

研究室紹介

ゲノム応用医学

堀江 公仁子



ゲノム応用医学は2020年度よりスタートした医学部基本学科にて、2001年に日高キャンパスにて発足したゲノム医学研究センターの遺伝子情報制御部門と遺伝子治療部門が統合して開設された研究室（英文学科名：Division of Systems Medicine and Gene Therapy）です。分子生物学を基盤として、がんや筋骨格系・代謝系の病態に対する分子標的診断・治療の開発、遺伝子治療とゲノム編集技術の開発を行っており、基礎医学から臨床医学への応用を目指しています。

【構成員】令和4年12月現在、構成員は以下の常勤教員5名、客員教授1名、大学院生（博士課程）2名、特別協力研究員1名、非常勤職員1名です：堀江公仁子（教授、運営責任者）、三谷幸之介（教授、研究主任）、池田和博（准教授、教育主任）、佐藤航（助教）、奥島菜々子（助手）、井上聡（客員教授）、北山沙知（博士課程、総合医療センター泌尿器科・助教）、藤本章博（博士課程、国際医療センター乳腺腫瘍科・助教）、鎌田修平（特別協力研究員）、寺本亜矢子（研究補助員）。

本研究室では、本学の研究者や大学院生・学部生をはじめ、他学外科系の大学院生が国内留学として本研究室に在籍し、ここでの研究成果により学位を取得して、海外留学や教員、医師・薬剤師としてのキャリアパスを形成し、国内外で活躍しています。

【研究テーマ】当研究室は、①遺伝子治療・ゲノム編集プロジェクト、②がん研究プロジェクト、③筋骨格・代謝研究プロジェクトの3テーマを中心として、研究を推進しています。

①遺伝子治療・ゲノム編集プロジェクト

ヒトゲノム全塩基配列が決定され、数多くの病因遺伝子が同定されるに伴い、ゲノム情報を利用した治療戦略の1つとして「遺伝子治療」が注目されるようになりました。さらに近年、染色体を自由に操作する「ゲノム編集」技術が開発され、遺伝子治療への応用が期待されています。私達は、アデノウイルスベクター上から全てのウイルス遺伝

子を除いた、ヘルパー依存型アデノウイルスベクターを開発し、このベクターが単なる遺伝子導入だけでなくゲノム編集にも優れたベクターである事を示してきました。これらのベクター系を遺伝子治療と再生医療に広く応用するための基礎研究を行っています。

①-1) 遺伝子修復を利用した造血系遺伝病の安全な治療法の開発

遺伝病である重症複合免疫不全症に対する遺伝子治療において、レトロウイルスベクターを用いて正常な遺伝子を補完することにより良好な治療効果が得られるようになりました。しかし、レトロウイルスベクターはランダムに遺伝子をゲノムに組み込むため、患者の一部に癌遺伝子への挿入変異を原因とする白血病が発症し大きな問題となりました。2013年にCRISPR-Cas9システムを用いたゲノム編集法が発明され、ゲノム上の目的部位の正確な修復が現実的に可能となりました。我々は安全で安定した治療を行うために、現在はファンconi貧血や重症複合免疫不全症をモデルとして遺伝子修復法の開発に取り組んでいます。一つの試みとして、当研究室で開発されたヘルパー依存型アデノウイルスベクターを用いて、通常より長い正常遺伝子配列をCRISPR-Cas9と同時に細胞内に入れることにより効率性と安全性を高めます。

①-2) ヒト多能性幹細胞における効率の高いゲノム編集法の開発

ヒト多能性幹細胞（ES細胞、iPS細胞）は、難病に対する再生医療への応用ならびに創薬のための薬剤スクリーニングに用いる細胞のソースとして注目されています。しかし、遺伝子導入、特に相同組換えによるノックアウト・ノックインが困難であり、研究を進める上での障害となっています。そこで、ヒトES/iPS細胞を用いて、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、レンチウイルス等のベクターを用いた遺伝子発現法ならびにゲノム編集法の高効率化を検討しています。また、この研究の過程で、ヘルパー依存型アデノウイルスベクターを用いた場合に相同組換え

の頻度が特に高いことが明らかになったので、その機構の解明を目指しています。

①-3) アデノウイルスの増殖特性の解析

ヒトアデノウイルスは現在 60 種以上の血清型が同定され、塩基配列の類似性や臨床症状によって 6 つのグループに分類されます。その中では気管支炎の原因となる 5 型ウイルスが主な研究対象ですが、その他の血清型についての研究は遅れています。我々は下痢症患者より単離された新しい血清型のウイルス株を対象として、培養細胞におけるウイルス増殖機構の特性の解明を目指しています。新しいアデノウイルスベクターを作り出すことにより、今までできなかった疾患に対する遺伝子治療の可能性が出てきます。

②がん研究プロジェクト

臨床部門・機関との共同研究にて、倫理基準を満たす臨床がん組織から細胞を分離し、共同研究者と独自に開発した至適培養条件を用いて患者由来がん 3 次元培養系を確立し、これを免疫不全マウスへ移植して腫瘍モデルの構築を行っています。特に、スフェロイド培養法により確立した患者由来がん培養系では、いわゆる「がん親玉細胞」と考えられるがん幹細胞性を有する細胞の分画を濃縮できるため、これら実臨床に近似した患者由来がんモデルを用いて、がん悪性度の進行や治療抵抗性等の病態メカニズムの解明、新規予防・診断・治療法の開発を進めています。

子宮体がん患者由来モデルは、従来、性ホルモン作用や動物レベルの転移モデルが極めて少ないため、私たちが確立した実臨床に近いモデルは内分泌学的にインパクトが大きく、米国内分泌学会雑誌において Featured Article として取り上げられました [Shiba et al., *Endocrinology* 2019; 160: 1895]。膀胱がん患者由来モデルでは、幹細胞性マーカーである ALDH1A1 の高発現によりレチノイン酸シグナルが活性化して、 β III チューブリン発現が増加し、腫瘍増殖に結びつく経路を明らかにしました [Namekawa et al., *Int J Cancer* 2020; 146: 1099 (12501 甲第 6170 号)]。精巣がん患者由来モデルでは低酸素応答シグナルが活性化しており、HIF1 α 阻害薬と HIF1 α 標的遺伝子 NRN1 特異的核酸製剤により、腫瘍増殖抑制することを明らかにしました [Namekawa et al., *Cancer Lett* 2020; 489: 79]。精巣がんモデルより抗がん薬シスプラチン抵抗性細胞を確立し、治療抵抗性がんに対する新規分子標的として減数分裂関連遺伝子 TEX11 を同定し、その特異的核酸製剤が治療効果を示すことを明らかにしました [Kitayama et al., *Sci Rep* 2022; 12: 18423; 第 108 回日本泌尿器科学会総会賞受賞]。腎細胞がんモデルでは、がん幹細胞性マーカーである DPP4 発現性とチロシナーゼ阻害薬 (TKI) 治療抵抗性が正に相関することを明らかにし、2 型糖尿病治療薬でもある DPP4 阻害薬を TKI と併用することにより、TKI 治療抵抗性がん制御が可能になることを実験的かつ臨床的に示しました [Kamada et al., *Oncogene* 2021; 40: 3899 (12501 甲第 6600 号), PCT/JP2021/045772, 第 107 回日本泌尿器科学会総会賞受賞]。

本研究室では、長年、核内受容体ファミリーである性ホ

ルモン受容体の転写調節作用に基づく分子生物学に注目してきました。性ホルモン依存性がんの乳がん・前立腺がんでは、それぞれエストロゲン受容体やアンドロゲン受容体の発現の有無が診断・治療において重要であり、受容体陽性がんに対しては内分泌療法が行われています。しかし、内分泌治療抵抗性が獲得されると再発・転移に至るため、治療抵抗性の克服は臨床上の課題です。私たちは、ホルモン依存性がんのホルモン作用を解明するため、RNA 発現とエピゲノムの観点から、次世代シーケンス解析とがんゲノム情報を組み合わせ、性ホルモン受容体を介する転写調節機能とホルモン標的遺伝子の同定・機能解析を行い、ホルモン依存性がんの新規診断・治療の開発を目指しています。1990 年代に井上客員教授らが独自に開発したゲノム結合部位クロニング法により同定されたエストロゲン標的遺伝子のうち [Inoue et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 11117], TRIM (tripartite motif family) 蛋白質ファミリーの Efp/TRIM25 は、細胞周期チェックポイント 14-3-3 σ 等の標的蛋白質を分解するユビキチンリガーゼとして機能し、乳がん増殖をもたらすことを私たちは明らかにしました [Urano et al., *Nature* 2002; 417: 871; 朝日・毎日・日経新聞掲載]。Efp は NF- κ B シグナルの活性化等のメカニズムを介して、細胞増殖やサイトカインシグナル等に関連する様々な遺伝子の発現調節をすることを乳がん・子宮体がんでは明らかにしました [Sato et al., *PLoS One* 2018; 13: e0208351 (32409 乙第 1509 号), Yang et al., *Biochem Biophys Res Commun* 2021; 548: 204 (32620 甲第 2346 号), Sato et al., *Biochem Biophys Res Commun* 2022; 624: 81]。前立腺がんにおいては、Efp はアンドロゲン応答性に GTPase-activating protein-binding protein 2 (G3BP2) と結合し、p53 蛋白質を核外に輸送してがん抑制因子としての p53 シグナルを減弱させて細胞増殖に結びつくことを明らかにしました [Takayama et al., *Oncogene* 2018; 37: 2165]。これら知見に基づき、Efp を分子標的とした各種がんに対する核酸創薬への応用を目指しています [Ueyama et al., *Cancer Gene Ther* 2010 (32620 甲第 1003 号)]。米国との共同研究により、Efp は自然免疫にて機能する RIG-I も基質にし、ウイルス感染防御にかかわる免疫調節作用を担うことを明らかにしました [Gack et al., *Nature* 2007; 446: 916, Gack et al., *Cell Host Microbe* 2009; 5: 439]。Efp は I 型インターフェロン (IFN) により転写因子 STAT1 を介して発現誘導され、ユビキチンだけではなく IFN 依存性に合成されるユビキチン様分子 ISG15 (interferon stimulated gene, 15 kDa) と結合し、自然免疫関連因子の ISG 修飾に関わる可能性を示しました [Nakasato et al., *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 351: 540 (32409 甲第 1045 号)]。

他の TRIM ファミリー蛋白質についても機能解析を進めています。染色体 11p15 には TRIM 蛋白質遺伝子のクラスターが存在し、そのうちのひとつ TRIM5 α はレトロウイルスの宿主特異性を決める規定因子であり、I 型 IFN 依存性に STAT1 を介して TRIM5 α プロモーターが活性化し、発現誘

導されることを明らかにしました [Asaoko et al., *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 338: 1950 (32409 甲第 1011 号)]. 同じく染色体 11p15 に位置する TRIM22 について、乳がん組織における蛋白質免疫染色性がエストロゲン受容体陽性乳がん患者の無再発生存期間に関する独立した予後因子であることを示しました [32409 甲第 1385 号]. TRIM47 については、プロテインキナーゼ PKC- ϵ と PKD3 の蛋白質安定化を介して NF- κ B シグナルを活性化し、乳がん内分泌治療薬であるタモキシフェンの治療抵抗性メカニズムに重要な役割を担うことを明らかにしました [Azuma et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 2021; 118: e2100784118]. TRIM44 の免疫染色性も乳がん患者の予後不良因子であり、TRIM44 は NF- κ B シグナルを活性化し、乳がん細胞において TRIM44 を発現抑制すると、がん抑制的作用の CDK19 の発現が増加し、がん増殖・転移に関わる MMP1 の発現は低下することを示しました [Kawabata et al., *Int J Mol Sci* 2017; 18: 1931 (32409 甲第 1396 号)]. TRIM17 はキネトコア複合体因子の ZWINT と蛋白レベルで結合し、乳がん細胞における TRIM17 の過剰発現は増殖を抑制し、ZWINT の過剰発現は増殖を促進して、TRIM17 が ZWINT の蛋白質分解に作用する可能性を示しました [Endo et al., *J Biochem* 2012; 151: 139, 第 21 回日本生化学会 JB 論文賞受賞].

前立腺がんにおけるアンドロゲン受容体ネットワークの解析として、クロマチン免疫沈降法 (chromatin immunoprecipitation: ChIP) をアレイ上でゲノムワイドに解析する ChIP-chip 法により、UDP グルクロン酸転移酵素の一つである UGT1A1 と上皮間葉転換に作用する接着因子 CDH2 がアンドロゲン受容体標的遺伝子であることを明らかにしました [Takayama et al., *Oncogene* 2007; 26: 4453 (12601 甲第 23755 号)]. また、アンドロゲン受容体標的因子として、アミロイド前駆体蛋白質 APP や微小管安定化蛋白質 TACC2 等を同定し、前立腺がん患者の予後不良因子であり、治療標的となりうることを実験的に示しました [Takayama et al., *Cancer Res* 2009; 69: 137, Takayama et al., *Mol Endocrinol* 2012; 26: 748]. 乳がん細胞におけるエストロゲン受容体ネットワークの時系列解析として、RNA シーケンス法と Cap Analysis of Gene Expression (CAGE)-Seq の手法を用いて転写産物の転写開始点解析を行い、エストロゲン受容体結合部位データと統合的に解析して、複数の新規受容体標的遺伝子を同定しました [Yamaga et al., *Horm Cancer* 2013; 4: 222 (12601 甲第 28264 号)].

エストロゲン受容体やアンドロゲン受容体の転写調節でパイオニア因子として働くフォークヘッド転写因子 FOXA1 について、子宮体がん組織での免疫染色性とリンパ節転移は負の相関を示し、ホルモン感受性子宮体がん細胞では FOXA1 発現抑制は細胞増殖・遊走を抑制することを示しました [Abe et al., *Cancer Sci* 2012; 103: 806 (32620 甲第 1278 号)]. 同じくフォークヘッド転写因子の FOXP1 は、ホルモン依存性乳がんにおいてエストロゲン受容体標的因

子であり、その免疫染色性は乳がん患者予後良好と相関し、タモキシフェン治療効果予測因子となりうる可能性を示しました [Shigekawa et al., *Horm Cancer* 2011; 2: 286 (32409 甲第 1190 号)]. FOXP1 はアンドロゲン受容体標的因子でもあり、前立腺がん細胞のアンドロゲン受容体シグナルに対して抑制的に作用することを示しました [Takayama et al., *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 374: 388].

ゲノム結合部位クローニング法により同定されたエストロゲン標的遺伝子 estrogen receptor-binding fragment associated antigen 9 (EBAG9) は、乳がんのみならず各種のがんで過剰発現しており、がん細胞が免疫回避する際に重要な役割を担っている可能性が考えられています. *Ebag9* ノックアウトマウスに膀胱がん細胞と移植するとコントロールマウスより腫瘍増殖が抑制され、*Ebag9* ノックアウトマウス由来の CD8+ リンパ球は細胞障害性が増加することを示しました [Miyazaki et al., *Oncogenesis* 2014; 3: e126]. また、前立腺がん細胞由来の細胞外膜小胞を介して EBAG9 蛋白質が腫瘍細胞や T リンパ球系に取り込まれると、前者では細胞増殖・遊走を促進させ、後者では細胞障害性を低下させることを明らかにしました [Miyazaki et al., *Oncogenesis* 2018; 7: 7].

乳がん細胞の short hairpin RNA (shRNA) ライブラリーを用いた機能的スクリーニングにより、乳がん内分泌治療薬タモキシフェンの治療抵抗性に関与する遺伝子として、プロテアソーム 26S サブユニットの PSMD1 を同定し、その発現抑制は細胞周期進行を抑制し、p53 蛋白質の分解が抑制されることを明らかにしました [Okumura et al., *J Biochem* 2018; 163: 19 (32620 甲第 1952 号)]. 前立腺がん細胞の shRNA ライブラリー実験により、アンドロゲン受容体拮抗薬ビカルタミドの治療抵抗性関連遺伝子として、リボソーム 60S サブユニット蛋白の一つ RPL31 を同定しました. RPL31 を発現抑制すると p53 蛋白質が安定化し、細胞周期進行が抑制されることから、RPL31 によるホルモン治療抵抗性の関与が示されました [Maruyama et al., *PLoS One* 2014; 9: e108743 (32620 甲第 1496 号)]. 遺伝子発現の調節因子として低分子非コード RNA の microRNA (miRNA) が注目されており、miRNA 前駆体レンチウイルスライブラリーを用いて乳がんタモキシフェン治療抵抗性に関与する miRNA をスクリーニングしたところ、miR-574-3p が治療抵抗性がん低発現し、その標的遺伝子として clathrin heavy chain (CLTC) を同定しました [Ujihira et al., *Sci Rep* 2015; 5: 7641 (32620 甲第 1493 号)]. CLTC は乳がん患者予後不良因子であることも示しました.

さらに、性ホルモン受容体シグナルと関連する新規長鎖非コード RNA や RNA 結合蛋白質の解析により、これら因子を介したエピゲノム制御によるがん病態や治療抵抗性獲得メカニズムの解明を進めています. 去勢抵抗性前立腺がんの増殖に関わる新規アンドロゲン応答性長鎖非コード RNA として *CTBPI-AS* を同定し、RNA 結合蛋白質 PSF を介してがん抑制遺伝子の転写を抑制し、前立腺がん増殖を

もたらずメカニズムを明らかにしました [Takayama et al., EMBO J 32, 1665, 2013, highlighted in "Have you seen?"]. RNA 結合蛋白質は RNA プロセッシングにおいて重要な役割を担っており、がん病態における鍵分子として注目されています。乳がん内分泌治療薬であるタモキシフェンの治療抵抗性がんにおいては、長鎖非コード RNA の *TMPO-AS1* や新規に同定した *BNAT1* (breast cancer natural antisense transcript 1) が高発現しており、これら RNA 発現性が乳がん患者予後不良と関連し、特異的核酸製剤を用いることにより、治療抵抗性がんの増殖を抑制できることを明らかにしました [Mitobe et al., Mol Cell Biol 2019; 39: e00261-19 & Cover, Horie et al., Cells 2022; 11: 3610]. *TMPO-AS1* は、トリプルネガティブ乳がんにおいても診断・治療標的となることを明らかにし、ドラッグデリバリーシステムを利用した *TMPO-AS1* 核酸製剤の治療効果をマウス異所および同所腫瘍モデルにて示しました [Mitobe et al., Cancer Sci 2020; 111: 2440]. 乳がんにおける RNA 結合蛋白質として PSF や、PSF と同じ *Drosophila* 行動/ヒトスプライシング (DBHS) ファミリー蛋白質である NONO と PSPC1 の作用を検討し、PSF および PSPC1 の標的遺伝子としてエストロゲン受容体遺伝子 *ESR1* と *SCFD2* が、NONO の標的遺伝子として *SKP2* と *E2F8* が同定され、これら標的遺伝子を介しての DBHS ファミリー蛋白質のがん増殖作用を明らかにしました [Mitobe et al., Cancer Res 2020; 80: 2230, Takeiwa et al., Sci Rep 2022; 12: 9495, Iino et al., Cancer Sci 2020; 111: 148 (32409 甲第 1439 号)].

診断時に病期が既に進行していることが多い卵巣がんについても、新規治療標的因子の探索を進めています。卵巣がんの臨床検体における RNA シーケンス解析から、漿液性卵巣がんと明細胞性卵巣がんに特徴的に高発現する遺伝子として、それぞれ *BHLHE41* (basic helix-loop-helix family member e 41) と *CPNE8* (calcium-dependent protein copine 8) を同定し、これらの発現抑制により卵巣がん細胞の増殖を抑制できることを明らかにしました [Nagasawa et al., Int J Mol Sci 2019; 20: 4330 (32620 甲第 2080 号)]. さらに、卵巣がん特異的に高発現する新規長鎖非コード RNA として *OINI* (ovarian cancer long intergenic noncoding RNA 1) を同定して治療標的分子となることを示し [Takeiwa et al., Int J Mol Sci 2021; 22: 11242; PCT/JP2021/029473], *OINI* 特異的核酸製剤の患者由来がんモデルにおける治療効果について詳細な検討を進めています。

③筋骨格・代謝研究プロジェクト

エストロゲンとアンドロゲンは、女性と男性の生殖系の発達・機能調節に重要であるとともに、骨粗鬆症・サルコペニアなどのロコモティブ症候群、ホルモン依存性がんを始めとした様々な疾患に深く関与する性ホルモンです。ホルモン減少・欠乏症は、更年期障害のみならず、代謝や免疫系等の多彩な組織における機能変化にもつながります。エストロゲン標的遺伝子として *COX7RP* はミトコンドリア酸素呼吸に関わる呼吸鎖複合体間で構成される「超複合体」

の形成促進因子であることを世界に先駆けて発表し、*COX7RP* を過剰に発現するマウスはマラソンランナー型の運動持久力を持つことを明らかにしました [Ikeda et al., Nat Commun 4, 2147, 2013, 朝日新聞掲載]. さらに *COX7RP* はホルモン依存性の乳がん・子宮体がんにおけるエネルギー産生を高め、特に低酸素状態においてもグルタミンを基質に ATP 産生し、がん増殖に結びつくメカニズムを世界に先駆けて発表しました [林ら, 埼玉医科大学雑誌 2004; 31: 199 (32409 甲第 954 号), Ikeda et al., Nat Commun 2019; 10: 4108]. 現在、ミトコンドリア超複合体と健康長寿・老化の関係について機能解析を進めています。また、エストロゲン受容体を恒常的に活性化させた筋肉系細胞と動物モデルの解析により、エストロゲン受容体はミトコンドリア脱共役蛋白質 UCP3 の発現を抑制し、または核内受容体 NR4A1 の発現を上昇させて、それぞれ ATP 産生を増加させる作用を示しました [Nagai et al., Biochem Biophys Res Commun 2016; 480: 758 (32620 甲第 1955 号); Nagai et al., Endocr J 2018; 65: 1209]. 骨格筋特異的に恒常的活性化エストロゲン受容体のトランスジェニックマウスを作製したところ、メスマウスにおける運動耐久能の亢進が認められ、骨格筋のマイクロアレイ解析より、受容体過剰発現系において脂質代謝、糖代謝、インスリンシグナルに関わる遺伝子の発現上昇が起きていることを明らかにしました [Yoh et al., Biochem Biophys Res Commun 2022; 628: 11].

エストロゲン受容体と構造的によく似ているものの、エストロゲンが結合しないオーファン核内受容体として同定されてきたエストロゲン関連受容体 (ERR) について、*ERRα* と *ERRγ* がエネルギー代謝系の遺伝子発現調節に関わる転写因子として機能しており、両受容体が脂肪細胞分化において促進的に作用する遺伝子発現を調節することを示しました [Ijichi et al., Biochem Biophys Res Commun 2007; 358(3): 813, Kubo et al., Biochim Biophys Acta 2009; 1789: 71 (32620 甲第 1004 号)].

私たちはビタミン K の多彩な作用の解明にも取り組んでおり、ビタミン K が γ -カルボキシラーゼ (GGCX) の補因子として作用する以外に、核内受容体の一つであるステロイド X 受容体を介して、コラーゲン増加に結びつく遺伝子の発現増加を引き起こし、骨質改善につながる骨形成作用をもたらすことを明らかにしました [Ichikawa et al., J Biol Chem 2006; 281: 16927 & Cover, 朝日・読売新聞掲載]. GGCX を全身的にノックアウトしたマウスは出生後すぐに死亡するため、GGCX の作用メカニズムの解析のために、臓器特異的ノックアウトマウスの作製を行ってきました。肝臓特異的 GGCX ノックアウトマウスを作製し、ビタミン K 依存性凝固因子の作用低下から、止血時間の延長をきたし、寿命短縮にかかわることを明らかにしました [Azuma et al., PLoS One 2014; 9: e88643]. 骨芽細胞特異的 GGCX ノックアウトマウスでは、骨組織におけるミネラルの異常な石灰化が起きること [Azuma et al., J Bone Miner Res 2015; 30: 1245], 代謝作用として、少ないインスリン量で

血糖値をコントロールできる糖代謝の変化や白色脂肪組織の減少が認められました [Shiba et al., *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 453: 350]. さらに、精巣の支持細胞である Sertoli 細胞の特異的 GGCX ノックアウトマウスでは、精子が異常な形態を示す遅発性の不妊症をきたし、Sertoli 細胞の基底膜側に発現するギャップジャンクション蛋白質 connexin 43 の発現が損傷されて精巣組織の構造異常をきたすことを明らかにしました。Sertoli 細胞に connexin 43 を過剰発現させると、GGCX 特異的に起きる精巣組織の構造異常が改善することを見出しました [Shiba et al., *Mol Cell Biol* 2021; 41: e00404-20 & Cover, 第 32 回日本アンドロロジー学会賞受賞].

以上のように、私たちは研究成果の積極的な発信と知財確保を行い、産学連携などを通じて社会実装の推進を目指しております。

主要論文

- 1) Kitayama S, Ikeda K, Sato W, Takeshita H, Kawakami S, Inoue S, et al. Testis-expressed gene 11 inhibits cisplatin-induced DNA damage and contributes to chemoresistance in testicular germ cell tumor. *Sci Rep* 2022; 12: 18423.
- 2) Takeiwa T, Ikeda K, Suzuki T, Sato W, Iino K, Mitobe Y, et al. PSPC1 is a potential prognostic marker for hormone-dependent breast cancer patients and modulates RNA processing of ESR1 and SCFD2. *Sci Rep* 2022; 12: 9495.
- 3) Azuma K, Ikeda K, Suzuki T, Aogi K, Horie-Inoue K, Inoue S. TRIM47 activates NF- κ B signaling via PKC- ϵ /PKD3 stabilization and contributes to endocrine therapy resistance in breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2021; 118: e2100784118.
- 4) Kamada S, Namekawa T, Ikeda K, Suzuki T, Kagawa M, Takeshita H, et al. Functional inhibition of cancer stemness-related protein DPP4 rescues tyrosine kinase inhibitor resistance in renal cell carcinoma. *Oncogene* 2021; 40: 3899-913.
- 5) Shiba S, Ikeda K, Horie-Inoue K, Azuma K, Hasegawa T, Amizuka N, et al. Vitamin K-Dependent γ -Glutamyl Carboxylase in Sertoli Cells Is Essential for Male Fertility in Mice. *Mol Cell Biol* 2021; 41: e00404-20 & Cover.
- 6) Yamaguchi T, Uchida E, Okada T, Ozawa K, Onodera M, Kume A, et al. Aspects of Gene Therapy Products Using Current Genome-Editing Technology in Japan. *Hum Gene Ther* 2020; 31: 1043-53.
- 7) Mitobe Y, Iino K, Takayama K, Ikeda K, Suzuki T, Aogi K, et al. PSF Promotes ER-Positive Breast Cancer Progression via Posttranscriptional Regulation of ESR1 and SCFD2. *Cancer Res* 2020; 80: 2230-42.
- 8) Iino K, Mitobe Y, Ikeda K, Takayama K, Suzuki T, Kawabata H, et al. RNA-binding protein NONO promotes breast cancer proliferation by post-transcriptional regulation of SKP2 and E2F8. *Cancer Sci* 2020; 111: 148-59.
- 9) Sone T, Shin M, Ouchi T, Sasanuma H, Miyamoto A, Ohte S, et al. Dual usage of a stage-specific fluorescent reporter system based on a helper-dependent adenoviral vector to visualize osteogenic differentiation. *Sci Rep* 2019; 9: 9705.
- 10) Ikeda K, Horie-Inoue K, Suzuki T, Hobo R, Nakasato N, Takeda S, et al. Mitochondrial supercomplex assembly promotes breast and endometrial tumorigenesis by metabolic alterations and enhanced hypoxia tolerance. *Nat Commun* 2019; 10: 4108.
- 11) Mitobe Y, Ikeda K, Suzuki T, Takagi K, Kawabata H, Horie-Inoue K, et al. *ESR1*-Stabilizing Long Noncoding RNA *TMPO-AS1* Promotes Hormone-Refractory Breast Cancer Progression. *Mol Cell Biol* 2019; 39: e00261-19 & Cover.
- 12) Shiba S, Ikeda K, Suzuki T, Shintani D, Okamoto K, Horie-Inoue K, et al. Hormonal Regulation of Patient-Derived Endometrial Cancer Stem-like Cells Generated by Three-Dimensional Culture. *Endocrinology* 2019; 160: 1895-906, highlighted in "Featured Article".
- 13) Namekawa T, Ikeda K, Horie-Inoue K, Suzuki T, Okamoto K, Ichikawa T, et al. ALDH1A1 in patient-derived bladder cancer spheroids activates retinoic acid signaling leading to TUBB3 overexpression and tumor progression. *Int J Cancer* 2020; 146: 1099-113.
- 14) Sato W, Ikeda K, Urano T, Abe Y, Nakasato N, Horie-Inoue K, et al. Efp promotes in vitro and in vivo growth of endometrial cancer cells along with the activation of nuclear factor- κ B signaling. *PLoS One* 2018; 13: e0208351.
- 15) Goto K, Imamura K, Komatsu K, Mitani K, Aiba K, Nakatsuji N, et al. Simple Derivation of Spinal Motor Neurons from ESCs/iPSCs Using Sendai Virus Vectors. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2017; 4: 115-25.
- 16) Yamashita-Sugahara Y, Matsumoto M, Ohtaka M, Nishimura K, Nakanishi M, Mitani K, et al. An inhibitor of fibroblast growth factor receptor-1 (FGFR1) promotes late-stage terminal differentiation from NGN3+ pancreatic endocrine progenitors. *Sci Rep* 2016; 6: 35908.
- 17) Ikeda K, Shiba S, Horie-Inoue K, Shimokata K, Inoue S. A stabilizing factor for mitochondrial respiratory supercomplex assembly regulates energy metabolism in muscle. *Nat Commun* 2013; 4: 2147.
- 18) Takayama K, Horie-Inoue K, Katayama S, Suzuki T, Tsutsumi S, Ikeda K, et al. Androgen-responsive long

- noncoding RNA *CTBPI-AS* promotes prostate cancer. *EMBO J* 2013; 32: 1665-80, highlighted in "Have you seen?".
- 19) Takayama K, Kaneshiro K, Tsutsumi S, Horie-Inoue K, Ikeda K, Urano T, et al. Identification of novel androgen response genes in prostate cancer cells by coupling chromatin immunoprecipitation and genomic microarray analysis. *Oncogene* 2007; 26: 4453-63.
- 20) Ichikawa T, Horie-Inoue K, Ikeda K, Blumberg B, Inoue S. Steroid and Xenobiotic Receptor SXR Mediates Vitamin K2-activated Transcription of Extracellular Matrix-related Genes and Collagen Accumulation in Osteoblastic Cells. *J Biol Chem* 2006; 281: 16927-34, highlighted in "Paper of the Week" & Cover.