

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：82606

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H03596

研究課題名(和文)骨軟部腫瘍の網羅的ゲノム解析に基づく遺伝子異常の機能解析と新規治療薬探索

研究課題名(英文)Functional analysis of genomic mutations and screening of novel drug, based on comprehensive genomic analysis of musculoskeletal tumors

研究代表者

平田 真(Hirata, Makoto)

国立研究開発法人国立がん研究センター・中央病院・医師

研究者番号：50401071

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：我々は組織型の多様性と希少性のため研究開発の進んでいない骨軟部腫瘍について、骨軟部腫瘍ゲノムコンソーシアムを立ち上げゲノム解析を推進している。本研究では骨軟部腫瘍のゲノム解析の結果、反復して認められた遺伝子異常について機能解析を行い、治療標的となり得る遺伝子異常の同定を進めて薬剤候補の選定を行った。

これまでの解析に基づき、脱分化型脂肪肉腫、腱滑膜巨細胞腫、軟骨肉腫などの組織型について対象とする遺伝子異常を選定した。この遺伝子異常について、これまでのゲノム解析のデータやin vitro, in vivoの実験系を組み合わせ、その機能解析を進めるとともに、治療候補となる薬剤の選定を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨軟部腫瘍は組織型が多様で希少であることから、他のがん種と比べて分子標的薬などの新規治療薬開発が遅れている。本研究を実施するにあたり、我々は骨軟部腫瘍ゲノムコンソーシアムを立ち上げ、ゲノム解析を中心としたマルチオミクス解析を実施している。しかし、そうしたゲノム解析で検出される遺伝子異常の詳細な機能解析は実施できておらず、その遺伝子異常の病的意義、治療標的としての位置づけは不明であった。本研究ではそうした遺伝子異常について機能解析を行い、治療標的となるシグナル経路、候補薬剤の選定を推進した。今後、本研究で得られた結果が骨軟部腫瘍の新規治療薬開発に向けた基礎データとなることが期待される。

研究成果の概要(英文)：We have established Japan Sarcoma Genome Consortium to perform genomic analysis or other multi-omics analysis of musculoskeletal tumors, in which progress of clinical and basic research is delayed due to their variety and rarity. Current study aimed identification of putative drugs by performing functional analysis of genomic alterations which were recurrently detected in previous genomic analysis for musculoskeletal tumors.

Based on the previous analysis, several genomic alterations, identified in some histological subtypes including dedifferentiated liposarcoma, tenosynovial giant cell tumor, and chondrosarcoma, were selected for the following functional analysis. Functional in vitro and in vivo analyses were performed in combination with analysis of previous genomic and clinical data. Putative drugs for each histological subtype have been identified in this project.

研究分野：Cancer genomics

キーワード：骨軟部腫瘍 ゲノム解析 機能解析

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

研究の学術的背景

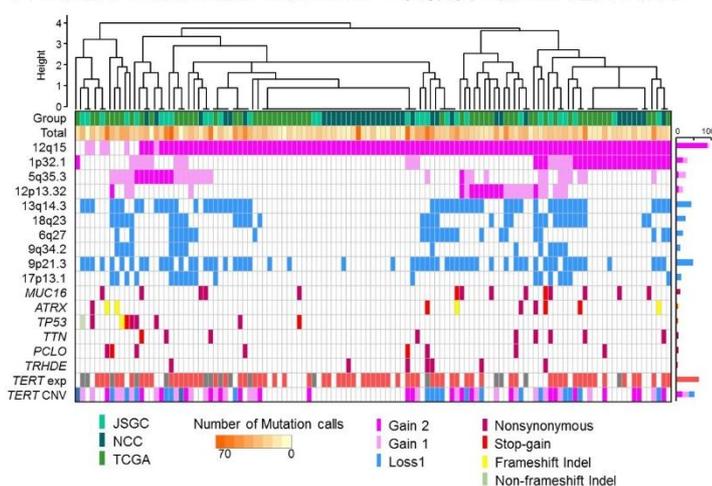
ヒトゲノム計画において 13 年間で 30 億ドルという膨大な期間と費用をかけて行われたヒトゲノム全長の解読も次世代シーケンサー (NGS: Next-Generation Sequencer) の技術革新と普及により現在では数日、1000 ドルで解読することが現実のものとなった。この技術革新により未知の配列を含むゲノム配列を網羅的に低コスト・短時間で解読することが可能となり、遺伝子異常を発生の主因とするがんの基礎研究は大きなターニングポイントを迎えることとなった。実際に 2006 年以降、ICGC (International Cancer Genome Consortium: <https://icgc.org/>) や TCGA (The Cancer Genome Atlas: <http://cancergenome.nih.gov/>) などの大規模がんゲノム解析プロジェクトの成果が多数報告されるなど、NGS を用いたがんゲノム解析研究は飛躍的に進歩した。現在ではゲノム解析技術を医療における意思決定に応用しようとするクリニカルシーケンスを導入する医療施設も登場し、がんの個別化医療実現に向けた動きが進められている。NGS を中心とした解析手法は発生頻度の高い癌腫の解析を中心に発展してきたが、骨軟部腫瘍のゲノム解析はその希少性ゆえに解析が進まず他の癌腫の後塵を拝しているのが現状である。実際に癌種では 2006 年頃から NGS を用いたゲノム解析の報告がなされてきているが、骨軟部腫瘍のゲノム解析はそれに遅れること約 7 年、2013 年からである。これらの報告では単施設で少数の検体を用いて解析を進めているものが大半であるが、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫など一部の組織型においては複数施設が共同し 100 症例を超える解析がなされているものもある。前述の TCGA では 261 症例の軟部肉腫の登録がなされ、WES による変異解析、SNP アレイによるコピー数解析、RNA シーケンズ解析の結果に加え予後を含む臨床情報を参照することが可能となっている。ICGC においてはさらにユーイング肉腫 100 例の解析結果を参照可能である [Tirode F et al, Cancer Discov 4: 1342-1353, 2014]。

本邦では 2014 年に骨軟部腫瘍診療の基幹病院となっている全国の 20 医療機関およびゲノム解析、プロテオーム解析などで実績のある 8 解析機関をバーチャルに統合した骨軟部腫瘍ゲノムコンソーシアム (JSGC: Japan Sarcoma Genome Consortium) が立ち上がった。本ゲノムコンソーシアムは申請者の研究室に事務局をおき、骨軟部腫瘍のサンプル収集とゲノム解析を進めている。コンソーシアム参加の全医療機関を統合した骨軟部腫瘍手術件数は年間 2,000 件を超え、凍結保存されている検体数は 5,000 検体以上にのぼり、希少性を克服できるだけの検体数の確保が期待されている。本コンソーシアムにおいて、これまで網羅的ゲノム解析の報告のない組織型を中心とした解析が進んでおり、申請者および連携研究者がその一部を担当し解析を進めている。本解析の結果、骨軟部腫瘍のいくつかの組織型において高頻度に認められる遺伝子異常の同定が進んだ。

組織型のひとつとして脱分化型脂肪肉腫の遺伝子異常の全体図を図 1 に示すが、この組織型の場合、体細胞遺伝子変異よりコピー数変化を多く伴う遺伝子異常のパターンを呈していた。コピー数変化を伴う遺伝子異常の場合、コピー数変化の結果がどのように腫瘍の進展に寄与しているのかを知るために、我々はコピー数変化の程度と RNA sequence 解析から得られる発現量の相関について解析を行い、コピー数依存的に有意に発現を変化させうる 42 の遺伝子をも同定している。

しかし、本ゲノムコンソーシアムはあくまでゲノム解析にその主眼をおいたプロジェクトであり、詳細な臨床情報と遺伝子異常との相関解析もすすめてはいるが、同定された個々の遺伝子異常についての詳細な機能解析を行うには至っていない。新規治療標的を見出すためには、個々の遺伝子異常について細やかに機能解析を進め、各組織型において腫瘍進展に関わる本質的な遺伝子異常を明らかにすることが重要である。

図1. 脱分化型脂肪肉腫142例において高頻度に認めた遺伝子異常



2. 研究の目的

申請者らは 2014 年に骨軟部腫瘍ゲノムコンソーシアムを立ち上げ、骨軟部腫瘍の様々な組織型におけるゲノム解析を進めている。このプロジェクトはゲノム解析が中心であり、同定された遺伝子異常の詳細な機能解析は行われていない。本研究の目的はこれまで申請者および連携研究者が中心となりゲノム解析を進めている組織型やゲノム解析の既報のある組織型を対象として、高頻度に認めた体細胞変異、コピー数異常、染色体再構成などの遺伝子異常について機能解析を進めると共に、各組織型において腫瘍進展のドライバーとなっている遺伝子異常を明らかにすることにより、新規治療標的を同定すること、さらに新規治療標的に対するドラッグスクリーニングを行い新規治療戦略の基礎を確立することである。

3. 研究の方法

ゲノム解析は、骨軟部腫瘍ゲノムコンソーシアムのリソースを用いて既に進められている。これまでそうした骨軟部腫瘍で同定された遺伝子異常について、以下のような手法により詳細にその機能を解析する。

i. 解析対象とする遺伝子異常の選定

いくつかの組織型に着目してそれぞれの組織型で高頻度に認められる遺伝子異常を機能解析の対象として選定する。具体的には脱分化型脂肪肉腫、腱滑膜巨細胞腫、軟骨肉腫などにおいて認められる遺伝子異常（ミスセンス変異、コピー数異常、融合遺伝子）を選定する。

ii. 遺伝子異常（体細胞変異、融合遺伝子、コピー数異常）の細胞レベルでの機能解析：

i. で選定した遺伝子異常について *in vitro* での機能解析を行う。解析にはその組織型の起源と考えられる組織由来の初代培養細胞やその組織に関連する細胞株、腫瘍細胞株、マウス由来初代培養細胞や MEF を用いる。これらの細胞に対してゲノム解析で得られた実際の変異遺伝子を導入する。コピー数変化については解析対象として選定した遺伝子をコピー数変化の増幅/欠失の方向に合わせて、強制発現もしくはノックダウンする。機能解析として増殖能、浸潤能、遊走能、細胞内局在の変化を評価する。また、細胞免疫染色で変異遺伝子の局在を確認する。

一部の組織型ではある染色体領域上の複数の遺伝子のコピー数変化が生じているものもあるため、これらを同時に強制発現/ノックダウンさせて細胞機能の変化を解析し、その相互作用についても検討する。融合遺伝子については融合した遺伝子各々の本来の機能解析の他、ドメイン検索を行い、融合遺伝子としての機能を予測しながら機能解析を進める。融合遺伝子として新規に同定した CTDSP2 についてはそのパートナー遺伝子上のマイクロ RNA に着目している。細胞株を用いてこのマイクロ RNA を導入し、同様に細胞機能の変化を確認する。

iii. 遺伝子異常（体細胞変異、融合遺伝子、コピー数異常）のマウスモデルでの機能解析：

既に確立している IDH1、IDH2 遺伝子改変マウス由来の組織を用いて RNA シークエンス解析等を実施し、正常軟骨組織と腫瘍組織、マウス腫瘍組織とヒト軟骨肉腫組織との比較を行う。その相同性、相違性についてデータを収集する。遺伝子発現プロファイルの結果でヒトとマウスの腫瘍で共通する遺伝子発現変化を同定し、治療標的としての可能性について模索する。

iv. i-iii. の結果、新規治療標的候補となった遺伝子異常に対するドラッグスクリーニング IDH1/2 変異については既に軟骨肉腫マウスモデルを確立済みであり、腫瘍形成も確認済みである。引き続きこれらの軟骨組織、腫瘍組織から初代培養細胞を採取し、腫瘍細胞において増殖を抑制するような低分子化合物等の薬剤スクリーニングを進める。初代培養細胞の樹立が困難な場合も想定されるため、腫瘍組織の RNAseq 解析の結果から、腫瘍の発現プロファイルを解析し、この腫瘍の進展に関わるシグナル経路の同定を進めるとともに薬剤候補の選定を行う。

4. 研究成果

i. 解析対象とする遺伝子異常の選定：

骨軟部腫瘍ゲノムコンソーシアムや他の研究プロジェクトで実施された脱分化型脂肪肉腫、腱滑膜巨細胞腫、顆粒細胞腫、軟骨肉腫等の組織型のゲノム解析結果に基づいて、遺伝子異常の選定を行った。脱分化型脂肪肉腫では9割以上に認められる CPM、SLC35E3、MDM2 の遺伝子増幅や7%で認められる DN30S 融合遺伝子、軟骨肉腫ではその約半数に認められる IDH1 もしくは IDH2 の遺伝子変異等に着目した。DN30S 融合遺伝子は骨軟部腫瘍コンソーシアムの解析において初めて同定されたものであるが、さらにこの融合遺伝子の存在を高分化型脂肪肉腫について確認したところ、DN30S 融合遺伝子は検出されず、本融合遺伝子が脱分化型脂肪肉腫に特異的なマーカーである可能性が示唆された。さらに、高分化型脂肪肉腫で異常を認めず、脱分化型脂肪肉腫においてコピー数異常を認め、コピー数依存的に遺伝子発現が変化する遺伝子の探索を行い、新たに GOS2、DGAT2 などの遺伝子を確認した。

ii. 遺伝子異常（体細胞変異、融合遺伝子、コピー数異常）の細胞レベルでの機能解析：

脱分化型脂肪肉腫について、i で選定した遺伝子異常に着目しその遺伝子異常と発現変化との関連について解析を行った。CPM、SLC35E3、MDM2 いずれにおいてもコピー数の高度な増幅を伴う検体においてその発現が亢進し、これらの発現には有意な相関があることが明らかとなった。また、DN30S 融合遺伝子についても、DN30S の発現を確認すると、融合遺伝子を持つほとんどの腫瘍組織において DN30S のコピー数増幅および発現亢進が生じていることが明らかとなった。さらに、この融合遺伝子上にコードされる MIR214 もこれに伴い、高度に発現が亢進し MIR214 と DN30S の発現の間には高い相関があることが明らかとなった。

この他、脱分化型脂肪肉腫においてコピー数依存的に発現の変化している遺伝子について高発現群と低発現群の2群に分け、予後との相関を確認した所、DGKQ および TAF9B において、高発現群において有意に予後が悪いことが確認された。DGKQ、STX18 について発現ベクターを作成し、マウス胎児線維芽細胞やヒト線維芽細胞肉腫細胞株 HT1080 などに強制発現させ、増殖能、浸潤能、遊走能等々を評価した。コントロール群と比較し強制発現群では特にこれらの細胞機能の有意な変化を認めなかった。

iii. 遺伝子異常（体細胞変異、融合遺伝子、コピー数異常）のマウスモデルでの機能解析：

既に確立している IDH1/2 変異を発現する内軟骨腫モデルマウスと Trp53-fllox マウスとの交配を進め、機能解析・ドラッグスクリーニングのための軟骨肉腫モデルマウスの準備を進めた。ヒト IDH1/2 遺伝子変異を軟骨特異的に発現する軟骨肉腫モデルマウスより腫瘍組織および正常軟

骨組織を採取し、20 検体について RNA シークエンス解析を実施した。対照群と比較して遺伝子変異群では成長板軟骨において軟骨細胞の肥大分化に関わる重要な遺伝子群の発現が変化していた。また、腫瘍組織においては軟骨組織と比較して、AKT/PI3K シグナルや Integrin シグナルなどの経路が亢進していることが明らかとなった。特に AKT/PI3K シグナルは転移巣においても亢進が確認され、同シグナル経路が腫瘍の進展に重要な役割を持っている可能性が示唆された。

iv. 新規治療標的候補となった遺伝子異常に対するドラッグスクリーニング：
iii で得られたシグナル経路解析の結果に基づいて AKT/PI3K シグナルを中心とした分子標的薬の選定を行った。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計35件（うち査読付論文 34件／うち国際共著 7件／うちオープンアクセス 23件）

1. 著者名 Sakaue Saori, FinnGen, Kanai Masahiro, Karjalainen Juha, Akiyama Masato, Kurki Mitja, Matoba Nana, Takahashi Atsushi, Hirata Makoto, Kubo Michiaki, Matsuda Koichi, Murakami Yoshinori, Daly Mark J., Kamatani Yoichiro, Okada Yukinori	4. 巻 26
2. 論文標題 Trans-biobank analysis with 676,000 individuals elucidates the association of polygenic risk scores of complex traits with human lifespan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Medicine	6. 最初と最後の頁 542 ~ 548
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41591-020-0785-8	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 Sakaue Saori, Hirata Jun, Kanai Masahiro, Suzuki Ken, Akiyama Masato, Lai Too Chun, Arayssi Thurayya, Hammoudeh Mohammed, Al Emadi Samar, Masri Basel K., Halabi Hussein, Badsha Humeira, Uthman Imad W., Saxena Richa, Padyukov Leonid, Hirata Makoto, Matsuda Koichi, Murakami Yoshinori, Kamatani Yoichiro, Okada Yukinori	4. 巻 11
2. 論文標題 Dimensionality reduction reveals fine-scale structure in the Japanese population with consequences for polygenic risk prediction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1569
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-15194-z	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 Sakai Kensuke, Hirata Makoto, Matsuda Koichi, et al.	4. 巻 10
2. 論文標題 Identification of a novel uterine leiomyoma GWAS locus in a Japanese population	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1024
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-58066-8	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 Matoba Nana, Akiyama Masato, Ishigaki Kazuyoshi, Kanai Masahiro, Takahashi Atsushi, Momozawa Yukihide, Ikegawa Shiro, Ikeda Masashi, Iwata Nakao, Hirata Makoto, Matsuda Koichi, Murakami Yoshinori, Kubo Michiaki, Kamatani Yoichiro, Okada Yukinori	4. 巻 4
2. 論文標題 GWAS of 165,084 Japanese individuals identified nine loci associated with dietary habits	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Human Behaviour	6. 最初と最後の頁 308 ~ 316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41562-019-0805-1	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 -

1. 著者名 Hirata Makoto, Matsuda Koichi, et al.	4. 巻 10
2. 論文標題 Integrated exome and RNA sequencing of dedifferentiated liposarcoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 5683
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-13286-z	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 ClarkDW, Hirata M, Wilson JF, et al.	4. 巻 10
2. 論文標題 Associations of autozygosity with a broad range of human phenotypes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 4957
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-12283-6	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 Terao Chikashi, Momozawa Yukihide, Ishigaki Kazuyoshi, Kawakami Eiryō, Akiyama Masato, Loh Po-Ru, Genovese Giulio, Sugishita Hiroki, Ohta Tazro, Hirata Makoto, Perry John R. B., Matsuda Koichi, Murakami Yoshinori, Kubo Michiaki, Kamatani Yoichiro	4. 巻 10
2. 論文標題 GWAS of mosaic loss of chromosome Y highlights genetic effects on blood cell differentiation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 4719
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-12705-5	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 Akiyama Masato, Hirata Makoto, Kamatani Yoichiro, et al.	4. 巻 10
2. 論文標題 Characterizing rare and low-frequency height-associated variants in the Japanese population	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 4393
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-12276-5	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 Sakaue Saori, Akiyama Masato, Hirata Makoto, Matsuda Koichi, Murakami Yoshinori, Kubo Michiaki, Kamatani Yoichiro, Okada Yukinori	4. 巻 28
2. 論文標題 Functional variants in ADH1B and ALDH2 are non-additively associated with all-cause mortality in Japanese population	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 378 ~ 382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41431-019-0518-y	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 Masuda Tatsuo, Low Siew-Kee, Akiyama Masato, Hirata Makoto, Ueda Yutaka, Matsuda Koichi, Kimura Tadashi, Murakami Yoshinori, Kubo Michiaki, Kamatani Yoichiro, Okada Yukinori	4. 巻 28
2. 論文標題 GWAS of five gynecologic diseases and cross-trait analysis in Japanese	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 95 ~ 107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41431-019-0495-1	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 -

1. 著者名 Momozawa Yukihide, Iwasaki Yusuke, Hirata Makoto, Liu Xiaoxi, Kamatani Yoichiro, Takahashi Atsushi, Sugano Kokichi, Yoshida Teruhiko, Murakami Yoshinori, Matsuda Koichi, Nakagawa Hidewaki, Spurdle Amanda B, Kubo Michiaki	4. 巻 112
2. 論文標題 Germline Pathogenic Variants in 7636 Japanese Patients With Prostate Cancer and 12?366 Controls	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JNCI: Journal of the National Cancer Institute	6. 最初と最後の頁 369-376
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jnci/djz124	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 Tsuda Yusuke, Hirata Makoto, Matsuda Koichi, et al.	4. 巻 145
2. 論文標題 Massively parallel sequencing of tenosynovial giant cell tumors reveals novel CSF1 fusion transcripts and novel somatic CBL mutations	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 3276 ~ 3284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.32421	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 Matoba Nana, Akiyama Masato, Ishigaki Kazuyoshi, Kanai Masahiro, Takahashi Atsushi, Momozawa Yukihide, Ikegawa Shiro, Ikeda Masashi, Iwata Nakao, Hirata Makoto, Matsuda Koichi, Kubo Michiaki, Okada Yukinori, Kamatani Yoichiro	4. 巻 3
2. 論文標題 GWAS of smoking behaviour in 165,436 Japanese people reveals seven new loci and shared genetic architecture	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Human Behaviour	6. 最初と最後の頁 471 ~ 477
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41562-019-0557-y	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 Nakatochi Masahiro, Hirata Makoto, Matsuo Hirotaka, et al.	4. 巻 2
2. 論文標題 Genome-wide meta-analysis identifies multiple novel loci associated with serum uric acid levels in Japanese individuals	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-019-0339-0	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 Malik R, Hirata M, Dichgans M, et al.	4. 巻 51
2. 論文標題 Multi-ancestry genome-wide gene-smoking interaction study of 387,272 individuals identifies new loci associated with serum lipids	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Genetics	6. 最初と最後の頁 636 ~ 648
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41588-019-0378-y	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 Larsson Susanna C., Traylor Matthew, Burgess Stephen, Boncoraglio Giorgio B., Jern Christina, Michaelsson Karl, Markus Hugh S., for the MEGASTROKE project of the International Stroke Genetics Consortium	4. 巻 92
2. 論文標題 Serum magnesium and calcium levels in relation to ischemic stroke	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurology	6. 最初と最後の頁 e944-e950
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/WNL.0000000000007001	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 Suzuki Ken, Hirata Makoto, Kadowaki Takashi, et al.	4. 巻 51
2. 論文標題 Identification of 28 new susceptibility loci for type 2 diabetes in the Japanese population	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Genetics	6. 最初と最後の頁 379 ~ 386
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41588-018-0332-4	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 de Vries PS, Makoto Hirata, Morrison AC, et al.	4. 巻 188
2. 論文標題 Multiancestry Genome-Wide Association Study of Lipid Levels Incorporating Gene-Alcohol Interactions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Epidemiology	6. 最初と最後の頁 1033 ~ 1054
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/aje/kwz005	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 Hirata Jun, Hosomichi Kazuyoshi, Sakaue Saori, Kanai Masahiro, Nakaoka Hirofumi, Ishigaki Kazuyoshi, Suzuki Ken, Akiyama Masato, Kishikawa Toshihiro, Ogawa Kotaro, Masuda Tatsuo, Yamamoto Kenichi, Hirata Makoto, Matsuda Koichi, Momozawa Yukihide, Inoue Ituro, Kubo Michiaki, Kamatani Yoichiro, Okada Yukinori	4. 巻 51
2. 論文標題 Genetic and phenotypic landscape of the major histocompatibility complex region in the Japanese population	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Genetics	6. 最初と最後の頁 470 ~ 480
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41588-018-0336-0	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 Okazaki Shuhei, Hirata Makoto, Ihara Masafumi, et al.	4. 巻 139
2. 論文標題 Moyamoya Disease Susceptibility Variant RNF213 p.R4810K Increases the Risk of Ischemic Stroke Attributable to Large-Artery Atherosclerosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation	6. 最初と最後の頁 295 ~ 298
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038439	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 Sekimizu Masaya, Hirata Makoto, Ichikawa Hitoshi, et al.	4. 巻 58
2. 論文標題 Frequent mutations of genes encoding vacuolar H ⁺ ATPase components in granular cell tumors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genes, Chromosomes and Cancer	6. 最初と最後の頁 373 ~ 380
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/gcc.22727	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 Yodsurang Varalee, Hirata Makoto, Matsuda Koichi, et al.	4. 巻 13
2. 論文標題 Genome-wide association study (GWAS) of ovarian cancer in Japanese predicted regulatory variants in 22q13.1	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0209096
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0209096	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 Takeuchi Fumihiko, Hirata Makoto, Kato Norihiro, et al.	4. 巻 9
2. 論文標題 Interethnic analyses of blood pressure loci in populations of East Asian and European descent	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 5052
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-07345-0	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 Momozawa Yukihide, Iwasaki Yusuke, Parsons Michael T., Kamatani Yoichiro, Takahashi Atsushi, Tamura Chieko, Katagiri Toyomasa, Yoshida Teruhiko, Nakamura Seigo, Sugano Kokichi, Miki Yoshio, Hirata Makoto, Matsuda Koichi, Spurdle Amanda B., Kubo Michiaki	4. 巻 9
2. 論文標題 Germline pathogenic variants of 11 breast cancer genes in 7,051 Japanese patients and 11,241 controls	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 4083
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-06581-8	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 Tanikawa Chizu, Kamatani Yoichiro, Hirata Makoto, Matsuda Koichi, et al.	4. 巻 109
2. 論文標題 Genome-wide association study identifies gastric cancer susceptibility loci at 12q24.11-12 and 20q11.21	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4015 ~ 4024
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13815	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 Feitosa MF, Hirata M, Levy D, et al.	4. 巻 13
2. 論文標題 Novel genetic associations for blood pressure identified via gene-alcohol interaction in up to 570K individuals across multiple ancestries	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0198166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0198166	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 Horikoshi Momoko, Day Felix R., Akiyama Masato, Hirata Makoto, Kamatani Yoichiro, Matsuda Koichi, Ishigaki Kazuyoshi, Kanai Masahiro, Wright Hollis, Toro Carlos A., Ojeda Sergio R., Lomniczi Alejandro, Kubo Michiaki, Ong Ken K., Perry John. R. B.	4. 巻 9
2. 論文標題 Elucidating the genetic architecture of reproductive ageing in the Japanese population	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1977
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-04398-z	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 Shiga Yukihiko, Hirata Makoto, Kubo Michiaki, et al.	4. 巻 27
2. 論文標題 Genome-wide association study identifies seven novel susceptibility loci for primary open-angle glaucoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Human Molecular Genetics	6. 最初と最後の頁 1486 ~ 1496
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddy053	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 Shiga Yukihiko, Akiyama Masato, Hirata Makoto, et al.	4. 巻 49
2. 論文標題 Genome-wide association study identifies seven novel susceptibility loci for primary open-angle glaucoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nat Genet	6. 最初と最後の頁 1458-1467
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddy053	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 Kanai Masahiro, Akiyama Masato, Takahashi Atsushi, Matoba Nana, Momozawa Yukihide, Ikeda Masashi, Iwata Nakao, Ikegawa Shiro, Hirata Makoto, Matsuda Koichi, Kubo Michiaki, Okada Yukinori, Kamatani Yoichiro	4. 巻 in press
2. 論文標題 Genetic analysis of quantitative traits in the Japanese population links cell types to complex human diseases	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nat Genet	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41588-018-0047-6	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 Yodsurang Varalee, Tanikawa Chizu, Miyamoto Takafumi, Lo Paulisally Hau Yi, Hirata Makoto, Matsuda Koichi	4. 巻 8
2. 論文標題 Identification of a novel p53 target, COL17A1, that inhibits breast cancer cell migration and invasion	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 55790-55803
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.18433	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 Akiyama Masato, Okada Yukinori, Hirata Makoto, et al	4. 巻 49
2. 論文標題 Genome-wide association study identifies 112 new loci for body mass index in the Japanese population	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nat Genet	6. 最初と最後の頁 1458 ~ 1467
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ng.3951	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 Tsuda Yusuke, Tanikawa Chizu, Miyamoto Takafumi, Hirata Makoto, Yodsurang Varalee, Zhang Yaozhong, Imoto Seiya, Yamaguchi Rui, Miyano Satoru, Takayanagi Hiroshi, Kawano Hirotaka, Nakagawa Hidewaki, Tanaka Sakae, Matsuda Koichi	4. 巻 7
2. 論文標題 Identification of a p53 target, CD137L, that mediates growth suppression and immune response of osteosarcoma cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10739
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/s41598-017-11208-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 Takahashi Yukie, Tanikawa Chizu, Miyamoto Takafumi, Hirata Makoto, Wang Guanxiong, Ueda Koji, Komatsu Tsunehiko, Matsuda Koichi	4. 巻 51
2. 論文標題 Regulation of tubular recycling endosome biogenesis by the p53-MICALL1 pathway	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int J Oncol.	6. 最初と最後の頁 724 ~ 736
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2017.4060	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 Miyamoto Takafumi, Lo Paulisally Hau Yi, Saichi Naomi, Ueda Koji, Hirata Makoto, Tanikawa Chizu, Matsuda Koichi	4. 巻 3
2. 論文標題 Argininosuccinate synthase 1 is an intrinsic Akt repressor transactivated by p53	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Adv	6. 最初と最後の頁 e1603204 ~
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.1603204	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計17件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 田辺記子, 角南久仁子, 市川仁, 久保崇, 加藤護, 藤原豊, 下村昭彦, 小山隆文, 柿島裕樹, 北見繭子, 清水俊雄, 菅野康吉, 平田真, 平岡伸介, 田村研治, 吉田輝彦, 藤原康弘, 河野隆志, 山本昇
2. 発表標題 NCCオンコパネルを用いたがん遺伝子プロファイリング研究 (TOP-GEARプロジェクト第2期) における生殖細胞系列病的バリエーション検出症例の特徴
3. 学会等名 第17回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平田 真、田辺 記子、吉田 輝彦
2. 発表標題 Precision Medicineに向けて求められるチーム医療
3. 学会等名 第17回日本臨床腫瘍学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平田 真、浅野 尚文、片山 琴絵、中川 英刀、川井 章、山口 類、市川 仁、松田 浩一、骨軟部腫瘍ゲノムコンソーシアム
2. 発表標題 脱分化型脂肪肉腫119例の網羅的ゲノム解析
3. 学会等名 第52回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Makoto Hirata, Naofumi Asano, Kotoe Katayama, Hidewaki Nakagawa, Akira Kawai, Rui Yamaguchi, Hitoshi Ichikawa, Koichi Matsuda, Japan Sarcoma Genome Consortium
2. 発表標題 Integrated Exome and RNA Sequencing of Dedifferentiated Liposarcoma
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平田 真
2. 発表標題 がん関連遺伝子プロファイリング検査における 二次的所見の取り扱い
3. 学会等名 第1回遺伝性腫瘍アドバンスドセミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hirata, Makoto
2. 発表標題 Establishment of Japan Sarcoma Genome Consortium
3. 学会等名 Asia - Pacific Scientific Workshop (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平田 真、Jay Wunder、Benjamin Alman、松田 浩一
2. 発表標題 ヒト変異型IDH1/IDH2発現肉腫マウスモデルの確立
3. 学会等名 第13回関東骨軟部腫瘍の基礎を語る会 春のセミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松田 浩一、平田 真、村上 善則
2. 発表標題 臨床情報データベースに基づくバイオバンク・ジャパン試料検索システムの構築
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉田 輝彦、青柳 一彦、牛尼 美年子、後藤 政広、坂本 裕美、田辺 記子、平田 真、菅野 康吉
2. 発表標題 NGS時代の遺伝性腫瘍診療の遺伝カウンセリングの現場から
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松田 浩一、平田 真、武藤 香織、永井 亜貴子、森崎 隆幸、村上 善則
2. 発表標題 臨床情報データベースに基づくバイオバンク・ジャパン試料検索システムの構築
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第63回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 的場 奈々、秋山 雅人、石垣 和慶、金井 仁弘、高橋 篤、桃沢 幸秀、池川 志郎、池田 匡志、岩田 仲生、平田 真、松田 浩一、久保 充明、岡田 随象、鎌谷 洋一郎
2. 発表標題 喫煙，飲酒や食生活への遺伝的寄与に基づく多因子疾患との遺伝学的関連の解明
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第63回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hirata M, Asano N, Katayama K, Yamaguchi R, Ichikawa H, Matsuda K, et al.
2. 発表標題 Integrated Whole Exome and RNA Sequencing for Dedifferentiated Liposarcoma
3. 学会等名 CTOS2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 平田 真、浅野 尚文、片山 琴絵、中川 英刀、川井 章、山口 類、市川 仁、松田 浩一、骨軟部腫瘍ゲノムコンソーシアム
2. 発表標題 脱分化型脂肪肉腫119例の網羅的ゲノム解析
3. 学会等名 第2回日本サルコーマ治療研究会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 平田 真、Benjamin A. Alman、Jay S. Wunder、松田 浩一
2. 発表標題 IDH1/2変異発現マウスを用いた新規内軟骨腫症モデルの検討
3. 学会等名 第14回 関東骨軟部腫瘍の基礎を語る会 春のセミナー
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 平田 真、井元 清哉、湯地 晃一郎、古川 洋一、村上 善則、松田 浩一
2. 発表標題 臨床情報データベースに基づくバイオバンク・ジャパン試料検索システムの構築
3. 学会等名 日本人類遺伝学会 第62回大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Makoto Hirata, Nalan Gokgoz, Qingxia Wei, Shing Sato, Yuning J Tang, Irene L Andrulis, Benjamin A Alman, Jay S Wunder.
2. 発表標題 IDH Mutations and 2HG Levels Predict Survival in Chondrosarcoma.
3. 学会等名 The 19th International Society of Limb Salvage General Meeting. (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 平田 真、井元 清哉、湯地 晃一郎、古川 洋一、村上 善則、松田 浩一
2. 発表標題 臨床情報データベースに基づくバイオバンク・ジャパン試料検索システムの構築.
3. 学会等名 第76回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 谷内田 真一	4. 発行年 2018年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 202
3. 書名 がん不均一性を理解し、治療抵抗性に挑む / ゲノム解析による骨軟部腫瘍の多様性の解明と治療標的・バイオマーカーの探索	

1. 著者名 平田 真ほか	4. 発行年 2017年
2. 出版社 アークメディア	5. 総ページ数 552
3. 書名 骨軟部腫瘍の診断と治療 / 骨軟部腫瘍ゲノムコンソーシアム	

〔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
---------------------------	-----------------------	----