

令和 3 年 5 月 19 日現在

機関番号：83901  
 研究種目：基盤研究(A) (一般)  
 研究期間：2016～2019  
 課題番号：16H02468  
 研究課題名(和文) 肺腺癌のリネジ特異的生存シグナルの“ウェット”と“ドライ”の統合による全貌解明

研究課題名(英文) Integrative analysis of lineage-survival signaling in lung adenocarcinoma

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) 35,000,000円

研究成果の概要(和文)：TTF-1に転写活性化されるROR1が、CAVIN3と結合してカベオラ依存的なエンドサイトーシスを制御することを見出した。両者の結合は、カベオラ形成やクラスリン依存的なエンドサイトーシスには関与しなかった。Ror1コンディショナルノックアウトマウスの樹立と変異型EGFRによる肺腺がんマウスモデルとの交配を通じ、初めて個体レベルでRor1のがんにおける重要性を明らかにした。さらに、ROR1がHIF-1 遺伝子の発現維持に重要なことを見出した。TTF-1については、miR-532の転写活性化や、DDB1との結合を介したCHK1の安定化とDNA複製ストレス耐性の付与を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義  
 肺腺がんのリネジ生存がん遺伝子として同定したTTF-1/NKX-2-1が、生存シグナルを担う分子メカニズムについて多角的な情報を得ることができた。本研究課題の遂行は、受容体型チロシンキナーゼの中で分子機能に関する知見の集積が大きく遅れていたROR1に関する多くの新知見の獲得につながり、未だ難治がんの代表例の一つの肺腺がんの革新的な分子標的薬の開発の基盤となる情報が得られた。

研究成果の概要(英文)：We previously discovered that TTF-1 acts as a lineage-survival oncogene in lung adenocarcinoma and regulates ROR1, which functions as a scaffold protein for CAV1 and CAVIN1 for caveolae formation. In this study, we have found that ROR1 binds to CAVIN3, playing an important role in caveolae-dependent endocytosis. Ror1 conditional knockout (KO) mice were generated and crossed with SP-C-driven mutant EGFR transgenic mice. It was shown for the first time that Ror1 KO significantly inhibited lung adenocarcinoma development in vivo and prolonged survival of the mouse lung cancer model, strongly supporting a notion that ROR1 is a prime molecular target. In addition, we found that HIF-1 expression is maintained by the presence of ROR1 in lung adenocarcinoma cells. As for TTF-1, miR-532 was found to be regulated by TTF-1 and directly targets KRAS and MKL2. TTF-1 also conferred tolerance for DNA replication stress through its binding to DDB1 and consequential stabilization of CHK1.

研究分野：分子腫瘍学

キーワード：がん がん遺伝子 ノックアウトマウス シグナル伝達 ROR1 TTF-1/NKX2-1

## 1. 研究開始当初の背景

肺癌は、EGFR 変異等に対する“oncogene addiction”に加えて、“lineage addiction”を示す。研究代表者らは、肺腺癌が細気管支と肺胞上皮からなる terminal respiratory unit (TRU)への分化を示す TRU 型と non-TRU 型に大別され、TRU 型で末梢肺の発生・分化に必須な転写因子の TTF-1 (NKX2-1 と呼ぶ) が高発現していることを報告した。さらに、肺腺癌において TTF-1 が、遺伝子増幅と過剰発現を示し、生存シグナルの鍵を握るリネジ生存癌遺伝子であることを発見した。その後、相次いで米国の3グループも同様の報告をした。

我々はさらに TTF-1 によって受容体型チロシンキナーゼを規定する ROR1 遺伝子が転写活性化され、キナーゼ活性依存的及び非依存的にリネジ生存シグナルを担うことや、肺腺癌に著効を示す EGFR 阻害剤に対する、EGFR 二重変異や他の RTK を介したバイパスシグナルによる獲得耐性の解除に、ROR1 の抑制が有効なことを見出した。本研究課題の研究を開始した当時は、ROR1 について殆どその分子機能は解明されていなかった。一方で我々は、カベオラと呼ばれる細胞膜の微小陥凹構造の形成維持が、ROR1 による EGFR, MET, IGF-IR 等の多彩な RTK の活性化維持の中心的分子基盤であることを明らかとするとともに、また ROR1 がキナーゼ活性非依存的にスキャフォールド蛋白質として機能し、CAV1 蛋白を安定化してカベオラ構造を維持していることを見出しつつあった。なお、ROR1 以外の TTF-1 の下流については、Meyerson らが TTF-1 の標的として LMO3 を同定しているが、生存シグナルへの関わりは未確定である。また、Tyler Jacks らによって HMGA2 を介したムチン産生肺腺癌(特殊な亜型)の発生抑制が、また Miyazono らによって TGF- 誘導上皮間葉転換 (EMT) の抑制が報告されていた。

## 2. 研究の目的

我々がこれまでに、TTF-1 が末梢肺を発生母地とする肺腺癌細胞の生存に発現持続が必須な“リネジ生存癌遺伝子”であることを発見し、ROR1 をその標的遺伝子として同定してきた知見にもとづき本研究課題は着想された。未だ機能が殆ど解明されていない ROR1 が、どのような分子機序によって肺腺がんのリネジ生存シグナルを担っているのかについて、in vitro の詳細な分子細胞生物学的な解析とともに、ROR1 コンディショナルノックアウト (KO) マウスの作成を進めて個体レベルの解析を進め、肺腺がん発生・進展における ROR1 の役割とその重要性を検証することを目的とする。また、興味深いことに TTF-1 は、肺腺がんの生存に必須であるばかりでなく、その転移・増悪を抑制する機能を併せ持つという謎多き“諸刃の剣”の如き分子機能を持つことが明らかになりつつあるので、TTF-1 の分子機能の全貌解明に迫るために、さらなる情報を得ることを目指す。

## 3. 研究の方法

TTF-1 の転写標的の ROR1 が、カベオラ形成と生存シグナルの維持を通じて肺腺癌の生存シグナルを担う分子機構について、カベオラ形成に必須な構造蛋白の CAV1 及び、カベ

オラ関連新規 ROR1 結合蛋白との相互作用を軸に、電子顕微鏡や超解像顕微鏡解析を含む形態学的検討、結合部位欠失変異体等を用いた生化学的及び細胞生物学的検討を進めるとともに、ROR1 の肺腺がんの発生・進展における重要性についてコンディショナル KO マウスを用いた個体レベルの検証を進める。一方、ROR1 では説明できない TTF-1 の諸刃の剣の如き二面性の分子基盤の解明を目指し、遺伝子ネットワーク推定や転写制御モジュレーターにもとづいた全ゲノム俯瞰的なインシリコ探索と、分子細胞生物学的な機能解析を統合して推進する。

#### 4. 研究成果

リネジ生存癌遺伝子 TTF-1 によって転写活性化される ROR1 が、カベオラ構成分子の CAV1 と CAVIN1 のスキャフォールド蛋白質として機能して、カベオラの形成とカベオラに集積する様々な受容体からの生存シグナルの維持に関与することを、研究代表者らは明らかにしてきた。本研究課題を展開することによって、ROR1 がさらに CAVIN3 とも結合し、カベオラ依存的なエンドサイトーシスを制御すること、及び、ROR1 と CAVIN3 の結合は CAVIN3 の適切な細胞内局在に必要不可欠であるが、カベオラ形成自体には影響を与えず、また、クラスリン依存的なエンドサイトーシスにも関与しないことを明らかとした。また、ROR1 と CAVIN3 との相互作用について、共焦点レーザー顕微鏡等を用いた免疫蛍光法による形態学的観察を通じて細胞内における共局在や（図1）、カベオラ依存的なエンドサイトーシスにおける機能的役割との関連性を示唆する、アクチンフィラメント上における ROR1 と CAVIN3 との共局在を明らかとした。さらに ROR1 の CAVIN3 への結合部位が、キナーゼドメインの N 末側 3 分の 1 の領域であることや、CAVIN3 結合部位を欠失させた siRNA 抵抗性の ROR1 変異体を導入した肺腺癌細胞株において ROR1 をノックダウンすると、野生型 ROR1 による場合と異なり CAVIN3 がカベオラから消失すること、及び、カベオラ依存的なエンドサイトーシスの指標であるコレラトキシンの取り込みが有意に阻害されることを見出した。これらの研究成果は、ROR1 が CAV1 及び CAVIN1 のスキャフォールド蛋白質としてカベオラ構造の形成に関わるとともに、CAVIN3 との結合を介してカベオラ依存的なエンドサイトーシスに関わることを示すものである。また、本研究課題においては、肺腺がん細胞株を用いて ROR1 による SRC を介した細胞死の制御に着目した検討を通じて、ROR1 が SRC を介して ASK1 のチロシンリン酸化を促進し、ASK1 を不活性化することも見出した。

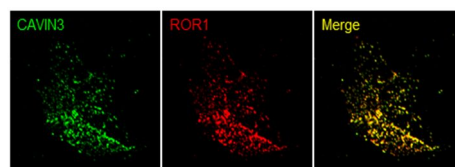


図1 共焦点レーザー顕微鏡を用いた免疫蛍光法が示す ROR1 と CAVIN3 の共局在 (unroof 処理をした NCI-H1975 ヒト肺腺がん細胞株)

さらに、本研究課題においては、ROR1 の肺腺がんの発生・進展における役割とその重要性について、タモキシフェン投与によってノックアウトを惹起できる Ror1 コンディショナル KO マウス (Ror1f/f; CAG-CreER) を樹立して個体レベルで検討を進めた。さらに並行

して SP-C プロモーターによって変異 EGFR を末梢肺特異的に発現させる肺腺がんのモデルマウス (SPC-hEGFRdel746-750) を作成し、Ror1 コンディショナル KO マウスと交配した。樹立したライン (Ror1f/f; CAG-CreER; SPC-hEGFRdel746-750) を用いて肺腺がんの発生前よりタモキシフェンを投与して Ror1 をノックアウトし、マイクロ CT を用いて肺腺がんの発生について経時的に検討を加えた。その結果、Ror1 のノックアウトによって変異型 EGFR の発現による肺腺がんの発生が有意に抑制され、また極めて顕著な生存期間の延長を示すことが明らかとなった。また、Ror1 のノックアウトによって、細胞周期と深く関わる転写因子の発現が低下し、細胞周期が著しく低下していることを見出した。

さらに、肺腺がんの出現をマイクロ CT で検出した個体において Ror1 をノックアウトして検討を加えることによって、個体内に既に発生した肺腺がん

についても有意な増殖の抑制が生じ、担がん個体の有意な生存期間が有意に延長されることを明らかにした (図 2)。また、Ror1 をノックアウトされた肺腺がんは、形態学的に肺胞構造がより良く保たれた悪性度が低いと考えられる組織像を呈することを明らかとした。さらに、Ror1 をノックアウトすることで惹起される遺伝子発現プロファイルの変化について gene set enrichment analysis (GSEA) による検討を加え、低酸素に対する反応に関連した遺伝子セットが浮かび上がる結果を得た。In vitro のヒト肺腺がん細胞株において ROR1 をノックダウンして検討を加え、ROR1 が正常及び低酸素下の何れにおいても、低酸素応答の鍵を握る HIF-1 遺伝子の発現維持において重要な役割を担っていることを初めて明らかとした (図 3)。これらの研究成果は、Ror1 が肺腺がん細胞の増殖・進展において鍵を握る遺伝子であり、この代表的な難治がんに対する有用な新規分子標的となり得ることを示唆している。

本研究課題においては、TTF-1 のさらなる機能の解明に向けた解析も進めた。TTF-1 によって制御されるマイクロ RNA の網羅的なインシリコ探索については、TTF-1 の転写活性を反映する遺伝子セットとして TTF-1 モジュールを実験的に規定して進めた。それによって TTF-1 モジュールの活性度と有意な相関を示すマイクロ RNA として miR-532 を同定

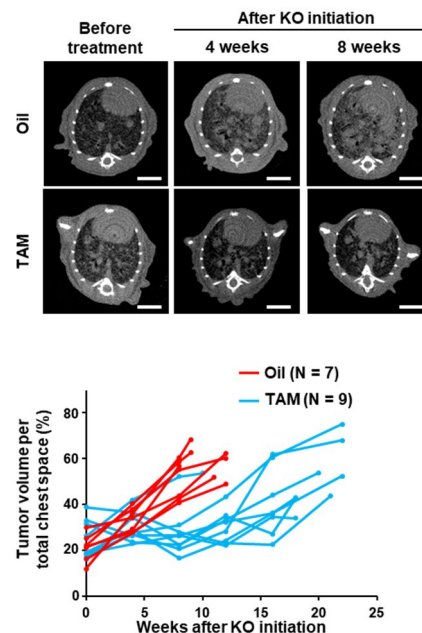


図2 変異 EGFR 肺腺がんにおける ROR1 のコンディショナルノックアウトによる増殖・進展の抑制

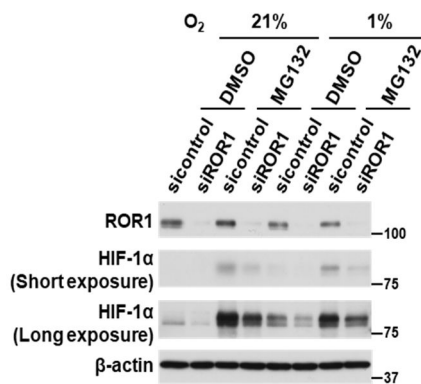


図3 正常及び低酸素下における ROR1 による HIF-1α の発現維持

し、KRAS と MKL2 をその新規標的遺伝子として同定した。また、TTF-1 の結合タンパク質について質量分析器を用いたプロテオミクス解析による網羅的な探索を行い、DNA 複製ストレスおよび DNA 損傷シグナルに関わる蛋白質群を新たな TTF-1 結合蛋白質として同定した。さらに、TTF-1 が DDB1 との結合を介して、DDB1 と CHK1 との結合を阻害して CHK1 の安定化に寄与し、DNA 複製ストレスに対する耐性を付与することを明らかにした。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Isomura H, Taguchi A, Kajino T, Asai N, Nakatochi M, Kato S, Suzuki K, Yanagisawa K, Suzuki M, Fujishita T, Yamaguchi T, Takahashi M, Takahashi T.	4. 巻 112
2. 論文標題 Conditional Ror1 knockout reveals crucial involvement in lung adenocarcinoma development and identifies novel HIF-1 regulator.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 1614-1623
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14825.	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 Khaledian B, Taguchi A, Shin-ya, K, Kondo-Ida L, Kagaya N, Suzuki M, Kajino T, Yamaguchi T, Shimada Y, Takahashi T.	4. 巻 112
2. 論文標題 Inhibition of HSP90 destabilizes receptor tyrosine kinase ROR1 in lung adenocarcinoma.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 1225-1234
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14786.	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 Shi H, Niimi A, Takeuchi T, Shioyama K, Mizutani Y, Kajino T, Inada K, Hase T, Hatta T, Shibata H, Fukui T, Chen-Yoshikawa T, Nagano K, Murate T, Kawamoto Y, Tomida S, Takahashi T, Suzuki M.	4. 巻 112
2. 論文標題 CEBP facilitates lamellipodia formation and cancer cell migration through CERS6 upregulation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 (in press)
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14928	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 Suzuki M, Cao K, Kato S, Mizutani N, Tanaka K, Arima C, Tai MC, Nakatani N, Yanagisawa K, Takeuchi T, Shi H, Mizutani Y, Niimi A, Taniguchi T, Fukui T, Yokoi K, Wakahara K, Hasegawa Y, Mizutani Y, Iwaki S, Fujii S, Satou A, Tamiya-Koizumi K, Murate T, Kyogashima M, Tomida S, Takahashi T.	4. 巻 24
2. 論文標題 CERS6 required for cell migration and metastasis in lung cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Cell Mol Med	6. 最初と最後の頁 11949-11959
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jcmm.15817	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 Ishigaki K, Akiyama M, Kanai M, . . . , Takahashi T, , Kamatani Y.	4. 巻 52
2. 論文標題 Large-scale genome-wide association study in a Japanese population identifies novel susceptibility loci across different diseases.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nat Genet.	6. 最初と最後の頁 669-679
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41588-020-0640-3.	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 該当する

1. 著者名 Okazaki Y, Chew SH, Nagai H, Yamashita Y, Ohara H, Jiang L, Akatsuka S, Takahashi T, Toyokuni S.	4. 巻 111
2. 論文標題 Overexpression of miR-199/214 is a distinctive feature of iron-induced and asbestos-induced sarcomatoid mesothelioma in rats.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 2016-2027
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14405.	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 Funahashi S, Okazaki Y, Akatsuka S, Takahashi T, Sakumi K, Nakabeppu Y, Toyokuni S.	4. 巻 54
2. 論文標題 Mth1 deficiency provides longer survival upon intraperitoneal crocidolite injection in female mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Free Radic Res	6. 最初と最後の頁 195-205
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10715762.2020.1743285	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 Okazaki Y, Misawa N, Akatsuka S, Kohyama N, Sekido Y, Takahashi T, Toyokuni S.	4. 巻 111
2. 論文標題 Frequent homozygous deletion of Cdkn2a/2b in tremolite-induced malignant mesothelioma in rats.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 1180-1192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14358	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 Osumi H, Horiguchi H, Kadomatsu T, Tashiro K, Morinaga J, Takahashi T, Ikeda K, Ito T, Suzuki M, Endo M, Oike Y.	4. 巻 111
2. 論文標題 Tumor cell-derived angiopoietin-like protein 2 establishes a preference for glycolytic metabolism in lung cancer cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 1241-1253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14337.	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, 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

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) 10.1002/lipd.12043.	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 947-956
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 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 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 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-based 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 -

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Kajino T, Takahashi T
2. 発表標題 A novel long non-coding RNA, TILR, suppresses apoptosis by inhibiting p53 expression.
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yamaguchi T, Takahashi T
2. 発表標題 ROR1 sustains caveolae function and pro-survival signaling in lung cancer
3. 学会等名 EMBO Workshop: Caveolae and nanodomains. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

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 AACR Annual Meeting 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yamaguchi T, Hayashi M, Ida L, Lu C, Kajino T, Cheng J, Isomura H, Suzuki M, Fujimoto T, Takahashi T
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回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ida L, Yamaguchi T, Kajino T, Shi X, Hayashi M, Yanagisawa K, Shimada Y, Suzuki M, Takahashi T
2. 発表標題 SRC is involved in the ROR1-sustained ASK1 inhibition
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018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 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 Kajino T, Shimamura T, Shuyi G, Yanagisawa K, Nakatochi M, Griesing S, Shimada Y, Kano K, Miyano S, Takahashi T
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 Ida L, Yamaguchi T, Kajino T, Yanagisawa K, Shimada Y, Suzuki M, Takahashi T
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 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 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 Takahashi T
2. 発表標題 Non-coding RNA-mediated regulation of genes that are crucially involved in the molecular pathogenesis of lung cancer
3. 学会等名 第75回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Liu Z, Yanagisawa K, Griesing S, Iwai M, Kajino T, Suzuki M, Takahashi T.
2. 発表標題 TTF-1/NKX2-1 binds to DDB1 and confers replication stress resistance to lung adenocarcinomas
3. 学会等名 第75回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Griesing S, Kajino T, Tai MC, Liu Z, Nakatochi M, Suzuki M, Takahashi T
2. 発表標題 TTF-1/NKX2-1-induced miR-532-5p targets KRAS and MKL2 oncogenes and causes apoptosis in lung adenocarcinoma cells
3. 学会等名 第75回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 癌細胞の生存シグナルを特異的に抑制する化合物のスクリーニング方法及びスクリーニングキット、形質転換体、組み換えベクター、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
産業財産権の種類、番号 特許、2017-10775	出願年 2017年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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	宮野 悟 (Miyano Satoru) (50128104)	東京大学・医科学研究所・教授  (12601)	
研究分担者	山口 知也 (Yamaguchi Tomoya) (70452191)	熊本大学・大学院先端機構・准教授  (17401)	
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	松下 博和 (Matsushita Hiromasa) (80597782)	愛知県がんセンター(研究所)・腫瘍免疫制御TR分野・分野長  (83901)	

#### 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
---------	---------