

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K07645

研究課題名(和文) p53経路の破綻による腫瘍悪性化の解明と分子標的治療への応用

研究課題名(英文) p53 pathway and its potential targeted therapeutic approach

研究代表者

時野 隆至 (Tokino, Takashi)

札幌医科大学・医学部・教授

研究者番号：40202197

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：p53はヒト悪性腫瘍で最も高頻度に変異しているが、「がん抑制遺伝子」であるためp53経路をターゲットとした抗がん剤の開発は遅れている。p53による転写ネットワークの全貌を解明することは、そのゲノム情報にもとづいたがん治療に有望な分子標的治療薬の開発につながる。lncRNAであるNEAT1がp53の直接的な転写標的であることを明らかにした。長鎖非コードRNAであるlnc53ACの発現はp53を翻訳レベルあるいは翻訳後修飾に影響を及ぼしp53タンパク発現減少に関与していることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

NEAT1は正常型p53遺伝子が存在する場合にのみ腫瘍抑制作用を発揮し、逆に、p53の機能が正常でない場合には、NEAT1ががんの進行を促進する可能性さえあることがわかった。がんにおけるNEAT1の役割を解明する重要な手がかりとなる。

大腸がんにおけるlnc53AC高発現群は、全生存率のみならず、無病生存率、疾患特異的生存率、無増悪生存率においても有意に予後不良であり、p53活性を制御するoncogenic lncRNAであることを明らかにした。lnc53ACは新しい分子標的治療薬の有力候補となる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：The development of anti-cancer drugs targeting the p53 pathway has been slow because p53 is a "tumor suppressor gene", although p53 is the most frequently mutated gene in human malignancies. We found that the lncRNA NEAT1 is a direct transcriptional target of p53, and that a long non-coding RNA, lnc53AC, expression affects the translational level and post-translational modifications of p53 and is involved in the reduction of p53 protein expression.

研究分野：分子腫瘍学

キーワード：がん抑制遺伝子 p53 長鎖非コードRNA

様式 C-19, F-19-1, Z-19

1. 研究開始当初の背景

p53 はヒト悪性腫瘍で最も高頻度に変異しているが、「がん抑制遺伝子」であるため p53 経路をターゲットとした抗がん剤の開発は遅れている。

2. 研究の目的

p53 による転写ネットワークの全貌を解明することは、そのゲノム情報にもとづいたがん治療に有望な分子標的治療薬の開発につながる。

3. 研究の方法

(1) p53 の直接の転写標的となる長鎖非コード RNA(long non-coding RNA: lncRNA)を探索するために、クロマチン免疫沈降産物の次世代シーケンス解析(ChIP-seq)およびインシリコ p53 結合モチーフ検索を併用した。

(2) TCGA(The Cancer Genome Atlas)のがんゲノムデータを利用し、正常大腸上皮細胞と比較して大腸がん細胞で高発現し、かつ高発現群で予後不良と相関する lncRNA を 10 種類同定した。

4. 研究成果

(1) 「3. 研究の方法(1)」p53 のクロマチン免疫沈降産物の次世代シーケンスデータ(ChIP-seq)を解析した結果、lncRNA である NEAT1 が p53 の直接的な転写標的であることを明らかにした。p53 による NEAT1 誘導を siRNA で抑制すると、p53 のがん細胞増殖抑制効果を減弱させ、さらに多くの lncRNA を含む遺伝子の転写量を変化させた。また、NEAT1 の低発現は数種類の腫瘍において予後不良と関連していた。この結果は、NEAT1 の発現誘導が p53 のがん抑制機能に寄与していることを示し、p53 と NEAT1 が転写ネットワークを構成し、様々な生体機能や腫瘍抑制に貢献していることを示唆する。

(2) NEAT1 は、近年、新しいタイプの核内コンパートメントとして同定されたパラスペックルの必須構成要素である。臨床サンプルにおいて、NEAT1 の発現と p53 遺伝子変異 status の関係を網羅的に解析した。興味深いことに、複数のがん組織における NEAT1 発現にもとづく生存率解析の結果、NEAT1 発現量が多い p53 遺伝子正常型グループは予後が良好であった。一方、p53 遺伝子変異型のグループでは、NEAT1 発現量と予後不良あるいは生存率との間に相関がないことが確認された。この結果は、NEAT1 の腫瘍抑制作用が p53 の機能に依存していることを示し、NEAT1 が p53 の腫瘍抑制機能をサポートしていることを示す「4. 研究成果(1)」の結果と矛盾しない。NEAT1 は正常型 p53 遺伝子が存在する場合にのみ腫瘍抑制作用を発揮するようであり、p53 の機能が正常でない場合には、NEAT1 ががんの進行を促進する可能性さえあることがわかった。したがって、この研究結果は、がんにおける NEAT1 の役割を解明する重要な手がかりとなる。

(3) 肺がん細胞株 H1299 で 14 種類の lncRNA が p53 強制発現により発現誘導された .p53 ノックアウト大腸がん細胞株 HCT116p53(-/-) では ,このうち 7 種類の lncRNA が p53 依存的に発現上昇することを確認した . さらに , これらのうち 3 種類の lncRNA について , p53 遺伝子変異が認められる肝がん細胞株 Hep3B および大腸がん細胞株 DLD1 において siRNA ノックダウン実験を行い , p53 のアポトーシス誘導能に対する影響を検討した . その結果 , 2 種類の lncRNA は siRNA ノックダウンにより p53 誘導性アポトーシスを減少させるが , 一方 , 1 種類の lncRNA は siRNA ノックダウンによりアポトーシス増強が認められた .

(4) 「 3 . 研究の方法(2) 」 で同定した 10 種類の lncRNA について , 正常型 p53 遺伝子をもつ大腸がん細胞株 HCT116p53(+ / +) においてこれらの lncRNA をノックダウンし RNA シーケンス(RNA-seq) により発現変動遺伝子群を網羅的に解析した . その結果 , 1 つの lncRNA ノックダウン HCT116p53(+ / +) 細胞において p53 の代表的標的遺伝子 CDKN1A(サイクリン依存性キナーゼ阻害タンパク質 p21 をコード) の発現が顕著に上昇していた . そこで第 16 染色体に位置するこの長鎖非コード RNA を lnc53AC(仮称) と名付けた . コントロールとして lnc53AC ノックダウン HCT116p53(- / -) 細胞では CDKN1A 遺伝子の発現上昇は認められなかったことから , lnc53AC は p53 依存的に CDKN1A 遺伝子の転写不活性化に関与することを確認した . ボルケーノプロット解析とウエスタンブロット解析により , lnc53AC 発現は p53 を翻訳レベルあるいは翻訳後修飾に影響を及ぼし p53 タンパク発現減少に関与していることを明らかにした .

(5) 興味深いことに , lnc53AC ノックダウンは , 変異型 p53 をもつ DLD1 細胞や p53 をノックアウトした HCT116p53(- / -) 細胞においても , 一部のアポトーシス関連遺伝子の発現を変化させた . この結果は , lnc53AC が p53 依存的および非依存的にこれらのアポトーシス関連遺伝子の発現を修飾していることを示唆している . 以上のことから , lnc53AC は , 細胞増殖の促進およびアポトーシスの抑制により大腸がんの進行に寄与しており , この lncRNA は有用な治療ターゲットとなる可能性が示唆された .

(6) The Cancer Genome Atlas (TCGA) の大腸がんデータセットで , lnc53AC に注目し , lnc53AC 発現を正常上皮と改めて比較した . その結果 , lnc53AC 発現が正常組織と比較して大腸がんでは有意に増加していることを確認した . さらに , 大腸がんにおける lnc53AC 高発現群は , 全生存率のみならず , 無病生存率 , 疾患特異的生存率 , 無増悪生存率においても有意に予後不良であることがわかった .

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計28件（うち査読付論文 28件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 18件）

1. 著者名 Tange Shoichiro, Hirano Tomomi, Idogawa Masashi, Hirata Eishu, Imoto Issei, Tokino Takashi	4. 巻 23
2. 論文標題 MYEOV overexpression induced by demethylation of its promoter contributes to pancreatic cancer progression via activation of the folate cycle/c-Myc/mTORC1 pathway	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-022-10433-6	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 Murai H, Kodama T, Maesaka K, Tange S, Motooka D, Suzuki Y, Shigematsu Y, Inamura K, Mise Y, Saiura A, Ono Y, Takahashi Y, Kawasaki Y, Iino S, Kobayashi S, Idogawa M, Tokino Takashi, Hashidate-Yoshida T, Shindou H, Miyazaki M, Imai Y, Tanaka S, Mita E, Ohkawa K, Hikita H, Sakamori R, Tatsumi T, Eguchi H, Morii E, Takehara T.	4. 巻 77
2. 論文標題 Multiomics identifies the link between intratumor steatosis and the exhausted tumor immune microenvironment in hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hepatology	6. 最初と最後の頁 77 ~ 91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep.32573	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 Kogo Ryunosuke, Manako Tomomi, Iwaya Takeshi, Nishizuka Satoshi, Hiraki Hayato, Sasaki Yasushi, Idogawa Masashi, Tokino Takashi, Koide Ayaka, Komune Noritaka, Yasumatsu Ryuji, Nakagawa Takashi	4. 巻 -
2. 論文標題 Individualized circulating tumor <sc>DNA</sc> monitoring in head and neck squamous cell carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.4726	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 Oike Tae, Sekiguchi Yoshihito, Yoshimoto Yuya, Oike Takahiro, Ando Ken, Gu Wenchao, Sasaki Yasushi, Tokino Takashi, Iwase Akira, Ohno Tatsuya	4. 巻 23
2. 論文標題 Mutation Analysis of Radioresistant Early-Stage Cervical Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 51 ~ 51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23010051	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 Hatanaka Yui, Niinuma Takeshi, Kitajima Hiroshi, Nishiyama Koyo, Maruyama Reo, Ishiguro Kazuya, Toyota Mutsumi, Yamamoto Eiichiro, Kai Masahiro, Yorozu Akira, Sekiguchi Shohei, Ogi Kazuhiro, Dehari Hironari, Idogawa Masashi, Sasaki Yasushi, Tokino Takashi, Miyazaki Akihiro, Suzuki Hiromu	4. 巻 11
2. 論文標題 DLEU1 promotes oral squamous cell carcinoma progression by activating interferon-stimulated genes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-99736-5	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 Fujisawa Ryosuke, Iwaya Takeshi, Endo Fumitaka, Idogawa Masashi, Sasaki Noriyuki, Hiraki Hayato, Tange Shoichiro, Hirano Tomomi, Koizumi Yuka, Abe Masakazu, Takahashi Tomoko, Yaegashi Mizunori, Akiyama Yuji, Masuda Mari, Sasaki Akira, Takahashi Fumiaki, Sasaki Yasushi, Tokino Takashi, Nishizuka Satoshi S	4. 巻 42
2. 論文標題 Early dynamics of circulating tumor DNA predict chemotherapy responses for patients with esophageal cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Carcinogenesis	6. 最初と最後の頁 1239 ~ 1249
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/carcin/bgab088	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 Idogawa Masashi, Koizumi Masayo, Hirano Tomomi, Tange Shoichiro, Nakase Hiroshi, Tokino Takashi	4. 巻 22
2. 論文標題 Dead or alive? Pitfall of survival analysis with TCGA datasets	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Biology & Therapy	6. 最初と最後の頁 527 ~ 528
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15384047.2021.1979845	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 Tanimizu Naoki, Ichinohe Norihisa, Sasaki Yasushi, Itoh Tohru, Sudo Ryo, Yamaguchi Tomoko, Katsuda Takeshi, Ninomiya Takafumi, Tokino Takashi, Ochiya Takahiro, Miyajima Atsushi, Mitaka Toshihiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Generation of functional liver organoids on combining hepatocytes and cholangiocytes with hepatobiliary connections ex vivo	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-23575-1	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 Minowa Tomoyuki, Hida Tokimasa, Horimoto Kohei, Kato Junji, Kamiya Takafumi, Sugita Shintaro, Idogawa Masashi, Saida Toshiaki, Hasegawa Tadashi, Tokino Takashi, Uhara Hisashi	4. 巻 31
2. 論文標題 ALK-positive atypical Spitz tumour with conspicuous rosette-like structures	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 256 ~ 258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2021.3997	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 Minowa Tomoyuki, Kamiya Takafumi, Hida Tokimasa, Okura Masae, Kato Junji, Idogawa Masashi, Tange Shoichiro, Hirano Tomomi, Tokino Takashi, Uhara Hisashi	4. 巻 48
2. 論文標題 Genetic analyses of a secondary poroma and trichoblastoma in a mutated sebaceous nevus <i>HRAS</i>	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 1268 ~ 1272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15919	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 Iwaya Takeshi, Endo Fumitaka, Takahashi Fumiaki, Tokino Takashi, Sasaki Yasushi, Nishizuka Satoshi S.	4. 巻 160
2. 論文標題 Frequent Tumor Burden Monitoring of Esophageal Squamous Cell Carcinoma With Circulating Tumor DNA Using Individually Designed Digital Polymerase Chain Reaction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 463 ~ 465.e4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.gastro.2020.09.035	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 Idogawa Masashi, Tange Shoichiro, Nakase Hiroshi, Tokino Takashi	4. 巻 71
2. 論文標題 Interactive Web-based Graphs of Coronavirus Disease 2019 Cases and Deaths per Population by Country	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 902 ~ 903
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cid/ciaa500	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 Yokose Takahiro, Kitago Minoru, Matsuda Sachiko, Sasaki Yasushi, Masugi Yohei, Nakamura Yuki, Shinoda Masahiro, Yagi Hiroshi, Abe Yuta, Oshima Go, Horii Shutaro, Yusuke Fujita, Nakano Yutaka, Endo Yutaka, Abe Kodai, Tokino Takashi, Kitagawa Yuko	4. 巻 111
2. 論文標題 Combination of KRAS and SMAD4 mutations in formalin fixed paraffin embedded tissues as a biomarker for pancreatic cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2174 ~ 2182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14425	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 Udagawa Chihiro, Sasaki Yasushi, Tanizawa Yasuhiro, Suemizu Hiroshi, Ohnishi Yasuyuki, Nakamura Yasukazu, Tokino Takashi, Zembutsu Hitoshi	4. 巻 15
2. 論文標題 Whole-exome sequencing of 79 xenografts as a potential approach for the identification of genetic variants associated with sensitivity to cytotoxic anticancer drugs	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0239614
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0239614	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 Nakanishi H, Sawada T, Kaizaki Y, Ota R, Suzuki H, Yamamoto E, Aoki H, Eizuka M, Hasatani K, Takahashi N, Inagaki S, Ebi M, Kato H, Kubota E, Kataoka H, Takahashi S, Tokino T, Minamoto T, Sugai T, Sasaki Y	4. 巻 15
2. 論文標題 Significance of gene mutations in the Wnt signaling pathway in traditional serrated adenomas of the colon and rectum	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0229262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0229262	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 Ota R, Sawada T, Tsuyama S, Sasaki Y, Suzuki H, Kaizaki Y, Hasatani K, Yamamoto E, Nakanishi H, Inagaki S, Tsuji S, Yoshida N, Doyama H, Minato H, Nakamura K, Kasashima S, Kubota E, Kataoka H, Tokino T, Yao T, Minamoto T	4. 巻 252
2. 論文標題 Integrated genetic and epigenetic analysis of cancer related genes in non ampullary duodenal adenomas and intramucosal adenocarcinomas	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 330 ~ 342
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/path.5529	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 Ishiguro Kazuya, Sasaki Yasushi, Takagi Yoshitake, Niinuma Takeshi, Suzuki Hiromu, Tokino Takashi, Hayashi Toshiaki, Takahashi Tohru, Igarashi Tetsuyuki, Matsuno Yoshihiro	4. 巻 99
2. 論文標題 Aggressive variant of splenic marginal zone lymphoma characterized using a cancer panel test and treated with rituximab-containing chemotherapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e21938 ~ e21938
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000021938	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 Yoshimoto Yuya, Sasaki Yasushi, Murata Kazutoshi, Noda Shin-ei, Miyasaka Yuhei, Hamamoto Junko, Furuya Mio, Hirato Junko, Suzuki Yoshiyuki, Ohno Tatsuya, Tokino Takashi, Oike Takahiro, Nakano Takashi	4. 巻 159
2. 論文標題 Mutation profiling of uterine cervical cancer patients treated with definitive radiotherapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gynecologic Oncology	6. 最初と最後の頁 546 ~ 553
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/J.ygyno.2020.08.020	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 Hida Tokimasa, Idogawa Masashi, Okura Masae, Sugita Shintaro, Sugawara Taro, Sasaki Yasushi, Tokino Takashi, Yamashita Toshiharu, Uhara Hisashi	4. 巻 47
2. 論文標題 Genetic analyses of mosaic neurofibromatosis type 1 with giant café au lait macule, plexiform neurofibroma and multiple melanocytic nevi	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 658 ~ 662
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15327	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 Hida Tokimasa, Idogawa Masashi, Ishikawa Aki, Mizukami Miyako, Kato Junji, Sumikawa Yasuyuki, Okura Masae, Tokino Takashi, Uhara Hisashi	4. 巻 30
2. 論文標題 Neurofibromatosis type 1 without cutaneous neurofibromas: a rare genotype-phenotype correlation?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 608 ~ 609
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2020.3861	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 Suzuki Natsumi, Idogawa Masashi, Tange Shoichiro, Ohashi Tomoko, Sasaki Yasushi, Nakase Hiroshi, Tokino Takashi	4. 巻 39
2. 論文標題 p53-induced ARVCF modulates the splicing landscape and supports the tumor suppressive function of p53	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 2202 ~ 2211
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-019-1133-7	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 Idogawa Masashi, Nakase Hiroshi, Sasaki Yasushi, Tokino Takashi	4. 巻 2019
2. 論文標題 Prognostic Effect of Long Noncoding RNA NEAT1 Expression Depends on p53 Mutation Status in Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Oncology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2019/4368068	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 Idogawa Masashi, Hida Tokimasa, Tanaka Toshiaki, Ohira Noriaki, Tange Shoichiro, Sasaki Yasushi, Uhara Hisashi, Masumori Naoya, Tokino Takashi, Natori Hiroshi	4. 巻 21
2. 論文標題 Renal angiomyolipoma (AML) harboring a missense mutation of TSC2 with copy-neutral loss of heterozygosity (CN-LOH)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Biology & Therapy	6. 最初と最後の頁 315 ~ 319
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15384047.2019.1702406	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 Ogi Kazuhiro, Kobayashi Junichi, Nakagaki Takafumi, Okamoto Junya, Koike Kazushige, Hirokawa Naoki, Someya Masanori, Sakamoto Hiroki, Takada Kohichi, Tokino Takashi, Sasaki Yasushi, Hiratsuka Hiroyoshi, Miyazaki Akihiro	4. 巻 102
2. 論文標題 Chemotherapy after progression on nivolumab is essential for responders with genetic alterations of driver gene: Review of two recurrent/metastatic oral squamous cell carcinoma patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oral Oncology	6. 最初と最後の頁 104509 ~ 104509
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.oraloncology.2019.104509	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 Yusuke, Matsuda Sachiko, Sasaki Yasushi, Masugi Yohei, Kitago Minoru, Yagi Hiroshi, Abe Yuta, Shinoda Masahiro, Tokino Takashi, Sakamoto Michie, Kitagawa Yuko	4. 巻 111
2. 論文標題 Pathogenesis of multiple pancreatic cancers involves multicentric carcinogenesis and intrapancreatic metastasis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 739 ~ 748
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14268	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 Niinuma Takeshi, Kitajima Hiroshi, Kai Masahiro, Yamamoto Eiichiro, Yorozu Akira, Ishiguro Kazuya, Sasaki Hajime, Sudo Gota, Toyota Mutsumi, Hatahira Tomo, Maruyama Reo, Tokino Takashi, Nakase Hiroshi, Sugai Tamotsu, Suzuki Hiromu	4. 巻 11
2. 論文標題 UHRF1 depletion and HDAC inhibition reactivate epigenetically silenced genes in colorectal cancer cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Epigenetics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13148-019-0668-3	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 Shindo T, Hirobe M, Adachi Y, Sasaki Y, Tokino T, Masumori N	4. 巻 8
2. 論文標題 Genomic characterization for familial cases with urothelial carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int Cancer Conf J	6. 最初と最後の頁 185 ~ 189
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13691-019-00381-7	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 Darwis NDM, Nachankar A, Sasaki Y, Matsui T, Noda SE, Murata K, Tamaki T, Ando K, Okonogi N, Shiba S, Irie D, Kaminuma T, Kumazawa T, Anakura M, Yamashita S, Hirakawa T, Kakoti S, Hirota Y, Tokino T, Iwase A, Ohno T, Shibata A, Oike T, Nakano T	4. 巻 20
2. 論文標題 FGFR Signaling as a Candidate Therapeutic Target for Cancers Resistant to Carbon Ion Radiotherapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 4563 ~ 4563
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20184563	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 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

札幌医科大学医学部フロンティア医学研究所ゲノム医科学部門ホームページ
<https://web.sapmed.ac.jp/canmol/>

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