

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02706

研究課題名(和文) DICER1症候群モデルを用いたncRNAによる発がん機構の解明

研究課題名(英文) Analysis of the mechanism of ncRNA-mediated carcinogenesis using the DICER1 syndrome model

研究代表者

黒田 雅彦 (Kuroda, Masahiko)

東京医科大学・医学部・主任教授

研究者番号：80251304

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：DICER1症候群は、DICER1遺伝子の生殖細胞系列の変異により、様々な悪性・良性腫瘍を発症する家族性がん感受性症候群である。しかし、DICER1遺伝子のhot spot変異による腫瘍化の機序は未だに不明である。そこで、本研究では、DICER1症候群の患者の遺伝子型を肝臓特異的に再現する遺伝子改変マウスの作製を試みた。その結果、モデルマウスは、先天性肝線維症に類似した線維化を伴う胆管過形成、Caroli症候群に類似した嚢胞性肝腫瘍、肝内胆管癌、肝細胞癌を発症した。本マウスモデルは、DICER1変異体によって誘導される腫瘍形成の潜在的なメカニズムを解明するために有用な武器となる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで、生理的なDICER1の機能解析は、DICER1ノックアウトマウスによって行われてきた。その結果、少しずつ成熟miRNAの生合成の分子メカニズムは明らかになってきた。しかしながら、腫瘍化や発がん機構におけるmiRNAの生合成の破綻は、未だに完全に解明されていない。興味深いことに、DICER1症候群モデルマウスでは、胆管過形成や嚢胞形成の原因として知られている胆管上皮の一次繊毛の形成異常が認められた。これらの結果は、DICER1変異が欠損した一次繊毛を誘導することによって嚢胞性肝腫瘍に寄与することを示している。本研究成果は、DICER1症候群の包括的な理解を得るために有用である。

研究成果の概要(英文)：DICER1 syndrome is a familial cancer susceptibility syndrome in which germline mutations in the DICER1 gene cause a variety of malignant and benign tumours. However, the mechanism of tumourigenesis caused by hot spot mutations in the DICER1 gene remains unclear. Therefore, in this study, we attempted to generate genetically engineered mice that reproduce the genotype of DICER1 syndrome patients in a liver-specific manner. As a result, the model mice developed bile duct hyperplasia with fibrosis similar to congenital liver fibrosis, cystic liver tumours similar to Caroli syndrome, intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma. This mouse model provides a useful tool for elucidating the potential mechanisms of tumourigenesis induced by DICER1 mutants.

研究分野：分子病理学

キーワード：Dicer1症候群 miRNA 肝間葉性過誤腫 一次繊毛 PKD1 PrkcsH

1. 研究開始当初の背景

分子細胞生物学の進歩は、発がんメカニズムの解明や分子標的医薬品の開発の発展をもたらした。特に近年は、がん細胞のドライバー遺伝子に対する医薬品や免疫チェックポイント阻害剤が、福音をもたらしている。しかしながら、がん細胞集団の多様性から、耐性クローンが出現することで、未だに根治には至っていない。このがん細胞の多様性は、古典的には、Vogelstein が提唱した Chromosomal instability (CIN) によって説明される。しかし、免疫機構から逃れ、永遠に生き延びようとする細胞集団がどのようにして生まれてくるのか、また、CIN の獲得は、偶然なのか必然なのかこれまでの知識では説明は難しい。このような難題を解決する糸口として、我々はゲノムの転写産物である RNA に着目し研究を行ってきた。特に RNA の約 5 割を占める、翻訳されない non-coding RNA (ncRNA) に注目している。この ncRNA の一つである miRNA はヒトにおいて 2500 種類が同定され、多様な遺伝子の発現制御を行うことが知られている。これまでに、miRNA は様々な疾患の発症に関与していることが報告されており、特に多くのがんで miRNA の発現が大きく変化することから、がんにおける miRNA の機能および発現解析が進んでいる。がん抑制遺伝子を標的とし、がんに促進的に働く miRNA (Oncomir ; オンコミア) とがん遺伝子を標的とし、がんに抑制的に働く miRNA (tumor suppressive miRNA) が数多く報告されている。一方で、ヒトの腫瘍において miRNA の全体的な発現量は低下する。このことから、miRNA 全体はがんに対して抑制的に働いていると予測されているが、詳細は不明である。このような背景の中で、2009 年に胚細胞性に DICER1 遺伝子に変異あり、家族性に肺胸膜肺芽腫を発生する DICER1 症候群が単離同定された。興味深いことに DICER1 遺伝子変異は、遺伝子の RNaseIIIb ドメインに集中しており、その後の多くの報告から、本症候群の患者は小児期や AYA 世代において様々な小児腫瘍を発生することが明らかになった。また、最近、散発性の成人の子宮癌、卵巣癌や肝細胞癌などでも DICER1 の変異が報告された(Nat Commun 2019 10:3682, J Hepatology 2017 66:734)。以上の報告は、普遍的に発がん過程において RNAi 経路の異常がある一定の割合で存在することを意味する。一方、腫瘍発生と DICER1 変異の関連を考えると、RNaseIIIb ドメインの欠失に伴う miRNA-5p の減少と異常型の miRNA-5p の蓄積が腫瘍発生の Driver となっていることが推定される。この分子メカニズムと発がん機構の解明は、non-coding RNA と miRNA の生合成と発がんを繋ぐ、未知の腫瘍発生のメカニズムを切り開くものと考えられる。

2. 研究の目的

DICER1 症候群の発症には、二つのアレルのうち、先天的に一つのアレルの機能喪失 (Loss of Function : LOF) があり、その後、DICER1 の RNase IIIb ドメインの機能異常が必要になると考えられている。miRNA の生合成に異常がある DICER1 症候群の解明には、病態モデルが必要であるが、上記の理由から、マウスモデルの樹立は単純ではない。なぜなら、DICER1 変異体を胎生期から発現させてしまうと個体は致死となる。また、単純なノックインマウスやノックアウトマウスでは DICER1 症候群を mimic できない。そこで、我々は発生工学を用いて DICER1 症候群のマウスモデルを確立した。まず肝臓においては、DICER1 症候群でみられる、肝間葉性過誤腫の発生が確認された。また、興味深いことに、このマウスより DICER1 変異体 MEF 細胞を樹立し、RNA sequence を行った結果、正常ではみられない 30 塩基以上の異常な塩基長の non-coding RNA が細胞内に蓄積することが明らかになった。これまでの non-coding RNA の制御異常による発がんのメカニズムは、単一もしくは数種類の遺伝子に対する発現制御の観点で理解されてきた。しかし、このモデルから、広域にわたる遺伝子発現制御異常による発がんメカニズムの詳細が明らかになる可能性がある。また、発生・分化異常の形態を示す小児腫瘍の発がんメカニズムは特殊である事が推察される。したがって、このメカニズムを解明する事は、これまでにない発がんメカニズムを明らかにすることと同時に、治療法が限られた小児腫瘍の新規の標的分子、ドライバー分子の同定に繋がる独自性と創造性がある。

3. 研究の方法

(1) 肝臓特異的 DICER1 症候群モデルマウスの樹立

DICER1 症候群患者の遺伝子型を模倣したマウスを作製するために、まず DICER1G1809R 変異発現マウスを作製した。DICER1G1809R 変異は、RNase IIIb ドメイン (エクソン 25) のミスセンス変異であり、Pleuropulmonary blastoma (PPB)、嚢胞性腎腫、嚢胞性肝腫瘍などの DICER1 症候群患者に高頻度に認められる。このマウスは、Rosa26 遺伝子座のヒト DICER1G1809R 変異体を、CAG プロモーターの制御下で、Cre 組み換え依存的に発現する。Alb-Cre は、DICER1 変異体の肝臓特異的な発現を誘導するために交配を行った。

(2) 3 ヶ月齢の DICER1 症候群モデルマウスにおける肝臓表面結節、嚢胞形成、胆管過形成の発生
DICER1 変異体の表現型を明らかにするために、3 ヶ月齢のマウスの肝臓を解析した。DICER1Mut マウスと DICER1Mut;Trp53cKO マウスは、肝臓表面の結節が目立ち、肝臓の線維化

と肝硬変を示した。また、これらのマウスはまた、肝臓の縁に嚢胞を示した。Dicer1cKO、DICER1Mut、および DICER1Mut;Trp53cKO マウスは肝脾腫を示した。

(3) DICER1 症候群モデルマウスにおける ICC、肝細胞癌および多発性嚢胞性肝疾患の発症

DICER1 症候群モデルマウスは 6 ヶ月齢になると、3 ヶ月齢時よりも重度の肝表面結節と嚢胞形成を示し、ほとんどの個体で肝臓に腫瘍形成が認められた。そこで、その発症に関して解析を行った。

(4) 発がん原因候補遺伝子の同定

DICER1 症候群モデルマウスにおける発がんの原因を調べるために、1 ヶ月齢のマウスの肝臓組織サンプルに対して RNA-Seq を行った。

(5) DICER1 症候群モデルマウスの多嚢胞性肝臓の解析

生後 6 ヶ月で、DICER1Mut マウスの約 13%、DICER1Mut;Trp53cKO マウスの約 25%が PLD を形成し、嚢胞が拡大していた。DICER1 症候群の患者が嚢胞性肝腫瘍を発症したという報告があることから、多発性嚢胞を形成したマウスを詳細に解析した。

(6) DICER1 症候群モデルマウスの肝臓は胆管と一次繊毛の発達に異常を示す

次に、DICER1 症候群モデルマウスの嚢胞形成異常の原因を検討した。これまでの研究で、胆管過形成や多発性肝嚢胞は、胆管分化障害である管板奇形 (DPM) のために生じることが示されている。我々は、DICER1 症候群モデルマウスの肝臓に胆管形成不全を観察したが、これは DPM であった可能性がある。さらに、DPM は一次繊毛の異常によって引き起こされる胆管形成異常であり、肝腎嚢胞を引き起こす変異遺伝子の多くは一次繊毛を構成するタンパク質をコードしており、一次繊毛の分化異常、DPM、肝腎嚢胞形成には強い因果関係があると考えられている。そこで、DICER1 症候群モデルマウスの肝内胆管における一次繊毛に関して解析を行った。

4. 研究成果

(1) 肝臓特異的 DICER1 症候群モデルマウスの樹立

DICER1G1809R 変異発現マウスを、肝臓において Cre リコンビナーゼを用いて、Rosa26 遺伝子座への DICER1G1809R 遺伝子の挿入と loxP 部位で挟まれたネオマイシン耐性遺伝子の欠失を、サザンブロットと PCR により確認した。次に、DICER1 症候群の病変組織では、変異体の発現に加えて正常な DICER1 の欠損が観察されたので、DICER1 変異マウスと Dicer1 コンディショナルノックアウト (cKO) マウスを交配した。さらに、DICER1 症候群患者で次によく観察される遺伝的変化は p53 の変異である。したがって、Trp53 cKO マウスも同様に交配した。Dicer1cKO (Dicer1flox/flox;Alb-CreTg/+), DICER1Mut (R26LSL-DICER1G1809R KI/+, Dicer1flox/flox; Alb-CreTg/+), および DICER1Mut;Trp53cKO (R26LSL-DICER1G1809R KI/+, Dicer1flox/flox;Alb-CreTg/+;Trp53flox/flox) マウスについて、定量的 RT-PCR (qRT-PCR) 解析および免疫ブロッティングを行った。本研究では、DICER1Mut マウスおよび DICER1Mut;Trp53cKO マウスを DICER1 症候群モデルマウスと称した。マウスは予想されたメンデル比で生まれ、成体まで生存した。hDICER1 変異体遺伝子を導入した Dicer1 cKO マウスの間葉系幹細胞または胚性幹細胞を用いた以前の研究では、hDICER1 変異体は異常な miRNA-5p プロセッシングを示した。また、DICER1 変異マウスの肝臓でも miRNA-5p プロセッシングの異常が見られるかどうかを調べるために、small RNA-Seq を行った。発現レベルの高い 100 個の miRNA を miRNA-5p と miRNA-3p に分け、それらの比率を計算した。miRNA-5p の発現は、WT マウスの肝臓では 64%と高かったが、DICER1Mut マウスの肝臓では 51%と低下していた。DICER1Mut マウスの肝臓では miRNA-5p の発現は消失していたが、わずかな減少しか観察されなかった。これは、Cre 酵素の効率が不完全であることと、Cre を発現していない細胞からの miRNA-5p の混入によるものと考えられる。肝臓特異的 Dicer1 欠損マウスを解析した以前の研究では、肝臓における Dicer1 の欠損は 3 週齢で最大に達し、その後、細胞は徐々に Dicer1 が欠損していない肝細胞に置き換わっていった。これらのことから、DICER1 症候群モデルマウスの肝臓全体における遺伝子改変の影響は比較的軽いと考えられた。さらに、miRNA-5ps のうち、様々な臓器で高発現している let-7a-5p と肝臓特異的に高発現している miR-122-5p の発現を定量的に解析したところ DICER1 症候群モデルマウスの肝臓では、let-7a-5p と miR-122-5p が約半分に有意に減少していた。以上のように、DICER1 症候群患者の遺伝子型を再現したマウスの肝臓では、DICER1 症候群患者の組織と同様に、肝臓特異的に miRNA-5p の発現が有意に低下していることが示された。

(2) 3 ヶ月齢の DICER1 症候群モデルマウスにおける肝臓表面結節、嚢胞形成、胆管過形成の発生

3 ヶ月齢の DICER1 症候群モデルマウスの病理組織学的解析では、DICER1Mut マウスでは多数の異型胆管、周囲のリンパ球浸潤、嚢胞性病変が認められた。DICER1Mut;Trp53cKO マウスでは、胆管過形成はより顕著で、胆管は拡張し、一部は大きな嚢胞を生じた。これらのマウスの 3 ヶ月齢時の表現型頻度を Table 1 に示す。胆管過形成と嚢胞は Dicer1cKO マウスでも低い頻度で観察されたが、DICER1Mut マウスと DICER1Mut;Trp53cKO マウスのすべてで観察された。また、

DICER1Mut マウスは HCC を 25%、DICER1Mut;Trp53cKO マウスは ICC を 45%、HCC を 27% 発症した(Table1)。これらの結果から、DICER1 症候群の遺伝子型は、若齢マウスの肝臓において膀胱形成と胆管増殖を促進することが示唆された。

Table 1. Summary of the incidence (%) of HCC, ICC, cyst, and bile duct hyperplasia in 3-month-old DICER1 syndrome model mice.

	HCC	ICC	Cyst	Bile duct hyperplasia
WT (n=16)	0	0	0	0
Dicer1 ^{ckO} (n=19)	0	0	37	5
DICER1 ^{Mut} (n=8)	25	0	100	100
DICER1 ^{Mut} Trp53 ^{ckO} (n=11)	27	45	100	100

(3) DICER1 症候群モデルマウスにおける ICC、肝細胞癌および多発性嚢胞性肝疾患の発症

病理組織学的な解析では、胆管過形成領域の一部は胆管過形成へと拡大し、一部は腫瘍化し、肝内胆管癌(ICC)や多発性嚢胞性肝疾患 (PLD) に似た腫瘤を形成したが、Dicer cKO マウスでは観察されなかった。ICC は大きな嚢胞内に乳頭状に発生するか、肝組織内に腫瘤を形成することがわかった。病理学的解析の結果、DICER1 変異マウスは ICC を 33%、肝細胞癌を 7%、多発性嚢胞性肝疾患 (PLD) を 13% 発症した。ICC と PLD の発症率は、3 ヶ月齢時の発症率と比較して、年齢とともに急速に増加した。

(4) 発がん原因候補遺伝子の同定

RNA seq の結果では、DICER1 症候群モデルマウスの肝臓では、様々なインプリンティング遺伝子 (Igf2、H19、Ly6d、Rian、Meg3、Cdkn1c、Peg3) や Afp の発現が顕著に増加するなど、特徴的な遺伝子の発現に変化が見られた。Igf2、H19、Ly6d、Afp は、腫瘍の発生を促進することが報告されており、ヒトの肝臓がんや他のがん強く発現している。興味深いことに、IGF-2 の高発現は、肝芽腫、横紋筋肉腫、ウィルムス腫瘍を発症する Beckwith-Wiedemann 症候群の特徴である。また、DICER1 症候群のマウスモデルにおける IGF-2 の高発現と、DICER1 患者における横紋筋肉腫や Wilms 腫瘍の発生との関係を明らかにするためには、さらなる解析が必要と考えた。しかし、KEGG パスウェイ解析の結果、DICER1 症候群モデルマウスの肝臓組織では、腫瘍形成前の肝臓組織であるにもかかわらず、"Pathway in cancer" 関連遺伝子が有意に変動していた。最終的には、DICER1 症候群モデルマウスでは、これらのがん遺伝子やインプリンティング遺伝子の発現亢進が肝細胞癌や肝内胆管癌の発症の素因となる可能性が示唆されたが、決定的な原因遺伝子の同定には至らなかった。

(5) DICER1 症候群モデルマウスの多嚢胞性肝臓の解析

肉眼的には、嚢胞はブドウの房のように肥大したり、多数の嚢胞を含む小結節状の腫瘤として発生し、無色、黄色、または褐色の漿液を含んでいた。嚢胞内には壊死細胞による白色膿瘍もしばしば観察された。実質部分は正常肝組織、コラーゲンに富む胆管過形成、ICC からなる。ICC は肝実質または嚢胞内に広がる。嚢胞壁の一部は胆管上皮細胞で裏打ちされていたが、他の胆管上皮細胞は嚢胞内部に剥離し、嚢胞の拡大とともに消失した。DICER1 症候群患者の嚢胞性肝腫瘍で観察されるような厚いデスミン陽性の腔層は、これらのマウスでは形成されなかったが、デスミン陽性の細胞層が嚢胞壁に観察されることがあった。肝臓における DICER1 症候群の最初の報告は、間葉系過誤腫 (MHL) に似た間質に富んだ嚢胞性腫瘍であった。DICER1 症候群モデルマウスでは、明らかな MHL は発症しなかったが、MHL に似た間質に富んだ嚢胞組織が、嚢胞間の肝組織の線維化が進行したために部分的に形成されることがあった。これらのデータから、DICER1 症候群モデルマウスで観察された多発性肝嚢胞は、ヒトの DICER1 症候群で報告された嚢胞性肝および MHL 様腫瘍と類似した病態を示すことが明らかになった。

(6) DICER1 症候群モデルマウスの肝臓は胆管と一次繊毛の発達に異常を示す

まずはじめに一次繊毛の形態を走査型電子顕微鏡で観察したところ、DICER1Mut マウスの胆道上皮には比較的短い一次繊毛が認められた。一次繊毛の特異的抗原であるアセチルツブリンと Arl13b に対する免疫染色では、WT マウスでは比較的長い一次繊毛が認められたが、Alb-Cre ホモ接合体 DICER1Mut マウスと DICER1Mut;Trp53cKO マウスでは明らかに短い一次繊毛が多数認められた。各マウスの 200 本以上の一次繊毛の長さを測定し、3 匹のマウスのデータを合計することにより、一次繊毛の長さを統計的に比較したところ、他のすべてのグループが WT よりも有意に短い一次繊毛を示したことが確認された。特に、表現型の強い DICER1Mut マウス (Alb-CreTg/Tg) と DICER1Mut;Trp53cKO マウスでは、一次繊毛の長さが著しく短かった。これらのデータは、一次繊毛の形成異常が DPM の異常と嚢胞形成の原因である可能性を示唆した。遺伝性多発性肝嚢胞は 2 つのタイプに分けられる。第 1 のタイプは腎嚢胞を伴うもので、主に

PKD1 および PKD2 の遺伝子変異 (GANAB および DNAJB11 はまれに報告されている) によって引き起こされる常染色体優性多発性嚢胞腎症 (ADPKD)、または主に PKHD1 の遺伝子変異によって引き起こされる常染色体劣性多発性嚢胞腎症 (ARPKD) と関連している。もうひとつは腎嚢胞を認めないもので、PRKCSH、SEC63、GANAB、ALG8、SEC61B、DNAJB11、LRP5 の変異によって引き起こされる常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPLD) として知られている。そこで、DICER1 症候群モデルマウスにおける原発性繊毛の短縮と多発性肝嚢胞の原因を調べるため、発症前の 4 週齢の肝臓を用いて、これらの ADPKD、ARPKD、および ADPLD 関連遺伝子の発現を解析した。その結果、多発性肝嚢胞を発症しない WT マウスや Dicer1 cKO マウスと比較して、DICER1 症候群モデルマウスでは Pkd1 と PrkcsH が有意に発現低下している遺伝子として同定された。PKD1 は ADPKD の主要な原因遺伝子であり、腎臓と肝臓における嚢胞形成のマスターレギュレーターである。PRKCSH は PKD1 の発現に関連する遺伝子であり、ADPLD の主要な原因遺伝子である。これらの結果から、DICER1 症候群モデルマウスにおける一次繊毛の短縮と肝嚢胞は、これらの遺伝子の発現低下によって引き起こされることが示唆された。

(7)研究成果のまとめ

DICER1 症候群は、DICER1 の家族性遺伝子変異によって引き起こされる腫瘍素因症候群である。DICER1 の病原性変異体は、嚢胞性肝腫瘍を含む多くのまれな癌で発見されている。しかし、これらの変異体によって誘発される肝病変の分子メカニズムは不明なままである。本研究では、肝臓特異的 DICER1 症候群のモデルマウスを作製することにより、これらの変異体の病態をより深く理解することを目指した。このモデルマウスは、先天性肝線維症に類似した線維化を伴う胆管過形成、Caroli 症候群に類似した嚢胞性肝腫瘍、肝内胆管癌、肝細胞癌を発症した。興味深いことに、DICER1 症候群モデルマウスでは、胆管過形成や嚢胞形成の原因として知られている胆管上皮の一次繊毛の形成異常が認められた。これらの結果は、DICER1 変異が欠損した一次繊毛を誘導することによって嚢胞性肝腫瘍に寄与することを示している。本研究で作製されたマウスモデルは、DICER1 変異体によって誘導される腫瘍形成の潜在的なメカニズムを解明し、DICER1 症候群の包括的な理解を得るために有用である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計45件（うち査読付論文 43件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 37件）

1. 著者名 Keiki Oikawa, Shin-ichiro Ohno, Kana Ono, Kaito Hirao, Ayano Murakami1, Yuichirou Harada, Katsuyoshi Kumagai, Katsuko Sudo, Masakatsu Takanashi, Akio Ishikawa, Shouichirou Mineo, Koji Fujita, Tomohiro Umez, Noriko Watanabe, Yoshiki Murakami, Shinichiro Ogawa, Kris Ann Schultz, and Masahiko Kuroda	4. 巻 In press
2. 論文標題 Liver-specific DICER1-syndrome model mice develop cystic liver tumors with defective primary cilia	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 The Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 In press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/path.6320.	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 Kudo Yujin, Saito Akira, Horiuchi Tomoaki, Murakami Kotaro, Kobayashi Masaharu, Matsubayashi Jun, Nagao Toshitaka, Ohira Tatsuo, Kuroda Masahiko, Ikeda Norihiko	4. 巻 In press
2. 論文標題 Preoperative evaluation of visceral pleural invasion in peripheral lung cancer utilizing deep learning technology	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Surgery Today	6. 最初と最後の頁 In press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-024-02869-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 Nagai Kenta, Akimoto Jiro, Fukami Shinjiro, Saito Yuki, Ogawa Emiyu, Takanashi Masakatsu, Kuroda Masahiko, Kohno Michihiro	4. 巻 14
2. 論文標題 Efficacy of interstitial photodynamic therapy using talaporfin sodium and a semiconductor laser for a mouse allograft glioma model	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-024-59955-y	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 Matsunaga Kyosuke, Kikuno Muneaki, Sakamoto Hiroki, Okada Hirofumi, Hashimoto Takao, Honda Shogo, Matsubayashi Jun, Nagao Toshitaka, Yamada Yuko, Horiuchi Hajime, Kuroda Masahiko, Murayama Shigeo, Terashi Hiroo, Kohno Michihiro	4. 巻 In press
2. 論文標題 A Cerebral Embolism Caused by a Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor in a Patient with Neurofibromatosis Type 1	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 In press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.2996-23	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 Inagaki Natsuko, Okano Tomoya, Kobayashi Masatake, Fujii Masatsune, Yazaki Yoshinao, Takei Yasuyoshi, Kosuge Hisanori, Suzuki Shinji, Hayashi Takeharu, Kuroda Masahiko, Satomi Kazuhiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Pediatric hypertrophic cardiomyopathy caused by a novel TNNI3 variant	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Human Genome Variation	6. 最初と最後の頁 14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41439-024-00272-1	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 Yoshida Mayu, Matsuzaki Juntaro, Fujita Koji, Kimura Masamichi, Umezu Tomohiro, Tokuda Noi, Yamaguchi Tomoko, Kuroda Masahiko, Ochiya Takahiro, Saito Yoshimasa, Kimura Kiminori	4. 巻 14
2. 論文標題 Plasma extracellular vesicle microRNAs reflecting the therapeutic effect of the CBP/ β -catenin inhibitor PRI-724 in patients with liver cirrhosis	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6266
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-024-56942-1	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 Welsh Joshua A., Goberdhan Deborah C. I., O'Driscoll Lorraine, small RNA based cancer classification project.et.al	4. 巻 13
2. 論文標題 Minimal information for studies of extracellular vesicles (MISEV2023): From basic to advanced approaches	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Extracellular Vesicles	6. 最初と最後の頁 e12404
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jev2.12404	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 該当する

1. 著者名 Takamizawa Shigeatsu, Kojima Junya, Umezu Tomohiro, Kuroda Masahiko, Hayashi Shigehiro, Maruta Takenori, Okamoto Aikou, Nishi Hiroataka	4. 巻 20
2. 論文標題 miR-146a-5p and miR-191-5p as novel diagnostic marker candidates for ovarian clear cell carcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecular and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mco.2023.2712	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 Kurata Atsushi, Harada Yuichiro, Fujita Koji, Ohno Shin-ichiro, Takanashi Masakatsu, Yoshizawa Saeko, Nagashima Yoji, Nagao Toshitaka, Yamaguchi Junichi, Kuroda Masahiko	4. 巻 66
2. 論文標題 Smooth muscle differentiation of coronary intima in autopsy tissues after sirolimus-eluting stent implantation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cardiovascular Pathology	6. 最初と最後の頁 107554 ~ 107554
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.carpath.2023.107554	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 Umezumi Tomohiro, Tanaka Shogo, Kubo Shoji, Enomoto Masaru, Tamori Akihiro, Ochiya Takahiro, Taguchi Y. H., Kuroda Masahiko, Murakami Yoshiki	4. 巻 7
2. 論文標題 Characterization of circulating <sc>miRNAs</sc> in the treatment of primary liver tumors	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Reports	6. 最初と最後の頁 e1964
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cnr2.1964	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 Matsubara Shuya, Saito Akira, Tokuyama Naoto, Muraoka Ryu, Hashimoto Takeshi, Satake Naoya, Nagao Toshitaka, Kuroda Masahiko, Ohno Yoshio	4. 巻 13
2. 論文標題 Recurrence prediction in clear cell renal cell carcinoma using machine learning of quantitative nuclear features	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 11035
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-38097-7	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 Oikawa Kosuke, Kuroda Masahiko, Ehata Shogo	4. 巻 19
2. 論文標題 Suppression of antitumor cytokine IL24 by PRG4 and PAI?1 may promote myxoid liposarcoma cell survival	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biomedical Reports	6. 最初と最後の頁 60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/br.2023.1642	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 Miyagi Tamami, Ueda Koji, Sugimoto Masahiro, Yagi Takuya, Ito Daisuke, Yamazaki Rio, Narumi Satoshi, Hayamizu Yuhei, Uji-i Hiroshi, Kuroda Masahiko, Kanekura Kohsuke	4. 巻 26
2. 論文標題 Differential toxicity and localization of arginine-rich C9ORF72 dipeptide repeat proteins depend on de-clustering of positive charges	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 106957 ~ 106957
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2023.106957	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 Suguru Saito, Shin-ichiro Ohno, Yuichirou Harada, Yoshihiko Kanno & Masahiko Kuroda.	4. 巻 27
2. 論文標題 MiR-34a induces myofibroblast differentiation from renal fibroblasts.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology (Clin Exp Nephrol)	6. 最初と最後の頁 411-418
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-023-02329-x	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 Bin Shen, Akira Saito, Ai Ueda, Koji Fujita, Mikihiro Hashimoto, Masaharu Kobayashi, Aashiq H. Mirza, Hans Peter Graf, Eric Cosatto, Shoichi Hazama, Hiroaki Nagano, Toshitaka Nagao, Eiichi Sato, Esther Cheng, Syed AF Hoda, Takashi Ishikawa, Masahiko Kuroda.	4. 巻 9
2. 論文標題 Development of multiple AI pipeline that predict NAC response of breast cancer using H&E-stained tissues.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Pathol Clin Res	6. 最初と最後の頁 182-194
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cjp2.314.	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 Nishi Hiroataka, Ono Masanori, Ohno Shinichiro, Yamanaka Zenta, Sasaki Toru, Ohyashiki Kazuma, Ohyashiki Junko H., Kuroda Masahiko	4. 巻 45
2. 論文標題 Hypoxia-induced paclitaxel resistance in cervical cancer modulated by miR-100 targeting of USP15	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Gynecologic Oncology Reports	6. 最初と最後の頁 101138 ~ 101138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.gore.2023.101138	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 Yasuhiro Katahira, Fumihiro Murakami, Shinya Inoue, Satomi Miyakawa, Eri Sakamoto, Yuma Furusaka, Aruma Watanabe, Ami Sekine, Masahiko Kuroda, Hideaki Hasegawa, Izuru Mizoguchi, Takayuki Yoshimoto.	4. 巻 13
2. 論文標題 Protective effects of conditioned media of immortalized stem cells from human exfoliated deciduous teeth on pressure ulcer formation.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Front Immunol	6. 最初と最後の頁 1010700
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2022.1010700.	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 Hiroyuki Komatsu, Yoshihiko Usui, Aoi Sukeda, Yoshinari Yamamoto, Shin-Ichiro Ohno, Keisuke Goto, Masahiko Kuroda, Toshitaka Nagao, Hiroshi Goto.	4. 巻 249
2. 論文標題 Prevalence of Merkel Cell Polyomavirus in Primary Eyelid Merkel Cell Carcinomas and Association With Clinicopathological Features.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Am J Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 49-56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajo.2022.12.001.	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 Dungubat Erdenetsogt, Kusano Hiroyuki, Mori Ichiro, Tawara Hirosuke, Sutoh Mitsuko, Ohkura Naoki, Takanashi Masakatsu, Kuroda Masahiko, Harada Naoki, Udo Emiko, Souda Masakazu, Furusato Bungo, Fukusato Toshio, Takahashi Yoshihisa	4. 巻 17
2. 論文標題 Age-dependent sex difference of non-alcoholic fatty liver disease in TSOD and db/db mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0278580
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0278580	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 Akiyama Saeko, Saku Noriaki, Miyata Shoko, Ite Kenta, Toyoda Masashi, Kimura Tohru, Kuroda Masahiko, Nakazawa Atsuko, Kasahara Mureo, Nonaka Hidenori, Kamiya Akihito, Kiyono Tohru, Kobayashi Tohru, Murakami Yasufumi, Umezawa Akihiro	4. 巻 13
2. 論文標題 Drug metabolic activity is a critical cell-intrinsic determinant for selection of hepatocytes during long-term culture	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Stem Cell Research & Therapy	6. 最初と最後の頁 104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13287-022-02776-5	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 Kohsuke Kanekura, Yoshiaki Yamanaka, Tamami Miyagi, Masahiko Kuroda.	4. 巻 17
2. 論文標題 Chemically oligomerizable TDP-43 a novel chemogenetic tool for studying the pathophysiology of amyotrophic lateral sclerosis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neural Regeneration Research	6. 最初と最後の頁 2434-2436
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/1673-5374.335803	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 Yoshioka Yusuke, Shimomura Manami, Saito Keigo, Ishii Hideshi, Doki Yuichiro, Eguchi Hidetoshi, Nakatsura Tetsuya, Itoi Takao, Kuroda Masahiko, Mori Masaki, Ochiya Takahiro	4. 巻 113
2. 論文標題 Circulating cancer associated extracellular vesicles as early detection and recurrence biomarkers for pancreatic cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3498 ~ 3509
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15500	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 Kasahara Kenta, Katsumata Kenji, Saito Akira, Ishizaki Tetsuo, Enomoto Masanobu, Mazaki Junichi, Tago Tomoya, Nagakawa Yuichi, Matsubayashi Jun, Nagao Toshitaka, Hirano Hiroshi, Kuroda Masahiko, Tsuchida Akihiko	4. 巻 27
2. 論文標題 Artificial intelligence predicts lymph node metastasis or risk of lymph node metastasis in T1 colorectal cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 1570 ~ 1579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-022-02209-6	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 Kohsuke Kanekura & Masahiko Kuroda.	4. 巻 102
2. 論文標題 How can we interpret the relationship between liquid-liquid phase separation and amyotrophic lateral sclerosis?	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Lab Invest	6. 最初と最後の頁 912-918
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41374-022-00791-x	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 Miyagi Tamami, Yamazaki Rio, Ueda Koji, Narumi Satoshi, Hayamizu Yuhei, Uji-i Hiroshi, Kuroda Masahiko, Kanekura Kohsuke	4. 巻 23
2. 論文標題 The Patterning and Proportion of Charged Residues in the Arginine-Rich Mixed-Charge Domain Determine the Membrane-Less Organelle Targeted by the Protein	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 7658 ~ 7658
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23147658	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 Shin-Ichiro Ohno, Keiki Oikawa, Toshiaki Tsurui, Yuichirou Harada, Kana Ono, Mizumo Tateishi, Aashiq Mirza, Masakatsu Takanashi, Kosuke Kanekura, Kumiko Nagase, Yoshihisa Shimada, Yujin Kudo, Norihiko Ikeda, Takahiro Ochiya, Xiaozhong Wang, Masahiko Kuroda.	4. 巻 39
2. 論文標題 Nuclear microRNAs release paused Pol II via the DDX21-CDK9 complex.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 110673
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2022.110673	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 小松 紘之, 臼井 嘉彦, 後藤 浩, 助田 葵, 山本 善也, 長尾 俊孝, 大野 慎一郎, 黒田 雅彦.	4. 巻 80
2. 論文標題 The prevalence of Merkel cell polyomavirus in primary eyelid Merkel cell carcinomas and association with clinical and histopathological characteristics.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 東京医科大学雑誌	6. 最初と最後の頁 139
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 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 Saeki Chisato, Matsuzaki Juntaro, Kuroda Masahiko, Fujita Koji, Ichikawa Makiko, Takizawa Satoko, Takano Keiko, Oikawa Tsunekazu, Nakanuma Yasuni, Saruta Masayuki, Ochiya Takahiro, Tsubota Akihito	4. 巻 9
2. 論文標題 Identification of circulating microRNAs as potential biomarkers for hepatic necroinflammation in patients with autoimmune hepatitis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMJ Open Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 e000879 ~ e000879
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjgast-2022-000879	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 朝蔭 正樹, 臼井 嘉彦, 禰津 直也, 清水 広之, 山川 直之, 坪田 欣也, 高梨 正勝, 黒田 雅彦, 後藤 浩.	4. 巻 126
2. 論文標題 サルコイドーシス患者の硝子体液を用いた網羅的miRNA解析による検討.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本眼科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 209
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 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 Umezumi Tomohiro, Takanashi Masakatsu, Murakami Yoshiki, Ohno Shin-ichiro, Kanekura Kohsuke, Sudo Katsuko, Nagamine Kenichi, Takeuchi Shin, Ochiya Takahiro, Kuroda Masahiko	4. 巻 21
2. 論文標題 Acerola exosome-like nanovesicles to systemically deliver nucleic acid medicine via oral administration	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Therapy - Methods & Clinical Development	6. 最初と最後の頁 199 ~ 208
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyahara Kana, Takano Naoharu, Yamada Yumiko, Kazama Hiromi, Tokuhisa Mayumi, Hino Hirotsugu, Fujita Koji, Barroga Edward, Hiramoto Masaki, Handa Hiroshi, Kuroda Masahiko, Ishikawa Takashi, Miyazawa Keisuke	4. 巻 11
2. 論文標題 BRCA1 degradation in response to mitochondrial damage in breast cancer cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8735
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.omtm.2021.03.006	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 Noriko, Ohno Shin-ichiro, Sakuma Moe, Kuriwaki Mayo, Miura Mai, Kuroda Masahiko	4. 巻 100
2. 論文標題 A case report on death from acute bacterial cholangitis accompanied by von Meyenburg complexes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e25526 ~ e25526
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-87698-7	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 Kumagai Katsuyoshi, Takanashi Masakatsu, Ohno Shin-ichiro, Harada Yuichirou, Fujita Koji, Oikawa Keiki, Sudo Katsuko, Ikeda Shun-ichi, Nishi Hiroataka, Oikawa Kosuke, Kuroda Masahiko	4. 巻 40
2. 論文標題 WAPL induces cervical intraepithelial neoplasia modulated with estrogen signaling without HPV E6/E7	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 3695 ~ 3706
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000025526	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 Kurata Atsushi, Takanashi Masakatsu, Ohno Shin-ichiro, Fujita Koji, Kuroda Masahiko	4. 巻 18
2. 論文標題 Cisplatin induces differentiation in teratomas derived from pluripotent stem cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Regenerative Therapy	6. 最初と最後の頁 117 ~ 126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-021-01787-5	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 Nezu Naoya, Usui Yoshihiko, Saito Akira, Shimizu Hiroyuki, Asakage Masaki, Yamakawa Naoyuki, Tsubota Kinya, Wakabayashi Yoshihiro, Narimatsu Akitomo, Umazume Kazuhiko, Maruyama Katsuhiko, Sugimoto Masahiro, Kuroda Masahiko, Goto Hiroshi	4. 巻 128
2. 論文標題 Machine Learning Approach for Intraocular Disease Prediction Based on Aqueous Humor Immune Mediator Profiles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 1197 ~ 1208
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2021.05.005	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 Yamada Yuko, Kurata Atsushi, Fujita Koji, Kuroda Masahiko	4. 巻 100
2. 論文標題 Fascin as a useful marker for cancer-associated fibroblasts in invasive lung adenocarcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e27162 ~ e27162
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.opthta.2021.01.019	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 Chen Chen, Yamanaka Yoshiaki, Ueda Koji, Li Peiyong, Miyagi Tamami, Harada Yuichiro, Tezuka Sayaka, Narumi Satoshi, Sugimoto Masahiro, Kuroda Masahiko, Hayamizu Yuhei, Kanekura Kohsuke	4. 巻 220
2. 論文標題 Phase separation and toxicity of C9orf72 poly(PR) depends on alternate distribution of arginine	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cell Biology	6. 最初と最後の頁 e202103160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000027162	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 Yamanaka Yoshiaki, Miyagi Tamami, Harada Yuichiro, Kuroda Masahiko, Kanekura Kohsuke	4. 巻 101
2. 論文標題 Establishment of chemically oligomerizable TAR DNA-binding protein-43 which mimics amyotrophic lateral sclerosis pathology in mammalian cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Laboratory Investigation	6. 最初と最後の頁 1331 ~ 1340
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1083/jcb.202103160	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 Takeuchi Y, Kimura N, Murayama T, Machida Y, Iejima D, Nishimura T, Terashima M, Wang Y, Li M, Sakamoto R, Yamamoto M, Itano N, Inoue Y, Ito M, Yoshida N, Inoue J, Akashi K, Saya H, Fujita K, Kuroda M, Kitabayashi I, Voon D, Suzuki T, Tojo A, Gotoh N.	4. 巻 118
2. 論文標題 The membrane-linked adaptor FRS2 fashions a cytokine-rich inflammatory microenvironment that promotes breast cancer carcinogenesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2103658118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41374-021-00623-4	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 該当する

1. 著者名 Miyagi Tamami, Yamanaka Yoshiaki, Harada Yuichiro, Narumi Satoshi, Hayamizu Yuhei, Kuroda Masahiko, Kanekura Kohsuke	4. 巻 583
2. 論文標題 An improved macromolecular crowding sensor CRONOS for detection of crowding changes in membrane-less organelles under stressed conditions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 29 ~ 34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2103658118	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 Tokuyama Naoto, Saito Akira, Muraoka Ryu, Matsubara Shuya, Hashimoto Takeshi, Satake Naoya, Matsubayashi Jun, Nagao Toshitaka, Mirza Aashiq H., Graf Hans-Peter, Cosatto Eric, Wu Chin-Lee, Kuroda Masahiko, Ohno Yoshio	4. 巻 35
2. 論文標題 Prediction of non-muscle invasive bladder cancer recurrence using machine learning of quantitative nuclear features	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Modern Pathology	6. 最初と最後の頁 533 ~ 538
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.10.055	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 Jigjidkhorloo Narangerel, Kanekura Kohsuke, Matsubayashi Jun, Akahane Daigo, Fujita Koji, Oikawa Keiki, Kurata Atsushi, Takanashi Masakatsu, Endou Hitoshi, Nagao Toshitaka, Gotoh Akihiko, Norov Oyundelger, Kuroda Masahiko	4. 巻 11
2. 論文標題 Expression of L-type amino acid transporter 1 is a poor prognostic factor for Non-Hodgkin's Lymphoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 21638
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41379-021-00955-y	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 Kanekura Kohsuke, Hayamizu Yuhei, Kuroda Masahiko	4. 巻 322
2. 論文標題 Order controls disordered droplets: structure-function relationships in C9ORF72-derived poly(PR)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Cell Physiology	6. 最初と最後の頁 C197 ~ C204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-00811-8	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 Yamamoto Tomofumi, Nakayama Jun, Yamamoto Yusuke, Kuroda Masahiko, Hattori Yutaka, Ochiya Takahiro	4. 巻 6
2. 論文標題 SORT1/LAMP2-mediated extracellular vesicle secretion and cell adhesion are linked to lenalidomide resistance in multiple myeloma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 2480 ~ 2495
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpccell.00372.2021	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 Kuno, Igata Hideyoshi, Abe Motoki, Yamamoto Yusuke, Iwanaga Terunao, Kanzaki Hiroaki, Kato Naoya, Tanaka Nobuko, Umezu Tomohiro, Murakami Yoshiki, Kuroda Masahiko, et al. (small RNA based cancer classification project)	4. 巻 -
2. 論文標題 Multiple cancer type classification by small RNA expression profiles with plasma samples from multiple facilities	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	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) 10.1182/bloodadvances.2021005772	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36件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Tomohiro Umezu, Mamoru Yanagimachi, Masakatsu Takahashi, Yoshiki Murakami, Masahiko Kuroda
2. 発表標題 Edible plant-derived nanovesicles to systemic deliver nucleic acid medicine for oral administration.
3. 学会等名 ISEV2024 (第13回国際細胞外小胞学会) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 永松由衣、石倉礼央、齋藤峻、田中桐悟、味元寛貴、渡辺凜汰朗、福岡講平、中澤温子、渡辺紀子、黒田雅彦。
2. 発表標題 髄芽腫細胞株でのYM155と細胞分化促進剤の相乗効果および 病理検体でのアポトーシス関連蛋白発現の検討
3. 学会等名 第113回日本病理学会総会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 山田 侑子、倉田 厚、藤田 浩司、高橋達彦、高木央、荻原優衣、高江洲央、黒田雅彦
2. 発表標題 Trousseau症候群剖検例における血栓形成機序の免疫組織学的解析.
3. 学会等名 第113回 日本病 理学会総会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 大野慎一郎、原田裕一郎、黒田雅彦
2. 発表標題 肝臓特異的DICER1症候群モデルマウスは一次繊毛の形態異常を伴う嚢胞性肝腫瘍を発症する
3. 学会等名 第113回日本病理学会総会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 堀内 啓、齋藤 彰、沈 彬、黒田 雅彦.
2. 発表標題 子宮頸部液状細胞診のAIによる自動分類システムの開発
3. 学会等名 第113回日本病理学会総会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 ノミン トール・アリウンボルド、エルデネツォグト・ドゥングバト、梅村昌宏、川田一仁、沈 彬、黒田雅彦、有働恵美子、古里文吾、福里利夫、高橋芳久
2. 発表標題 ハスカップ果実抽出物の原発性胆汁性胆管炎モデルマウスに対する効果
3. 学会等名 第113回日本病理学会総会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 アマルサナー・ナランバヤル、エルデネツォグト・ドゥングバト、草野広行、沈 彬、黒田雅彦、早田正和、古里文吾、福里利夫、高橋芳久
2. 発表標題 Abcb4-/-マウスの肝病変の経時的変化とそれに対するハスカップ果実抽出物の効果
3. 学会等名 第113回日本病理学会総会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Noriko Watanabe, Kayoko Ichimura, Atsuko Nakazawa, Kenji Hoshino, Daiju Oba, Hirofumi Ohashi, Koji Fujita, Masahiko Kuroda
2. 発表標題 Case Series of Pediatric Cardiomyopathy with Both Autopsy and Postmortem Genetic Testing: A Utility of Postmortem Genetic Testing for Pediatric Autopsy.
3. 学会等名 USCAP (United States and Canadian Academy of Pathology) 113th Annual Meeting. Baltimore (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 黒田 雅彦、梅津知宏
2. 発表標題 がんにおけるパッセンジャー変異の意義と臨床応用
3. 学会等名 第8回Liquid Biopsy研究会 (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Tomohiro Umezumi, Yujin Kudoh, Yoshihisa Shimada, Tatsuo Ohira, Yoshiki Murakami, Norihiko Ikeda, Masahiko Kuroda
2. 発表標題 Identification and biological significance of de novo mutational signatures in cfDNA derived from lung cancer patients.
3. 学会等名 第8回Liquid biopsy研究会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Kazuyo Kiribayashi
2. 発表標題 Adventitial collagen fibrils in mouse model for Vascular Ehlers-Danlos syndrome
3. 学会等名 Human Genetics Asia 2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 黒田 雅彦
2. 発表標題 植物由来エクソソーム様小胞を担体とした経口RNA医薬品の開発
3. 学会等名 第10回日本細胞外小胞学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 永松由衣、梅津知宏、黒田雅彦
2. 発表標題 植物由来エクソソームを担体としたゲノム編集技術の開発
3. 学会等名 第10回日本細胞外小胞学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 新島孝英、梅津知宏、大野慎一郎、原田雄一郎、黒田雅彦.
2. 発表標題 アセロラ由来エクソソーム様小胞を担体とした経口投与可能なRNA医薬品の開発.
3. 学会等名 第10回日本細胞外小胞学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大野慎一郎、原田裕一郎、黒田雅彦
2. 発表標題 肝臓特異的DICER1症候群モデルマウスは嚢胞性肝腫瘍を発症する
3. 学会等名 第112回日本病理学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 梅津知宏、齋藤彰、黒田雅彦
2. 発表標題 大腸癌予後に関与するMutation Signatureの解析
3. 学会等名 第112回日本病理学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 渡辺紀子、市村香代子、村上仁彦、中澤温子、梅津知宏、黒田雅彦
2. 発表標題 理解剖例における網羅的遺伝子検索を目指した核酸品質の検討-追加報告-
3. 学会等名 第112回日本病理学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 沈彬、齋藤彰、黒田雅彦
2. 発表標題 人工知能パイプラインによる乳癌の NAC 療法の効果予測モデルの開発.
3. 学会等名 第112回日本病理学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山田侑子、赤木舞、藤田浩司、助田葵、荒井勇弥、若松昇平、吉澤成一郎、長尾俊孝、黒田雅彦
2. 発表標題 剖検によりG-CSF産生肺多形癌と診断した原発不明がんの一例
3. 学会等名 第112回日本病理学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金蔵孝介、宮城碧水、黒田雅彦
2. 発表標題 Structural decoding of C9ORF72-poly(PR)
3. 学会等名 第41回日本認知症学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kosuke Oikawa, Fuyuki Sato ¹ , Masahiko Kuroda, Shogo Ehata
2. 発表標題 A novel molecular mechanism for inhibition of anti-tumor cytokine IL-24 expression in myxoid liposarcoma cells
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shinichiro Ohno, Yuichirou Harada, Masahiko Kuroda
2. 発表標題 A mouse model of DICER1 syndrome develops cirrhosis, bile duct hyperplasia and hepatic tumors
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Akira Saito, Tomohiro Umezu, Masahiko Kuroda
2. 発表標題 Integration of AI-based histopathology and genomic mutation analysis
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tomohiro Umez, Ryohei Kudo, Yoshiki Murakami, Shinichiro Ohno, Yujin Kudo, Norihiko Ikeda, Masahiko Kuroda
2. 発表標題 Identification of novel mutational signature of precancerous lesions by liquid biopsy using cell-free DNA.
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Eunjin Bae, Jeongwan Yoon, Yasuo Nagafuchi, Yojiro Makino, Atsumi Tamura, Inkyu Lee, Jinsoo Han, Jihyun Ju, Aoi Sakeda, Toshitaka Nagao, Mitsuyasu Kato, Keishi Fujio, Masahiko Kuroda, Tatsuo Ohira, Notihiko Ikeda, Mizuko Mamura
2. 発表標題 Suppression of the canonical TGF- signaling via SMAD3/4 renders EGFR-mutant lung sdenocarcinoma resistant to EGFR-TKIs.
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kohsuke Kanekura, Yuhei Hayamizu, Masahiko Kuroda.
2. 発表標題 Alternating Arg distribution controls phase separation and toxicity of poly(PR).
3. 学会等名 Neuro2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 梅津知宏、高梨正勝、大野慎一郎、原田裕一郎、黒田雅彦
2. 発表標題 経口投与によるアセロラ果汁由来小胞のDDS担体としての有用性
3. 学会等名 第8回日本細胞外小胞学会 (JSEV)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高梨正勝、須藤カツ子、上田しのぶ、黒田雅彦
2. 発表標題 樹状細胞由来エクソソームは内包因子をT細胞に伝達することで免疫系を活性化する
3. 学会等名 第8回日本細胞外小胞学会 (JSEV)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 黒田 雅彦
2. 発表標題 腫瘍形態学におけるAIの応用
3. 学会等名 第38回日本眼腫瘍学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Atsushi Kurata, Masakatsu Takanashi, Shin-ichiro Ohno, Masahiko Kuroda
2. 発表標題 Cisplatin induces differentiation in pluripotent stem cell-derived immature teratoma
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 Jeong-Hwan Yoon, Eunjin Bae, Inkyu Lee, Jin Soo Han, Ji-Hyun Ju, Masahiko Kuroda, and Mizuko Mamura
2. 発表標題 Potent ALK5 inhibition facilitates progression and metastasis of mouse melanoma
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 Jeong-Hwan Yoon, Eunjin Bae, Inkyu Lee, Jin Soo Han, Ji-Hyun Ju, Masahiko Kuroda, Yukari Okubo and Mizuko Mamura. Canonical TGF- signaling via SMAD3 and SMAD4 suppresses Th1 and Th17 differentiation in psoriasis
2. 発表標題 Canonical TGF- signaling via SMAD3 and SMAD4 suppresses Th1 and Th17 differentiation in psoriasis
3. 学会等名 第85回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Eunjin Bae Jeong-Hwan Yoon, Inkyu Lee, Jin Soo Han, Ji-Hyun Ju, Aoi Sakeda, Toshitaka Nagao, Tatsuo Ohira, Norihiko Ikeda, Masahiko Kuroda and Mizuko Mamura
2. 発表標題 Linker-phosphorylated SMAD2 induces resistance to tyrosine kinase inhibition in EGFR-mutated lung adenocarcinoma.
3. 学会等名 第85回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大野慎一郎、原田裕一郎、黒田雅彦
2. 発表標題 Model mice that mimic the genotype of DICER1 syndrome develop hepatic mesenchymal hamartoma.
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 倉田 厚、高梨 正勝、藤田 浩司、黒田 雅彦.
2. 発表標題 シスプラチンによるマウス多能性幹細胞由来未熟奇形腫の分化誘導
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 佐久間 萌、栗脇 真世、三浦 舞、渡辺 紀子、黒田 雅彦
2. 発表標題 肝臓癌の剖検FFPE検体から16S rDNAシーケンスにて緑膿菌を同定しえた一例
3. 学会等名 第110回 日本病理学会総会
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
研究分担者	梅津 知宏 (Umezu Tomohiro) (40385547)	東京医科大学・医学部・准教授 (32645)	
研究分担者	須藤 カツ子 (Sudo Katsuko) (50126091)	東京医科大学・医学部・兼任講師 (32645)	
研究分担者	大野 慎一郎 (Ohno Shin-ichiro) (90513680)	東京医科大学・医学部・講師 (32645)	

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