

解説

第3回生体の科学賞 受賞記念論文

新規がんシグナル経路の同定と
社会実装のための基礎研究

菊池 章

Key words : DKK1, CKAP4, 抗体医薬, 難治がん, 膵がん

1981年以降、がんによる死亡者数は日本人の死因のなかで最も多い。5年生存率が90%を超えるがんもある一方で、いまだに50%に満たないがんも存在する。特に難治がんや患者数が少なく治療開発が進まない稀少がんでは治療選択肢が限られており、その長期予後は不良である。がん種特異的な分子を標的とした治療薬の開発は、優れた薬効を示す抗がん剤が上市されているものの、奏効する症例は限られており、生物学的に多様ながん細胞を標的にする分子標的治療薬は質、量共に不足している。

筆者らは、約30年にわたってWntシグナルによる細胞機能制御とその異常によるがん病態の解析を行ってきた。Wntシグナル経路の異常活性化が腫瘍形成に関与することは確立されているが、いまだにWntシグナルを標的とした効果的な抗がん剤の開発は実用化に至っていない。そこで筆者らは、がんにおいて活性化したWntシグナルにより発現制御される複数のがんシグナル経路を新たに同定し、その経路を阻害する薬剤の開発を行っている。

本稿では、そのなかの一つである dickkopf-1 (DKK1)-cytoskeleton-associated protein 4 (CKAP4) を介する新規のがんシグナル経路の分子基盤と抗CKAP4抗体開発の現状について概説したい(図1)。

I DKK1-CKAP4 がんシグナル経路
の発見

1. DKK1 とがん

Wntシグナルは多細胞生物の胎生期の発生に必須のシステムであり、出生後は幹細胞の活性化を介して生体のホメオスタシスの維持に関与する¹⁻³⁾。このため、Wntシグナルの異常は、がんや骨代謝病、炎症性疾患などの種々の病態の原因となる^{4,5)}。Dickkopf-1 (DKK1) は、Wntシグナルにより発現する分泌タンパク質であり、Wnt受容体LRP6に結合することにより、Wntシグナルを抑制する⁶⁾。すなわち、ネガティブフィードバックループを形成する胎生期に必須の因子であり、そのノックアウトマウスは胎生致死である⁷⁾。出生後の各組織におけるDKK1の発現は低いですが、がん組織で高発現が認められる⁸⁾。

Wntシグナル経路の異常活性化が発がんを促進するため、当初DKK1は発がんに対して抑制的に機能することが示されたが、同時にDKK1が、がん細胞増殖を促進することも報告された⁹⁾。例えば、多発性骨髄腫においてDKK1の発現が悪性化や骨転移と相関すること¹⁰⁾や、食道がんや膵がん、肺がんなどでもDKK1の高発現症例は予後不良であり¹¹⁾、抗DKK1抗体を用いた抗がん剤開発も行われるようになった¹²⁾。したがって、DKK1にLRP6を介さないがん細胞増殖作用

Identification of a novel cancer signaling pathway and foundational research for societal application

Kikuchi Akira : 大阪大学感染症総合教育研究拠点 (〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-8)

0370-9531/02/¥500/論文/JCOPY

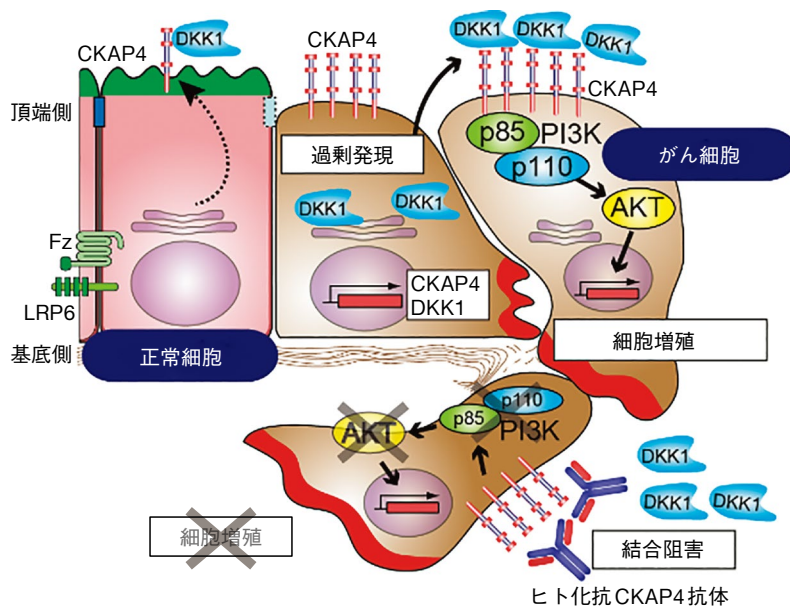


図 1 DKK1-CKAP4 がんシグナル経路の概要と抗 CKAP4 抗体を用いた治療戦略

DKK1 が CKAP4 に結合すると、PI3 キナーゼ-AKT 経路を活性化して、がん細胞の増殖を促進することを見いだした。そこで、抗 CKAP4 抗体を抗がん剤として臨床応用することを目指している。

があると考えられてきたが、受容体は何であるか、そのシグナルがどのようにしてがん細胞の増殖を促進するのかの根源的な問題は解決されてこなかった。

2. DKK1 受容体としての CKAP4

前述の問題を解決するために、筆者らは細胞膜上の DKK1 結合タンパク質として cytoskeleton-associated protein 4 (CKAP4) を同定した¹³⁾。CKAP4 は細胞膜 1 回貫通 II 型膜タンパク質であり、主に小胞体に局在し、一部の正常細胞で細胞膜にも発現する¹⁴⁾。細胞膜に局在する CKAP4 は血管平滑筋においては組織プラスミノゲンアクチベーターと、肺胞上皮においてはサーファクタントと、膀胱上皮においては抗増殖因子と結合する¹⁵⁾が、これらの結果は *in vitro* の実験結果に基づくものであり、現在も CKAP4 の生体内での真の機能は不明である。CKAP4 ノックアウト (KO) マウスは外見上の異常は認められず、18 か月以上生存し、自然交配して生まれた仔も生育した¹⁶⁾。また、組織学的にも主要な臓器で異常は認められず、CKAP4 は正常環境下ではマウス個体の発生や成長に必須ではないと考えられた。一

方、がん細胞では細胞膜 CKAP4 は DKK1 と結合して、後述するように細胞自律性がん細胞増殖を促進した。

CKAP4 は小胞体で合成されたのちにゴルジ体に順行性輸送され、大部分が小胞体に逆行性輸送されるが、一部がトランスゴルジ体で Annexin A2 と結合し、細胞膜へ輸送された¹⁷⁾。Annexin A2 は Ca^{2+} 、リン脂質結合タンパク質で、種々の細胞内小胞輸送に関与する¹⁸⁾。Annexin A2 の過剰発現により CKAP4 の細胞膜への局在が増加して、DKK1 依存性の AKT の活性化と細胞増殖が促進された。Annexin A2 はがん細胞で高発現する¹⁹⁾ことから、CKAP4 と Annexin A2 は協調してがん細胞増殖に関与している可能性がある。

3. DKK1 発現制御機構

前述したように、DKK1 は種々のがんで高発現する。DKK1 は Wnt シグナル経路の直接の標的遺伝子 (Wnt シグナルにより活性化される転写因子 TCF4 が *DKK1* 遺伝子のプロモーター領域に直接結合する) であり²⁰⁾、APC や β -カテニンの変異により Wnt シグナル経路が活性化している大腸がんや肝がんでは、DKK1 が発現する分子機構は

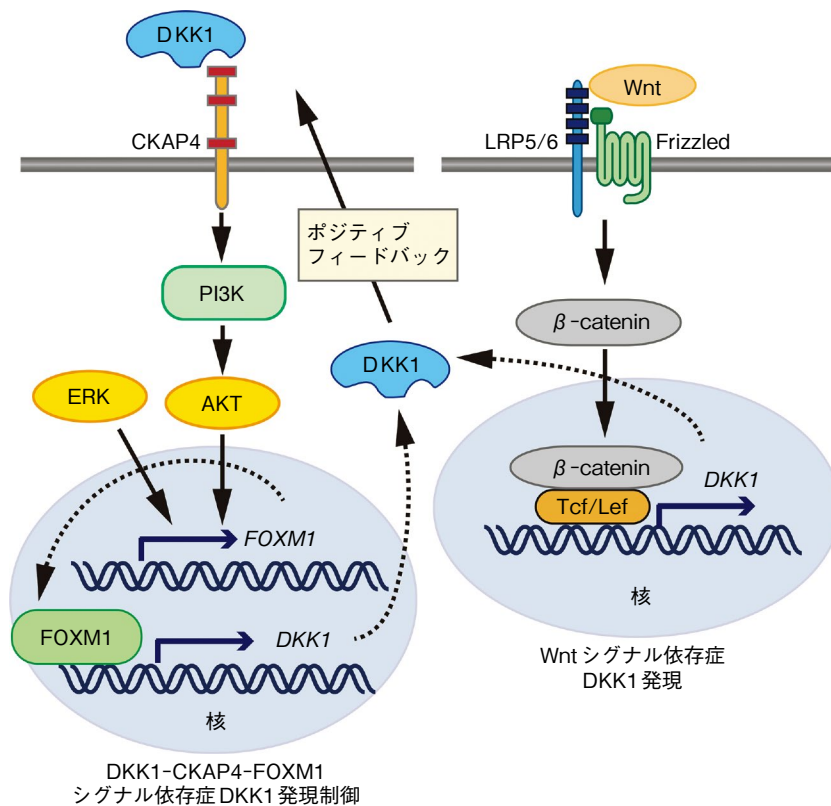


図 2 がん細胞における DKK1 の発現制御

DKK1 は Wnt シグナル経路によりその発現が直接制御されているため、Wnt シグナル経路が活性化している大腸がんや肝がんでは、 β -カτεニン/TCF4 により発現誘導される(右図)。一方、Wnt シグナル経路が活性化されていないがんにおいては、DKK1-CKAP4 がシグナルによる AKT の活性化を介して発現した FoxM1 が直接の転写因子として DKK1 を発現する(左図)。

理解しやすい(図2)。しかし、DKK1 は Wnt シグナル経路が活性化していないがんにおいても高発現しているため、その分子機構を明らかにする必要があった。DKK1-CKAP4 がシグナルによって活性が制御される新規シグナル経路を明らかにするために、DKK1 と CKAP4 の発現抑制または過剰発現した膀胱がん S2-CP8 細胞において、発現が変動する遺伝子を RNA シークエンス (RNA-seq) によって解析したところ、FoxM1 が見いだされた²¹⁾。FoxM1 は、細胞周期の制御に関わる転写因子で、種々のがんが高発現することが知られていた²²⁾。DKK1-CKAP4 がシグナルによる AKT の活性化を介して FoxM1 が発現促進することが明らかになり、更に FoxM1 が DKK1 の直接の転写因子であることも判明した²¹⁾。すなわち、DKK1-CKAP4-FoxM1 シグナル経路はがん細胞

において正のフィードバックループを形成すると考えられる(図2)。これらの結果に一致して、膀胱がんと食道がん検体において、DKK1 と CKAP4 が発現している症例は FoxM1 の発現が高く、予後が不良であった。

II DKK1-CKAP4 がシグナル経路の活性化機構とがんの悪性化

1. DKK1-CKAP4 がシグナル経路による細胞増殖機構

DKK1 が CKAP4 に結合すると、CKAP4 のプロリンリッチ領域が phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) の調節サブユニットの SH3 領域と結合して、PI3K が活性化され、phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate (PIP₃) が産生される結果、タンパク質リン酸化酵素 AKT が活性化 (PI3K-

AKT 経路)され、がん細胞増殖が促進された。CKAP4は細胞質内領域においてパルミチン酸化による脂質修飾を受け^{23,24)}、CKAP4が細胞膜上で界面活性剤不溶性の膜微小領域(detergent resistant membranes micro domain; DRM マイクロドメイン、脂質ラフトを反映する)に局在したが、パルミチン酸化されないCKAP4の変異体(CKAP4^{C100S})は脂質ラフトに局在しなかった²⁵⁾。すなわち、パルミチン酸化はCKAP4の細胞膜の脂質ラフト画分への集積に必要である。また、CKAP4とPI3K p85αサブユニットとの結合は脂質ラフトにおいてのみ検出され、脂質ラフトへ局在できないCKAP4^{C100S}変異体はp85αサブユニットと結合しなかった。したがって、脂質ラフトにおいて関連する分子が濃縮され、CKAP4はPI3Kを活性化し、細胞外の情報を伝達する。DKK1刺激依存性の脱パルミチン酸酵素の活性化により、CKAP4の脱パルミチン酸化が生じ、CKAP4は非脂質ラフト画分に移行し、シグナルの活性化が終了する。その後、両タンパク質はクラスリンとRab5によりエンドサイトーシスされ、Rab11により脂質ラフトにリサイクリングされる²⁵⁾。

DKK1(リガンド)とCKAP4(受容体)は膀胱がん、肺腺がん、肺扁平上皮がん、食道扁平上皮がん、肝細胞がんにおいて約40-60%の症例でがん組織特異的に発現する。両タンパク質が共に発現している症例は、両タンパク質が発現していない症例およびいずれかのみが発現している症例に比べて、有意に予後不良であった^{13,26-29)}。

2. LRP6による DKK1-CKAP4 がんシグナル制御機構

Wnt 受容体である LRP6 もパルミチン酸による修飾を受け、脂質ラフトに局在し³⁰⁾、CKAP4と同様に DKK1 により脱パルミチン酸化され、脂質ラフトから非脂質ラフトへ移動した^{25,31)}。DKK1 には cystein rich domain 1 (CRD1) と CRD2 と呼ばれる 2 つの領域があり、それぞれに CKAP4 と LRP6 が結合し、これらのタンパク質が 3 量体を形成した。DKK1 は LRP6 に結合することにより、Wnt シグナルを阻害する作用を有しているが、CKAP4 の存在は DKK1 の Wnt シグナル阻害作用に影響はしなかった。一方、LRP6 の存在に

より、CKAP4 を介した DKK1 依存性の AKT 活性が増強し、細胞増殖能が促進した。したがって、LRP6 の高発現は Wnt シグナルの活性化を促進すると共に、DKK1-CKAP4 がんシグナル経路を活性化すると考えられる。

3. DKK1-CKAP4 がんシグナル経路と抗腫瘍免疫阻害

最近、DKK1 はアレルギーや炎症に関与することが報告されている。血小板から産生された DKK1 は、T 細胞を T ヘルパー 2 (Th2) 細胞へと分化させ、MAP キナーゼおよび mTOR 経路を介して IL-4、IL-5、IL-13、IL-10 を含む Th2 サイトカインの産生をもたらし³²⁾。DKK1 をノックアウトすると、Th2 細胞のサイトカイン産生と白血球浸潤が阻害され、マウスのハウスダスト誘発性喘息やリーシュマニア感染が軽減した。したがって、血小板由来の DKK1 は、Th2 細胞介在性炎症における白血球浸潤と免疫応答の重要な制御因子である。また、Foxp3⁺制御性 T (Treg) 細胞は DKK1 によって制御された³³⁾。DKK1 低発現マウスでは、Treg 細胞は CD4⁺T 細胞増殖を抑制できないために、T 細胞介在性大腸炎モデルが増悪した。したがって、DKK1 は T 細胞介在性の自己免疫疾患において免疫寛容を維持するメディエーターとして機能する可能性がある。このような DKK1 の作用は、抗腫瘍免疫の阻害に関与することが予想される。

抗 DKK1 抗体を用いた研究では、抗 DKK1 抗体は RAG1^{-/-}マウス (T 細胞および B 細胞の欠損) においてメラノーマ誘発腫瘍増殖を抑制したが、NSG マウスでは抑制しなかった³⁴⁾。また、NK 細胞を阻害したマウスでは、抗 DKK1 抗体は腫瘍増殖抑制活性を示さなかった。抗 DKK1 抗体は NK 細胞の活性化を誘導し、腫瘍内の myeloid-derived suppressor cell (MDSC) 細胞数を減少させた。更に、抗 DKK1 抗体投与により、メラノーママウスモデルの腫瘍内 MDSCs の PD-L1 発現が増加し、抗 DKK1 抗体と抗 PD-1 抗体の併用は腫瘍増殖に対して相加的な抑制効果を示した。これらの結果から、抗 DKK1 抗体は DKK1 が介在する自然免疫抑制を阻害できる可能性があると考えられてきたが、DKK1 が作用する

免疫細胞の受容体は特定されていなかった。

ごく最近になり、DKK1 が腫瘍関連マクロファージ (tumor-associated macrophage ; TAM) を免疫抑制的に誘導し、CD8⁺ T 細胞やナチュラルキラー (NK) 細胞の抗腫瘍反応が阻害されることが示唆された。また、抗 DKK1 抗体が、DKK1 高発現のヒト胃がん腫瘍の *in vivo* での増殖を抑制した。この DKK1 の作用に、マクロファージ表面の CKAP4 が関与していることが明らかになった³⁵⁾。DKK1 シグナルの阻害による TAM のリプログラミングは PD-1 の有効性を増強した。すなわち、DKK1-CKAP4 がシグナル経路は抗 PD-1 抗体の作用を増強するための有望な標的であることを示唆している。

オキサリプラチンは大腸がん (colorectal cancer ; CRC) に対して有効であるが、耐性が治療の妨げとなっている。オキサリプラチン耐性 (OR) CRC 細胞株において、DKK1 の発現が上昇している、CKAP4 を介して AKT が活性化され、*in vitro* および *in vivo* でオキサリプラチンの薬効を阻害していることが判明した³⁶⁾。DKK1 と CKAP4 の結合を阻害することにより、OR CRC 細胞および異種移植腫瘍に対するオキサリプラチン感受性を増強した。このことは、DKK1-CKAP4 がシグナル経路が、AKT 活性化を介した CRC における化学療法抵抗性因子であることを示唆している。

Ⅲ CKAP4 を標的とした検査薬と抗体医薬品開発

1. CKAP4 のエクソソームによる細胞外放出

エクソソームは 30-150 nm のサイズの細胞から分泌される小胞で、内部に様々なタンパク質や脂質、RNA が含まれており、別の細胞に運搬されることによって機能的変化や生理的变化を引き起こす³⁷⁾。膵がん細胞株や肺がん細胞株の培養上清中から 10 万 g 沈殿画分をショ糖密度勾配法により分画すると、エクソソーム分画に CKAP4 が検出された^{16, 28)}。また、エクソソームの生合成に必要とされる ALIX や CD63 をノックダウンすると、エクソソーム中の CKAP4 が減少した。一方で、正常細胞株由来のエクソソームには CKAP4

が存在しなかった。したがって、がん細胞の細胞膜上の CKAP4 は、DKK1 依存性にエンドサイトーシスされたのちに、エクソソームと共に細胞外に放出され则认为られ、新たなバイオマーカーになることが期待される。

2. 血清 CKAP4 値の測定

細胞膜に存在する CKAP4 がエクソソームと共に細胞外に放出されるため、ヒト血清において CKAP4 を検出することが可能であると考えられた。一方、がん症例では CKAP4 が発現している症例、発現していない症例が存在する。これらの症例のうち抗 CKAP4 抗体での治療が適応となり得るのは、CKAP4 が細胞膜に発現している症例である。そのため、がん症例において CKAP4 が細胞膜に発現していることを確認する診断法 (コンパニオン診断) を開発する必要がある。そこで、がん症例の血清 CKAP4 値を測定するために、抗 CKAP4 抗体を用いた ELISA を開発した¹⁶⁾。

ヒト膵がん手術症例のうち免疫染色で CKAP4 が陽性の症例は、健常人および免疫染色で CKAP4 が陰性の膵がん症例に比べて血清 CKAP4 値が高値となり、同一症例の術前と術後で比較すると術後に血清 CKAP4 値が著減した¹⁶⁾。すなわち、CKAP4 陽性膵がん症例特異的に、血清 CKAP4 値が高値となることが示唆された。更に、手術適応のある膵がん症例に比べて手術適応のない膵がん症例で、血清 CKAP4 値がより高値であった。したがって、抗 CKAP4 抗体を用いた ELISA により血清 CKAP4 値を測定することによって、手術適応のない膵がん症例のなかで CKAP4 が発現している症例を診断することが可能になる。肺がん症例でも、健常人に比して血清 CKAP4 値は高値³⁸⁾であり、術後に CKAP4 値が著減した²⁸⁾。肺がんや食道がん患者では血清 DKK1 値が健常人よりも高値である¹¹⁾。したがって、血清中の CKAP4 および DKK1 の測定値が、抗 CKAP4 抗体による治療効果を期待できるがん患者を選択できるマーカーになる。

3. 抗 CKAP4 抗体によるがん細胞増殖抑制

CKAP4 をノックダウンするとがん細胞増殖が減少することから、CKAP4 を標的とした治療が考えられる。CKAP4 は細胞膜タンパク質である

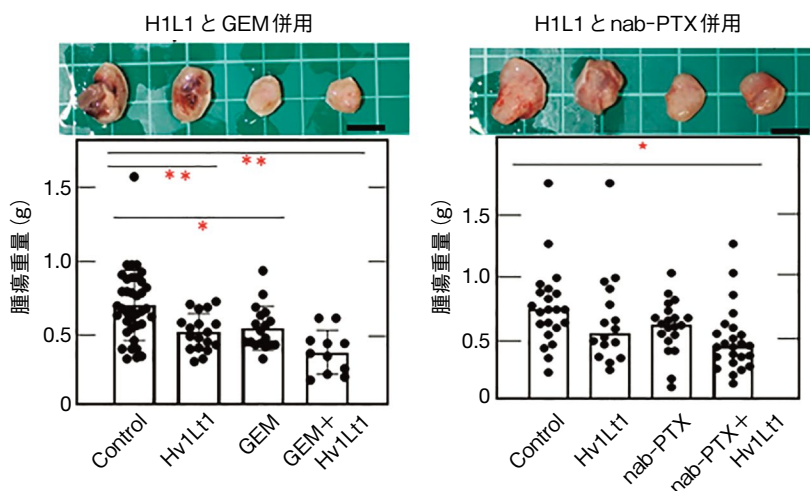


図 3 HIL1 と化学療法剤の併用効果

S2-CP8 細胞を用いた皮下腫瘍モデルに対して、膀胱がん標準治療薬であるゲムシタピン (GEM) またはナノ粒子アルブミン結合パクリタキセル (nab-PTX) と HIL1 抗体の併用により、相加的な腫瘍増殖抑制効果が認められた。* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

(Cancer Sci. 2024 より改変して引用)

ため、モデル性としては抗体医薬品開発が適切である。しかし、ヒトとマウスの CKAP4 はアミノ酸配列上 90% 以上の同一性があり、野生型マウスにヒト CKAP4 タンパク質で免疫したところ、十分な抗体産生クローンを得ることができなかった。そこで、CKAP4 KO マウスにヒト CKAP4 タンパク質で免疫すると、野生型マウスでは得ることのできなかった抗 CKAP4 抗体 (ヒトとマウスの両 CKAP4 を認識できる抗体) が複数単離された¹⁶⁾。CKAP4 の細胞外領域を認識する抗 CKAP4 抗体は、DKK1 と CKAP4 の結合を抑制することにより、ヌードマウスでのゼノグラフト皮下腫瘍形成を阻害した。本抗体は、抗がん剤ゲムシタピンとの併用により、S2-CP8 細胞のヌードマウスにおける皮下腫瘍形成を著明に抑制した。また、ゲムシタピン耐性の S2-CP8 細胞を作製しその増殖能を三次元培養下で測定したところ、抗 CKAP4 抗体が阻害効果を示した。次に示すように、これらの成果を基に、ヒト化抗 CKAP4 抗体の開発が進められた。

4. ヒト化抗 CKAP4 抗体の開発

1) ヒト化抗 CKAP4 抗体

マウス抗 CKAP4 抗体の cDNA クローニングを行い、それを基にヒト化抗 CKAP4 抗体 (HIL1,

ヒト化率 95%) を作製した³⁹⁾。HIL1 と CKAP4 の親和性は 0.76 nM であり、マウス抗 CKAP4 抗体 (3F11-2B10) の親和性 (~10 nM) よりも高かった。HIL1 は、DKK1 と CKAP4 の結合を阻害し、*in vitro* 実験系において S2-CP8 細胞の AKT 活性とスフェア形成能を阻害した。膀胱がんモデルマウス (Ela-cre/KrasG12D^{+/+}/Trp53^{lox/lox} ならびに PDX1-cre/KrasG12D^{+/+}/Trp53^{lox/lox}) から樹立した膀胱がんオルガノイドでは DKK1 が発現しない。本オルガノイドに DKK1 と CKAP4 を発現させたオルガノイド (KPC/DKK1/CKAP4 オルガノイド) も樹立した。大腸がん HCT-116 細胞およびマウス膀胱がん由来 KPC/DKK1/CKAP4 オルガノイドに対して、HIL1 がスフェア形成能を阻害した。更に、HIL1 と膀胱がん標準治療薬であるナノ粒子アルブミン結合パクリタキセル (nab-PTX) の併用は、S2-CP8 細胞によるスフェア形成能をそれぞれの単独投与と比較して、より強力に阻害した。

S2-CP8 細胞をヌードマウス皮下に移植し、HIL1 を腹腔内に投与したところ、腫瘍形成が 30-50% 抑制された。他の膀胱がん MIA PaCa-2 細胞や肺がん A549 細胞、食道がん TE-8 細胞に対しても、抗腫瘍効果を示した。更に S2-CP8 細胞

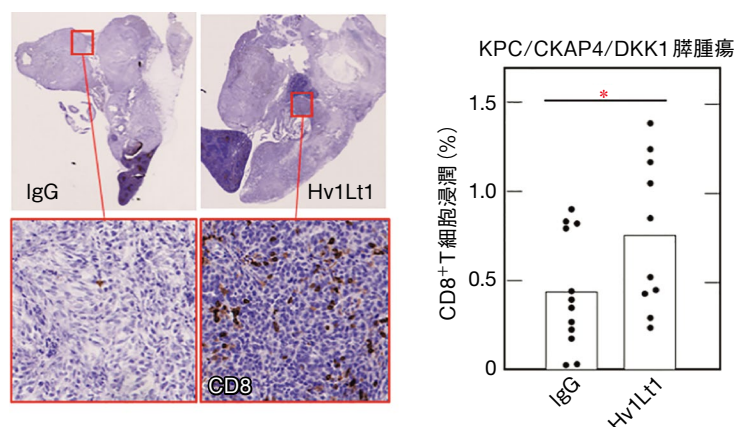


図 4 H1L1 による CD8⁺ T 細胞浸潤の誘導

野生型マウスでの KPC/DKK1/CKAP4 オルガノイドによる腫瘍形成に対する H1L1 を投与したところ、腫瘍部への CD8⁺ T 細胞の浸潤が、IgG 投与群に比して増強した。^{*} $p < 0.05$

(Cancer Sci. 2024 より改変して引用)

を用いた皮下腫瘍モデルに対して、膵がん標準治療薬である nab-PTX またはゲムシタビンと H1L1 抗体の併用により、相加的な腫瘍増殖抑制効果が認められた(図 3)。非担がんの野生型 C57BL/6 マウスに、H1L1 を週 2 回、3 か月間腹腔内投与し、主要臓器(心臓、肺、肝臓、脾臓、膵臓、腎臓、胃、小腸)および血液サンプルを回収した。試験期間中、H1L1 投与群において、体重減少や行動異常はなく、主要臓器の肉眼的、組織学的所見ならびに血液検査において、異常は認められなかった。したがって、CKAP4 KO マウスに著変がないこととあわせて、抗 CKAP4 抗体は安全性は高いと考えられる。

2) ヒト化抗 CKAP4 抗体によるがん微小環境における免疫応答制御機構

がん微小環境において、DKK1-CKAP4 がんシグナル経路が腫瘍微小環境制御を介して腫瘍促進的に働くことが報告されている^{35,36)}。KPC オルガノイドと KPC/DKK1/CKAP4 オルガノイドを野生型マウスの膵同所に移植して、H1L1 を投与したところ、KPC オルガノイドによる腫瘍形成には無効であったが、KPC/DKK1/CKAP4 オルガノイドによる腫瘍形成が阻害された³⁹⁾。切除腫瘍の RNA-seq 解析を行ったところ、階層的クラスタリングと主成分分析により、H1L1 投与対照群の間に明確な分離が示された。遺伝子解析の結

果、H1L1 投与群で免疫応答に関連するシグナル経路の遺伝子発現が有意に変化した。更に、H1L1 投与群で腫瘍部への CD8⁺ T 細胞の浸潤が増強された³⁹⁾(図 4)。

おわりに

筆者らが CKAP4 を DKK1 の新規受容体として 2016 年に報告してから、8 年が経過した。その間に DKK1-CKAP4 がんシグナル経路の活性を確認する報告が国内外から多数あり、また DKK1-CKAP4 がんシグナル経路が当初考えられた自律的がん細胞増殖機構に加えて、腫瘍免疫を制御する非細胞自律的がん細胞増殖機構も存在する可能性が示唆されてきた。今後は、DKK1 と CKAP4 を標的としたバイオマーカーと抗体医薬品の開発が更に加速して、実臨床の世界で使用できるようになることが期待される。

一方で、正常組織における DKK1 と CKAP4 の機能は判然としない。DKK1 には DKK2, 3, 4 のファミリー分子があるが、CKAP4 はいずれの DKK ファミリーメンバーの受容体となる¹³⁾。特に DKK3 には受容体が同定されていなかったため、CKAP4 が初めての受容体となったことは意義がある。DKK3-CKAP4 がんシグナル経路は食道がんで活性化されており、同一症例において DKK1-CKAP4 がんシグナル経路と DKK3-CKAP4 がん

シグナル経路の両者が活性化されていた^{26,27)}。がん研究を深めることにより、DKK-CKAP4 がんシグナル経路の全貌が解明されることを望んでいる。

●文 献

- 1) Kikuchi A, Yamamoto H, Sato A, Matsumoto S : *Int Rev Cell Mol Biol*. **291** : 21-71, 2011
- 2) Rim EY, Clevers H, Nusse R : *Annu Rev Biochem*. **91** : 571-598, 2022
- 3) 菊池 章 : *生化学*. **92** : 498-516, 2020
- 4) Nusse R, Clevers H : *Cell*. **169** : 985-999, 2017
- 5) 菊池 章 : *生化学*. **81** : 780-792, 2009
- 6) Glinka A, Wu W, Delius H et al : *Nature*. **391** : 357-362, 1998
- 7) Mukhopadhyay M, Shtrom S, Rodriguez-Esteban C et al : *Dev Cell*. **1** : 423-434, 2001
- 8) Niehrs C : *Oncogene*. **25** : 7469-7481, 2006
- 9) Kikuchi A, Matsumoto S, Sada R : *Semin Cell Dev Biol*. **125** : 55-65, 2021
- 10) Tian E, Zhan F, Walker R et al : *N Engl J Med*. **349** : 2483-2494, 2003
- 11) Yamabuki T, Takano A, Hayama S et al : *Cancer Res*. **67** : 2517-2525, 2007
- 12) Kagey MH, He X : *Br J Pharmacol*. **174** : 4637-4650, 2017
- 13) Kimura H, Fumoto K, Shojima K et al : *J Clin Invest*. **126** : 2689-2705, 2016
- 14) Schweizer A, Ericsson M, Bächli T et al : *J Cell Sci*. **104** : 671-683, 1993
- 15) Kikuchi A, Fumoto K, Kimura H : *Br J Pharmacol*. **174** : 4651-4665, 2017
- 16) Kimura H, Yamamoto H, Harada T et al : *Clin Cancer Res*. **25** : 1936-1947, 2019
- 17) Yamamoto H, Sada R, Harada A et al : *J Cell Sci*. In press, 2024
- 18) Gerke V, Moss SE : *Physiol Rev*. **82** : 331-371, 2002
- 19) Christensen MV, Høgdall CK, Jochumsen KM, Høgdall EVS : *Int J Oncol*. **52** : 5-18, 2018
- 20) Niida A, Hiroko T, Kasai M et al : *Oncogene*. **23** : 8520-8526, 2004
- 21) Kimura H, Sada R, Takada N et al : *Oncogene*. **40** : 4486-4502, 2021
- 22) Gartel AL : *Cancer Res*. **77** : 3135-3139, 2017
- 23) Schweizer A, Rohrer J, Jenö P et al : *J Cell Sci*. **104** : 685-694, 1993
- 24) Zhang J, Planey SL, Ceballos C et al : *Mol Cell Proteomics*. **7** : 1378-1388, 2008
- 25) Sada R, Kimura H, Fukata Y et al : *Sci Signal*. **12** : eaat9519, 2019
- 26) Shinno N, Kimura H, Sada R et al : *Oncogene*. **37** : 3471-3484, 2018
- 27) Kajiwaru C, Fumoto K, Kimura H et al : *Cancer Res*. **78** : 6107-6120, 2018
- 28) Nagoya A, Sada R, Kimura H et al : *Transl Lung Cancer Res*. **12** : 408-426, 2023
- 29) Iguchi K, Sada R, Matsumoto S et al : *Cancer Sci*. **114** : 2063-2077, 2023
- 30) Yamamoto H, Komekado H, Kikuchi A : *Dev Cell*. **11** : 213-223, 2006
- 31) Yamamoto H, Sakane H, Yamamoto H et al : *Dev Cell*. **15** : 37-48, 2008
- 32) Chae WJ, Ehrlich AK, Chan PY et al : *Immunity*. **44** : 246-258, 2016
- 33) Chae WJ, Park JH, Henegariu O et al : *Immunology*. **152** : 265-275, 2017
- 34) Haas MS, Kagey MH, Heath H et al : *Mol Cancer Res*. **19** : 717-725, 2021
- 35) Shi T, Zhang Y, Wang Y et al : *Cancer Immunol Res*. **10** : 1506-1524, 2022
- 36) Hsieh CC, Li TW, Li CC et al : *Oncogenesis*. **13** : 34, 2024
- 37) Colombo M, Raposo G, Théry C : *Annu Rev Cell Dev Biol*. **30** : 255-289, 2014
- 38) Yanagita K, Nagashio R, Jiang SX et al : *Am J Pathol*. **188** : 1328-1333, 2018
- 39) Sada R, Yamamoto H, Matsumoto S et al : *Cancer Sci*. **115** : 3358-3369, 2024

生体の科学賞について：

生体の科学賞は公益財団法人金原一郎記念医学医療振興財団の発行する機関誌「生体の科学」から命名し、基礎医学医療研究領域における独自性と発展性のある研究に対する表彰と支援を目的とした助成金です。毎年 11 月に応募を受け付け、翌年 2 月に受賞者を決定します。

今回は、第 3 回受賞者の菊池 章先生に、受賞後の研究の発展を含めた先生の研究成果の総説をご執筆いただきました。

第 3 回生体の科学賞 (2019 年 3 月 8 日) 氏名：菊池 章 (きくち あきら)

受賞時所属：大阪大学大学院医学系研究科分子病態生化学 受賞時役職：教授

研究テーマ：新規シグナル伝達機構による癌細胞増殖機構の解明と社会実装のための基礎研究