

令和 5 年 5 月 23 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07561

研究課題名(和文) がんヒト幹細胞で共に機能する長鎖非コードRNA作用機序解明と難治癌における役割

研究課題名(英文) Elucidation of lncRNA functioning in both cancer and human stem cells, and its role in refractory cancer

研究代表者

山形 一行 (TAMAGATA, Kazuyuki)

千葉大学・大学院医学研究院・助教

研究者番号：60455912

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：p53はゲノムの守護神であるが、lncRNAを介した機能の発揮に関しては解析が遅れている。我々はヒトES細胞(hESCs)を用い新規p53誘導型lncRNA "lnc-p53"を同定した。プロテオーム解析・生化学・分子生物学的手法にてlnc-p53はhESCsの未分化性を阻害した。シングルセル解析により、lnc-p53によるhESCsの未分化性の喪失機構の詳細、及びgenotoxic stressに対する耐性を獲得する機構を見出した。TCGAなどのデータベースを駆使して多数のがんでlnc-p53が高発現していることを確認し、がん細胞でもlnc-p53は抗癌剤耐性に寄与していることを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は機能が全く明らかにされていない新規lncRNA "lnc-p53"を発見しただけでなく、lnc-p53がhESCで未分化性の抑制、線維芽様細胞への強制分化、Genotoxic stress耐性能の獲得など、多様な機能を持つことを明らかにした。加えてlnc-p53は様々ながん種で高発現し、抗がん剤耐性に寄与していることを証明した。興味深いことにlnc-p53はhESC並びにがん以外の正常細胞ではほとんど発現していないことから、核酸医薬の有力な標的となりえる。今後、本研究をさらに発展させ、lnc-p53に対する核酸医薬が抗がん剤耐性を示す難治がんに対する新規抗がん剤となるか検証を行う。

研究成果の概要(英文)：The tumor suppressor p53 is activated by genotoxic stresses and affects multiple cellular functions, including differentiation. Here, we found human embryonic stem cells (hESCs) occurred in genotoxic stress-induced maldifferentiation via uncharacterized p53-induced lncRNA, lnc-p53. scrRNA-seq revealed that lnc-p53 suppressed essential stemness genes and enhanced TGF- signaling, promoting stem cell differentiation into fibroblast-like cells. The induction of lnc-p53 protected against DNA damage in hESCs by binding DNA-PKCs and attenuating its expression. Moreover, lnc-p53 expression was increased in multiple cancer tissue types, and this upregulation was linked to poor overall survival in several cancers, such as COAD, KIRC and PCPG. Together, these results suggest that p53-induced lnc-p53 not only suppresses hESC stemness but may confer tumor resistance to genotoxic stress by attenuating DNA damage signaling. Also, lnc-p53 might be novel target of cancer treatment and diagnostics.

研究分野：lncRNA がん ヒト幹細胞 エピジェネティクス

キーワード：難治癌 ヒト幹細胞 lncRNA scrRNA-seq RNA-seq Proteome エピジェネティクス

## 1. 研究開始当初の背景

がん組織中の腫瘍起源細胞が再発や転移の源となることから、難治性や治療抵抗性のがん病態には休眠状態や多分化能を標的としたがん幹細胞特性の解明が重要である。申請者らは p53 誘導型長鎖非コード RNA(lncRNA)群を同定し、lncRNA が ES の未分化性維持や ES 初期分化における lineage commitment の制御因子として作用する可能性を見出した。本研究では、lncRNA-p53 のがん幹細胞特性における役割と作用メカニズム解明を目指し、難治性がんやがん 3 次元培養の発現解析と「生物学的・生化学的・高解像度の」機能解析を進める。難治性・治療抵抗性がん に対し革新的創薬の創出が期待された。

## 2. 研究の目的

難治性や治療抵抗性のがん病態の解明には、「休眠状態」や「多分化能」を標的としたがん幹細胞特性のメカニズム解明が重要であるが、その分子機構については十分に明らかにされていない。そこで、本研究の目的として、これまでに同定した新規の核局在型 lncRNA(以下 lncRNA-p53)の がん幹細胞特性における役割とその作用メカニズム解明を行うことであり、そのために、難治性がんやがん 3 次元培養を用いたそれらの発現解析と「生物学的・生化学的・高解像度の」機能解析を推進する。本研究の学術的波及効果として、lncRNA-p53 複合体依存的ながん幹細胞特性制御法開発など、難治性や治療抵抗性がんに対する革新的創薬の創出が期待できる。

## 3. 研究の方法

本研究課題において、下記の 3 項目の検討した。

1. 新規 p53 標的 lncRNA-p53 の生物学的 Read out: ヒト ES 細胞特異的な p53 標的 lncRNA 欠損変異体の作成と機能評価:p53 標的 lncRNA(lncRNA-p53) が HOX 遺伝子座を制御することをさらに明らかにするため、lncRNA-p53 欠損変異体を CRISPR/Cas9 で樹立する。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グローバルに確認する。
2. 新規 p53 標的 lncRNA-p53 の生化学的 Read out: ヒト ES 細胞における lncRNA-p53 の結合因子の探索:p53 標的 lncRNA-p53 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ヒト ES 細胞抽出液を用いて相互作用因子をプロテオミクス解析にて同定する。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/antisense oligonucleotides あるいは CRISPR/Cas9 を用いた実験で機能解析を行う。
3. 新規 p53 標的 lncRNA-p53 の高解像度 Read out: ヒト ES 細胞における lncRNA-p53 の高解像度な局在情報を得ることにより、ナノスケールでの機能解析:千葉大学では共用顕微鏡に共焦点レーザー顕微鏡のみならず、Stimulated Emission Depletion(STED) 超高解像度顕微鏡が利用可能である。これらを駆使して、lncRNA-p53 のヒト ES 細胞内及び 1) で同定した

lncRNA-p53 が影響する主要な分化経路における細胞内局在を明らかにする。さらに計画 2. で明らかにした主要な lncRNA-p53 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 lncRNA-p53 の核内機能を視覚化する。並行してサンプルの Expansion microscopy も採用し、超高解像度の局在情報の取得を目指す。

#### 4. 研究成果

計画 1 でヒト ES 細胞特異的な p53 標的 lncRNA 欠損変異体の作成と機能評価を行った。しかし、lncRNA の欠損変異体は他の遺伝子と比較して非常に難度が高かった。複数の欠損変異体を樹立したが、そのうち一つは未分化性や増殖性を維持することが出来なかった。そこで方針を転換し、薬物に反応して lncRNA-p53 を発現させる実験系を確立した。その結果、lncRNA-p53 はヒト ES 細胞の未分化性を急速に失わせることを発見した。

計画 2 でヒト ES 細胞における lncRNA-p53 の結合因子の探索を立案した。その結果、新潟大学教授の松本雅記教授との共同研究が功を奏し、多数の因子の同定に成功した。バイオインフォマティクス的手法を駆使した結果、非常に興味深いことに新規 p53 標的 lncRNA-p53 は未分化性を維持する転写因子群と相互作用し、未分化性を失わせる機能を有することを発見した(図 1)。

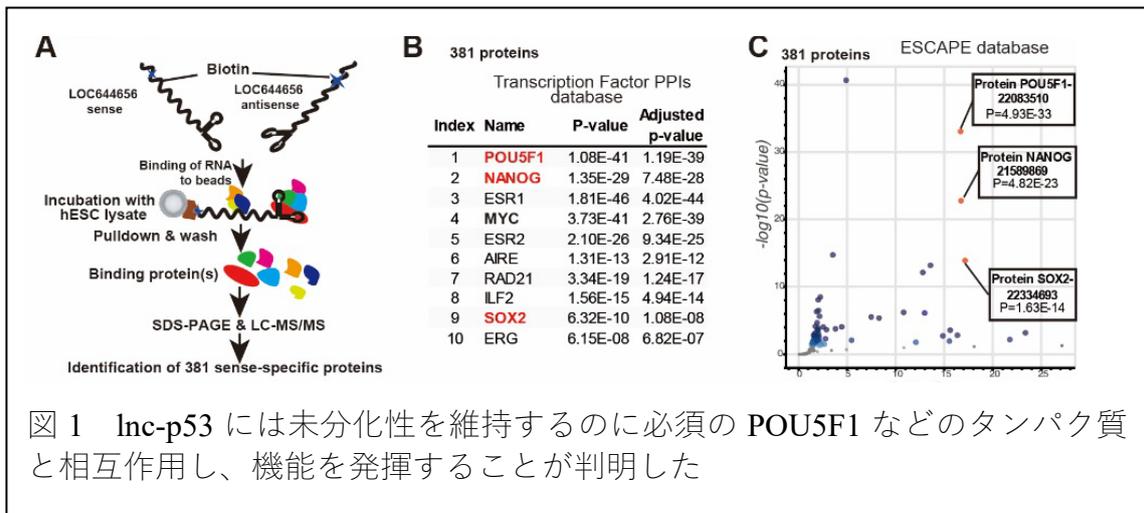


図 1 lnc-p53 には未分化性を維持するのに必須の POU5F1 などのタンパク質と相互作用し、機能を発揮することが判明した

計画 3 で新規 p53 標的 lncRNA-p53 の高解像度な Read out を立案したが、千葉大学で共用顕微鏡に最新型の共焦点レーザー顕微鏡を導入したことにより、ヒト ES 細胞における lncRNA-p53 の高解像度な局在情報を得た。その結果、ゲノムストレスに反応して lncRNA-p53 が核内に局在することを明らかにした。

さらに、2020 年度に、研究計画申請時にはなかったシングルセル RNA-seq(scRNA-seq)の機器が導入されたことにより、計画 1-3 の結果をシングルセルレベルで再現するとともに、今後の研究方針で示す通り予想外の細胞系譜、並びにゲノムストレス応答機構の存在が示唆される結果が得られた(図 2)。

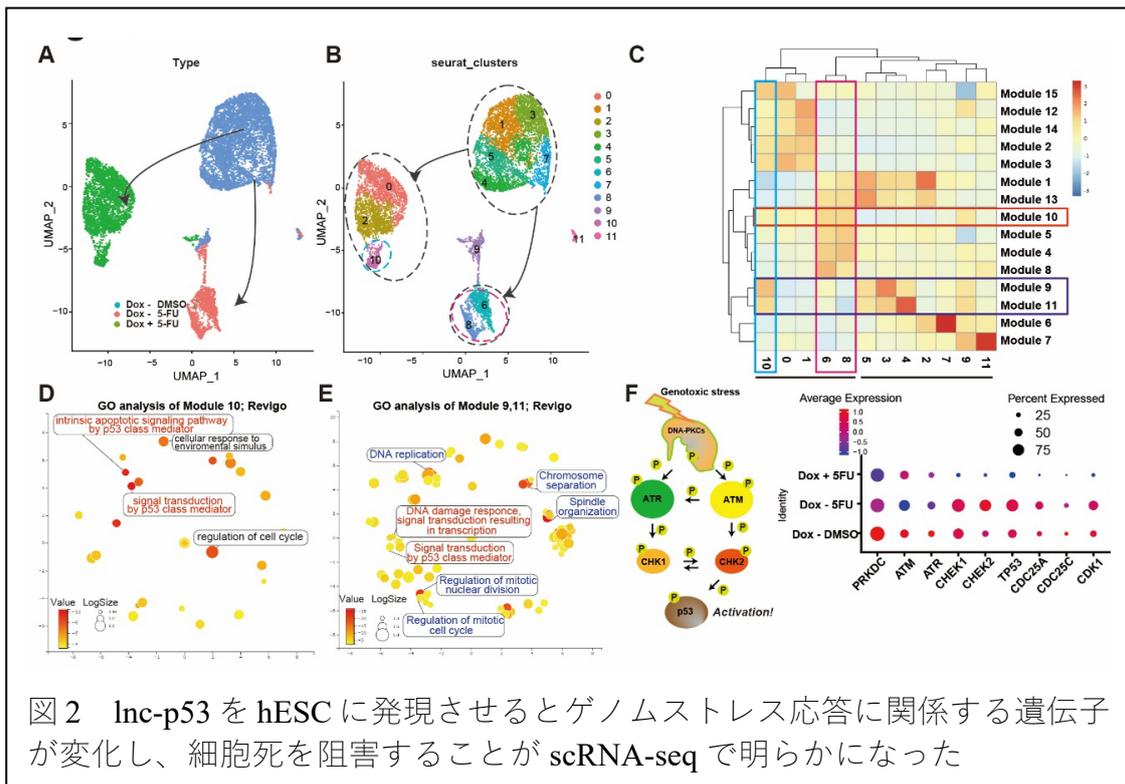


図2 lnc-p53 を hESC に発現させるとゲノムストレス応答に関係する遺伝子  
 が変化し、細胞死を阻害することが scRNA-seq で明らかになった

以上の進展をまとめると、本研究を通して、ヒトES細胞(hESC)からDNA損傷  
 応答に依存して発現するlncRNAを多数同定した。次世代シーケンス、コンピ  
 ューターベースのin silico解析から、lncRNA-p53 (lnc-p53)を重要なlncRNAとし  
 て絞り込んだ。lnc-p53はDNA損傷応答により発現が上昇し核内に留まり、  
 hESCの未分化性を著しく抑制させた。scRNA-seqにより、lnc-p53はPOU5F1な  
 などの未分化性維持因子の抑制のみならず、TGF- $\beta$ 及びその下流シグナルを増強  
 し、線維芽細胞様に強制分化させることを確認した。さらにlnc-p53はDNA損傷  
 シグナルそのものを阻害することを見出した。以上の結果から、hESCにDNA  
 損傷が起きうる状況になった場合、lnc-p53はhESCを強制分化させることでダ  
 マージを受けたhESCを除去し、内部のhESCを守るメカニズムの存在が示唆され  
 た。

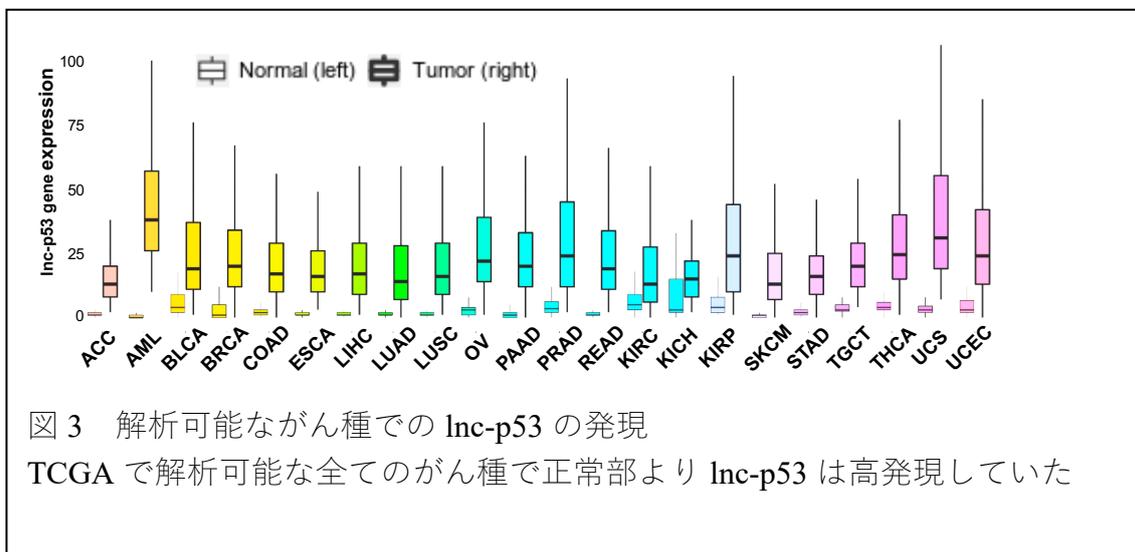


図3 解析可能ながん種での lnc-p53 の発現  
 TCGA で解析可能な全てのがん種で正常部より lnc-p53 は高発現していた

さらに本研究を進めた結果、lnc-p53-1はTCGAに登録されている多数のがんで高発現していることを見出した(図3)。TCGAなどのデータベースを駆使して多数のがんでlnc-p53が高発現していることを確認し、がん細胞でもlnc-p53は抗がん剤耐性に寄与していることを確認した。

以上の結果から、本研究は機能が全く明らかにされていない新規lncRNA“lnc-p53”を発見しただけでなく、lnc-p53がhESCで未分化性の抑制、線維芽様細胞への強制分化、Genotoxic stress耐性能の獲得など、多様な機能を持つことを明らかにした。加えてlnc-p53は様々ながん種で高発現し、抗がん剤耐性に寄与していることを証明した。興味深いことにlnc-p53はhESC並びにがん以外の正常細胞ではほとんど発現していないことから、核酸医薬の有力な標的となりえる。今後、本研究をさらに発展させ、lnc-p53に対する核酸医薬が抗がん剤耐性を示す難治がんに対する新規抗がん剤となるか検証を行う。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4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 YamatoA, NaganoH, GaoY, MatsudaT, HashimotoN, NakayamaA, YamagataK, YokoyamaM, GongY, ShiX, ZhaharaSN, KonoT, TakiY, FurukiN, NishimuraM, HoriguchiK, IwadateY, FukuyoM, RahmutullaB, KanedaA, HasegawaY, KawashimaY, OharaO, IshikawaT, KawakamiE, NakamuraY, InoshitaN, YamadaS, FukuharaN, NishiokaH, TanakaT.	4. 巻 5
2. 論文標題 Proteogenomic landscape and clinical characterization of GH-producing pituitary adenomas/somatotroph pituitary neuroendocrine tumors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 1304
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s42003-022-04272-1	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 Aersilan Alimasi, Hashimoto Naoko, Yamagata Kazuyuki, Yokoyama Masataka, Nakayama Akitoshi, Shi Xiaoyan, Nagano Hidekazu, Sakuma Ikki, Nohata Nijiro, Kinoshita Takashi, Seki Naohiko, Rahmutulla Bahityar, Kaneda Atsushi, Zhahara Siti Nurul, Gong Yingbo, Nishimura Motoi, Kawauchi Shoichiro, Kawakami Eiryu, Tanaka Tomoaki	4. 巻 12
2. 論文標題 MicroRNA-874 targets phosphomevalonate kinase and inhibits cancer cell growth via the mevalonate pathway	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 18443
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-23205-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 -

1. 著者名 Fujimoto Masanori, Yokoyama Masataka, Kiuchi Masahiro, Hosokawa Hiroyuki, Nakayama Akitoshi, Hashimoto Naoko, Sakuma Ikki, Nagano Hidekazu, Yamagata Kazuyuki, Kudo Fujimi, Manabe Ichiro, Lee Eunyoung, Hatano Ryo, Onodera Atsushi, Hirahara Kiyoshi, Yokote Koutaro, Miki Takashi, Nakayama Toshinori, Tanaka Tomoaki	4. 巻 13
2. 論文標題 Liver group 2 innate lymphoid cells regulate blood glucose levels through IL-13 signaling and suppression of gluconeogenesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 5408
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-022-33171-6	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 Ochiwa 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 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 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計28件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

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, 樋口 誠一郎, 清野 透, 田中 知明
2. 発表標題 Single Cell RNA-seq解析を用いた変異p53"Gain of Function"によるメバロン酸合成経路を介したがん悪性化機構の解明
3. 学会等名 第95回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 橋本直子, 山形 一行, 横山 真隆, 石 暁彦, 村田 和貴, 関 直彦, 田中 知明
2. 発表標題 miR-874によるメバロン酸経路の抑制を介した乳がん抑制機構の解明
3. 学会等名 第95回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 河野 聡美, 橋本 直子, 村田 和貴, 山形 一行, 横山 真隆, 井下 尚子, 大塚 将之, 田中 知明
2. 発表標題 免疫染色スコアリングと膵神経内分泌腫瘍の臨床的特徴の関連の検討
3. 学会等名 第95回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高 躍, 松田 達磨, 藤本 真徳, 中山 哲俊, 橋本 直子, 山形 一行, 横山真隆, 堀口健太郎, 岩立康男, 田中知明
2. 発表標題 非機能性神経下垂体腫瘍における single cell アトラス
3. 学会等名 第23回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yamagata K, Siti N Z, Hashimoto N, Nakayama A, Fujimoto M, Yokoyama M, Tanaka T.
2. 発表標題 p53-inducible lncRNA-1 causes the loss of pluripotency and prevents genotoxic stress-induced cell death in hESCs
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Siti N Z, Yamagata K, Nakayama A, Hashimoto N, Fujimoto M, Yokoyama M, Miya H, Seki G, Tanaka T
2. 発表標題 The functional roles of p53-inducible lncRNA-1 on human breast cancer cells and hepatocellular carcinoma cells
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nakayama A, Yokoyama M, Siti N Z, Seki G, Miya H, Hashimoto M, Yamagata K, Tanaka T.
2. 発表標題 Mechanism of Breast Cancer Malignant Transformation via Mevalonate Pathway by Mutant p53 Using Single Cell RNA-seq
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山形 一行, 田中 知明
2. 発表標題 ヒトES細胞から同定された新規p53誘導型lncRNA lnc-p53 の機能とヒトES細胞及びがん細胞での役割
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会プログラム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 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 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 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 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 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 第80回日本癌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 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 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 第39回内分泌代謝学サマーセミナー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 橋本直子, アルマス・アレスラン, 山形一行, 横山真隆, 石 暁彦, 田中知明
2. 発表標題 miR-874によるメバロン酸経路の抑制を介したがん抑制機構の解明
3. 学会等名 第39回内分泌代謝学サマーセミナー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 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 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 第39回内分泌代謝学サマーセミナー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤本真徳, 山形一行, 村田和貴, 横山真隆, 横手幸太郎, 田中知明
2. 発表標題 Single Cell RNA-seq(scRNA-seq)・Omic解析を用いた肝臓ILC2による糖新生抑制作用の検討
3. 学会等名 第39回内分泌代謝学サマーセミナー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 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 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 第39回内分泌代謝学サマーセミナー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 河野聡美, 永野秀和, 村田和貴, 山形一行, 橋本直子, 横山 隆, 井下尚子, 大塚将之, 横手幸太郎, 田中 知明
2. 発表標題 免疫染色scoring、遺伝子解析を用いた膵神経内分泌腫瘍の特性の検討
3. 学会等名 第30回臨床内分泌代謝Update
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 樋口誠一郎, 吉井聡美, 高躍, 姚躍, 永 秀和, 橋本直子, 中山哲俊, 西村 基, 山形一行, 横山真隆, 柴田 貴久, 伴 俊明, 藤井陽一, 小川誠司, 田中知明
2. 発表標題 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 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, 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 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 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 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	河野聡美, 橋本直子, 村田和貴, 山形一行, 横山真隆, 井下尚子, 大塚将之, 横手幸太郎, 田中知明
2. 発表標題	免疫染色スコアリング、遺伝子解析を用いた脳神経内分泌腫瘍特性の検討
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	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 (国際学会)
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依存性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, 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 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 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 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 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依存性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

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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	田中 知明  (TANAKA Tomoaki)  (50447299)	千葉大学・大学院医学研究院・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