

## 先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 実績報告書

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	癌の再発・転移に関与する non-coding RNAの同定とその機序解明
研究機関・ 部局・職名	九州大学・大学病院・教授
氏名	三森功士

1. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

2. 収支の状況

(単位:円)

	交付決定額	交付を受けた額	利息等収入額	収入額合計	執行額	未執行額	既返還額
直接経費	113,000,000	113,000,000	0	113,000,000	113,000,000	0	0
間接経費	33,900,000	33,900,000	0	33,900,000	33,900,000	0	0
合計	146,900,000	146,900,000	0	146,900,000	146,900,000	0	0

3. 執行額内訳

(単位:円)

費目	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計
物品費	962,450	18,302,836	26,220,817	27,014,476	72,500,579
旅費	0	4,567,670	5,322,350	1,416,024	11,306,044
謝金・人件費等	0	2,363,767	2,723,616	4,749,377	9,836,760
その他	5,322,550	5,581,476	5,034,136	3,418,455	19,356,617
直接経費計	6,285,000	30,815,749	39,300,919	36,598,332	113,000,000
間接経費計	1,885,500	12,094,500	12,000,000	7,920,000	33,900,000
合計	8,170,500	42,910,249	51,300,919	44,518,332	146,900,000

4. 主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関名
HumanOmniExpress-12 v1.0DNA Analysis Kit(48)	WG-311- 1120	1	1,365,000	1,365,000	2012/10/11	九州大学
HumanMethylation450 DNA AnalysisKit(24 Samples)		2	1,052,352	2,104,704	2012/11/8	九州大学
Bタイプ スキャナアップグレード(高解 像度仕様)		1	2,992,500	2,992,500	2012/12/4	九州大学
SureSelect XT AUTO Human All Exon V5 キャプチャライブラリ	5190-6210	1	2,872,800	2,872,800	2013/3/19	九州大学
水道水直結型超純水製造装置	Milli-Q Direct 8システム メルケリホア	1	1,499,400	1,499,400	2013/4/15	九州大学
セルソーターシステム	SH-800	1	21,735,000	21,735,000	2013/7/11	九州大学

## 5. 研究成果の概要

本研究は、癌ゲノムの進化、癌組織のheterogeneityに注目して、癌におけるclonal evolutionと、それによる癌の発生から転移の成立までの機構を解明することを全体の目的としている。特に転写産物として転移陽性大腸癌症例の原発巣または血液中において過剰発現する、lncRNA、microRNAを含めた全ての転写産物を対象に転移再発に重要な標的分子を同定すること。さらに、エキソーム解析により、ゲノム・エピゲノム変異マッピングおよび発現転写産物プロファイルのマッピングを行い、原発巣から転移巣にいたる「進化」および「転移」の過程を明らかにして、最終的に本課題の目的である転移関与ドライバーを同定することを目的とした。

【大腸癌】(1)大腸発癌過程において重要な癌関連多型領域よりnon coding RNA, CCAT2を同定し、機能解析を併施した。さらに(2)大腸癌原発巣から転移巣にいたる臨床検体について細分化して、すべて(エキソーム、ゲノムコピー数、メチル化アレイ、遺伝子ncRNA発現アレイ)のデータの統合的包括的解析を行い、大腸癌原発巣におけるゲノムレベル・エピゲノムレベルにおける原発巣から転移巣にいたる「進化」の過程を明らかにした。その結果、転移を規定する特定のnon coding RNA含む転移に関与するドライバー変異候補は存在しなかった。

【胃癌】(1)胃癌症例の骨髄中癌細胞においてHIST1H3D等の様々なHistoneを一度に制御する分子としてmiR760を同定し独立した予後予測因子であることを明らかにした。また、(2)胃癌重要な進展形式である腹膜播種につき、マウス胃癌腹膜播種モデルを使用して、in vitroまたはin vivoレベルで癌細胞側の因子を明らかにした。

【食道癌】進展、転移再発を決定するゲノムレベルの変異:144例の食道癌症例よりLMD(うち59例)は癌細胞を採取し、全エキソン変異解析を実施。同時に発現遺伝子プロファイル、ゲノム・コピー数変異も明らかにして数理的に食道癌の進化を解明した。

課題番号	LS-094
------	--------

## 先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 研究成果報告書

本様式の内容は一般に公表されます
------------------

研究課題名 (下段英語表記)	癌の再発・転移に関与する non-coding RNA の同定とその機序解明
	Identification and clarification of driver genes including non-coding RNA involving to the metastasis and recurrence of cancer cells
研究機関・部局・ 職名 (下段英語表記)	九州大学病院別府病院・外科・教授
	Kyushu University Beppu Hospital, Department of Surgery, Professor
氏名 (下段英語表記)	三森 功士
	Koshi Mimori

### 研究成果の概要

(和文) <大腸癌> 大腸癌原発巣から転移巣に至る「進化」の過程において、ゲノムレベル・エピゲノムレベルにおける数理的、包括的解析により non coding RNA 含む『転移』の機序解明と関与するドライバー候補転写産物を同定する。10 例の大腸癌症例を各々6カ所～20カ所に分割し、それぞれについて、exome、SNP アレイ(コピー数解析)、メチル化 DNA アレイ、発現遺伝子アレイを実施した。その結果まず、転移を決定するドライバー変異は存在しなかった。また、各原発巣ともに全領域に存在する founder 変異が 50 個程度存在し、発がんに関与したと各症例において癌幹細胞としての役割に関与したことが示唆された(10 例で共通の founder 変異は APC が存在した)。さらに各ブロック固有の所謂 progresser 変異が存在し heterogeneity を形成することも明らかにした。さらに、エクソームデータベースについて、癌幹細胞の有無でシミュレーションを実施したところ、癌幹細胞が存在すると仮定した場合のみ、実際のゲノム変異プロファイルと一致することを明らかにした。以上より、原発巣には転移を成立させるドライバー遺伝子あるいはゲノム・エピゲノム変異・コピー数変異は存在しなかったが、数理的解析においても、原発巣内に癌幹細胞の存在が示唆された。

<胃癌> 胃癌重要な進展形式である腹膜播種につき in vitro または in vivo レベルで癌細胞側の因子を明らかにする。われわれは、3 種類の胃癌細胞株(親株)を12回移植を繰り返して、4 種類の腹膜播種性転移細胞株(子株)を樹立し、胃癌腹膜播種モデルマウスを作成した。親株と子株間で遺伝子発現アレイ、エクソームシーケンス、CGH アレイ、マイクロ RNA 発現アレイ、メチレーションアレイを施行し、腹膜播種性転移細胞に有意な遺伝子の発現や変異について統合的・包括

## 様式21

的解析を行い、胃癌腹膜播種のメカニズム解明へとつながるいくつかの腹膜播種のドライバー候補遺伝子を得ることができた。シンガポール大学との共同研究により胃癌の臨床検体約200例の遺伝子発現アレイ profile、CGH アレイ、メチレーションアレイ profile、さらに約150症例のエキソームシーケンスのデータを用いて、候補遺伝子について予後との関係を調べたところ、同遺伝子高値例群が有意に予後が悪かった。この結果は当教室の194例で再現性を確認した。さらに、エキソーム・シーケンスの結果から、non-synonymous 突然変異陽性症例(10%)の予後は野生型に比べて悪いことを明らかにしており、gain of function の変異を有することを明らかにした。

(英文) <**Colorectal Cancer**> Recently it has been proved that tumor tissues are composed of many subsets of cells of various genetic characteristics. Intratumor heterogeneity is considered to be a major problem causing the resistance and failure to therapy. It is obvious that genetic alterations play significant roles in carcinogenesis, cancer progression and tumor evolution. On the other hand, epigenetic modification has also proved to be an important event for cancer. However, it is unclear how the epigenetic events and or driver genes promote tumor evolution including cancer metastasis. Here we show the intratumor heterogeneity based on not only genetic but also epigenetic alterations. Genetic and epigenetic alterations cooperatively contributed the formation of intratumor heterogeneity. In addition, genetic and epigenetic status of each subclones depended on geographical position. Our computational simulation model of cancer progression regenerated the geographic intratumor heterogeneity and indicated the presence of cancer stem cells. These findings will improve our understanding of colorectal cancer and be helpful in mending the therapeutic strategy for cancer patients.

<**Gastric Cancer**> Peritoneal dissemination is a frequent cause of death in patients with advanced gastric cancer and often occurs after surgery. However, the mechanism underlying peritoneal dissemination, remain unclear. To detect expression signature which is significant for peritoneal dissemination in gastric cancer. Gene X which is one of module gene (HSC58(p) DOWN 58AS9(c) UP 400) is hyaluronan-binding proteoglycan, is one of the main components of the ECM and binding to cell surface CD44 with the hyaluronan. Expression levels of X seem to be related to the disseminated metastasis potential and are predictive of overall survival in gastric cancer. We next try to find out the relationship CD44 (cancer stem cell) and X in our mouse model. According to our data, we could comprehend the detail mechanism of disseminated gastric cancer cells in gastric cancer cases.

1. 執行金額 146,900,000円  
(うち、直接経費 113,000,000円、間接経費 33,900,000円)
2. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年 3月31日

### 3. 研究目的

**全体の研究計画**：本研究は当初、癌の転移再発に関与する non-coding RNA (ncRNA) の同定ということで研究を開始したが、ncRNA を含めた転移・再発特異性の高い新規マーカーを検出するためには、転移カスケードの解明が最重要課題であることに再認識した。その進捗に伴い、転移再発を規定する癌細胞の明確な（単一の）driver 因子は必ずしも存在せず、多様性 (heterogeneity) を生み出すシステムの解明こそが癌細胞の進化・進展の解明に最も寄与すると考えられた。

したがって、本研究の申請時の当初目標に加えて原発巣における癌ゲノム・エピゲノムの進化、heterogeneity を生じる clonal evolution と、それによる癌の発生から転移の成立までの機構を解明することを全体の目的とした。特に下記の2点に注目して解析をすすめた。

●**転写産物**：転移陽性大腸癌症例の原発巣または血液中において過剰発現する、lncRNA、microRNA を含めた全ての転写産物を対象に転移再発に重要な標的分子を同定する

●**ゲノムレベル・エピゲノムレベル進化の解明**：エキソーム解析により、ゲノム・エピゲノム変異マッピングおよび発現転写産物プロファイルのマッピングを行い、原発巣から転移巣にいたる「進化」および「転移」の過程を明らかにして、最終的に本課題の目的である転移関与ドライバーを同定する。

**【大腸癌】** 昨年度まで大腸発癌過程において重要な癌関連多型領域より non-coding RNA を同定し、機能解析を併施した。今回、さらに大腸癌原発巣におけるゲノムレベル・エピゲノムレベルにおける原発巣から転移巣にいたる「進化」の過程を明らかにして、non-coding RNA 含む転移に関与するドライバー変異候補を同定する。

**【胃癌】** これまで腹膜播種に関連する non-coding RNA/遺伝子 経路を同定した。今回、胃癌重要な進展形式である腹膜播種につき in vitro または in vivo レベルで癌細胞側の因子を明らかにする。

### 4. 研究計画・方法

**【大腸癌の進化と転移解析】** 大腸癌 10 症例について、原発巣から転移巣にいたる臨床検体について20カ所～6箇所に分けて、各々についてすべて(エキソーム、ゲノムコピー数、メチル化アレイ、遺伝子 ncRNA 発現アレイ)解析を行い、データの統合的数理的解析を行う。特に数理的解析の分野では、一細胞を一つの agent とする agent based model を用いて細胞を増やしながらか腫瘍が成長する様子をシミュレーションにより再現した。これにより、多様性を生み出すメカニズムや癌幹細胞との関係について明らかにする。

#### **【胃癌の進化と腹膜播種】**

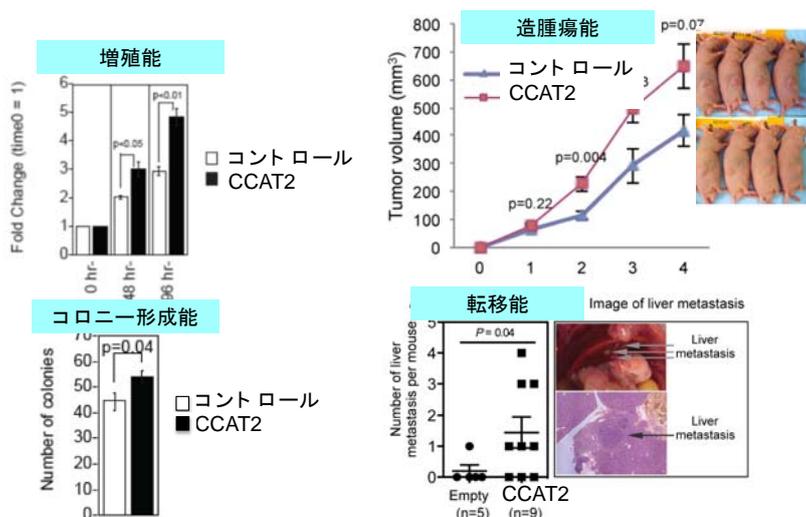
胃癌重要な進展形式である腹膜播種につき in vitro または in vivo レベルで癌細胞側の因子を明らかにする。3種類の胃癌細胞株(親株)を12回移植を繰り返して、4種類の腹膜播種性転移細胞株(子株)を樹立し、胃癌腹膜播種モデルマウスを作成。親株と子株間で発現差のある遺伝子について、株3種類と腹膜播種性転移細胞株4種類について遺伝子発現アレイ、エキソームシーケンス、CGH アレイ、マイクロRNA 発現アレイ、メチレーションアレイを施行し、腹膜播種性転移細胞に有意な遺伝子の発現や変異について統合的・包括的解析を行い、胃癌腹膜播種のメカニズム解明へとつながるいくつかの候補遺伝子あるいは特異的遺伝子変異情報を得ることができ

た。

5. 研究成果・波及効果

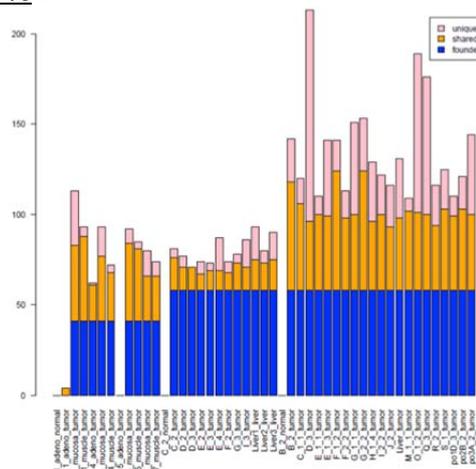
【大腸癌に関する解析】

昨年度までの主な成果: **発がん関連遺伝子多型 直上の lincRNA 同定**; 染色体8番の遺伝子多型直上において存在する転写産物 Colon cancer associated transcripts 2 (CCAT2)を同定した。CCAT2 は long non-coding RNA に属し、MSS 陽性の大腸癌症例において認められ、染色体不安定性に関与している。MSI 陽性大腸癌株化細胞に強制発現させると、MSS 同様の所見を示す様になることを確認した。また、この転写産物は遺伝子多型のアレルの違いにより発現量が異なることを明らかにしており、下流遺伝子として MYC 遺伝子経路が重要であることも明らかにしている。さらに転移再発と発現レベルとの相関もある。oncogenic SNP における世界で最初の ncRNA である。

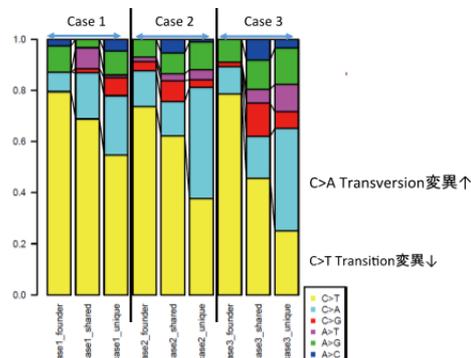


最終報告: **原発巣から転移巣へ ncRNA を含めた進化説明:**

各々の sample の多数に病変について全エクソームシーケンスを行い、突然変異の同定をおこなった。多数の病変についてのエクソームシーケンスを行いその共起性を見ることで、全病変に共通する遺伝子を同定することができる。この遺伝子変異は癌発生初期から腫瘍全体に広がる前の親クローンになるまでの間に起こっており、腫瘍発生初期に重要な役割を担っている可能性が比較的高いと考えられる。本研究ではこのような変異を founder 変異と定義し、逆にすべての病変には存在しない変異を progressor 変異と定義した。さらに progressor 変異の中で、2 つ以上の病変に存在する変異を shared 変異、一つの病変にしか存在しない変異を unique 変異と定義した。



それぞれの症例において founder 変異はそれぞれ 41 個、48 個、48 個認め、全変異における founder 変異の割合はそれぞれ 20.4%、28.6%、6.0%であった。sample3は shared 変異 190 個(19.7%)、unique 変異 718 個(74.3%)という非常に多くの progressor 変異を持っており、20 か所の原発巣それぞれで独自の深い進化を遂げていることがわかる。また sample1、sample2 についても sample3 ほどではないにせよ、progressor 変異が 7~8 割を占めており、同じ腫瘍内で



も多様な不均一性 (intra-tumor heterogeneity)が存在することが明らかになった(右図)。

founder mutationの中にはAPC, KRASといった大腸がんの発生に重要な遺伝子が含まれていたが、progressor 変異の中にも TP53、PIK3CA、BRAF 等といった大腸癌が adenoma から進化する過程で重要といわれているような遺伝子が含まれており、これらの重要な遺伝子が一概に(すべての症例で)発生初期から役割を担っているわけではないことが明らかになった。このことから大腸癌は発生初期においてもサンプル間の多様性をもっていることが明らかとなった。

遺伝子変異解析において、変異スペクトラム解析を実施、今回の founder 変異, shared 変異, unique 変異それぞれでスペクトラムの違いを検討した。TCGA の報告によれば大腸癌は一つ後ろの塩基が G の C 塩基(CpG)における C→T(G→A)変異が変異パターンの多くを占めている。今回の 3 症例いずれにおいても、founder 変異についてはこのような C→T 変異が多数を占めていたが、比較的新しい変異と考えられる shared 変異, unique 変異となるにしたがって、C→T 変異の割合は減少し、起こりにくいと考えられる C→A(G→T)変異の割合の上昇を認めた。C→T のようなトランジション変異に比し、C→A のようなトランスバージョン変異は起こりにくい変異とされている。癌進化に伴い通常では起こりにくいような変異がより起こりやすくなってくることが示唆された。

sample2, sample3 では転移巣の全エキソームシーケンスを行い、その変異パターンを見ることで、ひとつの癌の中のどこの病変が最も転移した細胞に近いかの推察を行った。Sample2 では原発巣において founder 変異以外の肝転移巣と共通する shared 変異を認めることはできなかった。標本取得の際に病理診断に使用した箇所だけにそのような転移巣と共通する shared 変異が含まれていた可能性を考え、肝転移巣 3 か所に共通してみられる肝転移巣特異的な変異について、病理診断に使用した箇所のパラフィン包埋を用いて、サンガーシーケンスを行った。しかしながら肝転移巣特異的な変異を同定することはできなかった。このことから founder 変異のみを持つ親クローンの時点で肝転移を起こした可能性が高いと考えられた。sample3 については肝転移巣に mutation pattern が非常に近く、肝転移巣とのみ share する変異を 9 個もつ原発巣病変を同定することができた。この肝転移巣に近い変異を持つ原発巣病変は後述する copy 数解析や methylation 解析においても近い status を持っていることからこの 2 か所が共通する親クローンを持つことが強固に示唆された。この原発巣と肝転移巣に共通する変異の中で、癌に関連する遺伝子のデータベースである COSMIC の cancer gene census に登録されている遺伝子として GATA2 を同定した。

**#大腸がんにおける既知の重要な遺伝子変異の history:**

われわれはさらに 7 例の大腸がんに対して複数箇所サンプリングによる詳細なシーケンスを行い、大腸がん進化の過程で、癌関連遺伝子変異が起こるタイミングを同定した。Founder 変異は発癌初期に重要な役割を持っていると考えられ、APC (7/10), KRAS(5/10)に次いで、FBXW7 及び SOX9 は多くの症例で(3/10) Founder 変異に存在しており、大腸がんの発癌に重要であると考えられた。逆に Progressor 変異に多く見られた変異として、PIK3CA(4/10)が挙げられた。このことから PIK3CA は発癌よりも進展に強く寄与していること、また PIK3CA に関する経路を標的にした治療は一時的に有効であっても minor なサブクローンによる耐性化が得られやすいことが推察された。

	Founder mutation	Progressor mutation
case1	PIK3CA, APC, KRAS, FAM123B, TGFBR2	PIK3CA, BRAF
case2	APC, KRAS	TCF7L2
case3	FBXW7, APC, KRAS, SOX9	PIK3CA, TCF7L2, CDH2, SMAD4
B1	APC, TP53	GPC6, CPXCR1
B2	ARID1A, FBXW7, APC, ATM, SOX9	
O1	PCDHA10, MAP2K4	
O2	SCN7A, APC, BRAF, LRP5, ACVR2A, TGFBR2, FBXW7, APC, SOX9	PIK3CA, SOX9, ARID1A, TP53, SMAD2
O3	APC, KRAS	PIK3CA, TP53, AXIN2
O5	APC, KRAS, TP53, TCF7L2	CPXCR1

**●copy 数解析**

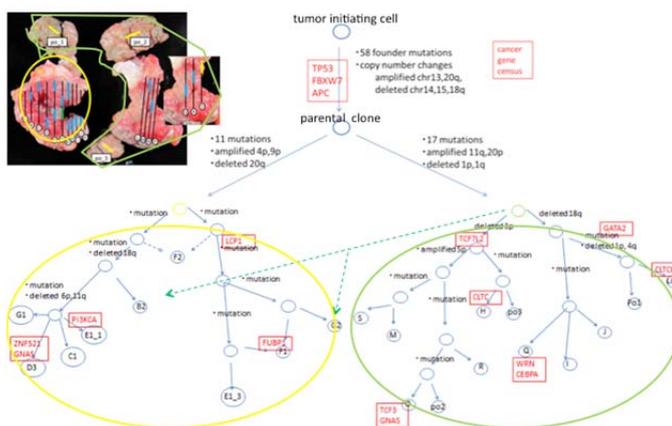
本研究ではレーザーマイクロダイセクションを行うことによって、通常より純度の高い癌組織を用いた実験を行っているが、同一サンプル内の位置の違う病変という細かい違いを見るために、Allele-Specific Copy number Analysis of Tumors という手法を用いて腫瘍含有率を補正することにより、より正確な copy 数の推定を行った。Copy 数解析においても同一症例内の位置の違う病変で

## 様式21

は異なる copy 数変化を認めることができた。特に sample3 については非常に多様な copy 数異常を認めていた。

### ● 遺伝子変異、copy 数異常の統合解析による系統樹の作成

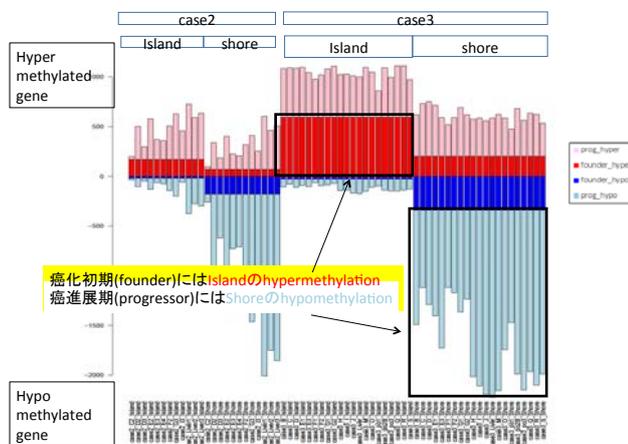
ひとつの症例の中で、共通する copy 数異常を持つ病変については共通する遺伝子変異を持つ場合がほとんどであり、この copy 数異常と、遺伝子変異パターンを大きな矛盾なく統合することにより、図のような非常に詳細な癌の進化の系統樹を書くことができた。この遺伝子変異パターンおよび copy 数異常パターンから書き上げた sample3 の系統樹をみると、founder 変異のみ持つ親クローンから、大きく違う 2 つの進化クラスターに分かれることがわかる。これらの違う進化を遂げた 2 つのクラスターは図のように肉眼的な geographical mapping においてもきれいに分かれた。



### ● methylation 解析

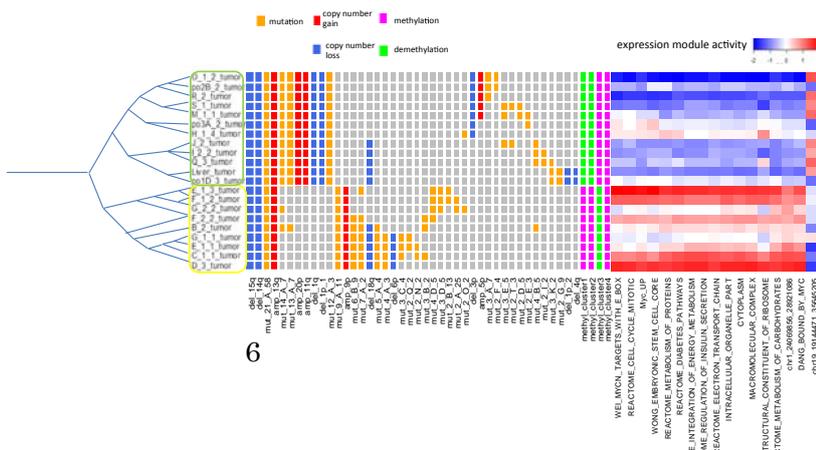
methylation についてもひとつの腫瘍の中で heterogeneity が存在することが明らかになった。また前述のように作成した系統樹の中のクラスターと methylation status によるクラスタリングを比較すると、近い genetic status をもつ病変は、近い methylation status を持つことがあきらかとなった。Genetic な進化と epigenetic な進化は相互に影響して起きていることが明らかになった。

さらに methyl 化には、一般に知られる island と shore とがあり、癌化初期には island の hyper methyl 化、癌進展期には shore の hypo methylation を認めた。



### ● Expression 解析

expression array を用いた発現プロファイルについても一つの腫瘍内での heterogeneity が存在することが明らかになった。また発現プロファイルを用いたクラスターにおいても genetic status を用いて作

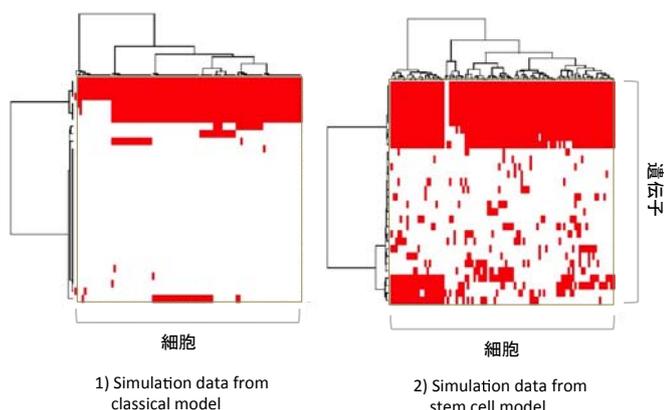


## 様式21

成した系統樹のクラスターと相関することが示された。発現解析ではひとつずつの遺伝子の発現のみでなく、共同研究者である東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターの新井田氏の考案した EEM 法を用いて pathway などの module レベルでの解析も行った。この解析により sexpression module レベルでの stem phenotype が必ずしも肝転移に必須ではない可能性が示唆された。下図はエキソーム解析とメチル化解析と発現アレイ(gene set)とを統合したものであるが、エキソームでクラスタリングされたグループは、発現アレイでも同様にクラスタリングされていた。また、肝転移巣癌細胞と市場近いクローンの原発巣癌細胞はともに、E-Cadherin 関連遺伝子群が軒並み低下をしていることを明らかにした。

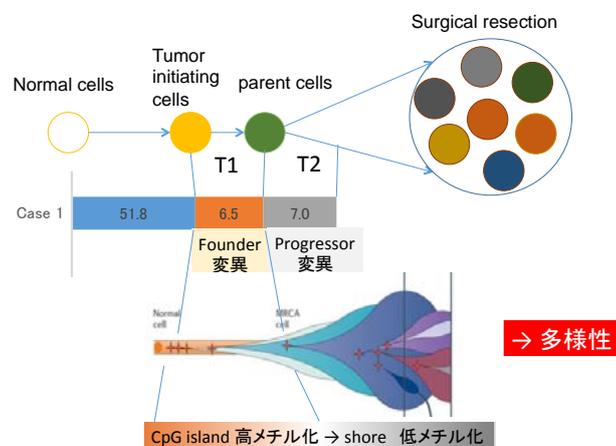
### ●数理的解析

統合解析により明らかにされた大腸がん一腫瘍内の heterogeneity を生み出す機構を解明するために、一細胞を一つの agent とする agent based model を用いて細胞を増やしながら腫瘍が成長する様子をシミュレーションにより再現した。各細胞は  $k$  個のドライバー遺伝子を含む  $n$  個の遺伝子を持ち、単位時間あたり確率  $g$  で分裂し確率  $d$  で死ぬと仮定する。更に細胞が分裂する際、変異率  $m$  で各遺伝子にランダムに変異を導入され、ドライバー遺伝子に変異がはいると一変異あたり  $f$  倍に増殖速度  $g$  が増加するとし、このステップを  $n$  個の細胞が  $N$  個に増えるまで繰り返す。このモデルでは変異遺伝子の組み合わせにより様々なクローンが考えられるが、ドライバー遺伝子群に変異をもつ増殖速度の高いクローンは増殖が早くなるので進化的に選択されてそうでないクローンと比べて population 内での割合が増える。今回の exome データからは各 region に共通な founder mutation がある一方で各 region に固有 progresser 変異の存在し、一腫瘍内の heterogeneity 生み出している事が明らかとなっている。この現象を裏打ちするメカニズムを解明するために、東大医科研ヒトゲノム解析センターのスーパーコンピューターを用いて、上記のシミュレーションモデルを様々なパラメータセットで実行し、実験データを同様の変異パターン(つまり高い heterogeneity, founder 及び progresser mutation の存在)を生み出す条件を探索した。その結果、1)変異率  $m$  が高く、2)ドライバー遺伝子の数が高く、3)一ドライバー変異あたりの増殖率の増加量  $f$  が低いことが実験データと同様なパターンを生み出すのに重要であることがわかった。更に cancer stem cell の存在の変異パターンに与える影響を検討した。上記のシミュレーションモデル(以下



classical model)を拡張し stem cell 及び non-stem cell 二種類の細胞を組み込んだ。cancer stem model では classical モデルと比べ実験データと同様に高い heterogeneity を生み出す傾向が観察された。

最終的にはたとえば症例3は、図のごとく、健常細胞が癌初期化するまでに 51.8 年。多様化を始めるまでの蓄積期間が 6.5 年。さらに多様化をはじめて手術にいたるまでが約 7 年と推察された。



【胃癌に関する解析】

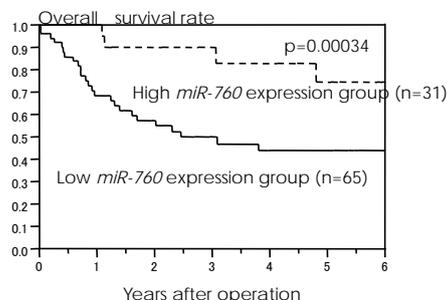
昨年度までの主な成果: 胃癌骨髄・原発巣における腹膜播種・転移再発を制御する non-coding RNA について;

癌転移には isolated tumor cell (ITC) の存在に加え宿主側細胞が関与する。骨髄中の ITC の存在や多くの転移関連宿主側細胞が骨髄に由来することから骨髄は転移に重要な役割をもつと考えられる。胃癌症例骨髄の遺伝子発現の網羅的解析から予後マーカーの同定を試みた。St I (4例) および St IV (4例) 胃癌症例の骨髄細胞における whole transcriptome 解析では、37 個の Histone 遺伝子が Stage IV で Stage I に比し発現上昇を示した。HIST1H3D を用いた 175 例 (I:88, IV:87) の骨髄における qRT-PCR による検証でも St IV での 1H3D 発現上昇が確認された (p=0.028)。末梢血 92 例 (I:41, IV:51) および 115 例の原発巣においても進行癌で 1H3D 発現量は有意に増加し、1H3D 高発現群は低発現群に比し予後不良であった (p=0.0081)。次いで HIST 遺伝子群の発現を制御する因子について検討した。St IV で発現上昇を示す HIST 遺伝子群の *in silico* 解析では、そのほとんどが 3' UTR に共通する microRNA (miR760, miR1276) の結合部位を有していた。胃癌での miR-760 発現は、骨髄では St IV で St I に比し低下し (p=0.0094)、原発巣でも胃癌の進行に伴い有意な発現低下を示した。また miR760 低発現群は高発現群に比し予後不良であった (p=0.0094)。miR760 発現は骨髄中の CD14+ 分画でも腫瘍細胞分画に次ぐ発現を示し、胃癌患者非癌部粘膜でも St IV で St I に比し減少し、非癌部 miR760 低発現群は予後不良であった (p=0.0265)。胃癌では癌細胞・宿主側細胞両方で miR760 発現が histone mRNA の代謝に関与し、予後マーカーとなる可能性が示唆された。

GeneID	Descriptions	Length	Average RPKM		Fold change Stage IV/Stage I
			Stage I	Stage IV	
SCARNAS	small Cajal body-specific RNAs, U87	278	0.07	2.51	35.89
HIST1H1D	histone cluster 1, H1d	777	0.37	5.19	14.02
HIST1H3F	histone cluster 1, H3f	466	0.30	3.48	11.71
HIST1H2AD	histone cluster 1, H2ad	460	0.52	5.81	11.18
IL7R	interleukin 7 receptor precursor	1809	0.74	7.47	10.13
SNORA48	SNORA48	135	0.46	4.24	9.21
Czor149	ishwin	902	0.55	4.04	7.34
MS4A1, CD20	membrane-spanning 4 domains, subfamily A	3594	1.16	8.43	7.27
IRAI1	T-cell receptor interacting molecule	1695	0.47	3.26	7.04
PTPRC, CD45	protein tyrosine phosphatase, receptor type, C	5330	5.44	38.19	7.02
ITK, LYK	L2-inducible T-cell kinase	4366	0.77	5.26	6.82
RAB27B	RAB27B, member RAS oncogene family	1365	0.61	3.91	6.38
PTGDR	prostaglandin D2 receptor	2966	0.36	2.24	6.32
POC3	hypothetical protein LOC134359 isoform 2	1498	0.81	4.71	5.85
ZNF140	zinc finger protein 140	2154	0.66	3.84	5.83
AGTR1	angiotensin II receptor, type 1	2405	0.42	2.45	5.79
CYSLTR1	cysteinyl leukotriene receptor 1	1537	0.84	4.84	5.74
HIST1H2AL	histone cluster 1, H2al	470	0.48	2.74	5.74
P2RY10	G-protein coupled purinergic receptor P2Y10	1871	0.42	2.27	5.48
CASD1	CAS1 domain containing 1	3883	0.37	2.02	5.42
P2RY12	purinergic receptor P2Y12	1502	0.60	3.25	5.39
CEP110	centrosomal protein 110kDa	7431	1.03	5.52	5.37
FAM105A	hypothetical protein LOC54491	1925	2.19	11.50	5.26
FCRL3	Fc receptor like 3 precursor	3019	0.55	2.86	5.25
PEL1	pellino protein	7136	0.63	3.22	5.13
BOC1L	hypothetical protein LOC259282	10842	0.96	4.88	5.11
SCARN49	SCARN49	353	1.90	9.43	5.07
GUCY1A3	guanylate cyclase 1, soluble, alpha 3	3015	0.41	2.05	5.06

Histone Cluster Genes and Conserved microRNAs predicted by *in silico* Analysis

	Conserved miR	Context score percentile	Conserved miR	Context score percentile	Conserved miR	Context score percentile
2	histone cluster 1, H2bm	miR760	57	miR1276	50	
3	histone cluster 1, H1b	miR760	94	miR1276	70	
4	histone cluster 1, H3b	miR760	97	miR1276	50	
5	histone cluster 1, H1d	miR760	95	miR1276	56	
6	histone cluster 1, H1e	miR760	94	miR1276	55	
7	histone cluster 1, H3f	miR760	94	miR1276	59	
8	histone cluster 1, H2ad	miR760	96	miR1276	62	
9	histone cluster 1, H2ah	miR760	98	miR1276	59	
10	histone cluster 1, H3c	miR760	96	miR1276	50	
11	histone cluster 1, H4e	No conserved found				
12	histone cluster 1, H2bn	miR760	94	miR1276	47	
13	histone cluster 1, H4l	No conserved found		miR1291	93	
14	histone cluster 1, H4k	No conserved found				
15	histone cluster 1, H4e	No conserved found		miR1291	70	
16	histone cluster 1, H2bj	miR760	11	miR1276	45	
17	histone cluster 1, H2a	miR760	97	miR1276	70	
18	histone cluster 2, H2ab	miR760	12	miR1276	69	
19	histone cluster 1, H2bc	miR760	16	miR1276	73	
20	histone cluster 1, H2al	miR760	96	miR1276	54	
21	histone cluster 1, H4b	No conserved found		miR1291	71	
22	histone cluster 1, H2bg	miR214 (19)				
23	histone cluster 2, H2bf	miR760	99	miR1276	73	
24	histone cluster 1, H2bf	miR760	12	miR1276	72	
25	histone cluster 1, H2ai	No conserved found				
26	histone cluster 1, H2ac	miR760	56	miR1276	53	
27	histone cluster 1, H3d	miR760	96	miR1276	63	
28	histone cluster 1, H3g	miR760	96	miR1276	71	
29	histone cluster 1, H3h	miR760	95	miR1276	60	
30	histone cluster 1, H2bh	miR760	97			
31	histone cluster 1, H4c	No conserved found		miR1291	78	
32	histone H3-like, (H3C)	No conserved found				
33	histone cluster 2, H2be	miR760	98	miR1276	81	
34	histone cluster 1, H4d	No conserved found		miR1291	97	
35	histone cluster 1, H3i	miR760	44	miR1276	54	
36	histone cluster 1, H2bo	miR760	96	miR1276	70	
37	histone cluster 1, H2bb	miR760	96	miR1276	61	

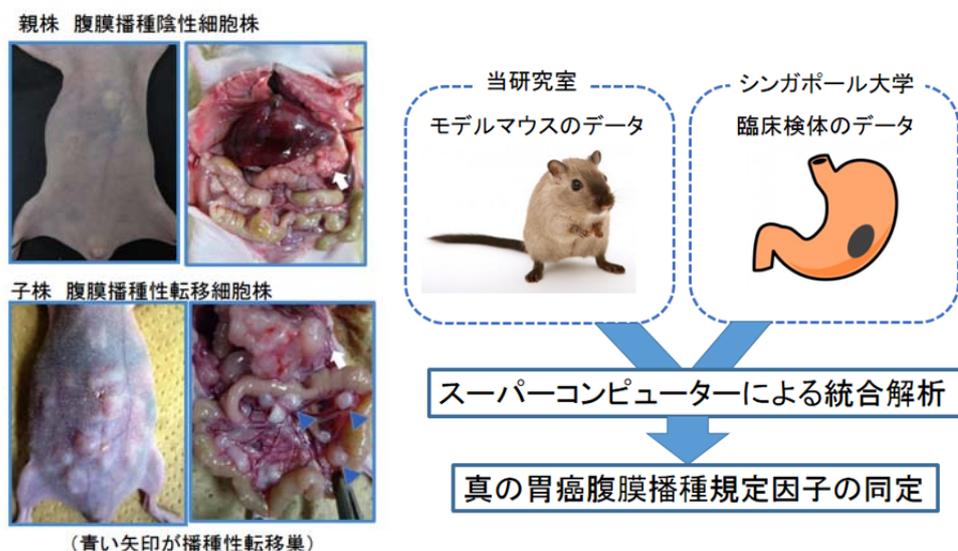


2) 胃癌の腹膜播種を規定する因子の同定

■ 胃がんの生命予後を規定「腹膜播種 = 癌性腹膜炎」: スキルス胃癌は比較的若年者に発症し、

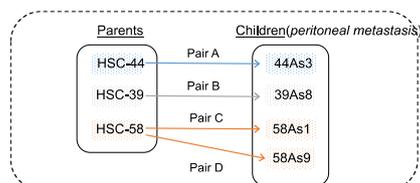
短期間に浸潤・腹膜播種を起こす極めて予後の悪い腫瘍であり、その終末期像といえる腹膜播種転移機序については未知な部分が多く、有効な予防法や治療法の確立のためにその分子メカニズムの解明が待たれる。胃癌の転移ルートは主に血行性、リンパ行性、播種性の3つがある。胃癌ではその解剖学的・生物学的な特徴から腹膜播種が多く見られ、胃癌による死亡の20-40%は腹膜播種による。胃の周囲には肝臓・脾臓・胆嚢など重要な臓器があるため、その臓器に胃癌細胞が播種されると生命予後を規定する。胃癌細胞は各臓器の臓側腹膜に付着し、何らかの条件が整えば増殖を始め播種として成立すると考えられている。

■腹膜播種モデル×胃癌200例による腹膜播種の分子メカニズムの解明：われわれは、胃癌腹膜播種モデルマウスを作成し、細胞生物学的視点、実験動物学的視点より胃癌腹膜播種について研究を行っている。本研究は、胃癌進展に影響を与える背景因子として最も重要なピロリ菌罹患率が我が国と同等のシンガポールとの共同研究である。シンガポール大学のパトリック・タン教授の有する胃癌症例における情報（エクソーム、発現アレイ、SNP、メチル化アレイ）および臨床病理学的情報と、われわれが確立した胃癌腹膜播種モデルによる情報（エクソーム、発現アレイ、SNP、メチル化アレイ）とを比較研究することにより、総合的・多角的視野よりスキルス胃癌腹膜播種の発生から進展までの分子機構を明らかにし、新しい早期診断法あるいは新規治療法の確立することを目的とする。



### 1) 胃癌腹膜播種モデルマウスの樹立

われわれは、3種類の胃癌細胞株（親株）を12回移植を繰り返して、4種類の腹膜播種性転移細胞株（子株）を樹立し、胃癌腹膜播種モデルマウスを作成した。



Exome sequence, Microarray, CGH, Methylation, miRNA array

To determine expression signature for peritoneal dissemination

### 2) 腹膜播種性転移細胞株を用いた解析

上記の親株3種類と腹膜播種性転移細胞株4種類について遺伝子発現アレイ、エクソームシ

## 様式21

ークエンズ、CGH アレイ、マイクロ RNA 発現アレイ、メチレーションアレイを施行し、腹膜播種性転移細胞に有意な遺伝子の発現や変異について統合的・包括的解析を行い、胃癌腹膜播種のメカニズム解明へとつながるいくつかの候補遺伝子あるいは特異的遺伝子変異情報を得ることができた。

### 3) 胃癌腹膜播種モデルマウスの遺伝情報と胃癌臨床検体の遺伝情報の統合解析

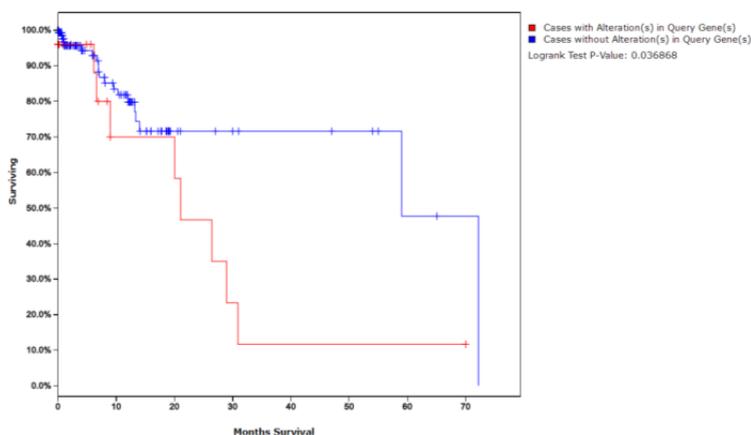
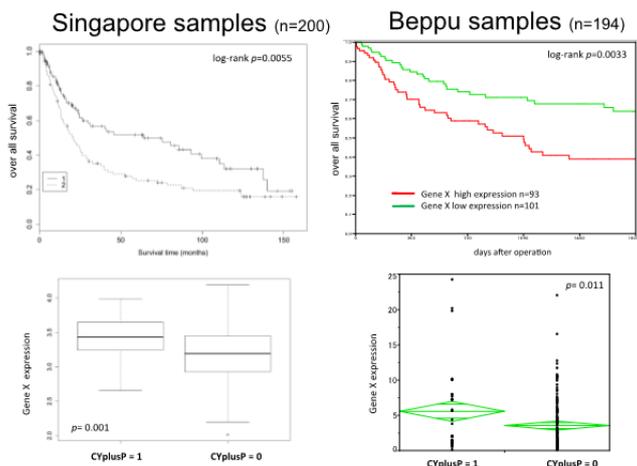
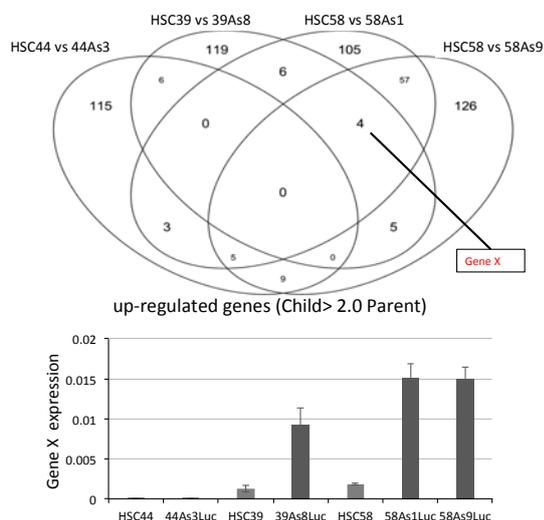
シンガポール大学のパトリック・タン教授は、胃癌の臨床検体約200例の遺伝子発現アレイ profile、CGH アレイ、メチレーションアレイ profile、さらに約150症例のエキソームシーケンスのデータを有している。すでに共同研究に関して H25 年 7 月に合意を交わし、現在 TV 会議にて議論を重ねている。動物モデルによる全データと、臨床検体の全データとを東京大学医科学研究所教授 宮野 悟先生のご協力で、スーパーコンピューターによる数理工学的統合解析を鋭意推進している

右図は、子株と親株間で 2 倍以上の発現差

を認めた遺伝子の候補のうち遺伝子 X に注目したものである。

シンガポール大学の 200 例で、gene X 発現と予後との関係を調べたところ、播種陽性例のほうが有意に予後が悪かった。この結果は当教室の 194 例で再現性を確認した。また、腹膜播種陽性例と陰性例間で比較したところ、播種陽性例が高発現を示していた。

さらに、エキソーム・シーケンスの結果から、non-synonymous 突然変異陽性症例(10%)の予後は野生型に比べて悪いことを明らかにしており、gain of function の変異を有する。



6. 研究発表等

雑誌論文	(掲載済みー査読有り) 計 53 件
計 53 件	<ol style="list-style-type: none"> <li data-bbox="384 416 1362 562">1. Sakashita H, Inoue H, Akamine S, Ishida T, Inase N, Shirao K, Mori M, <b>Mimori K</b>. Identification of the NEDD4L Gene as a Prognostic Marker by Integrated Microarray Analysis of Copy Number and Gene Expression Profiling in Non-small Cell Lung Cancer. <i>Ann Surg Oncol</i>. 2014 Jan 14.</li> <li data-bbox="384 607 1362 819">2. Sugimachi K, Niida A, Yamamoto K, Shimamura T, Imoto S, Iinuma H, Shinden Y, Eguchi H, Sudo T, Watanabe M, Tanaka J, Kudo S, Hase K, Kusunoki M, Yamada K, Shimada Y, Sugihara K, Maehara Y, Miyano S, Mori M, <b>Mimori K</b>. Allelic Imbalance at an 8q24 Oncogenic SNP is Involved in Activating MYC in Human Colorectal Cancer. <i>Ann Surg Oncol</i>. 2014 Jan 6.</li> <li data-bbox="384 864 1362 1077">3. Kagawa Y, Matsumoto S, Kamioka Y, <b>Mimori K</b>, Naito Y, Ishii T, Okuzaki D, Nishida N, Maeda S, Naito A, Kikuta J, Nishikawa K0, Nishimura J, Haraguchi N, Takemasa I, Mizushima T, Ikeda M, Yamamoto H, Sekimoto M, Ishii H, Doki Y, Matsuda M, Kikuchi A, Mori M, Ishii M. Cell cycle-dependent Rho GTPase activity dynamically regulates cancer cell motility and invasion in vivo. <i>PLoS One</i>. 2013 Dec 30;8(12):e83629.</li> <li data-bbox="384 1122 1362 1267">4. Sugimachi K, Yokobori T, Iinuma H, Ueda M, Ueo H, Shinden Y, Eguchi H, Sudo T, Suzuki A, Maehara Y, Mori M, <b>Mimori K</b>. Aberrant Expression of Plastin-3 Via Copy Number Gain Induces the Epithelial-Mesenchymal Transition in Circulating Colorectal Cancer Cells. <i>Ann Surg Oncol</i>. 2013</li> <li data-bbox="384 1312 1362 1491">5. Takahashi Y, Sawada G, Kurashige J, Uchi R, Matsumura T, Ueo H, Takano Y, Eguchi H, Sudo T, Sugimachi K, Yamamoto H, Doki Y, Mori M, <b>Mimori K</b>. Amplification of PVT-1 is involved in poor prognosis via apoptosis inhibition in colorectal cancers. <i>Br J Cancer</i>. 2014 Jan 7;110(1):164-71.</li> <li data-bbox="384 1536 1362 1749">6. Mima K, Fukagawa T, Kurashige J, Takano Y, Uchi R, Ueo H, Matsumura T, Ishibashi M, Sawada G, Takahashi Y, Akiyoshi S, Eguchi H, Sudo T, Sugimachi K, Watanabe M, Ishii H, Mori M, Baba H, Sasako M, <b>Mimori K</b>. Gene expression of bone morphogenic protein 8B in the primary site, peripheral blood and bone marrow of patients with gastric cancer. <i>Oncol Lett</i>. 2013 Aug;6(2):387-392.</li> <li data-bbox="384 1794 1362 1962">7. Iwaya T, Fukagawa T, Suzuki Y, Takahashi Y, Sawada G, Ishibashi M, Kurashige J, Sudo T, Tanaka F, Shibata K, Endo F, Katagiri H, Ishida K, Kume K, Nishizuka S, Iinuma H, Wakabayashi G, Mori M, Sasako M, <b>Mimori K</b>. Contrasting expression patterns of histone mRNA and microRNA 760 in patients with gastric cancer. <i>Clin Cancer Res</i>. 2013 Dec</li> </ol>

	<p>1;19(23):6438-49.</p> <p>8. Okano M1, Yamamoto H, Ohkuma H, Kano Y, Kim H, Nishikawa S, Konno M, Kawamoto K, Haraguchi N, Takemasa I, Mizushima T, Ikeda M, Yokobori T, <b>Mimori K</b>, Sekimoto M, Doki Y, Mori M, Ishii H. Significance of INHBA expression in human colorectal cancer. <i>Oncol Rep.</i> 2013 Dec;30(6):2903-8.</p> <p>9. Takahashi Y, Iwaya T, Sawada G, Kurashige J, Matsumura T, Uchi R, Ueo H, Takano Y, Eguchi H, Sudo T, Sugimachi K, Yamamoto H, Doki Y, Mori M, <b>Mimori K</b>. Up-regulation of NEK2 by microRNA-128 methylation is associated with poor prognosis in colorectal cancer. <i>Ann Surg Oncol.</i> 2014 Jan;21(1):205-12.</p> <p>10. Uchi R, Kogo R, Kawahara K, Sudo T, Yokobori T, Eguchi H, Sugimachi K, Maehama T, Mori M, Suzuki A, Komune S, <b>Mimori K</b>. PICT1 regulates TP53 via RPL11 and is involved in gastric cancer progression. <i>Br J Cancer.</i> 2013 Oct 15;109(8):2199-206.</p> <p>11. Sawada G, Ueo H, Matsumura T, Uchi R, Ishibashi M, Mima K, Kurashige J, Takahashi Y, Akiyoshi S, Sudo T, Sugimachi K, Doki Y, Mori M, <b>Mimori K</b>. Loss of COP1 expression determines poor prognosis in patients with gastric cancer. <i>Oncol Rep.</i> 2013 Oct;30(4):1971-5.</p> <p>12. Takahashi Y, Sawada G, Sato T, Kurashige J, Mima K, Matsumura T, Uchi R, Ueo H, Ishibashi M, Takano Y, Akiyoshi S, Eguchi H, Sudo T, Sugimachi K, Tanaka J, Kudo SE, Doki Y, Mori M, <b>Mimori K</b>. Microarray analysis reveals that high mobility group A1 is involved in colorectal cancer metastasis. <i>Oncol Rep.</i> 2013 Sep;30(3):1488-96.</p> <p>13. Sawada G, Ueo H, Matsumura T, Uchi R, Ishibashi M, Mima K, Kurashige J, Takahashi Y, Akiyoshi S, Sudo T, Sugimachi K, Doki Y, Mori M, <b>Mimori K</b>. CHD8 is an independent prognostic indicator that regulates Wnt/<math>\beta</math>-catenin signaling and the cell cycle in gastric cancer. <i>Oncol Rep.</i> 2013 Sep;30(3):1137-42.</p> <p>14. Nishida N, <b>Mimori K</b>, Mori M, Calin GA. EGFR gets in the way of microRNA biogenesis. <i>Cell Res.</i> 2013 Oct;23(10):1157-8.</p> <p>15. Nishio M, Otsubo K, Maehama T, <b>Mimori K</b>, Suzuki A. Capturing the mammalian Hippo: elucidating its role in cancer. <i>Cancer Sci.</i> 2013 Oct;104(10):1271-7.</p> <p>16. <b>Mimori K</b>, Shinden Y, Eguchi H, Sudo T, Sugimachi K. Biological and molecular aspects of lymph node metastasis in gastro-intestinal cancer. <i>Int J Clin Oncol.</i> 2013 Oct;18(5):762-5.</p>
--	---

	<p>17. Sakashita H, Inoue H, Akamine S, Ishida T, Inase N, Shirao K, Mori M, <b>Mimori K</b>. Identification of the NEDD4L gene as a prognostic marker by integrated microarray analysis of copy number and gene expression profiling in non-small cell lung cancer. <i>Ann Surg Oncol</i>. 2013 Dec;20 Suppl 3:S590-8.</p> <p>18. Takahashi Y, Sawada G, Kurashige J, Uchi R, Matsumura T, Ueo H, Takano Y, Akiyoshi S, Eguchi H, Sudo T, Sugimachi K, Doki Y, Mori M, <b>Mimori K</b>. Paired related homoeobox 1, a new EMT inducer, is involved in metastasis and poor prognosis in colorectal cancer. <i>Br J Cancer</i>. 2013 Jul 23;109(2):307-11.</p> <p>19. Ling H1, Spizzo R, Atlasi Y, Nicoloso M, Shimizu M, Redis RS, Nishida N, Gafà R, Song J, Guo Z, Ivan C, Barbarotto E, De Vries I, Zhang X, Ferracin M, Churchman M, van Galen JF, Beverloo BH, Shariati M, Haderk F, Estecio MR, Garcia-Manero G, Patijn GA, Gotley DC, Bhardwaj V, Shureiqi I, Sen S, Multani AS, Welsh J, Yamamoto K, Taniguchi I, Song MA, Gallinger S, Casey G, Thibodeau SN, Le Marchand L, Tiirikainen M, Mani SA, Zhang W, Davuluri RV, <b>Mimori K</b>, Mori M, Sieuwerts AM, Martens JW, Tomlinson I, Negrini M, Berindan-Neagoe I, Foekens JA, Hamilton SR, Lanza G, Kopetz S, Fodde R, Calin GA.) CCAT2, a novel noncoding RNA mapping to 8q24, underlies metastatic progression and chromosomal instability in colon cancer. <i>Genome Res</i>. 2013 Sep;23(9):1446-61.</p> <p>20. Haraguchi N1, Ishii H, <b>Mimori K</b>, Ohta K, Uemura M, Nishimura J, Hata T, Takemasa I, Mizushima T, Yamamoto H, Doki Y, Mori M. CD49f-positive cell population efficiently enriches colon cancer-initiating cells. <i>Int J Oncol</i>. 2013 Aug;43(2):425-30.</p> <p>21. Takahashi Y1, Sawada G, Kurashige J, Matsumura T, Uchi R, Ueo H, Ishibashi M, Takano Y, Akiyoshi S, Iwaya T, Eguchi H, Sudo T, Sugimachi K, Yamamoto H, Doki Y, Mori M, <b>Mimori K</b>. Tumor-derived tenascin-C promotes the epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer cells. <i>Anticancer Res</i>. 2013 May;33(5):1927-34.</p> <p>22. Ishibashi M1, Kogo R, Shibata K, Ueo H, Uchi R, Matsumura T, Takano Y, Sawada G, Takahashi Y, Mima K, Kurashige J, Akiyoshi S, Iwaya T, Eguchi H, Sudo T, Sugimachi K, Suzuki A, Wakabayashi G, Mori M, <b>Mimori K</b>. Clinical significance of PICT1 in patients of hepatocellular carcinoma with wild-type TP53. <i>Ann Surg Oncol</i>. 2013 Dec;20 Suppl 3:S537-44.</p>
--	--

<p>23. Yokobori T, Iinuma H, Shimamura T, Imoto S, Sugimachi K, Ishii H, Iwatsuki M, Ota D, Ohkuma M, Iwaya T, Nishida N, Kogo R, Sudo T, Tanaka F, Shibata K, Toh H, Sato T, Barnard GF, Fukagawa T, Yamamoto S, Nakanishi H, Sasaki S, Miyano S, Watanabe T, Kuwano H, <b>Mimori K</b>, Pantel K, Mori M. Plastin3 is a novel marker for circulating tumor cells undergoing the epithelial-mesenchymal transition and is associated with colorectal cancer prognosis. <i>Cancer Res.</i> 2013 Apr 1;73(7):2059-69.</p> <p>24. Sugimachi K,...<b>Mimori K</b> (6 番目/7 名) Significance of hepatic resection for hepatocellular carcinoma with sustained virological response to interferon therapy for chronic hepatitis C. <i>Hepatol Res.</i> 2013 Jun;43(6):605-9.</p> <p>25. Takatsuno Y1, <b>Mimori K</b>, Yamamoto K, Sato T, Niida A, Inoue H, Imoto S, Kawano S, Yamaguchi R, Toh H, Iinuma H, Ishimaru S, Ishii H, Suzuki S, Tokudome S, Watanabe M, Tanaka J, Kudo SE, Mochizuki H, Kusunoki M, Yamada K, Shimada Y, Moriya Y, Miyano S, Sugihara K, Mori M. The rs6983267 SNP is associated with MYC transcription efficiency, which promotes progression and worsens prognosis of colorectal cancer. <i>Ann Surg Oncol.</i> 2013 Apr;20(4):1395-402.</p> <p>26. Ishibashi M1, Kogo R, Shibata K, Ueo H, Uchi R, Matsumura T, Takano Y, Sawada G, Takahashi Y, Mima K, Kurashige J, Akiyoshi S, Iwaya T, Eguchi H, Sudo T, Sugimachi K, Suzuki A, Wakabayashi G, Mori M, <b>Mimori K</b>. Expression of mesenchymal markers vimentin and fibronectin: the clinical significance in esophageal squamous cell carcinoma. <i>Ann Surg Oncol.</i> 2013 Dec;20 Suppl 3:S324-35.</p> <p>27. Takahashi H, Haraguchi N, Nishikawa S, Miyazaki S, Suzuki Y, Mizushima T, Nishimura J, Takemasa I, Yamamoto H, <b>Mimori K</b>, Ishii H, Doki Y, Mori M. Biological and clinical availability of adipose-derived stem cells for pelvic dead space repair. <i>Stem Cells Transl Med.</i> 2012 Nov;1(11):803-10.</p> <p>28. Nishio M, Hamada K, Kawahara K, Sasaki M, Noguchi F, Chiba S, Mizuno K, Suzuki SO, Dong Y, Tokuda M, Morikawa T, Hikasa H, Eggenschwiler J, Yabuta N, Nojima H, Nakagawa K, Hata Y, Nishina H, Mimori K, Mori M, Sasaki T, Mak TW, Nakano T, Itami S, Suzuki A. Cancer susceptibility and embryonic lethality in Mob1a/1b double-mutant mice. <i>J Clin Invest.</i> 2012 Dec 3;122(12):4505-18</p> <p>29. Iwaya T, Yokobori T, Nishida N, Kogo R, Sudo T, Tanaka F, Shibata K, Sawada G, Takahashi Y, Ishibashi M, Wakabayashi G, Mori M, <b>Mimori K</b>. Downregulation of miR-144 is associated with colorectal cancer progression via activation of mTOR signaling pathway. <i>Carcinogenesis.</i> 2012 Dec;33(12):2391-7.</p>
---

	<p>30. Akiyoshi S, Fukagawa T, Ueo H, Ishibashi M, Takahashi Y, Fabbri M, Sasako M, Maehara Y, <b>Mimori K</b>, Mori M. Clinical significance of miR-144-ZFX axis in disseminated tumour cells in bone marrow in gastric cancer cases. <i>Br J Cancer</i>. 2012 Oct 9;107(8):1345-53.</p> <p>31. Kurashige J, Watanabe M, Iwatsuki M, Kinoshita K, Saito S, Nagai Y, Ishimoto T, Baba Y, <b>Mimori K</b>, Baba H. RPN2 expression predicts response to docetaxel in oesophageal squamous cell carcinoma. <i>Br J Cancer</i>. 2012 Oct 9;107(8):1233-8</p> <p>32. Yamashita S, Yamamoto H, <b>Mimori K</b>, Nishida N, Takahashi H, Haraguchi N, Tanaka F, Shibata K, Sekimoto M, Ishii H, Doki Y, Mori M. MicroRNA-372 is associated with poor prognosis in colorectal cancer. <i>Oncology</i>. 2012;82(4):205-12.</p> <p>33. Nishida N, Nagahara M, Sato T, <b>Mimori K</b>, Sudo T, Tanaka F, Shibata K, Ishii H, Sugihara K, Doki Y, Mori M. Microarray analysis of colorectal cancer stromal tissue reveals upregulation of two oncogenic miRNA clusters. <i>Clin Cancer Res</i>. 2012 Jun 1;18(11):3054-70.</p> <p>34. Ishimaru S, <b>Mimori K</b>, Yamamoto K, Inoue H, Imoto S, Kawano S, Yamaguchi R, Sato T, Toh H, Iinuma H, Maeda T, Ishii H, Suzuki S, Tokudome S, Watanabe M, Tanaka J, Kudo SE, Sugihara K, Hase K, Mochizuki H, Kusunoki M, Yamada K, Shimada Y, Moriya Y, Barnard GF, Miyano S, Mori M. Increased risk for CRC in diabetic patients with the nonrisk allele of SNPs at 8q24. <i>Ann Surg Oncol</i>. 2012 Sep;19(9):2853-8</p> <p>35. Nishida N, Yamashita S, <b>Mimori K</b>, Sudo T, Tanaka F, Shibata K, Yamamoto H, Ishii H, Doki Y, Mori M MicroRNA-10b is a prognostic indicator in colorectal cancer and confers resistance to the chemotherapeutic agent 5-fluorouracil in colorectal cancer cells. <i>Ann Surg Oncol</i>. 2012 Sep;19(9):3065-71.</p> <p>36. Hashiguchi Y, Nishida N, <b>Mimori K</b>, Sudo T, Tanaka F, Shibata K, Ishii H, Mochizuki H, Hase K, Doki Y, Mori M. Down-regulation of miR-125a-3p in human gastric cancer and its clinicopathological significance. <i>Int J Oncol</i>. 2012 May;40(5):1477-82.</p> <p>37. Suzuki A, Kogo R, Kawahara K, Sasaki M, Nishio M, Maehama T, Sasaki T, <b>Mimori K</b>, Mori M A new PICTURE of nucleolar stress. <i>Cancer Sci</i>. 2012 Apr;103(4):632-7.</p> <p>38. Kurashige J, Watanabe M, Iwatsuki M, Kinoshita K, Saito S, Hiyoshi Y, Kamohara H, Baba Y, <b>Mimori K</b>, Baba H. Overexpression of microRNA-223 regulates the ubiquitin ligase FBXW7 in oesophageal</p>
--	--

	<p>squamous cell carcinoma. <i>Br J Cancer</i>. 2012 Jan 3;106(1):182-8.</p> <p>39. Kim HM, Haraguchi N, Ishii H, Ohkuma M, Okano M, <b>Mimori K</b>, Eguchi H, Yamamoto H, Nagano H, Sekimoto M, Doki Y, Mori M. Increased CD13 expression reduces reactive oxygen species, promoting survival of liver cancer stem cells via an epithelial-mesenchymal transition-like phenomenon. <i>Ann Surg Oncol</i>. 2012 Jul;19 Suppl 3:S539-48.</p> <p>40. Kosaka Y, Mimori K, Fukagawa T, Ishikawa K, Etoh T, Katai H, Sano T, Watanabe M, Sasako M, Mori M. Clinical significance of molecular detection of matrix metalloproteinase-1 in bone marrow and peripheral blood in patients with gastric cancer. <i>Ann Surg Oncol</i>. 2012 Jul;19 Suppl 3:S430-7</p> <p>41. Kogo R, Shimamura T, <b>Mimori K</b>, Kawahara K, Imoto S, Sudo T, Tanaka F, Shibata K, Suzuki A, Komune S, Miyano S, Mori M. Long noncoding RNA HOTAIR regulates polycomb-dependent chromatin modification and is associated with poor prognosis in colorectal cancers. <i>Cancer Res</i>. 2011 Oct 15;71(20):6320-6</p> <p>42. Sasaki M, Kawahara K, Nishio M, <b>Mimori K</b>, Kogo R, Hamada K, Itoh B, Wang J, Komatsu Y, Yang YR, Hikasa H, Horie Y, Yamashita T, Kamijo T, Zhang Y, Zhu Y, Prives C, Nakano T, Mak TW, Sasaki T, Maehama T, Mori M, Suzuki A. Regulation of the MDM2-P53 pathway and tumor growth by PICT1 via nucleolar RPL11. <i>Nat Med</i>. 2011 Jul 31;17(8):944-51.</p> <p>43. Kosaka Y, <b>Mimori K</b>, Fukagawa T, Ishikawa K, Etoh T, Katai H, Sano T, Watanabe M, Sasako M, Mori M. Clinical significance of molecular detection of matrix metalloproteinase-1 in bone marrow and peripheral blood in patients with gastric cancer. <i>Ann Surg Oncol</i>. 2012 Jul;19 Suppl 3:S430-7.</p> <p>44. Kogo R, Mimori K, Tanaka F, Komune S, Mori M. Clinical significance of miR-146a in gastric cancer cases. <i>Clin Cancer Res</i>. 2011 Jul 1;17(13):4277-84.</p> <p>45. Miyoshi N, Ishii H, Nagano H, Haraguchi N, Dewi DL, Kano Y, Nishikawa S, Tanemura M, <b>Mimori K</b>, Tanaka F, Saito T, Nishimura J, Takemasa I, Mizushima T, Ikeda M, Yamamoto H, Sekimoto M, Doki Y, Mori M. Reprogramming of mouse and human cells to pluripotency using mature microRNAs. <i>Cell Stem Cell</i>. 2011 Jun 3;8(6):633-8</p> <p>46. Iinuma H, Watanabe T, <b>Mimori K</b>, Adachi M, Hayashi N, Tamura J, Matsuda K, Fukushima R, Okinaga K, Sasako M, Mori M. Clinical significance of circulating tumor cells, including cancer stem-like cells, in</p>
--	---

	<p>peripheral blood for recurrence and prognosis in patients with Dukes' stage B and C colorectal cancer. <i>J Clin Oncol.</i> 2011 Apr 20;29(12):1547-55</p> <p>47. Kogo R, <b>Mimori K</b>, Tanaka F, Komune S, Mori M. FBXO31 determines poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. <i>Int J Oncol.</i> 2011 Jul;39(1):155-9</p> <p>48. Ohkuma M, Haraguchi N, Ishii H, <b>Mimori K</b>, Tanaka F, Kim HM, Shimomura M, Hirose H, Yanaga K, Mori M. Absence of CD71 transferrin receptor characterizes human gastric adenosquamous carcinoma stem cells. <i>Ann Surg Oncol.</i> 2012 Apr;19(4):1357-64.</p> <p>49. Nishida N, Yokobori T, <b>Mimori K</b>, Sudo T, Tanaka F, Shibata K, Ishii H, Doki Y, Kuwano H, Mori M. MicroRNA miR-125b is a prognostic marker in human colorectal cancer. <i>Int J Oncol.</i> 2011 May;38(5):1437-43.</p> <p>50. Nishida N, Mimori K, Fabbri M, Yokobori T, Sudo T, Tanaka F, Shibata K, Ishii H, Doki Y, Mori M. MicroRNA-125a-5p is an independent prognostic factor in gastric cancer and inhibits the proliferation of human gastric cancer cells in combination with trastuzumab. <i>Clin Cancer Res.</i> 2011 May 1;17(9):2725-33</p> <p>51. Nagahara M, Nishida N, Iwatsuki M, Ishimaru S, <b>Mimori K</b>, Tanaka F, Nakagawa T, Sato T, Sugihara K, Hoon DS, Mori M. Kinesin 18A expression: clinical relevance to colorectal cancer progression. <i>Int J Cancer.</i> 2011 Dec 1;129(11):2543-52</p> <p>52. Nishida N, <b>Mimori K</b>, Yokobori T, Sudo T, Tanaka F, Shibata K, Ishii H, Doki Y, Mori M. FOXC2 is a novel prognostic factor in human esophageal squamous cell carcinoma. <i>Ann Surg Oncol.</i> 2011 Feb;18(2):535-42.</p> <p>53. Kita Y, <b>Mimori K</b>, Iwatsuki M, Yokobori T, Ieta K, Tanaka F, Ishii H, Okumura H, Natsugoe S, Mori M. STC2: a predictive marker for lymph node metastasis in esophageal squamous-cell carcinoma. <i>Ann Surg Oncol.</i> 2011 Jan;18(1):261-72.</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件</p> <p>(未掲載) 計 0 件</p>
<p>会議発表</p> <p>計 38 件</p>	<p>専門家向け 計 38 件</p> <p>1. 非外傷性脾破裂をきたした脾血管腫の1例 江口英利、杉町圭史、松村多恵、<u>三森功士</u> 第26回日本肝胆膵外科学会 2014. 6. 11~13 和歌山</p>

	<p>2. 術前の超選択的なTACE・PVE併用によって安全に根治切除可能であった巨大肝細胞癌の一例          杉町圭史、江口英利、松村多恵、<u>三森功士</u>          第26回日本肝胆膵外科学会 2014. 6. 11~13 和歌山</p> <p>3. 胃癌症例の宿主骨髄細胞において腹膜播種と関連する遺伝子-microRNA axisの同定          江口英利、岩谷岳、内龍太郎、高野裕樹、松村多恵、藏重淳二、新田吉陽、主藤朝也、杉町圭史、<u>三森功士</u>          第35回癌免疫外科研究会 2014. 5. 22~23 大阪</p> <p>4. 肝細胞癌術後再発を予測する新たなバイオマーカーとなる血清中マイクロRNAの解析          杉町圭史、松村多恵、石橋正久、上尾裕紀、高野裕樹、美馬浩介、藏重淳二、高橋佑典、澤田元太、秋吉清百合、江口英利、主藤朝也、調憲、落谷孝広、前原喜彦、<u>三森功士</u>          第113回日本外科学会定期学術集会 2013. 4. 11~13 福岡</p> <p>5. 胃癌におけるCD47発現の臨床学的重要性          主藤朝也、高橋佑典、澤田元太、石橋正久、松村多恵、藏重淳二、美馬浩介、上尾裕紀、高野裕樹、内龍太郎、秋吉清百合、杉町圭史、白水和雄、<u>三森功士</u>          第113回日本外科学会定期学術集会 2013. 4. 11~13 福岡</p> <p>6. 大腸発癌関連遺伝子多型8q24からみた新しい発癌機構について  <u>三森功士</u>、松村多恵、上尾裕紀、高野裕樹、鬱龍太郎、美馬浩介、藏重淳二、福永光子、石橋正久、澤田元太、高橋佑典、甲斐裕一郎、秋吉清百合、江口英利、主藤朝也、杉町圭史          第113回日本外科学会定期学術集会 2013. 4. 11~13 福岡</p> <p>7. 大腸癌細胞におけるMycとの合成致死作用遺伝子の同定          高橋佑典、澤田元太、石橋正久、藏重淳二、美馬浩介、松村多恵、上尾裕紀、内龍太郎、高野裕樹、秋吉清百合、杉町圭史、主藤朝也、柴田浩平、森正樹、<u>三森功士</u>          第113回日本外科学会定期学術集会 2013. 4. 11~13 福岡</p> <p>8. 胃癌骨髄におけAP-1構成遺伝子Fos/Junの発現と癌間質細胞を標的とする新規治療法の確立</p>
--	---

	<p>藏重淳二、深川剛生、主藤朝也、杉町圭史、柴田浩平、塩澤俊一、笹子三津留、森正樹、馬場秀夫、<u>三森功士</u> 第113回日本外科学会定期学術集会 2013. 4. 11~13 福岡</p> <p>9. 大腸癌症例におけるGAB2発現の検討 松村多恵、内龍太郎、上尾裕紀、高野裕樹、石橋正久、澤田元太、高橋佑典、美馬浩介、藏重淳二、秋吉清百合、主藤朝也、杉町圭史、柴田浩平、森正樹、<u>三森功士</u> 第113回日本外科学会定期学術集会 2013. 4. 11~13 福岡</p> <p>10. 大腸癌のリンパ節転移を予測する遺伝子の同定 高野裕樹、<u>三森功士</u>、内龍太郎、上尾裕紀、石橋正久、松村多恵、美馬浩介、澤田元太、高橋佑典、藏重淳二、秋吉清百合、杉町圭史、主藤朝也、柴田浩平、矢永勝彦 第113回日本外科学会定期学術集会 2013. 4. 11~13 福岡</p> <p>11. 癌細胞を可視化する新規蛍光probe (glu-HMRG) を用いた乳癌術中迅速診断法の開発～乳腺断端とセンチネルリンパ節の検索への応用～ 上尾裕紀、高橋佑典、澤田元太、石橋正久、藏重淳二、松村多恵、美馬浩介、内龍太郎、高野裕樹、秋吉清百合、杉町圭史、主藤朝也、柴田浩平、甲斐裕一郎、洪田健二、上尾裕昭、東保太郎、蒲池綾子、浦野泰照、<u>三森功士</u> 第113回日本外科学会定期学術集会 2013. 4. 11~13 福岡</p> <p>12. 野生型p53を有する消化器癌においてPICT1遺伝子発現は予後予測因子となる 石橋正久、古後龍之介、柴田浩平、内龍太郎、上尾裕紀、高野裕樹、松村多恵、美馬浩介、高橋佑典、澤田元太、藏重淳二、秋吉清百合、主藤朝也、杉町圭史、<u>三森功士</u>、鈴木聡、若林剛、森正樹 第113回日本外科学会定期学術集会 2013. 4. 11~13 福岡</p> <p>13. 再発乳癌症例の骨髄細胞および原発巣癌細胞において共に発現低下するmicroRNAについて 秋吉清百合、甲斐裕一郎、上尾裕紀、石橋正久、松村多恵、高橋佑典、杉町圭史、主藤朝也、前原喜彦、<u>三森功士</u> 第113回日本外科学会定期学術集会 2013. 4. 11~13 福岡</p> <p>14. 骨髄を用いた肝細胞癌の再発・転移に関連するmicroRNAの検索とその意義の検証 杉町圭史、石橋正久、友國晃、山下晋也、江口英利、主藤朝也、森正樹、<u>三森功士</u> 第34回癌免疫外科研究会 2013. 5. 16~17 岡山</p>
--	---

	<p>15. 肝細胞癌の酸化ストレスにおける鉄代謝遺伝子FBXL5発現以上の役割と臨床的意義の解析  杉町圭史、石橋正久、江口英利、調憲、前原喜彦、<u>三森功士</u>  第25回日本肝胆膵外科学会学術集会 2013. 6. 12~14 栃木・宇都宮</p> <p>16. 大腸癌における上皮間葉移行誘導遺伝子Plastin3の血中異常発現の意義と「がん肝細胞性」の獲得  杉町圭史、横堀武彦、松村多恵、石橋正久、内龍太郎、高野裕樹、上尾裕紀、澤田元太、高橋佑典、藏重淳二、秋吉清百合、主藤朝也、江口英利、森正樹、前原喜彦、<u>三森功士</u>  第22回日本がん転移学会学術集会 2013. 7. 11~12 松本</p> <p>17. 食道扁平上皮癌におけるNOTCH1遺伝子異常の解析  岩谷岳、澤田元太、高橋佑典、鴻巣正史、秋山有史、木村佑輔、佐々木章、森正樹、<u>三森功士</u>、若林剛  第67回日本食道学会学術集会 2013. 6. 13~14 大阪</p> <p>18. 食道癌におけるaCGHと発現アレイを用いた網羅的遺伝子解析  澤田元太、松村多恵、高橋佑典、藏重淳二、秋吉清百合、主藤朝也、杉町圭史、土岐祐一郎、森正樹、<u>三森功士</u>  第67回日本食道学会学術集会 2013. 6. 13~14 大阪</p> <p>19. 胃癌におけるPICT1の予後予測因子としての有用性と治療標的としての可能性  内龍太郎、<u>三森功士</u>  第17回日本がん分子標的治療学会 2013. 6. 12~14 京都</p> <p>20. 食道癌におけるaCGHと発現アレイを用いた網羅的遺伝子解析  主藤朝也、澤田元太、高橋佑典、石橋正久、藏重淳二、美馬浩介、内龍太郎、藤田博正、白水和雄、<u>三森功士</u>  第68回日本消化器外科学会総会 2013. 7. 17~19 宮崎</p> <p>21. 食道癌におけるCDCP1の発現意義  澤田元太、高橋佑典、藏重淳二、秋吉清百合、江口英利、主藤朝也、杉町圭史、土岐祐一郎、森正樹、<u>三森功士</u>  第68回日本消化器外科学会総会 2013. 7. 17~19 宮崎</p>
--	--

	<p>22. 大腸癌と糖尿病との相互作用に関する包括的遺伝子解析 江口英利、主朝也、藏重淳二、石橋正久、澤田元太、高橋佑典、杉町圭史、北野正剛、<u>三森功士</u> 第68回日本消化器外科学会総会 2013. 7. 17~19 宮崎</p> <p>23. 胃癌骨髄中宿主細胞における転写因子AP-1 (Fos/Jun) を標的とした新規治療法の確立 藏重淳二、深川剛生、主藤朝也、杉町圭史、江口英利、笹子三津留、森正樹、馬場秀夫、<u>三森功士</u> 第68回日本消化器外科学会総会 2013. 7. 17~19 宮崎</p> <p>24. 合成致死作用遺伝子を標的とした大腸癌進展・転移のドライバー遺伝子MYCの抑制 高橋佑典、澤田元太、藏重淳二、美馬浩介、石橋正久、主藤朝也、杉町圭史、土岐祐一郎、森正樹、<u>三森功士</u> 第68回日本消化器外科学会総会 2013. 7. 17~19 宮崎</p> <p>25. マイクロRNAを介した大腸癌転移カスケードの解明 高野裕樹、石橋正久、美馬浩介、澤田元太、高橋佑典、藏重淳二、杉町圭史、主藤朝也、矢永勝彦、<u>三森功士</u> 第68回日本消化器外科学会総会 2013. 7. 17~19 宮崎</p> <p>26. 骨髄中におけるmicroRNAおよび遺伝子の包括的統合解析による肝細胞癌の再発に関与する宿主側因子の解明 杉町圭史、友國晃、石橋正久、山下晋也、江口英利、主藤朝也、調憲、前原喜彦、森正樹、<u>三森功士</u> 第68回日本消化器外科学会総会 2013. 7. 17~19 宮崎</p> <p>27. 乳癌肝転移により脾機能亢進症に対して腹腔鏡下脾臓摘出手術を施行した1例 江口英利、杉町圭史、新田吉陽、主藤朝也、<u>三森功士</u> 第23回吸収内視鏡下外科手術研究会 2013. 8. 23~24 鹿児島</p> <p>28. 胃癌におけるCD47発現の臨床学的重要性 主藤朝也、藏重淳二、高橋佑典、澤田元太、上尾裕紀、高野裕樹、松村多恵、内龍太郎、上田正射、崎村正太郎、江口英利、杉町圭史、白水和雄、<u>三森功士</u> 第24回日本消化器癌発生学会総会 2013. 9. 5~6 金沢</p>
--	---

	<p>29. 胃癌において癌関連線維芽細胞はEMTを制御するmicroRNA-200bの発現を抑制する          藏重淳二、主藤朝也、高橋佑典、澤田元太、杉町圭史、江口英利、八代正和、平川弘          聖、馬場秀夫、<u>三森功士</u>          第24回日本消化器癌発生学会総会 2013. 9. 5~6 金沢</p> <p>30. 大腸癌の循環血液中のPlastin3の異常発現は上皮間葉移行を誘導し予後不良因子と          なる          杉町圭史、横堀武彦、江口英利、主藤朝也、飯沼久恵、佐々木慎、森正樹、前原喜彦、  <u>三森功士</u>          第72回日本癌学会学術集会 2013. 10. 3~5 横浜</p> <p>31. 大腸がんにおいてYWHAZの高発現は8q22のcopy数増幅と相関し、予後不良因子となる          内龍太郎、江口英利、<u>三森功士</u>          第72回日本癌学会学術集会 2013. 10. 3~5 横浜</p> <p>32. Rho交換因子であるVav2とVav3発現の臨床的意義          上尾裕紀、江口英利、上尾裕昭、主藤朝也、杉町圭史、前原喜彦、<u>三森功士</u>          第72回日本癌学会学術集会 2013. 10. 3~5 横浜</p> <p>33. 癌関連線維芽細胞はmiR-200bの発現を低下させ、胃癌の浸潤転移に影響を与える          藏重淳二、主藤朝也、高橋佑典、澤田元太、杉町圭史、江口英利、八代正和、平川弘          聖、馬場秀夫、<u>三森功士</u>          第72回日本癌学会学術集会 2013. 10. 3~5 横浜</p> <p>34. 大腸癌の転移再発と関連する血清中exosome内microRNAの解析          松村多恵、杉町圭史、内龍太郎、上尾裕紀、高野裕樹、澤田元太、高橋佑典、藏重淳          二、飯沼久恵、落谷孝広、土岐祐一郎、森正樹、<u>三森功士</u>          第72回日本癌学会学術集会 2013. 10. 3~5 横浜</p> <p>35. 胃癌症例におけるCD47の末梢血、骨髄の発現意義          主藤朝也、藏重淳二、高橋佑典、上田正射、江口英利、杉町圭史、白水和雄、<u>三森功          士</u>          第72回日本癌学会学術集会 2013. 10. 3~5 横浜</p> <p>36. 多発性の全身への転移をきたした骨肉腫コンポーネントをもつ癌肉腫の一例          主藤朝也、高野裕樹、高橋佑典、澤田元太、藏重淳二、松村多恵、上尾裕紀、上田正</p>
--	---

	<p>射、内龍太郎、崎村正太郎、新田吉陽、江口英利、杉町圭史、白水和雄、<u>三森功士</u> 第75回日本臨床外科学会総会 2012. 11. 22 名古屋</p> <p>37. 肝細胞癌におけるPRRX1の発現異常とがん幹細胞性・治療泰生の獲得に関する検討 平田秀成、杉町圭史、内龍太郎、松村多恵、新田吉陽、江口英利、主藤朝也、平川雅和、本田浩、<u>三森功士</u> 第16回癌治療増感研究シンポジウム 2014. 2. 7~8 奈良</p> <p>38. 乳癌骨髄癌症の3例 新田吉陽、上尾裕紀、松村多恵、高野裕樹、藏重淳二、江口英利、主藤朝也、杉町圭史、田中文明、<u>三森功士</u> 第11回日本乳癌学会九州地方会 2014. 3. 1~2 福岡</p> <p>一般向け 計0件</p>
<p>図 書</p> <p>計0件</p>	
<p>産業財産権 出願・取得 状況</p> <p>計0件</p>	<p>(取得済み) 計0件</p> <p>(出願中) 計0件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	
<p>国民との科 学・技術対 話の実施状 況</p>	<p>(1) 本学の Web サイトの中に、特色ある研究の取り組みとして、本プログラムの内容を公開し、さらに本学の You Tube 公式チャンネルを利用した動画配信も行うことにより、研究目的・研究内容・研究成果の発信のサポートを行っている。</p> <p>(2) 大学主催による一般公開での公開シンポジウムの企画；本助成に採択された優れた若手・女性研究者を中心としたシンポジウムを平成 24 年 11 月 21 日 高等研究院との共催で開催し、研究目的、研究内容、研究成果の講演や参加者との対話を実施し、研究者の成果を発信しやすい場を提供した。</p> <p>(3) インターネット上での研究成果の継続的な発信を実施。本学の Web サイトの中に、特色ある研究の取り組みとして、本プログラムの内容を公開し、さらに本学の You Tube 公式チャンネルを利用した動画配信も行うことにより、研究目的・研究内容・研究成果の発信のサポートを行なっている。</p>
<p>新聞・一般 雑誌等掲載 計0件</p>	

様式21

その他	
-----	--

7. その他特記事項