

令和 2 年 5 月 24 日現在

機関番号：12602

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2018～2019

課題番号：18K19575

研究課題名(和文) 難治性がん分子サブタイプ・パネルを構築する革新的ゲノム編集技術の開発

研究課題名(英文) Innovation of genome editing technology as the basis to develop molecular subtype panels of intractable cancer

研究代表者

田中 真二(Tanaka, Shinji)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：30253420

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,800,000円

研究成果の概要(和文)：複数遺伝子を同時に編集する高効率多重ゲノム編集ウイルスの構築に成功し、PRMT6 活性型癌、ARID1A変異癌などの特性を解明した(Carcinogenesis 2019; Carcinogenesis in press)。CTNNB1遺伝子(カテニン)のイントロン2とイントロン3を同時に2重ゲノム編集しエキソン3をスキッピングした変異株を作成して、カテニンシグナル増強による抗免疫作用の新たに見出した。我々は臨床解析にてカテニン変異癌がcold tumorを呈することを明らかにしており(EBioMedicine 2019)、新たな治療標的の同定により免疫複合療法を開発する重要な基盤となる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年の癌ゲノム研究によって分子サブタイプ分類が進み、ゲノム医療・プレジジョンメディシンへの応用が期待されている。しかしながら、その分子生物学的意義が不明なため、治療開発には至っていない。本研究では高効率の多重ゲノム編集技術を開発することに成功し、同時に複数遺伝子を編集する画期的成果が得られた。癌細胞には多くの遺伝子変異が蓄積しており、多重ゲノム編集によって、分子サブタイプの解明のみならず、同系マウスがん細胞パネルの構築が可能となり、免疫チェックポイント阻害との併用解析など新規治療開発へ応用できる。実臨床を目指したプレジジョンメディシン実装化のブレークスルーとなる挑戦的かつ戦略的研究課題である。

研究成果の概要(英文)：In this project, a novel multiplex genome editing technology was developed for simultaneous edition of multiple genes with high efficiency. The genome editing analyses revealed that PRMT6 is required for cancer invasion through increased H3R2me2as level (Carcinogenesis 2019), and ARID1A-mutated cancer exhibits a stemness phenotype with histone methylation (Carcinogenesis, in press). In addition, we synthesized CTNNB1-exon 3 skipping mutant clones by double genome editing of intron 2 and intron 3 in CTNNB1 gene encoding β -catenin. Since the exon 3 encodes the region regulating β -catenin stability, the in-frame exon 3 skipping resulted in the enhancement of β -catenin signals, and noteworthy, the immunosuppressive effects. Our clinical analysis has clarified that CTNNB1-mutated cancer is characterized as an immunologically "cold" subtype (EBioMedicine 2019), and it provides the essential system for development of immune combination therapy by identifying a new therapeutic target.

研究分野：消化器外科学、分子腫瘍医学

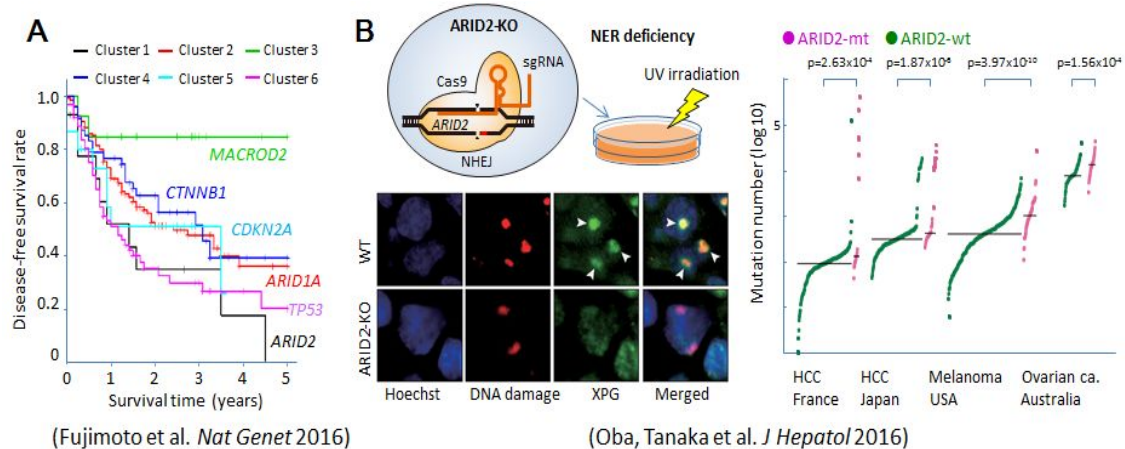
キーワード：癌 多様性 ゲノム医療 ゲノム編集 免疫治療 エキソンスキッピング 分子サブタイプ分類 プレジジョンメディシン

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。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、次世代シーケンサーなどゲノム解読技術の発展に伴い、各種がんの遺伝子変異の全体像を探るプロジェクトが進んでいる。全ゲノム解析に加え、エピゲノム、トランスクリプトーム、プロテオームなど膨大な分子情報が得られるようになり、これらを包括したオミックス解析の結果、消化器癌でも胃癌(*Nature* 2014)、大腸癌(*Nat Med* 2015)、膵癌(*Nature* 2016)、肝癌(*Nat Genet* 2016)、胆道癌(*Cancer Cell* 2017)などで分子サブタイプに基づいた分類が提唱され、個別化によるプレジジョンメディシンへの応用が期待されている。しかしながら、各々の分子生物学的意義には不明な点が多く、分子サブタイプの多様性に応じたシステムの構築が喫緊の課題である。肝癌では ARID2 変異サブタイプが最も予後不良であることが報告されたが(下図 A)、申請者はゲノム編集技術を用いてヒト ARID2 変異肝癌を作成し、DNA 修復異常が惹起されること、臨床検体では hyper-mutation を呈することを証明した(Oba, Tanaka et al. *J Hepatol* 2017; 下図 B)。これらの研究実績を基盤として、本研究課題ではゲノム編集を高効率に導入する技術を開発する。癌ゲノム編集研究を先行し、臨床解析および幹細胞研究に優位性が高いことが特徴である(*Gastroenterology* 2012, *Hepatology* 2013, *Clin Cancer Res* 2016)。



2. 研究の目的

近年のゲノム編集技術、特に CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeat)/Cas (CRISPR associated protein) システムの開発によって大きな技術革新が生まれ、研究分野のみならず治療応用への展開が強く期待されている。ゲノム編集遺伝子の導入法には、トランスフェクションなど化学的導入法や、エレクトロポレーションなど物理的導入法が培養細胞には用いられるが、ウイルスベクターによる生物学的導入法は培養細胞のみならず生体組織にも使用が可能である。一般にウイルスベクターとしてアデノウイルス、アデノ随伴ウイルス AAV、レトロウイルス、レンチウイルス等が利用されているが、レンチウイルスは非分裂細胞を含む様々な細胞に対して比較的大きなサイズの遺伝子も高効率に導入可能であり、ウイルス精製も簡便であるという利点がある。本研究課題では、ゲノム編集システムを搭載したレンチウイルスベクターを作成し、高効率のゲノム編集技術を癌研究に応用することが目的の1つである。多様性は癌の本質的特徴であり、癌細胞には様々な遺伝子異常の多段階的蓄積が存在する。これら複数の遺伝子異常を再現するには複雑な過程と多くの時間を要してきた。本研究課題のもう1つの目的は、多重ゲノム編集を可能とする新規レンチウイルスベクターの構築である。多重ゲノム編集には複数の sgRNA を発現するプラスミドやアデノ随伴ウイルスを用いた報告が多いが、導入効率やサイズ制限などの問題を克服するため、簡便なレンチウイルスシステムの開発が必須である。On demand に対応できる多重ゲノム編集ウイルスを用いて 難治性がん分子サブタイプ・パネルを構築し、プレジジョンメディシンによる癌医療を展開することが目的である。

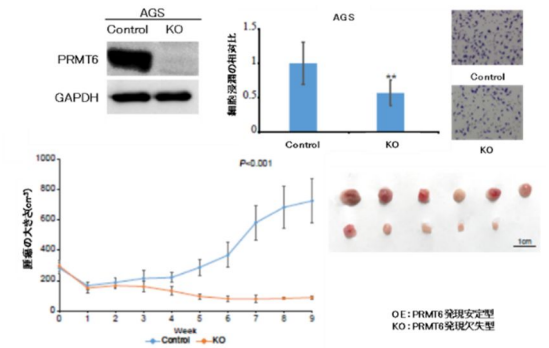
3. 研究の方法

多重ゲノム編集を可能とする革新的レンチウイルスベクターの開発は、ゲノム医療を実現させる重要な基盤となる。2014年 Charles Gersbach ラボから multiplex primer sets を搭載した one-vector system が報告されたが(Kabadi et al. *Nucleic Acid Res* 2014)、複雑なデザインでサイズも大きく、変異導入効率が低いため一般化されていない。一方、Feng Zhang ラボが開発した LentiGuide system は単一ゲノム編集用であるが、one-vector system に比べて数十倍効率が高く、その簡便さから広く普及している(Sanjana et al. *Nat Methods* 2014)。そこで本研究では、Gersbach らの multiplex system と Zhang らの LentiGuide system の各々の長所を取り入れて、LentiGuide one-vector system および LentiGuide-multiplex system を構築する。

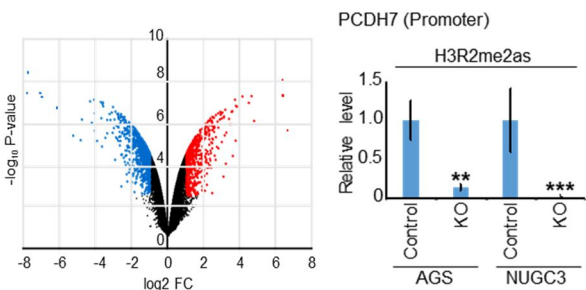
4. 研究成果

ゲノム編集システムを搭載したレンチウイルスベクター LentiGuide one-vector system を構築し、高効率のゲノム編集解析が可能となった。ヒストン修飾は、クロマチン構造を変化し遺伝子発現を制御するエピジェネティック機構の一つであり、その異常は様々な癌腫における予後不良サブタイプを規定することが知られている。ヒストン H3 のアルギニン (R) 2 残基の非対称性ジメチル化 (H3R2me2as) は、主に protein arginine methyltransferases (PRMT) ファミリー型に属する PRMT6 が担うが、我々は造腫瘍性や浸潤能が高いヒト胃癌細胞で PRMT6 が高発現することを見出した。LentiGuide one-vector system を用いたゲノム編集によって、胃癌細胞の PRMT6 遺伝子をノックアウトした結果 (PRMT6-KO)、H3R2me2as レベルが低下し、増殖能、遊走能、浸潤能、スフェア能、腫瘍形成能の低下を検出した (右図上)。PRMT6-KO 細胞株でマイクロアレイを行い、発現亢進した遺伝子 23 個を抽出した。

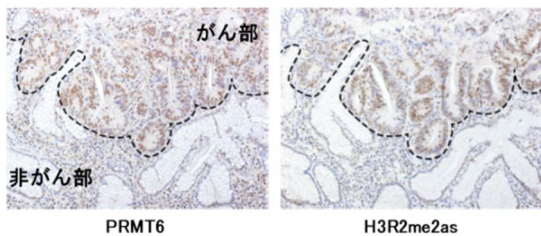
ゲノム編集による PRMT6 ノックアウト胃癌細胞の解析



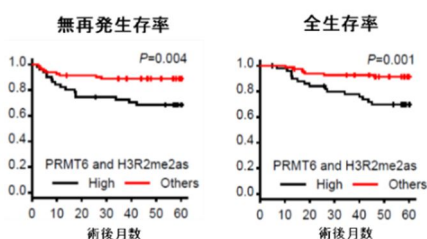
ゲノム編集により PRMT6 をノックアウト (KO) した胃癌細胞は浸潤能と造腫瘍能が低下した。



胃がんにおける PRMT6, H3R2me2as 発現と予後の相関



胃がん組織で非がん部胃粘膜上皮に比べてヒストン H3 アルギニン 2 ジメチル化 (me2as) と PRMT6 タンパク質の発現は共に高い。

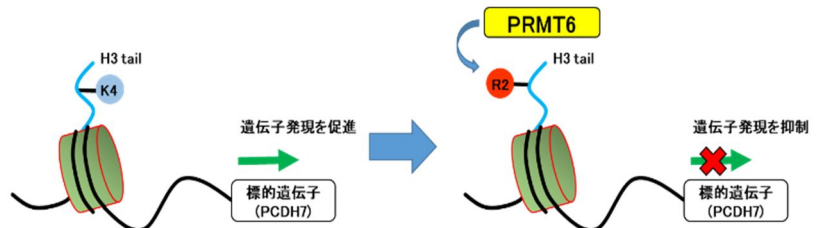


両方の発現が高い胃がんは再発しやすく、死亡する割合が高い。

PRMT6-KO 細胞株で RT-PCR と ChIP 解析を行なった結果、PCDH7, SCD, IGFBP5 の 3 遺伝子の発現亢進とプロモーター領域の H3R2me2as の低下が一致し、プロモーター領域において H3K4me3 レベルが上昇した (右図下)。一方、PRMT6 強制発現によって PCDH7 と SCD 遺伝子の発現低下が認められたが、IGFBP5 発現は変化がなかった。ChIP 解析した結果、発現低下した 2 遺伝子のプロモーター領域に PRMT6 がリクルートされることを見出した。さらにこの領域では H3R2me2as レベルが上昇し、H3K4me3 が低下した。PRMT6 ノックアウト細胞株において PCDH7 ノックダウンを行うと、遊走能や浸潤能の回復を認めた。ヒト胃癌組織の免疫組織

PRMT6高発現と遺伝子発現抑制のメカニズム

化学解析により、PCDH7 発現は PRMT6 発現と負の相関を検出した(P=0.021)。133例のヒト胃癌組織の免疫組織化学解析の結果、70例(52.6%)で PRMT6 高発現、68例(51.1%)で H3R2me2as 高レベルを認め、PRMT6 高発現群・

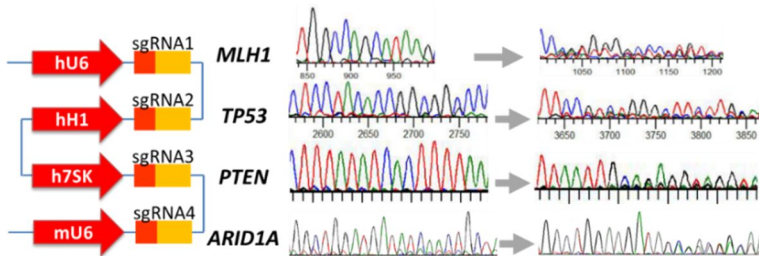


正常胃細胞ではがん抑制遺伝子PCDH7プロモーターのヒストン修飾H3K4メチル化が優位であり、遺伝子発現がオンとなっている。

胃がん細胞ではPRMT6が高発現し、2番目のアルギニンがメチル化され、H3K4メチル化が減少する。その結果、がん抑制遺伝子PCDH7の発現が抑制される。

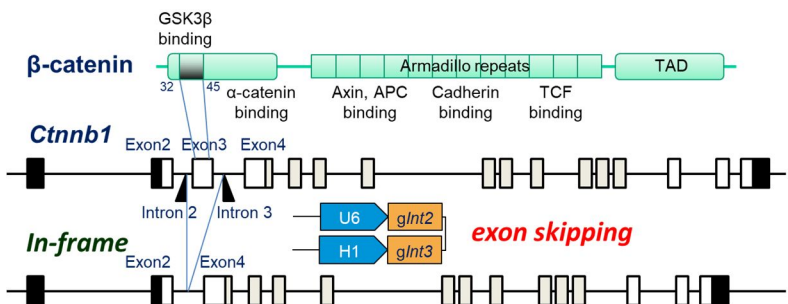
H3R2me2as 高レベル群の無再発生存率と全生存率が有意に低下した(前頁左下図)。PRMT6 発現と H3R2me2as レベルは正の相関を認め(P<0.001)、H3R2me2as レベルは独立予後規定因子であった(P<0.013)。本研究によって PRMT6 は癌促進的役割を担い、H3R2me2as を介して癌抑制遺伝子 PCDH7 の発現を直接負に制御することが明らかとなった(上図)。現在 PRMT 阻害剤の開発が進んでおり(Fong et al. *Cancer Cell* 2019)、PRMT6-H3R2me2as 経路の阻害は胃癌の新規治療標的となる可能性が示唆される(Okuno et al. *Carcinogenesis* 2019)。LentiGuide one-vector system によって、肝癌、膵内分泌腫瘍、膵癌、胆管癌に対してゲノム編集を高効率に導入し、DEPDC5(Mizuno et al. *Sci Rep* 2018)、DAXX(Ueda et al. *Endocr Relat Cancer* 2018)、KDM6A(Watanabe et al. *Int J Cancer* 2019)、ARID1A(Yoshino et al. *Carcinogenesis*, in press)の分子生物学的、臨床病理学的意義を解明し、分子サブタイプ特異的な治療標的を同定している。

次に高効率ゲノム編集レンチウイルスベクターに多重ゲノム編集セットを導入して、LentiGuide-multiplex systemを構築し、4 遺伝子を標的とする新規システムを樹立した(左図)。正常細胞株に TP53, PTEN を各々単独でノックアウトしても造腫瘍性は認めなかったが、2重ゲ



ノム編集によって、造腫瘍性を獲得することを見出した。ARID1A あるいは ARID2 を追加した3重ゲノム編集では造腫瘍性に変化はなかったが、免疫抵抗性に関する結果が得られている点は特記すべきである。

また MLH1 を追加した多重ゲノム編集解析では、逆に免疫感受性を高める可能性が示唆された。さらに カテニンをコードする CTNNB1 遺伝子のイントロン 2 とイントロン 3 を同時に2重ゲノム編集し、エクソン 3 をインフレーム・スキッピングさせた変異株を作成した(下図)。エクソン 3 は カテニン蛋白の安定化を制御する GSK3 リン酸化部位をコードしており、エクソンスキッピングによる カテニンシグナル増強に伴い抗免疫作用が惹起される現象の見出しており、計画以上の成果が得られている。我々は、臨床検



体の統合ゲノム解析によって カテニン変異癌が cold tumor を呈することを報告しており(Shimada et al. *EBioMedicine* 2019)、新たな治療標的の同定により免疫複合療法を開発する重要な基盤となることが期待される。

本研究課題によって開発された革新的多重ゲノム編集技術は、プレジジョンメディシンによる癌医療を加速化するものであり、免疫療法を含む新規治療開発に資する重要な成果が得られた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 26件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Tanaka S.	4. 巻 2
2. 論文標題 Precision medicine based on surgical oncology in the era of genome-scale analysis and genome editing technology	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annals of Gastroenterological Surgery	6. 最初と最後の頁 106 ~ 115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ags3.12059	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 Mizuno Y, Shimada S, Akiyama Y, Watanabe S, Aida T, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Ban D, Kudo A, Ariei S, Yamaoka S, Tanabe M, Tanaka S.	4. 巻 8
2. 論文標題 DEPDC5 deficiency contributes to resistance to leucine starvation via p62 accumulation in hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-18323-9	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 Shimada S, Akiyama Y, Mogushi K, Ishigami-Yuasa M, Kagechika H, Nagasaki H, Fukamachi H, Yuasa Y, Tanaka S.	4. 巻 118
2. 論文標題 Identification of selective inhibitors for diffuse-type gastric cancer cells by screening of annotated compounds in preclinical models	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 British Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 972 ~ 984
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-018-0008-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 Chiyonobu N, Shimada S, Akiyama Y, Mogushi K, Itoh M, Akahoshi K, Matsumura S, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Ban D, Kudo A, Ariei S, Suganami S, Yamaoka S, Ogawa Y, Tanabe M, Tanaka S.	4. 巻 188
2. 論文標題 Fatty Acid Binding Protein 4 (FABP4) Overexpression in Intratumoral Hepatic Stellate Cells within Hepatocellular Carcinoma with Metabolic Risk Factors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The American Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 1213 ~ 1224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2018.01.012	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 Ueda H, Akiyama Y, Shimada S, Serizawa M, Mogushi K, Matsumura S, Mitsunori Y, Aihara A, Ban D, Ochiai T, Kudo A, Tanabe M, Tanaka S.	4. 巻 25
2. 論文標題 Tumor suppressor functions of DAXX through histone H3.3/H3K9me3 pathway in pancreatic NETs	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Endocrine-Related Cancer	6. 最初と最後の頁 619 ~ 631
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/ERC-17-0328	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 Mizuno Y, Kudo A, Akahoshi K, Ogura T, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Ban D, Akashi T, Tateishi U, Tanaka S, Tanabe M.	4. 巻 144
2. 論文標題 Sunitinib shrinks NET-G3 pancreatic neuroendocrine neoplasms	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cancer Research and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 1155 ~ 1163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00432-018-2636-2	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 Akahoshi K, Ono H, Akasu M, Ban D, Kudo A, Atsuko Konta A, Tanaka S, Tanabe M.	4. 巻 231
2. 論文標題 Rapid growth speed of cysts can predict malignant intraductal mucinous papillary neoplasms	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Surgical Research	6. 最初と最後の頁 195 ~ 200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jss.2018.05.056	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 Ishikawa Y, Ban D, Matsumura S, Watanabe S, Akahoshi K, Ono H, Mitsunori Y, Ochiai T, Kudo A, Tanaka S, Tanabe M.	4. 巻 12
2. 論文標題 Splenic artery as a simple landmark indicating difficulty during laparoscopic distal pancreatectomy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Asian Journal of Endoscopic Surgery	6. 最初と最後の頁 81 ~ 87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ases.12485	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 Tamari K, Konno M, Asai A, Koseki J, Hayashi K, Kawamoto K, Murai N, Matsufuji S, Isohashi F, Satoh T, Gotoh N, Tanaka S, Doki Y, Mori M, Ogawa K, Ishii H.	4. 巻 4
2. 論文標題 Polyamine flux suppresses histone lysine demethylases and enhances ID1 expression in cancer stem cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Death Discovery	6. 最初と最後の頁 104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41420-018-0117-7	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 Shimada S, Mogushi K, Akiyama Y, Furuyama T, Watanabe S, Ogura T, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Ban D, Kudo A, Arii S, Tanabe M, Wands JR, Tanaka S.	4. 巻 40
2. 論文標題 Comprehensive molecular and immunological characterization of hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 EBioMedicine	6. 最初と最後の頁 457 ~ 470
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebiom.2018.12.058	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 Okuno K, Akiyama Y, Shimada S, Nakagawa M, Tanioka T, Inokuchi M, Yamaoka S, Kojima K, Tanaka S.	4. 巻 40
2. 論文標題 Asymmetric dimethylation at histone H3 arginine 2 by PRMT6 in gastric cancer progression	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Carcinogenesis	6. 最初と最後の頁 15 ~ 26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/carcin/bgy147	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 Fukamachi H, Kim S-K, Koh J, Lee HS, Sasaki Y, Yamashita K, Nishikawaji T, Shimada S, Akiyama Y, Byeon SJ, Bae DH, Okuno K, Nakagawa M, Tanioka T, Inokuchi M, Kawachi H, Tuchiya K, Kojima K, Tokino T, Eishi Y, Kim YS, Kim WH, Yuasa Y, Tanaka S.	4. 巻 38
2. 論文標題 A subset of diffuse-type gastric cancer is susceptible to mTOR inhibitors and checkpoint inhibitors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Experimental & Clinical Cancer Research	6. 最初と最後の頁 127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13046-019-1121-3	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 Watanabe S, Shimada S, Akiyama Y, Ishikawa Y, Ogura T, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Ban D, Kudo A, Yamaoka S, Tanabe M, Tanaka S.	4. 巻 -
2. 論文標題 Loss of KDM6A characterizes a poor prognostic subtype of human pancreatic cancer and potentiates HDAC inhibitor lethality	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 192 ~ 205
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.32072	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 Akahoshi K, Ban D, Kuboki R, Oba A, Ono H, Mitsunori Y, Kudo A, Tanaka S, Tanabe M.	4. 巻 34
2. 論文標題 Orotate phosphoribosyltransferase as a predictor of benefit from S-1 adjuvant chemotherapy for cholangiocarcinoma patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 1108-1115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.14477	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 Shimada S, Tanaka S.	4. 巻 54
2. 論文標題 A new era for understanding genetic evolution of multistep carcinogenesis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 667-668
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-019-01576-8	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 -

1. 著者名 Liu B, Kudo A, Kinowaki Y, Ogura T, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Ban D, Tanaka S, Akashi T, Tanabe M.	4. 巻 54
2. 論文標題 A simple and practical index predicting the prognoses of the patients with well-differentiated pancreatic neuroendocrine neoplasms	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 819-828
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-019-01570-0	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 Yoshino J, Ban D, Ogura T, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Kudo A, Tanaka S, Tanabe M.	4. 巻 43
2. 論文標題 The clinical implications of peripancreatic fluid collection after distal pancreatectomy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 World Journal of Surgery	6. 最初と最後の頁 2069-2076
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00268-019-05009-8	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 -

1. 著者名 Matsui S, Kudo A, Ogura T, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Ban D, Tanaka S, Tanabe M.	4. 巻 145
2. 論文標題 Does sunitinib have a patient-specific dose without diminishing its antitumor effect on advanced pancreatic neuroendocrine neoplasms?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Cancer Research and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 2097-2104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1007/s00432-019-02947-7.	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 Qian Y, Wu X, Yokoyama Y, Okuzaki D, Taguchi M, Hirose H, Wang J, Hata T, Inoue A, Hiraki M, Ohtsuka M, Takahashi H, Haraguchi N, Mizushima T, Tanaka S, Mori M, Yamamoto H.	4. 巻 110
2. 論文標題 E-cad-Fc-matrix enhances cancer stem-like properties and induces mesenchymal features in colon cancer cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3520-3532
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14193	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 Asakawa M, Itoh M, Suganami T, Sakai T, Kanai S, Shirakawa I, Yuan X, Hatayama T, Shimada S, Akiyama Y, Fujiu K, Inagaki Y, Manabe I, Yamaoka S, Yamada T, Tanaka S, Ogawa Y.	4. 巻 9
2. 論文標題 Upregulation of cancer-associated gene expression in activated fibroblasts in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 19601
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-56039	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 Kato T, Ban D, Tateishi U, Ogura T, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Kudo A, Tanaka S, Tanabe M.	4. 巻 27
2. 論文標題 Reticular pattern around SMA in CT imaging predicting poor prognosis of pancreatic head cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences	6. 最初と最後の頁 114-123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jhbp.700	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 Matsui S, Ogura T, Ban D, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Kudo A, Tanaka S, Tanabe M.	4. 巻 44
2. 論文標題 Position of the pancreas division line and postoperative outcomes after distal pancreatectomy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 World Journal of Surgery	6. 最初と最後の頁 1244-1251
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00268-019-05305-3	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 Ono H, Kudo A, Akahoshi K, Ogura T, Ogawa K, Ban D, Tanaka S, Tanabe M.	4. 巻 146
2. 論文標題 Combination of weekly streptozocin and oral S-1 treatment for patients of unresectable or metastatic pancreatic neuroendocrine neoplasms.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cancer Research and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 793-799
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00432-019-03109-5	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 Fujita M, Yamaguchi R, Hasegawa T, Shimada S, Arihiro K, Hayashi S, Maejima K, Nakano K, Fujimoto A, Ono A, Aikata H, Ueno M, Hayami S, Tanaka H, Miyano S, Yamaue H, Chayama K, Kakimi K, Tanaka S, Imoto S, Nakagawa H.	4. 巻 53
2. 論文標題 Classification of primary liver cancer with immunosuppression mechanisms and correlation with genomic alterations.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 EBioMedicine	6. 最初と最後の頁 102659
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebiom.2020.102659	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 Kudo A, Akahoshi K, Ito S, Akashi T, Shimada S, Ogura T, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Ban D, Tateishi U, Tanaka S, Tanabe M.	4. 巻 271
2. 論文標題 Downregulated pancreas beta cells genes decide poor prognosis in patients. pancreatic neuroendocrine neoplasms	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Surgery	6. 最初と最後の頁 732-739
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SLA.0000000000002911	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 Yoshino J, Akiyama Y, Shimada S, Ogura T, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Ban D, Kudo A, Yamaoka S, Tanabe M, Tanaka S.	4. 巻 -
2. 論文標題 Loss of ARID1A induces a stemness gene ALDH1A1 expression with histone acetylation in the malignant subtype of cholangiocarcinoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Carcinogenesis	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) 10.1093/carcin/bgz179	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10件(うち招待講演 6件/うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Shinji Tanaka
2. 発表標題 Precision medicine for HCC and pancreatic cancer (Symposium)
3. 学会等名 The 7th International Forum of The Japanese Society of Gastroenterology Jointly with the 12th International Symposium on ALPD and Cirrhosis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shinji Tanaka, Atsushi Oba, Shu Shimada, Yoshimitsu Akiyama, Kosuke Ogawa, Hiroaki Ono, Yusuke Mitsunori, Daisuke Ban, Atsushi Kudo, Shigeki Arii, Minoru Tanabe
2. 発表標題 Precision immunotherapy for hypermutator and immunogenic subtypes of hepatocellular carcinoma (Workshop)
3. 学会等名 73rd General Meeting of the Japanese Society of Gastroenterological Surgery (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shinji Tanaka, Atsushi Oba, Shu Shimada, Yoshimitsu Akiyama, Kosuke Ogawa, Hiroaki Ono, Yusuke Mitsunori, Daisuke Ban, Atsushi Kudo, Shigeki Arii, Minoru Tanabe
2. 発表標題 Precision immunotherapy for hypermutator and immunogenic subtypes of hepatocellular carcinoma (Workshop)
3. 学会等名 73rd General Meeting of the Japanese Society of Gastroenterological Surgery (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shinji Tanaka
2. 発表標題 Molecular target therapy for liver cancer under precision medicine (Symposium)
3. 学会等名 77th Annual Meeting of Japanese Cancer Association, Osaka; September 28, (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中真二
2. 発表標題 肝臓外科からみた代謝関連肝癌の分子機序と治療戦略 (シンポジウム)
3. 学会等名 第39回日本肥満学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中真二、水野裕貴、田邊稔
2. 発表標題 肝癌の予後不良サブタイプの同定とゲノム編集による治療戦略 (ワークショップ)
3. 学会等名 第16回日本消化器外科学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中真二、小川佳宏、田邊稔
2. 発表標題 代謝関連肝癌の特異的バイオマーカーおよび治療標的の同定（ワークショップ）
3. 学会等名 第22回日本肝臓学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中真二
2. 発表標題 外科臨床に基づいた癌多様性の解明と治療開発（特別企画：指定講演）
3. 学会等名 第119回日本外科学会定期学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中真二、島田周、秋山好光、大庭篤志、渡辺秀一、奥野圭祐、水野裕貴、上田浩樹、吉野潤、菅原了子、小倉俊郎、小川康介、光法雄介、小野宏晃、伴大輔、工藤篤、大久保憲一、小嶋一幸、絹笠祐介、田邊稔
2. 発表標題 ゲノム医療・ゲノム編集時代におけるプレジジョン免疫複合療法（ワークショップ：基調講演）
3. 学会等名 第119回日本外科学会定期学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shinji Tanaka, Shuichi Watanabe, Minoru Tanabe
2. 発表標題 Novel genetic and immunological classification of hepatocellular carcinoma for the subtype-specific precision immunotherapy (International Symposium)
3. 学会等名 17th Annual Meeting of the Japanese Society of Gastroenterological Surgery (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Tanaka S. (eds. Shimada Y, Yanaga K)	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 18/156
3. 書名 Molecular analysis for therapeutic targets of pancreatic cancer. IN: Molecular diagnosis and targeting for thoracic and gastrointestinal malignancy.	

1. 著者名 島田周、田中真二	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 8/270
3. 書名 免疫療法のリバーストランスレシヨナル研究 - 消化器がん (肝・胆・膵がん)、実験医学増刊「新・腫瘍免疫学」	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>胃がんにおいてヒストン修飾の異常により悪性度を増すメカニズムを解明 http://www.tmd.ac.jp/archive-tmdu/kouhou/20181204_2.pdf</p> <p>予後不良膵癌サブタイプにおけるヒストン修飾遺伝子の不活化の意義を解明 http://www.tmd.ac.jp/archive-tmdu/kouhou/20181218_1.pdf</p> <p>肝細胞癌の分子生物学的・免疫学的サブタイプ分類を確立 http://www.tmd.ac.jp/archive-tmdu/kouhou/20190111_1.pdf</p> <p>New liver cancer subtypes revealed immunologically https://www.eurekalert.org/pub_releases/2019-02/tmad-ctd020119.php</p> <p>ARID1A欠失は胆管癌の悪性化を促し、ヒストン修飾を介して幹細胞遺伝子の発現亢進に働く 肝内胆管癌治療薬の新しい標的を発見 http://www.tmd.ac.jp/archive-tmdu/kouhou/20191106_1.pdf</p> <p>分子腫瘍医学研究室ホームページ http://www.tmd.ac.jp/grad/monc/</p>

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
研究分担者	島田 周 (Shimada Shu) (20609705)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・助教 (12602)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	秋山 好光 (Akiyama Yoshimitsu) (80262187)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・講師 (12602)	
連携 研究者	新部 彩乃 (Niibe Ayano) (20445448)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・助教 (12602)	