

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K17653

研究課題名(和文) RNA編集でCold tumorをHot tumorにする新規癌免疫療法の探求

研究課題名(英文) Exploring Novel Cancer Immunotherapy to Turn Cold Tumors into Hot Tumors by RNA Editing

研究代表者

重安 邦俊 (Shigeyasu, Kunitoshi)

岡山大学・大学病院・助教

研究者番号：70544071

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：大腸癌(CRC)の多くはマイクロサテライト安定型(MSS)であり、免疫チェックポイント阻害剤(ICI)に対する奏効率が低いことが多い。本研究では、化学放射線療法(CRT)によって人工的にRNA編集を誘導し、MSS CRCにネオアンチゲンを生成させた。オキサリプラチン(OX)を含むCRTはADAR1を誘導することによりRNA編集レベルを上昇させた。CAPOX(カペシタビン+OX)放射線療法を受けたCRC患者では、手術のみを受けたCRC患者のADAR1発現と比較して、ADAR1のアップレギュレーションが示された。OXによるCRTは、ネオアンチゲン候補であるサイクリンIのRNA編集を促進した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、CRTによるRNA編集を用いてエピジェネティックな多様性を制御する方法についての新しい証拠を提供するものである。本研究は、CRC患者、特に局所進行直腸癌における免疫療法のためのRNA編集の生物学的および臨床的意義を強調するものである。我々の知見は、OXを用いたCRTがICIに対する免疫反応性を促進する効果的な治療法であることを示唆している。特に、この技術は直腸癌患者におけるwatch and wait療法として有用である。

研究成果の概要(英文)：Most cases of colorectal cancers (CRCs) are microsatellite stable (MSS), which frequently demonstrate lower response rates to immune checkpoint inhibitors (ICIs). In this study, RNA editing was induced artificially by chemoradiation therapy (CRT) to generate neoantigens in MSS CRCs. Although ADAR1 expression was low in MSS CRC, CRT including oxaliplatin (OX) treatment upregulated RNA editing levels by inducing ADAR1. Immunohistochemistry analyses showed the upregulation of ADAR1 in patients with CRC treated with CAPOX (capecitabine + OX) radiation therapy relative to ADAR1 expression in patients with CRC treated only by surgery ($p < 0.001$). Compared with other regimens, CRT with OX effectively induced RNA editing in MSS CRC cell lines (HT29 and Caco2, $p < 0.001$) via the induction of type 1 interferon-triggered ADAR1 expression. CRT with OX promoted the RNA editing of cyclin I, a neoantigen candidate.

研究分野：Epigenetics

キーワード：RNA編集 ネオアンチゲン 大腸癌 直腸癌 化学放射線療法 ADAR1 オキサリプラチン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

(本研究の報告内容は、下記の論文で発表された。Figure 番号はオリジナル論文をご参照頂きたい。)

1. Komatsu Y, Shigeyasu K, Yano S, Takeda S, Takahashi K, Hata N, et al. RNA editing facilitates the enhanced production of neoantigens during the simultaneous administration of oxaliplatin and radiotherapy in colorectal cancer. Scientific reports. 2022;12(1):13540. Epub 2022/08/09.

1. 研究開始当初の背景

大腸癌 (CRC) は、米国で癌関連死の 2 番目に多い原因である。しかし、ここ数十年で蓄積されたエビデンスから、分子標的治療が CRC 患者の生存期間を延長できることが示唆されている。免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) は癌治療における "ゲームチェンジャー" として登場した。CRC 治療において、ICI は主にマイクロサテライト不安定性高値 (MSI-H) 腫瘍を示すミスマッチ修復欠損 CRC に反応する。しかし、CRC の 85% 近くはマイクロサテライト安定型 (MSS) であり、ICI に対する奏効率が低いことが多い。この現象の理由の一つは、腫瘍変異負荷 (TMB) の違いである。MSS の CRC は MSI-H の CRC よりも TMB が低い。そのため、細胞傷害性 T リンパ球はネオアンチゲン (腫瘍 DNA に特定の変異が生じたときに癌細胞上に形成されるタンパク質) を標的とすることができず、その結果、"コールド"、すなわち免疫原性のない腫瘍 (すなわち、浸潤 T 細胞をほとんど含まない腫瘍) が生じる。最近の研究努力は、Cold tumor を "Hot tumor" (すなわち、T 細胞の浸潤を特徴とする腫瘍) に変化させるメカニズムを明らかにすることを目的としている。このような背景から、RNA 編集は MSS CRC においてネオアンチゲン産生を増加させ、免疫原性の低い腫瘍を人為的に免疫原性の高いホットな腫瘍に変化させる重要なプロセスの一つとして浮上してきた。

RNA 編集は、RNA 修飾を介してアミノ酸配列を変化させることによって新抗原を生成する、最近同定されたエピジェネティックなメカニズムである。最近、12 種類のがんを対象とした包括的な RNA 編集ネオアンチゲンプロファイル解析が発表された。アデノシンからイノシンへの RNA 編集は、RNA に作用するアデノシンデアミナーゼ (ADAR) として知られる酵素群によって媒介される。RNA 編集はがん細胞でネオアンチゲンが産生されるメカニズムであるが、ICI に対する反応性の改善につながる。しかし、RNA 編集が制御され、ネオアンチゲンが産生される過程はまだ不明である。

本研究では、RNA 編集をどのように制御すれば、免疫原的にコールドな腫瘍をホットな腫瘍に変えることができるかが示された。化学療法や放射線療法などの既存の治療によって RNA 編集が誘導されるかどうかを、臨床検体と in-vitro 実験モデルを用いて明らかにした。オキサリプラチン (OX) を含む化学放射線療法 (CRT) は、1 型インターフェロンによって誘発される RNA 編集酵素 ADAR1 を誘導することによって、RNA 編集レベルをアップレギュレートすることが示された。特筆すべきことに、OX を用いた CRT はサイクリン I (CCNI) の RNA 編集を促進した。CCNI は以前、黒色腫患者において RNA 編集によって誘導される新抗原候補であると報告されている。我々の結果は、OX-CRT レジメンによって活性化された RNA 編集によってネオアンチゲンが人為的に誘導される可能性を示唆している。このエピジェネティックな修飾は、免疫療法中の MSS CRC における TMB の低下を補う可能性もある。従って、本研究は CRC における CRT と ICI の併用療法に新たな分子基盤を提供するものである。

2. 研究の目的

CRT によるネオアンチゲン誘導の臨床応用のための前臨床研究

3. 研究の方法

患者とサンプル採取

本研究では、Cancer Genome Atlas (TCGA) データセット (<https://cancergenome.nih.gov/>) から得た CRC 検体 512 例と、岡山大学病院から得た臨床検体 31 例 (CAPOX-RT11 例、FOLFOXIRI10 例、手術のみ 10 例) の合計 543 例を解析した。

IHC 分析

パラフィン包埋切片をキシレンおよびエタノールを用いて脱パラフィンし、H2O2 を用いて内因性ペルオキシダーゼ活性を除去した。組織を 121 で 15 分間オートクレーブして抗原を回収した後、スライドを抗 ADAR1 抗体 (1:100 希釈; Abcam, Cambridge, MA, USA) を用いて一晩インキュベートした。EnVision+ Dual Link Kit (DAKO, Carpinteria, CA, USA) を用いて発色させ、スライドをヘマトキシリンで対比染色した。陰性コントロールも並行して行った。ADAR1 染

色のレベルは、強度スコア（1, 非常に弱い; 2, 弱い; 3, 中間; 4, 強い; および 5, 非常に強い）を用いて評価した。このスコアは、検体および使用した抗体の性質について盲検化された3人の独立した研究者によって3回採点された。

RNA 編集部位特異的定量ポリメラーゼ連鎖反応 (RESSq-PCR)

AZIN1、GLI1、APOBEC3D の RNA 編集の程度は、RESSq-PCR を用いて解析した。野生型および編集された AZIN1、GLI1、APOBEC3D の配列に特異的なプライマーを設計した。Ct 値の差に基づき、編集配列と野生型配列の比を式 $2^{-(Ct\ Edited - Ct\ Wild-type)}$ を用いて算出した。

PrimeTime 5'ヌクレアーゼアッセイによる CCNI RNA 編集の定量化

CCNI の RNA 編集の程度は、PrimeTime 5' Nuclease Assay (IDT, Coralville, IA, USA) を用いて分析した。野生型と編集型 CCNI 配列に特異的なプライマーを設計した。Ct 値の差に基づき、編集配列と野生型配列の比を式 $2^{-(Ct\ Edited - Ct\ Wild-type)}$ を用いて計算した。

化学療法と放射線療法

細胞は、 $5\ \mu\text{M}$ の 5-FU、 $5\ \mu\text{M}$ の CPT-11、または $30\ \mu\text{M}$ の OX を添加した培地で 48 時間培養した。放射線療法は 8Gy または 16Gy の単回線量で行った。

ウェスタン免疫ブロッティング

抗 ADAR1 抗体 ($1:2,000$ 希釈; ab88574, Abcam) と抗 α -アクチン抗体 ($1:5,000$ 希釈; A5441, MilliporeSigma) を用いた。

in vivo 分析

異種移植腫瘍モデルを樹立するために、Colon26 細胞株 (マウス CRC 細胞株) を 12 匹のマウスの左右脇腹に皮下注射した (5×10^6 cells/注射部位) $100\ \mu\text{l}$ のマトリゲル (Corning 社製)。注射後 4 週間マウスをモニターし、1 週間ごとに皮下腫瘍を測定した。注射後 4 週目にすべての動物を犠牲にした。CRT のプロトコールは以下の通りであった: OX: $200\ \mu\text{g}$ 、1 日目、8 日目および 15 日目に腹腔内投与; 放射線: 2Gy、1 日目、2 日目、3 日目、8 日目、9 日目、10 日目、15 日目、16 日目および 17 日目。

統計分析

結果は平均値 \pm 標準偏差で示した。統計解析には JMP ソフトウェア (ver.10.0, SAS Institute Inc. 群間の差は、Wilcoxon 符号順位検定、 χ^2 検定、Steel 検定を適宜用いて推定した。群間の相関はスピアマンの順位相関分析を用いて解析した。p 値はすべて両側で、0.05 未満を統計的に有意とみなした。

4. 研究成果

ADAR1 は CMS1 および MSI CRC で発現が上昇している

遺伝子発現レベルでの不均一性に基づく分類である CRC のコンセンサス分子サブタイプ (CMS) サブグループと免疫関連マーカーが関連するかどうかを評価した。MSI の CRC は CMS1 に分類される。MSI の状態、CMS の分類、および免疫療法のためのネオアンチゲンの新たな供給源となりうる RNA 編集の関係をまず分析した。

CMS1 に分類された CRC 患者は強い免疫活性化を示し、細胞傷害性 T 細胞の表面マーカーである CD8 の発現が上昇した ($p < 0.01$; 図 1A)。さらに、プログラム細胞死 1 (PD-1) とプログラム細胞死リガンド 1 (PD-L1) (ともに $p < 0.001$) が CMS1 CRC で発現上昇していた。PD-1 と PD-L1 はともにがん免疫療法の予測マーカーとして知られており、CMS1 CRC が ICI と高い親和性を持つことを示唆している。これは主に、MSI CRC がネオアンチゲンに富み、CMS1 に分類されることによる。

次に、RNA 編集酵素 ADAR1 の発現パターンを評価した。ADAR1 は RNA 編集によってネオアンチゲンを産生できるからである。ADAR1 は他のサブタイプと比較して、CMS1 CRC でより大きく発現上昇していた ($p < 0.01$; 図 1B)。しかし、ADAR1 の増幅レベルはサブタイプ間で変化しなかったことから、CMS1 CRC における ADAR1 アップレギュレーションの原因は遺伝的増幅ではなく、むしろ転写活性化であることが示唆された。さらに、ADAR1 は MSI CRC において、MSS CRC における発現と比較してアップレギュレートされた ($p < 0.001$; 図 1C)。このように、ADAR1 は MSI または CMS1 CRC で発現が上昇し、ICI と高い親和性を示すようであるが、これはおそらく RNA 編集が転写後様式でネオアンチゲンを産生するためであろう。すなわち、ミスマッチ修復の欠損に基づく高い TMB と、高い RNA 編集活性に基づくエピジェネティックな多様性である。ADAR1 は CD8 ($r = 0.50$, $p < 0.001$)、PD-1 ($r = 0.51$, $p < 0.001$)、PD-L1 ($r = 0.61$, $p < 0.001$);

図 1D)と正の相関を示し、ADAR1 のアップレギュレーションが CRC に対する免疫学的反応と関連している可能性を示す証拠となった。実際、ADAR1 の発現増加は、乳がん患者における腫瘍浸潤リンパ球の増加とも関連している。ICI を用いて治療された高 RNA 編集腫瘍を有する患者は、メラノーマにおいてより良好な予後を示している。これらの結果を総合すると、ADAR1 の人工的なアップレギュレーションと、それに続く RNA 編集の促進およびネオアンチゲンの産生は、MSS CRCs における ICI に対する反応を改善する可能性がある。

ADAR1 は CRT を受けた CRC で発現が上昇する

バイオインフォマティクス解析の結果、RNA 編集酵素 ADAR1 の発現増加は免疫原性反応の増加と関連していることが明らかになった。RNA 編集は、編集された CCNI を含むネオアンチゲンを生成することができる。ADAR1 の人工的なアップレギュレーションは、がん免疫療法の改善に貢献する可能性がある。

まず、臨床検体を用いて免疫組織化学的 (IHC) 解析を行った。ADAR1 は核と細胞質の両方で発現しているため、ADAR1 の発現レベルはそれぞれのコンパートメントで別々に観察された。IHC 解析の結果、CRT (CAPOX-RT: カペシタビン + OX + RT) 治療を受けた CRC では ADAR1 が強く染色された (図 2A)。ADAR1 は、正常粘膜または未治療の CRC と比較して、CRT を投与した CRC の核で発現が上昇した (いずれも $p < 0.001$; 図 2B)。ADAR1 はまた、CRT 処理した CRC の細胞質で、正常粘膜と比較して ($p < 0.001$) 発現が上昇したが、未処理の CRC では上昇しなかった (図 2C)。これらの結果を総合すると、CRT (CAPOX-RT) 処理した CRC では、未処理の CRC と比較して、核の ADAR1 のみが優先的に発現上昇していることが示された。いわゆる PANoptosis の観点からは、ADAR1 の位置が問題となる。細胞質 ADAR1 は PANoptosis と腫瘍免疫を抑制する。CRT によって ADAR1 の発現が増加するにもかかわらず、顕著な増加は核でのみ認められる。しかし、核における RNA 編集を介した新抗原産生の間、この発現は PANoptosis の抑制には十分ではない。核における ADAR1 の発現レベルと、CRT 処理した CRC における周囲のリンパ球集団 ($r = 0.74$, $p < 0.05$) との間にも正の相関が見られた。このことは、核における ADAR1 発現が CRT 症例において免疫原性効果を有することを示唆している。

CRC 細胞における ADAR1 発現と CCNI 編集は化学療法、放射線療法、CRT によって促進される

次に、ADAR1 発現の活性化に最適な化学療法レジメンを同定した。まず、化学療法によって RNA 編集が活性化されるかどうかを評価された。HT29 (ADAR1 高値) および Caco2 (ADAR1 低値) CRC 細胞を解析のために選択した。フルオロウラシル (5FU) ($p < 0.05$)、CPT-11 ($p < 0.001$)、または OX ($p < 0.01$; 図 3A) で処理した HT29 細胞では、ADAR1 が発現上昇した。CCNI RNA 編集は、5FU、CPT-11、または OX で処理した HT29 CRC 細胞においてもアップレギュレートされた ($p < 0.001$; 図 3B)。

その後、放射線によって RNA 編集が活性化されるかどうかを調べた。8Gy または 16Gy の線量で照射した HT29 細胞では、ADAR1 の発現が上昇した ($p < 0.001$; 図 3C)。CCNI の RNA 編集もまた、8Gy または 16Gy で処理した HT29 細胞でアップレギュレートされた ($p < 0.01$; 図 3D)。

最後に、化学療法と放射線を組み合わせて同様の試験を行った。ADAR1 は、5FU、CPT-11、または OX ($p < 0.001$) で処理した HT29 CRC 細胞と、8Gy または 16Gy の線量の放射線で処理した HT29 CRC 細胞で発現が上昇した (図 3E)。CCNI RNA 編集もまた、5FU、CPT-11、または OX ($p < 0.001$) を用いて、放射線量 8Gy または 16Gy で処理した HT29 細胞でアップレギュレートされた (図 3F)。特筆すべきは、OX と放射線の併用療法が、CCNI 編集のアップレギュレーションを最も増大させたことである。OX は免疫原性の細胞死を導入する試薬であることが以前に報告されており、今回の結果を支持するものである。

上記の解析は、ADAR1 の発現が HT29 細胞よりも低い耐性細胞モデル (Caco2 細胞) を用いてさらに検証された。ADAR1 は、5FU で処理した Caco2 細胞ではアップレギュレートされたが ($p < 0.05$)、CPT-11 または OX で処理した細胞ではアップレギュレートされなかった (図 4A)。CCNI の RNA 編集は、5FU または CPT-11 で処理した Caco2 細胞ではアップレギュレートされたが (いずれも $p < 0.05$)、OX で処理した細胞ではアップレギュレートされなかった (図 4B)。このように、HT29 細胞とは対照的に、Caco2 細胞は ADAR1 誘導能の点で OX に対する抵抗性を示した。8Gy または 16Gy の線量で照射した Caco2 細胞では ADAR1 がアップレギュレートされたが ($p < 0.01$; 図 4C)。CCNI RNA 編集は 16Gy の線量でのみアップレギュレートされ ($p < 0.05$)、8Gy ではアップレギュレートされなかった (図 4D)。これらの結果は、Caco2 では ADAR1 の発現能が低いいため、OX または放射線による ADAR1 の誘導が困難である可能性を示唆している。

臨床的観点からは、安定化した RNA 編集誘導系が一般に好ましい。最後に、RNA 編集を安定的に誘導する手段として CRT を試験した。ADAR1 の発現は、5FU ($p < 0.05$)、CPT-11 ($p < 0.001$) または OX ($p < 0.001$) で、かつ 8Gy の線量で、あるいは 5FU ($p < 0.01$)、CPT-11 ($p < 0.05$)、または OX ($p < 0.001$) で、かつ 16Gy の線量で処理した Caco2 CRC 細胞で促進された (図 4E)。CCNI

の RNA 編集は、8Gy または 16Gy の線量で OX ($p < 0.05$) で処理した Caco2 CRC 細胞でもアップレギュレートされた (図 4F)。注目すべきは、OX と放射線の組み合わせのみが Caco2 細胞において CCNI の編集をアップレギュレートできたことである。

OX 療法を併用した CRT は、化学療法や放射線療法単独よりも効果的に RNA 編集を誘導する

単剤療法と比較して、OX と放射線を併用した CRT は、HT29 細胞と Caco2 細胞の両方で ADAR1 の有意なアップレギュレーションを示し、次いで CCNI の RNA 編集が促進された ($p < 0.05$; 図 5A)。したがって、ADAR1 誘導能の異なる 2 つの CRC 細胞株を用いた *in vitro* 解析から、免疫療法の標的として CCNI を含む新抗原を産生する RNA 編集を誘導するには、OX と放射線の併用が最も効果的であることが示された。

CRT は CRC 細胞においてグローバル RNA 編集を促進する

前述の傾向が CCNI だけのものなのか、あるいは他の標的にも影響を及ぼしているのかについても解析した。化学放射線による RNA 編集のアップレギュレーションは、HT29 および Caco2 細胞の他の典型的な RNA 編集部位、例えば AZIN1 ($p < 0.001$ および $p < 0.05$)、GLI1 ($p < 0.05$ および $p < 0.001$) および APOBEC3D ($p < 0.01$) でも検出された (図 5B、5C)。このように、CRT による RNA 編集は、免疫系が標的とするエピジェネティックな多様性を促進する普遍的な変化であるようだ。

CAPOX-RT は FOLFOXIRI レジメンよりも効果的に ADAR1 の発現を促進する。

われわれのがん細胞株実験から、CRT は単剤療法に比べて ADAR1 の発現と RNA 編集の両方を効果的に誘導することが明らかになったため、この現象が CRC 患者でも起こるかどうかを IHC 分析で調べた (図 6A)。

ADAR1 の発現は、FOLFOXIRI (5FU + OX + CPT-11) 化学療法で治療した CRC 病変の ADAR1 発現と比較して、OX (CAPOX-RT) を含む化学放射線療法で治療した CRC 病変でより大きく促進された ($p < 0.001$; 図 6B)。したがって、臨床検体の分析から、OX を含む CRT (CAPOX-RT) が、RNA 編集を促進するために試験された方法の中で最も優れていることが明らかになった。最後に、臨床的観点から、CRT の候補として考えられるのは、CPT-11 と RT の組み合わせである。我々はまた、HT29 細胞に対して CPT-11-RT または OX-RT を行い、ADAR1 を誘導する能力を比較した。OX-RT は CPT11-RT と比較して、ADAR1 の p110 と p150 の両方の発現を促進した (Figure 6C)。OX を含む CRT レジメンは ADAR1 の誘導に望ましい。

CRT はマウスモデルにおいてグローバル RNA 編集を促進する

in vitro 実験では CRT によって RNA 編集が促進された；CRT はネオアンチゲンとして CCNI の RNA 編集を誘導した。そこで、CRT による RNA 編集の誘導を確認するために、*in vivo* マウスモデルを用いて試験を行った (図 7A)。BALB/c マウスに Colon26 マウス CRC 細胞株を用いて異種移植片を樹立し、その後 CRT (OX-RT) を行った。

CRT はマウスモデルにおいて腫瘍の増殖を効果的に抑制することができた ($p < 0.001$ 、図 7B)。また、異種移植片腫瘍において CD8 および PD-L1 の発現のアップレギュレーション (いずれも $p < 0.01$) を誘導し、ICI との高い親和性をもたらした (図 7C)。CRT 群では ADAR1 が効果的にアップレギュレートされ ($p < 0.05$)、続いて AZIN1 ($p < 0.001$) および CCNI ($p < 0.05$) の編集が誘導された (図 7D)。このように、CRT を用いた免疫不全マウスモデルにおいて、RNA 編集が効果的に誘導された。さらに、OX を含む CRT による処置は、免疫反応性の促進およびネオアンチゲンを効果的に産生した。

CRT は RNA 編集を誘導し、編集されたタンパク質をネオアンチゲンとして産生する

CRT によって RNA 編集が誘導されるメカニズムが解明された。CRC 細胞は I 型インターフェロン (IFN) を産生することが知られている。本研究では、IFN ($p < 0.01$) および IFN ($p < 0.001$) が OX-RT CRT レジメンにより誘導された (図 8A)。ADAR1 は、I 型 IFN によって誘導されることがすでに知られている。I 型 IFN は、おそらくオートクライン系を介して CRT による ADAR1 発現と RNA 編集を活性化する (図 8B)。

本研究は、CRT が RNA 編集を介してネオアンチゲンを生成し、プロテオミクスの多様性を促進できることを示す新たな証拠を提示した (図 8C)。この技術は、特に、以前は ICI の誘導から除外されていた MSS CRC において、がん免疫療法を促進する可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Komatsu Yasuhiro, Shigeyasu Kunitoshi, Yano Shuya, et.al.,	4. 巻 12
2. 論文標題 RNA editing facilitates the enhanced production of neoantigens during the simultaneous administration of oxaliplatin and radiotherapy in colorectal cancer	5. 発行年 2022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/s41598-022-17773-0	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 Hata Nanako, Shigeyasu Kunitoshi, Umeda Yuzo, et.al.,	4. 巻 13
2. 論文標題 ADAR1 is a promising risk stratification biomarker of remnant liver recurrence after hepatic metastasectomy for colorectal cancer	5. 発行年 2023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/s41598-023-29397-z	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 Takahashi Kazutaka, Shigeyasu Kunitoshi, Kondo Yoshitaka, et.al.,	4. 巻 17
2. 論文標題 RNA Editing is a Valuable Biomarker for Predicting Carcinogenesis in Ulcerative Colitis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Crohn's and Colitis	6. 最初と最後の頁 754 ~ 766
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/ecco-jcc/jjac186	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

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小松 泰浩、重安 邦俊、武田 正、高橋 一剛、畑 七々子、吉田 一 博、矢野 修也、大原 利章、野間 和広、榎田 祐三、黒田 新士、近藤 喜太、寺石 文則、田澤 大、香川 俊輔、藤原 俊義
2. 発表標題 大腸癌化学放射線療法で活性化される RNA 編集によるネオアンチ ゲンの人工的生成
3. 学会等名 The 79th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association
4. 発表年 2020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
---------	---------