

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09262

研究課題名(和文) MED12突然変異のない子宮筋腫のサブタイプの同定と特異的なマスター遺伝子の検出

研究課題名(英文) Identification of the upstream regulatory genes specific to the subtypes of uterine leiomyoma without the MED12 mutation

研究代表者

佐藤 俊 (SATO, Shun)

山口大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：10534604

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：現在詳細でないMED12(+)
筋腫とMED12(-)
筋腫における特異性および共通性を明らかにするため、それぞれの筋腫についてmRNA発現データを基に発現変異した遺伝子と遺伝子ネットワーク解析を用いて共発現遺伝子を抽出し、パスウェイ解析を行い、抽出遺伝子が関与するシグナル経路を比較した。その結果、MED12(+)
筋腫では細胞外基質産生、MED12(-)
筋腫では血管新生に関連するシグナル経路がそれぞれ活性化されていることが判明した。また、MED12(+)
筋腫の発生に関与するSATB2とNRG1は、MED12(-)
筋腫でも高発現しており、いずれの筋腫でも共通して機能している可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、子宮筋腫の根治には子宮摘出等の外科的手術が必要であり、子宮温存に有効な治療薬が求められている。効果が期待される治療薬の1つにプロゲステロン受容体調節剤があるが、既に実用化されている欧米では効果に個人差が報告されており、この効果の差異に個人が有する筋腫の種類(MED12(+)
筋腫あるいはMED12(-)
筋腫)が関与する可能性がある。本研究の成果であるMED12(+)
筋腫とMED12(-)
筋腫の特異性および共通性の知見は、患者の有する筋腫の種類により子宮温存を考慮した適切な治療を提供するための基礎となるので、少子化問題を抱える本邦にとっては社会的にも意義が大きい。

研究成果の概要(英文)：To clarify the specificity and commonality between the MED12-mut and MED12-wt uterine leiomyoma subtypes, based on the mRNA expression data, the aberrant expressed genes in each leiomyoma subtype and the co-expressed genes by the weighted gene co-expression network analysis were identified. The pathway analysis for the identified aberrant expressed genes and co-expressed genes revealed that the signaling pathways involving the extracellular matrix production and the angiogenesis are activated, in MED12-mut and MED12-wt leiomyoma subtypes, respectively. In addition, SATB2 and NRG1, which are involved in the onset and development of MED12-mut leiomyomas, are also highly expressed in the most MED12-wt leiomyoma specimens, suggesting that these genes may function in common in both leiomyoma subtypes. The findings in the study will be the basis for providing appropriate treatments for the patients bearing each leiomyoma subtype.

研究分野：分子生物学・産科婦人科学

キーワード：子宮筋腫 MED12突然変異 筋腫サブタイプ

1. 研究開始当初の背景

子宮筋腫は、性成熟期婦人の30%以上が罹患する最も発症頻度の高い、子宮平滑筋に由来する腫瘍である。子宮筋腫は良性疾患であるが、重度の月経痛、貧血、不妊症や流産等の原因になり、その根治には子宮摘出や筋腫核出が必要なため、少子化問題を抱える本邦では看過できない問題である。近年、子宮筋腫の約70%で Mediator complex subunit 12 (MED12) 遺伝子の1塩基変異あるいは欠失変異が検出され、この変異が筋腫発生に関与するドライバー変異の一つであることが示唆されている。一方で、残り30%のMED12変異がない子宮筋腫(MED12(-)筋腫)については、未だ発生機序の手掛かりは全く得られていない。

子宮筋腫の発生には生活習慣やホルモン環境といった後天的要因が大きく影響することから、エピジェネティック変異がその発生に関与する可能性を考え、我々はこれまでにゲノムワイドなDNAメチル化解析(DNAメチローム)およびトランスクリプトーム解析を行い、実際に多くの遺伝子で子宮筋腫特異的にDNAメチル化変異と発現変異が生じていることを明らかにした。また、DNAメチル化変異により発現が変化した上流の制御遺伝子が下流の遺伝子の発現を変えることで子宮筋腫が発生するという仮説を基に、MED12変異を持つ子宮筋腫(MED12(+)筋腫)におけるDNAメチロームとトランスクリプトームデータを用いた統合解析から、子宮筋腫で高発現するSATB2およびNRG1の2つの遺伝子を上流の制御遺伝子候補として選出し、さらにin vitroにおける機能解析から、これらの遺伝子が子宮筋腫の発生に関与する可能性を示唆した(佐藤;平成27-29年度「基盤研究(C)」, J Assist Reprod Genet. 2019)。また、我々はこれまでに、MED12変異の有無で子宮筋腫のDNAメチル化プロファイルが異なること、さらに多症例の解析から、MED12(-)筋腫においてDNAメチル化プロファイルが異なる3つのサブタイプを見出している(図1)。MED12(-)筋腫におけるサブタイプの存在は新規の知見であり、上記と同様の解析を行うことでサブタイプ毎にマスター遺伝子を同定できれば、これまで手掛かりのないMED12(-)筋腫の発生機序の解明につながるという可能性に至った。

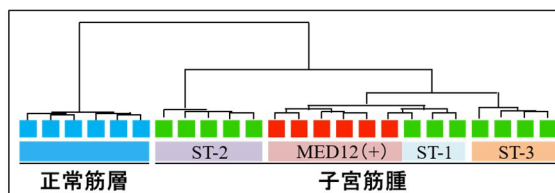


図1. ゲノムワイドなDNAメチル化による分別: DNAメチル化レベルを基に階層的クラスタリングを行ったところ、MED12(-)筋腫は、3つのサブタイプ(ST-1~3)に分別された。

2. 研究の目的

- (1) DNAメチロームとトランスクリプトームデータを利用した統合解析により、MED12(-)筋腫の各サブタイプに特異的な上流の制御遺伝子候補を選出する。
- (2) 選出した候補遺伝子についてin vivoで腫瘍形成能を調べることで筋腫発生に関わる上流の制御遺伝子を特定する。
- (3) MED12(-)筋腫特異的な上流の制御遺伝子の作用機序を推察するため、上流の制御遺伝子の発現を改変した細胞株でトランスクリプトーム・パスウェイ解析を行う。

3. 研究の方法

- (1) MED12(-)筋腫の各サブタイプに特異的な上流の制御遺伝子候補を選出する。
サブタイプ毎に3検体以上からDNAメチロームおよびトランスクリプトームデータを得る。それらのデータを基に独自に確立した方法でMED12(-)筋腫の各サブタイプに特異的な上流の制御遺伝子候補を抽出する。
- (2) in vivoで腫瘍形成能を調べることで筋腫発生に関わる上流の制御遺伝子を特定する。
平滑筋細胞が筋腫細胞に変化したことを示すバイオマーカーがないため、培養系では機能解析が困難なので、候補遺伝子の発現を改変した培養細胞をマウスに移植する異種移植系を用い、腫瘍形成を指標に機能解析を行う。ヒト不死化子宮平滑筋細胞株を用い、レンチウイルスによる遺伝子導入により高発現の候補遺伝子については過剰発現細胞株、低発現のものについては発現抑制細胞株を樹立する。樹立した細胞株を卵巣除去した重度免疫不全マウス雌の腎被膜下に移植し、移植細胞の増殖促進のためE2・P4の徐放ビーズを皮下に移植する。移植後8週間で凝集塊を移植した腎臓を回収し、組織学的に腫瘍形成を評価する。
- (3) MED12(-)筋腫サブタイプに特異的な上流の制御遺伝子の作用機序を検証する。
MED12(-)筋腫の発生機序に関する基礎的知見を得ることを目的に、(2)で樹立した細胞株についてトランスクリプトーム・パスウェイ解析を行い、各サブタイプに特異的なマスター遺伝子の下流で発現変異する遺伝子およびシグナル経路を明らかにする。

4. 研究成果

本研究では、現在明らかでないMED12(-)筋腫における発生機序の手掛かりを得るため、独自に見出した3つのMED12(-)筋腫サブタイプそれぞれについて発生・進展に関わる上流の制御遺伝子を同定することが目的であった。しかしながら、本研究で実際に各MED12(-)筋腫サブタイプ3検体ずつから得たDNAメチロームおよびトランスクリプトームデータを用いて、上述の方

法によりサブタイプ毎に候補遺伝子の抽出を試みたが、それぞれのサブタイプに特異的な候補遺伝子は抽出されなかった。MED12(+)筋腫は mRNA 発現レベルにおいて非常に均一な集団である一方、MED12(-)筋腫の各サブタイプは不均一なため、候補遺伝子の抽出には検体数が足りなかったことがその一因に考えられる。MED12(-)筋腫検体の採取は継続するが、研究期間中に十分な数が揃わないので、MED12(-)筋腫サブタイプにおける上流制御遺伝子の特定は今後の課題とし、本研究では、現在詳細にされていない MED12(+)筋腫と MED12(-)筋腫における性質の差異の検討結果についてまとめて、報告する方針に変更した。

MED12(+)筋腫およびMED12(-)筋腫のそれぞれにおいて特異的な遺伝子発現の動態を明らかにするため、まず、3つのサブタイプを一括してMED12(-)筋腫として扱い、mRNA 発現データを基にMED12(+)筋腫およびMED12(-)筋腫において正常筋層と比較して発現が変異している遺伝子 (DEGs) を抽出し、また、遺伝子ネットワーク解析 (WGCNA) を用いてそれぞれの筋腫において共発現する遺伝子 (COG) グループの抽出を行った。その結果、MED12(+)筋腫およびMED12(-)筋腫のそれぞれにおいて、DEGs は 390 遺伝子 (高発現 157 遺伝子, 低発現 233 遺伝子) および 317 遺伝子 (高発現 110 遺伝子, 低発現 207 遺伝子) が抽出され (表 1), WGCNA により COG は 26 および 14 グループが抽出された。さらに、抽出された DEGs および COG グループを KEGG パスウェイおよび遺伝子オントロジー (GO) エンリッチメント解析に供したところ、MED12(+)筋腫においては細胞外基質 (ECM) 産生関連のシグナル経路が活性化されており、一方 MED12(-)筋腫では血管新生関連のシグナル経路が活性化されていることが判明した (図 2, GO 解析結果の一例)。次に、シグナル経路と表現型の相関を調べる一環として、組織染色によりコラーゲンを主成分とする膠原繊維を検出し、検体毎に膠原繊維の比率を定量化して MED12(+)筋腫および MED12(-)筋腫について比較した (図 3)。その結果、膠原繊維の比率は MED12(+)筋腫で有意に高く、ECM 産生関連シグナルの活性化が高い膠原繊維比率といった表現型に反映されていることが確認された。最後に、MED12(+)筋腫のデータを基に上流の制御遺伝子として同定された SATB2 と NRG1 が、MED12(+)筋腫および MED12(-)筋腫の発生に共通して関与し得るかを調べるため、SATB2 と NRG1 の mRNA 発現レベルを症例毎に筋腫検体および正常筋層で比較した。その結果、MED12(+)筋腫では、ほとんどの症例において SATB2 および NRG1 は正常筋層に比較し筋腫検体で高発現しており (SATB2; 88.9% および NRG1; 100%), MED12(-)筋腫でも、MED12(+)筋腫には劣るものの、SATB2 および NRG1 とともに 75% の症例において筋腫で高発現していることが明らかになった (図 4)。この結果から、SATB2 および NRG1 は MED12(-)筋腫においても大部分の検体で高発現しており、その発生・進展に関与している可能性が示唆された。現在、上記の結果について論文投稿の準備を進めている。

< 引用文献 >

SATB2 and NRG1: potential upstream regulatory factors in uterine leiomyomas. Shun Sato, Ryo Maekawa, Isao Tamura, Yuichiro Shirafuta, Masahiro Shinagawa, Hiromi Asada, Toshiaki Taketani, Hiroshi Tamura, Norihiro Sugino. J Assist Reprod Genet. 2019;36:2385-2397

表 1. MED12(+) および MED12(-)筋腫において正常筋層と比較して発現が変異している遺伝子 (DEGs) の数

	MED12(+)	MED12(-)
筋腫	筋腫	筋腫
高発現変異遺伝子	157	110
各筋腫に特異的な遺伝子	99	52
両方に共通する遺伝子	58	
低発現変異遺伝子	233	207
各筋腫に特異的な遺伝子	133	107
両方に共通する遺伝子	100	

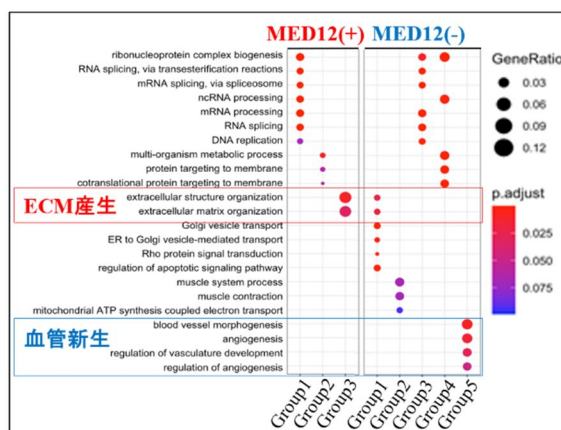


図 2. WGCNA により MED12(+) および MED12(-) 筋腫で抽出された COG グループが関連する GO term: MED12(+)筋腫では ECM 産生 (グループ 3), MED12(-)筋腫では血管新生 (グループ 5) に関連するグループが各々含まれていた。

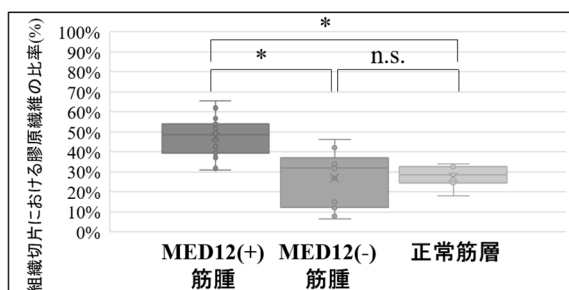


図 3. 各子宮筋腫および正常筋層検体に含まれる膠原繊維の比率: MED12(+)筋腫検体において膠原繊維の比率はMED12(-)筋腫および正常筋層と比較して有意に高かった。

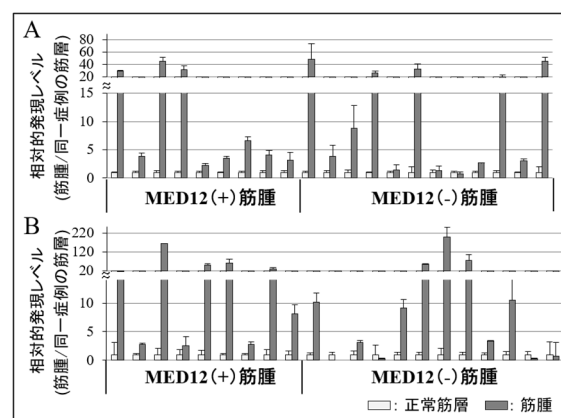


図 4. SATB2 (A) および NRG1 (B) mRNA の発現レベル: SATB2・NRG1 とともに MED12(+)筋腫ではほぼ全ての検体で高発現し、MED12(-)筋腫においても75%の検体で高発現している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Tamura Isao, Takagi Haruka, Doi-Tanaka Yumiko, Shirafuta Yuichiro, Mihara Yumiko, Shinagawa Masahiro, Maekawa Ryo, Taketani Toshiaki, Sato Shun, Tamura Hiroshi, Sugino Norihiro	4. 巻 295
2. 論文標題 Wilms tumor 1 regulates lipid accumulation in human endometrial stromal cells during decidualization	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 4673 ~ 4683
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA120.012841	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 Hiroshi, Jozaki Mai, Tanabe Manabu, Shirafuta Yuichiro, Mihara Yumiko, Shinagawa Masahiro, Tamura Isao, Maekawa Ryo, Sato Shun, Taketani Toshiaki, Takasaki Akihisa, Reiter Russel J., Sugino Norihiro	4. 巻 21
2. 論文標題 Importance of Melatonin in Assisted Reproductive Technology and Ovarian Aging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1135 ~ 1135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21031135	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 Shun Sato, Ryo Maekawa, Isao Tamura, Yuichiro Shirafuta, Masahiro Shinagawa, Hiromi Asada, Toshiaki Taketani, Hiroshi Tamura, Norihiro Sugino	4. 巻 36
2. 論文標題 SATB2 and NGR1: potential upstream regulatory factors in uterine leiomyomas.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of assisted reproduction and genetics	6. 最初と最後の頁 2385 ~ 2397
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10815-019-01582-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 Kajimura Takuya, Sato Shun, Murakami Akihiro, Hayashi-Okada Maki, Nakashima Kengo, Sueoka Kotaro, Sugino Norihiro	4. 巻 18
2. 論文標題 Overexpression of carbonyl reductase 1 inhibits malignant behaviors and epithelial mesenchymal transition by suppressing TGF- signaling in uterine leiomyosarcoma cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 1503 ~ 1512
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2019.10429	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 Jozaki Kosuke, Tamura Isao, Takagi Haruka, Shirafuta Yuichiro, Mihara Yumiko, Shinagawa Masahiro, Maekawa Ryo, Taketani Toshiaki, Asada Hiromi, Sato Shun, Tamura Hiroshi, Sugino Norihiro	4. 巻 157
2. 論文標題 Glucose regulates the histone acetylation of gene promoters in decidualizing stromal cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Reproduction	6. 最初と最後の頁 457 ~ 464
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/REP-18-0393	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 Maekawa Ryo, Tamura Isao, Shinagawa Masahiro, Mihara Yumiko, Sato Shun, Okada Maki, Taketani Toshiaki, Tamura Hiroshi, Sugino Norihiro	4. 巻 20
2. 論文標題 Genome-wide DNA methylation analysis revealed stable DNA methylation status during decidualization in human endometrial stromal cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Genomics	6. 最初と最後の頁 324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12864-019-5695-0	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 Maekawa Ryo, Mihara Yumiko, Sato Shun, Okada Maki, Tamura Isao, Shinagawa Masahiro, Shirafuta Yuichiro, Takagi Haruka, Taketani Toshiaki, Tamura Hiroshi, Sugino Norihiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Aberrant DNA methylation suppresses expression of estrogen receptor 1 (ESR1) in ovarian endometrioma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Ovarian Research	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) 10.1186/s13048-019-0489-1	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 Shinagawa Masahiro, Tamura Isao, Maekawa Ryo, Sato Shun, Shirafuta Yuichiro, Mihara Yumiko, Okada - Matsumoto Maki, Taketani Toshiaki, Asada Hiromi, Tamura Hiroshi, Sugino Norihiro	4. 巻 9
2. 論文標題 C/EBP regulates Vegf gene expression in granulosa cells undergoing luteinization during ovulation in female rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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/s41598-018-36566-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 Tamura Isao, Jozaki Kosuke, Sato Shun, Shirafuta Yuichiro, Shinagawa Masahiro, Maekawa Ryo, Taketani Toshiaki, Asada Hiromi, Tamura Hiroshi, Sugino Norihiro	4. 巻 293
2. 論文標題 The distal upstream region of insulin-like growth factor-binding protein-1 enhances its expression in endometrial stromal cells during decidualization	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 5270 ~ 5280
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA117.000234	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 Isao, Maekawa Ryo, Jozaki Kosuke, Ohkawa Yasuyuki, Takagi Haruka, Doi-Tanaka Yumiko, Shirafuta Yuichiro, Mihara Yumiko, Taketani Toshiaki, Sato Shun, Tamura Hiroshi, Sugino Norihiro	4. 巻 520
2. 論文標題 Transcription factor C/EBP induces genome-wide H3K27ac and upregulates gene expression during decidualization of human endometrial stromal cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Endocrinology	6. 最初と最後の頁 111085 ~ 111085
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mce.2020.111085	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 Mihara Yumiko, Maekawa Ryo, Sato Shun, Shimizu Natsuko, Doi-Tanaka Yumiko, Takagi Haruka, Shirafuta Yuichiro, Shinagawa Masahiro, Tamura Isao, Taketani Toshiaki, Tamura Hiroshi, Abe Takeshi, Asai Yoshiyuki, Sugino Norihiro	4. 巻 105
2. 論文標題 An Integrated Genomic Approach Identifies HOXC8 as an Upstream Regulator in Ovarian Endometrioma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	6. 最初と最後の頁 e4474 ~ e4489
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/clinem/dgaa618	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 Kagawa Yoshiteru, Umaru Banlanjo Abdulaziz, Shima Hiroki, Ito Ryo, Zama Ryo, Islam Ariful, Kanno Shin-ichiro, Yasui Akira, Sato Shun, et al.	4. 巻 57
2. 論文標題 FABP7 Regulates Acetyl-CoA Metabolism Through the Interaction with ACLY in the Nucleus of Astrocytes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Neurobiology	6. 最初と最後の頁 4891 ~ 4910
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12035-020-02057-3	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 Nakashima Kengo, Sato Shun, Tamura Isao, Hayashi Okada Maki, Tamehisa Tetsuro, Kajimura Takuya, Sueoka Kotaro, Sugino Norihiro	4. 巻 19
2. 論文標題 Identification of aberrantly expressed long non coding RNAs in ovarian high grade serous carcinoma cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Reproductive Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 277 ~ 285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12330	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7件(うち招待講演 1件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 佐藤 俊・前川 亮・田村 功・白蓋雄一郎・品川征大・竹谷俊明・田村博史・杉野法広
2. 発表標題 SATB2 および NRG1 の子宮筋腫の発生・進展における上流の制御因子としての役割
3. 学会等名 第24回日本生殖内分泌学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤俊、前川亮、杉野法広
2. 発表標題 DNAメチル化を基盤とした病態解明とバイオマーカーの開発
3. 学会等名 第29回日本内分泌学会臨床内分泌代謝Update (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 NAKASHIMA Kengo, SATO Shun, HAYASHI-OKADA Maki, KAJIMURA Takuya, TAKETANI Toshiaki, SUEOKA Kotaro, SUGINO Norihiro
2. 発表標題 Identification of specific long non-coding RNA (lncRNA) in ovarian high grade serous carcinoma (HGSC)
3. 学会等名 第71回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤俊、前川亮、田村功、白蓋雄一郎、品川征大、浅田裕美、竹谷俊明、田村博史、杉野法広
2. 発表標題 SATB2およびNRG1遺伝子の子宮筋腫の発生・進展における上流の制御因子としての役割
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 前川亮、佐藤俊、田村功、品川征大、三原由実子、高木遥香、土井結美子、松本真紀、竹谷俊明、田村博史、杉野法広
2. 発表標題 子宮筋腫の発生・進展におけるSATB2およびNRG1遺伝子の関与
3. 学会等名 第28回臨床内分泌Update
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前川亮、佐藤俊、三原由美子、品川征大、田村功、高木遥香、竹谷俊明、松本真紀、田村博史、杉野法広
2. 発表標題 HOXC8の卵巣チョコレート嚢腫における発症・伸展への関与
3. 学会等名 第12回エビジェネティクス研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Maekawa R , Sato S , Mihara Y , Shinagawa M , Tamura I , Taketani T , Takagi H , Tanaka Y , Shirafuta Y , Shimizu N , Tamura H , Sugino N
2. 発表標題 Different DNA methylation profiles between MED12 mutation-positive and -negative uterine leiomyomas.
3. 学会等名 第72回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Sato Shun, Sugino Norihiro.	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Springer co. Ltd.	5. 総ページ数 16
3. 書名 Biomarker of uterine fibroids. Uterine fibroids and adenomyosis, edited by Sugino N.	

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 子宮平滑筋における腫瘍の診断マーカー	発明者 佐藤俊, 杉野法広	権利者 国立大学法人山口大学
産業財産権の種類、番号 特許、6583817	取得年 2019年	国内・外国の別 国内

〔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
---------	---------