

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 5 月 25 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04282

研究課題名(和文)次世代型RNAバイオマーカーの基盤構築と臨床応用

研究課題名(英文)Foundation construction and clinical application of next-generation RNA biomarker

研究代表者

石井 秀始 (ISHII, Hideshi)

大阪大学・医学系研究科・特任教授(常勤)

研究者番号：10280736

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円

研究成果の概要(和文)：体液中に分泌されるマイクロRNAは疾患のバイオマーカーとして有用である。私達は、質量分析法により、マイクロRNA配列上の特定部位のメチル化修飾を計測する新技術を世界で初めて開発した。私達のパイロット研究で、膵癌を含む消化器癌の早期診断において、従来のバイオマーカーを凌駕する高い性能が得られている。マイクロRNAのメチル化は、細胞組織のエピゲノム病態を反映しているため、高精度に得られた計測結果は、早期診断やサブクラス分類にきわめて有用である。本計画ではこの『コア技術』を活用して、消化器癌や他の疾患を含めて幅広く検討し、『データ科学』に基づく次世代医療のバイオマーカーとして確立する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膵癌は極めて予後不良であり(5年生存率、17%)、その早期診断は喫緊焦眉の国民的課題である。低侵襲に体液(唾液、血清等)から早期膵癌の診断バイオマーカーとして確立することのより得られたデータは、ステージ別の予後予測、有害事象の予測、患者の層別化、サブクラス分類に応用できることが期待される。さらに、『データ科学』を通じて産学連携を深め、質量分析に依る新しい検査事業やデータ評価等、新産業を振興することができる。

研究成果の概要(英文)：MicroRNAs secreted in body fluids are useful as biomarkers of disease. For the first time in the world, we have developed a new technique for measuring methylation modification at a specific site on a microRNA sequence by mass spectrometry. In our pilot study, high performance over conventional biomarkers has been obtained in early diagnosis of gastrointestinal cancer including pancreatic cancer. Since the methylation of microRNAs reflects the epigenetic pathology of cellular tissues, highly accurate measurement results are extremely useful for early diagnosis and subclass classification. In this plan, we will make extensive use of this "core technology" to study gastrointestinal cancer and other diseases, and establish it as a biomarker for next-generation medicine based on "data science".

研究分野：消化器外科

キーワード：癌 臨床 外科 核酸 トランスレショナルリサーチ

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

血清中（主にエクソソーム）に含まれるマイクロ RNA は約 23 塩基の非コード RNA であり、バイオマーカーとして有望視されている。しかし、従来のアレイやシークエンス法は発現の『量』的な計測が主であり、ヌクレオチド内の特定部位の化学修飾に関する『質』的な計測は遅れている。例えば、DNA では Bisulfite 処理シークエンスにより 5 位のメチル化シトシンを認識する既存技術はあるが、RNA では他にアデニンも多彩な化学修飾を有しているため、質量分析のような高精度の分析法を用いることが必須である。ヌクレオチドに分断後にマイクロ RNA を質量分析し、エピゲノム修飾の 1 つであるメチル基 CH<sub>3</sub>- (分子量 15) が付加されている場所を解析する MALDI-in source decay (ISD) による新技術を世界で初めて開発した。このマイクロ RNA の特定部位のメチル化修飾を高精度に計測する阪大発の『コア技術』を用いて、マイクロ RNA のメチル化修飾を計測した結果、消化器癌（膵癌・大腸癌・胃癌）の癌部と非癌部を高感度・高特異度に区別することが可能であり、また癌患者の末梢血血清を非癌対照者からできることを明らかにした。通常のアレイによる発現解析より格段に高い性能を発揮できる可能性を示唆しており、通常の CEA や CA19-9 に比較して有意に良好な ROC 曲線を得た。このような背景に基づいて本研究では体液中に分泌されるマイクロ RNA (小さな非コード RNA) の疾患バイオマーカーとしての有用性を明らかにしていく計画で研究を開始した。

### 2. 研究の目的

本研究の特色は、マイクロ RNA の特定部位のメチル化修飾を解明することである。過去の報告では、マイクロ RNA の前駆体から、5'末端付近等の非シード領域のアデニン修飾に対する抗 N6 アデニン抗体で免疫沈降してシークエンスした研究があるが (PLoS One 2015)、解像度が 20 塩基前後と悪く、私達の質量分析による 1 塩基の精度に及ばない。またマイクロ RNA のシード配列の化学修飾を profiling した先行研究はない。さらに疾患バイオマーカーとしては私達以外にまだ例を見ない。この独自の革新的な『コア技術』を用いて、高精度に疾患 Profiling を進め、『データ科学』に基づく次世代医療のバイオマーカーとして確立する。私達の消化器癌でのパイロット研究をもとにして、他の癌代謝や癌幹細胞に関わる乳癌、肺癌などでも検討し、さらに非腫瘍性疾患も含めて検討して、波及効果と普遍性を明らかにする。機能的には、マイクロ RNA のアデニンの修飾が RNA 結合蛋白 HuR を介して安定性 (Decay) への関与を示唆するパイロット研究によるデータを得ており、本研究で腫瘍における役割を明らかにすることが期待される。特に膵癌は極めて予後不良であり (5 年生存率、17%)、その早期診断は喫緊焦眉の国民的課題である。低侵襲に体液 (唾液、血清等) から早期膵癌の診断バイオマーカーとして確立することのより得られたデータは、ステージ別の予後予測、有害事象の予測、患者の層別化、サブクラス分類に応用できることが期待される。さらに、『データ科学』を通じて産学連携を深め、質量分析に依る新しい検査事業やデータ評価等、新産業を振興することができる。質量分析の新しい技術で確立する。

### 3. 研究の方法

患者の血清からマイクロ RNA を抽出し、世界初の『コア技術』である核酸に特化した質量分析法でメチル化修飾を計測した。私達のパイロット研究により絞り込んだ 4 つのマイクロ RNA (let7, miR200c, miR21, miR17) のメチル化修飾に癌で着目した。消化器癌から他癌 (乳癌・肺癌・前立腺癌) に研究を進めて国際基準に合致したバイオマーカーとして性能を検証し、さらに循環器疾患、精神疾患等の細胞の代謝に関わる他疾患で新たにマイクロ RNA を加えて検討し、普遍性の高い新技術として開発した。動物実験でメカニズム解析を進め、核酸科学の新しい側面を究明した。得られた成果は共有して『データ科学』に貢献した。期間内に、従来法より感度と特異度を大きく凌駕する新しいバイオマーカーを開発し、次世代型医療の実現に貢献した。

### 4. 研究成果

#### (1) 症例の蓄積と解析

①倫理規定、症例蓄積：倫理申請を行いすでに承認が得られて研究を開始した。消化器癌を含めて他の疾患におけるデータを蓄積した。また手術前後を比較して手術後に腫瘍を摘出することに相関したマイクロ RNA メチル化の低下を確認することができた。現在データ量を増やした状態で解析を進めアルゴリズムを確立している。②マイクロ RNA 解析：まず、パイロット研究で高い性能が得られた 4 つのマイクロ RNA (let7, miR200c, miR21, miR17) を、消化器癌の数を増やして、また他癌で、更には癌以外で検討した。さらに、将来の汎用性を鑑みて、他のマイクロ RNA のメチル化修飾を簡便に実施できるようにするために、初年度後半以降はミニチップを作製して検討した。チップ化に関しては大阪大学発の特許として知財の整備を進め、令和 2 年度 4 月の段階で権利化が成立した。このことにより、産学連携を大きく進める事ができる。

#### (2) バイオマーカー性能解析

基礎的な構造化学計算の結果、マイクロ RNA 結合蛋白である Ago2 とメチル基部分の静電相互作用により、アデニン・シトシン塩基の位置が強固に引き寄せられて、マイクロ RNA が標的を認識する性能に変化を生じることが示された。メチル基を導入したマイクロ RNA (let7, miR200c, miR21, miR17) を合成し、細胞内での全マイクロ RNA 発現および Luciferase Reporter 活性を計測して、マイクロ RNA 分子の安定性 (Decay) や標的化 (Target) と変化とプロファイリングを

シフトが生じることを検証した。その結果マイクロ RNA のメチル化は標準的なアレイ解析におけるマイクロ RNA の安定性に影響をあたえ、マイクロ RNA のメチル化の有無によって発現解析のデータに重みをつけて解釈する必要があることが示された。

### (3) メカニズム解析

#### ①マイクロ RNA のメチル化・脱メチル化の機構

メチル化の機構を明らかにするために大阪大学共同研及び東京大学医科学研究所との共同研究で、条件付きノックアウトマウスを作成し、癌細胞の浸潤転移に関わる遺伝子 RNA の制御における RNA のメチル化の重要性を明らかにした。現在、さらにマウスの掛け合わせを進め、様々な条件での検討を行い、知財化と論文化を進めている。

#### ②マイクロ RNA のメチル化・脱メチル化の上流

上流を調べるために転写因子ネットワークに関わる個々の遺伝子のメチル化のデータベースを確認し、カタログ化を行った。その結果、シーミックが重要な役割を果たすことが明らかとなり、論文化を進めた。

#### ③マイクロ RNA のメチル化の組織起原の研究

細胞起源を明らかにするために、最新の技術であるシングル細胞解析を実施し、個々の細胞における RNA メチル化の重要性を明らかにしている。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計29件（うち査読付論文 29件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 29件）

1. 著者名 Asai Ayumu, Konno Masamitsu, Koseki Jun, Taniguchi Masateru, Vecchione Andrea, Ishii Hideshi	4. 巻 470
2. 論文標題 One-carbon metabolism for cancer diagnostic and therapeutic approaches	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Letters	6. 最初と最後の頁 141 ~ 148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.canlet.2019.11.023	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 該当する
1. 著者名 Koseki Jun, Konno Masamitsu, Asai Ayumu, Horie Naohiro, Tsunekuni Kenta, Kawamoto Koichi, Obika Satoshi, Doki Yuichiro, Mori Masaki, Ishii Hideshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Theoretical analyses and experimental validation of the effects caused by the fluorinated substituent modification of DNA	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-57899-7	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 Konno Masamitsu, Koseki Jun, Asai Ayumu, Yamagata Akira, Shimamura Teppei, Motooka Daisuke, Okuzaki Daisuke, Kawamoto Koichi, Mizushima Tsunekazu, Eguchi Hidetoshi, Takiguchi Shuji, Satoh Taroh, Mimori Koshi, Ochiya Takahiro, Doki Yuichiro, Ofusa Ken, Mori Masaki, Ishii Hideshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Distinct methylation levels of mature microRNAs in gastrointestinal cancers	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 3888
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-11826-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Gurumurthy Channabasavaiah B., Ishii Hideshi, Miano Joseph M., Burgio Gaetan	4. 巻 20
2. 論文標題 Reproducibility of CRISPR-Cas9 methods for generation of conditional mouse alleles: a multi-center evaluation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genome Biology	6. 最初と最後の頁 171
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13059-019-1776-2	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 該当する

1. 著者名 Tsunekuni Kenta, Konno Masamitsu, Haraguchi Naotsugu, Koseki Jun, Asai Ayumu, Matsuoka Kazuaki, Kobunai Takashi, Takechi Teiji, Doki Yuichiro, Mori Masaki, Ishii Hideshi	4. 巻 9
2. 論文標題 CD44/CD133-Positive Colorectal Cancer Stem Cells are Sensitive to Trifluridine Exposure	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 14861
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-50968-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ueda Yuji, Kawamoto Koichi, Konno Masamitsu, Noguchi Kozo, Kaifuchi Satoru, Satoh Taroh, Eguchi Hidetoshi, Doki Yuichiro, Hirotsu Takaaki, Mori Masaki, Ishii Hideshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Application of C. elegans cancer screening test for the detection of pancreatic tumor in genetically engineered mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 5412 ~ 5418
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.27124	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 Matsushita Katsunori, Ishii Hideshi, Obika Satoshi	4. 巻 14
2. 論文標題 A Hydrogen Peroxide Activatable Gemcitabine Prodrug for the Selective Treatment of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ChemMedChem	6. 最初と最後の頁 1384 ~ 1391
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cmdc.201900324	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 Konno Masamitsu, Taniguchi Masateru, Ishii Hideshi	4. 巻 110
2. 論文標題 Significant Epitranscriptomes in Heterogeneous Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2318 ~ 2327
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14095	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 Koseki Jun, Konno Masamitsu, Ishii Hideshi	4. 巻 2
2. 論文標題 Computational analyses for cancer biology based on exhaustive experimental backgrounds	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Drug Resistance	6. 最初と最後の頁 419 ~ 427
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.20517/cdr.2019.33	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 Toshiyama Reishi, Konno Masamitsu, Eguchi Hidetoshi, Asai Ayumu, Noda Takehiro, Koseki Jun, Asukai Kei, Ohashi Tomofumi, Matsushita Katsunori, Iwagami Yoshifumi, Yamada Daisaku, Asaoka Tadafumi, Wada Hiroshi, Kawamoto Koichi, Gotoh Kunihito, Kudo Toshihiro, Satoh Taroh, Doki Yuichiro, Mori Masaki, Ishii Hideshi	4. 巻 15
2. 論文標題 Association of iron metabolic enzyme hepcidin expression levels with the prognosis of patients with pancreatic cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 8125 ~ 8133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2018.8357	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 Toshiyama, R., Konno, M., Eguchi, H., Takemoto, H., Noda, T., Asai, A., Koseki, J., Haraguchi, N., Ueda, Y. Matsushita, K., Asukai, K., Ohashi, T., Iwagami, Y., Yamada, D., Sakai, D., Asaoka, T., Kudo, T., Kawamoto, K., Gotoh, K., Kobayashi, S., Satoh, T., Doki, Y., Nishiyama, N., Mori, M., Ishii, H.	4. 巻 38
2. 論文標題 Poly(ethylene glycol)-poly(lysine) block copolymer-ubenimex conjugate targets aminopeptidase N and exerts an antitumor effect in hepatocellular carcinoma stem cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 244 ~ 260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-018-0406-x	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 Kawamoto Koichi, Ohashi Tomofumi, Konno Masamitsu, Nishida Naohiro, Koseki Jun, Matsui Hidetoshi, Sakai Daisuke, Kudo Toshihiro, Eguchi Hidetoshi, Satoh Taroh, Doki Yuichiro, Mori Masaki, Ishii Hideshi	4. 巻 16
2. 論文標題 Cell-free culture conditioned medium elicits pancreatic cell lineage-specific epigenetic reprogramming in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 3255 ~ 3259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2018.9008	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 Baek Sung Jae, Sato Katsutoshi, Nishida Naohiro, Koseki Jun, Hayashi Kazuhiko, Kawamoto Koichi, Konno Masamitsu, Doki Yuichiro, Mori Masaki, Ogawa Kazuhiko, Ishii Hideshi	4. 巻 16
2. 論文標題 Carbon ion beam radioresistant rodent cells are sensitized to trifluorothymidine exposure	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 3389 ~ 3393
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2018.9004	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 Toratani Masayasu, Konno Masamitsu, Asai Ayumu, Koseki Jun, Kawamoto Koichi, Tamari Keisuke, Li Zhihao, Sakai Daisuke, Kudo Toshihiro, Satoh Taroh, Sato Katsutoshi, Motooka Daisuke, Okuzaki Daisuke, Doki Yuichiro, Mori Masaki, Ogawa Kazuhiko, Ishii Hideshi	4. 巻 78
2. 論文標題 A Convolutional Neural Network Uses Microscopic Images to Differentiate between Mouse and Human Cell Lines and Their Radioresistant Clones	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 6703 ~ 6707
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-18-0653	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 Tamari Keisuke, Konno Masamitsu, Asai Ayumu, Koseki Jun, Hayashi Kazuhiko, Kawamoto Koichi, Murai Noriyuki, Matsufuji Senya, Isohashi Fumiaki, Satoh Taroh, Goto Noriko, Tanaka Shinji, Doki Yuichiro, Mori Masaki, Ogawa Kazuhiko, Ishii Hideshi	4. 巻 4
2. 論文標題 Polyamine flux suppresses histone lysine demethylases and enhances ID1 expression in cancer stem cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Death Discovery	6. 最初と最後の頁 104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41420-018-0117-7	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 Tominaga, K., Minato, H., Murayama, T., Sasahara, A., Nishimura, T., Kiyokawa, E., Kanauchi, H., Shimizu, S., Sato, A., Nishioka, K., Tsuji, E., Yano, M., Ogawa, T., Ishii, H., Mori, M., Akashi, K., Okamoto, K., Tanabe, M., Tada, K., Tojo, A., Gotoh, N.	4. 巻 116
2. 論文標題 Semaphorin signaling via MICAL3 induces symmetric cell division to expand breast cancer stem-like cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 625 ~ 630
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1806851116	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 Takaoka Yuji, Konno Masamitsu, Koseki Jun, Colvin Hugh, Asai Ayumu, Tamari Keisuke, Satoh Taroh, Mori Masaki, Doki Yuichiro, Ogawa Kazuhiko, Ishii Hideshi	4. 巻 110
2. 論文標題 Mitochondrial pyruvate carrier 1 expression controls cancer EMT and radioresistance	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1331 ~ 1339
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13980	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 Ohshiro Takahito, Komoto Yuuki, Konno Masamitsu, Koseki Jun, Asai Ayumu, Ishii Hideshi, Taniguchi Masateru	4. 巻 9
2. 論文標題 Direct Analysis of Incorporation of an Anticancer Drug into DNA at Single-Molecule Resolution	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3886
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-40504-x	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 Konno Masamitsu, Asai Ayumu, Kawamoto Koichi, Nishida Naohiro, Satoh Taroh, Doki Yuichiro, Mori Masaki, Ishii Hideshi	4. 巻 50
2. 論文標題 The one-carbon metabolism pathway highlights therapeutic targets for gastrointestinal cancer (Review)	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int. J. Oncol.	6. 最初と最後の頁 1057 ~ 1063
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2017.3885	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 Yamada Naoki, Honda Yuto, Takemoto Hiroyasu, Nomoto Takahiro, Matsui Makoto, Tomoda Keishiro, Konno Masamitsu, Ishii Hideshi, Mori Masaki, Nishiyama Nobuhiro	4. 巻 7
2. 論文標題 Engineering Tumour Cell-Binding Synthetic Polymers with Sensing Dense Transporters Associated with Aberrant Glutamine Metabolism	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 6077
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-06438-y	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 Ohara Nobuyoshi, Haraguchi Naotsugu, Koseki Jun, Nishizawa Yujiro, Kawai Kenji, Takahashi Hidekazu, Nishimura Junichi, Hata Taishi, Mizushima Tsunekazu, Yamamoto Hirofumi, Ishii Hideshi, Doki Yuichiro, Mori Masaki	4. 巻 14
2. 論文標題 Low expression of the GOPC is a poor prognostic marker in colorectal cancer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncol. Lett.	6. 最初と最後の頁 4483 ~ 4490
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2017.6817	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 Asukai Kei, Kawamoto Koichi, Eguchi Hidetoshi, Konno Masamitsu, Asai Ayumu, Iwagami Yoshifumi, Yamada Daisaku, Asaoka Tadafumi, Noda Takehiro, Wada Hiroshi, Gotoh Kunihito, Nishida Naohiro, Satoh Taroh, Doki Yuichiro, Mori Masaki, Ishii Hideshi	4. 巻 24
2. 論文標題 Micro-RNA-130a-3p Regulates Gemcitabine Resistance via PPARγ in Cholangiocarcinoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Ann. Surg. Oncol.	6. 最初と最後の頁 2344 ~ 2352
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-017-5871-x	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 Tsunekuni Kenta, Konno Masamitsu, Asai Ayumu, Koseki Jun, Kobunai Takashi, Takechi Teiji, Doki Yuichiro, Mori Masaki, Ishii Hideshi	4. 巻 8
2. 論文標題 MicroRNA profiles involved in trifluridine resistance	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncotarget.	6. 最初と最後の頁 53017 ~ 53027
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.18078	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 Taketo Kosuke, Konno Masamitsu, Asai Ayumu, Koseki Jun, Toratani Masayasu, Satoh Taroh, Doki Yuichiro, Mori Masaki, Ishii Hideshi, Ogawa Kazuhiko	4. 巻 52
2. 論文標題 The epitranscriptome m6A writer METTL3 promotes chemo- and radioresistance in pancreatic cancer cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int. J. Oncol.	6. 最初と最後の頁 621 ~ 629
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2017.4219	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 Nishizawa Yujiro, Konno Masamitsu, Asai Ayumu, Koseki Jun, Kawamoto Koichi, Miyoshi Norikatsu, Takahashi Hidekazu, Nishida Naohiro, Haraguchi Naotsugu, Sakai Daisuke, Kudo Toshihiro, Hata Taishi, Matsuda Chu, Mizushima Tsunekazu, Satoh Taroh, Doki Yuichiro, Mori Masaki, Ishii Hideshi	4. 巻 52
2. 論文標題 Hypoxia stimulates the cytoplasmic localization of oncogenic long noncoding RNA LINC00152 in colorectal cancer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int. J. Oncol.	6. 最初と最後の頁 453 ~ 460
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2017.4218	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 Nishizawa Yujiro, Konno Masamitsu, Asai Ayumu, Koseki Jun, Kawamoto Koichi, Miyoshi Norikatsu, Takahashi Hidekazu, Nishida Naohiro, Haraguchi Naotsugu, Sakai Daisuke, Kudo Toshihiro, Hata Taishi, Matsuda Chu, Mizushima Tsunekazu, Satoh Taroh, Doki Yuichiro, Mori Masaki, Ishii Hideshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Oncogene c-Myc promotes epitranscriptome m6A reader YTHDF1 expression in colorectal cancer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncotarget.	6. 最初と最後の頁 7476 ~ 7486
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.23554	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 Ohashi Tomofumi, Eguchi Hidetoshi, Kawamoto Koichi, Konno Masamitsu, Asai Ayumu, Colvin Hugh, Ueda Yuji, Takaoka Hirofumi, Iwagami Yoshifumi, Yamada Daisaku, Asaoka Tadafumi, Noda Takehiro, Wada Hiroshi, Gotoh Kunihito, Kobayashi Shogo, Koseki Jun, Satoh Taroh, Ogawa Kazuhiko, Doki Yuichiro, Mori Masaki, Ishii Hideshi	4. 巻 39
2. 論文標題 Mitochondrial pyruvate carrier modulates the epithelial-mesenchymal transition in cholangiocarcinoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncol, Rep.	6. 最初と最後の頁 1276 ~ 1282
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/or.2017.6172	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 Koseki Jun, Konno Masamitsu, Asai Ayumu, Colvin Hugh, Kawamoto Koichi, Nishida Naohiro, Sakai Daisuke, Kudo Toshihiro, Satoh Taroh, Doki Yuichiro, Mori Masaki, Ishii Hideshi	4. 巻 8
2. 論文標題 Enzymes of the one-carbon folate metabolism as anticancer targets predicted by survival rate analysis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 303
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-18456-x	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 Konno Masamitsu, Matsui Hidetoshi, Koseki Jun, Asai Ayumu, Kano Yoshihiro, Kawamoto Koichi, Nishida Naohiro, Sakai Daisuke, Kudo Toshihiro, Satoh Taroh, Doki Yuichiro, Mori Masaki, Ishii Hideshi	4. 巻 8
2. 論文標題 Computational trans-omics approach characterised methylomic and transcriptomic involvements and identified novel therapeutic targets for chemoresistance in gastrointestinal cancer stem cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 899
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-19284-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計24件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 M. Konno, H. Ishii
2. 発表標題 RNA metabolism can be a novel new bio marker for malignant gastrointestinal cancer
3. 学会等名 Cell Symposia: Regulatory RNAs (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今野 雅允、小関 準、島村 徹平、浅井 歩、石井 秀始
2. 発表標題 RNA 塩基修飾を指標とした早期膵がんの新規バイオマーカー
3. 学会等名 第21回日本RNA学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石井 秀始
2. 発表標題 転移とEMT・がん幹細胞
3. 学会等名 第28回 日本がん転移学会学術集会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石井 秀始、曾我 朋義
2. 発表標題 代謝を利用した診断
3. 学会等名 第7回がんと代謝研究会 in 仙台
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今野雅允、小関 準、島村 徹平、浅井 歩、石井 秀始
2. 発表標題 RNA 代謝ががんの悪性化を生み出す
3. 学会等名 第7回がんと代謝研究会 in 仙台
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石井 秀始
2. 発表標題 がんエピトランスクリプトームを活用した新しい診断と治療
3. 学会等名 第11回日本RNAi研究会(The 11th JARI Annual Meeting)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石井 秀始、Chwee Teck Lim
2. 発表標題 Innovative technology for next generation liquid biopsy 次世代リキッドバイオプシーのための新技術
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小関 準、今野 雅允、土岐 祐一郎、石井 秀始
2. 発表標題 消化器がん治療のための理論科学手法と機械学習を駆使した創薬研究
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今野 雅允、石井 秀始
2. 発表標題 エピトランスクリプトーム –消化器がんの新規バイオマーカー
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 常國健太、今野雅允、小関準、浅井歩、土岐祐一郎、森正樹、石井秀始
2. 発表標題 Trifluridine efficacy in cancer stem cell
3. 学会等名 AACR Annual Meeting 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 今野雅允、浅井歩、田沼延公、鳥礼、小関準、佐藤太郎、土岐祐一郎、森正樹、石井秀始
2. 発表標題 糖代謝酵素のスプライシング変化による認知症発症機構の解明
3. 学会等名 第6回がん代謝研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小関準、今野雅允、浅井歩、佐藤太郎、土岐祐一郎、森正樹、石井秀始
2. 発表標題 新規トランスオミックス法を用いたがん幹細胞のDNAメチル化量及び転写量変化の相関解析
3. 学会等名 第6回がん代謝研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 常國健太、今野雅允、小関準、浅井歩、土岐祐一郎、森正樹、石井秀始
2. 発表標題 CD44/CD133-Positive Colorectal Cancer Stem Cells Are Sensitive to Trifluridine
3. 学会等名 第6回がん代謝研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中真二(座長：石井秀始)
2. 発表標題 臨床からみた癌幹細胞と免疫微小環
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 今野雅允、佐藤太郎、土岐祐一郎、森正樹、石井秀始
2. 発表標題 がんエピトランスクリプトームの解明と応用
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小関準、浅井歩、今野雅允、佐藤太郎、土岐祐一郎、辻川和文、森正樹、石井秀始
2. 発表標題 消化器がん幹細胞のエピゲノム異常の標的化と制御
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石井秀始
2. 発表標題 がんエピトランスクリプトーム研究の新展開
3. 学会等名 第29回日本消化器癌発生学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 泥谷直樹(座長：石井秀始)
2. 発表標題 消化器癌の浸潤に関わる分子メカニズムの解明と治療への応用
3. 学会等名 第9回 癌・炎症と抗酸化研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yanagisawa, K., Konno, M., Asai, A., Koseki, J., Mizushima, T., Satoh, T., Matsuzaki, M., Doki, Y., Ishii, H.
2. 発表標題 Generation of invasion model of colorectal cancer with three-dimensional culture method.
3. 学会等名 Single Cells: Technology to Biology Cell Symposia (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今野雅允、三代雅明、浜部敦史、佐藤太郎、土岐祐一郎、森正樹、石井秀始
2. 発表標題 消化器がん幹細胞の代謝制御
3. 学会等名 第5回がん代謝研究会 in 札幌
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 石井秀始
2. 発表標題 癌幹細胞のピックデータサイエンス
3. 学会等名 第26回日本がん転移学会学術集会・総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小関準、今野雅允、松井秀俊、加納義弘、佐藤太郎、森正樹、土岐祐一郎、石井秀始
2. 発表標題 トランス-オミックス法を用いたがん幹細胞におけるポリアミン代謝経路の意義の解析
3. 学会等名 第26回日本がん転移学会学術集会・総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 石井秀始
2. 発表標題 癌幹細胞とOne Carbon代謝創薬
3. 学会等名 第26回日本がん転移学会学術集会・総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 石井秀始
2. 発表標題 がん幹細胞の代謝、エピゲノム、マーカー、そして創薬
3. 学会等名 第55回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 RNAモドミクスによるコンパニオン診断、創薬	発明者 石井秀始、今野雅允、森正樹	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018- 30099	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	今野 雅允 (Konno Masamitsu) (80618207)	大阪大学・医学系研究科・寄附講座講師  (14401)	
研究分担者	小関 準 (Koseki Jun) (20616669)	大阪大学・医学系研究科・特任助教(常勤)  (14401)	
研究分担者	川本 弘一 (Kawamoto Koichi) (30432470)	大阪大学・医学部附属病院・その他  (14401)	【平成30年度から分担者から外した理由】分担者である川本弘一は平成30年4月1日付けで近畿厚生局へ転出し科研費応募資格は有するが本研究以外の業務などに携わることとなり連携が困難となるため。
研究分担者	西田 尚弘 (Nishida Naohiro) (50588118)	大阪大学・医学系研究科・助教  (14401)	【平成30年度から分担者から外した理由】分担者である西田尚弘は、科研費応募資格は有するが、本研究以外の業務などに携わることとなり連携が困難となるため。

## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	森 正樹  (Mori Masaki)  (70190999)	九州大学・医学研究院・教授   (17102)	
連携研究者	土岐 祐一郎  (Doki Yuichiro)  (20291445)	大阪大学・医学系研究科・教授   (14401)	
連携研究者	辻川 和丈  (Tsujikawa Kazutake)  (10207376)	大阪大学・薬学研究科・教授   (14401)	
連携研究者	江口 英利  (Eguchi Hidetoshi)  (90542118)	大阪大学・医学系研究科・教授   (14401)	
連携研究者	水島 恒和  (Mizushima Tsunekazu)  (00527707)	大阪大学・医学系研究科・寄附講座教授   (14401)	
連携研究者	瀧口 修司  (Takiguchi Syuji)  (00301268)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・教授   (23903)	
連携研究者	浅井 歩  (Asai Ayumu)  (40783262)	大阪大学・産業科学研究所・特任助教(常勤)   (14401)	