

令和 3 年 6 月 21 日現在

機関番号：83802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07343

研究課題名(和文)臓器横断的オミックス解析による神経内分泌腫瘍の診断・治療標的物質の探索

研究課題名(英文) Pan-cancer multi-omics analysis toward identification of novel diagnostic and therapeutic target molecules in neuroendocrine tumors

研究代表者

大島 啓一 (Ohshima, Keiichi)

静岡県立静岡がんセンター(研究所)・その他部局等・研究員

研究者番号：10399587

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、消化管や肺などに発生する神経内分泌腫瘍(NET)症例90例におけるオミックスデータ(全エクソン解析による遺伝子変異とコピー数データ、及び網羅的遺伝子発現データ)の中から、臓器横断的NETに共通に発現する遺伝子(遺伝子X)を抽出した。その産物であるタンパク質をマーカー候補として、複数の部位特異的な抗血清を作製した上で、プロテオミクスを駆使し、NET診断マーカーとしての有用性を検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

NETは全臓器的に認められ、全腫瘍の1～2%を占める稀な腫瘍であるが、罹患率は年々上昇傾向にある。特にホルモン産生症状のない非機能性NETは特異的症状がなく進行するため、増大後や遠隔転移後にはじめて発見される。また、血中診断マーカーのNSEやクロモグラニンAは感度や特異度に問題点があるため、現状は画像診断が中心となる。本成果は、こうしたNET血中診断に向けた新しい腫瘍マーカー候補として期待される。

研究成果の概要(英文)：Neuroendocrine tumors (NETs) are rare tumors that are found in all organs and account for 1-2% of all tumors, but the incidence is increasing every year. In particular, non-functional NETs without hormone-producing symptoms progress without specific symptoms, and are detected only after enlargement or distant metastasis. In addition, NSE and chromogranin A, which are diagnostic markers in blood, have problems in sensitivity and specificity, so that imaging diagnosis is currently the main method. In this study, we analyzed multi-omics data, including gene mutation and copy number data from whole exome analysis and comprehensive gene expression data, in 90 cases of NETs arising in the gastrointestinal tract and lungs. Among the genes commonly expressed in NETs across organs, we targeted a gene-derived protein as a NET blood marker, and prepared its region-specific antisera. We hope that these antibodies are useful to develop a new blood-based diagnostic NET marker.

研究分野：腫瘍生物学

キーワード：神経内分泌腫瘍 腫瘍マーカー ドライバー遺伝子 オミックス解析

1. 研究開始当初の背景

静岡がんセンターでは、個別化医療と未病医学の実践を目的として、腫瘍組織におけるゲノムや遺伝子発現変化を分析対象としたマルチオミクス解析研究プログラム、プロジェクト HOPE (High-tech Omics-based Patient Evaluation) を 2014 年 1 月に開始させた。その特徴は、手術で摘出された腫瘍組織について、その周辺組織、あるいは血液を比較対照として、全エクソーム解析 (whole exome sequencing, WES)、全遺伝子発現解析 (gene expression profiling, GEP)、および融合遺伝子の解析を行うことにより、がん個々の特徴を解明し、がん患者さんの治療や予後に関する情報提供、さらに将来的な診断や治療薬や方法の開発に役立てることである[1]。プロジェクト開始以来はじめての 3 年間に於いて、1 年に 1,000 症例の割合で、3,000 症例に対するオミクスデータを集積し、申請者らは腫瘍横断的または特異的に認める遺伝子変異、遺伝子発現、コピー数、および融合遺伝子を明らかにしており[2-5]、これら研究結果の診療への応用の可能性を検討している。

神経内分泌腫瘍 (neuroendocrine tumor: NET) は神経内分泌細胞に由来する腫瘍であり、全身臓器でその発生が認められる。特に肺、ならびに膵や胃などの消化器における発生頻度が高い。肺癌においては、WHO 分類第 4 版 (2015 年) により、従来の 4 大組織型の変更があり、NET は小細胞癌、大細胞神経内分泌癌、定型および異型カルチノイドが含まれる新たに提唱された組織型となった。申請者らは、肺小細胞癌に特異的に発現および細胞外分泌を示す生理活性ペプチド前駆体を明らかにし、腫瘍マーカーとしての有用性を検討してきた[6,7]。加えて、胃や十二指腸など他のがん種に対しても、タンパク質・ペプチドのみならず、mRNA の splicing variant や microRNA を腫瘍マーカー候補物質として報告してきた[8-13]。

こうした経緯をもとに、本研究では、これまでに肺や膵など臓器別に分子学的性質が解析されてきた神経内分泌細胞を起源とする NET に対して、共通的な腫瘍マーカーとなるタンパク質が存在するかどうか、検証することを目的とした。

2. 研究の目的

本研究では、消化管や肺などに発生する NET に対して、腫瘍横断的なオミクス解析を行うことにより、NET 個々の分子学的特徴を明らかにし、NET 共通または臓器別診断ならびに治療標的分子を探索することを目的とする。計画当初、約 50 の NET 症例を含む 3,000 症例を超えるがん患者から集められた 15 種以上の臓器由来の腫瘍ならびに非腫瘍周辺組織に対する遺伝子変異、コピー数、および遺伝子発現解析データが存在しており、プロジェクト HOPE では本計画の 3 年間に於いて、さらなる NET 症例の追加が期待できる。本研究の具体的な研究目的と方法は、NET 症例に特異的な遺伝子発現変化を示す遺伝子を腫瘍マーカー候補として選択し、培養細胞および臨床検体においてプロテオミクス的に検証することである。

3. 研究の方法

(1) NET 特異的発現を示す遺伝子の抽出

NET 症例と非 NET 症例の比較により NET 共通、ならびに NET 症例間の比較により臓器特異的な発現を示す遺伝子を腫瘍マーカー候補として抽出する。GEP データは、マイクロアレイ (SurePrint G3 Human Gene Expression 8×60K v2 Microarray, Agilent) により、腫瘍とその周辺非腫瘍 (正常) 組織に対して得られる。候補遺伝子は、TCGA、The Human Protein Atlas、および CCLE (The Cancer Cell Line Encyclopedia) 等の外部データベース上における候補遺伝子に対する mRNA またはタンパク質の発現を確認する。

(2) プロテオミクスによる候補タンパク質の分泌性の確認

候補遺伝子の中で、分泌性あるいは細胞膜タンパク質に定義されている遺伝子を抽出する。その後、NET 培養細胞株や臨床検体における mRNA 発現量をリアルタイム PCR (Applied Biosystems 7900 HT)、さらに NET 培養細胞株におけるその遺伝子産物であるタンパク質の細胞内発現及び細胞外の存在 (分泌の有無) について、市販抗体を用いたウェスタンブロットングにより確認する。抗体の入手が不可能な場合あるいは抗体の特異性が低い場合は抗体の作製を検討する。

NET 細胞株の培養上清液画分における目的タンパク質の分泌形の同定は、HPLC と質量分析 (Q Exactive HF/AP-SMALDI, Thermo Fisher Scientific) を用いたプロテオミクス [6,7,10,12] により行う。これらの手法により、候補遺伝子産物の培養上清液への分泌状態を検証し、分泌確認されたタンパク質については、ELISA 測定系を構築し、血清サンプルでの検討を行う。

4. 研究成果

(1) NET 特異的 mRNA 発現を示す遺伝子の抽出

NET 症例特異的に発現 (mRNA 発現) を示す遺伝子を抽出するにあたり、プロジェクト HOPE で集積した原発巣由来 5020 サンプル及び転移巣由来 501 サンプルを含む 5517 腫瘍サンプル (図 1) [14] におけるマイクロアレイによる網羅的遺伝子発現データを用いた。その内、腫瘍組織と共に周辺正常組織を伴うサンプル数、すなわち腫瘍・正常ペアのサンプル数は 5380 であった。

NETは、肺、胃、膵組織などに由来する90サンプルであった(図2)。

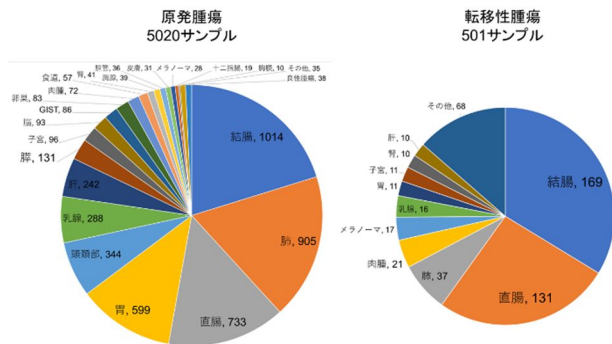


図1 5517腫瘍サンプルの内訳

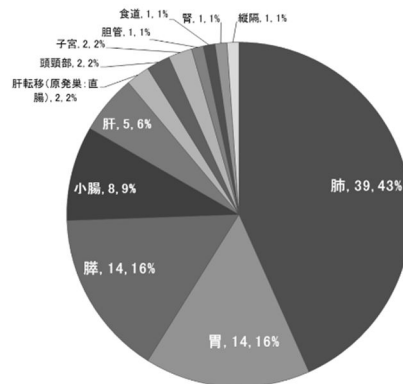


図2 NET 90症例の臓器別内訳

NET 特異的発現遺伝子の抽出は、NET 腫瘍サンプル、NET 正常サンプル、及び非 NET 腫瘍サンプルの3群間において、NET 腫瘍サンプルで発現が高く(50%以上のサンプルでシグナル値 > 300 を示す遺伝子)及び他の2群で発現が低い(各群80%以上のサンプルでシグナル値 < 100) 遺伝子25種を抽出した(図3)。

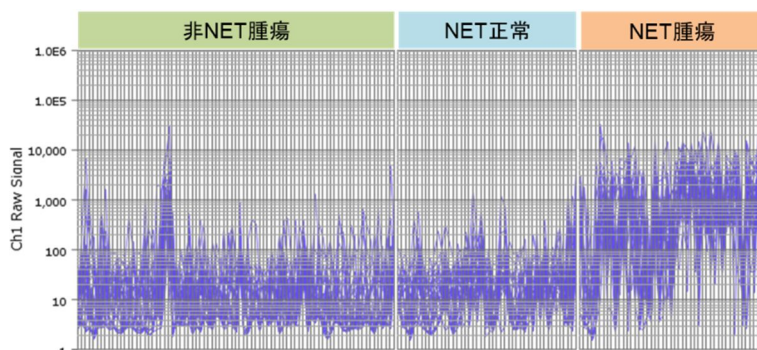


図3 NET特異的遺伝子発現の抽出

これらの遺伝子は、他の正常組織サンプルの発現と比較しても(図4)及びTCGA(The Cancer Genome Atlas)における腫瘍サンプルのデータセットにおいても、NET 腫瘍サンプルにおいて高発現を示すことを確認した(図5)。

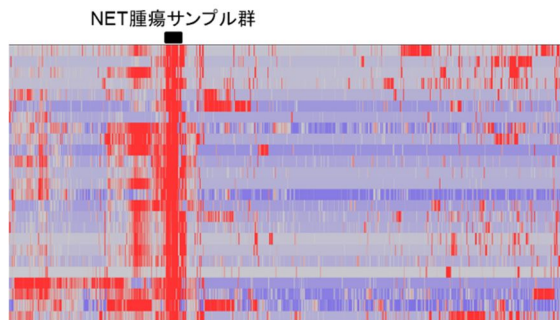


図4 NET特異的発現遺伝子の非正常組織における発現状態

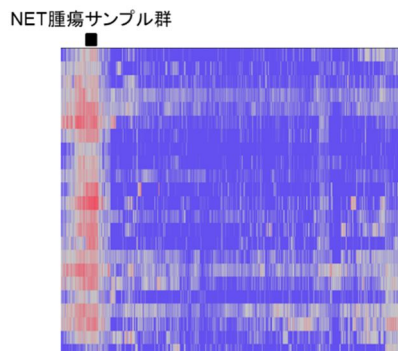


図5 NET特異的発現遺伝子のTCGAデータセットにおける検証

(2) プロテオミクスによる候補タンパク質の分泌性の確認

NET 特異的発現を示した25遺伝子について、遺伝子産物であるタンパク質を細胞外画分、すなわち血液中を検出することを目的として、その細胞外分泌性を検討した結果、2種のタンパク質について分泌タンパク質であることが判明した。このうち、NETに関して高発現や腫瘍マーカー等の報告がないタンパク質(タンパク質X)を対象を絞り、タンパク質の細胞内発現及び細胞外存在を明らかにする目的で、抗体による検討を行った。はじめに、タンパク質Xに対する市販抗体数種を入手し、ウェスタンブロッティングにて検討を行ったが、抗体の特異性に疑義が生じた。そこで、新たに特異抗体の作製を行った。タンパク質Xの配列に対して、疎水性・親水性領域を考慮し、3つの異なる抗原部位を選択し、これら約40アミノ酸残基からなるのペプチドを化学合成した。次いで、これら3種のペプチドに対してKLHコンジュゲート体を作製し、それぞれ家兎2羽に免疫を行った。その結果、すべての免疫原に対して抗体価の上昇を認め、抗血清を得た(図6)。

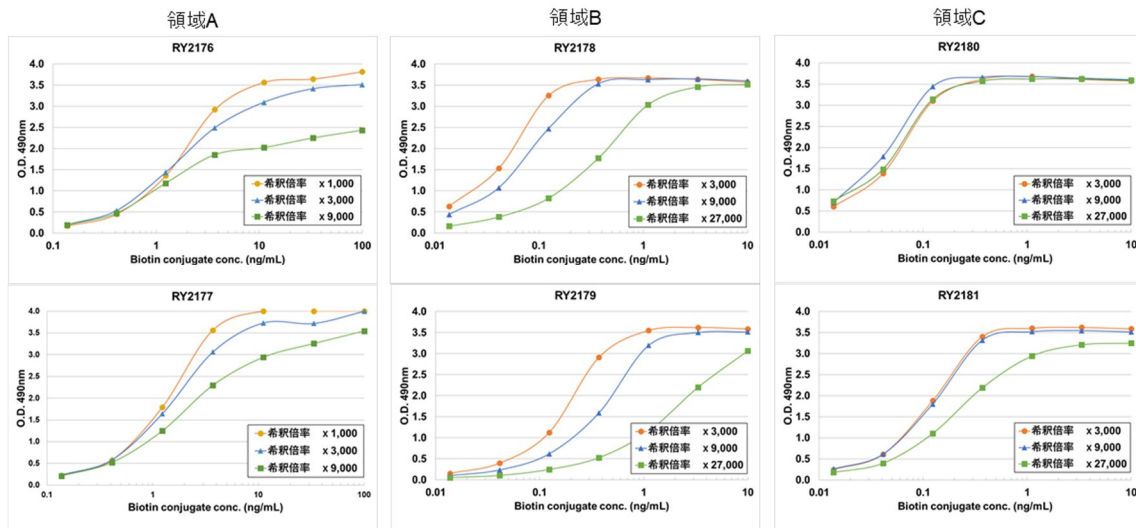


図6 タンパク質Xに対する抗血清の力価

3種の異なるペプチドを抗原として得られた6種の抗血清について、タンパク質XのmRNAを高発現するNET細胞株4種を用いて、細胞内発現、及び培養上清液中における存在形をウェスタンブロッティングにて確認にした(図7)。3つの抗原部位の中で、2つの部位特異抗血清(抗血清A及びB)により、両画分で明確なバンドが検出された。しかしながら、これら2つのバンドは異なる分子量に位置し、いずれもタンパク質Xの完全長タンパク質の理論分子量領域には検出されなかった。ここで、アミノ酸配列や抗原部位を考慮した結果、これらのバンドは完全長タンパク質から切断されたフラグメントタンパク質である可能性が高いことが示唆された。

本研究ではNET症例の腫瘍マーカー候補物質として、タンパク質Xを同定し、その特異抗血清を得ることができた。今後の課題としては、質量分析による特異バンドに含まれるペプチド配列の解析、タンパク質Xの測定系の構築と臨床サンプルにおける有用性の検証である。

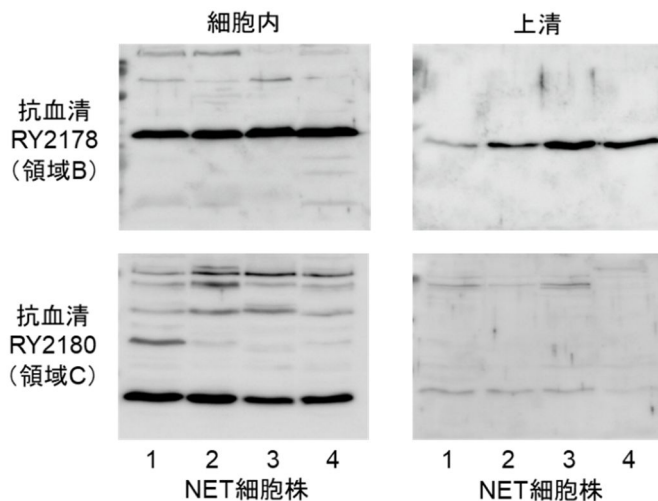


図7 タンパク質Xの細胞株における発現及び培養上清への分泌

<引用文献>

1. Yamaguchi K, Urakami K, Ohshima K, Mochizuki T, Akiyama Y, Uesaka K, Nakajima T, Takahashi M, Tamai S, Kusuha M. Implementation of individualized medicine for cancer patients by multiomics-based analyses—the Project HOPE—. Biomed Res. 35, 407-412 (2014).
2. Naruoka A, Ohnami S, Nagashima T, Serizawa M, Ohshima K, Ohnami S, Urakami K, Horiuchi Y, Kiyozumi Y, Abe M, Nakajima T, Sugiura T, Uesaka K, Kusuha M, Yamaguchi K. Germline and somatic genetic changes in multicentric tumors obtained from a patient with multiple endocriNETeoplasia type 1. Hum Genome Var. 4, 17013 (2017).
3. Ohshima K, Hatakeyama K, Nagashima T, Watanabe Y, Kanto K, Doi Y, Ide T, Shimoda Y, Tanabe T, Ohnami S, Ohnami S, Serizawa M, Maruyama M, Akiyama Y, Urakami K,

- Kusuhara M, Mochizuki T, Yamaguchi K. Integrated analysis of gene expression and copy number identified potential cancer driver genes with amplification-dependent overexpression in 1,454 solid tumors. *Sci. Rep.* 7, 641 (2017).
4. Ohnami S, Ohshima K, Nagashima T, Urakami K, Shimoda Y, Saito J, Naruoka A, Hatakeyama K, Mochizuki T, Serizawa M, Ohnami S, Kusuhara M, Yamaguchi K. Comprehensive characterization of genes associated with the TP53 signal transduction pathway in various tumors. *Mol Cell Biochem.* 431, 75-85 (2017).
 5. Urakami K, Shimoda Y, Ohshima K, Nagashima T, Serizawa M, Tanabe T, Saito J, Usui T, Watanabe Y, Naruoka A, Ohnami S, Ohnami S, Mochizuki T, Kusuhara M, Yamaguchi K. Next generation sequencing approach for detecting 491 fusion genes from human cancer. *Biomed Res.* 37, 51-62 (2016).
 6. Wakabayashi-Nakao K, Maruyama K, Ishii H, Muramatsu K, Hatakeyama K, Ohshima K, Ogura S, Nakajima T, Yamaguchi K, Mochizuki T. Investigation of proNT/NMN secretion from small cell lung carcinoma cells using a mouse xenograft model. *Oncol. Rep.* 28, 1181-1186 (2012).
 7. Ogura S, Kaneko K, Miyajima S, Ohshima K, Yamaguchi K, Mochizuki T. Proneurotensin/neuromedin N secreted from small cell lung carcinoma cell lines as a potential tumor marker. *Proteomics Clinical Application* 2, 1620-1627 (2008).
 8. Hatakeyama K, Yamakawa Y, Fukuda Y, Ohshima K, Wakabayashi-Nakao K, Sakura N, Tanizawa Y, Kinugasa Y, Yamaguchi K, Terashima M, Mochizuki T. A novel splice variant of XIAP-associated factor 1 (XAF1) is expressed in peripheral blood containing gastric cancer-derived circulating tumor cells. *Gastric Cancer* 18, 751-761 (2015).
 9. Yamaguchi K, Katagiri H, Takahashi M, Ishida Y, Ono A, Takahashi T, Ohshima K, Mochizuki T, Urakami K, Muramatsu K, Kameya T, Ito I, Nakajima T. ProGRP is a possible tumor marker for patients with Ewing sarcoma. *Biomed Res.* 36, 273-277 (2015).
 10. Ohshima K, Kanto K, Hatakeyama K, Ide T, Wakabayashi-Nakao K, Watanabe Y, Sakura N, Terashima M, Yamaguchi K, Mochizuki T. Exosome-mediated extracellular release of polyadenylate-binding protein 1 in human metastatic duodenal cancer cells. *Proteomics* 14, 2297-2306 (2014).
 11. Hatakeyama K, Fukuda Y, Ohshima K, Terashima M, Yamaguchi K, Mochizuki T. Placenta-specific novel splice variants of Rho GDP dissociation inhibitor are highly expressed in cancerous cells. *BMC Res. Notes* 5, 666 (2012).
 12. Hatakeyama K, Ohshima K, Fukuda Y, Ogura S, Terashima M, Yamaguchi K, Mochizuki T. Identification of a novel protein isoform derived from cancer-related splicing variants using combined analysis of transcriptome and proteome. *Proteomics* 11, 2275-2282 (2011).
 13. Ohshima K, Inoue K, Fujiwara A, Hatakeyama K, Kanto K, Watanabe Y, Muramatsu K, Fukuda Y, Ogura S, Yamaguchi K, Mochizuki T. Let-7 microRNA family is selectively secreted into the extracellular environment via exosomes in a metastatic gastric cancer cell line. *PLoS One* 5, e13247 (2010).
 14. Nagashima T, Yamaguchi K, Urakami K, Shimoda Y, Ohnami S, Ohshima K, Tanabe T, Naruoka A, Kamada F, Serizawa M, Hatakeyama K, Matsumura K, Ohnami S, Maruyama K, Mochizuki T, Kusuhara M, Shiomi A, Ohde Y, Terashima M, Uesaka K, Onitsuka T, Nishimura S, Hirashima Y, Hayashi N, Kiyohara Y, Tsubosa Y, Katagiri H, Niwakawa M, Takahashi K, Kashiwagi H, Nakagawa M, Ishida Y, Sugino T, Takahashi M, Akiyama Y. Japanese version of The Cancer Genome Atlas, JCGA, established using fresh frozen tumors obtained from 5143 cancer patients. *Cancer Sci.* 111, 687-699 (2020).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Naruoka A, Ohnami S, Nagashima T, Serizawa M, Hatakeyama K, Ohshima K, Ohnami S, Urakami K, Horiuchi Y, Kiyozumi Y, Matsubayashi H, Abe M, Ohishi T, Kameya T, Sugino T, Onitsuka T, Isaka M, Ohde Y, Sugiura T, Ito T, Uesaka K, Akiyama Y, Kusuhashi M, Yamaguchi K.	4. 巻 42
2. 論文標題 Genomic profiling of multiple tissues in two patients with multiple endocrine neoplasia type 1.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomed. Res.	6. 最初と最後の頁 89-94
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2220/biomedres.42.89	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 Hatakeyama K, Nagashima T, Notsu A, Ohshima K, Ohnami S, Ohnami S, Shimoda Y, Naruoka A, Maruyama K, Iizuka A, Ashizawa T, Kenmotsu H, Mochizuki T, Urakami K, Akiyama Y, Yamaguchi K.	4. 巻 21
2. 論文標題 Mutational concordance analysis provides supportive information for double cancer diagnosis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-021-07899-1	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 Fujiya K, Terashima M, Ohshima K, Aizawa D, Sugino T, Serizawa M, Nakamura K, Nagashima T, Hatakeyama K, Urakami K, Akiyama Y, Tsubosa Y, Kitagawa Y, Yamaguchi K.	4. 巻 24
2. 論文標題 MAGEA10 expression is a predictive marker of early hepatic recurrence after curative gastrectomy for gastric and gastroesophageal junction cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gastric Cancer	6. 最初と最後の頁 341-351
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10120-020-01123-y	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 Hatakeyama K, Nagashima T, Ohshima K, Ohnami S, Ohnami S, Shimoda Y, Naruoka A, Maruyama K, Iizuka A, Ashizawa T, Mochizuki T, Urakami K, Akiyama Y, Yamaguchi K.	4. 巻 111
2. 論文標題 Characterization of tumors with ultralow tumor mutational burden in Japanese cancer patients.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 3893-3901
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14572	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 Fujiya K, Ohshima K, Kitagawa Y, Hatakeyama K, Nagashima T, Aizawa D, Sugino T, Urakami K, Yamaguchi K, Terashima M.	4. 巻 46
2. 論文標題 Aberrant expression of Wnt/ -catenin signaling pathway genes in aggressive malignant gastric gastrointestinal stromal tumors.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eur. J. Surg. Oncol.	6. 最初と最後の頁 1080-1087
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejso.2020.02.036	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 Nagashima T, Yamaguchi K, Urakami K, Shimoda Y, Ohnami S, Ohshima K, Tanabe T, Naruoka A, Kamada F, Serizawa M, Hatakeyama K, Matsumura K, Ohnami S, Maruyama K, Mochizuki T, Kusuohara M, Shiomi A et al.	4. 巻 111
2. 論文標題 Japanese version of The Cancer Genome Atlas, JCGA, established using fresh frozen tumors obtained from 5143 cancer patients.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 687-699
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14290	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 Ohshima K, Fujiya K, Nagashima T, Ohnami S, Hatakeyama K, Urakami K, Naruoka A, Watanabe Y, Moromizato S, Shimoda Y, Ohnami S, Serizawa M, Akiyama Y, Kusuohara M, Mochizuki T, Sugino T, Shiomi A, Tsubosa Y, Uesaka K, Terashima M, Yamaguchi K.	4. 巻 110
2. 論文標題 Driver gene alterations and activated signaling pathways toward malignant progression of gastrointestinal stromal tumors.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 3821-3833
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14202	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 Hatakeyama K, Nagashima T, Ohshima K, Ohnami S, Ohnami S, Shimoda Y, Serizawa M, Maruyama K, Naruoka A, Akiyama Y, Urakami K, Kusuohara M, Mochizuki T, Yamaguchi K.	4. 巻 110
2. 論文標題 Mutational burden and signatures in 4000 Japanese cancers provide insights into tumorigenesis and response to therapy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 2620-2628
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14087	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 Ohshima K, Hatakeyama K, Kanto K, Ide T, Watanabe Y, Moromizato S, Wakabayashi-Nakao K, Sakura N, Yamaguchi K, Mochizuki T.	4. 巻 41
2. 論文標題 Comparative proteomic analysis identifies exosomal Eps8 protein as a potential metastatic biomarker for pancreatic cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncol. Rep.	6. 最初と最後の頁 1019-1034
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/or.2018.6869	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 Hatakeyama K, Nagashima T, Urakami K, Ohshima K, Serizawa M, Ohnami S, Shimoda Y, Ohnami S, Maruyama K, Naruoka A, Akiyama Y, Kusuha M, Mochizuki T, Yamaguchi K.	4. 巻 39
2. 論文標題 Tumor mutational burden analysis of 2,000 Japanese cancer genomes using whole exome and targeted gene panel sequencing.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biomed. Res.	6. 最初と最後の頁 159-167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2220/biomedres.39.159	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 Hatakeyama K, Ohshima K, Nagashima T, Ohnami S, Ohnami S, Serizawa M, Shimoda Y, Maruyama K, Akiyama Y, Urakami K, Kusuha M, Mochizuki T, Yamaguchi K.	4. 巻 8
2. 論文標題 Molecular profiling and sequential somatic mutation shift in hypermutator tumours harbouring POLE mutations.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 8700
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-26967-4	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 -

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Keiichi Ohshima, Takeshi Nagashima, Keiichi Hatakeyama, Sumiko Ohnami, Shumpei Ohnami, Yuji Shimoda, Tomoe Tanabe, Masakuni Serizawa, Yasuto Akiyama, Kenichi Urakami, Masatoshi Kusuha, Tohru Mochizuki, Ken Yamaguchi
2. 発表標題 Potential drug-targetable driver oncogenes resulting from amplification and overexpression in 4,000 solid tumors
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 Keiichi Ohshima, Keiichi Fujiya, Takeshi Nagashima, Sumiko Ohnami, Keiichi Hatakeyama, Kenichi Urakami, Yasuto Akiyama, Takashi Sugino, Akio Shiomi, Yasuhiro Tsubosa, Katsuhiko Uesaka, Masanori Terashim, Ken Yamaguchi
2. 発表標題 PI3K pathway genes dominantly altered in malignant GISTs indicative of a potential therapeutic target
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 Keiichi Ohshima, Keiichi Fujiya, Takeshi Nagashima, Sumiko Ohnami, Fukumi Kamada, Akane Naruoka, Yuji Shimoda, Keiichi Hatakeyama, Masakuni Serizawa, Shumpei Ohnami, Etsuro Bando, Takashi Sugino, Kenichi Urakami, Yasuto Akiyama, Masanori Terashima, Ken Yamaguchi
2. 発表標題 Whole genome sequencing of KIT/PDGFR α wild-type gastrointestinal stromal tumors
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

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

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