

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：72602

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20H03520

研究課題名（和文）エレノアの液滴形成による転写活性化と乳がん再発における役割解明

研究課題名（英文）Analysis of transcription activation mechanism by liquid droplet formation with ELEANOR non-coding RNA and its role in breast cancer recurrence

研究代表者

斉藤 典子 (SAITOH, Noriko)

公益財団法人がん研究会・がん研究所 がん生物部・部長

研究者番号：40398235

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 10,200,000円

研究成果の概要（和文）：細胞核内には生体膜に囲まれない構造体が様々に存在する。これらはRNAとRNA結合タンパク質が液-液相分離という物理現象をおこした結果の「液滴」として提唱されている。本研究では、エストロゲン受容体（ER）陽性型乳がんを高発現する長鎖ノンコーディングRNAエレノアが核内で形成するエレノアクラウドについて、液滴としての性質や、近隣の遺伝子を転写活性化する機序を解明し、乳がんの再発における役割解析を行った。さらに、核内最大の液滴である核小体についても、その形態と機能の機序を明らかにした。液滴形成を介した効率的な転写活性化の分子メカニズムが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

乳がんの70%はエストロゲン受容体（ER）を発現するER陽性型で、エストロゲン作用を阻害する内分泌療法が効果的である。しかし、長期治療中に抵抗性を獲得して再発することが問題である。本研究では、主に再発乳がんモデル細胞を用いて、長鎖ノンコーディングRNAエレノアが形成するエレノアクラウドについて解析を行った。その結果エレノアクラウドが、がんの長期休眠を促して晩期再発に関わることを明らかにした。さらに、液滴としての特徴を共有する別の核内構造体である核小体の詳細な形成機序解析を行った。既知の分子相互作用だけでは説明がつかない分子メカニズムを明らかにして、乳がん制御や操作への道筋をつけた。

研究成果の概要（英文）：Various structures that are not surrounded by biological membranes exist in the cell nucleus. These structures are proposed to be "liquid droplets" resulting from the physical phenomenon of liquid-liquid phase separation of RNA and RNA-binding proteins. In this study, we investigated the nuclear RNA cloud formed by long noncoding RNA ELEANOR which is highly expressed in estrogen receptor (ER)-positive breast cancer. We investigated its properties as a liquid droplet and the mechanism of how the transcription of neighboring genes is activated. We further analyzed its role in breast cancer recurrence. In addition, we analyzed the nucleolus, the largest liquid droplet in the nucleus. We have clarified the molecular mechanism of efficient transcriptional activation via liquid droplet formation in the nucleus.

研究分野：分子細胞生物学、腫瘍医学

キーワード：ノンコーディングRNA

1. 研究開始当初の背景

細胞核内には生体膜に囲まれない構造体が様々に存在する。これらは RNA と RNA 結合タンパク質が液相分離という物理現象をおこした結果の「液滴」とであると提唱されている。液相分離は、溶液の相転移現象の 1 つで、均一な溶液が濃度や温度などの変化によって相溶性が変化して、一相から二相状態になることをいう。RNA 結合タンパク質の多くは、決まった構造をとらない IDR (Intrinsically Disordered Region) を持つ。IDR ドメインと RNA は、特異性や親和性は低いですが、複数部位で相互作用しやすく、RNA 密度が高い場合は相分離をおこしやすい。液滴内は、分子移動度が高く構成因子どうしが会合しやすい環境にあり、反応が促進される仕組みとなっている。

核内液滴のひとつには、ER 陽性乳がん細胞に特異的に発現するエレノアノンコーディング RNA が形成するエレノアクラウドがある。ER 陽性乳がんは内分泌療法中に治療抵抗性を獲得して、高い頻度で再発することが問題である。このメカニズムを明らかにして、再発乳がんを寛解に導く治療を開発することが重要である。再発乳がんにおいては、*ESR1* 遺伝子座を含む 0.7 Mb の広いゲノム領域から、エレノアと総称する一群のノンコーディング RNA が発現し、エレノアクラウドと呼ぶ塊を核内に形成し、*ESR1* を含む 4 遺伝子群を活性化する。しかし、エレノアクラウドがどのような分子メカニズムで転写を活性化しているのかは、全く不明であった。

もうひとつの核内液滴には、核内最大の構造体の核小体である。核小体は、タンパク質の合成を担うリボソームの生合成の場であり、リボソーム RNA (rRNA) の転写やプロセッシング、が行われる。また 80 程度のリボソームタンパク質が 4 種の rRNA と複合体を形成する、リボソームアセンブリーも行われる。核小体が液-液相分離で形成されることは早くから示唆されており、液滴の本質や解析方法を理解するためのよいモデルシステムであると考えられていた。

2. 研究の目的

本研究課題では、(1) エレノアクラウドは液滴を介して転写活性化の場を形成するか、(2) 個体におけるがんでのどのような役割があるか、(3) エレノアクラウド以外の核内液滴の形成機構はどのようなものか、という問いを検証することを目的とした。

3. 研究の方法

研究目的の (1) (2) を遂行するために、ER 陽性乳がんの内分泌療法抵抗性獲得による再発の細胞モデルである LTED (long term estrogen deprivation) 細胞を培養した(図 1)。LTED 細胞は、ヒト ER 陽性乳がん由来細胞株 (MCF7 細胞、HCC1428 細胞など) を、エストロゲン枯渇下で長期培養して得られる細胞集団で、エストロゲンがほぼ存在しない環境でも増殖できる能力を獲得してい

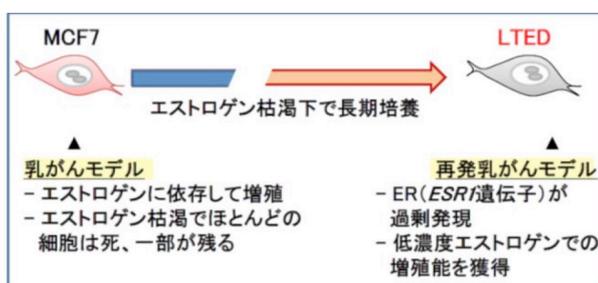


図 1 : ER 陽性乳がんの内分泌療法抵抗性細胞モデル。
ヒト乳がん由来 MCF7 細胞を、エストロゲン枯渇下で長期培養することで、再発乳がんモデル LTED 細胞が樹立される。

る。LTED 細胞を培養ディッシュ上で培養、あるいは、マウスに移植して維持し、エレノクラウドの可視化 (FISH)、エレノアや ESR1 mRNA の転写量 (RT-qPCR)測定などの解析を行った。

研究目的 (3) を遂行するために、核内タンパク質を主な標的とした siRNA スクリーニングを行い、核小体の形態を定量観察するハイスループット画像解析を行った。その後、核小体形成に最も重要と思われるタンパク質(RPL5)を選択し、そのノックダウンが核小体形成にどのように影響するかを解析した。そのために、電子顕微鏡観察、分子生物学的解析 (RT-qPCR、ノーザンブロット、EU (5-Ethynyl Uridine) 取り込みアッセイなど) を行った。

4. 研究成果

(1) エレノクラウドの形成と機能の解明

エレノクラウドが液滴であることを確認するために、LTED 細胞を、液-液相分離の阻害剤 5% 1,6 -Hexanediol (ヘキサンジオール) で 5 分間処理して、FISH によりエレノクラウドを可視化したところ、崩壊することがわかった。さらに RT-qPCR 法により、ESR1 mRNA の転写も低下することがわかった。さらにこの薬剤を除去して 120 分後に観察すると、クラウドは再形成された。これに伴い、ESR1 mRNA の転写も回復する傾向にあった。これらのことから、エレノアが液滴形成を介して、転写活性の場を形成することを明らかにした (図 2)。

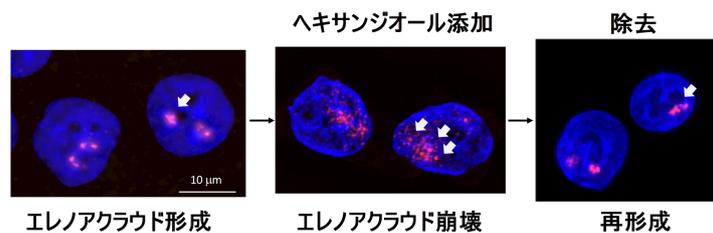


図 2 : エレノクラウドは、液-液相分離の阻害剤ヘキサンジオールの処理により崩壊する。さらにこの薬剤を除去すると再形成される。

さらにこの薬剤を除去して 120 分後に観察すると、クラウドは再形成された。これに伴い、ESR1 mRNA の転写も回復する傾向にあった。これらのことから、エレノアが液滴形成を介して、転写活性の場を形成することを明らかにした (図 2)。

(2) エレノクラウドのがんにおける役割解明

エレノア RNA のがんにおける役割を理解するために、マウスに移植して腫瘍形成をした LTED 細胞の解析を行った。

その結果、腫瘍形成とともにエレノアが高発現してエレノクラウドを形成し、乳がん幹細胞マーカー遺伝子の CD44 の発現が亢進することを見出した (図 3)。さらに、移植した LTED 細胞の核内で、エレノクラウドと CD44 遺伝子が高頻度で共局在していることも見出した。エレノア (6 番染色体上) と CD44 (11 番染色体上) は異なる染色体上にコードされているにも関わらず、エレノクラウドにより核内空間では近傍に位置して相互作用し、お互いが転写活性化とな

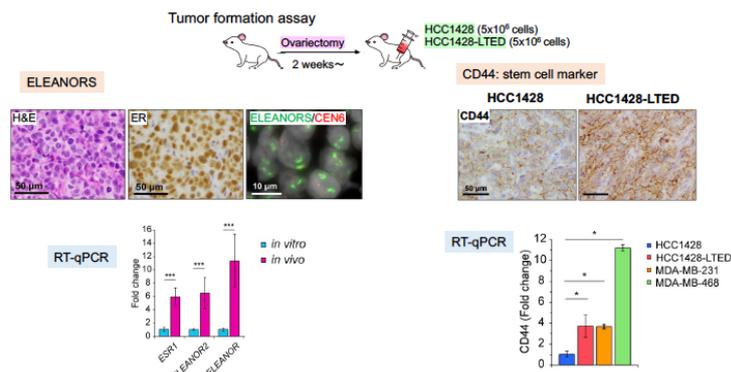


図 3 : マウスに移植した再発乳がんモデル LTED 細胞では、ELEANOR とともに乳がん幹細胞マーカー遺伝子 CD44 の発現が亢進する。
(Fukuoka et al, 2022 より引用)

エレノクラウドと CD44 遺伝子が高頻度で共局在していることも見出した。エレノア (6 番染色体上) と CD44 (11 番染色体上) は異なる染色体上にコードされているにも関わらず、エレノクラウドにより核内空間では近傍に位置して相互作用し、お互いが転写活性化とな

っていることがわかった。

さらに、LTED 細胞において、エレノア RNA をノックダウンすると、CD44 の転写が低下することも見出した (図 4)。これらの結果から、エレノアクラウドの形成を介して、CD44 が転写活性化される、という新規転写活性化機序を提唱した。

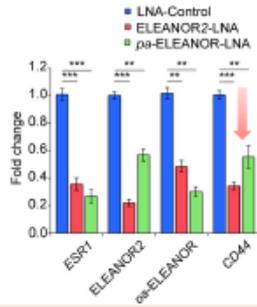


図 4 : 再発乳がんモデル LTED 細胞において、ELEANOR は CD44 の転写活性に必要である。

(3) 液-液相分離による核小体の形成機構と機能解明

核内最大の構造体である核小体は、リボソームタンパク質の生合成の場で、NPM 1 などの IDR を持つ構成タンパク質の液-液相分離により形成される。本研究では、この NPM1 の相分離を制御する因子を検索して、その機能メカニズムを明らかにすることを目的とした。まず、745 のヒト遺伝子を標的とする siRNA ライブラリーをと

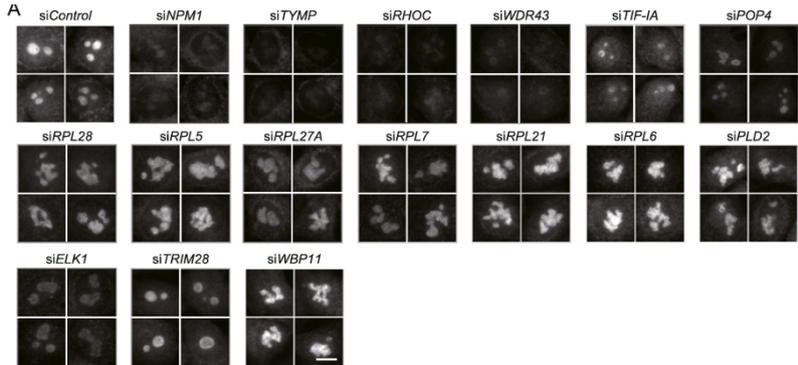


図 5 : siRNA スクリーニングにより、ノックダウンすることで核内液滴の核小体形成異常を示す 16 のタンパク質を見出した (Matsumori et al, 2022 より引用)。

NPM1 タンパク質に対する抗体を用いて、核小体の形成に関わるタンパク質をハイコンテンツスクリーニングにより検索した。その結果、ノックダウンすることにより核小体の形が異常となる 16 のタンパク質を見出した (図 5)。さらに、機械学習を用いた画像解析法 wndchrm など

を施行し、特定の 6 つのリボソームタンパク質が重要であることを見出した。その中で、IDR を持ち、核小体形態に最も貢献する RPL5 を選択し、詳細な解析をすすめた。電子顕微鏡観察と 1 分子蛍光顕微鏡解析により、

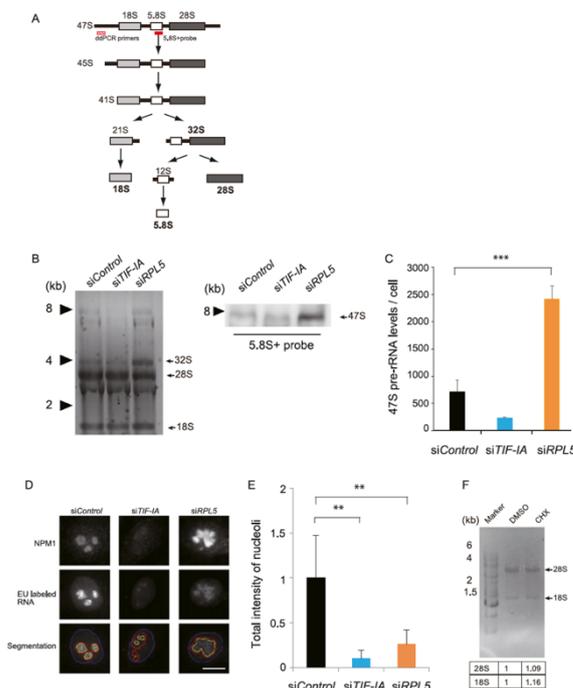


図 6 : RPL5 は、効率的なリボソーム RNA の転写とプロセッシングに必要である。

rRNA のプロセッシング経路 (A) を踏まえ、ノーザンブロット (B)、デジタル PCR (C), EU 取り込みアッセイ (D-E) を行い RPL5 ノックダウンで rRNA のプロセッシングと転写が低下することを見出した。さらにタンパク質合成阻害のみでは同様の影響はないことも確認した (F)。

(Matsumori et al, 2022 より引用)

RPL5 のノックダウンにより、核小体を構成する GC (granular compartment) の粒子密度が現象すること、GC と核質の境界があいまいになること、GC の球状性が失われ、かつ GC 内の NPM1 の移動に拘束性が失われてより速く移動することなどがわかった。これらは、NPM1 が構成する核小体が液滴としての性質が失われていることを示唆した。

さらに、ノーザンブロット、qPCR や FISH などの解析から、RPL5 のノックダウンは、rRNA の転写とプロセッシングを低下させることを見出した。また、FISH 解析から、異なる染色体上にコードされた反復配列である rDNA アレイ配列同士を接着させる働きがあることを見出した。

これらの結果より、リボソームタンパク質 RPL5 は、それ自身が IDR を持ちつつ、他の IDR タンパク質である NPM1 の液-液相分離を促進し、液滴としての核小体形成に役割があると提唱した (Matsumori et al, Life Sci Alliance, 2022)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Fukuoka, M., Ichikawa, Y., Osako, T., Fujita, T., Baba, S., Takeuchi, K., Tsunoda, N., Ebata, T., Ueno, T., Ohno, S., *Saitoh, N.	4. 巻 113
2. 論文標題 The ELEANOR non-coding RNA expression contributes to cancer dormancy and predicts late recurrence of ER-positive breast cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2336-235
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.15373	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, H., Abe, R., Shimada, M., Hirose, T., Hirose, H., Noguchi, K., Ike, Y., Yasui, N., Furugori, K., Yamaguchi, Y., Toyoda, A., Suzuki, Y., Yamamoto, T., Saitoh, N., Sato, S., Tomomori-Sato, C., Conaway, R., Conaway, J., Takahashi, H.	4. 巻 13(1)
2. 論文標題 The 3 Pol II pausing at replication-dependent histone genes is regulated by Mediator through Cajal bodies' association with histone locus bodies.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Commun	6. 最初と最後の頁 2905
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-022-30632-w.	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 Smallwood, K., Saitoh, N., Weaver, K. N., et al.	4. 巻 110
2. 論文標題 POLR1A variants underlie phenotypic heterogeneity in neural, craniofacial, and cardiac anomalies	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The American Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 110, 1-17,
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ajhg.2023.03.014	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 Sundararajan, S., Park, H., Kawano, S., Johansson, M., Lama, B., Saito-Fujita, T., Saitoh, N., Arnaoutov, A., Dasso, M., Wang, Z., Keifenheim, D., Clarke D.J., Azuma, Y.	4. 巻 26(5)
2. 論文標題 Methylated histones on mitotic chromosomes promote Topoisomerase II function for high-fidelity chromosome segregation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 106743
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.isci.2023.106743	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 Wakao, S., Saitoh, N., Awazu, A.	4. 巻 20
2. 論文標題 Mathematical model of structural changes in nuclear speckle.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biophysics and Physicobiology	6. 最初と最後の頁 e200020,
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2142/biophysico.bppb-v20.0020	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 Matsumori, H., Watanabe, K., Tachiwana, H., Fujita, T., Ito Y., Tokunaga, M., Kumiko Sakata-Sogawa, K., Osakada, H., Haraguchi, T., Awazu, A., Ochiai, H., Sakata, S., Ochiai, K., Toki, T., Ito, Et., Goldberg I., Tokunaga, K., *Nakao, M., *Saitoh, N.	4. 巻 5 (7)
2. 論文標題 Ribosomal protein L5 facilitates rDNA-bundled condensate and nucleolar assembly	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Life Science Alliance	6. 最初と最後の頁 e202101045
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.26508/lisa.202101045	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 Maehara, K., Tomimatsu, K., Harada, A., Tanaka, K., Sato, S., Fukuoka, M., Okada, S., Handa, T., Kurumizaka, H., Saitoh, N., Kimura, H., *Ohkawa, Y.	4. 巻 17(11)
2. 論文標題 Modeling population size independent tissue epigenomes by ChIL-seq with single thin sections.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mol Syst Biol.	6. 最初と最後の頁 e10323
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/msb.202110323	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 Jibiki, K., Kodama, T., Suenaga, A., Kawase, Y., Shibazaki, N., Nomoto, S., Nagasawa, S., Nagashima, M., Shimodan, S., Kikuchi, R., Okayasu, M., Takashita, R., Mehmood, R., Saitoh, N., Yoneda, Y., Akagi, K., *Yasuhara, N.	4. 巻 26 (12)
2. 論文標題 Importin 2 association with chromatin: Direct DNA binding via a novel DNA-binding domain	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genes to Cells,	6. 最初と最後の頁 945-966
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12896.	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 Tachiwana, H., Dacher, M., Maehara, K., Harada, A., Seto, Y., Katayama, R., Ohkawa, Y., Kimura, H., Kurumizaka, H., *Saitoh, N.	4. 巻 10
2. 論文標題 Chromatin structure-dependent histone incorporation revealed by a genome-wide deposition assay.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e66290
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.66290	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 Tachiwana, H., *Saitoh, N.	4. 巻 -
2. 論文標題 Nuclear long non-coding RNAs as epigenetic regulators in cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Current Medicinal Chemistry	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) 10.2174/0929867328666210215114506.	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 *Tachiwana, H., Dacher, M., Maehara, K., Harada, A., Seto, Y., Katayama, R., Ohkawa, Y., Kimura, H., Kurumizaka, H., *Saitoh, N.	4. 巻 10
2. 論文標題 Chromatin structure-dependent histone incorporation revealed by a genome-wide deposition assay	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e66290
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 *Nozawa, R., Yamamoto, T., Takahashi, M., Tachiwana, H., Maruyama, R., Hirota T., *Saitoh, N.	4. 巻 111
2. 論文標題 Nuclear microenvironment in cancer: control through liquid-liquid phase separation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Sci,	6. 最初と最後の頁 3155-3163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14551	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 Ochiai H, Hayashi T, Umeda M, Yoshimura M, Harada A, Shimizu Y, Nakano K, Saitoh N, Liu Z, Yamamoto T, Okamura T, Ohkawa Y, Kimura H, *Nikaido I	4. 巻 6
2. 論文標題 Genome-wide kinetic properties of transcriptional bursting in mouse embryonic stem cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Adv	6. 最初と最後の頁 eaaz6699
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.aaz6699	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 Yamamoto, T., Hirotsue, A., Nakamoto, M., Yoshida, R., Sakata, J., Matsuoka, Y., Kawahara, K., Nagao, Y., Nagata, M., Takahashi, N., Hiraki, A., Shinohara, M., Nakao, M., Saitoh, N.*, Nakayama, H.	4. 巻 123
2. 論文標題 BRD4 promotes metastatic potential in oral squamous cell carcinoma through the epigenetic regulation of the MMP2 gene	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Br. J. Cancer	6. 最初と最後の頁 580-590
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-020-0907-6	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 Tachiwana H, Yamamoto T, *Saitoh N	4. 巻 61
2. 論文標題 Gene regulation by non-coding RNAs in the 3D genome architecture	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Curr Opin Genet Dev	6. 最初と最後の頁 69-74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.gde.2020.03.002	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 市川雄一、山本達郎、斉藤典子	4. 巻 52
2. 論文標題 非コード RNA による遺伝子発現制御	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ニューサイエンス社 月刊「細胞」	6. 最初と最後の頁 20-23
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 無
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 市川雄一、斉藤典子	4. 巻 52
2. 論文標題 がん化に関わるクロマチンドメインの遷移	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ニューサイエンス社 月刊「細胞」	6. 最初と最後の頁 27-31
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 無
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 山本達郎、市川雄一、斉藤典子	4. 巻 93
2. 論文標題 ノンコーディングRNAによる4次元ゲノム構造の制御	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 公益社団法人日本生化学会「生化学」	6. 最初と最後の頁 141-146
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 無
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 -

〔学会発表〕 計52件 (うち招待講演 35件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Saitoh, N., Tachiwana, H.
2. 発表標題 Chromatin Associating Long Non-coding RNAs in Late Recurrence of Breast Cancer.
3. 学会等名 International Symposium On Chromatin Architecture: Structure And Function (ERATO) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Saitoh, N., Yamamoto, T., Ichikawa, Y., Fukuoka, M., Tachiwana, H.
2. 発表標題 Chromatin associating long non-coding RNAs involved in dormancy for late recurrence of breast cancer.
3. 学会等名 Cold Spring Harbor Laboratory Meeting, Epigenetics & Chromatin (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Saitoh, N., Ichikawa, Y., Fukuoka, M.
2. 発表標題 Non-coding RNAs in the molecular condensate contribute to chromatin regulation and tumor dormancy in late recurrence of breast cancer.
3. 学会等名 The FASEB Meeting, The Nuclear Bodies Conference: Hubs of Genomic Activity (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Saitoh, N.
2. 発表標題 ELEANOR non-coding RNAs activate the chromatin domain, balancing cell death and proliferation in the breast cancer dormancy.
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会3AW-08 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 斉藤典子
2. 発表標題 乳がんの休眠に寄与するクロマチン制御ノンコーディングRNA.
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会 2AW-16 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 斉藤典子
2. 発表標題 乳がんの晩期再発におけるノンコーディングRNAのゲノム調節.
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 斉藤典子
2. 発表標題 機能性RNAが制御するゲノムDNAとがん
3. 学会等名 第467回つくば分子生命科学セミナー. (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 斉藤典子
2. 発表標題 クロマチン構造 エピジェネティクスとノンコーディングRNA 再発乳がんの診断と治療応用の可能性
3. 学会等名 福島県立医科大学医学部2年 基礎特別講義 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 斉藤典子
2. 発表標題 乳がんにおけるノンコーディングRNAによる染色体の構造と機能の制御.
3. 学会等名 染色体学会第73回年会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yamamoto, T., Ichikawa, Y., Palihati, M., Saitoh, N.
2. 発表標題 ELEANOR non-coding RNAs associate with chromatin, and contribute to the 3D genome structure in breast cancer.
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 斉藤典子
2. 発表標題 非コードRNAが駆動するがんの悪性化とその分子基盤.
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会モーニングレクチャー (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 斉藤典子
2. 発表標題 乳がんにおけるエピジェネティクス-再発乳がんに関わるノンコーディングRNAエレノアの解析
3. 学会等名 Breast Cancer Symposium 2022特別講演II (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 斉藤典子
2. 発表標題 ノンコーディングRNA が制御する高次生命現象とがん進展.
3. 学会等名 第30回日本乳癌学会学術総会. (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 斉藤 典子、市川 雄一、福岡恵.
2. 発表標題 再発乳がんにおけるゲノム3次元構造と核内ノンコーディング RNA.
3. 学会等名 第74回日本細胞生物学会大会. シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 斉藤典子
2. 発表標題 長鎖ノンコーディングRNAによる再発乳がんのエピジェネティクス制御.
3. 学会等名 第23回ホルモンと癌研究会 教育講演(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 マルダン・パルハット
2. 発表標題 Approaches to identify and characterize the roles of the ELEANOR non-coding RNA in breast cancer.
3. 学会等名 2022年度新学術領域学術研究支援基盤先端モデル動物支援プラットフォーム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Maierdan, P.
2. 発表標題 Approaches to characterize the roles of the ELEANOR non-coding RNA in breast cancer.
3. 学会等名 新学術領域・学術変革領域A合同「若手の会2022」
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松戸亮太
2. 発表標題 組織切片からエピゲノム情報を取得する手法の開発.
3. 学会等名 新学術領域・学術変革領域A合同「若手の会2022」
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Saitoh, N., Matsumori, H., Watanabe, K., Tachiwana, H., Ito, Y., Sakata-Sogawa, K., Tokunaga, M., Awatsu, A., Nakao, M.
2. 発表標題 RPL5 maintains spatial organization of the ribosomal DNA arrays through regulation of biophysical properties of the nucleolus
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Saitoh, N.
2. 発表標題 ELEANOR non-coding RNAs associate with chromatin and regulate the 3D genome structure in breast cancer.
3. 学会等名 The 30th Hot Spring Harbor International Symposium, Chromatin Potential in Development and Differentiation, The 6th Symposium of the Inter-University Research Network for Trans-Omics Medicine; (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Saitoh, N.
2. 発表標題 Non-coding RNAs regulate the 3D genome architecture in breast cancer.
3. 学会等名 6th International Anatomical Sciences and Cell Biology Conference; (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yamamoto, T., Ichikawa, Y., Fukuoka, M., Saitoh, N.
2. 発表標題 ELEANOR ncRNAs regulate the 3D genome structure in recurrent breast cancer.
3. 学会等名 Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology. Non-coding RNAs: Biology and Applications; (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 市川雄一, 斉藤典子
2. 発表標題 ELEANOR-chromatin interaction facilitates ESR1 transcription: 非コードRNAエレノアとクロマチンの相互作用を介したESR1遺伝子の転写活性化.
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 市川雄一
2. 発表標題 ER陽性乳がん細胞で発現する長鎖非コードRNA ELEANOR2はRNAクラウドを形成し転写を促進する.
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 斉藤典子
2. 発表標題 再発乳がんの脆弱性に関わるゲノム3次元構造と核内ノンコーディングRNA.
3. 学会等名 日本生化学会関東支部オンライン例会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 斉藤典子
2. 発表標題 ノンコーディングRNA による核内構造とゲノム制御.
3. 学会等名 2021年日本バイオインフォマティクス学会年会・第10回生命医薬情報学連合大会(IIBMP2021)(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 斉藤典子, 山本達郎, 市川雄一, 福岡恵
2. 発表標題 乳がんのノンコーディング RNA による 3 次元ゲノム構造制御.
3. 学会等名 日本遺伝学会第93回大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 斉藤典子
2. 発表標題 The non-coding RNA world in cancer : 広がるノンコーディングRNAの世界.
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 斉藤典子
2. 発表標題 乳がんの再発に関わるノンコーディングRNAとクロマチン構造.
3. 学会等名 第8回がんエピゲノムシンポジウム & 第3回造血器腫瘍研究セミナー合同シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 斉藤典子
2. 発表標題 ノンコーディングRNAによる乳がんのエピジェネティクス制御.
3. 学会等名 エピジェネティック療法研究会第14回講演会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 斉藤典子
2. 発表標題 乳がんにおけるエピジェネティクス：再発乳がんに関わるノンコーディングRNAエレノアの解析.
3. 学会等名 Breast Cancer Expert Seminar (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 斉藤典子
2. 発表標題 乳がんにおけるエピジェネティクス：再発乳がんに関わるノンコーディングRNAエレノアの解析.
3. 学会等名 Future Generations Breast-Cancer Oncologist & Pathologist Conference (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福岡恵, 市川雄一, 角田伸行, 上野貴之, 斉藤典子
2. 発表標題 ELEANOR non-coding RNA correlates with late recurrence in ER positive breast cancer, partly through CD44 gene activation : エレノアノンコーディングRNAは、CD44遺伝子の活性化を一部に介して、ER陽性乳癌の晩期再発に関与する.
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 立和名博昭, 胡桃坂仁志, 斉藤典子
2. 発表標題 Analysis of chromatin dynamics using permeabilized cells and reconstituted histone complex : 透過性細胞とヒストン複合体を用いたクロマチンダイナミクスの解析.
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 立和名博昭
2. 発表標題 Analysis of histone dynamics in cancer cells : がん細胞におけるヒストンダイナミクスの解析.
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 立和名博昭, 大川恭行, 胡桃坂仁志, 斉藤典子
2. 発表標題 クロマチン構造による遺伝子発現制御機構 : ヒストンH2A.Zによる転写活性化クロマチン認識機構の解析.
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 立和名博昭
2. 発表標題 ヒストンバリエントの形成するクロマチン構造と機能の解析.
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 市川雄一, 斉藤典子
2. 発表標題 ER陽性乳がんを高発現している非コードRNA Eleanorsを介した転写活性化
3. 学会等名 第20回関東ホルモンと癌研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 斉藤典子
2. 発表標題 ホルモン療法耐性乳がんにおける非コードRNAの機能的意義
3. 学会等名 第20回関東ホルモンと癌研究会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡邊健司, 山本達郎, 市川雄一, 泉厚志, 落合孝次, 斉藤典子
2. 発表標題 内分泌療法耐性乳がんモデル細胞におけるGlyceollin Iのエストロゲンレセプター非依存的な細胞増殖抑制機構
3. 学会等名 第20回関東ホルモンと癌研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福岡恵, 大迫智, 市川雄一, 上野貴之, 齊藤典子
2. 発表標題 原発性乳癌のエレノアノンコーディングRNAの発現解析
3. 学会等名 第20回関東ホルモンと癌研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yamamoto, T., Ichikawa, Y., Fukuoka, M., Saitoh, N.
2. 発表標題 Eleanor ncRNAs modulate the 3D genome architecture in recurrent breast cancer
3. 学会等名 Cold Spring Harbor Laboratory Meeting: Genome Organization & Nuclear Function (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 斉藤典子
2. 発表標題 再発乳がんにおけるノンコーディングRNAによるクロマチン制御
3. 学会等名 日本遺伝学会第92回大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福岡恵，大迫智，上野貴之
2. 発表標題 乳癌におけるエレノアノンコーディングRNA発現の検討
3. 学会等名 第28回日本乳癌学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 斉藤典子，市川雄一，福岡恵，立和名博昭，山本達郎
2. 発表標題 Non-coding RNAs in the 3D genome architecture in recurrent breast cancer
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡邊健司，山本達郎，市川雄一，泉厚志，落合孝次，斉藤典子
2. 発表標題 内分泌療法耐性乳がんモデル細胞における Glyceollin I のエストロゲンレセプター非依存的な細胞増殖抑制機構
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 立和名博昭, ダッシェマリコ, 前原一満, 原田哲仁, 大川恭行, 木村宏, 胡桃坂仁志, 斉藤典子
2. 発表標題 転写制御に機能するヒストンH2A.Z のクロマチン局在機構の解析
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会; (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本達郎, 市川雄一, 福岡恵, 立和名博昭, 渡邊健司, 斉藤典子
2. 発表標題 乳がんの3次元ゲノム構造に関わる機能性RNA
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 市川雄一, 斉藤典子
2. 発表標題 ER陽性乳がん細胞における新規RNAクラウドの発見
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松森はるか, 渡邊健司, 中尾光善
2. 発表標題 リボソームタンパク質RPL5 はリボソームDNAリピートを集合化し、核小体の構造、機能、物性を制御する
3. 学会等名 第38回染色体ワークショップ 第19回核ダイナミクス研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 斉藤典子
2. 発表標題 ER生物学
3. 学会等名 第18回日本臨床腫瘍学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松森はるか, 渡邊健司, 中尾光善, 斉藤典子
2. 発表標題 リボソームタンパク質RPL5 によるリボソームDNA3次元構造と核小体の物性制御
3. 学会等名 第14回日本エピジェネティクス研究会年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計6件

1. 著者名 斉藤典子、立和名博昭、松戸亮太	4. 発行年 2022年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 -
3. 書名 「実験医学」増刊 第40巻	

1. 著者名 立和名博昭、斉藤典子	4. 発行年 2022年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 -
3. 書名 「病理と臨床」2022年臨時増刊号40巻	

1. 著者名 Ichikawa Y., *Saitoh, N.	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Elsevier Inc.	5. 総ページ数 -
3. 書名 Cytogenomics	

1. 著者名 立和名博昭、斉藤典子	4. 発行年 2022年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 -
3. 書名 「病理と臨床」2022年臨時増刊号40巻	

1. 著者名 山本達郎, 市川雄一, 斉藤典子生化学	4. 発行年 2021年
2. 出版社 公益財団法人 日本生化学会	5. 総ページ数 -
3. 書名 「生化学」	

1. 著者名 渡辺健司、斉藤典子	4. 発行年 2021年
2. 出版社 丸善出版/日本遺伝学会	5. 総ページ数 -
3. 書名 「遺伝学の百科事典 継承と多様性の源」	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 E R 陽性乳がんの晩期再発を検査する方法、及び治療薬のスクリーニング方法	発明者 福岡 恵、斉藤 典子、他	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2022-65345	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

がん研究所がん生物部
http://202.242.5.28/laboratory/department/cancer_biology/www/index.html
がん研究所
https://www.jfcr.or.jp/laboratory/department/cancer_biology/index.html

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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------