

令和 6 年 5 月 24 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K07336

研究課題名(和文) がん細胞のリボソーム構成タンパク質の発現解析と転写後調節への関与

研究課題名(英文) Expression analysis of ribosome constituent proteins in cancer cells and their involvement in post-transcriptional regulation

研究代表者

松下 一之 (Matsushita, Kazuyuki)

千葉大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：90344994

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)： 癌では核内遺伝子のmRNAの転写とともにリボソームRNA(rRNA)の発現も亢進している。癌におけるmRNAとrRNAの発現亢進メカニズムに共通する経路を調べた。FIR(Far-upstream element-binding protein-interacting repressor)(別名PUF60)と相互作用するタンパク質群にrRNA, スプライシング因子(hnRNPs), mRNA結合タンパク質が多いことを報告してきた。FIRとそのスプライシングバリエーションFIR exon2(癌で高発現している)がmRNAとrRNAを同時に発現調節していることを明らかにすることを目的とした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の目的であるがん細胞におけるmRNAとrRNAの亢進機序の解明、特に共通経路の存在について研究はほとんど行われていない。そのため、本研究は学術的独自性と創造性が極めて高いと考えている。疾患における診断や治療標的となるバイオマーカー探索は世界中で競争が激しい。一方、リボソームタンパク質に注目したバイオマーカーはほとんど報告されていない。その理由は質量分析による詳細な検討が最近まで行われてこなかったことが一因である。さらには、臨床検体を用いたリボソームタンパク質などのRNAの転写後調節に関わるタンパク質は数百におよび解析が困難である。本研究の視点により、新しい学術領域が広がると考えられる。

研究成果の概要(英文)： In cancer, both the transcription of nuclear gene mRNA and the expression of ribosomal RNA (rRNA) are increased. The purpose of this study was to investigate the common pathway underlying the mechanism of increased expression of mRNA and rRNA in cancer. The idea of the research is that there are many rRNA, splicing factors (hnRNPs), and mRNA-binding proteins in the group of proteins that interact with the protein FIR (Far-upstream element-binding protein-interacting repressor) (also known as PUF60) involved in transcription and splicing. This is what I have learned from what I have reported over many years of research. We aimed to clarify that FIR and its splicing variant FIR exon2 (highly expressed in cancer) simultaneously regulate the expression of mRNA and rRNA.

研究分野：臨床検査医学、ゲノム医療、遺伝医療、がんの分子生物学

キーワード：がん mRNA rRNA 発現亢進 バイオマーカー 質量分析 NGS

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) mRNA とリボソーム RNA (rRNA) の転写、リボソームタンパク質 (RP) 合成、mRNA の発現調節、およびリボソーム生合成 (RiBi) の制御は、細胞の生存に必須である [1]。しかしながら、がんや細胞の分化、特に神経発達における rRNA や mRNA の発現調節がどのようにリンクして行われているかは多くが不明である。ヒトでは、RNA の合成には 3 つの RNAP が関与する。すなわち rRNA は RNAPI、mRNA は RNAPII、tRNA は RNAPIII である。従って、これらの RNAPI/II/III の調節メカニズムを調べられることにより、rRNA と mRNA の発現調節のヒントになると考えた。TFIIH のプレックストリン相同性 (P62 PH) サブユニットは、RNAPI、RNAPII、および RNAPIII の共通アミノ末端テール (NTT) である RPB6 と相互作用することが知られている [2, 3]。したがって RPB6 は mRNA と rRNA の転写を統合するために共通な重要分子である。本研究では、がんにおける mRNA および rRNA 転写における RNAPI と RNAPII の共役機構が未解明であることから、その一端を解明することを目的とした。正常状態では、核小体の RNAPI は rRNA 遺伝子の転写を直接活性化する。しかし RNAPII は非定型的な条件下で rRNA および mRNA の転写に関与すると考えられる [4]。リボソームは、タンパク質と RNA の複合体を形成する大小のサブユニット (60S および 40S) で構成されている [5]。40S リボソームの小さいサブユニットには 1 つの rRNA (18S) と 33 の RP が含まれるが、大きい 60S サブユニットには 3 つの rRNA (28S, 5.8S, および 5S) と 47 の RP が含まれている [6]。アクロセントリック染色体の短腕 (13, 14, 15, 21, および 22) には、タンデムリピートクラスターとして配置された 47S rDNA が含まれている [7]。ヒトの疾患では、これらのアクロセントリック染色体間の融合により、47S rDNA を含む短腕が失われるロバートソン転座 (RT) が引き起こされる [7]。RT では、不十分な rRNA 合成と RiBi の障害により「ribosomopathy」が誘発され、多くの場合悪性腫瘍を伴う [7, 8]。

(2) ヒト *c-myc* 遺伝子のプロモーター上に存在する the far upstream element (FUSE) に、一本鎖 (single-strand) 核酸 (DNA/RNA) である FUSE 結合タンパク質 (FUBP) 1 が結合する。FUBP1 は、*c-myc* の転写を活性化する [9]。酵母 Two-hybrid 法により、FUBP1 は、FUBP1 interacting repressor (FIR) と呼ばれる転写阻害活性を持つタンパク質に結合することが示された [10]。FIR は、7 つのサブユニットコアからなる転写因子 (TF) IIIH の P89 サブユニット (DNA ヘリカーゼ) を抑制する [9]。3 つの TFIIH サブユニット P62, P89 およびサイクリン H は FIR と共免疫沈降した [9]。FIR は、ポリ (U) 結合スプライシング因子 60 (PUF60) のエクソン 5 欠損スプライシング変異体 [11] であり、P89/TFIIH の DNA ヘリカーゼ活性を抑制することで *c-myc* 転写を抑制すると考えられる [12]。特に、FIR のドミナントネガティブなスプライシング形態である FIR $\Delta$ exon2 は、正常細胞ではほとんど発現されないが、*c-myc* 活性化を伴う癌では高発現している [13-15]。FIR ファミリーは、いくつかのスプライシングバリエーション型 (FIR, PUF60, および FIR $\Delta$ exon2 など) で構成され、3 つの RNA 認識モチーフ (RRM)、RRM1, RRM2, および RRM3 (U2AF 相同モチーフ, UHM) を含む [12, 16]。rRNA 合成が不十分な難病では、FIR 二量体化に必要な RRM1 および RRM2 部位に生殖細胞系列変異が検出され、FIR 二量体化が rRNA 合成に必要であることが示唆されている [16]。PUF60 のエクソン 5 は、スプライシング補因子相互作用と協働することにより、PUF60 から FIR への相互選択的スプライシングスイッチを介した神経新生の制御にとって極めて重要である [17]。

### 2. 研究の目的

背景に述べた内容から、PUF60/FIR は分化細胞においてはスプライシング異常によりがん化を、生殖細胞系列遺伝子のバリエーション (RRM に多い) では神経発達遅延を惹起する。本研究は、PUF60/FIR が rRNA や mRNA の発現調節にどのように関与するのかを調べることを目的とした。FIR スプライシング フォームが、がんにおける mRNA および rRNA 転写を潜在的に共活性化するかどうかを検討した世界的にもユニークなものである。本研究は、FIR-TFIIH/P62 相互作用の観点から、癌における rRNA と mRNA の転写間の共役の重要性を実証することを目指した。FIR および FIR $\Delta$ exon2 が共通の転写経路を通じていくつかの核遺伝子 mRNA および核小体 rRNA の転写に関与していることを解明することを目的とした。本研究は、癌および難治性疾患における

共通かつ新規の核小体 rRNA および mRNA 転写経路が FIR/FIR $\Delta$  エクソン 2 によって制御されている可能性を提案している点で、世界的にも極めてユニークである。

### 3. 研究の方法

がんにおける mRNA とリボソーム RNA (rRNA) 転写の相互作用は不明の点が多い。RNAP I と II は共通の N 末端テール (NTT) を持ち、転写因子 TFIIH の P62 と相互作用する RNA ポリメラーゼサブユニット RPB6 は、mRNA と rRNA 転写間のリンクの共通ターゲットでと考えられる。FUBP1 相互作用リプレッサー (FIR) の影響を受ける mRNA と rRNA は、RNA シーケンシングと qRT-PCR 分析によって評価する。c-myc 転写抑制因子である FIR とそのスプライシング変異体 FIR $\Delta$ exon2 が P62 と相互作用することを検討する。タンパク質相互作用は、等温滴定量測定によって調べる。FIR には P62 と相互作用する RPB6 と相同な高度に保存された領域が含まれていた。FIR $\Delta$ exon2 は、P62 結合および mRNA と rRNA の共活性化する転写に関して FIR と競合すると考えられる。FIR $\Delta$ exon2 と相互作用する低分子量化学物質 BK697 は、rRNA 抑制により腫瘍細胞の増殖を阻害しました。本研究では、FIR $\Delta$ exon2 による TFIIH/P62 を介した癌関連 mRNA および rRNA 転写の新規共活性化経路を提案する。P62-RPB6 相互作用に影響を与える FIR と FIR $\Delta$ exon2 の立体構造の違いを示すには、さらなる研究で X 線結晶構造解析による直接的な証拠が必要である。

### 4. 研究成果

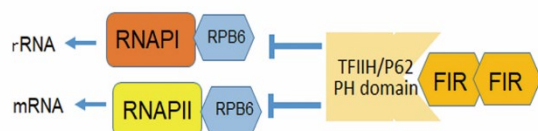
本研究は、FIR とそのスプライシングバリエーションである FIR $\Delta$ exon2 の新機能として mRNA と rRNA の共活性化機構の可能性を実証した。FIR は TFIIH の P89 および P62 で免疫沈降するため [7]、FIR は TFIIH を介して RNAPII 媒介転写に影響を与える可能性がある。RNA 配列分析によって明らかになったように、FIR は、FIR mRNA 転写を含むさまざまな RNAPII で転写される癌関連遺伝子の mRNA 発現に影響を与えた。リボソーム発現の乱れを示す CHARGE 症候群および Verheij 症候群では、FIR の二量体化に不可欠な RRM1 および RRM2 に FIR の生殖系列変異体が報告されている。さらに多数の rRNA プロセッシングタンパク質は、FIR および FIR $\Delta$ exon2 の発現変化によって大幅に変化した。本研究の結果から、FIR および FIR $\Delta$ exon2 は、RT-PCR によって決定された HCT116 細胞における RPL19、RPL23A、RPL30、RPL36、RPL37、RPL37A、RPL38、RPS6、RPS10、RPS14、RPS15A、RPS16、RPS19、RPS21、および RPS29 の rRNA 発現に影響を与えた。FIR および FIR $\Delta$ exon2 は、さまざまな癌関連 mRNA の転写に関与していた。P89/TFIIH は一般的な TF (転写因子) であるため、FIR および FIR $\Delta$ exon2 は他の核遺伝子の転写に影響を与える可能性がある。FIR $\Delta$ exon2 mRNA とそのタンパク質の発現は HeLa 細胞で初めて同定されたため [13]、本研究の RNA シーケンスにより、HeLa 細胞における FIR/PUF60 自体、FTH1、MT1E、および MTRNR2L2 の発現が FIR および FIR $\Delta$ exon2 によって大きく影響されることが判明した。FIR と FIR $\Delta$ exon2 は一緒になって、共通の TF を介して癌関連遺伝子の mRNA 転写を活性化する可能性が考えられた。

(1) FIR および FIR $\Delta$ exon2 は、さまざまな rRNA の転写に影響を与えた。FIR の選択的スプライシング変異体である FIR $\Delta$ exon2 は、がんの c-myc を活性化する [9]。一方、FIR の生殖系列変異は、ヒトの疾患において「ribosomopathy」を引き起こす。リボソームを構成するリボソームタンパク質 (RP) は、核小体の RNAPII によって rDNA から転写された rRNA から生成される。FIR が動的 rRNA 転写に関与する場合、rDNA 上の共通転写因子への FIR の効果的なアクセスが重要であると考えられた。FIR と FIR $\Delta$ exon2 の両方の過剰発現またはノックダウンの影響を受けた rDNA は、染色体 17、12、19、5、2、6、9、および 1 上に位置していた。これらの結果は、FIR および FIR $\Delta$ exon2 が、FIR および FIR $\Delta$ exon2 以外の特定の染色体上の核小体 rRNA 遺伝子を標的としていることを示唆している。

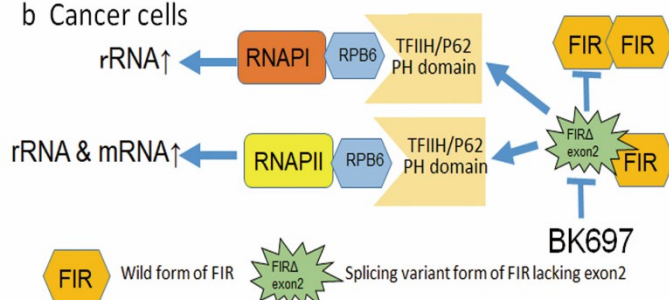
(2) FIR および FIR $\Delta$ exon2 による rRNA 発現の大部分は、c-Myc 活性化とは別の変化であった。c-Myc は、rDNA プロモーターに結合し、RP の刺激を介してタンパク質合成を制御することにより、RNAPII の活性化を強化する。RP は小型リボソーム サブユニット (RPS) と大型リボソーム サブユニット (RPL) で構成される。多くの rRNA は、c-Myc に依存しないメカニズムを介して FIR または FIR $\Delta$ exon2 のノックダウンによって発現が変化した。これらの結果は、FIR および FIR $\Delta$ exon2 が c-Myc 経路以外に少なくとも部分的に rRNA 発現に関与していることが考えられた。

(3) FIR および FIR $\Delta$ exon2 の RRM2 と RRM3/UHM の間のアミノ酸配列は RPB6 と高い相同性を持っていた。FIR および FIR $\Delta$ exon2 は c-Myc の活性化とは独立して rRNA および mRNA の遺伝子を転写するため、RNAPI/II の共通の転写分子が活性化される必要がある。RNAPI/II/II の RPB6 は、TFIIH の P62 サブユニットの PH ドメインと相互作用し [3]、FIR には、RRM2 と RRM3/UHM の間に RPB6 と高度に保存された酸性文字列領域 (376-KKEKEEEELFPESERP394) が含まれていた。RRM1、RRM2、RRM3/UHM の中心領域の X 線解析の電子マップへのタンパク質構造の割り当ては、割り当てられた原子幾何学形状を含む電子密度マップで示された。RRM1、RRM2、

#### a Normal cells



#### b Cancer cells



および RRM3/UHM ドメインは電子密度マップによく適合した。したがって、X 線結晶解析により、これら 3 つのドメインの相対的な位置が明らかになった。しかし、一部の領域の構造はまだ解明されていない FIR はグルタミン酸 (E) に富む酸性アミノ酸配列において芳香族 (F) および疎水性 (L) アミノ酸とともに RPB6 と相同な配列を有していることから、FIR は TFIIH の P62 と相互作用する候補分子である。

(4) FIR は、TFIIH の P62 と直接相互作用したが FIR $\Delta$ exon2 とは相互作用しなかった。TFIIH の P62 ドメインは RNAPI および RNAPII と共通の RPB6 サブユニットを介して RNAPI および RNAPII の両方と相互作用する [3]。そのため rRNA 転写は FIR-P62 相互作用によって干渉される可能性がある。FIR $\Delta$ exon2 (exon2 を欠いた FIR のスプライシング バリエーション型) は、FIR のドミナントネガティブ型として多くの癌細胞で過剰発現している。本検討では、FIR siRNA による P62 の有意な抑制が確認されたが、FIR $\Delta$ exon2 siRNA による抑制は見られなかった。本検討に用いた等温滴定熱量測定 (Isothermal titration calorimetry: ITC) 測定は、以前に記載されているように行った [18]。FIR siRNA による P62 の抑制は、FIR と P62 の間の相互作用を示しており、これは ITC 測定では FIR と TFIIH の P62 の滴定曲線によって裏付けられた。しかし、ITC 測定では P62 は FIR $\Delta$ exon2 との相互作用が認められなかった。これらの結果は、P62 の安定した発現には FIR が必要であることを示唆している。なお P62 結合部位は RRM2 と RRM3/UHM の間に存在した (U2AF 相同モチーフ)。さらに、FIR と P62 の相互作用能力は、FIR および FIR $\Delta$ exon2 の相互作用能力と比較して潜在的に異なっていた。以上から、FIR $\Delta$ exon2 ではなく FIR が、分化した細胞における核小体 rRNA の転写により強い影響を与えることが考えられた。c-Myc は RNAPI による rRNA 遺伝子の転写を刺激するが、FIR または FIR $\Delta$ exon2 による多くの rRNA の変化は c-Myc の活性化とは無関係であった。これらのことから、FIR は c-Myc 非依存的に、RNAPI と RNAPII の共通の NTT である RPB6 と相同な配列を通して、TFIIH の P62 と相互作用する可能性が考えられた。以上より、FIR $\Delta$ exon2 ではなく FIR が P62/TFIIH と相互作用し、FIR および FIR $\Delta$ exon2 を介した mRNA および rRNA 転写の新規な共活性化経路を示した。

#### <引用文献>

1. Piazzini M, Bavelloni A, Gallo A, Faenza I, Blalock WL. Signal Transduction in Ribosome Biogenesis: A Recipe to Avoid Disaster. *Int J Mol Sci.* 2019;20:2718. DOI: [10.3390/ijms20112718](https://doi.org/10.3390/ijms20112718)
2. Assfalg R, Lebedev A, Gonzalez OG, Schelling A, Koch S, Iben S. TFIIH is an elongation factor of RNA polymerase I. *Nucleic Acids Res.* 2012;40:650-9. DOI: [10.1093/nar/gkr746](https://doi.org/10.1093/nar/gkr746)



3. Okuda M, Suwa T, Suzuki H, Yamaguchi Y, Nishimura Y. Three human RNA polymerases interact with TFIIH via a common RPB6 subunit. *Nucleic Acids Res.* 2022;50:1–16. DOI: [10.1093/nar/gkab612](https://doi.org/10.1093/nar/gkab612)
4. Abraham KJ, Khosraviani N, Chan JNY, Gorthi A, Samman A, Zhao DY, et al. Nucleolar RNA polymerase II drives ribosome biogenesis. *Nature.* 2020;7824:298–302. DOI: [10.1038/s41586-020-2497-0](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2497-0)
5. Wilson DN, Doudna Cate JH. The structure and function of the eukaryotic ribosome. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012;4:a011536. DOI: [10.1101/cshperspect.a011536](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a011536)
6. Wandrey F, Montellese C, Koos K, Badertscher L, Bammert L, Cook AG, et al. The NF45/NF90 heterodimer contributes to the biogenesis of 60S ribosomal subunits and influences nucleolar morphology. *Mol Cell Biol.* 2015;35: 3491–3503. DOI: [10.1128/MCB.00306-15](https://doi.org/10.1128/MCB.00306-15)
7. Poot M, Hochstenbach R. Prevalence and Phenotypic Impact of Robertsonian Translocations. *Mol Syndroml.* 2021;12:1–11. DOI: [10.1159/000512676](https://doi.org/10.1159/000512676)
8. Worton RG, Sutherland J, Sylvester JE, Willard HF, Bodrug S, Dubé I. et al. Human ribosomal RNA genes: orientation of the tandem array and conservation of the 5' end. *Science.* 1988;239:64–8. DOI: [10.1126/science.3336775](https://doi.org/10.1126/science.3336775)
9. Liu J, He L, Collins I, Ge H, Libutti D, Li J, et al. The FBP interacting repressor targets TFIIH to inhibit activated transcription. *Mol Cell.* 2000;5: 331–4. DOI: [10.1016/s1097-2765\(00\)80428-1](https://doi.org/10.1016/s1097-2765(00)80428-1)
10. Liu J, Akoulitchev S, Weber A, Ge H, Chuikov S, Libutti D, et al. Defective interplay of activators and repressors with TFIIH in xeroderma pigmentosum. *Cell.* 2001;104:353–63. DOI: [10.1016/s0092-8674\(01\)00223-9](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(01)00223-9)
11. Page-McCaw PS, Amonlirdviman K, Sharp PA. PUF60: a novel U2AF65-related splicing activity. *RNA.* 1999;5:1548–60. DOI: [10.1017/s1355838299991938](https://doi.org/10.1017/s1355838299991938)
12. Cukier CD, Hollingworth D, Martin SR, Kelly G, Díaz-Moreno I, Ramos A. Molecular basis of FIR-mediated c-myc transcriptional control. *Nat Struct Mol Biol.* 2010;17:58–64. DOI: [10.1038/nsmb.1883](https://doi.org/10.1038/nsmb.1883)
13. Matsushita K, Tomonaga T, Shimada H, Shioya A, Higashi M, Matsubara H, et al. An essential role of alternative splicing of c-myc suppressor FUSE-binding protein-interacting repressor in carcinogenesis. *Cancer Res.* 2006;66:1409–17. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-04-4459](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-4459)
14. Kajiwara T, Matsushita K, Itoga S, Tamura M, Tanaka N, Tomonaga T, et al. SAP155-mediated c-myc suppressor far-upstream element-binding protein-interacting repressor splicing variants are activated in colon cancer tissues. *Cancer Sci.* 2013;104:149–56. DOI: [10.1111/cas.12058](https://doi.org/10.1111/cas.12058)
15. Matsushita K, Kajiwara T, Tamura M, Satoh M, Tanaka N, Tomonaga T, et al. SAP155-mediated splicing of FUSE-binding protein-interacting repressor (FIR) serves as a molecular switch for c-myc gene expression. *Mol Cancer Res.* 2012;10:787–99. DOI: [10.1158/1541-7786.MCR-11-0462](https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-11-0462)
16. Corsini L, Hothorn M, Stier G, Rybin V, Scheffzek K, Gibson TJ, et al. Dimerization and Protein Binding Specificity of the U2AF Homology Motif of the Splicing Factor Puf60. *J Biol Chem.* 2009;284:630–9. DOI: [10.1074/jbc.M805395200](https://doi.org/10.1074/jbc.M805395200)
17. Han H, Best AJ, Braunschweig U, Mikolajewicz N, Li JD, Roth J, et al. Systematic exploration of dynamic splicing networks reveals conserved multistage regulators of neurogenesis. *Mol Cell.* 2022;82:2982–99. DOI: [10.1016/j.molcel.2022.06.036](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2022.06.036)
18. Ailiken G, Kitamura K, Hoshino T, Satoh M, Tanaka N, Minamoto T, et al. Posttranscriptional regulation of BRG1 by FIR $\Delta$ exon2 in gastric cancer. *Oncogenesis.* 2020;9:26. DOI: [10.1038/s41389-020-0205-4](https://doi.org/10.1038/s41389-020-0205-4)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Maekawa M, Taniguchi T, Nishio K, Sakai K, Matsushita K, Nakatani K, Ishige T, Ikejiri M, Nishihara H, Sunami K, Yatabe Y, Hatanaka KC, Hatanaka Y, Yamamoto Y, Fukuyama K, Oda S, Saito K, Yokomura M, Kubo Y, Sato H, Tanaka Y, Fuchioka M, Yamasaki T, Matsuda K, Kurachi K, Funai K, Baba S, Iwaizumi M.	4. 巻 530
2. 論文標題 Precision cancer genome testing needs proficiency testing involving all stakeholders	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 94-98
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-05589-x.	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 松下 一之	4. 巻 70
2. 論文標題 検査室の品質・精度保証を維持・継続するために 遺伝子関連検査の検査精度維持に必要な残余検体の利活用および院内外の情報共有と連携について	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本臨床検査医学会誌	6. 最初と最後の頁 590-597
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 Maekawa M, Taniguchi T, Nishio K, Sakai K, Matsushita K, Nakatani K, Ishige T, Ikejiri M, Nishihara H, Sunami K, Yatabe Y, Hatanaka KC, Hatanaka Y, Yamamoto Y, Fukuyama K, Oda S, Saito K, Yokomura M, Kubo Y, Sato H, Tanaka Y, Fuchioka M, Yamasaki T, Matsuda K, Kurachi K, Funai K, Baba S, Iwaizumi M.	4. 巻 12
2. 論文標題 Precision cancer genome testing needs proficiency testing involving all stakeholders	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 1598-1565
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-05589-x	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 Suzuki K, Igata H, Abe M, Yamamoto Y; small RNA based cancer classification project.Kuno Suzuki, Hideyoshi Igata, Terunao Iwanaga, Hiroaki Kanzaki, Naoya Kato, Nobuko Tanaka, Kenji Kawasaki, Kazuyuki Matsushita,	4. 巻 -
2. 論文標題 Multiple cancer type classification by small RNA expression profiles with plasma samples from multiple facilities.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Sci	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) 10.1111/cas.15309	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 Kobayashi S, Hiwasa T, Ishige T, Kano M, Hoshino T, Rahmutulla B, Seimiya M, Shimada H, Nomura F, Matsubara H, Matsushita K.	4. 巻 -
2. 論文標題 Anti-FIR exon2 autoantibody as a novel indicator for better overall survival in gastric cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	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) 10.1111/cas.14767	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 Ailiken G, Kitamura K, Hoshino T, Satoh M, Tanaka N, Minamoto T, Rahmutulla B, Kobayashi S, Kano M, Tanaka T, Kaneda A, Nomura F, Matsubara H, Matsushita K.	4. 巻 9
2. 論文標題 Post-transcriptional regulation of BRG1 by FIR exon2 in gastric cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncogenesis	6. 最初と最後の頁 26-36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41389-020-0205-4	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 Kobayashi S, Hiwasa T, Ishige T, Kano M, Hoshino T, Rahmutulla B, Seimiya M, Shimada H, Nomura F, Matsubara H, Matsushita K.	4. 巻 112
2. 論文標題 Anti-FIR exon2 autoantibody as a novel indicator for better overall survival in gastric cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 e1-e13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14767	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10件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 西村 基, 宮部 安規子, 村田 正太, 石毛 崇之, 川崎 健治, 松下 一之
2. 発表標題 16S rRNA領域のフェカリス菌臨床分離株におけるDNAメチル化を含めた遺伝子解析
3. 学会等名 日本臨床微生物学会雑誌
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 栃木 透, 宮内 英聡, 岡田 晃一郎, 丸山 哲郎, 遠藤 悟史, 今西 俊介, 大平 学, 丸山 通広, 糸賀 栄, 石毛 崇之, 松下一之, 松原 久裕
2. 発表標題 遺伝性腫瘍に対する包括的な取り組みと問題点 当科における遺伝性腫瘍に対する取り組みと千葉県リンチ症候群・HBOC対策協議会の立ち上げ
3. 学会等名 日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松下一之
2. 発表標題 資源の集中と地域医療 外科診療の医療資源集中と地域医療連携のためのブロックチェーンを併用した中央集約型および分散型医療情報共有方法
3. 学会等名 日本外科学会雑誌
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松下一之
2. 発表標題 検査室の品質・精度保証を維持・継続するために 遺伝子関連検査の検査精度維持に必要な残余検体の利活用、院内外の情報共有と連携について
3. 学会等名 日本臨床検査医学会誌
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松下一之
2. 発表標題 ゲノム医療と臨床検査医、病院検査部門の役割と課題
3. 学会等名 日本臨床検査医学会誌
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 赤木 究, 山口 達郎, 檜井 孝夫, 田中屋 宏爾, 永坂 岳司, 横井 左奈, 松下一之, 宮倉 安幸, 河合 賢朗, 田邊 裕貴, 新井 吉子, 山本 剛, 野水 整, 富田 尚裕, 青木 大輔, 石田 秀行
2. 発表標題 遺伝性がん 日本におけるリンチ症候群の遺伝学的・臨床的特徴
3. 学会等名 日本癌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北村 浩一, 藤澤 陽子, 川崎 健治, 西村 基, 松下一之
2. 発表標題 サイボウズデヂエを用いたがん遺伝子プロファイリング検査管理システムの構築
3. 学会等名 医療検査と自動化
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中津川 智子, 藤本 浩司, 楯 真一, 三階 貴文, 坂田 治人, 高田 護, 榊原 淳太, 錦見 恭子, 寺中 亮太郎, 山本 寛人, 宇津野 恵美, 関根 瑞香, 長嶋 健, 松下一之, 市川 智彦
2. 発表標題 遺伝的ハイリスク者を対象としたサーベイランス外来 現況と展望
3. 学会等名 日本乳癌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松下一之, 宮内 英聡, 石毛 崇之, 西村 基, 川崎 健治, 糸賀 栄, 関根 瑞香, 宇津野 恵美, 滝口 裕一, 稲田 麻里, 長嶋 健, 藤本 浩司, 松原 久裕, 市川 智彦
2. 発表標題 Lynch症候群とHBOCに対する千葉県内の診療施設間ネットワーク形成について
3. 学会等名 日本遺伝カウンセリング学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 栃木 透, 宮内 英聡, 岡田 晃一郎, 丸山 哲郎, 遠藤 悟史, 今西 俊介, 大平 学, 丸山 通広, 糸賀 栄, 石毛 崇之, 松下一之, 松原 久裕
2. 発表標題 遺伝性腫瘍に対する包括的な取り組みと問題点 当科における遺伝性腫瘍に対する取り組みと千葉県リンチ症候群・HBOC対策協議会の立ち上げ
3. 学会等名 日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

千葉大学医学部附属病院 検査部 <a href="https://www.ho.chiba-u.ac.jp/hosp/section/kensa/index.html">https://www.ho.chiba-u.ac.jp/hosp/section/kensa/index.html</a> 第30回日本遺伝子診療学会・第8回クリニカルバイオンバク学会合同学術集会 <a href="https://jsgdt-cbs2023.may-pro.net/">https://jsgdt-cbs2023.may-pro.net/</a> 千葉大学医学部附属病院 検査部 <a href="https://www.ho.chiba-u.ac.jp/hosp/section/kensa/index.html">https://www.ho.chiba-u.ac.jp/hosp/section/kensa/index.html</a>
---

#### 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	澤井 撰  (Sawai Setsu)  (10400962)	千葉大学・医学部附属病院・特任准教授   (12501)	
研究分担者	石毛 崇之  (Ishige Takayuki)  (30757315)	千葉大学・医学部附属病院・臨床検査技師   (12501)	
研究分担者	木村 明佐子  (Kimura Asako)  (40727939)	国際医療福祉大学・成田保健医療学部・講師   (32206)	

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	西村 基  (Nishimura Motoi)  (80400969)	千葉大学・医学部附属病院・講師    (12501)	
研究分担者	星野 忠次  (Hoshino Tyuji)  (90257220)	千葉大学・大学院薬学研究院・准教授    (12501)	
研究分担者	北村 浩一  (Kitamura Kouichi)  (90842881)	千葉大学・医学部附属病院・臨床検査技師    (12501)	
研究分担者	小林 崇平  (Kobayashi Sohei)  (90846940)	国際医療福祉大学・成田保健医療学部・講師    (32206)	

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
---------	---------