

領域融合レビュー, 5, e004 (2016)
DOI: 10.7875/leading.author.5.e004
2016年4月21日公開

器官のサイズを制御する Hippo-YAP/TAZ シグナル伝達経路

Organ size regulation by Hippo-YAP/TAZ signaling pathway

宮村憲央・仁科博史
Norio Miyamura & Hiroshi Nishina

東京医科歯科大学難治疾患研究所 発生再生生物学分野

要 約

体や器官のサイズがどのように制御されているのかはながらく不明であったが、近年、その分子実態が明らかにされつつある。体のサイズは骨形成により制御され、骨形成の制御は成長ホルモンおよびインスリン様成長因子により担われる。一方、器官のサイズは細胞の数および大きさにより制御される。近年、Hippo-YAP/TAZ シグナル伝達経路が細胞の数を制御することにより、器官のサイズの制御において中心的な役割を担うことが示された。また、Hippo-YAP/TAZ シグナル伝達経路はがんの発症や悪性化にも深く関与することが示されている。さらに、Hippo-YAP/TAZ シグナル伝達経路は器官の3次元の構築を制御することも明らかにされつつある。このレビューでは、成長ホルモンによる体のサイズの制御機構、および、Hippo-YAP/TAZ シグナル伝達経路による器官のサイズの制御機構について解説する。

はじめに

地球上には多種多様な生物が存在し、その体のサイズはさまざまである。哺乳動物では、体長が数cmのマウスから、約2mのヒト、数十mのクジラなどがある（図1a）。イヌでは小型犬と大型犬とで体長（体高）が数倍も異なる（図1b）。こうした体のサイズの制御には、成長ホルモンおよびインスリン様成長因子による骨形成が重要な役割を担うことが示されている。また、哺乳動物の器官において、肝臓は $0.033 \times \text{体重}^{0.87}$ 、心臓は $0.006 \times \text{体重}^{0.98}$ 、脳は $0.011 \times \text{体重}^{0.76}$ の関係にあることが報告されている¹⁾。このように、器官のサイズが体のサイズに対し決まった割合に形成あるいは維持されるしくみの存在が示唆される。しかしながら、こうしたしくみがどのような分子機構により担われているかは不明である。一方、器官の

サイズは器官を構成する細胞の数および大きさにより決定される。近年、器官のサイズを制御するシグナル伝達経路のひとつとして、細胞の数の制御を担うHippo-YAP/TAZ シグナル伝達経路が同定された²⁾。Hippo-YAP/TAZ シグナル伝達経路はショウジョウバエからマウス、ヒトにまで保存されており、器官のサイズの制御において中心的な役割を担うことが示されている。また、器官のサイズの制御の破綻によりがんを発症することが示されており、Hippo-YAP/TAZ シグナル伝達経路と発がんとの関連が注目されている。

1. 体のサイズの制御

1909年、イヌの下垂体を切除することにより体のサイズが低下することが示され、成長を促進する因子が下垂体に存在することが示唆された³⁾。1920年代には、下垂体から分泌されるタンパク質の単離および精製により、成長ホルモンが同定された（図2）。成長ホルモンは視床下部から放出される2種類のホルモンによりその発現が制御される⁴⁾。ひとつは成長ホルモン放出ホルモンであり、成長ホルモンの分泌を促進する。もうひとつはソマトスタチンであり、成長ホルモンの分泌を抑制する。成長ホルモンは骨端線の骨芽細胞に作用し、骨形成を促進し体長を増加させる。また、成長ホルモンの投与により血中に分泌されるタンパク質が発見され、ソマトメジンと命名された。解析の結果、ソマトメジンAおよびソマトメジンCは、それぞれ、インスリン様成長因子IIおよびインスリン様成長因子Iと同定された。インスリン様成長因子はその受容体を介してPI3K-mTORシグナル伝達経路を活性化し、間葉系幹細胞の骨芽細胞への分化を誘導し、骨形成を促進して体長を増加させる^{3,4)}。

成長ホルモンやインスリン様成長因子の体のサイズへの影響について、動物実験の例がいくつか報告されている。

1982 年、成長ホルモンを過剰に発現するトランスジェニックマウスが作出された⁵⁾。このマウスの体重は正常の約 2 倍まで増加し、スーパーマウスと名づけられた。下垂体の発生にかかわる *Prop1* 遺伝子を欠損させたノックアウトマウスの体重は、成長ホルモンの発現の低下により正常の約 50%まで減少した⁶⁾。成長ホルモン受容体のノックアウトマウスや、インスリン様成長因子 I の肝臓に特異的なノックアウトマウスも、約 50%の体重になった⁵⁾。インスリン様成長因子の体のサイズへの影響は、大型犬および小型犬を用いた遺伝的な解析においても示された⁷⁾。大型犬と小型犬とのあいだでインスリン様成長因子 I をコードする遺伝子に 1 塩基多型 (single nucleotide polymorphism : SNP) が検出された。この 1 塩基多型により、小型犬ではインスリン様成長因子 I の分泌量は大型犬の約半分まで減少し、骨形成は低下し体長は減少した。動物の大型化は畜産の分野において関心が高い。近年、成長ホルモンを過剰に発現するトランスジェニックブタは、成長の速度の亢進および約 10%の体重の増加を示すことが報告された⁸⁾。

また、成長ホルモンはヒトにおいて小人症や巨人症の発症にも関与する⁹⁾。小人症の一種である成長ホルモン分泌不全性低身長症は、成長ホルモンの分泌の低下による骨形成の低下を原因として発症する。巨人症は成長ホルモンの過剰な分泌により身長や四肢などに成長の異常を起こすことで発症する。これらの疾患においては、外科的な切除や薬物の投与による治療が確立されている。すでに 1956 年には、小人症の治療に成長ホルモンが有効であることが

証明されており、60 年まえから臨床に応用された長い歴史がある。近年、巨人症においてはソマトスタチン誘導体や成長ホルモン受容体の拮抗薬を投与する治療が行われている。

2. Hippo-YAP/TAZ シグナル伝達経路による器官のサイズの制御

1990 年代、*p53* 遺伝子や *Rb* 遺伝子につぐ新たながらん抑制遺伝子を探索するため、ショウジョウバエのモザイク解析法を用いた遺伝学的なスクリーニングが行われた^{9,10)}。その結果、*Hippo* 遺伝子を含む複数のがん抑制遺伝子がクローニングされ、2003 年、がん抑制シグナル伝達経路として Hippo シグナル伝達経路が発見された(図 3a)。その後、Hippo シグナル伝達経路の標的となるタンパク質として転写共役因子である Yki が同定され、Yki と転写因子との複合体が細胞の増殖や細胞死に関与する遺伝子の転写を制御することが明らかにされた。ショウジョウバエの複眼や翅において Hippo シグナル伝達経路を破綻させると Yki が活性化し、複眼の過形成や翅の肥大が観察された。のちの解析により、Hippo-Yki シグナル伝達経路は細胞の数を制御することにより器官のサイズを制御することが示された。2007 年以降、Hippo-Yki シグナル伝達経路は哺乳動物においても高度に保存されていることが示された⁹⁾(図 3b)。ショウジョウバエの *Hippo* 遺伝子は哺乳動物の *Mst1* 遺伝子および *Mst2* 遺伝子の相同遺伝子である。*Warts* 遺伝子は *Lats1* 遺伝子および *Lats2* 遺伝子の、*Mats* 遺伝子は *Mob1a* 遺伝子および *Mob1b* 遺伝子の、*Yki* 遺伝

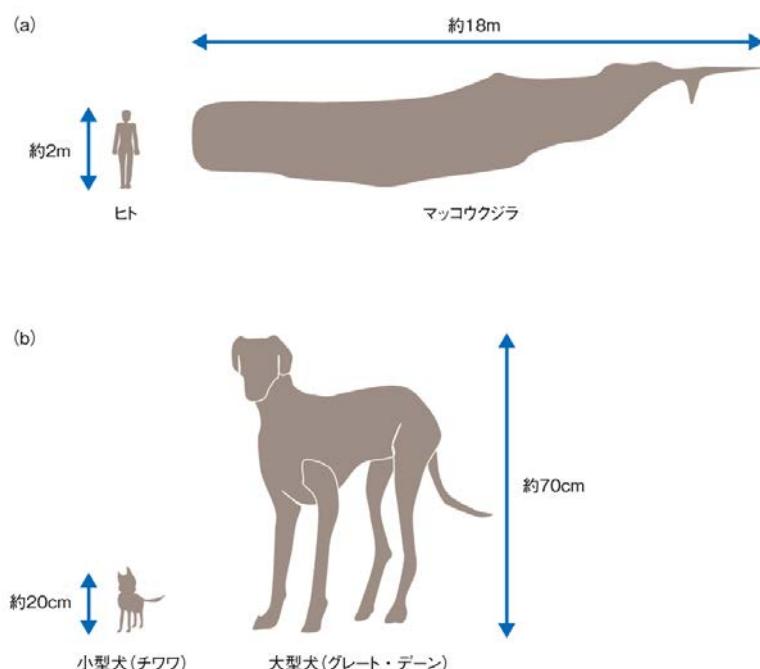


図 1 生物の体のサイズの比較

(a) ヒトとクジラの体長。

(b) 小型犬（チワワ）と大型犬（グレート・デーン）の体高（*Science*, 316, Iss.5821 (2007) の表紙を参考にした）。

子は YAP 遺伝子およびそのパラログである TAZ 遺伝子の相同遺伝子である。

2007 年, YAP をドキシサイクリンに依存して肝臓において過剰に発現するトランスジェニックマウスが作出された^{2,9)}。正常なマウスの肝臓のサイズは体重の約 5% であるが、このトランスジェニックマウスの肝臓のサイズは、ドキシサイクリンの投与のうち 4 週間までに約 5 倍に増大した。興味深いことに、8 週目にドキシサイクリンの投与を中止すると、中止のうち 2 週間までに肝臓はもとのサイズにもどった。こうした肝臓のサイズの可逆的な制御から、YAP は哺乳動物における器官のサイズの制御において中心的な役割を担うことが示唆された。また、Hippo-YAP/TAZ シグナル伝達経路の構成タンパク質のノックアウトマウスについても、肝臓のサイズの増大が報告されている^{2,9)}。Mst1 と Mst2 の肝臓に特異的なダブルノックアウトマウスの肝臓のサイズは生後 2 カ月で約 5 倍に、Mob1a と Mob1b の肝臓に特異的なダブルノックアウトマウスの肝臓のサイズは生後 14 日で約 4 倍に、Sav1 の肝臓に特異的なノックアウトマウスの肝臓のサイズは生後 4~6 カ月で約 1.5 倍に増大した。また、Nf2 遺伝子がコードする Merlin の肝臓に特異的なノックアウトマウスの肝臓のサイズは約 5 倍まで増大したが、さらに YAP を欠損させることによりこの増大は抑制された。この結果から、Merlin の欠損による肝臓の増大は YAP を介し制御されることが示された。肝臓のほか、小腸、皮膚、心臓などの組織においても、Hippo-YAP/TAZ シグナル伝達経路が器官のサイズを制御することが示されている²⁾。

3. 肝臓のサイズを制御するシグナル伝達経路

そのほかにも、肝臓のサイズの増大を示すトランスジェ

ニックマウスやノックアウトマウスが報告されている。転写共役因子 β カテニンのトランスジェニックマウスや、 β カテニンの分解にかかわる APC のノックアウトマウスの肝臓のサイズは 2~3 倍に増大した¹¹⁾。低分子量 G タンパク質 Ras の活性型変異体のトランスジェニックマウス、および、リン酸化酵素 Akt の活性型変異体のトランスジェニックマウスの肝臓のサイズは 2~3 倍に^{12,13)}、ホスファチジルイノシトールトリスリン酸の脱リン酸化を触媒する酵素 PTEN の肝臓に特異的なノックアウトマウスの肝臓のサイズは 2~3 倍に¹¹⁾、細胞接着に関与するインテグリンの関連タンパク質 ILK の肝臓に特異的なノックアウトマウスの肝臓のサイズは約 2.5 倍に¹⁴⁾、オートファゴソームの構成タンパク質である Atg7 のノックアウトマウスの肝臓のサイズは 2~4 倍に増大した¹⁵⁾。一方、肝細胞の増殖に重要である HGF のトランスジェニックマウス、および、細胞周期を制御するサイクリン D1 のトランスジェニックマウスの肝臓のサイズの増大は、それぞれ、約 1.1 倍、および、約 1.5 倍であった^{11,16)}。興味深いことに、Wnt- β カテニンシグナル伝達経路および Akt-mTOR シグナル伝達経路は、Hippo-YAP/TAZ シグナル伝達経路とクロストークすることが明らかにされつつある^{17,18)}。これらの知見から、Wnt- β カテニンシグナル伝達経路あるいは Akt-mTOR シグナル伝達経路の変異による肝臓のサイズの増大は、Hippo-YAP/TAZ シグナル伝達経路を介する可能性が示唆された。

4. 器官のサイズの増大と発がん

さきに述べた肝臓のサイズの増大を示すマウスの多くは、がんを発症する。ドキシサイクリンに依存して YAP を過剰に発現するトランスジェニックマウスは、2 カ月以

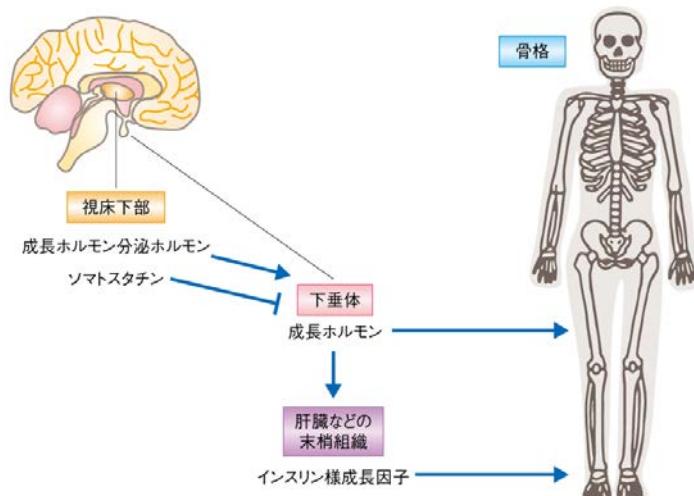


図 2 成長ホルモンおよびインスリン様成長因子による体長の制御

視床下部から分泌される成長ホルモン分泌ホルモンおよびソマトスタチンは、下垂体に作用し成長ホルモンの分泌を制御する。成長ホルモン分泌ホルモンは分泌を促進し、ソマトスタチンは分泌を抑制する。成長ホルモンは肝臓などの末梢組織の細胞に作用し、インスリン様成長因子の分泌を促進する。成長ホルモンおよびインスリン様成長因子は骨形成を促進し体長を増加させる。

上にわたり YAP の活性化が持続されると肝細胞がんを発症した^{2,9}. Mst1 と Mst2 の肝臓に特異的なダブルノックアウトマウスは生後 3 カ月で肝細胞がんを発症した^{2,9}. Mob1a と Mob1b の肝臓に特異的なダブルノックアウトマウスは生後 4 カ月で, Sav1 の肝臓に特異的なノックアウトマウスは生後 8 カ月で, Merlin の肝臓に特異的なノックアウトマウスは生後 6 カ月で, 肝細胞がんと胆管上皮細胞がんの混合がんを発症した^{2,9}. Apc の肝臓に特異的なノックアウトマウスは生後 8 カ月で¹¹, PTEN の肝臓に特異的なノックアウトマウスは生後 10 カ月で¹¹, Atg7 のノックアウトマウスは生後 7 カ月で¹⁵, サイクリン D1 のトランスジェニックマウスは生後 17 カ月で, 肝細胞がんを発症した¹⁶.

ヒトのがん組織において, PTEN 遺伝子や Apc 遺伝子の欠失が生じていることが報告されている^{19,20}. また近年, ヒトのがん組織において, YAP や TAZ の高発現や核への局在の亢進が明らかにされている^{9,21}. さらに, この YAP や TAZ の高発現や核への局在は, がんの予後の不良に相關することが示されている. たとえば, YAP は肝がんの

患者の約 60%, 非小細胞性肺がんの患者の約 60%, 胃がんの患者の約 30%, 卵巣がんの患者の約 15%, TAZ は肝がんの患者の約 50% で, 高発現や核への局在, および, 予後の不良が示されている⁹. しかしながら, ヒトのがん組織において, Mst や Lats の発現の低下や不活性化はみられるものの, これらの遺伝子の変異はあまり生じていない⁹. ヒトのがん組織における YAP や TAZ の高発現や核への局在が, どのような機構により引き起こされているかについては不明な点が多い.

5. YAP/TAZ の活性を制御する細胞外シグナル

正常な細胞の特性のひとつとして, 細胞どうしの接触が密になると増殖を停止する細胞接触阻害が知られている. その分子機構として, 細胞の接触により YAP/TAZ が不活性化し, 細胞の増殖が停止することが示されている²². また, ヒトの上皮細胞を用いた研究により, YAP/TAZ の活性化の状態が細胞外基質の硬度や細胞の形態に応じ変化することが明らかにされた²². 細胞が硬い細胞外基質のうえに存在する場合や, 細胞が広がっていてその面積が

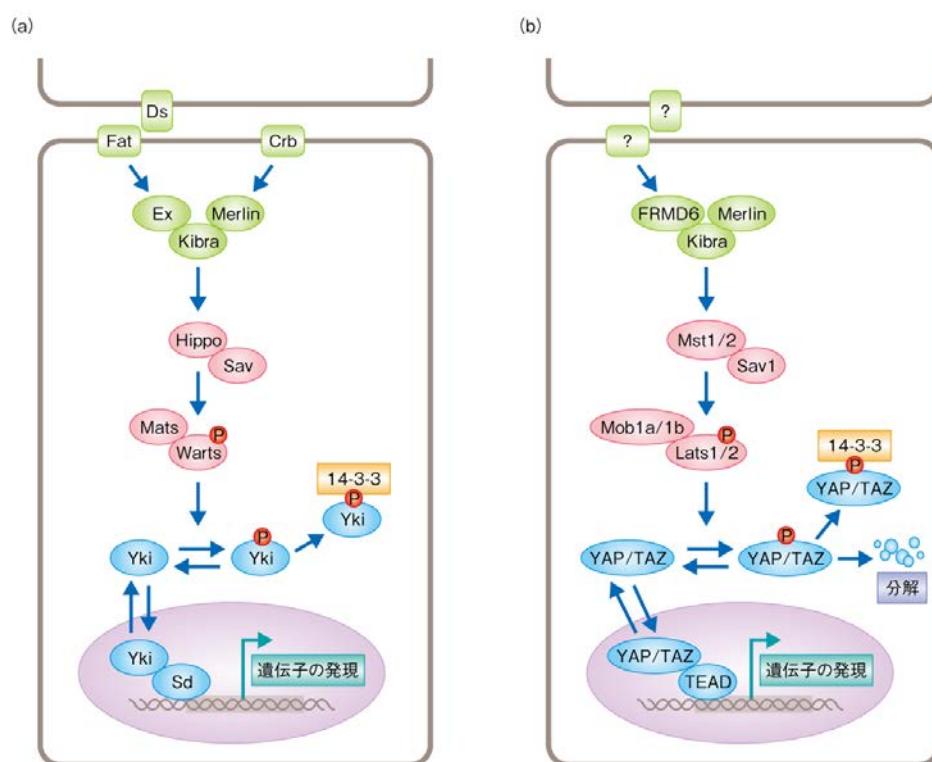


図 3 Hippo-YAP/TAZ シグナル伝達経路の構成タンパク質

(a) ショウジョウバエにおける Hippo-Yki シグナル伝達経路. Hippo 経路は, セリンスレオニンキナーゼである Hippo と Warts, および, 制御タンパク質である Sav と Mats の 4 種類の主要なタンパク質により構成される. Warts の活性化により Yki はリン酸化され, リン酸化型の Yki は 14-3-3 と結合し細胞質に局在する. 脱リン酸化型の Yki は核へと移行し, 転写因子 Sd と結合し遺伝子の発現を制御する. Ex-Merlin-Kibra 複合体は Hippo を活性化する.

(b) 哺乳動物における Hippo-YAP/TAZ シグナル伝達経路. Hippo は Mst1/2 と, Warts は Lats1/2 と, Mats は Mob1a/b と, Yki は YAP/TAZ と, Sd は TEAD と, それぞれ対応する. リン酸化された YAP/TAZ は, 14-3-3 との結合にくわえ, 分解に導かれる.

P : リン酸化.

広い場合には、YAP/TAZ は核に局在して遺伝子の発現を誘導し、細胞は増殖する。一方、細胞が柔らかい細胞外基質のうえに存在する場合や、細胞が縮んでいてその面積が狭い場合には、YAP/TAZ は細胞質に局在し、細胞は増殖を停止する。これらの結果から、YAP/TAZ が細胞外基質からのシグナルのエフェクターとして機能し、細胞の応答を制御することが示された。細胞外基質の硬度のシグナルは細胞骨格であるアクチン線維を介して YAP/TAZ に伝達されると考えられている²²⁾。アクチン線維から YAP/TAZ の活性化にいたる分子機構としては、Lats に依存的な機構および非依存的な機構が報告されている。

6. 3次元の器官の構築を制御する YAP

器官は 3 次元的な細胞の構築を必要とするが、こうした 3 次元の器官の構築を制御する分子機構については不明な点が多い。筆者らは、器官の形成機構に関与する新たなタンパク質を探索するため、メダカの胚を用いた大規模な変異体のスクリーニングを行った²³⁾（新着論文レビューでも掲載）。その結果、3 次元の組織の構造をとれずに体が扁平化する *hirame* (*hir*) 変異体の単離に成功した（図 4a）。ポジショナルクローニングの結果、YAP をコードする遺伝子における変異が原因であることが判明した。張力を測定した結果、細胞張力が低下していること、アクトミオシンネットワークの活性の制御を YAP が担うことが見い出された。また、単一細胞のレベルでのタイムラプス解析から、*hir* 変異体では細胞張力の異常により細胞が重力に抗う方向へと積み上がらず、神経管などの上皮組織が扁平化することが見い出された。さらに、YAP はアクチンの重合の制御を介してフィブロネクチンなどの細胞外基

質の再編成をひき起こし、眼のレンズおよび網膜の正常な組織の配置に関与することが明らかにされた。すなわち、細胞外基質など細胞外からのシグナルは YAP の活性化をひき起こし、活性化した YAP はアクチンの重合を抑制し、細胞外基質を再編成する（図 4b）。こうした YAP を介したフィードバックの機構の存在により、細胞は自らおかれた外環境を感じ適応することができると考えられる。

おわりに

体のサイズおよび器官のサイズの制御を担う分子実態が明らかにされつつある。インスリン様成長因子はショウジョウバエにも保存されており、体のサイズを制御する²⁴⁾。体のサイズも器官のサイズも、種をこえて類似したタンパク質により制御されていることは興味深い。

器官のサイズの制御の破綻によりがんを発症することが示され、個体の維持において器官のサイズの制御が必須の役割をはたすことが明らかにされた。器官のサイズの制御を担う多数のタンパク質が報告されているが、Hippo-YAP/TAZ シグナル伝達経路はその中心的な役割を担う。近年、Hippo-YAP/TAZ シグナル伝達経路を標的とした、がんを含む各種の疾患の治療法の開発が注目されている²⁵⁾。

一方、器官のサイズが体のサイズに対し決まった割合に形成あるいは維持される機構については、いまだ不明である。この機構には、細胞外からのサイズの情報が必要と考えられる。最近、ショウジョウバエを用いた研究から、インスリン様成長因子からのシグナルは PI3K や TOR の活性化を介し Hippo-Yki シグナル伝達経路とクロストーク

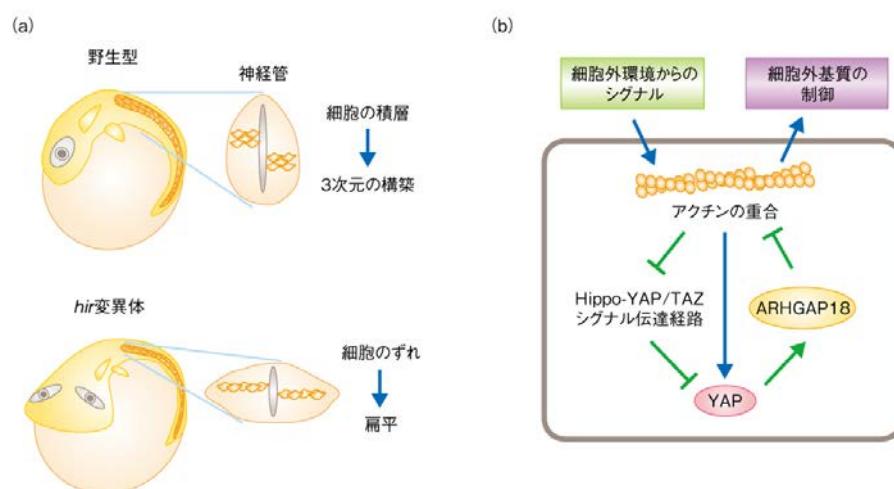


図4 YAP による 3 次元の器官の構築の制御

- (a) 野生型のメダカ、および、YAP を欠失した *hir* 変異体。*hir* 変異体は重力に抗うことができず扁平になる。
- (b) YAP を介した細胞外基質の制御機構。細胞外基質など細胞外環境からのシグナルは、アクチンの重合を促進し YAP を活性化する。活性化した YAP は、ARHGAP18 を介してアクチンの重合を抑制する。アクチンの重合はフィブロネクチンなどの細胞外基質の再編成をひき起こし、細胞外基質を制御する。

することが示された²⁶⁾。インスリン様成長因子のシグナルはYkiを活性化し、細胞の数を増加させ、器官のサイズを増大させた。インスリン様成長因子とHippo-YAP/TAZシグナル伝達経路とのクロストークは、この機構を解明する鍵になる可能性がある。

文 献

- 1) Calder, W. A.: *Size, Function, and Life History*. Harvard University Press, Boston (1984)
- 2) Yu, F.-X., Zhao, B. & Guan, K.-L.: Hippo pathway in organ size control, tissue homeostasis, and cancer. *Cell*, 163, 811-828 (2015)
- 3) Penzo-Mendez, A. I. & Stanger, B. Z.: Organ-size regulation in mammals. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 7, a019240 (2015)
- 4) Kargi, A. Y. & Merriam, G. R.: Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in adults. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 9, 335-345 (2013)
- 5) Kopchick, J. J., List, E. O., Kelder, B. et al.: Evaluation of growth hormone (GH) action in mice: discovery of GH receptor antagonists and clinical indications. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 386, 34-45 (2014)
- 6) Nasonkin, I. O., Ward, R. D., Bavers, D. L. et al.: Aged *PROP1* deficient dwarf mice maintain ACTH production. *PLoS One*, 6, e28355 (2011)
- 7) Sutter, N. B., Bustamante, C. D., Chase, K. et al.: A single *IGF1* allele is a major determinant of small size in dogs. *Science*, 316, 112-115 (2007)
- 8) Ju, H., Zhang, J., Bai, L. et al.: The transgenic cloned pig population with integrated and controllable GH expression that has higher feed efficiency and meat production. *Sci. Rep.*, 5, 10152 (2015)
- 9) Harvey, K. F., Zhang, X. & Thomas, D. M.: The Hippo pathway and human cancer. *Nat. Rev. Cancer*, 13, 246-257 (2013)
- 10) Xu, T., Wang, W., Zhang, S. et al.: Identifying tumor suppressors in genetic mosaics: the *Drosophila* lats gene encodes a putative protein kinase. *Development*, 121, 1053-1063 (1995)
- 11) Newell, P., Villanueva, A., Friedman, S. L. et al.: Experimental models of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.*, 48, 858-879 (2008)
- 12) Stein, T. J., Bowden, M. & Sandgren, E. P.: Minimal cooperation between mutant Hras and c-myc or TGF α in the regulation of mouse hepatocyte growth or transformation *in vivo*. *Liver Int.*, 31, 1298-1305 (2011)
- 13) Ono, H., Shimano, H., Katagiri, H. et al.: Hepatic Akt activation induces marked hypoglycemia, hepatomegaly, and hypertriglyceridemia with sterol regulatory element binding protein involvement. *Diabetes*, 52, 2905-2913 (2003)
- 14) Gkretsi, V., Apte, U., Mars, W. M. et al.: Liver-specific ablation of integrin-linked kinase in mice results in abnormal histology, enhanced cell proliferation, and hepatomegaly. *Hepatology*, 48, 1932-1941 (2008)
- 15) Schneider, J. L. & Cuervo, A. M.: Liver autophagy: much more than just taking out the trash. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 11, 187-200 (2014)
- 16) Deane, N. G., Parker, M. A., Aramandla, R. et al.: Hepatocellular carcinoma results from chronic cyclin D1 overexpression in transgenic mice. *Cancer Res.*, 61, 5389-5395 (2001)
- 17) Kim, M. & Jho, E. H.: Cross-talk between Wnt/ β -catenin and Hippo signaling pathways: a brief review. *BMB Rep.*, 47, 540-545 (2014)
- 18) Tumaneng, K., Schlegelmilch, K., Russell, R. C. et al.: YAP mediates crosstalk between the Hippo and PI(3)K-TOR pathways by suppressing PTEN via miR-29. *Nat. Cell Biol.*, 14, 1322-1329 (2012)
- 19) Pez, F., Lopez, A., Kim, M. et al.: Wnt signaling and hepatocarcinogenesis: molecular targets for the development of innovative anticancer drugs. *J. Hepatology*, 59, 1107-1117 (2013)
- 20) Michelotti, G. A., Machado, M. V. & Diehl, A. M.: NAFLD, NASH and liver cancer. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 10, 656-665 (2013)
- 21) Hayashi, H., Higashi, T., Yokoyama, N. et al.: An imbalance in TAZ and YAP expression in hepatocellular carcinoma confers cancer stem cell-like behaviors contributing to disease progression. *Cancer Res.*, 75, 4985-4997 (2015)
- 22) Dupont, S.: Role of YAP/TAZ in cell-matrix adhesion-mediated signalling and mechanotransduction. *Exp. Cell Res.*, DOI: 10.1016/j.yexcr.2015.10.034
- 23) Porazinski, S., Wang, H., Asaoka, Y. et al.: YAP is essential for tissue tension to ensure vertebrate 3D body shape. *Nature*, 521, 217-221 (2015) [新着論文レビュー]
- 24) Okamoto, N., Nakamori, R., Murai, T. et al.: A secreted decoy of InR antagonizes insulin/IGF signaling to restrict body growth in *Drosophila*. *Genes Dev.*, 27, 87-97 (2013)
- 25) Johnson, R. & Halder, G.: The two faces of Hippo: targeting the Hippo pathway for regenerative medicine and cancer treatment. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 13, 63-79

(2014)

26) Strassburger, K., Tiebe, M., Pinna, F. et al.:
Insulin/IGF signaling drives cell proliferation in part
via Yorkie/YAP. Dev. Biol., 367, 187-196 (2012)

部博士課程 修了, 同年 東京医科歯科大学難治疾患研究所
研究員を経て, 2014 年 同 特任助教(現 助教).

研究テーマ : 組織の構築および恒常性を維持する機構.

仁科 博史 (Hiroshi Nishina)

東京医科歯科大学難治疾患研究所 教授.

研究室 URL : <http://www.tmd.ac.jp/mri/dbio/index.html>

著者プロフィール

宮村 憲央 (Norio Miyamura)

略歴 : 2013 年 東京医科歯科大学大学院生命情報科学教育

© 2016 宮村憲央・仁科博史 Licensed under a Creative Commons 表示 2.1 日本 License