

API2-MALT1 キメラ遺伝子が 3 例中 2 例に検出されたので、API2-MALT1 キメラ遺伝子の形成に、ピロリ菌による慢性炎症が必ずしも関与しているとはいえないことが明らかとなった。

4) API2-MALT1 トランスジェニックマウスの観察により、API2-MALT1 に腫瘍化能があることが示唆された。

5) CD5 陽性 DLBCL が CD5 陰性 DLBCL に比較し、予後が悪いことが示唆されていたが、多施設大規模研究により確認された。

6) CD5 陽性 DLBCL と CD5 陰性 DLBCL では、CGH 法での遺伝子異常様式が異なることが示唆された。

F. 健康危機情報

本研究は愛知県がんセンターDNA 組換え実験委員会および倫理委員会の許可の元になされた。

G. 研究発表

1. Yamaguchi, M., Seto, M., Okamoto, M., Ichinohasama, R., Nakamura, N., Yoshino, T., Suzumiya, J., Murase, T., Miura, I., Akasaka, T., Tamaru, J., Suzuki, R., Kagami, Y., Hirano, M., Morishima, Y., Ueda, R., Shiku, H., Nakamura, S.: De nove CD5⁺ diffuse large B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 109 patients. *Blood*, 99: 1-7, 2002.
2. Tagawa H., Miura I., Suzuki R., Suzuki H., Hosokawa Y. Seto M.: Molecular cytogenetic analysis of the breakpoint region at 6q21-22 in T-cell lymphoma/leukemia cell lines. *Genes Chromosomes Cancer*, 34: 175-185; 2002.
3. Nakamura, T., Nakamura, S., Yokoi, T., Suzuki, H., Ohashi, K. Seto M.: Clinicopathologic Comparison between the API2-MALT1 Chimeric Transcript-positive and -negative Gastric Low-grade B-Cell Lymphoma of Mucosa-associated Lymphoid Tissue Type. *Jpn. J. Cancer Res.* 93: 677-684, 2002.
4. Ito, M., Iida, S., Inagaki, H., Tsuboi, K., Komatsu, H., Yamaguchi, M., Nakamura, N., Suzuki, R., Seto, M., Nakamura, S., Morishima Y., Ueda, R.: Related Articles, Links MUM1 / IRF4 Expression Is an Unfavorable Prognostic Factor in B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) / Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). *Jpn. J. Cancer*, 93: 685-694, 2002.
5. Ando, T., Suguro, M., Hanai, T., Kobayashi, T., Honda, H. Seto, M.: Fuzzy Neural Network applied to gene expression profiling for prognosis of diffuse large B-cell lymphoma. *Jpn. J. Cancer Res.* 93: 1207-1212, 2002.
6. Seto, M.: Molecular mechanisms of lymphomagenesis through transcriptional dysregulation by chromosome translocation. *Int. J. Hematol.*, 1: 323-326, 2002.
7. Nomura, K., Yoshino, T., Nakamura, S., Akano, Y., Tagawa, H., Nishida, K., Seto, M., Nakamura, S., Ueda, R., Yamagishi, H., Taniwaki, M.: Detection of t(11;18) (q21;q21) in marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphocytic tissue type on paraffin-embedded tissue sections by using fluorescence in situ hybridization. *Cancer Genet. Cytogenet.*, 140: 49-54, 2003.

厚生科学研究費補助金 (がん克服戦略研究事業)
分担研究報告書

固形腫瘍の発生と増悪に関わる分子病態の解析

分担研究者 高橋 隆 愛知県がんセンター研究所・分子腫瘍学部長

研究要旨 (1) 各々の症例に個別的に最適な抗がん剤の選択を可能とする予測法の開発を目指し検討を進めた。ヒト肺がん細胞株 20 株を用い、9 種類の肺がん治療にもちいられる抗がん剤に対する IC_{50} 値の決定と、9,238 遺伝子を対象とした網羅的遺伝子発現解析を進めた。現在、得られたのデータについてバイオインフォマティクス解析を行い、感受性予測に有用な遺伝子の抽出を進めつつある。

(2) ヒト肺がん細胞株 10 株を用い、我々がこれまでに存在を明らかにしてきたヒト肺がんにおける高頻度の M 期チェックポイント異常が、肺がん治療にもちいられる微小管作用性抗がん剤によるアポトーシス誘導に対する抵抗性に、特異的に関連していることを明らかとした。今後は、M 期チェックポイント異常の分子機序解明と、微小管作用性抗がん剤に対する感受性回復法の開発を目指し、さらなる研究を展開する予定である。

A. 研究目的

難治性固形がんの代表たる肺がんの分子病態を明らかにすべく、種々のがん遺伝子、がん抑制遺伝子の異常の関与について検討を加えてきた。本年度の研究の目的は、(1) 肺がん細胞株パネルを用い、遺伝子発現プロファイルに基づいた抗がん剤感受性予測法の樹立へむけた検討を開始すると共に、(2) 肺がんを高頻度に検出した M 期チェックポイント異常と、肺がん治療にしばしば用いられる微小管作用性抗がん剤に対する感受性との関連性について検討を加えることにある。

B. 研究方法

(1) ヒト肺がん治療薬に対する感受性予測法の

開発：

ヒト肺がん細胞株 20 株(小細胞がん 5 株、扁平上皮がん 5 株、腺がん 7 株、大細胞がん 3 株)から RNA を抽出し、9,238 遺伝子を対象にマイクロアレー法を用いた網羅的遺伝子発現解析を行った。肺がん治療にしばしば用いられる CDDP, CBDCA, VP-16, SN-38, GEM, VNR, TXL, TXT, SM-5887 の 9 種類の抗がん剤に対し、これらの肺がん細胞株が示す IC_{50} 値を、MTT 変法によって求めた。

(2) M 期チェックポイント異常と微小管作用性抗がん剤感受性との関連性の検討：

ヒト肺がん細胞株 10 株において、M 期チェックポイント異常の存在を、微小管重合阻害剤である nocodazole 投与 18 時間後の mitotic index 及び

抗ヒストン H3 抗体陽性細胞数を計測することによって検討した。アポトーシスの誘導は、anexin V による染色陽性細胞数及び DAPI 染色においてフラグメンテーションの観察された細胞核数を計測することによって検討した。また、Z-VAD 等の caspase 阻害剤や各種酵素阻害剤を用い、アポトーシス誘導に関わる経路の検討を行った。抗 Bcl-2 抗体による Western blot 解析は常法に従って行った。

C. 結果と考察

(1) ヒト肺がん治療薬に対する感受性予測法の開発：

20 種類のヒト肺がん細胞株について、それぞれが 9 種類の抗がん剤に対して示す IC₅₀ 値をもとめ、合計 180 種類のデータを採取した。得られた IC₅₀ 値は、それぞれ CDDP, 0.13-40.2 μM; CBDCA, 1.84-430 μM; VP16, 0.14-256 μM; SN-38, 0.68-256 nM; GEM, 0.002-64 μM; VNR, 0.11-256 nM; TXL, 0.25-256 nM; TXT, 0.07-256 nM; SM-5887, 0.01-8.99 μM の範囲に分布していた。また、これら 20 株のヒト肺がん細胞株を用い、9,238 遺伝子を対象とし網羅的遺伝子発現解析を進め、すべてのデータ採取を終了した。現在、これらの検討によって得られたデータについてバイオインフォマティクス解析を行い、感受性予測に有用な遺伝子の抽出を進めつつある。

ヒト肺がんは依然として代表的な難治がんであり、その抗がん剤治療は決して十分な効果を得られていない。しかしながら、近年開発された抗がん剤においてはある程度の奏功率が得られている。したがって、個々の症例において感受性を示す抗がん剤が個別的に事前に選択可能であれば、不要な副作用を回避しつつ十分な治療効果を得られる可能性があり、現在遂行中のバイオインフォマティクス解析の成果が大いに期待される。

(2) M 期チェックポイント異常と微小管作用性抗がん剤感受性との関連性の検討：

ヒト肺がん細胞株 10 株において、M 期チェックポイント異常は 4 株 (40%) に検出され、ヒト肺がんの治療にしばしばもちいられる TXL, TXT, VNR などの抗がん剤や nocodazole などの微小管作用性薬剤によるアポトーシス誘導への抵抗性との関連性を検討した。その結果、M 期チェックポイントに異常を持つ肺がん細胞株は、微小管の重合阻害能を持つ VNR や nocodazole 及び、微小管の脱重合阻害を促す TXL や TXT のいずれに対しても、顕著にアポトーシス誘導への抵抗性を示した。さらに、微小管作用性薬剤によるアポトーシス誘導には、caspase に非依存性の経路が主として関与しており、caspase 依存性の経路は大きな役割を担っていないことを示唆する結果を得た。なお、これらの肺がん細胞株パネルにおいて、M 期チェックポイント異常の存在は、DNA 作用性薬剤である cisplatin によるアポトーシス誘導には全く関連性を示さず、微小管作用性抗がん剤の作用に特異的に関連を示すことも明らかとなった。

我々はこれまでにヒト肺がんが高頻度に M 期チェックポイントの異常を示すことを報告してきた。今後の研究の進展によって、M 期チェックポイント異常を示し、微小管作用性抗がん剤に抵抗性を示す肺がん細胞において、抗がん剤感受性を回復する手段の開発につながることを期待される。

D. 結論

網羅的遺伝子発現解析にもとづくヒト肺がん治療薬に対する感受性予測法を開発するために必要な基礎データの採取を終了した。今後は、得られたデータのバイオインフォマティクス解析を進め、感受性予測法の開発へとつなげる予定である。

我々が存在を明らかにしたヒト肺がんにおける高頻度の M 期チェックポイント異常の存在が、肺がん治療にもちいられる微小管作用性抗がん

剤によるアポトーシス誘導に対する抵抗性に、特異的に関連性を示すことを明らかとできた。現在さらに、感受性回復法の開発を視野におき、M期チェックポイント異常の分子機序解明を目指した研究を展開しつつある。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. Konishi, H., Nakagawa, T., Harano, T., Mizuno, K., Saito, H., Masuda, A., Matsuda, H., Osada, H., and Takahashi, T. Identification of frequent G2 checkpoint impairment and a homozygous deletion of 14-3-3 ϵ at 17p13.3 in small cell lung cancers. *Cancer Res.* 62: 271-276, 2002.
2. He, Y., Kozaki, K., Karpanen, T., Koshikawa, K., Yla-Herttuala, S., Takahashi, T., Alitalo, K. Suppression of tumor lymphangiogenesis and lymph node metastasis by blocking vascular endothelial growth factor receptor 3 signaling. *J. Natl. Cancer Inst.* 94: 785-787, 2002.
3. Mizuno, K., Osada, H., Konishi, H., Tatematsu, Y., Fujii, Y., and Takahashi, T. Aberrant hypermethylation of the CHFR prophase checkpoint gene in human lung cancers. *Oncogene* 21: 2328-2333, 2002.
4. Osada, H., Tatematsu, Y., Yatabe, Y., Nakagawa, T., Konishi, H., Tezel, E., and Takahashi, T. Frequent and histological type-specific inactivation of 14-3-3 σ in human lung cancers. *Oncogene* 21: 2418-2424, 2002.
5. Koshikawa, K., Osada, H., Kozaki, K., Konishi, H., Masuda, A., Tatematsu, Y., Nakao, A., and Takahashi, T. Significant up-regulation of a novel gene, CLCP1, in a highly metastatic lung cancer subline as well as in lung cancers in vivo. *Oncogene* 21: 2822-2828, 2002.
6. Yatabe, Y., Osada, H., Tatematsu, Y., Mitsudomi, T., and Takahashi, T. Decreased expression of 14-3-3 σ in neuroendocrine tumors is independent of origin and malignant potential. *Oncogene* 21: 8310-8319, 2002.
7. Yatabe, Y., Mitsudomi, T., and Takahashi, T. TTF-1 expression in pulmonary adenocarcinomas. *Am. J. Surg. Pathol.* 26: 767-773, 2002.
8. Hamajima, N., Ito, H., Matsuo, K., Saito, T., Tajima, K., Ando, M., Yoshida, K., and Takahashi, T. Positive association between smoking habits and dopamine receptor D2 TaqI A polymorphism in Japanese males. *J. Epidemiol.* 12: 297-304, 2002.
9. Hida, T., Kozaki, K., Ito, H., Miyaishi, O., Tatematsu, Y., Suzuki, M., Seito, T., Matsuo, K., Sugiura, T., Ogawa, M., Takahashi, T., and Takahashi, T. Significant growth inhibition of human lung cancer cells both in vitro and in vivo by the combined use of a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, JTE-522, and conventional anticancer agents. *Clin. Cancer Res.* 8: 2443-2447, 2002.
10. Martinez, J. M., Afshari, C. A., Bushel, P. R., Masuda, A., Takahashi, T., and Walker, N. Differential toxicogenomic responses to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in malignant and nonmalignant human airway epithelial cells. *Toxicol. Sci.* 69: 409-423, 2002.
11. Kammouni, W., Ramkrishna, G., Sithanandam, G., Smith G. T., Fornwald, L. W., Masuda, A., Takahashi, T. and Anderson, L. M. Increased K-ras protein and activity in mouse and human lung epithelial cells at confluence. *Cell*

Growth & Differentiation (in press).

11. Konishi, H., Sugiyama, M., Mizuno, K., Saito, H., Yatabe, Y., Takahashi, T., Osada, H. and Takahashi T. Detailed characterization of a homozygously deleted region corresponding to a candidate tumor suppressor locus at distal 17p13.3 in human lung cancer. *Oncogene* (in press).

がん細胞の増殖・浸潤にかかわる細胞骨格の研究

分担研究者 稲垣 昌樹 愛知県がんセンター研究所 発がん制御研究部 部長

研究要旨

細胞骨格系の極性形成に関与している ERBIN が、p120 カテニン類似蛋白質である p0071 と結合し、細胞間接着の制御に関与している可能性を示した。また細胞がん化に関与することが報告されているセプチン Sept9 の機能解析および性状解析を行い乳腺不死化細胞の分裂に果たす役割りを明らかにした。一方、がん細胞で発現異常が見られる Aurora キナーゼが細胞分裂において中間径フィラメントの等分配に重要な役割を果たすことを示した。

A. 研究目的

がんの増殖・浸潤に関わる細胞骨格蛋白質として、細胞骨格系の極性形成に関与する ERBIN、増殖・浸潤に関与するセプチン、さらに細胞周期制御因子 Aurora キナーゼの機能解析を試みる。更に、抗体を作成し、診断への応用を計る。これらの研究は、いずれもヒト腫瘍を直接対象とした検索であり、得られる成果を、がんの診断・治療・予防に応用することを目指す。

B. 研究方法

(1)細胞骨格系の極性形成に関与する ERBIN と結合する蛋白質を酵母 two-hybrid 法を用いて同定した。ERBIN に対する抗体及び ERBIN 結合蛋白質に対する抗体を作製し、ERBIN がどのように細胞極性を制御しているかを検討した。(2)生化学・分子細胞生物学的技術を用いてセプチンの性状・機能解析を行い、さらにセプチン間の相互作用

の分子機構を解析した。また、白血病、乳がん、子宮がんのサンプルを用い、種々のがん細胞における発現異常を解析した。(3)Aurora キナーゼががんの細胞周期において果たす役割りを、中間径フィラメントやヒストンのリン酸化の観点から、生化学・細胞生物学的に解析した。

C. 研究結果

(1)細胞極性制御因子 ERBIN の機能解析 最近、leucine-rich repeats ドメイン及び PDZ ドメインをもつ Scribble、LET-413、Densin-180、ERBIN などの分子が同定され、これらの分子群 [LAP (leucine-rich repeats and PDZ) 蛋白質ファミリー] が細胞極性形成に関与していることが報告された。ショウジョウバエの Scribble は、Lgl 及び Dlg と同一のシグナル経路で上皮細胞の極性形成に重要な役割を果たしており、がん抑制機能をもつとされる。ErbB2 レセ

プターと結合する分子として同定された ERBIN は、ErbB2 レセプターを basolateral membrane (側基底面) に局在化させる機能をもつと報告されている。私共は、哺乳動物の LAP 蛋白質である ERBIN に興味を持ち、細胞極性形成機構解明のための手がかりとして、ERBIN と結合する蛋白質の探索を開始した。そして、ERBIN の PDZ ドメインと結合する蛋白質として、p120 カテニン・サブファミリーに属するアルマジロ蛋白質である p0071 蛋白質を同定した。MDCK 細胞において ERBIN は p0071 と共に細胞間接着部位に存在した。さらに、低分子量 G 蛋白質 Rho ファミリーのドミナントアクティブ型を発現させると、ERBIN が細胞間接着部位に濃縮することを世界に先駆けて見出した。

(2) セプチン MSF-A の性状・機能解析

哺乳動物セプチン MSF ファミリー (MSF-A, MSF, MSF-B) の性状解析を行った。特異抗体を作成して種々の培養細胞における MSF の発現を検討したところヒト乳腺がん細胞 HMEC には MSF-A のみが発現していた。この細胞における細胞内局在を検討したところ間期において微小管に沿った局在が、分裂期には紡錘体・分裂溝への濃縮が観察された。また生化学的解析により MSF の GTP 水解領域を含む中心領域が微小管と直接結合することが示された。また、コルセミドで微小管構築を崩壊させると MSF-A の繊維状構造も観察されなかった。RNAi で HMEC 細胞中の MSF-A の発現量を減少させると、細胞質分裂の阻害が認められた。これらの結果は、MSF が微小管の機能や細胞質分裂に関与することを示唆した。

(3) Aurora キナーゼの機能解析

Aurora-B は細胞周期において染色体の分離や細胞質分裂の進行に重要な役割を果たしているキナーゼと考えられている。我々は

III 型中間径フィラメント (IF) タンパク質であるビメンチン、GFAP とデスミンが *in vitro* において Aurora-B によりリン酸化され、フィラメント形成能を失うことを見出した。これらの IF 蛋白質の Aurora-B によるリン酸化部位を生化学的に同定した。これらのリン酸化部位には Rho-kinase などと共通のリン酸化部位が存在した。また、我々はビメンチンの 72 番目のセリンとデスミンの 59 番目のセリンが *in vitro* における Aurora-B 特異的リン酸化部位であることを明らかにした。ビメンチンの 72 番目のセリンとデスミンの 59 番目のセリンのリン酸化を特異的に認識する抗リン酸化抗体を作成し免疫染色を行ったところ、その染色は細胞質分裂時の分裂溝特異的であった。さらに Aurora-B、Rho-kinase または両キナーゼによるリン酸化部位をアラニンまたはグリシンに置換したデスミン変異体を作成し細胞内に導入した際の表現形を観察したところ、細胞質分裂時娘細胞間にフィラメントが完全に分離分配できないフィラメントのブリッジ様構造を示した。

D. 考察

(1) 細胞極性制御因子 ERBIN の機能解析

LAP ファミリー蛋白質群は、細胞極性の制御に深く関与しており、また、そのひとつである Scribble は、がん抑制機能をもつとされるが、これまでのところ、その分子メカニズムは不明である。私共は、ERBIN が p0071 との相互作用を介して、細胞間接着に関与していることを見出した。この結果は、LAP 蛋白質は、細胞間接着の制御を通して、細胞極性に影響を与えていることを示唆する。また、がん細胞で、ERBIN による細胞間接着制御がどのような異常をきたしているかが、今後の検討課題である。

(2) セプチン MSF-A の性状・機能解析

ある種の哺乳動物セプチンは細胞内でアクチン線維とよく一致した局在を示し、細胞質分裂の際には分裂溝近傍に集積することから細胞質分裂における役割が示唆されている。本研究では、乳腺細胞においてMSF-Aが微小管と相互作用することとその機能阻害が細胞質分裂異常を引き起こすことを示した。臨床的には、MSFは急性骨髄性白血病遺伝子の転座に関連するとの報告がある一方、乳癌や子宮癌では遺伝子欠失が報告されている。これらの知見はMSFが癌遺伝子あるいは癌抑制遺伝子として機能するという一見矛盾する可能性を提示している。

(3) Aurora キナーゼの機能解析

我々が得た結果から、Aurora-BはRho-kinaseと協調的に働いて分裂溝特異的にIII型IFをリン酸化し、フィラメントの局所的な断裂を引き起こすことが示唆された。これまでに我々は細胞質分裂期に分裂溝で特異的に活性化され、IFをリン酸化する分裂溝キナーゼとして、Rhoキナーゼを同定していた。本研究では、ビメンチン、GFAP、デスミンを用いて、Aurora-Bキナーゼがもう一つの分裂溝キナーゼであることを明らかにした。Aurora-Bキナーゼは*in vitro*においてこれらのIF構成蛋白質をリン酸化した。これらのリン酸化部位は細胞内において分裂後期の分裂溝で特異的にリン酸化されており、Aurora-Bキナーゼは分裂溝キナーゼの特徴を有していた。次に、これらのリン酸化部位に変異を導入することによって、Aurora-Bキナーゼが分裂溝におけるIFの局所的な断裂に重要であることを明らかにした。さらに、Aurora-BキナーゼとRhoキナーゼのリン酸化部位に変異を導入することによって、これらのキナーゼがお互いに協調的に働いていることも明らかになった。

E. 結論

- (1)細胞極性制御因子ERBINの機能解析
細胞極性の制御に関与している分子であるERBINが、p120カテニン類似蛋白質であるp0071と相互作用し、細胞間接着の制御に関与していることを見出した。
- (2)セプチンMSF-Aの性状・機能解析
MSFが、細胞癌化とそれに伴う微小管異常をリンクさせている可能性が認められた。
- (3) Aurora キナーゼの機能解析
Aurora-BキナーゼとRhoキナーゼが、細胞質分裂時に協調的にIF蛋白質をリン酸化し、その構築制御を行っていることを見出した。

F. 健康危険情報

該当無し

G. 研究発表

1. Kawajiri, A., Yasui, Y., Goto, H., Tatsuka, M., Takahashi, M., Nagata, K. and Inagaki, M.: Functional significance of the specific sites phosphorylated in desmin at cleavage furrow: Aurora-B may phosphorylate and regulate type III intermediate filaments during cytokinesis coordinately with Rho-kinase. *Mol. Biol. Cell*, in press
2. Goto, H., Yasui, Y., Kawajiri, A., Nigg, E.A., Terada, Y., Tatsuka, M., Nagata, K. and Inagaki, M.: Aurora-B regulates the cleavage furrow-specific vimentin phosphorylation in the cytokinetic process. *J. Biol. Chem.*, in press
3. Minoshima, Y., Kawashima T., Hirose, K., Tonozuka, Y., Kawajiri, A., Bao Y.C., Deng, X., Tatsuka, M., Narumiya, S., May, W. S. Jr.,

- Nosaka, T., Semba, K., Inoue, T., Satoh, T., Inagaki, M. and Kitamura, T.: Aurora B Phosphorylates MgcRacGAP and Induces PhoGAP Activity during M Phase: Identification of a RhoGAP Indispensable for Cytokinesis. *Dev. Cell*, in press.
4. Nagata, K., Kawajiri, A., Matsui, S., Takagishi, M., Siromizu, T., Izawa, I., Kiyono, T., Itoh, T. J., Hotani, H. and Inagaki, M.: Filament formation of MSF-A, a mammalian septin, in mammary HMEC cells depends on interactions with microtubules. *J. Biol. Chem.* in press.
 5. Goto, H., Yasui, Y., Nigg, E.A. and Inagaki, M.: Aurora-B phosphorylates histone H3 at serine28 with regard to the mitotic chromosome condensation. *Genes to Cells*, 7: 11-17, 2002
 6. Goto, H., Tanabe K., Manser, E., Lim, L., Yasui, Y. and Inagaki, M.: Phosphorylation and reorganization of vimentin by p21-activated kinase (PAK). *Genes to Cells*, 7: 91-97, 2002
 7. Izawa, I., Nishizawa, M., Ohtakara, K. and Inagaki, M. Densin-180 interacts with δ -catenin/neural plakophilin-related armadillo-repeat protein at synapses. *J. Biol. Chem.*, 277: 5345-5350, 2002
 8. Izawa, I., Nishizawa, M., Tomono, Y., Ohtakara, K., Takahashi, T. and Inagaki, M.: ERBIN associates with p0071, an armadillo protein, at cell-cell junctions of epithelial cells. *Genes to Cells*, 7: 475-485, 2002
 9. Ohtakara, K., Nishizawa, M., Izawa, I., Hata, Y., Matsushi, S., Taki, W., Inada, H., Takai, Y. and Inagaki, M.: Denisin-180 directly interacts with MAGUIN-1 and forms a ternary complex with MAGUIN-1 and PSD-95 at synapses. *Genes to Cells*, 7: 1149-1160, 2002
 10. Morisaki, T., Hirota, T., Iida, S., Marumoto, T., Hara, T., Nishiyama, Y., Kawasaki, M., Hiraoka, T., Mimori, T., Araki, N., Izawa, I., Inagaki, M. and Saya, H.: WARTS tumor suppressor is phosphorylated by Cdc2/cyclin B at spindle poles during mitosis. *FEBS Letters*, 529: 319-324, 2002
 11. Chan, W., Kozma, R., Yasui, Y., Inagaki, M., Leung, T., Manser, E. and Lim, L. Vimentin intermediate filament reorganization by Cdc42: Involvement of PAK and p70 S6 kinase. *Eur. J. Cell Biol.*, 81: 1-10, 2002
 12. Driessens, M.H.E., Olivo, C., Nagata, K., Inagaki, M. and Collard, J.G.: B plexins activate Rho through PDZ-RhoGEF. *FEBS Letters*, 529: 168-172, 2002
- H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし