

令和 6 年 4 月 29 日現在

機関番号：72602

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02793

研究課題名（和文）クロマチン3次元構造調節因子CTCFの子宮体がんにおける下流因子の解明

研究課題名（英文）Exploration of downstream effector of CTCF using CTCF-mutated uterine endometrial cancer

研究代表者

森 誠一（Mori, Seiichi）

公益財団法人がん研究会・がんプレジジョン医療研究センター 次世代がん研究シーズ育成プロジェクト・プロジェクトリーダー

研究者番号：10334814

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,400,000円

研究成果の概要（和文）：子宮体がんでは CTCF の変異頻度が高くドライバー遺伝子と考えられているが、その機序は不明であった。既存オミックスデータについてDNAメチル化と遺伝子発現の変化を調べ、TCGAデータを用いて検証した。自験例とTCGAデータでCTCFの変異によりCTCF結合部位のメチル化を確認した。自験例ではCTCF変異子宮体がんはエストロゲン受容体結合部位のメチル化が亢進していたが、TCGAデータでは亢進していなかった。CTCF野生型・変異型の類内膜性子宮体がん細胞株についてCTCFを含む子宮体がんドライバー遺伝子の変異を確認しCTCF変異型の細胞株においてエストロゲン反応性の低下は認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

CTCFのクロマチン構造、遺伝子発現における役割については盛んに研究され多くの知見が得られているが、その変異がどのようにがん化に関わるのか、分子機構はほとんど分かっていない。特に子宮体がんでは大半がCTCF変異の頻度と位置についての報告に終始し、がん化の機序は全く不明である。本研究により、子宮体がんのエストロゲン非依存性の獲得と腫瘍形成の過程におけるCTCFの役割が明らかになり、さらに新規分子標的治療・ホルモン療法の開発につながるものと期待して本研究を実施した。

研究成果の概要（英文）：CTCF mutation is commonly found in uterine endometrial cancer and is considered as a driver gene, but the mechanism remains unknown. We investigated changes in DNA methylation and gene expression associated with CTCF mutation using existing omics data and validated them using TCGA data. We confirmed hypermethylation of CTCF binding sites in CTCF-mutated samples in our and TCGA data. CTCF-mutated uterine endometrial cancer had hypermethylation of estrogen receptor binding sites in our data, but not in TCGA data. We confirmed mutations in uterine endometrial cancer driver genes, including CTCF, in CTCF wild-type and mutant endometrioid uterine cancer cell lines, and found no decreased estrogen responsiveness in CTCF-mutated cell lines.

研究分野：がんゲノム

キーワード：子宮体がん CTCF エストロゲン DNAメチル化 遺伝子変異 ドライバー

1. 研究開始当初の背景

CTCF (CCCTC-binding factor) は、ジンクフィンガーを有する DNA 結合タンパクであり、GC 豊富な認識配列に結合し、多数の遺伝子の発現を制御する。転写因子結合部位の近傍に結合し、多彩な転写因子の活性を制御する他、CTCF が TAD (Topologically Associated Domain) など、3次元ループ構造からなる転写調節ドメインを形成し、領域単位の転写制御を行なっていることや、転写が全般に活性化しているユークロマチンと、不活性化しているヘテロロマチンの領域を区切る境界 (インスレータ) として機能することなどが分かってきた。また、ゲノム上の CTCF 認識配列は CpG メチル化を受け、CTCF が結合できなくなり本来の機能を失うことが知られている。

申請者らはエクソーム・DNA メチローム・トランスクリプトームといったオミックスデータを用いて、婦人科がんの腫瘍形成過程に関する研究を行ってきた (Sugiyama, Mori, *Am J Pathol* 2019; Gotoh, Mori, *Nature Commun* 2019)。類内膜性子宮体がんでは、正常内膜がエストロゲン過剰刺激により増殖症を経てがん化する (増殖症経路) と考えられているが、仔細な観察により閉経後の萎縮内膜から増殖症を経ずに直接がん化する経路 (*de novo* 経路) もほぼ同数あることを報告した (Hasumi, Sugiyama, *Cancer Med* 2013)。2つの経路由来の子宮体がんのオミックス解析を行い、増殖症経路では当初エストロゲン過剰状態にあるが、増殖症からがんに移行するときにエストロゲン非依存性を獲得すること、*de novo* 経路では多くは最初からエストロゲン非依存性を示すことを明らかにした (図1)。

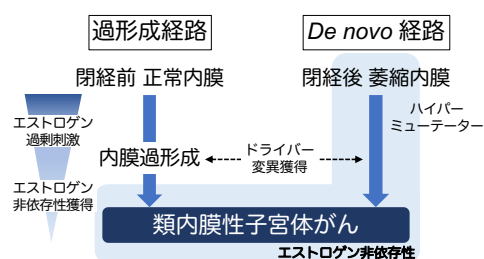


図1: 類内膜性子宮体がんの2つの腫瘍形成経路

いずれの経路でがん化しても、がんになった時点では、がん細胞はエストロゲン非依存性を獲得していると考えられる

種々のがん種で *CTCF* の変異が認められ、それらのがん種ではドライバー遺伝子であると考えられるが、がん化の機序は不明である。類内膜性子宮体がんでは、23%に変異があると報告されている。*CTCF* は乳がん細胞株においてエストロゲン受容体 (ER) による転写を制御することも報告されている。また後述の解析結果より *CTCF* は子宮体がんにおいて ER 活性調節因子の発現を制御していること、クロマチン3次元構造の変化が生じている可能性が高いことが明らかとなった。その破綻によりエピゲノム異常を伴いながら、エストロゲン非依存性を獲得し、子宮体がん細胞の増殖がドライブされていることが示唆された。そこで *CTCF* が制御するクロマチン構造に着目し、*CTCF* の下流因子を、特に ER 活性調節と DNA メチロームに注目しながら探索する。

2. 研究の目的

本研究では、クロマチン構造調節因子 *CTCF* の変異により、類内膜性子宮体がんのエストロゲン非依存性の獲得とがん化がどのような機序で引き起こされるのか、特に *CTCF* の多様な機能のうち、直接的な転写制御、クロマチン構造制御、インスレータ機能のどの機能が一義的に重要か明らかにした上で、下流因子を同定する。

CTCF のクロマチン構造、遺伝子発現における役割については盛んに研究され多くの知見が得られているが、その変異がどのようにがん化に関わるのか、分子機構はほとんど分かっていない。特に子宮体がんでは大半が *CTCF* 変異の頻度と位置についての報告に終始し、がん化の機序は全く不明である。また、ER 活性の制御についても、乳がん細胞株における役割が調べられているが、子宮体がんを含む *CTCF* に変異を有する臨床検体での活性を調べた研究はない。さらに他の ER 活性調節因子との関係性は申請者らの独自の知見である。本研究により子宮体がんのエストロゲン非依存性の獲得と腫瘍形成の過程における *CTCF* の役割が明らかになり、新規分子標的治療・ホルモン療法の開発につながるものと期待される。

(3) 本研究で何をどのように、どこまで明らかにしようとするのか

本研究では *CTCF* 変異による類内膜性子宮体がんのエストロゲン非依存性の獲得ならびにがん化の機序を明らかにする。申請者らが他研究用に取得した、類内膜性子宮体がんおよび類縁疾患である子宮・卵巣がん肉腫のエクソーム・DNA メチローム・トランスクリプトームデータを利活用しながら、*CTCF* 変異型と野生型の腫瘍検体で統計比較を行い、*CTCF* の下流因子について、特に ER 活性制御と DNA メチロームの変化に注目しながら探索する。主として臨床検体を解析対象とするが、臨床検体で得られた知見について、*CTCF* に変異を有する子宮体がんの

細胞株や、*CTCF* 野生型の細胞株に変異を導入した細胞株を用いて、実験的に実証する。さらに前向きに収集する臨床検体を用いて、クロマチン 3 次元構造解析を行い、DNA メチロームとトランスクリプトームより類推した現象を確認する (図 2)。

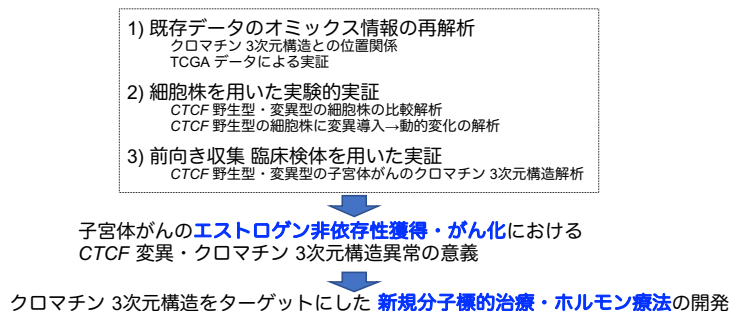


図 2 : 本研究で行うこと

3. 研究の方法

以下の方法で研究を行った。

- 1) *CTCF* 変異による DNA メチローム・トランスクリプトームの変化を測定する目的で、既存オミックスデータ (子宮体がん 69 症例) について、統合解析を行う。
 - a. エクソームデータを用いて *CTCF* およびその結合パートナーであるコヒーシ複合体遺伝子群を中心にエストロゲン受容体経路にある遺伝子群 (*ESR1*, *FOXA2*, *SOX17*, *ZFX3* など) の遺伝子変異を抽出する。*CTCF* に変異のある子宮体がんと変異のない子宮体がんの 2 群に分ける。
 - b. DNA メチローム (イルミナ社マイクロアレイ) データ、トランスクリプトーム (アフィメトリクス社マイクロアレイ) データを用いて CpG 部位の DNA メチル化と遺伝子発現について群間比較を行い、*CTCF* 変異型子宮体がん有意に変化している CpG 部位と遺伝子を同定する。
 - c. Methyl-ssRSEA を用いて種々の転写因子や修飾ヒストン等のゲノムにおける結合領域のメチル化の程度を定量的に評価する。Methyl-ssRSEA スコアを群間比較して *CTCF* 変異により DNA メチル化がどの転写因子・修飾ヒストンの結合部位に影響を与えるか検討する。
- 2) The Cancer Genome Atlas (TCGA) の子宮体がん (UCEC) のオミックスデータを用いて c. と同じ解析を行い、1) c. で得られた知見を実証する。
- 3) 市販の子宮体がん細胞株のエクソーム解析を行い、*CTCF* 変異を有する細胞株を同定する。*CTCF* 変異型細胞株と野生型細胞株のエストロゲン反応性を検討する。
- 4) 類内膜性子宮体がんの手術検体ならびに臨床情報を、前向きに収集する。

4. 研究成果

1) *CTCF* 変異型子宮体がんにおける DNA メチル化プロファイル

子宮体がん 69 症例について *CTCF* 変異の有無を検討したところ 19 症例において変異を検出した (図 3)。DNA メチル化マイクロアレイデータを用いて *CTCF* 変異に相関する CpG 部位を抽出した。

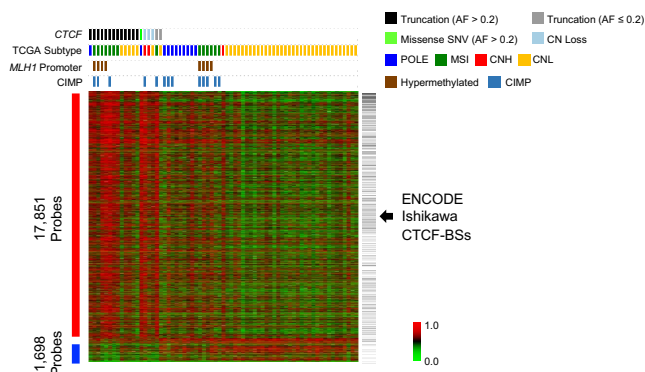


図 3 : *CTCF* 変異に相関する DNA メチル化

CTCF 変異と相関する CpG サイトの DNA メチル化の程度を示す。*CTCF* 変異型における高メチル化 CpG 部位は ENCODE より入手した子宮体がん細胞株 Ishikawa における *CTCF* 結合部位に集積していた。略語 : CIMP: CpG island methylator phenotype

CTCF 変異に相関するメチル化異常は CpG island methylator phenotype、*MLH1* プロモータメチル化、*POLE/MSI* 分子型に関連するメチル化パターンとは異なっていた。また高メチル化されている CpG 部位は *CTCF* 結合部位に集積していた (図 3)。

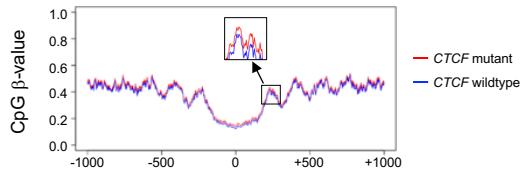


図4: *CTCF* 変異型と野生型の DNA メチル化パターンと転写開始点からの距離

DNA メチル化は転写開始点が最も低く、開始点から外側に向かって高くなるが、*CTCF* 変異型子宮体がんでは一貫して野生型よりもメチル化の程度が高い。

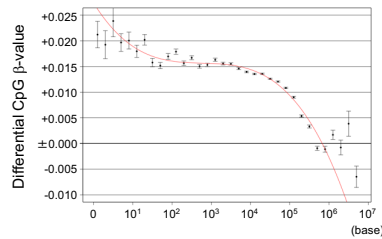


図5: *CTCF* 変異型と野生型の DNA メチル化の差と転写開始点からの距離

CTCF 変異型と野生型子宮体がんの DNA メチル化の差は転写開始点の外側に向かって 100 万塩基対以上離れて初めてゼロになる。

CTCF 変異型子宮体がんでは一貫して野生型よりもメチル化の程度が高い (図4) が、転写開始点から 100 万塩基対離れるとその差がなくなった (図5)。CTCF のゲノム上の結合部位が 100 万塩基対ごとに分布している事実と符合していた。

2) *CTCF* 変異型子宮体がんにおける転写因子結合部位のメチル化変化

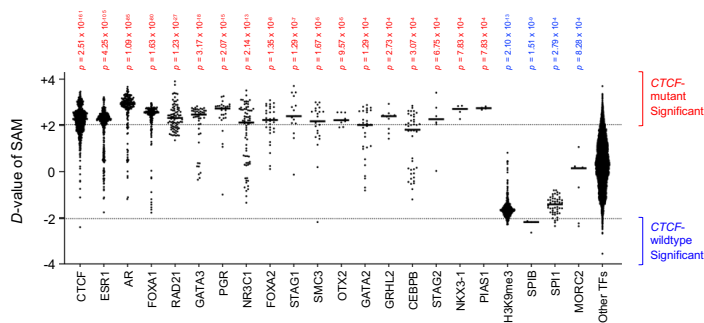


図6: *CTCF* 変異による転写因子・修飾ヒストンの結合部位内 CpG メチル化の変化

CTCF 変異により *CTCF* だけでなく *CTCF* の結合パートナーであるコヒーシ複合体 (*RAD21*, *STAG1*, *SMC3* など)、*ESR1*, *FOXA2* などのエストロゲン受容体経路の転写因子結合部位のメチル化も亢進する。

Methyl-ssRSEA を用いて *CTCF* を含め他の転写因子・修飾ヒストンの結合部位のメチル化の程度をスコア化し *CTCF* 変異型子宮体がんと野生型で群間比較を行ったところ *CTCF* だけでなく *CTCF* の結合パートナーであるコヒーシ複合体 (*RAD21*, *STAG1*, *SMC3* など)、*ESR1*, *FOXA2* などのエストロゲン受容体経路の転写因子結合部位のメチル化も亢進していることが判明した (図6)。

3) *CTCF* 変異型子宮体がんにおけるエストロゲン受容体経路の活性変化

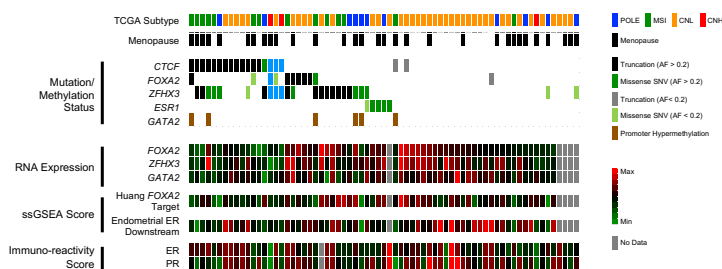


図7: *CTCF* 変異による *FOXA2*, *ZFX3* 発現低下

CTCF 変異により *FOXA2*, *ZFX3* の mRNA 発現が低下し、*FOXA2* の下流遺伝子並びに子宮内膜正常細胞におけるエストロゲン下流遺伝子の発現も低下していた。

発現マイクロアレイデータを用いて *CTCF* 変異型子宮体がん有意に発現が変化している遺伝子を探索したところ、*FOXA2*, *ZFX3* 遺伝子の発現が低下していることを検出した。さらに *FOXA2* の下流遺伝子並びに子宮内膜正常細胞におけるエストロゲン下流遺伝子の発現も低下していることが判明した (図7)。エストロゲン受容体経路の転写因子結合部位のメチル化の亢進と合致していた。

4) TCGA DNA メチル化マイクロアレイデータを用いた検証

TCGA DNA メチル化マイクロアレイデータを用いて *CTCF* 変異型子宮体がんにおけるエストロゲン受容体経路の転写因子結合部位のメチル化の亢進が再現されるかどうか検証を行った。エクソームデータを用いて *CTCF* 並びにエストロゲン受容体経路の転写因子の体細胞変異を抽出し、*CTCF* 変異の有無により DNA メチル化データの群間比較を行った。

TCGA データにおいても *CTCF* 変異に相関する高メチル化部位が再現性を持って検出された (図 8)。



図 8 :TCGA データによる *CTCF* 変異型子宮体がんにおける DNA メチル化部位の検出

自験例と同様に *CTCF* 変異により DNA メチル化が亢進している箇所が検出された。

しかし *CTCF* 変異型子宮体がんではエストロゲン受容体経路の転写因子結合部位の高メチル化は検出できなかった (図 9)。

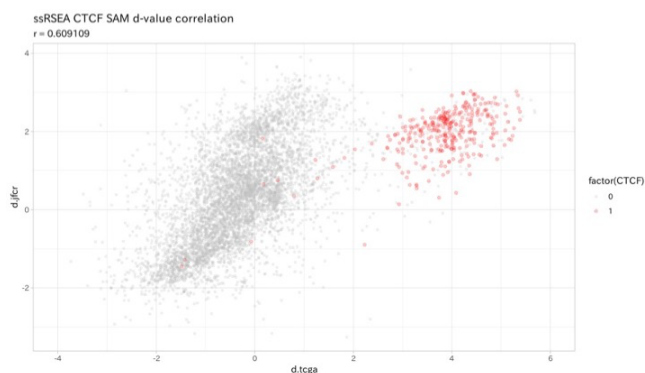


図 9 : TCGA データと自験例データの比較

Methyl-ssRSEA スコアについて *CTCF* 変異型と野生型子宮体がんの群間比較を行い、その統計値 (D 値) をプロットした。データベースより取得した *CTCF* 結合領域を赤で、その他の転写因子・修飾ヒストンの結合部位を灰色で示す。*CTCF* 結合領域は自験例も TCGA データも高メチル化を示す一方で、TCGA データではエストロゲン受容体経路の転写因子結合部位の高メチル化は検出されなかった。

以上より TCGA データでは自験例で観察されたエストロゲン受容体経路の転写因子結合部位のメチル化の変化は再現されなかったものと結論づけた。

5) 子宮体がん細胞株におけるエストロゲン反応性と *CTCF* の関係性

CTCF 野生型細胞株 HEC1A, HEC1B, HEC108 と *CTCF* 変異型細胞株 Ishikawa を siRNA を用いて *CTCF* 遺伝子のノックダウンを行いながらエストロゲン処理を行い、エストロゲン下流遺伝子の発現を観察した。当初の予想とは異なり *CTCF* 変異型の Ishikawa のみがエストロゲンに反応し、*CTCF* 野生型細胞株は全く反応しなかった。さらに *CTCF* 遺伝子のノックダウンによって Ishikawa のエストロゲン反応性は全く変化しなかった。

以上より細胞株では自験例の子宮体がん臨床検体で観察されたエストロゲン受容体の活性低下は検出されなかったものと結論づけた。

自験例の臨床検体で観察された *CTCF* 変異型子宮体がんにおけるエストロゲン経路異常は TCGA データでも細胞株でも再現されなかったため、本研究はネガティブリザルトとして終了することとなった。しかし本研究の推進のために DNA メチル化の生物学的意義を定量的に類推するための方法論である Methyl-ssRSEA を開発した (Minegishi, Mori, *Epigenomics* 2021) ことは、現在展開している子宮体がんの前がん病変におけるクロマチン解析研究 (一部の結果は Gotoh, Mori, *J of Pathol* 2023 で発表) に大きく寄与しており、本研究の成果として十分な波及効果を得ることができたものと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 7件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Kumegawa Kohei, Saeki Sumito, Takahashi Yoko, Yang Liying, Osako Tomo, Nakadai Tomoyoshi, Amino Sayuri, Maeda Tetsuyo, Takahata Chikako, Mori Seiichi, Noda Tetsuo, Ohno Shinji, Ueno Takayuki, Maruyama Reo	4. 巻 128
2. 論文標題 Chromatin profile-based identification of a novel ER-positive breast cancer subgroup with reduced ER-responsive element accessibility	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 British Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 1208 ~ 1222
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41416-023-02178-1	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 Akiyoshi Takashi, Wang Zhe, Kaneyasu Tomoko, Gotoh Osamu, Tanaka Norio, Amino Sayuri, Yamamoto Noriko, Kawachi Hiroshi, Mukai Toshiki, Hiyoshi Yukiharu, Nagasaki Toshiya, Yamaguchi Tomohiro, Konishi Tsuyoshi, Fukunaga Yosuke, Noda Tetsuo, Mori Seiichi	4. 巻 6
2. 論文標題 Transcriptomic Analyses of Pretreatment Tumor Biopsy Samples, Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy, and Survival in Patients With Advanced Rectal Cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 JAMA Network Open	6. 最初と最後の頁 e2252140
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1001/jamanetworkopen.2022.52140	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 Ohmoto Akihiro, Hayashi Naomi, Fukada Ippei, Yamazaki Masumi, Yunokawa Mayu, Kasuga Akiyoshi, Shinozaki Eiji, Ueki Arisa, Tonooka Akiko, Takeuchi Kengo, Mori Seiichi, Kiyotani Kazuma, Takahashi Shunji	4. 巻 33
2. 論文標題 Druggable gene alterations in Japanese patients with rare malignancy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neoplasia	6. 最初と最後の頁 100834 ~ 100834
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neo.2022.100834	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 Namikawa Ken, Tanaka Norio, Ota Yuki, Takamatsu Manabu, Kosugi Mayuko, Tokai Yoshitaka, Yoshimizu Shoichi, Horiuchi Yusuke, Ishiyama Akiyoshi, Yoshio Toshiyuki, Hirasawa Toshiaki, Amino Sayuri, Furuya Rie, Gotoh Osamu, Kaneyasu Tomoko, Nakayama Izuma, Imamura Yu, Noda Tetsuo, Fujisaki Junko, Mori Seiichi	4. 巻 258
2. 論文標題 Genomic features of <i>Helicobacter pylori</i> na?ve diffuse type gastric cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 300 ~ 311
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/path.6000	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 Tanaka Norio, Mori Seiichi, 中略, Ishida Takashi	4. 巻 107
2. 論文標題 Genomic determinants impacting the clinical outcome of mogamulizumab treatment for adult T-cell leukemia/lymphoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Haematologica	6. 最初と最後の頁 2418 ~ 2431
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3324/haematol.2021.280352	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 Kumegawa Kohei, Takahashi Yoko, Saeki Sumito, Yang Liying, Nakadai Tomoyoshi, Osako Tomo, Mori Seiichi, Noda Tetsuo, Ohno Shinji, Ueno Takayuki, Maruyama Reo	4. 巻 8
2. 論文標題 GRHL2 motif is associated with intratumor heterogeneity of cis-regulatory elements in luminal breast cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 npj Breast Cancer	6. 最初と最後の頁 s41523
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41523-022-00438-6	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 該当する

1. 著者名 Takamatsu Shiro, Brown J.B., Yamaguchi Ken, Hamanishi Junzo, Yamanoi Koji, Takaya Hisamitsu, Kaneyasu Tomoko, Mori Seiichi, Mandai Masaki, Matsumura Noriomi	4. 巻 6
2. 論文標題 Utility of Homologous Recombination Deficiency Biomarkers Across Cancer Types	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JCO Precision Oncology	6. 最初と最後の頁 e2200085
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1200/P0.22.00085	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 Tanaka Norio, Mori Seiichi, Kiyotani Kazuma, Ota Yuki, Gotoh Osamu, ..., Noda Tetsuo, Nishikawa Hiroyoshi, Ueda Ryuzo, Ishida Takashi	4. 巻 -
2. 論文標題 Genomic determinants impacting the clinical outcome of mogamulizumab treatment for adult T-cell leukemia/lymphoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Haematologica	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) 10.3324/haematol.2021.280352	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 Minegishi Ryu, Gotoh Osamu, Tanaka Norio, Maruyama Reo, Chang Jeffrey T, Mori Seiichi	4. 巻 13
2. 論文標題 A method of sample-wise region-set enrichment analysis for DNA methylomics	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Epigenomics	6. 最初と最後の頁 1081 ~ 1093
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2217/epi-2021-0065	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 Mori Seiichi, Gotoh Osamu, Kiyotani Kazuma, Low Siew Kee	4. 巻 66
2. 論文標題 Genomic alterations in gynecological malignancies: histotype-associated driver mutations, molecular subtyping schemes, and tumorigenic mechanisms	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 853 ~ 868
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-021-00940-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 Yoshida Reiko, Hagio Taichi, Kaneyasu Tomoko, Gotoh Osamu, Osako Tomo, Tanaka Norio, Amino Sayuri, Yaguchi Noriko, Nakashima Eri, Kitagawa Dai, Ueno Takayuki, Ohno Shinji, Nakajima Takeshi, Nakamura Seigo, Miki Yoshio, Hirota Toru, Takahashi Shunji, Matsuura Masaaki, Noda Tetsuo, Mori Seiichi	4. 巻 112
2. 論文標題 Pathogenicity assessment of variants for breast cancer susceptibility genes based on BRCAness of tumor sample	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1310 ~ 1319
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14803	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 Gotoh Osamu, Kiyotani Kazuma, Chiba Tomohiro, Sugiyama Yuko, Takazawa Yutaka, Nemoto Kensaku, Kato Kazuyoshi, Tanaka Norio, Nomura Hidetaka, Hasegawa Kosei, Fujiwara Keiichi, Takamatsu Shiro, Matsumura Noriomi, Noda Tetsuo, Mori Seiichi	4. 巻 160
2. 論文標題 Immunogenomic landscape of gynecologic carcinosarcoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gynecologic Oncology	6. 最初と最後の頁 547 ~ 556
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ygyno.2020.11.030	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0件

〔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	丸山 玲緒 (Maruyama Reo) (60607985)	公益財団法人がん研究会・がん研究所 がんエピゲノムプロジェクト・プロジェクトリーダー (72602)	
研究分担者	杉山 裕子 (Sugiyama Yuko) (80322634)	公益財団法人がん研究会・有明病院 細胞診断部・部長 (72602)	

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