

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 13 日現在

機関番号：72602

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26250029

研究課題名(和文) 融合遺伝子発現による骨軟部肉腫の統合的モデル化と治療応用

研究課題名(英文) Modeling fusion gene-associated bone and soft tissue sarcoma and its application to therapies

研究代表者

中村 卓郎 (Nakamura, Takuro)

公益財団法人がん研究会・がん研究所 発がん研究部・部長

研究者番号：00180373

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 30,700,000円

研究成果の概要(和文)：従来モデル化が困難であった融合遺伝子関連骨軟部肉腫の中で、Ewing肉腫・胞巣状軟部肉腫・CIC-DUX4肉腫・滑膜肉腫のマウスモデルを作製し、ex vivoモデル系を確立した。4種類のモデルは、病理形態、遺伝子発現、生物学的特性の多くにおいてヒト肉腫の性質を忠実に反映した。モデルを用いることで、Ewing肉腫の発生母地、胞巣状軟部肉腫における血行性転移の分子機構、CIC-DUX4肉腫における新規バイオマーカー、滑膜肉腫におけるSYT-SSX1の協調遺伝子等の新知見を得た。また、Ewing肉腫とCIC-DUX4肉腫モデルを用いてin vitro/in vivoにおける治療効果の評価を行なった。

研究成果の概要(英文)：It has been challenging to create fusion gene-associated bone and soft tissue sarcoma. We have generated mouse models for Ewing sarcoma, alveolar soft part sarcoma, CIC-DUX4 sarcoma and synovial sarcoma, and established the ex vivo model system of sarcoma. These four models recapitulate phenotypes of human sarcoma in morphology, gene expression and biological characteristics. Using the models, cell-of-origin of Ewing sarcoma, molecular mechanisms of hematogenous metastasis in alveolar soft part sarcoma, novel biomarkers for CIC-DUX4 sarcoma and cooperative genes of SYT-SSX1 in synovial sarcoma development have been clarified. Therapeutic effects of inhibitors and anti-cancer drugs were evaluated in vitro and in vivo using Ewing sarcoma and CIC-DUX4 sarcoma models.

研究分野：分子腫瘍学

キーワード：発がん 融合遺伝子 骨軟部肉腫 動物モデル 発生母地 転移 微小環境 協調遺伝子

1. 研究開始当初の背景

間葉系細胞から発生する骨軟部肉腫のおよそ30%は、特異的な染色体転座と融合遺伝子を有している。融合遺伝子陽性肉腫は、1) 発症年齢が低い、2) ゲノム異常が比較的単純、3) 増殖速度が早く悪性度が高い、4) 発生母地の不明な腫瘍が少なくない、5) 分子標的薬が未発達、といった特徴を有している。このような特徴のため、早期発見は極めて困難であり、外科的治療法以外には有効な治療が少なく、その結果、完治しても運動機能障害が残る場合も多い。さらに、発生母地が不明なことは、腫瘍の発生機構を解明に大きな障壁となっている。特に、融合遺伝子を導入した動物モデルの作製は、血液腫瘍や上皮系のがんと比較して極めて困難であり、発がん機序の理解が遅れる大きな要因ともなっている。また、分子標的治療薬が未発達なのは、肉腫における融合遺伝子産物の大部分が転写制御に関わる分子であることが大きな原因として挙げられる。

申請者は、研究開始時期までにヒト肉腫症例で新規融合遺伝子 **CIC-DUX4** 及び **EWS-POU5F1** を同定し、その機能解析をするとともに、近年ではこれまで作製が困難とされていた **Ewing** 肉腫や滑膜肉腫、胞巣状軟部肉腫の動物モデルを新たに作製してきた。このモデル群は、マウス胎児の間葉系細胞にレトロウイルス1遺伝子を有する肉腫の性状に関する体系的/包括的な理解が進み、その発がん過程や分子異常のネットワークについて詳細な解析が可能となり、前臨床モデルとして新規治療薬の評価や発見につながることを期待出来る。

2. 研究の目的

融合遺伝子を有する骨軟部肉腫の起源、発生機序について、動物モデルを包括的に作製し、これらを最大限に利用してその病態を明らかにするとともに、融合遺伝子産物の分子機能を追究する。特に、融合遺伝子産物を標的とする治療法の開発が望まれているため、核酸医薬や低分子化合物のスクリーニングを *in vitro* で行い、動物モデルで検証を加えることで、臨床応用のシーズを探る。具体的には以下の点を実施する。

(1) 融合遺伝子導入による先進的かつ統合的動物モデル系の樹立

正しい腫瘍の **phenotype** の発現には、マウス胎児の間葉系細胞を採取することがポイントであり、またその際の位置情報が重要であることがわかってきている。**Ewing** 肉腫・滑膜肉腫・胞巣状軟部肉腫・**CIC-DUX4** 肉腫の4種類の肉腫モデルを作製し、融合遺伝子発現による骨軟部肉腫モデルの体系化を図り、肉腫解析系の標準化を目指す。特に、病理組織所見や遺伝子発現プロファイルの妥当性について、厳密な評価を行い、臨床例と対応させる。

(2) 起源不明肉腫の発生母地の解明

我々がモデル系を既に確立した **Ewing** 肉腫、滑膜肉腫、胞巣状軟部肉腫は、起源不明な肉腫の代表例である。この内、**Ewing** 肉腫については骨軟骨前駆細胞である証拠を提示している。新たな細胞表面マーカーの探索と、培養・ソーティング技術の改良を加えて、滑膜肉腫と胞巣状軟部肉腫の発生母地を明らかにする。

(3) 遺伝学的・ゲノム科学的解析による、骨軟部腫瘍発症の分子基盤の解明

我々の動物モデルは、融合遺伝子をレトロウイルスベクターを用いて導入する系なので、挿入部位の解析から、融合遺伝子に対する協調遺伝子を同定出来る。既に、滑膜肉腫モデルにおいて、共通挿入部位を得て、候補遺伝子を同定している。また、がん研有明病院で得られたヒト肉腫症例と、対応するマウス肉腫の全エクソンシーケンス解析を行い、両者で共通する遺伝子変異を同定することによって、重要な新規遺伝子を明らかにする。

(4) 新規分子標的治療の探索・開発と前臨床モデルとしての応用

我々は、**Ewing** 肉腫が生存において **EWS-ETS** 依存的であることを示しており、融合遺伝子産物は肉腫の薬物治療における理想的な分子標的であることがわかっている。ところが、転写制御に関わる融合遺伝子産物に対する有効な分子標的薬は殆ど成功例がない。このことは、シグナル系融合遺伝子産物に対する画期的成果と極めて対照的である。本研究では、**EWS-ETS** を初めとする融合遺伝子産物を対象として新規標的薬の探索と、動物モデルを用いた評価を行う。**NR0B1** 等の標的遺伝子プロモーターを用いたスクリーニング系を準備し、核酸医薬を中心とした探索を行う。

3. 研究の方法

(1) 融合遺伝子導入モデルの確立

骨軟部肉腫の原因融合遺伝子 **EWS-FLI1**、**SYT-SSX1**、**ASPL-TFE3**、**CIC-DUX4** をマウス胎児の間葉系細胞にレトロウイルスベクターを用いて導入し、ヌードマウスに移植してモデルを作製する。この際、特長として、それぞれの肉腫のヒトにおける好発部位を参考として、位置情報を加味した細胞取得を行い、腫瘍によってはマイクロダイセクションを行う。作製したモデルは、全て詳細な病理組織学的解析と遺伝子発現プロファイル解析を行い、ヒト肉腫のフェノタイプとの異同を正確に評価する。

(2) 肉腫の発症と悪性化の分子基盤の解析

確立したマウスモデルを用いてゲノム解析を行う。融合遺伝子に対する特異的協調遺伝子の同定と機能解析に焦点を絞る。滑膜肉腫モデルで協調遺伝子候補として同定した2つのマイクロRNA、**miR199a2** と **miR214** について、**SYT-SSX1** との共発現による腫瘍発症促進能を検討する。協調作用が確認出来た場合は、**miR199a2** と **miR214** の標的遺伝子を

同定し、滑膜肉腫におけるマイクロ RNA 発現亢進の生物学的意義を明らかにする。また、転写制御系の異常を招来する融合遺伝子は、エピゲノム異常との相互関係が重要であるので、Ewing 肉腫において ChIP-Seq 解析を行い融合遺伝子の網羅的結合部位を解析して、重要な標的遺伝子を同定する。

(3) 新規分子標的治療薬の探索

Ewing 肉腫の融合遺伝子 EWS-FLI1 に焦点を絞って新規阻害剤の探索を行う。特に核酸医薬に関する探索を行う。具体的には、EWS-FLI1 の中で、正常細胞には存在しない融合部分の配列、及び発現が比較的局限している FLI1 の 3'側の配列特異的な二本鎖 RNA をデザインする。この末端をアミノ酸修飾することによって、細胞内取り込みと核への浸透を向上させる。ヒト及びマウス Ewing 肉腫と滑膜肉腫細胞株について、*in vitro*での細胞増殖抑制効果及び殺細胞効果を検討する。次に、マウスモデルの *in vivo*の系で検討を加え、最適な配列とアミノ酸修飾を決定する。

4. 研究成果

(1) 融合遺伝子導入モデルの確立

Ewing 肉腫、滑膜肉腫、胞巣状軟部肉腫と CIC-DUX4 肉腫について詳細な検討を行った。

Ewing 肉腫の系においては、新たに骨髄内移植系を立ち上げ、*in vivo*イメージングも用いてヒト肉腫の転移を再現する系を確立した。同じ Ewing 肉腫の中にも、肺転移またはリンパ節転移を示す指向性の異なる腫瘍が存在することが明らかになった。EWS-FLI1 による遺伝子発現制御機構を明らかにする目的で、グローバルな DNA 結合を ChIP-seq により解析した。マウス Ewing 肉腫においても、ヒトと同様に EWS-FLI1 は (GGAA)_n マイクロサテライト配列や ETS 結合配列を認識していることや、エンハンサー領域への結合が示された。一方、(GGAA)_n マイクロサテライト配列はヒトとマウスで共通する領域に必ずしも保存されていないことがわかり、標的遺伝子に対する未知の発現制御機構が存在する可能性も考えられた。また、EWS-FLI1 と協調的に DNA に結合する転写因子として Fox ファミリー蛋白が同定され、新たな標的遺伝子も明らかになった。

胞巣状軟部肉腫モデルは、ヒト肉腫の形態像を良く反映し、高度な血管新生能と転移能を示した。ASPL-TFE3 の発現により Gpnm, Ctsk, Angptl2, Mdk 等の発現が増加し、肉腫細胞による血管周皮/内皮の誘導がこれらの分子を介して行われている可能性が考えられた。さらに、血行性転移機構の解析を進め、液体クロマトグラフィーと質量分析を行って血管周皮遊走因子候補を同定した。また、血管侵襲機能を解析する目的で腫瘍細胞と血管内皮との相互作用を

解析し、胞巣状軟部肉腫が血管内皮のシートを通過する能力を有することがあきらかになった。この機能を ASPL-TFE3 標的遺伝子の GPNMB が制御している可能性が示された。また、TFE ファミリー遺伝子と ASPL との融合遺伝子間における発がん機能の比較から、TFE3 と TFEB にのみ肉腫誘導機能が確認された (図 1)。

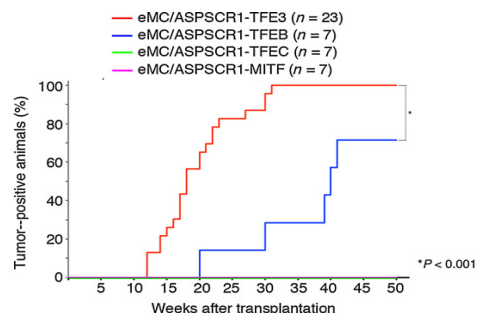


図 1

CIC-DUX4 肉腫は、早い発症速度や短紡錘形の形態像など、Ewing 肉腫とは異なる性質を有していた。PEA3 ファミリー等の CIC-DUX4 標的遺伝子や、細胞回転促進因子の発現が亢進し、活発な増殖能を反映していた。特に Cyclin D2 がその責任分子である可能性が考えられた。

(2) 滑膜肉腫の発症と悪化の分子基盤の解析

滑膜肉腫モデルにおいて、miR-214 が SYT-SSX1 と協調して滑膜肉腫の発症を促進した。miR-214 の標的遺伝子候補として Ezh1, Fbxo3, Nomo1, Pten, Timp2 等を同定した。一方、miR214 は滑膜肉腫細胞自身に対しては、増殖や細胞死抑制等の直接的な作用は見られなかったが、腫瘍随伴性マクロファージを誘導し、腫瘍微小環境の改変を惹起することが示唆された。

(3) 新規分子標的治療薬の検討

Ewing 肉腫モデルにおいて、EWS-FLI1 の融合部特異的アンチセンス RNA とキトサン化合物とをカップルさせて投与した。ルシフェラーゼを発現する Ewing 肉腫細胞を皮下移植または尾静脈注射でマウスに生着させた後、皮下腫瘍または肺転移巣の大きさを指標として治療効果を検討した。増殖抑制効果は顕著でなく、DDS の改善を検討する。

また、CIC-DUX4 肉腫モデルの遺伝子解析から、Cnd2, Ret, Bcl2 が腫瘍増殖に対して重要であることが示唆されたので、これらの特異的阻害剤による腫瘍抑制効果を確認した。さらに、*in vivo*における腫瘍抑制効果を検討し、トラベクテジンの有効性が明らかになった (図 2)。

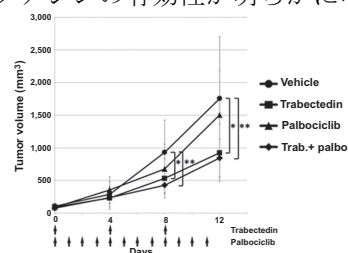


図 2

5. 主な発表論文等
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 21 件)

1. Yoshimoto T, Tanaka M, Homme M, Yamazaki Y, Takazawa Y, Antonescu CR, Nakamura T. CIC-DUX4 induces small round cell sarcomas distinct from Ewing sarcoma. *Cancer Res*, 査読有 77:2927-2937, 2017. DOI 10.1158/0008-5472.CAN-16-3351
2. Tanaka M, Homme M, Yamazaki Y, Shimizu R, Takazawa Y, Nakamura T. Modeling alveolar soft part sarcoma unveils novel mechanisms of metastasis. *Cancer Res*, 査読有 77:897-904, 2017. DOI 10.1158/0008-5472.CAN-16-2486
3. Minas TZ, Surdez D, Tahereh J, Tanak M, Howarth M, Kang HJ, Han J, Han ZY, Sax B, Kream BE, Hong SH, Tirode F, Tuckermann J, Toretsky JA, Kenner L, Kovar H, Lee S, Sweet-Cordero A, Nakamura T, Moriggi R, Delattre O, Uren A. Combined experience of six independent laboratories attempting to create an Ewing sarcoma mouse model. *Oncotarget*, 査読有 8:34141-34163, 2017. DOI 10.18632/oncotarget.9388
4. Chen L, Jenjaroenpun P, Pillai AM, Ivshina AV, Ow GS, Efthimios M, Zhiqun T, Tan TZ, Lee SC, Rogers K, Ward JM, Mori S, Adams DJ, Jenkins NA, Copeland NG, Ban KH, Kuznetsov VA, Thiery JP. Transposon insertional mutagenesis in mice identifies human breast cancer susceptibility genes and signatures for stratification. *Proc Natl Acad Sci USA*, 査読有 114:E2215-E2224, 2017. DOI 10.1073/pnas.1701512114
5. Hiyoshi Y, Akiyoshi T, Inoue R, Murofushi K, Yamamoto N, Fukunaga Y, Ueno M, Baba H, Mori S, Yamaguchi T. Serum miR-143 levels predict the pathological response to neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. *Oncotarget*, 査読有 in press, 2017. DOI 10.18632/oncotarget.16760
6. Keeshan K, Vieugue P, Chaudhury S, Rishi L, Gallard C, Liang L, Garcia E, Nakamura T, Omidvar N, Kogan SC. Cooperative leukaemogenesis in acute myeloid leukaemia and acute promyelocytic leukaemia reveal C/EBPa as a common target of TRIB1 and PML/RARA. *Haematologica*, 査読有 101:1228-1236, 2016. DOI 10.3324/haematol.2015.138503
7. Hiratsuka T, Takei Y, Ohmori R, Imai Y, Ozeki M, Tamaki K, Nakamura T, Tsuruyama T. ZFP521 contributes to pre-B-cell lymphomagenesis through modulation of the pre-B-cell receptor signaling pathway. *Oncogene*, 査読有 35:3227-3238, 2016. DOI 10.1038/nc.2015.385
8. Yokoyama T, Nakatake M, Kuwata T, Couzinet A, Goitsuka R, Tsutsumi S, Aburatani H, Valk PJM, Delwel R, Nakamura T. MEIS1-mediated transactivation of synaptotagmin like 1 promotes CXCL12/CXCR4 signaling and leukemogenesis. *J Clin Invest*, 査読有 126:1664-1678, 2016. DOI 10.1172/JCI81516
9. Tsuruyama T, Hiratsuka T, Aini W, Nakamura T. STAT5A modulates chemokine receptor CCR6 expression and enhances pre-B cell growth in a CCL20-dependent manner. *J Cell Biochem*, 査読有 117:2630-2642, 2016. DOI 10.1002/jcb.25558
10. Matsumoto Y, Itami S, Kuroda M, Yoshizato K, Kawada N, Murakami Y. MiR-29^a assists in preventing the activation of human stellate cells and promotes recovery from liver fibrosis in mice. *Mol Ther*, 査読有 24:1848-1859, 2016. DOI 10.1038/mt.2016.127
11. Ohno S, Itano K, Harada Y, Asada K, Oikawa K, Kashiwazako M, Okuyama H, Kumagai K, Takahashi M, Sudo K, Ikeda N, Kuroda M. Development of novel small hairpin RNAs that do not require processing by dicer or AGO2. *Mol Ther*, 査読有 24:1278-1289, 2016. DOI 10.1038/mt.2016.81
12. Taketani Y, Usui T, Toyono T, Shima N, Yokoo S, Kimakura M, Yamagami S, Ohno S, Onodera R, Tahara K, Takeuchi H, Kuroda M. Topical use of Angiopoietin-like protein 2 RNAi-loaded lipid nanoparticles suppresses corneal neovascularization. *Mol Ther Nucleic Acids*, 査読有 5: e292, 2016. DOI 10.1038/mtna.2016.1
13. Murakami R, Matsumura N, Mandai M, Yoshihara K, Tanabe H, Nakai H, Yamanoi K, Abiko K, Yoshioka Y, Hamanishi J, Yamaguchi K, Baba T, Koshiyama M, Enomoto T, Okamoto A, Murphy SK, Mori S, Mikami Y, Minamiguchi S, Konishi I. Establishment of a novel histopathological classification of high-grade serous ovarian carcinoma correlated with prognostically distinct gene expression subtypes. *Am J Pathol*, 査読有 186:1103-1113, 2016. DOI 10.1016/j.ajpath.2015
14. Tanaka M, Yamaguchi S, Yamazaki Y, Kinoshita H, Kuwahara K, Nakao K, Jay PY, Noda T, Nakamura T. Somatic chromosomal translocation between Ewsr1 and Fli1 loci leads to dilated cardiomyopathy in a mouse model. *Sci Rep*, 査読有 5:7826, 2015. DOI 10.1038/srep07826
15. Nakamura T. The role of Trib1 in myeloid leukaemogenesis and differentiation.

- Biochem Soc Trans, 査読有 43:1104-1107, 2015. DOI 10.1042/BST20150110
16. Yoshioka K, Oda A, Notsu C, Ohtsuka T, Kawai Y, Suzuki S, Nakamura T, Mabuchi Y, Matsuzaki Y, Goitsuka R. Loss of homeodomain transcription factor Prep1 perturbs adult hematopoiesis in the bone marrow. *PLoS One*, 査読有 10:e0136107, 2015.
 17. Arika R, Morikawa S, Mabuchi Y, Suzuki S, Nakatake M, Yoshioka K, Hidano S, Nakauchi H, Matsuzaki Y, Nakamura T, Goitsuka R. Homeodomain transcription factor Meis1 is a critical regulator of adult bone marrow hematopoiesis. *PLoS One*, 査読有 9: e87646, 2014. DOI 10.1371/journal.pone.0087646
 18. Hirayama T, Asano Y, Iida H, Watanabe T, Nakamura T, Goitsuka R. Meis1 is required for the maintenance of postnatal thymic epithelial cells. *PLoS One*, 査読有 9:e89885, 2014. DOI 10.1371/journal.pone.0089885
 19. Tanaka M, Yamazaki Y, Kanno Y, Igarashi K, Aisaki K, Kanno J, Nakamura T. Ewing's sarcoma precursors are highly enriched in embryonic osteochondrogenic progenitors. *J Clin Invest*, 査読有 121:3061-3074, 2014. DOI 10.1172/JCI72399
 20. Okumura K, Saito M, Isogai E, Aoto Y, Hachiya T, Sakakibara Y, Katsuragi Y, Hirose S, Kominami R, Goitsuka R, Nakamura T, Wakabayashi Y. Meis1 regulates epidermal stem cells and is required for skin tumorigenesis. *PLoS One*, 査読有 9:e102111, 2014. DOI 10.1371/journal.pone.0102111
 21. Tanaka M, Aisaki K, Kitajima S, Igarashi K, Kanno J, Nakamura T. Gene expression response to EWS-FLI1 in mouse embryonic cartilage. *Genomics Data*, 査読有 2:296-298, 2014. DOI 10.1016/j.gdata.2014.09.003
- [学会発表] (計 20件)
1. 中村卓郎 骨軟部肉腫の発症と転移機構の研究 金沢大学がん制御研究所共同利用・共同研究拠点シンポジウム 2017年2月14~15日、金沢東急ホテル(金沢)
 2. 中村卓郎 Ewing 肉腫の発生と悪性化における ETS 融合遺伝子の役割 第39回日本分子生物学会年会 2016年11月30日~12月2日、パシフィコ横浜(横浜)
 3. 中村卓郎 肉腫における微小環境 マウスモデルを用いた解析 第1回日本肉腫学会年次総会 2016年12月1~2日、京都平安ホテル(京都)
 4. Tanaka M, Nakamura T. A novel synovial sarcoma mouse model indentifies cooperative genetic pathways with SS18-SSX1. *Connective Tissue Oncology Society 2016 Annual Meeting*. リスボン(ポルトガル)
 5. 中村卓郎 Studying novel aspects of cancer metastatic mechanisms using mouse models for sarcoma. 第75回日本癌学会学術総会 2016年10月6~8日 パシフィコ横浜(横浜)
 6. 中村卓郎 がんのモデルマウス 動物個体を使った研究の面白さと将来性 先端モデル動物支援プラットフォーム若手技術講習会 2016年9月18~21日 蓼科グランドホテル(茅野)
 7. Nakamura T. Signaling and transcriptional network in myeloid leukemogenesis. The 5th JCA-AACR Special Joint Conference. 2016年7月13~15日 東京ベイクラブリゾート舞浜(浦安)
 8. 中村卓郎 融合遺伝子発現とマウスモデルが明らかにする肉腫の発生進展機構 第105回日本病理学会総会 2016年5月12~14日 仙台国際会議場(仙台)
 9. 中村卓郎 Modeling Ewing's sarcoma and fusion gene-associated sarcoma: Tools to investigate cell-of-origin, metastatic mechanisms and genetic pathways. 日本肉腫学会記念シンポジウム 2015年12月3~4日 京都平安ホテル(京都)
 10. Nakamura T. Mouse models for fusion gene-associated sarcoma: a comprehensive approach 第74回日本癌学会学術総会 2015年10月8~10日、名古屋国際会議場(名古屋)
 11. 中村卓郎 マウスモデルを用いた肉腫転移機構の解析 in vivo イメージングフォーラム 2015 2015年9月17~18日 コクヨホール(東京)
 12. Nakamura T. Osteochondrogenic progenitors of mouse embryo as Ewing sarcoma cell-of-origin. ASSET-ENCCA Ewing Meeting. 2015年5月15~16日、パリ(フランス)
 13. Nakamura T. The role of Trib1 in myeloid leukemogenesis and differentiation. Tribbles pseudokinases at the crossroads of metabolism, cancer, immunity and development. 2015年4月22~24日、ブダペスト(ハンガリー)
 14. Nakamura T. Molecular dissection of leukemic cell expansion in vivo. SNUCRI Cancer Symposium. 2015年4月1~4日和順(韓国)
 15. Nakamura T. Histogenesis of Ewing's sarcoma. The Japan-United States International Workshop on the Sarcoma Research and Therapy. 2014年12月4日ホノルル(アメリカ合衆国)
 16. Nakamura T. Modeling fusion gene-associated bone and soft tissue sarcoma. The 4th Japan-France Cancer Workshop. 2014年11月19日 関西セミナーハウス(京都)
 17. Tanaka M, Nakamura T. miR-214 cooperates with SYT-SSX1 in malignant progression of

synovial sarcoma. 第73回日本癌学会学術
総会 2014年9月27日 パシフィコ横浜
(横浜)

18. Nakamura T. Modeling the cancer gene network and disease progression in vivo. 第73回日本癌学会学術総会 JCA-AACR Joint Symposium 2014年9月26日 パシフィコ横浜 (横浜)
19. Nakamura T. The role of Sytl1, a downstream target gene of Meis1, in myeloid leukemogenesis. Tenth Annual Myeloid Meeting. 2014年5月5日 シンシナチ (アメリカ合衆国)
20. Nakamura T. Modeling fusion gene-related bone and soft tissue sarcomas. 2014 SNUCRI Cancer Symposium. 2014年4月18日 木浦 (韓国)
〔図書〕 (計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計2件)

名称: プロレニン遺伝子またはプロレニン受容体遺伝子の発現を抑制する一本鎖核酸分子およびその用途

発明者: 黒田雅彦

権利者: 北海道大学、株式会社ボナック、東京医科大学

種類: 特許権

番号: PCT/JP2016/089216 (特願 2015-257713)

出願年月日: 2016年12月29日

国内外の別: 国外

名称: 遺伝子発現制御のための発現制御核酸分子およびその用途

発明者: 黒田雅彦、大野慎一郎

権利者: 東京医科大学

種類: 特許権

番号: 特願 2016-168499)

出願年月日: 2016年8月30日

国内外の別: 国内

○取得状況 (計0件)

〔その他〕

ホームページ

<http://www.jfcr.or.jp/laboratory/department/carcinogenesis/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中村 卓郎 (NAKAMURA, Takuro)

公益財団法人がん研究会・がん研究所・副
所長

研究者番号: 00180373

(2) 研究分担者

森 誠一 (MORI, Seiichi)

公益財団法人がん研究会・がんプレシジョン

医療研究センター・プロジェクトリーダー

研究者番号: 10334814

黒田 雅彦 (KURODA, Masahiko)

東京医科大学・医学部・教授

研究者番号: 80251304