

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：82402

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19H03625

研究課題名(和文) iPS発がんモデルとゲノム編集スクリーニングによる神経芽腫エピゲノム療法開発

研究課題名(英文) Development of epigenome therapy for neuroblastoma by iPS-derived tumor model and genome editing

研究代表者

上條 岳彦 (Kamijo, Takehiko)

地方独立行政法人埼玉県立病院機構埼玉県立がんセンター(臨床腫瘍研究所)・臨床腫瘍研究所・所長

研究者番号：90262708

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：iPS、iPS由来cranial NCC、iPS由来trunk NCCを作成し、神経芽腫の発がん機序にかかわるエピゲノム変化、遺伝子発現変化を明らかにした。iPS由来NCCにMYCN遺伝子を導入し、神経芽腫発がんモデルを作成した。新規エピゲノム治療開発として、ポリコム遺伝子、ゲノムメチル化に着目した。ポリコム阻害剤の耐性機構の克服に寄与する標的分子を同定するために、ゲノム編集による機能解析、オミックス解析による網羅的探索によって標的分子を同定し、報告した。新規エピゲノム治療開発に重要な知見が得られ、次の研究に発展させるための有用な情報が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

難治性神経芽腫は5年生存率50%程度といまだに予後不良であり、新規治療法開発は重要な臨床上の課題である。小児がんにおけるゲノム変異は成人がんと比較して少なく、神経芽腫の遺伝子変異は網羅的に解析された結果、MYCN増幅が25%、ALK変異が7%、ATRX変異が5%程度であった。即ち、神経芽腫発がん・悪性化においてエピゲノム変異の占める役割は大きい。我々は以前から小児がんのエピゲノム異常解析に取り組んでおり、今回の研究を通じて新規エピゲノム治療開発に重要な知見が得られ、さらなる研究に向けて進歩した。

研究成果の概要(英文)：We generated iPS, iPS-derived cranial NCCs and iPS-derived trunk NCCs, and clarified epigenomic alterations and gene expression changes involved in the tumorigenesis mechanism of neuroblastoma. We focused on polycomb genes and genomic methylation for the development of novel epigenomic therapies. To identify target molecules that contribute to overcoming the resistance mechanism of polycomb inhibitors, we identified and reported the target molecules by functional analysis by genome editing and comprehensive search by omics analysis. Important findings for the development of novel epigenomic therapies were obtained, and useful information was obtained for further research.

研究分野：小児科学

キーワード：神経芽腫 iPS NCC ゲノム編集 ポリコム ゲノムメチル化 ヒストン修飾

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

小児がんはゲノム変異が少なく、エピゲノム変化の重要性が指摘されている。エピゲノム療法開発に向けて、iPS/NCC系を用いて神経芽腫発生過程でのエピゲノム変化を解明し、これに基づいた標的分子同定・治療法開発を行う。具体的には、1.発がんに関するエピゲノム・ゲノム・トランスクリプトーム変化を我々が開発したiPS/NCC神経芽腫発がんモデルにて解析する、2.新規エピゲノム治療開発として、ポリコーム阻害剤の耐性機構の克服に寄与する標的分子を同定するために、ゲノム編集による網羅的探索によって標的分子を同定し、その機能解析を上記iPS/NCC系で行いエピゲノム分子標的薬スクリーニングの基盤形成を行う。

2. 研究の目的

小児がんにおけるゲノム変異は成人がんと比較して少なく、神経芽腫の遺伝子変異は網羅的に解析された結果、MYCN増幅が25%、ALK変異が7%、ATRX変異が5%程度であった。即ち、神経芽腫発がん・悪性化においてエピゲノム変異の占める役割は大きい。新規エピゲノム療法開発に向けて、発生過程でのエピゲノム変化を解明し、これに基づいた標的分子同定・治療法開発を行う必要がある。1.神経芽腫発がんに関するエピゲノム・ゲノム・トランスクリプトーム変化を我々が開発したiPS/NCC神経芽腫発がんモデルにて解析すること、2.新規エピゲノム治療開発として、ポリコーム阻害剤の耐性機構の克服に寄与する標的分子を同定するために、ゲノム編集による標的分子の網羅的スクリーニングによって標的分子を同定し、3.標的分子の機能解析を上記iPS/NCC系で行い分子標的薬スクリーニングの基盤形成をおこなうことなどを本研究の目的とする。

3. 研究の方法

1. iPSからNCCを分化させ、そこから悪性形質転換したモデルを作成している。iPS由来cranial NCCの作成には、Matrigel上でFeeder freeでmTeSR1培地で2日間培養後、CDM+SB+CHIRで7日間培養、その後Fibronectin上でCDM+SB+EGF*FGF2でcNCCを維持した。iPS由来trunk NCCの作成には、非接着培養皿でEssential 6 medium+SB+CHIRで3日間培養後、Essential 6 medium+FGF2+RA+BMP4で、tNCCを維持した。iPS由来cNCCの発がんモデルとして野生型3株のMYCNによる形質転換を行った。軟寒天培地にてコロニー形成し、免疫不全マウスにて移植腫瘍形成を確認した。またp53変異患者由来iPSからcNCCを作成し、これにもMYCNによる形質転換を行った。軟寒天培地にてコロニー形成し、免疫不全マウスにて移植腫瘍形成を確認した。

これらのMYCN導入NCC形質転換クローン由来移植腫瘍の免疫染色を含む病理解析、トランスクリプトーム解析(マイクロアレイによる)、ゲノムDNAを抽出しエクソーム解析を行い、遺伝子変異と遺伝発現プロファイルを検索した。

2. エピゲノム治療開発として、ポリコーム阻害剤の耐性機構の克服に寄与する標的分子を同定するために、ゲノム編集を用いたポリコーム群遺伝子の機能解析をノックアウト実験にて行う。さらにこのポリコーム遺伝子ノックアウト細胞のオミックス解析を用いた網羅的探索によって治療標的分子を同定する。これらの結果を更にポリコーム群蛋白阻害剤による実験で検証する。

4. 研究成果

成果1. 神経芽腫発がんモデルにおけるエピゲノム変化と転写変化のオミックス解析

iPS, iPS由来cranial NCC, iPS由来trunk NCC, MYCN導入NCC形質転換クロンのトランスクリプトーム解析、メチローム解析とChIPseq解析(ヒストンコード)を行い、神経芽腫発がんモデルにおけるエピゲノム変化と転写変化を明らかにする。

NB細胞株を用いた条件検討実験:神経芽腫細胞株を用いて、ChIPseq解析:MYCN, H3K4me3, H3K27AceをMACS2ソフトウェアで解析した。TSS周囲10kbのヒートマップ解析で、これらの3つの結合部位は高頻度に一致していることを明らかにした。H3K4me3結合の13000部位の約6割7000遺伝子にMYCN結合が認められ、神経芽腫においてMYCNが転写のマスターレギュレーターであることを示唆していた。この7000遺伝子の関与する経路をDAVIDソフトウェアを用いて解析すると、転写、翻訳、細胞周期に関する経路の存在が認められた。MYCN, H3K4me3, H3K27Ace ChIPseq解析から複数のMYCN増幅NB細胞でMYCNによって転写制御されるCore MYCN target遺伝子群を見出した。MYCN導入NCC形質転換クロンのトランスクリプトーム解析をアジレントマイクロアレイにて施行し、上記のエピゲノム変化と合わせて解析し、発がん過程におけるエピゲノム変化による遺伝子発現の変化を同定した。

次に神経芽腫細胞株を用いて、ChIPseq解析:H3K27me3とポリコームPRC2のEZH2を行った。このピークコールはDANPOS2ソフトウェアを用いて行い、閾値設定をlog10q value>50にて解析した。結果はH3K27me3とポリコームPRC2のEZH2で共有遺伝子が高頻度に認められた。同NB細胞にてイルミナInfiniumアレイを用いたメチローム解析を行った。PRC2分子EZH2の低分子阻害剤EPZ-6437を用いたところ、ゲノムメチル化に与える影響は少ないことが判明した。さらにDNMT阻害剤をEZH2iと併用すると、相乗的な細胞増殖抑制効果が認められた。これらの結果は現在投稿中である。

成果2. iPS, iPS由来cranial NCC, iPS由来trunk NCCでのエピゲノム変化と転写変化のオミックス解析

エピゲノム変化をイルミナ Infinium アレイ、トランスクリプトーム解析をアジレントマイクロアレイ解析にて行った。iPS と比較して NCC において、Infinium アレイにてプロモーター近傍の GC 配列が脱メチル化（ベータ値 > 0.4 減少）され、かつ転写レベルが 2 倍増加した遺伝子をベン図で抽出した。cNCC では 43 遺伝子の神経発達関連遺伝子群などが見いだされた。tNCC では 29 遺伝子の神経樹状突起膜関連遺伝子群などが見いだされた。この 43 遺伝子と 29 遺伝子中の 9 遺伝子は共通であった。cNCC 特異的な 34 遺伝子中神経分化に重要な転写因子 A と tNCC 特異的な 20 遺伝子中神経分化に重要な転写因子 B を見出した。この転写因子 A を cNCC で siRNA にてノックダウンすると、cNCC への分化が抑制された。また、転写因子 B を tNCC で siRNA にてノックダウンすると、tNCC への分化が抑制された。現在投稿準備中である。

成果 3.

Cancer Sci. 2023 Jan 20. doi: 10.1111/cas.15730.

野生型 iPS:3 例と p53 変異患者 (LFS) 由来 iPS1 例についてアジレントマイクロアレイによるトランスクリプトーム解析を行った。iPS から培養にて cranial neural crest cells (cNCC) を作成した。cNCC は表面マーカー p75 蛋白質にてソーティングして細胞の純度をほぼ 100% にした。この cNCC:3 例と p53 変異患者由来 iPS から誘導した cNCC1 例のトランスクリプトーム解析を行った。さらに、これらを免疫不全マウスの副腎周囲脂肪織に移植し、得られた腫瘍のトランスクリプトーム解析を行った。cNCC マーカーとして PAX3, p75, SOX10, ETS1 の増加を確認した。この cNCC にレンチウイルスを用いて MYCN 遺伝子を導入した。MYCN 導入 cNCC を用い、軟寒天培地にて soft agar colony assay を行った。MYCN 導入 cNCC 由来の soft agar colony を継代培養し、免疫不全マウスに移植した。LFS+MYCN 細胞からの 3 クローンの移植腫瘍を解析したところ、腫瘍形成がみられ、病理所見から chondroblastic osteosarcoma と判明した (図?)。この腫瘍は転写レベルで Osteosarcoma の特徴とされる BMI1, GAL-1, EZR, RUNX2 が増加していた。また Osteosarcoma で活性化が報告されている TGF- β 経路, NF- κ B 経路の有意な増加が DAVID による KEGG パスウェイ解析で示された (図 1)

(Cancer Science. 2023;00:1-14)。iPS 由来 cNCC の確立と MYCN 遺伝子導入による腫瘍モデル作成の方法を確立した研究であり、神経芽腫腫瘍モデル相席に向けて研究を進めている。

iPS 由来 cNCC に対して MYCN 遺伝子と ALK 遺伝子 (wt, F1174L 変異体) を導入すると、神経芽腫の病理像と神経芽腫関連マーカー (NSE, HuC/HuD) を示す移植腫瘍が免疫不全マウスで得られた。トランスクリプトーム解析 (GSEA) にて神経芽腫関連の遺伝子発現増加がみられた (LASTOWSKA_NEUROBLASTOMA_COPY_NUMBER_UP, NES:1.477, P<0.003)。iPS 由来の progenitor 細胞での神経芽腫モデル作成を soft agar colony assay 法を用いて行う方法は報告がなく、他に先駆けての報告を目指している。

成果 4.

Pediatr Blood Cancer. 2021 Mar;68(3):e28794.

神経芽腫の国際共同研究として、INRG: International Neuroblastoma Risk Group project に参加した。神経芽腫くリスク症例の臨床的および生物学的リスクの意義について解析を行い報告した

成果 5.

Biomolecules. 2021 Jul 28;11(8):1112. doi: 10.3390/biom11081112.

MYCN 非増幅の難治性神経芽腫の一部はテロメア制御異常である Alternative length of Telomere (ALT)、TERT 遺伝子発現増加 (TERT 遺伝子構造異常、TERT 遺伝子プロモーター変異、転写因子 MYCN による TERT 遺伝子転写増加など) を示し、これが難治化の原因の一つではないかと判明しつつある。本総説では現時点での神経芽腫テロメア制御異常の報告を取りまとめて記載し、今後の展開を考察した。

成果 6.

Oncogenesis. 2021 Nov 6;10(11):73.

MYCN 非増幅の難治性神経芽腫の一部はテロメア異常である Alternative length of Telomere (ALT) 陽性であり、ATRX 遺伝子異常と p53 不活化がこの分子機構であると判明しつつある。本研究では、ATRX 遺伝子ノックアウトを神経芽腫細胞株で CRISPR/Cas9 システムによる遺伝子ノックアウト法で行い、解析した。ATRX 遺伝子 KO は、TP53 野生型 NGP 細胞では G-quadruplex (G4) DNA 二次構造形成、DNA 二重鎖切断、ATM/p53 活性化、p53 下流遺伝子増加をもたらして増殖抑制を起こした (図 2A~E)。トランスクリプトーム解析でも GSEA でこれらの DNA 二重鎖切断、細胞周期抑制、p53 経路の NES 増加が認められた。これらの現象は p53 変異の SK-N-AS 細胞株の ATRXKO 細胞では見られなかった。G-quadruplex (G4) 形成の要因と考えられる DNA G4 helicase: RTEL1, FANCD2, BLM, WRN, and RECQL4 発現を調べると、FANCD2 が p53 依存性に発現が減少していることが判明した。ATRX KO によって G4 形成、DNA 二重鎖切断、p53 経路活性化が起こり、FANCD2 の発現がさらに低下して G4 形成、DNA 二重鎖切断を一層促進すると判明した (図 2F, G)。ATRX の神経芽腫における新たな機能を明らかにし、MYCN 非増幅の難治性神経芽腫に対する治療開発に寄与する結果が得られた。

成果 7.

Biomolecules. 2021 Dec 23;12(1):18. doi: 10.3390/biom12010018.

神経芽腫の国際共同研究として、INRG : International Neuroblastoma Risk Group project に参加した。日本の症例 605 例の神経芽腫の主に生物学的遺伝学的データを解析し、日本の神経芽腫症例の特徴を報告した。

成果 8.

Eur J Cell Biol. 2022 Jun-Aug;101(3):151238.

本研究では PRC2 の主要構成分子である EED (Embryonic ectoderm development) の神経芽腫における機能解析を行った。Dharmacon Edit-R™ CRISPR-Cas9 Gene Engineering with Lentiviral Cas9 Nuclease (Dharmacon Edit-R™) を用いて inducible KO 神経芽腫クローンを複数得て解析したところ、PRC2 分子 EZH2 と SUZ12 の蛋白レベルでの減少、増殖能の低下 (WST およびコロニー形成) を示した。トランスクリプトーム解析を行ったところ、KO クローンでは細胞周期進行遺伝子の抑制、細胞周期抑制遺伝子の脱抑制がみられた。EED の阻害剤 EED226 にても神経芽腫細胞の増殖能の低下が見られ、さらに HDAC 阻害剤と EED226 併用の相乗効果が見られた。この際脱抑制される遺伝子として、RARB, NTRK1, GAP43 など神経芽腫の分化誘導にかかわる遺伝子が同定された。神経芽腫における PRC2 阻害剤と HDAC 阻害剤の併用によるエピゲノム療法の有効性を示唆する結果が得られた。

成果 9.

Cancer Sci. 2022 Dec;113(12):4193-4206. doi: 10.1111/cas.15555. Epub 2022 Oct 7.

我々は、MYCN を増幅した神経芽細胞腫細胞において EZH1 を枯渇させると、有意な細胞死と異種移植腫瘍の抑制が起こることを見出した。EZH1 の枯渇は H3K27me1 のレベルを低下させた。MYCN と EZH1 の相互作用とタンパク質の安定化は、エピジェネティックな転写制御に関与していると思われた。EZH1 枯渇細胞のトランスクリプトーム解析では、細胞周期進行関連経路の抑制が見られた。特に、Gene Set Enrichment Analysis では、DNA 複製の主要遺伝子である TYMS, POLA2, CCNA1 を伴って、reactome E2F を介した DNA 複製制御の抑制が明らかになった。TYMS と POLA2 は、MYCN と EZH1 関連のエピジェネティック修飾によって転写活性化された。また、EZH1/2 阻害剤 UNC1999 で処理すると、細胞死が誘導され、H3K27 メチル化が減少し、神経芽腫細胞の TYMS レベルが低下した。これまでの報告では、神経芽腫細胞は 5-フルオロウラシル (5-FU) に耐性であり、TYMS (チミジル酸合成酵素をコード) は葉酸アナログの主要な作用部位と考えられてきた。このことは、EZH 阻害が神経芽腫の新しいエピジェネティック治療法の開発に有効な戦略であることを示唆しており、有用な知見と考えられた。

成果 10.

Pediatr Blood Cancer. 2022 Oct 31:e30054. doi: 10.1002/pbc.30054.

International Neuroblastoma Risk Group データベースに登録された MS パターン神経芽腫患者のうち、その後イベントを経験した患者の特徴を調査した。イベント後の全生存期間 (OS) 土標準誤差を全体および診断時代別 (2000 年以前と 2001 年以降) に算出した。Cox モデルを用いてイベント後の OS の予後因子を同定した。その結果 イベント発生患者 209 人のうち、88% は診断時年齢が 365 日未満であった; 腫瘍は MYCN 増幅が 24%、二倍体が 33% であった。診断から最初のイベントまでの期間の中央値 (範囲) は 8.16 ヶ月 (7 日 ~ 11.24 年) であった。再発・進行パターンが判明している 96 例のうち、75% が転移または原発 + 転移であった。5 年後 OS は 53% ± 3.6% で、2001 年以前 (44% ± 4.9%) に比べ 2001 年以降 (62% ± 5.0%) で高かった。2001 年以降に診断された患者では、高齢、ヒスパニック系民族、MYCN 増幅、1p LOH、2 倍体、高い有糸分裂核数指数、高い乳酸脱水素酵素 (LDH)、好ましくない組織型、および最初のイベントまでの時間が長いことが、イベント後の OS を悪化させる予後因子であった。多変量解析による独立した予後不良因子は、非白人種、MYCN 増幅、倍数性であった。

成果 11.

Exp Cell Res. 2023 Jan 1;422(1):113412.

成果 12.

BMC Genomics. 2022 Dec 27;23(1):852.

本研究では、複数のデータベースから得られた NB の DNA メチロームデータについて、ランダムフォレスト (RF) 解析を行った。RF 解析は、その簡便さ、直感性、計算コストの高さから、一般的な機械学習モデルである。RF 解析によって、低リスク NB 群に特徴的な DNA メチル化パターンを持つ新規の中リスク NB 患者群が同定された。プローブアノテーションに基づく遺伝子配列の選択解析によって、エンハンサー領域が、特に MYCN 増幅 NB に対して強い予測力を有することが明らかになった。PRDM8 や FAM13A-AS1 などの疾患進行に関連する候補遺伝子を同定するため、遺伝子ベースの解析モデルを開発した。RF 解析によって、他の機械学習モデルと比較して十分な予測力があることが明らかになった。RF 解析は、がんエピジェネティック研究における DNA メチローム解析に有用なツールであり、新規のがん関連遺伝子を同定できる可能性があることが示された。

成果 13.

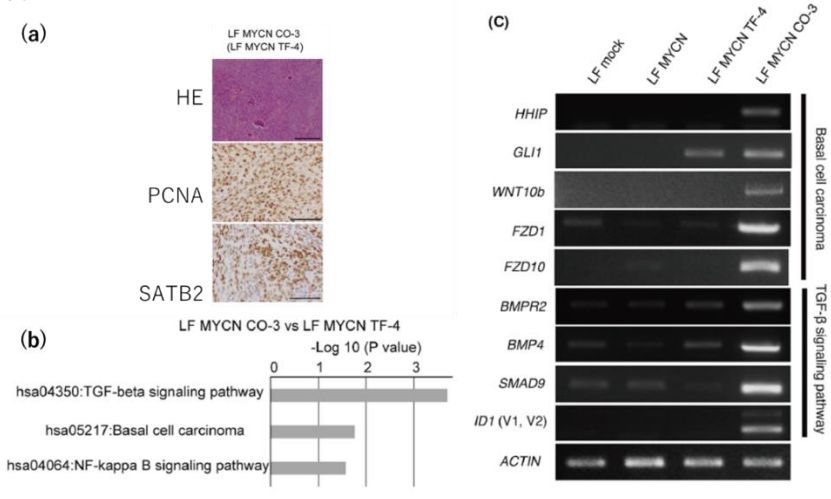
BMC Cancer. 2023 Apr 5;23(1):313.

我々は CRISPR/Cas9 ゲノム編集を用いて ATM 不活性化 NGP および CHP-134 神経芽腫細胞株を樹立した。このノックアウト細胞を用いて、増殖、コロニー形成能、PARP 阻害剤（オラパリブ）に対する反応が解析された。DNA 修復経路に関連する様々なタンパク質の発現を検出するために、WB 解析を行った。ShRNA レンチウイルスベクターを用いて、SK-N-AS および SK-N-SH 神経芽腫細胞株の ATM 発現をノックダウンした。ATM ノックアウト細胞を FANCD2 発現プラスミドで安定的にトランスフェクションし、FANCD2 を過剰発現させた。さらに、KO 細胞をプロテアソーム阻害剤 MG132 で処理し、FANCD2 のタンパク質の安定性を調べた。FANCD2、RAD51 および γ H2AX タンパク質の発現は、免疫蛍光顕微鏡法により測定した。本研究の結果、ATM のハプロ欠損により、PARP 阻害剤（オラパリブ）投与後の増殖 ($p < 0.01$) と細胞生存が増加した。しかし、ATM の完全ノックアウトは増殖を減少させ ($p < 0.01$)、オラパリブに対する感受性を促進した ($p < 0.01$)。ATM の完全欠損は、DNA 修復関連分子である FANCD2 と RAD51 の発現を抑制し、NB 細胞の DNA 損傷を誘導した。FANCD2 発現の顕著な発現抑制も、shRNA を介した ATM ノックダウン神経芽腫細胞で観察された。MG132 実験により、FANCD2 の分解はユビキチン-プロテアソーム経路を介してタンパク質レベルで制御されていることが示された。FANCD2 発現の再導入は、ATM 欠損による増殖低下を逆転させるのに十分であった。この研究成果は、NB における ATM 接合体異常の根底にある分子メカニズムを明らかにし、ATM の不活性化がオラパリブ治療に対する NB 細胞の感受性を高めることを解明した。これらの知見は、今後、ATM 接合体を示し、癌の進行が進行している高リスクの神経芽腫患者の治療に役立つことが示唆された。

成果 1 4.

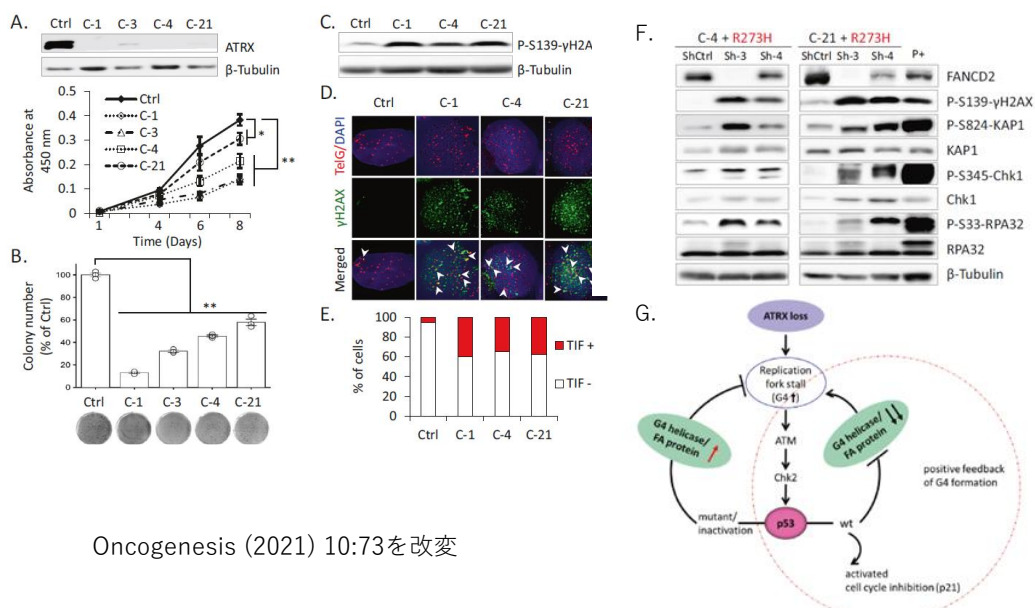
Int J Mol Sci. 2023 May 19;24(10):9012. doi: 10.3390/ijms24109012.

図 1



Cancer Science. 2023;00:1–14を改変

図 2



Oncogenesis (2021) 10:73を改変

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 22件 / うち国際共著 21件 / うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 KURASHINA RYO, ANDO KIYOHURO, INOUE MASAHARU, IZUMI KEITA, MARUYAMA RIKO, MITANI KOUKI, TAKENOBU HISANORI, HARUTA MASAYUKI, IIZUKA TOSHIHIKO, KAMIJO TAKEHIKO, KAGEYAMA YUKIO	4. 巻 42
2. 論文標題 Platelet-to-Lymphocyte Ratio Predicts the Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Urothelial Carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 1131 ~ 1136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.15576	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 Ohira Miki, Nakamura Yohko, Takimoto Tetsuya, Nakazawa Atsuko, Hishiki Tomoro, Matsumoto Kimikazu, Shichino Hiroyuki, Iehara Tomoko, Nagase Hiroki, Fukushima Takashi, Yoneda Akihiro, Tajiri Tatsuro, Nakagawara Akira, Kamiyo Takehiko	4. 巻 12
2. 論文標題 Retrospective Analysis of INRG Clinical and Genomic Factors for 605 Neuroblastomas in Japan: A Report from the Japan Children's Cancer Group Neuroblastoma Committee (JCCG-JNBSG)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 18 ~ 18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom12010018	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 Yoshimoto Suzuki Yuri, Yamanaka Junko, Miyazaki Osamu, Nozawa Kumiko, Ohira Miki, Kamiyo Takehiko, Shichino Hiroyuki	4. 巻 44
2. 論文標題 Infantile Stage M Neuroblastoma With 11q Deletion, Mimicking Stage MS	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pediatric Hematology/Oncology	6. 最初と最後の頁 e779 ~ e781
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MPH.0000000000002398	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 Ando Kiyohiro, Ohira Miki, Takada Ichiro, C?zares Ordo?ez Verna, Suenaga Yusuke, Nagase Hiroki, Kobayashi Shinichi, Koshinaga Tsugumichi, Kamiyo Takehiko, Makishima Makoto, Wada Satoshi	4. 巻 113
2. 論文標題 FGFR2 loss sensitizes MYCN amplified neuroblastoma CHP134 cells to CHK1 inhibitor?induced apoptosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 587 ~ 596
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15205	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 Akter Jesmin, Katai Yutaka, Sultana Parvin, Takenobu Hisanori, Haruta Masayuki, Sugino Ryuichi P., Mukae Kyosuke, Satoh Shunpei, Wada Tomoko, Ohira Miki, Ando Kiyohiro, Kamiyo Takehiko	4. 巻 10
2. 論文標題 Loss of p53 suppresses replication stress-induced DNA damage in ATRX-deficient neuroblastoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncogenesis	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/s41389-021-00363-6	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 該当する

1. 著者名 Haruta Masayuki, Arai Yasuhito, Okita Hajime, Tanaka Yukichi, Takimoto Tetsuya, Kamiyo Takehiko, Oue Takaharu, Souzaki Ryota, Taguchi Tomoaki, Kuwahara Yasumichi, Chin Motoaki, Nakadate Hisaya, Hiyama Eiso, Ishida Yasushi, Koshinaga Tsugumichi, Kaneko Yasuhiko	4. 巻 60
2. 論文標題 Frequent breakpoints of focal deletion and uniparental disomy in 22q11.1 or 11.2 segmental duplication region reveal distinct tumorigenesis in rhabdoid tumor of the kidney	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genes, Chromosomes and Cancer	6. 最初と最後の頁 546 ~ 558
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/gcc.22952	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 該当する

1. 著者名 Akter Jesmin, Kamiyo Takehiko	4. 巻 11
2. 論文標題 How Do Telomere Abnormalities Regulate the Biology of Neuroblastoma?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 1112 ~ 1112
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom11081112	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 Ando Kiyohiro, C?zares-Ordo?ez Verna, Makishima Makoto, Yokoyama Atsushi, Suenaga Yusuke, Nagase Hiroki, Kobayashi Shinichi, Kamiyo Takehiko, Koshinaga Tsugumichi, Wada Satoshi	4. 巻 2020
2. 論文標題 CEP131 Abrogates CHK1 Inhibitor-Induced Replication Defects and Is Associated with Unfavorable Outcome in Neuroblastoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Oncology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2020/2752417	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 該当する

1. 著者名 Mariko Hasegawa Shunpei Satoh Takehiko Kamiyo	4. 巻 47
2. 論文標題 RING1A regulates RING1B expression and the collapse of its expression impairs neuroblastoma cell proliferation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Dokkyo Journal of Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 115-123
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 Moreno Lucas, Guo Dongjing, Irwin Meredith S., Berthold Frank, Hogarty Michael, Kamiyo Takehiko, Morgenstern Daniel, Pasqualini Claudia, Ash Shifra, Potschger Ulrike, Ladenstein Ruth, Valteau Couanet Dominique, Cohn Susan L., Pearson Andrew D.J., London Wendy B.	4. 巻 68
2. 論文標題 A nomogram of clinical and biologic factors to predict survival in children newly diagnosed with high risk neuroblastoma: An International Neuroblastoma Risk Group project	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatric Blood & Cancer	6. 最初と最後の頁 e28794
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pbc.28794	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 該当する

1. 著者名 Izumi Hideki, Li Yuanyuan, Shibaki Masami, Mori Daisuke, Yasunami Michio, Sato Seiji, Matsunaga Hisashi, Mae Takao, Kodama Kenji, Kamiyo Takehiko, Kaneko Yasuhiko, Nakagawara Akira	4. 巻 9
2. 論文標題 Recycling endosomal CD133 functions as an inhibitor of autophagy at the pericentrosomal region	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-39229-8	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 該当する

1. 著者名 Saito Megumi, Okumura Kazuhiro, Isogai Eriko, Araki Kimi, Tanikawa Chizu, Matsuda Koichi, Kamiyo Takehiko, Kominami Ryo, Wakabayashi Yuichi	4. 巻 139
2. 論文標題 A Polymorphic Variant in p19Arf Confers Resistance to Chemically Induced Skin Tumors by Activating the p53 Pathway	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Investigative Dermatology	6. 最初と最後の頁 1459 ~ 1469
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2018.12.027	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 Haruta Masayuki, Arai Yasuhito, Okita Hajime, Tanaka Yukichi, Takimoto Tetsuya, Sugino Ryuichi P., Yamada Yasuhiro, Kamijo Takehiko, Oue Takaharu, Fukuzawa Masahiro, Koshinaga Tsugumichi, Kaneko Yasuhiko	4. 巻 21
2. 論文標題 Combined Genetic and Chromosomal Characterization of Wilms Tumors Identifies Chromosome 12 Gain as a Potential New Marker Predicting a Favorable Outcome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neoplasia	6. 最初と最後の頁 117 ~ 131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neo.2018.10.007	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 Iehara Tomoko, Yoneda Akihiro, Yokota Isao, Takahashi Hideto, Teramukai Satoshi, Kamijyo Takehiko, Nakazawa Atsuko, Takimoto Tetsuya, Kikuta Atsushi, Yagyu Shigeki, Ikeda Hitoshi, Nakagawara Akira, Tajiri Tatsuro, Japan Childhood Cancer Group Neuroblastoma Committee (JNBSG)	4. 巻 66
2. 論文標題 Results of a prospective clinical trial JN L 10 using image defined risk factors to inform surgical decisions for children with low risk neuroblastoma disease: A report from the Japan Children's Cancer Group Neuroblastoma Committee	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pediatric Blood & Cancer	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pbc.27914	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 該当する

1. 著者名 Mukae Kyosuke, Takenobu Hisanori, Endo Yuki, Haruta Masayuki, Shi Tianyuan, Satoh Shunpei, Ohira Miki, Funato Michinori, Toguchida Junya, Osafune Kenji, Nakahata Tatsutoshi, Kanda Hiroaki, Kamijo Takehiko	4. 巻 114
2. 論文標題 Development of an osteosarcoma model with <i>MYCN</i> amplification and <i>TP53</i> mutation in hiPS cell derived neural crest cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1898 ~ 1911
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15730	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 Shaliman Dilibaerguli, Takenobu Hisanori, Sugino Ryuichi P., Ohira Miki, Kamijo Takehiko	4. 巻 101
2. 論文標題 The PRC2 molecule EED is a target of epigenetic therapy for neuroblastoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Journal of Cell Biology	6. 最初と最後の頁 151238 ~ 151238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejcb.2022.151238	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 Shinno Yoshitaka, Takenobu Hisanori, Sugino Ryuichi P., Endo Yuki, Okada Ryu, Haruta Masayuki, Satoh Shunpei, Mukae Kyosuke, Shaliman Dilibaerguli, Wada Tomoko, Akter Jesmin, Ando Kiyohiro, Nakazawa Atsuko, Yoshida Hideo, Ohira Miki, Hishiki Tomoro, Kamijo Takehiko	4. 巻 113
2. 論文標題 Polycomb <scp>EZH1</scp> regulates cell cycle/5 fluorouracil sensitivity of neuroblastoma cells in concert with <i>MYCN</i>	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4193 ~ 4206
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15555	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 Campbell Kevin, Kao Pei Chi, Naranjo Arlene, Kamijo Takehiko, Ramanujachar Ramya, London Wendy B., DuBois Steven G.	4. 巻 70
2. 論文標題 Clinical and biological features prognostic of survival after relapse or progression of INRGSS stage MS pattern neuroblastoma: A report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) project	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pediatric Blood & Cancer	6. 最初と最後の頁 e30054
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pbc.30054	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 Akita Nobuhiro, Okada Ryu, Mukae Kyosuke, Sugino Ryuichi P., Takenobu Hisanori, Chikaraishi Koji, Ochiai Hidemasa, Yamaguchi Yohko, Ohira Miki, Koseki Haruhiko, Kamijo Takehiko	4. 巻 422
2. 論文標題 Polycomb group protein BMI1 protects neuroblastoma cells against DNA damage-induced apoptotic cell death	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Experimental Cell Research	6. 最初と最後の頁 113412 ~ 113412
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yexcr.2022.113412	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 Sugino Ryuichi P., Ohira Miki, Mansai Sayaka P., Kamijo Takehiko	4. 巻 23
2. 論文標題 Comparative epigenomics by machine learning approach for neuroblastoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Genomics	6. 最初と最後の頁 852
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12864-022-09061-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 該当する

1. 著者名 Parvin Sultana, Akter Jesmin, Takenobu Hisanori, Katai Yutaka, Satoh Shunpei, Okada Ryu, Haruta Masayuki, Mukae Kyosuke, Wada Tomoko, Ohira Miki, Ando Kiyohiro, Kamijo Takehiko	4. 巻 23
2. 論文標題 ATM depletion induces proteasomal degradation of FANCD2 and sensitizes neuroblastoma cells to PARP inhibitors	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-023-10772-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 該当する

1. 著者名 Ando Kiyohiro, Suenaga Yusuke, Kamijo Takehiko	4. 巻 24
2. 論文標題 DNA Ligase 4 Contributes to Cell Proliferation against DNA-PK Inhibition in MYCN-Amplified Neuroblastoma IMR32 Cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 9012 ~ 9012
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms24109012	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

[学会発表] 計13件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Hisanori Takenobu, Ryuichi Sugino, Masayuki Hruta, Miki Ohira, Takehiko Kamijo
2. 発表標題 A pioneer factor CDX1 modifies developmental pathway in neuroblastoma cells
3. 学会等名 The 80th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shunpei Satoh, Mariko Hasegawa, Ryuichi Sugino, Masayuki Hruta, Miki Ohira, Takehiko Kamijo
2. 発表標題 PRC1.1 targets a potential tumor suppressor gene BTG2 in neuroblastoma
3. 学会等名 The 80th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名	Kyosuke Mukae ¹ , Hisanori Takenobu ¹ , Hiroaki Kanda ² , Miki Ohira ¹ , Yuki Endo ¹ , Masayuki Haruta ¹ , Ryuichi Sugino ¹ , Shunpei Satoh ¹ , Junya Toguchida ^{3, 4} , Kenji Osafune ⁴ , Tatsutoshi Nakahata ⁴ , Takehiko Kamijo ¹
2. 発表標題	Development of a chondroblastic osteosarcoma model from iPSC-based neural crest cells
3. 学会等名	The 80th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (国際学会)
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	Shunpei Satoh, Mariko Hasegawa, Miki Ohira, Takehiko Kamijo
2. 発表標題	Polycomb repressive complex 1 controls a tumor suppressor gene BTG2 in neuroblastoma.
3. 学会等名	2020APSN, Online meeting, HongKong University, Nov 28, 2020 (国際学会)
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	Miki Ohira, Hiroyuki Shichino, Takashi Kubo, Masayuki Haruta, Tetsuya Takimoto, Atsuko Nakazawa, Fumito Yamazaki, Hiroki Nagase, Tatsuro Tajiri, Akira Nakagawara, Hitoshi Ichikawa, Tomoro Hishiki, Takehiko Kamijo
2. 発表標題	Genomic characterization of high-risk neuroblastoma by cancer gene panel test
3. 学会等名	2020APSN, Online meeting, HongKong University, Nov 28, 2020 (国際学会)
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	Hisanori Takenobu, Zhenghao Li, Ryuichi P. Sugino, Kyosuke Mukae, Miki Ohira, Masayuki Haruta, Yuki Endo, Ryu Okada, Dilibaerguli Shaliman, Takehiko Kamijo
2. 発表標題	神経芽腫における分化関連遺伝子のエピジェネティックな発現抑制メカニズムの解明
3. 学会等名	2020 エピジェネティック研究会
4. 発表年	2020年

1. 発表者名 Kyosuke Mukae, Hisanori Takenobu, Hiroaki Kanda, Miki Ohira, Yuki Endo, Masayuki Haruta, Junya Toguchida, Kenji Osafune, Tatsutoshi Nakahata, Takehiko Kamijo
2. 発表標題 Development of artificial tumorigenesis model from iPSC-based neural crest cells
3. 学会等名 第 62 回日本小児血液・がん学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shunpei Satoh, Mariko Hasegawa, Miki Ohira, Hitoshi Ikeda, Takehiko Kamijo
2. 発表標題 A polycomb group protein RING1A preferentially mediates H2AK119 ubiquitination with supporting neuroblastoma cell proliferation.
3. 学会等名 第 62 回日本小児血液・がん学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yoneda A , Iehara T, Yokota I, Takahashi H , Teramukai S, Kamijo T, Nakazawa A Takimoto T, Kikuta A, Ikeda H, Nakagawara A , Tajiri T, Japan Children ' s Cancer Group (JCCG) Neuroblastoma Committee (JNBSG),
2. 発表標題 THE EVALUATION OF THE NEW GUIDELINE FOR ASSESSING IMAGE-DEFINED RISK FACTORS IN THE LOW-RISK PROTOCOL (JN-L-10) FROM THE JAPAN CHILDREN ' S CANCER GROUP NEUROBLASTOMA COMMITTEE
3. 学会等名 SIOP Lyon Convention Centre, Lyon, France (国際学会)
4. 発表年 2019年 ~ 2020年

1. 発表者名 Miki Ohira, Hiroyuki Shichino, Takashi Kubo, Masayuki Haruta, Tetsuya Takimoto, Atsuko Nakazawa, Hiroki Nagase, Tatsuro Tajiri, Akira Nakagawara, Hitoshi Ichikawa, Tomoro Hishiki, Takehiko Kamijo
2. 発表標題 Genomic characterization of high-risk neuroblastoma by cancer panels.
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会2019.9.26-28 京都
4. 発表年 2019年 ~ 2020年

1. 発表者名 K Mukae, H Takenobu, R Sugino, M Ohira, S Satoh, Y Endo, R Okada, Mi Haruta, J Toguchida, K Osafune, T Nakahata, Takehiko Kamijo
2. 発表標題 Development of neuroblastoma model from iPSC-based neural crest cell.
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会2019.9.26-28 京都
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 KanekoY, Haruta M, Kamijo T, et al.,
2. 発表標題 Patterns of the first- and second-hit WT1 mutations may affect the risk of developing Wilms tumor in syndromic patients
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会2019.9.26-28 京都
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Toward genome medicine for pediatric cancer: Genomic characterization of high-risk neuroblastoma by cancer gene panel tests.
2. 発表標題 Miki Ohira, Hiroyuki Shichino, Takashi Kubo, Masayuki Haruta, Tetsuya Takimoto, Atsuko Nakazawa, Fumito Yamazaki, Hiroki Nagase, Tatsuro Tajiri, Akira Nakagawara, Hitoshi Ichikawa, Tomoro Hishiki, Takehiko Kamijo, Japan Children's Cancer Group (JCCG) Neuroblastoma Committee (JNBSG),
3. 学会等名 JSPH02019, Hiroshima, Japan
4. 発表年 2019年～2020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
研究分担者	大平 美紀 (Ohira Miki) (20311384)	地方独立行政法人埼玉県立病院機構埼玉県立がんセンター (臨床腫瘍研究所)・臨床腫瘍研究所・研究員 (82402)	

6. 研究組織（つづき）

	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	堺 隆一 (Sakai Ryuichi) (40215603)	北里大学・医学部・教授 (32607)	
研究分担者	牛島 俊和 (Ushijima Toshikazu) (90232818)	国立研究開発法人国立がん研究センター・その他部局等・次長 (82606)	

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		
米国	International Neuroblastoma Risk Group		