

令和 2 年 6 月 16 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04205

研究課題名(和文)患者由来乳がん細胞・移植腫瘍におけるエストロゲン作用ネットワークの解明と臨床応用

研究課題名(英文)Elucidation of estrogen-mediated gene network in patient-derived breast cancer culture and xenograft models and clinical application to cancer

研究代表者

堀江 公仁子 (HORIE, KUNIKO)

埼玉医科大学・医学部・教授

研究者番号：90261982

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,900,000円

研究成果の概要(和文)：実臨床に近い乳がんモデルとして、近年の培養技術の向上により可能になってきた患者由来乳がん組織からの3次元培養系を確立し、患者由来がん培養系を免疫不全マウスに移植した移植腫瘍モデルの作製に成功した。乳がん培養・移植系モデルに基づき、乳がんのエストロゲン作用とホルモン治療抵抗性の進行に関わり、乳がんの病態増悪をもたらす因子としてRNA結合タンパク質と長鎖非コードRNAを同定し、これらの因子とさらに下流シグナル因子の発現調節による乳がん診断・治療・予防法への臨床応用の可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦で増え続ける乳がんの新しい診断・治療・予防法の確立のためには、今までの乳がんモデルだけでなく、より実際の臨床に近いモデルが必要である。本研究では臨床の乳がん組織から3次元の形態で乳がんを培養し、移植がんモデルを作製することに成功した。多くの乳がんは女性ホルモンであるエストロゲンの働きにより増殖するが、その作用に大切で、ホルモン治療が効かなくなる乳がんにおいても重要な分子として、RNA結合タンパク質やタンパク質をコードしないRNAの仕組みを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Based on the advance in recent culture technique, we established patient-derived breast cancer culture and xenograft as disease models that recapitulate clinical breast cancer. Using breast cancer culture and xenograft models, we identified multiple factors including RNA-binding proteins and long noncoding RNA, which contribute to estrogen actions and the progression of endocrine therapy resistance in breast cancer. We demonstrated that these identified factors and their downstream molecules could be clinically applied as molecular targets for alternative diagnostic, therapeutic, and prevention options against advanced breast cancers.

研究分野：内分泌学、分子生物学、腫瘍学

キーワード：乳がん エストロゲン

1. 研究開始当初の背景

乳がんは本邦で死亡数が年間 1.3 万人を超える主要ながんであり、その約 8 割では発症初期にエストロゲン作用が病態に深く関わっている。エストロゲン作用を阻害、またはホルモン産生を抑制させる内分泌療法が広く行われているが、長期経過において内分泌療法耐性が獲得されると、治療選択は限られ、生命予後が脅かされる。従って、治療抵抗性・難治性乳がんに対するより効果的な治療法の開発が社会的急務である。

乳がんにおける基礎研究のツールとして、従来、西欧人の乳がん由来の細胞株と、マウスがん細胞の同種移植モデルが用いられてきたが、実臨床における乳がんの病態と異なる点が多いため、研究上の *limitation* が指摘されてきた。そのため、より臨床病態に近い研究ツールの開発が待ち望まれてきた。近年、培養技術の向上に伴い、培養条件を最適化することにより、がん細胞の 3 次元培養系を構築できるようになってきた。この患者由来がん培養系と免疫不全マウスに患者由来組織または細胞を移植した腫瘍モデル (Patient-Derived Cancer Xenograft: PDX) は、従来のがん細胞株やマウスがん同種移植モデルに比較して、臨床がん組織の特徴と多様性、微小環境を保持しつつ病態や分子メカニズムを解析できるモデルとして優れている。本邦では、乳がんの患者由来がん培養系の作製と PDX モデルの構築が、本研究開始当初、数施設で開始されたばかりの状況にあった。本研究では、日本人乳がん患者検体から病型別の患者由来がん培養系とその移植腫瘍モデルを確立し、これらの乳がんモデルおよび既存の乳がん細胞株を用いて次世代シーケンス解析を行い、公共がんゲノム情報と比較しながら、特にエストロゲン受容体 (ER: estrogen receptor) 陽性乳がんにおけるエストロゲン作用ネットワークの詳細を解明し、内分泌治療抵抗性で難治性の乳がんに対する新たな治療戦略の標的として臨床応用することを考案した。

研究代表者の研究室では、各種泌尿器がんや婦人科腫瘍の患者がん組織より、患者由来がん培養系の作製を 2017 年から取組み、国立がん研究センター研究所や東京大学、金沢大学等や海外の先進的機関と情報交換しながら、独自に培養条件の改良を重ね、複数系統の患者由来がん培養系の樹立に成功した。次世代シーケンス解析については、研究代表者らは乳がんおよび前立腺がんの細胞株を用いて、エストロゲンおよびアンドロゲン等の性ホルモン作用のネットワーク解析について研究成果を発表してきた。バイオインフォマティクスについては、手法ごとのデータ情報処理方法の改良を重ね、自前のパイプラインを開発し、ホルモン受容体の新規標的遺伝子の同定に成功している。近年は特にホルモン依存性がんにおいて、がん病態進行に関わる長鎖非コード RNA とその関連 RNA 結合タンパク質の分子生物学的解析に注力し、世界に先駆けて去勢抵抗性前立腺がんを増悪させる長鎖非コード RNA である *CTBP1-AS* とその RNA 結合タンパク質 PSF を同定し、治療標的として核酸製剤の開発を行ってきた[EMBO J 2013; 32, 1665]。以上のように、ホルモン依存性がんの性ホルモン作用を中心としたがん研究において、研究代表者らはウェットおよびドライ解析の両面から解析手法と情報の蓄積を行ってきた。

2. 研究の目的

本研究では、倫理基準を満たした乳がん検体を用いて患者由来がん培養・移植系を確立し、これら乳がんモデルと乳がん細胞株を用いて次世代シーケンサーによる統合的解析を行い、乳がん病態進行に関わるエストロゲン作用ネットワークを解明することを目的とした。本研究において、エストロゲン作用を介して乳がん病態に重要であると同定された因子・経路の臨床的意義については、独自に集積した臨床乳がん組織における免疫組織化学および *in situ* ハイブリダイゼーションによる発現解析を行い、これらの発現性と乳がん患者予後との相関性を統計的に解析することを計画した。さらに、乳がん増悪に重要であると同定された因子・経路については、乳がんモデルと乳がん細胞株における発現調節および阻害薬処理を行い、がん病態への作用を検討し、乳がん戦略への臨床応用を目指すこととした。

3. 研究の方法

研究代表者所属機関の臨床部門および関連機関の IRB 承認の下、診断・治療目的で得られる倫理基準を満たした乳がん組織および転移巣検体から細胞を分離して、独自に工夫を行った培養条件にてがんスフェロイド3次元培養系を行い、患者由来がん培養系を複数系統作製した。患者由来がん培養系を **NOG** マウス (近交系 NOD 遺伝子/scid 変異/IL2Rγノックアウトマウス)等の免疫不全マウスへ移植し、移植腫瘍モデルの作製も行った。各種シーケンス・マイクロアレイ技術を用いて、患者由来乳がんモデルおよび乳がん細胞株におけるトランスクリプトーム解析・RNA 免疫沈降解析等を行い、これらのデータを統合して、がんゲノム情報と比較して、乳がんエストロゲン作用メカニズムおよび ER 標的因子ネットワークの解析を行った。本研究により同定された標的分子に対する核酸製剤や治療薬の効果について、乳がんモデルにおける増殖性、細胞周期、アポトーシス動態を解析した。さらに同定された標的分子の乳がんにおける診断的意義を、独自に百例超集積した臨床乳がん組織における免疫組織化学および *in situ* ハイブリダイゼーションによる発現解析を行い、乳がん患者予後との相関性を統計学的に解析した。

4. 研究成果

(1) 患者由来乳がんモデルの作製

乳がん原発巣サンプルおよびがん細胞浸潤の胸水サンプルからコラゲナーゼ等の酵素処理をしてがん細胞を分離し、他の泌尿器がんや婦人科腫瘍での3次元培養系確立に成功した、幹細胞系培養に適する無血清培地に添加物を加えた条件で、低接着性培養皿にて培養を行ったところ、長期生存し増殖するスフェロイド培養系を複数系統樹立することに成功した。増殖性が高い乳がん培養系については、免疫不全マウスへの移植し、PDX モデルの作製に成功した。

(2) ホルモン治療抵抗性獲得に関わる因子の同定

研究代表者は、エストロゲン感受性乳がん細胞から、独自に抗エストロゲン薬である水酸化タモキシフェン耐性のホルモン治療抵抗性細胞を確立しており、親株との遺伝子発現プロファイルの違いから、複数のホルモン治療抵抗性獲得に関わる因子の同定を行ってきた。このうち、前立腺がんにおいて去勢抵抗性がんの進行に関わり、ショウジョウバエ行動/ヒトスプライシング (*Drosophila behavior human splicing: DBHS*) ファミリーRNA 結合タンパク質の PSF/SFPQ が、乳がんにおいてもホルモン治療抵抗性により発現上昇をきたすことから、これら DBHS ファミリータンパク質と乳がん病態増悪との関連性に注目した。

臨床乳がん組織における PSF タンパク質発現性について、免疫組織化学的に検討を行ったところ、PSF 高発現性が乳がん患者予後不良と有意に相関した。公共がんデータベースにおいても乳がん組織において正常乳腺部よりも PSF 発現が高く、PSF 高発現性が乳がん患者予後不良と相関しており、診断的意義が見出された。

PSF 発現抑制をもたらす siRNA 製剤により、ホルモン感受性およびホルモン治療抵抗性乳がん細胞の双方において細胞増殖性は有意に低下した。マイクロアレイ解析に基づき、ホルモン感受性乳がん細胞にエストロゲン添加有無の条件下の両方で、PSF 特異的 siRNA により発現低下する遺伝子群を同定し、これらの遺伝子群のパスウェイ解析を行ったところ、エストロゲン反応経路と転写因子 E2F の標的経路が集積していた。PSF 発現抑制は実際に細胞におけるエストロゲン作用の低下に関与することが示された。PSF は転写後レベルでの *ESR1* の発現調節に関わり、*ESR1* と結合することが示された。次世代シーケンサーを用いて RNA 免疫沈降シーケンス解析を行い、PSF に結合する mRNA で、かつ PSF siRNA により発現低下する遺伝子群との統合的解析から、乳がんのエストロゲン作用に関わる PSF 標的因子群が同定された。そのうち、特に SCFD2 については PSF と RNA が結合し、PSF siRNA により SCFD2 タンパク質も発現低下することが示された。SCFD2 発現抑制により乳がん細胞増殖は抑制され、SCFD2 過剰発現により、水酸化タモキシフェンによる乳がん細胞への増殖抑制作用が低下することから、SCFD2 がホル

モン治療抵抗性に関わることを見出した。公共データベースにおいて、*SCFD2* mRNA は乳がん組織で正常乳腺部よりも発現上昇しており、高発現性が乳がん患者予後不良と関連していた。以上から、RNA 結合タンパク質 PSF は *ESR1* や *SCDF2* 等の標的 RNA の転写後調節に関わり、PSF 標的因子・経路は乳がんホルモン治療抵抗性メカニズムと深く関わることを明らかにした。

同じく DBHS ファミリー RNA 結合タンパク質の NONO は、ホルモン感受性乳がんのみならず、トリプル陰性乳がんにおいても、特異的 siRNA により細胞増殖性・細胞周期進行が抑制され、免疫組織化学的検討にもとづく臨床乳がん組織における NONO 高発現性は患者予後不良と関連することが示された。ホルモン感受性乳がんおよびトリプル陰性乳がん細胞において NONO 発現抑制により発現低下する遺伝子群には E2F 標的経路の集積が認められ、タンパク質分解にかかわるユビキチンリガーゼの *SKP2* や E2F ファミリーの *E2F8* 遺伝子等が同定された。NONO は *SKP2* および *E2F8* の転写後 RNA 調節に関わり、siRNA による *SKP2* と *E2F8* の発現抑制はホルモン感受性乳がんおよびトリプル陰性乳がんの細胞増殖性をいずれも抑制した。*SKP2* と *E2F8* mRNA は乳がん組織で正常乳腺部よりも発現上昇し、高発現性が乳がん患者予後不良と関連することが公共データベースより示された。以上から、RNA 結合タンパク質 NONO も乳がん病態進行に深く関与し、NONO 標的因子・経路も乳がんの新しい診断・治療・予防の標的となりうることを示された。

さらにエストロゲン応答性長鎖非コード RNA として、新たに *TMPO-AS1* の機能を明らかにした。臨床乳がん組織における *in situ* ハイブリダイゼーションにて、*TMPO-AS1* 高発現性が乳がん患者の無再発生存率および全生存率低下と有意に関連することを見出した。*TMPO-AS1* はタモキシフェン耐性乳がんとアロマターゼ耐性モデル乳がん細胞においていずれも発現上昇し、*TMPO-AS1* 特異的 siRNA による発現低下により、ホルモン感受性乳がんおよびホルモン治療抵抗性乳がんの細胞増殖性は低下し、アポトーシス細胞が増加した。*TMPO-AS1* 特異的 siRNA により発現低下する遺伝子群には、E2F 標的、細胞周期の G2/M チェックポイント経路、エストロゲン反応経路等が集積しており、それらのパスウェイに含まれる遺伝子 *MCM6* および *MAD2L1* の発現性は、*TMPO-AS1* 特異的 siRNA によりホルモン感受性およびホルモン治療抵抗性細胞で発現低下することが示された。さらに、*TMPO-AS1* 特異的 siRNA により ER タンパク質の発現性は低下し、転写阻害剤であるアクチノマイシン D 処理下での *ESR1* mRNA 量は *TMPO-AS1* 特異的 siRNA によりさらに低下した。*TMPO-AS1* 過剰発現ホルモン感受性乳がん細胞においては、細胞増殖性の上昇、*ESR1* mRNA 安定性の向上、ホルモン欠乏培養条件下での *MCM6* や *MAD2L1* 等の遺伝子発現の上昇、ER 標的遺伝子のプロモーター領域における ER 結合性の増加等を認めた。*TMPO-AS1* の配列中には *ESR1* の RNA と相補的に結合する部位がバイオンフォマティクスにより想定され、そのうち、*ESR1* 3'非翻訳領域の配列を標的として結合している可能性が、*in vitro* RNA 結合アッセイおよびルシフェラーゼレポーターアッセイにより示された。さらに *TMPO-AS1* 特異的 siRNA により、ホルモン治療抵抗性乳がん移植モデルの増殖性は低下し、その際に腫瘍組織において ER タンパク質発現は低下し、*TMPO-AS1* により発現が調節されると考えられる *MCM6*, *MAD2L1* 等の遺伝子発現が抑制されていることが認められた。以上から、*TMPO-AS1* は *ESR1* mRNA の安定化に関わって ER α タンパク質発現を増加させ、エストロゲン作用の増強から、*MCM6*, *CDC6*, *MAD2L1* 等の発現を上昇させ、エストロゲン作用を介して乳がん病態増悪をもたらすメカニズムが明らかになった。さらに *TMPO-AS1* はホルモン治療抵抗性乳がんにおいても重要な作用を果たすことを見出している。

今後、複数系統の患者由来乳がんモデルにおいて、同定したホルモン治療抵抗性獲得に関わる因子とその下流シグナル分子の乳がん病態における詳細なメカニズムを明らかにし、エストロゲン作用と関連する経路を標的とした新たな乳がん戦略の開発に結びつけるべく、研究継続の予定である。また、研究代表者らは子宮内膜がんの患者由来がん培養・移植系の構築にも複数系統成功しており、乳がんにおけるエストロゲン作用と比較することにより、より副作用が少ない効果的な抗エストロゲン療法開発に繋がることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Namekawa Takeshi, Kitayama Sachi, Ikeda Kazuhiro, Horie-Inoue Kuniko, Suzuki Takashi, Okamoto Koji, Ichikawa Tomohiko, Yano Akinobu, Kawakami Satoru, Inoue Satoshi	4. 巻 in press
2. 論文標題 HIF1 alpha inhibitor 2-methoxyestradiol decreases NRN1 expression and represses in vivo and in vitro growth of patient-derived testicular germ cell tumor spheroids	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Letters	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) なし	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 Mitobe Yuichi, Iino Kaori, Takayama Ken-ichi, Ikeda Kazuhiro, Suzuki Takashi, Aogi Kenjiro, Kawabata Hidetaka, Suzuki Yutaka, Horie-Inoue Kuniko, Inoue Satoshi	4. 巻 80
2. 論文標題 PSF promotes ER-positive breast cancer progression via posttranscriptional regulation of ESR1 and SCFD2	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 2230 ~ 2242
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-19-3095	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 Mitobe Yuichi, Ikeda Kazuhiro, Sato Wataru, Kodama Yukinobu, Naito Mitsuru, Gotoh Noriko, Miyata Kanjiro, Kataoka Kazunori, Sasaki Hitoshi, Horie Inoue Kuniko, Inoue Satoshi	4. 巻 in press
2. 論文標題 Proliferation associated long noncoding RNA, TMPO AS1, is a potential therapeutic target for triple negative breast cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 ePub
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14498	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 Takeiwa Toshihiko, Mitobe Yuichi, Ikeda Kazuhiro, Horie-Inoue Kuniko, Inoue Satoshi	4. 巻 21
2. 論文標題 Roles of Splicing Factors in Hormone-Related Cancer Progression	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1551 ~ 1551
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21051551	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 Takeiwa Toshihiko, Ikeda Kazuhiro, Mitobe Yuichi, Horie-Inoue Kuniko, Inoue Satoshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Long Noncoding RNAs Involved in the Endocrine Therapy Resistance of Breast Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1424 ~ 1424
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12061424	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 Mitobe Yuichi, Ikeda Kazuhiro, Suzuki Takashi, Takagi Kiyoshi, Kawabata Hidetaka, Horie-Inoue Kuniko, Inoue Satoshi	4. 巻 39
2. 論文標題 ESR1-Stabilizing Long Noncoding RNA TMP0-AS1 Promotes Hormone-Refractory Breast Cancer Progression	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Biology	6. 最初と最後の頁 e00261-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/MCB.00261-19	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 Namekawa Takeshi, Ikeda Kazuhiro, Horie Inoue Kuniko, Suzuki Takashi, Okamoto Koji, Ichikawa Tomohiko, Yano Akihiro, Kawakami Satoru, Inoue Satoshi	4. 巻 146
2. 論文標題 ALDH1A1 in patient derived bladder cancer spheroids activates retinoic acid signaling leading to TUBB3 overexpression and tumor progression	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 1099 ~ 1113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.32505	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 Namekawa Takeshi, Ikeda Kazuhiro, Horie-Inoue Kuniko, Inoue Satoshi	4. 巻 8
2. 論文標題 Application of Prostate Cancer Models for Preclinical Study: Advantages and Limitations of Cell Lines, Patient-Derived Xenografts, and Three-Dimensional Culture of Patient-Derived Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 74 ~ 74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells8010074	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 Ikeda Kazuhiro, Horie-Inoue Kuniko, Suzuki Takashi, Hobo Rutsuko, Nakasato Norie, Takeda Satoru, Inoue Satoshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Mitochondrial supercomplex assembly promotes breast and endometrial tumorigenesis by metabolic alterations and enhanced hypoxia tolerance	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 4108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-12124-6	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 Nagasawa Saya, Ikeda Kazuhiro, Horie-Inoue Kuniko, Sato Sho, Itakura Atsuo, Takeda Satoru, Hasegawa Kosei, Inoue Satoshi	4. 巻 20
2. 論文標題 Systematic Identification of Characteristic Genes of Ovarian Clear Cell Carcinoma Compared with High-Grade Serous Carcinoma Based on RNA-Sequencing	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 4330 ~ 4330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20184330	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, Suzuki Takashi, Shintani Daisuke, Okamoto Koji, Horie-Inoue Kuniko, Hasegawa Kosei, Inoue Satoshi	4. 巻 160
2. 論文標題 Hormonal Regulation of Patient-Derived Endometrial Cancer Stem-like Cells Generated by Three-Dimensional Culture	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 1895 ~ 1906
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/en.2019-00362	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 Ikeda Kazuhiro, Horie-Inoue Kuniko, Inoue Satoshi	4. 巻 191
2. 論文標題 Functions of estrogen and estrogen receptor signaling on skeletal muscle	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 105375 ~ 105375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jsbmb.2019.105375	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 Sato Wataru, Ikeda Kazuhiro, Urano Tomohiko, Abe Yayoi, Nakasato Norie, Horie-Inoue Kuniko, Takeda Satoru, Inoue Satoshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Efp promotes in vitro and in vivo growth of endometrial cancer cells along with the activation of nuclear factor- B signaling	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0208351
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0208351	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 Mitobe Yuichi, Takayama Ken-ichi, Horie-Inoue Kuniko, Inoue Satoshi	4. 巻 418
2. 論文標題 Prostate cancer-associated lncRNAs	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Letters	6. 最初と最後の頁 159 ~ 166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.canlet.2018.01.012	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 Nagai Saki, Ikeda Kazuhiro, Horie-Inoue Kuniko, Takeda Satoru, Inoue Satoshi	4. 巻 65
2. 論文標題 Estrogen signaling increases nuclear receptor subfamily 4 group A member 1 expression and energy production in skeletal muscle cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 1209 ~ 1218
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ17-0548	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 Kawabata Hidetaka, Azuma Kotaro, Ikeda Kazuhiro, Sugitani Ikuko, Kinowaki Keiichi, Fujii Takeshi, Osaki Akihiko, Saeki Toshiaki, Horie-Inoue Kuniko, Inoue Satoshi	4. 巻 18
2. 論文標題 TRIM44 Is a Poor Prognostic Factor for Breast Cancer Patients as a Modulator of NF- B Signaling	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1931 ~ 1931
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms18091931	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 Okumura Toshiyuki, Ikeda Kazuhiro, Ujihira Takafumi, Okamoto Koji, Horie-Inoue Kuniko, Takeda Satoru, Inoue Satoshi	4. 巻 163
2. 論文標題 Proteasome 26S subunit PSMD1 regulates breast cancer cell growth through p53 protein degradation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 19~29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvx053	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 Miyazaki Toshiaki, Ikeda Kazuhiro, Sato Wataru, Horie-Inoue Kuniko, Inoue Satoshi	4. 巻 7
2. 論文標題 Extracellular vesicle-mediated EBAG9 transfer from cancer cells to tumor microenvironment promotes immune escape and tumor progression	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncogenesis	6. 最初と最後の頁 7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41389-017-0022-6	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 Shiba Sachiko, Ikeda Kazuhiro, Horie-Inoue Kuniko, Nakayama Akitoshi, Tanaka Tomoaki, Inoue Satoshi	4. 巻 7
2. 論文標題 Deficiency of COX7RP, a mitochondrial supercomplex assembly promoting factor, lowers blood glucose level in mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7606
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-08081-z	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14件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 堀江公仁子、水戸部悠一、鈴木貴、池田和博、井上聡
2. 発表標題 進行期乳がんの病態に寄与する新タイプのエストロゲン受容体シグナルモジュレーター
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池田和博, 水戸部悠一, 飯野薫, 鈴木貴, 高山賢一, 堀江公仁子, 井上聡
2. 発表標題 乳がん悪性化に関わるRNA結合タンパク質による転写後調節ダイナミクスの解明
3. 学会等名 第27回日本ステロイドホルモン学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 後藤典子, 村山貴彦, 矢野正雄, 多田敬一郎, 池田和博, 岡本康司, 堀江公仁子, 井上聡, 東條有伸
2. 発表標題 乳がん患者検体由来三次元培養細胞とがん間質細胞の共培養系を用いたがん幹細胞ニッチシグナルの解析
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 飯野薫, 水戸部悠一, 池田和博, 鈴木貴, 高山賢一, 川端英孝, 堀江公仁子, 井上聡
2. 発表標題 NONOは増殖関連遺伝子のRNAプロセッシングを調節し乳がん増悪化をもたらす
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 飯野薫, 水戸部悠一, 川端英孝, 鈴木貴, 池田和博, 堀江公仁子, 井上聡
2. 発表標題 RNA結合タンパク質NONOの乳がんにおける役割の解析
3. 学会等名 日本臨床腫瘍薬学会学術大会2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池田和博, 堀江公仁子, 井上聡
2. 発表標題 ミトコンドリア呼吸鎖超複合体形成は代謝制御を介してがん増殖能・低酸素抵抗性を促進させる
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀江公仁子, 池田和博, 井上 聡
2. 発表標題 Integrative study of genomic information and sequencing data defines functional estrogen-inducible enhancer RNAs in breast cancer
3. 学会等名 日本バイオインフォマティクス学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 滑川剛史, 池田和博, 堀江公仁子, 鈴木貴, 岡本康司, 市川智彦, 矢野晶大, 川上理, 井上聡
2. 発表標題 精巣がん患者由来培養・移植モデルの作製およびその細胞学的特徴の解析
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 水戸部悠一, 池田和博, 堀江公仁子, 鈴木貴, 井上聡
2. 発表標題 エストロゲン誘導性長鎖非コードRNAはエストロゲン経路を亢進することによって乳がんの進展に関わる
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 堀江公仁子、池田和博、長井咲樹、井上聡
2. 発表標題 筋肉におけるミトコンドリアエネルギー代謝に作用するエストロゲンシグナルの解析
3. 学会等名 脳心血管抗加齢研究会2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 池田和博、堀江公仁子、井上聡
2. 発表標題 子宮内膜がんにおけるミトコンドリア呼吸鎖超複合体の役割と患者由来三次元培養モデルを用いた解析
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kuniko Horie-Inoue, Kazuhiro Ikeda, Yuichi Mitobe, Satoshi Inoue
2. 発表標題 An Estrogen-Regulated Long Noncoding RNA That Modulates Breast Cancer Growth
3. 学会等名 ENDO 2018（米国内分泌学会2018年会）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀江 公仁子
2. 発表標題 治療抵抗性乳がんの病態に関わる分子ネットワーク解明への取組み
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 堀江 公仁子、水戸部 悠一、池田 和博、井上 聡
2. 発表標題 エストロゲン受容体シグナルに関連し治療抵抗性乳がんの病態に関わる長鎖非コードRNA
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会（招待講演）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 二本鎖核酸分子、DNA、ベクター、がん細胞増殖抑制剤、医薬、及び SPON1-TRIM29融合遺伝子の利用	発明者 池田和博、井上（堀江）公仁子、井上聡、長澤さや、長谷	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-094774	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<p>がん三次元培養研究会 http://square.umin.ac.jp/cancer3dculture/ 埼玉医科大学医学部ゲノム応用医学 http://square.umin.ac.jp/smu-rcgm/ 研究代表者は国立がん研究センター、金沢大学、東京都健康長寿医療センター等の共同研究者 2017年に「がん三次元培養研究会」を立ち上げ、患者由来がん培養・移植モデルの技術開発とその臨床応用に関する研究会を年1回連続して3回開催し、多くの研究者・関係者 活発な情報交換を行うことができた。第3回がん三次元培養研究会の開催内容について実験医学2020年6月号に報告した。</p>

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
研究協力者	井上 聡 (INOUE SATOSHI) (40251251)	埼玉医科大学・医学部・客員教授 (32409)	
研究協力者	大崎 昭彦 (OOSAKI AKIHIKO) (90291484)	埼玉医科大学・医学部・教授 (32409)	