

令和 5 年 5 月 30 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03820

研究課題名(和文) 婦人科悪性腫瘍における深層学習を利用したクロマチン3次元構造のマルチモーダル解析

研究課題名(英文) Multimodal analysis of chromatin 3D structure using deep learning in gynecological malignancies

研究代表者

曾根 献文 (Sone, Kenbun)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：90598872

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 16,790,000円

研究成果の概要(和文)：我々は婦人科悪性腫瘍を対象とし、多層的なヒストン修飾が及ぼすクロマチンの変化を解析する事により、主に以下の研究を行った。婦人科癌におけるヒストンメチル化酵素SETD8の治療標的の可能性について：SETD8が子宮体癌、卵巣漿液性癌において発現が亢進した、SETD8を抑制すると、H4K20メチル化を介して特定の癌抑制遺伝子が亢進する事によりアポトーシスが誘導された。子宮体癌におけるPRMT6-ERVネットワークを標的とした新規治療法の開発について：子宮体癌においてPRMT6の高発現が認められ、その抑制はヒストン修飾を介して内因性レトロウイルスを上昇させる事によりアポトーシスを誘導した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒトゲノム計画が終了し、がん研究においてもゲノムの網羅的解析が進んでいるにも関わらず、がんの解明、根治には至っていない。その大きな理由としてエピゲノム、特にヒストン修飾の解析が進んでいない事が挙げられる。本研究によりヒストン修飾が癌化、その進展に関わることがChIP-seq法等のエピゲノム解析により示唆された。また婦人科癌においてヒストン修飾が新たな治療標的となり得ることがわかり、ゲノムを超えた新規治療標的薬開発の一旦を担う研究であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We conducted the following studies on gynecological malignancies, mainly by analyzing the effects of multilayered histone modifications on chromatin changes. We analyzed the following studies: (1) Potential therapeutic targets of the histone methyltransferase SETD8 in gynecological cancers: SETD8 was upregulated in endometrial and ovarian serous carcinomas, and suppression of SETD8 induced apoptosis by upregulating specific tumor suppressor genes via H4K20 methylation. (2) Novel therapy targeting PRMT6-ERV network in uterine carcinoma: High expression of PRMT6 was observed in endometrial carcinoma, and its suppression induced apoptosis by upregulating endogenous retroviruses through histone modification.

研究分野：エピゲノム

キーワード：エピゲノム ヒストン修飾 子宮体癌 卵巣癌

## 1. 研究開始当初の背景

ヒトゲノム計画が終了し、がん研究においてもゲノムの網羅的解析が進んでいるにもかかわらず、がんの解明、根治には至っていない。その大きな理由としてエピゲノム、特にヒストン修飾の解析が進んでいない事が挙げられる。エピゲノムの分子生物学的メカニズムは DNA メチル化とヒストン修飾の 2 つに大きく分類される。両者の違いは DNA メチル化が単一の遺伝子発現を抑えるのみであるが、ヒストン修飾は多層的な修飾からなり、クロマチン構造を立体的に変化させ転写活性を調節することにより、より高次的に遺伝子発現を制御している。ヒストン修飾はヒストン修飾酵素と脱修飾酵素からなり、それらが治療標的である可能性は近年、数多く報告されている。未解明のもう一つの理由としてはヒストン修飾による遺伝子調節は多層的で、クロマチンの 3 次元構造も考慮する必要があり、現状の解析法では困難である事が挙げられる。

## 2. 研究の目的

我々は婦人科悪性腫瘍を対象とし、多層的なヒストン修飾が及ぼすクロマチンの変化を解析する事により、がん化、がんの進展メカニズムを解明する。また多種類のヒストン修飾、クロマチンの変化、臨床情報についてマルチモーダル解析を行った。以上の事を明らかにするために ChIP-seq 法、RNA-seq 法、人工知能による深層学習といった最先端の技術を駆使して解析を行った。本研究は大きく分けて以下の 2 つに分けられる。婦人科癌におけるヒストンメチル化酵素 SETD8 の治療標的の可能性について 子宮体癌における PRMT6-ERV ネットワークを標的とした新規治療法の開発について

## 3. 研究の方法

婦人科癌におけるヒストンメチル化酵素 SETD8 の治療標的の可能性について

ヒストン H4 リジン 20 (H4K20) や p53 などの非ヒストン蛋白をメチル化するヒストンメチル化酵素 SET ドメイン含有蛋白 8 (SETD8) は、ヒト発がんにおいて重要な役割を担っている。我々は、卵巣漿液性癌、子宮内膜癌における SETD8 の関与とその治療可能性を明らかにし、SETD8 が H4K20 メチル化および p53 シグナル伝達経路を介して制御する下流遺伝子を特定することを目的とした。まず子宮体癌臨床検体における発現解析により卵巣漿液性癌、子宮体癌において治療標的となりうるヒストンメチル化酵素の同定を行う。次に同定された遺伝子のノックダウンや阻害剤により抗腫瘍効果の検討を行う。さらに ChIP-seq, RNA-seq を行い、ヒストンメチル化が調節する下流遺伝子を同定する。また下流遺伝子を同定し、重要遺伝子を絞り込む過程にて人工知能による機械学習を用いて解析を行い、重要遺伝子の絞り込みを行い、それらの遺伝子に関しても機能解析を行った。

子宮体癌における PRMT6-ERV ネットワークを標的とした新規治療法の開発について

PRMT6 は、様々な種類の癌で過剰発現している。エピゲノムが内因性レトロウイルス(ERV)の発現を制御し、がんに関連するインターフェロンシグナルを活性化する。我々は、Assay ChIP-seq 法と RNA-seq 法 を含むエピゲノムマルチオミクス解析により、PRMT6 阻害の抗腫瘍効果と子宮内膜がん (EC) における PRMT6 の役割について検討した。EC における PRMT6 の発現は、RT-qPCR 法および免疫組織学的染色法を用いて解析した。PRMT6 発現の予後への影響については、免疫組織学的染色を用いて評価した。PRMT6 ノックダウン (KD) の効果については、細胞生存率とアポトーシスアッセイを用い、エピゲノムへの影響については、H3K27ac 抗体の ChIP-seq と RNA-seq を用いて検討した。最後に、マルチオミクス解析により同定された下流標的を評価した。

## 4. 研究成果

婦人科癌におけるヒストンメチル化酵素 SETD8 の治療標的の可能性について

リアルタイム PCR 法と免疫化学染色により子宮体癌、卵巣漿液性癌において正常検体と比較して発現の上昇が認められた。次に SETD8 抑制による細胞増殖抑制効果を検討した。子宮体癌細胞株、卵巣漿液性癌に対して siRNA 法にて SETD8 をノックダウンしたところ、H4 リジン 20 番目のメチル化の減少とともに有意な細胞増殖抑制効果が認められた。さらに SETD8

選択的阻害剤である UNC0379 を子宮体癌細胞株、卵巣漿液性癌細胞株に添加するとノックダウン実験と同様に H4 リジン 20 番目のメチル化シグナルの低下に伴い、細胞増殖抑制が認められた。また SETD8 抑制による細胞増殖抑制のメカニズムを検討するため、アポトーシス細胞を検出する Annexin assay を施行した。SETD8 抑制によりアポトーシス細胞増加が認められたことから、SETD8 は子宮体癌、卵巣漿液性癌の治療標的となりうることが示唆される。次に SETD8 を抑制した子宮体癌細胞株と抑制していないコントロールの細胞株を用い、ChIP-seq 法、RNA-seq 法を行った。まず RNA-seq の結果であるが、SETD8 ノックダウンにより発現が上昇した遺伝子は 1522 遺伝子、発現が低下した遺伝子は 335 遺伝子が同定された。この結果より SETD8 を抑制した子宮体癌細胞株に計 1857 遺伝子の有意な変動が認められた。次に ChIP-seq 法を行った。方法としては SETD8 を siRNA 法により抑制した子宮体癌細胞株と、抑制されていないコントロールの子宮体癌細胞株のクロマチンを断片化し、H4 リジン 20 番目のメチル化抗体で免疫沈降後、DNA 精製し次世代シーケンサーで解析を行った。RNA-seq で有意に変動した遺伝子と ChIP-seq データを組み合わせることにより、H4 リジン 20 番目のメチル化の標的遺伝子が 72 遺伝子同定された。SETD8 ノックダウンにて遺伝子発現が上昇していることから H4K20 メチル化は遺伝子発現を抑制している事が示唆される。これまでの既報より H4K20 のメチル化の役割は DNA 複製促進であったが、今回新たに遺伝子調節機能が同定された。次に ChIP-PCR 法を用い、ChIP-seq で同定された遺伝子群が本当にヒストンメチル化によって調節されているかを確認する必要があるが、ChIP-PCR 法は実験手順が煩雑のため 72 遺伝子をすべて行うのは現実的に困難である。そこで 72 遺伝子から重要遺伝子を絞る必要があり、その絞り込みに本検討において人工知能を用いた解析を行った。本検討において、機械学習法としてランダムフォレスト法という機械学習法を用いた。子宮体癌患者の TCGA データベースを使用し、ランダムフォレスト法を用い解析した。具体的には子宮体癌患者における H4 リジン 20 番目のメチル化が調整する 72 遺伝子の発現量と全生存期間、無再発生存期間から予後に重要な遺伝子を抽出した。その中から本検討において KIAA1324、TP73 を解析した。ChIP-seq 法、ChIP-PCR 法の結果であるが SETD8 ノックダウンにおいて KIAA1324 領域の遺伝子調節シグナルの低下が認められた。子宮体癌患者の TCGA データベースから Kaplan-Meier 生存曲線を作成し検討した所、KIAA1324 の発現と全生存期間の間に負の相関が認められた。また蛋白レベルの確認では子宮体癌細胞株に SETD8 阻害剤を添加するとヒストン H4 リジン 20 番目のメチル化のシグナルが減少し、KIAA1324 が上昇、GRP78 が減少しアポトーシスのマーカーである Cleaved PARP の上昇が認められた。また当院の臨床検体においては正常子宮内膜、子宮類内膜癌 G1、類内膜癌 G3 とリスクが上がるに従って、発現の低下が認められた。次に TP73 について検討を行った。KIAA1324 と同様に ChIP-seq 法、ChIP-PCR 法で確認し、H4 リジン 20 番目のメチル化によって調整されている事がわかった。子宮体癌患者における TCGA データベースから KIAA1324 同様、TP73 の発現が低いほど予後不良である事がわかった。また SETD8 阻害剤において H4 リジン 20 番目のメチル化の減少とともに TP73 の上昇、アポトーシス誘導が認められた。蛍光免疫染色においても SETD8 ノックダウンによって TP73 の発現亢進とアポトーシス細胞が認められた。

#### 子宮体癌における PRMT6-ERV ネットワークを標的とした新規治療法の開発について

PRMT6 は EC で過剰発現しており、予後不良と関連していた。PRMT6-KD はヒストン低メチル化を誘導し、細胞増殖抑制とアポトーシスを誘導した。ChIP-seq 法により、PRMT6 がヒストン修飾を通じてインターフェロンとアポトーシスに関連するゲノム領域を制御していることが明らかになった。RNA-seq データから、PRMT6-KD 後にインターフェロン関連経路が変化し、NKX6-1 や PIK3R1 などの腫瘍抑制遺伝子の発現が増加することがわかった。RT-qPCR では、インターフェロンシグナルを活性化する 8 つの ERV 遺伝子が PRMT6-KD によって発現亢進されることが示された。このデータから、PRMT6 を阻害すると、ERV によって活性化されたインターフェロンシグナルを通じてアポトーシスが誘導されることが示唆された。PRMT6 は腫瘍抑制遺伝子を制御しており、子宮体癌の新規治療ターゲットとなる可能性が示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 0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 Sone Kenbun, Toyohara Yusuke, Taguchi Ayumi, Miyamoto Yuichiro, Tanikawa Michihiro, Uchino Mori Mayuyo, Iriyama Takayuki, Tsuruga Tetsushi, Osuga Yutaka	4. 巻 47
2. 論文標題 Application of artificial intelligence in gynecologic malignancies: A review	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 2577 ~ 2585
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.14818	査読の有無 無
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 Kaneko Syuzo, Mitsuyama Toutai, Shiraishi Kouya, Ikawa Noriko, Shozu Kanto, Dozen Ai, Machino Hidenori, Asada Ken, Komatsu Masaaki, Kukita Asako, Sone Kenbun et al	4. 巻 13
2. 論文標題 Genome-Wide Chromatin Analysis of FFPE Tissues Using a Dual-Arm Robot with Clinical Potential	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 2126 ~ 2126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13092126	査読の有無 無
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 Yamaguchi Kohej, Matsumoto Yoko, Suzuki Ryo, Nishida Haruka, Omata Daiki, Inaba Hirofumi, Kukita Asako, Tanikawa Michihiro, Sone Kenbun, Oda Katsutoshi, Osuga Yutaka, Maruyama Kazuo, Fujii Tomoyuki	4. 巻 112
2. 論文標題 Enhanced antitumor activity of combined lipid bubble ultrasound and anticancer drugs in gynecological cervical cancers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2493 ~ 2503
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14907	査読の有無 無
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 Kawata Akira, Taguchi Ayumi, Baba Satoshi, Miyamoto Yuichiro, Tanikawa Michihiro, Sone Kenbun, Tsuruga Tetsushi, Mori Mayuyo, Oda Katsutoshi, Kawana Kei, Osuga Yutaka, Fujii Tomoyuki	4. 巻 26
2. 論文標題 A low preoperative albumin-to-globulin ratio is a negative prognostic factor in patients with surgically treated cervical cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 980 ~ 985
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-021-01861-8	査読の有無 無
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 Yamaguchi Kohei, Hiraike Osamu, Iwaki Haruna, Matsumiya Kazuki, Nakamura Noriko, Sone Kenbun, Ohta Seiichi, Osuga Yutaka, Ito Taichi	4. 巻 18
2. 論文標題 Intraperitoneal Administration of a Cisplatin-Loaded Nanogel through a Hybrid System Containing an Alginate Acid-Based Nanogel and an In Situ Cross-Linkable Hydrogel for Peritoneal Dissemination of Ovarian Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 4090 ~ 4098
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.molpharmaceut.1c00514	査読の有無 無
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 Haruka, Iriyama Takayuki, Sayama Seisuke, Inaoka Naoko, Suzuki Kensuke, Yoshikawa Midori, Ichinose Mari, Sone Kenbun, Kumasawa Keiichi, Nagamatsu Takeshi, Fujisawa Takao, Naguro Isao, Ichijo Hidenori, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 115
2. 論文標題 Elevated placental histone H3K4 methylation via upregulated histone methyltransferases SETD1A and SMYD3 in preeclampsia and its possible involvement in hypoxia-induced pathophysiological process	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Placenta	6. 最初と最後の頁 60 ~ 69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.placenta.2021.09.009	査読の有無 無
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 Nara Katsuhiko, Taguchi Ayumi, Tojima Yuri, Miyamoto Yuichiro, Tanikawa Michihiro, Sone Kenbun, Mori Mayuyo, Tsuruga Tetsushi, Yamamoto Takehito, Takenaka Ryosuke, Takada Tappei, Osuga Yutaka, Suzuki Hiroshi	4. 巻 26
2. 論文標題 History of whole pelvis plus para-aortic radiation is a risk factor associated with febrile neutropenia during chemotherapy for recurrent cervical cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 1759 ~ 1766
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-021-01950-8	査読の有無 無
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 Inoue Futaba, Sone Kenbun, Toyohara Yusuke, Tanimoto Saki, Takahashi Yu, Kusakabe Misako, Kukita Asako, Honjoh Harunori, Nishijima Akira, Taguchi Ayumi, Miyamoto Yuichiro, Tanikawa Michihiro, Iriyama Takayuki, Uchino Mayuyo-mori, Tsuruga Tetsushi, Wada-Hiraike Osamu, Oda Katsutoshi, Osuga Yutaka	4. 巻 601
2. 論文標題 Histone arginine methyltransferase CARM1 selective inhibitor TP-064 induces apoptosis in endometrial cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 123 ~ 128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.02.086	査読の有無 無
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 Machino Hidenori, Kaneko Syuzo, Komatsu Masaaki, Ikawa Noriko, Asada Ken, Nakato Ryuichiro, Shozu Kanto, Dozen Ai, Sone Kenbun, Yoshida Hiroshi, Kato Tomoyasu, Oda Katsutoshi, Osuga Yutaka, Fujii Tomoyuki, von Kuedell Gottfried, Saloura Vassiliki, Hamamoto Ryuji	4. 巻 5
2. 論文標題 The metabolic stress-activated checkpoint LKB1-MARK3 axis acts as a tumor suppressor in high-grade serous ovarian carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 NA
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-021-02992-4	査読の有無 無
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 Kawata Yoshiko, Nagasaka Kazunori, Oda Katsutoshi, Makii Chinami, Takeuchi Makoto, Oki Shinya, Honjo Harunori, Kojima Machiko, Miyagawa Yuko, Taguchi Ayumi, Tanikawa Michihiro, Sone Kenbun, Hiraike Haruko, Matsumoto Yoko, Wada Hiraike Osamu, Ayabe Takuya, Osuga Yutaka, Fujii Tomoyuki	4. 巻 111
2. 論文標題 Effect of murine double minute 2 inhibitors in preclinical models of advanced clear cell carcinomas originating from ovaries and kidneys	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3824 ~ 3834
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14583	査読の有無 無
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 Sone Kenbun, Eguchi Satoko, Asada Kayo, Inoue Futaba, Miyamoto Yuichiro, Tanikawa Michihiro, Tsuruga Tetsushi, Mori-Uchino Mayuyo, Matsumoto Yoko, Hiraike-Wada Osamu, Oda Katsutoshi, Osuga Yutaka, Fujii Tomoyuki	4. 巻 13
2. 論文標題 Usefulness of biopsy by office hysteroscopy for endometrial cancer: A case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 141 ~ 145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mco.2020.2053	査読の有無 無
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 Toyohara Yusuke, Sone Kenbun, Nishida Haruka, Taguchi Ayumi, Miyamoto Yuichiro, Tanikawa Michihiro, Mori Mayuyo, Tsuruga Tetsushi, Matsumoto Yoko, Oda Katsutoshi, Osuga Yutaka, Fujii Tomoyuki	4. 巻 46
2. 論文標題 Desensitization strategy for hypersensitivity reactions to carboplatin in five patients with gynecological cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 2298 ~ 2304
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.14443	査読の有無 無
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 Kojima Machiko, Sone Kenbun, Oda Katsutoshi, Hamamoto Ryuji, Kaneko Syuzo, Oki Shinya, Kukita Asako, Kawata Akira, Honjoh Harunori, Kawata Yoshiko, Kashiya Tomoko, Sato Masakazu, Taguchi Ayumi, Miyamoto Yuichiro, Tanikawa Michihiro, Tsuruga Tetsushi, Nagasaka Kazunori, Wada-Hiraike Osamu, Osuga Yutaka, Fujii Tomoyuki	4. 巻 20
2. 論文標題 The histone methyltransferase SMYD2 is a novel therapeutic target for the induction of apoptosis in ovarian clear cell carcinoma cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 1 ~ 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2020.12014	査読の有無 無
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 Wada Miku, Kukita Asako, Sone Kenbun, Hamamoto Ryuji, Kaneko Syuzo, Komatsu Masaaki, Takahashi Yu, Inoue Futaba, Kojima Machiko, Honjoh Harunori, Taguchi Ayumi, Kashiya Tomoko, Miyamoto Yuichiro, Tanikawa Michihiro, Tsuruga Tetsushi, Mori-Uchino Mayuyo, Wada-Hiraike Osamu, Osuga Yutaka, Fujii Tomoyuki	4. 巻 10
2. 論文標題 Epigenetic Modifier SETDB1 as a Therapeutic Target for High-Grade Serous Ovarian Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 1686 ~ 1686
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom10121686	査読の有無 無
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 Kawata Akira, Taguchi Ayumi, Baba Satoshi, Miyamoto Yuichiro, Tanikawa Michihiro, Sone Kenbun, Tsuruga Tetsushi, Mori Mayuyo, Oda Katsutoshi, Kawana Kei, Osuga Yutaka, Fujii Tomoyuki	4. 巻 26
2. 論文標題 A low preoperative albumin-to-globulin ratio is a negative prognostic factor in patients with surgically treated cervical cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 980 ~ 985
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-021-01861-8	査読の有無 無
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 Kukita Asako, Sone Kenbun, Kaneko Syuzo et al.	4. 巻 14
2. 論文標題 The Histone Methyltransferase SETD8 Regulates the Expression of Tumor Suppressor Genes via H4K20 Methylation and the p53 Signaling Pathway in Endometrial Cancer Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 5367 ~ 5367
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14215367	査読の有無 無
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0件

〔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
研究分担者	田口 歩  (Taguchi Ayumi)  (60756782)	東京大学・医学部附属病院・助教    (12601)	

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