

令和 6 年 5 月 27 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06906

研究課題名（和文）浸潤性膀胱癌に特異的に発現するマイクロRNAおよび分化マーカーの発現機序の解明

研究課題名（英文）Mechanisms of expression of microRNAs and differentiation markers specifically expressed in invasive bladder carcinoma.

研究代表者

藤井 智美 (Fujii, Tomomi)

奈良県立医科大学・医学部附属病院・研究員

研究者番号：50623477

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）：膀胱癌組織に発現する分化マーカーのうち、SOX9、p53が浸潤性膀胱癌に有意に高発現していたため、次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析を行なったところ、遺伝子変異による発現制御の関与は明らかではなかった。一方で、膀胱癌細胞の増殖能や浸潤能はmiRNAやシグナル関連分子などエピジェネティックな発現制御機構によると考えられたため、膀胱癌細胞株を用いて分化マーカーとこれを標的とするmiRNAの機能を検討したところ、膀胱癌細胞の増殖能や浸潤能はエピジェネティックな分子機能に依存しており、特にSOX9がmiR-138の調節を受けて、浸潤増殖に関与していることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

癌の診断や治療においては遺伝子変異の検出や発現異常を示す蛋白の検出が診断の決め手となり、かつ分子標的治療につながる。膀胱癌においては、今のところ癌特異的な分子標的療法につながるような有効な分子が実用化されていない。膀胱癌は分化能が多彩であることから分化に関連する分子に着目した研究は新たな治療標的となりうる分子の発見につながる。今回、浸潤性膀胱癌に高発現するSOX9に着目したところ、細胞増殖や浸潤能に寄与していることが明らかとなった。SOX9の発現を制御するmiR-138の機能も同様であり、SOX9をはじめとするmiR-138の標的分子が将来の分子標的薬の候補となる可能性を見出すことができた。

研究成果の概要（英文）：Among the differentiation markers expressed in bladder cancer tissue, SOX9 and p53 were significantly up-regulated in invasive bladder carcinoma. Genetic analysis using a next-generation sequencer revealed no involvement of gene mutation in the regulation of expression. On the other hand, as the proliferative and invasive potential of bladder cancer cells is thought to be regulated by epigenetic expression control mechanisms such as miRNAs and signalling-related molecules, we investigated the functions of differentiation markers and miRNAs targeting them using bladder carcinoma cell lines and found that the proliferative and invasive potential of bladder carcinoma cells was epigenetically dependent on the epigenetic molecular function. SOX9 was found to be involved in invasive proliferation, regulated by miR-138.

研究分野：泌尿器病理学

キーワード：膀胱癌 microRNA SOX9 miR-138

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

膀胱癌の多くは表在性膀胱癌であり、経尿道的膀胱腫瘍切除術(TUR-Bt)による切除やBCG膀胱注入療法による根治を目指した治療が有効である。しかしながら、約50%は再発し、その中でも10~30%は筋層浸潤性膀胱癌に進展する。再発症例や異時性多発症例および進行性の浸潤性膀胱癌においては膀胱全摘といった外科的治療や集学的な全身化学療法が行われているものの、的確な分子標的治療は確立されていない。術後再発の早期発見と浸潤性膀胱癌への進展リスクの予測が極めて重要であると同時に、多発ないし再発症例、進行性の浸潤性膀胱癌に対する第二、第三の治療を踏まえた診断マーカーおよび分子標的薬の開発が急務である。これまでに膀胱癌細胞においてsyndecan-1とmicroRNA(miRNA)-145が協同し、SOX2、NANOG、およびOCT4などの種々の幹細胞マーカーの発現制御や分化マーカーの発現誘導に関わることと、筋層浸潤性膀胱癌において分化を示す高異型度の癌ではmiRNA-145の発現が有意に低下していること確認した。このことから、膀胱癌では分化に関連する分子が癌細胞の増殖や浸潤における鍵分子として機能していることが考えられたが、miRNAや種々の分子マーカーによるネットワークと癌細胞における役割の詳細は十分に解明できていない。本研究では、膀胱癌組織に発現する分化マーカーが分子レベルでどのような役割を担うかを検討しこれらに関連するmiRNAを特定すること、次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析により分化マーカーの発現が癌細胞に特異的な遺伝子変異によって発現が制御されているのか、あるいはmiRNAやシグナル関連分子などエピジェネティックな発現制御機構によるものなのかを検討すること、そして、膀胱癌細胞株を用いて分化マーカーとこれを標的とするmiRNAの機能を明らかにすることを目的とした。

2. 研究の目的

これまでに数々の腫瘍関連miRNAが見出されている中、miRNAやその関連分子について分子診断に応用可能かどうか、病理組織形態学的関連性や分子標的治療への関連性については具体的には明らかにされていない。また、miRNA検出システムは煩雑で、評価も専門的知識を有するなど実用性に欠くものの、標的分子は診断・治療的可能性を十分有している。miRNAに着目した細胞機能と形態学的特徴との関連性を見出す研究を推進することで、膀胱癌の分化度に起因する悪性度と密接に関連する細胞・組織形態を見出せれば、分化能に基づいた実用性の高い新しい形態診断構築と分子標的治療への開発の糸口が見出すことができると考え、本研究では、(1)膀胱癌細胞に発現する分化マーカーおよびDNA修復分子に着目し、今回検討対象としたSOX9やp53とこれらの分子に関連する膀胱癌の増殖、分化に重要な役割を果たすmiRNAを見出し、関連シグナル機構も含めて機能を明らかにする、(2)候補となった様々な分子の発現が膀胱癌の浸潤増殖にどのように関わるかを分子機能解析によって明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、(1)膀胱癌組織の異型度や浸潤度によるSOX9、p53の発現の差異を検討し、形態学的特徴との一致性の確認、(2)膀胱癌組織中のSOX9やp53の蛋白発現が遺伝子変異の影響によるものかどうかについて次世代シーケンサー(NGS)を用いて遺伝子変異の差異についての確認、(3)SOX9およびp53とこれらの発現に関連するmiRNAをin silicoで検索し、予測されるmiRNAを合わせて膀胱癌細胞株を用いて機能解析を行うこととし、具体的には以下の手順で研究を実施した。

(1)膀胱癌症例の病理組織標本におけるSOX9およびp53の免疫組織化学染色による蛋白発現の検討

TUR-Btにて切除された膀胱癌組織67例について、病理診断学的に浸潤癌、非浸潤癌を抽出し、高異型度と低異型度を評価した。蛋白発現は薄切標本を用いて免疫組織化学染色法を行い評価した。浸潤度および形態学的異型度とSOX9およびp53の発現の関連性を評価した。

(2)NGSを用いた膀胱癌組織中のSOX9およびp53遺伝子変異の検索

膀胱癌組織からDNAを抽出し、SOX9およびp53のCDS領域をカバーするカスタムプライマーを用いてDNAライブラリーを作成し、MiniSeq(Illumina社)で全エクソンのシーケンシング解析を行った。SOX9およびp53の遺伝子変異と蛋白およびmRNA発現の相関性もしくは組織の異型度や浸潤度との関連性について評価した。

(3)膀胱癌の形態学的特性と関連するmiRNAの発現との関連性の検証

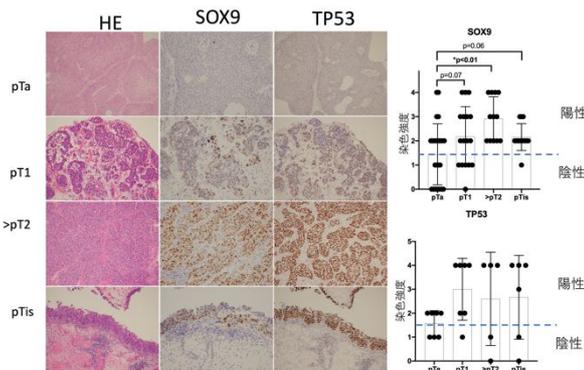
SOX9およびp53遺伝子のNGS解析では、いくつかの遺伝子変異が見出された。ところが、遺伝子変異の有無、種類と免疫組織化学染色による蛋白発現には相関性が見出されなかった。特に発生分化に関わるSOX9については浸潤癌と非浸潤癌で蛋白発現に差異が認められたため、浸潤能へ寄与していることが推定されたが、その影響としてはmiRNAをはじめとする他の分子によるエピジェネティックな発現調節機構が関与していると考えた。そこで、膀胱癌細胞株(T24, UMUC2, UMUC3)を用いて、SOX9の抑制・過剰発現による浸潤増殖能の変化をMTS assay、浸

潤アッセイにて検討し、詳細な機序については細胞周期、アポトーシス、オートファジー、細胞老化、分化能などを網羅的に解析した。細胞周期はフローサイトメトリー法による細胞周期解析、アポトーシスはアネキシン V 測定、オートファジーについては、LC3 の蛋白質発現解析をフローサイトメトリー法で行った。浸潤能についてはマトリゲルアッセイを行なった。

4. 研究成果

(1) 免疫組織化学染色による非浸潤性および浸潤性尿路上皮癌における SOX9 および p53 発現の評価

TUR-Bt にて切除された膀胱癌組織 67 例 (pTa : 25 例、pT1 : 17 例、>pT2 : 12 例、pTis : 13 例) の病変部における SOX9 および p53 蛋白の発現を評価するために、免疫組織化学染色を行った。免疫組織化学染色の陽性細胞の割合と強度を総合し、0 から 4 までの 5 段階に分類し、深達度ごとに染色性を評価したところ、非浸潤性膀胱癌組織および非筋層浸潤性膀胱癌組織のほとんどは陰性または弱陽性であったが、筋層浸潤性膀胱癌および上皮内癌では SOX9 の発現が有意に上昇していた。一方、p53 の発現は浸潤性膀胱癌および上皮内癌においては比較的高発現が目立った[図 1]。



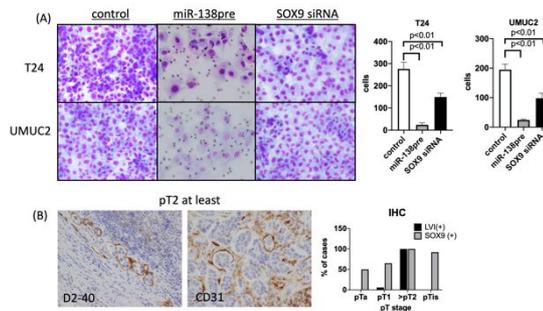
[図 1]膀胱癌のSOX9・p53免疫組織化学染色

(2) NGS を用いた膀胱癌組織中の SOX9 および p53 遺伝子変異の検索

癌組織における SOX9 や p53 の発現に遺伝子変異が関与しているかどうかを検索するため、NGS を用いて SOX9 および p53 の全エクソン遺伝子解析を行なった。その結果、SOX9 遺伝子においては、pT1 の 1 症例に S98F のアミノ酸置換が検出された。本症例の免疫組織化学染色では、SOX9 蛋白の発現が認められ、SOX9 の発現に影響するものではないと考えられた。一方で、p53 遺伝子においては、P72R が 70% の症例にみられ、低頻度のアミノ酸置換としては、P152Q, E11Q, F113C, C242Y, E180*, R158H, L257V, Y236C, R280T が検出された。免疫組織化学染色の結果と併せて検討したが、これらのアミノ酸置換は TP53 蛋白の発現に影響はないと考えられた。

(3) 膀胱癌の形態学的特性と関連する miRNA の発現との関連性の検証

膀胱癌細胞株 (T24, UMUC2, UMUC3) を用いて、SOX9 の発現を制御する miRNA を検索したところ、miR-138precursor(miR-138pre)導入により、SOX9 mRNA の発現が有意に低下した。miR-138 の標的結合部位を確認したところ、SOX9 遺伝子の翻訳領域および 3'-非翻訳領域に推定結合部位が存在していた。miR-138 と SOX9 の細胞増殖能、浸潤能への関与について検討した。miR-138pre あるいは SOX9 siRNA を細胞株に導入し、MTS assay にて 24-72 時間における細胞増殖能を検討したところ、いずれの細胞においても細胞増殖が抑制された。そのメカニズムを明らかにするため、細胞周期、アポトーシス、オートファジーについて検討したところ、miR-138pre あるいは SOX9 siRNA の導入により細胞周期の G0/G1 停止が観察され、Annexin V assay では初期アポトーシスの誘導がみられた。オートファジーアッセイでは、LC3 タンパク質の誘導を示した。



[図2]膀胱癌細胞株におけるInvasion assayと腫瘍組織における脈管浸潤とSOX9発現との関連

浸潤アッセイにおいては、miR-138pre あるいは SOX9 siRNA の導入により浸潤能の抑制が観察された[図 2]。

これらの結果から、miR-138 の発現をはじめとするエピジェネティックな機序を中心として SOX9 の発現制御が、膀胱癌の細胞増殖や浸潤に関与していることが明らかとなった。さらに miR-138 の標的分子について膀胱癌の増殖や浸潤に関与する分子マーカーを探索し、SOX9 と協調した腫瘍の進展について明らかにしつつある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 MORITA KOHEI, SAWABATA NORIYOSHI, TATSUMI SHIGENOBU, FUJII TOMOMI, NISHIKAWA TAKASHI, KAWAGUCHI TAKESHI, ARAKANE TORU, TOMINAGA YOSHIAKI, SAKAGUCHI HIROKAZU, KOBAYASHI TARO, HONTSU SHIGETO, YAMAMOTO YOSHIFUMI, FUJIOKA NOBUHIRO, OUJI-SAGESHIMA NORIKO, ITO TOSHIHIRO, OHBAYASHI CHIHO	4. 巻 42
2. 論文標題 Verification of A New Filter for Isolation of Circulating Tumor Cells by Only Blood Filtration	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 4305 ~ 4310
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.15930	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 Fujii Tomomi, Takeda Maiko, Uchiyama Tomoko, Nitta Yuji, Maebou Katsuya, Terada Chiyoko, Okada Fumi, Matsuoka Minami, Sugimoto Sumire, Sasaki Shoh, Morita Kohei, Itami Hiroe, Miyake Makito, Takeda Masayuki, Sawabata Noriyoshi, Fujimoto Kiyohide, Ohbayashi Chiho	4. 巻 72
2. 論文標題 Identification of fusion transcripts in sarcoma from archival formalin fixed paraffin embedded tissues: A next generation sequencing approach	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 444 ~ 456
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.13265	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 Nakai Yasushi, Tatsumi Yoshihiro, Hori Shunta, Morizawa Yosuke, Iida Kota, Onishi Kenta, Miyake Makito, Oda Yuki, Owari Takuya, Fujii Tomomi, Onishi Sayuri, Tanaka Nobumichi, Fujimoto Kiyohide	4. 巻 48
2. 論文標題 5-Aminolevulinic acid inhibits the proliferation of bladder cancer cells by activating heme synthesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oncology 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) 10.3892/or.2022.8401	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 Owari Takuya, Tanaka Nobumichi, Nakai Yasushi, Miyake Makito, Anai Satoshi, Kishi Shingo, Mori Shiori, Fujiwara-Tani Rina, Hojo Yudai, Mori Takuya, Kuwada Masaomi, Fujii Tomomi, Hasegawa Masatoshi, Fujimoto Kiyohide, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 127
2. 論文標題 5-Aminolevulinic acid overcomes hypoxia-induced radiation resistance by enhancing mitochondrial reactive oxygen species production in prostate cancer cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 British Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 350 ~ 363
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-022-01789-4	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 Miyake Makito, Miyamoto Tatsuki, Shimizu Takuto, Ohnishi Sayuri, Fujii Tomomi, Nishimura Nobutaka, Oda Yuki, Morizawa Yosuke, Hori Shunta, Gotoh Daisuke, Nakai Yasushi, Torimoto Kazumasa, Tanaka Nobumichi, Fujimoto Kiyohide	4. 巻 237
2. 論文標題 Tumor expression of Nectin-1?4 and its clinical implication in muscle invasive bladder cancer: An intra-patient variability of Nectin-4 expression	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pathology - Research and Practice	6. 最初と最後の頁 154072 ~ 154072
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.prp.2022.154072	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 Okada Fumi, Takeda Maiko, Fujii Tomomi, Uchiyama Tomoko, Sasaki Shoh, Matsuoka Minami, Nitta Yuji, Terada Chiyoko, Maebo Katsuya, Morita Kohei, Ishida Eiwa, Sawabata Noriyoshi, Ohbayashi Chiho	4. 巻 -
2. 論文標題 Clinicopathological and genetic analyses of pulmonary enteric adenocarcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Pathology	6. 最初と最後の頁 jcp ~ 2022-208583
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jcp-2022-208583	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 Kanatani Yushi, Ogawa Kohei, Shinkuma Satoru, Mitsui Yasuhiro, Miyagawa Fumi, Ando Junji, Kuwahara Masamitsu, Takeda Maiko, Fujii Tomomi, Fukumoto Takaya, Hirose Takanori, Asada Hideo	4. 巻 49
2. 論文標題 An unusual case of inflammatory myofibroblastic tumor harboring <i>ALK CARS</i> fusion with few inflammatory cells: A potential diagnostic pitfall	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	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) 10.1111/1346-8138.16472	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 Miyake Makito, Oda Yuki, Owari Takuya, Iida Kota, Ohnishi Sayuri, Fujii Tomomi, Nishimura Nobutaka, Miyamoto Tatsuki, Shimizu Takuto, Ohnishi Kenta, Hori Shunta, Morizawa Yosuke, Gotoh Daisuke, Nakai Yasushi, Torimoto Kazumasa, Tanaka Nobumichi, Fujimoto Kiyohide	4. 巻 114
2. 論文標題 Probiotics enhances anti tumor immune response induced by gemcitabine plus cisplatin chemotherapy for urothelial cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1118 ~ 1130
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15666	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 Miyake Makito, Oda Yuki, Nishimura Nobutaka, Shimizu Takuto, Fujii Tomomi, Fujimoto Kiyohide	4. 巻 30
2. 論文標題 Chemotherapy with gemcitabine and cisplatin downregulates tumor expression level of nectin 4 in a syngeneic model of murine MBT2 urothelial cancer cell line and C3H mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Urology	6. 最初と最後の頁 328 ~ 330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/iju.15109	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 Miyake Makito, Nishimura Nobutaka, Miyamoto Tatsuki, Shimizu Takuto, Ohnishi Kenta, Hori Shunta, Morizawa Yosuke, Gotoh Daisuke, Nakai Yasushi, Torimoto Kazumasa, Fujii Tomomi, Fujimoto Kiyohide	4. 巻 2023
2. 論文標題 Response of Patients with Taxane-Refractory Advanced Urothelial Cancer to Enfortumab Vedotin, a Microtubule-Disrupting Agent	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Case Reports in Urology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2023/1024239	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 Miyamoto Tatsuki, Miyake Makito, Nakahama Tomonori, Nishimura Nobutaka, Onishi Kenta, Iida Kouta, Yonemori Masaya, Enokida Hideki, Nakagawa Masayuki, Matsumoto Hiroaki, Matsuyama Hideyasu, Matsushita Yuto, Miyake Hideaki, Fujii Tomomi et al	4. 巻 -
2. 論文標題 Validation of the risk stratification newly defined in the Japanese Urological Association guidelines 2019 for non muscle invasive bladder cancer: A multi institutional collaborative study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Urology	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) 10.1111/iju.15162	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 Miyake Makito, Shimizu Takuto, Oda Yuki, Tachibana Akira, Ohmori Chihiro, Itami Yoshitaka, Kiba Keisuke, Tomioka Atsushi, Yamamoto Hiroaki, Ohnishi Kenta, Nishimura Nobutaka, Hori Shunta, Morizawa Yosuke, Gotoh Daisuke, Nakai Yasushi, Torimoto Kazumasa, Fujii Tomomi, Tanaka Nobumichi, Fujimoto Kiyohide	4. 巻 53
2. 論文標題 Switch-maintenance avelumab immunotherapy following first-line chemotherapy for patients with advanced, unresectable or metastatic urothelial carcinoma: the first Japanese real-world evidence from a multicenter study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 253 ~ 262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyac186	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 Mitsui Yasuhiro, Ogawa Kohei, Goto Keisuke, Fujii Tomomi, Nakamura Nishimura Yuki, Mashiba Kumi, Asada Hideo	4. 巻 -
2. 論文標題 <i>YAP1::MAML2</i> fusions in poromatosis: A report of two patients	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Cutaneous Pathology	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) 10.1111/cup.14401	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 Tatsumi S, Takeuchi M, Fujii T, Sugimoto A, Sekita-Hatakeyama Y, Nishikawa T, Uchiyama T, Morita K, Itami H, Takeda M, Yamazaki M, Ohbayashi C.	4. 巻 50
2. 論文標題 Evaluation of DNA/RNA quality from cell block of malignant mesothelioma and lung adenocarcinoma.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Diagn Cytopathol.	6. 最初と最後の頁 273-283
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/dc.24960	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 Sekita-Hatakeyama Y, Fujii T, Nishikawa T, Mitoro A, Sawai M, Itami H, Morita K, Uchiyama T, Takeda M, Sho M, Yoshiji H, Hatakeyama K, Ohbayashi C.	4. 巻 130
2. 論文標題 Evaluation and diagnostic value of next-generation sequencing analysis of residual liquid-based cytology specimens of pancreatic masses.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Cytopathol.	6. 最初と最後の頁 202-214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cncy.22525	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 Sasaki S, Nishihira K, Yamashita A, Fujii T, Onoue K, Saito Y, Hatakeyama K, Shibata Y, Asada Y, Ohbayashi C.	4. 巻 17
2. 論文標題 Involvement of enhanced expression of classical complement C1q in atherosclerosis progression and plaque instability: C1q as an indicator of clinical outcome.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0262413
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0262413.	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 Sasaki S, Takeda M, Hirose T, Fujii T, Itami H, Uchiyama T, Morita K, Matsuda R, Yamada S, Nakagawa I, Ohbayashi C.	4. 巻 81
2. 論文標題 Correlation of MTAP Immunohistochemistry With CDKN2A Status Assessed by Fluorescence In Situ Hybridization and Clinicopathological Features in CNS WHO Grade 2 and 3 Meningiomas: A Single Center Cohort Study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuropathol Exp Neurol.	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) 10.1093/jnen/nlab127.	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5件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 藤井智美、武田麻衣子、内山智子、岡田文美、新田勇治、杉本澄美玲、佐々木翔、森田剛平、伊丹弘恵、大林千穂
2. 発表標題 FFPE検体を用いた次世代シーケンス解析による肉腫の融合遺伝子の検出
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 龍見重信、藤井智美、内山智子、森田剛平、伊丹弘恵、武田麻衣子、大林千穂
2. 発表標題 膵腺癌細胞株を用いたmiR-345とその標的分子の機能解析
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤井智美、佐々木翔、内山智子、武田麻衣子、三宅牧人
2. 発表標題 尿路上皮癌の浸潤増殖能に関わるmiRNA-138/SOX9の機能解析
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 佐々木翔、武田麻衣子、藤井智美、内山智子、森田剛平、大林千穂
2. 発表標題 髄膜腫における、MTAP免疫組織化学とCDKN2Aコピー数および臨床病理学的特徴との相関性
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 龍見重信、藤井智美、森田剛平、内山智子、武田麻衣子
2. 発表標題 膵腺癌細胞におけるmicroRNA-345とMUC-1/TJP2の機能解析
3. 学会等名 第81回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 2)Tomomi Fujii, Tomoko Uchiyama and Maiko Takeda	4. 発行年 2022年
2. 出版社 IntechOpen	5. 総ページ数 22
3. 書名 Advantages of Noncoding RNAs in Molecular Diagnosis	

〔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	三宅 牧人 (Miyake Makito) (80601400)	奈良県立医科大学・医学部・講師 (24601)	
研究分担者	内山 智子 (Uchiyama Tomoko) (80745448)	奈良県立医科大学・医学部附属病院・研究員 (24601)	
研究分担者	島田 啓司 (Shimada Keiji) (90336850)	奈良県立医科大学・医学部・非常勤講師 (24601)	

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