

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07444

研究課題名(和文) 精巣胚細胞腫瘍の分化調節に係るエピゲノム機構の解明

研究課題名(英文) Epigenomic regulation during development of testicular germ cell tumor

研究代表者

新井 恵史 (Arai, Eri)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・准教授

研究者番号：40446547

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)：精巣胚細胞腫瘍(TGCT)は正常発生・分化の諸段階を模倣する腫瘍内分化を示す悪性腫瘍である。TGCTの各組織亜型は固有のDNAメチル化プロファイルを持ち、分化過程の順に変化していた。セミノーマは胎児性癌により類似し進行した症例を含むSem2とそうでないSem1の2群に明瞭に分けられた。セミノーマから胎児性癌への分化に寄与しSem1とSem2で有意に異なるDNAメチル化プロファイルは、染色体安定性保持に重要な領域で先行して生じていた。セミノーマの悪性度評価・予後予測指標として有用な発現変化に帰結し得るDNAメチル化変化を示す遺伝子も見出された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

精巣胚細胞腫瘍は希少がんかつAYA世代に発生するがんである。形態学を基盤とした着想と技術に基づき、精巣胚細胞腫瘍がエピジェネティックに正常発生分化を模倣すること、形態学的に見分けのつかないセミノーマが悪性度の異なる2群に分けられることを明らかにした。これにより、最も頻度の高い精巣胚細胞腫瘍であるセミノーマの悪性度診断や予後予測、精巣胚細胞腫瘍の分化誘導療法の可能性を提示した。

研究成果の概要(英文)：Testicular germ cell tumors (TGCTs) are malignant tumors which show intratumoral differentiation mimicking normal development. Each histologic subtype of TGCT had a unique DNA methylation profile, and their DNA methylation profiles were followed a differentiation process. Seminomas were clearly divided into two groups: Sem2, whose DNA methylation profile resembled embryonal carcinoma, and Sem1, whose did not. DNA hypermethylation occurred significantly in regions critical for the maintenance of chromosomal stability in Sem2 compared to Sem1. Genes that show different DNA methylation changes in the two groups of seminomas and that may result in different expression may be useful in diagnosing tumor grade and predicting prognosis of seminoma.

研究分野：分子病理学

キーワード：精巣腫瘍 精巣胚細胞腫瘍 セミノーマ 胎児性癌 DNAメチル化 エピジェネティクス エピゲノム
分化調節

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

(1) 精巣胚細胞腫瘍の臨床上的問題点

精巣胚細胞腫瘍の好発する AYA (Adolescent and Young Adult) 世代では、外見の変化や生殖機能障害、治療や経過観察のための頻回な通院による社会活動の制限などに対する精神的な苦痛が大きな問題になる。的確な予後予測による患者個人の病態に即した治療・経過観察計画の策定が望まれている。

例えば精巣胚細胞腫瘍の約半数を占める転移のない Stage I のセミノーマの術後再発率は 20% であり、術後無治療で経過観察をするか、補助放射線・化学療法をするかのいずれかが選択されるが、いずれを選ぶべきかの世界的なコンセンサスは未だ確立されていない。再発リスク診断ができれば、低リスク患者は無治療で経過観察し、高リスク患者には積極的に術後補助療法を勧めるなどの個別化の治療計画の策定が可能になる。

また精巣胚細胞腫瘍は、血液腫瘍と並んで最も化学療法の奏効する腫瘍であると同時に、進行が早く転移しやすい。腫瘍の増殖能が化学療法の奏効速度を上回る、あるいは副作用により抗腫瘍療法を断念せざるを得ない場合、完治は叶わず致命的となることから、副作用が低く効率のよい治療法の開発が求められている。精巣胚細胞腫瘍の組織亜型のうち、成体諸臓器の組織に極めて類似したよく分化した形態を示す奇形腫は、化学療法を受けても壊死・消失せず残存する一方で、細胞増殖能や遠隔転移能は低い。このことから、もし精巣胚細胞腫瘍細胞の分化進展に人為的に介入して成熟奇形腫に分化させることができれば、腫瘍の増殖能を低減・停止させられると期待できる。

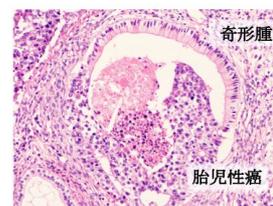
(2) 精巣胚細胞腫瘍の病理形態学的特異性とエピジェネティクス

精巣胚細胞腫瘍は始原生殖細胞から発生する悪性腫瘍である。セミノーマ・胎児性癌・卵黄嚢腫瘍・絨毛癌・奇形腫といった組織亜型に分類されるが、組織亜型名はそれぞれ類似したヒトの正常個体発生・分化の諸段階に対応させて命名されており、あたかも個体発生を再現しているかに見える。Srigley (Ultrastruct Pathol 1988) や Ulbright (Mod Pathol 2005) らも、精巣胚細胞腫瘍の各組織亜型が正常発生と同様の分化進展を来すとの説を提唱している(図 1)。

図 1



図 2



正常発生では、遺伝子の発現を制御するエピジェネティック機構が重要な役割を果たしている。ひとつの精巣混合型胚細胞腫瘍内に組織亜型が複雑に混在する様(図 2)は、ジェネティックな腫瘍内多様性というよりは、より速やかにファジーに生じる変化、すなわちエピジェネティックな多様性を想起させる。精巣胚細胞腫瘍は、エピジェネティックな発現調節により正常の発生分化を模倣した組織亜型の分化をするのではないかと考えた。

研究代表者は先行研究において、DNMT3B が胎児性癌に高発現すること、Stage (転移なし) のセミノーマには、DNMT3B が部分的に高発現する症例が存在し、DNMT3B が部分的に高発現するセミノーマは DNMT3B 陰性セミノーマに比して有意に予後不良であることを見出している (Arai et al. Histopathology 2012)。DNMT3B は非メチル化シトシンにメチル基を付加する de novo

DNA メチルトランスフェラーゼであり、正常胚では内部細胞塊(inner cell mass)・胚盤に高発現して、初期発生における DNA メチル化プロファイル形成に寄与する。先行研究の結果から、精巣胚細胞腫瘍の DNMT3B 発現はその組織亜型が対応する正常発生段階(セミノーマ 始原生殖細胞、胎児性癌 inner cell mass/胚盤)と同様であったことから、「精巣腫瘍胚細胞は正常発生を模倣したエピジェネティック制御を受けて組織亜型間の分化を示す」との仮説を立てた。同時に、「DNMT3B の下流にある DNA メチル化プロファイルが、セミノーマの転移能に寄与する分子の発現を制御する」と考えた。先行研究の結果を踏まえ、ゲノム網羅的手法で精巣胚細胞腫瘍の組織亜型分化に寄与する DNA メチル化プロファイルを余さず取得すると共に、転移リスクの高い Stage I セミノーマを見分ける実用可能な DNA メチル化指標を確立できれば術後の転移を予測できると考えた。

2．研究の目的

本研究では、正常発生を模倣するような精巣胚細胞腫瘍の組織亜型分化過程におけるエピジェネティックプロファイル変化の全貌を理解する。さらに取得したエピジェネティックプロファイル変化から、精巣胚細胞腫瘍の予後予測・個別の経過観察方針策定に繋がる指標の同定や、正常発生の理解と新規治療法策定につながる分化調節機構の解明を目指す。

3．研究の方法

国立がん研究センター中央病院で高位除睾術により摘出された精巣胚細胞腫瘍のホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) ブロックを 10 μ m 厚で薄切し、マクロダイセクション並びにレーザーマイクロダイセクションにより、胚細胞腫瘍の組織亜型毎に組織を分取した。分取した FFPE 組織より GeneRead DNA FFPE kit (Qiagen) を用いて DNA を抽出し、DNA50~500ng を用いて Infinium HumanMethylation450 BeadChip (Illumina) システムによるゲノム網羅的 DNA メチル化解析を行った。Detection P-Value < 0.01 を有効な call とした。統計学的解析は R を用いて行った。

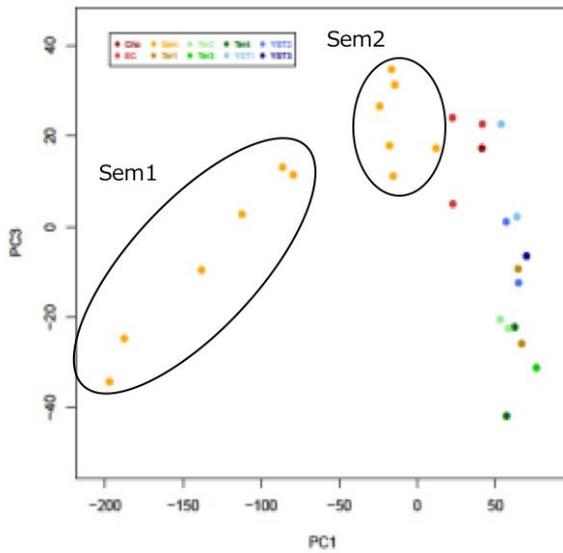
4．研究成果

(1) 精巣胚細胞腫瘍の組織亜型特有の DNA メチル化プロファイルとセミノーマの層別化

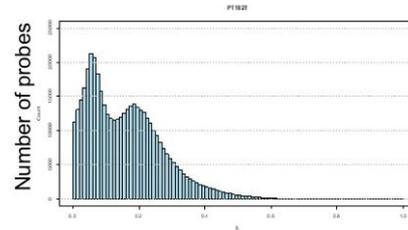
有効な値を取得できた全プローブを用いて、教師なし階層的クラスタリング (hierarchical clustering analysis) 並びに主成分分析 (principal component analysis) を行った。階層的クラスタリングでは、同一組織亜型は概ね近いクラスタに分かれた。セミノーマは、セミノーマのみからなるクラスタと、非セミノーマ、特に胎児性癌と近いクラスタの 2 群に分かれた。

主成分分析では、第 1 主成分と第 3 主成分を用いた平面上において同一組織亜型は近い場所に分布し、セミノーマ、胎児性癌、卵黄嚢腫瘍、奇形腫の順に分布していた (図 3a)。この順は各組織亜型の対応する正常発生における分化成熟段階の順に一致することから、第 1 主成分と第 3 主成分は、発生・分化過程の DNA メチル化の変化を表している可能性があると考えた。セミノーマは胎児性癌から遠いセミノーマと近いセミノーマに分かれるように見えた。主成分分析で異なる領域に分布するセミノーマのグループは階層的クラスタリングにおけるセミノーマの群分けと完全に一致することから、DNA メチル化プロファイルの観点から、セミノーマは 2 群に分けられると考えた。胎児性癌と同じクラスタに分類されず胎児性癌から遠い領域に分布するセミノーマを Sem1、胎児性癌と同じクラスタに分類され胎児性癌に近い領域に分布するセミノーマを Sem2 とした。

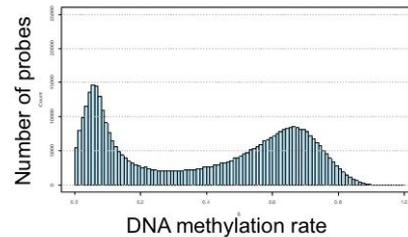
図 3 (a)



(b) Sem1



Sem2



(2) DNA メチル化プロファイルの異なるセミノーマの形態学的・臨床病理学的差異

DNA メチル化プロファイルの異なるセミノーマの二群における形態学的・臨床病理学的の差異があるか検討した。Sem2 に所属する 6 例のセミノーマについて、核の大きさ・核形不整の程度・核分裂像の多寡・細胞質の好酸性・リンパ球の浸潤の程度・間質増生の 6 項目を評価した。いずれの項目においても Sem1 と Sem2 の間に有意な差は見られず、Sem1 と Sem2 の形態学的識別は困難であった。

臨床病理学的に、Sem2 は Sem1 に比して病理学的病期・S 因子が有意に進行し、術後血清 LDH・hCG・AFP 値が有意に高値であった。Sem2 はより進行したセミノーマを含む群であると考えられた(表 1)。

形態学的に識別不能な Sem1 と Sem2 を免疫組織化学等で見分けられれば、セミノーマの悪性度診断・予後予測に繋がると期待される。

(3) セミノーマから胎児性癌への分化過程で変化する DNA メチル化プロファイル

各検体のゲノム全体の DNA メチル化状態について、横軸が 値 (DNA メチル化率を 0~1 で表した値)、縦軸がプローブ数のヒストグラムで表したところ、胚細胞腫瘍のいずれの検体も、値極低値(第 1 ピーク)と高値(第 2 ピーク)の二箇所ピークを有する二峰性のヒストグラムで表された。第 2 ピークはセミノーマでは低値、奇形腫では高値にあり、胎児性癌・絨毛癌・卵黄嚢腫瘍ではその中間であった。精巣胚細胞腫瘍は発生分化を模倣する組織亜型の変化に従ってある領域の DNA メチル化状態が亢進すると考えられた。セミノーマの中でも、Sem1 は第 2 ピークが著しく低値寄り、Sem2 は高値寄りである (図 3b)ことから、ゲノム全体を俯瞰した DNA メチル化パターンにおいても Sem1 と Sem2 は明瞭に異なり、Sem2 は胎児性癌に類似していた。

正常発生と対応させた組織垂型の分化の観点から、Sem1 から Sem2、胎児性癌 (EC) と段階的に変化する DNA メチル化に着目した。傾向性検定である Jonckheere-Terpstra 検定で Sem1 Sem2 EC の順に DNA メチル化率が有意に亢進するプローブは 246,780 プローブであった ($p < 0.05$, $FDR < 0.01$)。Sem1 Sem2 EC の順に DNA メチル化率が有意に低下するプローブはみられなかった。

Sem1 Sem2 EC の順に DNA メチル化率が有意に ($p < 0.05$, $FDR < 0.01$) 亢進するプローブのうち、Sem2 と Sem1 の平均値の値が 0.3 より大きいプローブは 43,936 プローブであり、複数の遺伝子・CpG アイランドに紐づけられたプローブを独立して数えると 51,467 プローブ相当となった。

Sem1 Sem2 EC の順に DNA メチル化率が有意に亢進し、Sem2-Sem1 > 0.3 のプローブのゲノム上のアノテーションについてエンリッチメント解析を行ったところ、Sem2 で有意な DNA メチル化亢進を示すプローブは CpG アイランドの core が有意に少なく、CpG アイランドの端である N shelf、S shelf、並びに非 CpG アイランドで有意に多かった。遺伝子アノテーションでは TSS200、TSS1500、5' -UTR、1st exon、1st intron などの転写開始点近傍が少なく、Gene Body や 3' -UTR、非遺伝子コード領域が多いことがわかった。

表 1

臨床病理学的因子	Group		P-value	
	Sem1	Sem2		
年齢	48.8	37	*0.381	
最大径 (cm)	5.85	3.88	*0.209	
v	なし あり	5 1	6 0	‡1
ly	なし あり	4 2	5 1	‡1
白膜浸潤	なし あり	1 5	3 3	‡0.545
白膜外進展	なし あり	4 2	5 1	‡1
rete浸潤	なし あり	1 5	4 2	‡0.242
精巣上体浸潤	なし あり	5 1	5 1	‡1
精索浸潤	なし あり	5 1	6 0	‡1
pT	1 2 3	4 1 1	4 2 0	‡0.513
pN	0 1 2 3	3 0 2 1	2 0 0 4	‡0.135
pM	0 1	6 0	4 2	‡0.455
S	0 1 2 3	3 3 0 0	2 0 4 0	‡0.027
Stage	I II III	3 3 0	2 0 4	‡0.027
術後LDH (U/L)		208.3	347.0	*0.028
術後hCG (mIU/mL)		12.5	325.1	*0.042
術後AFP (ng/mL)		2.7	34.8	*0.000167
初診時転移	なし あり	3 3	2 4	‡1
再発の有無	なし あり	5 1	4 2	‡1

*Welch-T test and ‡Fisher exact test

公共データベース TCGA より取得した、精巣胚細胞腫瘍 150 例の Infinium HumanMethylation450 BeadChip データと RNA-seq データのデータセットを用い、Sem1 Sem2 EC の順に DNA メチル化率が有意に亢進し Sem2-Sem1 > 0.3 であるプローブにおける DNA メチル化と mRNA 発現の相関解析を行った。|r| > 0.5 となるプローブは 5780 プローブ、紐づく遺伝子の数は 1866 であった。この遺伝子のコードする蛋白について MetaCore ソフトウェアを用いた蛋白の機能別エンリッチメント解析を行ったところ、リン酸化酵素・脱リン酸化酵素・蛋白分解酵素・リガンド・酵素類・受容体・転写因子にそれぞれ分類される機能蛋白群において 1.5 倍以上の有意な濃縮を示した。分子経路解析では、発がんや分化に関係する経路を含む多数の分子経路に有意な集積を示した。Sem1 Sem2 EC と段階的に DNA メチル化状態が亢進し、蛋白発現低下が予想される遺伝子の中には胚細胞の機能に関わる遺伝子が含まれており、原始生殖細胞を模倣するセミノーマの分化に従い発現低下するのは妥当と言える。これらの蛋白は、セミノーマの悪性度診断・予後予測の指標として有用である。

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 1件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 新井恵史、藏本純子	4. 巻 40
2. 論文標題 肝発がんのエピゲノム・エピジェネティクス	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 病理と臨床	6. 最初と最後の頁 123-129
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 新井恵史	4. 巻 39
2. 論文標題 精巣	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 病理と臨床第39巻臨時増刊号 治療方針を変える病理所見	6. 最初と最後の頁 249-258
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 Yoshimatsu S, Nakajima M, Iguchi A, Sanosaka T, Sato T, Nakamura M, Nakajima R, Arai E, Ishikawa M, Imaizumi K, Watanabe H, Okahara J, Noce T, Takeda Y, Sasaki E, Behr R, Edamura K, Shiozawa S, Okano H.	4. 巻 16
2. 論文標題 Non-viral Induction of Transgene-free iPSCs from Somatic Fibroblasts of Multiple Mammalian Species.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 754-770
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.stemcr.2021.03.002.	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 Endo Y, Fujimoto M, Ito N, Takahashi Y, Kitago M, Gotoh M, Hiraoka N, Yoshida T, Kitagawa Y, Kanai Y, Arai E.	4. 巻 147
2. 論文標題 Clinicopathological impacts of DNA methylation alterations on pancreatic ductal adenocarcinoma: prediction of early recurrence based on genome-wide DNA methylation profiling.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Cancer Res Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 1341-1354
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00432-021-03541-6	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 Ohmomo H, Komaki S, Ono K, Sutoh Y, Hachiya T, Arai E, Fujimoto H, Yoshida T, Kanai Y, Sasaki M, Shimizu A.	4. 巻 71
2. 論文標題 Evaluation of clinical formalin-fixed paraffin-embedded tissue quality for targeted-bisulfite sequencing.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pathol Int	6. 最初と最後の頁 135-140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.13054.	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 Hamada K, Tian Y, Fujimoto M, Takahashi Y, Kohno T, Tsuta K, Watanabe SI, Yoshida T, Asamura H, Kanai Y, Arai E.	4. 巻 42
2. 論文標題 DNA hypermethylation of the ZNF132 gene participates in the clinicopathological aggressiveness of 'pan-negative'-type lung adenocarcinomas.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Carcinogenesis	6. 最初と最後の頁 169-179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/carcin/bgaa115	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 Marumo T, Hoshino J, Kawarazaki W, Nishimoto M, Ayuzawa N, Hirohama D, Yamanouchi M, Ubara Y, Okaneya T, Fujii T, Yuki K, Atsumi Y, Sato A, Arai E, Kanai Y, Shimosawa T, Fujita T.	4. 巻 8
2. 論文標題 Methylation pattern of urinary DNA as a marker of kidney function decline in diabetes.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMJ Open Diabetes Res Care	6. 最初と最後の頁 e001501
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjdr-2020-001501	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 Yang M, Arai E, Takahashi Y, Totsuka H, Chiku S, Taniguchi H, Katai H, Sakamoto H, Yoshida T, Kanai Y.	4. 巻 41
2. 論文標題 Cooperative participation of epigenomic and genomic alterations in the clinicopathological diversity of gastric adenocarcinomas: significance of cell adhesion and epithelial-mesenchymal transition-related signaling pathways.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Carcinogenesis	6. 最初と最後の頁 1473-1484
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/carcin/bgaa079	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 Tian Y, Arai E, Makiuchi S, Tsuda N, Kuramoto J, Ohara K, Takahashi Y, Ito N, Ojima H, Hiraoka N, Gotoh M, Yoshida T, Kanai Y.	4. 巻 146
2. 論文標題 Aberrant DNA methylation results in altered gene expression in non-alcoholic steatohepatitis-related hepatocellular carcinomas.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Cancer Res Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 2461-2477
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00432-020-03298-4	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 Fujimoto M, Arai E, Tsumura K, Yotani T, Yamada Y, Takahashi Y, Maeshima AM, Fujimoto H, Yoshida T, Kanai Y.	4. 巻 15
2. 論文標題 Establishment of diagnostic criteria for upper urinary tract urothelial carcinoma based on genome-wide DNA methylation analysis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Epigenetics	6. 最初と最後の頁 1289-1301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15592294.2020.1767374	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 Watanabe T, Honda T, Totsuka H, Yoshida M, Tanioka M, Shiraishi K, Shimada Y, Arai E, Ushiyama M, Tamura K, Yoshida T, Kanai Y, Kohno T.	4. 巻 182
2. 論文標題 Simple prediction model for homologous recombination deficiency in breast cancers in adolescents and young adults.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Breast Cancer Res Treat	6. 最初と最後の頁 491-502
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10549-020-05716-0	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 Makabe T, Arai E, Hirano T, Ito N, Fukamachi Y, Takahashi Y, Hirasawa A, Yamagami W, Susumu N, Aoki D, Kanai Y.	4. 巻 40
2. 論文標題 Genome-wide DNA methylation profile of early-onset endometrial cancer: Its correlation with genetic aberrations and comparison with late-onset endometrial cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Carcinogenesis	6. 最初と最後の頁 611-623
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/carcin/bgz046	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 Tsumura K, Arai E, Tian Y, Shibuya A, Nishihara H, Yotani T, Yamada Y, Takahashi Y, Maeshima AM, Fujimoto H, Nakagawa T, Kume H, Homma Y, Yoshida T, Kanai Y.	4. 巻 40
2. 論文標題 Establishment of permutation for cancer risk estimation in the urothelium based on genome-wide DNA methylation analysis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Carcinogenesis	6. 最初と最後の頁 1308-1319
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/carcin/bgz112	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 Saito Y, Muramatsu T, Kanai Y, Ojima H, Sukeda A, Hiraoka N, Arai E, Sugiyama Y, Matsuzaki J, Uchida R, Yoshikawa N, Furukawa R, Saito H.	4. 巻 27
2. 論文標題 Establishment of Patient-Derived Organoids and Drug Screening for Biliary Tract Carcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Rep	6. 最初と最後の頁 1265-1276
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.03.088	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 新井恵史, 金井弥栄.	4. 巻 37
2. 論文標題 精巣胚細胞腫瘍	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 病理と臨床臨時増刊号「肉眼病理 症例から探る鑑別のヒント」	6. 最初と最後の頁 294-296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 新井恵史, 金井弥栄.	4. 巻 37
2. 論文標題 精巣悪性リンパ腫	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 病理と臨床臨時増刊号「肉眼病理 症例から探る鑑別のヒント」	6. 最初と最後の頁 297-298
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 新井恵史, 金井弥栄.	4. 巻 37
2. 論文標題 精巢胚細胞腫瘍の転移	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 病理と臨床臨時増刊号「肉眼病理 症例から探る鑑別のヒント」	6. 最初と最後の頁 299-301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 新井恵史, 金井弥栄.	4. 巻 37
2. 論文標題 乳頭状腎細胞癌	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 病理と臨床臨時増刊号「肉眼病理 症例から探る鑑別のヒント」	6. 最初と最後の頁 253-255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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27件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Hamada K, Tian Y, Fujimoto M, Takahashi Y, Kohno T, Tsuta K, Watanabe S, Yoshida T, Asamura H, Kanai Y, Arai E
2. 発表標題 Correlations between genome-wide DNA methylation profiles and genomic driver aberrations during multistage lung adenocarcinogenesis
3. 学会等名 American Association of Cancer Research Annual Meeting 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kuramoto J, Arai E, Fujimoto M, Tian Y, Yamada Y, Yotani T, Makiuchi S, Tsuda N, Ojima H, Fukai M, Seki Y, Kasama K, Funahashi N, Udagawa H, Nammo T, Yasuda K, Taketomi A, Kanto T, Kanai Y
2. 発表標題 Quantification of DNA methylation for carcinogenic risk estimation in patients with non-alcoholic steatohepatitis
3. 学会等名 American Association of Cancer Research Annual Meeting 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kitazume Y, Arai E, Matsuda A, Kakuda S, Ohara K, Maeshima AM, Yoshida T, Kuno A, Kanai Y
2. 発表標題 Cancer-specific glycosylation regulated by epigenomic alteration in renal cell carcinoma
3. 学会等名 American Association of Cancer Research Annual Meeting 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長尾幸子、新井恵史、田迎、藤本真央、亀山真一、高橋順子、服部功太郎、功刀浩、金井弥栄
2. 発表標題 うつ病症例の血液検体におけるDNAメチル化異常
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 新井恵史
2. 発表標題 エピゲノムを基盤とした分子病理診断による患者の層別化と個別化医療
3. 学会等名 第110回日本病理学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kitazume Y, Arai E, Matsuda A, Kakuda S, Ohara K, Maeshima AM, Yoshida T, Kuno A, Kanai Y
2. 発表標題 Alteration of protein glycosylation in renal carcinogenesis
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Arai E
2. 発表標題 Personalized medicine development based on pathology
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 Fujimoto M, Arai E, Tsumura K, Yotani T, Yamada Y, Takahashi Y, Maeshima MA, Fujimoto H, Yoshida T, Kanai Y.
2. 発表標題 Establishment of diagnostic criteria for upper urinary tract urothelial carcinoma based on genome-wide DNA methylation analysis.
3. 学会等名 American Association of Cancer Reserach Annual Meeting 2020（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Makichi S, Arai E, Kuramoto J, Tian Y, Tsuda N, Ojima H, Takahashi Y, Hiraoka N, Yoshida T, Kanai Y.
2. 発表標題 Epigenomic alterations during developmental stages of non-inflammatory hepatocellular carcinoma of unknown etiology.
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hirano T, Arai E, Makabe T, Hirasawa A, Yamagami W, Susumu N, Tanaka M, Aoki D, Kanai Y.
2. 発表標題 Epigenetic profiling of endometrial atypical hyperplasia, a precancerous condition of endometrial cancer.
3. 学会等名 第72回日本産婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤本真央, 新井恵史, 松田厚志, 前島亜希子, 藤元博行, 久野敦, 吉田輝彦, 金井弥栄
2. 発表標題 尿路上皮がんにおける糖鎖発現異常ならびに糖転移酵素のDNAメチル化異常
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 Tian Y, Arai E, Kuramoto J, Makiuchi S, Tsuda N, Ojima H, Fukamachi Y, Takahashi Y, Hiraoka N, Yoshida T, Kanai Y.
2. 発表標題 Genome-wide DNA methylation analysis in nonalcoholic steatohepatitis-related hepatocellular carcinomas.
3. 学会等名 11th AACR-JCA Joint Conference on Breakthroughs in Cancer Research (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ohara K, Arai E, Sasaki H, Nakatsukasa M, Yoshida K, Kanai Y.
2. 発表標題 Intratumor DNA methylation heterogeneity reflects differentiation plasticity and malignant progression of human glioblastoma: Amethylome analysis using microdissected specimens.
3. 学会等名 11th AACR-JCA Joint Conference on Breakthroughs in Cancer Research (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yang M, Arai E, Sakamoto H, Totsuka H, Taniguchi H, Katai H, Yoshida T, Kanai Y.
2. 発表標題 Integrated analysis of genetic and epigenetic alterations in gastric carcinomas.
3. 学会等名 American Association of Cancer Reserach Annual Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 牧内里美, 新井恵史, 藏本純子, 田迎, 津田昇, 尾島英知, 深町幸宏, 高橋順子, 平岡伸介, 吉田輝彦, 金井弥栄.
2. 発表標題 組織学的に特記すべき所見を示さない肝に発生する病因不明の肝細胞がんのエピゲノム異常.
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 津田昇, 新井恵史, 藏本純子, 田迎, 牧内里美, 尾島英知, 高橋順子, 平岡伸介, 吉田輝彦, 金井弥栄.
2. 発表標題 非アルコール性脂肪性肝炎由来肝細胞がんにおけるエピゲノム異常.
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 遠藤泰, 新井恵史, 平岡伸介, 北郷実, 北川雄光, 吉田輝彦, 金井弥栄.
2. 発表標題 ゲノム網羅的DNAメチル化プロファイリングに基づく膵がん早期再発マーカーの開発.
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 藤本真央, 新井恵史, 津村功志, 前島亜希子, 藤元博行, 吉田輝彦, 金井弥栄.
2. 発表標題 ゲノム網羅的DNAメチル化解析に基づく上部尿路上皮がん診断指標開発.
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 平野卓朗, 新井恵史, 眞壁健, 平沢晃, 山上亘, 進伸幸, 青木大輔, 金井弥栄.
2. 発表標題 若年性子宮体がん症例における妊孕性温存治療適応診断マーカーの開発.
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 北爪賀子, 新井恵史, 松田厚志, 角田修一, 伊藤菜々子, 尾原健太郎, 前島亜希子, 久野敦, 吉田輝彦, 金井弥栄.
2. 発表標題 腎発がん過程における蛋白の糖鎖修飾変化.
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 草効優, 新井恵史, 津村功志, 田迎, 藤本真央, 前島亜希子, 藤元博之, 吉田輝彦, 金井弥栄.
2. 発表標題 ゲノム網羅的DNAメチル化解析に基づく尿路上皮がん筋層浸潤予測診断基準の開発.
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 上田優加子, 新井恵史, 津村功志, 藤本真央, 尾原健太郎, 前島亜希子, 藤元博之, 吉田輝彦, 金井弥栄.
2. 発表標題 尿路上皮がんマイクロダイセクション検体におけるゲノム網羅的DNAメチル化解析.
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 北爪賀子, 新井恵史, 松田厚志, 角田修一, 尾原健太郎, 前島亜希子, 久野敦, 吉田輝彦, 金井弥栄.
2. 発表標題 腎臓がん過程におけるタンパク質の糖鎖修飾変化.
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 田迎, 新井恵史, 牧内里美, 津田昇, 藏本純子, 尾島英知, 高橋順子, 平岡伸介, 吉田輝彦, 金井弥栄.
2. 発表標題 非アルコール性脂肪性肝炎関連肝臓がん過程におけるゲノム網羅的DNAメチル化解析.
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 渡辺智子, 本多隆行, 新井恵史, 金井弥栄, 白石 航也, 河野 隆志.
2. 発表標題 AYA世代乳がんにおける相同組換え欠損の予測モデルの構築.
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 藤本真央, 新井恵史, 津村功志, 前島亜希子, 藤元博行, 吉田輝彦, 金井弥栄.
2. 発表標題 DNAメチル化プロファイルに基づく上部尿路がん診断基準の確立.
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 牧内里美, 新井恵史, 田迎, 津田昇, 藏本純子, 尾島英知, 高橋順子, 平岡伸介, 吉田輝彦, 金井弥栄.
2. 発表標題 非炎症性病因不明肝細胞がんの発生過程におけるエピゲノム異常.
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 腎がんを診断する又は検出するための方法及びキット	発明者 久野 敦・梶 裕之・ 金井 弥栄・新井 恵 史・北爪 賀子他	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-171950	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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