

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03526

研究課題名(和文) 消化器癌におけるSETDB型ヒストン修飾酵素の異常と腫瘍免疫環境への関与

研究課題名(英文) Involvement of abnormal of SETDB-related histone modification enzyme and tumor immune environment in gastrointestinal cancer

研究代表者

秋山 好光 (Akiyama, Yoshimitsu)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・講師

研究者番号：80262187

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：SETDB型ヒストンH3K9トリメチル化酵素について難治性消化器癌で機能解析した。SETDB1は胃癌と肝癌の約40%で高発現し、予後増悪因子であった。SETDB1/2高発現胃癌細胞株およびノックダウン株を用いた機能解析では両者の高発現は細胞増殖、浸潤能亢進に関与した。Setdb1高発現マウス胃細胞は正常免疫マウス皮下移植で増殖可能であり免疫回避の可能性が推測された。胃癌・肝癌細胞株共にSETDB1によって多くの癌関連遺伝子や腫瘍免疫関連因子の発現が変動した。SETDB1複合体としてRNA修飾因子や他のヒストン修飾因子など癌促進機能を持つタンパク質が単離され、新規治療標的の可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

SETDB型ヒストメチル化酵素は多くの悪性腫瘍で発現亢進し、癌の悪性度や予後に関連するが、有効な治療法は未だに確立されていない。本研究では胃癌と肝癌のSETDB1高発現の機能的役割が明らかとなった。更にSETDB1によって発現調節される癌関連遺伝子や免疫関連遺伝子群が同定され、SETDB1による癌促進機能および腫瘍免疫の関連が示唆された。SETDB1複合体因子の同定にも成功し、これら複合体因子を標的とした癌診断およびエビジェネティック創薬開発への発展が期待できる。

研究成果の概要(英文)：We examined the molecular functions of histone H3K9 trimethyltransferases, SETDB1/2, in refractory gastrointestinal cancers. SETDB1 is highly expressed in approximately 40% of gastric and liver cancers, which was associated with worse prognosis. Overexpression and knockdown of SETDB1 and SETDB2 in gastric cancer cells showed that both genes were associated with increased cell proliferation and invasiveness. Moreover, Setdb1-overexpressed mice gastric cells were able to grow after subcutaneously transplanted into syngeneic mice, suggesting an immune evasion. The expression of tumor-related genes and immune-related factors was altered in gastric and liver cancer cells with SETDB1 overexpression or knockdown. In addition, SETDB1 binds to many proteins with cancer-promoting functions, such as RNA modifiers and other histone modification proteins. Our findings indicate that SETDB1 complexes may be new therapeutic targets.

研究分野：分子腫瘍学

キーワード：エピジェネティクス エピゲノム ヒストン修飾 SETDB1 SETDB2 H3K9me3 難治性消化器癌 腫瘍免疫

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

SET 関連ヒストンメチル基転移酵素はリジンメチル化活性に働く SET(SU(VAR)3-9, enhancer of zeste, trithorax)ドメインと呼ばれる進化的に保存された領域を有している。SETDB1 と SETDB2 の2つは SET ドメインの他に Methyl-CpG 結合ドメインを持つ特殊な酵素(SETDB 型)であり、ヒストン H3 リジンの9番目(K9)をトリメチル(me3)化する。H3K9me3 レベルは胃癌を含む様々な癌で高く、癌患者の予後は悪いことが知られている。SETDB1 は癌の遺伝子増幅領域である染色体 1q21 に存在し、肝癌、乳癌、大腸癌、白血病など多岐にわたる悪性腫瘍で発現亢進が認められ、新規癌遺伝子としての役割が示唆されている。また我々は世界に先駆けて胃癌組織での SETDB2 の発現亢進と癌促進的機能を報告し(Nishikawaji, Akiyama, et al. *Oncotarget*, 2016)、腎細胞癌(Ferreira et al. *Clin Epigenetics*, 2017)や急性白血病(Lin et al. *Cell Rep*, 2018)でも同様に癌促進的機能が明らかになった。SETDB 型ヒストン修飾酵素の発現亢進癌は悪性度が高く、その診断、治療法の開発は喫急の課題である。

近年、エピジェネティクスが免疫環境に重要な役割を果たすことがわかってきた。SETDB1 は Th1 細胞ネットワークを制御する内在性レトロウイルスの発現を抑制して T ヘルパー細胞分化に関わり(Adoue et al. *Immunity*, 2019)、SETDB2 は炎症性サイトカイン遺伝子の発現抑制を行うことでマクロファージの可塑性に関与する (Kimball et al. *Immunity*, 2019)。癌研究では、SUV39H1 は大腸癌と組織内細胞傷害性 T リンパ球(CTL)で高発現し、CTL の T 細胞エフェクター遺伝子の発現抑制を介して免疫活性を抑え、癌の免疫逃避機構に働いていることが報告され(Lu et al. *Cancer Immunol Res*, 2019)、エピゲノム因子と腫瘍免疫との関連性が強く示唆されている。しかしながら、癌における SETDB 型タンパク質の機能は不明な部分が多く残っており、腫瘍側と周囲の免疫環境側からの両方のアプローチは癌増殖、進展の新たなメカニズムの解明、および診断・治療法の開発に重要である。既に我々は、各 100 例以上の胃癌、大腸癌、肝癌、胆道癌、および膵癌を収集しており、DNA メチル化、転写因子、ヒストン修飾因子の異常を解析した膨大な成果を蓄積している。SETDB 型ヒストン修飾酵素の異常が多く癌で報告されているが、その阻害剤の開発は遅れている。本研究は SETDB 型タンパク質および関連エピゲノム因子の分子メカニズムとその異常を解明し、それに基づくエピジェネティック創薬の開発に向けた極めて利点が高い研究である。

2. 研究の目的

本研究は SETDB のタンパク質間相互作用、上流発現調節因子と下流標的遺伝子の解明、および腫瘍免疫微小環境下での役割の解明を目的とし、SETDB タンパク質を基盤とする癌診断、治療法の開発を目指す。

- (1) 難治性消化器癌で SETDB1 の発現状況と臨床病理学的諸性状との関連、およびその機能的役割について明らかにする。更に SETDB2 との共通点や相違点も調べる。
- (2) 腫瘍免疫微小環境下での役割を検討する。
- (3) SETDB1 複合体を同定し、消化器癌におけるその異常と役割を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 対象：ヒト肝癌、膵癌、胃癌組織のホルマリン固定パラフィン包埋切片を用いた。これらは東京医科歯科大学にて外科的に手術され、かつインフォームドコンセントが得られた症例であり、本研究は東京医科歯科大学倫理委員会にて承認されている。また、マウス実験は東京医科歯科大学にて承認された動物実験計画に基づいて行った。機能解析にはヒト肝癌細胞株 8 例、ヒト胃癌細胞株 6 例およびヒト膵癌細胞株 7 例を用いた。さらにマウス肝癌由来 Hepa1-6 細胞およびマウス正常胃上皮由来 GIF-9 細胞(p53 ノックアウト, Fukamachi H et al. *Biochem Biophys Commun Res*, 2004)を用いた。

(2) 免疫組織化学染色：SETDB1 を中心に複数のエピゲノム関連タンパク質発現について、免疫組織化学染色を行った。陽性細胞数と発現強度をスコアリングし、陰性、弱陽性、中等度陽性、強陽性の4段階に分類し、中等度陽性以上を high 群、弱陽性以下を low 群とした。更に腫瘍組織内の CD4、CD8、マクロファージなどの免疫細胞浸潤状態も免疫組織染化学色で評価した。

(3) 遺伝子およびタンパク質発現解析：細胞株と組織から RNA を抽出して cDNA 合成を行い、RT-PCR と定量的 RT-PCR を行った。また RIPA buffer を用いてタンパク質を抽出し、SDS-PAGE 後に、Western blot 法を行った。癌細胞の核と細胞質に分けてタンパク質を抽出し、エピゲノム因子の局在を調べた。

(4) 機能解析：SETDB1, SETDB2 および複数のエピゲノム因子について、それらの発現陽性癌細胞株を用いて、siRNA による発現抑制を行った。さらに SETDB1 についてはレンチウイルス実験系にて shRNA による発現抑制細胞株も樹立した。同様にレンチウイルス安定発現系にてマウス GIF-9 細胞の Setdb1 安定発現株を作成した。これらの細胞株を用いて WST-8 細胞増殖アッセイ、マトリゲルインベーションアッセイを行った。更にヌードマウスおよび正常免疫同系マウスへの皮下移植実験により造腫瘍性や免疫原性を検討した。

(5) 標的遺伝子発現解析：(4)の細胞株を用いて RNAseq 解析を行い、下流遺伝子の発現変化を

網羅的に調べた。

(6) クロマチン免疫沈降法(ChIP: Chromatin immunoprecipitation)：培養中のがん細胞株をホルムアルデヒドで固定し、ソニケーションによる DNA の断片化を行った。SETDB 型ヒストン修飾因子やその他のエピゲノム因子についてはそれらの特異的抗体を用いて下流遺伝子への結合状態を調べた。さらに H3K4me3, H3K9me3, H3K27me3 他、複数のヒストン修飾変化について ChIP 解析を行った。

(7) SETDB1 結合タンパク質の同定：マウス GIF-9 細胞に Setdb1 を高発現させ、Setdb1 と結合する因子群を質量分析 LC-MS/MS で同定した。得られた成果は免疫沈降法で検証した。

4. 研究成果

(1) 胃癌における SETDB 型タンパク質の解析:

ヒト胃癌組織 102 例の SETDB1 の免疫組織化学染色の結果、47% で SETDB1 の高発現を認めた(図 1)。SETDB1 高発現胃癌患者群は全生存期間および無再発生存期間ともに有意に短く ($P < 0.01$, 図 1)、多変量解析で独立した予後因子であることが明らかとなった ($P = 0.008$)。

胃癌細胞株の SETDB1 発現はヒト胃細胞由来 GES1 細胞と比べて評価した。SETDB1 高発現細胞株ではノックダウン、弱い細胞株では SETDB1 を高発現させ、細胞増殖を検討した。その結果、SETDB1 は細胞増殖促進に働くことが明らかになった(図 2)。我々の SETDB2 の結果

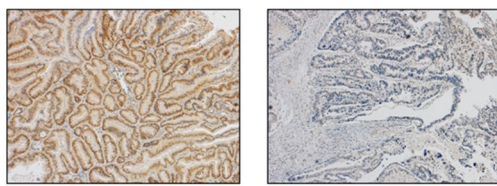
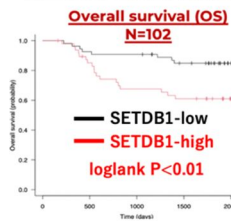


図1 ヒト胃癌組織での SETDB1 発現 (上) と患者予後 (下)。SETDB1 高発現群の予後は有意に悪かった。



と合わせると(Nishikawaji, 2016)、胃癌では SETDB1, SETDB2 共に高発現し、悪性度亢進に働くことが示唆された。

Setdb1 高発現 GIF-9 細胞の RNA-seq の結果、コントロール GFP 導入細胞と比べて、205 個の遺伝子の発現低下と 182 個の遺伝子発現亢進が検出された。SETDB1 は H3K9me3 を亢進させて下流遺伝子発現抑制に機能することが既に報告されている(Streptos et al. *Cancer Res*, 2021)。

我々の RNA-seq とクロマチン免疫沈降解析により、Setdb1 高発現により発現低下した下流遺伝子群の中には H3K9me3 レベルが高い新規遺伝子が多数同定された(代表例を図 3 に示す、未発表のため Gene X とした)。マウス実験系で得られた Setdb1 下流標的遺伝子はヒト胃癌細胞を用いた実験でも検証された。

マウス GIF-9 は造腫瘍性がほとんどないが(Fukamachi, 2004)、Setdb1 を高発現させてヌードマウスに皮下移植すると造腫瘍性が亢進した。更にこの細胞株を C57BL/6 同系マウスに皮下移植すると腫瘍が形成された(図 4)。Setdb1 発現亢進により発現変動した遺伝子(図 3)の中には腫瘍免疫に関係する遺伝子が多数存在した。従って、Setdb1 高発現 GIF-9 細胞の正常免疫同系マウス移植下で増大した腫瘍は単に造腫瘍性が亢進したのではなく、免疫回避によって増大した可能性が高いことが示唆された(本成果は、DDW: Digestive Disease Week 2023, May 6-9, Chicago で発表、および現在、論文作成中)。現在、マウス胃癌細胞株がほとんどないため、胃癌に関わる腫瘍免疫分野の研究が遅れている。我々の作成した Setdb1 高発現 GIF-9 細胞は今後の腫瘍免疫研究において有望な実験系となると期待できる。

LC-MS/MS にて Setdb1 複合体の同定を進めた結果、RNA 修飾、ヒストンアルギニンメチル化修飾、クロマチン関連 NuRD や SWI/SNF 系因子などのエピゲノム関連因子、SETDB1 核移行関連因子群が候補として検出された(図 5)。これら因子は免疫沈降解析でも SETDB1 との結合が確認され、ヒト胃癌細胞でも同様の結合が認められた

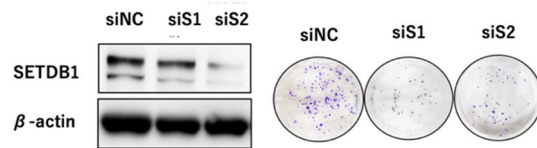


図2 ヒト胃癌細胞での SETDB1 発現抑制。SETDB1 を siRNA でノックダウンするとコロニー形成能が有意に低下した。

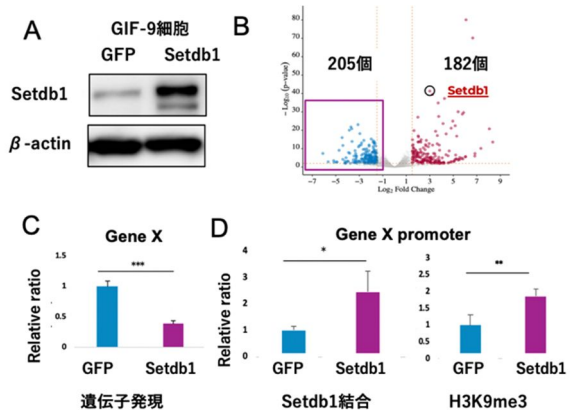


図3 マウス胃細胞での Setdb1 高発現。Setdb1 を高発現後に RNA-seq 解析した (A, B)。発現低下した遺伝子 (例: Gene X) は RT-PCR (C) と ChIP (D) 解析で検証した。

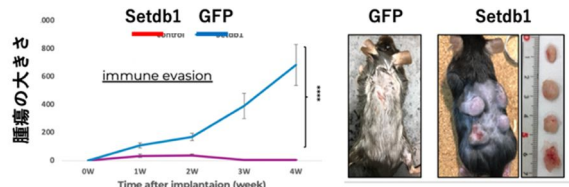


図4 Setdb1 高発現マウス胃細胞の皮下移植。Setdb1 高発現 GIF-9 細胞を C57BL/6 にマウスの皮下に移植すると腫瘍が形成された。

(図 5, 未発表のため Protein Y とした)。同定された結合タンパク質の中には遺伝子発現活性化に機能する因子も多く含まれていた (Protein Y, 図 5)。Setdb1 高発現によって発現亢進した下流遺伝子は数多く (図 3B, 赤)、SETDB1-新規複合体の成果は SETDB1 による遺伝子発現活性化の分子メカニズムの解明に役立つものである (論文作成中)。

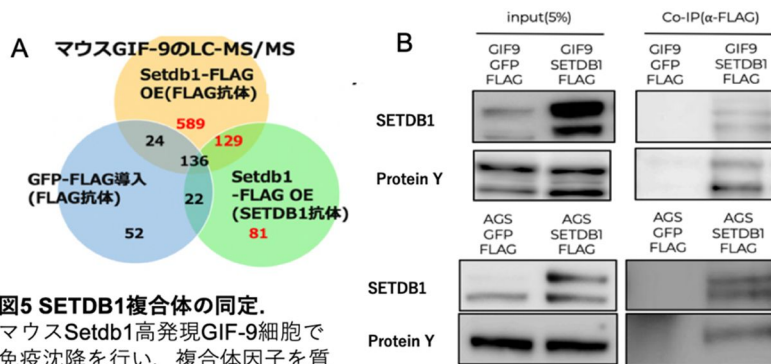


図5 SETDB1複合体の同定.
マウスSetdb1高発現GIF-9細胞で免疫沈降を行い、複合体因子を質量分析で同定した。得られた結果は特異的抗体にて免疫沈降で検証した。ヒト胃癌細胞でもSETDB1を高発現させ、共通の複合体を同定中である。

我々は既に SETDB2 高発現胃癌細胞の免疫沈降解析で SETDB2 は EZH2 や DNMT3A と結合することが示されたが(未発表)、上記 Setdb1 複合体解析ではこれらは同定されなかった。この結果より、SETDB1 と SETDB2 の複合体が胃癌で異なる可能性や細胞株よる違いが推測され、今後の課題となった。SETDB 型ヒストン修飾酵素は H3K9me3 を触媒して遺伝子発現抑制に関与しているが、本研究により EZH2(H3K27me3 修飾)などの他のヒストン修飾タンパク質や RNA 修飾因子と結合することで、H3K9me3 以外の新たな機能を持つ可能性が示唆された。

(2) 肝癌における SETDB1 とその結合タンパク質の解析:

ヒト肝癌組織 103 例の SETDB1 免疫組織染色の結果、43% で高発現を認め、高発現群の全生存期間と無病生存期間は有意に短かった。さらに肝炎ウイルス陽性や AFP 高値を示すなどの臨床病理的諸性状にも関連した。SETDB1 高発現の判定は主に核で行われるが、我々の研究では細胞質でも発現亢進を示す症例が複数認められた (図 6 左)。SETDB1 は細胞質にも存在

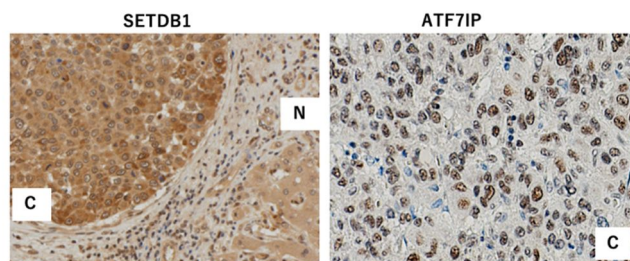


図6 ヒト肝癌組織でのSETDB1 とATF7IP発現
SETDB1の免疫組織染色では核のみならず細胞質が陽性を示す症例が見られる(左)。ATF7IP発現陽性肝癌(右)。Cは肝癌、Nは背景肝。

することが知られており、エピジェネティック制御因子 ATF7IP(MCAF1)と結合すると核内に移行し、解離するとプロテアソーム系で分解される (Tsusaka et al. *EMBO Rep*, 2019)。そこで肝癌組織での ATF7IP 発現について免疫組織染色で評価した(図 6 右)。ATF7IP は調べた肝癌症例の 33% で高発現しており、SETDB1 発現と強い相関を示した ($P < 0.001$)。肝癌細胞株で SETDB1 と ATF7IP の免疫沈降解析した結果、両者の結合が確認された。またそれぞれのノックダウン細胞を用いて機能解析を行った結果、細胞増殖、遊走能、浸潤能および幹細胞性が低下した(図 7, SETDB1 結果のみ記載)。マウス肝癌 Hepa1-6 細胞の Setdb1 ノックダウン実験でも同様の成果が得られ(図 7)、かつ C57BL/6 同系マウスの皮下移植では腫瘍形成の著しい低下を認めた (図 8A)。移植腫瘍では CD8 などの免疫細胞の増加を認めた(図 8B)。

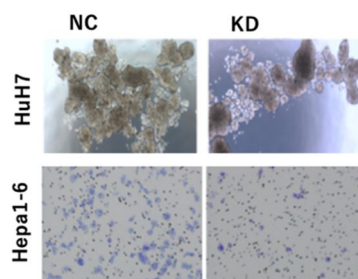


図7 肝癌細胞でのSETDB1発現抑制
ヒトHuH7およびマウスHepa1-6肝癌細胞でSETDB1をノックダウンすると幹細胞性、遊走能が低下した。

Setdb1 ノックダウン後の Hepa1-6 細胞の RNA-seq 解析の結果、インターフェロン応答シグナルが変動しており、ヒト肝癌細胞の SETDB1 ノックダウンでも TNF シグナル経路の変動が見られた(未発表)。以上より、肝癌では SETDB1 は ATF7IP と結合して癌の悪性度増強に関わること、および SETDB1 抑制により免疫

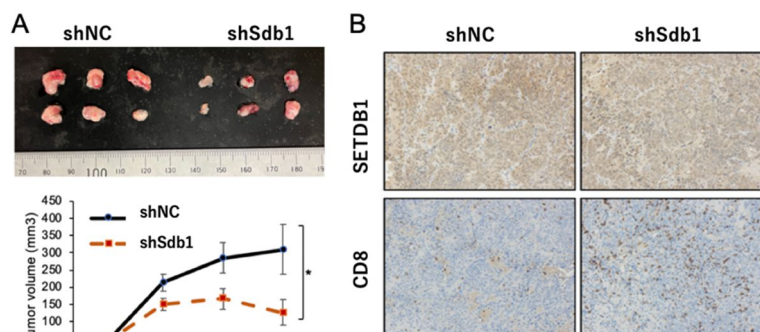


図8 Setdb1ノックダウン後のマウスHepa1-6細胞の皮下移植

Setdb1をノックダウン(shSdb1)し、C57BL/6マウスへ皮下移植すると、腫瘍形成が有意に抑制された。腫瘍組織ではCD8+ T細胞の浸潤が認められた。

関連因子発現が変化することが示唆された(論文作成中)。今後、SETDB1 発現抑制後の肝癌細胞を用いて免疫チェックポイント阻害剤の効果を調べる予定である。

近年、マウス悪性黒色腫や肺癌で Setdb1 ノックアウトすると内因性レトロウイルスエレメント(ERV)の活性化、MDA5/MAVS シグナルの増強、I 型インターフェロンの上昇を誘導することが報告された(Pan D, Cancer Res, 2022)。我々の検討でも同様に肝癌細胞の Setdb1 ノックダウンによって複数の ERV が活性化した。SETDB1 と ERV については今後の研究課題とした。

(3) 消化器癌での SET 関連因子の解析:

SET ドメインを持つヒストンメチル化酵素 SETD1A について膵癌でその発現と機能的役割を検討した (Ishi, Akiyama et al. *Cancer Sci*, 2022)。SETD1A はヒストン H3K4me3 を触媒する酵素であり、酵母からヒトまで広く保存されている COMPASS (Complex of Proteins Associated with Set1) 複合体ファミリーに属している。ヒト膵癌組織 105 例の SETD1A の免疫組織染色の結果、51.4% の膵癌で高発現が認められた。膵癌細胞で SETD1A 発現を抑制すると、細胞増殖能、遊走能・浸潤能が有意に低下した(図 9)。2 つの膵癌細胞株の RNA-seq と ChIP 解析により、RUVBL1 のプロモータ領域が最も H3K4me3 の影響を受けて発現調節されることが明らかとなった。RUVBL1 は転写調節、クロマチン再構成、DNA 損傷反応など多岐に渡って機能する ATP 依存性ヘリカーゼであり、様々な癌種で高発現による浸潤能亢進が報告されている (Taniuchi et al. *Int J Oncol*, 2014)。膵癌細胞で SETD1A を高発現させると、RUVBL1 発現を増強し、細胞増殖、浸潤能および造腫瘍性(図 10)が亢進した。膵癌組織では 49.5% で RUVBL1 が高発現し、SETD1A 発現と相関した(P=0.032)。また SETD1A と RUVBL1 の両方の発現が増加している症例では、全生存期間が有意に短く(P=0.044, 図 11)、多変量解析で両者の共発現は有意な独立予後因子であることが明らかとなった。本研究により、SETD1A は RUVBL1 遺伝子プロモーター領域にリクルートし、H3K4me3 レベルを亢進することで RUVBL1 遺伝子発現を増強することが明らかとなった(図 12)。肺癌細胞では SETD1A 発現抑制により SETDB1 発現が低下することが報告されたが (Du et al. *Thorac Cancer*, 2021)、我々の用いた膵癌細胞では SETD1A ノックダウン後に SETDB1 の変化は認められなかった。また SETD1A は SETDB1 の結合タンパク質の可能性も予測されている (<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SETDB1>)。

癌種や細胞株による違いも考えられ、今後、さまざまな種類の癌細胞を用いて SETDB1 と SETD1A との関連性を明らかにする必要がある。

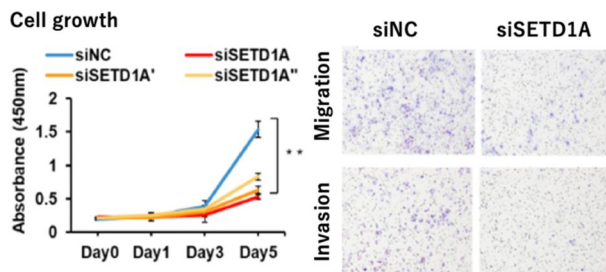


図9 膵癌細胞でのSETD1A発現抑制効果
SETD1A発現をsiRNAを用いて抑制すると、細胞増殖、遊走・浸潤能が結衣位に低下した。

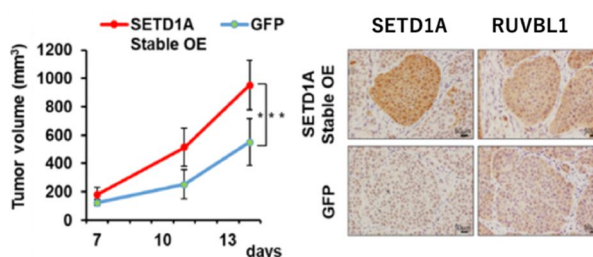


図10 SETD1Aの造腫瘍能亢進効果
SETD1AをKSN/Slcマウスへ皮下移植すると、腫瘍が増大した(左)。移植腫瘍では下流標的遺伝子RUVBL1発現が亢進した(右)。

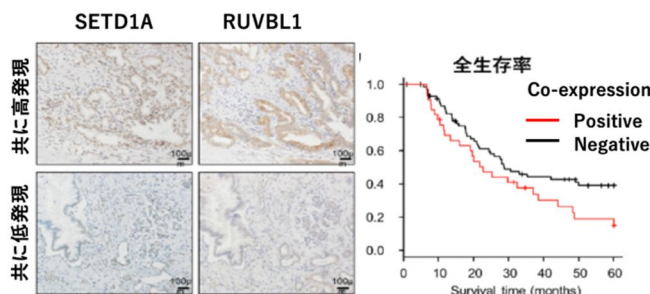


図11 膵癌組織でのSETD1AとRUVBL1発現
SETD1AとRUVBL1発現は相関した(P=0.032)。両者共に発現が強い膵癌患者群の予後は悪かった (P=0.044)。

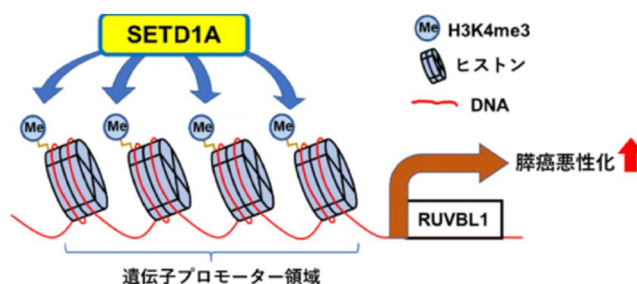


図12 SETD1Aによる膵癌悪性メカニズム

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Yoshino J, Akiyama Y, Shimada S, Ogura T, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Ban D, Kudo A, Yamaoka S, Tanabe M, Tanaka S.	4. 巻 41
2. 論文標題 Loss of ARID1A induces a stemness gene ALDH1A1 expression with histone acetylation in the malignant subtype of cholangiocarcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Carcinogenesis	6. 最初と最後の頁 734 ~ 742
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/carcin/bgz179	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 Seol HS, Akiyama Y, Lee S-E, Shimada S, Jang SJ.	4. 巻 10
2. 論文標題 Loss of miR-100 and miR-125b results in cancer stem cell properties through IGF2 upregulation in hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2020
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-77960-9	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 Ono H, Kato T, Murase Y, Nakamura Y, Ishikawa Y, Watanabe S, Akahoshi K, Ogura T, Ogawa K, Ban D, Kudo A, Akiyama Y, Tanaka S, Ito H, Tanabe M.	4. 巻 11
2. 論文標題 C646 inhibits G2/M cell cycle-related proteins and potentiates anti-tumor effects in pancreatic cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10078
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-89530-8	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 -
1. 著者名 Akasu M, Shimada S, Kabashima A, Akiyama Y, Shimokawa M, Akahoshi K, Kudo A, Yamaoka S, Tanabe M, Tanaka S.	4. 巻 11
2. 論文標題 Intrinsic activation of β -catenin signaling by CRISPR/Cas9-mediated exon skipping contributes to immune evasion in hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16732
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-96167-0	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 Kabashima A, Shimada S, Shimokawa M, Akiyama Y, Tanabe M, Tanaka M.	4. 巻 28
2. 論文標題 Molecular and immunological paradigms of hepatocellular carcinoma: Special reference to therapeutic approaches	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences	6. 最初と最後の頁 62 ~ 75
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jhbp.874	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 Kabashima A, Matsuo Y, Ito S, Akiyama Y, Ishii T, Shimada S, Masamune A, Tanabe M, Tanaka S.	4. 巻 12
2. 論文標題 cGAS-STING signaling encourages immune cell overcoming of fibroblast barricades in pancreatic cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10466
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-14297-5	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 Ishii T, Akiyama Y, Shimada S, Kabashima A, Asano D, Watanabe S, Ishikawa Y, Ueda H, Akahoshi K, Ogawa K, Ono H, Kudo A, Tanabe M, Tanaka S.	4. 巻 114
2. 論文標題 Identification of a novel target of SETD1A histone methyltransferase and the clinical significance in pancreatic cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 463 ~ 476
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15615	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 安川紘矢, 秋山好光, 島田周, 田中真二.	4. 巻 11
2. 論文標題 胆管癌の分子生物学的サブタイプと治療戦略	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 消化器・肝臓内科	6. 最初と最後の頁 33-42
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 谷合智彦, 秋山好光, 島田周, 田中真二.	4. 巻 82
2. 論文標題 【肝内胆管癌を極める】肝内胆管癌の病理 肝内胆管癌の分子生物学的特徴	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 肝胆膵	6. 最初と最後の頁 261-268
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 -

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 秋山好光, 島田周, 田邊稔, 田中真二.
2. 発表標題 胆管癌におけるARID1A 欠失はヒストンアセチル化を介して幹細胞遺 伝子ALDH1A1 の発現亢進に働く.
3. 学会等名 第79回 日本癌学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 島田周, 秋山好光, 田邊稔, 田中真二.
2. 発表標題 KDM6A 発現低下を特徴とする膵がん予後不良サブタイプにはHDAC 阻害剤が著効する.
3. 学会等名 第79回 日本癌学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 秋山好光, 吉野潤, 島田周, 田邊 稔, 田中真二.
2. 発表標題 ARID1A欠失胆管癌における幹細胞遺伝子ALDH1A1の発現亢進とヒストン修飾変化の関与
3. 学会等名 第22回 日本肝がん分子標的治療研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 島田周, 秋山好光, 有井滋樹, 田邊稔, 田中真二.
2. 発表標題 肝細胞癌の分子生物学的免疫学的分類.
3. 学会等名 第56回 日本肝癌研究会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中真二, 島田周, 秋山好光, 新部彩乃, 波多野恵, 下川雅弘, 田邊稔, 小川佳宏.
2. 発表標題 肝臓外科からみた代謝関連肝癌の分子機序と治療戦略
3. 学会等名 第7回 肝臓と糖尿病
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 秋山好光, 島田周, 田邊稔, 田中真二.
2. 発表標題 膵臓におけるヒストンH3K4 メチル化酵素SETD1A 発現の臨床的及び生物学的意義.
3. 学会等名 第81回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 島田周, 秋山好光, 田中真二.
2. 発表標題 CRISPR/Cas9 システムを用いたエクソンスキッピングによる β -catenin シグナルの内在性活性化が肝がん細胞の免疫回避に寄与する.
3. 学会等名 第81回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 八木宏平, 島田周, 秋山好光, 下川雅弘, 新部彩乃, 小野宏晃, 赤星径一, 工藤篤, 田邊稔, 田中真二.
2. 発表標題 マウス高脂肪食負荷モデルを用いた代謝関連肝癌の病態解明の試み.
3. 学会等名 第77回 日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石井武, 秋山好光, 下川雅弘, 浅野大輔, 石川喜也, 上田浩樹, 赤星径一, 新部彩乃, 島田周, 小川康介, 小野宏晃, 工藤篤, 田邊稔, 田中真二.
2. 発表標題 膵癌におけるヒストン修飾酵素SETD1A の新規標的遺伝子の同定と臨床的意義の解明.
3. 学会等名 第122回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 五十嵐陽介, 秋山好光, 丹治芳明, 月原秀, 谷合智彦, 島田周, 新部彩乃, 田邊稔, 池上徹, 田中真二.
2. 発表標題 肝細胞癌におけるヒストンメチル化酵素SETDB1の発現異常とその機能解析
3. 学会等名 第33回 日本消化器癌発生学会総会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

「膵癌におけるエピゲノム修飾酵素SETD1Aの悪性化メカニズム解明」 新規治療ターゲットとして有望なSETD1A-RUVBL1経路の同定 https://www.tmd.ac.jp/press-release/20221110-2/

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	新部 彩乃 (榊嶋) (Niibe Ayano) (20445448)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・助教 (12602)	
研究分担者	島田 周 (Shimada Shu) (20609705)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・助教 (12602)	
研究分担者	田中 真二 (Tanaka Shinji) (30253420)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授 (12602)	

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