

令和 4 年 6 月 2 日現在

機関番号：12601

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2017～2021

課題番号：17H06325

研究課題名(和文)1細胞解析による幹細胞の多様性創出機構の解明

研究課題名(英文)Single-cell analysis of tumor heterogeneity arising from the evolution of cancer stem cells

研究代表者

秋山 徹(Akiyama, Tetsu)

東京大学・定量生命科学研究所・特任教授

研究者番号：70150745

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 175,800,000円

研究成果の概要(和文):1)卵巣がん組織の1細胞RNA-seq解析を行い、腫瘍組織中にがん幹細胞様の遺伝子発現パターンを呈する新規の細胞群を見出した。2)膠芽腫幹細胞の血清分化誘導系の1細胞RNA-seq解析を行い、膠芽腫がん幹細胞の分化を制御する因子を見出した。3)我々が独自に開発した分子標的薬を投与した担がんマウスの腫瘍を1細胞RNA-seq解析に供したところ、腫瘍中の免疫細胞が抗腫瘍性に变化していることが明らかになった。4)脱アセチル化酵素SIRT2が膠芽腫幹細胞の造腫瘍能に重要であることを明らかにした。5)大腸がん細胞の転移に重要な新規non-coding RNA CALICを見出し、その機能を解析した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、組織を構成する細胞の多様性とその多様性の創出機構の分子基盤を解明するために1細胞RNA-seq解析を積極的に活用して進めてきた。その結果、従来のバルクの解析では見出すことが難しかったがん幹細胞の維持に重要な遺伝子の同定や同一組織内でのがん細胞の分化(EMTなど)過程の可視化、がん組織の進展に重要な新たな細胞集団の同定など、1細胞解析だからこそ可能な新規の知見を多数見出すことができた。また、がん細胞、がん幹細胞の造腫瘍能に重要な遺伝子を見出し、その機能を明らかにした。本研究によって、がんの本質の理解が進み新しいがんの治療法への道筋が開かれることが期待される。

研究成果の概要(英文):1) We performed single cell RNA-seq (scRNA-seq) analysis of ovarian cancer tissues and identified a novel stem cell population common to four histologic types of ovarian cancer. 2) We identified genes that regulate serum-induced differentiation of glioblastoma stem cells. 3) scRNA-seq analysis of tumors from tumor-bearing mice treated with a new molecularly targeted drug developed in our laboratory revealed that the immune system in the tumor microenvironment is modulated to suppress tumor growth. Moreover, we have identified and characterized genes involved in the tumorigenicity of glioblastoma and colon cancer cells. We found that 4) the histone deacetylase SIRT2 is critical for the tumorigenicity of glioblastoma stem cells and 5) a novel long non-coding RNA, termed CALIC, plays an important role in colon cancer metastasis.

研究分野：腫瘍生物学

キーワード：1細胞RNA-seq がん微小環境 腫瘍内不均一性 がん がん幹細胞 造腫瘍能 non-coding RNA

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

組織は、多種多様な細胞から構成される特定の機能を有する集団(細胞群)の相互作用による密接な連携によって、組織に特徴的な生理作用の発現を可能としている。近年の1細胞技術の発達により、同じ細胞群に属する個々の細胞も多様性を有していることが明らかとなり、この多様性が組織の構築、生理作用の発現、さらには環境ストレスなど外部刺激に対する頑健性や機能恒常性の維持などに重要であると考えられるようになってきた。1細胞 RNA-seq (scRNA-seq) は1細胞の遺伝子発現プロファイルを取得する手法で、細胞の置かれている環境やその機能の推定を可能とし、細胞の特徴(個性)を定義するのに適している。実際、scRNA-seq によって個々の臓器を構成する細胞をカタログ化し、時空間的にマッピングするプロジェクトも進められている( Zeisel A et al., Science 2015; Lake BB et al., Science 2016 )。申請者が、性質のことなる3つの細胞株(がん幹細胞、分化したがん細胞、正常細胞)を scRNA-seq によりクラスタリングしたところ、明確に3つの細胞群に分かれた。さらに、幹細胞について再クラスタリングしたところ、がん幹細胞は4つの特徴的な遺伝子発現パターンをもつ細胞群から構成されていることを見出した。このような知見は、従来の多細胞の RNA-seq によって得ることは不可能である。本研究では、(1) ヒト膠芽腫などのがん細胞株、がん組織などを対象に scRNA-seq を行い、遺伝子の発現プロファイルから個々の細胞の特徴づけと細胞群としての機能情報を取得する。さらに、(2) 組織として機能するために重要な細胞間、細胞群間の相互作用を探索し、その分子基盤を解明する。(2)については、申請者らの長年のがん幹細胞の研究での知見を活かすために、幹細胞に着目する。また、(3)上記(1)と(2)を基に数理解析し、組織の多様性構築機構や頑健性、恒常性の維持についてモデルを構築し、その基本法則を見出す。モデルの構築によって、1つの細胞の機能不全や細胞間相互作用の破綻などが組織全体の機能に及ぼす影響をシミュレーションすることが可能となる。このようなモデルの構築は前例がなく、細胞の多様性創出機構や生体構築機構の解明といった基礎生命科学、さらには創薬や再生医学への応用など多方面への波及効果が見込まれる。これまでも、個々の細胞に対する数理解析によって、遺伝子の発現が周期性を有しており、周期の停止が細胞の分化を誘導する例(Imayoshi I et al., Science 2013; Shimojo H et al., Genes Dev. 2016) やタンパク質の局在の周期性が転写活性に影響を与える例(Ohshima D and Ichikawa K, PLoS One 2014) など、数理解析のアプローチによって新たに生命現象を説明する周期性などのキーワードが見出されている。本研究では、細胞と組織の構築・機能の関係を1細胞ごとの遺伝子発現プロファイルから数理解析的手法によってアプローチし、生物学のみでは見出すことが難しい、生命現象を記述するのに必要な新規の因子や法則性、基本原理の発見を目指す。

### 2. 研究の目的

本研究では、膠芽腫、大腸癌、卵巣癌などの腫瘍細胞・組織を用いて1細胞 RNA-seq (scRNA-seq) を行い、組織を構成する細胞群を時空間的に分類し、組織構築や組織として有する機能恒常性の維持、環境ストレスなどに対する頑健性の分子基盤を1細胞レベルで解明する。そのために、組織を構成する細胞について1細胞ごとの遺伝子発現プロファイルを取得し、細胞間相互作用や細胞が置かれている環境について各細胞の遺伝子の発現変動から解析する。各組織の構築や応答に組織幹細胞が重要な役割を果たしており、個別の組織幹細胞に関する研究も先行していることから、腫瘍組織の多様性構築や環境への応答を解析するにあたって、特にがん幹細胞に着目して研究を進めることとする。このように scRNA-seq のデータからがん組織の構築や多様性、機能的恒常性の維持に関わる細胞群の同定(未知の細胞群や分化過程の細胞など)やその相互作用を数理解析の手法を用いて明らかにするとともに、その機能に重要な分子伝達経路、ハブとなる遺伝子を探索し、分子レベルでの機能解析を進める。さらに、これらの情報を統合し、組織の多様性構築機構や頑健性、恒常性の維持についての数理モデルを構築する。本研究により、腫瘍細胞の多様性創出機構の理解が飛躍的に進むと同時に、創薬への新しい手がかりが得られると考えられる。

### 3. 研究の方法

(1) 1細胞 RNA-seq のデータ解析手法は発展途上であり、日進月歩で様々なツールが報告されている。また、解析基盤の共通化は安定した結果を取得するために必須と考えられる。そこで、1細胞 RNA-seq の解析パイプラインについて検討する。

(2) 卵巣がんの腫瘍内多様性を創出する分子基盤の解明を目指して卵巣がん組織を対象とした1細胞 RNA-seq を行う。卵巣がんの4つの組織型に共通して存在する細胞の性質に着目して解析を行い、Trajectory 解析、GSVA 解析などの手法によって卵巣がん幹細胞の同定を目指す。

(3) がんを構成しているがん細胞は多様であり、ごく少数の強い造腫瘍能と多分化能を有する「がん幹細胞」が存在していることがわかっている。化学療法や放射線治療によって一時的にがんが小さくなくなってもまた再発してしまうのは、大部分のがん細胞を殺すことができても、少数のがん幹細胞が生き残ってしまうためだと考えられている。そこで、私達は、膠芽腫検体からがん幹細胞の性質を維持した状態の細胞(膠芽腫幹細胞)を樹立した。この膠芽腫幹細胞は血清を添

加して分化を誘導すると造腫瘍能が失われる(血清分化モデル)ため、血清添加によって変動する遺伝子の中にバルクの RNA-seq では捉えることができない、ごく少数の細胞で発現が変化している遺伝子の中に膠芽腫幹細胞の造腫瘍能や未分化性の維持に重要な遺伝子が含まれているのではないかと考えられた。新たな幹細胞の造腫瘍能や未分化性の維持に重要な遺伝子の同定を目指して、血清分化モデルの 1 細胞 RNA-seq 解析を進める。

(4) mRNA の安定性を制御する RNA 結合タンパク質 D8 は、我々が独自に見出した新規の分子標的であり、当該分子を標的とした極めて活性の高い一本鎖アンチセンス核酸(D8 アンチセンス核酸)の開発に成功している。そこで、次世代がん医療創生研究事業にて D8 アンチセンス核酸による D8 を標的とした治療薬の開発を進めたところ、D8 アンチセンス核酸はすい臓がんなどの難治性がんに対して抗腫瘍効果を示すこと、さらには、抗 PD-L1 抗体やゲムシタピンとの併用によって高い相乗効果が認められることが明らかになった。また、D8 の発現を shRNA によって恒常的に抑制した細胞を免疫不全マウスに移植すると、造腫瘍能の顕著な低下が認められた。そこで、D8 の抗腫瘍効果や抗がん剤との併用効果における作用機序の解明を目指して 1 細胞解析を行う。

(5) 膠芽腫幹細胞の造腫瘍能の維持や増殖に重要な遺伝子を同定するために、膠芽腫幹細胞を用いて RNAi スクリーニングを行った。その結果、脱アセチル化酵素 Sirtuin 2 (SIRT2) がグリオブラストーマ幹細胞の造腫瘍能の維持や増殖に必須なことが明らかになったので、SIRT2 の標的分子を同定して、その分子機構を解明する。

(6) がん組織を構成する癌細胞の中には、転移能の高いがん細胞や薬剤耐性能の高い癌細胞など様々なものが存在する。そこで、転移能の高い癌細胞で高発現し、転移に重要な役割を果たしている遺伝子の同定とその作用機序の解明を行う。大腸がん細胞による肺転移モデルマウスを用いて転移巣の元の細胞との遺伝子発現比較解析を行った結果、転移巣で有意に発現が亢進し、がん細胞の運動や転移を制御する新規長鎖ノンコーディング RNA (lncRNA) *CALIC* (Cancer metastasis-associated long intergenic non-coding RNA) を見出したので、*CALIC* の結合タンパク質の同定を足がかりにして、大腸がんの転移における *CALIC* の機能を明らかにする。

(7) 多くの大腸がんでは Wnt/c-Myc シグナル伝達経路が亢進している。この Wnt/c-Myc の標的分子を探索することにより、DNA メチル化酵素 UHRF1 を同定したので、UHRF1 による大腸がん発症の分子機構を、RNA-seq による遺伝子発現解析、MS 解析による結合タンパク質の同定やプロモーター解析などによって解明する。

(8) 卵巣明細胞がんは多様性に富み治療抵抗性が高いため予後不良である。そのため、新たな治療方法の開発が求められている。そこで、卵巣明細胞がん細胞株に対する CRISPR/Cas9 スクリーニングを行い、卵巣がんの増殖に必須な遺伝子を同定し、その機能を解析する。

#### 4. 研究成果

主に腫瘍組織に対する 1 細胞 RNA-seq により、多様な腫瘍組織中の細胞を分類し、がん幹細胞の同定や造腫瘍能に重要な遺伝子の同定を目指した。また、薬剤によるがん微小環境の変化について解析した。さらに、がん細胞やがん幹細胞の造腫瘍能や転移などに重要な遺伝子を同定してその機能解析を進め、以下の結果を得た。

(1) 中戸隆一郎博士(東京大学定量研)との共同研究により Trajectory 解析や細胞間相互作用解析などの様々なツールを精査し、1 細胞 RNA-seq の解析に有用なツールを組み込んだ解析パイプラインを docker にて構築した。これにより、統一した解析環境と動作が保証された 1 細胞解析用ツールの使用が可能になった([https://hub.docker.com/r/rnakato/singlecell\\_jupyter](https://hub.docker.com/r/rnakato/singlecell_jupyter))。

(2) 卵巣がんの 4 つの組織型(明細胞がん、漿液性がん、類内膜がん、粘液性がん)のうち 3 組織型(粘液性がん以外)を含む延べ 16 検体について 1 細胞 RNA-seq による解析を行った。各細胞の運命方向について Velocyto (La Manno G, et al. Nature. 2018) を用いて解析したところ、ある細胞群を中心に 3 つの方向に分岐することが示唆された。さらに、それぞれの運命方向について遺伝子発現の変化を解析した結果、間葉系、上皮系、増殖期の細胞群に分化している可能性が見いだされた。また、分岐の中心に存在する細胞群は、他の細胞と比べて未分化性の維持に関わる遺伝子や薬剤排出に関わる遺伝子など多くの幹細胞でマーカー遺伝子とされる遺伝子の発現が亢進している幹細胞系の細胞群であった。さらに、組織型によらず、いずれの検体においても、幹細胞系、間葉系、上皮系、増殖期の特徴を持った細胞群が様々な比率で存在することが示唆された。次に、幹細胞系の細胞群から間葉系の細胞群に腫瘍細胞が分化しているかを検討するために Monocle2 (Qiu X et al., Nature Methods. 2017) による Trajectory 解析を行ったところ、間葉系の細胞群への分化が進むにつれ幹細胞系の細胞群で発現が亢進していた幹細胞のマーカー遺伝子の発現が低下すると共に、TGF- $\beta$  のターゲット遺伝子の発現が上昇していることが明らかとなり、間葉系の細胞群は幹細胞系の細胞群から TGF- $\beta$  シグナルによる EMT 誘導により生じている可能性が示唆された。また、TGF- $\beta$  のターゲット遺伝子の発現変動パターンから、間葉系の細胞群には異なる 2 種類の細胞が存在することも明らかになった。

(3) 膠芽腫幹細胞の血清分化モデルの 1 細胞 RNA-seq 解析の結果、血清添加後 12 時間の時点で、ほとんどの膠芽腫幹細胞は分化しており、時間経過とともに全く別の細胞群に変化していることが明らかになった。次に血清の添加によって分化した細胞をクラスタリングし、膠芽腫幹細胞のクラスターと遺伝子発現パターンを比較したところ、バルクの RNA-seq では捉えられなかった遺伝子の発現変動を見出すことができた。膠芽腫幹細胞においてこれらの遺伝子の発現を

抑制したところ、分化マーカー遺伝子の発現上昇が認められた。さらに、膠芽腫幹細胞において恒常的に発現を抑制すると有意に腫瘍の進展が抑制される遺伝子を見出した。また、このデータを用いて中戸隆一郎博士（東京大学定量研）と共同研究を行い、新たな 1 細胞 RNA-seq の解析手法を報告した。

(4) D8 アンチセンス核酸を投与したマウスゼノグラフトの 1 細胞 RNA-seq 解析の結果、D8 アンチセンス核酸によって、1) インターフェロンの発現が亢進、2) 抗腫瘍型マクロファージの増加 3) 好中球の増加、といった免疫チェックポイント阻害剤を投与した時に類似した腫瘍免疫系の変化が起きることが明らかになった。さらに、興味深いことに D8 アンチセンス核酸を処理した腫瘍組織中では、抗がん剤の併用効果に関係することが報告されている免疫細胞の割合が減少しており、さらにその免疫細胞の浸潤・遊走を制御する分子を産生する細胞群の減少および当該分子の発現量の低下が認められた。ゲムシタピンなどの抗がん剤単独の投与ではそのような変化は認められず、上記の腫瘍免疫系の変化は、腫瘍組織において D8 の発現を抑制したことによって引き起こされたものと考えられた。D8 アンチセンス核酸の安全性は先行研究において十分に確認されており、毒性が低く安全性が高い併用剤としての効果も大いに期待される。

(5) p73 が SIRT2 の脱アセチル化の標的分子であり、p73 の脱アセチル化により転写活性が抑制されることが腫瘍形成に重要であることを明らかにした。さらに MS 解析により、SIRT2 は TAp73α (最もメジャーなアイソフォーム) にのみ存在する C 末の 3 つのリジン残基を脱アセチル化することを見出した。SIRT2 の阻害剤は、正常細胞の増殖には影響をあたえないことから、今後、SIRT2 を標的とした分子標的薬の創出が脳腫瘍の治療に貢献することが期待される。

(6) CALIC の結合タンパク質を MS 解析により探索したところ、CALIC が RNA 結合タンパク質 hnRNP-L と結合することが明らかになった。さらに、CALIC/hnRNP-L 複合体は AXL (AXL Receptor Tyrosine Kinase) の発現を誘導することを見出した。CALIC は AXL のプロモーター領域に選択的に結合し、hnRNP-L をリクルートすることで、がんの転移、浸潤、運動能、薬剤耐性等に重要な役割を果たすことの知られている AXL の発現を促進することが示唆された。また、CALIC や AXL の発現抑制によって肺や肝臓への転移が顕著に抑制された。これらのことから、CALIC は hnRNP-L と結合して AXL の発現を誘導することで、がん細胞の運動能の向上や転移の促進に寄与していると考えられた。CALIC はがん治療標的分子として有用である可能性があり、がん転移を抑制するための治療法開発への貢献が期待される。

(7) UHRF1 が発現を制御する分子を探索するために、UHRF1 の発現を抑制した大腸がん細胞の RNA-seq 解析を行ったところ、がん抑制遺伝子 TUSC3 を見出し、UHRF1 は TUSC3 の発現を抑制することによって、がん細胞の増殖に重要な役割を果たしていることが明らかになった。さらに、UHRF1 による TUSC3 の発現制御機構について解析したところ、UHRF1 はヒストンアセチル化酵素 KAT7 と複合体を形成し、TUSC3 プロモーター領域のメチル化された H3K14 に結合して KAT7 による H3K14 のアセチル化を阻害することによって、TUSC3 の発現を抑制していることが示唆された。大腸がん細胞の増殖における UHRF1-KAT7 によるヒストン修飾制御の重要性が示された。

(8) 卵巣明細胞がんと正常卵巣上皮細胞に対して CRISPR/Cas9 スクリーニングを行った結果、RNA ヘリカーゼ DHX38 が、がん細胞の増殖にのみ必須で正常細胞の増殖には影響を与えないことを見出した。卵巣細胞において DHX38 の発現を抑制すると顕著にアポトーシスが誘導された。さらに、この DHX38 の発現抑制によるアポトーシス誘導は、がん抑制遺伝子 p53 の状態に依存しないことが明らかになった。DHX38 の発現を抑制したがん細胞を免疫不全マウスに移植したところ、造腫瘍能の著しい低下が認められた。DHX38 を標的とした治療薬の開発によって卵巣がんの治療に貢献することが期待される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Kawabata Ayako, Hayashi Tomoatsu, Akasu-Nagayoshi Yoko, Yamada Ai, Shimizu Naomi, Yokota Naoko, Nakato Ryuichiro, Shirahige Katsuhiko, Okamoto Aikou, Akiyama Tetsu	4. 巻 44
2. 論文標題 CRISPR/Cas9 Screening for Identification of Genes Required for the Growth of Ovarian Clear Cell Carcinoma Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Current Issues in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 1587 ~ 1596
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cimb44040108	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 Akasu Nagayoshi Yoko, Hayashi Tomoatsu, Kawabata Ayako, Shimizu Naomi, Yamada Ai, Yokota Naoko, Nakato Ryuichiro, Shirahige Katsuhiko, Okamoto Aikou, Akiyama Tetsu	4. 巻 -
2. 論文標題 The phosphate exporter XPR1/SLC53A1 is required for the tumorigenicity of epithelial ovarian cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	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) 10.1111/cas.15358	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 Orikasa Shion, Kawashima Nobuyuki, Tazawa Kento, Hashimoto Kentaro, Sunada-Nara Keisuke, Noda Sonoko, Fujii Mayuko, Akiyama Tetsu, Okiji Takashi	4. 巻 12
2. 論文標題 Hypoxia-inducible factor 1 induces osteo/odontoblast differentiation of human dental pulp stem cells via Wnt/ -catenin transcriptional cofactor BCL9	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 682
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-04453-8	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 Matsuura Ken, Kobayashi Shizuka, Konno Kohtarou, Yamasaki Miwako, Horiuchi Takahiro, Senda Takao, Hayashi Tomoatsu, Satoh Kiyotoshi, Arima-Yoshida Fumiko, (他8名), Yamamoto Tadashi, Manabe Toshiya, Akiyama Tetsu	4. 巻 42
2. 論文標題 SIPA1L1/SPAR1 Interacts with the Neurabin Family of Proteins and is Involved in GPCR Signaling	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 2448 ~ 2473
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.0569-21.2022	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 Cona Brandon, Hayashi Tomoatsu, Yamada Ai, Shimizu Naomi, Yokota Naoko, Nakato Ryuichiro, Shirahige Katsuhiko, Akiyama Tetsu	4. 巻 12
2. 論文標題 The splicing factor DHX38/PRP16 is required for ovarian clear cell carcinoma tumorigenesis, as revealed by a CRISPR Cas9 screen	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 FEBS Open Bio	6. 最初と最後の頁 582 ~ 593
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/2211-5463.13358	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 Morikawa Asuka, Kawabata Ayako, Shirahige Katsuhiko, Akiyama Tetsu, Okamoto Aikou, Sutani Takashi	4. 巻 811
2. 論文標題 Altered cervicovaginal microbiota in premenopausal ovarian cancer patients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Gene	6. 最初と最後の頁 146083 ~ 146083
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.gene.2021.146083	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 Nakajima Natsu, Hayashi Tomoatsu, Fujiki Katsunori, Shirahige Katsuhiko, Akiyama Tetsu, Akutsu Tatsuya, Nakato Ryuichiro	4. 巻 49
2. 論文標題 Codependency and mutual exclusivity for gene community detection from sparse single-cell transcriptome data	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 e104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkab601	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 Shibata Norihito, Ohoka Nobumichi, Tsuji Genichiro, Demizu Yosuke, Miyawaza Keiji, Ui-Tei Kumiko, Akiyama Tetsu, Naito Mikihiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Deubiquitylase USP25 prevents degradation of BCR-ABL protein and ensures proliferation of Ph-positive leukemia cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncogene	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) 10.1038/s41388-020-1253-0	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 Taniue Kenzui, Hayashi Tomoatsu, Kamoshida Yuki, Kurimoto Akiko, Takeda Yasuko, Negishi Lumi, Iwasaki Kei, Kawamura Yoshifumi, Goshima Naoki, Akiyama Tetsu	4. 巻 39
2. 論文標題 UHRF1-KAT7-mediated regulation of TUSC3 expression via histone methylation/acetylation is critical for the proliferation of colon cancer cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 1018 ~ 1030
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-019-1032-y	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 Yamazumi Yusuke, Sasaki Oh, Suyama-Fuchino Saki, Kohu Kazuyoshi, Kamoshida Yuki, Harada Hiroaki, Fujio Keishi, Oda Takeaki, Akiyama Tetsu	4. 巻 519
2. 論文標題 The RNA-binding protein Mex-3B plays critical roles in the development of steroid-resistant neutrophilic airway inflammation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 220 ~ 226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.08.158	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 Kawasaki Yoshihiro, Miyamoto Masaya, Oda Takeaki, Matsumura Kosuke, Negishi Lumi, Nakato Ryuichiro, Suda Sakiko, Yokota Naoko, Shirahige Katsuhiko, Akiyama Tetsu	4. 巻 20
2. 論文標題 The novel lncRNA CALIC upregulates AXL to promote colon cancer metastasis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 EMBO reports	6. 最初と最後の頁 e47052
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embr.201847052	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 Funato Kosuke, Hayashi Tomoatsu, Echizen Kanae, Negishi Lumi, Shimizu Naomi, Koyama Nasu Ryo, Nasu Nishimura Yukiko, Morishita Yasuyuki, Tabar Viviane, Todo Tomoki, Ino Yasushi, Mukasa Akitake, Saito Nobuhito, Akiyama Tetsu	4. 巻 19
2. 論文標題 SIRT2 mediated inactivation of p73 is required for glioblastoma tumorigenicity	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 EMBO reports	6. 最初と最後の頁 e45587 ~ e45587
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embr.201745587	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 Nakamura Tsutomu, Sakaue Fumika, Nasu-Nishimura Yukiko, Takeda Yasuko, Matsuura Ken, Akiyama Tetsu	4. 巻 34
2. 論文標題 The Autism-Related Protein PX-RICS Mediates GABAergic Synaptic Plasticity in Hippocampal Neurons and Emotional Learning in Mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 EBioMedicine	6. 最初と最後の頁 189 ~ 200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebiom.2018.07.011	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 Oda Takeaki, Yamazumi Yusuke, Hiroko Takatoshi, Kamiya Atsushi, Kiriya Saori, Suyama Saki, Shiozaki-Sato Yumi, Akiyama Tetsu	4. 巻 37
2. 論文標題 Mex-3B induces apoptosis by inhibiting miR-92a access to the Bim-3 UTR	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 5233 ~ 5247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-018-0336-7	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 Morikawa Asuka, Hayashi Tomoatsu, Kobayashi Mana, Kato Yuki, Shirahige Katsuhiko, Itoh Takehiko, Urashima Mitsuyoshi, Okamoto Aikou, Akiyama Tetsu	4. 巻 40
2. 論文標題 Somatic copy number alterations have prognostic impact in patients with ovarian clear cell carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncology Reports	6. 最初と最後の頁 309-318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/or.2018.6419	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 Morikawa Asuka, Hayashi Tomoatsu, Shimizu Naomi, Kobayashi Mana, Taniue Kenzui, Takahashi Akiko, Tachibana Kota, Saito Misato, Kawabata Ayako, Iida Yasushi, Ueda Kazu, Saito Motoaki, Yanaihara Nozomu, Tanabe Hiroshi, Yamada Kyosuke, Takano Hirokuni, Nureki Osamu, Okamoto Aikou, Akiyama Tetsu	4. 巻 9
2. 論文標題 PIK3CA and KRAS mutations in cell free circulating DNA are useful markers for monitoring ovarian clear cell carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 15266-15274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.24555	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 Miyamoto Masaya, Hayashi Tomoatsu, Kawasaki Yoshihiro, Akiyama Tetsu	4. 巻 15
2. 論文標題 Sp5 negatively regulates the proliferation of HCT116 cells by upregulating the transcription of p27	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 4005-4009
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2018.7793	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 Matsumura K, Kawasaki Y, Miyamoto M, Kamoshida Y, Nakamura J, Negishi L, Suda S, Akiyama T	4. 巻 36
2. 論文標題 The novel G-quadruplex-containing long non-coding RNA GSEC antagonizes DHX36 and modulates colon cancer cell migration	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 1191 ~ 1199
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/onc.2016.282	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 -

[学会発表] 計8件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 林 寛敦、秋山 徹
2. 発表標題 がん幹細胞を標的としたSIRT2阻害剤の開発
3. 学会等名 第23回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林 寛敦、秋山 徹
2. 発表標題 1細胞シーケンス解析による腫瘍内不均一性の理解に向けた取り組み
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林 寛敦、川崎 秀二、仲嶋 なつ、中戸 隆一郎、秋山 徹
2. 発表標題 数理科学的手法を取り入れた1細胞RNA-seqデータの統合的解析への取り組み
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 林 寛敦
2. 発表標題 1細胞 RNA-seq による腫瘍内不均一性の理解への取り組み
3. 学会等名 第18回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林 寛敦、秋山徹
2. 発表標題 がん幹細胞を標的とした分子標的薬の開発
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会 コアシンポジウム「新たなステージに入ったがん幹細胞研究」
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 林 寛敦、秋山徹
2. 発表標題 がん組織とがん幹細胞の分化モデルを用いた1細胞RNA-seq解析
3. 学会等名 新学術領域研究「細胞社会ダイバーシティの統合的解明と制御」 若手ワークショップ
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 林 寛敦、秋山 徹
2. 発表標題 がん組織とがん幹細胞の分化モデルを用いた1細胞RNA-seq解析
3. 学会等名 新学術領域研究「細胞社会ダイバーシティの統合的解明と制御」 第一回公開シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川崎 善博、宮本 昌弥、須田 咲希子、秋山 徹
2. 発表標題 新規 lncRNA : CASCA はAXL の発現を誘導して大腸がん細胞の運動や薬剤耐性を促進する
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 林 寛敦、秋山 徹( 分担執筆者、藤田 直也/編)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 219
3. 書名 シングルセルゲノミクス「11. シングルセル遺伝子発現解析からみえてきた腫瘍内不均一性」	

1. 著者名 2川崎 秀二, 林 寛敦, 富永 陽子, 中戸 隆一郎 (分担執筆共著者、鈴木 淳史/監修)	4. 発行年 2020年
2. 出版社 エヌ・ティー・エス	5. 総ページ数 316
3. 書名 ダイレクトリプログラミング : 再生医療の新展開	

1. 著者名 林 寛敦、秋山 徹 (分担執筆者、渡辺 亮、鈴木 穰/編)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 219
3. 書名 シングルセルゲノミクス：組織の機能，病態が1細胞レベルで見えてきた！	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 すい臓がん、非小細胞肺癌、大腸がん及び胆管がんよりなる群から選択される少なくとも1種のがんの予防又は治療剤、該剤を含む組み合わせ医療、並びに、がんの予防又は治療剤をスクリーニングする方法	発明者 秋山 徹 他	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-81351	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<p>最悪性脳腫瘍の増殖を制御する新たな仕組みを解明  <a href="https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/ja/press/z2027_00007.html">https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/ja/press/z2027_00007.html</a>  「こころ」の基盤をなす情動の異常と自閉症 両者をリンクする分子PX-RICS  <a href="https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/ja/press/z2027_00004.html">https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/ja/press/z2027_00004.html</a></p>
--

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	林 寛敦  (Hayashi Tomoatsu)  (30583215)	東京大学・定量生命科学研究所・特任助教   (12601)	

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