

令和 2 年 6 月 2 日現在

機関番号：83901

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2015～2019

課題番号：15H05910

研究課題名（和文）肺がんの分子病態をノンコーディングRNAから俯瞰するシステムの統合研究

研究課題名（英文）Systems analysis of roles of non-coding RNAs in lung cancer development

研究代表者

高橋 隆 (Takahashi, Takashi)

愛知県がんセンター（研究所）・総長・総長

研究者番号：50231395

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 183,700,000円

研究成果の概要（和文）：“京”スーパーコンピュータを駆使したシステム生物学と最先端の次世代シーケンス解析とプロテオミクス解析を用いたがんの分子生物学的研究の融合を通じ、未だほとんど手つかずであった肺がんの発生・進展に関わるlncRNAの探索・同定とその分子機構の解明を目指してきた。その結果、MYC、TTF-1さらにはp53といった肺がんの発生・進展に極めて重要な役割を担っている転写因子の制御に関わる、新規lncRNAの同定とその分子機序の解明につなげることができた。今後は、とくにMLITやTILRを中心に、さらに詳細な分子機能の解明を進め、肺がんの発生・進展における機能的役割の全貌に迫る予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

蛋白質に関する情報はヒトゲノムの2%以下に過ぎない一方で、70%を超える領域はRNAに転写されている。ノンコーディングRNA（ncRNA）の一種であるマイクロRNAに比して、長鎖ncRNA（lncRNA）のがんにおける役割解明は大きく遅れている。本研究課題の成果は、肺がんの発生・進展に重要な転写因子のMYC、p53、TTF-1の制御に関わる、新規lncRNAの同定とその分子機能の解明に初めて成功したものであり学術的意義は高い。また、システム生物学とがん研究を高度に融合した研究アプローチの有用性を端的に示した点でも意義が高い。今後の創薬開発などへの発展も期待されるなど社会的な意義も高い。

研究成果の概要（英文）：The involvement of long non-coding RNAs (lncRNAs) in the pathogenesis of lung cancers has not been well elucidated, in contrast to great advance in studies on miRNA alterations. In this study, we utilized an integrative approach employing systems biology and detailed molecular biological analyses, which consequently allowed us to identify novel lncRNAs, which forms regulatory network with crucial cancer-related transcription factors including MYC, p53 and TTF-1.

研究分野：分子腫瘍学

キーワード：癌 システム生物学 ノンコーディングRNA

1. 研究開始当初の背景

タンパク質を規定する情報は、ヒトゲノムの僅か 2%にも満たない領域に刻まれている一方で、70%を超えるゲノム領域は RNA に転写されている。我々はこれまでに、スーパーコンピュータを用いたシステム生物学とがん研究の融合によってタンパク質を規定しないノンコーディング RNA (ncRNA) の一種であるマイクロ RNA のがんにおける役割解明を進めてきた。その過程において、がんの発生・進展の分子機構をより良く理解するには、マイクロ RNA に加えて、未だほとんど機能が解明されていない長鎖 ncRNA (lncRNA) を含む、全ゲノムのな遺伝子制御ネットワークの俯瞰的理解が不可欠であると考えに至った。

2. 研究の目的

本計画研究課題は、スーパーコンピュータを用いたシステム生物学とがん研究をより高度に融合し、多様で複雑な分子機序を持つ長鎖 ncRNA (lncRNA) のがんの発生・進展における役割の全貌に迫ることを目的とした。これまでに肺がんの発生・進展への関与を報告してきた MYC, p53, TTF-1 等のがん関連転写因子について、“京”による計算リソース面の制約からの解放のもと、領域長の宮野らが開発した SiGN-BN-NNSR や GIMLET 等のソフトウェアを用いて、その発現或いは転写活性の制御に関わる lncRNA の探索を全ゲノム俯瞰的に進めた。さらに、同定した lncRNA の分子機能の詳細や肺がんの分子病態形成における役割について、次世代シーケンス解析や最先端のプロテオミクス解析を駆使しつつ解明を目指した。

3. 研究の方法

肺がんの生存シグナル維持に必須なリネジ生存がん遺伝子として同定した TTF-1 や、MYC、p53 等のがん遺伝子、がん抑制遺伝子の発現や転写活性を制御する lncRNA を、肺がん腫瘍組織や細胞株の網羅的遺伝子発現解析データセットと“京”スーパーコンピュータを用いたシステム生物学的解析を通じて探索した。さらに、候補 lncRNA について、一般的な分子細胞生物学的な解析に加えて、lncRNA の機能の多様性に鑑み、合成 RNA を用いて vitro でプルダウンしてプロテオミクス解析を遂行する lncRNA 結合タンパク質の網羅的な探索や、lncRNA と結合するゲノム DNA 領域を探索する ChIRP 解析等を用いた検討を進めた。

4. 研究成果

1) 肺がん分子病因関連 lncRNA のシステム生物学的な探索・同定

肺がんの発生・進展に関わるノンコーディング RNA の全ゲノム俯瞰的な探索を、スーパーコンピュータ“京”に実装した、local distance correlation 統計量を基盤とする GIMLET ソフトウェアを用いて進めた。ヒト肺がん腫瘍組織或いは培養細胞株の大規模な遺伝子発現プロファイルと、Ingenuity Pathway Analysis (IPA) の遺伝子セットをもとに MYC の転写制御活性を反映する MYC モジュールを規定し、MYC 遺伝子の活性に影響を与える候補 lncRNA を全ゲノム的に網羅的に探索した結果、最上位候補遺伝子として機能未知の新規 lncRNA を同定し、MYC-modulating lncRNA (MYMLR) と名付けた (図 1)。

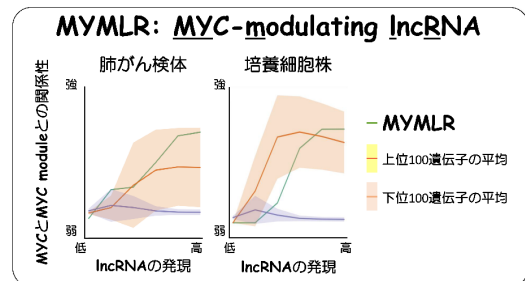


図 1 “京”を用いた MYC の活性を制御する lncRNA のゲノムワイド探索

肺がん細胞株を用いて MYMLR のノックダウンの増殖への影響を検討したところ、MYC のノックダウンと同様に増殖および細胞周期の進行の抑制が観察された。また、MYMLR をノックダウンした肺がん細胞株から RNA を回収してマイクロアレイ解析を行い、gene set enrichment analysis (GSEA) 解析を行ったところ、HALLMARK MYC TARGETS などの MYC 関連遺伝子セットへの強い影響が検出された。興味深いことに、MYMLR のノックダウンによって MYC の発現が著しく低下したことから、MYMLR は MYC の発現を制御することにより、その活性の維持に必須の働きをすることが明らかとなった (図 2)。

次に、我々が肺がんのリネジ生存がん遺伝子として報告した TTF-1 遺伝子 (Tanaka H, et al., Cancer Res., 2007) の転写活性を制御する lncRNA、あるいは TTF-1 によって制御される lncRNA の網羅的探索を進めた。TTF-1 低発現の肺がん細胞株に、テトラサイクリン誘導型 TTF-1 を導入し、TTF-1 のテトラサイクリン依存性の発現誘導に応じて変動する遺伝子群を選択し、TTF-1 の活性を反

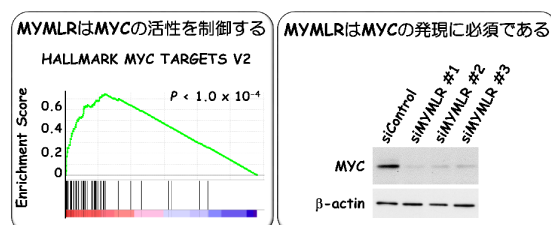


図 2 MYMLRによる MYC の発現と活性の制御

映する TTF-1 モジュールとして規定した。GIMLET ソフトウェアを用いて TTF-1 を制御する、あるいは TTF-1 によって制御される lncRNA の網羅的な探索を行った結果、機能未知の新規 lncRNA を同定した。この新規 lncRNA は TTF-1 による直接の転写活性化によって発現誘導され、肺がん細胞株の運動能の維持に関わることが明らかとなった。Motility-regulating lncRNA induced by TTF-1 (MLIT) と名付け、その分子機能についてさらなる検討を開始した。

このようにして我々は、“京”スーパーコンピュータを用いたシステム生物学的解析を通じて、数千から2万種以上も存在すると考えられている機能未知の lncRNA の中に、肺がんの分子病態の形成に重要な転写因子を制御する lncRNA、或いは逆に下流において発現制御される lncRNA が存在することを明らかとすることに成功した。

2) 肺がん分子病因関連 lncRNA の分子細胞生物学的な機能解明

lncRNA の機能は極めて多様であり、近年ごく一部ではあるが、その作用機序が明らかになりつつある。タンパク質と結合して下流の遺伝子発現を制御する HOTAIR などの lncRNA や、mRNA あるいはマイクロ RNA と結合してその機能や安定性に関わる H19 などの lncRNA が知られている。本研究課題を通じて肺がんに関わる lncRNA として探索・同定した MYMLR, MLIT, TILR について、その分子機能を明らかにするべく、以下の検討を行った。

ヒト肺がん細胞における MYMLR による MYC の発現制御機構の詳細を解明するために、マスペクトロメトリーを用いて MYMLR 結合タンパク質を網羅的に探索した。その結果、MYMLR 結合タンパク質として PCBP2 を同定した。in vitro における合成 RNA と蛋白を用いた実験によって MYMLR と PCBP2 の直接結合を、また RNA immunoprecipitation (RIP) 法によって細胞内在性の MYMLR と PCBP2 の結合を明らかにした。肺がん細胞株における PCBP2 のノックダウンは、MYMLR のノックダウンと同様に MYC の発現を抑制した。また、GSEA 解析は PCBP2 のノックダウンは、MYMLR 同様に MYC 関連遺伝子セットに有意な影響を及ぼした。

MYMLR の発現が、肺がん細胞株において1細胞あたり1コピー以下と非常に低発現なことや、MYMLR と PCBP2 の両者が MYC 遺伝子の mRNA の新規合成の維持に必要なことを明らかにした。さらに MYMLR がゲノム上の MYC のエンハンサー領域と結合して MYC の転写を維持している可能性について、以下の如くに検討した。肺がん細胞株をグルタルアルデヒド固定した後に、MYMLR に対するビオチン化アンチセンスオリゴを用いて細胞内在性の MYMLR をプルダウンする chromatin isolation by RNA purification 法 (ChIRP) による解析を行ったところ、MYMLR が MYC のエンハンサーとプロモーターの双方に結合することを明らかにした。さらに PCBP2 のノックダウンを行った結果、MYMLR は PCBP2 依存的に MYC のエンハンサーに結合し、一方で MYC プロモーターへの MYMLR の結合は PCBP2 に依存しないことを明らかにした。次に、この MYC のエンハンサー領域とプロモーター領域の近接化について、Chromatin Conformation Capture 法 (3C アッセイ) を用いて検討し、MYMLR と PCBP2 は MYC のエンハンサーとプロモーターのループ構造の形成に必須の働きをすることを明らかにした (図3)。

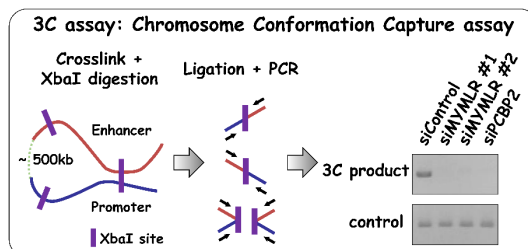


図3 MYMLRによるMYCの発現の維持機構

以上、得られた結果を総合すると、システム生物学的に手法を用い、MYC 遺伝子の転写活性を制御する lncRNA を全ゲノム網羅的に探索して同定した MYMLR は、PCBP2 タンパク質と結合して協調的にゲノムを屈曲させ、MYC 遺伝子上流のエンハンサー領域をプロモーター領域に近接させることによって、MYC の転写活性化を維持することを明らかにした (Kajino T et al., EMBO J., 2019)。

また、肺がん細胞において“諸刃の剣”の機能を持つリネッジ生存がん遺伝子であることを明らかにしてきた TTF-1 の新たな標的 lncRNA、MLIT についても分子機構の検討を進めた。MLIT がどのようにして細胞の運動能を制御するのか検討するために、MLIT をノックダウンしたのちに RNA を回収し、マイクロアレイ法を用いて MLIT の標的遺伝子の探索を行った。その結果、興味深いことに、我々がこれまでに TTF-1 の標的遺伝子であり ROCK1 と結合して機能を抑制し、がん細胞の運動能を強く抑制することを明らかとしてきた MYBPH (Hosono Y et al., EMBO J., 2012) の発現を、MLIT が抑制することを見出した。そこで MLIT による細胞の運動能の抑制が MYBPH を介した制御によるものかを MLIT と MYBPH の両者のノックダウンによって検討したところ、MLIT の発現抑制によって抑制された細胞の運動能が、MYBPH のノックダウンによってレスキューされた (図4)。

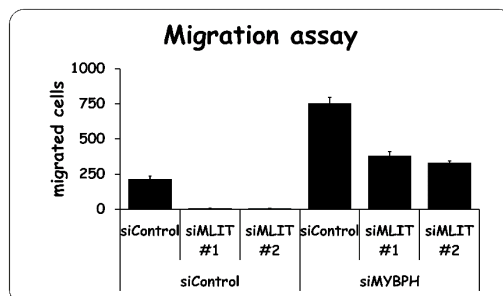


図4 MLITによる肺がん細胞の運動能の制御

さらに、分子生物学的な解析から、MLIT のノックダウンは TTF-1 自身の発現にはほとんど影響を与えなかったことから、MLIT は TTF-1 によって発現誘導を受け、TTF-1 による MYBPH の転写活性を抑制する modulator lncRNA である可能性が示唆される。つまり、TTF-1 は、肺がん細胞の運動能を抑制する MYBPH の発現を誘導すると同時に、その MYBPH の発現を抑制する MLIT の発現も誘導しており、我々がこれまで TTF-1 について示してきた相反する二面性を持つ転写因子としての特性が、ここにも見出される結果となった。

上述したような“京”スーパーコンピュータと GIMLET ソフトウェアを用いた検討は、MYMLR や MLIT という肺がんの発生・進展に重要な役割を持つ MYC や TTF-1 などの転写因子の制御 lncRNA の同定につながったが、本研究課題では他にもとくに lncRNA と miRNA との間の制御機構に着目した検討も進めた。我々が肺がんにおいてしばしば遺伝子増幅を伴って高発現することを見出した miR17-92 miRNA クラスタ (Hayashita Y et al., Cancer Res., 2005) に着目し、そのクラスタの中でも肺がんにおいて特に中心的な役割を担う miR-20a に焦点を当てて検討を加えた。miR-20a の発現が低い三種の肺がん細胞株に miR-20a を導入して RNA を回収したのちに、マイクロアレイ法を用いて網羅的な遺伝子発現解析を行ったところ、miR-20a によって顕著に抑制される 14 の lncRNA を同定した。その中でも最も顕著に miR-20a による制御を受ける新規 lncRNA に着目してノックダウンを行ったところ、興味深いことに p53 欠損変異細胞株と比較して p53 野生型細胞株において顕著な細胞死が誘導されることを見出し、後述の分子機序より TP53-inhibiting lncRNA (TILR) と名付けて解析を進めた。miR-20a と TILR の制御機構を明らかにするために、miR-20a の発現が高い細胞株に miR-20a のアンチセンスオリゴを導入したところ、TILR の発現が上昇した。TILR は miR-20a の標的部点を有しており、TILR のプルダウンによって miR-20a が共沈された。したがって、miR-20a は TILR と直接結合し、その発現を抑制していると考えられた。

次に、TILR が肺がん細胞の増殖に及ぼす影響について検討した。TILR を p53 野生型の肺がん細胞株においてノックダウンすると、p53 の発現が著しく上昇し、p53 の標的遺伝子である p21 及び MDM2 の発現もまた誘導された(図5)。この p53 標的遺伝子の発現誘導が p53 依存的な転写活性化によるものかを検討するために、p21 遺伝子のプロモーター領域を用いた luciferase 法による検討を行った。その結果、TILR のノックダウンによって p21 のプロモーター活性が著しく上昇し、その活性化は p53 結合領域に依存적であることが明らかとなった。さらに細胞内在性の p53 の Chromatin Immunoprecipitation 法 (ChIP) を行ったところ、p53 の p21 プロモーターへの結合が TILR のノックダウンによって顕著に促進された。また、TILR をノックダウンした肺がん細胞株より RNA を抽出してマイクロアレイ法による網羅的な遺伝子発現解析を行い、KEGG を用いたパスウェイ解析を行ったところ、p53 の標的遺伝子群の顕著な誘導が検出された。以上の結果は、TILR が p53 の発現そのものを抑制することによって、p53 の転写活性を抑制していることを示している。

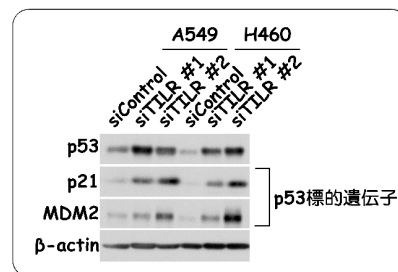


図5 TILRによるp53の発現抑制

TILR のノックダウンは p53 野生型細胞株において顕著な細胞死を誘導すること、及び TILR が p53 を誘導して下流標的遺伝子を転写活性化していることから、p53 の誘導が TILR の主要な機能である可能性について、両者を共にノックダウンして検討した。その結果、TILR のノックダウンによって誘導される caspase の活性化と細胞死が、p53 を合わせてノックダウンすることによってレスキューされた。本研究課題で得られた研究成果から、p53 の発現誘導が、TILR の分子機能における主要な作用点であることが示唆された(図6)。

TILR は p53 タンパク質の発現を抑制する一方で p53 mRNA の発現にはほとんど影響を与えなかった。そこで次に TILR による p53 制御機構の分子機序を明らかにするために、TILR 結合タンパク質の網羅的な探索を行った。細胞抽出液に BrU ラベルした TILR を混ぜた後に TILR をプルダウンし、TILR 結合タンパク質をマスペクトロメトリーにて探索した結果、TILR-binding protein 1 (TBP1) を同定した。In vitro の実験より、TILR は TBP1 と直接結合することを明らかにするとともに、RIP 法により細胞内在性の TILR と TBP1 が結合することを見出した。次に TBP1 のノックダウンを行ったところ、TBP1 は TILR 同様に p53 の発現を抑制しており、標的遺伝子の p21 および MDM2 などの遺伝子発現を抑制していることを明らかにした。大変興味深いことに、RIP 法の結果より TBP1 は p53 mRNA とも結合したことから、次に、TILR と TBP1 が p53 の翻訳を制御する可能性について検討した。細胞抽出液を超遠心によるスクロース濃度勾配によって分画し、翻訳活性の高いポリソーム画分と翻訳活性の低いモノソーム画分に分

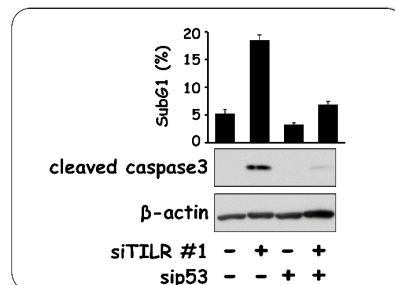


図6 TILRはp53依存的に肺がん細胞の生存を抑制する

画した。各分画より RNA を調整して qRT-PCR を行ったところ、TILR のノックダウンおよび TBP1 のノックダウンによって翻訳活性が高い画分における p53 mRNA の量が増大することを見出した。つまり、TILR と TBP1 による p53 標的遺伝子群の発現抑制に関わる分子機構について、少なくともその一部は p53 蛋白の翻訳レベルの抑制によることが示唆された。

本研究課題においては“京”スーパーコンピュータを駆使したシステム生物学と最先端の次世代シーケンス解析とプロテオミクス解析を用いたがんの分子生物学的研究の融合を通じ、未だほとんど手つかずであった肺がんの発生・進展に関わる lncRNA の探索・同定とその分子機構の解明を目指してきた。その結果、MYC、TTF-1 さらには p53 といった肺がんにおいて極めて重要な役割を担っている転写因子の制御に関わる lncRNA の同定とその分子機構の解明につなげることができた。今後は、とくに MLIT や TILR を中心に、さらに詳細な分子機能の解明を進め、肺がんの発生・進展における機能的役割の全貌に迫る予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Yamaguchi T, Hayashi M, Ida L, Yamamoto M, Lu C, Kajino T, Cheng J, Nakatochi M, Isomura H, Yamazaki M, Suzuki M, Fujimoto T, Takahashi T.	4. 巻 38
2. 論文標題 ROR1-CAVIN3 interaction required for caveolae-dependent endocytosis and pro-survival signaling in lung adenocarcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 5142-5157
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41388-019-0785-7	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 Kajino T, Shimamura T, Gong S, Yanagisawa K, Ida L, Nakatochi M, Griesing S, Shimada Y, Kano K, Suzuki M, Miyano S, Takahashi T	4. 巻 38
2. 論文標題 Divergent lncRNA MYMLR regulates MYC by eliciting DNA looping and promoter-enhancer interaction.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 EMBO J	6. 最初と最後の頁 e98441
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.15252/embj.201798441	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 Lin EP, Hsiao TH, Lu JY, Wong SH, Lu TP, Peck K, Takahashi T, Yang, PC.	4. 巻 2
2. 論文標題 Translating gene signatures into a pathological feature: Tumor necrosis predicts disease relapse in operable and stage I lung adenocarcinoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 JCO Precis Oncol	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1200/P0.18.00043	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 該当する
1. 著者名 Takeshita S, Yamashita Y, Shiomi K, Suzuki N, Yoshida J, Naiki-Ito A, Suzuki S, Akatsuka S, Toyokuni S, Takahashi T, Mase S, Arakawa A, Sugiura-Ogasawara M, Takahashi S.	4. 巻 9
2. 論文標題 Expression of P-REX2a is associated with poor prognosis in endometrial malignancies.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 24778-24786
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18632/oncotarget.25349	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 Nishizuka SS, Tamura G, Nakatochi M, Fukushima N, Ohmori Y, Sumida C, Iwaya T, Takahashi T, Koeda K; Northern Japan Gastric Cancer Study Consortium.	4. 巻 117
2. 論文標題 Helicobacter pylori infection is associated with favorable outcome in advanced gastric cancer patients treated with S-1 adjuvant chemotherapy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Surg Oncol	6. 最初と最後の頁 946-956
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jso.24977.	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 Griesing S, Kajino T, Tai MC, Liu Z, Nakatochi M, Shimada Y, Suzuki M, Takahashi T	4. 巻 108
2. 論文標題 Thyroid transcription factor-1-regulated microRNA-532-5p targets KRAS and MKL2 oncogenes and induces apoptosis in lung adenocarcinoma cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 1394-1404
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13271.	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 Matsubara D, Soda M, Yoshimoto T, Amano Y, Sakuma Y, Yamato A, Ueno T, Kojima S, Shibano T, Hosono Y, Kawazu M, Yamashita Y, Endo S, Hagiwara K, Fukayama M, Takahashi T, Mano H, Niki T	4. 巻 108
2. 論文標題 Inactivating mutations and hypermethylation of the NKX2-1/TTF-1 gene in non-terminal respiratory unit-type lung adenocarcinomas.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 1888-1896
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13313.	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 Li GH, Akatsuka S, Chew SH, Jiang L, Nishiyama T, Sakamoto A, Takahashi T, Futakuchi M, Suzuki H, Sakumi K, Nakabeppu Y, Toyokuni S.	4. 巻 67
2. 論文標題 Fenton reaction-induced renal carcinogenesis in Mutyh-deficient mice exhibits less chromosomal aberrations than the rat model.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pathol Int	6. 最初と最後の頁 564-574
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.12598.	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 Liu Z, Yanagisawa K, Griesing S, Iwai M, Kano K, Hotta N, Kajino T, Suzuki M, Takahashi T	4. 巻 36
2. 論文標題 TTF-1/NKX2-1 binds to DDB1 and confers replication stress resistance to lung adenocarcinomas	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 3740-3748
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/onc.2016.524	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 Tai MC, Yanagisawa K, Nakatochi M, Hotta N, Hosono Y, Kawaguchi K, Naito M, Taniguchi H, Wakai K, Yokoi K, Takahashi T.	4. 巻 6
2. 論文標題 Blood-borne miRNA profile-base diagnostic classifier for lung adenocarcinoma.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 31389
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep31389.	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 Yamaguchi T, Lu C, Ida L, Yanagisawa K, Usukura J, Cheng J, Hotta N, Shimada Y, Isomura H, Suzuki M, Fujimoto T, Takahashi T	4. 巻 7
2. 論文標題 ROR1 sustains caveolae and survival signaling as a scaffold of cavin-1 and caveolin-1	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 10060
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ncomms10060	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 Ida L, Yamaguchi, T, Yanagisawa K, Kajino T, Shimada Y, Suzuki M, Takahashi T	4. 巻 107
2. 論文標題 ROR1, a target of NKX2-1/TTF-1 lineage-survival oncogene, inhibits ASK1-mediated pro-apoptotic signaling in lung adenocarcinoma	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 155-161
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.12858	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 Tai MC, Kajino T, Nakatochi M, Arima C, Shimada Y, Suzuki M, Miyoshi H, Yatabe Y, Yanagisawa K, Takahashi T.	4. 巻 26
2. 論文標題 miR-342-3p regulates MYC transcriptional activity via direct repression of E2F1 in human lung cancer	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Carcinogenesis	6. 最初と最後の頁 1464-1473
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/carcin/bgv152	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 -

[学会発表] 計13件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Kajino T, Shimamura T, Gong S, Yanagisawa K, Ida L, Nakatochi M, Griesing S, Shimada Y, Kano K, Suzuki M, Miyano S, Takahashi T.
2. 発表標題 Divergent lncRNA MYMLR regulates MYC oncogene by eliciting promoter-enhancer interaction
3. 学会等名 第42回日本分生学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kajino T, Shimamura T, Gong S, Yanagisawa K, Nakatochi M, Griesing S, Shimada Y, Kano K, Suzuki M, Miyano S, Takahashi T
2. 発表標題 Divergent lncRNA MYMLR regulates MYC by eliciting DNA looping and promoter-enhancer interaction.
3. 学会等名 AACR Annual Meeting 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tomoya Yamaguchi, Miyu Hayashi, Lisa Ida, Can Lu, Taisuke Kajino, Jinglei Cheng, Hisanori Isomura, Motoshi Suzuki, Toyoshi Fujimoto, Takashi Takahashi.
2. 発表標題 ROR1-CAVIN3 interaction required for caveolae-dependent endocytosis and pro-survival signaling in lung adenocarcinoma.
3. 学会等名 第77回日本癌学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Lisa Ida, Tomoya Yamaguchi, Taisuke Kajino, Xiaoyi Shi, Miyuu Hanashi, Kiyoshi Yanagisawa, Yukako Shimada, Motoshi Suzuki, Takashi Takahashi
2. 発表標題 SRC is involved in the ROR1-sustained ASK1 inhibition.
3. 学会等名 第77回日本癌学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山口知也、林美優、井田梨沙、Can Lu、梶野泰祐、Jinglei Cheng、磯村久徳、鈴木元、藤本豊土、高橋隆
2. 発表標題 ROR1によるカベオラ形成と生存シグナルの維持機構
3. 学会等名 第69回 日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Taisuke Kajino, Teppei Shimamura, Gong Shuyi, Kiyoshi Yanagisawa, Masahiro Nakatochi, Sebastian Griesing, Yukako Shimada, Keiko Kano, Satoru Miyano, Takashi Takahashi
2. 発表標題 Systems biology-based identification of MYMLR lncRNA modulating MYC oncogene
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Lisa Ida, Tomoya Yamaguchi, Taisuke Kajino, Kiyoshi Yanagisawa, Yukako Shimada, Motoshi Suzuki, and Takashi Takahashi
2. 発表標題 ROR1 inhibits ASK1-mediated pro-apoptotic signaling in lung adenocarcinoma
3. 学会等名 AACR Annual Meeting 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Taisuke Kajino, Teppei Shimamura, Shuyi Gong, Kiyoshi Yanagisawa, Masahiro Nakatochi, Sebastian Griesing, Yukako Shimada, Keiko Kano, Motoshi Suzuki, Satoru Miyano, Takashi Takahashi
2. 発表標題 Divergent lncRNA MYMLR regulates MYC by eliciting DNA looping and promoter-enhancer interaction
3. 学会等名 Keystone Symposia "DNA and RNA methylation" (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takahashi T
2. 発表標題 ROR1: An Achilles Heel of Lung Cancer.
3. 学会等名 24th Asia Pacific Cancer Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高橋隆
2. 発表標題 受容体型チロシンキナーゼROR1による生存シグナル維持の分子基盤
3. 学会等名 第21回日本がん分子標的治療学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高橋隆
2. 発表標題 肺癌の発生と進展の分子機構の解明：基礎研究のこれまでとこれから
3. 学会等名 第56回日本肺がん学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Takahashi T
2. 発表標題 Identification of non-coding RNAs modulating MYC activity in human lung cancers
3. 学会等名 The 74th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (招待講演)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Yamaguchi T, Yanagisawa K, Lu C, Isomura H, Suzuki M, Fujimoto T, Takahashi T
2. 発表標題 ROR1 functions as a scaffold of cavin-1 and CAV1, sustaining caveolae and RTK-mediated survival signaling in lung cancer
3. 学会等名 The 74th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (招待講演)
4. 発表年 2015年

〔図書〕 計0件

〔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
研究分担者	梶野 泰祐 (Kajino Taisuke) (50723673)	愛知県がんセンター(研究所)・分子診断TR分野・主任研究員 (83901)	
研究分担者	中枋 昌弘 (Nakatochi Masahiro) (10559983)	名古屋大学・医学部附属病院・病院講師 (13901)	追加：平成28年4月1日 削除：平成31年3月31日
研究分担者	細野 祥之 (Hosono Yasuyuki) (60820363)	愛知県がんセンター(研究所)・がん標的治療TR分野・ユニット長 (83901)	追加：平成30年4月1日

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	柳澤 聖 (Yanagisawa Kiyoshi) (20372112)	名古屋大学・医学系研究科・講師 (13901)	削除：平成30年3月31日
研究 分 担 者	長田 啓隆 (Osada Hirotaka) (30204176)	愛知県がんセンター（研究所）・分子腫瘍学部・室長 (83901)	削除：平成28年9月30日