 役職 氏名 : (英語) Kyushu University Medical Institute of Bioregulation, Assistant Professor, Hiroki Goto
- 分担研究 (日本語) PTEN 経路標的薬剤開発  
開発課題名 : (英語) Development of drugs targeting PTEN pathways  
研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人 神戸大学 大学院医学研究科 准教授 前濱 朝彦  
所属 役職 氏名 : (英語) Kobe University Graduate School of Medicine, Associate Professor, Tomohiko Maehama

## II. 成果の概要（総括研究報告）

### 和文成果概要

Hippo 経路コアコンポーネントである MOB1 を肺胞細気管支上皮特異的に欠損させたマウスは、YAP1/TAZ 依存性に細胞増殖亢進・界面活性物質産生低下をみ、呼吸窮迫症候群の症状を呈して、生直後に致死となった。そこで生後に MOB1 を肺胞細気管支上皮特異的に欠損させたマウスを作製したところ、予想に反して化学発癌物質による肺腺癌形成が抑制された。これは肺特異的な転写因子が、転写共役因子である YAP/TAZ と結合し、ヘミデスモゾームの構成因子である Col17a1 の転写を抑制することによって、肺腺癌の母地となる肺幹細胞 (BASC) の剥離がみられることが原因と考えられた。このように、MOB1-YAP1/TAZ-NKX2.1 経路は正常の肺のホメオスタシスに、肺の幹細胞の維持に重要な 17 型コラーゲンの発現に重要であることを見出した。 (Oncogene 2017, in press)

### 英文成果概要

Most alveolar epithelial cells-specific MOB1KO mice died of hypoxia within 1 h post-birth. Their alveolar epithelial cells showed increased proliferation, impaired YAP1/TAZ-dependent differentiation and decreased surfactant protein production, all features characteristic of human respiratory distress syndrome. Postnatal alveolar epithelial cells-specific MOB1KO did not develop spontaneous lung adenocarcinomas, and urethane treatment-induced lung tumour formation was decreased (rather than increased). Lungs of these KO mice exhibited increased detachment of bronchiolar epithelial cells and decreased numbers of the bronchioalveolar stem cells thought to initiate lung adenocarcinomas. YAP1/TAZ-NKX2.1-dependent expression of collagen XVII, a key hemidesmosome component, was also reduced. Thus, a MOB1-YAP1/TAZ-NKX2.1 axis is essential for normal lung homeostasis and expression of the collagen XVII protein necessary for alveolar stem cell maintenance in the lung niche. (Oncogene 2017 in press)

## III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 3 件）

1. Hippo vs. Crab: Tissue-specific functions of the mammalian Hippo pathway. Nishio M, Maehama T, Goto H, Nakatani K, Kato W, Omori H, Miyachi Y, Togashi H, Shimono Y, Suzuki A. Genes to Cells. 2017, 22, 6-31.
2. Targeting the Hippo Signaling Pathway for Cancer Treatment. Nakatani K, Maehama T, Nishio M, Goto H, Kato W, Omori H, Miyachi Y, Togashi H, Shimono Y, Suzuki A. Journal of Biochemistry (Tokyo). 2017, 161, 237-244.
3. 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 tumour formation. Oncogene. 2017, in press.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 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～微小環境を標的にした治療  
平成 28 年 5 月 30 日-6 月 1 日 別府
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. Miki Nishio, Hiroki Goto, Yousuke Miyachi, Hideru Togashi, Yohei Shimono, Akira Suzuki  
The Hippo signaling Pathway: Function, Disorders, and Therapeutic Targeting  
The 89<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Biochemical Society  
Symposium (3S05) : Development of molecularly targeted cancer drugs by fusion of different field  
2016 年 9 月 25-27 日 仙台
8. 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
9. 宮地洋佑, 西尾美希, 後藤裕樹, 鈴木 聡  
マウス唾液腺における 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 ポスター賞受賞

10. 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
11. 西尾美希, 杉町圭史, 新家一男, 三森功士, 鈴木 聡  
MOB1 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
12. Miki Nishio, 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

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
該当なし

(4) 特許出願  
該当なし