

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 5 月 25 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03661

研究課題名(和文) 個別化医療を目指したNASH由来肝癌ドライバー遺伝子の網羅的な同定

研究課題名(英文) Discovery of cancer genes driving NASH-HCC for personalized therapy

研究代表者

小玉 尚宏 (Kodama, Takahiro)

大阪大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：10623275

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：CRISPR/Casライブラリーをマウス肝臓に導入し、ハイスループットに肝癌のがん遺伝子を同定できる新たなスクリーニングシステムを樹立した。そして、これまでに実施したトランスポゾン挿入変異スクリーニングの結果得られた多数の肝癌がん遺伝子候補に関して、このシステムを用いて検証を行い、Sav1, Gsk3b, Setd2, Lonp2がNASH肝癌の新たながん抑制遺伝子として機能していることを明らかにした。また、Traf3遺伝子が、肝細胞から胆管細胞への分化転換を制御する遺伝子であり、Traf3/NIK経路の制御異常により、分化転換異常を介して肝細胞から肝内胆管癌が発症する新たな機構を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

樹立した新たなマウスシステムは、生体内において肝癌の発症に寄与する分子を効率よく同定できる新しい技術であり、今後肝癌における発症メカニズムの解明や新たな治療標的の同定に応用できる研究成果である。また、本研究で同定された新たな肝癌のがん抑制遺伝子やその下流経路を標的とした肝癌治療薬や予防法開発に繋がる成果と考えられる。肝癌は全世界での死亡者数4位(約78万人)の難治性がんであり、日本国内に3万5千人の患者が存在し、年間死亡者数は2万9千人に上る非常に予後不良な癌である。本研究は治療法開発などを通じた肝癌の予後改善に繋げるための、基礎的に重要な成果であり、社会的意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：We have established a new screening system that can identify hepatocellular carcinoma (HCC) cancer genes in a high-throughput manner by introducing CRISPR/Cas libraries into mouse liver. We aimed to validate a large number of candidate HCC cancer genes obtained from previously-performed transposon insertional mutation screens and found that Sav1, Gsk3b, Setd2, and Lonp2 function as new tumor suppressor genes for NASH-based HCC. In addition, we found that the Traf3 gene regulates the trans-differentiation from hepatocytes to cholangiocytes, and the dysregulation of the Traf3/NIK pathway promotes intrahepatic cholangiocarcinoma development from hepatocytes via trans-differentiation.

研究分野：肝癌に関するがん生物学

キーワード：肝癌 肝細胞癌 NASH がん抑制遺伝子 CRISPR トランスポゾン 遺伝子スクリーニング 肝内胆管癌

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。

1. 研究開始当初の背景

(1)肝癌はWHOの2018年度の統計では、全癌種中罹患者数6位(約84万人)、死亡者数4位(約78万人)の難治性がんであり、日本国内に3万5千人の患者が存在し、年間死亡者数は2万9千人に上る非常に予後不良な癌である。進行肝癌の治療選択肢は未だに乏しいことから新たな治療薬の創出が喫緊の課題であり、その達成には肝癌分子メカニズムの更なる理解が極めて重要である。癌ゲノム異常の解明を目指した国際的なプロジェクトが終了し、肝癌に関しては500例を超えるゲノム解析結果が公開された。その結果全症例の30%以上に変異が認められたドライバー遺伝子はTERT、CTNNB1、TP53のみであった一方、頻度10%以下の変異遺伝子の累計は1万にも及んでいた。これらの中で統計学的な頻度解析によりドライバーとして証明されたのは約30遺伝子であり、他はゲノム不安定性の結果生じた癌に影響を及ぼさないパッセンジャー変異と考えられてきた。しかし数千例に及ぶ癌ゲノムシーケンス結果のIn silico解析により、変異頻度が低い遺伝子の統計学的な有意性を検討することは、既存の症例数でも困難であることが示された(Lawrence MS, Nature 2014)。実際変異頻度の低い遺伝子群には、生物学的解析により癌のドライバーと証明された遺伝子が少なからず含まれる。一方、ゲノム異常の認められない遺伝子群においても、エピゲノム等他の制御機構の異常によりドライバーとして働く遺伝子も多数報告がある。以上より、国際的な大規模癌ゲノムプロジェクトが終了した今でも、肝癌ドライバー遺伝子の全容解明には至っていない。

(2)近年NASHを中心とした非ウイルス性肝癌が急速に増加し、最新の統計では肝癌の40%近くを占めている。しかし、これまでの解析対象の多くはウイルス肝炎由来肝癌であり、NASH由来肝癌についてはゲノム異常等の情報も乏しく、その分子メカニズムは不明な点が多い。申請者は、ヒト検体を用いたドライバー遺伝子同定の限界を補完する技術として、トランスポゾン挿入変異法を用いて様々な臓器における癌関連遺伝子の同定を試みてきた(Kodama T PNAS 2016, Kodama T Gastroenterology 2016, Kodama T PNAS 2019, Rangel R, Kodama T PNAS 2016, Mann K, Kodama T. Nat Biotech 2016, Rangel R, Kodama T Cancer Res 2017)。これは、ゲノム全体を無作為に転移するトランスポゾンを変異原としてマウス体内でRandom mutagenesisにより発癌を誘導することで、癌のドライバーとして機能した遺伝子を同定する技術である。最近申請者は、この技術を用いてNASH由来肝癌における約700のドライバー遺伝子候補を同定することに成功した(Kodama T et, PNAS 2018)。さらにその中からSav1遺伝子に着目し、ノックアウトマウスを用いてこの遺伝子がNASH由来肝癌の新規癌抑制遺伝子であることを証明した。一方ヒトNASH肝癌においては、この遺伝子のゲノム異常は認められなかった。しかし興味深いことに、RNA・蛋白レベルでの検討により、多数の症例でその発現が低下していることを見出した(Kodama T et, PNAS 2018)。以上から、トランスポゾンスクリーニングで得られた候補遺伝子群には、重要なドライバーでありながらヒト臨床試料の一側面的な解析では未だ検出されていない遺伝子が含まれていることが想定される。しかし、これら多数の候補遺伝子をIn vivoで個々に検証するには多大な労力や費用が必要であり現在まで行っていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、トランスポゾンスクリーニングで得た候補遺伝子群を基に、ヒト臨床試料解析に加えて、新たに開発した個体レベルでのハイスループットな癌遺伝子検証技術を駆使し、NASH由来を中心とした肝癌ドライバー遺伝子のカタログを作成すること、そしてそれを用いて新たな肝癌のがん遺伝子の機能や臨床的意義を明らかにすることである。

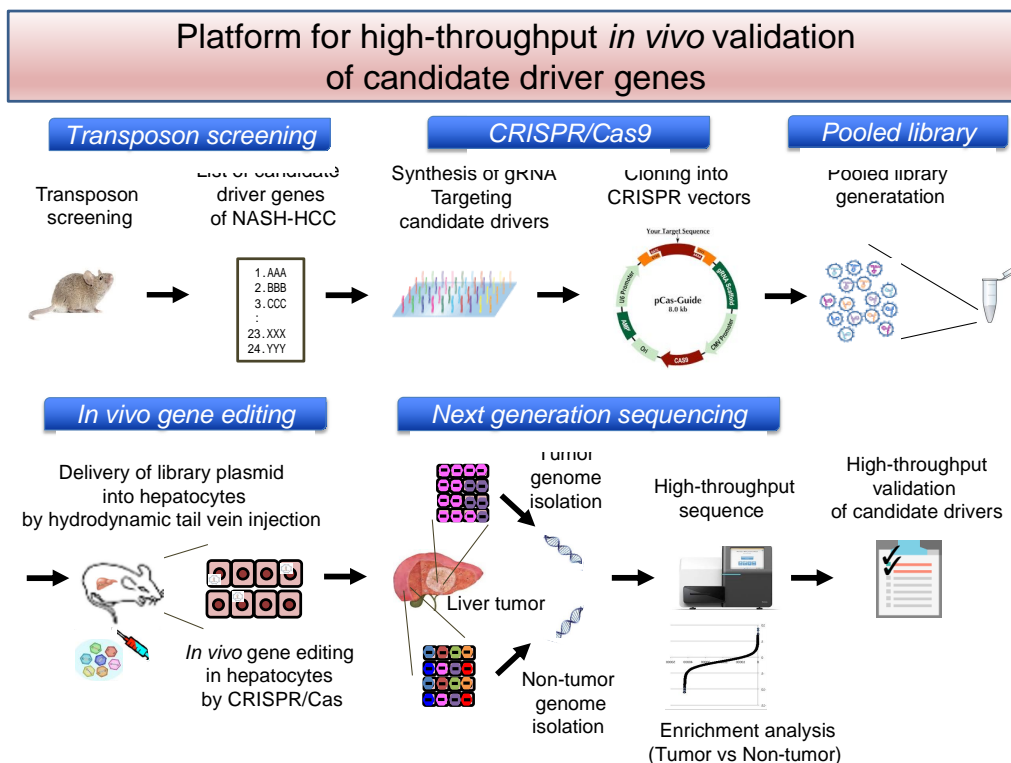
3. 研究の方法

(1)NASH由来肝癌トランスクリプトーム解析によるドライバー遺伝子候補の最適化
先行研究において既に多施設から約100検体の脂肪性肝疾患由来肝癌の癌部・非癌部凍結試料と臨床情報の収集を終えている。本研究では、これら全症例においてRNA-seq解析を行い、NASH肝癌において発現異常が生じている遺伝子群を網羅的に同定する。上述したマウススクリーニング系により同定したNASH由来肝癌ドライバー遺伝子候補との比較解析により、癌促進遺伝子もしくは癌抑制遺伝子として機能する候補遺伝子群の最適化を行なう。

(2)生体内CRISPR/Cas knockoutシステムを用いたNASH由来肝癌癌抑制遺伝子のハイスループットな検証

(1)で同定した約100種類程度の癌抑制遺伝子候補のエクソン領域を標的としたguide RNA(gRNA)を其々5本ずつ設計し、計500本のgRNAをSleeping Beautyトランスポゾン(SBT)ベクターにクローニングしたプール型CRISPRライブラリーを作製する。これをトランスポゾン転移酵素(SBase)発現ベクターと共に尾静脈急速静注法(HTVi法)によりマウス肝細胞内に導入する。これによりトランスポゾンシステムをデリバリーツールとして用いることで、各肝細胞ゲノム

にランダムに gRNA が組み込まれ、恒常的な gRNA 発現が生じる。また、この SBT ベクターに予め組み込まれた Luciferase が導入細胞において恒常的に発現する為、gRNA 導入肝細胞からの肝癌発症を IVIS により非侵襲的にモニタリングする。また、任意の時期に肝細胞で Cas9 を発現させる為、タモキシフェン誘導型肝細胞特異的 Cre 転移酵素発現マウス(Alb-CreER)と Cas9 の Knock-In マウス(ROSA26-LSL-Cas9)を交配したマウスを作成する。このマウスヘライブラリー導入後、タモキシフェン投与により Cas9 発現を誘導することで、各肝細胞では組み込まれた gRNA の標的遺伝子に欠損が生じる。その後、NASH を発症する CDAА 食の投与下に約 6 ヶ月間飼育を行い、定期的に IVIS により肝癌のモニタリングを行う。発症した肝癌から gDNA を抽出し、組み込まれた gRNA 配列を PCR 増幅後次世代シーケンサーにより解読することで、遺伝子欠損により NASH からの肝癌発症を促進させた癌抑制遺伝子をハイスループットに検証する。(下図)



(3) NASH 由来肝癌ドライバー遺伝子の個別検証と機能解析

(2)で同定された遺伝子に関して、個別検証を行う。個別検証に用いたマウスの非癌部並びに癌部を用いたトランスクリプトーム解析によってドライバー遺伝子が制御するシグナル伝達経路を明らかにする。また、同様の検体を用いてリポミクスを中心としたメタボローム解析を行い、同定された遺伝子が脂肪酸代謝に与える影響に焦点を当て発癌制御機構を検討する。また、ヒト不死化肝細胞株を用いて、様々な脂肪酸負荷環境下において、同定したドライバー遺伝子の活性化(不活性化)を誘導し、細胞増殖やアポトーシス、細胞老化、酸化・ER ストレス応答、足場非依存性増殖といった悪性形質に関する表現型との関連を検討する。またこれらの遺伝子群が脂肪酸合成・代謝経路に与える影響も検討する。さらにマウスでのトランスクリプトーム解析により同定されたシグナル伝達経路の変化やリポミクス解析により同定された脂肪酸代謝変化と癌化の表現型との関連を不死化肝細胞株でも検討することで、ドライバー遺伝子の NASH 肝癌発症制御機構を分子レベルで明らかにする。

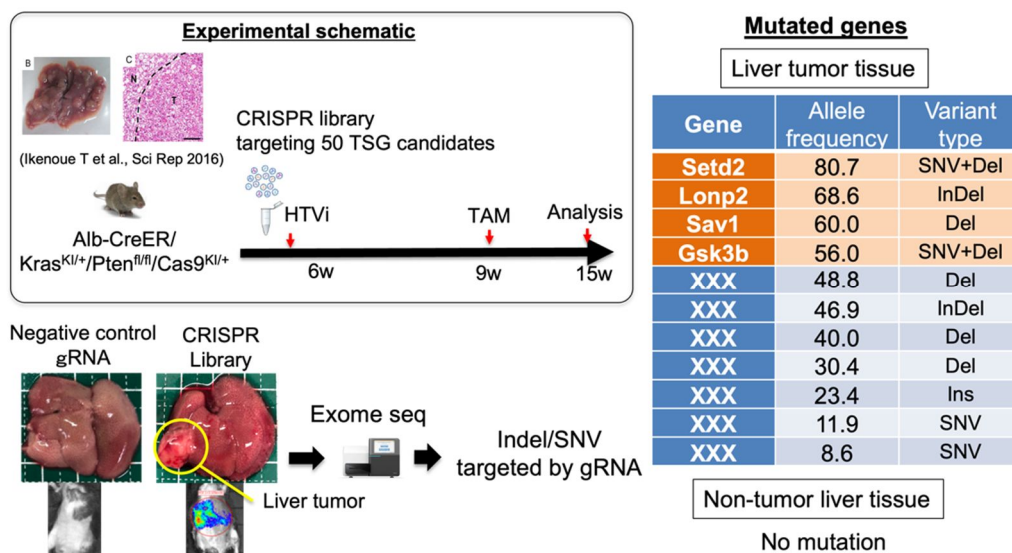
(4) NASH 由来肝癌臨床試料解析によるドライバー遺伝子群の臨床的意義の解明

検証された遺伝子群に関して、約 100 検体の脂肪性肝疾患由来肝癌の癌部・非癌部凍結試料を用いたゲノム・トランスクリプトーム解析結果と臨床情報(全生存期間、無再発生存期間、腫瘍径、分化度、門脈浸潤等)との相関を検討して、それぞれのドライバー遺伝子の臨床的意義を明らかにする。

4. 研究成果

(1)生体内 CRISPR/Cas knockout システムを用いた NASH 由来肝癌癌抑制遺伝子のハイスループットな検証
挿入変異型トランスポゾンを用いた NASH 肝癌ドライバー遺伝子の網羅的スクリーニング系により同定した NASH 由来肝癌ドライバー遺伝子候補の中から、がん抑制遺伝子として機能していることが想定される 50 遺伝子を選択した。これらを標的とした gRNA270 本を設計し、SleepingBeauty トランスポゾン(SBT)ベクターにクローニングしてプール型 CRISPR ライブラリーを作製した。また、任意の時期に肝細胞で Cas9 を発現させる為、タモキシフェン誘導型肝細胞

胞特異的 Cre 転移酵素発現マウス (Alb-CreER) と Cas9 の Knock-In マウス (ROSA26-LSL-Cas9) を交配したマウスを作成した。さらに、このマウスを Kras 活性化 Pten 欠損マウス (Kras G12D/+;Pten flox/flox) と交配した。これにより作成したマウス (Alb-CreER;ROSA26-LSL-Cas9;Kras G12D/+;Pten flox/flox) はタモキシフェン投与後約 4 ヶ月において肝腫瘍を形成することを確認した。一方で、投与後約 2 ヶ月例では腫瘍形成を認めなかった。そこでこのマウスの肝細胞内に、尾静脈急速静注法 (HTVi 法) によりライブラリーとトランスポゾン転移酵素発現ベクターを導入した。ライブラリー導入後、タモキシフェン投与により Cas9 発現を誘導することで、各肝細胞で組み込まれた gRNA の標的遺伝子に欠損を生じさせた。6 週後に解析を行ったところ、ライブラリー導入マウスにおいて肝腫瘍形成が認められた。一方 Negative control gRNA を導入したマウスでは肝腫瘍形成は認められなかった。ライブラリーの導入により肝腫瘍形成が促進されたことから、これらの遺伝子が肝腫瘍形成に抑制的に働いていることが明らかとなった。そこで、肝癌から gDNA を抽出し、Exome シークエンスを実施した結果、Sav1(MAF:0.8)、Gsk3b(MAF:0.69)、Setd2(MAF:0.6)、Lop2(MAF:0.56) 遺伝子の gRNA 標的部位にクローナリティの高い InDel 変異が認められた。また、その他にも全 50 遺伝子中 11 遺伝子に InDel 形成が認められた。一方で、非腫瘍部においても同様の Exome シークエンスを実施したが、いずれの標的遺伝子にも InDel 形成は認められなかった。以上より、これらの遺伝子の機能抑制が NASH 肝発癌に関与している可能性が示された。(下図)



(2) 肝癌ドライバー遺伝子の個別検証と機能解析

挿入変異型トランスポゾンを用いた肝癌ドライバー遺伝子の網羅的スクリーニング系により同定した遺伝子候補の中から、がん抑制遺伝子として機能していることが想定される遺伝子群について個別の検証を実施した。中でも原発性肝癌の一つである肝内胆管癌に関与する遺伝子として Traf3 を同定した。この遺伝子を肝臓特異的に欠損させたマウスでは肝内胆管の増生が認められた。また、肝内胆管癌のドライバー遺伝子である Kras 活性化マウスや Pten 欠損マウスにおいて Traf3 を欠損させると早期に肝内胆管の異常増殖が生じ、肝内胆管癌を発症した。この表現型は Traf3 を肝内胆管細胞で欠損させたマウスでは認められない一方、肝細胞で欠損させたマウスで認められた。また細胞系譜解析の結果、この肝内胆管癌は肝細胞から胆管細胞への分化転換を介して発症することを明らかにした。さらにこの発がん機構の責任分子について探索を行い、Traf3 欠損による NIK 活性化がその原因に関わっていることを明らかにした。肝内胆管癌切除検体を用いた解析の結果、TRAF3 発現低下や NIK 発現上昇を認める症例は病気が進行しており、外科切除後の予後が不良であった。NIK 阻害剤は肝内胆管癌細胞株の増殖を有意に抑制し、またゼノグラフトモデルにおける腫瘍形成を抑制した。以上から、Traf3/NIK を介した新たな肝内胆管癌発症機構を明らかにした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 8件）

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Tamura Takeshi, Kodama Takahiro, Sato Katsuhiko, Murai Kazuhiro, Yoshioka Teppei, Shigekawa Minoru, Yamada Ryoko, Hikita Hayato, Sakamori Ryotaro, Akita Hirofumi, Eguchi Hidetoshi, Johnson Randy L., Yokoi Hideki, Mukoyama Masashi, Tatsumi Tomohide, Takehara Tetsuo | 4. 巻 131 |
| 2. 論文標題 Dysregulation of PI3K and Hippo signaling pathways synergistically induces chronic pancreatitis via CTGF upregulation | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation | 6. 最初と最後の頁 e143414 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1172/JCI143414 | 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 Hirano Junki, Yoshio Sachiyo, Sakai Yusuke, Songling Li, Chen David Virya, Haga Saori, Oomori Hiroko, Kodama Takahiro, Maeda Yusuke, Ono Yoshihiro, Takahashi Yu, Standley Daron M., Yamamoto Masahiro, Moriishi Kohji, Moriya Kyoji, Kanto Tatsuya, Takehara Tetsuo, Koike Kazuhiko, Matsuura Yoshiharu, Okamoto Toru | 4. 巻 118 |
| 2. 論文標題 Hepatitis C virus modulates signal peptide peptidase to alter host protein processing | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences | 6. 最初と最後の頁 2026184118 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1073/pnas.2026184118 | 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 Kozumi Kazuhiro, Kodama Takahiro, Murai Hiroki, Sakane Sadatsugu, Govaere Olivier, Kondo Yasuteru, Tahata Yuki, Yamada Ryoko, Hikita Hayato, Sakamori Ryotaro, Kamada Yoshihiro, Daly Ann K., Anstee Quentin M., Tatsumi Tomohide, Morii Eiichi, Takehara Tetsuo | 4. 巻 74 |
| 2. 論文標題 Transcriptomics Identify Thrombospondin 2 as a Biomarker for NASH and Advanced Liver Fibrosis | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Hepatology | 6. 最初と最後の頁 2452 ~ 2466 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/hep.31995 | 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 Sakane Sadatsugu, Hikita Hayato, Shirai Kumiko, Myojin Yuta, Sasaki Youichi, Kudo Shinnosuke, Fukumoto Kenji, Mizutani Naoki, Tahata Yuki, Makino Yuki, Yamada Ryoko, Kodama Takahiro, Sakamori Ryotaro, Tatsumi Tomohide, Takehara Tetsuo | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 White Adipose Tissue Autophagy and Adipose-Liver Crosstalk Exacerbate Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Mice | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology | 6. 最初と最後の頁 1683 ~ 1699 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcmgh.2021.07.008 | 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 Kodama Michiko, Shimura Hiroko, Tien Jean C., Newberg Justin Y., Kodama Takahiro, Wei Zhubo, Rangel Roberto, Yoshihara Kosuke, Kuruma Airi, Nakae Aya, Hashimoto Kae, Sawada Kenjiro, Kimura Tadashi, Jenkins Nancy A., Copeland Neal G. | 4. 巻 81 |
| 2. 論文標題 Sleeping Beauty Transposon Mutagenesis Identifies Genes Driving the Initiation and Metastasis of Uterine Leiomyosarcoma | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Cancer Research | 6. 最初と最後の頁 5413 ~ 5424 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-21-0356 | 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 Shiode Yuto, Kodama Takahiro, Shigeno Satoshi, Murai Kazuhiro, Tanaka Satoshi, Newberg Justin Y., Kondo Jumpei, Kobayashi Shogo, Yamada Ryoko, Hikita Hayato, Sakamori Ryotaro, Suemizu Hiroshi, Tatsumi Tomohide, Eguchi Hidetoshi, Jenkins Nancy A., Copeland Neal G., Takehara Tetsuo | 4. 巻 77 |
| 2. 論文標題 TNF receptor-related factor 3 inactivation promotes the development of intrahepatic cholangiocarcinoma through NF B inducing kinase-mediated hepatocyte transdifferentiation | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Hepatology | 6. 最初と最後の頁 395-410 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep.32317 | 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 Myojin Yuta, Kodama Takahiro, Sakamori Ryotaro, Maesaka Kazuki, Matsumae Takayuki, Tahata Yuki, Yamada Ryoko, Hikita Hayato, Tatsumi Tomohide, Takehara Tetsuo | 4. 巻 14 |
| 2. 論文標題 Interleukin-6 Is a Circulating Prognostic Biomarker for Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Combined Immunotherapy | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Cancers | 6. 最初と最後の頁 883 ~ 883 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14040883 | 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 Myojin Yuta, Hikita Hayato, Sugiyama Masaya, Sasaki Yoichi, Fukumoto Kenji, Sakane Sadatsugu, Makino Yuki, Takemura Nobuyuki, Yamada Ryoko, Shigekawa Minoru, Kodama Takahiro, Sakamori Ryotaro, Kobayashi Shogo, Tatsumi Tomohide, Suemizu Hiroshi, Eguchi Hidetoshi, Kokudo Norihiro, Mizokami Masashi, Takehara Tetsuo | 4. 巻 160 |
| 2. 論文標題 Hepatic Stellate Cells in Hepatocellular Carcinoma Promote Tumor Growth Via Growth Differentiation Factor 15 Production | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Gastroenterology | 6. 最初と最後の頁 1741 ~ 1754.e16 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.gastro.2020.12.015 | 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 Mizutani Naoki, Hikita Hayato, Saito Yoshinobu, Myojin Yuta, Sato Katsuhiko, Urabe Makiko, Kurahashi Tomohide, Shiode Yuto, Sakane Sadatsugu, Murai Kazuhiro, Nozaki Yasutoshi, Kodama Takahiro, Sakamori Ryotaro, Yoshida Yuichi, Tatsumi Tomohide, Takehara Tetsuo | 4. 巻 320 |
| 2. 論文標題 Gab1 in livers with persistent hepatocyte apoptosis has an antiapoptotic effect and reduces chronic liver injury, fibrosis and tumorigenesis | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology | 6. 最初と最後の頁 G948-G968 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpgi.00370.2020 | 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 Myojin Yuta, Kodama Takahiro, Maesaka Kazuki, Motooka Daisuke, Sato Yu, Tanaka Satoshi, Abe Yuichi, Ohkawa Kazuyoshi, Mita Eiji, Hayashi Yoshito, Hikita Hayato, Sakamori Ryotaro, Tatsumi Tomohide, Taguchi Ayumu, Eguchi Hidetoshi, Takehara Tetsuo | 4. 巻 27 |
| 2. 論文標題 ST6GAL1 Is a Novel Serum Biomarker for Lenvatinib-Susceptible FGF19-Driven Hepatocellular Carcinoma | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Clinical Cancer Research | 6. 最初と最後の頁 1150 ~ 1161 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1078-0432.CCR-20-3382 | 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 Nozaki Yasutoshi, Hikita Hayato, Tanaka Satoshi, Fukumoto Kenji, Urabe Makiko, Sato Katsuhiko, Myojin Yuta, Doi Akira, Murai Kazuhiro, Sakane Sadatsugu, Saito Yoshinobu, Kodama Takahiro, Sakamori Ryotaro, Tatsumi Tomohide, Takehara Tetsuo | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Persistent hepatocyte apoptosis promotes tumorigenesis from diethylnitrosamine-transformed hepatocytes through increased oxidative stress, independent of compensatory liver regeneration | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Scientific Reports | 6. 最初と最後の頁 3363 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-83082-7 | 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 Inoue A, Robinson FS, Minelli R, Tomihara H, Rizi BS, Rose JL, Kodama T, Srinivasan S, , Stephan C, Giuliani V, Deem AK, Shingu T, Deribe YL, Menter DG, Heffernan TP, Viale A, Bristow CA, Kopetz S, Draetta GF, Genovese G, Carugo A | 4. 巻 16 |
| 2. 論文標題 Sequential administration of XP01 and ATR inhibitors enhances therapeutic response in TP53- mutated colorectal cancer | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Gastroenterology | 6. 最初と最後の頁 196-210 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.gastro.2021.03.022 | 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 Makino Yuki, Hikita Hayato, Kato Seiya, Sugiyama Masaya, Shigekawa Minoru, Sakamoto Tatsuya, Sasaki Yoichi, Murai Kazuhiro, Sakane Sadatsugu, Kodama Takahiro, Sakamori Ryotaro, Kobayashi Shogo, Eguchi Hidetoshi, Takemura Nobuyuki, Kokudo Norihiro, Yokoi Hideki, Mukoyama Masashi, Tatsumi Tomohide, Takehara Tetsuo | 4. 巻 15 |
| 2. 論文標題 STAT3 is Activated by CTGF-mediated Tumor-stroma Cross Talk to Promote HCC Progression | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology | 6. 最初と最後の頁 99 ~ 119 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcmgh.2022.09.006 | 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 Matsumae Takayuki, Kodama Takahiro, Myojin Yuta, Maesaka Kazuki, Ohkawa Kazuyoshi, Miyazaki Masanori, Tanaka Satoshi, Mita Eiji, Tawara Seiichi, Yakushijin Takayuki, Nozaki Yasutoshi, Hagiwara Hideki, Tahata Yuki, Yamada Ryoko, Hikita Hayato, Tatsumi Tomohide, Takehara Tetsuo | 4. 巻 14 |
| 2. 論文標題 Circulating Cell-Free DNA Profiling Predicts the Therapeutic Outcome in Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Combination Immunotherapy | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Cancers | 6. 最初と最後の頁 3367 ~ 3367 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14143367 | 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 Makino Yuki, Hikita Hayato, Fukumoto Kenji, Sung Ji Hyun, Sakano Yoshihiro, Murai Kazuhiro, Sakane Sadatsugu, Kodama Takahiro, Sakamori Ryotaro, Kondo Jumpei, Kobayashi Shogo, Tatsumi Tomohide, Takehara Tetsuo | 4. 巻 82 |
| 2. 論文標題 Constitutive Activation of the Tumor Suppressor p53 in Hepatocytes Paradoxically Promotes Non- Cell Autonomous Liver Carcinogenesis | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Cancer Research | 6. 最初と最後の頁 2860 ~ 2873 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-21-4390 | 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 Murai Hiroki, Kodama Takahiro, Maesaka Kazuki, Tange Shoichiro, Kobayashi Shogo, Hashidate Yoshida Tomomi, Shindou Hideo, Miyazaki Masanori, Imai Yasuharu, Tanaka Satoshi, Mita Eiji, Ohkawa Kazuyoshi, Hikita Hayato, Sakamori Ryotaro, Tatsumi Tomohide, Eguchi Hidetoshi, Morii Eiichi, Takehara Tetsuo | 4. 巻 77 |
| 2. 論文標題 Multiomics identifies the link between intratumor steatosis and the exhausted tumor immune microenvironment in hepatocellular carcinoma | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Hepatology | 6. 最初と最後の頁 77 ~ 91 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep.32573 | 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 Matsumae Takayuki, Kodama Takahiro, Tahata Yuki, Myojin Yuta, Morishita Naoki, Ohkawa Kazuyoshi, Hijioka Taizo, Sakakibara Mitsuru, Doi Yoshinori, Kakita Naruyasu, Yakushijin Takayuki, Sakamori Ryotaro, Hikita Hayato, Tatsumi Tomohide, Takehara Tetsuo | 4. 巻 15 |
| 2. 論文標題 Thrombospondin-2 as a Predictive Biomarker for Hepatocellular Carcinoma after Hepatitis C Virus Elimination by Direct-Acting Antiviral | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Cancers | 6. 最初と最後の頁 463 ~ 463 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers15020463 | 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 Kodama Takahiro, Kodama Michiko, Jenkins Nancy A., Copeland Neal G., Chen Huanhuan Joyce, Wei Zhubo | 4. 巻 14 |
| 2. 論文標題 Ring Finger Protein 125 Is an Anti-Proliferative Tumor Suppressor in Hepatocellular Carcinoma | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Cancers | 6. 最初と最後の頁 2589 ~ 2589 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14112589 | 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26件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 9件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 Yuta Myojin, Takahiro Kodama, Hayato Hikita, Ryotaro Sakamori, Tomohide Tatsumi, Tetsuo Takehara |
| 2. 発表標題 Serum ST6GAL1 is a novel biomarker for predicting efficacy of tyrosine kinase inhibitors in hepatocellular carcinoma by detecting FGF19 expressing tumor |
| 3. 学会等名 AACR ANNUAL MEETING 2021 (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 小玉 尚宏、巽 智秀、竹原 徹郎 |
| 2. 発表標題 肝細胞癌薬物療法効果予測バイオマーカーとしての血清ST6GAL1の有用性 |
| 3. 学会等名 第57回日本肝臓学会総会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 村井大毅、小玉 尚宏、竹原徹郎 |
| 2. 発表標題 Multi-omics解析による非B非C肝癌の分子・免疫学的プロファイリング |
| 3. 学会等名 第57回日本肝臓学会総会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 塩出悠登、小玉 尚宏、竹原徹郎 |
| 2. 発表標題 Traf3による分化転換を介した肝内胆管癌発症機構の解明 |
| 3. 学会等名 第57回日本肝臓学会総会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Takahiro Kodama, Yuta Myojin, Hayato Hikita, Ryotaro Sakamori, Tomohide Tatsumi, Tetsuo Takehara |
| 2. 発表標題 Biomarker-driven precision medicine for hepatocellular carcinoma |
| 3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 小玉 尚宏、塩出悠登、竹原徹郎 |
| 2. 発表標題 マウス生体内トランスポゾン挿入変異スクリーニングによる胆管がん発症機構の解明 |
| 3. 学会等名 第94回日本生化学会大会（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Takahiro Kodama, Hiroki Murai, Tetsuo Takehara |
| 2. 発表標題 Molecular and immunological profiling for biomarker discovery in NAFLD-HCC |
| 3. 学会等名 第25回日本肝臓学会大会（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hiroki Murai, Takahiro Kodama, Tetsuo Takehara |
| 2. 発表標題 Discovery of non-viral Hepatocellular Carcinoma Immunomolecular Subtype through Cancer Genome and Transcriptome Analysis |
| 3. 学会等名 第25回日本肝臓学会大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Hiroki Murai, Takahiro Kodama, Tetsuo Takehara |
| 2. 発表標題 Multiomics profiling identifies the pro-tumoral immune networks in the steatotic tumor microenvironment in non-viral hepatocellular carcinoma |
| 3. 学会等名 AASLD The Liver Meeting 2021（国際学会） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Yuto Shiode, Takahiro Kodama, Ryoko Yamada, Hayato Hikita, Ryotaro Sakamori, Tomohide Tatsumi, Tetsuo Takehara |
| 2. 発表標題 TRAF3 inactivation promotes intrahepatic cholangiocarcinoma development via NIK-mediated hepatocyte transdifferentiation |
| 3. 学会等名 AASLD The Liver Meeting 2021 (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 村井大毅、小玉尚宏、竹原徹郎 |
| 2. 発表標題 非B非C肝細胞癌の背景肝疾患別臨床的及び分子生物学的特徴の検討 |
| 3. 学会等名 第106回日本消化器病学会総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 村井大毅、小玉尚宏、竹原徹郎 |
| 2. 発表標題 非B非C肝癌の臨床的特徴とNAFLDからの肝癌発症早期診断マーカーの検討 |
| 3. 学会等名 第56回肝臓学会総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yuta Myojin, Hayato Hikita, Masaya Sugiyama, Takahiro Kodama, Yuki Makino, Ryoko Yamada, Tasuku Nakabori, Ryotaro Sakamori, Tomohide Tatsumi, Masashi Mizokami, Tetsuo Takehara |
| 2. 発表標題 Hepatic stellate cell autophagy promotes HCC progression via GDF15 |
| 3. 学会等名 The Digital International Liver Congress of the European Association for the Study of the Liver (EASL) (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 明神悠太、小玉尚宏、竹原徹郎 |
| 2. 発表標題 プール型CRISPRライブラリーを用いたNASH新規治療標的分子の網羅的探索 |
| 3. 学会等名 第56回肝臓学会総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Takahiro Kodama, Yuta Myojin, Tetsuo Takehara |
| 2. 発表標題 Genome-wide pooled CRISPR library screen identifies genetic mediators of hepatocyte lipotoxicity |
| 3. 学会等名 第24回日本肝臓学会大会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hiroki Murai, Takahiro Kodama, Shoichiro Tange, Ryoko Yamada, Hayato Hikita, Ryotaro Sakamori, Tomohide Tatsumi, Tetsuo Takehara |
| 2. 発表標題 Molecular and immunological profiling of non-viral hepatocellular carcinoma through multi-omics approach |
| 3. 学会等名 The Liver Meeting Digital Experience (TLMdX) (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yuta Myojin, Takahiro Kodama, Kazuki Maesaka, Yu Sato, Hayato Hikita, Ryotaro Sakamori, Tomohide Tatsumi, Tetsuo Takehara |
| 2. 発表標題 Serum ST6GAL1 is a novel biomarker for predicting efficacy of tyrosine kinase inhibitors in hepatocellular carcinoma |
| 3. 学会等名 The Liver Meeting Digital Experience (TLMdX) (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 村井大毅、小玉尚宏、竹原徹郎 |
| 2. 発表標題 非B非C肝細胞癌の臨床的および分子生物学的特徴と予後に関する検討 |
| 3. 学会等名 第56回日本肝癌研究会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Hiroyuki Murai, Takahiro Kodama, Ryoko Yamada, Hayato Hikita, Ryotaro Sakamori, Tomohide Tatsumi, Tetsuo Takehara |
| 2. 発表標題 Identification and functional analysis of UBE2D3, a novel tumor suppressor gene of hepatocellular carcinoma |
| 3. 学会等名 The Liver Meeting Digital Experience (TLMdX) (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 村井大毅 小玉尚宏 竹原徹郎 |
| 2. 発表標題 個別化医療を目指したがんゲノム・トランスクリプトーム解析による肝細胞癌層別化の試み |
| 3. 学会等名 第108回消化器病学会総会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 村井大毅 小玉尚宏 竹原徹郎 |
| 2. 発表標題 マルチオミクス解析による非B非C肝癌の分子免疫分類の構築 |
| 3. 学会等名 第58回日本肝臓学会総会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 村井大毅 小玉尚宏 竹原徹郎 |
| 2. 発表標題 Intratumoral steatosis is an imaging biomarker for immunotherapy-susceptibility in HCC |
| 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 村井大毅 小玉尚宏 竹原徹郎 |
| 2. 発表標題 マルチオミクス解析による非B非C型肝炎の腫瘍免疫微小環境解析 |
| 3. 学会等名 JDDW2022 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Takahiro Kodama, Hiroki Murai, Tetsuo Takehara |
| 2. 発表標題 Multiomics profiling identifies the link between intratumoral steatosis and immune-exhausted immunotherapy-susceptible tumor immune microenvironment in HCC |
| 3. 学会等名 APASL Oncology 2022 (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 小玉尚宏 |
| 2. 発表標題 Understanding of tumor immune microenvironment in non-viral HCC through multi-omics and spatial transcriptomics |
| 3. 学会等名 JDDW2022 (招待講演) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hiroki Murai, Takahiro Kodama, Tetsuo Takehara |
| 2. 発表標題 MRI is an imaging biomarker to diagnose steatotic HCC susceptible to combination immunotherapy for advanced HCC patients |
| 3. 学会等名 AASLD The Liver Meeting (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

〔図書〕 計1件

| | |
|--|-----------------|
| 1. 著者名 Kodama T., Takehara T. | 4. 発行年 2020年 |
| 2. 出版社 Springer | 5. 総ページ数 620 |
| 3. 書名 Hepatobiliary Cancers and Immunology. In: Gershwin M.E., M. Vierling J., Tanaka A., P. Manns M. (eds) Liver Immunology. | |

〔出願〕 計3件

| | | |
|---------------------------------|-----------------------|---------------|
| 産業財産権の名称 成熟肝細胞の分化転換抑制用組成物 | 発明者 小玉尚宏、塩出悠登、竹原徹郎 | 権利者 同左 |
| 産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-135496 | 出願年 2021年 | 国内・外国の別 外国 |

| | | |
|----------------------------------|-----------------------|---------------|
| 産業財産権の名称 癌に関連する新規バイオマーカー | 発明者 小玉尚宏、明神悠太、竹原徹郎 | 権利者 同左 |
| 産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-165604号 | 出願年 2020年 | 国内・外国の別 国内 |

| | | |
|---------------------------------------|-----------------------|---------------|
| 産業財産権の名称 免疫チェックポイント阻害剤に対する感受性の検査方法 | 発明者 小玉尚宏、村井大毅、竹原徹郎 | 権利者 同左 |
| 産業財産権の種類、番号 特許、特願2022-74111号 | 出願年 2022年 | 国内・外国の別 国内 |

〔取得〕 計0件

〔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 | | | |
|---------|---|---------------------------|----------------------|------|
| 英国 | Newcastle University | | | |
| 米国 | Icahn School of Medicine at Mount Sinai | MD Anderson Cancer Center | Texas A&M University | 他1機関 |