

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02974

研究課題名(和文) 脂肪や血管組織老化に伴う機能変容における老化関連長鎖非コードRNAの基盤的研究

研究課題名(英文) Roles of p53-dependent long non-coding RNAs in adipose tissues and blood vessels

研究代表者

橋本 直子 (Hashimoto, Naoko)

千葉大学・大学院医学研究院・助教

研究者番号：10724875

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病、動脈硬化症など加齢性疾患が増加する中で、老化に伴うエピゲノム制御機構の変容の関わりが解明されつつある。本研究では、次世代型シーケンサーを用いた細胞老化依存的な長鎖ノンコーディングRNA (lncRNA)のエピジェネティクス・トランスクリプトーム解析により、老化細胞で特異的に発現変動する候補配列を同定した。また、幹細胞性制御とがん抑制作用の接点で作用するp53とlncRNAの関係にも着目して、p53誘導型lncRNAによるヒトES細胞の生存と未分化性の維持機構に関する検討を行い、p53誘導型lncRNAがES細胞の未分化性や癌細胞の抗がん剤耐性に関与す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

高齢化に伴い、がん、糖尿病や高血圧、動脈硬化症などの加齢疾患の発症が増加している。長鎖非コードRNA (lncRNA)は、エピゲノム制御を介して発生やがんなど様々な生命現象に重要であることがわかってきた。本研究によって、細胞老化や幹細胞において複数の長鎖非コードRNAがp53依存的に発現誘導されることを発見し、これらががんや老化の病態制御に影響する可能性が示唆された。今後、これらのlncRNAが健康長寿へ向けたバイオマーカーや、核酸医薬品などのがん治療に関する創薬の開発に発展することが期待される。

研究成果の概要(英文)：We aimed to identify p53-dependent long non-coding RNAs (lncRNAs) in adipose tissue and vascular endothelial cells that are link to senescence. In addition, we aimed to elucidate the role of p53-lncRNAs and their epigenomic regulation in endocrine and metabolic diseases. Since p53 is also important in stemness, we identified p53-dependent lncRNAs and investigated their role in the survival and stemness maintenance of human ES cells. We found that one of the p53-lncRNAs suppresses key stemness genes, increases the TGF-β signaling pathway, and induces the differentiation of stem cells into fibroblast-like cells. As lncRNAs can act as miRNA sponges, we also focused on miRNAs that link aging and cancer. We investigated the mechanism of miR-874-mediated tumor suppression in breast cancer cells. miR-874 overexpression activates p53/Myc pathway and suppresses the mevalonate pathway, suggesting that these non-coding RNAs may have a role in the pathological regulation of cancer and aging.

研究分野：内分泌代謝学

キーワード：細胞老化lncRNA 転写因子p53 脂肪細胞 加齢性疾患

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我が国の高齢化は急速に進み、糖尿病や動脈硬化症、骨粗鬆症などの加齢性疾患は増加の一途をたどっている。以前から線虫、ハエ、マウスなどの短命な動物を用いた研究では、カロリー摂取量の制限によって代謝が低下し、寿命が延長することが知られていた。また、ヒトにおいてもカロリー摂取量制限により基礎代謝率の低下と酸化ストレスの減少が認められ、老化のフェノタイプ改善につながることを示唆されるなど¹、代謝エピゲノムの変化が個体老化に重大な影響を及ぼすことが明らかとなっている。そのため、老化や加齢性疾患の病態メカニズムの重要な要因として、脂肪組織や心血管系などのインスリン標的臓器における老化に伴うエピゲノム制御機構の関与と、それに基づいた新たな治療戦略が注目されている^{2,3}。例えば、ホルモン産生臓器としての脂肪や血管内皮の機能として、アディポサイトカインやアンジオクリンファクター、種々のサイトカイン分泌を介した全身のインスリン感受性と糖代謝の調節が重要である。したがって、これらのインスリン標的細胞の老化に伴うエピゲノム情報の変容とその制御機構は、新規の創薬基盤開発の鍵となる。一方、基礎研究分野におけるエピゲノム制御機構については、長鎖非コード RNA (lncRNA) と呼ばれるタンパクに翻訳されない転写産物が予想以上に多く存在し、糖尿病・老化などの病気や生命現象に重要な役割を果たすことも明らかにされている⁴。これまで、lncRNA による細胞機能調節機構に関する研究により、lncRNA がクロマチン修飾複合体と相互作用してエピジェネティックな転写制御に関与することが見出だされており⁵、疾患の分子機構の解明や新たな創薬のターゲットとしての可能性を秘めている。しかしながら、インスリン標的臓器と細胞老化の接点で中心的に機能する lncRNA とその病態との関わりについては、未解明の部分が多い。最近では、lincRNA-p21、GUARDIN など p53 によって制御される lncRNA (p53-lncRNAs) が報告されてきており^{6,7}、老化制御因子でもある p53 がインスリン標的臓器に作用する機序を解明することにより、加齢性疾患の新たな治療標的の創出につながる可能性が期待される。

2. 研究の目的

本研究では、p53-lncRNA 複合体に焦点を当て、Single Cell 解析を用いた老化関連 p53-lncRNA の同定と機能解析、エピゲノム制御メカニズムとしての p53-lncRNA 高次複合体解析を組み合わせ、内分泌臓器としての脂肪や血管において、内分泌代謝疾患/生活習慣病における p53-lncRNA の役割とそのエピゲノム制御機構を明らかにすることを目的とした。また老化と対比すべく、その対極にある幹細胞特異的な p53-lncRNA 複合体についてもそのエピゲノム制御機構の解明を目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、(1) NGS を用いた lncRNA の同定、(2) lncRNA 複合体解析を介したエピゲノム制御メカニズムの解明、(3) Single Cell 解析を用いた p53-lncRNA による未分化性制御のメカニズム解析、(4) がんと老化の接点となる miRNA に着目し、miR-874 による乳がんのがん抑制メカニズムを解析した。

4. 研究成果

p53 は老化と対極的な未分化性の維持にも重要であるため、幹細胞性制御とがん抑制の接点で作用する p53 と lncRNA に着目して、p53 誘導型 lncRNA によるヒト ES 細胞の生存と未分化性の維持機構に関する検討を行った。

(1) p53 依存的 lncRNA の同定

まず、ヒト ES 細胞 (p53WT・p53KO 株) に抗がん剤による DNA ダメージを与えて回収し、bulk-RNA-seq、p53-ChIP-seq、ATAC-seq を行い、これらの結果を統合解析して、p53 誘導型 lncRNA を複数同定した。RNA-FISH により、DNA ダメージに伴って p53-lncRNA-1 は核内に局在した。

(2) p53 依存的 lncRNA の結合因子プロファイルとインタラクトーム解析

次に、p53-lncRNA-1による未分化性の制御のメカニズムを調べるため、p53-lncRNA-1の結合因子の探索を行った。p53-lncRNA-1をビオチン標識したプライマーにより試験管内で転写し、センス鎖、アンチセンス鎖それぞれの相互作用因子をプルダウンして、LC-MS/MSで同定した。そして、同定した因子群をGene Ontology解析で絞り込み、特にエピゲノム制御に関わるタンパクに焦点を当て、lncRNA複合体のインタラクトーム解析を行った。その結果、POU5F1、NuRD repressor、DNA-PKcと相互作用することが確認された。

野生型のhES細胞では、抗がん剤によるDNAダメージを加えると、分化した形態へ変化が見られる。そこで、CRISPR/Cas9を用いてp53-lncRNA-1 KO hES細胞を作成してDNAダメージを与えたところ、野生型のhES細胞と比較して、p53-lncRNA-1 KO hES細胞ではNANOGなどの多能性マーカーの発現レベルが高いままであった。以上から、p53-lncRNA-1はDNAダメージに伴ってp53により誘導され、ゲノムストレス下のhES細胞の多能性制御に関わることが示唆された。

(3) 単一細胞解析(scRNA-seq)によるp53-lncRNAの機能解析

ヒトES細胞にp53-lncRNA-1を発現誘導すると、未分化性が失われ、線維芽細胞様に分化した形態を示した。そこで次に、p53-lncRNA-1の発現誘導により幹細胞性が失われるメカニズムをシングルセルレベルで解析するため、scRNA-seqを行った。ヒトES細胞で同定したp53-lncRNA-1を発現誘導するとPOU5F1、NANOG、SOX2など幹細胞マーカーの発現低下とともに、TGF-βとその下流遺伝子の発現増加が認められた。

さらに、がんにおいてp53-lncRNA-1の役割を検討するため、がん細胞株にp53-lncRNA-1を発現誘導して抗がん剤刺激を与えた。その結果、p53-lncRNA-1を高発現した細胞では、細胞死が抑制され、抗がん剤耐性が認められた。

以上の結果より、p53-lncRNA-1が多能性の抑制、TGF-βシグナルの増強を介して、ゲノムストレス下のヒトES細胞において細胞死と分化のバランスを制御して、ゲノム安定性に関与することが示された。上記の結果をまとめ、論文投稿中である。

(4) miR-874による乳がんのがん抑制メカニズムの解析

近年lncRNAの作用点として、microRNA(miRNA)スポンジとして機能することが明らかとされている。そこで、がんと老化の接点となるmiRNAに着目して、がん抑制型miRNA、miR-874のヒト乳がん細胞におけるがん抑制の分子メカニズムの研究を推進した。がん抑制型miRNAと報告のあるmiR-874-3p(以下miR-874)に着目して、ヒト乳がん細胞株を用いて細胞内代謝に関連したがん抑制の分子メカニズムについて検討した。まず、乳がん細胞株MCF-7にmiR-874を発現させてRNA-Seqを行い、発現変動遺伝子群を網羅的に解析した。RNA-Seqではp53経路やMyc経路の亢進のほか、SREBF2やメバロン酸経路の複数の遺伝子(HMGCR、PMVK、MVD、FDPS)の発現低下がみられた。そこで、MCF-7にmiR-874を遺伝子導入して細胞周期や細胞死への影響を解析した。MCF-7にmiR-874を導入すると、p53/c-Myc依存的な細胞死が誘導された。またsingle cell RNAシーケンスでもmiR-874導入によりp53経路の活性化を伴うアポトーシス関連遺伝子の発現増加を確認した。

次に、miR-874により著明に発現抑制されたSREBF2とホスホメバロン酸キナーゼ(PMK)に着目し、レポーターアッセイを行ったところ、SREBF2とPMVKがいずれもmiR-874の標的遺伝子であることが明らかとなった。さらにPMVKをノックダウンするとp53依存的な細胞増殖抑制が認められ、この効果はGGPP添加により解除された。以上から、乳がん細胞においてmiR-874がPMVKとSREBF2を標的としてメバロン酸経路を抑制すること、p53依存的な細胞死誘導を介してがん抑制的に作用することが明らかになった⁸。

【文献】

1. Redman LM, Smith SR, Burton JH, Martin CK, Il'yasova D, and Ravussin E. Metabolic Slowing and Reduced Oxidative Damage with Sustained Caloric Restriction Support the Rate of Living and Oxidative Damage Theories of Aging. *Cell Metab.* 2018;27(4):805-15 e4.
2. Nitert MD, Dayeh T, Volkov P, Elgzyri T, Hall E, Nilsson E, et al. Impact of an exercise intervention on DNA methylation in skeletal muscle from first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2012;61(12):3322-32.

3. Fabre O, Ingerslev LR, Garde C, Donkin I, Simar D, and Barres R. Exercise training alters the genomic response to acute exercise in human adipose tissue. *Epigenomics*. 2018;10(8):1033-50.
4. Hon CC, Ramilowski JA, Harshbarger J, Bertin N, Rackham OJ, Gough J, et al. An atlas of human long non-coding RNAs with accurate 5' ends. *Nature*. 2017;543(7644):199-204.
5. Gupta RA, Shah N, Wang KC, Kim J, Horlings HM, Wong DJ, et al. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis. *Nature*. 2010;464(7291):1071-6.
6. Huarte M, Guttman M, Feldser D, Garber M, Koziol MJ, Kenzelmann-Broz D, et al. A large intergenic noncoding RNA induced by p53 mediates global gene repression in the p53 response. *Cell*. 2010;142(3):409-19.
7. Hu WL, Jin L, Xu A, Wang YF, Thorne RF, Zhang XD, et al. GUARDIN is a p53-responsive long non-coding RNA that is essential for genomic stability. *Nat Cell Biol*. 2018;20(4):492-502.
8. Aersilan A, Hashimoto N, Yamagata K, Yokoyama M, Nakayama A, Shi X, et al. MicroRNA-874 targets phosphomevalonate kinase and inhibits cancer cell growth via the mevalonate pathway. *Sci Rep*. 2022;12(1):18443.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Aersilan Alimasi, Hashimoto Naoko, Yamagata Kazuyuki, Yokoyama Masataka, Nakayama Akitoshi, Shi Xiaoyan, Nagano Hidekazu, Sakuma Ikki, Nohata Nijiro, Kinoshita Takashi, Seki Naohiko, Rahmutulla Bahityar, Kaneda Atsushi, Zhahara Siti Nurul, Gong Yingbo, Nishimura Motoi, Kawauchi Shoichiro, Kawakami Eiryo, Tanaka Tomoaki	4. 巻 12
2. 論文標題 MicroRNA-874 targets phosphomevalonate kinase and inhibits cancer cell growth via the mevalonate pathway	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 18443
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-23205-w	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 Amagai Ryosuke, Yoshioka Sakura, Otomo Riki, Nagano Hidekazu, Hashimoto Naoko, Sakakibara Ryuji, Tanaka Tomoaki, Okado-Matsumoto Ayako	4. 巻 173
2. 論文標題 Post-translational modification of lysine residues in erythrocyte -synuclein	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 177-184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvac100	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 Fujimoto Masanori, Yokoyama Masataka, Kiuchi Masahiro, Hosokawa Hiroyuki, Nakayama Akitoshi, Hashimoto Naoko, Sakuma Ikki, Nagano Hidekazu, Yamagata Kazuyuki, Kudo Fujimi, Manabe Ichiro, Lee Eunyoung, Hatano Ryo, Onodera Atsushi, Hirahara Kiyoshi, Yokote Koutaro, Miki Takashi, Nakayama Toshinori, Tanaka Tomoaki	4. 巻 13
2. 論文標題 Liver group 2 innate lymphoid cells regulate blood glucose levels through IL-13 signaling and suppression of gluconeogenesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 5408
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-33171-6	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 Nishimura Motoi, Tanaka Tomoaki, Murata Syota, Miyabe Akiko, Ishige Takayuki, Kawasaki Kenji, Yokoyama Masataka, Hashimoto Naoko, Yamagata Kazuyuki, Nagano Hidekazu, Tojo-Nishimura Satomi, Matsushita Kazuyuki	4. 巻 13
2. 論文標題 Extension of bacterial rDNA sequencing for simultaneous methylation detection and its application in microflora analysis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5731
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-28706-w	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 Yamato Azusa, Nagano Hidekazu, Gao Yue, Matsuda Tatzuma, Hashimoto Naoko, Nakayama Akitoshi, Yamagata Kazuyuki, Yokoyama Masataka, Gong Yingbo, Shi Xiaoyan, Zhahara Siti Nurul, Kono Takashi, Taki Yuki, Furuki Naoto, Nishimura Motoi, Tanaka Tomoaki他16名	4. 巻 5
2. 論文標題 Proteogenomic landscape and clinical characterization of GH-producing pituitary adenomas/somatotroph pituitary neuroendocrine tumors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 1304
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-022-04272-1	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 Amagai Ryosuke, Otomo Riki, Yoshioka Sakura, Nagano Hidekazu, Hashimoto Naoko, Sakakibara Ryuji, Tanaka Tomoaki, Okado-Matsumoto Ayako	4. 巻 175
2. 論文標題 C-terminal truncation is a prominent post-translational modification of human erythrocyte synuclein	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 649-658
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvae012	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 Sakuma Ikki, Nagano Hidekazu, Hashimoto Naoko, Fujimoto Masanori, Nakayama Akitoshi, Fuchigami Takahiro, Taki Yuki, Matsuda Tatzuma, Akamine Hiroyuki, Kono Satomi, Kono Takashi, Yokoyama Masataka, Nishimura Motoi, Yokote Koutaro, Ogasawara Tatsuki, Fujii Yoichi, Ogawa Seishi, Lee Eunyung, Miki Takashi, Tanaka Tomoaki	4. 巻 6
2. 論文標題 Identification of genotype biochemical phenotype correlations associated with fructose 1,6-bisphosphatase deficiency	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 787
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-023-05160-y.	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 河野 聡美, 藤本 真徳, 河野 貴史, 樋口 誠一郎, 橋本 直子, 佐久間 一基, 永野 秀和, 田中 知明	4. 巻 98(Suppl.Update)
2. 論文標題 シングルセル解析から捉えた副腎性クッシング症候群の分子病態	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本内分泌学会雑誌	6. 最初と最後の頁 54-58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 橋本 直子, 河野 聡美, 河野 貴史, 樋口 誠一郎, 佐久間 一基, 永野 秀和, 島津 章, 田中 知明	4. 巻 98(Suppl.Update)
2. 論文標題 クッシング症候群3例におけるオシロドロスタットの有用性の検討	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本内分泌学会雑誌	6. 最初と最後の頁 59-61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計40件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 瀧 由樹, 河野 貴史, 照山 杏子, 一城 貴政, 河野 聡美, 高 躍, 藤本 真徳, 橋本 直子, 佐久間 一基, 永野 秀和, 田中 知明
2. 発表標題 アルドステロン症スクリーニングにおけるレニン測定法の違いとその影響
3. 学会等名 第96回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 瀧 由樹, 河野 貴史, 河野 聡美, 藤本 真徳, 橋本 直子, 永野 秀和, 田中 知明
2. 発表標題 髄様癌を契機に発見されたMEN2Aの1家系と小児保因者の課題点
3. 学会等名 第33回臨床内分泌代謝Update
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松田 達磨, 高 躍, 堀口 健太郎, 河野 貴史, 藤本 真徳, 橋本 直子, 永野 秀和, 井下 尚子, 山田 正三, 岩立 康男, 田中 知明
2. 発表標題 シングルセル解析から捉えるエナメル上皮型頭蓋咽頭腫の新たな病態
3. 学会等名 第33回日本間脳下垂体腫瘍学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 神津 隆之介, 藤本 真徳, 横山 真隆, 河野 貴史, 瀧 由樹, 永野 秀和, 橋本 直子, 田中 知明
2. 発表標題 一細胞解析、複合体解析による2型自然リンパ球の肝糖新生抑制機序の検討
3. 学会等名 第96回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中山 哲俊, 横山 真隆, 永野 秀和, 山形 一行, 橋本 直子, 田中 知明
2. 発表標題 機能獲得型変異p53によるメパロン酸経路制御と乳がん悪性化機構の解明
3. 学会等名 第96回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 石 暁彦, 橋本 直子, 山形 一行, 横山 真隆, 関 直彦, 田中 知明
2. 発表標題 miR-874はメパロン酸経路を抑制して乳がんの増殖を抑制する
3. 学会等名 第96回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松田 達磨, 高 躍, 河野 貴史, 藤本 真徳, 橋本 直子, 永野 秀和, 井下 尚子, 山田 正三, 岩立 康男, 田中 知明
2. 発表標題 シングルセル解析から捉える頭蓋咽頭腫の新たな病態
3. 学会等名 第96回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 河野 貴史, 瀧 由樹, 河野 聡美, 藤本 真徳, 永野 秀和, 橋本 直子, 田中 知明
2. 発表標題 機能的下垂体内分泌細胞分化におけるp53の役割の検討
3. 学会等名 第96回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 橋本 直子, 山形 一行, 石 暁彦, 藤本 真徳, 中山 哲俊, 横山 真隆, 田中 知明
2. 発表標題 シングルセル解析を用いたmiR-874による乳がんの増殖抑制メカニズム
3. 学会等名 第96回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 河野 聡美, 永野 秀和, 瀧 由樹, 藤本 真徳, 河野 貴史, 橋本 直子, 井下 尚子, 田中 知明
2. 発表標題 膵神経内分泌腫瘍における免疫染色H-scoreと予後との関連
3. 学会等名 第96回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 石 暁彦, 橋本 直子, 山形 一行, 横山 真隆, 中山 哲俊, 関 直彦, 田中 知明
2. 発表標題 microRNA-874はホスホメバロン酸キナーゼを標的としてメバロン酸経路を介した乳がん細胞の増殖を抑制する(MicroRNA-874 targets phosphorylated mevalonate kinase, inhibiting cancer cell growth through the mevalonate pathway)
3. 学会等名 第82回日本癌学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中山 哲俊, 横山 真隆, 宮 英博, 石 暁彦, 永野 秀和, 山形 一行, 橋本 直子, 淵上 孝裕, 田中 知明
2. 発表標題 メバロン酸経路制御を介した機能獲得型変異p53による乳がん悪性化機構(Mechanism of Breast Cancer Malignancy via Regulation of Mevalonate Pathway by Gain of Function Mutations in p53)
3. 学会等名 第82回日本癌学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 瀧 由樹, 河野 貴史, 河野 聡美, 藤本 真徳, 橋本 直子, 佐久間 一基, 永野 秀和, 田中 知明
2. 発表標題 ステロイド合成酵素阻害薬の特性と違いに関するAPA組織を用いたin vitroでの比較検討
3. 学会等名 第24回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 橋本直子, 田中知明
2. 発表標題 MicroRNA-874 contributes to cancer suppression by activating the p53 pathway. miR-874はp53経路の活性化を介してがん抑制的に作用する
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中山 哲俊, 横山 真隆, 永野 秀和, 山形 一行, 橋本 直子, 村田 和貴, 樋口 誠一郎, 清野 透, 田中 知明
2. 発表標題 Single Cell RNA-seq解析を用いた変異p53"Gain of Function"によるメバロン酸合成経路を介したがん悪性化機構の解明
3. 学会等名 第95回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 橋本直子, 山形 一行, 横山 真隆, 石 暁彦, 村田 和貴, 関 直彦, 田中 知明:
2. 発表標題 iR-874によるメバロン酸経路の抑制を介した乳がん抑制機構の解明
3. 学会等名 第95回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 倉田 理華, 河野 貴史, 河野 聡美, 橋本 直子, 永野 秀和, 桑原 憲一, 田中知明
2. 発表標題 高齢者のSIADHに対してトルバプタンが奏効した一例
3. 学会等名 第23回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松田 達磨, 高 躍, 堀口 健太郎, 河野 貴史, 藤本 真徳, 橋本 直子, 永野秀和, 岩立康男, 田中知明
2. 発表標題 シングルセル解析から捉える頭蓋咽頭腫の新たな病態
3. 学会等名 第23回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高 躍, 松田 達磨, 藤本 真徳, 中山 哲俊, 橋本 直子, 山形 一行, 横山真隆, 堀口健太郎, 岩立康男, 田中知明
2. 発表標題 非機能性神経下垂体腫瘍における single cell アトラス
3. 学会等名 第23回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名	瀧 由樹, 河野 貴史, 照山 杏子, 一城 貴政, 河野 聡美, 高 躍, 藤本 真徳, 橋本直子, 佐久間一基, 永野秀和, 田中知明
2. 発表標題	アルドステロン症スクリーニング検査における測定法の違いとその影響に関する検討
3. 学会等名	第23回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会,
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	山形 一行, ザハラ・シティ, 橋本 直子, 中山 哲俊, 藤本 真徳, 横山 真隆, 田中 知明
2. 発表標題	新規p53標的遺伝子lncRNA-1はヒト幹細胞の多能性を失わせDNA損傷に応答した細胞死を阻害する(p53-inducible lncRNA-1 causes the loss of pluripotency and prevents genotoxic stress-induced cell death in hESCs)
3. 学会等名	第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	ザハラ・シティ, 山形 一行, 中山 哲俊, 橋本 直子, 藤本 真徳, 横山 真隆, 宮 英博, 石 暁彦, 田中 知明
2. 発表標題	新規p53標的遺伝子lncRNA-1のヒト乳がん細胞と肝細胞がん細胞での機能(The functional roles of p53-inducible lncRNA-1 on human breast cancer cells and hepatocellular carcinoma cells)
3. 学会等名	第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	中山 哲俊, 横山 真隆, ザハラ・シティ, 石 暁彦, 宮 英博, 橋本 直子, 山形 一行, 田中 知明
2. 発表標題	Single Cell RNA-seqを用いた変異p53によるメバロン酸合成経路を介した乳がん悪性化機構の解明(Mechanism of Breast Cancer Malignant Transformation via Mevalonate Pathway by Mutant p53 Using Single Cell RNA-seq)
3. 学会等名	第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名 吉岡 大志, 川井 千尋, 田村 哲郎, 田中 知明, 橋本 直子
2. 発表標題 眼症状を契機に診断された胸腺原発異所性ACTH産生腫瘍の1例
3. 学会等名 第32回臨床内分泌代謝update
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 瀧 由樹, 河野 貴史, 照山 杏子, 一城 貴政, 河野 聡美, 高 躍, 藤本 真徳, 橋本 直子, 佐久間 一基, 永野 秀和, 田中 知明
2. 発表標題 アルドステロン症スクリーニングにおける測定法の違いとその影響
3. 学会等名 第32回臨床内分泌代謝update
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松田 達磨, 高 躍, 堀口 健太郎, 河野 貴史, 藤本 真徳, 橋本 直子, 永野 秀和, 山田 正三, 福原 紀章, 西岡 宏, 岩立 康男, 田中 知明
2. 発表標題 シングルセル解析から捉える下垂体腺腫の新たな病態
3. 学会等名 第32回臨床内分泌代謝update
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮本 真吾, 橋本 直子, 田中 知明
2. 発表標題 オンドロスタットにより睡眠障害が改善したEASの一例
3. 学会等名 第32回臨床内分泌代謝update
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石曉彦、橋本直子、山形一行、横山真隆、関直彦、田中知明
2. 発表標題 miR-874はメバロン酸経路の抑制を介して乳がん細胞の増殖を抑制する
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 橋本直子、藤本真徳、樋口誠一郎、永野秀和、小出尚史、横手幸太郎、田中知明
2. 発表標題 褐色細胞腫に合併した糖代謝異常の病態解析
3. 学会等名 第94回 日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 河野聡美、橋本直子、村田和貴、山形一行、横山真隆、井下尚子、大塚将之、横手幸太郎、田中知明
2. 発表標題 免疫染色スコアリング、遺伝子解析を用いた膵神経内分泌腫瘍特性の検討
3. 学会等名 第94回 日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高 躍、村田和貴、堀口健太郎、永野秀和、橋本直子、中山哲俊、樋口誠一郎、山形一行、横山真隆、岩立康男、田中知明
2. 発表標題 Multi-Omicsから見た機能性下垂体腺腫の転写ネットワークの役割
3. 学会等名 第94回 日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 樋口誠一郎、吉井聡美、高躍、姚躍、永野秀和、橋本直子、中山哲俊、西村基、山形一行、横山真隆、柴田貴久、伴俊明、藤井陽一、小川誠司、田中知明
2. 発表標題 Genetic subtypingに基づくコルチゾール産生腺腫の遺伝子発現・病理所見の包括的解析
3. 学会等名 第94回 日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中山哲俊、横山真隆、永野秀和、樋口誠一郎、橋本直子、山形一行、村田和貴、清野透、田中知明
2. 発表標題 3次元培養を用いた変異p53のSREBP依存的コレステロール合成経路を介した乳がん悪性化形質に対する作用機構
3. 学会等名 第94回 日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高 躍、松田達磨、村田和貴、永野秀和、橋本直子、堀口健太郎、岩立康男、福原紀章、西岡宏、田中知明
2. 発表標題 ノンターゲットプロテオミクスとRNAシーケンスを用いた下垂体神経内分泌腫瘍の統合解析
3. 学会等名 第39回日本内分泌学会 内分泌代謝学サマーセミナー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中山哲俊、横山真隆、宮 英博、赤嶺博行、高 躍、永野秀和、山形一行、樋口誠一郎、橋本直子、村田和貴、田中知明
2. 発表標題 SREBP依存的コレステロール合成経路を介した変異p53の乳がん悪性化形質に対する作用機構
3. 学会等名 第39回日本内分泌学会 内分泌代謝学サマーセミナー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 橋本直子、アルマスアレスラン、山形一行、横山真隆、石 暁彦、田中知明
2. 発表標題 miR-874によるメバロン酸経路の抑制を介したがん抑制機構の解明
3. 学会等名 第39回日本内分泌学会 内分泌代謝学サマーセミナー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山形一行、田村愛、長濱博章、藤本真徳、中山哲俊、横山真隆、橋本直子、村田和貴、西村基、田中知明
2. 発表標題 ヒトES細胞におけるp53誘導型長鎖非コードRNA(lncRNA)群の同定及び機能解析
3. 学会等名 第39回日本内分泌学会 内分泌代謝学サマーセミナー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中山哲俊、横山真隆、永野秀和、橋本直子、山形一行、村田和貴、田中知明
2. 発表標題 3次元培養における変異p53のSREBP依存的コレステロール合成経路を介した乳がん悪性化形質に対する作用機構
3. 学会等名 第80回日本癌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 橋本直子、河野聡美、河野貴史、樋口誠一郎、佐久間一基、永野秀和、田中知明
2. 発表標題 クッシング症候群5例におけるオシドロスタットの有用性の検討
3. 学会等名 第31回 臨床内分泌代謝 Update
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 河野聡美、村田和貴、藤本真徳、中山哲俊、樋口誠一郎、橋本直子、佐久間一基、永野秀和、田中知明
2. 発表標題 シングルセル解析から捉えた副腎性クッシング症候群の分子病態
3. 学会等名 第31回 臨床内分泌代謝 Update
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 橋本 直子, 田中 知明	4. 発行年 2022年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 262
3. 書名 糖尿病・内分泌代謝科 55(2)	

〔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	田中 知明 (Tanaka Tomoaki) (50447299)	千葉大学・大学院医学研究院・教授 (12501)	
研究分担者	O S H I M A J U N K O (Oshima Junko) (80792275)	千葉大学・大学院医学研究院・特任教授 (12501)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------