

令和 3 年 6 月 11 日現在

機関番号：35303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07910

研究課題名(和文) 癌促進的RNA編集の分子ネットワーク解明と新規食道癌治療戦略の探索

研究課題名(英文) Investigation of potential therapeutic strategies for esophageal squamous cell carcinoma focused on the functional modification of cancer stimulating RNA editing.

研究代表者

増田 清士(MASUDA, Kiyoshi)

川崎医科大学・医学部・教授

研究者番号：00457318

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：我々はADAR1が食道扁平上皮癌で高発現することを見いだした。ADAR1をノックダウンすると細胞増殖が抑制された。マイクロアレイを用いた網羅的解析で、ADAR1は免疫応答やアポトーシスを抑制し、癌細胞の生存に寄与している可能性が示唆された。また、ADAR1ノックダウン細胞で標的遺伝子とRBPとの結合が変化し、mRNA量が変化した。以上から、ADAR1は食道がんの増殖、浸潤ならびにがん免疫を制御する遺伝子群のmRNA非翻訳領域にA-to-I RNA編集をおこし、これらを標的とするRBPとの複合体形成を調節することで、がん細胞内での転写後調節機構の破綻を誘導するハブ因子であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで、RNA編集異常の病態への関与は、神経変性疾患や精神疾患、一部の希少疾患で報告されているが、これらの分子機構は不明である。癌組織は正常組織に比べRNA編集活性が亢進しており、癌特異的なRNA編集パターンが見られることから、RNA編集不全と発癌との関連性が示唆されているが、癌特異的なRNA編集のほとんどが非翻訳領域に集中しており、機能予測が困難なことから、これらを直接結びつける分子機構の解明には至っていない。本研究結果は、食道癌におけるRBPが作る大きな機能モジュール内でのRNA編集の生物学的意義解明の端緒となる。

研究成果の概要(英文)：We found that ADAR1 was highly expressed in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). Knockdown of ADAR1 suppressed cell proliferation. Comprehensive analysis using microarrays suggested that ADAR1 may suppress the immune response and apoptosis and contribute to the survival of cancer cells. In ADAR1 knockdown cells, the binding between the target genes and cancer stimulating RBPs (csRBPs) were increased/decreased and then the amounts of mRNAs were altered. These results suggested that ADAR1 may cause A-to-I RNA editing in the 3' UTR of mRNAs that control cell growth, infiltration, and cancer immunity, and regulate association between csRBP and target mRNAs. In conclusion, ADAR1 may be a hub factor that induces disruption of the post-transcriptional regulatory mechanism in ESCC cells.

研究分野：RNA生物学

キーワード：RNA編集 RNA結合蛋白質 食道癌

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ゲノム DNA から転写された RNA は、100 種類をこえる様々な修飾 (RNA 編集) を受けている。これら RNA 編集は、RNA の機能及び発現量に様々な影響を与え、RNA に多様性を生み出している。中でも、二本鎖 RNA のアデノシンをイノシンへと変換する A-to-I RNA 編集は、神経細胞の mRNA に生じるまれな現象であると考えられていたが、次世代シーケンサーなどのゲノム解析技術の進歩により、全転写産物の約 2/3 に生じることが同定され、免疫疾患やがんなどの様々な疾患の病態形成に関与することが明らかとなってきた (Zipeto MA ら、Trends Mol Med 2015)。しかし、このほとんどが遺伝子領域の非翻訳部位に生じるため、生理的意義については不明な点が多く、最近になって一部の miRNA 前駆体の機能調節に関与することが明らかになったところである。

RNA 結合蛋白 (RBP) ファミリー遺伝子は、機能的に関連のあるパートナー因子 (mRNA、miRNA、蛋白) と複合体 (RiboCluster) を形成し、標的 mRNA 群のスプライシング、細胞内局在、安定性、翻訳などを制御することで、生理的な mRNA の品質管理と転写後制御ネットワークの中心的役割を担うハブであると共に、その異常ががんを含む様々な疾患の病態形成に関与することが明らかになってきた (Wurth L ら、Biochim Biophys Acta 2015)。

我々は、これまで non-coding RNA や RBP による転写後調節機構に着目し、「がん特異的な遺伝子発現制御機構」に関する研究を行ってきた (PLoS Med. 2008、EMBO J. 2011、Oncogene 2013、Oncotarget 2017 など)。特にがんの進展を促進する RBP をがん促進型 RBP (cancer stimulating RBP; csRBP) と定義し、これらの分子メカニズムに着目して研究を行っている。この過程で、食道扁平上皮がん (ESCC) で RNA 編集酵素である ADAR1 の発現が増加することを見出した。驚くべきことに、ESCC 細胞で ADAR1 を特異的にノックダウンすると csRBP に含まれる HuR と標的 mRNA との結合が特異的に抑制され、がん遺伝子の発現が抑制される。HuR 以外にも複数の RBP で同様の所見を得ていることから、ESCC において、① ADAR1 ががん細胞特異的にがん制御因子の mRNA 非翻訳領域に A-to-I RNA 編集を起こし、② RBP などとの集合体形成異常を介して誘発転写後調節機能異常を生じさせ、③ これらの標的分子が関連する細胞内パスウェイの異常を誘導することでがん化に関与するという仮説を想起した。

2. 研究の目的

本研究では、RNA 編集を起点としたがん特異的分子制御機構の網羅的解析を行うことで、構造異常検索では明らかにできない RNA 編集の生物学的意義を包括的に解明するとともに、これを中心とした新規がん促進ネットワークの同定を行うことで、RNA 編集とパートナー分子の相互作用などを標的とする治療薬スクリーニングから新規治療薬開拓を目指す。

3. 研究の方法

本研究は RNA 編集による ESCC 特異的な転写後調節機構解明を基盤にした治療法開発を目指し、

a) ESCC 特異的な A-to-I RNA 編集異常に伴う転写後調節機構異常の網羅的同定、b) ADAR1-csRBP パスウェイ内で相互作用する miRNA/蛋白質、がん特異的標的 mRNA の病態への関連機序の体系的な解明、c) がん促進的 RNA 編集機構を標的とするゲノム編集、siRNA や低分子ペプチドの機能配列の特定と有効性の検討を行い、治療効果が期待できるシーズを同定する。

(1) がん促進的 RNA 編集が関わる RiboCluster 内関連分子の網羅的同定と意義

これまでの研究で作製した csRBP リストおよび公共データベース (TCGA など) からがん特異的発現・局在パターンが ADAR1 発現量と相関のあるがん促進的 RNA 編集関連 csRBP 候補リストを作成して以後の解析に用いる。既に HuR 以外にも複数の RBP を見いだしていることから、さらに多くの RBP 候補の同定が見込まれる。さらに csRBP 関連 RiboCluster 内での、がん促進的 RNA 編集の調節標的 RNA や相互作用する miRNA・蛋白質の解析を以下の様に行う。

- ① ADAR1 ノックダウン細胞またはコントロール細胞で核と細胞質を分別し、csRBP 特異抗体を用いた免疫沈降法で RNA を回収し (CLIP: crosslinking immunoprecipitation など)、マイクロアレイと次世代シーケンス (RNA-seq) で ADAR1 量によって影響を受ける結合 mRNA や miRNA を検出する。結果を統合して精度の高い結合変化 RNA リストを作成する。
- ② ADAR1 のノックアウト・ノックダウンや強制発現後の網羅的な mRNA 発現やスプライシングパターンに及ぼす変化を、マイクロアレイや RNA-seq で解析し、スプライシング変化 RNA リストと安定性変化 RNA リストを作成する。さらに、ADAR1 量で csRBP との結合に影響があるが mRNA 発現に影響の見られない遺伝子は、ウェスタンブロット法で蛋白量を検討し、翻訳変化 RNA リストを作成する。
- ③ これらのリストと、既知遺伝子情報、結合配列情報、RNA 編集配列情報 (RADAR、REDIportal など) を統合して、ADAR1-csRBP 経路を中心とした発がん分子ネットワークを推定し、調節程度や方向 (促進・抑制) に関わる miRNA とパートナー蛋白質のネットワーク上の位置を決定する (がん促進的 RNA 編集分子マップの完成とがん促進的 RNA 編集関連治療標的候補の全体リストの作成)。
- ④ 同定された調節標的 mRNA、miRNA、蛋白質の中から、過剰発現やゲノム編集・ノックダウン系を駆使して表現型への関与を検討することで、RNA 編集による発がん促進作用に必要な十分な調節標的や相互作用分子を絞り込む (ESCC 依存性を担う治療標的候補リスト)
- ⑤ ④ で得られた分子に関し、がん部・非がん部臨床検体での発現や発現パターンとその臨床病理

学的意義を検討すると共に、不死化食道上皮でも上記の機能検討を行い比較することで、がん特異性を検証し、さらなる絞り込みを行う(ESCC 特異的な治療標的候補リスト)。

これら一連の統合的、段階的解析により、RNA プロセッシング～翻訳調節から調節遺伝子産物の関連する細胞内パスウェイまでを網羅したがん促進的 RNA 編集関連分子のリスト化と絞り込みによる新規 ESCC 治療標的候補の同定が可能になる。

(2) がん促進的 RNA 編集制御機構とその修飾法の解明および臨床医学的意義の検討

① 機能領域と相互作用因子の同定

csRBP は、miRNA や他の RBP と、調節標的 mRNA 上で競合的または相補的に機能することで標的転写産物の発現を制御している。(1)で選択された分子標的候補内の調節標的 RNA に関して、ビオチン化した RNA プローブを作成し、csRBP との結合領域をビオチンプルダウン法で決定する。さらに、DNA 配列および RNA 配列をサンガーシーケンス法で同定し、当該領域内の機能性 RNA 編集部位を決定する。結合配列予測データベース(TarBase、CISBP-RNA など)を用いて、同部位に相互作用する miRNA や他の RBP を予測する。得られた miRNA に関し、mimic する RNA やターゲット配列への結合を阻害する Target Site Blocker を細胞に導入して、がん促進的 RNA 編集のがん細胞に対する作用への効果を評価する。一方、ゲノム編集法を用いて標的 RNA の RNA 編集点を改変し、csRBP および他の RBP との相互作用や、がん細胞への効果を評価する。

② 消化管がんにおけるがん促進的 RNA 編集制御機構の臨床医学的意義の検討

食道がん、胃がん、大腸がんにおける ADAR1 および (1)、(2)-①で同定された重要な治療標的や相互作用する関連分子群に関し、発現や局在を免疫組織染色、*in situ* hybridization で評価し、各分子間の発現の相関、臨床病理学的因子との関連を明らかにし、同定した治療標的候補の消化管がんに対する効果の恒常性及び特異性を明らかにする。

4. 研究成果

(1) ADAR1 のもつ ESCC 促進機能と転写後調節制御機能

10 例の食道がん組織切片を用い、抗 ADAR1 抗体で免疫染色を行った。全ての症例でがん部において ADAR1 が高発現していることが確認された(図 1 左)。次に、本研究室で保有する ESCC 細胞株(47 種)及び正常食道組織に関して、ADAR1 発現量を qPCR とウェスタンブロットを用いて検討した。結果、4 つの細胞株(KYSE30、KYSE190、KYSE2650、TE6)で正常食道組織に比べ ADAR1 発現量が増加していた。ADAR1 特異的 siRNA を用い、KYSE30 と TE6 で ADAR1 をノックダウンすると細胞増殖が有意に抑制された(図 1 右)。以上の結果から、ADAR1 は ESCC 細胞の増殖を促進し、がん促進的に働く因子であると示唆された。

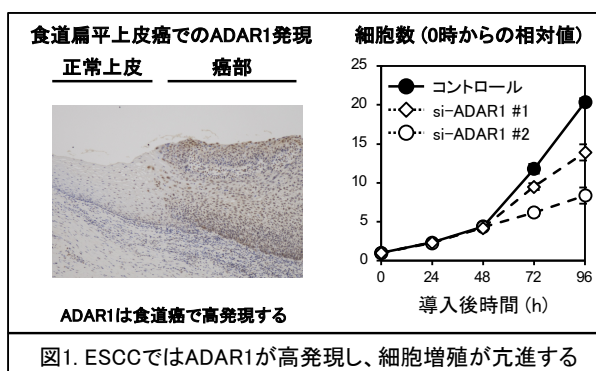


図1. ESCCではADAR1が高発現し、細胞増殖が亢進する

(2) がん促進的 RNA 編集に関わる RiboCluster 内関連分子の網羅的同定と意義の解明

これまでの研究で作製した csRBP リストおよび公共データベース(TCGA など)に記載されている発現データを用い、がん特異的発現・局在パターンが ADAR1 発現量と相関のあるがん促進的 RNA 編集関連 csRBP 候補リストを作成した。特に食道扁平上皮がん(ESCC)に着目し本研究課題で解析対象とする csRBP として 3 種類の RBP(csRBP1、csRBP2、csRBP3:研究室名)を同定した。また、ESCC 細胞株パネル(44 種類)を用いて、これら 3 種類の RBP の mRNA 発現量及び蛋白質発現量を検討した。

① ADAR1 量によって発現量が変動する遺伝子リストの作成とこれらに関与する pathway の推定

マイクロアレイを用いて、ADAR1 ノックダウン細胞で発現量が変動する遺伝子を網羅的に解析し、「発現変化 mRNA リスト」を作成した。次に Ingenuity Pathway Analysis (IPA) を用いて pathway 解析を行い、ADAR1 によって制御される分子ネットワークを推定した。Canonical pathways 解析では、'CD40 Signaling'、'IL-6 Signaling' などの免疫応答に関与する pathway が有意に活性化し、'p53 Signaling'、'GADD45 Signaling'、'p38 MAPK Signaling' などの細胞周期やアポトーシスに関与する pathway が有意に亢進していた。一方、Disease and Function 解析では、がん細胞の増殖や浸潤を促進する経路の活性化ならびにアポトーシス経路の抑制が予測され、我々の仮説と異なる結果が得られた。

さらに、Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) を行った結果、ADAR1 ノックダウン細胞では 'T cell receptor signaling' や 'Toll like receptor signaling' に関与する遺伝子群が有意に増加していること、'Tumor Necrosis factor mediated signaling' や 'regulation of extrinsic apoptosis signaling pathway via death domain receptors' をアノテーションにもつ遺伝子群が有意に増加していることが明らかになった。

これまでの報告から、ADAR1 は細胞内にある二本鎖 RNA センサーを介した自然免疫を抑制すること、血液幹細胞で ADAR1 を不活性化すると炎症性メディエーターの産生が増え細胞死が誘導されること

が知られている。我々の結果から、食道がん細胞で ADAR1 は免疫応答ならびにアポトーシスを抑制し、がん細胞の生存に寄与している可能性が示唆された。

② csRBP 関連 RiboCluster 内での、がん促進的 RNA 編集の調節標的 RNA の網羅的解析
ADAR1 ノックダウン細胞またはコントロール細胞で核と細胞質を分別し、抗 csRBP1 抗体を用いた免疫沈降法で RNA を回収し (CLIP: crosslinking immunoprecipitation)、マイクロアレイで ADAR1 量によって影響を受ける「結合変化 mRNA リスト」を作成した。この遺伝子リストを用いて pathway 解析を行った結果、ADAR1 ノックダウン細胞では、'positive regulation of cell substrate adhesion'、'regulation of cell matrix adhesion'、'regulation of NF κ B transcription factor activity' のアノテーションをもつ遺伝子群や 'JAK STAT signaling' に関与する遺伝子群と csRBP の結合が抑制されるとともに、'regulation of intrinsic apoptosis signaling pathway in response to oxidative stress'、'regulation of cell cycle process' のアノテーションをもつ遺伝子群や 'Cell Cycle'、'Apoptosis' に関与する遺伝子群と csRBP1 との結合が促進された。同様に抗 csRBP2 抗体を用いた免疫沈降法で回収した RNA を網羅的に解析した結果、ADAR1 ノックダウン細胞では、'Tight junction'、'cell cycle'、'apoptosis'、'adherents junction' に関与する遺伝子群と csRBP2 との結合が抑制された。

次に、「結合変化 mRNA リスト」、「発現変化 mRNA リスト」を基盤データとし、「発現変化 mRNA リスト」を用いた pathway 解析から抽出した候補遺伝子群 (50 遺伝子) に関して、「結合変化 mRNA リスト」と統合して「がん促進的 RNA 編集標的遺伝子群」の抽出を行った。さらに既知遺伝子情報から 26 遺伝子を「がん促進的 RNA 編集標的候補」として絞り込みを行い、ADAR1 ノックダウン細胞での mRNA 発現変化を qPCR 法で解析した。発現量に変化がみられた候補遺伝子のうち GADD45A、BCL2、IL6 を含む 12 遺伝子に関して、ADAR1 発現量が充分である細胞株 2 種類 (KYSE30、TE6) を用いて mRNA 発現量を検討した。この結果、ADAR1 をノックダウンすると、*IL6* mRNA と csRBP1 の結合が抑制されて *IL6* mRNA 量が増加すること、*CCNA1* mRNA と csRBP1 との結合が亢進し *CCNA1* mRNA 量が減少すること、*GADD45A* mRNA と csRBP2 との結合が抑制され *GADD45A* mRNA 量が増加すること (図 2) が明らかとなった。

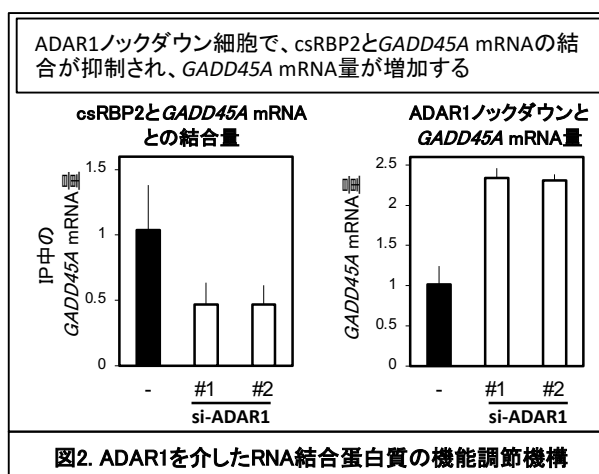


図2. ADAR1を介したRNA結合蛋白質の機能調節機構

以上の結果から、ADAR1 はこれらの mRNA 3' UTR に A-to-I RNA 編集を行い、csRBP との結合を調節することで、mRNA 量を制御している可能性が示唆された。

③ ADAR1 による RNA 編集部位の特定

ADAR1 ノックダウン細胞より RNA を抽出し、オリゴ dT プライマーを使用して cDNA を作成し、サンガーシーケンスで A-to-I 編集点の検索を行ったが、ADAR1 ノックダウン効率が十分でないため同定には至らなかった。そこでより確実に ADAR1 の細胞内機能を抑制するために、ゲノム編集で ADAR1 ノックアウト細胞の樹立を試みた。しかし、高率に細胞死が誘導されたためノックアウト細胞の樹立はできなかった。今後、コンディショナルノックアウト細胞の樹立を予定している。また現在、候補 mRNA の 3' UTR 部分をテンプレートにビオチン化した RNA プローブを作成し、ビオチンプルダウン法で csRBP との結合領域の検索を行っている。

(3) 消化管がんにおけるがん促進的 RNA 編集制御機構の臨床医学的意義の検討

公共データベースに収載されている胃がん、大腸がん組織での mRNA 発現データを使用し、ADAR1 量と予後 (OS, RFS) について検討を行った。胃がん患者では、ADAR1 発現量が高い症例で有意に予後が悪い傾向が見られた。一方、大腸がん患者では、ADAR1 発現量が高い症例で有意に予後が良い傾向が見られた。また、食道扁平上皮がん、食道腺がんでは、ADAR1 発現量と予後に有意な相関は見られなかった (図 3)。これは収載されている食道がんの症例数が限られていることが原因と考えられる。

次に(2)-(2)で同定した候補 mRNA (*IL6*, *GADD45A*, *CCNA1*)、*csRBP1*、*csRBP2* の各 mRNA と *ADAR1* mRNA 発現量との相関について検討した。胃がん組織では、*csRBP1* (スピアマン相関係数 0.147, $P=0.408$)、*csRBP2* (スピアマン相関係数 -0.0007 , $P=0.997$)、*IL6* (スピアマン相関係数 0.006, $P=0.971$)、*GADD45A* (スピアマン相関係数 -0.299 , $P=0.193$)、*CCNA1* (スピアマン相関係数 -0.299 , $P=0.0853$) であり、統計学的に有意ではないが *GADD45A* と *ADAR1* に弱い負の相関が見られた。

また、大腸がん組織では、*csRBP1* (スピアマン相関係数 -0.143 , $P=0.76$)、*csRBP2* (スピアマン相関係数 -0.250 , $P=0.589$)、*IL6* (スピアマン相関係数 -0.929 , $P=0.002$)、*GADD45A* (スピアマン相関係数 0.0357, $P=0.939$)、*CCNA1* (スピアマン相関係数 -0.185 , $P=0.691$) であり、*IL6* と *ADAR1* に負の相関が見られた。

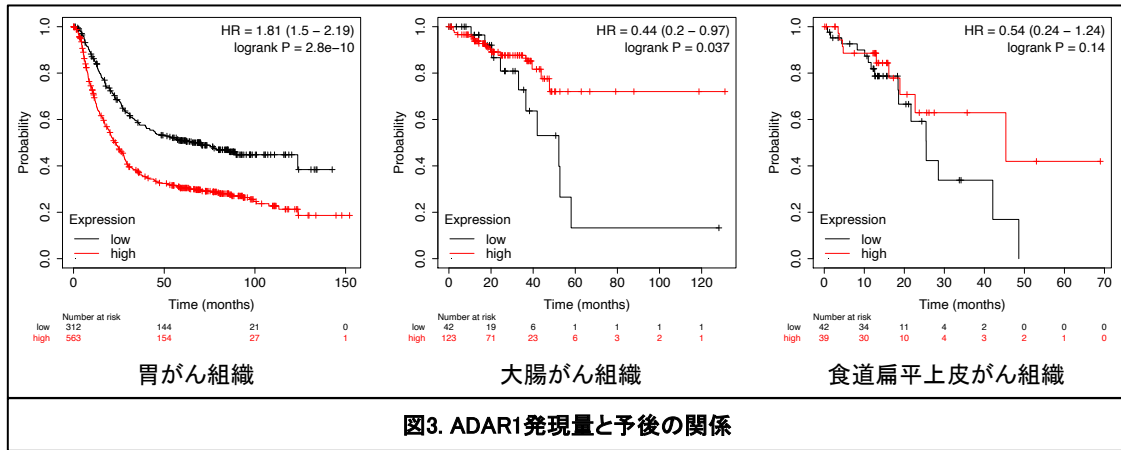


図3. ADAR1発現量と予後の関係

本研究課題期間で得られた結果から、ADAR1は食道がんの増殖、浸潤ならびにがん免疫を制御する遺伝子群の mRNA 非翻訳領域に A-to-I RNA 編集をおこし、これらを標的とする RBP との複合体形成を調節することで、がん細胞内での転写後調節機構の破綻を誘導するハブ因子である可能性があること、ADAR1-csRBP を介したがん促進機能はがん腫によって異なる可能性があることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Imoto I, Saito M, Suga K, Kohmoto T, Otsu M, Horiuchi K, Nakayama H, Higashiyama S, Sugimoto M, Sasaki A, Homma Y, Shono M, Nakagawa R, Hayabuchi Y, Tange S, Kagami S, Masuda K | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Functionally confirmed compound heterozygous ADAM17 missense loss-of-function variants cause neonatal inflammatory skin and bowel disease 1 | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Scientific reports | 6. 最初と最後の頁 9552 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-89063-0 | 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 Fukuda D, Nishimoto S, Aini K, Tanaka A, Nishiguchi T, Kim Kaneyama J, Lei XF, Masuda K, Naruto T, Tanaka K, Higashikuni Y, Hirata Y, Yagi S, Kusunose K, Yamada H, Soeki T, Imoto I, Akasaka T, Shimabukuro M, Sata M | 4. 巻 8 |
| 2. 論文標題 Toll Like Receptor 9 Plays a Pivotal Role in Angiotensin II-Induced Atherosclerosis | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association | 6. 最初と最後の頁 e010860 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/JAHA.118.010860 | 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 Tsuboi M, Kondo K, Masuda K, Tange S, Kajiura K, Kohmoto T, Takizawa H, Imoto I, Tangoku A | 4. 巻 8 |
| 2. 論文標題 Prognostic significance of GAD1 overexpression in patients with resected lung adenocarcinoma | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Cancer Medicine | 6. 最初と最後の頁 4189 ~ 4199 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/cam4.2345 | 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 Kohmoto T, Masuda K, Shoda K, Takahashi R, Ujira S, Tange S, Ichikawa D, Otsuji E, Imoto I | 4. 巻 23 |
| 2. 論文標題 Claudin-6 is a single prognostic marker and functions as a tumor-promoting gene in a subgroup of intestinal type gastric cancer | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Gastric Cancer | 6. 最初と最後の頁 403-417 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10120-019-01014-x | 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 Okamoto N, Kohmoto T, Naruto T, Masuda K, Imoto I. | 4. 巻 5 |
| 2. 論文標題 Primary microcephaly caused by novel compound heterozygous mutations in ASPM. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Hum Genome Var. | 6. 最初と最後の頁 18015 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/hgv.2018.15 | 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 Masuda K, Kuwano Y. | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Diverse roles of RNA-binding proteins in cancer traits and their implications in gastrointestinal cancers. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Wiley Interdiscip Rev RNA. | 6. 最初と最後の頁 e1520 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/wrna.1520 | 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 Okano S, Makita Y, Katada A, Harabuchi Y, Kohmoto T, Naruto T, Masuda K, Imoto I. | 4. 巻 6 |
| 2. 論文標題 Novel compound heterozygous CDH23 variants in a patient with Usher syndrome type I. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Hum Genome Var. | 6. 最初と最後の頁 8 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41439-019-0037-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 Imoto I, Saito M, Suga K, Kohmoto T, Otsu M, Horiuchi K, Nakayama H, Higashiyama S, Sugimoto M, Sasaki A, Homma Y, Shono M, Nakagawa R, Hayabuchi Y, Tange S, Kagami S, Masuda K | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Functionally confirmed compound heterozygous ADAM17 missense loss-of-function variants cause neonatal inflammatory skin and bowel disease 1 | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Scientific reports | 6. 最初と最後の頁 9552 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-89063-0 | 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 - |

〔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 Masuda K, Kohmoto T, Imoto I |
| 2. 発表標題 KHSRP involved in esophageal squamous cell carcinoma progression by inducing the expression of a set of oncogenic miRNAs |
| 3. 学会等名 Cell Symposium: Regulatory RNAs (国際学会) |
| 4. 発表年 2019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 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|---------------------------|-----------------------|----|

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|