

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 21 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25250017

研究課題名(和文) リネッジ生存癌遺伝子TTF-1/NKX2-1の肺腺癌における役割のシステムの理解

研究課題名(英文) Roles of TTF-1/NKX2-1 lineage-survival oncogene in lung adenocarcinoma

## 研究代表者

高橋 隆 (Takahashi, Takashi)

名古屋大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：50231395

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,700,000円

研究成果の概要(和文)：TTF-1 リネジ生存がん遺伝子の標的として同定したROR1受容体型チロシンキナーゼ(RTK)のコンディショナルKOマウスと、変異EGFRトランスジェニックマウスを樹立し交配して、ROR1の肺腺がんの発生・進展における重要性をマウス個体レベルで明らかとした。また、ROR1がキナーゼ活性非依存的にカベオラ形成に必須なCAV1蛋白の発現維持を通じ、EGFR以外のRTKの生存シグナルの維持にも関わることを発見した。一方、システム生物学的アプローチを用いたTTF-1の機能解明においては、TTF-1の遺伝子発現制御に関わる新規遺伝子MXTNを同定し、その転写制御モジュレーターとしての機能を明らかとした。

研究成果の概要(英文)：This study has demonstrated that ROR plays a crucial role as a “sustainer” receptor tyrosine kinase (RTK) in the molecular pathogenesis of lung adenocarcinoma through establishment of Ror1 conditional knockout mice exhibiting mutant EGFR-driven tumorigenesis. We have also found that ROR1 sustains survival signaling of multiple RTKs by maintaining CAV1 expression and caveolae structure. Finally, a novel gene, MXTN, modulating TTF-1-mediated transcriptional regulation, was identified through a combined approach employing both systems biologic and cancer biologic analyses.

研究分野：腫瘍生物学

キーワード：癌 シグナル伝達 システム生物学

## 1. 研究開始当初の背景

代表的難治がんの肺がんにおいては、EGFR や ALK などの変異による “oncogene addiction” に加えて、最近 Garraway らが提唱する “lineage addiction” の関与が注目を浴びている (Nature Rev Cancer, 2006)。これは、あるリネジ由来のがん細胞の生存が、発生母地の発生・分化に必須な転写因子の発現持続に依存していることを捉えた魅力的な新概念だが、それを支える分子機構の解明は未だ十分とは言えない。研究代表者らは肺腺がんが、細気管支と肺胞上皮からなる terminal respiratory unit (TRU) への分化をコミットされた幹/前駆細胞から発生したと考えられる TRU 型と、より中枢側寄りの non-TRU 型に区分し得ることや (Am J Surg 2002)、TRU 型における末梢肺の発生・分化に必須なホメオボックス転写因子 TTF-1/NKX2-1 の特徴的高発現を示すとともに (J Clin Oncol, 2006)、肺腺がんにおける TTF-1 遺伝子の増幅とそれが伝える生存シグナルへの依存を発見した (Cancer Res 2007)。米国の三つの研究グループからも同様の報告がその後になされた (Proc Natl Acad Sci USA, 2007; Nature 2007; Oncogene, 2008)。さらに、我々は TTF-1 に転写活性化を受けた ROR1 受容体型チロシンキナーゼ (RTK) が、EGFR との結合を介した EGFR-ERBB3-PI3K 経路と c-Src リン酸化を介した経路を通じてリネジ生存シグナルを担うことを明らかとするとともに (Cancer Cell 2012)、ROR1 の発現抑制によって EGFR-TKI 耐性株の増殖を抑えられることを示した。しかし、残念ながら ROR1 の機能は未だほとんど分かっていなかった。

さて、TTF-1 陽性の肺腺がんは、逆説的なことに有意に予後が良好である (J Clin Oncol 2009)。この分子機序として、我々は TTF-1 に転写活性化された myosin-binding protein H (MYBPH) の、がんの浸潤・転移に関わる ROCK1 への結合と活性阻害を明らかとした (EMBO J 2012) が、TTF-1 のがんの発生・増悪への関与機構は極めて複雑で、未だその一端が垣間見えているに過ぎない状況にあった。また、それまでの TTF-1 の研究は、主に肺の発生或いは生理機能関連のものであり、転写調節も上下流の転写調節エレメントの解析にほぼ限られていた。したがって、まさに解明へ向け端緒についたばかりの、TTF-1 の肺腺がんの分子病態への関わりを全容を解き明かすことが、その謎に満ちた二面性を解き明かし、肺腺がんの制圧に向けた革新的戦略の創出へ向けた喫緊の課題であり、そのためにはシステム生物学的手法の融合が鍵を握ると考えられた。

## 2. 研究の目的

転写因子 TTF-1 を発生・分化に必須とする末梢肺に由来する肺腺がんが示す、TTF-1 の

発現持続への “lineage addiction” は、我々とその後の 3 報によって確定的に示されたが、我々はさらに ROR1 の転写活性化が一つの鍵を握ることを報告している。一方、急速に蓄積しつつある知見は、TTF-1/NKX2-1 が転写活性化と抑制の双方を通じて、肺腺がんにとって有利にも (リネジ生存シグナルの伝達) 或いは不利にも (転移・増悪の抑制) 働く、二面性をもった謎の多い “諸刃の剣” であることを示している。

本研究課題の目的は、TTF-1 リネジ生存がん遺伝子の転写活性化の標的遺伝子であり、肺腺がんの生存シグナルを担うことを我々が見出した ROR1 について、その肺腺がんの発生・進展における役割を個体レベルの解析によって検証することにある。また、ROR1 の分子機能について既に明らかとしていた、EGFR との結合と SRC の活性化を介した EGFR-ERBB3-PI3K-AKT 軸の生存シグナルの維持に関わる機能に加えて、予備的知見が示唆していた EGFR 以外の他の RTK が伝える生存シグナルの維持に関わる ROR1 の新たな分子機能の解明も、研究の目的とした。

さらに、分子細胞生物学的な解析を中心とした “ウェット” のがん研究と、“ドライ” のシステム生物学的研究の融合を通じて、謎に満ちた二面性を持つ TTF-1/NKX2-1 リネジ生存がん遺伝子による遺伝子発現制御の全貌を解き明かすことも、もう一つの本研究課題における研究目的とした。

上述の如くの多面的な取り組みによって、TTF-1 を発生・分化に必須とする末梢肺から発生する肺腺がんが示す、TTF-1 の発現持続への “lineage addiction” の分子機構を解き明かし、肺腺がんの制圧に向けた革新的戦略創出へ向けた基盤を構築することを目指して研究を進めた。

## 3. 研究の方法

本研究課題は、以下の 2 本柱からなる構成のもとに研究を進めた。

(1) TTF-1/NKX2-1 によって転写活性化を受けリネジ特異的生存シグナルの伝達に関わる受容体型チロシンキナーゼ ROR1 の機能の解明:

我々が TTF-1/NKX2-1 に転写活性化を受け肺腺がんの生存シグナルを担う魅力的な分子標的として同定した、未だ詳細な機能が不明な受容体型チロシンキナーゼ ROR1 について、すでに作成を進めつつある ROR1<sup>f1/f1</sup>/CAG-Cre-ER マウスを用いた個体レベルの解析と、未同定のリガンドの探索・同定及び、予備的検討が示す他の受容体型チロシンキナーゼとのクロストーク機構の解明を中心に進める。

(2) ドライ (システム生物学) とウェット (実験) の統合解析によるがんの発生・増悪における TTF-1/NKX2-1 リネジ生存がん遺伝子の転写制御ネットワークのシステム的理解:

東京大学医科学研究所のスーパーコンピュータに実装された SiGN 及び Network Profiler などのシステム生物学的解析用ソフトウェアを用いた“ドライ”のシステム生物学的アプローチと、細胞生物学的解析や生化学的解析による“ウェット”のがん研究を統合的に推進することによって、TTF-1/NKX2-1 をハブとする遺伝子発現制御ネットワークの全貌を明らかとし、その肺腺がんにおけるシステムの制御異常を炙り出すとともに、それに関わる重要な関連分子の探索・同定及び機能解析を進める。

#### 4. 研究成果

(1) TTF-1/NKX2-1 によって転写活性化を受けリネジ特異的生存シグナルの伝達に関わる受容体型チロシンキナーゼ ROR1 の機能の解明：

リネジ生存がん遺伝子 TTF-1 の点や活性化標的として見出した受容体型チロシンキナーゼ ROR1 が、肺腺がんの発生・進展において重要な役割を担っていることを個体レベルで検証すべく、CAG プロモーターにより発現制御される Cre-ER 融合遺伝子のトランスジェニック (TG) マウスと、Ror1 遺伝子のイントロン 2 とイントロン 4 に loxP 配列を挿入したマウスを交配して、Cre-loxP システムを利用した Ror1 コンディショナルノックアウト (KO) マウス (Ror1<sup>flox/flox</sup>-Cre) の樹立を進めた。我々がこれまでに得た知見は、ROR1 が EGFR の伝達する生存シグナルの維持に重要なことを示している。そこで、TTF-1 による肺特異的な活性化を受ける SPC 遺伝子のプロモーターに、活性型変異を持つヒト EGFR cDNA をつないだ発現コンストラクトを導入したトランスジェニック (TG) マウスを併せて樹立した。さらに、樹立した ROR1 コンディショナル KO マウスと変異 EGFR TG マウスを交配し、Ror1<sup>flox/flox</sup>-Cre-mutEGFR マウスを得た。このことによって、変異 EGFR にドライブされて肺腺がんを発症する肺腺がんモデルにおいて、タモキシフェン投与によって Ror1 をコンディショナルに KO して、肺腺がんの発生・進展における Ror1 の役割を個体レベルで検討できるようになった。

そこで、Ror1<sup>flox/flox</sup>-Cre-mutEGFR マウスにおいて、CT 画像において腫瘍の発生を未だ認めない 8 週齢から、オイル (コントロール) またはタモキシフェンの投与を開始した。その結果、30 週齢の時点で、オイル投与群 (n=6) においては僅か 17% の生存率であったのに比し、タモキシフェン投与群 (n=9) では 100% が生存しており極めて有意な生存期間の延長がみられた。これらの研究成果によって、Ror1 が肺腺がんの発生・進展において重要な役割を持つ分子であることを、個体レベルで確認することができた。

また、細胞株を用いた ROR1 の新規分子機能の探求も、継続して推進した。その結果、

ROR1 が EGFR のみならず、種々の RTK の活性化に関連する自己リン酸化の維持に必要なことを明らかとなった。そこで、この ROR1 による多様な RTK の活性化の維持に関わる分子機構について、ROR1 のキナーゼ活性への依存性や、機能ドメイン等について詳細な検討を進めた。その結果、ROR1 がキナーゼ活性非依存的に、カベオラの構造蛋白である CAV1 の発現維持を通じて、多様な RTK の活性化と生存シグナルの維持に重要な役割を担っていることを明らかとすることができた。さらに、ROR1 の発現抑制が、他の RTK を介したバイパスシグナルによる EGFR-TKI に対する耐性を獲得した細胞株においても、細胞増殖を抑制可能なことを見出した。

(2) ドライ (システム生物学) とウェット (実験) の統合解析によるがんの発生・増悪における TTF-1/NKX2-1 リネジ生存がん遺伝子の転写制御ネットワークのシステム的理解：

TTF-1/NKX2-1 リネジ生存癌遺伝子による転写制御ネットワークについて、システム的に理解することを目指して、まず、ドキシサイクリン添加により TTF-1 を発現誘導可能な発現コンストラクトを作成して安定的に導入した、正常気道上皮株 1 株及び肺腺がん細胞株 3 株を作成した。これらの細胞株を用いて、TTF-1 の発現を誘導した後に、経時的に RNA を回収して、マイクロアレイ解析による遺伝子発現プロファイリングを行った。得られた網羅的遺伝子発現解析データをもとに、TTF-1 の発現誘導に呼応して発現量が有意に変化する遺伝子群を探索・同定し、TTF-1 による転写制御活性を反映する TTF-1 モジュールとして規定した。肺がんの腫瘍組織を用いたマイクロアレイ解析によって得られたデータセットに、上述の TTF-1 モジュールを適用して、肺がん患者の腫瘍組織中において TTF-1 による転写制御活性と相関している遺伝子群を同定した。また、スーパーコンピュータ京と SiGN-NNSR を用いた全ゲノム的な遺伝子発現制御ネットワーク推定も併せて進めることによって、TTF-1 との発現制御関係が示唆される遺伝子候補の探索を、我々自身のデータセットと、TCGA の公開データセットのそれぞれを用いて進めた。さらに、両データセットにおいて共通して、TTF-1 による転写制御活性との関係性が検出された遺伝子群から、京と GIMLET を用いて進めた TTF-1 による遺伝子発現制御のモジュレーター探索においても有意な遺伝子群を選択した。その中から、とくに機能が未知な遺伝子 (modulator X of TTF-1/NKX2-1, MXTN と命名) に着目して、その機能解析を開始した。

これまでに、MXTN 遺伝子が、TTF-1 による標的遺伝子 MYBPH の転写活性化を抑制することを明らかとするとともに、MXTN が TTF-1 の DNA 結合能を抑制することによって MYBPH の発現を負に制御しており、また、がん細胞の運動能に対して促進的に機能することを明らかとした。

### (3) 研究全体のまとめ：

本研究において得られた成果は、我々がヒト肺がん細胞株を用いてインビトロで示してきた、TTF-1 によって転写活性化を受けた ROR1 が、ドライバー変異の標的 RTK である EGFR の生存シグナルの維持に関わる sustainer RTK として機能しているという主張を、変異 EGFR の TG マウスと Ror1 コンディショナル KO マウスを用いて、個体レベルで実証したものである。また、本研究課題においては、同時に並行して、細胞株を用いたインビトロにおける ROR1 の新規の機能に関する探索・同定も進んだ。その結果、ROR1 が、そのキナーゼ活性非依存的に、カベオラの形成に必須な構造分子である CAV1 の発現を維持することによって、EGFR 以外の RTK の生存シグナルを維持する機能を有していることを発見できた。

これらの研究成果は、肺腺がんの生存シグナルの維持にとって重要な ROR1 の分子機能の全貌解明へ向けて、新たなページを開くものと言える。また、カベオラの構造分子として CAV が同定され、カベオラの形成に必須であることは分かっていたが、その発現維持の分子機構は明らかでは無かった。したがって、本研究成果は、肺がん研究のみならず、カベオラを中心とした細胞膜の形態と機能に関わる研究分野にも、大きなインパクトを与えるものである。

一方、システム生物学的な解析を通じて TTF-1 の遺伝子発現制御に関わる候補遺伝子を探索して同定した MXTN が、TTF-1 による転写制御に対するモジュレーター分子であることを明らかとした本研究における成果は、ドライとウェットの解析を統合したがん研究の有効性を、まさに実証したものである。

今後、ROR1 コンディショナル KO マウスと変異型ヒト EGFR 発現する TG マウスを交配することによって得た、Ror1flox/flox-Cre EGFR<sup>m</sup> マウスを用いた個体レベルの検討については、KO を開始するタイミングを腫瘍の形成が確認できる週齢まで遅くして、生存率、腫瘍の個数やボリューム等を検討する必要があると考えられた。また、新たにインビトロで見出したカベオラ形成への関与について、コンディショナル KO を用いた個体レベルの検討が必要である。

また、システム生物学的な解析を通じて TTF-1 の発現制御に関わる候補遺伝子として探索・同定した MXYN については、今後さらに、TTF-1 のゲノム DNA への結合に対する影響の有無などについて検討を加えて、TTF-1 の転写制御活性に対して、どのような分子機序によって影響を与えているのかを明らかにする必要がある。そのためには、MXTN 結合蛋白の探索などを通じた、さらに詳細な分子生物学的及び生化学的な検討が、今後の課題となる。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文)(計 27 件・全て査読あり)

- 1 Yamaguchi T, Lu C, Ida L, Yanagisawa K, Usukura J, Cheng J, Hotta N, Shimada Y, Isomura H, Suzuki M, Fujimoto T, Takahashi T. ROR1 sustains caveolae and survival signaling as a scaffold of cavin-1 and caveolin-1. *Nat Commun* 7: 10060, 2016. doi:10.1038/ncomms10060
- 2 Suzuki, M, Cao K, Kato S, Komizu Y, Mizutani N, Tanaka K, Arima C, Chee TM, Yanagisawa K, Tagawa N, Shiraishi T, Usami N, Taniguchi T, Fukui T, Yokoi K, Wakahara K, Hasegawa Y, Mizutani Y, Igarashi Y, Inokuchi J, Iwaki S, Fujii S, Satou A, Matsumoto Y, Ueoka R, Tamiya-Koizumi K, Murate T, Nakamura M, Kyogashima M, Takahashi T. Targeting CERS6-dependent metastasis-prone phenotype in lung cancer cells. *J Clin Invest* 126: 254-265, 2016. doi: 10.1172/JCI179775
- 3 Ida L, Yamaguchi, T, Yanagisawa K, Kajino T, Shimada Y, Suzuki M, Takahashi T. ROR1, a target of NKX2-1/TTF-1 lineage-survival oncogene, inhibits ASK1-mediated pro-apoptotic signaling in lung adenocarcinoma. *Cancer Sci* 107: 155-161, 2016 doi: 10.1111/cas.12858
- 4 Tai MC, Kajino T, Nakatochi M, Arima C, Shimada Y, Suzuki M, Miyoshi H, Yatabe Y, Yanagisawa K, Takahashi T. miR-342-3p regulates MYC transcriptional activity via direct repression of E2F1 in human lung cancer. *Carcinogenesis* 26: 1464-1473, 2015.
- 5 Saini H, Raicar G, Sharma A, Lal S, Dehzangi A, Lyons J, Paliwal KK, Imoto S, Miyano S. Probabilistic expression of spatially varied amino acid dimers into general form of Chou's pseudo amino acid composition for protein fold recognition. *J Theor Biol* 380:291-298, 2015. doi: 10.1016/j.jtbi.2015.05.030
- 6 Kayano M, Matsui H, Yamaguchi R, Imoto S, Miyano S. Gene set differential analysis of time course expression profiles via sparse estimation in functional logistic model with application to time-dependent biomarker detection. *Biostatistics* 380: 291-298, 2015. doi: 10.1016/j.jtbi.2015.05.030
- 7 Arima C, Kajino T, Tamada Y, Imoto S, Shimada Y, Nakatochi, M, Suzuki M, Isomura H, Yatabe Y, Yamaguchi T, Yanagisawa K, Miyano S, Takahashi T. Lung adenocarcinoma subtypes definable

- by lung development-related miRNA expression profiles in association with clinicopathologic features. **Carcinogenesis** 35: 2224-2231, 2014.
- 8 Chew SH, Okazaki Y, Nagai H, Misawa N, Akatsuka S, Yamashita K, Jiang L, Yamashita Y, Noguchi M, Hosoda K, Sekido Y, Takahashi T, Toyokuni S. Cancer-promoting role of adipocytes in asbestos-induced mesothelial carcinogenesis through dysregulated adipocytokine production. **Carcinogenesis** 35: 164-172, 2014.
  - 9 Li C, Nagasaki M, Ikeda E, Sekiya Y, Miyano S. CSML2SBML: a novel tool for converting quantitative biological pathway models from CSML into SBML. **Biosystems** 121: 22-28, 2014.
  - 10 Younes M, Wu Z, Dupouy S, Lupo AM, Mourra N, Takahashi T, Flejou JF, Tredaniel J, Regnard JF, Danotte D, Alifano M, Forgez P. Neurotensin (NTS) and its receptor (NTSR1) causes EGFR, HER2 and HER3 over-expression and their autocrine/paracrine activation in lung tumors, confirming responsiveness to erlotinib. **Oncotarget** 5: 8252-8269, 2014. DOI: 10.18632/oncotarget.1633
  - 11 Yamaguchi T, Hosono Y, Yanagisawa K, Takahashi T. NKX2-1/TTF-1: an enigmatic oncogene that functions as a double-edged sword for cancer cell survival and progression. **Cancer Cell** 23: 718-723, 2013.
  - 12 Suzuki M, Takahashi T. Aberrant DNA replication in cancer. **Mutat. Res** 743-744: 111-117, 2013.
  - 13 Kawahara T, Hotta N, Ozawa Y, Kato S, Kano K, Yokoyama Y, Nagino M, Takahashi T, Yanagisawa K. Quantitative proteomic profiling identifies DPYSL3 as pancreatic ductal adenocarcinoma-associated molecule that regulates cell adhesion and migration by stabilization of focal adhesion complex. **PLoS ONE** 8: e79654, 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0079654.
  - 14 Kalari S, Jung M, Kernstine KH, Takahashi T, Pfeifer GP. The DNA methylation landscape of small cell lung cancer suggests a differentiation defect of neuroendocrine cells. **Oncogene** 32: 3559-3568, 2013.
  - 15 Attoub S, Arafat K, Gelaude A, Sultan MAA, Bracke M, Collin, P, Takahashi T, Adrian, T, De Wever O. Frondoside A suppressive effects on lung cancer survival, tumor growth, angiogenesis, invasion, and metastasis. **PLoS ONE** 8: e53087, 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0053087.
  - 16 Matsuura S, Kahyo T, Shinmura K, Iwaizumi M, Yamada H, Funai K, Kobayashi J, Tanahashi M, Niwa H, Ogawa H, Takahashi T, Inui N, Suda T, Chida K, Watanabe Y, Sugimura H. SGOL1 variant B induces abnormal mitosis and resistance to taxane in non-small cell lung cancers. **Sci Rep** 3: 2013. doi: 10.1038/srep03012.
  - 17 Shiraishi Y, Sato Y, Chiba K, Okuno Y, Nagata Y, Yoshida K, Shiba N, Hayashi Y, Kume H, Homma Y, Sanada M, Ogawa S, Miyano S. An empirical Bayesian framework for somatic mutation detection from cancer genome sequencing data. **Nucleic Acids Res** 41: e89, 2013.
- [学会発表](計6件)
- 1 高橋隆 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 第56回日本肺癌学会学術集会 パシフィコ横浜、神奈川県横浜市、平成27年11月26日-28日(教育講演)
  - 2 Takahashi T. Identification of non-coding RNAs modulating MYC activity in human lung cancers. The 74th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. 名古屋国際会議場、愛知県名古屋市、平成27年10月8日-10日。(JCA-AACR Joint Symposium)
  - 3 Yamaguchi T, Yanagisawa K, Lu C, Ida L, Isomura H, Suzuki M, Fujimoto T, Takahashi T. ROR1 functions as a scaffold of cavin-1 and CAV1, sustaining caveolae and RTK-mediated survival signaling in lung cancer. The 74th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. 名古屋国際会議場、愛知県名古屋市、平成27年10月8日-10日。(シンポジウム)
  - 4 Takahashi T. ROR1, a transcriptional target of TTF-1/NKX2-1 oncogene, sustains lineage-survival signaling in lung adenocarcinoma. Japanese-German Cancer Workshop. Berlin, Germany. November 14-16, 2014. (Invitation)
  - 5 Takahashi T. Elucidation of transcriptional regulatory circuitry involved in the molecular pathogenesis of lung cancer. The 73rd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. パシフィコ横浜、神奈川県横浜市、平成26年9月25日-27日。(シンポジウム)
  - 6 Takahashi T. Multifaceted dissection of genetic regulatory circuitry involved

in pathogenesis of lung cancer. The 72nd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. パシフィコ横浜、神奈川県横浜市、平成 25 年 10 月 3 日-5 日。(シンポジウム)

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称： 癌細胞のカベオラの形成を特異的に抑制する化合物のスクリーニング方法、スクリーニングキット、該キットに用いるベクター及び形質転換体、並びに分子標的薬の適応患者の選択方法  
発明者： 高橋隆、山口知也  
権利者： 国立大学法人 名古屋大学  
種類： 特許  
番号： PCT/JP2015/075127  
出願年月日：2014 年 10 月 24 日  
国内外の別：国外

取得状況(計 2 件)

名称： 細胞増殖阻害剤  
発明者： 高橋隆、山口知也、富田秀太  
権利者： 国立大学法人 名古屋大学  
種類： 特許  
番号： PCT/JP2009/062975  
取得年月日：2015 年 11 月 20 日  
国内外の別：国内

名称： 受容体型チロシンキナーゼが仲介する癌細胞の生存促進性シグナルを抑制する方法  
発明者： 高橋隆、山口知也  
権利者： 国立大学法人 名古屋大学  
種類：特許  
番号：PCT/JP2011/080083  
取得年月日：2015 年 7 月 21 日  
国内外の別：国外

〔その他〕

ホームページ：  
<http://www.med.nagoya-u.ac.jp/molcar/jp/research.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

高橋 隆 (TAKAHASHI, Takashi)  
名古屋大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：50231395

(2)研究分担者

宮野 悟 (MIYANO, Satoru)  
東京大学・医科学研究所・教授  
研究者番号：50128104

柳澤 聖 (YANAGISAWA, Kiyoshi)  
名古屋大学・大学院医学系研究科・講師  
研究者番号：20372112

(3)連携研究者

浅井 直也 (ASAI, Naoya)  
名古屋大学・大学院医学系研究科・准教授  
研究者番号：80273233