

令和 4 年 5 月 11 日現在

機関番号：83901

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02894

研究課題名(和文)肺腺癌のFounderエピドライバーに着目した低侵襲診断とエピゲノム治療法の開発

研究課題名(英文)Development of minimally invasive diagnostic methods and epigenomic therapies focusing on founder epi-drivers in lung adenocarcinoma.

研究代表者

井本 逸勢 (Imoto, Issei)

愛知県がんセンター(研究所)・研究所長・研究所長

研究者番号：30258610

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)：様々なdriver変異が同定され分子標的治療の開発が進む肺腺癌でも、このような変異が検出されない症例は多く、また検出されても癌の時間的空間的不均一性を基盤に耐性が獲得される。本研究では、これらを克服し得る診断・治療標的分子として、早期から高頻度に癌特異的高メチル化を示すfounder epi-driver型癌抑制遺伝子に着目し、血漿で検出する早期、再発、治療効果予測epi-markerの開発、治療標的epi-driver遺伝子と関連パスウェイの同定、およびこれらの活性化を模倣し得る化合物のin silicoスクリーニングでの絞り込みを行なった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん領域では、遺伝子パネル検査やエクソーム、全ゲノム解析の結果から、腫瘍の網羅的な解析による癌細胞特異的治療標的検出や血漿を使った早期、再発、治療効果診断に有用な遺伝子変異の同定が進んでいる。特にリキッドバイオプシーは低侵襲で繰り返し行える検査法として臨床実装されており、腫瘍組織のゲノム情報が不要な各癌種に固有のバイオマーカーの同定は、早期のスクリーニング検査や組織のない症例での治療効果の評価、原発不明がんの原発巣予測などに応用可能な重要課題である。本課題の成果は、肺腺癌の早期診断マーカーとその検出法の開発に有用な情報を提供するもので、臨床応用が見込める点で意義がある。

研究成果の概要(英文)：Although various driver mutations have been identified and molecular targeted therapies are being developed in lung adenocarcinoma (LAD), many cases lack these driver mutations and drug-resistance is easily acquired based on the temporal and spatial heterogeneity of cancers. In this study, we focused on the founder epi-driver type tumor suppressor genes (TSGs), which shows frequent tumor-specific hypermethylation from early stage, as a diagnostic and therapeutic target molecule that can overcome these issues. As a result, we have developed epi-markers that can be detected in plasma to detect early stage LAC or recurrence and predict therapeutic efficacy. We also identified therapeutic target epi-driver TSGs and related molecular pathways, and selected chemical compounds that mimic the activation of these pathways by through in silico screening.

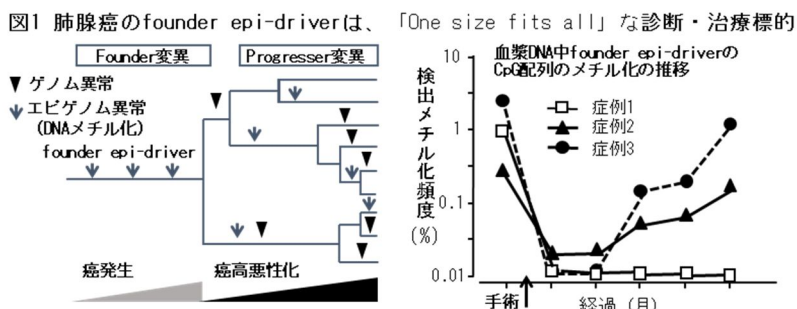
研究分野：ゲノム医科学

キーワード：肺腺癌 エピゲノム ドライバー リキッドバイオプシー 治療標的

1. 研究開始当初の背景

非喫煙肺腺癌では、一部の症例で EGFR 変異や EML4-ALK 融合遺伝子など一次構造異常により癌化促進に働く mut-driver 変異が検出され、これらに対する分子標的治療が有効である。一方、喫煙肺腺癌では、KRAS などの mut-driver が知られるが、actionable な分子標的は少ない。既に癌の mut-driver 数は飽和していると考えられ (Vogelstein, Science 2013)、更なる病態の理解と診断・治療の発展にはエピゲノム異常を背景に癌化に関わる epi-driver の同定が欠かせない。また、actionable な mut-driver 変異が検出されても、癌の時空間的不均一性を背景に様々な機序で耐性が獲得され治療の妨げとなることから、早期からの癌化に必須な基盤分子異常 (founder 異常) の同定とこれを標的とする治療法の開発が喫緊の課題である。

申請者らは、喫煙やゲノム構造異常の有無にかかわらず肺腺癌で早期から高頻度に特定の領域に DNA メチル化異常が生じ、その一部は肺腺癌の癌化に必須な founder epi-driver の異常につながることを、新規肺腺癌抑制遺伝子 TRIM58 の同定で証明した (Oncotarget, 2017)。これらを背景に、「肺腺癌では、特定の領域の癌特異的 DNA メチル化が、どの症例でも (癌化過程に必須) 早期より (時間的均一性) 起こることで、癌細胞集団で共通した (空間的均一性) founder epi-driver 異常が生じて癌特異的パスウェイ異常が誘導され、これに種々のゲノム・エピゲノム異常が付加されて不均一な細胞集団が形成される」と考えた (図1)。



2. 研究の目的

本研究課題では、研究期間中に、上述の仮説を証明して日本人肺腺癌の個別化医療を実現することを目標に、以下を達成することを目的とした。

日本人特有の安定な癌特異的メチル化異常を liquid biopsy で検出する低侵襲の超早期・再発診断や治療効果予測アルゴリズムの開発

体系的なエピゲノム、発現、機能の解析による網羅的な新規 founder epi-driver の同定と機能解明

これら founder epi-driver 異常により活性化される癌細胞特異的パスウェイ異常を標的とした既存化合物の in silico スクリーニングやエピゲノム編集技術を応用した予防・治療法の開発

3. 研究の方法

以下の方法で、研究を進めることを計画した。

1) 肺腺癌の早期から安定して癌特異的高メチル化を示す CpG マーカー候補の抽出

I 期肺腺癌症例のメチローム解析で得られた癌特異的メチル化 CpG island を対象に、各領域内で非癌部に比べ癌部で特異的 (平均の差が大きい) かつ安定して (有意差が大きい) 高メチル化を示す CpG 配列を選択する。前浸潤病変 (異形腺腫様過形成, AAH; 上皮内腺癌, AIS) と追加早期癌症例とを対象にパイロシーケンスを用いてメチル化解析を行い、癌化特異的にメチル化される CpG 配列を抽出する。定量データからカットオフ値を設定し、高い感度と特異度で癌と非癌状態を鑑別できる CpG 配列とその組み合わせを選択する。このセットを、公的オミックスデータベース (The Cancer Genome Atlas, TCGA) で検証することで最適化する。

2) DNA メチル化マーカーを用いた肺腺癌リキッドバイオプシー (LB) の最適化

担癌者と対照非担癌者の血漿 (担癌者では術前・術後を含め経時的に複数回採取) を用いて、bisulfite 処理-デジタルドロップレット PCR (ddPCR) による候補 CpG 配列のメチル化状態の定量的検出からカットオフ値を決定し、癌の早期診断ならびに経過モニターとしての妥当性を検証する。LB に最適な感度・特異度を示す CpG 配列の評価アルゴリズムを構築し、別検体で検証を行う。

断片化 ctDNA の bisulfite 処理によるさらなる断片化や配列複雑性の低下で感度・特異性が不十分な場合には、ペプチド核酸 (PNA) を用い非メチル化 DNA をマスクして検出感度を上げ最

終感度 0.01% 以上を確保する。必要に応じて、次世代シーケンサー (NGS) に切り替える。

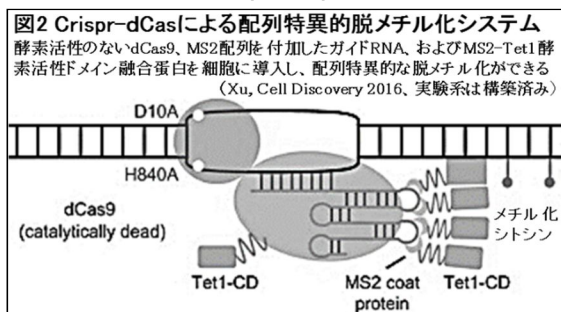
3) 肺腺癌の founder epi-driver 型メチル化標的癌抑制遺伝子の体系的同定

肺腺癌の早期から高頻度癌特異的高メチル化を示す 113 の CpG island を含む遺伝子から、mRNA 発現 (定量 PCR) と DNA メチル化レベルが相関を示すものを追加臨床検体と細胞株パネルを用いて探索し、TCGA データセットで検証する。細胞株において脱メチル化で発現回復することも確認する。候補遺伝子の肺腺癌細胞株への強制発現で、足場依存性増殖 (MTT アッセイ)・非依存性増殖 (スフェロイド形成能) や *in vivo* 腫瘍形成能 (マウスへの同所・異所移植) 浸潤や転移能 (Boyden チャンバー +/- マトリゲル) が変化する epi-driver 候補を絞る。さらに、epi-driver に依存して癌化の表現型形成に関わるパスウェイは、肺上皮細胞株での siRNA やゲノム編集による発現抑制や癌細胞株への強制発現における網羅的遺伝子発現解析 (RNA シーケンス) 結果のプロファイリングやパスウェイ解析により決定する。一連の機能解析実験パイプラインは先行研究 (Oncotarget, 2017) において構築済みで、情報解析によるパスウェイ抽出も先行研究で TRIM58 消失が細胞-細胞間接着あるいは細胞-細胞外マトリックス接着の破綻を介して癌化に促進的に働くことが推定できるなど有効性を確認している。

4) Founder epi-driver 異常を直接・間接の標的とした治療法の検討

早期肺腺癌症例に共通して見られる遺伝子発現パターンや 3) で同定した関連パスウェイ内遺伝子の epi-driver 強制発現癌細胞株での遺伝子発現パターンを取得し、これらと Cmap/LINCS 既存薬剤応答遺伝子プロファイルデータなどのデータベースとの遺伝子発現プロファイル相関分析から epi-driver の機能を補完しうる薬剤を探索し、DR による治療法開発を行う。候補薬剤の効果は、機能解析実験パイプラインで評価する。

一方、肺腺癌細胞株を対象に epi-driver のプロモーター領域のメチル化をガイド RNA により特異的に脱メチル化することで内因性の遺伝子発現抑制解除を行い (図 2) 表現型への効果と下流パスウェイ遺伝子の発現パターンの変化を 3) の実験系を用いて確認する。エピゲノム編集システムの発現回復効果が弱い場合には、畑田らの改良法 (Nat Biotech, 2016) に切り替える。また、1 つの epi-driver の内因性発現の回復やその下流パスウェイ異常を修復しうる薬剤では機能回復効果が不十分な場合には、複数の epi-driver を標的に効果を検討する。



4. 研究成果

1) 肺腺癌の早期から安定して癌特異的高メチル化を示す CpG マーカー候補の抽出

I 期肺腺癌症例のメチローム解析で得られた癌特異的メチル化 CpG island を対象に、各領域内で非癌部に比べ癌部で特異的 (平均の差が大きい) かつ安定して (有意差が大きい) 高メチル化を示す CpG 配列を選択したリストを作成した。リストは、遺伝子発現に与える可能性のある 113 領域に絞り、かつ対応する遺伝子をもがん抑制遺伝子候補、がん遺伝子候補、がんとの関連が不明な遺伝子に分類した。TCGA データベースでも、肺腺癌におけるこれらの領域のがん特異的メチル化が確認された。

前浸潤病変 (AAH、AIS) と追加早期癌症例各 12 例を対象にパイロシーケンスを用いてメチル化解析を行い、113 領域内の検出標的候補 CpG 配列が癌化特異的にメチル化されることを確認するとともに、定量データから配列ごとにカットオフ値を設定した。当初は、多数の検出標的候補 CpG 配列に対して多検体での分析になるため、質量分析による解析を行う予定であったが、検出感度が不十分であったため、パイロシーケンスでの解析が必要になった。この結果、比較的高い感度と特異度で癌と非癌状態を鑑別できる 10 種類の異なる領域の CpG 配列を選択できたが、AAH、AIS ではパイロシーケンスでも感度、特異度が不十分であることがわかった。

2) DNA メチル化マーカーを用いた肺腺癌 LB の最適化

担癌者と対照非担癌者での血漿 (担癌者では術前・術後を含め経時的に複数回採取) を用いて、血漿中 cell-free DNA (cfDNA) を bisulfite 処理し候補 CpG 配列のメチル化状態の定量的検出を試みた。Bisulfite 処理 cfDNA をテンプレートに通常の ddPCR で methylation-specific PCR (MSP) を行った場合には、ctDNA 量が少ないと検出感度以下になった。MSP 後の副産物の NGS 解析でも同様であった。このため、ctDNA の濃縮あるいはメチル化 DNA の濃縮が必要であり、メチル化断片を免疫沈降 (MeDIP) した後に bisulfite 処理し ddPCR で MSP を行う方法、および bisulfite 処理 cfDNA を PNA とともに ddPCR で MSP を行うことで非メチル化 DNA 断片の増幅を抑える方法の 2 つを試みた。いずれの方法でも、検出感度は上がるものの定量性は下がるため、メチル化状態の腫瘍特異性が高くかつ非腫瘍部でほぼメチル化されていない候補 CpG 配列においてのみ、特異的なシグナルが得られた。ddPCR を次世代シーケンサー

での高深度読み取りに変更した場合でも同様の結果であった。このため、早期のがんなど cfDNA が少ない場合や Baseline で通常の ddPCR-MSP が感度以下 (Limit of detection, LOD) の場合、これらの方法を用いたシステムを採用することが考えられた。以上の結果から、候補 CpG 配列の選別基準を変更してリストを 4 配列に絞りがんの経過モニター (定量的に判定可能) ならびに早期診断 (陽性・陰性の区別が可能) の系を異なるシステムで構築することとした。

3) 肺腺癌の founder epi-driver 型メチル化標的癌抑制遺伝子の体系的同定

肺腺癌の早期から高頻度癌特異的高メチル化を示す 113 の CpG island を含む遺伝子から、mRNA 発現 (定量 PCR) と DNA メチル化レベルが相関を示すものを追加臨床検体と細胞株パネルを用いて探索し、さらに TCGA データセットで検証した。

リスト内で、5'領域などプロモーターと想定される領域内ではなく遺伝子内に位置する CpG island が明確ながん特異的メチル化を示した *GAD1* 遺伝子に注目して、mRNA 発現との関連を検討すると、メチル化上昇に伴い発現亢進が認められた。mRNA 高発現群は TCGA データ、Gene Expression Omnibus (GSE) データとも再現性を持って全生存率が予後不良であり、タンパク発現で検討した自験例でも高発現群は無再発生存、がん特異的生存率で有意に予後不良であった。これらの所見から、特定部位の DNA メチル化が発現抑制シグナルを阻害することでがん遺伝子 *GAD1* の発現を亢進させ、肺腺癌の発症に早期から促進的に働くことが示唆された (Cancer Med, 2019)。

また、5 種類の新規肺腺癌抑制遺伝子候補を対象に、先行研究の TRIM58 (Oncotarget, 2017) と同様に、発現消失肺腺癌細胞株パネルへの強制発現によって、がん細胞の足場依存性・非依存性増殖、浸潤や転移能の検討を行った。強制発現系のベクターの工夫により細胞株や遺伝子間での遺伝子発現レベルを調整し、遺伝子と細胞株の組み合わせごとに複数の安定発現クローンの選別を行った上で、再現性のあるがん抑制の表現型を示した遺伝子のみを絞り込んだ。選択された 3 遺伝子の強制発現株と対照株を用いた RNA シーケンスで発現量に変化の認められた遺伝子群の解析により、各新規肺腺癌抑制遺伝子のがん抑制機能に関わるパスウェイをそれぞれ決定できた。いずれも、TRIM58 同様に細胞間接着に関連するパスウェイに関連しており、肺の上皮細胞シートからの逸脱ががん化早期における重要なイベントであることが示唆された。一方、上述の *GAD1* 遺伝子の shRNA ならびにゲノム編集による発現抑制系構築を試みたが、クローンの単離に至らなかった。

4) Founder epi-driver 異常を直接・間接の標的とした治療法の検討

既存薬剤応答遺伝子プロファイルデータとの照合による遺伝子発現プロファイル相関分析から、3) での epi-driver 強制発現癌細胞株で同定した関連パスウェイを負に制御する可能性のある薬剤のスクリーニングを行った。その結果、パスウェイ特異性は高くないものの epi-driver の機能を補完し得ると考えられる薬剤候補が得られた。がん発症早期に関与するパスウェイへの効果が予測されることから、がんの予防効果も期待されるが、候補薬剤の遺伝子発現や表現型への影響や必要な用量などの実験的検証は、研究期間内に行うには至らなかった。

一方、直接標的遺伝子の発現抑制解除による治療法の検討に関しては、方法を一部変更して、epi-driver のプロモーター領域のメチル化配列をガイド RNA により認識させ、これに結合する Tag 付き不活化 Cas9 を介して TET1 の Catalytic ドメインを作用させることで配列特異的に脱メチル化させるエピゲノム編集を試みた。本方法は、lipofection、electroporation のいずれでも細胞への導入が可能で、内因性のメチル化レベルを特異的かつ効率的に低下させ遺伝子発現を回復させることが期待されたが、予備実験ではメチル化状態の部分的な低下が認められたものの、研究期間内に有効な遺伝子発現量の回復が確認できなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計29件（うち査読付論文 29件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Fukuda Daiju, Imoto Issei, et al.	4. 巻 8
2. 論文標題 Toll Like Receptor 9 Plays a Pivotal Role in Angiotensin II-Induced Atherosclerosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 e010860
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.118.010860	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 Kikuchi-Koike Ryoko, Nagasaka Kazunori, Tsuda Hitoshi, Ishii Yasuyuki, Sakamoto Masaru, Kikuchi Yoshihiro, Fukui Shiho, Miyagawa Yuko, Hiraike Haruko, Kobayashi Takayuki, Kinoshita Takayuki, Kanai Yae, Shibata Tatsuhiko, Imoto Issei, Inazawa Johji, Matsubara Osamu, Ayabe Takuya	4. 巻 19
2. 論文標題 Array comparative genomic hybridization analysis discloses chromosome copy number alterations as indicators of patient outcome in lymph node-negative breast cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 521
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-019-5737-7	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 Tsuboi Mitsuhiro, Kondo Kazuya, Masuda Kiyoshi, Tange Shoichiro, Kajiura Koichiro, Kohmoto Tomohiro, Takizawa Hiromitsu, Imoto Issei, Tangoku Akira	4. 巻 8
2. 論文標題 Prognostic significance of GAD1 overexpression in patients with resected lung adenocarcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 4189 ~ 4199
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.2345	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 Taguchi Iku, Yamada Takahiro, Akaishi Rina, Imoto Issei, Kurosawa Kenji, Nakatani Kaname, Nomura Fumio, Hamanoue Haruka, Hyodo Maki, Murakami Hiromi, Yoshihashi Hiroshi, Yotsumoto Junko, Kosugi Shinji	4. 巻 64
2. 論文標題 Attitudes of clinical geneticists and certified genetic counselors to genome editing and its clinical applications: A nation-wide questionnaire survey in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 945 ~ 954
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-019-0635-z	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 Tatsuo, Goji Aya, Toda Yoshihiro, Ito Hiromichi, Mori Kenji, Kohmoto Tomohiro, Imoto Issei, Kagami Shoji	4. 巻 41
2. 論文標題 A 16q22.2-q23.1 deletion identified in a male infant with West syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 888 ~ 893
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2019.07.005	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 Miyake Kazuhisa, Sakane Ayuko, Tsuchiya Yuko, Sagawa Ikuko, Tomida Yoko, Kasahara Jiro, Imoto Issei, Watanabe Shio, Higo Daisuke, Mizuguchi Kenji, Sasaki Takuya	4. 巻 9
2. 論文標題 Actin Cytoskeletal Reorganization Function of JRAB/MICAL-L2 Is Fine-tuned by Intramolecular Interaction between First LIM Zinc Finger and C-terminal Coiled-coil Domains	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 12794
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-49232-8	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 Akahane Tomoko, Hirasawa Akira, Imoto Issei, Okubo Aki, Itoh Manabu, Nanki Yoshiko, Yoshihama Tomoko, Tominaga Eichiro, Aoki Daisuke	4. 巻 33
2. 論文標題 Establishment and characterization of a new malignant peritoneal mesothelioma cell line, KOG-1, from the ascitic fluid of a patient with pemetrexed chemotherapy resistance	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Human Cell	6. 最初と最後の頁 272 ~ 282
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13577-019-00286-w	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 Koyanagi Yuriko N., Suzuki Etsuji, Imoto Issei, Kasugai Yumiko, Oze Isao, Ugai Tomotaka, Iwase Madoka, Usui Yoshiaki, Kawakatsu Yukino, Sawabe Michi, Hirayama Yutaka, Tanaka Tsutomu, Abe Tetsuya, Ito Seiji, Komori Koji, Hanai Nobuhiro, Tajika Masahiro, Shimizu Yasuhiro, Niwa Yasumasa, Ito Hidemi, Matsuo Keitaro	4. 巻 80
2. 論文標題 Across-Site Differences in the Mechanism of Alcohol-Induced Digestive Tract Carcinogenesis: An Evaluation by Mediation Analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 1601 ~ 1610
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-19-2685	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 Kohmoto Tomohiro, Masuda Kiyoshi, Shoda Katsutoshi, Takahashi Rizu, Ujio Sae, Tange Shoichiro, Ichikawa Daisuke, Otsuji Eigo, Imoto Issei	4. 巻 23
2. 論文標題 Claudin-6 is a single prognostic marker and functions as a tumor-promoting gene in a subgroup of intestinal type gastric cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Gastric Cancer	6. 最初と最後の頁 403 ~ 417
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10120-019-01014-x	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 Ichihara Aki, Yasue Akihiro, Mitsui Silvia Naomi, Arai Daishi, Minegishi Yoshiyuki, Oyadomari Seiichi, Imoto Issei, Tanaka Eiji	4. 巻 526
2. 論文標題 The C-terminal region including the MH6 domain of Msx1 regulates skeletal development	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 62 ~ 69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.03.068	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 Sato Youichi, Tajima Atsushi, Kiguchi Misaki, Kogusuri Suzu, Fujii Aki, Sato Takehiro, Nozawa Shiari, Yoshiike Miki, Mieno Makiko, Kojo Kosuke, Uchida Masahiro, Tsuchiya Haruki, Yamasaki Kazumitsu, Imoto Issei, Iwamoto Teruaki	4. 巻 65
2. 論文標題 Genome-wide association study of semen volume, sperm concentration, testis size, and plasma inhibin B levels	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 683 ~ 691
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-020-0757-3	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 Ishigaki Kazuyoshi, Imoto Issei, et al.	4. 巻 52
2. 論文標題 Large-scale genome-wide association study in a Japanese population identifies novel susceptibility loci across different diseases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Genetics	6. 最初と最後の頁 669 ~ 679
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41588-020-0640-3	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 Lin Yingsong, Imoto Issei, et al.	4. 巻 11
2. 論文標題 Genome-wide association meta-analysis identifies GP2 gene risk variants for pancreatic cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 3175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-16711-w	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 Tsuchiya Mio, Imoto Issei, et al.	4. 巻 65
2. 論文標題 Attitudes toward and current status of disclosure of secondary findings from next-generation sequencing: a nation-wide survey of clinical genetics professionals in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 1045 ~ 1053
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-020-0802-2	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 Osumi Keita, Suga Kenichi, Ono Akemi, Goji Aya, Mori Tatsuo, Kinoshita Yukiko, Sugano Mikio, Toda Yoshihiro, Urushihara Maki, Nakagawa Ryuji, Hayabuchi Yasunobu, Imoto Issei, Kagami Shoji	4. 巻 7
2. 論文標題 Molecular diagnosis of an infant with TSC2/PKD1 contiguous gene syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Human Genome Variation	6. 最初と最後の頁 21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41439-020-0108-0	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 Suga Kenichi, Imoto Issei, Ito Hiromichi, Naruto Takuya, Goji Aya, Osumi Keita, Tokaji Narumi, Homma Yukako, Ono Akemi, Ichihara Yuko, Shono Miki, Mori Tatsuo, Urushihara Maki, Nakagawa Ryuji, Hayabuchi Yasunobu, Kagami Shoji	4. 巻 67
2. 論文標題 Next-generation sequencing for the diagnosis of patients with congenital multiple anomalies and/or intellectual disabilities	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Medical Investigation	6. 最初と最後の頁 246 ~ 249
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2152/jmi.67.246	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 Higgins Jan, Imoto Issei, et al.	4. 巻 42
2. 論文標題 Verifying nomenclature of DNA variants in submitted manuscripts: Guidance for journals	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Human Mutation	6. 最初と最後の頁 3~7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/humu.24144	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 Pooh Ritsuko Kimata, Machida Megumi, Imoto Issei, Arai Eri Noel, Ohashi Hiroyasu, Takeda Masayoshi, Shimokawa Osamu, Fukuta Kaori, Shiozaki Arihiro, Saito Shigeru, Chiyo Hideaki	4. 巻 12
2. 論文標題 Fetal Megalencephaly with Cortical Dysplasia at 18 Gestational Weeks Related to Paternal UPD Mosaicism with PTEN Mutation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genes	6. 最初と最後の頁 358 ~ 358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/genes12030358	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 Okano Satomi, Makita Yoshio, Katada Akihiro, Harabuchi Yasuaki, Kohmoto Tomohiro, Naruto Takuya, Masuda Kiyoshi, Imoto Issei	4. 巻 6
2. 論文標題 Novel compound heterozygous CDH23 variants in a patient with Usher syndrome type I	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Human Genome Variation	6. 最初と最後の頁 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41439-019-0037-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 Miki Akiko, Sakurada Yoichi, Tanaka Koji, Semba Kentaro, Mitamura Yoshinori, Yuzawa Mitsuko, Tajima Atsushi, Nakatochi Masahiro, Yamamoto Ken, Matsuo Keitaro, Imoto Issei, Honda Shigeru	4. 巻 59
2. 論文標題 Genome-Wide Association Study to Identify a New Susceptibility Locus for Central Serous Choroidopathy in the Japanese Population	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Investigative Ophthalmology & Visual Science	6. 最初と最後の頁 5542 ~ 5542
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.18-25497	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 Tanikawa Chizu, Imoto Issei, 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 Hara Tomoya, Phuong Pham Tran, Fukuda Daiju, Yamaguchi Koji, Murata Chie, Nishimoto Sachiko, Yagi Shusuke, Kusunose Kenya, Yamada Hirotsugu, Soeki Takeshi, Wakatsuki Tetsuzo, Imoto Issei, Shimabukuro Michio, Sata Masataka	4. 巻 138
2. 論文標題 Protease-Activated Receptor-2 Plays a Critical Role in Vascular Inflammation and Atherosclerosis in Apolipoprotein E ⁰ Deficient Mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circulation	6. 最初と最後の頁 1706 ~ 1719
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033544	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 Okamoto Nobuhiko, Kohmoto Tomohiro, Naruto Takuya, Masuda Kiyoshi, Imoto Issei	4. 巻 5
2. 論文標題 Primary microcephaly caused by novel compound heterozygous mutations in ASPM	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Human Genome Variation	6. 最初と最後の頁 5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/hgv.2018.15	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 Sato Youichi, Tajima Atsushi, Sato Takehiro, Nozawa Shiari, Yoshiike Miki, Imoto Issei, Yamauchi Aiko, Iwamoto Teruaki	4. 巻 55
2. 論文標題 Genome-wide association study identifies ERBB4 on 2q34 as a novel locus associated with sperm motility in Japanese men	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Medical Genetics	6. 最初と最後の頁 415 ~ 421
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jmedgenet-2017-104991	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 Okamoto Nobuhiko, Ohto Tatsuyuki, Enokizono Takashi, Wada Yoshinao, Kohmoto Tomohiro, Imoto Issei, Haga Yoshimi, Seino Junichi, Suzuki Tadashi	4. 巻 10
2. 論文標題 Siblings with MAN1B1-CDG Showing Novel Biochemical Profiles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 3117 ~ 3117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells10113117	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 Shibata Eri, Morita Kei-ichi, Kayamori Kou, Tange Shoichiro, Shibata Hiroki, Harazono Yosuke, Michi Yasuyuki, Ikeda Tohru, Harada Hiroyuki, Imoto Issei, Yoda Tetsuya	4. 巻 132
2. 論文標題 Detection of novel fusion genes by next-generation sequencing-based targeted RNA sequencing analysis in adenoid cystic carcinoma of head and neck	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology	6. 最初と最後の頁 426 ~ 433
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.oooo.2021.03.020	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 Oze Isao, Ito Hidemi, Kasugai Yumiko, Yamaji Taiki, Kijima Yuko, Ugai Tomotaka, Kasuga Yoshio, Ouellette Tomoyo K., Taniyama Yukari, Koyanagi Yuriko N., Imoto Issei, Tsugane Shoichiro, Koriyama Chihaya, Iwasaki Motoki, Matsuo Keitaro	4. 巻 13
2. 論文標題 A Personal Breast Cancer Risk Stratification Model Using Common Variants and Environmental Risk Factors in Japanese Females	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 3796 ~ 3796
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13153796	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 Sakane Ayuko, Yano Taka-aki, Uchihashi Takayuki, Horikawa Kazuki, Hara Yusuke, Imoto Issei, Kurisu Shusaku, Yamada Hiroshi, Takei Kohji, Sasaki Takuya	4. 巻 4
2. 論文標題 JRAB/MICAL-L2 undergoes liquid-liquid phase separation to form tubular recycling endosomes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 551
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-021-02080-7	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 Imoto Issei, Saito Masako, Suga Kenichi, Kohmoto Tomohiro, Otsu Masanobu, Horiuchi Keisuke, Nakayama Hironao, Higashiyama Shigeki, Sugimoto Mayumi, Sasaki Ayumi, Homma Yukako, Shono Miki, Nakagawa Ryuji, Hayabuchi Yasunobu, Tange Shoichiro, Kagami Shoji, Masuda Kiyoshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Functionally confirmed compound heterozygous ADAM17 missense loss-of-function variants cause neonatal inflammatory skin and bowel disease 1	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9552
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-89063-0	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 -

〔学会発表〕 計24件 (うち招待講演 15件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Imoto I, Kohmoto T, Masuda K, Shoda K, Otsuji E
2. 発表標題 Identification of CLDN6 as a novel tumor-promoting gene in gastric cancer.
3. 学会等名 Annual meeting of American Society of Human Genetics 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井本逸勢
2. 発表標題 ゲノム解析に基づいた個別化医療
3. 学会等名 第71回日本産科婦人科学会学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井本逸勢
2. 発表標題 がんのクリニカルシーケンスから次世代の治療戦略へ
3. 学会等名 第25回日本家族性腫瘍学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井本逸勢
2. 発表標題 がんゲノム医療の現況 がん遺伝子パネル検査と遺伝性腫瘍診療
3. 学会等名 第44回日本遺伝カウンセリング学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井本逸勢
2. 発表標題 がんゲノムプロファイリング検査におけるGermline findings
3. 学会等名 第44回日本遺伝カウンセリング学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井本逸勢
2. 発表標題 がんの遺伝医療とゲノム医療
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第65回大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井本逸勢
2. 発表標題 生殖細胞系列多遺伝子パネル検査の結果開示にどうコミットするか
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第65回大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Imoto I, Hirasawa A, Akahane T, Yamagami W, Nomura H, Susumu N, Tsuda H, Aoki D.
2. 発表標題 Prevalence of pathogenic germline variants of cancer susceptibility genes in Japanese patients with ovarian cancer.
3. 学会等名 BRCA2018, Mont-Royal, Canada (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Imoto I, Saito M, Suga K, Naruto T, Kohmoto T, Otsu M, Horiuchi K, Nakayama H, Higashiyama S, Nakagawa R, Tange S, Masuda K, Kagami S.
2. 発表標題 Compound heterozygous missense variants in the ADAM17 gene cause neonatal inflammatory skin and bowel disease 1.
3. 学会等名 Annual meeting of American Society of Human Genetics 2018, SanDiego, USA (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 丹下正一郎, 河本知大, 増田清士, 井本逸勢
2. 発表標題 肺腺癌の予後を予測可能な遺伝子群の探索
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会, 大阪
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 河本知大, 藤田悠司, 庄田勝俊, 丹下正一郎, 増田清士, 市川大輔, 大辻英吾, 井本逸勢
2. 発表標題 in silico解析による新規治療標的候補遺伝子OEGC1の同定と機能解析
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会, 大阪
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 増田清士, 藤田悠司, 河本知大, 濱田隼一, 庄田勝俊, 丹下正一郎, 井本逸勢
2. 発表標題 KHSRPは癌促進型miRNA発現を誘導し食道癌の進展を促進する
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会, 大阪
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井本逸勢
2. 発表標題 がんのクリニカルシーケンスから次世代の治療戦略へ
3. 学会等名 第25回日本家族性腫瘍学会学術集会、東京（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井本逸勢
2. 発表標題 ゲノム解析に基づいた個別化医療
3. 学会等名 第71回日本産科婦人科学会学術講演会、名古屋（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井本逸勢
2. 発表標題 がん領域の全ゲノム解析時代に求められる遺伝診療部門の役割
3. 学会等名 第6回クリニカルバイオバンク学会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井本逸勢
2. 発表標題 遺伝性腫瘍症候群診断における多遺伝子パネル検査のバリエーションの解釈と課題
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井本逸勢
2. 発表標題 がんゲノムプロファイリング検査におけるpresumed germline pathogenic variants
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第66回大会/第28回日本遺伝子診療学会大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井本逸勢
2. 発表標題 がんゲノムプロファイリング検査におけるGermline findingsの取り扱いの現状とこれから
3. 学会等名 第19回日本臨床腫瘍学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井本逸勢
2. 発表標題 HBOC の実地臨床における課題：VUS への対応
3. 学会等名 第6回日本産科婦人科遺伝診療学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井本逸勢
2. 発表標題 HBOCの診断の現状と今後の展開 臨床現場の課題と対応
3. 学会等名 日本遺伝子診療学会遺伝子診断・検査技術推進フォーラム 公開シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yamaguchi R, Ebi H, Imoto I.
2. 発表標題 Integration of medicine and data science for the future of cancer precision medicine.
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高磯伸枝, 福江美咲, 吉村章代, 井本逸勢
2. 発表標題 遺伝性腫瘍診療における検診体制の構築-がんの 予防・早期発見早期治療に向けて
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第65回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 006高磯伸枝, 吉村章代, 澤木正孝, 服部正也, 権藤なおみ, 小谷はるる, 安立弥生, 岩田広治, 井本逸勢
2. 発表標題 遺伝性乳がん卵巣がん症候群の乳がん患者に対するリスク低減乳房切除術後の心理・QOL調査(第二報)
3. 学会等名 日本乳癌学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高磯伸枝, 吉村章代, 井本逸勢
2. 発表標題 問診票による初診時全症例の遺伝性腫瘍症候群におけるスクリーニングの試み
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第64回大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

愛知県がんセンター研究所 https://cancer-c.pref.aichi.jp/cancer-center/ri/index.html

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
連携研究者	増田 清士 (Masuda Kiyoshi) (00457318)	川崎医科大学・医学部・教授 (35303)	
連携研究者	丹黒 章 (Tangoku Akira) (10197593)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・教授 (16101)	

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