

研究助成 2018 –がん領域–

研究成果報告書（最終） <概要>

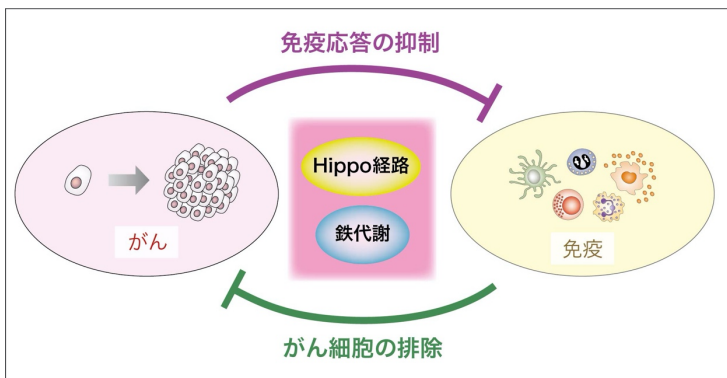
所 属	熊本大学大学院生命科学研究部
氏 名	諸石 寿朗
研究テーマ	抗腫瘍免疫応答の成立に関わる分子機構の解明

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は 1 ページにまとめること。（図表、写真などの添付を含む）

**【研究目的】** 細胞は常に自らの置かれた状況を感じ、細胞内外の環境変化に即応して増殖・分化・死などの細胞運命を適切に選択する。このメカニズムには、「細胞内シグナル伝達系」による環境変化に応じた細胞内プログラムの改変と、「代謝調節」による動力供給が協調して働くことが必要であると考えられる。悪性腫瘍は、細胞の形質転換、腫瘍の増大、転移といったいくつもの過程において多様に細胞内シグナルや代謝を変化させ、がん細胞と宿主の相互作用の中で進行していく。本来、がん細胞は宿主にとって異物として認識され免疫系によって排除されるべきであるが、がん細胞は宿主の抗腫瘍免疫応答を抑えるような腫瘍微小環境に身を隠し、免疫系による監視を巧妙にすりぬけ増殖する。このように、腫瘍の発生・進展を理解するためには、がん細胞と免疫細胞それぞれにおいて細胞内シグナルや代謝の変化がその細胞機能に及ぼす影響、および他の細胞機能に与える影響（例：がん細胞内の細胞内シグナルが免疫細胞に及ぼす影響など）の包括的な研究が必要であると考えられる。

**【研究手法】** われわれはこれまでの研究で、Hippo 細胞内シグナルや鉄代謝が広範な生命機能に必須の役割を担うことを明らかにしてきた。そこで、本研究においては、Hippo シグナルと鉄代謝に着目し、それぞれの制御機構に関わる新たな分子メカニズムの解明や、腫瘍微小環境のがん細胞および免疫細胞におけるそれぞれの生命機能の解明を進めている。特に、最近の研究ではがん細胞における Hippo シグナルが免疫細胞の機能を制御することを報告した。そこで、次のがん細胞における鉄代謝が腫瘍進展に与える影響を検証するため、われわれが開発した鉄代謝動態を変化させるマウスモデルを用い、肝臓がんの進展や腫瘍免疫における鉄代謝の役割を研究した。

**【研究結果】** 肝臓に鉄が蓄積するマウスでは、肝臓がんの進展が強力に促進されることがわかった。このマウスでは酸化ストレスによる肝細胞傷害と代償性の細胞増殖、炎症が起きており、これががんの進展に寄与することが RNA シーケンス解析等で明らかになった。さらに、鉄代謝の適正な是正により、肝臓がんの進行が抑制されることも見出した。ヒトの肝臓がん患者においても FBXL5 の発現低下や IRP2 の発現増加が肝臓がんの増悪因子となることが示唆されたことから、これらの分子機能を是正する薬剤の開発は、肝臓がん進展の予防薬となることが期待される。また、免疫細胞における鉄代謝動態がその細胞機能に重要な役割を担う可能性を見出したことから、本研究の発展課題として、腫瘍微小環境における鉄代謝動態と腫瘍進展の関係性を今後の研究でさらに明らかにしていきたい。



## 研究助成 2018 –がん領域–

## 研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

所	属	熊本大学大学院生命科学研究部
氏	名	諸石 寿朗

## 1. 論文発表実績

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。
- ・ 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。
- ・ 国内外雑誌を問わない。
- ・ 印刷中は in press と記入、投稿中の論文はその旨を記載すること。なお学会のアブストラクトは含めない。
- ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。

1	Yamauchi, T., and <u>Moroishi, T.</u> The Yin and Yang of tumor-derived extracellular vesicles in tumor immunity. <b>J. Biochem.</b> in press [ <a href="https://doi.org/10.1093/jb/mvaa132">https://doi.org/10.1093/jb/mvaa132</a> ] (2020).
2	Horiguchi, H., Kadomatsu, T., Miyata, K., Terada, K., Sata, M., Torigoe, D., Morinaga, J., <u>Moroishi, T.</u> , and Oike, Y. Stroma-derived ANGPTL2 establishes an anti-tumor microenvironment during intestinal tumorigenesis. <b>Oncogene</b> 40, 55–67 (2021).
3	Luo, M., Meng, Z., <u>Moroishi, T.</u> , Lin, K. C., Shen, G., Mo, F., Shao, B., Wei, X., Zhang, P., Wei, Y., and Guan, K.L. Heat stress activates YAP/TAZ to induce the heat shock transcriptome. <b>Nat. Cell Biol.</b> 22, 1447–1459 (2020).
4	Shimoda, M., and <u>Moroishi, T.</u> The Emerging Link between the Hippo Pathway and Non-coding RNA. <b>Biol. Pharm. Bull.</b> 43, 1-10 (2020).
5	Horiguchi, H., Kadomatsu, T., Kurahashi, R., Hara, C., Miyata, K., Baba, M., Osumi, H., Terada, K., Araki, K., Takai, T., Kamba, T., Linehan, W.M., <u>Moroishi, T.</u> , and Oike, Y. Dual functions of angiopoietin-like protein 2 signaling in tumor progression and anti-tumor immunity. <b>Genes Dev.</b> 33, 1641-1656 (2019).
6	Shinchi, H., Yamaguchi, T., <u>Moroishi, T.</u> , Yuki, M., Wakao, M., Hayashi, T., Cottam, H.B., Carson, D.A., and Suda, Y. Gold nanoparticles co-immobilized with small molecule toll-like receptor 7 ligand and $\alpha$ -mannose as adjuvants. <b>Bioconjugate Chem.</b> 30, 2811-2821 (2019).
7	Muto, Y., <u>Moroishi, T.</u> , Ichihara, K., Nishiyama, M., Shimizu, H., Eguchi, H., Moriya, K., Koike, K., Mimori, K., Mori, M., Katayama, Y., and Nakayama, K.I. Disruption of FBXL5-mediated cellular iron homeostasis promotes liver carcinogenesis. <b>J. Exp. Med.</b> 216, 950-965 (2019).
8	Yamauchi, T., and <u>Moroishi, T.</u> Hippo Pathway in Mammalian Adaptive Immune System. <b>Cells</b> 8, 398 (2019).
9	Verma, S., Yeddula, N., Soda, Y., Zhu, Q., Pao, G.M., Moresco, J., Diedrich, J.K., Hong, A., Plouffe, S., <u>Moroishi, T.</u> , Guan, K.L., and Verma, I.M. BRCA1/BARD1 dependent ubiquitination of NF2 regulates Hippo-YAP1 signaling. <b>Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.</b> 116, 7363-7370 (2019).
10	Pan, W.W., <u>Moroishi, T.</u> , Koo, J.H., and Guan, K.L. Cell type-dependent function of LATS1/2 in cancer cell growth. <b>Oncogene</b> 38, 2595-2610 (2019).
11	Mon, E.E., Wei, F.Y., Ahmad, R.N.R., Yamamoto, T., <u>Moroishi, T.</u> , and Tomizawa, K. Regulation of mitochondrial iron homeostasis by sideroflexin 2. <b>J. Physiol. Sci.</b> 69, 359-373 (2019).

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>国内外を問わない。</li> <li>欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2020 年 9 月	第 93 回日本生化学会大会、諸石寿朗、Regulation of anti-tumor immunity by extracellular vesicles and the Hippo pathway
2	2019 年 12 月	第 42 回日本分子生物学会年会、諸石寿朗、細胞外小胞による免疫応答の制御
3		
4		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	リバイス中	<b>eLife</b> Mutually exclusive mutations of BAP1 and SF3B1 in uveal melanoma reveal cancer vulnerability due to synthetic senescence. 著者 12 人中 8 番目
2		
3		
4		