

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H02938

研究課題名(和文) ヒトiPS細胞由来ネフロン誘導法に基づく腎細胞癌多段階発がん機構と治療開発基盤

研究課題名(英文) Multistep carcinogenesis mechanism of renal cell carcinoma using human iPS cell-derived nephron induction and development of therapeutic platform

研究代表者

馬場 理也 (Baba, Masaya)

熊本大学・国際先端医学研究機構・准教授

研究者番号：10347304

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：腎臓がんには、がんの発生を抑えるがん抑制遺伝子や、がん遺伝子に異常が見つかっており、これらの遺伝子変化が腎臓がんを引き起こすと考えられている。しかし、これらの遺伝子変化が本当に腎臓がんを引き起こすのか、ヒトの腎臓で確かめることは不可能である。そこで、これらの遺伝子変化を導入したヒトiPS細胞を作製し、それらのiPS細胞を試験管内で腎臓に分化させる事で、腎臓がんの発がんを再現する事を目指した。がん抑制遺伝子FLCNは、腎臓の分化そのものに関与する事が明らかになった。また、FLCN欠損による腎臓がんは、他の腎臓がんとは異なり、集合管の細胞由来であることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒトの腎臓がんでは認められるがん抑制遺伝子やがん遺伝子の遺伝子変異をヒトiPS細胞に導入した。これらのiPS細胞を培養して腎臓に分化させることで、試験管内で腎臓がんを発生させることを目指した。本研究により、腎臓がんの原因とされていた遺伝子変異が本当にヒトの腎臓でがんを引き起こすか検証する事が可能となるとともに、腎臓がんの発がん機構の解明や薬剤感受性試験への展開などが期待される。

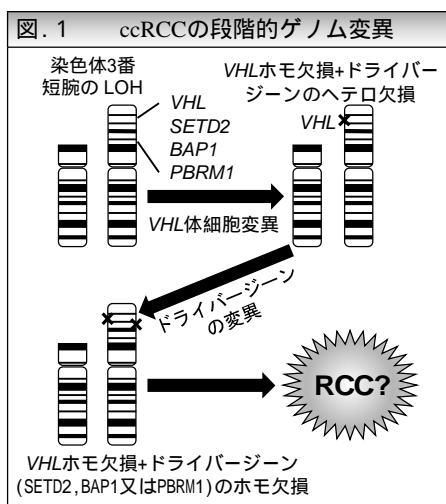
研究成果の概要(英文)：Certain tumor suppressor genes and oncogenes have been identified as causing renal cell carcinoma. However, it has been impossible to confirm that alterations in these genes cause renal cell carcinoma in the human kidney. Therefore, we aim to establish an in vitro carcinogenesis model by generating kidney organoids using genetically modified human iPS cells. FLCN tumor suppressor was found to be essential for normal nephron development. In addition, we have figured out that FLCN deficient RCCs are originated from collecting duct cells.

研究分野：泌尿器科学

キーワード：腎細胞癌

1. 研究開始当初の背景

免疫チェックポイント阻害剤により、進行淡明細胞型腎細胞癌の約 3 割に完全奏功が望める時代になった。しかし、残り 7 割の予後を改善する為には、その発がん機構の解明が必要である。次世代シーケンスによる大規模ゲノム変異解析から、淡明細胞型腎細胞癌(ccRCC)や非淡明細胞型腎細胞癌(ncRCC)において、発がんに促進的に働くと考えられるドライバー遺伝子変異が多数明らかにされており(*Nature Genet.* 45;2013, *Nature.* 499;2013, *NEJM.* 374;2016, *Cancer Cell.* 26;2014)、大腸癌と同様に、腎細胞癌(RCC)においても多段階発癌説が当てはまると考えられる。*VHL* 遺伝子の機能欠損は 91%の散発性 ccRCC に認められる(*Clin Cancer Res.* 14;2008)。しかし遺伝子改変マウスの解析から、*Vhl* の欠損のみでは RCC を発症しないことが我々により示されている(*Cancer Res.* 63;2003)。ccRCC では *VHL* 変異に加えてクロマチン再構成複合体の因子である *PBRM1* や、ヒストン修飾関連酵素をコードする *BAP1*, *KDM5C*, *SETD2* などに機能欠損型の変異(ドライバー遺伝子変異)が認められ、ccRCC の発がんに寄与していると考えられる(図 1)。近年 *Vhl+Bap1* 又は *Vhl+Pbrm1* のノックアウトマウスが RCC を発症する事が示された(*Cancer Discov.* 7;2017)。しかしこれらのドライバー遺伝子変異がエピゲノム異常をもたらした結果、どのようなエピゲノム変化、遺伝子発現変化、細胞内シグナル変化、代謝変化が起こり RCC を引き起こすのか、詳細な分子機構は未解明である。遺伝性腎癌症候群の BHD 症候群で認める RCC においても、原因となる癌抑制遺伝子 *FLCN* の欠損のみでは RCC の発症には充分ではない事が我々により示されている(*JNCI.* 100;2008)。我々は BHD 症候群関連 RCC の多段階発癌機構解明を目指し、ドライバー遺伝子候補の遺伝子変異を見出した(*Hum Mol Genet.* 27;2018)。その多くがクロマチン構造制御関連因子であり、BHD 関連 RCC においてもエピゲノム異常がその発がんに関与する事が強く示唆される。しかしその詳細な発がん分子機構も未解明である。ドライバー遺伝子変異の獲得による段階的発癌過程をインビトロで再現する事が出来れば、“がん”として既に出来上がったヒト RCC から発見されたドライバー遺伝子変異が、RCC の発がん過程に果たす役割を解明出来る。我々の連携研究者は、ヒト iPS 細胞をネフロン前駆細胞へと分化させ、さらに糸球体-ボウマン嚢-近位尿細管-遠位尿細管からなるネフロン構造(腎オルガノイド)をインビトロで誘導する革新的な系を世界で初めて確立した(*Cell Stem Cell.* 14;2014)。この独自の系をさらに発展させ、ドライバー遺伝子変異の獲得により、腎臓のどの細胞にどのような異常が蓄積することで RCC が発生するのかという問いに答える事を目指す。



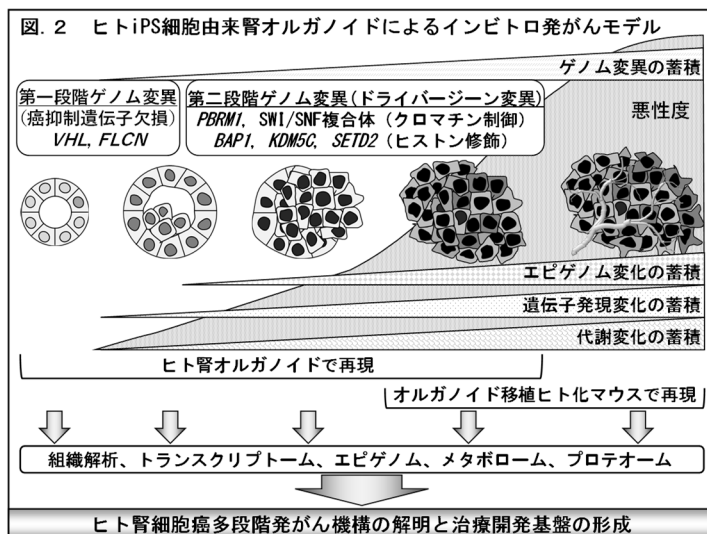
2. 研究の目的

以上の背景より、「RCC の多段階発がん機構を解明し、革新的な RCC 治療法確立の基盤を形成する」ために、以下の項目を目的として研究を進める。

・インビトロ-ヒト RCC 発がんモデルの構築

ヒト iPS 細胞由来ネフロン誘導法をインビトロ-ヒト RCC 発がんモデルという独自の系へと発展させる。ヒトネフロンの形成から RCC 発がんの過程をインビトロで継時的に観察・解析する事を目指す。

・インビトロ-ヒト RCC 発がん過程におけるドライバー遺伝子変異が果たす役割の解明  
癌抑制遺伝子変異に加えて、様々



なドライバー遺伝子変異を導入したヒト iPS 細胞を樹立する。更に腎オルガノイドへと誘導し、詳細な観察やオミックス解析を行い、遺伝子変異がヒト RCC の発がんに寄与する分子機構を解明する。

・ヒト RCC 発生母地細胞の解明

インビトロでヒトネフロンから RCC が発生する過程を詳細に観察することで、これまで未解決であったヒト RCC の発生母地細胞を明らかにし、RCC 発がん機構の更なる理解に寄与する。

・ヒト臨床検体の遺伝子情報、病理組織像、臨床病理像との統合解析によるバイオマーカー、新規治療標的分子の同定

RCC 発がんモデルの解析から得られる新知見と、希少例を含む豊富な臨床症例の情報と検体での知見を相互にフィードバックし検証する。

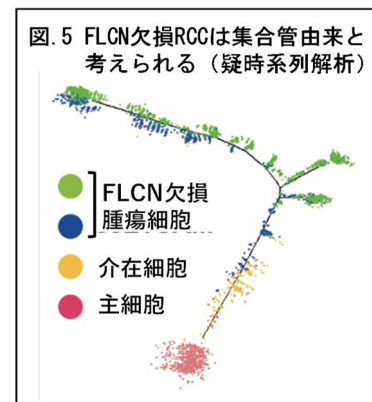
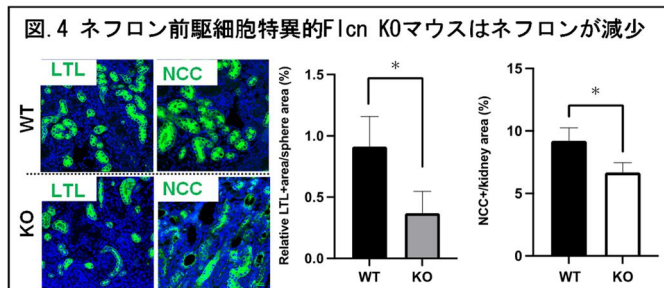
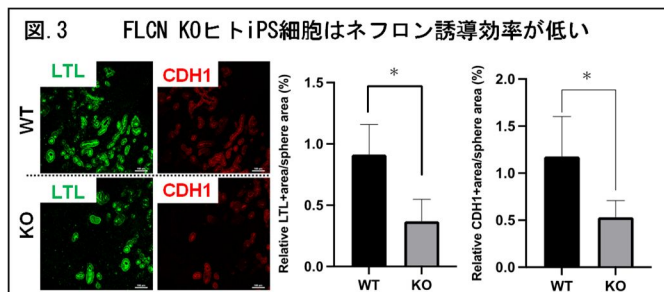
### 3. 研究の方法

上記目的の為、以下の研究を推し進め、RCC 発生母地細胞が複数の遺伝子変異を獲得することで、どのような異常が蓄積して RCC が発生するのかを解明し、革新的な RCC 治療法確立のための基盤を形成する。

- ・がん抑制遺伝子 (*VHL*, *FLCN*) 欠損ヒト iPS 細胞株の樹立
- ・がん抑制遺伝子欠損ヒト iPS 細胞からの腎オルガノイド誘導とその解析
- ・がん抑制遺伝子欠損ヒト iPS 細胞株へのドライバー遺伝子変異の導入
- ・がん抑制遺伝子+ドライバー遺伝子欠損ヒト iPS 細胞からの腎オルガノイド誘導と解析
- ・新知見とヒト臨床検体の遺伝子情報、病理組織像、臨床病理像との統合解析

### 4. 研究成果

がん抑制遺伝子 *FLCN* のヘテロ欠損及びホモ欠損ヒト iPS 細胞株を複数株樹立した。*FLCN* ホモ欠損 iPS 細胞はヘテロ欠損細胞株と比較して、形態やネフロン前駆細胞への分化能に大きな差異を認めなかった。一方で、ネフロン前駆細胞からネフロンへの分化に関しては、*FLCN* ホモ欠損でネフロン誘導効率の低下を認めた(図3)。*Flcn* がネフロン分化に果たす役割に関しては、ネフロン前駆細胞特異的 *Flcn* ノックアウトマウス (*Flcn<sup>fl/fl</sup>*, *Cdh16-Cre*) を作製して解析した。その結果、ネフロン前駆細胞特異的 *Flcn* ノックアウトマウスでは有意にネフロンの減少が認められ、iPS 細胞からのネフロン誘導の結果を裏付ける結果となった(図4)。一方で *FLCN* ホモ欠損 iPS 細胞から誘導したネフロンは、形態学的には腫瘍の形成を認めなかった。*FLCN* 欠損 RCC に対して、シングルセル RNA シーケンス解析を行ったところ、集合管の intercalated cell (介在細胞) を発生母地とすることを強く示唆する結果が得られた(図5)。ネフロン前駆細胞は糸球体-近位尿管-ヘンレの係蹄-遠位尿管すべてに分化する。しかし intercalated cell を含む集合管はネフロン前駆細胞ではなく、尿管芽より分化する。そこで、*FLCN* 欠損 RCC の *in vitro* 発がんに関しては、iPS 細胞から尿管芽へと分化させる方針に変更し、研究を継続している。ccRCC に関しては、*VHL* をはじめとして、ドライバー遺伝子の *BAP1*, *PBRM1*, *STED2* が存在する染色体3番短腕の欠失が小児~若年期に起こっており、ccRCC 発症の最初のイベントであることが報告された為 (Cell 2018)、染色体3番短腕欠失をヒト iPS 細胞に導入する方針へと変更して研究を継続している。また、腎細胞癌のがん抑制遺伝子のみではなく、がん遺伝子をドキシサイクリン依存的に発現誘導するヒト iPS 細胞株を樹立し解析を開始した。現在までにドキシサイクリン添加によりがん遺伝子を発現誘導したネフロンオルガノイドにおいて、腫瘍状の組織を認めており、引き続き解析を継続している。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件／うち国際共著 15件／うちオープンアクセス 19件）

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Jikuya R, Murakami K, Nishiyama A, Kato I, Furuya M, Nakabayashi J, Ramilowski JA, Hamanoue H, Maejima K, Fujita M, Mitome T, Ohtake S, Noguchi G, Kawaura S, Odaka H, Kawahara T, Komeya M, Baba M, Suda T, Kodama T, Fujii S, Makiyama K, Yao M, Shuch BM, Schmidt LS, Linehan WM, Nakagawa H, Tamura T, Hasumi H | 4. 巻<br>-             |
| 2. 論文標題<br>Single-cell transcriptomes underscore genetically distinct tumor characteristics and microenvironment for hereditary kidney cancers.   | 5. 発行年<br>2022年       |
| 3. 雑誌名<br>iScience  | 6. 最初と最後の頁<br>-       |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.isci.2022.104463  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する          |
| 1. 著者名<br>Funasaki S, Mehanna S, Ma W, Nishizawa H, Kamikubo Y, Sugiyama H, Ikeda S, Motoshima T, Hasumi H, Linehan WM, Schmidt LS, Ricketts C, Suda T, Oike Y, Kamba T, Baba M.  | 4. 巻<br>-             |
| 2. 論文標題<br>Targeting chemoresistance in Xp11.2 translocation renal cell carcinoma using a novel polyamide-chlorambucil conjugate  | 5. 発行年<br>2022年       |
| 3. 雑誌名<br>Cancer Science  | 6. 最初と最後の頁<br>-       |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/cas.15364.  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する          |
| 1. 著者名<br>Woodford MR, Andreou A, Baba M, van de Beek I, Di Malta C, Glykofridis I, Grimes H, Henske EP, Iliopoulos O, Kurihara M, Lazor R, Linehan WM, Matsumoto K, Marciniak SJ, Namba Y, Pause A, Rajan N, Ray A, Schmidt LS, Shi W, Steinlein OK, Thierauf J, Zoncu R, Webb A, Mollapour M.                               | 4. 巻<br>13            |
| 2. 論文標題<br>Seventh BHD international symposium: recent scientific and clinical advancement  | 5. 発行年<br>2022年       |
| 3. 雑誌名<br>Oncotarget  | 6. 最初と最後の頁<br>173-181 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.18632/oncotarget.28176. eCollection 2022.  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する          |
| 1. 著者名<br>Nishizawa H, Baba M, Furuya M, Kato I, Kurahashi R, Honda Y, Mikami Y, Nagashima Y, Eto M, Kamba T.   | 4. 巻<br>4             |
| 2. 論文標題<br>t(6; 11) renal cell carcinoma. A case report successfully diagnosed by using fluorescence in situ hybridization  | 5. 発行年<br>2021年       |
| 3. 雑誌名<br>IJU Case Reports  | 6. 最初と最後の頁<br>375-378 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1002/iju5.12353  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Tai-Nagara I, Hasumi Y, Kusumoto D, Hasumi H, Okabe K, Ando T, Matsuzaki F, Itoh F, Saya H, Liu C, Li W, Mukouyama YS, Marston Linehan W, Liu X, Hirashima M, Suzuki Y, Funasaki S, Satou Y, Furuya M, Baba M, Kubota Y.                  | 4. 巻<br>11              |
| 2. 論文標題<br>Blood and lymphatic systems are segregated by the FLCN tumor suppressor.   | 5. 発行年<br>2020年         |
| 3. 雑誌名<br>Nature Communications   | 6. 最初と最後の頁<br>-         |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41467-020-20156-6.   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する            |
| 1. 著者名<br>Nasser H, Adhikary P, Abdel-Daim A, Noyori O, Panaampon J, Kariya R, Okada S, Ma W, Baba M, Takizawa H, Yamane M, Niwa H, Suzu S.   | 4. 巻<br>63              |
| 2. 論文標題<br>Establishment of bone marrow-derived M-CSF receptor-dependent self-renewing macrophages  | 5. 発行年<br>2020年         |
| 3. 雑誌名<br>Cell Death Discovery  | 6. 最初と最後の頁<br>-         |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41420-020-00300-3. eCollection 2020.   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する            |
| 1. 著者名<br>Endoh M, Baba M, Endoh T, Hirayama A, Nakamura-Ishizu A, Umemoto T, Hashimoto M, Nagashima K, Soga T, Lang M, Schmidt LS, Linehan WM, Suda T.   | 4. 巻<br>30              |
| 2. 論文標題<br>A FLCN-TFE3 Feedback Loop Prevents Excessive Glycogenesis and Phagocyte Activation by Regulating Lysosome Activity   | 5. 発行年<br>2020年         |
| 3. 雑誌名<br>Cell Reports  | 6. 最初と最後の頁<br>1823-1834 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.celrep.2020.01.042.   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する            |
| 1. 著者名<br>Isono Y, Furuya M, Kuwahara T, Sano D, Suzuki K, Jikuya R, Mitome T, Otake S, Kawahara T, Ito Y, Muraoka K, Nakaigawa N, Kimura Y, Baba M, Nagahama K, Takahata H, Saito I, Schmidt LS, Linehan WM, Kodama T, Yao M, Oridate N, Hasumi H. | 4. 巻<br>522             |
| 2. 論文標題<br>FLCN alteration drives metabolic reprogramming towards nucleotide synthesis and cyst formation in salivary gland.  | 5. 発行年<br>2020年         |
| 3. 雑誌名<br>Biochem Biophys Res Commun.   | 6. 最初と最後の頁<br>931-938   |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.bbrc.2019.11.184.   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する            |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Horiguchi H, Kadomatsu T, Kurahashi R, Hara C, Miyata K, Baba M, Osumi H, Terada K, Araki K, Takai T, Kamba T, Linehan WM, Moroishi T, Oike Y. | 4. 巻<br>33              |
| 2. 論文標題<br>Dual functions of angiotensin-like protein 2 signaling in tumor progression and anti-tumor immunity.  | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>Genes Dev.   | 6. 最初と最後の頁<br>1641-1656 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1101/gad.329417.119.  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する            |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Ramirez JA, Iwata T, Park H, Tsang M, Kang J, Cui K, Kwong W, James RG, Baba M, Schmidt LS, Iritani BM.                           | 4. 巻<br>203             |
| 2. 論文標題<br>Folliculin Interacting Protein 1 Maintains Metabolic Homeostasis during B Cell Development by Modulating AMPK, mTORC1, and TFE3. | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>J Immunol.  | 6. 最初と最後の頁<br>2899-2908 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.4049/jimmunol.1900395.   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する            |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Baba M, Furuya M, Motoshima T, Lang M, Funasaki S, Ma W, Sun HW, Hasumi H, Huang Y, Kato I, Kadomatsu T, Satou Y, Morris N, Karim BO, Ileva L, Kalen JD, Wilan Krisna LA, Hasumi Y, Sugiyama A, Kurahashi R, Nishimoto K, Oyama M, Nagashima Y, Kuroda N, Araki K, Eto M, Yao M, Kamba T, Suda T, Oike Y, Schmidt L, Linehan WM. | 4. 巻<br>17              |
| 2. 論文標題<br>TFE3 Xp11.2 Translocation Renal Cell Carcinoma Mouse Model Reveals Novel Therapeutic Targets and Identifies GPNMB as a Diagnostic Marker for Human Disease  | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>Mol Cancer Res.  | 6. 最初と最後の頁<br>1613-1626 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1158/1541-7786.MCR-18-1235.   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する            |

|  |                          |
|--|--------------------------|
| 1. 著者名<br>Kurahashi R, Kadomatsu T, Baba M, Hara C, Itoh H, Miyata K, Endo M, Morinaga J, Terada K, Araki K, Eto M, Schmidt LS, Kamba T, Linehan WM, Oike Y. | 4. 巻<br>110              |
| 2. 論文標題<br>MicroRNA-204-5p: A Novel Candidate Urinary Biomarker of Xp11.2 Translocation Renal Cell Carcinoma   | 5. 発行年<br>2019年          |
| 3. 雑誌名<br>Cancer Sci.  | 6. 最初と最後の頁<br>1897-1908. |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/cas.14026.   | 査読の有無<br>有               |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する             |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Kato I, Furuya M, Baba M, Kameda Y, Yasuda M, Nishimoto K, Oyama M, Yamasaki T, Ogawa O, Niino H, Nakaigawa N, Yano Y, Sakamoto K, Urata Y, Mikami K, Yamasaki S, Tanaka R, Takagi T, Kondo T, Nagashima Y. | 4. 巻<br>75            |
| 2. 論文標題<br>RBM10-TFE3 renal cell carcinoma characterised by paracentric inversion with consistent closely split signals in break-apart fluorescence in-situ hybridisation: study of 10 cases and a literature review. | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Histopathology  | 6. 最初と最後の頁<br>254-265 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/his.13866.  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Baba M, Furuya M, Motoshima T, Lang M, Funasaki S, Ma W, Sun HW, Hasumi H, Huang Y, Kato I, Kadomatsu T, Satou Y, Morris N, Karim BO, Ileva L, Kalen JD, Wilan Krisna LA, Hasumi Y, Sugiyama A, Kurahashi R, Nishimoto K, Oyama M, Nagashima Y, Kuroda N, Araki K, Eto M, Yao M, Kamba T, Suda T, Oike Y, Schmidt LS, Linehan WM | 4. 巻<br>17              |
| 2. 論文標題<br>TFE3 Xp11.2 translocation renal cell carcinoma mouse model reveals novel therapeutic targets and identifies GPNMB as a diagnostic marker for human disease.   | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>Molecular Cancer Research  | 6. 最初と最後の頁<br>1613-1626 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1158/1541-7786.MCR-18-1235.   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する            |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Kurahashi R, Kadomatsu T, Baba M, Hara C, Itoh H, Miyata K, Endo M, Morinaga J, Terada K, Araki K, Eto M, Schmidt LS, Kamba T, Linehan WM, Oike Y. | 4. 巻<br>110             |
| 2. 論文標題<br>MiR-204-5p: a novel candidate urinary biomarker of Xp11.2 translocation renal cell carcinoma.   | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>Cancer Science   | 6. 最初と最後の頁<br>1897-1908 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/cas.14026.   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する            |

|  |                      |
|--|----------------------|
| 1. 著者名<br>Kato I, Furuya M, Baba M, Kameda Y, Yasuda M, Nishimoto K, Oyama M, Yamasaki T, Ogawa O, Niino H, Nakaigawa N, Yano Y, Sakamoto K, Urata Y, Mikami K, Yamasaki S, Tanaka R, Takagi T, Kondo T, Nagashima Y.  | 4. 巻<br>75           |
| 2. 論文標題<br>RBM10-TFE3 Renal Cell Carcinoma Characterized by Paracentric Inversion with Consistent Closely Split Signals in Break-apart Fluorescence in situ Hybridization: Study of Ten Cases and a Literature Review. | 5. 発行年<br>2019年      |
| 3. 雑誌名<br>Histopathology   | 6. 最初と最後の頁<br>254-26 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/his.13866.   | 査読の有無<br>有           |
| オープンアクセス<br>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<br>-            |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Baba M.   | 4. 巻<br>26            |
| 2. 論文標題<br>Editorial Comment to Annexin A1 expression is correlated with malignant potential of renal cell carcinoma. | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>International Journal of Urology  | 6. 最初と最後の頁<br>291-291 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/iju.13899.  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Baba M, Endoh M, Ma W, Toyama H, Hirayama A, Nishikawa K, Takubo K, Hano H, Hasumi H, Umemoto T, Hashimoto M, Irie N, Esumi C, Kataoka M, Nakagata N, Soga T, Yao M, Kamba T, Minami T, Ishii M, Suda T. | 4. 巻<br>33              |
| 2. 論文標題<br>Folliculin Regulates Osteoclastogenesis Through Metabolic Regulation.   | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Bone and Mineral Research   | 6. 最初と最後の頁<br>1785-1798 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1002/jbmr.3477.   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する            |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Hasumi H, Furuya M, Tatsuno K, Yamamoto S, Baba M, Hasumi Y, Isono Y, Suzuki K, Jikuya R, Otake S, Muraoka K, Osaka K, Hayashi N, Makiyama K, Miyoshi Y, Kondo K, Nakaigawa N, Kawahara T, Izumi K, Teranishi J, Yumura Y, Uemura H, Nagashima Y, Metwalli AR, Schmidt LS, Aburatani H, Linehan WM, Yao M. | 4. 巻<br>27              |
| 2. 論文標題<br>BHD-associated kidney cancer exhibits unique molecular characteristics and a wide variety of variants in chromatin remodeling genes.  | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>Human Molecular Genetics   | 6. 最初と最後の頁<br>2712-2724 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1093/hmg/ddy181.  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する            |



|   |                 |
|---|-----------------|
| 1. 著者名<br>Furuya M, Kobayashi H, Baba M, Ito T, Tanaka R, Nakatani Y.   | 4. 巻<br>42      |
| 2. 論文標題<br>Splice-site mutation causing partial retention of intron in the FLCN gene in Birt-Hogg- Dube' syndrome: a case report. | 5. 発行年<br>2018年 |
| 3. 雑誌名<br>BMC Medical Genomics  | 6. 最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1186/s12920-018-0359-5.  | 査読の有無<br>有      |
| オープンアクセス<br>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<br>-       |

[学会発表] 計18件(うち招待講演 0件/うち国際学会 5件)

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Masaya Baba                             |
| 2. 発表標題<br>Flcn role in blood and lymphatic system |
| 3. 学会等名<br>BHD Symposium (国際学会)                    |
| 4. 発表年<br>2021年                                    |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Wenjuan Ma, Takanobu Motoshima, Shintaro Funasaki, Yorifumi Satou, Tan Benjy Jek Yang, Hisashi Hasumi, Mitsuko Furuya, Masahiro Yao, W. Marston Linehan, Yuichi Oike, Toshio Suda, Tomomi Kamba, Masaya Baba |
| 2. 発表標題<br>Regulation of hypoxia response pathway by chimeric TFE3 transcription factors found in Xp11.2 translocation renal cell carcinoma   |
| 3. 学会等名<br>第79回日本癌学会学術総会  |
| 4. 発表年<br>2020年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>上園 英太、Luh Ade Wilan Krisna、倉岡 将平、舟崎 慎太郎、Wenjuan Ma、西中村 隆一、神波大己、馬場 理也 |
| 2. 発表標題<br>腎臓の初期発生におけるFLCNの機能解明   |
| 3. 学会等名<br>第30回泌尿器科分子・細胞研究会   |
| 4. 発表年<br>2021年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>古屋 充子, 馬場 理也, 加藤 生真, 矢尾 正祐, 近藤 恒徳, 長嶋 洋治   |
| 2. 発表標題<br>TFE3再構成腎細胞癌32例の臨床病理学的解析(Clinicopathological Analyses of 32 Cases of TFE3-rearranged Renal Cell Carcinomas) |
| 3. 学会等名<br>日本癌学会総会  |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>上園 英太, 馬場 理也, 菰原 義弘, 黒田 直人, 元島 崇信, 神波 大己     |
| 2. 発表標題<br>Xp11転座型腎細胞癌と診断された7例の免疫染色によるPD-L1及びPD-L2の発現解析 |
| 3. 学会等名<br>腎癌研究会  |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>古屋 充子, 馬場 理也, 加藤 生真, 安田 政実, 西本 紘嗣郎, 小山 政史, 山崎 俊成, 小川 修, 中井川 昇, 蓮見 壽史, 坂本 和優, 三神 一哉, 高木 敏男, 近藤 恒徳, 矢尾 正祐, 長嶋 洋治 |
| 2. 発表標題<br>腕内逆位(paracentric inversion)によって融合するRBM10-TFE3腎細胞癌10例の病態解析  |
| 3. 学会等名<br>腎癌研究会  |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>馬場 理也, 元島 崇信, 馬 文娟, 蓮見 壽史, 佐藤 賢文, 古屋 充子, 長嶋 洋治, 矢尾 正祐, 尾池 雄一, Schmidt Laura S, Linehan W. Marston, 神波 大己 |
| 2. 発表標題<br>Xp11.2転座腎細胞癌モデルマウスの解析による新規治療標的分子の同定  |
| 3. 学会等名<br>日本泌尿器科学会総会   |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Mitsuko Furuya, Hasumi Hisashi, Ikuma Kato, Masaya Baba, Yoji Nagashima, Yasuhiro Iribe, Yukio Nakatani, Masahiro Yao |
| 2. 発表標題<br>Molecular Characteristics of Renal Cell Carcinomas in Patients with Birt-Hogg-Dube Syndrome                           |
| 3. 学会等名<br>第77回日本癌学会学術総会   |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Yasuhiro Iribe, Masahiro Yao, Yoji Nagashima, Masaya Baba, Yukio Nakatani, Mitsuko Furuya                           |
| 2. 発表標題<br>Genetic, epidemiologic and clinicopathologic studies of Japanese patients with Birt-Hogg-Dube syndrome, 2018 update |
| 3. 学会等名<br>第77回日本癌学会学術総会   |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Masaya Baba, Wenjaun Ma, Takanobu Motoshima, Yorifumi Satou, Hisashi Hasumi, Tsuyoshi Kadomatsu, Mitsuko Furuya, Yoji Nagashima, Masahiro Yao, Masatoshi Eto, W Marston Linehan, Yuichi Oike, Tomomi Kamba |
| 2. 発表標題<br>Studies to uncover the molecular mechanism for cancer development in Xp11. 2 translocation renal cell carcinoma  |
| 3. 学会等名<br>第77回日本癌学会学術総会  |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Ryoma Kurahashi, Tsuyoshi Kadomatsu, Masaya Baba, Chiaki Hara, Motoyoshi Endo, Yuichi Oike, Tomomi Kamba |
| 2. 発表標題<br>Novel urinary biomarker for Xp11. 2 translocation renal cell carcinoma                                   |
| 3. 学会等名<br>第77回日本癌学会学術総会  |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|  |
|--|
| 1 . 発表者名<br>Mitsuko Furuya, Masaya Baba, Ikuma Kato, Tsunenori Kondo, Yoji Nagashima, Takao Kamai, Toshinari Yamasaki, Osamu Ogawa, Koushiro Nishimoto, Masafumi Koyama, Tomomi Kamba, Takanobu Motoshima, Masatoshi Eto |
| 2 . 発表標題<br>Clinicopathological Analyses of 17 Cases of Xp11Translocation Renal Cell Carcinomas  |
| 3 . 学会等名<br>第77回日本癌学会学術総会  |
| 4 . 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1 . 発表者名<br>Wenjuan Ma, Takanobu Motoshima, Yorifumi Satou, Hisashi Hasumi, Tsuyoshi Kadomatsu, Ryoma Kurahashi, Mitsuko Furuya, Masahiro Yao, Laura S Schmidt, W Marston Linehan, Yuichi Oike, Tomomi Kamba, Masaya Baba |
| 2 . 発表標題<br>Regulation of hypoxia response pathway by chimeric TFE3s in Xp11. 2 translocation renal cell carcinoma  |
| 3 . 学会等名<br>第77回日本癌学会学術総会   |
| 4 . 発表年<br>2018年  |

|   |
|---|
| 1 . 発表者名<br>Takanobu Motoshima, Yorifumi Satou, Paola Miyazato, Hisashi Hasumi, Ying Huang, Tsuyoshi Kadomatsu, Masahiro Yao, Yoji Nagashima, Mitsuko Furuya, Yuchi Oike, Laura S Schmidt, Tomomi Kamba, W Marston Linehan, Masaya Baba |
| 2 . 発表標題<br>Characterization of chimeric TFE3 transcription factors found in Xp11.2 translocation renal cell carcinoma  |
| 3 . 学会等名<br>American Urological Association's 2018 Annual Meeting ( 国際学会 )  |
| 4 . 発表年<br>2018年  |

|  |
|--|
| 1 . 発表者名<br>Yuki Noguchi, Natsuki Wariishi, Shiina Iwai, Gengo Kashiwazaki, Junichi Taniguchi, Toshikazu Bando, Masaya Baba, Souichi Adachi, Hiroshi Sugiyama, Yasuhiko Kamikubo |
| 2 . 発表標題<br>Genetic regulation of RUNX2 induce apoptotic cell death through regulating the expression of SOX2 in CRPC-NE cells   |
| 3 . 学会等名<br>AACR Annual Meeting 2018 ( 国際学会 )  |
| 4 . 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Ryosuke Jikuya, Mitsuko Furuya, Masaya Baba, Hiroyuki Aburatani, Adam R Metwalli, Laura S Schmidt, W Marston Linehan, Masahiro Yao, Hisashi Hasumi |
| 2. 発表標題<br>BHD-associated kidney cancer exhibits unique molecular characteristics and a wide variety of mutations in chromatin remodeling genes               |
| 3. 学会等名<br>AACR Annual Meeting 2018 (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Masaya Baba  |
| 2. 発表標題<br>Metabolic regulation by TFE3 in cell proliferation and differentiation |
| 3. 学会等名<br>The 2nd KU-KAIST Joint Symposium (国際学会)                                |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>馬場理也、元島崇信、馬 文娟、蓮見壽史、黄 榮、佐藤賢文、宮里バオラ、長嶋洋治、古屋充子、矢尾正祐、神波大己 |
| 2. 発表標題<br>Xp11.2転座型腎細胞癌で認めるキメラTFE3転写因子の機能解析                      |
| 3. 学会等名<br>第106回日本泌尿器科学会総会  |
| 4. 発表年<br>2018年   |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

|   |
|---|
| International Research Center for Medical Sciences<br><a href="http://ircms.kumamoto-u.ac.jp/">http://ircms.kumamoto-u.ac.jp/</a> |
|---|

## 6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                          | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                             | 備考 |
|-------|--|---|----|
| 研究分担者 | 神波 大己<br><br>(Kamba Tomomi)<br><br>(20402836)      | 熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・教授<br><br><br><br>(17401)      |    |
| 研究分担者 | 平山 明由<br><br>(Hirayama Akiyoshi)<br><br>(00572405) | 慶應義塾大学・政策・メディア研究科(藤沢)・特任講師<br><br><br><br>(32612) |    |
| 研究分担者 | 長嶋 洋治<br><br>(Nagashima Youji)<br><br>(10217995)   | 東京女子医科大学・医学部・教授<br><br><br><br>(32653)            |    |
| 研究分担者 | 岡田 誠治<br><br>(Okada Seiji)<br><br>(50282455)       | 熊本大学・ヒトレトロウイルス学共同研究センター・教授<br><br><br><br>(17401) |    |
| 研究分担者 | 古屋 充子<br><br>(Furuya Mitsuko)<br><br>(10361445)    | 横浜市立大学・医学部・准教授<br><br><br><br>(22701)             |    |
| 研究分担者 | 矢尾 正祐<br><br>(Yao Masahiro)<br><br>(00260787)      | 横浜市立大学・医学研究科・教授<br><br><br><br>(22701)            |    |

## 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 |
|---------|---------|
|         |         |

|        |                                     |                          |  |  |
|--------|-------------------------------------|--------------------------|--|--|
| 米国     | National Cancer Institute,<br>NIH   | University of Washington |  |  |
| シンガポール | National University of<br>Singapore |                          |  |  |