

# 肺がんに魅せられて

- ワクワクしながら瞬き3回 -

名古屋大学大学院医学系研究科  
附属神経疾患・腫瘍分子医学研究センター  
分子腫瘍学分野 教授 (~Sep, 2018)

愛知県がんセンター 総長 (Oct, 2018~)

高橋 隆

# 研究活動を開始するまでの経緯



<https://illust8.com/contents/2143> 2019/12/16

1954年 桑名市生まれの四日市市育ちの三重県人

1973年 四日市高校卒業、名古屋大学入学

- 体育会軟式テニス部で4年間
- 5, 6年生は医学部でキャプテン

1979年 名古屋大学医学部卒業

- 当初は、研修後に臨床と（基礎）研究の両立を目指して、整形外科の大学院に行く予定
- 中部労災病院（旧一外系）、市立四日市病院（旧二外系）で5年間の臨床研修（一般外科）



<https://www.ac-illust.com/main/terms.php> 2019/12/16

1984年 第二外科の肺癌グループに帰局し、翌年胸部外科発足に伴い異動

# そんなに研究をしたいのなら

- 帰局しても、指導者も環境も無く**途方にくれる**
- 研修病院の先輩に、愛知県がんセンター研究所の高橋利忠先生を紹介してもらい、**アドバイスの一つでも貰えたらと**・・・
- なんと「そんなにやりたいのなら、**明日から来てよろしい**」と言われ！、頬をつねりつつ帰宅
- しかし！肺グループのチーフに**止められる**
- 利忠先生が阿部教授（心外）に会いに来てくださり、「本物を経験させてやってください」と**預けられる**

高橋利忠先生に出会わなかったら、全く違う人生を送っていたに違いない！

# 3人の恩師に恵まれて



故高橋利忠先生



上田龍三先生

1984年 名大に帰局して間もなく、愛知県がんセンター研究所の研修生として研究開始

1988年 米国国立癌研究所（NCI）留学を経て、

1990年 愛知県がんセンター研究所に戻り、化学療法部で、肺がん研究グループを率いる主任研究員（後に室長）として戻る

1995年 分子腫瘍学部（超微形態学部） 部長

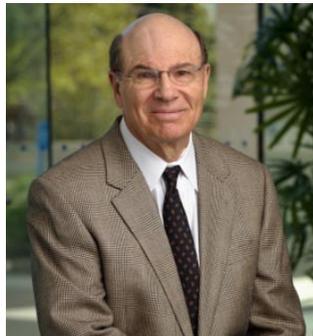
2004年 名古屋大学大学院医学系研究科・分子腫瘍学分野 教授

2012年 附属神経疾患・腫瘍分子医学研究センターセンター長

2017年 愛知県がんセンター 副総長を兼務

2018年 名古屋大学を退職し、愛知県がんセンター総長に就任

<http://www.pfcr.aichi.jp/cancer-center/ri/02gaiyo/shisetu.html> 2019/06/10



John Minna 先生

<https://www.utsouthwestern.edu/labs/minna/about/meet-the-pi.html> 2019/06/10



<http://nuh-forum.umin.jp/hospital/nagoya.html> 2019/06/10

# 研究入門はモノクローナル抗体の作成と表面抗原の解析

[CANCER RESEARCH 46, 4770-4775, September 1986]

## Two Novel Cell Surface Antigens on Small Cell Lung Carcinoma Defined by Mouse Monoclonal Antibodies NE-25 and PE-35<sup>1</sup>

Takashi Takahashi, Ryuzo Ueda, Xiaoshi Song,<sup>2</sup> Keiko Nishida, Masanori Shinzato, Reiko Namikawa, Yutaka Ariyoshi, Kazuo Ota, Kanefusa Kato, Toshiharu Nagatsu, Munehisa Imaizumi, Toshio Abe, and Toshitada Takahashi<sup>3</sup>

肺がんのsubtypeは異なる表面抗原のphenotype (NE-25 / PE-35) を示す

小細胞がん：	+	/	+
非小細胞がん：	-	/	+
神経芽腫、膠芽腫：	+	/	-
胃がん、大腸がん：	-	/	+

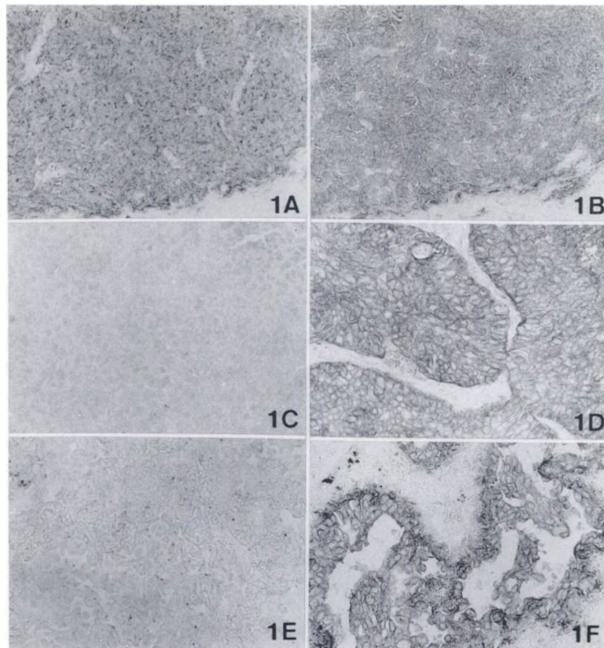
ずっと後になって分かったことは、

NE-25抗体の認識する抗原： NCAM

PE-35抗体の認識する抗原： Ep-CAM

NE-25

PE-35



# NE-25とPE-35が肺がん研究のトップリーダーの興味を引く

1986年10月に、Minna博士の研究室が単離したL-mycのプローブをリクエストしたら

Dr. Toshitada Takahashi, M.D.  
Laboratory of Immunology  
Aichi Cancer Center  
Research Institute  
Chikusa-ku Nagoya 464  
JAPAN

Dear Dr. Takahashi:

Thank you so much for your letter of October 9, 1986. I have a copy of your  
Cancer Research galleys.

Enclosed is the L-myc probe described in our *IN VITRO* paper and I hope it  
will be of use to you. We would be interested in looking at the expression  
of your two antigens (NE-25 and PE-35) that you described in the Cancer  
Research paper. If this meets with your approval let me know.

I hope that Dr. Ihde will be able to meet you during his stay in Japan  
at the 2nd Nagoya International Symposium on Cancer Treatment.

Thanking you in advance for the consideration of your request.

With best regards,

Sincerely yours,



John D. Minna, M.D.  
Chief, NCI-Navy Medical Oncology Branch  
National Cancer Institute

当時10年以上世界の肺がん研究を牽引する  
Minna博士にも興味を持ってもらえた！

世界が近く感じてワクワクする  
まだ研究を初めて2年の私でした

しかし、翌1987年1月のポストドクへの  
applicationは無視され、梨の礫

# 肺がんの研究をするならMinna博士のところへ行くしかない！

それならば、とロンドンで開催されたモノクローナル抗体の国際会議（上田龍三先生の同伴者として参加させてもらう）の後に、米国ベセスダにあるNCIのMinna博士の研究室に、インタビューを受けに押し掛ける！

May 15, 1987

National Cancer Institute  
NCI-Navy Medical Oncology Branch  
Naval Hospital Bethesda  
Bdg 8, Rm 5101  
Bethesda, Maryland 20814 U.S.A.  
(301) 496-0901

Takashi Takahashi, M.D.  
Laboratory of Chemotherapy  
Aichi Cancer Center  
Research Institute  
Chikusa-Ku,  
Nagoya, Japan

Dear Dr. Takahashi:

I want to thank you very much for visiting our lab and talking to various members. They were all quite impressed with your work and I think it would be very nice if you could come as a Fellow to work in our laboratory. The new area that we are getting into is to try to clone the gene involved in the 3p deletion of lung cancer, particularly small cell lung cancer.

John Minna本人は留守で会えず（泣）  
しかし、7人のラボメンバーと順次面談  
する機会を得て、押しかけ作戦は成功！

# Cold Spring Harbor Laboratoryの100周年に発行された がん研究100年を振り返る特集号

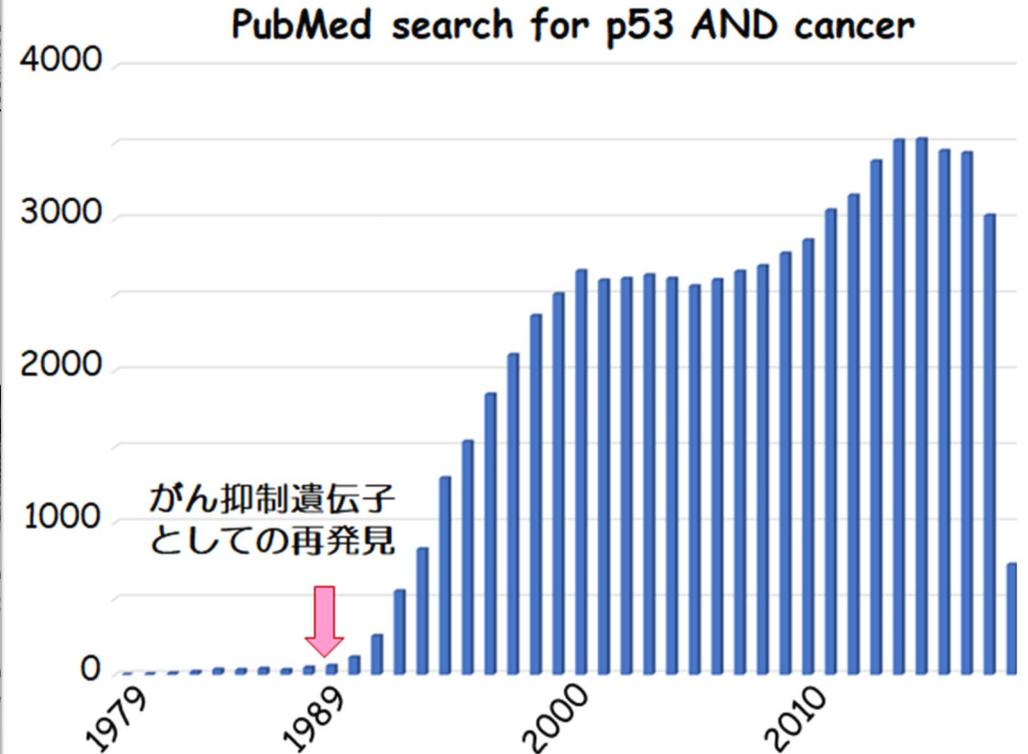
これまでに1,187回引用され、  
最も被引用回数の多い論文の  
一つとなった

Cancer cells vol.2の表紙画像

(著作権上の理由により削除しました)

Cold Spring Laboratory Press, Cancer Cells, Volume 2 Numbers 8  
and 9 (August and September), 1990

それまで互いに知らずに進めていた  
両グループによる最初の成果公表は、  
ともに1989年のCSHシンポジウム

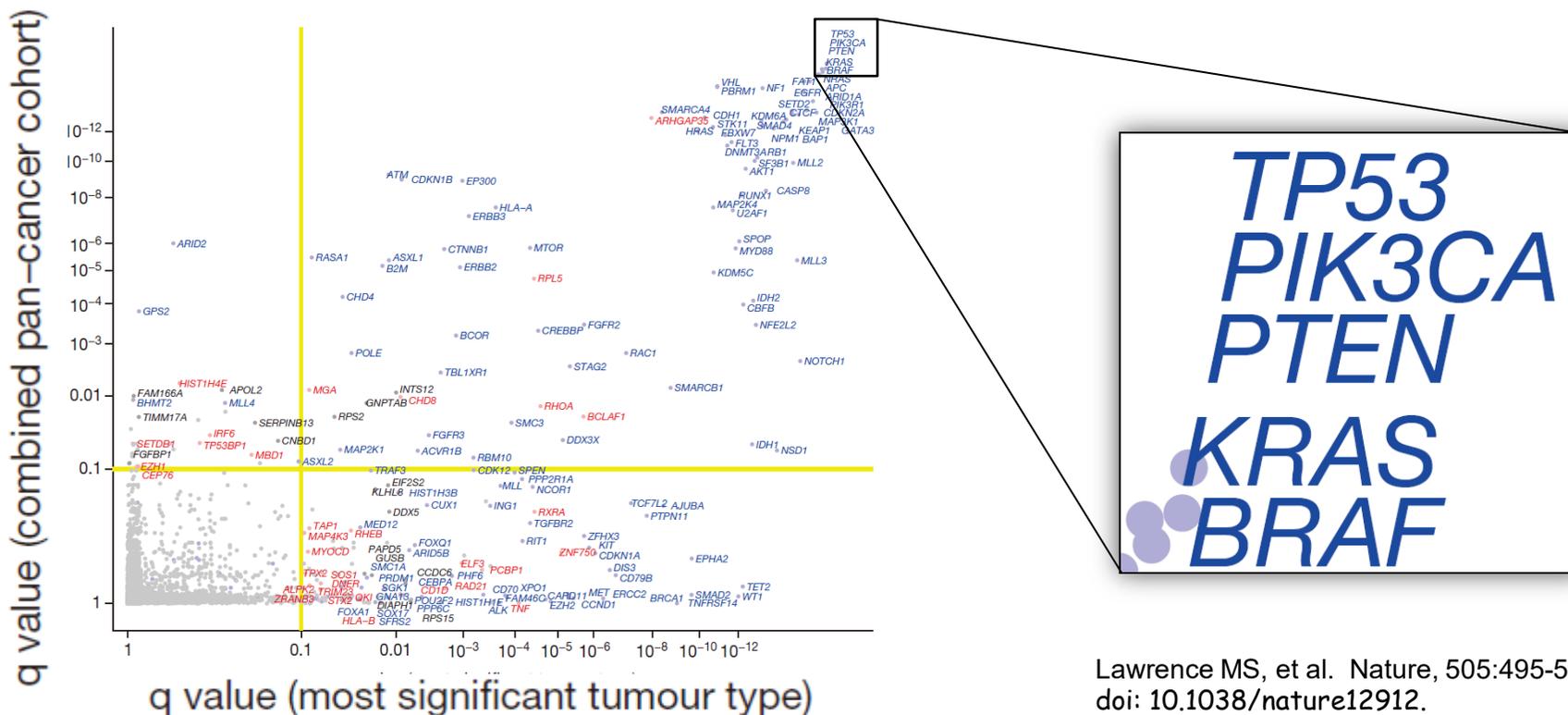
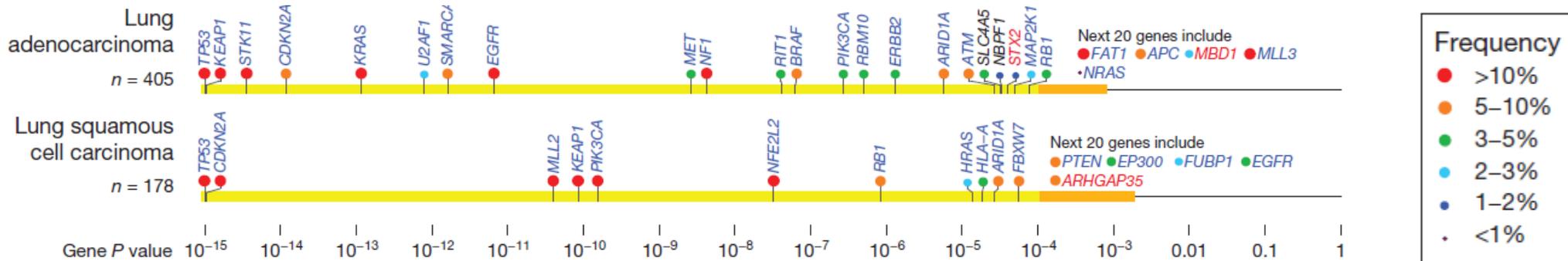


**p53: A Frequent Target for Genetic Abnormalities in Lung Cancer**

**TAKASHI TAKAHASHI, MARION M. NAU, ITSUO CHIBA,  
MICHAEL J. BIRRER, RICHARD K. ROSENBERG, MICHELLE VINOCOUR,  
MARK LEVITT, HARVEY PASS, ADI F. GAZDAR, JOHN D. MINNA\***

Science 246:491-494, 1989

# NGSの時代の今、p53変異の重要性はさらに浮き彫りに



Lawrence MS, et al. Nature, 505:495-501, 2014  
doi: 10.1038/nature12912.

# NIHキャンパスを歩きながらのMinna博士との会話

米国でのメンターのJohn Minnaのグループは、当時世界の肺がん研究を10年以上リードしていた。そんな彼に、どんなことを考えながら歩んできたのかを聞いてみた

**John:** 肺がんを理解するのに必要と思ったら、何だってやってきた。「成算が見込めない。クレージーだ」と、よく言われたけど、怖気づかずにね！

- ATCCから買えるNCI-H000という細胞株は、全て彼らが樹立
- Autocrine growth factorを発見し、MoAbを作って臨床試験を展開
- John自らサバティカルを取って分子生物学を習得し、L-mycを単離

**Tak (私) :** 深みがないと批判する人もいるけど、凄いぞ、やっぱり。

**自分も肺がんを理解するために、何でもやるぞ！！**

# 見果てぬ夢（3pにはp53以上に重要ながん抑制遺伝子があるはず）

研究を開始して6年余りで、帰国して肺がん研究グループを牽引する機会をいただき、

- 染色体3番短腕（3p）には、**p53（17p）** よりもっと大事な**がん抑制遺伝子**があるはず
- ACCに戻ったらアメリカで成就できなかった夢（3p遺伝子）を追って、勝ちたい！

と考え、米国からRFLPプローブを単離していた中村祐輔博士（がん研【当時】）に手紙を出す



<https://www.sankei.com/column/news/150216/clm1502160001-n2.html> 2019/8/10. 6. 5

高橋 先生

お手紙 拝見 致しました。先生の日本へ帰った後  
も 目標を高い所へ置いて 頑張りたいという気持ち  
に 共感を覚えました。

最終的 目標は map ではなく あくまで  
suppressor oncogene の単離 ですので 最終的  
には 競争することになるでしょう。出来る限り

返信：“その心意気に共感を覚えた。お互い競合する部分はあるが、一緒にやりましょう！”

## 3pのがん抑制遺伝子の単離・同定を夢見て、熱い共同研究を進めた90年代前半

3p21.3領域に存在する肺がんのがん抑制遺伝子同定の試み；  
堀尾芳嗣<sup>1,4</sup>、山川和弘<sup>3</sup>、上田龍三<sup>2</sup>、日比健志<sup>1,5</sup>、村田靖<sup>3</sup>、玉利真由美<sup>3</sup>、  
内田幸作<sup>2</sup>、下方薫<sup>4</sup>、高橋利忠<sup>1</sup>、中村祐輔<sup>3</sup>、高橋隆<sup>2</sup>；（愛知がんセ.  
<sup>1</sup> 研・免疫、<sup>2</sup> 研・化療、名大・医、<sup>4</sup> 1内、<sup>5</sup> 2外、<sup>3</sup> 癌研・生化）

肺癌株化細胞で見られた第3染色体短腕ホモ欠  
失領域からのエクソントラッピングを用いた候補抑制遺  
伝子cDNAの単離：玉利真由美<sup>1</sup>、山川和弘<sup>1</sup>、村田靖<sup>1</sup>、  
堀尾芳嗣<sup>2</sup>、日比健志<sup>2</sup>、高橋隆<sup>2</sup>、中村祐輔<sup>1</sup>（<sup>1</sup> 癌研・研・  
生化、<sup>2</sup> 愛知がんセ・研・化療）

# 肺がん研究に必要なだと思ったから（90年代後半）

## 世界初のヒト正常末梢気道上皮（肺腺がんの発生母地）由来の不死化細胞株の樹立

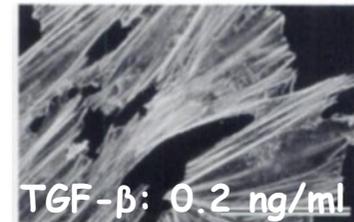
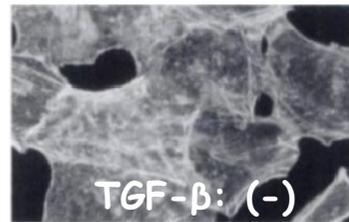
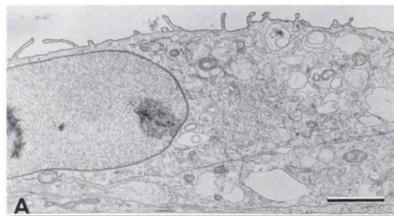
[CANCER RESEARCH 57, 4898-4904, November 1, 1997]



増田彰博士

**Establishment of Human Peripheral Lung Epithelial Cell Lines (HPL1) Retaining Differentiated Characteristics and Responsiveness to Epidermal Growth Factor, Hepatocyte Growth Factor, and Transforming Growth Factor  $\beta$ 1<sup>1</sup>**

Akira Masuda, Masashi Kondo, Toshiko Saito, Yasushi Yatabe, Tomoko Kobayashi, Mitsumasa Okamoto, Motokazu Suyama, Toshitada Takahashi, and Takashi Takahashi<sup>2</sup>



## 血行性のみならずリンパ行性にも安定した転移を示すヒト肺がん細胞亜株の樹立

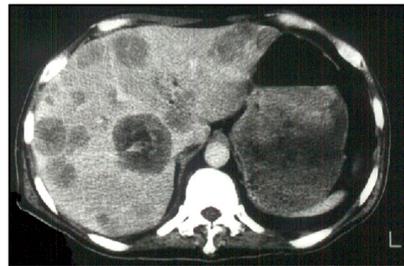
[CANCER RESEARCH 69, 2535-2540, May 1, 2000]



故小崎健一博士

**Establishment and Characterization of a Human Lung Cancer Cell Line NCI-H460-LNM35 with Consistent Lymphogenous Metastasis via Both Subcutaneous and Orthotopic Propagation<sup>1</sup>**

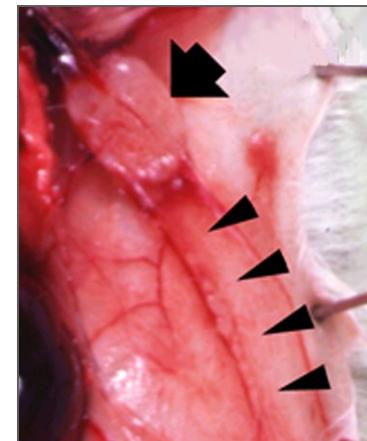
Ken-ichi Kozaki, Osamu Miyaishi, Tetsuya Tsukamoto,<sup>2</sup> Yoshio Tatematsu, Toyooki Hida, Toshitada Takahashi, and Takashi Takahashi<sup>3</sup>



血行性転移



リンパ行性転移

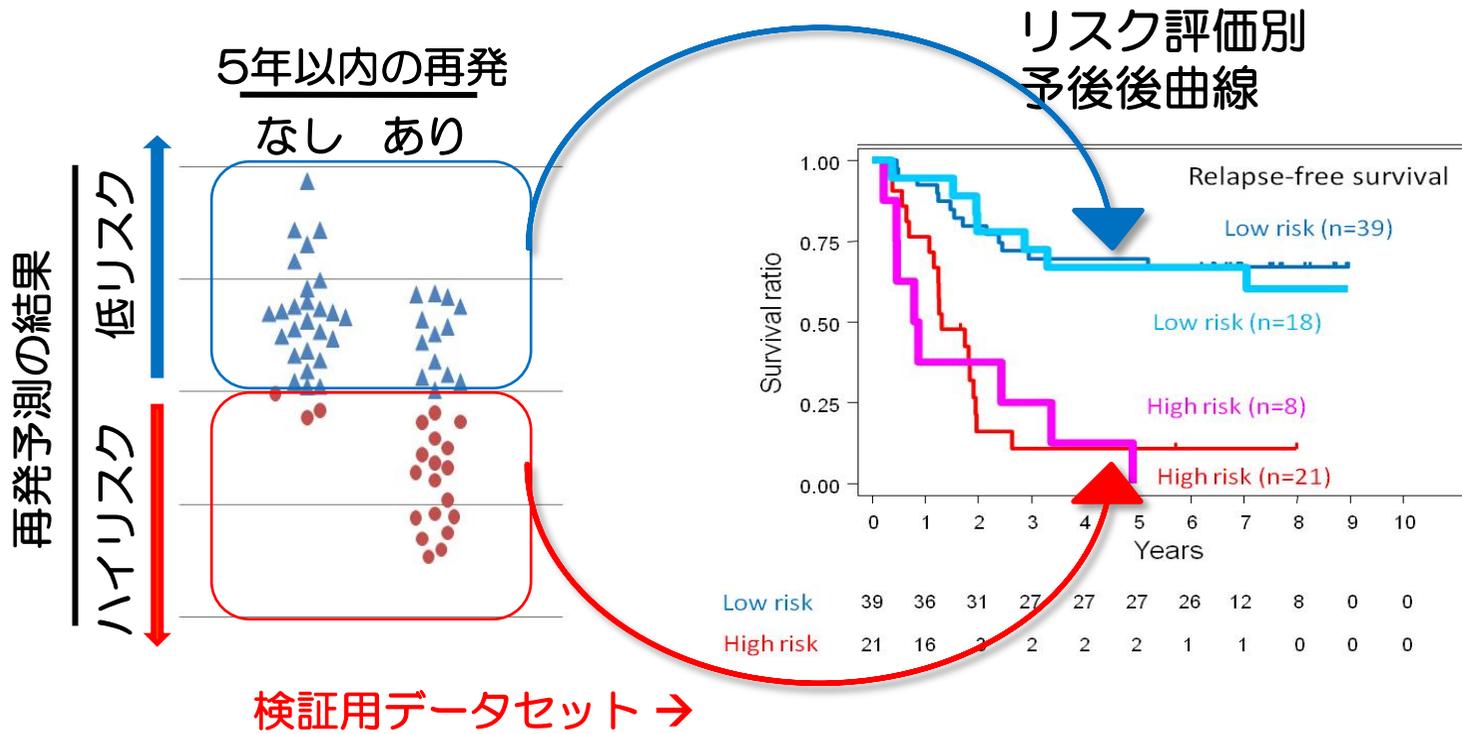
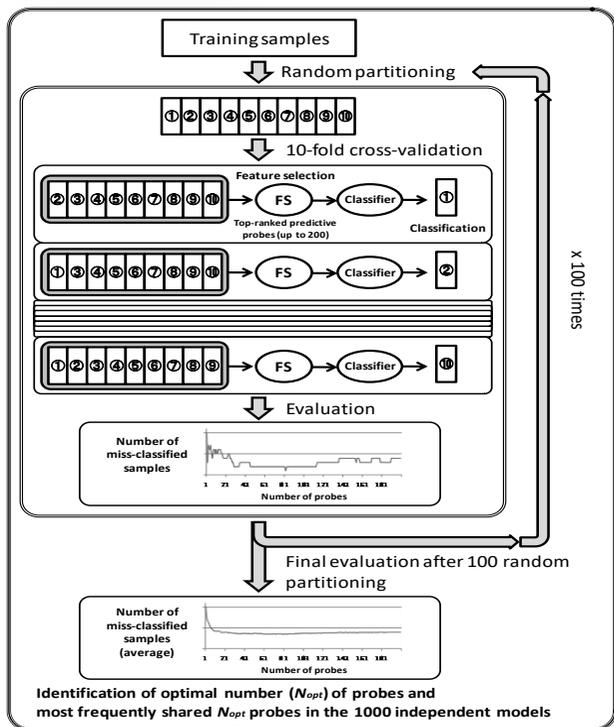


# 名大に異動したころに手掛けていた肺がん術後再発の予測



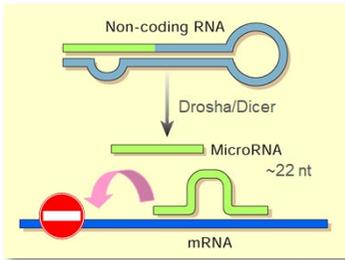
富田秀太博士

外科医だった時に、「個別的に予後予測できれば、しっかり術後治療をして救えたかも」と悔しかった。情報工学を専門とするスタッフを研究室に加え、まずはお互いが話す言葉を理解するところから始めたTR



# let-7 miRNAの異常の発見を契機に、non-coding RNAの世界に

[https://www.aichi-med-u.ac.jp/data/profile/Staff\\_0126.html](https://www.aichi-med-u.ac.jp/data/profile/Staff_0126.html) [2019/06/10 10:44:3753-3756, June 1, 2004]



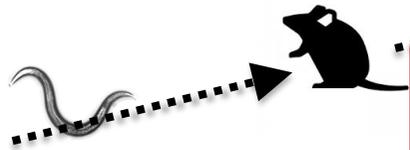
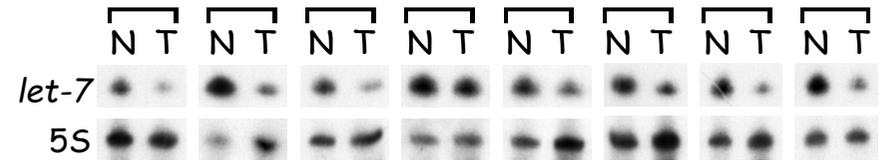
小西裕之博士

Advances in Brief

## Reduced Expression of the *let-7* MicroRNAs in Human Lung Cancers in Association with Shortened Postoperative Survival

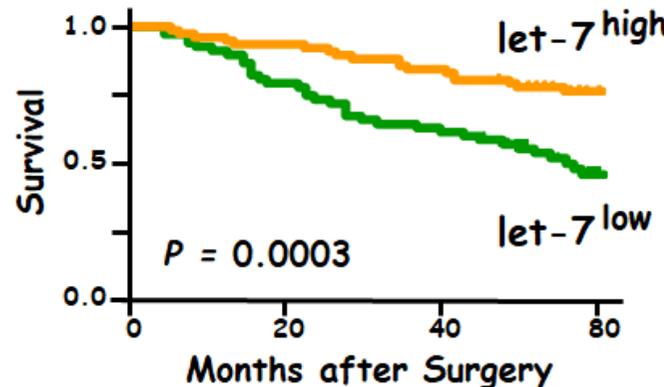
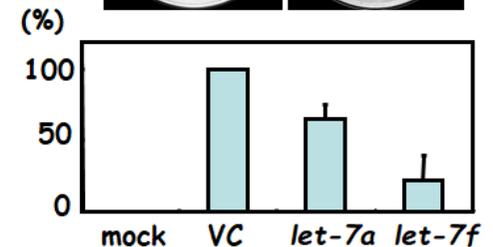
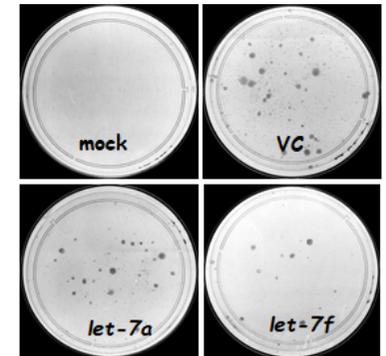
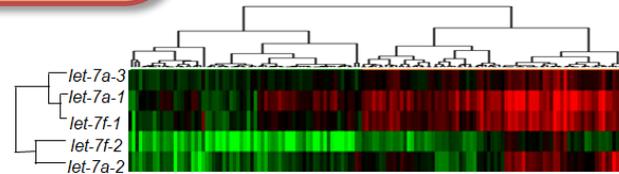
Junichi Takamizawa,<sup>1,4</sup> Hiroyuki Konishi,<sup>1</sup> Kiyoshi Yanagisawa,<sup>1</sup> Shuta Tomida,<sup>1</sup> Hiroataka Osada,<sup>1</sup> Hideki Endoh,<sup>3</sup> Tomoko Harano,<sup>1</sup> Yasushi Yatabe,<sup>2</sup> Masato Nagino,<sup>4</sup> Yuji Nimura,<sup>4</sup> Tetsuya Mitsudomi,<sup>3</sup> and Takashi Takahashi<sup>1</sup>

Takamizawa J, et al. *Cancer Res*, 2004



Pasquinelli AE, et al.

がんにおけるmiRNAの異常を報じた最初期の文献の一つとなった  
被引用: 1,693 回



ある日の私：

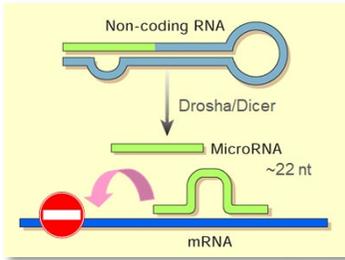
miRNAって面白そうだな。  
がんで異常があるかも知れんぞ？！

とある若手スタッフ：

もっと論理的に先を見通して、研究したいと思います！

モタモタしているうちに、米国のCroceらから最初の論文が・・・

# let-7 miRNAの異常の発見を契機に、non-coding RNAの世界に



小西裕之博士

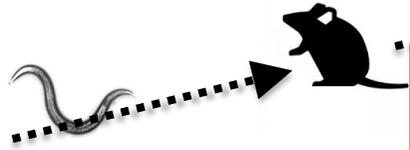
[CANCER RESEARCH 64, 3753-3756, June 1, 2004]

Advances in Brief

Reduced Expression of the *let-7* MicroRNAs in Human Lung Cancers in Association with Shortened Postoperative Survival

Junichi Takamizawa,<sup>1,4</sup> Hiroyuki Konishi,<sup>1</sup> Kiyoshi Yanagisawa,<sup>1</sup> Shuta Tomida,<sup>1</sup> Hiroataka Osada,<sup>1</sup> Hideki Endoh,<sup>3</sup> Tomoko Harano,<sup>1</sup> Yasushi Yatabe,<sup>2</sup> Masato Nagino,<sup>4</sup> Yuji Nimura,<sup>4</sup> Tetsuya Mitsudomi,<sup>3</sup> and Takashi Takahashi<sup>1</sup>

Takamizawa J, et al. *Cancer Res*, 2004



Pasquinelli AE, et al.

がんにおけるmiRNAの異常を報じた最初期の文献の一つとなった  
被引用: 1,693 回

がん抑制miRNAのlet-7に加え、がん遺伝子として機能するmiR-17-92や、ASH1の下流でNE分化に関わるmiR-375などの肺がんの分子病態への関与を明らかに

ある日の私:

miRNAって面白そう  
がんで異常がある

がん遺伝子miRNAの異常を示す最初の報告の一つ

被引用: 1,092 回

とある若手スタッフ  
もっと論理的に先を究明して、研究したいと思います!

そうこうしているうちに、Croceらから最初の論文が...

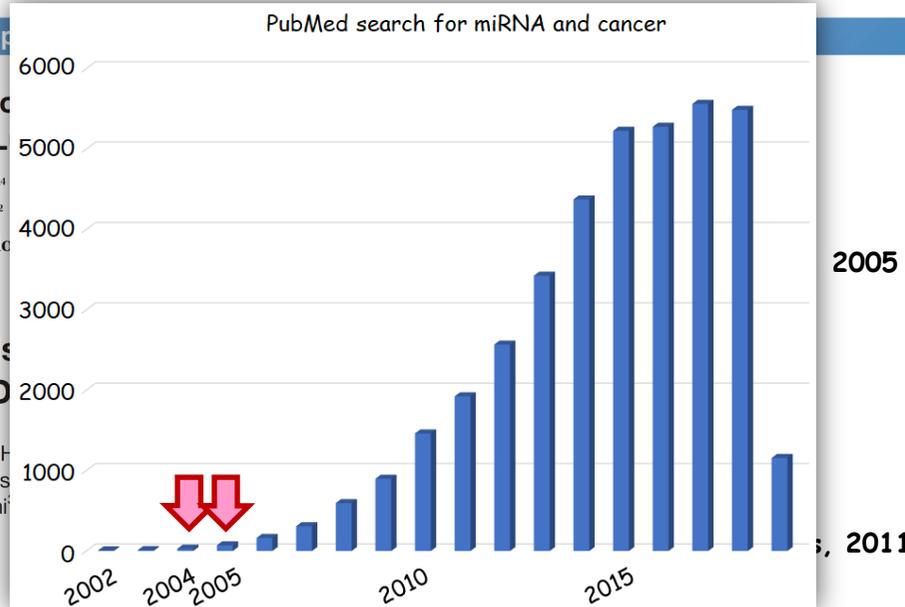
Priority Report

A Polycistronic miRNA in Human Lung Cancer

Yoji Hayashita,<sup>1,4</sup> Shuta Tomida,<sup>1,2</sup> Yoshitaka Sekido,<sup>1,2</sup>

miR-375 Is a Novel miRNA in Human Lung Cancer

Eri Nishikawa,<sup>1</sup> Hiroaki Yoshio, Yoshio Tatematsu, Shinya Toyokuni,



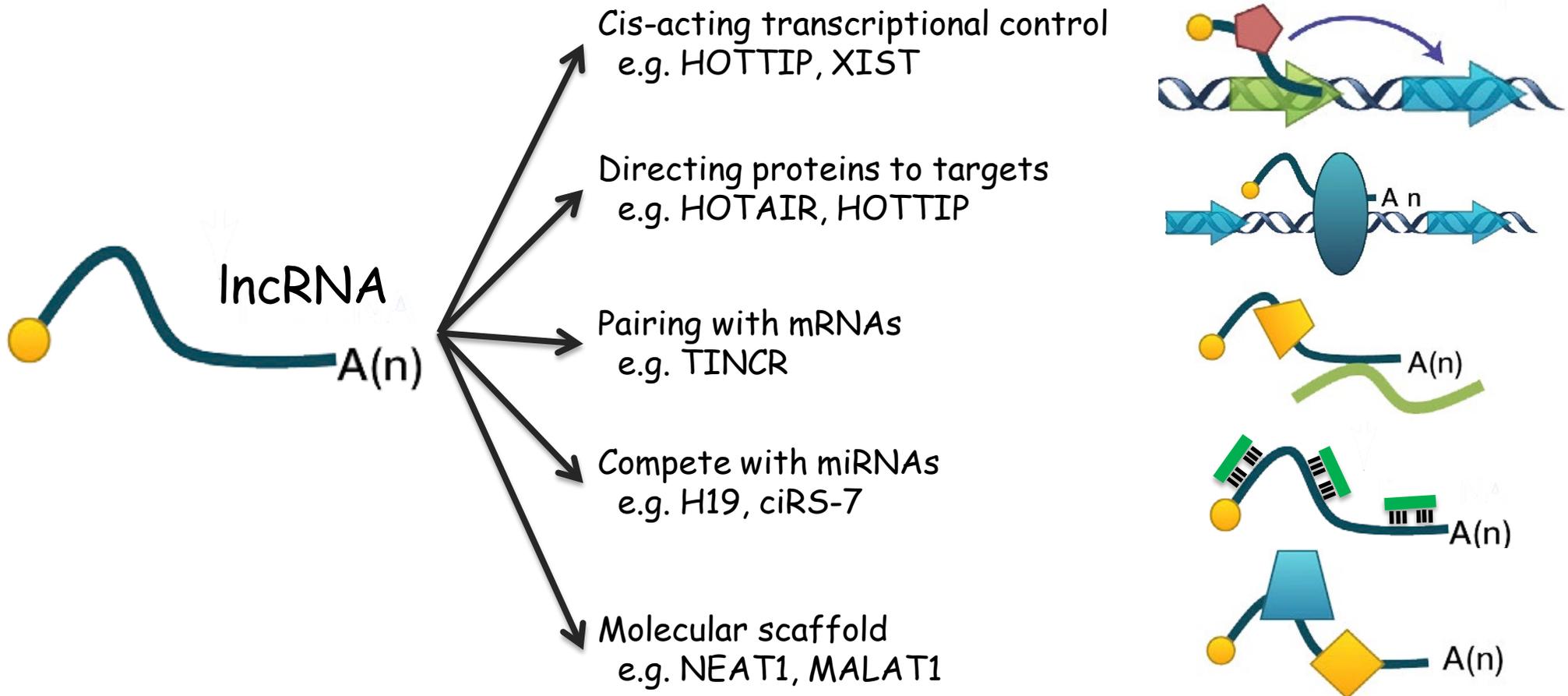
2005

2011

# より長く機能説明が不十分な long non-coding RNA (lncRNA) に焦点を

Only less than 2% of the genome contain information for proteins, while more than 70% of the genome are transcribed.

lncRNAs lacks coding capacity, arbitrarily defined as those longer than 200nt.



# システム生物学者との素晴らしき出会い



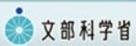
文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究 (研究領域提案型)(複合領域: 4701)  
研究期: 平成27年度~31年度

がんシステムの新次元俯瞰と攻略  
Conquering cancer through neo-dimensional systems understanding

- ホーム
- システム癌新次元
- 研究目的
- 計画研究
- 公募研究
- 総括明
- お問い合わせ



- みんなとがん研究
- 研究成果
- ソフトウェア
- 活動ログ
- システム癌新次元関連研究



twitter



## 新着情報

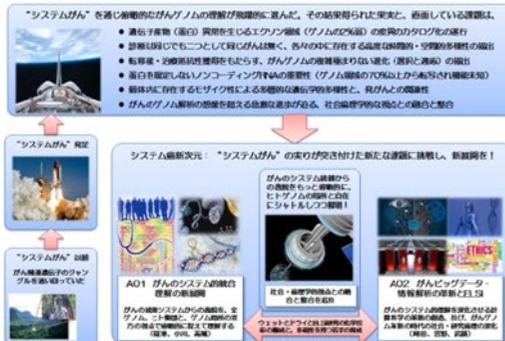
■2015年7月29日(水)

この Web サイトを作っています。

## システム癌新次元の研究概要

平成22年度から26年度まで実施した新学術領域研究「システムがん」では、がんオミクス研究にスーパーコンピュータを駆使した数理/統計モデリングやデータ解析の手法を融合させることで、がん研究を加速し、それ以前の個別的研究では考えられなかった規模の拡大をなし、画期的成果を出すことができました。しかし、その5年の研究成果は、同種類のがん検体だけでなく、一人の患者の同じがん組織内においても想像を超えたがんの多様性が見い出すことでもありました。このようながんのシステム異常の複雑さの本態が次第に解ってくるにつれ、がんの発生、進展過程、診断、予防、治療戦略などについて、これまでの考え方を変えなければならず、がん研究を次のステップへ進めるべく複合領域の新学術領域研究として新たな研究を始めようではありませんか。【がんの複雑性のシステム的理解を目指した新次元の統合的研究】

## がんの複雑性のシステム的理解を目指した新次元の統合的研究



<https://liekesteen.hotglue.me/?jungle> 2019/06/10

<https://newswitch.jp/p/2945> 2019/06/10

<https://en.wikipedia.org/wiki/STS-132> 2019/06/10

<http://dnagarden.hgc.jp/miyano/ja/doku.php> 2019/06/10



宮野悟博士

システム生物学者



がん研究者



がん関連遺伝子のジャングルを這い回る私?



<https://www.stayadventure.com/2015/10/eco-adventure-puerto-valarta-mexico/> 2019/06/10

# 肺がんにおけるMYCの異常が報じられてから35年余り

NATURE VOL. 306 10 NOVEMBER 1983

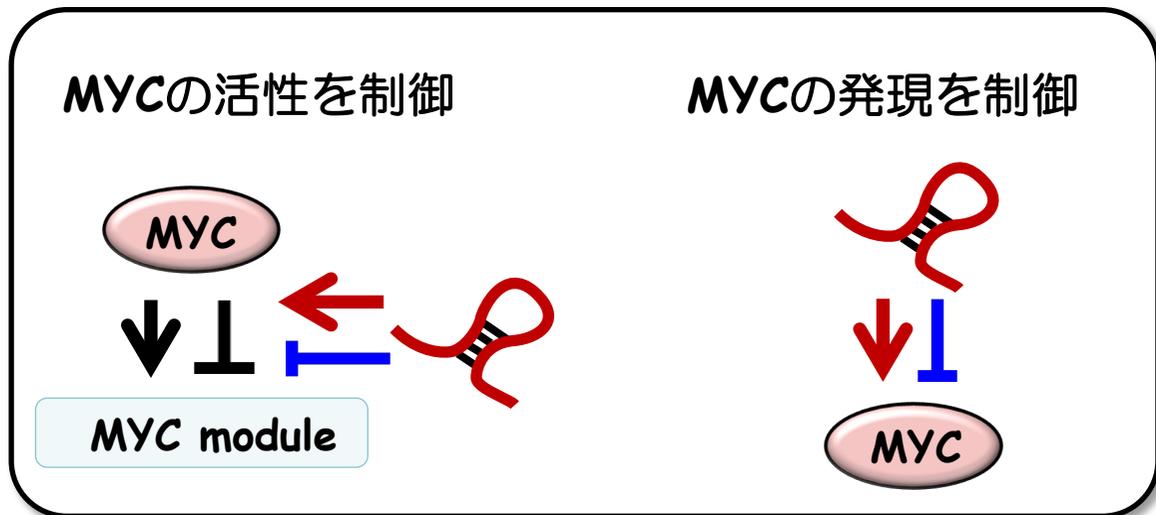
## Amplification and expression of the c-myc oncogene in human lung cancer cell lines

Cameron D. Little, Marion M. Nau,  
Desmond N. Carney, Adl F. Gazdar  
& John D. Minna

NCI-Navy Medical Oncology Branch, National Cancer Institute,  
National Institutes of Health, and Naval Hospital, Bethesda,  
Maryland 20814, USA

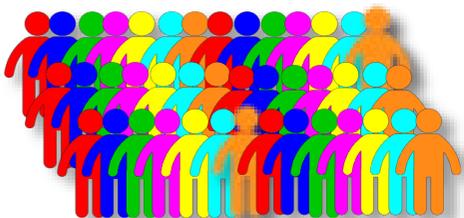
1983年に初めて報告されたヒト肺癌におけるMYC 遺伝子の異常

## MYCの活性を制御するlncRNAの探索・同定

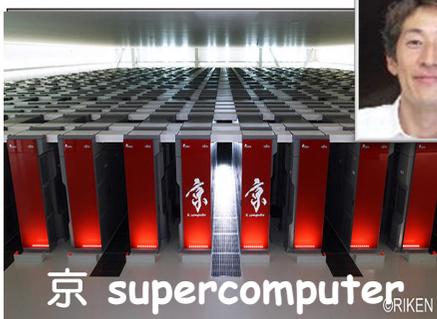


島村徹平博士

梶野泰祐博士



肺腺癌患者と培養細胞株の  
大規模発現プロファイル



システム生物学的解析

<https://newsswitch.jp/p/2945> 2019/06/10



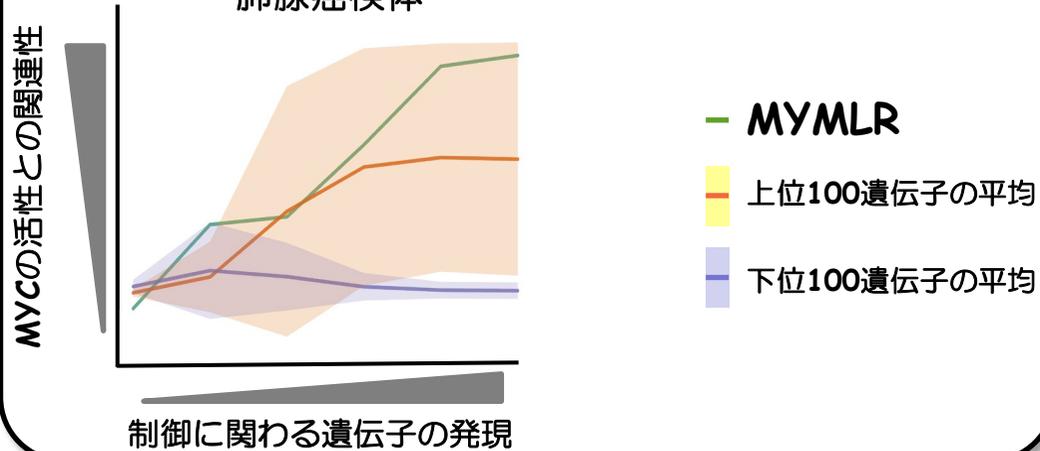
<https://pixabay.com/ja/> 2019/06/10

実験的検証と分子機序解明

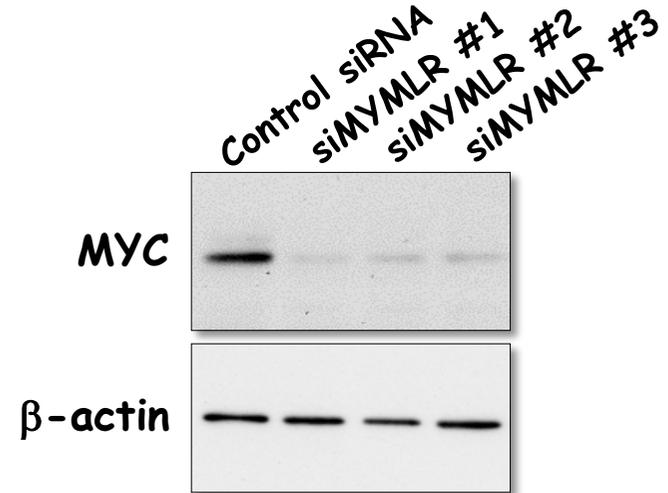
# MYC-modulating lncRNA (MYMLR) の同定

京を用いたGIMLET解析による候補遺伝子の探索

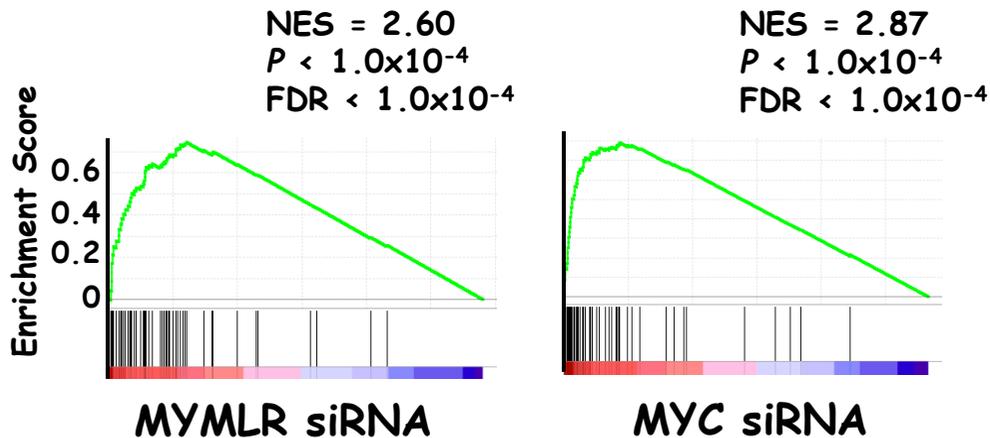
肺腺癌検体



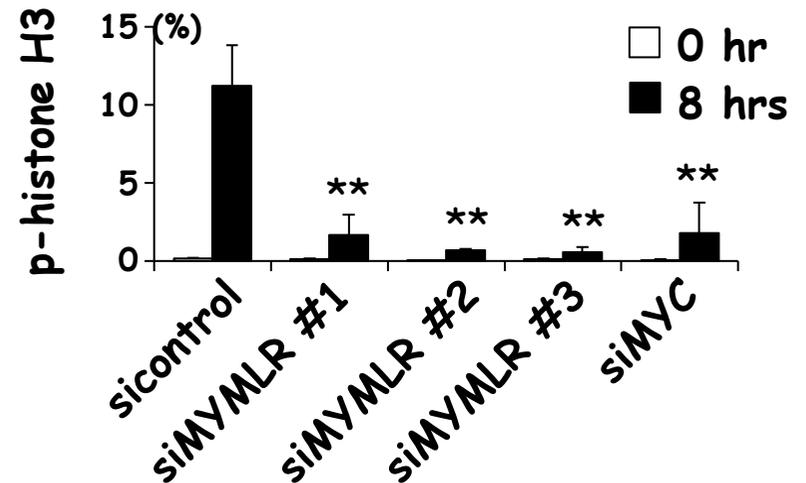
siMYMLRによるMYCの発現低下



GSEA解析 (HALLMARK MYC TARGETS V2)

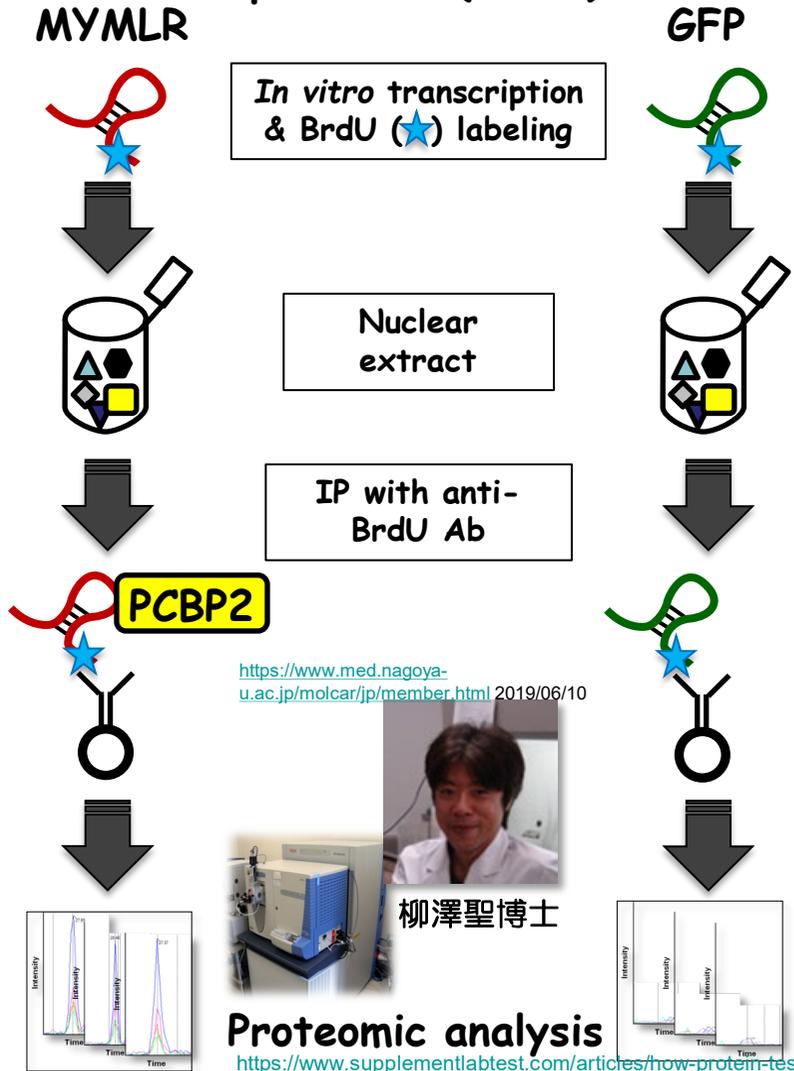


siMYMLRとsiMYCによる細胞周期進行の抑制

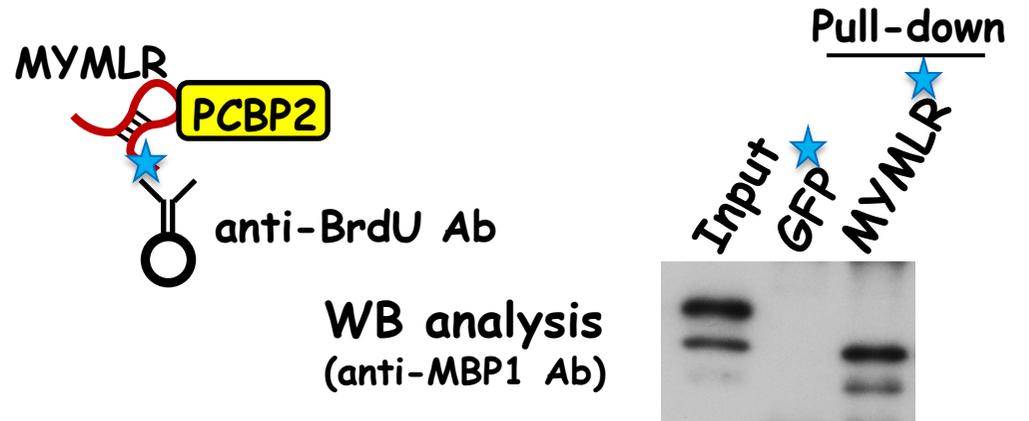


# MYMLRとPCBP2の結合を介したMYCの発現維持

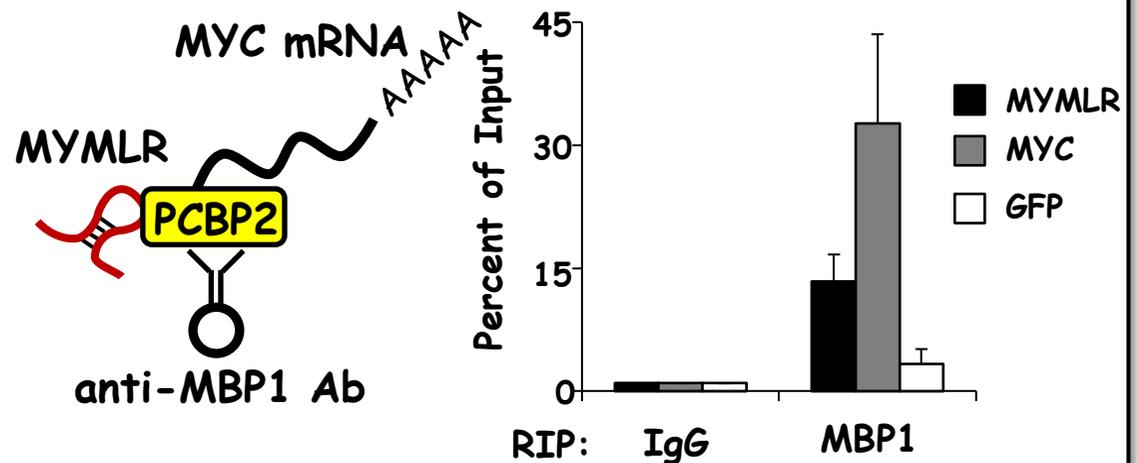
## Identification of MYMLR-binding protein 1 (MBP1)



## RNA pull-down assay using cell extract

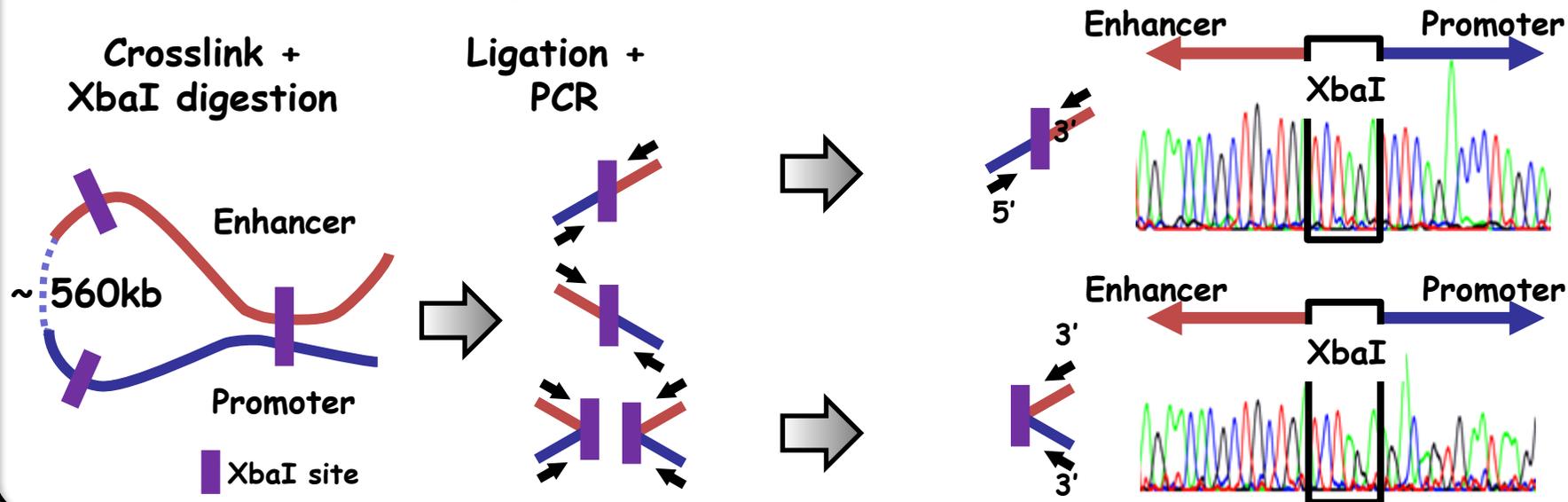


## RNA immunoprecipitation assay

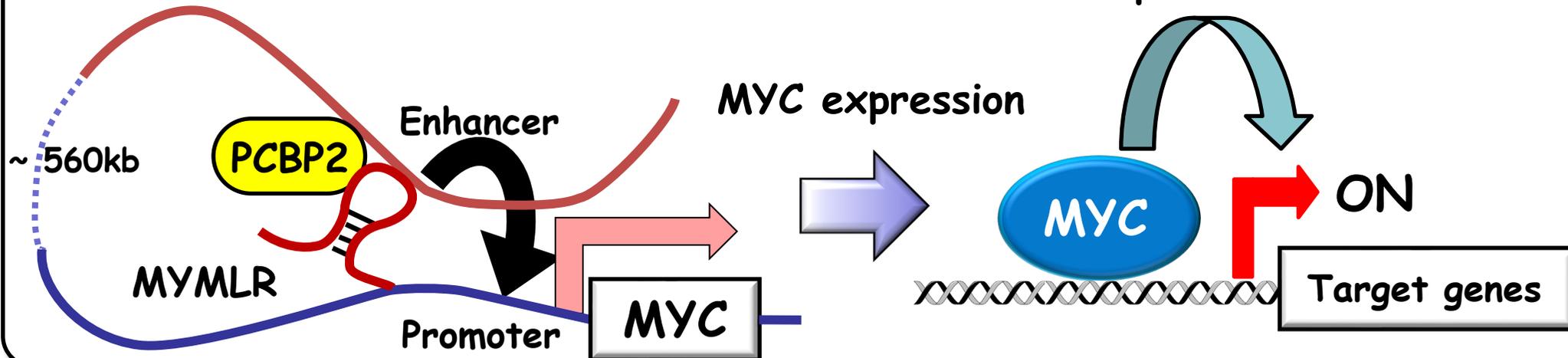


# MYMLRによるMYCの発現の維持機構の解明

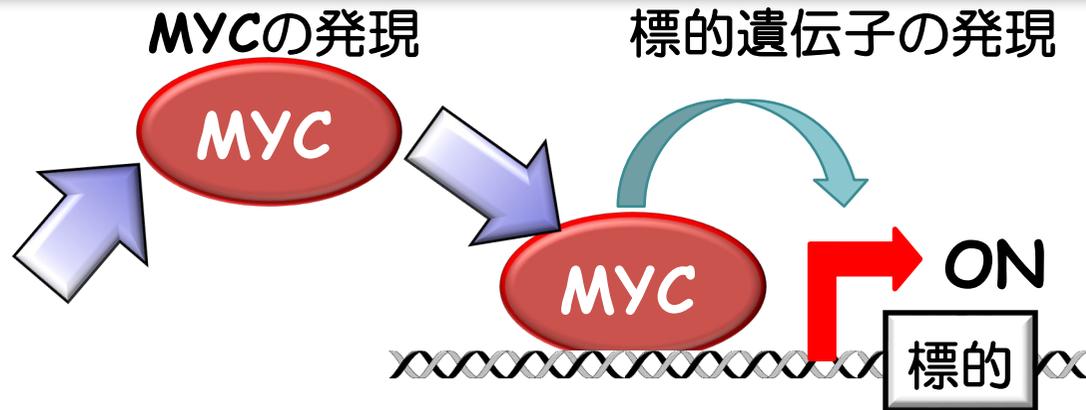
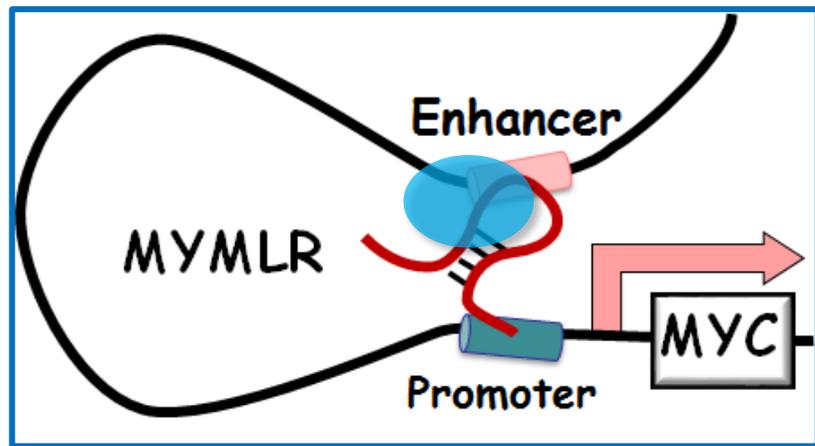
## 3C assay: Chromosome Conformation Capture assay



MYMLRとPCBP2は、ループ構造を取らせてenhancerとpromoterを近接させる



# これまで30年以上も研究されてきたMYCでさえ！



Kajino T, et al. submitted

NATURE VOL. 306 10 NOVEMBER 1983

## Amplification and expression of the c-myc oncogene in human lung cancer cell lines

Cameron D. Little, Marion M. Nau,  
Desmond N. Carney, Adl F. Gazdar  
& John D. Minna

NCI-Navy Medical Oncology Branch, National Cancer Institute,  
National Institutes of Health, and Naval Hospital, Bethesda,  
Maryland 20814, USA

## 2万4千報以上

### PubMedの検索結果 (MYC+cancer)

<https://www.stayadventure.us.com/2015/10/eco-adventure-puerto-vallarta-mexico/> 2019/06/10

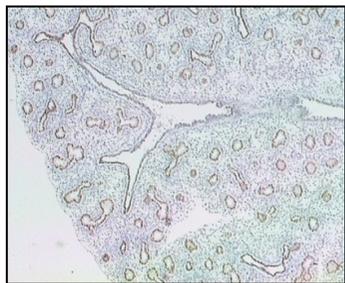


<https://liekesteen.hotglue.me/?jungle> 2019/06/10

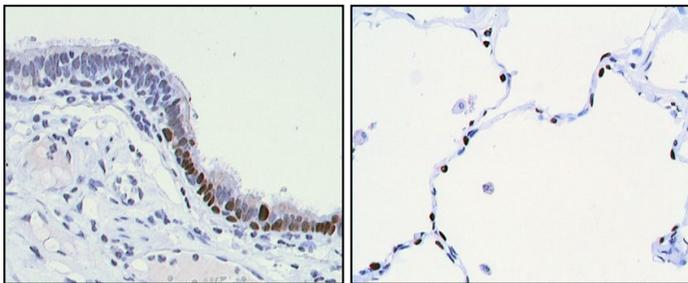
がんの発生・進展の鍵を握る non-coding RNA の探索・同定と機能解明  
における、ドライとウェットを統合した研究アプローチの有用性を示す

# 優れた病理形態学者を共同研究者に持つ幸運

胎児肺



成人正常肺



## TTF-1 (NKX2-1/TITF1):

- ホメオドメインを持つ転写因子
- 末梢肺、甲状腺、脳で特異的な発現
- KOマウスは、末梢肺の形成不全を示す



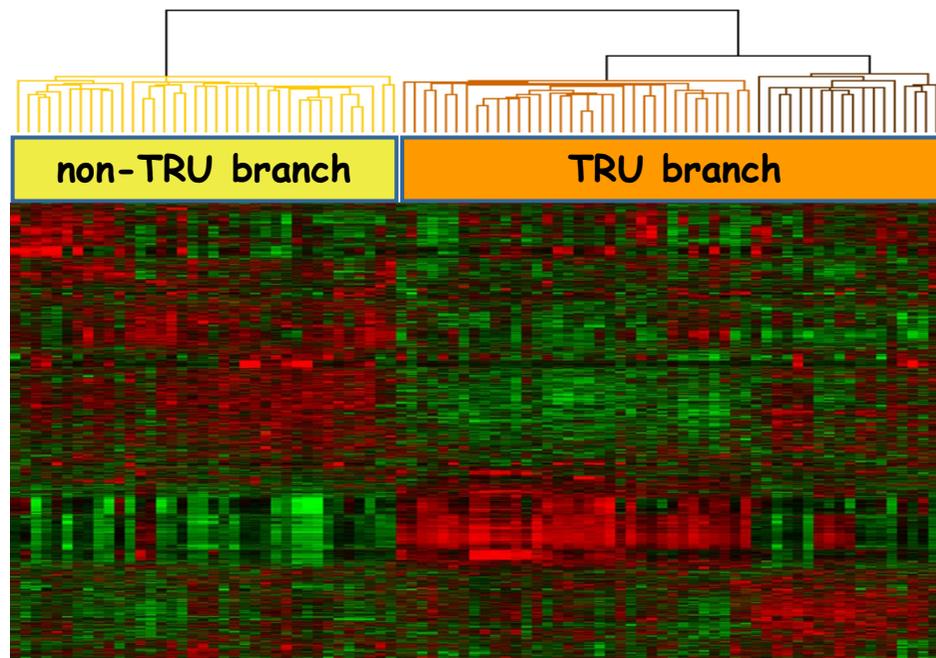
谷田部恭博士

The American Journal of Surgical Pathology 2005  
TTF-1 Expression in Pulmonary Adenocarcinoma  
Yasushi Yatabe, M.D., Tetsuya Mitsudomi, M.D.,  
Takashi Takahashi, M.D.

<https://www.pref.aichi.jp/cancer-center/hosp/02shinryo/kakuka/idenshi.html> 2019/06/10

- TTF-1は、**terminal respiratory unit (TRU)** のリネジマーカー
- 肺腺癌の過半を占める、TRU細胞への類似性、特徴的な遺伝子変異、TTF-1の高発現を示す“**TRU型肺腺癌**”という概念を提唱

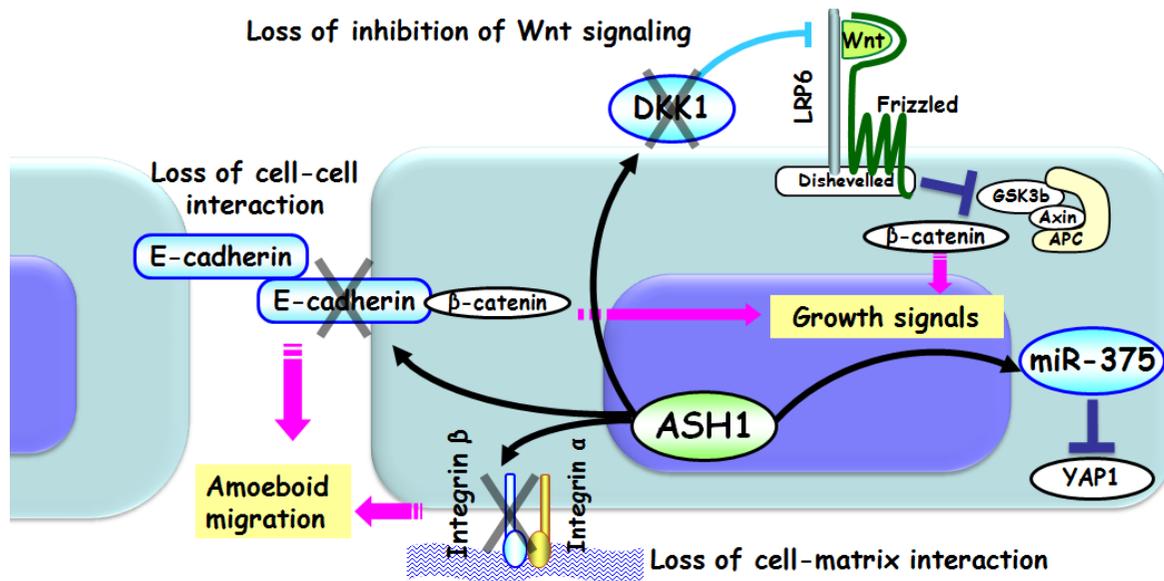
## 遺伝子発現プロファイルが示すTTF-1陽性TRU型肺腺がん



Takeuchi T, et al. J Clin Oncol, 2005

# TTF-1は肺腺癌のリネジ生存癌がん伝子かも、と思い始める

- 1) TRU型肺腺がんのリネジマーカーとしてのTTF-1の同定 Yatabe Y, et al., Am J Surg Pathol, 2002
- 2) 発現プロファイル解析が示すTRU型肺腺がんの存在 Takeuchi T, et al. J Clin Oncol, 2006
- 3) 肺の神経内分泌 (NE) 細胞の形成に必須な転写因子ASH1が、NE分化を示す小細胞がんの生存に必要



彼は愛知県がんセンター時代の私にとって、右腕以上の存在であり、言わば共同経営者でした

故長田啓隆博士

Osada H, et al. Cancer Res. 2005  
Osada H, et al. Cancer Res. 2008  
Nishikawa E, et al. Cancer Res 2011

末梢肺の発生・分化に必須な転写因子のTTF-1は、単なるマーカー蛋白ではなくて、小細胞がんでのASH1のように、肺腺がんの生存シグナルの維持に重要なのでは？

# リネジ生存がん遺伝子としてのTTF-1の同定に先んじる

ASH1の研究で得た知見をもとに研究を開始し、TTF-1が確かに肺腺がんの生存に必要なだという知見を得ていたころ・・・

がんゲノム解析 (TCGA) の立役者の一人で旧知のMeyerson博士のセミクロードの講演 (@名古屋) で、お互いにTTF-1を研究して興味深い結果を得ていることを知る!

Meyersonとの間での紆余曲折のやり取りの末、2007年7月に我々の論文が先に世にでる

Cancer Res 2007; 67: (13). July 1, 2007

Priority Report

Lineage-Specific Dependency of Lung Adenocarcinomas on the Lung Development Regulator TTF-1

Hisaaki Tanaka,<sup>16</sup> Kiyoshi Yanagisawa,<sup>12</sup> Keiko Shinjo,<sup>1</sup> Ayumu Taguchi,<sup>1</sup> Ken Maeno,<sup>1</sup> Shuta Tomida,<sup>1</sup> Yukako Shimada,<sup>1</sup> Hirotaaka Osada,<sup>3</sup> Takayuki Kosaka,<sup>4</sup> Hideo Matsubara,<sup>1</sup> Tetsuya Mitsudomi,<sup>4</sup> Yoshitaka Sekido,<sup>3</sup> Mitsune Tanimoto,<sup>6</sup> Yasushi Yatabe,<sup>5</sup> and Takashi Takahashi<sup>1</sup>

Received 12/27/2006; revised 3/29/2007; accepted 4/30/2007.

その後Meyerson (Harvard大)らのみならず、別の2つのグループ (CSH研, Stanford大)からも、相次いで同様の報告がなされる

PNAS | October 16, 2007 | vol. 104 | no. 42 | 16663–16668

Oncogenic cooperation and coamplification of developmental transcription factor genes in lung cancer

Jude Kendall\*, Qing Liu†, Amy Bakleh†, Alex Krasnitz\*, Ken C. Q. Nguyen†, B. Lakshmi\*, William L. Gerald†, Scott Powers\*†, and David Mu\*†<sup>15</sup>

September 4, 2007 (received for review June 21, 2007)

Oncogene (2008), 1–6

Genomic profiling identifies *TTF1* as a lineage-specific oncogene amplified in lung cancer

KA Kwei<sup>1</sup>, YH Kim<sup>1</sup>, L Girard<sup>2</sup>, J Kao<sup>1</sup>, M Pacyna-Gengelbach<sup>3</sup>, K Salari<sup>4</sup>, J Lee<sup>1</sup>, Y-L Choi<sup>1,5</sup>, M Sato<sup>2</sup>, P Wang<sup>6</sup>, T Hernandez-Boussard<sup>4</sup>, AF Gazdar<sup>2</sup>, I Petersen<sup>3</sup>, JD Minna<sup>2</sup> and JR Pollack<sup>1</sup>

Received 27 July 2007; revised 24 October 2007; accepted 1 December 2007

NATURE | Vol 450 | 6 December 2007

Characterizing the cancer genome in lung adenocarcinoma

Barbara A. Weir<sup>1,2\*</sup>, Michele S. Woo<sup>1\*</sup>, Gad Getz<sup>2\*</sup>, Sven Perner<sup>3,4</sup>, Li Ding<sup>5</sup>, Rameen Beroukhi<sup>1,2</sup>, William M. Lin<sup>1,2</sup>, Michael A. Province<sup>6</sup>, Aldi Kraja<sup>6</sup>, Laura A. Johnson<sup>3</sup>, Kinjal Shah<sup>1,2</sup>, Mitsuo Sato<sup>8</sup>, Roman K. Thomas<sup>1,2,9,10</sup>, Justine A. Barletta<sup>3</sup>, Ingrid B. Borecki<sup>6</sup>, Stephen Broderick<sup>11,12</sup>, Andrew C. Chang<sup>14</sup>, Derek Y. Chiang<sup>1,2</sup>, Lucian R. Chirieac<sup>3,16</sup>, Jeonghee Cho<sup>1</sup>, Yoshitaka Fujii<sup>18</sup>, Adi F. Gazdar<sup>8</sup>, Thomas Giordano<sup>15</sup>, Heidi Greulich<sup>1,2</sup>, Megan Hanna<sup>1,2</sup>, Bruce E. Johnson<sup>1</sup>, Mark G. Kris<sup>11</sup>, Alex Lash<sup>11</sup>, Ling Lin<sup>5</sup>, Neal Lindeman<sup>3,16</sup>, Elaine R. Mardis<sup>5</sup>, John D. McPherson<sup>19</sup>, John D. Minna<sup>3</sup>, Margaret B. Morgan<sup>19</sup>, Mark Nadel<sup>1,2</sup>, Mark B. Orringer<sup>14</sup>, John R. Osborne<sup>5</sup>, Brad Ozenberger<sup>20</sup>, Alex H. Ramos<sup>1,2</sup>, James Robinson<sup>2</sup>, Jack A. Roth<sup>21</sup>, Valerie Rusch<sup>11</sup>, Hidefumi Sasaki<sup>18</sup>, Frances Shepherd<sup>25</sup>, Carrie Sougnez<sup>2</sup>, Margaret R. Spitz<sup>22</sup>, Ming-Sound Tsao<sup>25</sup>, David Twomey<sup>2</sup>, Roel G. W. Verhaak<sup>2</sup>, George M. Weinstock<sup>19</sup>, David A. Wheeler<sup>19</sup>, Wendy Winckler<sup>1,2</sup>, Akihiko Yoshizawa<sup>11</sup>, Soyoung Yu<sup>1</sup>, Maureen F. Zakowski<sup>11</sup>, Qunyan Zhang<sup>6</sup>, David G. Beer<sup>14</sup>, Ignacio I. Wistuba<sup>23,24</sup>, Mark A. Watson<sup>7</sup>, Levi A. Garraway<sup>1,2</sup>, Marc Ladanyi<sup>11,12</sup>, William D. Travis<sup>11</sup>, William Pao<sup>11,12</sup>, Mark A. Rubin<sup>2,3</sup>, Stacey B. Gabriel<sup>2</sup>, Richard A. Gibbs<sup>19</sup>, Harold E. Varmus<sup>13</sup>, Richard K. Wilson<sup>5</sup>, Eric S. Lander<sup>2,17,26</sup> & Matthew Meyerson<sup>1,2,16</sup>

Received 12 April; accepted 10 October 2007.

# TTF-1 はがん遺伝子なのに良好な術後予後と関連する

VOLUME 27 · NUMBER 2 · JANUARY 10 2009

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

## Thyroid Transcription Factor 1 Is an Independent Prognostic Factor for Patients With Stage I Lung Adenocarcinoma

Valsamo K. Anagnostou, Konstantinos N. Syrigos, Gerold Bepler, Robert J. Homer, and David L. Rimm

Journal of Pathology

J Pathol 2009; 217: 65–72

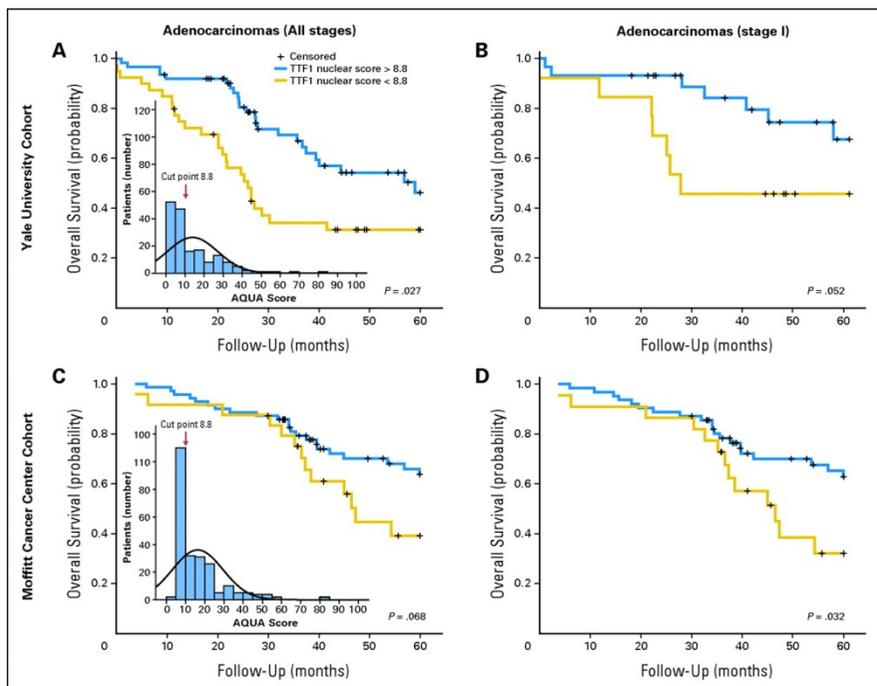
Published online 11 September 2008 in Wiley InterScience

(www.interscience.wiley.com) DOI: 10.1002/path.2443

Original Paper

## TTF1 expression in non-small cell lung carcinoma: association with TTF1 gene amplification and improved survival

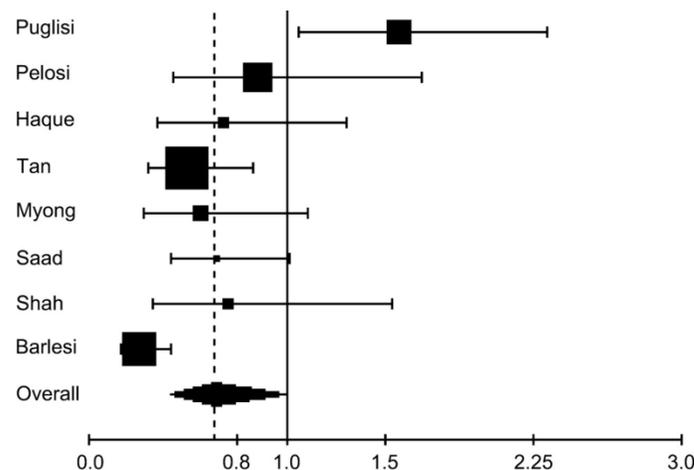
S Perner,<sup>1#</sup> PL Wagner,<sup>1#</sup> A Soltermann,<sup>2</sup> C LaFargue,<sup>1</sup> V Tischler,<sup>2</sup> BA Weir,<sup>5,6</sup> W Weder,<sup>3</sup> M Meyerson,<sup>5,6,7</sup> TJ Giordano,<sup>4</sup> H Moch<sup>2</sup> and MA Rubin<sup>1\*</sup>



Annals of Oncology 17: 1673–1676, 2006

## Thyroid transcription factor 1—a new prognostic factor in lung cancer: a meta-analysis

T. Berghmans<sup>1\*</sup>, M. Paesmans<sup>2</sup>, C. Mascaux<sup>1</sup>, B. Martin<sup>1</sup>, A.-P. Meert<sup>1</sup>, A. Haller<sup>3</sup>, J.-J. Lafitte<sup>4</sup> & J.-P. Sculier<sup>1</sup>



# TTF-1の標的のMYBPHによるROCK1を介したactomyosin系の阻害

The EMBO Journal (2012) 31, 481–493

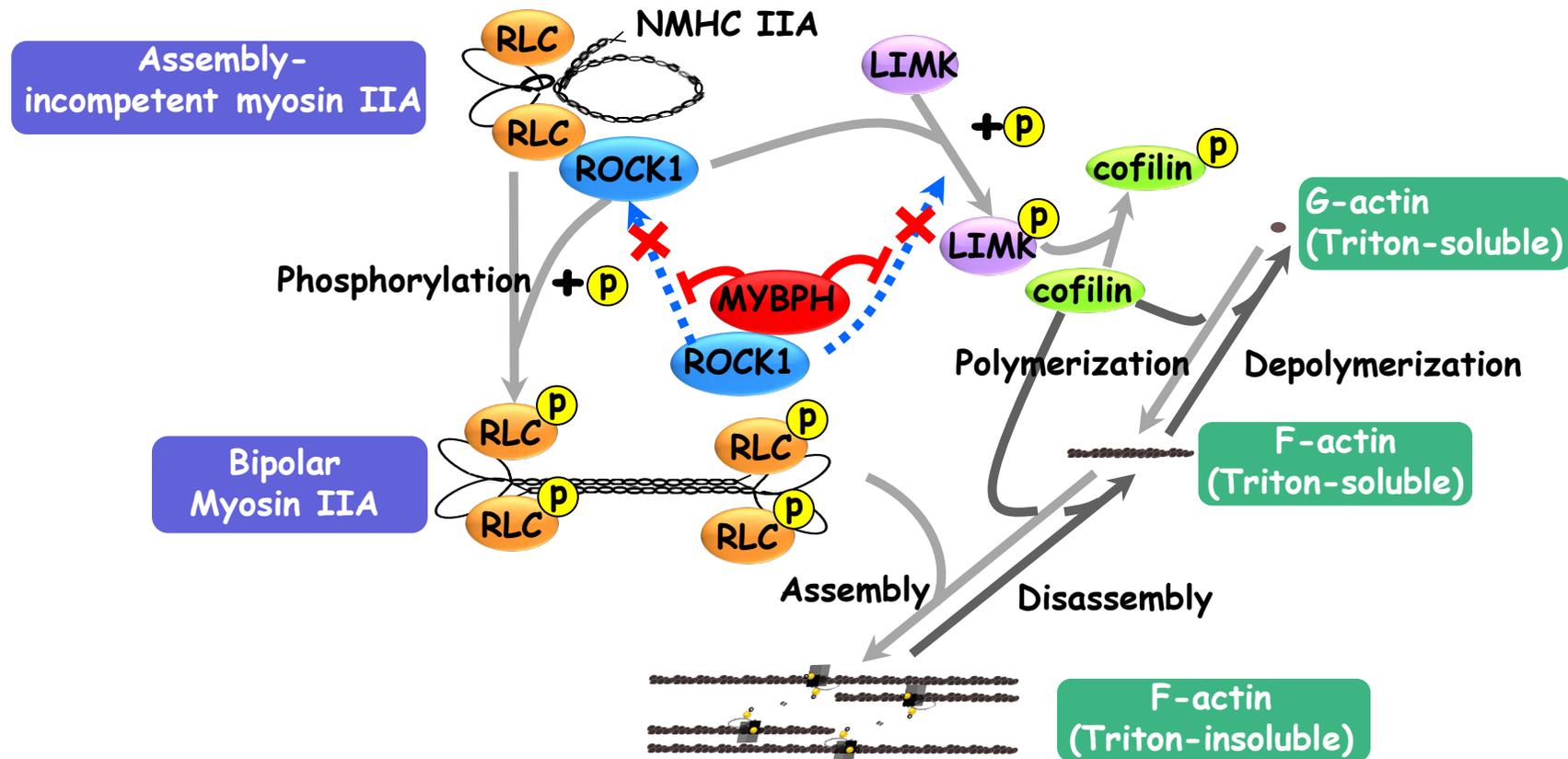
## MYBPH, a transcriptional target of TTF-1, inhibits ROCK1, and reduces cell motility and metastasis

Yasuyuki Hosono<sup>1,2</sup>, Tomoya Yamaguchi<sup>1</sup>,  
Eri Mizutani<sup>1</sup>, Kiyoshi Yanagisawa<sup>1,3</sup>,  
Chinatsu Arima<sup>1</sup>, Shuta Tomida<sup>1</sup>,  
Yukako Shimada<sup>1</sup>, Michiyo Hiraoka<sup>1</sup>,  
Seiichi Kato<sup>1</sup>, Kohei Yokoi<sup>2</sup>,  
Motoshi Suzuki<sup>1</sup> and Takashi Takahashi<sup>1,\*</sup>



細野祥之博士

[http://www.pref.aichi.jp/cancer-center/ri/01bumon/02shuyo\\_byori/03member.html](http://www.pref.aichi.jp/cancer-center/ri/01bumon/02shuyo_byori/03member.html) 2019/06/10



# TTF-1陽性肺腺がんではMYBPHはDNAメチル化で抑制される

TTF-1リネジ生存がん遺伝子

~~MYBPH~~

CpG methylation

?

TTF-1による生存シグナルは何が伝えているのか?

生存シグナル

Actomyosin assembly

がん細胞の運動、浸潤、転移

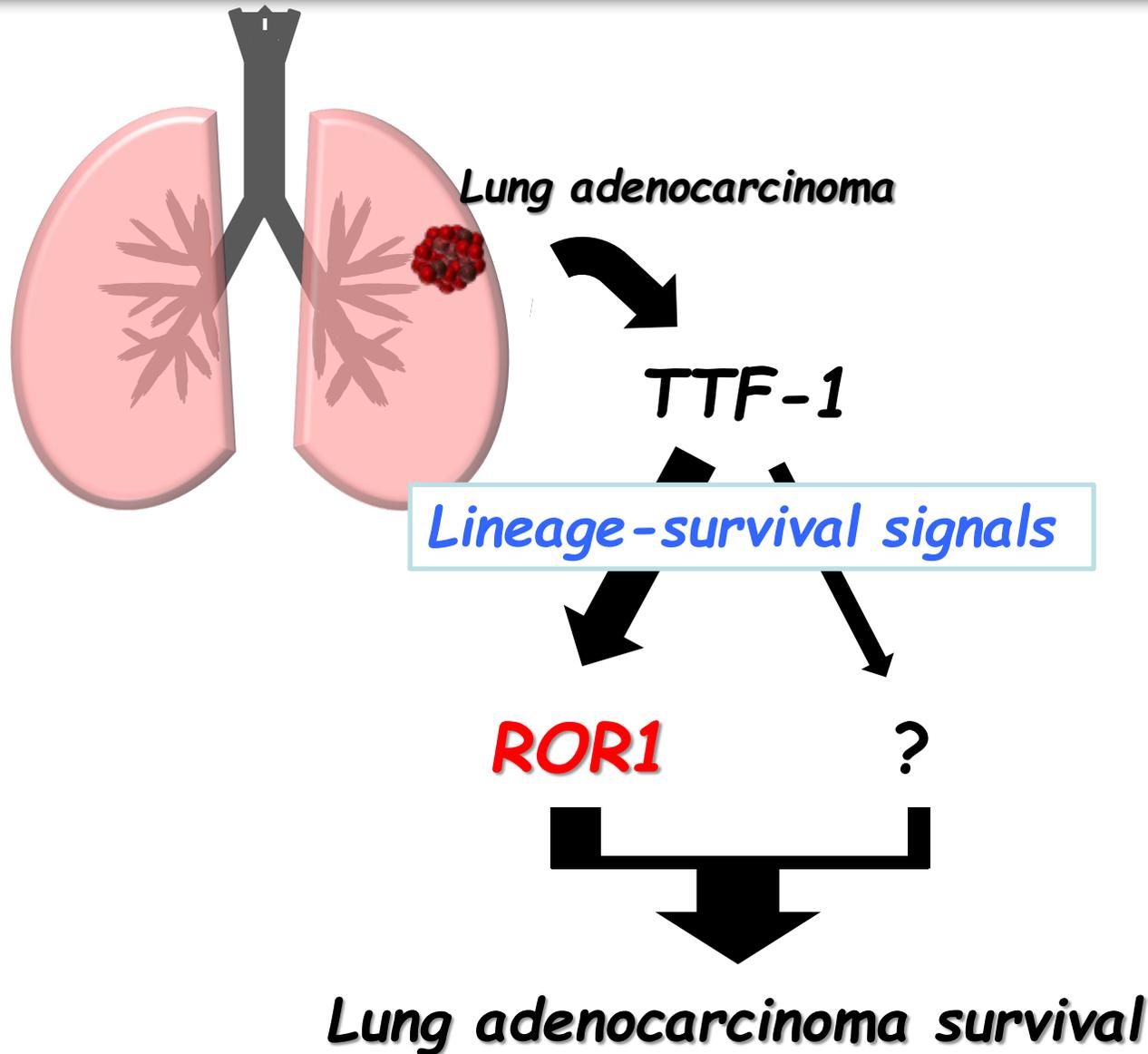
不良な予後

TTF-1 high / MYBPH low の肺腺がんのDNAメチル化による抑制

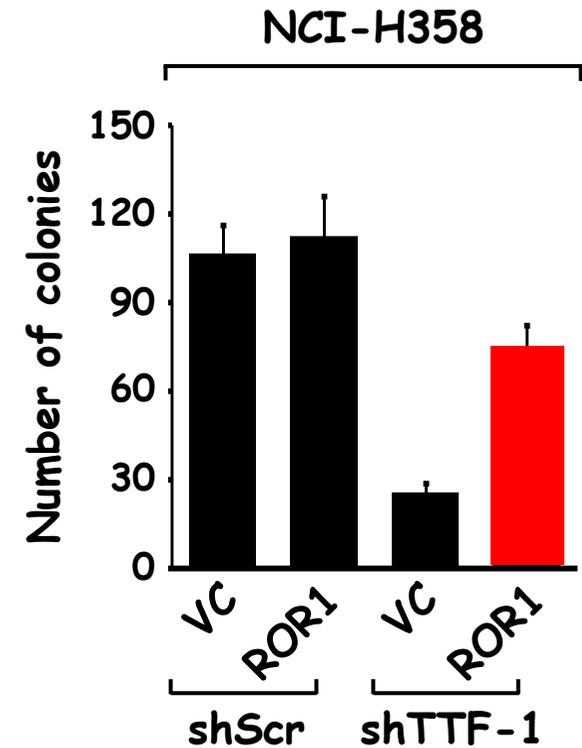
TTF-1	MYBPH	
	High	Low
High	25	24
Low	9	32

P=0.0051

# TTF-1に転写活性化されて生存シグナルを伝えるROR1



Colony formation assay



# TTF-1の標的のROR1によるEGFRからの生存シグナルの維持

**Cell PRESS** Cancer Cell Article

**NKX2-1/TTF1/TTF-1-Induced ROR1 Is Required to Sustain EGFR Survival Signaling in Lung Adenocarcinoma**

Tomoya Yamaguchi,<sup>1</sup> Kiyoshi Yanagisawa,<sup>1,2</sup> Ryoji Sugiyama,<sup>1</sup> Yasuyuki Hosono,<sup>1</sup> Yukako Shimada,<sup>1</sup> Chinatsu Arima,<sup>1</sup> Seichi Kato,<sup>3</sup> Shuta Tomida,<sup>1</sup> Motoshi Suzuki,<sup>1</sup> Hiroataka Osada,<sup>4</sup> and Takashi Takahashi<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Division of Molecular Carcinogenesis, Center for Neurological Diseases and Cancer, Nagoya University Graduate School of Medicine, Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japan  
<sup>2</sup>Institute for Advanced Research, Nagoya University, Chikusa-ku, Nagoya 464-8601, Japan  
<sup>3</sup>Department of Pathology and Laboratory Medicine, Nagoya University Hospital, Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japan  
<sup>4</sup>Division of Molecular Oncology, Aichi Cancer Center Research Institute, Chikusa-ku, Nagoya 464-8681, Japan  
 \*Correspondence: tak@med.nagoya-u.ac.jp  
 DOI 10.1016/j.ccr.2012.02.008

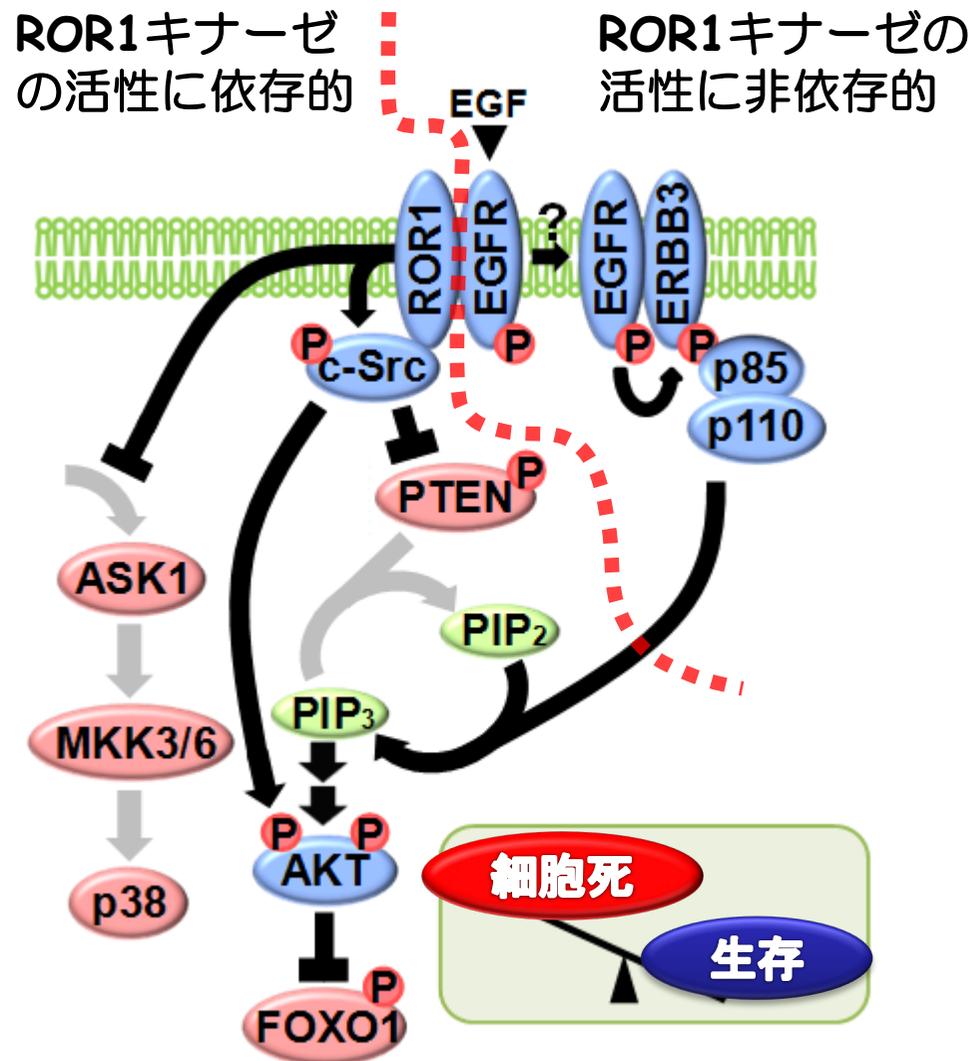
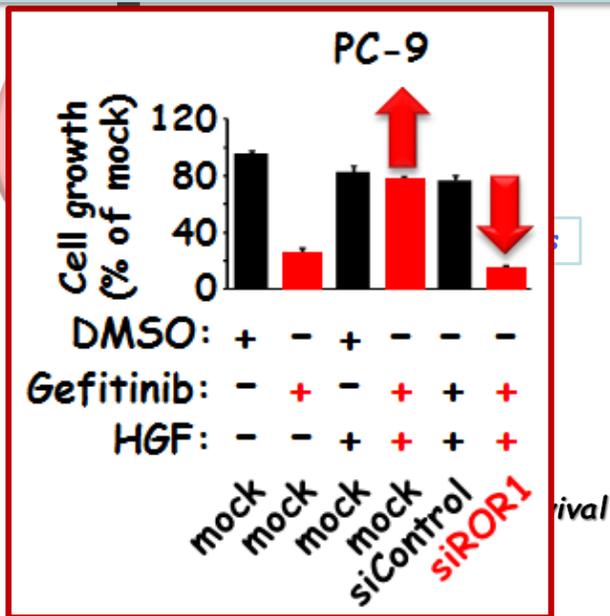
Yamaguchi T, et al., *Cancer Cell*, 2012

ROR1の抑制が、バイパス経路 (HGF-MET) の活性によるEGFR-TKI耐性にも有効な理由は？



山口知也博士

<https://www.kumamoto-u.ac.jp/daigakujouhou/kouhou/pressrelease/2017-file/release170411.pdf>  
2019/06/10

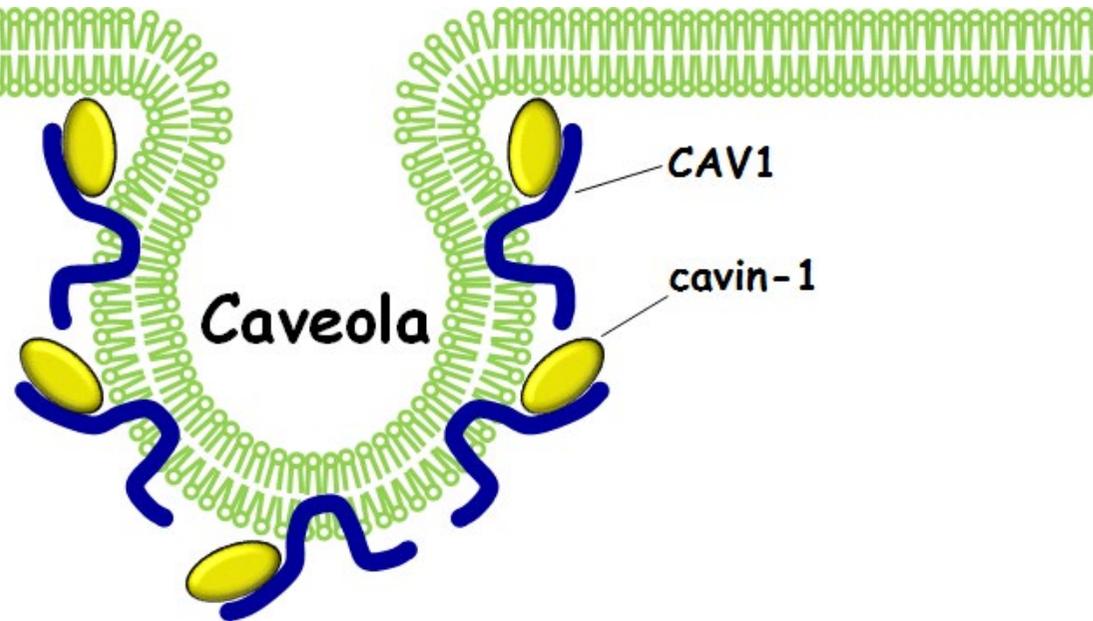


ROR1は、EGFRのシグナル伝達の維持に必要

# カベオラ（微小な細胞膜の陥凹）の形成に必須なCAV1とcavin-1の結合

細胞外

細胞内

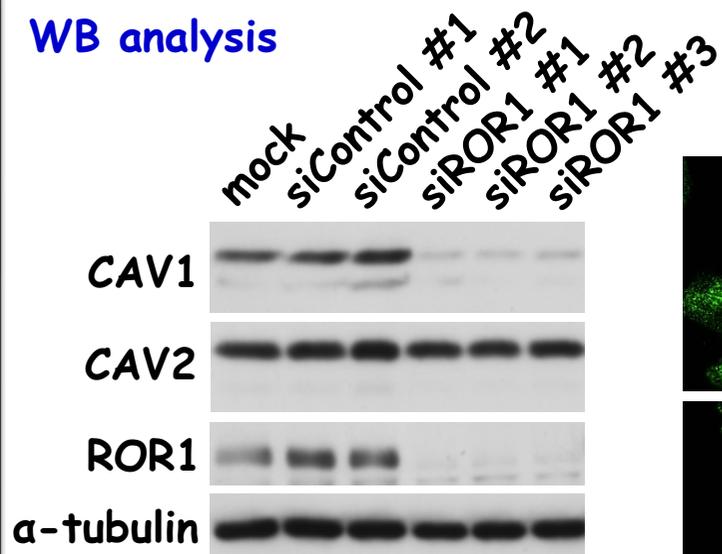


- 受容体型チロシンキナーゼのシグナリングプラットフォームとして機能する  
直径50-100ミクロン程度のフラスコ状の細胞膜の陥凹
- Caveolin-1 (CAV1) とcavin-1との結合が、カベオラの形成に必須
- カベオラにCAV1とcavin-1がリクルートされて結合するメカニズムは不明

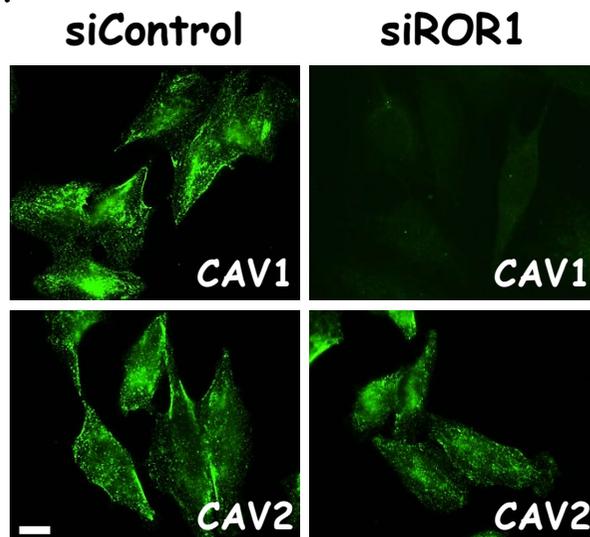
# ROR1のKDによるCAV1の発現とカベオラ構造の著減

NCI-H1975

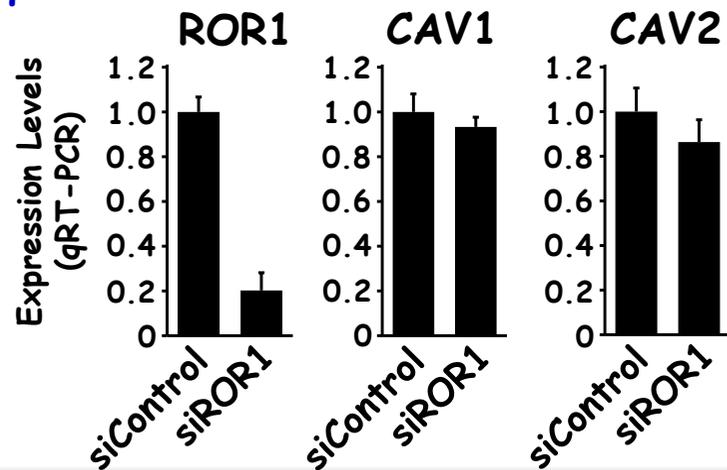
WB analysis



IF staining

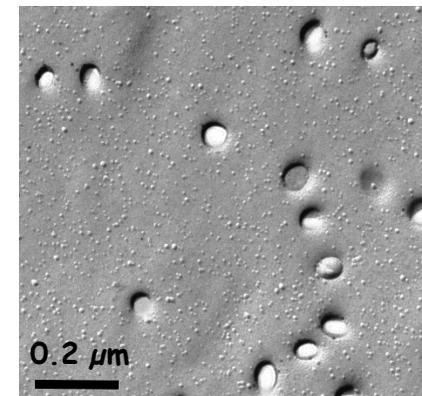


qRT-PCR

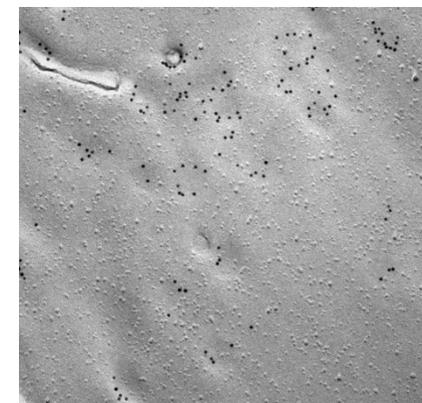


Immunoelectron microscopy using freeze-fracture replicas

siControl



siROR1

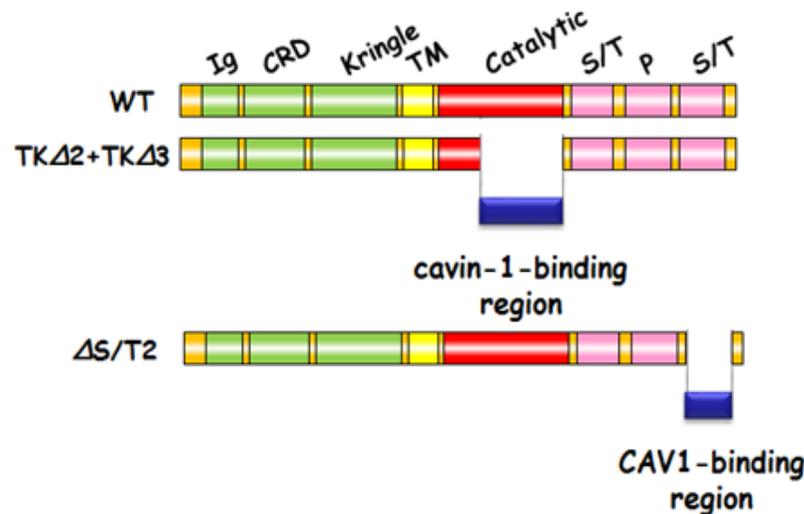
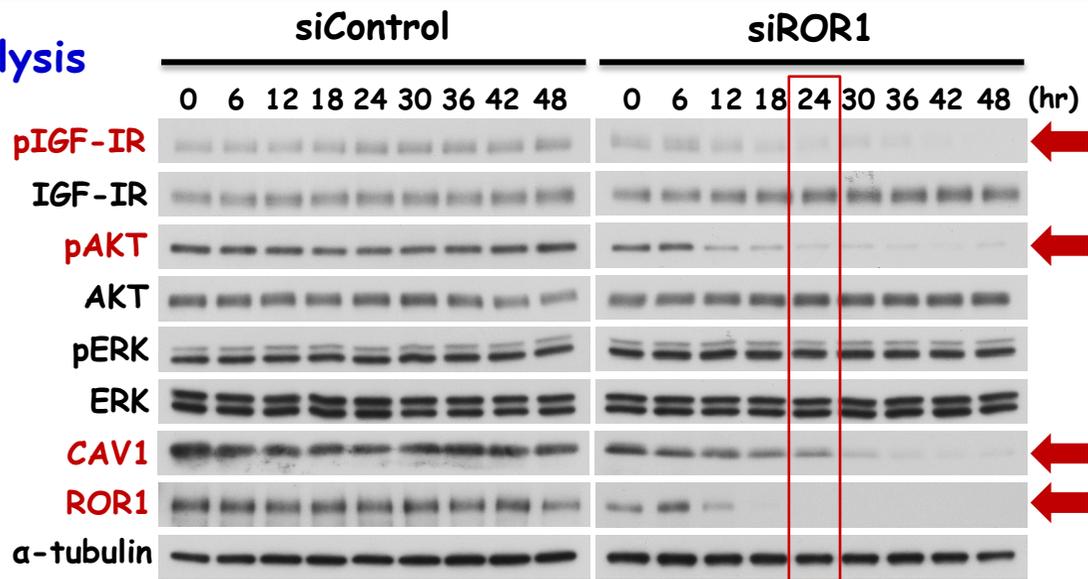


NCI-H1975

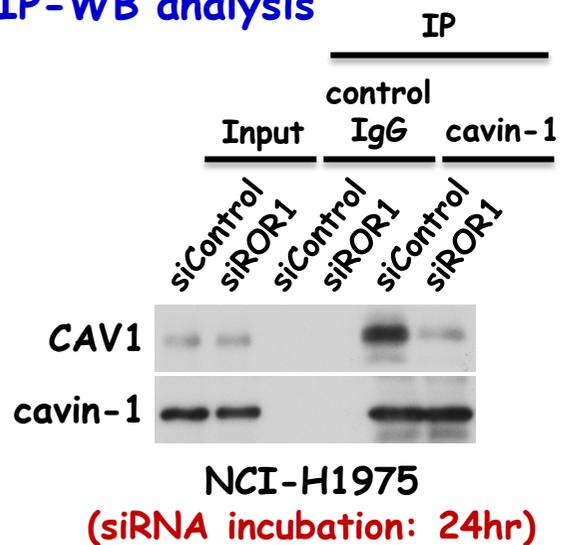
名大・藤本豊士先生による解析

# ROR1によるCAV1・cavin-1結合とCAV1細胞内局在の維持

## WB analysis



## IP-WB analysis

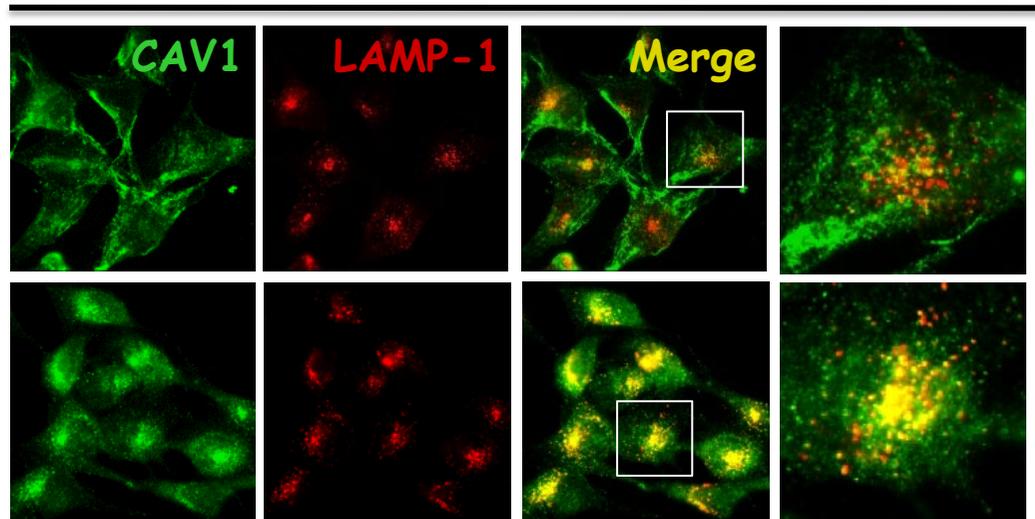


## Two-color IF

siControl

siROR1

## NCI-H1975 (siRNA incubation: 24hr)



LAMP-1: an endosome/lysosome marker

# ROR1によるカベオラ形成の維持と多様なRTKからの生存シグナルの維持



Published 4 Jan 2016

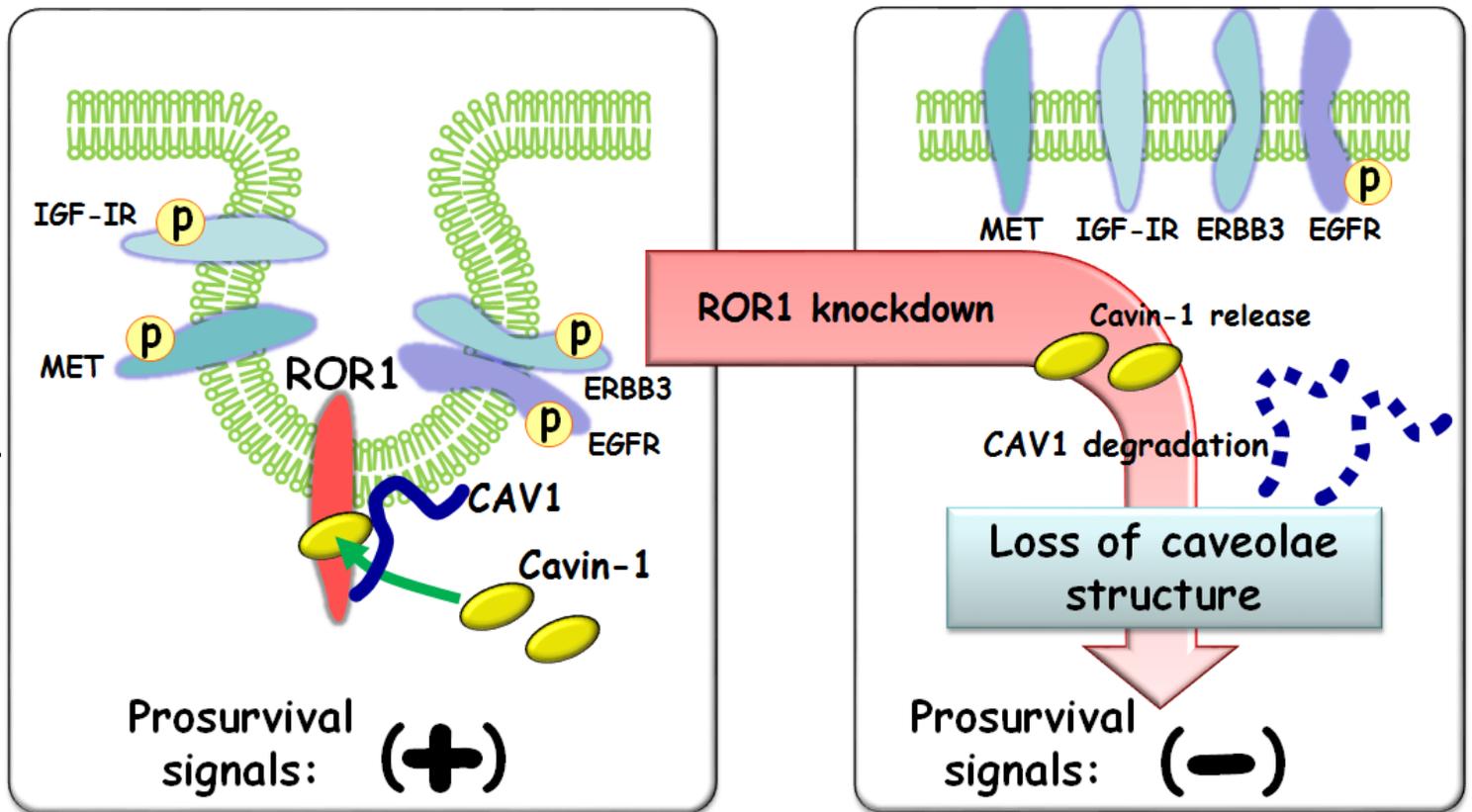
DOI: 10.1038/ncomms10060

OPEN

## ROR1 sustains caveolae and survival signalling as a scaffold of cavin-1 and caveolin-1

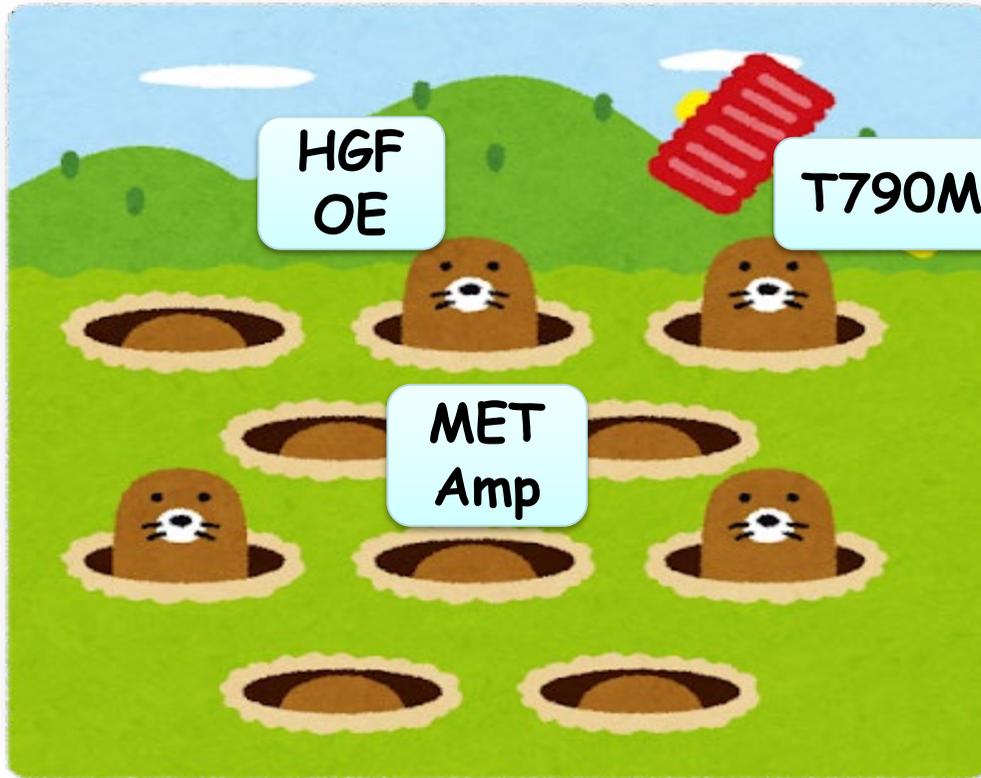
Tomoya Yamaguchi<sup>1</sup>, Can Lu<sup>1</sup>, Lisa Ida<sup>1</sup>, Kiyoshi Yanagisawa<sup>1</sup>, Jiro Usukura<sup>2</sup>, Jinglei Cheng<sup>3</sup>, Naoe Hotta<sup>1</sup>, Yukako Shimada<sup>1</sup>, Hisanori Isomura<sup>1</sup>, Motoshi Suzuki<sup>1</sup>, Toyoshi Fujimoto<sup>3</sup> & Takashi Takahashi<sup>1</sup>

- ROR1 は、CAV1 と cavin-1 の結合を促す scaffold として機能
- CAV1 の lysosome への移動と分解を抑制し、カベオラ形成を維持
- RTK からの生存シグナルの維持に寄与



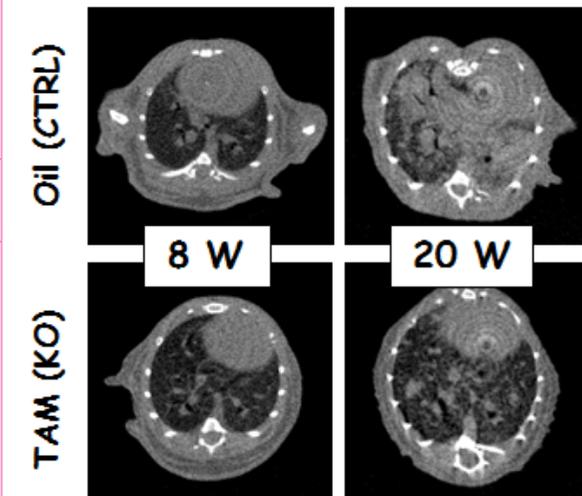
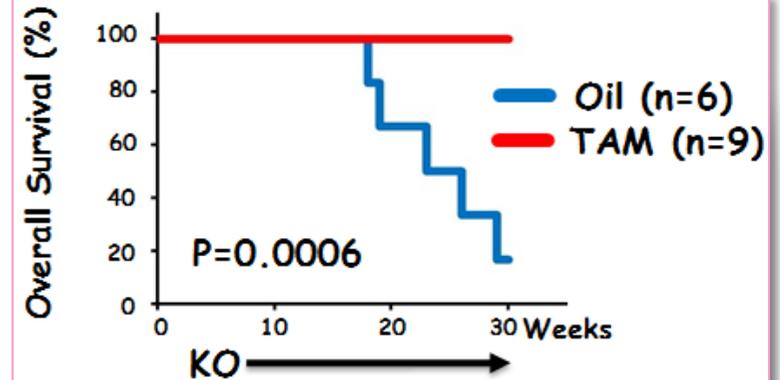
# ROR1の阻害で“モグラ叩き”を克服する

AMEDの次世代がん（P-DIRECT, P-CREATE）の支援を受けて、分子標的薬の開発を目指している



<https://www.irasutoya.com/> 2019/06/10

ROR1のコンディショナルKOによる変異EGFRに起因する肺腺がんの抑制



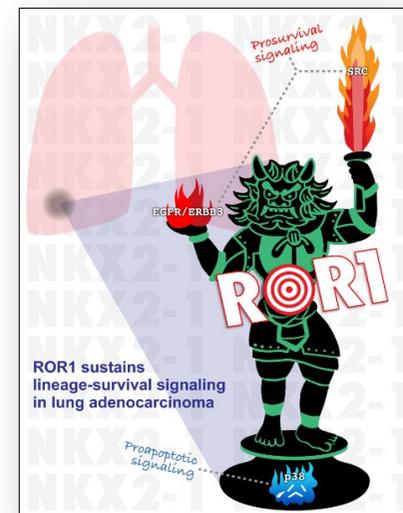
Isomura H, et al. unpublished

## NKX2-1/TTF-1: An Enigmatic Oncogene that Functions as a Double-Edged Sword for Cancer Cell Survival and Progression

Tomoya Yamaguchi,<sup>1</sup> Yasuyuki Hosono,<sup>1</sup> Kiyoshi Yanagisawa,<sup>1</sup> and Takashi Takahashi<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Division of Molecular Carcinogenesis, Center for Neurological Diseases and Cancer, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya 466-8550, Japan

\*Correspondence: tak@med.nagoya-u.ac.jp



がん  
に  
有利

- ROR1の転写活性化を介して、生存シグナルを伝達し、細胞死シグナルを抑制
- 複製ストレスに対する、転写活性化を介さない耐性付与

がん  
に  
不利

- MYBPHの転写活性化を介して、浸潤・転移を抑制
- KRASとMKL2を標的とするmiR-532を転写活性化

- Tanaka H, et al. *Cancer Res*, 2007
- Yamaguchi T, et al. *Cancer Cell*, 2012
- Yamaguchi T, et al. *Nat Commun*, 2016
- Ida L, et al. *Cancer Sci*, 2016
- Liu Z, et al. *Oncogene*, 2017

- Hosono Y, et al. *EMBO J*, 2012
- Hosono Y, et al. *BBRC*, 2012
- Griesing S, et al. *Cancer Sci*, 2017

<http://www.dntinteractive.com/dcom2017/theater-review-theres-much-to-hyde-at-the-underground/>  
2019/06/10

# 肺がんを理解するためのエビデンス創出にそれなりに貢献できたかも

研究を初めてから35年間に、

25,743回の引用を受ける

253報の欧文論文を出版

h-index: 77

total IF : 1777.686

	総論文数	総被引用回数 (平均)	1 <sup>st</sup>	2 <sup>nd</sup>	Last	責任著者
欧文原著	245	25,134 (102.6)	8	17	102	98
欧文総説	8	609 (76.1)	1	0	7	7

原著論文のうち筆頭或いは責任著者の論文は、100報（平均IF: 8.450）であり、平均117.9回の引用を受けている

あちこち手を付けて時間とエネルギーを分散させなければ、もう少しインパクトのある仕事ができたかもしれませんが、肺がんを理解したいという当初の志は、全うできたように思います

思う存分楽しめたとし、後悔は全くしていません

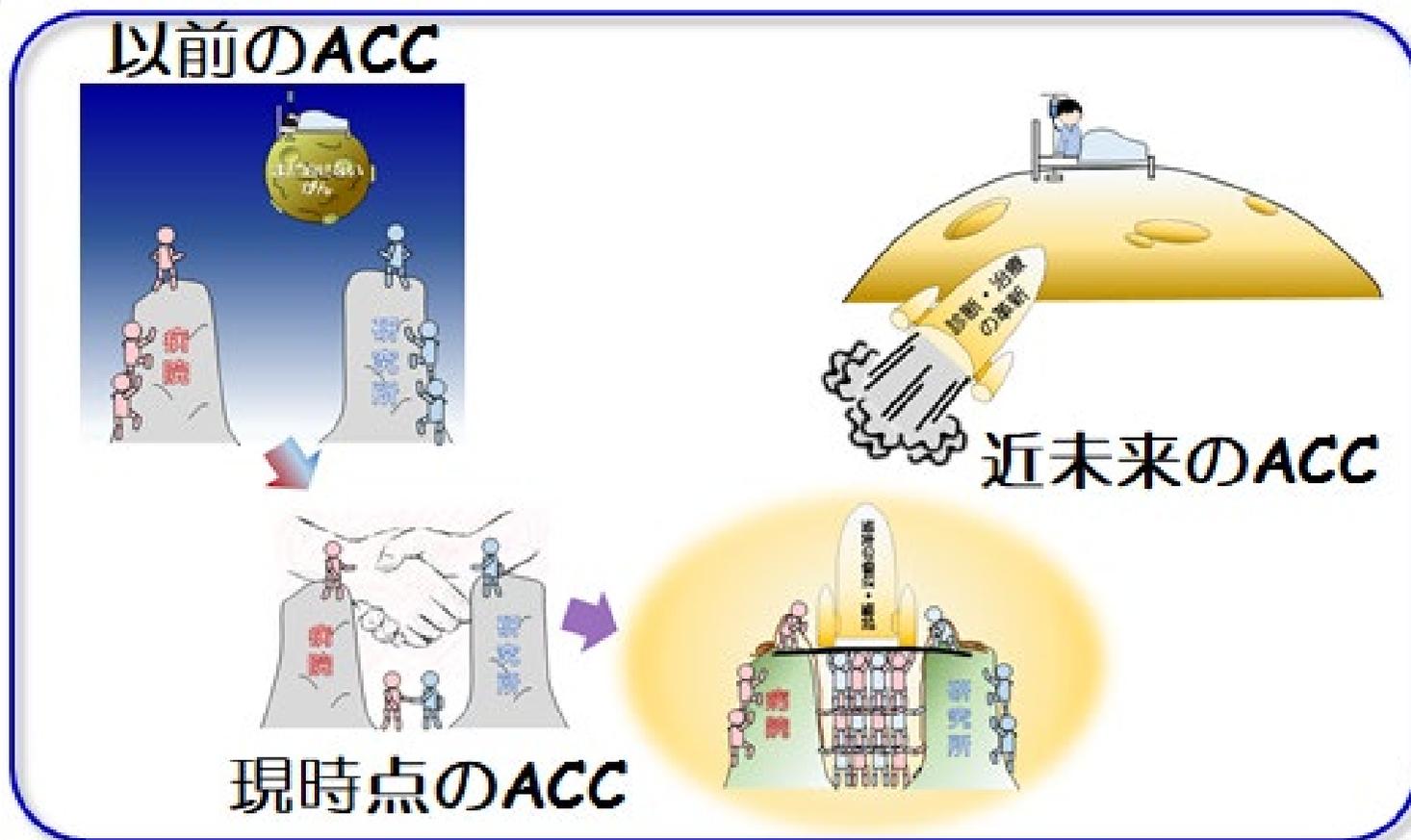
# 巣立った人材がアカデミアで活躍している喜び

責任著者として、研究計画の立案と遂行から論文執筆までを直接指導した（当時の）若手が、何人ものPIとなった人たちを含め、アカデミアで活躍していることが嬉しい。

臨床に戻った人たちも、それぞれの道で活躍していて頼もしい。

自分がメンターたちから受けとったバトンを、僅かながらも次の世代に渡せたようで、少しホッとしている。

# 研究者として生まれ育った愛知県がんセンターに戻って



総長として掲げている目標：

Comprehensive cancer centerと呼ぶに相応しい次世代の  
愛知県がんセンターをともに創ろう！

# 本研究科とACCとのwin-winの関係の構築に微力を尽くしていきます



2018年10月15日に  
松尾名大総長と大村愛知県知事によって  
包括的な連携協定書が調印された

愛知県がんセンター研究所  
3領域12分野（研究員（仮）定数44）  
が、がんに焦点を絞って研究を展開中

## がん予防医療研究領域

がん情報・対策研究分野  
がん予防研究分野  
分子遺伝学分野

## がん分子病因・病態研究領域

がん病態生理学分野  
分子腫瘍学分野  
システム解析学分野

## がん医療創生基盤開発領域

腫瘍制御学分野  
腫瘍免疫応答分野  
腫瘍免疫制御TR分野  
分子診断TR分野  
がん標的治療TR分野  
個別化医療TR分野

共通機器室、バイオバンク部門

愛知県がんセンターは、がん研究会、国立がん研究センターに次ぎ、昭和39年に開設された歴史を持つ、国内有数の**総合がんセンター**です。当センターは、この度の基本協定の締結を受けた密接な連携・協力のもと、現時点の最新・最良の医療を提供するのみならず、次世代のがんの予防と医療の革新に向けた研究を、より一層強力に推進してまいります。

（愛知県がんセンターHPより）

# 小学校、中学校、高校、そして医学部と卒後のあなた

小、中学校の先生

高校代時のあなた

学部生時代のあなた



[https://s.weby.info/sp/pochi-wan-wan.at.weby.info/201106/article\\_13.html](https://s.weby.info/sp/pochi-wan-wan.at.weby.info/201106/article_13.html) 2019/06/10



<https://shimoda-aquarium.com/spotted-seal-feeding-experience/> 2019/06/10



[http://www.beachland.jp/beach\\_blog/post/e696b0e4babae382a4e383abe382abe38388e383ace383bce3838ae383bce381aee5889de7b5a6e9a48c82523b.aspx](http://www.beachland.jp/beach_blog/post/e696b0e4babae382a4e383abe382abe38388e383ace383bce3838ae383bce381aee5889de7b5a6e9a48c82523b.aspx) 2019/06/10

医学部6年間のあなた

関連病院で臨床研修しているあなた



© photolibrary



<https://blog.goo.ne.jp/juririn-goo/e/b62f39ef943147dceee6f6b100c89bf> 2019/06/10

コップを出てタライの中を泳ぎ、誰かが創出した知識と技術を身に着けることで満足して（諦めて）、後悔しませんか？

# 初心を忘れず、新しいエビデンスを作っていく人になってネ！



## 分子腫瘍学分野（高橋研）

2017年7月24日

今日は1年生の基礎セミナーの最終日でした。彼らは、医学・医療の進歩に貢献する研究者になりたいという強い意志をもって入ってきた12人です。3カ月ほど前まで高校生だったのに、今日は与えられた課題についてPubMedで検索して原著を選んで、ある程度～相当なレベルできっちりと読みこなし、英語でプレゼンをしました。さらに、私の研究室の留学生の院生とポスドク（Thanks to Sebastian and Ninu）の質問に、英語で答えるところまで到達しました。素晴らしくよく頑張ったと思います。同時に、今の自分に何が足りないのか、この6年で何を身に付けるべきかを、少しわかってくれたとすればとても嬉しいです（一緒に写真を撮ってFacebook pageにアップしようとの提案もネ！）。

初心を忘れずに頑張って、自分自身の成長を楽しんでください！ あなたたちは、それができる恵まれた人たちですよ！！



## 分子腫瘍学分野（高橋研）

2018年7月10日

鶴舞キャンパス（NU）と自由が丘（ACC）をシャトルロックかピンポン玉のように行ったり来たりしているうちに、今年も半分過ぎてしまいました。

今年も1年前期の基礎セミナーで、研究志向の学生を選抜して鍛える目的の推薦入学の学生たち12人を担当しました。あっという間に最終日となり、（学生たち曰く）恒例の記念写真の撮影。高校出たばかりで、英語論文をPubMedで検索して読みこなし、英語スライドでプレゼンできるまでになりました。

この素晴らしい能力を、ぜひ新しいエビデンスをつくっていく人になって、最大限に活用して欲しいです。頑張ってくださいね！ 将来の活躍を楽しみにしていますよ！！



# 医学研究を志す次世代を担う若者たちに贈る言葉

© photolibrary



<https://www.nhm.ac.uk/visit/wpy/gallery/2010/images/behaviour-mammals/4335/catch-of-the-day.html> 2019/06/10

新しいエビデンスを獲得する

⇒ 医学研究とは、新しい発見をしたり、新しい予防・医療を作ったりしていくことです  
それには**クリエイティブな力**が求められます

# 若い医師・研究者のみなさんに贈る言葉

<https://www.nhm.ac.uk/visit/wpy/gallery/2010/images/behaviour-mammals/4335/catch-of-the-day.html> 2019/06/10

関連病院での  
臨床研修

医学部で  
の6年間



© photolibary



<https://blog.goo.ne.jp/juririn-goo/e/b62f39ef943147dcceee6f6b100c89bf>  
2019/06/10



広い世界を知り、  
自由に泳ぐあなた



© photolibary

誰かが創出した知識と技術を身に  
着けることで満足して（諦めて）  
後悔しませんか？

人生は、一度きりです  
安全な世界に閉じこもらずに、**自分を信じて冒険しよう**  
そして、**新たなエビデンスを獲得してワクワクしよう！**

# やりたいことを実現するための5つの条件

- 大きな夢を持つ
- 良い師をもとめ、めぐり合う
- 小さい計算はしない
- 全力で打ち込む
- つねに、楽観的に。「なんとかなるさ！」と

良い師を得て、仲間たちと「なんとかなるさ！」と  
楽観的に進めば、どうにかなるものです

医系研究棟3号館



富田秀太

杉戸伸好

高見澤潤一

前野健

敬愛するメンターの方々、Tak lab. の仲間たち、共同研究者のみなさん  
ありがとうございました。そして、これからもよろしく願いたいします

田口歩

松原秀雄

黄勤淼

河原健夫