

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：82401

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(B））

研究期間：2020～2022

課題番号：20KK0186

研究課題名（和文）発癌関連転写制御領域（エンハンサー）の網羅的同定の為の国際共同研究

研究課題名（英文）International collaboration for comprehensive identification of carcinogenesis-related transcriptional regulatory regions (enhancers)

研究代表者

村川 泰裕（Murakawa, Yasuhiro）

国立研究開発法人理化学研究所・生命医科学研究センター・チームリーダー

研究者番号：50765469

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 14,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、研究代表者らが開発したNET-CAGE法(Nature Genet 2019)を用いて、女性ホルモン（エストロゲン）依存的なエンハンサー（転写制御配列）を新規に数多く同定した。そして、米国メモリアルスローンケタリング癌研究病院との国際共同研究により、上記エンハンサーにみられる乳癌ゲノムの変異や、精巣癌に関連するエンハンサーを網羅的に解析する基盤を作った。さらにATM遺伝子が欠損したヒト乳癌細胞とマウスの解析を行った。結果、ATMが、エンハンサーに入るDNA切断の修復を促進し、エストロゲン曝露後の癌遺伝子の過剰発現を抑制する新しいモデルを提唱した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

遺伝子の発現は、エンハンサーという塩基配列が制御する。本研究は、乳癌と精巣癌に関わるエンハンサーに着目し、既知エンハンサーの10倍以上と考えられる未知エンハンサーを数多く同定した。またエンハンサーに入るゲノム切断の修復をATMキナーゼが促進すること、ATMの欠損によりエストロゲンによる癌遺伝子の発現や細胞増殖刺激効果が上昇することを示した。エストロゲンは乳癌発生の必須因子である。また乳癌の5-10%は遺伝性で、変異遺伝子の一つがATMである。本研究の成果は、エンハンサーを介した発癌機序の理解、そしてATM遺伝子の変異によるエストロゲン依存的な乳腺の特異的発癌促進機構の解明に貢献した。

研究成果の概要（英文）：In this study, we first identified a number of new female hormone (estrogen)-responsive enhancers (transcriptional regulatory sequences) by the NET-CAGE method developed by the principal investigator and his colleagues (Nature Genet 2019). Then, our international collaboration with Memorial Sloan Kettering Cancer Center (USA) laid the foundation for comprehensive analysis of breast cancer genomic variants found in the above enhancers and comprehensive analysis of enhancers associated with testicular cancer. Furthermore, we analyzed human breast cancer cells and mice deficient in the ATM gene, and proposed a new model in which ATM promotes repair of DNA breaks in enhancers and suppresses oncogenes overexpression after estrogen exposure.

研究分野：ゲノムサイエンス

キーワード：エンハンサー 発現 早期転写応答 乳がん c-MYC ATM エストロゲン ノンコーディングRNA

1. 研究開始当初の背景

エンハンサーは、300塩基程度の機能DNA配列であり、同じゲノムDNA上にある転写開始部位(プロモーター)を活性化する。エンハンサーとそれが制御するプロモーターは、1MB距離が離れていることもある。各遺伝子の転写は、平均5ヶ所のエンハンサーによって制御されている。未同定のエンハンサーが多く存在すると推定され、「5ヶ所」という数字は今後増加する。本研究では、乳癌や精巣腫瘍のエンハンサー解析を通して、発癌プロセスの根本的な理解を深めた。

遺伝性乳癌卵巣癌 (hereditary breast and ovarian cancer: HBOC) は、特定の遺伝子のヘテロ接合体変異を持つ保因者に発症する癌である。乳癌、卵巣癌の他に、前立腺癌や膀胱癌が高頻度で発症することもある。変異が HBOC 症候群の原因になる遺伝子は、BRCA1, BRCA2, ATM, PALB2, CHEK2 がある。これらの遺伝子のヘテロ接合体変異がホモ接合体変異になった時 (Loss of heterozygosity: LOH と呼ぶ) に、発癌が促進される (図 1)。LOH は、105 細胞にたった 1 細胞程度しか生じない。故に、乳腺上皮は正常 BRCA1, BRCA2, ATM 蛋白分子を失うやいなや、その発癌が一気に促進されるはずである。「発癌が一気に促進」の分子機構は不明である。なぜ肺癌や大腸癌ではなく、乳癌、卵巣癌か、発癌の臓器特異性の分子機構も不明である。特に本研究の対象である ATM キナーゼは、ホモ欠損の場合、毛細血管拡張性運動失調症 (Ataxia Telangiectasia) を発症する。一方、変異の保因者では乳癌発症が増加する。ATM の既知機能は、ゲノム切断時の P53 活性化と DNA 複製時に自然発生するゲノム切断の修復である。これらは、すべての増殖細胞で機能し発癌を抑制するが故に、なぜ、保因者では特定の臓器 (乳腺上皮) で発癌が増加するのか、その分子機構は不明だった。

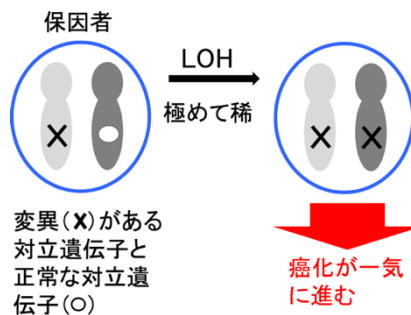


図 1 HBOC 症候群の発症機構

エストロゲンは、女性ホルモンの1つで、乳腺上皮細胞の増殖を強く刺激する。乳癌の発症においても重要な役割を持つ。エストロゲン受容体の阻害剤は、乳癌の主要な治療法の1つである。エストロゲンなどの様々な外部刺激(ホルモン、サイトカイン、ニューロトランスミッター、熱ショックなど)が、細胞を刺激した直後(15分から6時間)に誘導される遺伝子転写を早期転写応答と呼ぶ。細胞がエストロゲンに曝露すると、エストロゲンに結合したエストロゲン受容体が直接に転写因子として機能し、早期転写応答を起こす。早期転写応答時には、ゲノム3次元構造の動的変化が起こり、エンハンサーとプロモーターが相互作用する。この動的変化にDNAトポイソメラーゼII (TOP2) の非常に活発な触媒反応(ゲノム切断とその再結合の繰返し)が必要である(図2)。本研究の発見は、早期転写応答中にTOP2が原因のゲノム切断がエンハンサーに発生することと、その切断がすぐに修復されないと、異常な早期転写応答が起こることである。

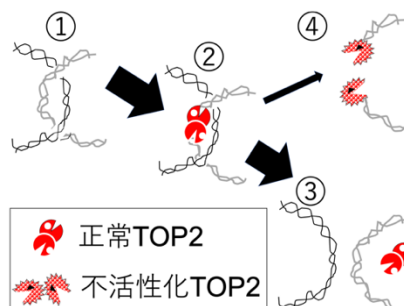


図 2 TOP2 の触媒反応 TOP2 は①→②→③の反応で、もつれた2本のDNAのもつれを解消する。解消時に一過性に2本のDNAの片方を切断する(②)。TOP2は切断端に共有結合する(Gated break, ②)。もう一方のDNAがGated breakを通過して、もつれを解消する(③)。TOP2は再結合(②→③)に失敗し、病的ゲノム切断を作ることがある(②→④)。不活性化したTOP2は病的ゲノム切断(④)を再結合できない。このゲノム切断を再結合する分子の1つがATMである。

2. 研究の目的

乳がんや精巣腫瘍のエンハンサーの網羅的同定と解析を通して、発癌プロセスを根本的に理解することを目的とした。

3. 研究の方法

乳癌発症に重要な、(1) エストロゲン依存的エンハンサーの網羅的同定とエンハンサーに頻発するDNA変異の解析と、(2) エンハンサーにおけるATMキナーゼの役割の解明、さらに、(3) マウス精子発生の各発生段階で活性化するエンハンサーの網羅的同定により、目的の達成を目指した。

4. 研究成果

エストロゲン依存的エンハンサーに存在する乳癌の変異を解析するためのデータベースの構築 エストロゲンによる増殖刺激は、乳癌発症に必須の因子である。エストロゲンにより活性化された受容体は転写因子として、エンハンサーを活性化する。恒常的に活性化されているエンハンサーはよく解明されているが、エストロゲンへの転写応答を含めて、早期転写応答に関与するエンハンサーは、その一過的な活性化状態を定量することが技術的に難しいため、未解明な点が多い。

エストロゲン依存的に活性化される機能的なエンハンサーは、研究代表者が開発したNET-CAGE法(Nature Genet 2019, PMID:31477927; 国際特許WO/2017/130750)を使って同定できる。活性化されたエンハンサーは、エンハンサーRNA (eRNA) と呼ばれる noncoding RNA を発現する。

eRNAはその半減期が1分しかなく、その検出は通常のRNA Seq法では無理である。eRNAの感度を向上する為に、細胞の核を単離し、試験管内で転写されたeRNAをDeep Seqする手法(GRO-Seq, Pro-Cap)がある。この手法は、恒常的に活性化されているeRNAを高感度に検出できる。しかし、プロモーターで転写を停止しているPaused RNA polymerase II (Pol2)が、試験管内では転写を始めるというアーチファクトによる偽陽性が起こる。早期転写応答では、Paused Pol2による転写再開が主要な転写応答機構である。それ故に、GRO-Seq, Pro-Capは、早期転写応答に関与するエンハンサーの検出に不適である。この問題を克服したのが、研究代表者の開発したNET-CAGE法である。この手法は、Pol2の阻害剤を用いて、RNA抽出中に新たなRNA合成が始まることを阻害しながら、Pol2と細胞内で複合体を作っている長いRNA (Paused Pol2由来でないRNA)のみをDeep Seqする。NET-CAGE法が早期転写応答に関与するeRNAの定量に最適である。

研究代表者は分担研究者と共同し、エストロゲンに曝露したヒト乳癌細胞MCF-7のeRNA発現をNET-CAGE法で定量することで、エストロゲン刺激で活性が変化するエンハンサーを7,715箇所同定した。さらに、エストロゲンに依存的なエンハンサーに存在する乳癌のドライバー変異を同定するため、Ekta Khurana 助教授(メモリアルストーンケタリング癌センター、MSKCC)と協同して、乳癌の全ゲノム配列情報を恒常的に収集できる体制を築いた。今後、全ゲノムデータがさらに蓄積し、乳癌発生の主役であるエストロゲン依存的に活性化されるエンハンサーに頻発する乳癌のゲノム変異が見つければ、エンハンサーの異常が原因となるエストロゲンへの早期転写応答の異常の観点から、ドライバー変異による乳癌発生の機序を理解できる可能性がある。

生理的濃度のエストロゲン (E2) はゲノム切断を誘導し、ATM がそのゲノム切断の再結合を促進
Atm 欠損マウスを持つ Scott Keeney 教授 (MSKCC) と協同し、ヒト乳癌細胞とマウスを E2 に短時間曝露させて、ゲノム切断発生を免疫染色によって定量した。その結果、ATM が欠損すると、短時間曝露時に生じたゲノム切断が乳癌細胞とマウス乳腺上皮において1日近く修復されないまま残ることを発見した。切断発生には、エストロゲン受容体と TOP2 (図2) の両方が必要であった。切断の再結合には ATM と非常相同末端結合経路 (G0/G1 期に発生したゲノム切断の修復に必須) が両方共同する必要がある (図3) ことを確認した。

ATM キナーゼの基質タンパク質と、リン酸化サイトの決定
 データマイニングから、ATM の基質とそのリン酸化サイトを CtIP の Thr847 と Thr859 と予測した。その予測を遺伝学的手法で検証した。具体的には、予測したリン酸化サイトに変異 (*CtIP*^{T847A/T859A} 変異) をノックインし、*ATM*^{-/-}、*CtIP*^{T847A/T859A}、薬剤で ATM を阻害した *CtIP*^{T847A/T859A} が TOP2 依存的ゲノム切断の修復についてよく似た表現型であることを示した。CtIP の DNA 切断活性 (既知) は、ゲノム切断端に共有結合した TOP2 を剥せる (図3、④)。この既知データと、我々の遺伝学的解析データから、ATM の基質は CtIP と結論した。

ATM 欠損がゲノム切断修復の機能を低下させると、E2 応答性エンハンサーの活性化が異常になり早期転写応答が変化
 E2 曝露時に生じた TOP2 依存的ゲノム切断 (図3、③) が E2 応答性エンハンサーに発生したという仮説を立てた。早期転写応答中にエンハンサーが切断され、それがすぐに再結合されないと、早期転写に異常が生じる可能性がある。この可能性を検証するために、NET-CAGE 法によって、E2 曝露後の、エンハンサー活性と早期転写応答を継時的に調べた。ATM 欠損細胞を含め、TOP2 依存的ゲノム切断が効率よく修復できない細胞 (図3、④と⑤が機能低下) では、野生型細胞に比べ、E2 曝露後のエンハンサーの活性化と早期転写応答が大きく変化した。この結果は、① E2 曝露への早期転写応答中にエンハンサーにゲノム切断が発生すること、② ゲノム切断がすぐに修復されないと早期転写応答が異常になること、の2点を示唆した。

E2 刺激後に *c-MYC* 遺伝子のエンハンサーに切断が発生し、再結合の遅延で *c-MYC* の発現が亢進
c-MYC 発癌遺伝子は、転写因子をコードする。*c-Myc* タンパク質は多くの悪性腫瘍で高発現する。3倍程度、*c-MYC* をマウスで高発現させると、発癌を確実に増加できる。*c-MYC* のエンハンサーは、30以上の配列が1MBのゲノム上に分布し、全体をスーパーエンハンサーと呼ぶ。各配列の役割分担は不明である。我々は、ヒト ATM 欠損乳癌細胞が、野生型に比べて E2 曝露による *c-MYC* の発現誘導がさらに3倍程度亢進し、長く続くことを見つけた。そこで、*c-MYC* のエンハンサー上で、TOP2 依存的なゲノム切断が E2 曝露中に起こると考えた。ゲノム切断を検出する為に、ゲノム切断のマーカーである γ H2AX 抗原をクロマチン免疫沈降法で定量した。非相同末端結合 (⑤) に必須の遺伝子が欠損した細胞を用いて、E2 曝露で活性化する *c-MYC* のエンハンサーを解析した結果、E2 曝露中にエンハンサーが切断されることを確認した。さらに、CRISPR/Cas9 によって

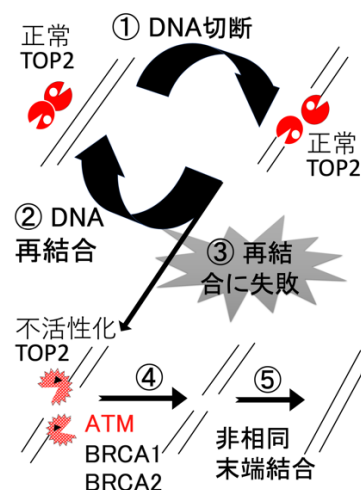


図3 TOP2 は、DNA切断 (①)、再結合 (②) を高速で繰り返す早期転写応答時に TOP2 触媒反応が活発化し、再結合失敗 (③) が頻発する (図2、②→④に相当する)。失敗すると、非相同末端結合経路 (⑤) が切断を修復する。修復には切断端からの TOP2 の剥ぎ取り (④) が必要である。本研究は ATM が切断端から TOP2 を剥ぎ取る (④) ことを証明した。

野生型乳癌細胞のエンハンサー上でゲノム切断を人為的に発生させると、ATM 欠損乳癌細胞が E2 へ曝露した時と同じように、E2 曝露中に、c-MYC の発現が亢進することを見つけた。以上の実験結果から、前段階の 2 つの結論 (①E2 曝露への早期転写応答中にエンハンサーにゲノム切断が発生すること、②ゲノム切断がすぐに修復されないと早期転写応答が異常になること) が、c-MYC の E2 曝露への早期転写応答において、正しいことを証明した (図 4)。

ATM が欠損すると、E2 刺激時の c-Myc タンパク質の発現誘導が、マウスの乳腺上皮細胞で亢進する
我々は、E2 を野生型マウスと *Atm* 欠損マウスに腹腔注射し、マウス乳腺上皮細胞の c-MYC 発現を組織免疫染色法によって解析した。E2 注射をすると、乳腺上皮中の c-Myc の陽性細胞の割合が、野生型マウスでは 4% から 10% に増加したのに対し、ATM 欠損マウスでは 4% から 30% にも増加した。そして、E2 を毎日 1 回ずつ 3 日連続して腹腔注射すると、3 日間に 1 回以上細胞分裂した細胞が、野生型マウスでは 6% から 14% に増加したのに対し、ATM 欠損マウスでは 6% から 36% に増加した。この増殖細胞の増加は、E2 と同時にエストロゲン受容体阻害剤もしくは c-MYC 阻害剤も注射すると、完全に抑制された。以上の実験結果から、ATM が欠損すると、E2 刺激時の c-MYC 発現誘導がマウス乳腺上皮細胞で亢進し、上皮細胞が異常増殖すると結論した。

マウス精子発生の各発生段階で活性化するエンハンサーの網羅的同定と精巣発癌への寄与の解析
精巣の発癌では、他の臓器の発癌に比べ noncoding RNA (ncRNA) が重要な働きをする (*Lancet*. 2016, PMID: 26651223)。本研究では、ncRNA の 1 つ、eRNA の中で精巣発癌に関与するものを同定することを最終目標にした。この最終目標達成のために、NET-CAGE 法を用いて eRNA 解析をマウス精巣で実施することが有効である。重要なことに、トランスクリプトーム解析では、細胞からの RNA の迅速な精製が必須である。迅速な精製には組織から特定の細胞集団を素早く集める必要がある。素早く集める為に、各分化段階で精子発生が完全停止する遺伝子破壊マウスが必要である。その遺伝子破壊マウスを持つ **Scott Keeney 教授 (MSKCC)** と協同し、特定の分化段階の精子前駆細胞のトランスクリプトーム解析を進めている。そして、マウスの各段階の生殖前駆細胞において発現する eRNAs のデータベース化を進めている。生殖細胞の発生過程では、エピジェネティックなマーカーのリセットが起こり、染色体構造が大きく変わる。精巣は他の臓器に比べて ncRNA が著しく高発現している (*Cell Rep* 2013, PMID: 23791531)。しかし ncRNA の多くの機能は不明である。本研究の成果は、精子の発生の各段階 (例、減数分裂開始) を正確に定義するバイオマーカーになる eRNAs の発見と、精巣発生に関与するエンハンサーの同定につながる。さらに、精巣癌に頻発する変異の場所と比較することにより、精巣発癌に関与するエンハンサーの同定にも貢献する。

本研究の意義と今後の展望

本研究は、ATM 欠損が乳癌発症を促進する機序を解明した。本研究は、早期転写応答中にエンハンサーにゲノム切断が発生することと、その切断再結合経路を解明した。これまでに、ヒトゲノムは、生理的な状態でも多数の切断が各細胞で毎日発生することが知られていた。自然発生するゲノム切断の原因の 1 つは、TOP2 の触媒反応の失敗 (図 2, ④) である (*Mol Cell* 2016, PMID: 27814490)。ゲノムの切断は、染色体転座など変異を起こして発癌を促進することが知られていた。しかし、切断が早期転写応答に影響することは未知だった。この解明によって、ゲノム切断修復経路と早期転写応答という、これまで無関係と考えられてきた 2 つの生化学反応のあいだに密接なクロストークが存在することを明らかにした。このクロストークは、ATM 欠損による前立腺癌発症と進行性小脳失調、および HBOC 症候群の発癌機序の解明に貢献する。BRCA1、BRCA2 も ATM と同様に、その変異が乳癌発生のリスクを高める。また全ての増殖細胞において DNA 複製時にゲノム切断修復に重要な働きをする。なぜ BRCA1、BRCA2 が機能欠損すると、特定の臓器にのみ発癌が促進されるのか、その機序は不明である。現在、BRCA1、BRCA2 もエストロゲン曝露後の早期転写応答におけるゲノム切断時の TOP2 の剥取りに関与すると考え、実験を進めている。

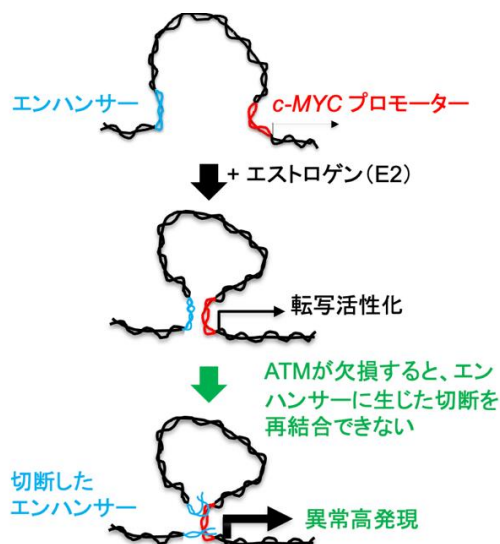


図 4 ATM 遺伝子が欠損すると、c-MYC 発癌遺伝子のエストロゲンへの早期転写応答が異常に高まり、細胞が過剰増殖する
本研究では、ATM キナーゼの欠損が、エストロゲン (E2) の細胞増殖刺激効果を大きく上昇させることを示した。さらに、その分子機構を解明した。具体的には、E2 刺激時に、c-MYC 発癌遺伝子のエンハンサー DNA 配列にゲノム切断が発生することを発見した。そして ATM は、この切断の再結合を促進することを証明した。ATM が欠損し、切断の再結合が遅れると、E2 曝露による c-MYC 転写因子の発現誘導 (中段) がさらに亢進する (下段) ことを、ヒト乳癌細胞株と、マウスで確認した。この亢進が ATM 欠損による乳癌特異的な発癌の分子機構であるモデルを、本研究で提唱した (*Cell Rep* 2023, PMID: 36640339)。

本研究で、エストロゲン依存的エンハンサーに存在する乳癌の変異をデータベース解析する基盤を作った。細胞増殖に関与するエストロゲン依存的エンハンサーの変異に着目して癌の全ゲノム変異解析をすることにより、乳癌のドライバー変異の同定と発癌機序の解明を促進する。

精巣の eRNA 同定は、精巣腫瘍の病態解析に以下のように貢献する。精巣腫瘍は、他の臓器由来の悪性腫瘍と異なり、Noncoding RNA (ncRNA) が精巣の発癌に重要な役割を持ち、DNA がほとんどメチル化されていないという特徴を持つ (*Cell* 2017 PMID: 29245011; *Lancet*. 2016, PMID: 26651223)。eRNA (ncRNA の 1 種) は、エンハンサー活性化の副産物ではなく、eRNA が転写制御に関与する可能性もある (*Nature* 2013, PMID:23728302; *Nature* 2020, PMID:32499643)。本研究の eRNA データベースは、発癌機序の解明や、予後を予測するバイオマーカーの同定に役立つ。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 8件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Najnin Rifat Ara, Al Mahmud Md RaseI, Rahman Md Maminur, Takeda Shunichi, Sasanuma Hiroyuki, Tanaka Hisashi, Murakawa Yasuhiro, Shimizu Naoto, Akter Salma, Takagi Masatoshi, Sunada Takuro, Akamatsu Shusuke, He Gang, Itou Junji, Toi Masakazu, Miyaji Mary, Tsutsui Kimiko M., Keeney Scott, Yamada Shintaro	4. 巻 42
2. 論文標題 ATM suppresses c-Myc overexpression in the mammary epithelium in response to estrogen	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 111909 ~ 111909
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2022.111909	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 Salma, Shimba Akihiro, Ikuta Koichi, Mahmud Md. RaseI Al, Yamada Shintaro, Sasanuma Hiroyuki, Tsuda Masataka, Sone Masakatsu, Ago Yukio, Murai Kenichi, Tanaka Hisashi, Takeda Shunichi	4. 巻 28
2. 論文標題 Physiological concentrations of glucocorticoids induce pathological double strand breaks <scp>DNA</scp>	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 53 ~ 67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12993	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 Kageyama Yoko, Nakamura Megumi, Igari Yohei, Yamaguchi Satoshi, Oguchi Akiko, Murakawa Yasuhiro, Hattori Yoshinori, Sasano Yasuyuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Expression of matrix metalloproteinase 3 and 10 is up regulated in the periodontal tissues of aged mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Periodontal Research	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/jre.12996	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 Vuoristo Sanna, Bhagat Shruti et. al	4. 巻 25
2. 論文標題 DUX4 is a multifunctional factor priming human embryonic genome activation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 104137 ~ 104137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2022.104137	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 Nakagawa Ryuichi et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Two ovarian candidate enhancers, identified by time series enhancer RNA analyses, harbor rare genetic variations identified in ovarian insufficiency	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Human Molecular Genetics	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) 10.1093/hmg/ddac023	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 Shiraki Nobuhiko, Maruyama Kazuichi, Hayashi Ryuhei, Oguchi Akiko, Murakawa Yasuhiro, Katayama Tomohiko, Takigawa Toru, Sakimoto Susumu, Quantock Andrew J., Tsujikawa Motokazu, Nishida Kohji	4. 巻 17
2. 論文標題 PAX6-positive microglia evolve locally in hiPSC-derived ocular organoids	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 221 ~ 230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2021.12.009	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 Sato Yuki et al.	4. 巻 132
2. 論文標題 CD153/CD30 signaling promotes age-dependent tertiary lymphoid tissue expansion and kidney injury	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	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) 10.1172/JCI146071	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 Guerrini Matteo Maurizio, Oguchi Akiko, Suzuki Akari, Murakawa Yasuhiro	4. 巻 44
2. 論文標題 Cap analysis of gene expression (CAGE) and noncoding regulatory elements	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Seminars in Immunopathology	6. 最初と最後の頁 127 ~ 136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00281-021-00886-5	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 Jayakumar Vasanthan, Nishimura Osamu, Kadota Mitsutaka, Hirose Naoki, Sano Hiromi, Murakawa Yasuhiro, Yamamoto Yumiko, Nakaya Masataka, Tsukiyama Tomoyuki, Seita Yasunari, Nakamura Shinichiro, Kawai Jun, Sasaki Erika, Ema Masatsugu, Kuraku Shigehiro, Kawaji Hideya, Sakakibara Yasubumi	4. 巻 8
2. 論文標題 Chromosomal-scale de novo genome assemblies of Cynomolgus Macaque and Common Marmoset	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Data	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/s41597-021-00935-6	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 -

1. 著者名 Konishi Yoshinobu, Ichise Hiroshi, Watabe Tetsuya, Oki Choji, Tsukiji Shinya, Hamazaki Yoko, Murakawa Yasuhiro, Takaori-Kondo Akifumi, Terai Kenta, Matsuda Michiyuki	4. 巻 81
2. 論文標題 Intravital Imaging Identifies the VEGF - TXA2 Axis as a Critical Promoter of PGE2 Secretion from Tumor Cells and Immune Evasion	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 4124 ~ 4132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-20-4245	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 Sasaki Kotaro, Oguchi Akiko, Cheng Keren, Murakawa Yasuhiro, Okamoto Ikuhiro, Ohta Hiroshi, Yabuta Yukihiro, Iwatani Chizuru, Tsuchiya Hideaki, Yamamoto Takuya, Seita Yasunari, Saitou Mitinori	4. 巻 35
2. 論文標題 The embryonic ontogeny of the gonadal somatic cells in mice and monkeys	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 109075 ~ 109075
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2021.109075	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 Yamamura Yuta, Furuichi Kengo, Murakawa Yasuhiro, Hirabayashi Shigeki, Yoshihara Masahito, Sako Keisuke, Kitajima Shinji, Toyama Tadashi, Iwata Yasunori, Sakai Norihiko, Hosomichi Kazuyoshi, Murphy Philip M., Tajima Atsushi, Okita Keisuke, Osafune Kenji, Kaneko Shuichi, Wada Takashi	4. 巻 11
2. 論文標題 Identification of candidate PAX2-regulated genes implicated in human kidney development	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/s41598-021-88743-1	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 Hirabayashi Shigeki, Shirakawa Kotaro, Horisawa Yoshihito, Matsumoto Tadahiko, Matsui Hiroyuki, Yamazaki Hiroyuki, Sarca Anamaria Daniela, Kazuma Yasuhiro, Nomura Ryosuke, Konishi Yoshinobu, Takeuchi Suguru, Stanford Emani, Kawaji Hideya, Murakawa Yasuhiro, Takaori-Kondo Akifumi	4. 巻 546
2. 論文標題 APOBEC3B is preferentially expressed at the G2/M phase of cell cycle	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 178 ~ 184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.02.008	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 Matsui Hiroyuki, Shirakawa Kotaro, Konishi Yoshinobu, Hirabayashi Shigeki, Sarca Anamaria Daniela, Fukuda Hirofumi, Nomura Ryosuke, Stanford Emani, Horisawa Yoshihito, Kazuma Yasuhiro, Matsumoto Tadahiko, Yamazaki Hiroyuki, Murakawa Yasuhiro, Battivelli Emilie, Verdin Eric, Koyanagi Yoshio, Takaori-Kondo Akifumi	4. 巻 95
2. 論文標題 CAGE-Seq Reveals that HIV-1 Latent Infection Does Not Trigger Unique Cellular Responses in a Jurkat T Cell Model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Virology	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) 10.1128/JVI.02394-20	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 Takahashi Tomoaki, Kawaji Hideya, Murakawa Yasuhiro, Hayashizaki Yoshihide, Murakami Takashi, Yabushita Yasuhiro, Homma Yuki, Kumamoto Takafumi, Matsuyama Ryusei, Endo Itaru	4. 巻 47
2. 論文標題 Significance of HMGA2 expression as independent poor prognostic marker in perihilar and distal cholangiocarcinoma resected with curative intent	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 394 ~ 400
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejso.2020.08.005	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 Ooki Akio, Onodera Shoko, Saito Akiko, Oguchi Akiko, Murakawa Yasuhiro, Sakamoto Teruo, Sueishi Kenji, Nishii Yasushi, Azuma Toshifumi	4. 巻 141
2. 論文標題 CAGE-seq analysis of osteoblast derived from cleidocranial dysplasia human induced pluripotent stem cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 115582 ~ 115582
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2020.115582	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 6件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 Yasuhiro Murakawa
2. 発表標題 Single-cell enhancer identification reveals genetic mechanisms of human diseases
3. 学会等名 International Symposium and Annual Meeting of The KSABC (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村川泰裕
2. 発表標題 A new genomic and computational approach to study human genomic enhancers and its association with diseases
3. 学会等名 1st International Symposium of CCII (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村川泰裕
2. 発表標題 Identification of Transcriptional Regulators Using Novel Next-generation Sequencing Technology
3. 学会等名 85th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村川泰裕
2. 発表標題 Decoding functional DNA elements in the human genome
3. 学会等名 1st ASHBi SignAC Workshop (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村川泰裕
2. 発表標題 RNAの生死から俯瞰する遺伝子発現制御
3. 学会等名 IPR Seminar (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山田真太郎
2. 発表標題 ATM suppresses c-Myc overexpression in mammary epithelium in response to estrogens
3. 学会等名 86th Symposium: Genome Stability & Integrity (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山田真太郎
2. 発表標題 ATM Suppresses c-Myc Overexpression in the Mammary Epithelium in Response to Estrogens
3. 学会等名 Genome Integrity Discussion Group (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山田真太郎
2. 発表標題 DNA損傷修復応答の破綻による臓器特異的発がん機構
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会 日本生物物理学会 共催 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山田真太郎
2. 発表標題 ATM suppresses c-Myc overexpression in the mammary epithelium in response to estrogen
3. 学会等名 第 40 回染色体ワークショップ 第 21 回核ダイナミクス研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山田真太郎
2. 発表標題 ATM suppresses c-Myc overexpression in the mammary epithelium in response to estrogen
3. 学会等名 The 19th Ataxia-Telangiectasia workshop (国際学会)
4. 発表年 2022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	山田 真太郎 (Yamada Shintaro) (20837869)	京都大学・医学研究科・助教 (14301)	

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