

令和 3 年 5 月 24 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07439

研究課題名(和文) 老化関連長鎖ncRNAとp53転写複合体による細胞老化の制御機構の解析

研究課題名(英文) Elucidation of the mechanism of cellular senescence via senescence-associated lncRNA and p53 transcription complex

研究代表者

橋本 直子 (Hashimoto, Naoko)

千葉大学・大学院医学研究院・特任助教

研究者番号：10724875

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：がんや糖尿病、動脈硬化症など加齢疾患の発症が増加する中、エピゲノム制御機構が様々な疾患に関わること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特異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制御の解析を行い、老化細胞で特異的に高発現する候補配列を同定し、機能解析を行った。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細胞の未分化性に寄与することを見出した。

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、細胞老化に伴い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解明し、老化の病態制御に影響する可能性が示唆された。今後、加齢疾患の予防や治療、健康長寿へ向けたバイオマーカーや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)：As the population ages, the prevalence of age-related diseases such as cancer, diabetes and atherosclerosis has increased over years. The contribution of epigenetic regulation to the age-associated pathophysiology has been gradually unraveled. In the present study, using next generation sequencing (NGS)-based RNA-seq and ChIP-seq, we identified several candidate sequences of long non-coding RNAs (lncRNAs) upregulated specifically in senescent cells and performed functional analysis. As tumor suppressor p53 also plays a key role in maintaining pluripotency, we focused on the tumor suppressor p53 and p53-responsive lncRNAs upregulated specifically in human embryonic stem (ES) cells. We found that one of the p53-responsive lncRNAs contributes to the maintenance of pluripotency in ES cells. These results indicate the multifaceted functions of p53 and lncRNAs.

研究分野：代謝内科学

キーワード：細胞老化 ncRNA エピゲノム 動脈硬化

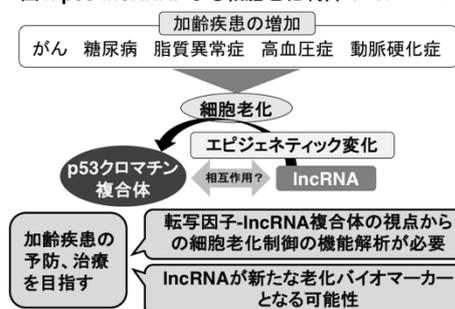
1. 研究開始当初の背景

我が国の高齢化は急速に進み、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する中、エピゲノム制御機構は多様な生命現象や疾患に関わることが明らかとなってきた。糖尿病の家族歴を持つ人の骨格筋の DNA メチル化状態が運動介入により変化するなど (Nitert et al., *Diabetes*. 2012)、サルコペニアやフレイルの病態にもエピゲノム制御機構が関与することが推測されるが、加齢疾患や病態機序への関与は現状では未解明の部分が多い。

近年、次世代シーケンサーなどゲノム解析技術の飛躍的な進歩により、約 30 億塩基のヒトゲノムには遺伝子が約 2 万個あり、転写産物の 90% 以上は ncRNA によって占められることがわかってきた。マイクロ RNA (miRNA) が細胞内で主に mRNA の機能調節を介して糖尿病などの原因や進展に関わるのに対し (Hashimoto et al., *J Hum Genet*. 2017)、lncRNA は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わることが報告され、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が、疾患病態との関わりについては未解明の部分が多い。そのためタンパク・DNA・RNA 解析という従来の枠組みを外した新たな視点からの複合体解析技術が必要である (図 1)。

転写因子 p53 は、がんだけでなく細胞老化や臓器・個体老化の制御に関わり、最近では代謝環境変化が p53 に及ぼす影響や p53 による細胞内代謝調節作用に注目が集まっている。高カロリー食負荷マウスの血管内皮で p53 の発現量が増加し、インスリン抵抗性や肥満を促進するなど (Yokoyama et al., *Cell Rep*. 2014)、p53 が代謝異常に伴う加齢疾患の新たな治療標的になりうることを示唆される。細胞老化誘導では p53 が活性化され、また細胞老化のプロセスにはクロマチン構造の変化やヒストン修飾パターンの変化を伴うが、p53 がクロマチンレベルでどのようなメカニズムにより細胞老化を制御しているのか、ほとんど解明されていない。

図1. p53-lncRNAによる細胞老化制御のメカニズム



2. 研究の目的

本研究は lncRNA によるエピゲノム制御を中心とした細胞老化の分子機構の解明を目的として、p53 クロマチン複合体解析と細胞老化関連 lncRNA の同定、機能解析を通して、転写因子-lncRNA 複合体の視点から細胞老化の分子メカニズムに迫る。本研究の独創的な点は、分子間架橋技術を応用した生化学的手法により細胞内で生きたままクロスリンクされた転写因子のクロマチン複合体を精製できることである。不安定な複合体の構成因子、活性化のプロセスですぐにはずれてしまう一過性分子など、今まで同定されなかったが生理的に意味のある分子が発見可能である。lncRNA は高次転写複合体や転写因子間のネットワークの鍵となる可能性があり、タンパク複合体解析と、ゲノムスケールでの網羅的解析の融合によりもたらされる新たな知見が期待できる。本研究を通じて発見される lncRNA は、新たな老化バイオマーカーとなる可能性を秘めており、加齢疾患の予防や治療、健康長寿へ向けた取り組みにつながることを目指す。

3. 研究の方法

本研究では、細胞老化誘導の際の分子間架橋を応用した p53 クロマチン複合体解析を通じた核内シグナルに関わる分子の同定と、次世代シーケンサーを用いた細胞老化関連 lncRNA の解析の 2 本柱の研究により、転写因子-lncRNA 複合体という視点から細胞老化の分子メカニズムに迫る。そのため、p53 を中心とした細胞老化のシグナルに着目して、(A) p53 クロマチン複合体のエピゲノム制御因子の生化学的な探索、(B) 次世代シーケンサーを用いた RNA-seq と ChIP-seq の連結解析による細胞老化特異的 lncRNA の探索、さらに(C) RIP(RNA immunoprecipitation)-seq を組

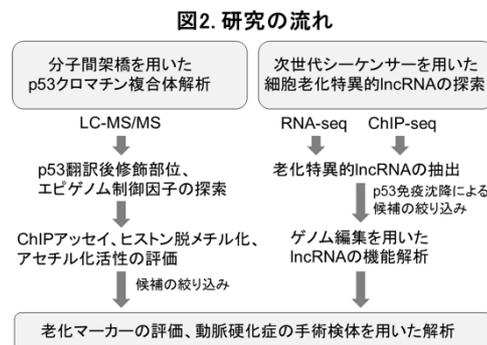
み合わせて、p53 転写因子-RNA 複合体解析を行って新規の lncRNA 候補を絞り込み、(D)p53 クロマチン複合体のエピゲノム制御候補分子及び細胞老化関連 lncRNA の細胞老化形質獲得における機能解析を行う (図 2)。

(A) 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

ヒト線維芽細胞株 (TIG3) を用いて、細胞老化誘導における p53 の翻訳後修飾を LC-MS/MS を用いて網羅的同定を行い、クロマチン制御能を有する可能性が高い分子を絞り込む。

(B) 次世代シーケンサーによる細胞老化特異的な lncRNA のエピジェネティクス・トランスクリプトーム制御の解析

TIG3 を用いて、非老化および種々の老化誘導細胞より RNA を抽出して RNA-seq 解析を行い、細胞老化で特異的に発現増加する細胞老化関連 lncRNA 候補配列を探索する。また、老化誘導細胞をヒストンコードの特異抗体(AcH3, H3K4me3, H3K9me3, H3K27me3)で免疫沈降して、ChIP-seq でヒストンコードのプロファイルを網羅的に解析する。両者の連結解析により細胞老化特異的な lncRNA を複数同定する。



(C) RIP-seq による p53 転写因子-RNA 複合体解析

RNA 免疫沈降により、p53 や老化調節クロマチン会合分子に巻き付いている RNA をゲノムワイドに高速シーケンサーで解析する。(B)で探索した lncRNA の中から、転写因子複合体となって機能する lncRNA を抽出して、細胞老化関連 lncRNA 候補を絞り込む。

(D) p53 複合体のエピゲノム制御候補分子及び lncRNA の細胞老化形質獲得における機能解析

(A)で同定した p53 クロマチン複合体のエピゲノム制御分子、および(C)で絞り込んだ老化関連 lncRNA 候補を CRISPR/Cas9 システムによりノックアウトして老化マーカーへの影響を評価する。さらに p53 サイレンシングと組み合わせて、上記遺伝子の p53 依存性について解析する。

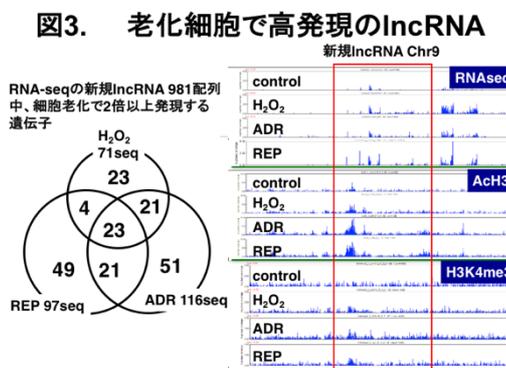
4. 研究成果

(A) 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

ヒト線維芽細胞株 TIG3 を用いて、細胞老化誘導における p53 の翻訳後修飾を LC-MS/MS を用いて網羅的同定を行った。

(B) 次世代シーケンサーによる細胞老化特異的な lncRNA のエピジェネティクス・トランスクリプトーム制御の解析

TIG3 を用いて、酸化的ストレス (H₂O₂) や DNA 傷害を惹起する抗がん剤 Adriamycin (以下 ADR) による細胞老化、分裂寿命による複製老化 (Replicative senescence:以下 REP) の RNA-Seq 解析により、新規の lncRNA 981 配列から老化細胞で高発現する候補配列を複数同定した。また、老化細胞をヒストンコードの特異抗体(AcH3, H3K4me3, H3K9me3, H3K27me3)を用いた ChIP-seq でヒストンコードのプロファイルを網羅的に解析した。RNA-seq で得られた新規の lncRNA と連結解析し lncRNA の一部でヒストン修飾の変化が確認された(図 3)。



(C) RIP-seq による p53 転写因子-RNA 複合体解析

P53 を欠失しているヒト肺がん細胞株 H1299 を用いて、アデノウイルスにて p53 あるいは LacZ を発現させて、抗ヒト p53 抗体(DO-1/1801)を用いて、RIP-seq を実施した。P53 の標的遺伝子の一部が p53 転写因子-RNA 複合体として検出されると同時に、基本転写装置の複合体に含まれている RNA 群が同定された。一方、非特異的に免疫沈降を受けた RNA 群を識別するための条件検討が必要であり、今後転写因子複合体となって機能する lncRNA を抽出するためのさらなる発展的検討が必要であることが課題点として挙げられた。

(D) p53 複合体のエピゲノム制御候補分子及び lncRNA の細胞老化形質獲得における機能解析
さらに、がん抑制遺伝子 p53 は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作用の接点で作用する 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。我々はヒト ES 細胞で p53 標的遺伝子を網羅的に同定する手法を開発し、p53 特異的な lncRNA 群を同定し、p53 誘導型 lncRNA の一つが体節形成に極めて重要な役割を果たす HOX 遺伝子座を特異的に抑制することで ES を未分化に保つ機能を有していることを発見した。

ヒト ES 細胞において CRISPR/Cas9 システムを用いて p53 欠損細胞を樹立した。p53 を活性化させる様々な DNA 傷害試薬(5-FU、DOX、DNR など)を用いた際のヒト ES 細胞(野生型と p53 欠損型)から RNA を調製し、RNA-Seq 解析を行った。野生型及び p53 欠損変異型の解析結果から p53 特異的な lncRNA の発現を絞り込み、20 種について siRNA で機能的絞り込みを行った。また、RNA-Seq と同条件で p53 抗体および活性化型遺伝子座の指標である H3K27Ac 抗体を用いて ChIP-seq を行い、RNA-Seq で同定したヒト ES 細胞に高発現の lncRNA 配列と連結解析して、ヒト ES 細胞において p53 依存的な lncRNA を特定した。次にヒト ES 細胞特異的な p53 標的 lncRNA 欠損変異体を CRISPR/Cas9 を用いて樹立した。野生型と lncRNA-p53 欠損細胞で RNA-Seq を行い、Gene Ontology 解析を経て、未分化性の維持に関する遺伝子群並びに HOX 遺伝子座の発現制御の変化を確認した。

さらにヒト ES 細胞における p53 標的 lncRNA の結合因子の探索を行った。p53 標的 lncRNA をビオチン標識したプライマーを用いて試験管で転写し、センス鎖、アンチセンス鎖において相互作用因子をプロテオミクス解析で同定した。同定した因子群を Gene Ontology 解析で絞り込み、特にエピジェネティック制御に関わるタンパクに焦点を当て、siRNA や CRISPR/Cas9 を用いた実験で機能解析を行った。そして主要な p53 標的 lncRNA 結合タンパク及びヒストン修飾抗体と共に RNA-FISH 及び共免疫染色を行い、分化誘導時の p53 標的 lncRNA の核内機能を視覚化した。

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、その作用分子メカニズムの研究を推進した結果、大きな進展が得られた。がん抑制型 miRNA と報告のある miR874-3p 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。次に、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 野生型 (以下 WT) では著明な細胞死が誘導されたが、p53 欠失型 (以下 KO) では細胞死は軽度であり、p53・c-Myc DKO では細胞死誘導は認めなかった。一方、p53 KO や p53・c-Myc DKO においても細胞周期停止はみられた。また、miR-874 により著明に発現抑制されたホスホメバロン酸キナーゼ (PMVK) に着目し、レポーターアッセイにより PMVK が 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。本研究により、乳がん細胞において miR-874 が PMVK 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と p53 非依存的な細胞周期調節を介してがん抑制的に作用することが明らかになった。これらの知見をまとめて、現在論文投稿準備中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 5件）

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Ochiiwa H, Ailiken G, Yokoyama M, Yamagata K, Nagano H, Yoshimura C, Muraoka H, Ishida K, Haruma T, Nakayama A, Hashimoto N, Murata K, Nishimura M, Kawashima, Y, Ohara O, Okubo S, Tanaka T. | 4. 巻 40 |
| 2. 論文標題 AS4464, a NEDD8-activating enzyme inhibitor, activates both intrinsic and extrinsic apoptotic pathways via c-Myc-mediated regulation in acute myeloid leukemia. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Oncogene | 6. 最初と最後の頁 1217-1230 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-020-01586-4 | 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 Deguchi-Horiuchi H, Koide H, Sakuma I, Gao Y, Higuchi S, Nagano H, Hashimoto N, Horiguchi, K, Iwadate Y, Inoshita N, Yokote K, Tanaka. T. | 4. 巻 68 |
| 2. 論文標題 Two cases of symptomatic secondary hypophysitis due to Rathke's cleft cysts treated with glucocorticoids: long-term follow-up. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Endocrine Journal | 6. 最初と最後の頁 26--279 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ20-0361 | 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 Yoshida T, Nakayama A, Tamura A, Higuchi S, Sakuma I, Nagano H, Saulo J.A. Felizola, Takemoto M, Tatsuno I, Koide H, Yokote K, Tanaka T. | 4. 巻 105 |
| 2. 論文標題 A case of Hashimoto's thyroiditis with multiple drug resistance and high expression of efflux transporters. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 J Clin Endocrinol Metab. | 6. 最初と最後の頁 399-406 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/clinem/dgz073 | 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 Hashimoto N, Nagano H, Tanaka, T. | 4. 巻 66 |
| 2. 論文標題 The Role of Tumor Suppressor p53 in Metabolism and Energy Regulation, and Its Implication in Cancer and Lifestyle-related Diseases. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Endocrine Journal | 6. 最初と最後の頁 485-496 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ18-0565 | 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 Nagano H, Kono T, Saiga A, Kubota Y, Fujimoto M, Felizola SJA, Ishiwata K, Tamura A, Higuchi S, Sakuma I, Hashimoto N, Suzuki S, Koide H, Takeshita N, Sakamoto S, Ban T, Yokote K, Nakamura Y, Ichikawa T, Uno T, Tanaka T | 4. 巻 105 |
| 2. 論文標題 Aldosterone Reduction Rate After Saline Infusion Test May Be A Novel Prediction In Patients With Primary Aldosteronism. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 J Clin Endocrinol Metab. | 6. 最初と最後の頁 e319-e327 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/clinem/dgz092. | 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 Nagano Hidekazu, Hashimoto Naoko, Nakayama Akitoshi, Suzuki Sawako, Miyabayashi Yui, Yamato Azusa, Higuchi Seiichiro, Fujimoto Masanori, Sakuma Ikki, Beppu Minako, Yokoyama Masataka, Suzuki Yutaka, Sugano Sumio, Ikeda Kazuhiro, Tatsuno Ichiro, Manabe Ichiro, Yokote Koutaro, Inoue Satoshi, Tanaka Tomoaki | 4. 巻 115 |
| 2. 論文標題 p53-inducible DPYSL4 associates with mitochondrial supercomplexes and regulates energy metabolism in adipocytes and cancer cells | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences | 6. 最初と最後の頁 8370 ~ 8375 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1804243115 | 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 Hashimoto N, Nagano H, Tanaka, | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 The Role of Tumor Suppressor p53 in Metabolism and Energy Regulation, and Its Implication in Cancer and Lifestyle-related Diseases | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Endocrine Journal, | 6. 最初と最後の頁 - |
| 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Tamura A, Ogasawara T, Fujii Y, Kaneko H, Nakayama A, Higuchi S, Hashimoto N, Miyabayashi Y, Fujimoto M, Komai E, Kono T, Sakuma I, Nagano H, Suzuki S, Koide H, Yokote K, Iseki K, Oguma R, Matsue H, Nojima H, Sugiura K, Yoshitomi H, Ohtsuka M, Rahmutulla B, Kaneda A, Inoshita N, Ogawa S, Tanaka T. | 4. 巻 103 |
| 2. 論文標題 Glucagonoma with necrolytic migratory erythema: metabolic profile and detection of biallelic inactivation of DAXX gene. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 J Clin Endocrinol Metab. | 6. 最初と最後の頁 2417-2423 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/jc.2017-02646. | 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27件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 Akitoshi Nakayama, Masataka Yokoyama, Hidekazu Nagano, Naoko Hashimoto, Kazuyuki Yamagata, Kazutaka Murata, Tomoaki Tanaka |
| 2. 発表標題 Mechanism of Mutant p53 Using Three-dimensional Culture on Breast Cancer Malignant Phenotype via SREBP-dependent Cholesterol Synthesis Pathway |
| 3. 学会等名 Endocrine Society 's Annual Meeting 2021 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 高 躍, 永野 秀和, 大和 梓, 橋本 直子, 堀口 健太郎, 岩立 康男, 福原 紀明, 西岡 宏, 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30回臨床内分泌代謝Update |
| 4. 発表年 2020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, 田中 知明 |
| 2. 発表標題 3次元培養を用いた乳がん悪性化形質に対する変異p53・SREBP依存のコレステロール合成経路の協調的作用機構 |
| 3. 学会等名 第79回日本癌学会総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大和 梓, 永野 秀和, 山形 一行, 橋本 直子, 高 躍, 岩立 康男, 福世 真樹, 金田 篤志, 井下 尚子, 福原 紀章, 西岡 宏, 山田 正三, 田中 知明 |
| 2. 発表標題 GH産生下垂体腫瘍におけるSDHxの体細胞copy数減少症例は治療抵抗性を示す |
| 3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 高 躍, 永野 秀和, 堀口 健太郎, 橋本 直子, 中山 哲俊, 樋口 誠一郎, 山形 一行, 横山 真隆, |
| 2. 発表標題 マルチオミクス解析から捉える下垂体腺腫の特徴 |
| 3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 樋口 誠一郎, 高 躍, 姚 躍, 大和 梓, 橋本 直子, 永野 秀和, 中山 哲俊, 西村 基, 山形 一行, 横山 真隆, 藤井 陽一, 小川 誠司, 田中 知明 |
| 2. 発表標題 コルチゾール産生腺腫における新規PRKACA変異同定と機能解析 |
| 3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 橋本 直子, 大和 梓, 樋口 誠一郎, 永野 秀和, 小出 尚史, 柴田 貴久, 伴 俊明, 内田 大学, 横手 幸太郎, 田中 知明 |
| 2. 発表標題 実地臨床における2型糖尿病患者に対するルセオグリフロジンの効果の検討 |
| 3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 宮林 佑衣, 横山 真隆, 山形 一行, 橋本 直子, 中山 哲俊, 姚 躍, 永野 秀和, 田中 知明 |
| 2. 発表標題 APA74例の臨床解析/ゲノムワイド解析による病態解析と病理学的解析 |
| 3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2020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, 佐久間 一基, 清野 透, 田中 知明 |
| 2. 発表標題 3次元培養を用いた乳がんにおける変異p53とSREBP依存のコレステロール合成経路の悪性化形質に対する協調的作用機構 |
| 3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2020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 乳がん悪性化分子基盤に対するp53, RBネットワークとGATA3結合因子RubBL2の役割 |
| 3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 橋本 直子, 大和 梓, 樋口 誠一郎, 永野 秀和, 小出 尚史, 柴田 貴久, 伴 俊明, 内田 大学, 横手 幸太郎, 田中 知明 |
| 2. 発表標題 実地臨床における2型糖尿病患者に対するルセオグリフロジンの臨床効果の検討 |
| 3. 学会等名 第40回日本肥満学会・第37回日本肥満症治療学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 永野 秀和, 橋本 直子, 中山 哲俊, 宮林 佑衣, 横山 真隆, 横手 幸太郎, 田中 知明 |
| 2. 発表標題 ミトコンドリアの酸素消費調節を介したDPYSL4の脂肪制御機能の役割 |
| 3. 学会等名 第40回日本肥満学会・第37回日本肥満症治療学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 宮林 佑衣,橋本 直子,中山 哲俊,姚 躍,高 躍,永野 秀和,田中 知明 |
| 2. 発表標題 転写因子GATA3の脂肪細胞分化と糖代謝調節に与える役割 |
| 3. 学会等名 第40回日本肥満学会・第37回日本肥満症治療学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 横山 真隆,永野 秀和,橋本 直子,田中 知明 |
| 2. 発表標題 ミトコンドリア生化学」が切り開く新たな疾患病態 "がん"抑制遺伝子として知られるp53分子の正常細胞におけるミトコンドリア機能制御 |
| 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 中山 哲俊,永野 秀和,横山 真隆,山形 一行,橋本 直子,田中 知明 |
| 2. 発表標題 乳がん悪性化調節機構におけるp53-RB-GATA3ネットワークの役割(Mechanistic Role of p53-RB-GATA3 Network in Regulation of Malignant Signature for Breast Cancer Formation) |
| 3. 学会等名 第78回日本癌学会総会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 横山 真隆,中山 哲俊,永野 秀和,橋本 直子,田中 知明 |
| 2. 発表標題 血管内皮細胞におけるp53が果たす抗血管腫瘍効果(Protective role of endothelial p53 in stressinduced vascular malignancy) |
| 3. 学会等名 第78回日本癌学会総会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 山形 一行,橋本 直子,中山 哲俊,永野 秀和,横山 真隆,田中 知明 |
| 2. 発表標題 新たなp53の機能 p53誘導型lncRNAの発見と機能解析(Identification and characterization of p53-inducible long noncoding RNAs in human embryonic stem cells) |
| 3. 学会等名 第78回日本癌学会総会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 永野 秀和,中山 哲俊,宮林 佑衣,橋本 直子,池田 和博,井上 聡,田中 知明 |
| 2. 発表標題 ミトコンドリアの酸素消費調節を介した細胞内代謝制御因子DPYSL4の役割 |
| 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 宮林 佑衣,橋本 直子,中山 哲俊,姚 躍,高 躍,永野 秀和,田中 知明 |
| 2. 発表標題 転写因子GATA3の脂肪細胞分化と糖代謝調節に与える役割 |
| 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 Xiamuxiya Aisihaer,樋口 誠一郎,高 躍,Alimasi Aersilan,姚 躍,グザヌル・アリキン,宮林 佑衣,中山 哲俊,永野 秀和,橋本 直子,山崎 有人,笹野 公伸,田中 知明 |
| 2. 発表標題 コルチゾール産生副腎皮質腺腫における遺伝子体細胞変異と形態病理学的検討 |
| 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 Alimasi Aersilan, 橋本 直子, 姚 躍, 高 躍, 中山 哲俊, 関 直彦, 田中 知明 |
| 2. 発表標題 がん抑制遺伝子p53シグナルに及ぼすmiR-874の役割 |
| 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 高 躍, 樋口 誠一郎, シヤムシャ・アスカル, アルマス・アレスラン, 姚 躍, グザヌル・アリキン, 宮林 佑衣, 中山 哲俊, 永野 秀和, 橋本 直子, 田中 知明 |
| 2. 発表標題 NGSによる遺伝子変異・発現プロファイルから捉えた副腎皮質系腫瘍の特性 |
| 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 橋本 直子, 藤本 真徳, 滝口 朋子, 佐久間 一基, 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耐糖能異常の病態解析 |
| 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 佐野 恭平, 永野 秀和, 坪坂 歩, 中山 哲俊, 橋本 直子, 樋口 誠一郎, 田中 知明 |
| 2. 発表標題 ゲノムワイド解析から明らかとなったCTNNB1 deletion変異を有するコルチゾール産生腺腫の病態解析 |
| 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 橋本 直子、大和 梓、樋口 誠一郎、永野 秀和、小出 尚史、柴田 貴久、伴 俊明、内田 大学、横手 幸太郎、田中 知明 |
| 2. 発表標題 2型糖尿病患者に対するルセオグリフロジンの臨床効果の検討 |
| 3. 学会等名 第56回日本糖尿病学会関東甲信越地方会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Nagano H, Higuchi S, Hashimoto N, Miyabayashi Y, Nakayama A, Tanaka T. |
| 2. 発表標題 Familial Dysalbuminemic Hyperthyroxinemia Cases in Five Unrelated Japanese Families and the Influences on Free T4 Measurement |
| 3. 学会等名 ENDO 2019 (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Nagano H, Hashimoto N, Fujimoto M, Nakayama A, Miyabayashi Y, Yao Y, Gao Y, Higuchi S, Tanaka T. |
| 2. 発表標題 DPYSL4 Regulates Oxygen Consumption Associating with Mitochondrial Supercomplexes |
| 3. 学会等名 ENDO 2019 (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

| |
|---|
| <p>千葉大学大学院医学研究院分子病態解析学 https://www.m.chiba-u.ac.jp/class/moldiag/</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 | 高野 博之 (Takano Hiroyuki) (60334190) | 千葉大学・大学院薬学研究院・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 |
|---------|---------|
| | |