

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 25 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293304

研究課題名(和文) 腫瘍内不均一性のオミックスデータモデリングとゲノム編集に基づく食道癌治療法の最適化

研究課題名(英文) Optimization of therapeutic strategy for esophageal squamous cell carcinoma based on modeling of intratumoral heterogeneity using omics data and genome editing

研究代表者

井本 逸勢 (IMOTO, Issei)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部・教授

研究者番号：30258610

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,300,000円

研究成果の概要(和文)：食道扁平上皮癌(ESCC)の個別化医療実現を目指し、治療抵抗性、再発、転移を克服しうる治療法の最適化を図ることを目的に、収集した腫瘍や血漿中DNAのオミックスデータモデリングによるシミュレーションとゲノム編集技術による実験的検証から、背景にある癌細胞の腫瘍内での不均一性の検出、クローン構造の推定とその機能との関連予測を行った。統合データから有効な分子標的の無いESCCの治療のmissing linkを補う新規分子標的候補を同定した。さらに、細胞株へのCrispr/Cas9による高効率の変異導入法の開発と抗癌剤などによるクローン選択から治療抵抗性形成に必要な変異蓄積パターンを解明した。

研究成果の概要(英文)：To optimize therapeutic strategy overcoming the therapy resistance, recurrence, and metastasis for realizing the personalized medicine in patients with ESCC, we have detected intratumoral heterogeneity and estimated the clonal structure and its association with functional features of tumor based on the simulation by omics data modeling using tumors and plasma DNAs and experimental validation using genome editing technology. Novel molecular targets for ESCC were identified using integrated data. In addition, we have developed highly efficient mutation-introducing methods into cell lines using Crispr/Cas9 system, selected mutated clones by various reagents including anti-cancer reagents, and determined the pattern of mutations necessary for the therapy resistance in ESCC.

研究分野：ゲノム医科学

キーワード：ゲノム オミックス 分子プロファイリング ゲノム編集 食道癌 シミュレーション

1. 研究開始当初の背景

「癌は遺伝子の病気」という共通理解のもとで、網羅的にゲノム・エピゲノム異常を検出し診断・治療標的を探索する研究が精力的に進められ、多くの知見の集積から分子標的治療薬の開発・臨床応用が加速している。申請者らも、独自に開発したアレイ CGH 法による潜在的ゲノムコピー数・エピゲノム解析の結果を基盤に、食道扁平上皮癌 (ESCC) など癌の診断・治療標的となり得る病態関連遺伝子を 50 種以上同定し、その臨床病理学的・生物学的意義を解明してきた。これを展開させるため、平成 23-25 年度科学研究費の支援で、ESCC を対象に次世代型ゲノム解析技術と数理情報解析を駆使し、症例間に認められる変異の多様性に基く悪性度・治療反応性予測や新規治療標的探索を行った。

しかし、個々の症例で見ると、一般の抗癌剤はもとよりコンパニオン診断で効果予測が可能な分子標的治療薬でさえ、予測に反して治療抵抗性を示す場合がある。また、一旦は奏効しても高頻度に再発が生じる場合もある。申請者らの取り組みの中でも、腫瘍からの 1 個のサンプリングで見出される変異パターンを基盤にした治療抵抗性や再発、転移予測には限界があった。これは、癌が進展の過程において本質的にゲノム・エピゲノムレベルで変化し続ける細胞から成る不均一なクローン集団であり、常に様々な環境や攪乱に対して適応し得る多面的ロバストネスを持つことに起因する。抗癌剤治療によって腫瘍内で一旦は優勢なクローンに攪乱を起こしても、癌全体では、選択圧に適応できた別クローンが競合的に入れ替わり、内部のクローン構造を変化させて治療抵抗性や再発を起こす可能性を持つ。予測不能な悪性形質の克服には、不均一性の網羅的な把握に基く治療効果予測や治療選択アルゴリズムの開発が喫緊の課題と言える。

申請者らは、予備研究での食道癌臨床検体の多点での遺伝子変異解析から、変異の不均一性とその転移や再発への関与を示唆する所見を得ていた。これを基に、「個別化医療に資する変異の探索」を進展させ、(1)生検や血液サンプルで癌の不均一性を推定し、(2)そこから潜在的な治療抵抗性・再発・転移を予測すると共に、(3)ゲノム編集による実験的不均一性モデルも駆使して、これらを克服し得る治療法の選択プログラム開発や治療標的を目指す本申請課題を着想した。

2. 研究の目的

本研究は、個々の ESCC 症例において、薬剤耐性や再発を最小限に抑え癌をコントロールするために最適な治療を選択できる予測プログラムを構築することを目的とする。

このために、多点サンプリング検体のオミックスデータを統合した不均一性の分子プロファイリングと、ゲノム編集による迅速遺伝子改変で作製する疑似不均一性モデルで

の実験的検討から、治療などが腫瘍内不均一性に及ぼす影響を統計モデリングする。さらに、実臨床への応用を目的に、血液や生検から不均一性を再構成するアルゴリズムを開発すると共に、治療法の missing link を補う新規治療標的の同定も行う。

3. 研究の方法

以下の方法で進めることを計画した。

(1) ESCC 臨床例からの検体、臨床情報収集

体系的プロトコールで治療された ESCC 臨床例の登録し、臨床材料を収集、保存する。特に、転移巣を含む多点からのサンプリングを行う手術検体・新鮮病理検体、経時的な生検、セルフリー DNA (cfDNA) や循環腫瘍細胞 (CTC) 由来 DNA (ctDNA) などの血液検体を強化する。検体は、匿名化後にバンクに保存し、適宜バイオリソース (DNA、RNA、等) 調整に供する。臨床情報は、匿名化後、必要な情報を抽出し、これまでに構築されたシステムを進展させて整備する ESCC 臨床情報データベース内で管理する。

(2) 食道癌臨床例の統合オミックス情報取得 多点サンプリング検体を用いたオミックス情報取得と情報解析

手術、新鮮病理標本での多点サンプリング検体から、次世代シーケンサー (NGS) やマイクロアレイを用いオミックスデータを取得し、それらの統合プロファイリングにより腫瘍内不均一性を評価する。プロファイリングには、塩基配列やコピー数など一次構造異常を伴うドライバー変異 (Mut-driver 変異) と共に、DNA メチル化や遺伝子発現など一次構造によらないドライバー変異 (Epi-driver 変異) を用い、不均一性の検出感度と精度を上げ、血液など限られた材料からの腫瘍内不均一性の推定に適した異常を選別する。

血液・生検材料を用いた不均一性再構成

経時的に採取できた血液・生検検体からオミックスデータ取得を行う。cfDNA や ctDNA では、行える解析が限られるため、得られる不均一性の検出感度と特異性の高い項目を優先して、さらに定量性を保持した増幅技術や対象を絞った Multiplex デジタル PCR・質量分析などの高感度法も適宜用いる。取得データによる定量的プロファイリングと統計モデリングにより、不均一性を再構成する。腫瘍の多点データとの対比が可能な症例で再構成のアルゴリズムのパラメータの最適化を行った後、血液、生検検体のみの症例に適用して検証と最適化を繰り返す。実臨床への応用を想定し、不均一性再構成が可能な最少の異常セットを抽出する。

不均一性からの治療効果予測と治療選択プログラムの構築・検証

検出または再構成した腫瘍内不均一性とその臨床経過中の変化とを比較し、特定の攪乱に対し異なる反応性を示すクローンの同定、クローンが混在した場合の特定の治療に対する各クローンの動的変化の予測、転移の

発生速度や転移クローンの持つ分子プロファイルの予測を行って、治療経過に伴う腫瘍の動的変化予測プログラムを構築する。その予測精度を実際の臨床経過との比較を繰り返すことで最適化し、よりロバストなアルゴリズムとする。さらに、有効な治療が存在した場合に腫瘍のコントロールに効果が期待できるクローンを検出し、その変異リストから新規標的遺伝子候補を同定する。

(3)ゲノム編集による不均一性モデルの作製 ESCC、食道由来細胞の特徴の抽出と Crispr/Cas9 システムの最適化

ゲノム編集の対象になる食道癌細胞株、食道上皮由来細胞に関し、網羅的オミックスデータ取得を行って変異パネルを作成する。同時に、Crispr/Cas9 に関し、複数変異の同時導入を含めノックアウト・ノックインの効率化を図る。特にノックインは、ドナーベクターや単鎖オリゴの配列と導入法改良で効率を引き上げる。迅速変異クローンの選択は、1細胞でのシーケンス、発現解析により行う。

in vitro 疑似不均一性モデルの作製と培養条件での攪乱の検証

臨床検体で検出する founder 変異遺伝子を持つ細胞株を選択し、腫瘍の不均一性形成に寄与する多様な progressor 変異をゲノム編集を用いて導入する。DNA メチル化などの Epi-driver 変異は、プロモーター領域への活性化型変異導入（活性化）やノックアウト（不活性化）で代用する。適宜、多種類蛍光ベクターを同時導入してクローンを鑑別する。作製した複数クローンの共培養で不均一性を再現し、共培養に対する様々な培養条件による攪乱（低酸素、低グルコース・低血清濃度、化学療法剤や分子標的薬添加など）の影響を、変異の分布パターンから定量的に検討する。さらに、各攪乱後の優勢クローンとその変異構造を確認し、臨床経過中や転移巣のパターンとの比較でモデルを検証する。

臨床例での治療効果予測の実験的検証

ゲノム編集により作製した不均一性モデルを用いて治療効果予測モデルを実験的に検討し、実験結果を治療選択アルゴリズム作成にフィードバックする。特に、異なる薬剤を時系列で用いる場合や休薬期間を設けた場合など、実臨床に即した系を再現することにより、各臨床例での最適の治療法決定やその際の治療効果予測に対する実験的裏付けを提供する。臨床例で見出した新規標的分子候補について、本モデルを用いてウイルスベクターによる導入やノックダウンでの効果を検証することで、治療標的としてより妥当性のあるものの絞り込みを行う。

4. 研究成果

(1) 臨床例からの検体、臨床情報の収集

オミックス解析対象となる新鮮凍結標本を含む体系化されたプロトコールで治療された ESCC 臨床例について登録を進め、凍結組織とパラフィン包埋組織の収集ならびに

臨床情報データベース作成を行った。術前治療無し、術前化学療法あるいは化学放射線療法有りの両方を対象に、計 300 例を登録し、一部については、DNA・RNA の抽出や薄切標本作製などを行った。さらに比較解析のために、胃癌、大腸癌、肺癌、卵巣癌、子宮頸癌など、他の癌種も収集した。特に、生検と手術検体、反復での血漿サンプルからの cfDNA など、腫瘍の時間的不均一性を評価できる検体収集を、ESCC に加えて上記の他の癌種でも行った。

(2) 臨床症例でのオミックス解析による腫瘍内時空間的不均一性の検出と予測

多点からのサンプリングが限られたことから、リード数を多く読むことで稀少変異フラクションを検出し、各変異のアレル頻度からクローン分画の推定を行った。クローン分画の確からしさは、公的データベースや既報論文での症例ごとの変異遺伝子パターンや細胞株での変異遺伝子パターンとの類似性から推定した。さらに、術前化学療法前の生検検体と手術標本からの遺伝子変異のアレル頻度の定量解析から、治療によるクローン選択と治療抵抗性との関連も確認できた（論文作成中）。これらを行うために、新規に次世代シーケンス情報や DNA メチル化・発現解析のパイプライン（論文 7、23、34、他）ならびに質量分析計を用いた変異の定量的検出法を構築することができた（論文投稿中）。

HER2 増幅が actionable な唯一の分子標的である胃癌患者の cfDNA の経時的解析から、手術標本で HER2 増幅がなかった胃癌の再発例の半数近くの cfDNA で HER2 増幅が陽性になること、手術標本で HER2 増幅陽性でも cfDNA が陰性であった場合には陽性の場合に比較して再発時のハーセプチン（HER2 に対する分子標的薬）が無効な場合が多いことが示され、腫瘍内での HER2 増幅を持つクローンの不均一に存在と治療による選択が生じることが示された（文献 6、20）。また、不均一性の無いマーカーが得られた場合（EB ウイルス関連胃癌における EB ウイルス DNA の cfDNA 中での検出）、再発のモニタリングが精度よく可能であることも示された（文献 4）。しかし、cfDNA で高感度・高精度に検出可能な変異のホットスポット数が限られ、ターゲッティングの必要性は研究期間内で標準的になった deep シーケンス、分子バーコーディングの利用でも改善しなかったことから、頻度の高いターゲットが少ない ESCC での cfDNA データからの不均一性や治療による変化の予測アルゴリズムの開発には至らなかった。

収集した症例を用いて、アイソフォーム特異的な ESCC 促進作用を持つ RNA 結合蛋白 TIA1 を同定した。TIA1 は、細胞質での発現量と予後が相関し、細胞増殖促進作用を持つ新規の分子標的候補であると考えられた（文献 14）。さらに、術前化学療法のない症例での発現が予後予測因子となり、ESCC 細胞の運動能や浸潤能に促進的に働く別の RNA 結合蛋白も同定した（論文投稿中）。これらは、有

効な分子標的の無い ESCC の治療法の missing link を補う標的遺伝子となり得る。

(3)ゲノム編集による不均一性モデルの作製

研究期間中にゲノム編集技術は大きく進歩し、特異性の面ではまだ充分とはいえないものの、研究レベルでは Crispr/Cas9 を中心に進めることになった。個体ならびに細胞株レベルでの Crispr/Cas9 によるゲノム編集技術の開発と改良を進め、高効率での遺伝子特異的なノックアウトや変異のノックインならびに発現の誘導を行える系を確立した(文献 9、論文作成中)。保有する ESCC 細胞株の遺伝子変異パターンに合わせて progressor 変異を導入し、低酸素、化学療法剤、分子標的薬などの選択圧に抵抗性のクローンの変異から、治療抵抗性が生じる上で重要な変異の組み合わせをリスト化した。また、幹細胞マーカーや上皮間葉転換マーカーを組み込んだ細胞株でのゲノム編集により同様の検討を行い、薬剤抵抗性や転移の変異パターン解明の基礎データを構築できた。新規標的分子候補の機能解析による妥当性検証にも、迅速なゲノム編集によるノックアウト細胞を複数クローン作製し用いた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 35 件)

Yoshimaru T, Imoto I, 他(13人中8番目). A-kinase anchoring protein BIG3 coordinates oestrogen signalling in breast cancer cells. Nat Commun 2017 (in press) 査読有

Matsudate Y, Imoto I, 他(9人中8番目). Targeted exome sequencing and chromosomal microarray for the molecular diagnosis of nevoid basal cell carcinoma syndrome. J Dermatol Sci 2017 (in press) 査読有
doi: 10.1016/j.jdermsci.2017.02.282

Kohmoto T, Imoto I, 他(13人中13番目). A case with concurrent duplication, triplication, and uniparental isodisomy at 1q42.12-qter supporting microhomology-mediated break-induced replication model for replicative rearrangements. Mol Cytogenet. 2017;10:15. 査読有
doi: 10.1186/s13039-017-0316-6

Shoda K, Imoto I, 他(14人中13番目). Clinical utility of circulating cell-free Epstein-Barr virus DNA in patients with gastric cancer. Oncotarget 2017;8:28796-28804. 査読有
doi: 10.18632/oncotarget.15675

Kohmoto T, Imoto I, 他(9人中9番目). A 590 kb deletion caused by non-allelic homologous recombination between two LINE-1 elements in a patient with mesomelia-synostosis syndrome. Am J Med Genet A. 2017;173:1082-1086. 査読有
doi: 10.1002/ajmg.a.38122

Shoda K, Imoto I, 他(15人中14番目). Monitoring the HER2 copy number status in circulating tumor DNA by droplet digital PCR in patients with gastric cancer. Gastric Cancer. 2017;20:126-135. 査読有
doi: 10.1007/s10120-016-0599-z

Kajiura K, Imoto I, Tangoku A, 他(10人中10番目). Frequent silencing of the candidate tumor suppressor TRIM58 by promoter methylation in early-stage lung adenocarcinoma. Oncotarget 2017;8:2890-2905. 査読有
doi: 10.18632/oncotarget.13761

Okamoto N, Imoto I, 他(8人中8番目). Genome-first approach diagnosed Cabezas syndrome via novel CUL4B mutation detection. Hum Genome Var 2017;4:16045 査読有
doi: 10.1038/hgv.2016.45

Mitsui S, Imoto I, 他(9人中8番目). Novel human mutation and CRISPR/Cas genome-edited mice reveal importance of C-terminal domain of MSX1 in tooth and palate development. Sci Rep 2016; 6: 38398. 査読有
doi: 10.1038/srep38398

Watanabe M, Imoto I, 他(13人中13番目). Exome-first approach identified a novel gloss deletion associated with Lowe syndrome. Hum Genome Var 2016;3:16037 査読有
doi: 10.1038/hgv.2016.37

Watanabe M, Imoto I, 他(13人中13番目). A novel missense mutation of COL5A2 in a patient with Ehlers-Danlos syndrome. Hum Genome Var. 2016;3:16030. 査読有
doi: 10.1038/hgv.2016.30

Sakane A, Imoto I, 他(17人中8番目). Conformational plasticity of JRAB/MICAL-L2 provides 'law and order' in collective cell migration. Mol Biol Cell. 2016;27(20):3095-3108. 査読有
doi: 10.1091/mbc.E16-05-0332

Watanabe M, Imoto I, 他(11人中11番目). Detection of 1p36 deletion by clinical exome-first diagnostic approach. Hum Genome Var. 2016;3:16006. 査読有
doi:10.1038/hgv.2016.6

Hamada J, Imoto I, 他(13人中13番目). Tumor-promoting function and prognostic significance of the RNA-binding protein T-cell intracellular antigen-1 in esophageal squamous cell carcinoma. Oncotarget. 2016;7:17111-17128. 査読有
doi: 10.18632/oncotarget.7937

Kohmoto T, Imoto I, 他(9人中9番目). A novel frameshift mutation of *CHD7* in a Japanese patient with CHARGE syndrome. Hum Genome Var. 2016;3:16004. 査読有
doi: 10.1038/hgv.2016.4

Kohmoto T, Imoto I, 他(10人中10番目). A novel COL11A1 missense mutation in siblings with non-ocular Stickler syndrome.

- Hum Genome Var. 2016;3:16003. 査読有
doi: 10.1038/hgv.2016.3
- Obayashi M, Imoto I, 他 (14 人中 7 番目).
microRNA-203 suppresses invasion and
epithelial-mesenchymal transition induction
via targeting NUA1 in head and neck cancer.
Oncotarget. 2016;7:8223-8239. 査読有
doi: 10.18632/oncotarget.6972
- Kohmoto T, Imoto I, 他 (8 人中 7 番目). A
novel COL11A1 mutation affecting
splicing in a patient with Stickler syndrome.
Hum Genome Var. 2015;2:15043 査読有
doi:10.1038/hgv.2015.43
- Morita K, Imoto I, 他 (10 人中 7 番目).
Simultaneous detection of both single
nucleotide variations and copy number
alterations by next-generation sequencing
in Gorlin syndrome. PLoS One. 2015;10:
e0140480. 査読有
doi: 10.1371/journal.pone.0140480
- Shoda K, Imoto I, 他 (9 人中 8 番目) HER2
amplification detected in the circulating
DNA of patients with gastric cancer: a
retrospective pilot study. Gastric Cancer.
2015;18:698-710. 査読有
doi: 10.1007/s10120-014-0432-5
- 21 Morine M, Imoto I, 他 (9 人中 9 番目). A
unique TBX5 microdeletion with micro-
insertion detected in patient with Holt–Oram
syndrome. Am J Med Genet A. 2015;167:
3192-3196. 査読有
doi: 10.1002/ajmg.a.37359
- 22 Honda S, Imoto I, 他 (8 人中 6 番目). Sex
hormone-dependent tRNA halves enhance cell
proliferation in breast and prostate cancers.
Proc Natl Acad Sci USA. 2015;112:E3816-
3825. 査読有 doi: 10.1073/pnas.1510077112
- 23 Naruto T, Imoto I, 他 (7 人中 7 番目). Deep
intronic GPR143 mutation in a Japanese
family with ocular albinism. Sci Rep. 2015;5:
11334. 査読有 doi: 10.1038/srep11334
- 24 Yanagisawa S, Imoto I, 他 (6 人中 5 番目).
The association of elastin gene variants with
two angiographic subtypes of polypoidal
choroidal vasculopathy. PLoS One. 2015;10:
e0120643. 査読有
doi: 10.1371/journal.pone.0120643
- 25 Gao W, Imoto I, 他 (11 人中 9 番目) DGCR6
at the proximal part of the DiGeorge critical
region is involved in conotruncal heart defects.
Hum Genome Var. 2015;2:15004 査読有
doi:10.1038/hgv.2015.4
- 26 Kohmoto T, Imoto I, 他 (6 人中 6 番目). A
FRMD7 variant in a Japanese family causes
congenital nystagmus. Hum Genome Var.
2015;2:15002 査読有 doi:10.1038/hgv.2015.2
- 27 Komatsu S, Imoto I, 他 (17 人中 15 番目).
Overexpression of SMYD2 contributes to
malignant outcome in gastric cancer. Br J
Cancer. 2015;112:357-364. 査読有
doi: 10.1038/bjc.2014.543
- 28 Inoue A, Imoto I, Takayama T, 他 (14 人中 13
番目). B-RAF mutation and accumulated
gene methylation in aberrant crypt foci (ACF),
sessile serrated adenoma/polyp (SSA/P) and
cancer in SSA/P. Br J Cancer. 2015;112:
403-412. 査読有 doi: 10.1038/bjc.2014.545
- 29 Maeda K, Imoto I, 他 (6 人中 2 番目). A case
of non-mosaic trisomy 20 in amniotic fluid
cultures without anomalies in the fetus:
cytogenetic discrepancy between amniocytes
and fetal blood. J Obstet Gynecol Res. 2015;
41:141-144. 査読有 doi: 10.1111/jog.12488
- 30 Hosoda F, Imoto I, 他 (13 人中 10 番目).
Integrated genomic and functional analyses
reveal glyoxalase I as a novel metabolic
oncogene in human gastric cancer. Oncogene.
2015;34:1196-1206. 査読有
doi: 10.1038/onc.2014.57
- 31 Okamoto N, Imoto I, 他 (5 人中 5 番目). A
novel PTCH1 mutation in a patient with
Gorlin syndrome. Hum Genome Var. 2014;1:
14022 査読有 doi:10.1038/hgv.2014.22
- 32 Zhu C, Imoto I, 他 (11 人中 10 番目).
Hypomethylation of long interspersed nuclear
element-1 (LINE-1) is associated with poor
prognosis via activation of c-MET in hepato-
cellular carcinoma. Ann Surg Oncol. 2014;21:
729-735. 査読有
doi: 10.1245/s10434-014-3874-4
- 33 Akaike Y, Imoto I, 他 (10 人中 9 番目) HuR
regulates alternative splicing of the *TRA2β*
gene in human colon cancer cells under
oxidative stress. Mol Biol Cell. 2014;34:
2857-2873. 査読有
doi: 10.1128/MCB.00333-14
- 34 Utsunomiya T, Imoto I, 他 (4 人中 4 番目).
Specific molecular signatures of non-tumor
liver tissues may predict a risk for
development of hepatocellular carcinoma.
Cancer Sci 2014;105:749-754. 査読有
doi: 10.1111/cas.12431
- 35 Kikuchi R, Imoto I, 他 (12 人中 6 番目) The
expression and clinical significance of
connective tissue growth factor in advanced
head and neck squamous cell cancer. Hum
Cell. 2014;27:121-128. 査読有
doi: 10.1007/s13577-014-0092-0

[学会発表](計 15 件)

Kohmoto T, Imoto I, 他. Frequent silencing
of the candidate tumor suppressor TSLAC1
by promoter methylation in early stage lung
adenocarcinoma. The 66th Annual Meeting of
the American Society of Human Genetics
2016 年 10 月 21 日 Vancouver (Canada)
Imoto I, 他. Long interspersed nuclear
element-1 (LINE1)- mediated 8q13
microdeletion detected in a Japanese case
with mesomelia-synostoses syndrome. The

66th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics 2016 年 10 月 20 日 Vancouver (Canada)

井本逸勢 . がん体細胞変異検出の特性からみた検査の考え方 . 第 23 回日本遺伝子診療学会大会 . 2016 年 10 月 8 日 . イイノホール&カンファレンスセンター(東京都・千代田区)

成戸卓也, 井本逸勢, 他 . 肺腺癌の早期から DNA メチル化により高頻度に発現抑制を受ける新規癌抑制遺伝子候補 TSLAC1 の同定 . 第 75 回日本癌学会学術総会 . 2016 年 10 月 8 日 . パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

藤田悠司, 増田清士, 井本逸勢 . 新規 RNA 結合蛋白質 MRF1 は癌関連 microRNA 発現以上を誘導し食道癌の進展を促進する . 第 75 回日本癌学会学術総会 . 2016 年 10 月 7 日 . パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

庄田勝俊, 井本逸勢, 他 . EBV 関連胃癌患者における遊離 DNA の有用性の検討 . 第 75 回日本癌学会学術総会 . 2016 年 10 月 7 日 . パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市) Imoto I, 他 . 8q13 microdeletion in a Japanese case with mesomelia-synostoses syndrome. The 13th International Congress of Human Genetics 2016 年 4 月 4 日 京都国際会議場(京都府・京都市)

井本逸勢 . ゲノム構造異常を基盤とするがん研究 . 第 52 回日本口腔組織培養学会大会 . 2015 年 11 月 21 日 . 徳島大学長井記念ホール(徳島県・徳島市)

井本逸勢, 他 . エクソーム解析で潜在しエクソンを活性化させる GPR143 の深部イントロン変異を検出した眼白子症の家族例 . 第 60 回日本人類遺伝学会学術大会 . 2015 年 10 月 16 日 . 京王プラザホテル(東京都・新宿区)

井本逸勢 . アレイ法による網羅的 DNA メチル化解析・ゲノム構造解析 . 第 33 回日本染色体遺伝子検査学会学術集会 . 2015 年 10 月 3 日 . かがわ国際会議場(香川県・高松市)

Imoto I, 他 . Identification of a RNA binding protein, SSP1, inducing cell growth in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) through post transcriptional regulation of target genes. American Association for Cancer Research Annual Meeting. 2015 2015 年 4 月 20 日. Philadelphia (米国)

Hirajima S, Imoto I, 他 . Overexpression of SMYD2 contributes to malignant outcome in gastric cancer. 第 73 回日本癌学会学術総会 2014 年 9 月 27 日パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

Masuda K, Imoto I, 他 . A novel RNA binding protein, SSP1, induced cell growth in squamous cell carcinoma through post transcriptional regulation. 第 73 回日本癌学

会学術総会 2014 年 9 月 25 日パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

Shoda K, Imoto I, 他 . HER2 amplification detected in the circulating DNA of patients with gastric cancer: a retrospective pilot study. 第 73 回日本癌学会学術総会 2014 年 9 月 25 日パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市) Imoto I. Identification of a novel tumor-suppressor gene through methylome analysis in smoking-associated lung adenocarcinoma. American Association for Cancer Research Annual Meeting 2014 2014 年 4 月 6 日 San Diego (米国)

〔その他〕

徳島大学・大学院医歯薬学研究部・人類遺伝学分野ホームページ

<http://www.tokushima-u.ac.jp/med/culture/jinruiden/>

<http://jiniden.ait231.tokushima-u.ac.jp/web/>

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

井本 逸勢 (IMOTO, Issei)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部・教授
研究者番号 : 3025861

(2) 研究分担者

丹黒 章 (TANGOKU, Akira)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部・教授
研究者番号 : 10197593

高山 哲治 (TAKAYAMA, Tetsuji)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部・教授
研究者番号 : 10284994

(3) 連携研究者

楊河 宏章 (YANAGAWA, Hiroaki)

徳島大学・病院・准教授
研究者番号 : 50263827

大辻 英吾 (OTSUJI, Eigo)

京都府立医科大学・医学(系)研究科・教授
研究者番号 : 20244600

田嶋 敦 (TAJIMA, Atsushi)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部・准教授
研究者番号 : 10396864

増田 清士 (MASUDA, Kiyoshi)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部・准教授
研究者番号 : 00457318