

令和 4 年 6 月 20 日現在

機関番号：82685

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07429

研究課題名(和文)成人軟部肉腫における微小核形成及び細胞質内DNA感知機構の解析と病理診断への応用

研究課題名(英文)Analyses of micronucleus formation and cytosolic DNA sensing system for the diagnosis of adult soft tissue sarcoma

研究代表者

元井 亨 (Motoi, Toru)

東京都立駒込病院(臨床研究室)・病理科・医長

研究者番号：50291315

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：複雑な染色体異常を有する軟部肉腫は高齢者に好発し、予後不良な肉腫群であり、染色体不安定性(CIN)を特徴としている。cGAS-STING経路は細胞質内DNA感知システムであり、免疫応答に關与する。CINに起因する染色体分配異常は微小核生じさせ、cGAS-STING経路を活性化を介して転移、浸潤、オートファジーを誘導することが近年明らかになった。本研究では肉腫の微小核の状態やcGAS-STING経路との関係を解析した。その結果cGASは一部の微小核の検出マーカーとなること、放射線照射によりcGAS染色陽性微小核の増加や性質の変化があることを示した。また微小核オートファジー機構の障害が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

希少がんの一種である肉腫の中には高齢者に多く、悪性度の高いグループがあり、染色体が不安定性を特徴とする。このグループは他の腫瘍に比べて診断、予後推定、治療法の開発が進んでおらず新たなアプローチでの研究開発が必要である。染色体が不安定になると細胞分裂時に染色体の分配異常が起こり、余分な小核(微小核)ができる。小核が壊れると細胞質内にDNAが漏れ出し、細胞質内DNA感知システムであるcGAS-STING経路が作動し、免疫応答や腫瘍の浸潤、転移、自食現象(オートファジー)が誘導される。本研究では微小核の性質や数、cGAS-STING経路、自食現象に注目し、新たな視点から肉腫を解析している。

研究成果の概要(英文)：Soft tissue sarcoma with a complex karyotype (STS) is a group of malignant tumors that affects elderly patients and shows poor prognosis. It is characterized by chromosomal instability (CIN), which causes chromosome missegregation and micronucleus formation. CIN activates the cGAS-STING pathway, an intracytoplasmic DNA sensing system, at micronuclei. It induces tumor metastasis, invasion, autophagy, and immune response. In this study, we analyzed micronuclei and cGAS-STING pathway status in STSs. As a result, cGAS was specifically positive in a subset of micronuclei, suggesting its diagnostic utility. STSs after radiation therapy showed an increase in number and changes in the quality of micronuclei. In addition, nucleophagy may be disturbed at micronuclei of STSs.

研究分野：人体病理学

キーワード：肉腫 染色体不安定性 微小核 cGAS STING オートファジー

## 1. 研究開始当初の背景

軟部肉腫は約 60 種類と多くの組織型が存在するが、染色体異常の観点からは複雑な核型異常を示す群と染色体相互転座を主とした単純な核型異常を有する群の 2 群に大別される。前者は軟部肉腫の約 2/3 を占め、未分化多形肉腫(UPS)をはじめとする成人発生の高悪性度肉腫が多い<sup>1)</sup>。一方、後者は約 1/3 を占め、主に小児・若年者に発生し、染色体相互転座に由来する腫瘍特異的な融合遺伝子を有している。近年の精力的なゲノムワイドな遺伝子解析の結果、後者では融合遺伝子を基盤とした腫瘍の発生、進展機構や分子治療標的の解明が進んでいる。対照的に複雑な核型を示す軟部肉腫には p53 などの既知の細胞増殖周期関連遺伝子の異常は見られるものの、期待に反して腫瘍特異的な遺伝子異常は検出されず、このアプローチによる疾患の理解や診断・治療法の開発には限界があることが明らかになった<sup>2)</sup>。一方、細胞分裂時の染色体分配の異常に起因する染色体不安定性(Chromosomal instability; CIN)は成人軟部肉腫の大きな特徴であり、複雑な核型異常を生じさせることが知られていたが、CIN がどのように悪性の振る舞いに関与するかは長い間不明なままであった。

最近になり、CIN が細胞質内 DNA 感知機構の一つである Cyclic GMP-AMP synthetase (cGAS)-Stimulator of interferon (STING)経路を介して直接的に自然免疫を活性化することが明らかにされた<sup>3)</sup>。cGAS-STING 経路は元来、細胞質内に漏出した細菌、ウイルスなどの 2 本鎖 DNA を感知し、I 型インターフェロンを誘導するシステムである。この経路は単に CIN と免疫システムを結び付けているだけに留まらない。すなわち細胞分裂時の染色体分離異常の結果、細胞質内に異常な微小核が形成され、微小核の崩壊時に細胞質内に漏出した DNA が cGAS-STING 経路を介して腫瘍の転移・浸潤を誘導することが最近判明した<sup>4)</sup>。微小核は取り込まれた単一の染色体のダイナミックな染色体粉砕及び再構成現象(クロモスリプシス)の場でもある<sup>5)</sup>。クロモスリプシスは古典的な遺伝子異常蓄積機構とは全く異なり、短時間で多くの遺伝子異常を蓄積する機構として、CIN を有する腫瘍の多様なクローン進化や治療耐性獲得の原動力となっている。さらに cGAS-STING 経路の本質的な役割がオートファジーの誘導であることが最近明らかになった<sup>6)</sup>。腫瘍における CIN、微小核形成及び細胞質内 DNA 感知機構は互いに密接に関係していることが判明し、診断・治療への応用を目指したさらなる解明が求められている。

## 2. 研究の目的

肉腫の大多数を占める複雑核型を示す成人軟部肉腫群における cGAS-STING 経路と微小核形成の状態及び両者の関係性を知り、その意義を明らかにする。さらに新たな病理診断・治療・予後マーカーとしての応用の可能性を検討する。具体的には(1)成人軟部肉腫における微小核、cGAS-STING 経路、オートファジーの関係性、(2) 病理診断に適用可能な微小核検出マーカーの選定、(3) 肉腫放射線治療前後の微小核と cGAS-STING 経路関連分子の発現の変化を検討する。

## 3. 研究の方法

### 【方法】

#### (1) 成人軟部肉腫における微小核、cGAS-STING 経路、オートファジーの関係性の検討

成人軟部肉腫として UPS3 例、粘液線維肉腫 (MFS) 1 例、脱分化型脂肪肉腫の脱分化成分(3 例)の生検・手術材料(ホルマリン固定パラフィン包埋材料)を用いて微小核の観察と STING、cGAS の免疫組織化学的染色を施行した。また研究代表者が行ったオートファジーに関する以前の研究(基盤 C, 16K08680)で解析した骨巨細胞腫(GCT)4 例、デスモイド型線維腫症(DF)4 例を含め、上記 2 分子とオートファジーフラックスマーカー(p62/SQSTM1、以下 p62)の発現を検索した。微小核は組織形態的に主核より小型で、主核と連続性がなく、明らかな核膜を有している核と定義した。

#### (2) 病理診断に適用可能な微小核検出マーカーの選出

放射線治療は腫瘍細胞の微小核を増加させる要因の一つとされている<sup>7)</sup>。このため本研究のモデルとして適している。そこで以下の(2)(3)の検討は放射線照射前後の病理検体をペアとして検討した。UPS5 例、MFS2 例及び対照として悪性末梢神経鞘腫瘍、脱分化型脂肪肉腫、間葉性軟骨肉腫、粘液脂肪肉腫、骨外性粘液軟骨肉腫各 1 例(計 5 例)を用いた。

微小核検出マーカーの候補として、核膜構成分子である Emerin、LaminB1 染色を検索した。腫瘍細胞 100 個中の微小核陽性細胞率を計測した。また UPS、MFS に関して微小核の性質の詳細を知る目的で微小核を有する腫瘍細胞をランダムに 20 個抽出し、Emerin、Lamin B1 の発現状態を主核と微小核に分けて比較検討した。

#### (3) 肉腫治療前後の微小核と cGAS-STING 経路関連分子の発現の変化

微小核における新たな cGAS 制御機構として、小胞体中の 3' エクソヌクレアーゼである Three Prime Exonuclease 1(TREX1)が微小核の核膜崩壊の際に微小核内に浸潤し、cGAS の活性を抑制することが判明した<sup>8)</sup>。また微小核中の cGAS 発現の抑制は微小核の選択的オートファジーの抑制に繋がる可能性がある。そこで(2)と同様のペア検体を用いてオートファジーフラックスマーカー(p62)、オートファゴソームマーカー(LC3B)及び TREX 1 の発現を免疫組織化学的に検索した。

核と細胞質に分けて陽性率を3段階(0:10%未満、1+:10%以上50%未満、2+:50%以上)で評価した。

(4)抗 cGAS ウサギモノクローナル抗体の微小核検出マーカーの可能性の検証

(1)の cGAS 染色結果は非特異的な偽陽性像であると判断されたため、別の cGAS ウサギモノクローナル抗体を用いて微小核検出マーカーとしての可能性を検証した。

#### 4. 研究成果

(1)微小核の HE 染色単独による判別には限界がある

微小核は軟部肉腫全例で大型異型核を中心に10%以下の陽性細胞率であった。しかし形態的判別は肉腫本来の核異型の強さの影響もあり、主観的で限界があった。微小核の判定を容易にする免疫組織化学的な微小核検出マーカーの必要性が強く示唆された。

(2)UPS, MFS の微小核内 p62 陽性像はオートファジーとの関連性を示唆する

成人軟部肉腫の STING 染色は4/7例(57%)、cGAS 染色は7/7例(100%)で腫瘍細胞の細胞質に陽性であった。ただし cGAS 染色は非腫瘍細胞も広範かつ一様に陽性であり、擬陽性の可能性が示唆された。複雑核型を有する軟部肉腫(UPS3例、MFS1例)の微小核に注目した場合、STING、cGAS、は陰性で微小核への局在は検出されず、p62 は全例で少数の微小核内に集積像が見られるのみであった。p62 微小核局在は微小核とのオートファジーの関連性を示唆する。

(4) 非悪性腫瘍である GCT と DF では低 STING 状態と p62 核内異常蓄積の関連性が示唆される

上記の結果を踏まえ、成人軟部肉腫以外の非悪性(良悪中間性)間葉系腫瘍での cGAS STING, p62 の発現状態の検証を行った。GCT は骨に発生する腫瘍性の単核細胞と非腫瘍性の破骨型巨細胞が混在する腫瘍である。代表者による前研究では GCT の破骨型巨細胞におけるオートファジーマーカーの発現異常が示唆されたが、今回の4例の検索では全例で多核巨細胞内の崩壊核への p62 集積像が見られると同時に、全例の STING の細胞質陰性所見が特徴的であった。他方 DF は軟部発生の線維芽細胞性・筋線維芽細胞性腫瘍であり、局所侵襲性の強さを特徴としている。今回検討した DF 4 例中 p62 の核内集積の見られた3例で核、細胞質とも STING 染色陰性であるのに対して、p62 核内集積を欠く1例では細胞質内に陽性像が見られた。cGAS は全例で細胞質内にびまん性に陽性であったが擬陽性の可能性が高かった。なお GCT、DF では微小核の存在は顕著ではなく、その関与は否定的であった。以上の GCT の破骨細胞及び DF の結果からは核のオートファジー機能異常の存在と低 STING 発現状態の関係が示唆された。少なくとも非悪性間葉系腫瘍の中にも cGAS-STING 経路と核のオートファジーの関連性が考慮される腫瘍があると考えられた。

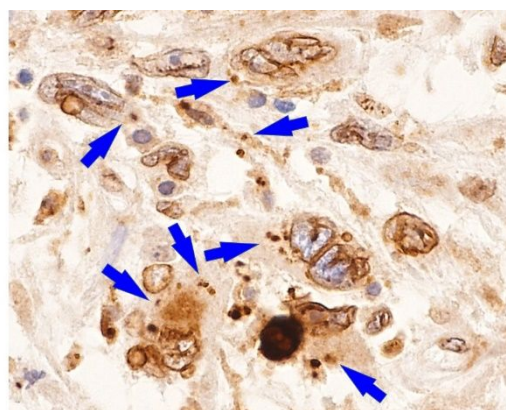
(5)UPS, MFS では微小核が豊富で放射線治療による増加はないが、核膜構成分子の発現は変化している

Lamin B1 及び Emerin は共にヒト細胞の核膜を構成するタンパク質である。前者は核の中間系フィラメントであるラミンの一種であり、核膜及び核内に存在する。一方 Emerin はラミン結合性膜タンパクの一種であり、核膜の内層に局在している。免疫染色ではいずれも核膜を「一筆書きのように」染め出すことができ、核膜を有する微小核も同時に染色される。このためヘマトキシリン・エオジン(HE)染色よりも微小核の認識は容易となる。

放射線照射前の微小核陽性率の平均(HE/Emerin/LaminB1)(%)はUPS(17/18/15)、MFS(13/9/13)、対照群(2/3/4)、照射後検体ではUPS(17/13/15)、MFS(13/18/15)、対照群(2/3/1)であった。UPS、MFS は対照群より微小核を豊富に有していた。3種類の染色で認識可能な微小核の比率は同等であるが、LaminB1 の発現強度は安定しているため判定が最も容易であった。しかしながら核膜タンパク染色は主核も同様に染色されるため判定精度の向上には限界があり改善の余地があると思われる。また UPS・MFS の主核と微小核の比較による発現減弱細胞率の平均(Emerin/Lamin B1)は照射前 30/60%に照射後 52/56%で Emerin の発現が照射後有意に低下していた。また背景にある UPS、MFS の微小核数の多さは染色体不安定性が関係すると推測された。予想に反して照射後の微小核陽性細胞率の変化は無かった。しかし照射後の微小核の Emerin の発現低下により、照射に伴う核膜の質的変容が進むことが示された。なお本研究では各腫瘍細胞内の微小核数は技術的な限界により計測していないが、照射後に増加している可能性は残る。

(6)TREX1 は UPS、MFS の微小核に移行せず微小核のオートファジーへの関与は否定的である

UPS/MFS(7例)の TREX1 の陽性症例数(0/1+/2+)は照射前:核(5/1/1)、細胞質(0/0/7)、照射後:核(5/2/0)、細胞質(0/0/7)。p62 は UPS/MFS では照射前:核(3/2/2)、細胞質(0/3/4)、照射後:核(0/3/4)、細胞質(0/0/7)、LC3B は UPS/MFS では照射前:核(6/1/0)、細胞(5/2/0)、照射後:



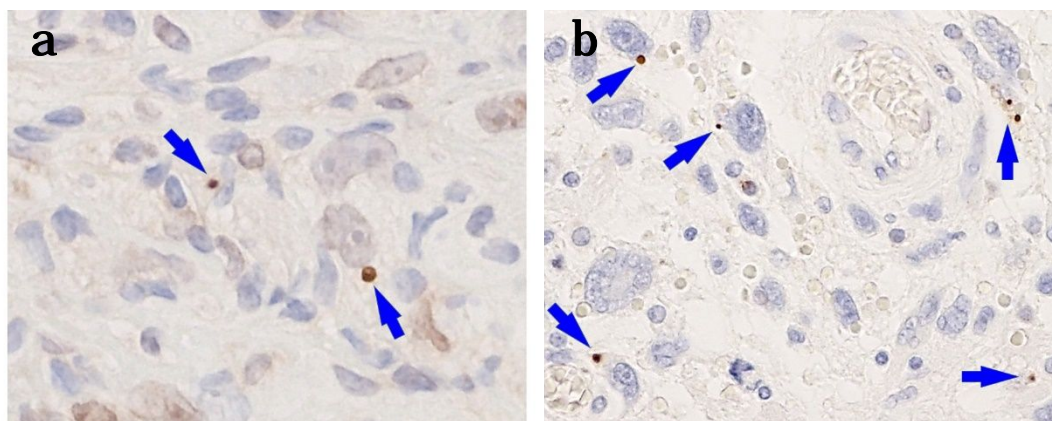
【図1】UPS(放射線照射後)の Emerin 染色像。多数の微小核がみられる(矢印)。主核、微小核の両者の核膜が陽性。

核(5/0/0), 細胞質(4/1/0)。TREX1 は全例で細胞質にびまん性陽性で局在や発現の大きな変化はなかった。p62 は UPS/MFS 群で照射後の発現増強傾向があった。一方、LC3B 発現は一貫して微弱であった。

UPS/MFS の照射後の p62 の微小核内蓄積傾向や LC3B の発現変化の乏しさはオートファジー機構の障害を示唆している。

(7)抗 cGAS ウサギモノクローナル抗体は微小核を効率的に検出可能である

当初研究に用いていた抗 cGAS マウスモノクローナル抗体(A 社)は非特異的な染色が強く、染色性に問題があった。このため抗 cGAS ウサギモノクローナル抗体(B 社)を用いて UPS, MFS における cGAS の免疫組織化学的発現の検討を行った。その結果、抗 cGAS ウサギモノクローナル抗体では微小核、核小体、細胞分裂像、核膜の一部が陽性となり、細胞質は陰性であった。これらの核内 cGAS の核内局在所見は近年の報告に合致していた<sup>9)</sup>。この cGAS 抗体で陽性となる各腫瘍の微小核の割合は照射前 20-85% (平均 49%)、照射後 30-85% (平均 55%) で照射後に cGAS 陽性微小核がやや増加していた。cGAS 陽性微小核は 4/7 例で増加しており、その割合(照射後/照射前)は 30-243%(平均 137%)であった(図 2a, b)。各腫瘍における微小核を有する細胞中の主核と微小核の cGAS 発現状態の関係性に関しては、主核が陰性で微小核のみに陽性像がみられる細胞が照射前 71-100% (平均 90%)、照射後 71-100% (平均 94%) であり、cGAS の発現は照射の有無にかかわらず、微小核に局在する傾向が顕著であった。



【図 2】放射線治療後に抗 cGAS ウサギモノクローナル抗体による免疫染色で微小核陽性像が 243%であった UPS 症例。 a:照射前、b:照射後、一部の微小核に限局した cGAS の強陽性像が見られ、照射後に数的に増加していた(矢印)

以上より抗 cGAS 抗体により過半数の微小核を概ね選択的に効率よく検出可能であることが判明した。また放射線照射により cGAS 陽性微小核が増加する傾向があることも明らかとなった。cGAS 陽性となる微小核はオートファジー機構(nucleophagy)により消滅に向かう運命にあると推測されるが、さらに p62 の微小核内集積傾向と細胞質内 LC3B の低発現状態、TREX1 の非関与と合わせると微小核のクリアランス機構に何らかの障害がある可能性も残る。

本研究により cGAS が微小核の効率的な検出マーカーとして診断的有用性があることを新規に明らかにすることができた。一方 cGAS はすべての微小核に陽性となるわけではないこと、崩壊に向かう微小核のみを示していると推測されることに注意する必要がある。逆にそのような「特異な」微小核の認識が可能になったことで今後さらに病理診断や治療に有益な腫瘍病理学的な知見が得られる可能性がある。また CIN を有する軟部肉腫として代表的な UPS、MFS は微小核を多く含んでいること、放射線照射により Emerin の発現低下など微小核の核膜構成要素の質的な変容が起こることを新規に示した。このような核膜の質的な変化は微小核の崩壊に結びつくと推測され、CIN を有する悪性腫瘍の性格を理解する上で重要性があると考えられる。本研究では微小核の病理学的解析のモデルとして放射線照射前後の変化を用いた。多くの知見が得られた反面、本研究は糸口を示したに過ぎない。微小核を誘導する要因は実際には内的、外的に多数あり、また放射線照射例でも照射線種や線量の違いや抗ガン剤治療の併用の有無、病理組織学的な治療効果の違いもある。このため今後多数例でさらに詳細な解析を進める必要がある。また従来、cGAS-STING 経路は細胞質 DNA 感知システムと自然免疫応答への関与が主として研究されてきた。最近になり核内の cGAS の機能的な重要性や Nucleophagy との関連性が認識され、核における cGAS-STING 経路の新たな機能的な重要性が注目、研究されている。本研究は図らずも核内 cGAS の新たな性質や機能の一端を腫瘍(肉腫)の微小核を通して解析した研究となった。

本研究で得られた cGAS、微小核、CIN を有する肉腫に関する知見を基に腫瘍における cGAS-STING 経路の意義の解析や診断マーカー及び治療標的としての可能性の検討をさらに進めていく必要がある。

<引用文献>

- Taylor BS, Barretina J, Maki RG, Antonescu CR, Singer S, Ladanyi M. Advances in sarcoma genomics and new therapeutic targets. *Nat Rev Cancer*. 2011 Jul 14;11(8):541-57. doi: 10.1038/nrc3087.
- Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive and Integrated Genomic Characterization of Adult Soft Tissue Sarcomas. *Cell*. 2017 Nov 2;171(4):950-965.e28. doi: 10.1016/j.cell.2017.10.014.
- Mackenzie KJ, Carroll P, Martin CA, Murina O, Fluteau A, Simpson DJ, Olova N, Sutcliffe H, Rainger JK, Leitch A, Osborn RT, Wheeler AP, Nowotny M, Gilbert N, Chandra T, Reijns MAM, Jackson AP. cGAS surveillance of micronuclei links genome instability to innate immunity. *Nature*. 2017 Aug 24;548(7668):461-465. doi: 10.1038/nature23449.
- Bakhom SF, Ngo B, Laughney AM, Cavallo JA, Murphy CJ, Ly P, Shah P, Sriram RK, Watkins TBK, Taunk NK, Duran M, Pauli C, Shaw C, Chadalavada K, Rajasekhar VK, Genovese G, Venkatesan S, Birkbak NJ, McGranahan N, Lundquist M, LaPlant Q, Healey JH, Elemento O, Chung CH, Lee NY, Imielenski M, Nanjangud G, Pe'er D, Cleveland DW, Powell SN, Lammerding J, Swanton C, Cantley LC. Chromosomal instability drives metastasis through a cytosolic DNA response. *Nature*. 2018 Jan 25;553(7689):467-472. doi: 10.1038/nature25432.
- Zhang CZ, Spektor A, Cornils H, Francis JM, Jackson EK, Liu S, Meyerson M, Pellman D. Chromothripsis from DNA damage in micronuclei. *Nature*. 2015 Jun 11;522(7555):179-84. doi: 10.1038/nature14493.
- Gui X, Yang H, Li T, Tan X, Shi P, Li M, Du F, Chen ZJ. Autophagy induction via STING trafficking is a primordial function of the cGAS pathway. *Nature*. 2019 Mar;567(7747):262-266. doi: 10.1038/s41586-019-1006-9.
- Sommer S, Buraczewska I, Kruszewski M. Micronucleus Assay: The State of Art, and Future Directions. *Int J Mol Sci*. 2020 Feb 24;21(4):1534. doi: 10.3390/ijms21041534.
- Mohr L, Toufektchan E, von Morgen P, Chu K, Kapoor A, Maciejowski J. ER-directed TREX1 limits cGAS activation at micronuclei. *Mol Cell*. 2021 Feb 18;81(4):724-738.e9. doi: 10.1016/j.molcel.2020.12.037.
- Bai J, Liu F. Nuclear cGAS: sequestration and beyond. *Protein Cell*. 2022 Feb;13(2):90-101. doi: 10.1007/s13238-021-00869-0.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tsuda Yusuke, Hirata Makoto, Katayama Kotoe, Motoi Toru, et al.	4. 巻 145
2. 論文標題 Massively parallel sequencing of tenosynovial giant cell tumors reveals novel CSF1 fusion transcripts and novel somatic CBL mutations	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 3276 ~ 3284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.32421	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 Yoshida Ken-ichi, Nakano Yoshiko, Honda-Kitahara Mai, Wakai Susumu, Motoi Toru, Ogura Koichi, Sano Naoki, Shibata Tatsuhiro, Okuma Tomotake, Iwata Shintaro, Kawai Akira, Ichimura Koichi, Yoshida Akihiko	4. 巻 32
2. 論文標題 Absence of H3F3A mutation in a subset of malignant giant cell tumor of bone	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Modern Pathology	6. 最初と最後の頁 1751 ~ 1761
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41379-019-0318-5	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 Yoshida Akihiko, Wakai Susumu, Ryo Eijitsu, Miyata Kazuyuki, Miyazawa Masahisa, Yoshida Ken-ichi, Motoi Toru, Ogawa Chitose, Iwata Shintaro, Kobayashi Eisuke, Watanabe Shun-ichi, Kawai Akira, Mori Taisuke	4. 巻 43
2. 論文標題 Expanding the Phenotypic Spectrum of Mesenchymal Tumors Harboring the EWSR1-CREM Fusion	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Surgical Pathology	6. 最初と最後の頁 1622 ~ 1630
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PAS.0000000000001331	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 Kashima Jumpei, Motoi Toru, Nishimaki Miyuki, Hayashi Yukiko, Ogawa Masumi, Kato Ikuma, Yamada Rin, Tonooka Akiko, Horiguchi Shin ichiro, Funata Nobuaki, Hishima Tsunekazu, Yoshino Koji	4. 巻 69
2. 論文標題 A case report of cutaneous melanocytoma with <i>CRTC1 TRIM11</i> fusion: Is CMCT distinct from clear cell sarcoma of soft tissue?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 496 ~ 501
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.12826	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 Hirata Makoto, Asano Naofumi, Katayama Kotoe, Yoshida Akihiko, Tsuda Yusuke, Sekimizu Masaya, Mitani Sachiyo, Kobayashi Eisuke, Komiyama Motokiyo, Fujimoto Hiroyuki, Goto Takahiro, Iwamoto Yukihide, Naka Norifumi, Iwata Shintaro, Nishida Yoshihiro, Hiruma Toru, Hiraga Hiroaki, Kawano Hirota, Motoi Toru, et al.	4. 巻 10
2. 論文標題 Integrated exome and RNA sequencing of dedifferentiated liposarcoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 19;11(1):1024.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-13286-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 Ura Ayako, Saito Tsuyoshi, Motoi Toru, Takagi Tatsuya, Suehara Yoshiyuki, Kurihara Taisei, Sano Kei, Sasa Keita, Hayashi Takuo, Yao Takashi	4. 巻 479
2. 論文標題 A case of primary distal-type epithelioid sarcoma of the lumbar vertebra with a review of literature	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Virchows Archiv	6. 最初と最後の頁 393 ~ 400
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00428-020-02955-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 Yoshida Ken-ichi, Machado Isidro, Motoi Toru, Parafioriti Antonina, Lacambra Maribel, Ichikawa Hitoshi, Kawai Akira, Antonescu Cristina R., Yoshida Akihiko	4. 巻 44
2. 論文標題 NKX3-1 Is a Useful Immunohistochemical Marker of EWSR1-NFATC2 Sarcoma and Mesenchymal Chondrosarcoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Surgical Pathology	6. 最初と最後の頁 719 ~ 728
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PAS.0000000000001441	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 Ura Ayako, Saito Tsuyoshi, Motoi Toru, Takagi Tatsuya, Suehara Yoshiyuki, Kurihara Taisei, Sano Kei, Sasa Keita, Hayashi Takuo, Yao Takashi	4. 巻 479
2. 論文標題 A case of primary distal-type epithelioid sarcoma of the lumbar vertebra with a review of literature	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Virchows Archiv	6. 最初と最後の頁 393 ~ 400
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00428-020-02955-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 Fuse Honoka, Ito Masaya, Takemura Kosuke, Ikuta Shuzo, Motoi Toru, Okuma Tomotake, Kataoka Madoka, Koga Fumitaka	4. 巻 2020
2. 論文標題 Renal Angiomyolipoma Mimicking a Well-Differentiated Retroperitoneal Liposarcoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Case Reports in Urology	6. 最初と最後の頁 1~5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2020/8812057	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 Kohsaka Shinji, Hirata Makoto, Ikegami Masachika, Ueno Toshihide, Kojima Shinya, Sakai Tomohisa, Ito Kan, Naka Norifumi, Ogura Koichi, Kawai Akira, Iwata Shintaro, Okuma Tomotake, Yonemoto Tsukasa, Kobayashi Hiroshi, Suehara Yoshiyuki, Hiraga Hiroaki, Kawamoto Teruya, Motoi Toru, et al.	4. 巻 145
2. 論文標題 Comprehensive molecular and clinicopathological profiling of desmoid tumours	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 109~120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejca.2020.12.001	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 Yoshida Akihiko, Hashimoto Taiki, Ryo Eijitsu, Yoshida Ken-ichi, Motoi Toru, Yatabe Yasushi, Mori Taisuke	4. 巻 45
2. 論文標題 Confirmation of NKX3-1 Expression in EWSR1-NFATC2 Sarcoma and Mesenchymal Chondrosarcoma Using Monoclonal Antibody Immunohistochemistry, RT-PCR, and RNA In Situ Hybridization	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Surgical Pathology	6. 最初と最後の頁 578~582
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PAS.0000000000001627	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 Makise Naohiro, Mori Taisuke, Motoi Toru, Shibahara Junji, Ushiku Tetsuo, Yoshida Akihiko	4. 巻 34
2. 論文標題 Recurrent FOS rearrangement in proliferative fasciitis/proliferative myositis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Modern Pathology	6. 最初と最後の頁 942~950
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41379-020-00725-2	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 Takaoka Mariko, Omatsu Jun, Awaji Kentaro, Numajiri Hiroko, Kawai Toru, Funamizu Kaoru, Miyagawa Takuya, Yamada Daisuke, Suzuki Daisuke, Motoi Toru, Sato Shinichi	4. 巻 31
2. 論文標題 Fibrosarcomatous dermatofibrosarcoma protuberans in a seven-year-old boy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 106 ~ 107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2020.3962	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 Kurokawa Mariko, Shimizuguchi Takuya, Ito Kei, Takao Maki, Motoi Toru, Taguchi Ayumi, Yasugi Toshiharu, Karasawa Katsuyuki	4. 巻 6
2. 論文標題 Notable Response of SMARCA4-Deficient Undifferentiated Uterine Sarcoma to Palliative Radiation Therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Advances in Radiation Oncology	6. 最初と最後の頁 100728 ~ 100728
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.adro.2021.100728	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 Yoshinao, Watabe Shiori, Yamamoto Asako, Sato Kenji, Fujinuma Wataru, Kawano Junichi, Yuzawa Kazuhiko, Aso Tatsuya, Eguchi Masanobu, Ishida Tsuyoshi, Motoi Toru, Uozaki Hiroshi	4. 巻 65
2. 論文標題 Periosteal Myxoid Leiomyosarcoma Histologically Mimicking Extraskeletal Myxoid Chondrosarcoma: Report of a Case with Histopathological and Cytopathological Comparison with Extraskeletal Myxoid Chondrosarcoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Cytologica	6. 最初と最後の頁 541 ~ 548
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000518004	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 Watabe Shiori, Kikuchi Yoshinao, Mukaiyama Junji, Kato Tomomi, Sato Kenji, Imanishi Jungo, Torigoe Tomoaki, Yazawa Yasuo, Ishida Tsuyoshi, Motoi Toru, Yasuda Masanori, Uozaki Hiroshi	4. 巻 32
2. 論文標題 Cytological features of BCOR CCNB3 sarcoma: Comparison with Ewing sarcoma and synovial sarcoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cytopathology	6. 最初と最後の頁 771 ~ 778
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cyt.13034	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 Watanabe Hirofumi, Murakami Kazuhiro, Motoi Toru, Murakami Keigo, Aoyama Yayoi, Mitomo Hideki, Ishibashi Naoya, Sugawara Takashi, Tabata Toshiharu, Matsuura Tomonori, Sasano Hironobu, Nakamura Yasuhiro	4. 巻 480
2. 論文標題 Novel detection of the CAMTA1-WWTR1 fusion gene in extra-adrenal myelolipoma-like lesion: a case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Virchows Archiv	6. 最初と最後の頁 707 ~ 712
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00428-021-03143-0	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 Nishida Yoshihiro, Hamada Shunsuke, Kawai Akira, Kunisada Toshiyuki, Ogose Akira, Matsumoto Yoshihiro, Ae Keisuke, Toguchida Junya, Ozaki Toshifumi, Hirakawa Akihiro, Motoi Toru, Sakai Tomohisa, Kobayashi Eisuke, Gokita Tabu, Okamoto Takeshi, Matsunobu Tomoya, Shimizu Koki, Koike Hiroshi	4. 巻 111
2. 論文標題 Risk factors of local recurrence after surgery in extraabdominal desmoid type fibromatosis: A multicenter study in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2935 ~ 2942
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14528	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 5件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 元井 亨、小川 真澄、林 幸子、櫻井 奈津子、新井 秀雄、堀口 慎一郎、船田 信顕、大隈 知威、比島 恒和
2. 発表標題 GRM1の細胞表面局在パターンは軟骨粘液線維腫を特徴づける
3. 学会等名 第110回日本病理学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 元井 亨
2. 発表標題 シンポジウム1「口腔血管腫瘍：病理学的基礎とバリエーション」血管腫瘍の分子診断
3. 学会等名 第31回日本臨床口腔病理学会総会・学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 元井 亨
2. 発表標題 シンポジウム7 骨軟部腫瘍の最新トピックス 次世代シーケンシング時代の成人線維芽細胞性・筋線維芽細胞性腫瘍の病理診断
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 元井 亨、平田 真、吉田 朗彦、小川 真澄、山田 倫、新井 秀雄、堀口 慎一郎、大隈 知威、比島 恒和、松田 浩一
2. 発表標題 新規KDM2B融合遺伝子を有するBCOR-CCNB3肉腫類似の未分化軟部肉腫の解析
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 元井 亨、浅見 英一
2. 発表標題 軟部腫瘍における細胞診の有用性、軟部腫瘍における細胞診の有用性
3. 学会等名 第58回日本臨床細胞学会秋季大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 元井 亨
2. 発表標題 General pathologistのための骨軟部腫瘍 痒いところに手が届く診断の仕方
3. 学会等名 神奈川病理医会 第 41 回総会および 第 108 回例会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Motoi T, Asami E, Ogawa M, Yamada R, Tonooka A, Horiguch S, Okuma T, Hishima H
2. 発表標題 Cytological Change in Denosumab-treated Giant Cell Tumor of Bone
3. 学会等名 2019 International Cytology Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 元井 亨、小川 真澄、加藤 生真、柿崎 典江、山田 倫、外岡 暁子、山田 倫、堀口 慎一郎、大隈 知威、比島 恒和
2. 発表標題 デスモイド型線維腫症におけるオートファジー関連分子p62/SQSTM1の診断へ有用性について
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 元井 亨
2. 発表標題 教育講演4 「骨軟部腫瘍の新WHO 分類(2020)の要点」
3. 学会等名 日本臨床細胞学会 第81回細胞検査士スライドセミナー (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 元井 亨
2. 発表標題 がん登録担当者研修会 「希少がん・小児がんに親しむ」 肉腫の病理診断
3. 学会等名 日本がん登録協議会 第30回学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 元井 亨	4. 発行年 2021年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 272
3. 書名 腫瘍病理鑑別診断アトラス 骨腫瘍 第2版 (小田義直、吉田朗彦 編)、V. 転移性転移性骨腫瘍と上皮様骨腫瘍の鑑別	

1. 著者名 元井 亨	4. 発行年 2021年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 336
3. 書名 腫瘍病理鑑別診断アトラス 悪性軟部腫瘍 改訂・改題 第2版 (長谷川匡、小田義直 編)、第2部 組織型と診断の実際 VII. 分化不明腫瘍 6. 滑膜肉腫、第2部 組織型と診断の実際 VII. 分化不明腫瘍 9. 軟部明細胞肉腫	

〔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
研究分担者	山田 倫  (Yamada Rin)  (90812818)	東京都立駒込病院 (臨床研究室)・病理科・医員    (82685)	

	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
研究協力者	小川 真澄  (Ogawa Masumi)		
研究協力者	林 幸子  (Hayashi Yukiko)		

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	柿崎 典江  (Kakizaki Fumie)		

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