

令和 5 年 5 月 30 日現在

機関番号：12501

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2021～2022

課題番号：21K19398

研究課題名(和文) 難治性乳がんを標的としたがん悪性化と休眠スイッチ機構における変異p53の役割

研究課題名(英文) Role of Mutant p53 in Cancer Malignancy and Dormant Switch Mechanisms Targeting Refractory Breast Cancer

研究代表者

田中 知明(Tanaka, Tomoaki)

千葉大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号：50447299

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：変異p53のがんの悪性化機構に対し3次元培養とSingle Cell解析を組み合わせることで、がん組織や3次元培養のHeterogeneityと悪性化の関わりを検討した。がん悪性化や休眠のスイッチ機構の分子基盤の一つとして、変異p53がメバロン酸合成経路の鍵因子であるSterol regulatory element-binding protein 2を活性化するプロセスと、その制御メカニズムであるSREBP cleavage-activated proteinを見出した。下流ではGGPP経路とRho-Rac-Cdc42を介したアクチンフィラメントの重合作用を司る分子群が重要な役割を果たした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

難治性がんの原因として、休眠状態での生き残りや幹細胞特性からの再増殖が、抗癌剤や放射線治療からのダメージを回避による治療抵抗性、再発・転移のメカニズムとして推定されている。本研究成果は、がん悪性化や休眠のスイッチ機構の分子基盤であり、これまでの学術体系を大きく変革・転換させる可能性が期待できる。特に、「乳がん細胞における特定の悪性形質クラスター」を標的とした新たな治療法の開発へと繋がり、難治性がんの克服が期待できる。

研究成果の概要(英文)：To elucidate the underlying mechanisms of mutant p53 in malignant transformation, we investigated the relationship between heterogeneity and malignant transformation of cancer tissues by combining 3D culture system and single cell RNA-seq analysis. As one of the molecular basis for the switch mechanism of cancer malignant transformation and dormancy, we found that mutant p53 activates sterol regulatory element-binding protein 2, a key transcriptional factor in the mevalonate synthesis pathway, and its regulatory mechanism, SREBP cleavage-activated protein. Additionally, downstream, a group of molecules controlling the GGPP pathway and Rho-Rac-Cdc42-mediated polymerization of actin filaments played important roles.

研究分野：腫瘍生物学

キーワード：乳がん三次元培養 変異P53 休眠スイッチ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がん3次元培養技術の発達により、特定のがん種において、生体のがん組織中のがん細胞集団構成は階層性構造を持つことや、幹細胞特性を持つ腫瘍起源細胞(cancer initiating cell)が存在することが示されてきた。このようながん幹細胞特性の本質には、がん抑制遺伝子 p53 変異に伴う「Gain of Function」や、代謝環境とニッチ(がん微小環境)がもたらす「休眠状態」と「多分化能」が重要な役割を果たすと考えられている。研究代表者は、これまでに乳がん3次元培養システムを樹立し、変異 p53 が悪性形態構成に関連し、p53 と c-Myc を標的とすることで高い抗腫瘍効果を発揮することを明らかにしてきた。また、p53 による代謝調節作用が Oncogenesis や腫瘍抑制作用の制御に重要であることも明らかにした。これらの知見から、がん幹細胞性特性と変異 p53 による代謝制御機構が、悪性化と治療後の再発に至る休眠スイッチ機構に密接に結びつくという着想に至った。しかしながら、がんの Heteroplasticity と代謝環境・ニッチの機能的接点から捉えた分子メカニズムは十分に明らかでない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、難治性乳がんや治療抵抗性病態のメカニズム解明とそれに基づく革新的治療法開発への応用を目的に、Single Cell 解析とがん3次元培養を組み合わせ、変異 p53 がもたらすがん Heteroplasticity と幹細胞特性への影響を、特に「乳がん悪性化における休眠スイッチ機構と作用メカニズム」の観点から明らかにすることである。従って、難治性乳がんや再発の新たなバイオマーカーや革新的創薬シーズの発掘に資する成果が期待できる。

3. 研究の方法

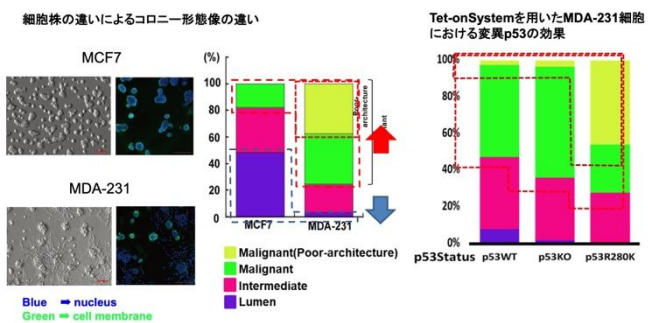
研究の方法は、まず RNA-seq 解析による変異 p53 特異的ながん悪性化経路遺伝子の探索として、乳癌細胞株 MDA-231 の変異 p53 をノックアウト(KO)した細胞株、p53KO 細胞に p53WT を組み込んだ Knock-in(KI)細胞株を作成して、パネル化を行った。それらを用い、3次元培養時の各ジェノタイプごとの、MCF7 と MDA-231 を用いコロニー形態観察と形態変化の割合を検討した。次に、scRNA-seq/scATAC-seq 解析(bulk と比較)により変異 p53 特異的ながん悪性化経路の探索を行った。2番目の検討項目として、変異 p53 転写複合体解析によるエピゲノム制御因子の生化学的な探索を行った。LC-MS/MS 解析を用いたプロテオミクス解析を用いて、3次元培養時の変異 p53 複合体解析によりスイッチ候補分子の探索を行った。特に、悪性形態の違いによる有意発現変動分子の解析を行った。最後に、3次元培養を用いた Single Cell 解析(scRNA-seq/scATAC-seq)による悪性化-休眠状態制御因子群の同定を行った。3次元培養を用いて、様々な条件における乳がん細胞集団から、シングルセルを digestion した。死細胞を除去し、1検体あたり約 20,000 個の細胞集団を得る。その後、標識のための Barcode beads がついたゲルビーズを加えてエマルジョンを作成し、逆転写により cDNA を作成、RNA sequence を行った。数千個~数万個におよぶ細胞集団から、1細胞あたり数千~数万の遺伝子 profile を得ることができ、それらの情報に対して Seurat2 を用いて解析した。

4. 研究成果

多くのがんでは p53 の変異・欠失が認められ、特に変異 p53 は Gain of Function によりがん悪性化の方向に機能することが明らかにされている。そこで、まず初めに乳がんの細胞株においてこの変異 p53 の Gain of Function がどのように悪性化に関係しているのかを検証する目的で、p53 ステータスが WT の MCF7 と変異 p53 を持つ MDA-231 を用い検討を行った。培養方法として、OnTop 3D を用い、7 日後に形態変化の確認や遺伝子発現の検討を行った。尚、遺伝子改変は CRISPR/CAS9 システムを用い、MDA-231 の p53 を KO した。更に、MDA-231KO 細胞に Tet-on SYSTEM を用い Dox-inducible な p53WT と p53 R280K を組み込んだ細胞株も作成した。これらの細胞株を 3 次元で培養すると、様々な組織学的形態をとることが報告されているが、我々のモデルにおいても、既報に合致して、大きく 3 つに分類可能であった。具体的には、管腔構造を持つ良性の Lumen 型、管腔構造を失ったが構造が比較的保たれている中間型の Intermediate 型、形が崩れた悪性形質である Malignant 型となる。また、MDA-231 においてはこのほかに、コロニー形態が保てなくなり、形が崩れ細胞の遊走が見られた群が確認できました。それらの群を悪性形質の中でも特に migration 能力の高い群とし、poor-architecture と定義した。そこで、p53 が野生型である MCF7 と p53 が変異型である MDA-231 を比較して、コロニー形態の割合を検討した。

予想通り、MDA-231 細胞では MCF7 細胞に対し Lumen 型の減少と malignant の顕著な増加、特に poor-architecture 型の有意な増加を認めた(図 1:左)。その違いの分子基盤とシグナル経路を明らかにする目的で、bulk RNA-seq を用いて検討した結果、発現変動遺伝子の転写因子として、Tp53

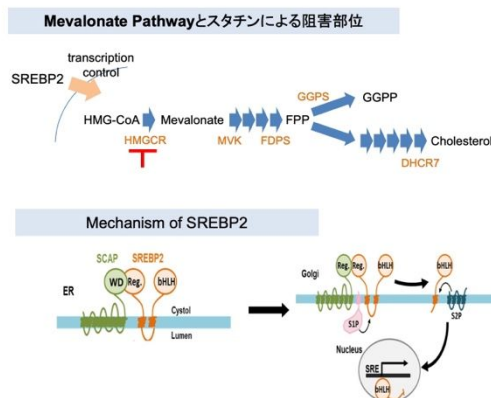
図1. 3次元培養時の乳がん細胞株による形態の違い



経路が集積していた。この結果は、p53 のゲノムステータスが、形態変化に関わる悪性形質の獲得に参与していることを示している。実際に、MDA-231 細胞で p53 ゲノムステータスを KO した細胞株を用いて確認すると、p53WT や KO 細胞株に比べ、変異 p53 発現細胞株で悪性化形質、特に poor-architecture の大幅な増加を認め(図 1:右)、変異 p53 が乳癌の悪性化形質に重要な役割を果たすことが示された。

次に、まず、MDA-231 における変異 p53 と p53KO 細胞株での Single Cell RNA-seq 解析 (scRNAseq) を行った。scRNAseq のデータを活用して、発現変動遺伝子の転写因子を探索すると、興味深いことに TP53、脂質代謝に関係する SREBF1 や低酸素誘導因子である HIF1A などが上位に同定された。特に、SREBF1 の下流遺伝子や、メバロン酸合成経路遺伝子である FDPS, HMGC1S1 などが変異 p53 で上昇していることが確認でき、変異 p53 による悪性形質にコレステロール合成経路の関与が示唆された。そこで、コレステロール合成経路の中で特にメバロン酸合成経路に着目しました。メバロン酸合成経路は、SREBP2 により主に制御を受けていることが明らかにされている(図 2)。そこで、メバロン酸合成経路の関与を明らかにする

図2. SREBP2によるメバロン酸合成経路の制御

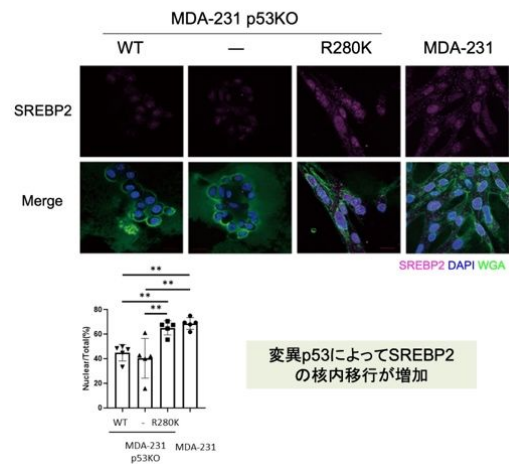


目的で、HMGCo-A 阻害剤であるスタチンを用いて、メバロン酸合成経路を阻害することの影響を検討した。その結果、メバロン酸合成経路の阻害により、悪性形質の大幅な減少を認め、特に poor-architecture はほぼ消失した。一方で、阻害状態にメバロン酸合成経路の中間代謝産物であるメバロン酸、FPP、GGPP を添加すると悪性形質の抑制効果が解除された。しかしながら、コレステロール添加では悪性形質の抑制は解除されなかったが、細胞増殖の増加を認めた。これらの結果から、メバロン酸合成経路が乳がん悪性化において重要な役割を果たすことを確認できた。

そこで、次にメバロン酸合成経路のキーレギュレーターである SREBP2 の関わりとその制御メカニズムを詳細に検討した。SREBP2 は、小胞体で作られ、その後ゴルジに輸送され、そこで膜貫通領域の 2 か所が切断され、その N 末端側が核内に移行し下流遺伝子のプロモーター領域に結合することで、下流遺伝子の発現を制御することが明らかにされている。この SREBP2 のサイレンシング効果を検討すると、メバロン酸合成経路を阻害した時と同様に、poor-architecture が有意に減少し、FPP、GGPP といった中間代謝産物の添加により、その抑制効果が解除されることが明らかとなった。すなわち、乳がん悪性化の機序には SREBP2 が関与し、SREBP2 によるメバロン酸合成経路の制御が重要であることが示された。

最後に、変異 p53 がどのようなメカニズムで、SREBP2 による下流因子制御機構とクロストークしているかを明らかにすることにした。SREBP2 が転写因子であり、切断後に核内に移行することに着目し、SREBP2 の細胞内局在を検討した。高解像度の共焦点顕微鏡を用いて、免疫染色により細胞内局在を検討すると、変異 p53 で SREBP2 の核内へのより強い集積が観察された(図 3)。このことから変異 p53 が SREBP2 の核内への局在を調節し、メバロン酸合成経路の活性化をもたらすことで悪性化に寄与している可能性が示された。更に、メバロン酸合成経路遺伝子である DHCR7 のプロモーター領域へ結合を ChIPAssay により検討すると、SREBP2 の結合部位である SRE サイトに SREBP2 だけでなく変異 p53 も結合することが明らかとなりました。これらの一連の解析から、変異 p53 の新たな gain of function の機能として、SREBP2 の核内移行と転写調節を制御することで、SREBP2 依存的にメバロン酸合成経路を制御する機序を介して、乳がん悪性化に関与することが示唆された。

図3. 3次元培養時のp53のステータスとSREBP2局在変化



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8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 Lee Eunyoung, Zhang Xilin, Noda Tomoe, Miyamoto Junki, Kimura Ikuo, Tanaka Tomoaki, Sakurai Kenichi, Hatano Ryo, Miki Takashi	4. 巻 22
2. 論文標題 Lecithin Inclusion by α -Cyclodextrin Activates SREBP2 Signaling in the Gut and Ameliorates Postprandial Hyperglycemia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 10796 ~ 10796
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms221910796	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 Shinoda Daisuke, Nakajima-Takagi Yaeko, Oshima Motohiko, Koide Shuhei, Aoyama Kazumasa, Saraya Atsunori, Harada Hironori, Rahmutulla Bahityar, Kaneda Atsushi, Yamaguchi Kiyoshi, Furukawa Yoichi, Koseki Haruhiko, Shimoda Kazuya, Tanaka Tomoaki, Sashida Goro, Iwama Atsushi	4. 巻 36
2. 論文標題 Insufficiency of non-canonical PRC1 synergizes with JAK2V617F in the development of myelofibrosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 452 ~ 463
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-021-01402-2	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 Kubota Yoshitaka, Nagano Hidekazu, Kosaka Kentaro, Ogata Hideyuki, Nakayama Akitoshi, Yokoyama Masataka, Murata Kazutaka, Akita Shinsuke, Kuriyama Motone, Furuyama Nobutaka, Kuroda Masayuki, Tanaka Tomoaki, Mitsukawa Nobuyuki	4. 巻 321
2. 論文標題 Epigenetic modifications underlie the differential adipogenic potential of preadipocytes derived from human subcutaneous fat tissue	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Cell Physiology	6. 最初と最後の頁 C596 ~ C606
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpcell.00387.2020	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 Ogata H, Yamazaki Y, Tezuka Y, Xin Gao, Omata K, Ono Y, Kawasaki Y, Tanaka T, Nagano H, Wada N, Oki Y, Ikeya A, Oki K, Takeda Y, Kometani M, Kageyama K, Terui K, Celso E Gomez-Sanchez, Shujun Liu, Morimoto R, Joh K, Sato H, Miyazaki M, Ito A, Yoichi Arai A, Nakamura Y, Ito S, Satoh F, Sasano H.	4. 巻 78
2. 論文標題 Renal Injuries in Primary Aldosteronism: Quantitative Histopathological Analysis of 19 Patients With Primary Adosteronism	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hypertension	6. 最初と最後の頁 411 ~ 421
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17436	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 Hosokawa Hiroyuki, Koizumi Maria, Masuhara Kaori, Romero-Wolf Maile, Tanaka Tomoaki, Nakayama Toshinori, Rothenberg Ellen V.	4. 巻 218
2. 論文標題 Stage-specific action of Runx1 and GATA3 controls silencing of PU.1 expression in mouse pro-T cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 e20202648:1-16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20202648	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 Akitoshi Nakayama, Masataka Yokoyama, Hidekazu Nagano, Naoko Hashimoto, Kazuyuki Yamagata, Kazutaka Murata, Tomoaki Tanaka	4. 巻 5
2. 論文標題 Mechanism of Mutant p53 Using Three-Dimensional Culture on Breast Cancer Malignant Phenotype via SREBP-Dependent Cholesterol Synthesis Pathway	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the Endocrine Society	6. 最初と最後の頁 A1026-A1026
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 Naito Kumiko, Suzuki Sawako, Ohwada Chikako, Ishiwata Kazuki, Ruike Yutaro, Ishida Akiko, Deguchi-Horiuchi Hanna, Fujimoto Masanori, Koide Hisashi, Sakaida Emiko, Horiguchi Kentaro, Iwadata Yasuo, Tatsuno Ichiro, Inoshita Naoko, Ikeda Jun-ichiro, Tanaka Tomoaki, Yokote Koutaro	4. 巻 7
2. 論文標題 ICAM1-Negative Intravascular Large B-Cell Lymphoma of the Pituitary Gland: A Case Report and Literature Review	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 AAACE Clinical Case Reports	6. 最初と最後の頁 249 ~ 255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.aace.2021.01.011	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 Shiba Sachiko, Ikeda Kazuhiro, Horie-Inoue Kuniko, Azuma Kotaro, Hasegawa Tomoka, Amizuka Norio, Tanaka Tomoaki, Takeiwa Toshihiko, Shibata Yasuaki, Koji Takehiko, Inoue Satoshi	4. 巻 41
2. 論文標題 Vitamin K-Dependent γ -Glutamyl Carboxylase in Sertoli Cells Is Essential for Male Fertility in Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Biology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/MCB.00404-20	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40件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 高躍, 大和梓, 永野秀和, 松田達磨, 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 GH産生下垂体腺腫のproteogenomic landscapeおよび臨床的特性
3. 学会等名 第32回日本間脳下垂体腫瘍学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤井陽一, 樋口誠一郎, 佐藤悠佑, 白石友一, 坂本信一, 川合剛人, 牧島秀樹, 宮野悟, 久米春喜, 市川智彦, 田中知明, 小川誠司
2. 発表標題 コルチゾール産生腺腫におけるCTNNB1の新規構造異常と変異に基づく分子分類
3. 学会等名 第109回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤啓太, 五十嵐活志, 瀧由樹, 類家裕太郎, 石渡一樹, 内藤久美子, 河野聡美, 石田晶子, 藤本真徳, 鈴木佐和子, 小出尚史, 田中知明, 横手幸太郎.グ
2. 発表標題 グルココルチコイドによるポジティブフィードバックが示唆された周期性異所性ACTH症候群疑いの一例
3. 学会等名 第25回日本心血管内分泌代謝学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 黒田裕太, 瀧由樹, 五十嵐活志, 類家裕太郎, 内藤久美子, 石渡一樹, 河野聡美, 石田晶子, 熊谷仁, 藤本真徳, 鈴木佐和子, 小出尚史, 小野啓, 田中知明, 横手幸太郎.
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害剤(ICI)による副腎不全(irAE)とステロイドの影響の鑑別に対する考察
3. 学会等名 第25回日本心血管内分泌代謝学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡野公亮, 瀧由樹, 五十嵐活志, 類家裕太郎, 内藤久美子, 石渡一樹, 河野聡美, 石田晶子, 藤本真徳, 鈴木佐和子, 小出尚史, 田中知明, 横手幸太郎
2. 発表標題 集学的治療により長期間Stable Diseaseを維持するstage IV副腎皮質癌の一例
3. 学会等名 第25回日本心血管内分泌代謝学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中知明
2. 発表標題 Cushing症候群の臨床と研究の最新の話題.
3. 学会等名 第25回日本心血管内分泌代謝学会
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DNA損傷応答シグナルとlncRNA-p53誘導型lncRNA群の同定とその機能
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中知明
2. 発表標題 核とミトコンドリア研究」から視えてきた疾患病態の先端生化学 シングルセル解析による肝臓ILC2におけるGATA3複合体シグナルとその糖新生抑制機構
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 天谷亮介, 細井龍之介, 吉岡さくら, 河井貴行, 舘野冬樹, 額田均, 田中知明, 榊原隆次, 松本紋子
2. 発表標題 神経変性疾患における赤血球 -synucleinの翻訳語修飾の解析
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石田晶子, 中山哲俊, 永野秀和, 小出尚史, 龍野一郎, 田中知明, 横手幸太郎
2. 発表標題 RhoAおよびWntシグナルを介したAKAP13の骨代謝調節機構
3. 学会等名 第39回日本骨代謝学会学術集会
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例におけるオシロ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 藤本真徳, 村田和貴, 中山哲俊, 田中知明
2. 発表標題 褐色細胞腫5例の腫瘍と正常副腎髄質のsingle cell RNA-seq解析
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 黒田裕太, 瀧 由樹, 五十嵐活志, 類家裕太郎, 内藤久美子, 石渡一樹, 河野聡美, 石田晶子, 藤本真徳, 永野秀和, 鈴木佐和子, 小出尚史, 小野 啓, 田中知明, 横手幸太郎.
2. 発表標題 PA患者の診断における生理食塩水負荷2時間値の有用性の検討
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

1. 発表者名 高 躍, 村田和貴, 大和 梓, 永野秀和, 松田達磨, 堀口健太郎, 岩立康男, 福原紀章, 西岡 宏, 山田正三, 井下尚子, 田中知明
2. 発表標題 Multi-Omicsから見た下垂体神経内分泌腫瘍の特性
3. 学会等名 第32回間脳・下垂体・副腎系研究会
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 村田和貴, Jadhav Unmesh, Madha Shariq, Es Johanvan, Dean Justin, Cavazza Alessia, Wucherpennig Kai, Michor Franziska, Clevers Hans, Shivdasani Ramesh, 田中知
2. 発表標題 最も有名ながん抑制遺伝子p53の新機能と臨床応用 腸管幹細胞再生因子と大腸がん
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 五十嵐活志, 石田晶子, 小出尚史, 田中知明, 横手幸太郎.
2. 発表標題 院での原発性アルドステロン症患者における骨代謝の評価検討
3. 学会等名 第23回日本骨粗鬆症学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 横山真隆, 中山哲俊, 赤嶺博行, 古木直人, 石 暁彦, Siti Zahara, 村田和貴, 山形一行, 西村 基, 田中知明
2. 発表標題 転写因子から制御する心臓血管内皮細胞の特異性と生理的機能の解析
3. 学会等名 第39回内分泌代謝学サマーセミナー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤本真徳, 山形一行, 村田和貴, 横山真隆, 横手幸太郎, 田中知明
2. 発表標題 inglce Cell RNA-seq(scRNA-seq)・Omics解析を用いた肝臓ILC2による糖新生抑制作用の検討
3. 学会等名 第39回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回内分泌代謝学サマ-セミナー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村田和貴, 藤本真徳, 高 躍, 宮 英博, 松田達磨, Zahara Siti, 河野聡美, 宮本康基, 中山 哲俊, 横山真隆, 田中知明
2. 発表標題 Damaged intestinal stem cells are restored exclusively by daughter crypt cells that require ASCL2 and respond to Interleukin-11
3. 学会等名 第39回内分泌代謝学サマ-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回内分泌代謝学サマ-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, 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回内分泌代謝学サマ-セミナー
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回内分泌代謝学サマーセミナー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 天谷亮介, 細井龍之介, 河井貴行, 舘野冬樹, 額田均, 田中知明, 榊原隆次, 松本紋子.
2. 発表標題 神経変性疾患における赤血球 α -synucleinの翻訳後修飾
3. 学会等名 第15回パーキンソン病運動障害疾患カンファレンス
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大平健司, 横田 元, 平野成樹, 田中知明, 西村 基, 澤井 撰, 山本達也, 山中義崇, 桑原 聡, 宇野 隆
2. 発表標題 パーキンソン病におけるTaq1A多型とVBM解析による脳体積の検討
3. 学会等名 第15回パーキンソン病運動障害疾患カンファレンス
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木佐和子, 田中知明, 横手幸太郎
2. 発表標題 Glutaminolysisの糖尿病および癌における役割解明
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石田 晶子, 中山 哲俊, 小出 尚史, 龍野 一郎, 田中 知明, 横手 幸太郎
2. 発表標題 RhoAおよびWntシグナルを介したAKAP13の骨代謝調節機構
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 田中知明
2. 発表標題 ゲノムワイド解析による副腎性クッシング症候群の分子基盤とフェノタイプとの関わり.
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会 (招待講演)
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 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 内藤 久美子, 鈴木 佐和子, 五十嵐 活志, 類家 裕太郎, 石渡 一樹, 石田 晶子, 出口 ハンナ, 藤本 真徳, 小出 尚史, 堀口 健太郎, 池田 純一郎, 田中 知明, 横手 幸太郎.
2. 発表標題 下垂体病変を伴う血管内大細胞型B細胞性リンパ腫の特徴とその病態.
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 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 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 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 田中知明
2. 発表標題 Non-target proteomicsとTranscriptomicsの統合解析から捉えた下垂体神経内分泌腫瘍の特性.
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤本真徳, 横山真隆, 姚 躍, 横手幸太郎, 田中知明
2. 発表標題 肝臓2型自然免疫細胞の血糖低下作用機序の検討 RNA-seq/ATAC-seq/GATA3-ChIP-seq/MASSを用いた統合解析
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 藤本真徳, 横山真隆, 村田和貴, 姚 躍, 横手幸太郎, 田中知明
2. 発表標題 LC2のGATA3を軸としたOMICs解析(single cell RNA-seq/Gata3-ChIP-seq/Gata3-MASS)と、肝臓ILC2の糖新生抑制作用の検討
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 藤本真徳, 五十嵐活志, 類家裕太郎, 内藤久美子, 石渡一樹, 河野聡美, 石田晶子, 出口ハンナ, 鈴木佐和子, 小出尚史, 小野 啓, 田中知明, 横手幸太郎.
2. 発表標題 当科でのエサキセレン使用例87例の導入前後の臨床的特徴の後ろ向き検討 血圧Responder 13例、Non-Responder 19例の比較と併せて
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

〔図書〕 計3件

1. 著者名 田中 知明, 橋本 重厚, 宮崎 康, 関 博之, 辻 光, 猿田 享男, 平田 結喜緒, 島本 和明, 宮森 勇, 西川 哲男, 相馬 正義, 柳瀬 敏彦他39名	4. 発行年 2021年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 56
3. 書名 原発性アルドステロン症診療ガイドライン2021	

1. 著者名 田中 知明	4. 発行年 2021年
2. 出版社 (株)北隆館	5. 総ページ数 104
3. 書名 Precision Medicine2021.07臨時増刊号	

1. 著者名 矢崎 義雄、小室 一成	4. 発行年 2022年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 2572
3. 書名 内科学 第12版	

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------

米国	Yale University	Columbia University		
----	-----------------	---------------------	--	--