

Life Science Key Notes

— 基礎研究から臨床に向けて —

がんシグナルのライブイメージングがもたらす 新たながん研究展開

平塚 徹

地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪国際がんセンター研究所 腫瘍増殖制御学部
東山 繁樹

地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪国際がんセンター研究所 腫瘍増殖制御学部 部長
国立大学法人 愛媛大学
プロテオサイエンスセンター 細胞増殖・腫瘍制御部門 教授
大学院医学系研究科 生化学・分子遺伝学分野 教授

はじめに

細胞内シグナルの検出は、シグナル分子のリン酸化等の活性化の指標となる分子修飾を特異抗体で検出する生化学的手法が一般的である。しかし、これらの手法では個々の細胞のシグナル活性の時間変化までを追うことはできない。ライブイメージング技術はこの問題点を克服するのみならず、個々の細胞の不均一なシグナル応答性をも明らかにしてくれる。シグナル分子を標的とした様々な抗がん剤に対するがん組織における個々の細胞の応答性を評価することが、より有効性の高い薬剤の開発に繋がる。本稿ではライブイメージング技術がもたらす新たながん研究展開とその応用を紹介する。

ERK は細胞の増殖を制御する細胞内シグナルである

ERK (extracellular signal-regulated kinase) は細胞の増殖を制御するキナーゼ分子としてよく知られている。ERK は核へ細胞内シグナル情報を伝えるマップキナーゼ分子の1つであり、活性化型であるリン酸化型と非活性化型である非リン酸化型が可逆的に入れ替わることによりダイナミックな活性変化を起こす。ERK の活性化は基本的に細胞膜上の EGFR (epidermal growth factor receptor) 受容体の活性化が起点となる。増殖因子に結合した EGFR は自己リン酸化により活性化され、RAS、RAF、MEK といった他のキナーゼの活性化を経て下流である ERK の活性化を引き起こす。活性化された ERK は細胞核内へと移動し、遺伝子転写因子を活性化することにより細胞増殖を誘導する (図1)。

がん と ERK の関連において、ERK は多くのがんにおいて異常活性化が報告されており、その細胞増殖への機能が第一

に注目される場所である。実際、ERK は発がん遺伝子 RAS の転写産物である RAS タンパク質の下流に位置しており、がん細胞の増殖に重要な役割を担うことに疑いの余地がない。EGFR-ERK 経路をターゲットとした分子標的薬も多く開発されており、一定の臨床的効果をあげていると言える。

しかし、ERK 分子の機能は決して細胞増殖の ON、OFF を切り替えるスイッチのようなものではない。ERK は細胞の増殖に限らず、分化、遊走、代謝、細胞死など多くの細胞機能を調節する多機能な分子であり、生理的な組織の維持や発生において精密に制御される分子である。この多機能性こそが ERK に関する研究の難しさであり、細胞機能制御のために ERK が注目されるゆえんである。ERK

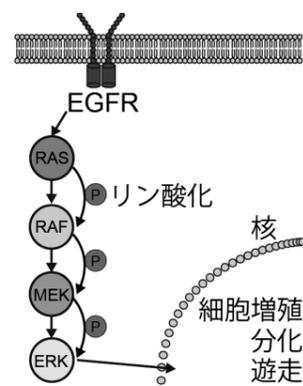


図1：EGFR-ERK 経路による細胞機能制御
細胞はその細胞膜状の受容体である EGFR により増殖シグナルを受け取る。それは RAS の活性化につながり、さらにその下流因子である RAF、MEK、ERK へとリン酸化が連続的に起き、活性化される。活性化された ERK は核内へと移行し、様々な転写因子の活性化を通じて、細胞増殖、遊走、分化などの細胞機能を制御する。

がいかにして多くの細胞機能を使い分けるかというメカニズムに関しては、ERK の時間的・空間的な活性パターンの違いがかつより注目されているところであるが、未だにそれがどのようなものであるかは不明な点が多い。

がん治療のターゲットとしての ERK

一方、がんにおける EGFR-ERK 経路の制御に目を向ければ、現状の抗がん剤治療において、ERK の活性およびがんの細胞増殖活性を下げるために、EGFR 阻害剤である Gefitinib、Erlotinib、Afatinib、RAF 阻害剤である Vemurafenib、MEK 阻害剤である Trametinib が世界的に使用されている (図2)。しかし、がん細胞の不均一性や耐性獲得による問題は、がんの

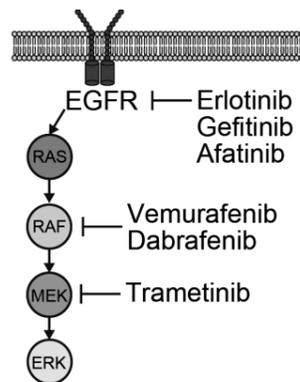


図2：EGFR-ERK 経路を標的にした分子標的薬

がんにおいて異常活性化が知られる EGFR-ERK 経路を標的にした分子標的薬が開発され、がん治療に用いられている。がんの種類などにより、どの分子を標的にした薬剤が奏効するかは異なっている。

分子標的薬全般の課題として根強く存在している。従来の分子活性をただ抑制するという量的なアプローチだけでなく、どのように細胞内シグナルを抑制すれば細胞増殖を最適に制御できるかという質的なアプローチが必要となっている。

そこで本稿では、筆者が行っているライブイメージング技術に基づいた ERK 活性の時空間的なダイナミクスと細胞機能の関連について紹介し、さらにヒト膀胱がん由来オルガノイドを例に、がん細胞における ERK 活性の不均一性の一端および今後の課題について議論させていただきたい。

ERK 活性をシングルセルで検出するための手法

細胞内の ERK 活性を検出する手法には、リン酸化 ERK に対する抗体を用いた免疫染色法やウェスタンブロッティング法が挙げられるが、これらの手法では個々の細胞の ERK 活性の時間変化までを追うことはできない。そのためはライブイメージング、および ERK 活性を検出できる蛍光プローブが必要となる。まず、ライブイメージングには当然、顕微鏡が必要となる。比較的安価で広く用いられる落射型蛍光顕微鏡は、一般的な2次元培養細胞の観察に用いられる。一方、Z軸方向の分解能が必要となる3次元培養や生体ライブイメージングにおいては共焦点顕微鏡や多光子顕微鏡などの顕微鏡が必要となる。一方、蛍光プローブに関しては、ERK 活性を検出する手法として、例えば green fluorescent protein (GFP) を ERK に結合させた融合させる手法は有用ではない。キナーゼ活性はその分子がリン酸化されているかで決定されるため、単なる発現や局在をモニターするための蛍光プローブが必要であるためである。Förster resonance energy transfer (FRET) を利用した蛍光プローブはリン酸化状態を検出する手法の1つである。FRET とは、2種類の蛍光タンパク間におけるエネルギーの移動により、励起した蛍光タンパクに隣接する別の蛍光タンパクから蛍光が発せられる現象である (図3)。この FRET を使用した FRET プローブは、タンパク間相互作用を検出するために利用することが可能であり、キナーゼ活性をモニターするためにも有用である。ERK の活性をモニターする FRET プローブは2008年に Harvey らによって報告された Extracellular regulated-signal kinase activity reporter (EKAR¹) 以来、改良が近年に至るまで続けられ、高感度かつ特異性の高いプローブが開発されている²⁴。その基本構造は、青色蛍光タンパク質である CFP と黄色蛍光タンパク質である YFP、およびそれらをつなぐ領域から構成される。さらに両者の間には、活性化型 ERK によってリン酸化される基質ドメインと、それがリン酸化

された場合に結合する認識ドメイン (WW domain) が存在する (図3)。ERK の活性が低い場合には、そのバイオセンサーは3次的に開いた構造をとり、440nm の光による CFP の励起によって CFP からの蛍光がシグナルとして観察される。一方、ERK の活性が高い場合には、基質ドメインがリン酸化を受け、WW domain と結合することによってバイオセンサーの3次元構造が変化する。具体的には、CFP と YFP の間の距離が非常に近くなり、この状態で CFP を励起する光エネルギーは隣接する YFP へと移動 (FRET) し、YFP からの蛍光がシグナルとして観察される。つまり、YFP への FRET シグナル強度を CFP からのシグナル強度で割った比 (FRET/CFP) によって ERK 活性をモニターすることができる (図3)。以後、この ERK の FRET バイオセンサーを用いて明らかになった ERK 活性の時空間的なダイナミクスを紹介させていただきたい。

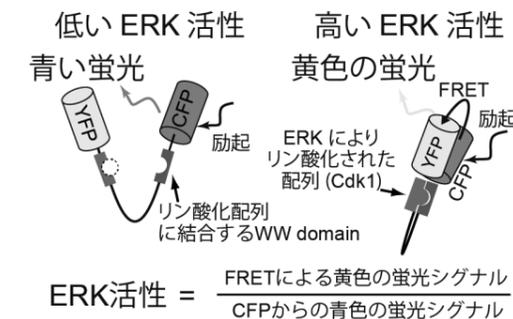
ERK のパルス様活性化と伝搬

ERK の FRET プローブが高感度になった利点は、がんなどの病態で ERK 活性の異常を高感度に捉えられるようになっ

たことだけにとどまらない。例えば、従来の ERK の蛍光プローブは主に培養細胞での実験系に使用されてきたが、その高感度化によって、ノイズシグナルの多いマウス生体での観察においても ERK 活性をシングルセルレベルで検出できるようになっている⁵。筆者は、ERK の FRET プローブの1つである EKAR-EVn-1s² を全身に発現するトランスジェニックマウスを用い、皮膚細胞における ERK 活性を生体にて観察した⁶。その結果、ERK の活性は正常皮膚でも一定ではなく、ときおり局所的な発火と伝搬を示すことを明らかにしている。この現象を筆者は Spatial propagation of radial ERK activity distribution (SPREAD) として報告している (図4)⁶。SPREAD は皮膚でいつも起きているわけではなく、起きていない時と起きていないときがあり、その発生は周囲の細胞の皮膚細胞の増殖と時空間的な関連が認められた。また、その伝搬メカニズムには細胞表面の EGFR を活性化させる EGFR リガンドの切断による活性化が必要であることがわかっている (図4) が、未だその詳細なメカニズムや生物学的な意義については不明である。

また、筆者は創傷治癒過程における ERK 活性も同様に観察している。その結果、創傷治癒における集団的な細胞遊走

図3：ERK 活性を検出する FRET プローブ



$$ERK \text{ 活性} = \frac{\text{FRETによる黄色の蛍光シグナル}}{\text{CFPからの青色の蛍光シグナル}}$$

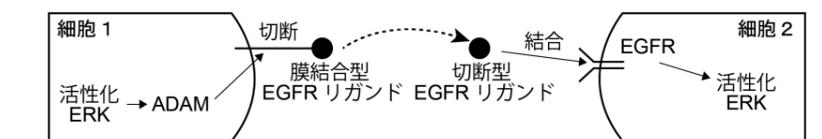
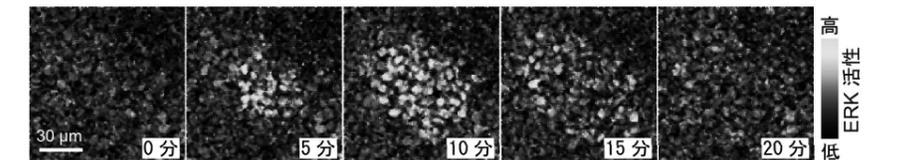


図4：ERK 活性の発火と細胞間伝搬 (SPREAD)

マウスの生体皮膚において、ERK 活性が発火し周囲へと広がる現象、Spatial Propagation of Radial ERK Activity Distribution (SPREAD) が見られる。ERK 活性化を起こした細胞は、ADAM と呼ばれるメタロプロテアーゼの活性化を介して、EGFR リガンドを切断する。切断されたリガンドは隣の細胞の EGFR に結合し活性化することによって ERK 活性を周囲へと伝搬させる。

の際に ERK 活性が傷口より連続的に伝搬することを明らかにしている。これについては書面上での表現が困難であるため、是非、論文中の動画をご覧ください⁶。さらに、後の培養細胞を用いた検討により、この ERK 活性の伝搬は細胞遊走の方向決定に重要であることが明らかとなっている⁷。

この様な現象はシングルセルのレベルで見れば、ERK のパルス様の一過性活性化としてとらえられる。この様な ERK のパルス様活性は複数の細胞種において確認されている⁸⁻¹²。筆者は、ヒト表皮幹細胞で ERK 活性をライブイメージングすることで、表皮幹細胞の幹細胞状態によって ERK 活性の時間パターンが変化することを示している¹¹。皮膚幹細胞は、増殖活性の低い休止期の状態から、盛んな増殖をする増殖期を経て、細胞増殖を行わない分化細胞へと推移する¹³。この様な幹細胞状態の推移における ERK 活性の時間パターンを観察したところ、ERK 活性は定常的に高い状態（休止期幹細胞）に始まり、パルス状の活性化を伴うパターンに変化し（増殖期幹細胞）、次第にパルスが消失することで定常的に低い状態（分化細胞）へと推移することが明らかとなった（図5）¹¹。

以上のように、発がんメカニズムおよび治療ターゲットとして注目される ERK の活性状態は、正常の組織維持においてさえ、時空間的に非常にダイナミックな制御が行われており、それが細胞増殖を含む多様な細胞機能の制御に関与している。それでは、このような ERK 活性のダイナミクスをがん研究においてどのように検出し、活かしていくべきであろうか。以降、現在筆者が取り組んでいる膵がんオルガノイドのライブイメージングの系を例に、今後、当該分野でどのようなアウトプットが得られるか、どのような技術的問題点が存在しているかという点を議論したい。

オルガノイドを用いた膵がん研究

膵がんは非常に悪性度の高いがんとして知られ、その10年生存率は5%に満たない。他のがんと同様、分子標的薬による新規治療法が適用されているにもかかわらず、この現状は非常に厳しいものであると言わざるを得ない。その原因はいくつか議論されているが、(1) 早期診断が困難であり、発見された時にすでに進行度の高いがんであることが多いこと、(2) 浸潤、転移が多く見られるがんであること、(3) 抗がん剤に対して抵抗性のあるケースが多いこと、(4) がん細胞が単一の性質を持った細胞の集団ではなく、それぞれ異なった性質を持つ細胞群であること（がんの不均一性）が挙げられる。

これらの問題に取り組むために、近年の基礎研究において、(1) これまでの主にマウスを用いたがんモデルでなく、ヒトがん細胞を用いること、(2) ヒトがん細胞をなるべく実際の生体環境に近い状態で使用すること、(3) がん細胞を細胞集団の平均で評価するのではなく、個々の細胞で評価すること、が重視されている。特に、シングルセルのシーケンス技術の発展により、個々のがん細胞の遺伝子発現状態の違い、治療効果との相関などが明らかとなっており、ますますこれらのアプローチは重要になると考えられる。また、近年注目されている手法が、患者由来がん細胞を用いたオルガノイドを用いたアプローチである。オルガノイドとは、マトリゲルと呼ばれるゲル基質中に細胞を培養することによって得られる3次元的な細胞集合体であり、生体外の培養状態でありながら生体内の細胞外基質の状況を模したシステムとして注目されている。典型的には、オルガノイドは球状の構造であり、細胞はその外周を覆うように配列されている（図6）。実際に膵がん研究においてもオルガノイドを用いた研究は注目されており、本邦の内閣府のムーンショット型研究開発制度「生体内ネットワークの理解による難治性がん克服に向けた挑戦」においても、オルガノイドをその中心にして、細胞生物学手法、マルチオミックス、イメージング、数理・AI といった複合的なアプローチでの研究が進められている。

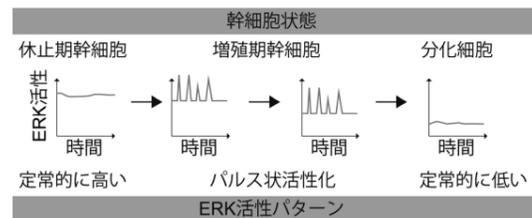


図5：幹細胞状態変化に伴う ERK 活性パターンの変化
ヒト表皮幹細胞において、幹細胞状態が休止期から増殖期、分化細胞へと変化するにつれ、ERK 活性は、常に高い状態からパルス状活性化状態を経て常に低い状態へとダイナミックに推移する。

筆者は現在、膵がん患者由来オルガノイドのライブイメージングに取り組んでいる。前述の ERK 活性をモニターする FRET バイオセンサーを細胞に発現させ、深部観察が可能な共焦点顕微鏡や多光子顕微鏡を用い、ERK 活性をシングルセルレベルで検出している。これにより、ERK 活性の不均一性が明らかになるものと考えられる。ここで不均一性には様々なレベルが存在することに触れておきたい。それは、(1) 個々のがん細胞における ERK 活性の不均一性、(2) 個々のオルガノイドにおける不均一性、(3) オルガノイドの由来となった個々の患者による ERK 活性の不均一性、である。(1) の個々のがん細胞における違いは、オルガノイドを用いた手法にかかわらず、従来の2次元培養でも解析が行われるものである。細胞認識のための画像解析には様々な有料、無償のソフトウェアが存在するが、筆者は無償のソフトウェアである Fiji/ImageJ のプラグインである Trackmate¹⁴ および Cellpose¹⁵ を用いている。Trackmate は、粒状の構造の認識およびトラッキングに優れており、細胞の場合には核に蛍光シグナルが存在する場合に非常に有用である。一方、Cellpose は機械学習に基づいたアルゴリズムによって細胞を分画化することが可能であり、蛍光シグナルが細胞質に存在する場合や細胞密度が高い場合に特に有用である。一方、(2) の個々のオルガノイドの検出においては、筆者の知る限り一般的なソフトウェアやプラグインは存在しないのではないかと思う。筆者は個々の細胞どうしの距離を計算し、それが一定値以下の細胞群をクラスターとして検出することでオルガノイドの自動検出を行っている。しかし、それだけでは複数のオルガノイドが近接した場合に1つのオルガノイドとして認識されてしまうエラーが生じるため、自動検出の後にエラーを人間の目で補正を行っている。さらに、(3) の由来となる患者のがんの違いは当然注目に値するところである。それぞれに異なる遺伝子変異パターンおよび遺伝子発現パターンを持っており、当然 ERK

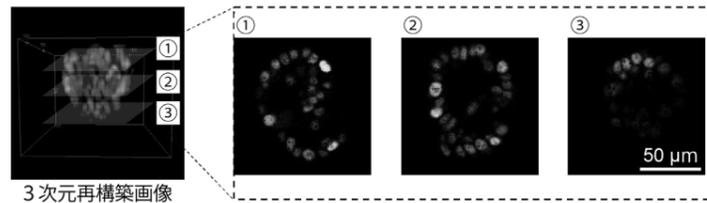


図6：ヒト膵がんオルガノイドの3次元ライブイメージング

マトリゲルの中でヒト膵がん細胞は球状のオルガノイド構造を形成する。本画像は、ERK 活性を検出する EKAR-EVnls を発現させたオルガノイドを二光子顕微鏡にて撮影して得られたものである。

膵がんオルガノイドのライブイメージング

巨大化するライブイメージングデータ

活性や薬剤への応答性の違いが認められる。

巨大化するライブイメージングデータ

これらの3つのレベルでの分子活性の不均一性の解析は必然的に巨大なデータ容量となる。従来の2次元の解析と比較し、3次元となればデータ量は数十倍になり、さらに時間変化を追うためのタイムラプス撮影においては、さらにその数十倍のデータとなる。実際、筆者の扱うイメージングデータも長期の3次元イメージングでは500ギガバイトに及ぶ巨大データとなっており、通常のコンピュータではデータを全て表示させることすら不可能である。筆者はプログラムによる画像解析によって大容量のデータを扱っているが、今後、画像解析技術の更なる発展や数理系研究者の協力がますます重要になってくるものと考えている。

膵がんライブイメージングの実際と課題

図7にオルガノイドの ERK 活性解析の一例を示した。まず、単一細胞レベルの解析において、数千細胞の解析の結果、同一患者由来の膵がん細胞であっても、ERK の活性には大きな違いがあることがわかる。さらに、その活性分布は、単純な正規分布となっておらず、複数のがん細胞集団が存在している可能性を示唆している。また、オルガノイドごとの解析において、ERK の平均活性レベルとオルガノイドの増殖には相関関係が見られるものの、ERK 活性が高ければ必ずしもオルガノイドが増殖するわけではなく、ERK 活性はオルガノイド増殖のための必要条件の1つではないかと考えられる。さらに、ここでオルガノイドのサ

イズに注目すれば、イメージングによって得られた数千の細胞のうち、ほとんど（およそ70%）の細胞はオルガノイドを形成せず、シングルセルもしくは2細胞の状態であることは特筆に値する。一般的なオルガノイド研究においては、その70%の細胞を含めた状態でウェスタンブロットニングなどの手法で平均としてのタンパク質発現量などの解析が行われていることが多い。また、免疫染色やイメージングにおいては逆に、大きく成長したオルガノイドだけに絞った解析しかされておらず、バイアスのかかったデータになっている可能性がある。このように、オルガノイドを用いた研究は個々の細胞、オルガノイド、患者の違いを明らかにする有望な研究手法であるとともに、そのデータ取得、解析、および解釈に困難をもたらすものである。そのため、今後それを標準化し、簡便化するアプローチも重要になるものと考えられ、膵がんに限らず、オルガノイドを用いたがん研究全体の発展に寄与するものと考えられる。

今後のがん研究の発展のために

近年のがん研究において、ライブイメージングを用いたアプローチは必要不可欠なものとなっている。それは特に、がんの不均一性の解明および耐性獲得のような時間変化を伴うメカニズムの解明において顕著である。がんの治療戦略において、それぞれの患者のがんの状態に応じた個別化医療の実現に向け、網羅的なシーケンス技術とともに重要な立ち位置を占めるものであると筆者は考えている。さらに、FRET を用いた分子活性をモニターするプローブをはじめ、分子活性を光で制御する光遺伝学的アプローチや、CRISPR-Cas9 システムを用いた遺伝子編集技術によって、更なる技術的発展も見込まれる分野である。今後、ライブイメージング手法が多くの研究者に

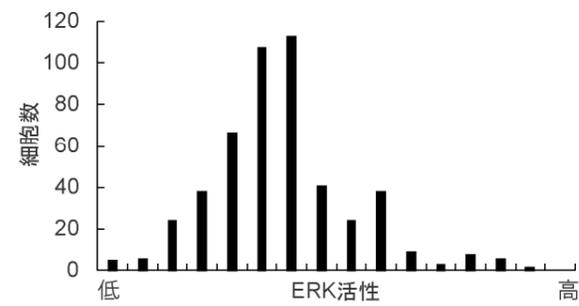
って手軽に利用できるものとなり、がんのメカニズムの理解および治療に大きく貢献することを期待したい。

謝辞

本稿の執筆および研究の遂行にあたり、ご指導を賜りました大阪国際がんセンター研究所 谷口直之所長、京都大学大学院医学研究科の松田道行教授および英国 King's College London Centre for Gene Therapy & Regenerative Medicine の Fiona Watt 教授に厚くお礼申し上げます。

1. A genetically encoded fluorescent sensor of ERK activity, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105(49):19264-19269, 2008. CD Harvey, AG Ehrhardt, C Cellurale, H Zhong, R Yasuda, RJ Davis, K Svoboda
2. Development of an optimized backbone of FRET biosensors for kinases and GTPases, *Mol Biol Cell*, 22(23):4647-4656, 2011. N Komatsu, K Aoki, M Yamada, H Yukinaga, Y Fujita, Y Kamioka, M Matsuda
3. A platform of BRET-FRET hybrid biosensors for optogenetics, chemical screening, and in vivo imaging, *Sci Rep*, 8(1):8984, 2018. N Komatsu, K Terai, A Imanishi, Y Kamioka, K Sumiyama, T Jin, . . . M Matsuda
4. Redundant roles of EGFR ligands in the ERK activation waves during collective cell migration, *Life Sci Alliance*, 5(1), 2022. S Lin, D Hirayama, G Maryu, K Matsuda, N Hino, E Deguchi, . . . M Matsuda
5. Live imaging of protein kinase activities in transgenic mice expressing FRET biosensors, *Cell Struct Funct*, 37(1):65-73, 2012. Y Kamioka, K Sumiyama, R Mizuno, Y Sakai, E Hirata, E Kiyokawa, M Matsuda
6. Intercellular propagation of extracellular signal-regulated kinase activation revealed by in vivo imaging of mouse skin, *Elife*, 4:e05178, 2015. T Hiratsuka, Y Fujita, H Naoki, K Aoki, Y Kamioka, M Matsuda
7. Propagating Wave of ERK Activation Orients Collective Cell Migration, *Dev Cell*, 43(3):305-317 e305, 2017. K Aoki, Y Kondo, H Naoki, T Hiratsuka, RE Itoh, M Matsuda
8. Frequency-modulated pulses of ERK activity transmit quantitative proliferation signals, *Mol Cell*, 49(2):249-261, 2013. JG Albeck, GB Mills, JS Brugge
9. Stochastic ERK activation induced by noise and

単一細胞レベルの解析



オルガノイドレベルの解析

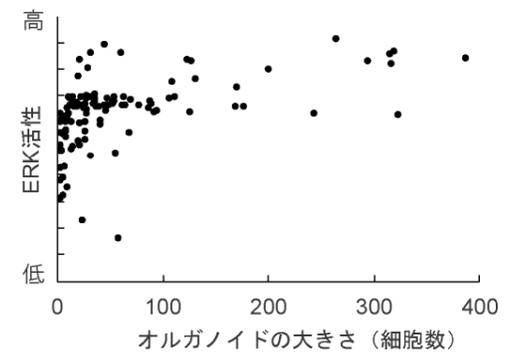


図7：オルガノイドの ERK 活性解析の1例

画像データより得られた1細胞ごと（左）およびオルガノイドごと（右）の ERK 活性の分布。左のヒストグラムでは細胞ごとの ERK 活性の分布をヒストグラムで示す。右の散点図では、それぞれの点が単一のオルガノイドにあたり、それぞれに含まれる細胞数（オルガノイドの大きさ）と平均 ERK 活性の分布を示す。

cell-to-cell propagation regulates cell density-dependent proliferation, *Mol Cell*, 52(4):529-540, 2013: K Aoki, Y Kumagai, A Sakurai, N Komatsu, Y Fujita, C Shionyu, M Matsuda

10. Composite regulation of ERK activity dynamics underlying tumour-specific traits in the intestine, *Nat Commun*, 9(1):2174, 2018: Y Muta, Y Fujita, K Sumiyama, A Sakurai, MM Taketo, T Chiba, . . . M Imajo

11. Regulation of ERK basal and pulsatile activity control proliferation and exit from the stem cell compartment in mammalian epidermis, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 117(30):17796-17807, 2020: T Hiratsuka, I Bordeu, G Pruessner, FM Watt

12. Quantifying single-cell ERK dynamics in colorectal cancer organoids reveals EGFR as an amplifier of oncogenic MAPK pathway signalling, *Nat Cell Biol*, 23(4):377-390, 2021: B Ponsioen, JB Post, JR Buissant des Amorie, D Laskaris, RL van Ineveld, S Kersten, . . . HJG Snippert

13. Epidermal homeostasis: a balancing act of stem cells in the skin, *Nat Rev Mol Cell Biol*, 10(3):207-217, 2009: C Blanpain, E Fuchs

14. TrackMate: An open and extensible platform for single-particle tracking, *Methods*, 115:80-90, 2017: JY Tinevez, N Perry, J Schindelin, GM Hoopes, GD Reynolds, E Laplantine, . . . KW Eliceiri

15. Cellpose: a generalist algorithm for cellular segmentation, *Nat Methods*, 18(1):100-106, 2021: C Stringer, T Wang, M Michaelos, M Pachitariu



平塚 徹

地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪国際がんセンター研究所
腫瘍増殖制御学部 研究員

【略歴】

2011年3月 大阪大学医学部医学科 卒業
 2015年3月 京都大学大学院医学研究科博士課程 修了
 2015年6月
 – 2021年3月 英国 King’s College London, Centre for Stem Cells and Regenerative Medicine, Research Associate
 2021年4月
 – 2022年12月 京大生命科学研究科 高次生命科学専攻システム生物学分野 特定助教
 2022年1月– 地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪国際がんセンター研究所分子細胞生物学部 研究員
 現在にいたる



東山 繁樹

地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪国際がんセンター研究所
腫瘍増殖制御学部 部長
 国立大学法人 愛媛大学
 プロテオサイエンスセンター 細胞増殖・腫瘍制御部門 教授
 大学院医学系研究科 生化学・分子遺伝学分野 教授

【略歴】

1982年3月 信州大学農学部 卒業
 1984年3月 信州大学大学院農学研究科修士課程 修了
 1988年3月 名古屋市立大学大学院医学研究科博士課程 修了 (医学博士)
 1988年4月 日本学術振興会特別研究員
 1989年5月 米国ハーバード大学医学部小児病院外科研究部門研究員
 1992年5月 大阪大学医学部 助手
 1999年10月 大阪大学医学部 独立助教授 (保健学科 生化学)
 2002年4月 愛媛大学医学部 教授 (第二医化学)
 2003年10月 独立行政法人科学技術振興機構 さきがけ 21 研究員 (兼任)
 2006年4月
 –現在 愛媛大学大学院医学系研究科 教授 (生化学・分子遺伝学分野)
 2009年4月 愛媛大学プロテオ医学研究センター 教授 細胞増殖・腫瘍制御部門 部門長 (兼任)
 2013年4月
 –現在 愛媛大学プロテオサイエンスセンター 教授 細胞増殖・腫瘍制御部門 部門長
 2021年3月 地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪国際がんセンター研究所 分子細胞生物学部 部長 (兼任)
 2022年4月 地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪国際がんセンター研究所 腫瘍増殖制御学部 部長 (兼任)
 現在に至る