

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月3日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08689

研究課題名(和文) 遺伝子コピー数プロファイルによる非浸潤性乳腺・大腸腫瘍の進展リスク予知

研究課題名(英文) Progression risk assessment of non-invasive breast and colorectal tumors as revealed by gene copy-number profile

研究代表者

杉原 洋行 (Sugihara, Hiroyuki)

滋賀医科大学・医学部・教授

研究者番号：30171169

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、基本的にランダムかつ不可逆的に変化する遺伝子コピー数のパターン(CNP)を利用して、大腸癌の早期から進行期へ、乳癌の乳管内癌(DCIS)から浸潤癌(IDC)へ進行しないものを特定し、進行期への進展に関わるゲノム変化をよく反映した遺伝子変化を明らかにすることを旨とした。その結果、乳癌ではゲノム変化は進展に関わらず安定でリスク評価適していたが、IDCに進展しないDCISは見つけれなかった。腺腫由来の大腸癌では進展後期までゲノム変化が頻発したが、腺腫を経ないゲノムの安定な一群が7%存在した。進展リスクの予知に有用な遺伝子(乳癌ではGATA3、TP53、大腸癌ではDCC等)を抽出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

早期発見早期治療はがん死亡率の減少に効果を上げているが、過剰診断、過剰治療の問題が存在する。非浸潤性(早期)乳癌のうち浸潤癌に進行するものは25%から50%と言われている。これは追跡期間が限られているためなのか、いくら待っても進行しないものがあるのかはよく分かっていない。本研究では、後者であるという作業仮説を立て、遺伝子コピー数の特徴で乳癌、大腸癌をいくつかの系譜に分け、その中で早期癌(非浸潤性腫瘍)や良性腫瘍だけから成る腫瘍群を探索したが、結果的には存在しなかった。これらのことから、すべての乳腺や大腸の非浸潤性腫瘍は進行癌になる素質を持っており、早期治療を怠ってはならないことが分かった。

研究成果の概要(英文)：Using gene copy-number profile (CNP) that changes in basically random and irreversible manner, we aimed to identify, if present, the early tumor lineages that do not invade extraductal or extramucosal tissue in breast and colorectum, respectively, and to specify the genes that well reflect tumor progression. Consequently, 1) breast cancer (BC) is found suitable for progression risk prediction since gene CNP was very stable in BC. However, we could not identify the ductal carcinoma in situ (DCIS) that never progress to invasive ductal carcinoma (IDC). 2) In colorectal cancer (CRC) deriving from adenoma, genomic changes were added frequently even in the late stage, whereas 7% of CRC was found stable and not derived from adenoma. We extracted genes useful for progression risk prediction: GATA3 and TP53 in BC and DCC etc. in CRC.

研究分野：人体病理学へのゲノム科学の応用

キーワード：進展リスク アレイCGH解析 乳癌 大腸癌 階層的クラスタリング

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

- 一般に癌の発生には遺伝子変化がランダムかつ不可逆的に蓄積する中で、特定の遺伝子セットに変化が出揃うことが必要である。それらが出揃った時点では、他に多くの(コピー数変化を含む) 遺伝子変化が共存しているため、同じ種類の腫瘍であってもその中の任意の二つの腫瘍が全く同じゲノム構成を示すことはない。腫瘍生長のキネティクスから考えると、径 **1 cm** の腫瘍は、三次元生長の場合、既に癌の自然史の **3/4** を経過しており [Fujita S. *Pathol Res Pract* **163: 297-309, 1978**]、粘膜内癌のような二次元生長の場合でも自然史の **2/3** は終わっている。個々のゲノム変化そのものはランダムに蓄積するが、径 **1 cm** の時点で蓄積したゲノム DNA 変化のプロファイルは、既に腫瘍の運命を決定論的に支配するまでになっていると考えられる。したがって、遺伝子コピー数プロファイルという腫瘍に内在する個性を利用して、初期・早期病変の進行癌への進展リスクを、腫瘍ごとに個別に評価することができると考えた [杉原洋行他: 生体の科学 **62:541-545, 2011**]。そしてそのことは、これまで分化型および未分化型胃癌を使って実際に示して来た。未分化型早期胃癌ではそのほぼすべてが、分化型の非浸潤性胃腫瘍ではその約 **20%** が進行胃癌に近い遺伝子コピー数プロファイル (CNP) を示し、両方で進展リスクが大きく異なることが分かった [Nakayama T et al. *BMC Cancer* **10:311, 2010**; Sonoda A, et al. *BMC Med Genomics* **6:25, 2013**; Vo et al. *BMC Med Genomics* **8:6, 2015**]。
- 近年、エピゲノムや次世代シーケンサのデータが蓄積されてきた。エピゲノムの変化は発癌の最初期にかかわることが分かりつつあるが、組織環境によっても変化し得るので、がんの個性の評価には適さない。また、網羅的シーケンサデータの蓄積によって分かってきたことは、正常細胞での加齢による変異の蓄積も高い感度で検出される一方、特定の腫瘍において重要な個々の遺伝子の変異は、それほど頻度の高いものではないということである。コピー数変化の場合、正常細胞で検出される変化はほとんどない一方、癌では高頻度に検出されるという感度の高さに利点がある。もう一つの利点は、コピー数の増減が遺伝子発現の増減にリンクしていることである。これは、ある遺伝子のコピー数の増減が自然選択されるためには、その遺伝子産物の発現が平行して変化していることが必要と考えられるからである。遺伝子発現の変化を免疫組織化学的に評価できれば、研究の結果を臨床に応用しやすい。
- 遺伝子レベルの診断では、腫瘍内のどこをサンプリングしても評価のできる初期の **truncal** なゲノム変化を捉えることが重要である。私たちはこれまで、個々の腫瘍の **multi-sampling study** によって、サンプル間の共通性の高い変化を初期変化として特定する研究をしてきた [Peng D-F et al. *J Pathol* **201: 439-450, 2003**; Peng D-F et al. *J Pathol* **203:884-895, 2004**]。
- 本研究は、以上のように、これまで経験を蓄積してきた遺伝子 CNP の解析を、近年増加しているが、その一部しか浸潤癌にならないと考えられている大腸と乳線の非浸潤性腫瘍の進展リスク予知に適用した。そのさい、**multi-sampling study** として、各腫瘍の粘膜部(非浸潤部) 浸潤部、転移部および前癌病変である大腸腺腫、乳線の乳頭腫で遺伝子 CNP を調べた。そして染色体レベルの CNP (**penetrance plot**) のサンプル間での違いとともに、遺伝子レベルの CNP のサンプル間、腫瘍間の系譜としての共通性についてのデータを、階層的クラスタリングの手法で明らかにし、前癌病変や非浸潤性腫瘍が系譜上、浸潤癌とどの程度連続しているのかを評価することによって、それらの進展リスクを予知しようとした。

2. 研究の目的

- 腫瘍ではゲノム変化がランダムかつ不可逆的に蓄積することから、その遺伝子 CNP は個々の腫瘍に固有のパタンを示す。共通の CNP を持つ初期から進行期の癌をクラスタリングによって一つの系譜としてまとめ、
- 各系譜の早期癌/進行癌比から進展リスクを評価するアプローチを、乳癌と大腸癌について行い、
- その上で、胃でみられたような、初期病変だけから成るクラスタが乳線の乳頭腫や大腸の腺腫でも存在するか、進展リスクの高さによって乳癌や大腸癌を分類できるか、進展リスクにかかわる形態変化や遺伝子変化の特定と、その遺伝子の蛋白レベルでの発現の確認を行い、生検段階での治療適応の判断に役立つ、ゲノム変化の裏づけのある特徴を抽出することを目的とした。

3. 研究の方法 [Vo et al. *BMC Med Genomics* **8:6, 2015**; Kitamura et al. *Pathobiology* **2018**; Duong, et al. *Pathobiology* **2019**]

1) 乳癌、大腸癌のアレイ CGH 解析

滋賀医科大学附属病院の症例から、乳線の非浸潤癌 (DCIS) 22 例、浸潤癌 (IDC) 30 例、乳頭腫 12 例、左側大腸でマイクロサテライト不安定性を示さない (MSH6 と PMS2 のサイレンシングの無いことを免疫組織化学的に確認) 染色体不安定 (CIN) 型の大腸癌の外科手術材料 28 例、内視鏡切除 (ESD) 材料 20 例を用いた。

乳腺では、非浸潤部、浸潤部、乳頭腫、リンパ節転移部から、大腸では、粘膜内に腺腫成分を含む大腸癌 32 例、選手成分を含まない大腸癌 16 例の手術材料 4 例、および大腸の腺腫内癌の内視鏡切除材料 4 例について、非浸潤部と浸潤部から、レーザマイクロダイセクションで検体を採取し、Proteinase K 処理後検体を DNA チップ研究所に送付した。各検体について、DNA の抽出・精製、増幅、標識を行った後に、60K ゲノム DNA マイクロアレイに対してハイブリダイゼーションを行い、アレイリーダーでデータを読み取り、normalization 等の処理を DNA チップ研究所に委託した。

得られたゲノム DNA コピー数プロファイルを、乳癌では浸潤部のある腫瘍の浸潤部と非浸潤部（乳頭腫成分と非乳頭腫成分）および浸潤部のない DCIS との間で、大腸癌では粘膜内癌（内視鏡切除材料）と進行癌の、それぞれ癌部（粘膜外浸潤部とリンパ節転移部）と腺腫部分で、染色体レベルで比較した。

2) アレイ CGH データのクラスタリングと、クラスタ判別能の高い遺伝子の抽出

まず、CGH データから、遺伝子ごとに、遺伝子内の各マイクロアレイプローブの蛍光比 (T/R) を平均し、その平均値を用いた。乳腺、大腸のそれぞれのサンプル全体に対して、遺伝子サイズを変えながら、繰り返し階層的クラスタ解析を行い、再現性の高いクラスタリング結果となる遺伝子サイズを 2 - 3 に絞り、乳腺ではその中で、同一症例の検体がクラスタリングの樹形図内で隣接しないことが最小になるように、遺伝子サイズを、4 プローブ以上を含むものに決定した。大腸では同一症例のサンプル間での変動が大きく、この最小化が困難であったので、各クラスタの均一性の高い、9 プローブ以上を含む大きな遺伝子でクラスタリングを行った。

臨床病理学的特徴をクラスタ間で比較した。

クラスタ間でアレイ上のすべての protein-encoding genes (14,000 余り) に対して t 検定 (Welch) と Bonferroni 補正を行ない、コピー数の有意な差を示す遺伝子を抽出した。

3) コピー数の増減が発現と平行する遺伝子の抽出

クラスタ間で判別能の高い遺伝子として抽出された遺伝子の内、(特にコピー数の増加が顕著なものの中で) その機能が腫瘍の生長にリンクし、かつ遺伝子産物に対する抗体が入手可能なものを選び、発現が遺伝子コピー数の変化と平行しているかどうかを免疫組織化学的に調べた。

この時点で抽出されてくる遺伝子のゲノムコピー数変化の大半は、passenger 的な変化であり、driver 的な変化は少ないと考えられるため、抗体の検討をする前に、がん関連遺伝子であるかどうか調べた。

4) 新たなサンプルでの再現性の検証と FISH によるアレイ CGH 結果の validation

当初、乳癌、大腸癌のそれぞれを 2 群に分けて結果を突き合わせる予定であったが、症例間の結果のばらつきが当初の予想より大きく、これらを 2 群に分けて再現性を評価することが困難と判断し、すべてを合わせてクラスタ解析を行った。

Her2 の増幅を FISH で確認した 7 サンプルと、増幅の無かった 8 サンプルのアレイ CGH の結果と突き合わせ、結果が完全に一致したことを確認した。[Kitamura et al., Pathobiology 2018]

5) 多数例での免疫染色によるリスク診断の検証

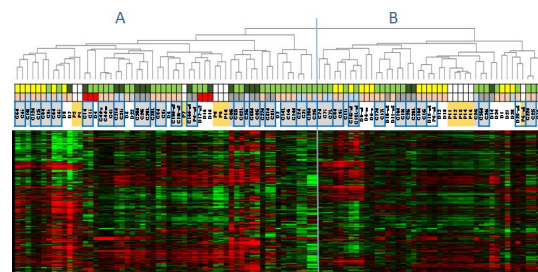
ゲノムコピー数変化と平行した遺伝子産物の変化を捉えることのできる抗体を使って、多数検体で、その実用可能性を乳癌では評価したが、大腸癌では今後行う予定である。

4. 研究成果

1) 乳腺の DCIS および乳頭腫の進展リスク

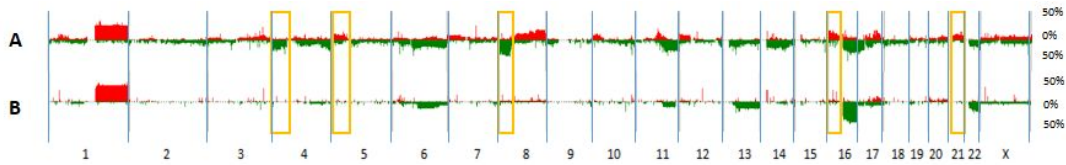
- 乳頭腫 12 例、DCIS 24 例、IDC 33 例から採取した計 101 サンプルを解析した。これらに対して、上記で optimize した、4 プローブ以上を含むサイズの遺伝子を使ってクラスタリングを行うと、樹形図上で、同一症例のサンプルがすべて隣接した (下図の青枠)。

- このクラスタリングによって、各サンプルの遺伝子 CNP は二つ (A と B) のクラスタに分かれた。A は B よりも IDC/DCIS 比、核グレードが高く、Her2 陽性のすべてを含み、進展リスクが高いと考えられた。一方、luminal A-like は B に有意に多かった。しかし、リンパ節転移リスクには差が無かった。リンパ節転移でみられた 7p+, 10p+, Xq+ は DCIS には見られず、late events として起こっていたが、他の多くの染色体では DCIS の段階からコピー数変化 (クラスタ A では gain の増加、クラスタ B では loss の増加) がリンパ節転移陽性例で目立っていた。



様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

- 乳癌全体として DCIS になく IDC でみられた有意な染色体コピー数変化は 6q- 以外はほとんどなかったが、クラスタごとに染色体コピー数を比較すると、DCIS にはなく、IDC で出現する変化が (A では 7p+, 10p+, Xq+ が浸潤部から、B では 11q-, 22q- が非浸潤部から) 低頻度ながら検出できた。クラスタ A とクラスタ B を比べると、5p+, 8p-, 8q+, 12p+, 14q-, 16p+ はクラスタ A の IDC に多く、(下図の黄枠は $P < 0.05$)、特に gain は非浸潤部から見られる truncal な変化であることが多く、進展リスクの高い DCIS のマーカーになり得る。また、リンパ節転移症例には非浸潤部から 16q- が乏しく、(intrinsic subtype にかかわらず) DCIS に 16q- があれば、リンパ節転移リスクは低いと言えそうである。



2) 乳癌の進展リスクにかかわる遺伝子

- A と B の識別に有用な乳癌関連遺伝子を 9 遺伝子 (*GATA3*, *TP53*, *TET2*, *NCOR1*, *NOTCH2*, *PIC3CA*, *CREBBP*, *MYC*, and *ERBB2* in decreasing order of significance) を特定した。これらはクラスタ間でコピー数に有意差があり、かつ遺伝子コピー数が染色体コピー数や遺伝子機能と concordant なものとして抽出した。
- 抽出した遺伝子の中から、発現上昇が期待され、抗体も入手できる *GATA3* を選び、免疫染色の結果とコピー数の増加の有無を対比させたが、有意な関係は見いだせなかった。上述の 8q+ の標的遺伝子と考えられる *MYC* についても検討を予定している。

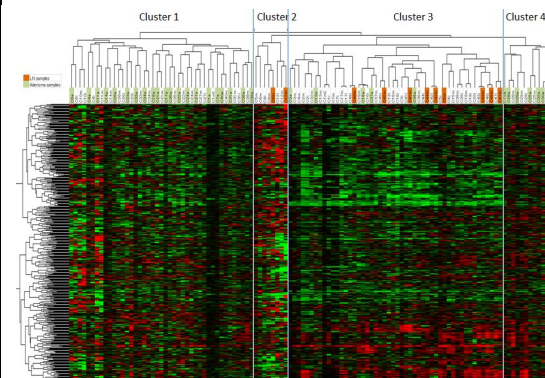
3) 乳頭腫から乳癌への進展リスク

- 乳頭腫の 12 例は、乳頭腫のみのクラスタを作らず、6 例ずつクラスタ A と B に分布し、乳頭腫からいずれの系譜の乳癌へも進展できることが示唆された。実際、クラスタ A の papilloma の 1 例で微小な CK5/6 陰性の癌巣が見つかった。また、クラスタ B の中に、癌と papilloma が共通の染色体異常を複数持っていたものも存在したので、papilloma-carcinoma sequence は両クラスタともに少なからず存在すると考えられた。
- 最終的に、乳頭腫、apocrine 癌を除いた DCIS 22 例、IDC 30 例からの計 83 サンプルについて、論文にまとめた [Kitamura et al., Pathobiology 2018]

4) 腺腫由来大腸癌と de novo 大腸癌の頻度とその特徴の比較

48 例 (腺腫成分のある/ない C+A/C-A が 32 例/16 例) 112 サンプルについて、マイクロアレイデータを解析した結果、

- 染色体変化 (penetrance plot) は、腺腫では (18q-, 20p/q+ が低頻度で見られた他は) ほとんど変化がなかった。癌の粘膜部 (m) と浸潤部 (i) は増減のパターンが (浸潤部で 8q+ と 15q- が多かった以外は) ほぼ同じであったが、リンパ節転移部 (In) では欠失が乏しいのが特徴的であった。
- 4p- が C+A より C-A に有意に多く見られたが、これが de novo 癌の特徴であるのかどうかを明らかにするために、階層的クラスタ解析を行うと、全サンプルは 4 クラスタに別れ、クラスタ 1、クラスタ 4 とクラスタ 3 の大半が C+A、クラスタ 2 とクラスタ 3 の一部が C-A であった。48 例中 12 例で、同一症例のサンプルが異なるクラスタに分かれた。その場合、クラスタ 1、クラスタ 2、クラスタ 4 に腺腫ないし m 病変が分布し、それらの腫瘍のより進展した i や In がクラスタ 3 に含まれた。また上記の 4p- は、クラスタ 3 に特徴的に見られた。これらのことから、4p- は de novo 癌の特徴ではなく、腺腫由来癌が進展し、腺腫成分を失ったものに特徴的であることが分かった。
- リンパ節転移はクラスタ 2、とクラスタ 3 のみに見られたが、クラスタ 2 の 4 例中 2 例で m 成分がクラスタ 2 に、i や In 成分がクラスタ 3 にあり、腺腫成分は (切除時には) ないものの、late event が頻発する adenoma-carcinoma sequence 型と考えられた。一方他の 2 例は m 成分から In 成分までクラスタ 2 に含まれ、染色体変化が m から In までほとんど変わらなかった。このゲノムの安定な一群こそが de novo 型の癌と考えられ、その頻度は手術検体の 7% であった。



5) CIN 型の左側大腸癌で、内視鏡的に採取されたものと手術切除されたものとの比較

- ESD 材料はクラスタ 1、クラスタ 3、クラスタ 4 に分布した。クラスタ 3 に含まれる ESD

症例は、他よりもリンパ節転移リスクが高いと予知できる可能性がある。クラスタ 1 + 4 の腺腫とクラスタ 3 の腺腫でコピー数に差のある遺伝子については 6) 参照。

- またクラスタ 1 は 11 サンプル中 10 サンプルが ESD 材料であり、粘膜下浸潤癌の 1 例を除いて粘膜内癌または腺腫であった。このクラスタはそのままでは進展リスクの低いものが集まっているのだが、うち 2 例は癌成分が染色体変化を付加してクラスタ 3 に分布していた。このように、late event が多発する大腸癌では、このクラスタリングの手法で、系譜として進展リスクの低いものを抽出することは困難であることが分かった。

6) 大腸癌の進展リスクにかかわる遺伝子

- 進展リスクの予知に有用な遺伝子として、クラスタ 1+4 とクラスタ 3 との間でコピー数に有意差のある遺伝子を探索した。その結果、Bonferroni 補正後の t 検定で有意な遺伝子として 98 遺伝子が抽出されたが、そのうちの 47 遺伝子は、18q に存在し、*DCC*、*SMAD2*、*SMAD7* を含む複数のがん抑制遺伝子を含んでいた。
- クラスタ 1 + 4 の腺腫とクラスタ 3 の腺腫でコピー数に差のある遺伝子として、*DCC* と *CAMK2D* が抽出された。

7) 乳癌と大腸癌との比較：相違点と類似点

- 大腸癌は進展に伴い、late events の付加が大きく、それにより、検索した大腸癌の 25% で、同一腫瘍のサンプルが異なるクラスタに分布したのに対して、乳癌では同一腫瘍のサンプルは、すべてクラスタリングの樹形図上で隣接して分布していた。乳癌の方が、ゲノムが安定で、より決定論的に進展が決まるようで、進展リスク予知には大腸癌より適していると考えられた。
- 乳癌も大腸癌も、胃癌でみられた [Vo et al. BMC Med Genomics 8:6, 2015] ような、前がん病変のみから成るクラスタが存在せず、前がん病変や非浸潤性腫瘍はどれも確率的に浸潤癌に進展しうると考えられた。乳腺にも大腸の adenoma-carcinoma sequence のような papilloma-carcinoma sequence が存在すると考えられた。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計3件)

**Duong Tu?Thanh, Vo Diem?Thi-Ngoc, Nakayama Takahisa, Mukaisho Ken-ichi, Bamba Masamichi, Nguyen Trung?Sao, Sugihara Hiroyuki, Rapidly and Slowly Growing Lineages in Chromosomal Instability-Type Gland-Forming Gastric Carcinomas as Revealed by Multisampling Analysis of DNA Copy-Number Profile, Pathobiology, 査読有、 -、2019
DOI: 10.1159/000494926**

**Kitamura Mina, Nakayama Takahisa, Mukaisho Ken-ichi, Mori Tsuyoshi, Umeda Tomoko, Moritani Suzuko, Kushima Ryoji, Tani Masaji, Sugihara Hiroyuki, Progression Potential of Ductal Carcinoma in situ Assessed by Genomic Copy Number Profiling, Pathobiology, 査読有、 -、2018
DOI: 10.1159/000492833**

杉原洋行、がんをどう理解し説明するか - 発癌メカニズムからリスク予知まで
京都消化器医学会会報、査読無、32、2016、3-13

https://shiga-med-pathol.sakura.ne.jp/main/?page_id=356

[学会発表](計14件)

Tu Thanh Duong, Diem Thi-Ngoc Vo, Takahisa Nakayama, Ken-ichi Mukaisho, Masamichi Bamba, Trung Sao Nguyen, Hiroyuki Sugihara, DNA copy-number profile of gland-forming gastric carcinomas, 第 91 回日本胃癌学会総会、2019

Tu T Duong, Takahisha Nakayama, Ken-ichi Mukaisho, Hiromitsu Ban, Hiromichi Sonoda, Akira Ando, Masaji Tani, Hiroyuki Sugihara, Chromosomal copy number alterations and gene targets in colorectal adenocarcinomas with and without adenoma components, 第 29 回日本消化器癌発生学会総会、2018

杉原 洋行、Vo Diem、Duong Tu、北村美奈、仲山貴永、向所賢一、大腸癌の遺伝子コピー数解析：胃癌、乳癌との比較、第 4 回がんゲノム・エピゲノムセミナー、2018

Tu T Duong, Takahisha Nakayama, Ken-ichi Mukaisho, Hiromitsu Ban, Hiromichi

Sonoda, Akira Ando, Masaji Tani, Hiroyuki Sugihara, Genetic lineages of colorectal adenocarcinomas with and without adenoma components, 第 77 回日本癌学会学術総会、2018

Tu T Duong, Takahisa Nakayama, Diem TN Vo, Ken-ichi Mukaisho, Trung S Nguyen, Hiroyuki Sugihara, Progression risk of gland-forming gastric neoplasms assessed by DNA copy-number profiling, 第 107 回日本病理学会総会、2018

Ayami Kotera, Mina Kitamura, Takahisa Nakayama, Ken-ichi Mukaisho, Suzuko Moritani, Ryoji Kushima, Hiroyuki Sugihara, Expression level and genomic copy number of GATA3 in ductal breast cancer progression, 2018

杉原洋行、ゲノムコピー数プロファイルと染色体変化からみた非浸潤性胃腫瘍の進展リスク、第 14 回日本消化管学会総会学術総会（招待講演）、2017

Tu Duong T, Takahisa Nakayama, Ken-ichi Mukaisho, Hiroyuki Sugihara, Assessment of lineage continuity between colorectal adenocarcinomas with and those without adenoma components, 第 28 回日本消化器癌発生学会総会、2017

Hiroyuki Sugihara, The normal and abnormal processes of glandular regeneration and adenocarcinoma resembling the regenerative epithelial changes, The 11th Anatomic Pathology Conference of Southern Vietnam（国際学会、招待講演）、2017

Tu Thanh Duong, Takahisa Nakayama, Ken-ichi Mukaisho, Hiroyuki Sugihara, Genetic lineages of colorectal adenocarcinomas assessed by genomic DNA copy-number profile, 第 76 回日本癌学会学術総会、2017、

北村美奈、仲山貴永、向所賢一、九嶋亮治、谷眞至、杉原洋行、ゲノムコピー数プロファイルによる個々の乳癌と乳頭種の進展リスク評価、第 76 回日本癌学会学術総会、2017

北村美奈、仲山貴永、向所賢一、森谷鈴子、九嶋亮治、谷眞至、杉原洋行、ゲノムコピー数プロファイルに基づく乳管癌と乳頭腫の進展リスクの予知、第 106 回日本病理学会総会、2017

北村美奈、仲山貴永、向所賢一、谷眞至、杉原洋行、乳管内腫瘍の間質浸潤の有無と遺伝子コピー数変化との関係、第 75 回日本癌学会学術総会、2016.

北村美奈、仲山貴永、向所賢一、杉原洋行、間質浸潤の有無と乳管内腫瘍細胞のゲノムコピー数プロファイルとの関係、第 105 回日本病理学会総会、2016.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

GEO Repository への登録

乳癌マイクロアレイデータ：GSE86988

大腸癌マイクロアレイデータ：GSE128433

6 . 研究組織

(1)研究分担者

なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名：向所賢一、仲山貴永、九嶋亮治、森谷鈴子

ローマ字氏名：Mukaisho Ken-ichi、Nakayama Takahisa、Kushima Ryoji、Moritani Suzuko

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。