

令和 2 年 5 月 27 日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K07122

研究課題名(和文)p53ネットワークの理解と分子標的候補の探索

研究課題名(英文)A better understanding of p53 network for cancer therapy

研究代表者

時野 隆至 (TOKINO, Takashi)

札幌医科大学・医学部・教授

研究者番号：40202197

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：p53遺伝子はヒト悪性腫瘍で最も高頻度に変異や欠失が検出される遺伝子であり、分子標的として注目されている。p53転写制御ネットワークの全貌を解明するために、新規p53標的遺伝子としてBRMS1L、ARVCFを同定し、その機能を解析した。p21転写誘導やsurvivin転写抑制などのp53経路制御において、BRMS1Lがp53の腫瘍抑制の機能を補強する可能性を示した。またp53変異によりARVCF発現が低下し、その結果、数100遺伝子の選択的スプライシングおよびp53標的分子の選択性を変化させることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新規p53標的としてBRMS1L、ARVCFを同定した。BRMS1Lは転移抑制遺伝子BRMS1、mSds3とファミリーを形成しているが、その差異については不明な点が多かった。本研究で、BRMS1Lがp53経路とつながったことで、p53による腫瘍細胞の浸潤・遊走抑制におけるメカニズムの解明が進むことが期待できる。また、ARVCFの機能について、細胞接着・運動および選択的mRNAスプライシングへの関与が報告されていた。本研究において、ARVCFがp53誘導性細胞死およびp53変異をもつ患者の予後不良・生存率低下に関与していることが示された。ARVCFは新しいがん治療標的になる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：p53 is one of the most important tumor suppressor genes. Thus, understanding p53 network is an important issue. In this study, we identified BRMS1L and ARVCF as novel p53-target genes. Functional analysis showed that ectopic expression of BRMS1L inhibited cancer cell invasion and migration; knockdown of BRMS1L by siRNA induced the opposite effects. Importantly, clinical databases revealed that reduced BRMS1L expression correlated with poor prognosis in patients with breast and brain cancer. We found that BRMS1L is one of the mediators downstream of the p53 pathway, such as p21 activation and survivin suppression. We also revealed the knockdown of ARVCF inhibited p53-induced apoptosis. Our results suggest that p53-induced ARVCF indirectly, but not directly, regulates p53 target selectivity through splicing alterations of specific genes. Our study indicates that BRMS1L and ARVCF are involved in tumor suppression, and could be therapeutic targets for human cancer.

研究分野：腫瘍生物学

キーワード：p53 がん抑制遺伝子

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

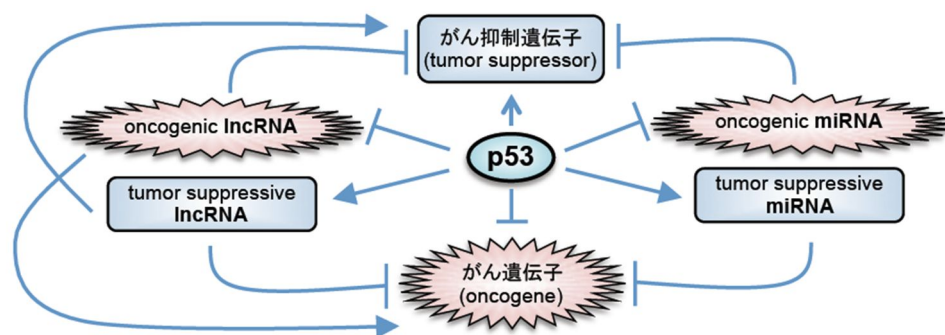
### 1. 研究開始当初の背景

(1) がんは日本国民の最大の死亡原因であり、近い将来国民の半数ががんより死亡すると予測されている。「がん克服」を目標に多くの基礎・臨床研究およびトランスレーショナルリサーチが行われているが、治療抵抗性・転移・再発を示す難治がんなどに対する治療法は未だ確立されていないのが現状である。

(2) ヒト悪性腫瘍で最も高頻度(約 50%)に変異や欠失が検出される遺伝子が p53 であり、分子標的として注目されている。しかしながら、p53 遺伝子は「がん抑制遺伝子」であるため p53 経路をターゲットとした分子標的治療薬の開発は進んでいない。

### 2. 研究の目的

(1) 転写制御因子である p53 はタンパクをコードする「がん抑制遺伝子」を転写活性化するだけでなく、腫瘍抑制性の機能性非コード RNA (tumor suppressive microRNA, tumor suppressive lncRNA 等) の転写活性化を介して 2 次的に発現減少する「がん遺伝子」が存在する。また p53 は、クロマチンリモデリングなどの機構によって直接「がん遺伝子」を転写抑制する転写制御因子でもある。【図 1】



【図 1】腫瘍抑制における p53 転写制御ネットワーク

(2) 本研究では、p53 による細胞死誘導と相互作用する経路に着目し、正常型 p53 による細胞死誘導活性の増強に関与する遺伝子群、および変異型 p53 との合成致死性に関与する経路を探索する。そして、その機序解明および革新的ながんの根本的な治療法の開発につながる基礎研究を展開することを目標としている。

(3) そのため、コード遺伝子のみならず機能性非コード RNA (microRNA, lncRNA 等) も含めた p53 下流転写ネットワークの全貌を解明することは不可欠である。さらに、その下流遺伝子の機能を解明することによって、発がん機構への関与を明らかにすることは重要な課題である。

### 3. 研究の方法

(1) 次世代シーケンサを利用して RNA-seq を行い、各種ヒト腫瘍細胞株において p53 遺伝子の有無あるいは p53 発現の有無によって発現が変化する遺伝子を同定する。さらに次世代シーケンサを利用した ChIP-seq 解析により、p53 タンパク結合が変化する領域をゲノム網羅的に探索する。

(2) RNA-seq と ChIP-seq の解析結果を統合的に解析して、p53 が直接的に転写発現に影響(増加および減少)を及ぼすタンパクコード遺伝子および機能性非コード RNA (microRNA, lncRNA 等) を抽出する。このうち、新規 p53 標的遺伝子について、分子生物学的手法を用い細胞レベルで強制発現やノックダウン実験を行い細胞増殖、細胞死および細胞運動能における影響を解析する。

(4) 上記の新規 p53 標的遺伝子については、公開されているがんゲノムデータベース、発現データベースを用いて、遺伝子変異や臨床予後との相関を検索する。

## 4. 研究成果

### (1) NEAT1

p53 下流転写ネットワークの全貌を明らかにすることは、発がん機構の解明およびがん診断・治療など臨床領域への展開において極めて重要である。そのため p53 の転写標的となる microRNA, lncRNA (long non-coding RNA) 等の機能性非コード RNA を同定し、さらにその発現誘導を介して 2 次的に p53 によって転写が制御されるコード遺伝子群を同定することは、p53 下流転写ネットワークの全貌解明に必須である。既に、lncRNA NEAT1 が p53 の直接の標的であることを報告した (参考業績 1: Idogawa M et al, Int J Cancer, 2017)。本研究では、まず公開されているがんゲノムデータベースを利用して、NEAT1 発現と p53 遺伝子変異の関連を解析した。複数のタイプの腫瘍において、正常型 p53 遺伝子をもつ症例では NEAT1 高発現で予後が良好であった。一方、変異型 p53 遺伝子をもつ症例では NEAT1 高発現は予後との相関はないかむしろ予後不良と関連があった。この結果は、NEAT1 の腫瘍抑制効果は p53 に機能に依存していることを示唆しており、NEAT1 は p53 の腫瘍抑制機能を支持しているというこれまでの研究成果 (参考業績 1) と矛盾しない。特に、p53 遺伝子が正常型の細胞でのみ NEAT1 は腫瘍抑制効果を発揮する。この研究成果は、がんにおける NEAT1 の機能を解明する点で重要な手がかりとなる。

### (2) BRMS1L

p53 により発現が誘導されるタンパクコード遺伝子として、breast cancer metastasis suppressor 1 like, BRMS1-like (BRMS1L) を同定した。本研究では、BRMS1L が p53 の新規標的遺伝子であり、おもに細胞浸潤と遊走抑制に関与していることを明らかにした。BRMS1L 遺伝子近傍に 2 つの p53 結合配列を同定し、p53 の直接の転写標的遺伝子であることを示した。興味深いことに、p53 の標的遺伝子制御において BRMS1L が p53 の腫瘍抑制の作用を補強する可能性を示した。例えば、p53 による p21 の転写誘導および survivin の転写抑制に BRMS1L が関与していることを明らかにした。さらに臨床的には、複数の腫瘍で BRMS1L が発現低下しており、乳がんと脳腫瘍で BRMS1L の低発現が予後不良と関係していることを見いだした。この研究成果から BRMS1L が発がん抑制に重要な役割を果たしていることが示唆された。

もともと BRMS1L は、転移抑制遺伝子 BRMS1, mSds3 とファミリーを形成している。このファミリー間の差異については不明な点が多かったが、BRMS1L 遺伝子が p53 ネットワークとつながったことで、今後 p53 経路による腫瘍細胞の浸潤・遊走抑制におけるメカニズムと合わせて解明を進めたい。

### (3) ARVCF

p120 カテニンファミリー遺伝子である Armadillo Repeat gene deleted in Velo-Cardio-Facial syndrome (ARVCF) が転写活性化因子 p53 の直接の転写標的であることを見いだした。これまで ARVCF 遺伝子産物の機能については、細胞質においては細胞接着および細胞運動、細胞核においては mRNA スプライシングへの関与が報告されている。本研究では、クロマチン免疫沈降物の次世代シーケンサ解析 (ChIP-seq) データを利用して、ARVCF 遺伝子内に p53 応答配列を探索し、2 つの p53 結合配列 RE1 および RE2 を同定した。ChIP-PCR 法およびレポーターアッセイ法により、RE1 および RE2 配列が p53 応答配列であることを確認した。さらに、複数のがん細胞株において p53 強制発現系および内在性 p53 発現誘導系を用いて、正常型 p53 による ARVCF 遺伝子の発現誘導を転写レベル、タンパクレベルで確認した。また、ARVCF がタンパク結合および細胞間接着に関連する遺伝子群の選択的スプライシングを変化させることも見いだした。すなわち、本研究結果によって、悪性腫瘍における p53 変異によってこの ARVCF 遺伝子の発現が減少し、数 100 遺伝子の mRNA スプライシングが変化する。この選択的スプライシング変化および p53 標的分子の選択性を介してさまざまな遺伝子産物の機能に影響を及ぼすことが予想される。その結果として p53 誘導性アポトーシスの抑制が惹起され、がん患者の予後不良および生存率の低下につながるのではないかと仮説を提唱できた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計31件（うち査読付論文 31件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 Suzuki Natsumi, Idogawa Masashi, Tange Shoichiro, Ohashi Tomoko, Sasaki Yasushi, Nakase Hiroshi, Tokino Takashi	4. 巻 39
2. 論文標題 p53-induced ARVCF modulates the splicing landscape and supports the tumor suppressive function of p53	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 2202 ~ 2211
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41388-019-1133-7	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 Idogawa Masashi, Nakase Hiroshi, Sasaki Yasushi, Tokino Takashi	4. 巻 2019
2. 論文標題 Prognostic Effect of Long Noncoding RNA NEAT1 Expression Depends on p53 Mutation Status in Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Oncology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1155/2019/4368068	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 Idogawa Masashi, Hida Tokimasa, Tanaka Toshiaki, Ohira Noriaki, Tange Shoichiro, Sasaki Yasushi, Uhara Hisashi, Masumori Naoya, Tokino Takashi, Natori Hiroshi	4. 巻 21
2. 論文標題 Renal angiomyolipoma (AML) harboring a missense mutation of TSC2 with copy-neutral loss of heterozygosity (CN-LOH)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Biology & Therapy	6. 最初と最後の頁 315 ~ 319
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/15384047.2019.1702406	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 Ogi Kazuhiro, Kobayashi Junichi, Nakagaki Takafumi, Okamoto Junya, Koike Kazushige, Hirokawa Naoki, Someya Masanori, Sakamoto Hiroki, Takada Kohichi, Tokino Takashi, Sasaki Yasushi, Hiratsuka Hiroyoshi, Miyazaki Akihiro	4. 巻 102
2. 論文標題 Chemotherapy after progression on nivolumab is essential for responders with genetic alterations of driver gene: Review of two recurrent/metastatic oral squamous cell carcinoma patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oral Oncology	6. 最初と最後の頁 104509 ~ 104509
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.oraloncology.2019.104509	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 Fujita Yusuke, Matsuda Sachiko, Sasaki Yasushi, Masugi Yohei, Kitago Minoru, Yagi Hiroshi, Abe Yuta, Shinoda Masahiro, Tokino Takashi, Sakamoto Michie, Kitagawa Yuko	4. 巻 111
2. 論文標題 Pathogenesis of multiple pancreatic cancers involves multicentric carcinogenesis and intrapancreatic metastasis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 739 ~ 748
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14268	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 Niinuma Takeshi, Kitajima Hiroshi, Kai Masahiro, Yamamoto Eiichiro, Yorozu Akira, Ishiguro Kazuya, Sasaki Hajime, Sudo Gota, Toyota Mutsumi, Hatahira Tomo, Maruyama Reo, Tokino Takashi, Nakase Hiroshi, Sugai Tamotsu, Suzuki Hiromu	4. 巻 11
2. 論文標題 UHRF1 depletion and HDAC inhibition reactivate epigenetically silenced genes in colorectal cancer cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Epigenetics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13148-019-0668-3	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 Shindo T, Hirobe M, Adachi Y, Sasaki Y, Tokino T, Masumori N	4. 巻 8
2. 論文標題 Genomic characterization for familial cases with urothelial carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int Cancer Conf J	6. 最初と最後の頁 185 ~ 189
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13691-019-00381-7	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 Darwis NDM, Nachankar A, Sasaki Y, Matsui T, Noda SE, Murata K, Tamaki T, Ando K, Okonogi N, Shiba S, Irie D, Kaminuma T, Kumazawa T, Anakura M, Yamashita S, Hirakawa T, Kakoti S, Hirota Y, Tokino Takashi, Iwase A, Ohno T, Shibata A, Oike T, Nakano T	4. 巻 20
2. 論文標題 FGFR Signaling as a Candidate Therapeutic Target for Cancers Resistant to Carbon Ion Radiotherapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 4563 ~ 4563
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20184563	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 Nakagaki Takafumi, Tamura Miyuki, Kobashi Kenta, Omori Akina, Koyama Ryota, Idogawa Masashi, Ogi Kazuhiro, Hiratsuka Hiroyoshi, Tokino Takashi, Sasaki Yasushi	4. 巻 40
2. 論文標題 Targeted next-generation sequencing of 50 cancer-related genes in Japanese patients with oral squamous cell carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Tumor Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1010428318800180	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 Takashima Yasuo, Sasaki Yasushi, Hayano Azusa, Homma Jumpei, Fukai Junya, Iwadata Yasuo, Kajiwara Koji, Ishizawa Shin, Hondoh Hiroaki, Tokino Takashi, Yamanaka Ryuya	4. 巻 9
2. 論文標題 Target amplicon exome-sequencing identifies promising diagnosis and prognostic markers involved in RTK-RAS and PI3K-AKT signaling as central oncopathways in primary central nervous system lymphoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.25463	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 Shindo Tetsuya, Niinuma Takeshi, Nishiyama Naotaka, Shinkai Nobuo, Kitajima Hiroshi, Kai Masahiro, Maruyama Reo, Tokino Takashi, Masumori Naoya, Suzuki Hiromu	4. 巻 9
2. 論文標題 Epigenetic silencing of miR-200b is associated with cisplatin resistance in bladder cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.25326	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 Nishiyama K, Maruyama R, Niinuma T, Kai M, Kitajima H, Toyota M, Hatanaka Y, Igarashi T, Kobayashi J, Ogi K, Dehari H, Miyazaki A, Yorozu A, Yamamoto E, Idogawa M, Sasaki Y, Sugai T, Tokino Takashi, Hiratsuka H, Suzuki H	4. 巻 9
2. 論文標題 Screening for long noncoding RNAs associated with oral squamous cell carcinoma reveals the potentially oncogenic actions of DLEU1	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Death & Disease	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41419-018-0893-2	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 Ishiguro Kazuya, Kitajima Hiroshi, Niinuma Takeshi, Ishida Tadao, Maruyama Reo, Ikeda Hiroshi, Hayashi Toshiaki, Sasaki Hajime, Wakasugi Hideki, Nishiyama Koyo, Shindo Tetsuya, Yamamoto Eiichiro, Kai Masahiro, Sasaki Yasushi, Tokino Takashi, Nakase Hiroshi, Suzuki Hiromu	4. 巻 104
2. 論文標題 DOT1L inhibition blocks multiple myeloma cell proliferation by suppressing IRF4-MYC signaling	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Haematologica	6. 最初と最後の頁 155 ~ 165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3324/haematol.2018.191262	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 Nuryadi E, Sasaki Y, Hagiwara Y, Permata TBM, Sato H, Komatsu S, Yoshimoto Y, Murata K, Ando K, Kubo N, Okonogi N, Takakusagi Y, Adachi A, Iwanaga M, Tsuchida K, Tamaki T, Noda S, Hirota Y, Shibata A, Ohno T, Tokino Takashi, Oike T, Nakano T	4. 巻 9
2. 論文標題 Mutational analysis of uterine cervical cancer that survived multiple rounds of radiotherapy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.25982	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 Wakasugi H, Takahashi H, Niinuma T, Kitajima H, Oikawa R, Matsumoto N, Takeba Y, Otsubo T, Takagi M, Ariizumi Y, Suzuki M, Okuse C, Iwabuchi S, Nakano M, Akutsu N, Kang JH, Matsui T, Yamada N, Sasaki H, Yamamoto E, Kai M, Sasaki Y, Sasaki, Tanaka, Yotsuyanagi, Tsutsumi, Yamamoto, Tokino T, Nakase H, Suzuki H, Itoh F	4. 巻 434
2. 論文標題 Dysregulation of miRNA in chronic hepatitis B is associated with hepatocellular carcinoma risk after nucleos(t)ide analogue treatment	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Letters	6. 最初と最後の頁 91 ~ 100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.canlet.2018.07.019	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 Harada T, Yamamoto E, Yamano HO, Aoki H, Matsushita HO, Yoshikawa K, Takagi R, Harada E, Tanaka Y, Yoshida Y, Eizuka M, Yorozu A, Sudo G, Kitajima H, Niinuma T, Kai M, Sasaki Y, Tokino Takashi, Sugai T, Nakase H, Suzuki H	4. 巻 53
2. 論文標題 Surface microstructures are associated with mutational intratumoral heterogeneity in colorectal tumors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 1241 ~ 1252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-018-1481-z	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 Fukamachi H, Kim SK, Koh J, Lee HS, Sasaki Y, Yamashita K, Nishikawaji T, Shimada S, Akiyama Y, Byeon SJ, Bae DH, Okuno K, Nakagawa M, Tanioka T, Inokuchi M, Kawachi H, Tsuchiya K, Kojima K, Tokino Takashi, Eishi Y, Kim YS, Kim WH, Yuasa Y, Tanaka S	4. 巻 38
2. 論文標題 A subset of diffuse-type gastric cancer is susceptible to mTOR inhibitors and checkpoint inhibitors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Experimental & Clinical Cancer Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13046-019-1121-3	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 Koyama R, Tamura M, Nakagaki T, Ohashi T, Idogawa M, Suzuki H, Tokino T, Sasaki Y	4. 巻 108
2. 論文標題 Identification and characterization of a metastatic suppressor BRMS1L as a target gene of p53.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2413-2421
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13420	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 Nakagaki T, Tamura M, Kobashi K, Koyama R, Fukushima H, Ohashi T, Idogawa M, Ogi K, Hiratsuka H, Tokino T, Sasaki Y	4. 巻 8
2. 論文標題 Profiling cancer-related gene mutations in oral squamous cell carcinoma from Japanese patients by targeted amplicon sequencing.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 59113-59122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.19262	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 Tokino T, Idogawa M, Sasaki Y	4. 巻 8
2. 論文標題 Fledglings in p53 signaling network.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 55768-55769
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.19229	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 Einaga N, Yoshida A, Noda H, Suemitsu M, Nakayama Y, Sakurada A, Kawaji Y, Yamaguchi H, Sasaki Y, Tokino T, Esumi M	4. 巻 12
2. 論文標題 Assessment of the quality of DNA from various formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) tissues and the use of this DNA for next-generation sequencing (NGS) with no artifactual mutation.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0176280
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0176280	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 Niinuma T, Kai M, Kitajima H, Yamamoto E, Harada T, Maruyama R, Nobuoka T, Kanda T, Hasegawa T, Tokino T, Sugai T, Shimomura Y, Nakase H, Suzuki H	4. 巻 14
2. 論文標題 Downregulation of miR-186 is associated with metastatic recurrence of gastrointestinal stromal tumors.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 5703-5710
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2017.6911	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 Udagawa C, Sasaki Y, Suemizu H, Ohnishi H, Tokino T, Zembutsu H	4. 巻 15
2. 論文標題 Targeted sequencing reveals genetic variants associated with sensitivity of 79 human cancer xenografts to anticancer drugs.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Experimental and Therapeutic Medicine	6. 最初と最後の頁 1339-1359
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/etm.2017.5533	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 Idogawa M, Ohashi T, Sasaki Y, Nakase H, Tokino T	4. 巻 VOL. 140
2. 論文標題 Long non-coding RNA NEAT1 is a transcriptional target of p53 and modulates p53-induced transactivation and tumor-suppressor function.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 2785 ~ 2791
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.30689	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 Ohashi T, Idogawa M, Sasaki Y, Tokino T	4. 巻 VOL. 390
2. 論文標題 p53 mediates the suppression of cancer cell invasion by inducing LIMA1/EPLIN.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Letters	6. 最初と最後の頁 58 ~ 66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.canlet.2016.12.034	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 Sasaki Y, Tamura M, Takeda K, Ogi K, Nakagaki T, Koyama R, Idogawa M, Hiratsuka H, Tokino T	4. 巻 VOL. 7
2. 論文標題 Identification and characterization of the intercellular adhesion molecule-2 gene as a novel p53 target.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 61426 ~ 61437
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.11366	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 Sasaki Y, Tamura M, Koyama R, Nakagaki T, Adachi Y, Tokino T	4. 巻 VOL. 22
2. 論文標題 Genomic characterization of esophageal squamous cell carcinoma: Insights from next-generation sequencing.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 World Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 2284 ~ 2293
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3748/wjg.v22.i7.2284	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 Kai M, Niinuma T, Kitajima H, Yamamoto E, Harada T, AOKI H, Maruyama R, Toyota M, Sasaki Y, Sugai T, Tokino T, Nakase H, Suzuki H	4. 巻 VOL. 11
2. 論文標題 TET1 depletion induces aberrant CpG methylation in colorectal cancer cells.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0168281	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 Saijo H, Hirohashi Y, Torigoe T, Horibe R, Takaya A, Murai A, Kubo T, Kajiwara T, Tanaka T, Shionoya Y, Yamamoto E, Maruyama R, Nakatsugawa M, Kanaseki T, Tsukahara T, Tamura Y, Sasaki Y, Tokino T, Suzuki H, Kondo T, Takahashi H, Sato N	4. 巻 VOL. 7
2. 論文標題 Plasticity of lung cancer stem-like cells is regulated by the transcription factor HOXA5 that is induced by oxidative stress.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 50043 ~ 50056
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.10571	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 Matsunaga Y, Adachi Y, Sasaki Y, Koide H, Motoya M, Noshio K, Takagi H, Yamamoto H, Sasaki S, Tokino T, Carbone DP, Imai K, Shinomura Y	4. 巻 VOL. 56
2. 論文標題 The effect of forced expression of mutated K-RAS gene on gastrointestinal cancer cell lines and the IGF-1R targeting therapy.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Molecular Carcinogenesis	6. 最初と最後の頁 515 ~ 526
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mc.22513	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 Kumegawa K, Maruyama R, Yamamoto E, Ashida M, Kitajima H, Tsuyada A, Niinuma T, Kai M, Yamano H, Sugai T, Tokino T, Shinomura Y, Imai K, Suzuki H	4. 巻 VOL. 6
2. 論文標題 A genomic screen for long noncoding RNA genes epigenetically silenced by aberrant DNA methylation in colorectal cancer.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 26699
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep26699	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3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Tokino T, Tamura M, Idogawa M, Sasaki Y
2. 発表標題 p53 downregulates CRKL oncogene through miR-200.
3. 学会等名 American Association of Cancer Research (AACR) annual meeting. (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Tokino T, Koyama R, Idigawa M, Sasaki Y
2. 発表標題 p53 target BRMS1A is a metastatic suppressor.
3. 学会等名 American Association of Cancer Research (AACR) annual meeting. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tokino T, Koyama R, Idogawa M, Sasaki Y
2. 発表標題 BRMS1A, a metastatic suppressor gene is transcriptionally regulated by p53.
3. 学会等名 American Association of Cancer Research (AACR) annual meeting. (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

札幌医科大学フロンティア医学研究所ゲノム医科学部門ホームページ <a href="http://web.sapmed.ac.jp/canmol/">http://web.sapmed.ac.jp/canmol/</a>
--

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