

令和 5 年 6 月 10 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K06494

研究課題名(和文) RNA顆粒ダイナミクスの制御機構解明と難治性疾患治療への応用

研究課題名(英文) Elucidation of the regulatory mechanisms of RNA granule dynamics and its application to treatment of intractable diseases

研究代表者

佐藤 亮介 (Sato, Ryosuke)

近畿大学・薬学部・講師

研究者番号：00635592

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：RNA顆粒制御因子の過剰発現に伴う『分裂酵母の細胞死』というシンプルな表現型を利用した、RNA顆粒の形成や崩壊といったダイナミクスに影響を与える遺伝子群・化合物群のスクリーニング系を立ち上げ実施した。その結果、分裂酵母のCキナーゼであるPck2が、高温ストレスにおいて自身のキナーゼ活性依存的にストレス顆粒に隔離されることを明らかにした。また、本スクリーニング系によって、ストレス顆粒の形成を促進・抑制する可能性がある化合物を取得した。本化合物によってストレス顆粒を初めとしたRNA顆粒の形成を制御することで、RNA顆粒の異常な形成に関わる疾患の新たな治療戦略になる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ストレス顆粒(SG)やP-bodyといったRNA顆粒は、液-液相分離(LLPS)を介して局所かつ時期特異的にRNA代謝や翻訳調節、さらにはシグナル伝達制御を行う場であり、がんや神経変性疾患の発症と密接に関わる。特に、異常なRNA顆粒形成と深く関連するALSやアルツハイマー病といった難治性神経変性疾患については、根本的な治療法がないのが現状である。本研究を推進することにより、RNA顆粒ダイナミクスを標的とした革新的な作用機序をもつ「がんや神経変性疾患の治療薬開発」に貢献できると考えられる。

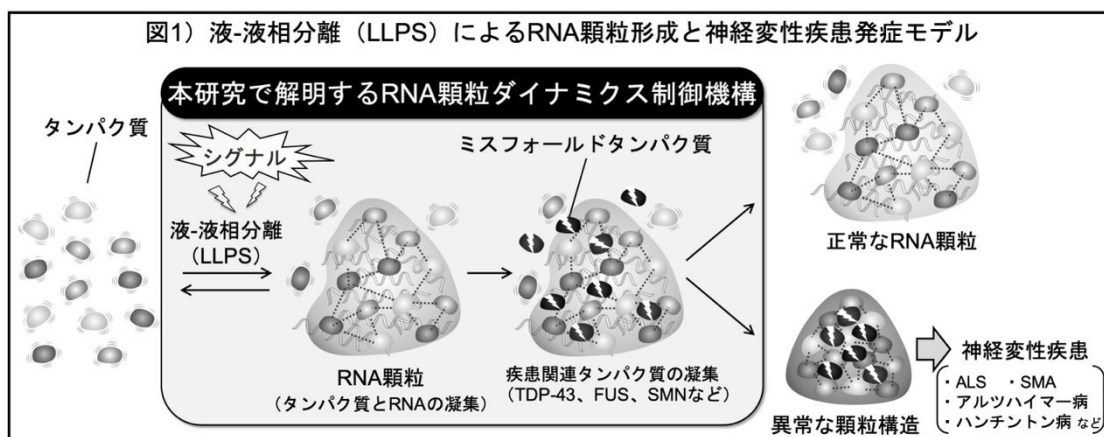
研究成果の概要(英文)：I launched and conducted a screening system using a fission yeast cell death phenotype associated with the overexpression of RNA granule regulators to isolate genes and compounds that affect the dynamics of RNA granule formation and disassembly. As a result, the fission yeast C kinase Pck2 is sequestered into stress granules in a kinase activity-dependent manner under heat shock conditions. Furthermore, through this screening system, compounds that have the potential to promote or suppress stress granule formation were identified. Regulating the formation of RNA granules, including stress granules, with these compounds may provide a novel therapeutic strategy for diseases associated with abnormal RNA granule formation.

研究分野：分子生物学

キーワード：RNA顆粒 ストレス顆粒 分裂酵母 液-液相分離 LLPS PUF イノシトールリン脂質

### 1. 研究開始当初の背景

ストレス顆粒 (Stress granule : SG) や Processing body (P-body) といった RNA 顆粒は、真核生物に形成される膜構造を持たない凝集体である。このような RNA 顆粒は、RNA プロセシングや RNA 代謝・保護、そして翻訳調節の場として機能することが示唆されている。さらに、RNA 顆粒は膜構造を持たない細胞内凝集体であることから、「液-液相分離 (LLPS: Liquid-liquid phase separation) (図 1)」という概念においても脚光を浴びている。また近年、RNA 顆粒が抗がん剤抵抗性獲得や様々な難治性疾患に関与することが報告されている。特に、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) やアルツハイマー病、ハンチントン病といった神経変性疾患において、異常な RNA 顆粒が観察されており、RNA 顆粒と疾患との関連が数多く報告されている (Savas *et al.*, J Biol Chem 2010; Liao *et al.*, Cell 2019; Ukmar-Godec *et al.*, Nat Commun 2019) (図 1)。従って、RNA 顆粒の「ダイナミクス/動的变化」を調節することは、がんや神経変性疾患などの疾病治療法の確立に大きく貢献できる。



### 2. 研究の目的

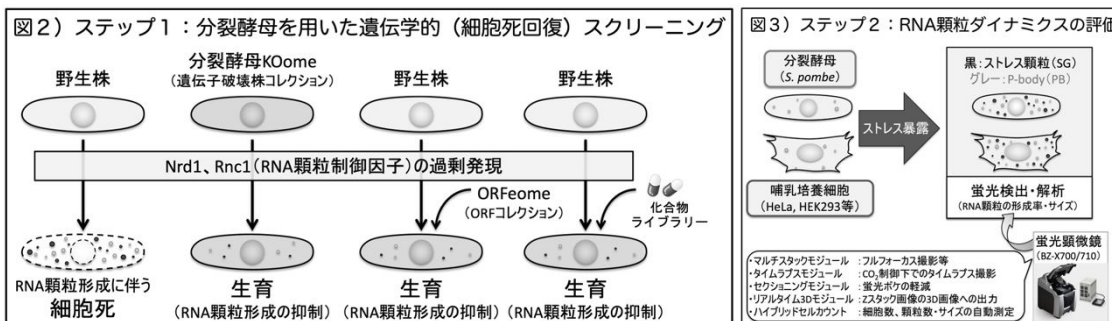
本研究の目的は、RNA 顆粒のダイナミクスを特異的に制御する因子と調節化合物を探索し、その制御メカニズムを解明することである。また本研究は、RNA 顆粒の新たな制御メカニズムを提案すると同時に、各種難治性疾患への応用の可能性について評価することを最終目標とする。本研究目的を達成するために、以下の3ステップにより研究を推進する。

ステップ1: 分裂酵母を用いた遺伝学的 (細胞死回復) スクリーニング (図2)

ステップ2: オールインワン蛍光顕微鏡を用いた RNA 顆粒ダイナミクス評価 (図3)

ステップ3: RNA 顆粒ダイナミクスの制御メカニズム解明

ステップ1では、RNA 顆粒のダイナミクスを制御する「内在因子と化合物」を分裂酵母の強力な遺伝学を駆使することでハイスループットに探索する。ステップ1により得られた因子および化合物について、ステップ2でRNA 顆粒のダイナミクスに与える影響を厳密に評価する。以上により得られたRNA 顆粒ダイナミクスの制御因子および化合物について、ステップ3ではその制御メカニズムの解明へと踏み込む。



### 3. 研究の方法

(1) ステップ1: 分裂酵母を用いた「細胞死スクリーニング」

RNA 顆粒制御因子の過剰発現に伴う『分裂酵母の細胞死』という表現型を利用した。研究代表者が所属する研究室が保有している分裂酵母の全ての非必須遺伝子のノックアウト細胞コレクション (KOome) や、分裂酵母の全ての ORF (open reading frame) を YFP-FLAG ベクターに組み込んだ ORFeome、さらには研究室オリジナルの化合物ライブラリに加え、シグナル伝

達経路やオートファジーのような LLPS と関連が深い特定の機構にフォーカスしたカスタマイズ化合物ライブラリ(セレック社)を購入し、本スクリーニングに投入した。これらの網羅的ツールを駆使することにより、分裂酵母における RNA 顆粒の制御因子を網羅的にスクリーニングした。

#### (2) ステップ 2: オールインワン蛍光顕微鏡を用いた RNA 顆粒ダイナミクス評価

ステップ 1 において取得された制御因子群や調節化合物群が、RNA 顆粒ダイナミクスの「形成・融合・崩壊」のどの段階を標的としているのかについて、本ステップにて厳密に定量評価した。また、分裂酵母の RNA 顆粒の構成・制御因子はヒトにも高度に保存されている。そこで、ステップ 1 において取得された制御因子群のヒトホモログや調節化合物群について、ヒト培養細胞系においても評価した。

#### (3) ステップ 3: RNA 顆粒の制御因子と調節化合物群による RNA 顆粒形成の制御機構解明

ステップ 1 とステップ 2 によって得られた RNA 顆粒の制御因子群や調節化合物群について、RNA 顆粒形成を制御するメカニズムを、遺伝子ノックダウンや次世代シーケンシング (NGS) などを用いた「分子生物学的・生化学的手法」により解析した。研究代表者はこれまでに RNA 顆粒が RNA 結合タンパク質やシグナル伝達分子によって制御されることを見出している。従って、本スクリーニング(ステップ 1)においても同様の分子、あるいはその調節化合物が取得される可能性が高いと考えられる。そのような新規 RNA 顆粒制御因子の制御機構や標的分子を明らかにすることにより、RNA 顆粒形成の詳細なメカニズムの解明を目指した。

### 4. 研究成果

RNA 顆粒制御因子の過剰発現に伴う『分裂酵母の細胞死』というシンプルな表現型を利用した、RNA 顆粒の形成や崩壊といったダイナミクスに影響を与える遺伝子群・化合物群のスクリーニング系を立ち上げ実施した。その結果、分裂酵母の C キナーゼである Pck2 が、45 という高温ストレスにおいて自身のキナーゼ活性依存的にストレス顆粒に隔離されることを明らかにした (Journal of Cell Science, 2020)。この機構は、C キナーゼの下流に位置する MAP キナーゼの熱ストレスによる過剰な活性化を防ぐメカニズムであると予想される。さらに、本スクリーニング系によって、ストレス顆粒の形成を促進・抑制する可能性がある化合物を取得した。ストレス顆粒形成を促進する化合物の一種は、高濃度で分裂酵母を処理することで酸化ストレスを誘導するという特徴を有することが明らかになった。興味深いことに、同じ化合物について低濃度で分裂酵母を処理することで、熱ストレスなどの環境ストレスに応答したストレス顆粒の形成が抑制された。従って、細胞に対して持続的に弱い酸化ストレス負荷をかけることにより、その後に引き続く環境ストレスに適応し、ストレス顆粒の形成が阻害される可能性が考えられる。RNA 顆粒の構成因子や制御因子の多くは、分裂酵母からヒトに至るまで高度に保存されているため、本化合物によるストレス顆粒形成の制御メカニズムは、分裂酵母のみならずヒトを含む高等哺乳動物も保存されている可能性が高い。本研究によって明らかとなった C キナーゼのストレス顆粒移行メカニズムや、ストレス顆粒の形成を制御する化合物を応用することで、RNA 顆粒の異常な形成に関わる疾患の新たな治療戦略になる可能性がある。

また、ナノポア direct-RNA シーケンスを用いることで、分裂酵母の RNA 顆粒の構成因子である RNA 結合タンパク質 Nrd1 や Rnc1 に結合する mRNA 群の網羅的同定を試みた。ナノポア direct RNA シーケンスは超ロングリードを直接解析できるため、一般的なショートリードの NGS 解析では得ることが難しい情報が得られる。本研究により非ストレス条件下において Nrd1 や Rnc1 に結合する mRNA 群について解析を行ったところ、それぞれの結合 mRNA の分布は、分裂酵母に発現している全 mRNA 分布とは異なり、特徴的な mRNA 長や poly(A)長分布を示すという結果が得られた。今回同定された mRNA 群が、Nrd1 や Rnc1 と共にストレス顆粒に取り込まれているのか、あるいはストレス顆粒には異なる mRNA 群が取り込まれているのかについて検証することで、タンパク質-RNA 複合体としての RNA 顆粒形成の詳細なメカニズムを追跡できると考えられる。

一方、分裂酵母のストレス顆粒の構成因子であり RNA 結合タンパク質 PUF (Pumilio and FBF) ファミリーに属する Puf3 および Puf4 が、イノシトールリン脂質代謝のキーファクターである PI4P5 キナーゼシグナルを制御することを見出した。Puf3 や Puf4 は環境ストレス条件下においてはストレス顆粒に局在するが、非ストレス時には細胞質に局在し、RNA 結合能依存的に PI4P5 キナーゼの翻訳レベルを引き上げることを明らかにした (Biological and Pharmaceutical Bulletin, 2023)。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Sato Ryosuke, Tanaka Taemi, Yoshida Nobuyasu, Tanaka Chiaki, Takasaki Teruaki, Sugiura Reiko	4. 巻 46
2. 論文標題 Fission Yeast PUF Proteins Puf3 and Puf4 Are Novel Regulators of PI4P5K Signaling	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 163 ~ 169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b22-00569	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 Khandakar Golam Iftakhar, Sato Ryosuke, Takasaki Teruaki, Fujitani Kana, Tanabe Genzoh, Sakai Kazuko, Nishio Kazuto, Sugiura Reiko	4. 巻 11
2. 論文標題 ACAGT-007a, an ERK MAPK Signaling Modulator, in Combination with AKT Signaling Inhibition Induces Apoptosis in KRAS Mutant Pancreatic Cancer T3M4 and MIA-Pa-Ca-2 Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 702 ~ 702
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells11040702	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 Teruaki Takasaki, Naofumi Tomimoto, Takumi Ikehata, Ryosuke Sato, Reiko Sugiura	4. 巻 2021
2. 論文標題 Distinct spatiotemporal distribution of Hsp90 under high-heat and mild-heat stress conditions in fission yeast	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 MicroPublication Biol	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.17912/micropub.biology.000388	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 Kawase Atsushi, Mukai Hideyuki, Tateishi Shunsuke, Kuroda Shintaro, Kazaoka Akira, Sato Ryosuke, Shimada Hiroaki, Sugiura Reiko, Iwaki Masahiro	4. 巻 379
2. 論文標題 Protein Kinase N Family Negatively Regulates Constitutive Androstane Receptor-Mediated Transcriptional Induction of Cytochrome P450 2b10 in the Livers of Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics	6. 最初と最後の頁 53 ~ 63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1124/jpet.121.000790	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 Reiko Sugiura, Ryosuke Satoh, Teruaki Takasaki	4. 巻 10
2. 論文標題 ERK: A Double-Edged Sword in Cancer. ERK-Dependent Apoptosis as a Potential Therapeutic Strategy for Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 2509 ~ 2509
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells10102509.	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 Kanda Yuki, Mizuno Ayami, Takasaki Teruaki, Satoh Ryosuke, Hagihara Kanako, Masuko Takashi, Endo Yuichi, Tanabe Genzoh, Sugiura Reiko	4. 巻 26
2. 論文標題 Down regulation of dual specificity phosphatase 6, a negative regulator of oncogenic ERK signaling, by ACA 28 induces apoptosis in NIH/3T3 cells overexpressing HER2/ErbB2	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 109 ~ 116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12823	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 Kanda Yuki, Satoh Ryosuke, Takasaki Teruaki, Tomimoto Naofumi, Tsuchiya Kiko, Tsai Chun An, Tanaka Taemi, Kyomoto Shu, Hamada Kozo, Fujiwara Toshinobu, Sugiura Reiko	4. 巻 134
2. 論文標題 Stress granules as a feedback mechanism of MAPK signaling by sequestering PKC/Pck2	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cell Science	6. 最初と最後の頁 1 ~ 15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/jcs.250191	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 Satoh Ryosuke, Hamada Naoya, Yamada Ami, Kanda Yuki, Ishikawa Fumihito, Takasaki Teruaki, Tanabe Genzoh, Sugiura Reiko	4. 巻 103
2. 論文標題 Discovery of new benzhydryl biscarbonate esters as potent and selective apoptosis inducers of human melanomas bearing the activated ERK pathway: SAR studies on an ERK MAPK signaling modulator, ACA-28	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioorganic Chemistry	6. 最初と最後の頁 104137 ~ 104137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bioorg.2020.104137	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 Hagihara Kanako, Kanda Yuki, Ishida Kouki, Satoh Ryosuke, Takasaki Teruaki, Maeda Takuya, Sugiura Reiko	4. 巻 25
2. 論文標題 Chemical genetic analysis of FTY720 and Ca <sup>2+</sup> sensitive mutants reveals a functional connection between FTY720 and membrane trafficking	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 637 ~ 645
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12800	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 佐藤 亮介, 杉浦 麗子	4. 巻 54
2. 論文標題 Pck2のストレス顆粒局在化を介したPmk1 MAPK経路のネガティブフィードバック機構 -Negative feedback regulation of the Pmk1 MAPK pathway through the sequestration of Pck2 into stress granules	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 細胞	6. 最初と最後の頁 466 ~ 469
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 佐藤 亮介, 杉浦 麗子	4. 巻 94
2. 論文標題 相分離とMAPKシグナル伝達制御のクロストーク ~がん治療標的としてのストレス顆粒~	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 生化学	6. 最初と最後の頁 557 ~ 565
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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62件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 10件)

1. 発表者名 Teruaki Takasaki, Golam Iftakhar Khandakar, Sae Kamiyama, Ryosuke Satoh, Reiko Sugiura
2. 発表標題 ERK: A DOUBLE-EDGED SWORD IN CANCER. ERK-Dependent Apoptosis as a Potential Therapeutic Strategy for Cancer
3. 学会等名 The Protein Phosphatases Conference Jointly hosted by FASEB and the Japanese Association for Protein Phosphatase Research (JAPPR) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1 . 発表者名 Ryosuke Satoh, Taeni Tanaka, Nobuyasu Yoshida, Teruaki Takasaki, Reiko Sugiura
2 . 発表標題 FISSION YEAST PUF PROTEINS PUF3 AND PUF4 ARE NOVEL REGULATORS OF PI4P5K SIGNALING
3 . 学会等名 The Protein Phosphatases Conference Jointly hosted by FASEB and the Japanese Association for Protein Phosphatase Research (JAPPR) ( 国際学会 )
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 Golam Iftakhar Khandakar, Ryosuke Satoh, Teruaki Takasaki, Kana Fujitani, Shih Mengyu, Genzoh Tanabe, Kazuko Sakai, Kazuto Nishio, Yoichi Miyamoto, Masahiro Oka, Reiko Sugiura
2 . 発表標題 ACAGT-007a, A NEW ERK MAPK SIGNALING MODULATOR, WHEN COMBINED WITH AKT SIGNALING INHIBITOR, INHIBITS CELL GROWTH AND TRIGGERS APOPTOSIS IN PANCREATIC CANCER CELLS
3 . 学会等名 The Protein Phosphatases Conference Jointly hosted by FASEB and the Japanese Association for Protein Phosphatase Research (JAPPR) ( 国際学会 )
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 Sae Kamiyama, Teruaki Takasaki, Golam Iftakhar Khandakar, Nanami Ueno, Eimi Kawai, Ryosuke Satoh, Toshihiro Akisue, Reiko Sugiura
2 . 発表標題 ACA-28, A NOVEL ANTI-CANCER COMPOUND, INDUCES ERK- OR AUTOPHAGY-DEPENDENT APOPTOSIS DEPENDING ON THE CELL TYPES ON OSTEOSARCOMA
3 . 学会等名 The Protein Phosphatases Conference Jointly hosted by FASEB and the Japanese Association for Protein Phosphatase Research (JAPPR) ( 国際学会 )
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 Naofumi Tomimoto, Teruaki Takasaki, Ryosuke Satoh, Reiko Sugiura
2 . 発表標題 REGULATION OF PKC/MAPK SIGNALING BY PHASE SEPARATION MEDIATED BY AN RNA HELICASE Ded1
3 . 学会等名 The Protein Phosphatases Conference Jointly hosted by FASEB and the Japanese Association for Protein Phosphatase Research (JAPPR) ( 国際学会 )
4 . 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤 亮介, カンダカール イフタカール, 石川 文洋, 高崎 輝恒, 田邊 元三, 杉浦 麗子
2. 発表標題 ACA-28とその誘導体ACAGT-007aはがん細胞におけるERK MAPKシグナルのさらなる活性化を介してアポトーシスを誘導する
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 杉本 恵崇, 高崎 輝恒, 黒崎 亮, 巽 祐司, 山田 南, 佐藤 亮介, 杉浦 麗子
2. 発表標題 Lewy小体病の発症機序の解明に向けた $\alpha$ -シヌクレイン ( $\alpha$ -Syn)の凝集能低下型変異タンパク質を発現する分裂酵母株の作成
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤原 大輝, 高崎 輝恒, 富本 尚史, Golam Iftakhar Khandakar, 佐藤 亮介, 岡 正啓, 杉浦 麗子
2. 発表標題 MAPK活性依存的抗がん剤シースACA-28がMAPKシグナル上流因子の輸送に与える影響
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉田 展康, 佐藤 亮介, 田中 妙美, 高崎 輝恒, 杉浦 麗子
2. 発表標題 RNA結合タンパクPuf3とPuf4はホスファチジルイノシトール4リン酸キナーゼ(PI4P5K)の発現量を調節する
3. 学会等名 第142回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2022年



1. 発表者名 山田 南, 高崎 輝恒, 杉本 恵崇, 黒崎 亮, 巽 祐司, 壽 美月, 佐藤 亮介, 杉浦 麗子
2. 発表標題 細胞内輸送と糖鎖修飾に着目した $\beta$ -シヌクレインによる細胞傷害メカニズムの解析
3. 学会等名 第142回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 巽 祐司, 高崎 輝恒, 杉本 恵崇, 黒崎 亮, 山田 南, 壽 美月, 佐藤 亮介, 杉浦 麗子
2. 発表標題 $\beta$ -synが引き起こす細胞死を増強する細胞内輸送経路のステップの特定
3. 学会等名 第142回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石 孟玉, Khandakar Golam Iftakhar, 謝 明作, 岸本 健太, 佐藤 亮介, 高崎 輝恒, 杉浦 麗子
2. 発表標題 新規抗がん剤候補化合物ACAGT-007aによる膵がん細胞T3M4のアポトーシス誘導機構に関する解析
3. 学会等名 第142回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 謝 明作, カンダカール グラム イフタカール, 岸本 健太, 佐藤 亮介, 高崎 輝恒, 田邊 元三, 杉浦 麗子
2. 発表標題 ERK MAPKシグナル調節薬ACA-28による活性化ERKの細胞内動態の可視化とExportinの関わり
3. 学会等名 第142回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 芝本 雄威, 田中 達也, 佐藤 亮介, 高崎 輝恒, 足立 淳, 朝長 毅, 杉浦 麗子
2. 発表標題 ERK MAPKシグナル調節化合物ACA-28によるVimentinのリン酸化誘導
3. 学会等名 第142回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 芝本 雄威, 田中 達也, 佐藤 亮介, 高崎 輝恒, 足立 淳, 朝長 毅, 杉浦 麗子
2. 発表標題 ERK MAPKシグナル調節化合物ACA-28によるVimentinのリン酸化誘導
3. 学会等名 第72回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤原 大輝, 高崎 輝恒, 富本 尚史, Golam Iftakhar Khandaka, 佐藤 亮介, 岡 正啓, 杉浦 麗子
2. 発表標題 ERK MAPK活性依存的抗がん剤シースACA-28のCRM1依存的核外輸送阻害活性の評価
3. 学会等名 第72回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中妙美, 佐藤亮介, 吉田展康, 高崎輝恒, 杉浦麗子
2. 発表標題 its3-1の解析から浮かび上がったPI4P代謝経路とPI3P代謝経路のクロストーク
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム第55回研究報告会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 富本尚史, 高崎輝恒, 佐藤亮介, 杉浦麗子
2. 発表標題 濃度依存的なPck2の相分離が引き起こす細胞毒性とRNA helicase Ded1の関係
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム第55回研究報告会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤亮介, 田中妙美, 吉田展康, 高崎輝恒, 杉浦麗子
2. 発表標題 RNA結合タンパク質Puf3とPuf4はPI4P5KのmRNA発現量を調節する
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム第55回研究報告会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 富本尚史, 神田勇輝, 佐藤亮介, 高崎輝恒, Chun An Tsai, 梅田茉美, 杉浦麗子
2. 発表標題 PKC/MAPKシグナル制御におけるRNA helicase Ded1とストレス顆粒の役割
3. 学会等名 第67回日本生化学会近畿支部例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 土屋葵子, 高崎輝恒, 佐藤亮介, 神田勇輝, Deiter A. Wolf, 杉浦麗子
2. 発表標題 RNA結合タンパク質Puf4による酸化ストレス応答に関わるシグナル制御機の探索
3. 学会等名 第67回日本生化学会近畿支部例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 土屋葵子、高崎輝恒、佐藤亮介、神田勇輝、Deiter A. Wolf、杉浦 麗子
2. 発表標題 RNA結合タンパク質Puf4による酸化ストレス応答に関わるシグナル制御機構の探索
3. 学会等名 第139回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 富本尚史、神田勇輝、佐藤亮介、高崎輝恒、Chun An Tsai、梅田茉美、杉浦麗子
2. 発表標題 ストレス顆粒構成因子RNA helicase Ded1とPKC/MAPKシグナル制御機構の関係
3. 学会等名 第139回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 垂井祐大、高崎輝恒、杉本恵崇、黒崎亮、佐藤亮介、杉浦麗子
2. 発表標題 分裂酵母モデル系を用いた シヌクレイン凝集体の細胞毒性を増強する因子の探索 -パーキンソン病治療薬を目指した シヌクレイン凝集抑制因子の探索に向けて-
3. 学会等名 第71回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 富本尚史、神田勇輝、佐藤亮介、高崎輝恒、Chun An Tsai、梅田茉美、杉浦麗子
2. 発表標題 ストレス顆粒を介したPKC/MAPKシグナル制御機構メカニズムの解析 -RNA helicase Ded1がPck2の過剰発現依存的な細胞増殖抑制から回復させる-
3. 学会等名 第71回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神田勇輝、富本尚史、佐藤亮介、高崎輝恒、杉浦麗子
2. 発表標題 MAPKシグナル活性化因子Protien Kinase Cの時空間的制御機構におけるストレス顆粒の役割
3. 学会等名 第140回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 杉本恵崇、高崎輝恒、黒崎亮、垂井祐大、巽祐司、佐藤亮介、杉浦麗子
2. 発表標題 パーキンソン病の分裂酵母モデル系を用いた $\alpha$ -シヌクレインの凝集抑制や細胞障害の軽減を目的とした医薬品の探索
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 富本尚史、神田勇輝、佐藤亮介、高崎輝恒、Chun Tsai、梅田茉実、杉浦麗子
2. 発表標題 Pck2/PKC過剰発現依存的な細胞増殖抑制はDEAD-box型RNA helicase DDX3/Ded1を介して回復する
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上山紗依、當内健太、上野七海、高崎輝恒、佐藤亮介、秋末敏宏、杉浦麗子
2. 発表標題 新規抗がん剤シーズACA-28の骨肉腫細胞における細胞死誘導機構の解析
3. 学会等名 第67回日本生化学会近畿支部例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上山紗依、上野七海、當内健太、高崎輝恒、佐藤亮介、秋末敏宏、杉浦麗子
2. 発表標題 新規ERK活性調節剤ACA-28は骨肉腫由来細胞株においてアポトーシスとオートファジーを誘導する
3. 学会等名 第139回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤原 大輝、高崎 輝恒、Golam Iftakhar Khandakar、神田 勇輝、佐藤 亮介、杉浦 麗子
2. 発表標題 新規抗がん剤シリーズACA-28のERK依存的抗がん活性と核外移行システムの関わり
3. 学会等名 第139回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤谷佳奈、Khandakar Golam Iftakhar、佐藤亮介、高崎輝恒、田邊元三、杉浦麗子
2. 発表標題 新規抗がん剤シリーズACAGT-007aの膵臓癌細胞に対する効果とアポトーシス誘導機構：ERK MAPKシグナルおよびPI3K/AKTシグナルの関わり
3. 学会等名 第139回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大西里奈、佐藤亮介、高崎輝恒、芝本雄威、田邊元三、杉浦麗子
2. 発表標題 ERK経路の活性化を介した新規アポトーシス誘導剤ACA-28の構造活性相関
3. 学会等名 第71回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安藤成美、佐藤亮介、高崎輝恒、芝本雄威、足立淳、朝長毅、田邊元三、杉浦麗子
2. 発表標題 新規抗がん剤候補化合物ACA-28がERK活性化依存的細胞死を誘導するメカニズムの探索
3. 学会等名 第71回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中塚華蓮、高崎輝恒、濱田構造、佐藤亮介、高島克輝、田邊元三、鎌田春彦、杉浦麗子
2. 発表標題 Acremomannolipin Aによる細胞死誘導機構におけるCaMKの関わり
3. 学会等名 第71回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤原大輝、高崎輝恒、Golam Iftakar Khandakar、神田勇輝、佐藤亮介、杉浦麗子
2. 発表標題 核外輸送システムに注目した新規抗がん剤シリーズACA-28のERK依存的細胞死誘導作用の解析
3. 学会等名 第71回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Khandakar Golam Iftakhar、藤谷佳奈、佐藤亮介、高崎輝恒、田邊元三、杉浦麗子
2. 発表標題 Combination of ACAGT-007a, a novel ERK signaling modulator, with AKT signaling inhibitor effectively induces apoptosis in pancreatic cancer cells
3. 学会等名 第140回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤原大輝、高崎輝恒、富本尚史、豊田教幹、Golam Khandakar、佐藤亮介、岡正啓、米田悦啓、杉浦麗子
2. 発表標題 核外輸送システムに注目した新規抗がん剤シリーズACA-28のERK MAPK経路調節機構の解析
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Golam Khandakar, Ryosuke Satoh, Teruaki Takasaki, Kana Fujitani, Genzo Tanabe, Reiko Sugiura
2. 発表標題 ACAGT-007a, an ERK MAPK Signaling Modulator, when combined with AKT Signaling Inhibitor, Promotes Antitumor Activity in Pancreatic Cancer Cells
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上山紗依、高崎輝恒、上野七海、佐藤亮介、秋末敏宏、杉浦麗子
2. 発表標題 新規がん治療薬候補化合物ACA-28が骨肉腫細胞において誘導するアポトーシスとオートファジーの関わり
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kanako Hagihara, Yuki Kanda, Kouki Ishida, Ryosuke Satoh, Teruaki Takasaki, Takuya Maeda, Reiko Sugiura
2. 発表標題 Chemical genetic analysis of FTY720- and Ca <sup>2+</sup> -sensitive mutants reveals a functional connection between FTY720 and membrane trafficking
3. 学会等名 The 14th International Conference on Protein Phosphatase (ICPP14)The 14th International Conference on Protein Phosphatase (ICPP14) (国際学会)
4. 発表年 2020年



1. 発表者名	Golam Iftakhar Khandakar, Ayami Mizuno, Ryosuke Satoh, Teruaki Takasaki, Genzo Tanabe, Reiko Sugiura
2. 発表標題	Impacts of ACA-28 derivatives on the ERK MAPK & PI3K/AKT signaling pathways in pancreatic cancer cells
3. 学会等名	The 14th International Conference on Protein Phosphatase (ICPP14)The 14th International Conference on Protein Phosphatase (ICPP14) (国際学会)
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	Ayami Mizuno, Yuki Kanda, Riho Miyamoto, Daiki Hujiiwara, Ryosuke Satoh, Teruaki Takasaki, Reiko Sugiura
2. 発表標題	The MAPK Phosphatase DUSP6 plays an important role in the mechanisms of apoptosis induced by a novel anti-cancer compound ACA-28
3. 学会等名	The 14th International Conference on Protein Phosphatase (ICPP14)The 14th International Conference on Protein Phosphatase (ICPP14) (国際学会)
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	Naofumi Tomimoto, Yuki Kanda, Chun An Tsai, Ryosuke Satoh, Teruaki Takasaki, Reiko Sugiura
2. 発表標題	PKC / MAPK signal suppression mechanism via the DEAD-box RNA helicase DDX3/Ded1
3. 学会等名	The 14th International Conference on Protein Phosphatase (ICPP14)The 14th International Conference on Protein Phosphatase (ICPP14) (国際学会)
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	Shu Kyomoto, Yuki Kanda, Naofumi Tomimoto, Ryosuke Satoh, Teruaki Takasaki, Reiko Sugiura
2. 発表標題	Importance of the activation-loop phosphorylation of Pck2/PKC for the stress granule translocation
3. 学会等名	The 14th International Conference on Protein Phosphatase (ICPP14)The 14th International Conference on Protein Phosphatase (ICPP14) (国際学会)
4. 発表年	2020年

1. 発表者名 濱田 直弥, 佐藤 亮介, 高崎 輝恒, 田邊 元三, 足立 淳, 朝長 毅, 杉浦 麗子
2. 発表標題 新規ERKシグナル調節薬ACA-28のERK活性化がん細胞に対するアポトーシス誘導活性とその作用機構の解析
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤 亮介, 濱田 直弥, 石川 文洋, 高崎 輝恒, 田邊 元三, 杉浦 麗子
2. 発表標題 ERK経路の活性化によりヒトメラノーマのアポトーシスを強力かつ選択的に誘導する新規ベンズヒドロール誘導体の発見
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 水野 綾美, 神田 勇輝, 高崎 輝恒, 宮本 理穂, 藤原 大輝, 佐藤 亮介, 杉浦 麗子
2. 発表標題 新規抗がん剤候補化合物ACA-28依存的なアポトーシス誘導機構におけるMAPK Phosphatase DUSP6の役割
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 當内 健太, 森 梓, 上山 紗依, 萩原 加奈子, 佐藤 亮介, 高崎 輝恒, 杉浦 麗子
2. 発表標題 ERKシグナル調節薬ACA-28を介するERK依存的細胞死とNRF-2経路の関わり
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高崎 輝恒, 久木田 優香, 野田 章博, 眞鍋 涼, 佐藤 亮介, 杉浦 麗子
2. 発表標題 酵母遺伝学から明らかとなったカルシニューリン抑制因子RCAN1ホモログの新たな機能
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 久木田 優香, 高崎 輝恒, 野田 章博, 佐藤 亮介, 杉浦 麗子
2. 発表標題 ダウン症候群関連遺伝子Rcn1のカルシニューリン依存的、非依存的な酸化ストレス応答機構の解析
3. 学会等名 第138回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tsai Chun A, 神田 勇輝, 富本 尚史, 田中 妙美, 土屋 葵子, 佐藤 亮介, 高崎 輝恒, 杉浦 麗子
2. 発表標題 PKC/MAPKシグナル活性調節におけるストレス顆粒の役割
3. 学会等名 第138回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本 真鈴, 高崎 輝恒, 藪野 真也, 佐藤 亮介, 遠藤 雄一, 杉浦 麗子
2. 発表標題 MAPKシグナルを標的としたがん細胞増殖抑制効果を有する天然物抽出成分の探索
3. 学会等名 第138回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 土屋 葵子, 神田 勇輝, 佐藤 亮介, 高崎 輝恒, Dieter A. Wol, 杉浦 麗子
2. 発表標題 RNA結合タンパク質Puf4による酸化ストレス応答シグナル制御機構の探索
3. 学会等名 第138回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上山 紗依, 當内 健太, 高崎 輝恒, 佐藤 亮介, 秋末 敏宏, 杉浦 麗子
2. 発表標題 骨肉腫細胞に対するACA-28の細胞増殖抑制効果と作用機序の解析
3. 学会等名 第138回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 土屋葵子, 神田勇輝, 佐藤亮介, 高崎輝恒, Dieter A Wolf, 杉浦麗子
2. 発表標題 Puf4による酸化ストレス応答シグナル制御機構の探索
3. 学会等名 第70回日本薬学会関西支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上山紗依, 當内健太, 高崎輝恒, 佐藤亮介, 秋末敏宏, 杉浦麗子
2. 発表標題 骨肉腫細胞に対するACA-28の細胞増殖抑制効果と作用機序の解明
3. 学会等名 第70回日本薬学会関西支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 濱田直弥, 佐藤亮介, 高崎輝恒, 田邊元三, 足立淳, 朝長毅, 杉浦麗子
2. 発表標題 新規ERKシグナル調節薬ACA-28の適応拡大と細胞死誘導機構の解析
3. 学会等名 第70回日本薬学会関西支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 富内健太, 森梓, 上山紗依, 佐藤亮介, 高崎輝恒, 杉浦麗子
2. 発表標題 ERKシグナル調節薬ACA-28はERK依存的細胞死と抗酸化転写因子NRF-2依存的遺伝子発現を誘導する
3. 学会等名 第70回日本薬学会関西支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 水野綾美, 宮本理穂, 藤原大樹, 神田勇輝, 高崎輝恒, 佐藤亮介, 杉浦麗子
2. 発表標題 新規抗がん剤候補化合物ACA-28依存的なアポトーシス誘導機構におけるMAPK Phosphatase DUSP6の役割
3. 学会等名 第70回日本薬学会関西支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 富本尚史, 神田勇輝, Tsai Chun An, 佐藤亮介, 高崎輝恒, 杉浦麗子
2. 発表標題 RNA helicase活性低下型Ded1DAAD変異はPmk1 MAPKシグナルを正に制御する
3. 学会等名 第70回日本薬学会関西支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤原大輝, 水野綾美, 神田勇輝, 濱田直弥, 高崎輝恒, 佐藤亮介, 杉浦麗子
2. 発表標題 新規抗がん剤シースACA-28に対する各種がん細胞の感受性と脱リン酸化酵素DUSPの関わり
3. 学会等名 第70回日本薬学会関西支部大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 佐藤亮介, 杉浦麗子	4. 発行年 2020年
2. 出版社 南山堂	5. 総ページ数 677
3. 書名 図解 腫瘍薬学	

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------