

令和 5 年 6 月 28 日現在

機関番号：83504

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03668

研究課題名（和文）MSI-high胃癌の腫瘍内細菌叢とゲノム不均一性による抗腫瘍免疫との関連

研究課題名（英文）Association between tumor microbiota and genomic instability-mediated anti-tumor immunity in MSI-high gastric cancer

研究代表者

弘津 陽介（Hirotzu, Yosuke）

地方独立行政法人山梨県立病院機構山梨県立中央病院（がんセンター局ゲノム解析センター）・ゲノム解析センター・チーフ研究員

研究者番号：10793838

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）：319検体でMSI-PCRとIHCを比較した結果、IHC検査とMSI-PCR検査の一致率は98.1%（313/319）であった。不一致の場合には、LCMおよびMSI-NGSを行い、不一致の理由がMSI-PCR結果のあいまいさと腫瘍内のMSI状態の不均一性が原因であった。一部の胃癌症例はMMRが不十分な部分と十分な部分の両方を示す「モザイク」パターンであった。1082追加検体においても「モザイク」パターンを見出した。MMRの不均一な発現パターンは、免疫チェックポイント阻害剤治療の応答に関連する可能性がある。FFPE組織から腫瘍内細菌叢の解析を行う16S rRNA解析法を確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、免疫チェックポイント阻害剤の適応症例を決定する上で重要な腫瘍におけるミスマッチ修復（MMR）およびMSIの状態の評価をするため、複数の測定法による詳細なデータを提示した。結果より、腫瘍がMMRを十分に発現している部分と欠損している部分の両方を有する腫瘍内不均一性があることが明らかになった。このことは、正確なMMR評価のためには、腫瘍の不均一性を捉える必要性を強調している。この研究は、特にMSI-HまたはMMR欠損固形がん患者における診断、個別化治療の臨床的意思決定に影響を与える可能性がある。

研究成果の概要（英文）：After comparing MSI-PCR and IHC in 319 samples, the concordance rate between IHC and MSI-PCR tests was 98.1% (313/319). In cases of discordance, laser capture microdissection (LCM) and MSI-NGS were performed to investigate the reasons for the discrepancies, which were attributed to the ambiguity of MSI-PCR results and the heterogeneity of MSI status within the tumor. Some gastric cancer cases exhibited a "mosaic" pattern, indicating both insufficient and sufficient MMR expression in different areas. The "mosaic" pattern was also observed in an additional 1082 samples. The heterogeneous expression pattern of MMR may be associated with the response to immune checkpoint inhibitor therapy. We established a 16S rRNA analysis method to investigate the tumor microbiota from FFPE tissue.

研究分野：腫瘍学

キーワード：マイクロサテライト ミスマッチ修復 免疫チェックポイント阻害剤

1. 研究開始当初の背景

がん細胞の細胞膜上には、非同義変異を含む遺伝子変異によって生じる異常なペプチドが表出している。免疫細胞はこれらのペプチドを認識してがん細胞を攻撃するが、がん細胞は免疫チェックポイント分子を用いて攻撃を回避する。免疫チェックポイント阻害剤はこれらのシグナルを解除し、リンパ球ががん細胞への攻撃を再開できるようにする。

一部の癌では、ミスマッチ修復酵素 (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) の欠損により、体細胞変異の増加を伴うマイクロサテライト不安定性 (MSI-high) をもたらす。MSI-high がんは細胞膜上の異常ペプチドが多いと想定され、免疫チェックポイント阻害剤の感受性が高い。免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けたステージ IV の MSI-high がん患者の 3 年生存率は約 70% である。臨床試験では、奏効率は MSI 高値の結腸・直腸がん (27.9%) およびその他のがん種 (34.9%) であり、治療効果が示された。

日本では 2018 年 12 月、標準治療が困難な MSI-high 固形がんに対する免疫チェックポイント阻害薬治療が承認された。しかし、20~30% の患者は治療が奏効せず、長期生存も達成できていない。一部の MSI-high がんは免疫チェックポイント阻害薬に抵抗性を示しているが、その理由は不明である。

2. 研究の目的

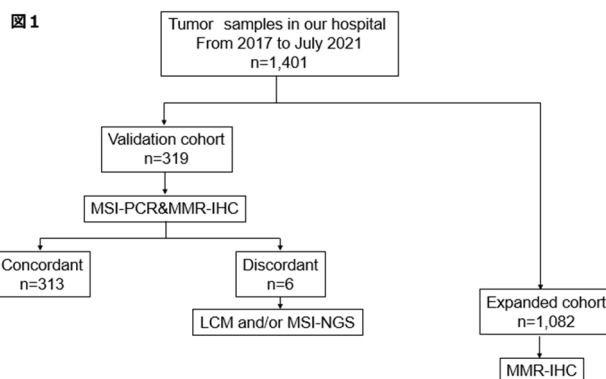
本研究では、癌の内在的に起こす MSI 状態の違いにより、腫瘍内不均一性が生じ、耐性を獲得しているかを明らかにすること、腫瘍局所に存在する細菌叢による抗腫瘍免疫の調整機構に違いが生じる可能性を検討するためのアッセイ系を構築することを目的とした。

3. 研究の方法

MSI 状態の不均一性の解析

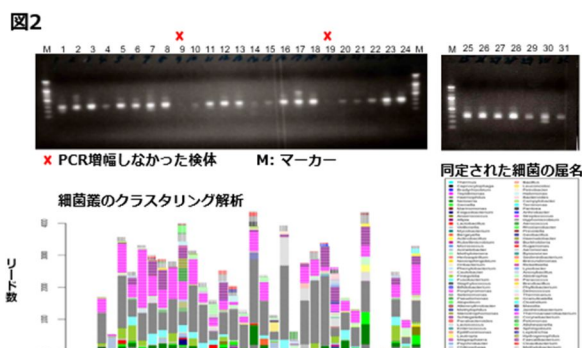
13 の癌種にわたる 1 次コホート 319 検体と 2 次コホート 1082 検体を対象とした (図 1)。腫瘍内のミスマッチ修復 (MMR) の状態を評価するため、1 次コホートでは、PCR 法によるマイクロサテライト不安定性解析 (MSI-PCR) と免疫組織化学染色 (IHC) を比較した。結果の不一致があった場合には、がん細胞を LCM により分取し、次世代シーケンシングによる MSI 解析 (MSI-NGS) を実施した。2 次コホートでは、IHC 追加解析を行った。

MSI-PCR には、コンパニオン診断薬の MSI 検査キット (ファルコバイオシステムズ社) または研究用の MSI Analysis System v1.2 (プロメガ社) を使用した。ミスマッチ修復遺伝子の IHC には、抗 MLH1 抗体 (M1; ベンタナ社)、抗 MSH2 抗体 (G219-1129)、抗 MSH6 抗体 (44)、抗 PMS2 抗体 (EPR3947) を使用し、Ventana BenchMark XT system で染色を行った。MSI-NGS は、Ion AmpliSeq Microsatellite Instability Research Panel (サーモフィッシュサイエンティフィック社) を使用し、Ion Proton Sequencer で次世代シーケンス解析を実施した。データ解析には、MSIcall により MSI score を算出し、40 をカットオフ値とした (PMID: 31730810)。



ホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 組織標本の 16S rRNA 解析

既報の文献 (PMID: 31398337) を参考にして方法の軽微な修正を行った。16S rRNA 遺伝子の 4 番目の超可変領域 (V4) を特異的に増幅するプライマーを用いて PCR で増幅し、PCR 産物を精製してライブラリーに調製した。シーケンシングは Ion PGM Sequencer で行い、メタゲノム解析した (図 2)。



4. 研究成果

MSI 状態の腫瘍内不均一性

一次コホートにおける MSI-PCR 検査と IHC 検査の一致率は 98.1% であった (313/319) (表 1)。不一致の場合には、その理由は、MSI-PCR の結果があいまいであったことと、腫瘍内の MSI 状態が不均一であったことが示された。MSI-PCR で MSI-high と判定された症例の中には、IHC で十分な MMR を示し、MSI-NGS の結果からマイクロサテライトの安定性が明らかになったものがあった。他の症例は、IHC で MMR が十分な部分と不十分な部分の両方を示す "モザイク" パターンを呈する胃癌、子宮体癌であった (図 3)。2 次コホートで IHC 追加解析を行い、MMR の染色像から腫瘍内不均一性を示した症例で新たに見出した。MMR の不均一な発現パターンは、免疫チェックポイント阻害剤治療の治療応答に関連する可能性がある (PMID: 35596629)。

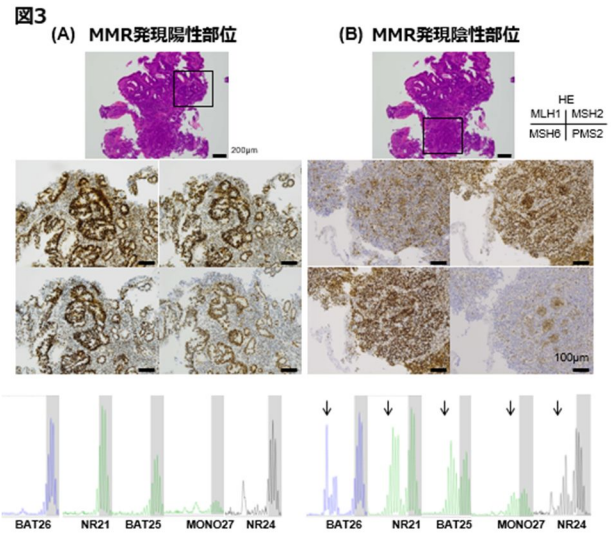


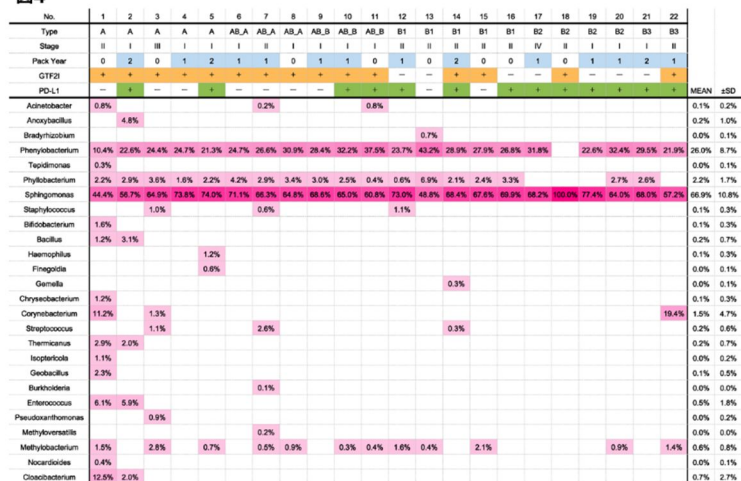
表 1

		MMR-IHC			
		pMMR	p/dMMR	dMMR	Total
MSI-PCR	MSS	281	1	0	282
	MSI-H	3	2	32	37
	Total	284	3	32	319

腫瘍内細菌叢

16S rRNA 遺伝子の一部の変領域に対するプライマーを設計し、FFPE 組織から腫瘍内細菌叢の解析するアッセイを確立した。本アッセイ系を用いて、中皮腫と胸腺上皮性腫瘍において主要な細菌叢の存在を明らかにした。(PMID: 34834444、PMID: 33919754) (図 4)。今後、胃癌においても同様な解析を行い、細菌叢の割合と抗腫瘍免疫調節に影響を及ぼすか検討を進めていきたい。

図 4



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 26件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Hirotzu Yosuke, Maejima Makoto, Shibusawa Masahiro, Amemiya Kenji, Nagakubo Yuki, Hosaka Kazuhiro, Sueki Hitomi, Hayakawa Miyoko, Mochizuki Hitoshi, Tsutsui Toshiharu, Kakizaki Yumiko, Miyashita Yoshihiro, Omata Masao	4. 巻 27
2. 論文標題 Analysis of a persistent viral shedding patient infected with SARS-CoV-2 by RT-qPCR, FilmArray Respiratory Panel v2.1, and antigen detection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 406 ~ 409
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2020.10.026	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 NISHII NAOTO, HIROTSU YOSUKE, KOIDA NAMI, TAKAHASHI YUKINOBU, TAKAGAWA YUKI, AMEMIYA KENJI, OYAMA TOSHIO, MOCHIZUKI HITOSHI, FURUSAWA-NISHII EMI, HARADA HIROYUKI, OMATA MASAO	4. 巻 41
2. 論文標題 Discrepancy Between Clinical Diagnosis and Whole-exome Sequencing-based Clonality Analysis of Synchronous Multiple Oral Cancers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 1035 ~ 1040
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.14859	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 Hirotzu Yosuke, Maejima Makoto, Shibusawa Masahiro, Amemiya Kenji, Nagakubo Yuki, Hosaka Kazuhiro, Sueki Hitomi, Hayakawa Miyoko, Mochizuki Hitoshi, Tsutsui Toshiharu, Kakizaki Yumiko, Miyashita Yoshihiro, Omata Masao	4. 巻 105
2. 論文標題 Prospective study of 1308 nasopharyngeal swabs from 1033 patients using the LUMIPULSE SARS-CoV-2 antigen test: Comparison with RT-qPCR	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 7 ~ 14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijid.2021.02.005	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 Omata Masao, Hirotzu Yosuke, Sugiura Hiroki, Maejima Makoto, Nagakubo Yuki, Amemiya Kenji, Hayakawa Miyoko, Tsutsui Toshiharu, Kakizaki Yumiko, Mochizuki Hitoshi, Miyashita Yoshihiro	4. 巻 54
2. 論文標題 The dynamic change of antibody index against Covid-19 is a powerful diagnostic tool for the early phase of the infection and salvage PCR assay errors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Microbiology, Immunology and Infection	6. 最初と最後の頁 830 ~ 838
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jmii.2020.12.009	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 Hirotzu Yosuke, Omata Masao	4. 巻 82
2. 論文標題 Discovery of a SARS-CoV-2 variant from the P.1 lineage harboring K417T/E484K/N501Y mutations in Kofu, Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Infection	6. 最初と最後の頁 276 ~ 316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jinf.2021.03.013	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 Amemiya Kenji, Hirotzu Yosuke, Nagakubo Yuki, Mochizuki Hitoshi, Higuchi Rumi, Tsutsui Toshiharu, Kakizaki Yumiko, Miyashita Yoshihiro, Oyama Toshio, Omata Masao	4. 巻 129
2. 論文標題 Actionable driver DNA variants and fusion genes can be detected in archived cytological specimens with the Oncomine Dx Target Test Multi CDx system in lung cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Cytopathology	6. 最初と最後の頁 729 ~ 738
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cncy.22434	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 Higuchi Rumi, Goto Taichiro, Hirotzu Yosuke, Otake Sotaro, Oyama Toshio, Amemiya Kenji, Mochizuki Hitoshi, Omata Masao	4. 巻 11
2. 論文標題 Streptococcus australis and Ralstonia pickettii as Major Microbiota in Mesotheliomas	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Personalized Medicine	6. 最初と最後の頁 297 ~ 297
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jpm11040297	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 Akizue Naoki, Okimoto Kenichiro, Arai Makoto, Hirotzu Yosuke, Amemiya Kenji, Oura Hirotaka, Kaneko Tatsuya et al	4. 巻 10
2. 論文標題 Comprehensive mutational analysis of background mucosa in patients with Lugol voiding lesions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 3545 ~ 3555
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.3905	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 Ohyama Hiroshi, Hirotsu Yosuke, Amemiya Kenji, Oyama Toshio, Imuro Yuji, Kojima Yuichiro, Mikata Rintaro, Mochizuki Hitoshi, Kato Naoya, Omata Masao	4. 巻 28
2. 論文標題 Detection of actionable mutations in archived cytological bile specimens	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences	6. 最初と最後の頁 837 ~ 847
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jhbp.994	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 Hirotsu Yosuke, Sugiura Hiroki, Maejima Makoto, Hayakawa Miyoko, Mochizuki Hitoshi, Tsutsui Toshiharu, Kakizaki Yumiko, Miyashita Yoshihiro, Omata Masao	4. 巻 108
2. 論文標題 Comparison of Roche and Lumipulse quantitative SARS-CoV-2 antigen test performance using automated systems for the diagnosis of COVID-19	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 263 ~ 269
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijid.2021.05.067	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 Hirotsu Yosuke, Omata Masao	4. 巻 17
2. 論文標題 Detection of R.1 lineage severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) with spike protein W152L/E484K/G769V mutations in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS Pathogens	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) 10.1371/journal.ppat.1009619	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 Kunimasa Kei, Hirotsu Yosuke, Kukita Yoji, Ueda Yumi, Sato Yoshiharu, Kimura Madoka, Otsuka Tomoyuki, Hamamoto Yuichiro, Tamiya Motohiro, Inoue Takako, Kawamura Takahisa, Nishino Kazumi, Amemiya Kenji, Goto Taichiro, Mochizuki Hitoshi, Honma Keiichiro, Omata Masao, Kumagai Toru	4. 巻 256-257
2. 論文標題 EML4-ALK fusion variant.3 and co-occurrent PIK3CA E542K mutation exhibiting primary resistance to three generations of ALK inhibitors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Genetics	6. 最初と最後の頁 131 ~ 135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cancergen.2021.05.010	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 Tokunaga M, Okimoto K, Akizue N, Ishikawa K, Hirotsu Y, Amemiya K, Ota M, Matsusaka K, Nishimura M, Matsushita K, Ishikawa T, Nagashima A, Shiratori W, Kaneko T, Oura H, Kanayama K, Ohta Y, Taida T, Saito K, Matsumura T, Chiba T, Mochizuki H, Arai M, Kato J, Ikeda J, Omata M, Kato N	4. 巻 11
2. 論文標題 Genetic profiles of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma in Japanese patients	5. 発行年 2021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/s41598-021-97249-9	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 -

1. 著者名 Hirotsu Yosuke, Amemiya Kenji, Sugiura Hiroki, Shinohara Miyuki, Takatori Mika, Mochizuki Hitoshi, Omata Masao	4. 巻 12
2. 論文標題 Robust Antibody Responses to the BNT162b2 mRNA Vaccine Occur Within a Week After the First Dose in Previously Infected Individuals and After the Second Dose in Uninfected Individuals	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	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) 10.3389/fimmu.2021.722766	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 Hirotsu Yosuke, Omata Masao	4. 巻 95
2. 論文標題 SARS-CoV-2 B.1.1.7 lineage rapidly spreads and replaces R.1 lineage in Japan: Serial and stationary observation in a community	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Infection, Genetics and Evolution	6. 最初と最後の頁 105088 ~ 105088
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.meegid.2021.105088	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 Higuchi Rumi, Goto Taichiro, Hirotsu Yosuke, Otake Sotaro, Oyama Toshio, Amemiya Kenji, Ohyama Hiroshi, Mochizuki Hitoshi, Omata Masao	4. 巻 11
2. 論文標題 Sphingomonas and Phenyllobacterium as Major Microbiota in Thymic Epithelial Tumors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Personalized Medicine	6. 最初と最後の頁 1092 ~ 1092
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jpm11111092	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 Amano Hiroyuki, Kanda Tatsuo, Mochizuki Hitoshi, Kojima Yuichiro, Suzuki Yoji, Hosoda Kenji, Ashizawa Hiroshi, Miura Yuko, Tsunoda Shotaro, Hirotsu Yosuke, Ohyama Hiroshi, Kato Naoya, Moriyama Mitsuhiro, Obi Shuntaro, Omata Masao	4. 巻 13
2. 論文標題 The Use of Electronic Medical Records-Based Big-Data Informatics to Describe ALT Elevations Higher than 1000 IU/L in Patients with or without Hepatitis B Virus Infection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Viruses	6. 最初と最後の頁 2216 ~ 2216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v13112216	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 Higuchi Rumi, Goto Taichiro, Nakagomi Takahiro, Hirotsu Yosuke, Oyama Toshio, Amemiya Kenji, Mochizuki Hitoshi, Omata Masao	4. 巻 2
2. 論文標題 Discrimination Between Primary Lung Cancer and Lung Metastases by Genomic Profiling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JTO Clinical and Research Reports	6. 最初と最後の頁 100255 ~ 100255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtocrr.2021.100255	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 Nakagomi Takahiro, Goto Taichiro, Hirotsu Yosuke, Higuchi Rumi, Tsutsui Toshiharu, Amemiya Kenji, Oyama Toshio, Mochizuki Hitoshi, Omata Masao	4. 巻 -
2. 論文標題 Lung Cancer Surgery with Persistent COVID-19 Infection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Annals of Thoracic Surgery	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) 10.1016/j.athoracsur.2021.11.015	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 Nezu Masahiro, Hirotsu Yosuke, Amemiya Kenji, Katsumata Miho, Watanabe Tomomi, Takizawa Soichi, Inoue Masaharu, Mochizuki Hitoshi, Hosaka Kyoko, Oyama Toshio, Omata Masao	4. 巻 -
2. 論文標題 A case of juvenile-onset pheochromocytoma with KIF1B p.V1529M germline mutation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	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) 10.1507/endocrj.EJ21-0475	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 Nagakubo Yuki, Hirotsu Yosuke, Maejima Makoto, Shibusawa Masahiro, Hosaka Kazuhiro, Amemiya Kenji, Sueki Hitomi, Hayakawa Miyoko, Mochizuki Hitoshi, Tsutsui Toshiharu, Kakizaki Yumiko, Miyashita Yoshihiro, Omata Masao	4. 巻 17
2. 論文標題 Non-pharmaceutical interventions during the COVID-19 epidemic changed detection rates of other circulating respiratory pathogens in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	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) 10.1371/journal.pone.0262874	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 Hirotsu Yosuke, Maejima Makoto, Shibusawa Masahiro, Natori Yume, Nagakubo Yuki, Hosaka Kazuhiro, Sueki Hitomi, Amemiya Kenji, Hayakawa Miyoko, Mochizuki Hitoshi, Tsutsui Toshiharu, Kakizaki Yumiko, Miyashita Yoshihiro, Omata Masao	4. 巻 22
2. 論文標題 Direct comparison of Xpert Xpress, FilmArray Respiratory Panel, Lumipulse antigen test, and RT-qPCR in 165 nasopharyngeal swabs	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Infectious Diseases	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/s12879-022-07185-w	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 Nakagomi Hiroshi, Inoue Masayuki, Hirotsu Yosuke, Amemiya Kenji, Mochiduki Hitoshi, Omata Masao	4. 巻 193
2. 論文標題 PIK3CA-AKT pathway predominantly acts in developing ipsilateral breast tumor recurrence long after breast-conserving surgery	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Breast Cancer Research and Treatment	6. 最初と最後の頁 349 ~ 359
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10549-022-06570-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 Otake Sotaro, Goto Taichiro, Higuchi Rumi, Nakagomi Takahiro, Hirotsu Yosuke, Amemiya Kenji, Oyama Toshio, Mochizuki Hitoshi, Omata Masao	4. 巻 14
2. 論文標題 The Diagnostic Utility of Cell-Free DNA from Ex Vivo Bronchoalveolar Lavage Fluid in Lung Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1764 ~ 1764
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14071764	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 Hirotzu Yosuke, Maejima Makoto, Shibusawa Masahiro, Natori Yume, Nagakubo Yuki, Hosaka Kazuhiro, Sueki Hitomi, Mochizuki Hitoshi, Tsutsui Toshiharu, Kakizaki Yumiko, Miyashita Yoshihiro, Omata Masao	4. 巻 -
2. 論文標題 SARS-CoV-2 Omicron sublineage BA.2 replaces BA.1.1: Genomic surveillance in Japan from September 2021 to March 2022	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Infection	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) 10.1016/j.jinf.2022.04.040	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 Kunimasa Kei, Hirotzu Yosuke, Amemiya Kenji, Nakamura Harumi, Nishino Kazumi, Honma Keiichiro, Okami Jiro, Omata Masao, Kumagai Toru	4. 巻 3
2. 論文標題 TP53 Loss of Heterozygosity Induces De Novo SCLC Formation in EGFR-Mutated Lung Adenocarcinoma: A Case Report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JTO Clinical and Research Reports	6. 最初と最後の頁 100305 ~ 100305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtocrr.2022.100305	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 -

〔学会発表〕 計17件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 野崎敬博、加々美桂子、松田康佑、雨宮健司、弘津陽介、坂本育子
2. 発表標題 卵巣癌における腹水細胞診標本を用いた遺伝子解析の有用性
3. 学会等名 第73回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野崎敬博、加々美桂子、松田康佑、雨宮健司、弘津陽介、坂本育子
2. 発表標題 子宮体癌におけるmicrosatellite instability statusの多様性
3. 学会等名 第63回日本婦人科腫瘍学会学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大山広、小尾俊太郎、大岡美彦、弘津陽介、雨宮健司、飯室勇二、望月仁、加藤直也、小俣政男
2. 発表標題 SVR後肝発癌の遺伝子プロファイルの特徴
3. 学会等名 第57回日本肝癌研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大山広、弘津陽介、雨宮健司、飯室勇二、小山敏雄、三方林太郎、望月仁、加藤直也、小俣政男
2. 発表標題 EUS-FNAで得られた膵癌組織検体のゲノム解析は治療標的遺伝子変異を検出できる
3. 学会等名 第52回日本膵臓学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大山広、加藤直也、小俣政男、弘津陽介、雨宮健司、廣瀬純穂、日下部裕子、安井伸、杉山晴俊、大野泉、三方林太郎、小山敏雄、鷹野敦史、飯室勇二、望月仁
2. 発表標題 胆汁ゲノムプロファイル解析は手術不能悪性胆道狭窄例において分子標的治療薬探索に有用である
3. 学会等名 第57回日本胆道学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大山広、弘津陽介、雨宮健司、鷹野敦史、三方林太郎、小山敏雄、飯室勇二、望月仁、加藤直也、小俣政男
2. 発表標題 胆膵癌に対するリキッドバイオプシー；分子バーコードとdeep sequencingとの対比
3. 学会等名 第25回日本外科病理学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 雨宮 健司、弘津 陽介、長久保 由貴、望月 仁、筒井 俊晴、柿崎 由美子、宮下 義啓、小山 敏雄、小俣 政男
2. 発表標題 細胞診検体でオンコマインDx Target Test Multi-CDx systemを用いてDNAバリエーションと融合遺伝子探索が可能
3. 学会等名 第28回日本遺伝子診療学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 雨宮 健司、弘津 陽介、小俣 政男
2. 発表標題 マイクロサテライト不安定検査の院内実装；ミスマッチ修復遺伝子の免疫組織学的検討（IHC, MSI-PCRおよびMSI-NGSの対比）
3. 学会等名 JDDW2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三浦義史、大山広、三方林太郎、杉山晴俊、安井伸、大野泉、日下部裕子、弘津陽介、雨宮健司、望月仁、千葉哲博、池田純一郎、大塚将之、小俣政男、加藤直也
2. 発表標題 胆道疾患における胆汁を用いたLiquid biopsyの有用性の検討
3. 学会等名 JDDW2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大山広、弘津陽介、小俣政男
2. 発表標題 In houseがんパネル12種，施行10,687検体；ゲノム解析センターの開設と臨床への応用
3. 学会等名 JDDW2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 弘津陽介、望月仁、小俣政男
2. 発表標題 ダイヤモンドプリンセス号から変異株同定まで; ワンチームのこの1年
3. 学会等名 JDDW2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小嶋裕一郎、弘津陽介、小俣政男
2. 発表標題 " Pooling Method " (核酸) ・抗原 ・抗体診断確立による遅滞のない内視鏡遂行体験
3. 学会等名 JDDW2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yosuke Hirotsu
2. 発表標題 Diagnosis, Genome Surveillance and Immune Response of COVID-19
3. 学会等名 APASL Oncology2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuji Iimuro, Atsushi Takano, Kenji Amemiya, Yosuke Hirotsu, Hitoshi Mochizuki, Shuntaro Obi, Masao Omata
2. 発表標題 Genetic Discrimination between Multicentric Occurrence and Intrahepatic Metastasis in Multifocal HCC
3. 学会等名 APASL Oncology2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kenji Amemiya, Yosuke Hirotsu, Masao Omata
2. 発表標題 Major Signaling Pathway in Hepatocellular Carcinoma and Drug-matched Variants
3. 学会等名 APASL Oncology2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shuntaro Obi, Kenji Amemiya, Yosuke Hirotsu, Hitoshi Mochizuki, Yuichiro Kojima, Yoji Suzuki, Kazuhiko Hosoda, Hiroshi Ohyama, Sumio Hirose, Hiroyuki Amano, Kyoko Nakajima, Akihiro Abe, Miho Kanda, Masao Omata
2. 発表標題 Is Liver Carcinogenesis after SVR IM or MC? By Analysis of Gene Profiles
3. 学会等名 APASL Oncology2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yosuke Hirotsu, Yuji Iimuro, Kenji Amemiya, Hitoshi Mochizuki, Masao Omata
2. 発表標題 Phenotypic and Genetic Features of Multiple Nodules in HCC Based on Tumor Evolutionary Trait
3. 学会等名 APASL Oncology2021 (国際学会)
4. 発表年 2021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
---------	---------