

令和 5 年 6 月 17 日現在

機関番号：72609

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07318

研究課題名(和文) 癌関連遺伝子に体細胞変異を有する子宮内膜上皮細胞の分子表現型特性

研究課題名(英文) Molecular characterization of normal endometrial epithelial cells with cancer-associated gene mutations

研究代表者

中岡 博史(Nakaoka, Hirofumi)

公益財団法人佐々木研究所・附属研究所・部長

研究者番号：70611193

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)：正常子宮内膜の上皮細胞において癌関連遺伝子に体細胞変異が高頻度で認められること、同一の変異クローンに由来する上皮細胞が子宮内膜の広範な領域を占有していることが分かった。三次元イメージング解析により、子宮内膜基底層付近に網目状構造が存在することを明らかにした。さらに、網目状構造を共有する腺管が同一祖先細胞クローンに由来することを示し、子宮内膜組織における上皮細胞の空間的増殖メカニズムに基底層付近の網目状構造が関与していることを実証した。さらに、空間的位置情報を維持した状態で採取した腺管についてDNA・RNA同時解析を行うことができる実験系を確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

月経による子宮内膜の組織再生を繰り返す過程において、一見正常な子宮内膜において癌関連遺伝子の体細胞変異を有する上皮細胞が蓄積していくことが分かった。三次元イメージング解析とゲノム解析によって、癌関連遺伝子に変異を有する上皮細胞が空間的に増殖するメカニズムを明らかにした。癌関連遺伝子に体細胞変異を有し、空間的に増殖する上皮細胞の特徴を明らかにするため、網羅的遺伝子発現解析を行った。子宮内膜症、子宮腺筋症、子宮体癌や卵巣癌といった子宮内膜組織に関連する疾患の発症機序を理解するための重要な知見が得られた。

研究成果の概要(英文)：We showed that somatic mutations in cancer-associated genes accumulated in the human normal endometrial epithelium. Endometrial glands with cancer-associated gene mutations spatially expanded in the substantial areas of the endometrium. By using three-dimensional imaging analysis, we discovered the plexus network-like glandular structure at the bottom of the endometrium ran horizontally along the muscular layer, and several branches rose from the structure toward the luminal epithelium. Moreover, mutant clones detected in the vertical glands diversify by acquiring additional mutations. These results suggest that clonal expansions through the network-like structures are involved in the mechanism by which mutant clones extend their territories. By extracting both DNA and RNA, we conducted transcriptome analysis for the single endometrial glands whose mutation profiles and spatial information were available.

研究分野：ゲノム医科学

キーワード：子宮内膜 癌関連遺伝子 体細胞変異 クローン性増殖 ゲノム解析 トランスクリプトーム解析

1. 研究開始当初の背景

癌において高頻度に体細胞変異が認められる遺伝子は“癌関連遺伝子”と総称され、その機能欠失・亢進が癌発症メカニズムに寄与していると考えられている。TCGA(The Cancer Genome Atlas)を代表とする大規模な国際共同研究によって、次世代シーケンサーを用いたゲノム解析が実施され、癌関連遺伝子が次々に同定されている(Bailey et al., Cell 2018)。しかし、TCGAは既に発症した癌患者の腫瘍を対象としているため、がん発症における初期のゲノム変化を捉えられない。従来、癌関連遺伝子における体細胞変異は癌を引き起こすドライバーとして考えられてきたが、造血細胞、皮膚、食道、大腸などの様々なヒト正常組織において、癌関連遺伝子に体細胞変異が多数存在することが報告されている(Martincorena & Campbell, Science 2015)。発癌に至る初期のゲノム変化を理解するためには、ヒト正常組織や前がん病変を用いたアプローチが有効であると考えられる。

我々は先行研究において、卵巣癌の発症母地である子宮内膜症のみならず、子宮内膜増殖症や子宮体癌の病変が認められない、形態学的に正常な子宮内膜組織において、癌関連遺伝子に体細胞変異が生じていることを世界に先駆けて報告した(Suda & Nakaoka et al., Cell Rep 2018)。先行研究を通じて、子宮内膜組織における最小の機能単位である腺管を単離し、次世代シーケンサーを用いたゲノム解析を行う実験手法を確立してきた。

正常組織において変異クローンが蓄積・増殖するメカニズムには、組織の形態学的特性が深く関与している可能性が考えられるが、癌関連遺伝子に変異を有する細胞クローンが組織という三次元空間において蓄積・増殖するメカニズムについて明らかにされていない。また、癌関連遺伝子に体細胞変異を有する細胞クローンの機能的特性や正常組織に及ぼす影響については未解明である。

2. 研究の目的

予備的検討において、病理学的に異型や悪性所見が観察されないにもかかわらず、全く同じ体細胞変異プロファイルを有する上皮細胞からなる腺管が子宮内膜の広範囲に分布している症例が認められた。月経周期に応じて組織再生を繰り返すうちに、癌関連遺伝子に体細胞変異を有する上皮細胞が過剰な増殖能を獲得して子宮内膜の広範囲を占有するに至ったのではないかと考えた。正常な子宮内膜から採取した腺管では大規模なゲノム構造異常やコピー数変化はほとんど起きていないことから、エピジェネティックな変化による遺伝子発現レベルの変化が空間的な増殖を誘導する分子表現型特性ではないかという仮説を立てた。ゲノム解析、網羅的遺伝子発現解析およびオープンクロマチン領域解析を行うことで、癌関連遺伝子に変異を獲得し、過剰な増殖能を獲得した上皮細胞の分子表現型特性について検討し、子宮内膜を起源とする婦人科疾患(子宮内膜増殖症、子宮内膜症、子宮腺筋症、子宮体癌、卵巣癌)の発症機序を解明することが本研究の目的である。

3. 研究の方法

臨床的に婦人科良性疾患および子宮頸部上皮内腫瘍と診断され、治療として子宮全摘術を受ける方のみを対象とし、手術時に子宮内膜組織を採取する。研究協力機関である新潟大学医学部産科婦人科教室の榎本隆之教授、吉原弘祐研究准教授、須田一暁助手、山口真奈子医師が子宮内膜組織収集、申請者が単一腺管からの核酸抽出、シーケンス実験およびバイオインフォマティクス解析を担当する。

(1) 加齢や累積月経回数と体細胞変異負荷との関連を検討するため、21歳から53歳までの多様な年齢区分に属する女性から採取した891本の腺管を採取し、単一腺管ゲノム解析によって体細胞変異プロファイリングを行った。

(2) 同一細胞クローンに由来する腺管が子宮内膜という三次元空間の広範囲に分布している可能性を評価するため、子宮全摘術によって切除した内膜を格子状に区切り、腺管の空間的位置情報を保持した状態で単一腺管を分離し、ゲノム解析を行った。4人の女性から提供を受けた子宮内膜を7~48の格子状区域に細分化し、各区域から3~20本の腺管を単離した。区域に紐づけされた451本の腺管について体細胞変異プロファイリングを行った。

(3) 子宮内膜の基底層付近に存在する網目状構造(地下茎構造)が、正常子宮内膜における上皮細胞クローンの空間的増殖メカニズムに関与しているという仮説を実証するため、43歳の女性から提供を受けた子宮内膜の凍結検体から連続切片を作成し、イメージング解析によって、地下茎構造を共有する腺管を同定した。レーザーマイクロダイセクション法によって地下茎構造と地下茎構造から派生する複数腺管の上皮細胞成分を選択的に回収し、全ゲノムシーケンス解析を行った。

(4) 癌関連遺伝子に変異を獲得した正常細胞の機能的特性を明らかにするため、体細胞変異プロファイルを取得したものと同一の腺管についてRNAシーケンシングを行い、トランスクリプトーム解析を行った。癌関連遺伝子の保有状態に応じて変化する遺伝子発現パターンや影響を受ける生物学的経路について検討を行った。また、単一腺管レベルでATAC(Assay for

transposase-accessible chromatin with sequencing)シーケンシングを行う。ATAC シーケンシングは核内に存在する転写因子などの高分子が DNA に近接することができる度合い、すなわち、クロマチン接近可能性を測定し、オープンクロマチン領域を同定するための手法である (Buenrostro et al. Nat Methods 2013)。

4. 研究成果

(1) 21 歳から 53 歳までの多様な年齢区分に属する女性から採取した 891 本の腺管に対して体細胞変異プロファイリングを行った。まず、同定された体細胞変異を塩基置換パターンによって分類し、変異シグナチャー解析によって (Alexandrov et al. Nature 2020)、子宮内膜腺管において体細胞変異を生じさせる生物学的過程や関連する要因について検討した。その結果、clock-like signature と呼ばれ、加齢と共に増加する塩基置換パターン (SBS1、SBS5) と活性酸素種による DNA 損傷を示唆する塩基置換パターン (SBS18) を示す体細胞変異が高頻度に認められた。各被験者の体細胞変異の負荷は年齢と強い正の相関を示した。また、初潮年齢が早い女性は変異負荷が高くなる傾向が認められた。さらに、SBS1 を特徴づける NpCpG サイトにおける C から T への塩基置換が年齢や累積月経回数と強い正の相関を示すことが分かった。これらの結果は、月経周期に応じて組織再生が繰り返されることによって、子宮内膜上皮細胞に体細胞変異が蓄積されていくことを示唆している。

解析を実施した正常子宮内膜腺管 891 本のうち、半数以上において、PIK3CA、KRAS、FBXW7、PIK3R1、PPP2R1A、PTEN、ARID1A、FGFR2、TP53、ARHGAP35 などの癌関連遺伝子に体細胞変異が認められた。これら遺伝子における体細胞変異はアミノ酸置換を伴うものが大部分であり、コードされるタンパク質の重要な機能的ドメインに位置していた。子宮内膜組織において、がん関連遺伝子変異を有する上皮細胞クローンが選択的有利性を示すか否かについて評価するため、集団・進化遺伝学で用いられる遺伝子の進化速度を表す指標である dN/dS 比 (非同義置換速度と同義置換速度の比) を推定した。がん関連遺伝子を除く遺伝子における dN/dS 比は 1.2 であり、中立的な進化状態を示した。一方、TCGA によって同定された婦人科がん関連遺伝子では dN/dS 比は 16.2 と有意に高い値を示した。さらに、個々の遺伝子レベルでみると、KRAS、PIK3CA、PPP2R1A、FBXW7、PIK3R1、TP53、FGFR2、ARID1A、ARID5B、ARHGAP35 は有意に高い dN/dS 比の値を示し、これら遺伝子に非同義置換を有する細胞クローンは、子宮内膜において選択的に有利であり、正の選択を受けていることが分かった。

がん関連遺伝子変異によって選択的優位性を獲得した細胞クローンは、高い増殖能を有し、子宮内膜の広範な領域を占有するように進展していく可能性が考えられる。そこで、全摘術によって切除した子宮内膜を格子状に区切り、腺管の空間的位置情報を保持した状態で単一腺管を分離し、ゲノム解析を行った。このことで、同一の体細胞変異プロファイルを有する腺管が分布する領域について評価することができる。子宮内膜を格子状区域に細分化し、各区域から複数の腺管を単離し、区域に紐づけされた腺管について体細胞変異プロファイリングを行った。その結果、同一の体細胞変異プロファイルを有する腺管が、同じ区域内や隣接する区域にまたがって分布していることが分かった。顕著な例としては、分布域が 5 mm 四方の 6 区域に及んでいる細胞クローンが認められた。さらに、複数区域の大部分の腺管で loss-of-heterozygosity を伴う PTEN 機能欠失型変異を共有している症例も認められた。これら症例は子宮内膜増殖症や子宮体がんには罹患しておらず、病理学的にも異型や悪性を疑う所見は認められなかった。一方、体細胞変異プロファイルが共通する腺管は同一区域内に限られていて、区域を越えて広い領域を占有するクローンが認められない症例も観察された。広範な領域を占有する細胞クローンの有無には個人差があると考えられる。これらの結果から、正常な子宮内膜において、病理学的な肉眼的観察では捉えられないレベルで分子表現型に変化が生じており、選択的優位性を獲得した上皮細胞の潜在的なクローン性増殖が進行している可能性が推察された。

空間的に離れた位置に存在する複数の腺管が同一の体細胞変異を共有している、つまり、同一の細胞クローンに由来していることが明らかになった。同一の細胞クローンを起源とする複数の腺管が空間的に離れた位置に分布している現象の背景となるメカニズムを明らかにする必要があったと考えた。そこで、子宮内膜組織における上皮細胞の走行について三次元イメージング解析を行った。CUBIC (Clear, Unobstructed Brain Imaging Cocktails and Computational analysis) 法により透明化し (Tainaka et al. Cell Rep 2018)、上皮細胞をサイトケラチン 7 抗体で免疫蛍光染色した子宮内膜組織をシート照明型蛍光顕微鏡で観察することにより、三次元イメージングを取得した。三次元イメージング解析の結果、子宮内膜基底層付近に網目状構造を呈する上皮細胞が存在し、網目状構造を起点として複数の腺管が内腔に向かって分布していることを発見した。網目状構造は筋層に沿うように走行しており、その形態が植物の地下茎構造を想起させることから、網目状構造を呈する子宮内膜上皮を地下茎構造と名付けた。また、地下茎構造は月経時に剥離せずに残存することから、月経時の組織再生に重要な役割を果たしていることが示唆された (Yamaguchi et al., iScience 2021)。

植物の地下茎が水平方向に成育域を拡大するように、同一の細胞クローン由来の上皮細胞が増殖し、占有領域を広げていく可能性が考えられた。その仮説を検証するため、43 歳女性の正常子宮内膜を用いて、凍結組織から連続切片を作成し、上皮細胞の連続性を精査した。地下茎構造および地下茎構造を共有する腺管をレーザーマイクロダイセクションで選択的に採取し、全ゲノムシーケンスによる体細胞変異プロファイリングを行った。2 つの独立した地下茎構造およ

び地下茎構造と連続性を示す複数の腺管を採取した。また、いずれのグループとも連続性が認められない腺管についても解析を行った。ゲノムワイドな体細胞変異プロファイル、がん関連遺伝子の体細胞変異プロファイル、いずれにおいても地下茎構造を共有する腺管群は同一の体細胞変異を保有しており、それぞれ固有の変異クローンに由来することが分かった。これらの結果から、正常子宮内膜における変異クローンは地下茎構造を介して空間的に増殖することが実証された。さらに興味深いことに、地下茎構造を共有する腺管の全てに共通する体細胞変異が認められると同時に、地下茎構造において近接する腺管の間だけで共通する体細胞変異も認められた。このことから、地下茎構造に存在する子宮内膜幹細胞が、自己複製と細胞分化によって地下茎構造を進展させる過程で、新たに体細胞変異を獲得することによって、地下茎構造および地下茎構造から派生する腺管に局所的な多様性をもたらしていることが推察された。

我々の研究結果に基づき、子宮内膜において体細胞変異を有する細胞クローンが空間的に増殖するメカニズムについて下記のようなモデルを提唱した。月経による剥離と再生を繰り返す過程で地下茎構造が形成される。月経時に子宮内膜機能層は剥離するが、基底層に位置する地下茎構造が残存し、地下茎構造を起点として機能層が再生される。子宮内膜上皮の幹細胞/前駆細胞は地下茎構造の中に存在しており、がん関連遺伝子変異によって高い増殖能を獲得した細胞クローンが組織再生に有利となり、地下茎構造を介して占有領域を拡大していくと考えられる (Yamaguchi & Nakaoka et al., Nat Commun 2022)。

さらに、上述のようにゲノム解析によって体細胞変異プロファイリングを行った腺管に対して、同時に抽出した RNA を用いてトランスクリプトーム解析を行った。PIK3CA、KRAS、FBXW7、PIK3R1、PPP2R1A、PTEN、ARID1A、FGFR2、TP53、ARHGAP35 などの癌関連遺伝子変異の保有状態によって変化する遺伝子発現パターン、空間的増殖の有無によって変化する遺伝子発現パターンを同定した。遺伝子発現レベルの変化を ATAC シーケンシングによるオープンクロマチン領域との関連について精査し、子宮内膜における変異クローンの空間的増殖メカニズムに關するエピジェネティックな転写制御機構を明らかにすべく、バイオインフォマティクス解析を行っている。

< 引用文献 >

- (1) Bailey et al. Comprehensive Characterization of Cancer Driver Genes and Mutations. *Cell*. 2018 Apr 5;173(2):371-385.
- (2) Martincorena, Campbell. Somatic mutation in cancer and normal cells. *Science*. 2015 Sep 25;349(6255):1483-9.
- (3) Suda, Nakaoka et al. Clonal Expansion and Diversification of Cancer-Associated Mutations in Endometriosis and Normal Endometrium. *Cell Rep*. 2018 Aug 14;24(7):1777-1789.
- (4) Buenrostro et al. Transposition of native chromatin for fast and sensitive epigenomic profiling of open chromatin, DNA-binding proteins and nucleosome position. *Nat Methods*. 2013 Dec;10(12):1213-8.
- (5) Alexandrov et al. The repertoire of mutational signatures in human cancer. *Nature*. 2020 Feb;578(7793):94-101.
- (6) Tainaka et al. Chemical Landscape for Tissue Clearing Based on Hydrophilic Reagents. *Cell Rep*. 2018 Aug 21;24(8):2196-2210.e9.
- (7) Yamaguchi et al. Three-dimensional understanding of the morphological complexity of the human uterine endometrium. *iScience*. 2021 Mar 2;24(4):102258.
- (8) Yamaguchi, Nakaoka et al. Spatiotemporal dynamics of clonal selection and diversification in normal endometrial epithelium. *Nat Commun*. 2022 Feb 17;13(1):943.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Rose Mathew Maria, Dhamodharan Shankar, Revathidevi Sundaramoorthy, Chakkarappan Sundaram Reddy, Jagadeesan Mani G, Subbiah Shanmugam, Nakaoka Hirofumi, Inoue Ituro, Murugan Avaniyapuram Kannan, Munirajan Arasambattu Kannan	4. 巻 264-265
2. 論文標題 High incidence of PI3K pathway gene mutations in South Indian cervical cancers	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Genetics	6. 最初と最後の頁 100 ~ 108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cancergen.2022.05.002	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 Revathidevi Sundaramoorthy, Nakaoka Hirofumi, Suda Kazuaki, Fujito Naoko, Munirajan Arasambattu Kannan, Yoshihara Kosuke, Enomoto Takayuki, Inoue Ituro	4. 巻 67
2. 論文標題 APOBEC mediated mutagenesis drives genomic heterogeneity in endometriosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 323 ~ 329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-021-01003-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 Yamaguchi Manako, Nakaoka Hirofumi, Suda Kazuaki, Yoshihara Kosuke, Ishiguro Tatsuya, Yachida Nozomi, Saito Kyota, Ueda Haruka, Sugino Kentaro, Mori Yutaro, Yamawaki Kaoru, Tamura Ryo, Revathidevi Sundaramoorthy, Motoyama Teiichi, Tainaka Kazuki, Verhaak Roel G. W., Inoue Ituro, Enomoto Takayuki	4. 巻 13
2. 論文標題 Spatiotemporal dynamics of clonal selection and diversification in normal endometrial epithelium	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 943
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-28568-2	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 Yachida Nozomi, Yoshihara Kosuke, Suda Kazuaki, Nakaoka Hirofumi, Ueda Haruka, Sugino Kentaro, Yamaguchi Manako, Mori Yutaro, Yamawaki Kaoru, Tamura Ryo, Ishiguro Tatsuya, Kase Hiroaki, Motoyama Teiichi, Enomoto Takayuki	4. 巻 112
2. 論文標題 Biological significance of <i>KRAS</i> mutant allele expression in ovarian endometriosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2020 ~ 2032
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14871	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 Yamaguchi Manako, Yoshihara Kosuke, Suda Kazuaki, Nakaoka Hirofumi, Yachida Nozomi, Ueda Haruka, Sugino Kentaro, Mori Yutaro, Yamawaki Kaoru, Tamura Ryo, Ishiguro Tatsuya, Motoyama Teiichi, Watanabe Yu, Okuda Shujiro, Tainaka Kazuki, Enomoto Takayuki	4. 巻 24
2. 論文標題 Three-dimensional understanding of the morphological complexity of the human uterine endometrium	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 102258 ~ 102258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2021.102258	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 Tamura Ryo, Yoshihara Kosuke, Nakaoka Hirofumi, Yachida Nozomi, Yamaguchi Manako, Suda Kazuaki, Ishiguro Tatsuya, Nishino Koji, Ichikawa Hiroshi, Homma Keiichi, Kikuchi Akira, Ueda Yutaka, Takei Yuji, Fujiwara Hiroyuki, Motoyama Teiichi, Okuda Shujiro, Wakai Toshifumi, Inoue Ituro, Enomoto Takayuki	4. 巻 39
2. 論文標題 XCL1 expression correlates with CD8-positive T cells infiltration and PD-L1 expression in squamous cell carcinoma arising from mature cystic teratoma of the ovary	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 3541 ~ 3554
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-020-1237-0	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 Hata Chihiro, Nakaoka Hirofumi, Xiang Yu, Wang Dong, Yang Anping, Liu Dahai, Liu Fang, Zou Qingfeng, Wei Li, Zheng Ke, Inoue Ituro, You Hua	4. 巻 65
2. 論文標題 Germline mutations of multiple breast cancer-related genes are differentially associated with triple-negative breast cancers and prognostic factors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 577 ~ 587
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-020-0729-7	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 Suda Kazuaki, Cruz Diaz Luis Antonio, Yoshihara Kosuke, Nakaoka Hirofumi, Yachida Nozomi, Motoyama Teiichi, Inoue Ituro, Enomoto Takayuki	4. 巻 111
2. 論文標題 Clonal lineage from normal endometrium to ovarian clear cell carcinoma through ovarian endometriosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3000 ~ 3009
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14507	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 Yachida Nozomi, Yoshihara Kosuke, Suda Kazuaki, Nakaoka Hirofumi, Ueda Haruka, Sugino Kentaro, Yamaguchi Manako, Mori Yutaro, Yamawaki Kaoru, Tamura Ryo, Ishiguro Tatsuya, Isobe Masanori, Motoyama Teiichi, Inoue Ituro, Enomoto Takayuki	4. 巻 10
2. 論文標題 ARID1A protein expression is retained in ovarian endometriosis with ARID1A loss-of-function mutations: implication for the two-hit hypothesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 14260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-71273-7	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 Ito Jumpei, Kimura Izumi, Soper Andrew, Coudray Alexandre, Koyanagi Yoshio, Nakaoka Hirofumi, Inoue Ituro, Turelli Priscilla, Trono Didier, Sato Kei	4. 巻 6
2. 論文標題 Endogenous retroviruses drive KRAB zinc-finger protein family expression for tumor suppression	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eabc3020
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.abc3020	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3件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 中岡博史
2. 発表標題 Somatic mutations in normal endometrium and carcinogenic risk
3. 学会等名 第81回 日本癌学会学術総会・日本がん疫学・分子疫学研究会との合同シンポジウム・疫学者が抱えるジレンマ エビデンスに関わる様々なギャップを考える。（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中岡博史
2. 発表標題 正常子宮内膜における癌関連遺伝子変異のクローン性増殖
3. 学会等名 第43回日本エンドメトリオーシス学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中岡博史、井ノ上逸朗
2. 発表標題 正常子宮内膜に潜む癌関連遺伝子に体細胞変異を獲得した細胞クローン
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第66回大会/第28回日本遺伝子診療学会大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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