

令和 3 年 6 月 23 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02601

研究課題名(和文)革新的抗癌剤の開発に向けた腫瘍血管新生と癌転移の阻害ペプチドの創成

研究課題名(英文)Development of peptides inhibiting tumor angiogenesis and metastasis to develop a novel anti-cancer drug

研究代表者

金保 安則 (Kanaho, Yasunori)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：00214437

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、Arf6を標的とする腫瘍血管新生と癌細胞転移の両方を阻害する革新的な抗癌剤開発を目指して解析を行い、以下の結果を得た。Arf6と相互作用する脱ユビキチン化酵素TRE17の解析から、Arf6がTRE17を介して細胞膜蛋白質のリサイクリングを促進することにより、癌細胞浸潤を亢進させる新たな浸潤促進モデルを提唱した。また、Arf6を特異的に阻害する39アミノ酸からなる創薬リードペプチドを創出した。さらに、Arf6とリードペプチド複合体のNMR解析から、両者の結合様式の一端を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腫瘍増大に必須な現象である腫瘍血管新生に対する阻害剤が新たな抗癌剤として開発された。しかしながら、腫瘍血管新生が阻害されると癌細胞の転移能が亢進するため、血管新生阻害薬の有効性は限定的である。そのため、腫瘍血管新生と癌細胞転移の両方を同時に抑制できる新規な抗癌剤の開発が望まれる。Arf6は両機能を制御する鍵因子であり、本研究で創生した創薬リードペプチドは、単独で腫瘍血管新生と癌細胞転移を阻害する高い治療効果をもたらすとともに、患者の負担を軽減し、副作用を抑える革新的な癌治療薬となることが期待される。

研究成果の概要(英文)：In this project, we aim to develop an innovative, highly efficient anti-cancer drug, which inhibits both tumor angiogenesis and cancer cell metastasis, by inhibiting the small GTPase Arf6. We propose a novel Arf6-mediated cancer cell invasion mechanism: Arf6 promotes cancer cell invasion by enhancing the recycling of plasma membrane proteins mediated by the deubiquitinating enzyme TRE17. We also developed a low-molecular-weight drug lead peptide with 39 amino acids, which specifically inhibits Arf6 activation. Furthermore, we partially revealed the binding site of Arf6 for the lead peptide by the NMR analysis.

研究分野：細胞生物学

キーワード：抗癌剤 腫瘍血管新生 癌細胞浸潤・転移 ペプチド 低分子量G蛋白質 Arf6

1. 研究開始当初の背景

固形癌は、細胞の異常増殖に起因する腫瘍の形成・増大から、癌細胞の浸潤能獲得、血流、リンパの流れを介した転移、と進行する。腫瘍の増大には、腫瘍内に多量の酸素や栄養素を供給するために、既存の血管から腫瘍内に新たな血管を新生する「腫瘍血管新生」が大きな役割を果たす。また、新生された血管は、癌細胞の転移にも寄与する。これらのことから、腫瘍血管新生を阻害し腫瘍を「兵糧攻め」することによる効果的な癌治療法が提唱され、血管新生を促す血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) の受容体を標的とするスニチニブなどが新たな抗癌剤として開発された。しかしながら、開発された血管新生阻害薬は腫瘍増大の抑制に顕著な効果を示したものの、がん患者の予後の大きな改善はみられず、有効性は限定的であった。その大きな要因は、血管新生阻害による酸素・栄養素の不足に対して癌細胞が耐性を獲得し、癌細胞の転移能を亢進してしまうことがあげられる。これらの知見は、腫瘍血管新生と癌細胞転移の両方を同時に阻害しない限り、効果的な癌治療は期待できないことを意味している。

研究代表者は、これまで低分子量 G 蛋白質 Arf6 の生理機能を解析しており、その過程で、血管内皮細胞特異的 Arf6 コンディショナルノックアウトマウスを用いた解析から、血管内皮細胞に発現する Arf6 は、腫瘍血管新生を正に制御し腫瘍を増大させることを見出している。また、Arf6 は浸潤能の高い癌細胞株に高発現し、癌細胞の浸潤・転移を促進することが報告されている。この報告と合致して、研究代表者は、癌細胞の浸潤・転移に必要な細胞膜構造体である浸潤仮足の形成には、Arf6 の GDP-GTP 交換サイクルが重要であることを見出している。加えて研究代表者は、Arf6 が、腫瘍増大・癌細胞転移に深く関わる腫瘍リンパ管形成も促進することを報告している。これらの知見は、Arf6 が腫瘍血管新生、癌細胞の転移の両方における鍵分子であることを示しており、Arf6 を阻害する薬剤は、腫瘍血管新生と癌細胞転移を同時に抑制できる革新的な抗癌剤となることが期待される。

2. 研究の目的

上記の背景を踏まえ、本研究では、腫瘍血管新生と癌細胞転移を制御する Arf6 シグナルの分子機構を明らかにし、革新的抗癌剤開発のターゲットとなることを提唱すること、および、Arf6 を特異的に高効率で阻害する薬剤の開発を目指す。

低分子量 G 蛋白質 Arf ファミリーには、Arf1~6 の 6 種類のアイソフォームが存在する。Arf1~5 は、小胞体とゴルジ体の間の膜輸送を制御している。一方、Arf6 は、細胞膜やエンドソームに存在し、アクチン細胞骨格再構築による膜ダイナミズムに基づいた細胞形態変化や、エンドサイトーシス、エキソサイトーシス、および、細胞膜 - エンドソーム間の細胞内膜小胞輸送において中心的な役割を担うことを、研究代表者をはじめ複数のグループが明らかにしている。特に腫瘍血管新生においては、Arf6 が β 1 インテグリンのリサイクリングを制御することにより、血管新生に必要な血管内皮細胞の遊走を促進すること、癌細胞の浸潤においては、Arf6 が、EGF 受容体をエンドソームから浸潤仮足形成部位に集積させることにより、浸潤仮足形成を促進することを研究代表者は明らかにしている。本研究ではさらに、癌細胞の悪性化に関わる細胞膜蛋白質の制御という視点から、Arf6 による新たな癌細胞浸潤・転移制御メカニズムの解明を目的に解析を進める。

Arf6 阻害薬の開発においては、特にペプチドに焦点をあて創薬研究を推進する。創薬研究においてこれまで中心であった低分子化合物は、標的タンパク質との相互作用領域が小さいため、*in vivo* では特異性が低く、副作用が出やすいといった課題があった。特に、相同性の高い Arf ファミリーにおいては、特異性の課題克服が必須となる。一方、特異性の高い抗体薬は、細胞内への取り込みが困難であるため、細胞内に存在する Arf6 を標的とするには適用できない。それ故、本研究では、Arf6 を特異的に阻害するペプチドの開発を推進する。先に研究代表者は、大阪府立大学教授・藤井らと共同研究を実施し、39 アミノ酸からなる Helix-Loop-Helix (HLH) 構造をもつペプチドライブラリーから、ファージディスプレイ法により、Arf6 特異的に結合するペプチドの候補を複数同定している。本研究では、これら候補ペプチドの特異性・阻害活性を評価し、創薬リードペプチドを創出することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 脱コビキチン化酵素を介した、Arf6 による細胞膜蛋白質輸送制御

TRE17 の細胞内局在、膜蛋白質の輸送は、ヒト子宮頸癌由来細胞株 HeLa 細胞を用いて解析した。膜蛋白質 (MHC1 や CD98 等) に特異的な抗体を用いて、細胞膜表面上の蛋白質をラベルし、その後の細胞内への取り込み、細胞内輸送を共焦点顕微鏡を用いて観察した。癌細胞浸潤の解析には、ヒト線維肉腫由来細胞株 HT1080 細胞を用いた。蛍光ラベルしたゼラチンの分解、およびトランスウェルチャンバーを用いたマトリゲルへの浸潤を指標に、細胞の浸潤能を評価した。細胞膜表面上の CD147 は、免疫蛍光染色、およびピオチンを用いた生化学的な解析により測定した。CD147 の細胞内の輸送は、上記 HeLa 細胞での解析と同様の手法を用いた。

(2) Arf6 を特異的に阻害する創薬リードペプチドの創出

前述の Arf6 に結合する候補 HLH ペプチドの DNA 配列を、チオレドキシナグ (Trx タグ) 配列をもつ大腸菌発現ベクターに挿入し、Trx タグ融合組換え蛋白質として HLH ペプチドを大腸菌に発現させ、精製した。精製した HLH ペプチドを用いて、大腸菌に発現させ精製した Arf ファミリー蛋白質を固定化した ELISA 法にて、Arf との結合能を解析した。Arf の活性化の評価は、G 蛋白質に結合すると蛍光を発する GTP-BODIPY を用いた。大腸菌に発現させた Arf ファミリーを活性化する guanine nucleotide exchange factor (GEF) である ARNO の触媒ドメイン (Sec7 ドメイン) および GTP-BODIPY を Arf とともにインキュベートし、発出される蛍光をマイクロプレートリーダーにより測定した。また、ヒトライノウイルス 3C プロテアーゼの認識配列を HLH 発現ベクターに挿入し、精製した Trx-HLH ペプチドの Trx タグを 3C プロテアーゼによって切断・除去することにより、タグを持たない HLH ペプチドを作製した。

(3) Arf6 - リードペプチド複合体の結合様式解析

大腸菌用 Arf6 発現ベクターを有する大腸菌を安定同位体 ^{15}N 、 ^{13}C を含む培地にて培養することにより調整した $^{15}\text{N}^{13}\text{C}$ 標識 Arf6 と、非標識の HLH ペプチドを用いて、NMR 解析により、Arf6 と HLH ペプチドの結合様式を解析した。解析は、筑波大学教授・川口、大阪大学准教授・宮ノ入との共同研究にて行った。

4. 研究成果

(1) 脱ユビキチン化酵素を介した、Arf6 による細胞膜蛋白質輸送制御

受容体や接着分子などの細胞膜蛋白質は、エンドサイトーシスによって細胞内に取り込まれた後、リソソームへの輸送と分解、細胞内プールや細胞内小器官への輸送、細胞膜へのリサイクリング、といった運命をたどる。そのため、膜蛋白質の取り込みとその後の輸送は、膜蛋白質の細胞膜上での発現量や局在を規定する。先に研究代表者は、脱ユビキチン化酵素 TRE17/USP6 が、クラスリンコートタンパク質非依存に細胞内に取り込まれる (Clathrin-independent endocytosis: CIE) 膜蛋白質 (CIE カargo) を脱ユビキチン化することにより、カargo蛋白質のリサイクリングを促進することを報告している。興味深いことに、TRE17 は Arf6 と相互作用することが報告されている。また、TRE17 は当初がん遺伝子として同定され、浸潤能の高い腫瘍性病変や、複数の癌、特に間葉細胞由来の癌において高発現し、腫瘍増大、細胞浸潤を促進することが報告されている。これらの知見から、TRE17 と Arf6 は連携して癌細胞の浸潤能亢進に寄与することが予想される。そこで、両者の機能的な関係、および癌細胞浸潤における機能を解析した。

Arf6-TRE17 結合の生理的意義を解析するために、Arf6 と結合できない TRE17 変異体 (TRE17 mt) を作製し、HeLa 細胞に発現させた。その結果、野生型 TRE17 は、細胞膜や CIE カargo輸送に特徴的なチューブ様エンドソーム上に局在するのに対し、TRE17 mt は細胞質全体に拡散しているのが観察された。さらに、TRE17 mt は、CIE カargoのリサイクリング促進能を喪失していた。この変異体に H-Ras の脂質修飾ドメインを導入することにより、CIE カargoを含む細胞内コンパートメント (細胞膜やエンドソーム上) に TRE17 mt をアンカリングすると、CIE カゴリサイクリング促進能を回復した。以上の結果より、Arf6 が TRE17 の細胞内局在を制御することにより、CIE カargoのリサイクリングを促進することが示唆される。

次に、TRE17 による腫瘍細胞浸潤能亢進メカニズムの解析にあたり、癌悪性化因子である CD147 に着目した。CD147 は、イムノグロブリンスーパーファミリーに属する膜糖蛋白質であり、多くの癌細胞で高い発現がみられ、癌の悪性度とも相関が高い。CD147 は、細胞外からの刺激を受容し、癌細胞の浸潤において細胞外基質を分解する Matrix metalloproteinase (MMP) を誘導する。最近、CD147 が Arf6 に依存する CIE のカargo蛋白質として同定されたことから、TRE17 による癌細胞浸潤促進との関連性について解析を行った。

解析には、浸潤能の高いヒト線維肉腫由来 HT1080 細胞を用いた。その結果、TRE17 は CD147 を介して癌細胞の浸潤能を亢進させること、CD147 を脱ユビキチン化することによりリソソームへの輸送を抑制し、細胞膜へのリサイクリングを促進すること、それにより、細胞膜表面上での CD147 の発現量を増加させること、それに伴って MMP の発現量も上昇することを明らかにした。

以上の結果より、Arf6 が TRE17 を介して CD147 の細胞膜上での発現量を増加させ、癌細胞の浸潤能を亢進させるという、新たな Arf6 による癌細胞浸潤促進メカニズムが示唆される。

(2) Arf6 を特異的に阻害する創薬リードペプチドの創出

先に同定した候補 HLH ペプチド (約 70 種) と、Arf ファミリーとの結合解析から、Arf6 特異的に結合するペプチド約 30 種を同定した。さらに、GTP-BODIPY を用いた *in vitro* での Arf 活性化アッセイを用いて、HLH ペプチドによる Arf ファミリーの活性阻害を検討した。その結果、1 種類のペプチドが Arf6 の活性化を約 50% 抑制し、その他の Arf アイソフォームの活性阻害は非常に軽微であった。また、Trx タグを除去した同ペプチドでも同様の結合特異性、Arf6 活性阻害がみられた。つまり、タグを含まない低分子量 HLH ペプチドでも安定性を保持し、結合特異性と Arf6 活性阻害能を保持していることが確認された。

本ペプチドが細胞内において機能するためには、細胞膜を透過し、細胞内において安定的に HLH の立体構造を保つ必要がある。本 HLH ペプチドは、N 末端ヘリックス (14 アミノ酸) - ループ (Gly 7 残基) - C 末端ヘリックス (14 アミノ酸) から構成されており、2 つのヘリックス

は、内側に存在するロイシン残基によりロイシンジッパー用の構造を形成し、安定な立体 HLH 構造をとる。この N 末端側ヘリックスの外側に位置するアミノ酸 6 残基をアルギニンに置換したペプチドを合成した。一般的に、アルギニンに富むペプチドは、細胞膜上に集積し、マクロピノサイトーシスによって細胞内に取り込まれることから、この置換により、本リードペプチドが細胞内に取り込まれることが期待される。さらに、細胞内の還元的な条件下でも安定的に立体構造を保つために、ペプチドの N 末端側、C 末端側でチオエーテル結合を形成させた。これにより、HLH ペプチドを共有結合にて環状化し、より強固に構造を維持できると予想される。合成したペプチドは、質量分析により環状化していることを確認した。今後、改変したペプチドを用いて、細胞内への導入、細胞内 Arf6 の活性阻害、さらに血管新生、癌細胞浸潤への効果を検討する。

(3) Arf6 - リードペプチド複合体の結合様式解析

同定した創薬リードペプチドによる Arf6 の阻害メカニズムを解明するためには、両者の結合様式を明らかにする必要がある。また、両者の立体配置を明らかにすることにより、ペプチドの最適化が可能となる。そこで、NMR 解析による Arf6 のリードペプチドとの結合領域の決定と、結合様式の解析を行った。NMR の解析に先立ち、精製した Arf6 とリードペプチドの結合モル比をゲル濾過クロマトグラフィーにより解析した。その結果、Arf6 とリードペプチドは凝集体を作ることなく、1 : 1 のモル比で結合することを確認した。次に、¹⁵N¹³C 標識した Arf6 と非標識のリードペプチドを用いて NMR 法にて解析した。その結果、Arf6 の NMR ピークの帰属をほぼ完了し、リードペプチドとの結合により複数のピークシフトを観察した。特にピークシフトの大きかったのは、Arf と GEF の結合領域と推定される領域であった。この結果は、本リードペプチドが、*in vitro* において GEF による活性化を Arf6 特異的に阻害する作用と合致しており、結合様式決定に大きく近づくものである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Ganesan R, Henkels KM, Wrenshall LE, Kanaho Y, Di Paolo G, Frohman MA, Gomez-Cambronero J.	4. 巻 103
2. 論文標題 Oxidized LDL phagocytosis during foam cell formation in atherosclerotic plaques relies on a PLD2-CD36 functional interdependence	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Leukoc Biol	6. 最初と最後の頁 867-883
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/JLB.2A1017-407RR	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 Ngo Thai Bich V, Hongu T, Miura Y, Katagiri N, Ohbayashi N, Yamashita-Kanemaru Y, Shibuya A, Funakoshi Y, Kanaho Y	4. 巻 8
2. 論文標題 Physiological function of phospholipase D2 in anti-tumor immunity: regulation of CD8 + T lymphocyte proliferation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 6283
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-018-24512-x	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 Kandori S, Kojima T, Matsuoka T, Yoshino T, Sugiyama A, Nakamura E, Shimazui T, Funakoshi Y, Kanaho Y, Nishiyama H	4. 巻 109
2. 論文標題 Phospholipase D2 promotes disease progression of renal cell carcinoma through the induction of angiogenin	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 1865-1875
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.13609	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 Lin YC, Chen CC, Chen WM, Lu KY, Shen TL, Jou YC, Shen CH, Ohbayashi N, Kanaho Y, Huang YL, Lee H	4. 巻 1863
2. 論文標題 LPA 1/3 signaling mediates tumor lymphangiogenesis through promoting CRT expression in prostate cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids	6. 最初と最後の頁 1305-1315
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbalip.2018.07.005	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 Kinoshita-Kawada M, Hasegawa H, Hongu T, Yanagi S, Kanaho Y, Masai I, Mishima T, Chen X, Tsuboi Y, Rao Y, Yuasa-Kawada J, Wu JY	4. 巻 146
2. 論文標題 A crucial role for Arf6 in the response of commissural axons to Slit	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Development	6. 最初と最後の頁 dev172106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dev.172106	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 Kinoshita-Kawada M, Hasegawa H, Hongu T, Yanagi S, Kanaho Y, Masai I, Mishima T, Chen X, Tsuboi Y, Rao Y, Yuasa-Kawada J, Wu JY	4. 巻 9
2. 論文標題 Explant Culture of the Embryonic Mouse Spinal Cord and Gene Transfer by ex vivo Electroporation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bio Protoc	6. 最初と最後の頁 e3373
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21769/BioProtoc.3373	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 Gamara J, Davis L, Rollet-Labelle E, Hongu T, Funakoshi Y, Kanaho Y, Aoudjit F, Bourgoin SG	4. 巻 2020:2713074
2. 論文標題 Assessment of Arf6 Deletion in PLB-985 Differentiated in Neutrophil-Like Cells and in Mouse Neutrophils: Impact on Adhesion and Migration	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mediators Inflamm	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2020/2713074	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 Kim Nguyen NT, Ohbayashi N, Kanaho Y, Funakoshi Y	4. 巻 528
2. 論文標題 TBC1D24 regulates recycling of clathrin-independent cargo proteins mediated by tubular recycling endosomes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 220-226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.05.007.	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 Sumiyoshi M, Kotani Y, Ikuta Y, Suzue K, Ozawa M, Katakai T, Yamada T, Abe T, Bando K, Koyasu S, Kanaho Y, Watanabe T, Matsuda S	4. 巻 206
2. 論文標題 Arf1 and Arf6 Synergistically Maintain Survival of T Cells during Activation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Immunol	6. 最初と最後の頁 366-375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.2000971	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14件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 小倉由希乃、船越祐司、大林典彦、金保安則
2. 発表標題 脱ユビキチン化酵素TRE17と低分子量G蛋白質Arf6によるクラスリン非依存的カーゴ蛋白質の輸送制御
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nguyen Thi Kim Nguyen, Norihiko Ohbayashi, Yuji Funakoshi, Yasunori Kanaho
2. 発表標題 Function of TBC1D24 in clathrin-independent endocytic cargo trafficking
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yukino Ogura, Yuji Funakoshi, Norihiko Ohbayashi, Yasunori Kanaho
2. 発表標題 Regulation of clathrin-independent cargo trafficking by the ubiquitin-specific protease TRE17/USP6 and the small GTPase Arf6
3. 学会等名 Tsukuba Global Science Week 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 船越祐司、小倉由希乃、大林典彦、金保安則
2. 発表標題 脱ユビキチン化酵素TRE17/USP6は、膜蛋白質の輸送を介して癌細胞浸潤能を亢進する
3. 学会等名 第18回生命科学研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yukino Ogura, Norihiko Ohbayashi, Yuji Funakoshi, Yasunori Kanaho
2. 発表標題 Ubiquitin-specific protease TRE17/USP6 promotes cancer cell invasion through the regulation of plasma membrane protein recycling
3. 学会等名 筑波会議2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nguyen Thi Kim Nguyen, Norihiko Ohbayashi, Yuji Funakoshi, Yasunori Kanaho
2. 発表標題 TBC1D24 regulates tubular recycling endosome formation through the small GTPase Rab22a
3. 学会等名 筑波会議2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yukino Ogura, Norihiko Ohbayashi, Yuji Funakoshi, Yasunori Kanaho
2. 発表標題 Ubiquitin-specific protease TRE17/USP6 promotes cancer cell invasion through the regulation of CD147 recycling
3. 学会等名 The International Graduate Symposium on Industrial Biotechnology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nguyen Thi Kim Nguyen, Norihiko Ohbayashi, Yasunori Kanaho, Yuji Funakoshi
2. 発表標題 TBC1D24 regulates recycling of plasma membrane proteins that enter cells by clathrin-independent endocytosis
3. 学会等名 第42回分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小倉由希乃、大林典彦、船越祐司、金保安則
2. 発表標題 脱ユビキチン化酵素TRE17/USP6は、膜蛋白質の輸送を介して癌細胞浸潤能を亢進する
3. 学会等名 第42回分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yukino Ogura, Norihiko Ohbayashi, Yuji Funakoshi, Yasunori Kanaho
2. 発表標題 Ubiquitin-specific protease TRE17/USP6 promotes cancer cell invasion through the regulation of plasma membrane protein recycling
3. 学会等名 第43回分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yukino Ogura, Norihiko Ohbayashi, Yuji Funakoshi, Yasunori Kanaho
2. 発表標題 Ubiquitin-specific protease TRE17/USP6 promotes cancer cell invasion through the regulation of plasma membrane protein recycling
3. 学会等名 2020 NTU-KU-UT mini-symposium on Cancer Biology and Medicine (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 船越祐司、山内庸平、本宮綱紀、山口英樹、金保安則
2. 発表標題 Arf6 GTPase 活性化因子 ARAP3 による浸潤仮足形成制御機構
3. 学会等名 第72回日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小倉由希乃、大林典彦、川口敦史、金保安則、船越祐司
2. 発表標題 脱ユビキチン化酵素 TRE17/USP6 は膜蛋白質の輸送を介して癌細胞浸潤能を亢進する
3. 学会等名 第72回日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Thi Kim Nguyen Nguyen、大林典彦、川口敦史、金保安則、船越祐司
2. 発表標題 TBC1D24 はクラスリン非依存に取り込まれる膜タンパク質のリサイクリングを制御する
3. 学会等名 第72回日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	船越 祐司 (Funakoshi Yuji) (30415286)	筑波大学・医学医療系・助教 (12102)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	ゴ タイ ビック バン (Ngo Thai Bich Van)		
研究協力者	藤井 郁雄 (Fujii Ikuo)		
研究協力者	川口 敦史 (Kawaguchi Atsushi)		
研究協力者	広川 貴次 (Hirokawa Takatsugu)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関