

令和 2 年 5 月 29 日現在

機関番号：63801

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08688

研究課題名（和文）子宮内膜症のポストGWAS解析：クロマチン相互作用を介した転写制御メカニズム解明

研究課題名（英文）Post-GWAS analysis of endometriosis: exploration of transcriptional regulation through chromatin interaction

研究代表者

中岡 博史（Nakaoka, Hirofumi）

国立遺伝学研究所・ゲノム・進化研究系・助教

研究者番号：70611193

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,700,000円

研究成果の概要（和文）：次世代シーケンサーを用い、SNPアレルに応じて変化するクロマチン3次元構造を検出する手法を開発し、9p21領域の子宮内膜症感受性SNPによって、転写因子結合からクロマチン相互作用を介して遺伝子発現に至る一連の転写制御プロセスに、アレル間不均衡が生じていることを実証した。さらに、子宮内膜症GWASで同定された他の感受性領域における発現調節機構を明らかにした。また、体細胞変異プロファイリングによる子宮内膜症発症メカニズム解明のため、卵巣子宮内膜症患者の病変部位および正常子宮内膜組織を用いたゲノム解析を行った。我々のゲノム解析は子宮内膜症発症における月経逆流説をゲノムレベルで支持する結果となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

子宮内膜症は生殖年齢にある女性の約10%に認められる疾患であるが、発症原因は未だ不明である。我々の研究成果は生殖細胞系列の遺伝的多型と子宮内膜症への感受性に関わる転写制御メカニズムを明らかにした。また、子宮内膜における体細胞変異プロファイリングから、子宮内膜が月経血逆流を介して卵巣に生着・増殖する過程で、KRASなど癌関連遺伝子変異を有する腺上皮細胞が生存に有利となり、クローナルに増殖した結果、子宮内膜症発症に繋がったことを示した。生殖細胞系列および体細胞の両面から子宮内膜症発症機序を解明する研究基盤を作ることができた。

研究成果の概要（英文）：We developed a novel 3C-based approach to detect allele-specific chromatin interactions. Our work illuminates the allelic imbalances in a series of transcriptional regulation from factor binding to gene expression mediated by chromatin interaction underlie the molecular mechanism of 9p21 endometriosis risk locus. Furthermore, we investigated regulatory mechanisms underlying the other endometriosis associated loci. We demonstrated that somatic mutations on cancer-associated genes such as PIK3CA and KRAS were prevalent in epithelial cells in ovarian endometriosis and normal uterine endometrium. Finally, we conducted single endometrial gland RNA-sequencing to evaluate gene expression difference according to somatic mutation status.

研究分野：medical genomics

キーワード：子宮内膜症 正常子宮内膜 転写制御 体細胞変異 がん関連遺伝子

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ゲノムワイド関連解析(GWAS)によって common disease の感受性遺伝子座同定が急速に進展し、7,000 を超える関連が報告されている。研究代表者の研究グループも脳動脈瘤、子宮内膜症、痛風について GWAS 成果を報告してきた(Yasuno et al. Nat Genet 2010; Yasuno et al. PNAS 2011; Akiyama et al. J Hum Genet 2010; Adachi et al. J Hum Genet 2010; Matsuo et al. Ann Rheum Dis 2016)。これらは疾患発症機序という複雑な生命現象の解明に向けた基盤知識になりうるが、現在の GWAS 報告は、DNA 多型と疾患リスクの関連を統計的に示しているに過ぎず、疾患発症機序解明や治療法開発に向けて重要となる機能解析は進んでいない。

GWAS で同定された SNPs の約 90%は、タンパク質をコードする遺伝子上ではなく、遺伝子間領域あるいはイントロンに位置することが知られており、SNPs サイトにおける DNA 配列の違いが、近傍遺伝子の転写制御機構に影響を及ぼし、遺伝子発現量を変化させることで、疾患発症リスクに繋がると考えられる。また、ENCODE プロジェクトによるヒトゲノムに存在する機能的エレメントの網羅的探索により、GWAS で同定された SNPs の大部分が DNase I hypersensitive sites(DHSs)に位置することが明らかにされた(Maurano et al. Science 2012)。このことは、GWAS で同定された疾患関連 SNP による転写制御メカニズム解明には、DHS として検出されるオープンクロマチン領域を中心とした、クロマチン 3 次元構造が重要であることを示唆している。

GWAS 成果が蓄積されているにも関わらず、疾患発症に関わる遺伝子機能変化への理解や臨床応用に向けた研究『ポスト GWAS 研究』が進まない理由として、以下の問題点が挙げられる。

- 1) GWAS SNP はマーカーである可能性が高く、真の機能 SNP が同定できていない。
- 2) GWAS SNP と最も近傍に位置する遺伝子を疾患感受性遺伝子として報告されることが多いが、クロマチン相互作用を介して離れた位置にある遺伝子を制御している可能性がある。
- 3) common disease と関連する SNPs の効果は小さく(オッズ比で 1.1 から 1.3 程度)、微細な転写制御機構の変化を捉える高精度な実験的手法が確立されていない。

子宮内膜症は生殖年齢にある女性の約 10%に認められる疾患であるが、発症原因は未だ不明である。月経困難症や不妊との関連も指摘されており、少子化や女性の社会進出の障害として社会的損失が大きい。我々を含め、複数の研究グループによる GWAS が実施され、理化学研究所が 9p21 領域(Uno et al. Nat Genet 2010)、ヨーロッパの研究グループが 7 番染色体遺伝子間領域および WNT4 領域(Painter et al. Nat Genet 2011)、我々が IL1A 領域 (Hata & Nakaoka et al. J Hum Genet 2013)、さらに GWAS メタ解析によって VEZT、ID4、GREB1 領域(Nyholt et al. Nat Genet 2012; Rahmioglu et al. Hum Reprod Update 2014)が同定されている。

子宮内膜症起源として、月経時に剥がれ落ちた子宮内膜の一部が卵管を逆流し、卵巣や腹腔に生着・増殖することで、子宮内膜症が発症するという月経逆流説が有力であるが、ゲノムレベルでの実証はなされていない。また、子宮内膜症は特定の組織型の卵巣癌(明細胞癌、類内膜癌)のリスク因子となることが知られている。これら卵巣癌は子宮内膜症関連卵巣癌と呼ばれ、癌化に関わるゲノム変化について研究がなされてきた。一方、これら卵巣癌の発生母地とされる卵巣子宮内膜症について、ゲノム変化を網羅的に探索する研究は行われていなかった。

### 2. 研究の目的

ゲノムワイド関連解析(GWAS)によって疾患感受性領域が多数同定されているが、疾患発症に関わる遺伝子機能変化への理解から臨床応用に向けた『ポスト GWAS 研究』は進んでいない。GWAS で同定された疾患関連 SNP はクロマチン 3 次元構造を介した転写制御機構に変化を及ぼすことによって疾患発症リスクに繋がると考えられる。本研究では、生殖年齢にある女性の 10%を苦しめる子宮内膜症を対象としてポスト GWAS 研究を行う。子宮内膜症 GWAS で同定された感受性領域について、研究代表者が確立したアレル特異的クロマチン相互作用解析を用い、疾患関連 SNP アレルに応じて変化する遺伝子発現調節メカニズムを解明する。子宮内膜症感受性遺伝子と遺伝子発現ネットワークにおいて近位に位置する遺伝子群を捉えることで、治療標的となる生物学的経路を同定する。

また、次世代シーケンサーを用いたゲノム解析によって、卵巣子宮内膜症および正常子宮内膜における体細胞変異同定を行い、子宮内膜症発症メカニズムを解明する。

### 3. 研究の方法

子宮内膜症 GWAS で得られたマーカー SNP を基に、当該領域の網羅的多型リストを ENCODE プロジェクトのビッグデータと照合することにより、機能的 SNP を同定し、近傍遺伝子とのクロマチン高次構造を介したアレル特異的発現調節を解明するための実験系を確立している(Nakaoka et al. PLOS Genet 2016)。他の感受性領域について解析を進め、統合的に理解することで、子宮内膜症関連転写制御メカニズムの全体像を捉える。

- 1) GWAS で同定された SNP 周辺 1Mb 領域について 96 例の DNA をリシーケンシングする。標的領域のターゲットエンリッチメントには、Roche 社のカスタム SeqCap EZ choice system を用いる。
- 2) GWAS で同定された SNP と連鎖不平衡にある SNPs と ENCODE プロジェクトが提供するビッグデータとの照合により、子宮内膜症と関連のある細胞種において機能的エレメント(DHS)上に位置

する SNP を候補として抽出する。

DHS に加えて、エンハンサーの指標となるヒストン修飾(H3K27ac)や RNA polymerase II の ChIP-seq データとの照合も行い、より精査に機能的 SNP 選定を行う。

3) 3C により候補 SNP サイトとクロマチン相互作用を形成している遺伝子プロモーターを同定する。

4) SNP アレルによる標的遺伝子プロモーターとの相互作用の強さの差異を検出するため、我々が開発したアレル特異的クロマチン相互作用解析(AS3C-seq 法; Nakaoka et al. PLOS GENET 2016)を用いる。

5) ヒストン修飾の ChIP-seq により当該 SNP サイトが転写活性型か抑制型かを検討する。

6) アレル特異的発現解析によって、当該 SNP が標的遺伝子の発現量に関連していることを示す。アレル特異的発現解析には、子宮内膜癌細胞株だけではなく、子宮全摘手術時に採取した正所子宮内膜を用いることで、実際の組織において、アレル特異的な発現制御がなされていることを検証する。

体細胞変異プロファイリングによる子宮内膜症発症メカニズム解明のため、婦人科癌を併発していない卵巣子宮内膜症患者の病変部位および子宮筋腫など良性婦人科疾患の治療として子宮全摘術を受けた患者から提供を受けた正常子宮内膜組織を用いた。レーザーキャプチャーマイクロダイセクションによって選択的に回収された上皮細胞由来の DNA を用いて、エクソーム・シーケンス解析および標的遺伝子シーケンス解析を行った。

#### 4. 研究成果

WNT4 領域の子宮内膜症感受性領域について、我々が機能解析における候補として選定した SNP rs3820282 は女性の月経周期に依存する転写因子であるプロゲステロンレセプター(PRGR)、エストロゲンレセプター (ESR2) の結合認識配列上に位置しており、プロテクティブアレルには PRGR が強く結合する一方、リスクアレルには ESR2 が強く結合する。女性ホルモンであるエストロゲンとプロゲステロンは、子宮に対して相互に拮抗する作用を示すことが知られている。SNP アレルによって転写因子結合能に変化をもたらすことで、PRGR 結合優位から ESR2 結合優位へと転写制御システムがスイッチし、ホルモン応答性に変化をきたすことによって、異所性細胞増殖を特徴とする子宮内膜症発症と関連すると考えられる。

先行研究における 9p21 の解析においても Wnt シグナルの関与が示されており(Nakaoka et al. PLOS Genet 2016)、上述の WNT4 発現に関するホルモン応答性スイッチと合わせて、Wnt シグナルが子宮内膜症発症機序の鍵になっていると考えられる。Wnt シグナルにおける重要な分子である TCF/  $\beta$ -catenin に対する拮抗剤が、子宮内膜組織における細胞増殖、移動、浸潤を抑制することが報告され、有望な治療薬になりうると考えられている (Matsuzaki et al. Mol Cell Ther 2014)。

本研究において、Wnt シグナルにおける転写制御異常が子宮内膜症を引き起こす分子機序を解明できれば、TCF/  $\beta$ -catenin 拮抗剤の子宮内膜症治療に対する治療作用を裏付ける知見になりうる。

我々は婦人科癌を併発していない卵巣子宮内膜症患者の病変部位および子宮筋腫など良性婦人科疾患の治療として子宮全摘術を受けた患者から提供を受けた正常子宮内膜組織を用いた。レーザーキャプチャーマイクロダイセクションによって選択的に回収された上皮細胞由来の DNA を用いて、エクソーム・シーケンス解析および標的遺伝子シーケンス解析を行った。その結果、良性腫瘍である子宮内膜症のみならず正常子宮内膜においても、癌関連遺伝子に多数の変異が存在することを明らかにした。特に子宮内膜症関連卵巣癌で高頻度に認められる KRAS、PIK3CA、FBXW7、PPP2R1A、PIK3R1、ARID1A に多数の変異が認められた。多数の癌関連遺伝子変異が蓄積しているにもかかわらず、これら上皮細胞において病理学的な形態異常は認められなかった。また、子宮内膜症上皮において、癌関連遺伝子変異、特に KRAS および PIK3CA 変異における変異頻度が顕著に増加していた。つまり、卵巣子宮内膜症病変において、癌関連遺伝子変異を保有する上皮細胞がクローン性に増殖していることが分かった。

さらに、正常子宮内膜上皮細胞が管状構造を呈して発達していることに着目し、腺上皮細胞を管単位で分離する実験手法を確立し、単一腺管レベルという最小機能単位で DNA シーケンスを行った。結果として、子宮内膜から採取した腺管において、PIK3CA や KRAS を含む癌関連遺伝子に体細胞変異が多数検出された。驚くべきことに、各腺管で保有する変異はクローナルな状態に達していたが、腺管ごとに異なる体細胞変異を保有していた。つまり、子宮内膜組織は、個々に異なる体細胞変異を有する腺管が集合して構成される組織であるため、ゲノムがモザイク状態を呈することが分かった。これらの結果は、モザイク状ゲノムを呈する子宮内膜が月経血逆流を介して卵巣に生着・増殖する過程で、KRAS 変異を有する腺上皮細胞が生存に有利となり、クローナルに増殖することで、子宮内膜症発症に至ることを示唆している (Suda & Nakaoka et al. Cell Rep 2018)。

また、子宮内膜症病変部位において周辺の正常組織に接している細胞は子宮内膜間質様細胞であり、その由来について様々な仮説が提唱されている(Gargett et al. Hum Reprod Update 2016; Pluchino & Taylor Reprod Sci 2016; Yang & Yang Oncotarget 2017)。我々は卵巣子宮内膜症間質細胞および正常子宮内膜の間質細胞における体細胞変異プロファイリングを行い、近接する上皮と間質で生じている体細胞変異が全く異なることを示した。この結果は、子宮内膜症病変部位に存在する間質細胞は上皮間葉転換によって生じると主張する仮説(Yang & Yang Oncotarget 2017)には合致せず、間質細胞も上皮細胞と同様に卵管を通じて逆流した細胞が卵巣表面に生着し侵入したと考えるのが妥当ではないかと考えられる。しかし、間質細胞では上皮細胞とは異なり、クローン性増殖が認められなかった。これらのことから、子宮内膜組織が月経血逆流によって異所に生着・増殖する過程において、上皮細胞は癌関連遺伝子変異を獲得した生存に優位な細胞がクローナルに増殖する一方、間質細胞は多様性を維持したまま増殖するという、異なるゲノム進化を経ていることが示唆された(Suda et al. Hum Reprod 2019)。

さらに、我々は子宮内膜症と関連する卵巣癌におけるゲノム解析を行った。同一症例から、卵巣明細胞腺癌上皮細胞、明細胞腺癌の近くに位置する子宮内膜症上皮細胞、明細胞腺癌から離れた位置に認められた子宮内膜症上皮細胞、正所子宮内膜上皮細胞についてエクソーム・シーケンス解析を行った。非常に興味深いことに、正所子宮内膜から、卵巣子宮内膜症、明細胞腺癌の近傍に位置する子宮内膜症、卵巣明細胞腺癌の全てに共通する体細胞変異の存在が認められた。このことは起源を同じくする上皮細胞クローンが、子宮内膜から子宮内膜症を経て、卵巣明細胞腺癌発症に至ったことを示している。さらに、明細胞腺癌の近傍に位置する子宮内膜症と卵巣明細胞腺癌に共通する体細胞変異の存在が認められたことから、卵巣子宮内膜症を発症母地として卵巣明細胞腺癌が発症することが明らかになった。正所子宮内膜上皮や子宮内膜症上皮では大規模なコピー数変化は生じていなかったが、明細胞腺癌の近傍に位置する子宮内膜症と卵巣明細胞腺癌では染色体全域あるいは染色体短腕・長腕といった広範なゲノム領域に渡るコピー数変化が認められた。これらの結果は、子宮内膜症が月経血逆流によって生じること、子宮内膜症病変におけるゲノム異質性が存在し、その一部において大規模なゲノムリアレンジメントを伴うゲノム異常が起きることで、過剰な細胞増殖能を獲得したクローンが生じ、癌化が引き起こされることが示唆された(Suda et al. Cancer Sci [in press])。

上記のように我々のゲノム解析は卵巣子宮内膜症発症における月経逆流説をゲノムレベルで支持する結果となり、百年にわたる子宮内膜症起源に関する論争に一石を投じる成果となった(Sampson 1927; Suda & Nakaoka et al. Cell Rep 2018; Suda et al. Human Reprod 2019; Suda et al. Cancer Sci [in press])。

子宮内膜に癌関連遺伝子変異を蓄積していても、大部分の女性は生涯を通じて婦人科癌に罹患しないことから、このことは、子宮内膜を含む正常組織は、癌関連遺伝子変異が生じている細胞の存在をある程度許容・利用しつつ、恒常性を維持し、破綻を防ぐための制御機構を備えているのではないかと考えられる。また、癌化が起きるにはさらなるゲノム変化やエピジェネティックな変化が必要であると思われる。病理学的に異型や悪性を疑う所見が認められないにも関わらず、子宮内膜という空間において広範な領域を占有するような上皮細胞のクローン性増殖が認められたことから、エピジェネティックな変化による遺伝子発現レベルの変化が、過剰増殖から癌化につながる初期プロセスを特徴づける分子表現型特性ではないかと考えている。大部分の腺管は体細胞変異を獲得しているにも関わらず、広域に増殖せず限局性に存在していることから、癌遺伝子誘導性細胞老化のような、生体が本来備えている癌化に対する防御機構が働いていると思われる(Hanahan & Weinberg 2000)。一方、クローン性に増殖し、広い領域を占有している腺管では、過剰な増殖を抑える生体防御機構が破綻した状態にあるのではないかと考えられる。正常子宮内膜における上皮細胞の過剰増殖を引き起こすエピジェネティックな変化を同定することによって、子宮内膜を起点とした様々な婦人科疾患(子宮体癌、子宮内膜増殖症、子宮内膜症、子宮腺筋症、卵巣明細胞腺癌、卵巣類内膜癌)の発症機序を解明し、新規治療法や早期発見に向けた分子標的を同定することを目的とし、新たな取り組みを始めている。

臨床的に婦人科良性疾患および子宮頸部上皮内腫瘍と診断され、治療として子宮全摘術を受ける方のみを対象とし、手術時に子宮内膜組織を採取した。単一腺管からのDNAとRNAを同時抽出した。我々の研究グループが開発した標的遺伝子シーケンス法を用いて(Ahmadloo & Nakaoka et al. J Hum Genet 2017)、単離した腺管の癌関連遺伝子について変異プロファイルを得た。単一腺管から抽出したRNAを用いて、NEB社のNEBNext Ultra II RNA Library Prep Kitを用いてライブラリ調整を行い、次世代シーケンサーNovaSeq 6000を用いて100bp×2ペアエンドシーケンスを行った。現在までに15例の良性婦人科疾患患者から得られた480を超える単一腺管について網羅的遺伝子発現プロファイルを得た。情報解析によって、KRASやPIK3CAといった癌関連遺伝子の体細胞変異保有状態によって変動する遺伝子発現パターンおよび生物学的経路の同定を試みている。また、子宮内膜症関連卵巣癌や子宮体癌における遺伝子発現プロファイルと比較

を行い、癌関連遺伝子変異を保有しながらも恒常性を維持している正常子宮内膜の分子特性を探索している。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Suda K, Cruz Diaz LA, Yoshihara K, Nakaoka H, Yachida N, Motoyama T, Inoue I, Enomoto T	4. 巻 in press
2. 論文標題 Clonal lineage from normal endometrium to ovarian clear cell carcinoma through ovarian endometriosis	5. 発行年 2020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) なし	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 Tamura R, Yoshihara K, Nakaoka H, Yachida N, Yamaguchi M, Suda K, Ishiguro T, Nishino K, Ichikawa H, Honma K, Kikuchi A, Ueda Y, Takei Y, Fujiwara H, Motoyama T, Okuda S, Wakai T, Inoue I, Enomoto T	4. 巻 39
2. 論文標題 XCL1 expression correlates with CD8-positive T cells infiltration and PD-L1 expression in squamous cell carcinoma arising from mature cystic teratoma of the ovary	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 3541 ~ 3554
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-020-1237-0	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 Sugino K, Tamura R, Nakaoka H, Yachida N, Yamaguchi M, Mori Y, Yamawaki K, Suda K, Ishiguro T, Adachi S, Isobe M, Yamaguchi M, Kashima K, Motoyama T, Inoue I, Yoshihara K, Enomoto T	4. 巻 9
2. 論文標題 Germline and somatic mutations of homologous recombination-associated genes in Japanese ovarian cancer patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17808
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-54116-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 Suda K, Nakaoka H, Yoshihara K, Ishiguro T, Adachi S, Kase H, Motoyama T, Inoue I, Enomoto T	4. 巻 34
2. 論文標題 Different mutation profiles between epithelium and stroma in endometriosis and normal endometrium	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Human Reproduction	6. 最初と最後の頁 1899 ~ 1905
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/humrep/dez155	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 Suda K, Nakaoka H, Yoshihara K, Ishiguro T, Tamura R, Mori Y, Yamawaki K, Adachi S, Takahashi T, Kase H, Tanaka K, Yamamoto T, Motoyama T, Inoue I, Enomoto T	4. 巻 24
2. 論文標題 Clonal Expansion and Diversification of Cancer-Associated Mutations in Endometriosis and Normal Endometrium	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 1777 ~ 1789
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2018.07.037	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 Suda K, Nakaoka H, Hata C, Yahata N, Isobe M, Kameyama H, Wakai T, Motoyama T, Inoue I, Yoshihara K, Enomoto T	4. 巻 14
2. 論文標題 Concurrent isolated retroperitoneal HGSC and STIC defined by somatic mutation analysis: a case report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Diagnostic Pathology	6. 最初と最後の頁 17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13000-019-0795-3	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 -

1. 著者名 Tamura R, Nakaoka H, Yoshihara K, Mori Y, Yachida N, Nishikawa N, Motoyama T, Okuda S, Inoue I, Enomoto T	4. 巻 57
2. 論文標題 Novel MXD4-NUTM1 fusion transcript identified in primary ovarian undifferentiated small round cell sarcoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Genes, Chromosomes and Cancer	6. 最初と最後の頁 557 ~ 563
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1002/gcc.22668	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 Tamura R, Yoshihara K, Saito T, Ishimura R, Martinez-Ledesma JE, Xin H, Ishiguro T, Mori Y, Yamawaki K, Suda K, Sato S, Itamochi H, Motoyama T, Aoki Y, Okuda S, Casingal CR, Nakaoka H, Inoue I, Verhaak RGW, Komatsu M, Enomoto T.	4. 巻 7
2. 論文標題 Novel therapeutic strategy for cervical cancer harboring FGFR3-TACC3 fusions	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncogenesis	6. 最初と最後の頁 4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi:10.1038/s41389-017-0018-2	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 -

1. 著者名 中岡博史	4. 巻 第6巻
2. 論文標題 子宮内膜症のポストGWAS解析	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 別冊B10 Clinica (バイオクリニカ) 慢性炎症と疾患	6. 最初と最後の頁 105-111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Ito J, Sugimoto R, Nakaoka H, Yamada S, Kimura T, Hayano T, Inoue I.	4. 巻 13
2. 論文標題 Systematic identification and characterization of regulatory elements derived from human endogenous retroviruses	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLOS Genetics	6. 最初と最後の頁 e1006883
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006883">https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006883</a>	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1件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Nakaoka H, Suda K, Yoshihara K, Enomoto T, Inoue I.
2. 発表標題 Clonal expansion and diversification of cancer-associated mutations in endometriosis and normal endometrium.
3. 学会等名 The American Society of Human Genetics 68th Annual Meeting. (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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
---------	---------------------------	-----------------------	----