

令和 4 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：2019～2021

課題番号：19K07635

研究課題名(和文)オルガノイド培養を用いた難治性乳がんにおける休眠スイッチと悪性化分子機構の解明

研究課題名(英文)Elucidation of molecular mechanisms of the dormant switch and malignant transformation in refractory breast cancer using 3D culture.

研究代表者

中山 哲俊(Nakayama, Akitoshi)

千葉大学・大学院医学研究院・特任助教

研究者番号：10835226

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：変異p53は"gain of function"によりがんの増殖・悪性化に関与することが知られている。本研究では3次元培養を用いることで、その悪性形質獲得の分子基盤として変異p53の標的遺伝子がメバロン酸合成経路の鍵因子であるSREBP2の活性化を誘導し、主にイソプレノイドであるGGPPを介してがん悪性化に関与していることを見出した。更に、悪性形質獲得における下流シグナル同定のためSingle Cell解析を行ったところ、悪性化フェノタイプの獲得にフィロポディア制御機構のパスウェイが集積していることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

乳がんは早期発見・治療により予後が良好なことが特徴であるが、一方で治療抵抗性、多臓器転移を起こす難治性乳がんは予後が悪く、乳がん治療における大きな課題である。本研究により、難治性乳がんにおける悪性化の機序の一つとして変異p53が標的遺伝子を介してメバロン酸合成経路を活性化し悪性化を導くことが明らかとなった。今後、これらの知見を創薬基盤へと発展させることで、難治性乳がんにおける悪性化形質獲得を標的とした新たな治療法や創薬の開発が期待できる。

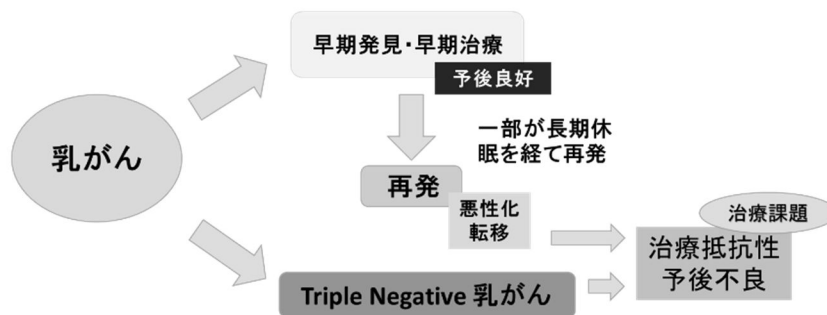
研究成果の概要(英文)：The gain of function caused by mutant p53 is known to be involved in cancer growth and malignant transformation. In this study, we found in 3D culture that the target gene of mutant p53 induces activation of SREBP2, a key factor in the Mevalonate pathway, as the molecular substrate for malignant phenotype acquisitions, and is involved in cancer malignancy via the isoprenoid GGPP. Moreover, Single Cell analysis was performed to clarify the downstream signals in the gain of malignant phenotypes. The results showed that a pathway in the filopodia regulatory mechanism plays important roles in the acquisition of malignant phenotypes.

研究分野：腫瘍生物学関連

キーワード：乳癌 p53 癌抑制遺伝子 休眠

1. 研究開始当初の背景  
乳がんを含むホルモン感受性がんの治療は、ホルモン制御薬・分子標的薬の出現やクリニカルシーケンス技術の発達によってパラダイムシフトを生じている。しかしながら、ホルモン不応性の triple negative 乳がんや休

図1 乳がんにおける課題



眠後再発をきたす治療抵抗性がんなど、臨床的課題も残されている(図1)。

一方で、難治乳がんのゲノムワイドなクリニカルシーケンスが盛んに行われる中で、「ゲノムの守護神」とも呼ばれるがん抑制遺伝子 p53 の欠失に伴う単純な機能喪失ではなく、変異 p53 が獲得する多面的機能が、「Malignant Driver」として積極的にがん悪性化に作用する知見の重要性が再注目を集めている。実際に p53 は、多くのがんで変異・欠失がみられ、その中でも変異 p53 は "gain of function"により、がんの増殖・悪性化に関与することが明らかとなっている。更に乳がんにおいては、ホルモン感受性シグナルと難治性-p53 パスウェイとの関連も示唆され、特にメバロン酸合成経路遺伝子とがんの悪性化に関してはいくつか報告を認めている。しかし、その細かい作用機序やキーレギュレーターに関しては不明な点が多く、3次元培養を用いたサンプルの量的問題や heterogeneity の問題から、その詳細な分子メカニズムは十分に明らかにされていない。

## 2. 研究の目的

がん抑制遺伝子p53の変異がもたらす"gain of function"が、がんの悪性形質獲得・再発/転移において重要な役割を担うことが再認識されている中で、腫瘍起源性制御、Warburgやコレステロール合成などのがん代謝調節機構の詳細なメカニズムは十分に明らかにされていない。そこで、生体内により近い環境である3次元培養を用い、がんの増殖・悪性化に関与する変異p53による"gain of function"に着目することで、変異p53がもたらすがん悪性化の作用メカニズム解析を行う。それらを通じて、ホルモン感受性がんである乳がんの悪性化分子機構と、その先にある休眠スイッチ機構の解明を目指し、治療抵抗性乳がん克服のための新規治療戦略や新たな創薬標的の発掘を目的とする。

## 3. 研究の方法

本研究では変異p53の役割として、変異p53のメバロン酸経路を介した乳がん悪性化の分子機序とそれに続く休眠スイッチの解明を柱とし、変異p53の役割という点からホルモン感受性がんの分子基盤の解明に迫る。そのためのモデルとして、3次元培養条件下で以下の解析を行った。

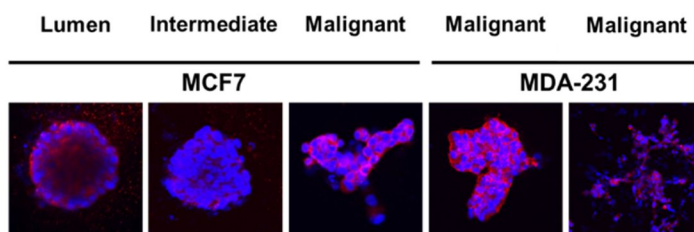
- (1) 乳がん細胞株を用いたp53ステータスの違いによる悪性形質の確認：乳がん細胞株である MCF7、MDA-MB-231をCRISPR/Cas9用いて遺伝子編集し、p53ステータスの違う細胞株を作成した。それらを用いて3次元培養にて形態変化を観察することで悪性形質を評価した。また、メバロン酸合成経路に着目しコレステロール条件を変化させ、悪性形質の変化を確認した。

- (2) NGSを用いた変異p53特異的ながん悪性化経路遺伝子の探索：(1)で作成した細胞株を用い、3次元培養でのRNA-seq・ノンターゲットプロテオミクス解析を行いp53ステータスの違いによる、変異p53特異的な新規がん悪性化候補配列、特にがん重要な代謝経路であるメバロン酸経路に関連する新規遺伝子の同定ならびに変異p53による作用機序の解析を行った。
- (3) Single Cell解析を用いた悪性化・休眠スイッチ制御因子の解明：3次元培養を用いた培養条件でMCF7、MDA-MB-231を用いp53ステータスの違いとコレステロール条件の違いでSingle Cell解析を行った。これにより、細胞株・p53ステータス・培養条件の違いでの単一細胞ごとの違いを見ることが出来、悪性化・休眠に関する解析が可能となる。
- (4) マウスモデルによる解析：In vitroによる変異p53のがん悪性化に関して、実際にマウスにて腫瘍の増殖能を確認した。

#### 4. 研究成果

- (1) CRISPR/Cas9 用いて野生型 p53 を持つ MCF7 の p53KO 細胞株と MDA-MB-231 が持つ変異型 p53(R280K)細胞株を作成した。MDA-MB-231 に関しては、p53KO 細胞株は作成できたが、野生型 p53 を持つ細胞株は細胞死が起こり、うまく作成できなかったため Tet-on System を用いて作成した KO 株に野生型変異 (R280K)の p53 遺伝子を導入した。これらを用いて悪性形質に対して3次元培養を用いて評価したところ (図 2)、変異 p53 が存在する細胞株でのみ悪性形質が確認された。更に MDA-MB-231 細胞(変異 p53 株)の悪性形質では、

図2 3次元培養における悪性形質の指標

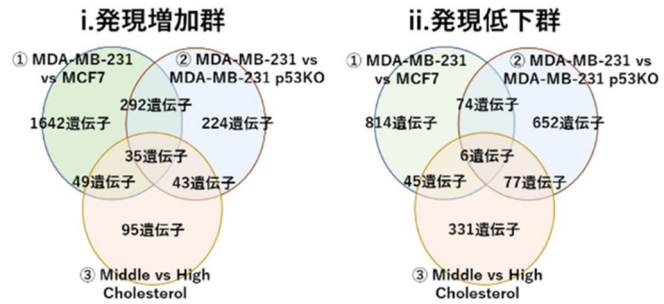


乳腺上皮の腺管構造が崩れたフェノタイプが観察され、変異 p53 を CRISPR/Cas9 にてノックアウトした細胞株(p53-KO 株)では、この悪性形質の細胞形態が消失していることが確認できた。この結果は、変異 p53 が乳がん悪性形質獲得に重要であることを示している。更に、メバロン酸合成経路の代謝産物であるコレステロールを過剰に添加すると悪性形質が抑制されることを確認し、メバロン酸合成経路も同時に乳がん悪性形質獲得に重要であることを確認した。

- (2)(1)で作成した細胞株を用い、3次元培養条件下での RNA-seq・ノンターゲットプロテオミクス解析を行った。それらから変異 p53 の標的遺伝子を見つけ、標的遺伝子を ChIP Assay を用いて解析し、変異 p53 がメバロン酸合成経路の鍵因子である SREBP2 の活性化を誘導する機序を明らかにした。更に、イソプレノイドである GGPP ががん悪性化に関与することを明らかにし、3次元培養を用い実際に悪性化に関与していることを確認した。
- (3) SREBP2を介したメバロン酸合成経路とGGPPの作用機序を明らかにするために、3次元培養モデルを活用してSingle Cell解析を実施した。休眠細胞に関しては数が少なくSingle Cell解析を行うには更なる検討が必要となり、今後の検討課題である。Single Cell解析の結果、興味深いことにMDAMB-231細胞は、5つの細胞集団に分類され、悪性化フェノタイプ獲得と関わりのあるクラスター特性として、フィロポディア関連のパスウェイが集積していることが明らかとなった。フィロポディア制御機構は、GGPP経路とRho-GTP活性を介したアクチンフィラメントの重合作用の役割を担っている重要な分子基盤であり、新規の治療標的や薬物治療のタ

ターゲットともなりうる。更に、3次元培養で悪性形質が現れるMDA-MB-231細胞株と悪性形質が現れない条件(MCF7、MDA-MB-231 p53-KO、High Cholesterol条件)を比較し、それぞれで重複する遺伝子群を確認したところ、優位に発現が増加している群では35遺伝子、優位に発現が低下している群では6遺伝子存在していた(図3)。それらの結果とRNA-seq・ノンターゲットプロテオミクス解析とを組み合わせ、悪性化に関与する可能性のあるいくつかのフィロポディア関連遺伝子を明らかにした。

図3 悪性形質で優位に発現増加・現象している遺伝子群



(4) In vitro による変異 p53 のがん悪性化に関して、実際

にマウスの皮下に p53 ステータスの異なる MDA-MB-231 細胞株をそれぞれ移植し、Xenograft Model を作成し腫瘍の増殖能を評価した。その結果、野生型 p53、p53KO に対し、変異 p53 を持つ細胞株を移植した群では腫瘍径の有意な増加を認め、In vivo でも変異 p53 によるがん悪性化を確認した。

これらの知見をまとめて、現在論文の投稿準備中である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>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<br>321               |
| 2. 論文標題<br>Epigenetic modifications underlie the differential adipogenic potential of preadipocytes derived from human subcutaneous fat tissue  | 5. 発行年<br>2021年           |
| 3. 雑誌名<br>American Journal of Physiology-Cell Physiology  | 6. 最初と最後の頁<br>C596 ~ C606 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1152/ajpcell.00387.2020  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>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<br>40              |
| 2. 論文標題<br>TAS4464, 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<br>2021年         |
| 3. 雑誌名<br>Oncogene   | 6. 最初と最後の頁<br>1217-1230 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41388-020-01586-4   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|   |                      |
|---|----------------------|
| 1. 著者名<br>Kakinuma S, Beppu M, Sawai S, Nakayama A, Hirano S, Yamanaka Y, Yamamoto T, Masafumi C, Aisihaer X, Aersilan A, Gao Y, Sato K, Sakae I, Ishige T, Nishimura M, Matsushita K, Satoh M, Nomura F, Kuwabara S, Tanaka T. | 4. 巻<br>19           |
| 2. 論文標題<br>Monoamine oxidase B rs1799836 G allele polymorphism is a risk factor for early development of levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease.  | 5. 発行年<br>2020年      |
| 3. 雑誌名<br>eNeurologicalSci.   | 6. 最初と最後の頁<br>100239 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.ensci.2020.100239   | 査読の有無<br>有           |
| オープンアクセス<br>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<br>-            |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>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<br>105           |
| 2. 論文標題<br>A case of Hashimoto's thyroiditis with multiple drug resistance and high expression of efflux transporters.                              | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>J Clin Endocrinol Metab.  | 6. 最初と最後の頁<br>399-406 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1210/clinem/dgz073   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>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<br>105             |
| 2. 論文標題<br>A Case of Hashimoto's Thyroiditis with Multiple Drug Resistance and High Expression of Efflux Transporters                             | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism  | 6. 最初と最後の頁<br>399 ~ 406 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1210/clinem/dgz073   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

〔学会発表〕 計24件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>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<br>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<br>第44回日本分子生物学会年会,  |
| 4. 発表年<br>2021年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>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<br>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<br>第39回日本骨代謝学会学術集会                            |
| 4. 発表年<br>2021年                                       |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>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<br>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<br>第31回臨床内分泌代謝Update                                      |
| 4. 発表年<br>2021年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>藤本真徳, 村田和貴, 中山哲俊, 田中知明                  |
| 2. 発表標題<br>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<br>第31回臨床内分泌代謝Update                       |
| 4. 発表年<br>2021年                                    |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>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<br>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<br>第80回日本癌学会総会  |
| 4. 発表年<br>2021年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>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<br>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<br>第39回内分泌代謝学サマ-セミナー   |
| 4. 発表年<br>2021年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>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<br>Damaged intestinal stem cells are restored exclusively by daughter crypt cells that require ASCL2 and respond to Interleukin-11 |
| 3. 学会等名<br>第39回内分泌代謝学サマ-セミナー   |
| 4. 発表年<br>2021年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>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<br>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<br>第39回内分泌代謝学サマ-セミナー  |
| 4. 発表年<br>2021年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>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<br>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<br>第39回内分泌代謝学サマ-セミナー   |
| 4. 発表年<br>2021年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>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 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<br>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<br>第94回日本内分泌学会学術総会  |
| 4. 発表年<br>2021年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>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<br>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<br>第94回日本内分泌学会学術総会  |
| 4. 発表年<br>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, 中山哲俊, 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 | 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 | 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 | 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, 岩立 康男, 田中 知明 |
| 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<br>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<br>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<br>第93回日本内分泌学会学術総会  |
| 4. 発表年<br>2020年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Alimasi Aersilan, 橋本 直子, 山形 一行, 姚 躍, 高 躍, 中山 哲俊, 関 直彦, 田中 知明                          |
| 2. 発表標題<br>癌抑制遺伝子p53シグナル伝達におけるmiR-874の役割(Role of miR-874 on tumor suppressor gene p53 signaling) |
| 3. 学会等名<br>第93回日本内分泌学会学術総会   |
| 4. 発表年<br>2020年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>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<br>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<br>第93回日本内分泌学会学術総会                                      |
| 4. 発表年<br>2020年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>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<br>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<br>第93回日本内分泌学会学術総会  |
| 4. 発表年<br>2020年   |

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

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Akitoshi Nakayama, Masataka Yokoyama, Hidekazu Nagano, Ikki Sakuma, Naoko Hashimoto, Seiichiro Higuchi, Kazuyuki Yamagata, Tomoaki Tanaka |
| 2. 発表標題<br>Cooperative Mechanism of SREBP-Dependent Cholesterol Synthesis Pathway and P53 on Malignant Formation in Breast Cancer                    |
| 3. 学会等名<br>Endocrine Society 's Annual Meeting, San Francisco, CA, United States. (Conference canceled) (国際学会)                                       |
| 4. 発表年<br>2020年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>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<br>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RuvBL2の役割 |
| 3. 学会等名<br>第42回日本分子生物学会年会                                 |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Akitoshi Nakayama, Hidekazu Nagano, Masataka Yokoyama, Kazuyuki Yamagata, Naoko Hashimoto, Tomoaki Tanaka |
| 2. 発表標題<br>Mechanistic Role of p53-RB-GATA3 Network in Regulation of Malignant Signature for Breast Cancer Formation |
| 3. 学会等名<br>第78回日本癌学会学術総会   |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>中山 哲俊、永野 秀和、田中 知明                     |
| 2. 発表標題<br>乳がん悪性化分子基盤におけるp53, RB, GATA3ネットワークの役割 |
| 3. 学会等名<br>第92回日本内分泌学会学術総会                       |
| 4. 発表年<br>2019年                                  |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

|  |
|--|
| 千葉大学大学院医学研究院分子病態解析学<br><a href="https://www.m.chiba-u.ac.jp/class/moldiag/">https://www.m.chiba-u.ac.jp/class/moldiag/</a> |
|--|

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                          | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                 | 備考 |
|-------|--|---------------------------------------|----|
| 研究分担者 | 田中 知明<br><br>(Tanaka Tomoaki)<br><br>(50447299)    | 千葉大学・大学院医学研究院・教授<br><br><br>(12501)   |    |
| 研究分担者 | 山形 一行<br><br>(Yamagata Kazuyuki)<br><br>(60455912) | 千葉大学・大学院医学研究院・助教<br><br><br>(12501)   |    |
| 研究分担者 | 永野 秀和<br><br>(Nagano Hidekazu)<br><br>(60788876)   | 千葉大学・大学院医学研究院・特任講師<br><br><br>(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 |
|---------|---------|
|---------|---------|