

Title	全エクソン解析を用いた高異型度漿液性癌の卵管起源説に基づく発癌機序の解明
Sub Title	Understanding the carcinogenic mechanism of high-grade serous carcinoma based on the fallopian tube origin hypothesis using whole-exome sequencing
Author	中村, 康平(Nakamura, Kohei)
Publisher	
Publication year	2024
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2023.)
JaLC DOI	
Abstract	本研究期間においては、全エクソン解析の臨床研究を立ち上げ、多数の卵巣がん症例の全エクソン解析を実施した。この中で、卵巣癌の前駆病変ともいわれる境界悪性腫瘍についても研究のテーマとした。境界悪性腫瘍については漿液性、類内膜、漿粘液性など複数の組織型があり、卵巣癌とも異なる遺伝子プロファイルを呈する。Whole transcriptome analysisを行ったところ、境界悪性腫瘍はその組織型に関わらず、類内膜癌とほぼ同一のクラスターに属することが判明した。We launched a clinical study involving whole-exome sequencing (WES) of approximately 10,000 cases to enhance the accuracy of next-generation integrated cancer diagnostic systems and establish a Japanese cancer genome database, including numerous ovarian cancer cases from outside our institution. This study also focused on borderline ovarian tumors (BOTs), which are considered precursor lesions to ovarian cancer. BOTs, comprising various histological types such as serous, endometrioid, and mucinous, exhibit distinct genetic profiles differing from those of ovarian carcinomas. However, our whole transcriptome analysis revealed that BOTs, regardless of histological type, cluster closely with endometrioid carcinoma (EC). This is the first report of whole transcriptome analysis of BOTs, yielding significant findings crucial for understanding their biological significance.
Notes	研究種目：若手研究 研究期間：2020～2023 課題番号：20K18232 研究分野：臨床腫瘍学
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_20K18232seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K18232

研究課題名（和文）全エクソン解析を用いた高異型度漿液性癌の卵管起源説に基づく発癌機序の解明

研究課題名（英文）Understanding the Carcinogenic Mechanism of High-Grade Serous Carcinoma Based on the Fallopian Tube Origin Hypothesis Using Whole-Exome Sequencing

研究代表者

中村 康平（Nakamura, Kohei）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・特任助教

研究者番号：10775802

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）：本研究期間においては、全エクソン解析の臨床研究を立ち上げ、多数の卵巣がん症例の全エクソン解析を実施した。この中で、卵巣癌の前駆病変ともいわれる境界悪性腫瘍についても研究のテーマとした。境界悪性腫瘍については漿液性、類内膜、漿粘液性など複数の組織型があり、卵巣癌とも異なる遺伝子プロファイルを呈する。Whole transcriptome analysisを行ったところ、境界悪性腫瘍はその組織型に関わらず、類内膜癌とほぼ同一のクラスターに属することが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において、卵巣境界悪性腫瘍のWhole transcriptome analysisを行ったところ、境界悪性腫瘍はその組織型に関わらず、類内膜癌とほぼ同一のクラスターに属することが判明した。境界悪性腫瘍のwhole transcriptome analysisの報告はこれまでなく、その生物学的意義を検証するために極めて重要な結果を得ることができた。

研究成果の概要（英文）：We launched a clinical study involving whole-exome sequencing (WES) of approximately 10,000 cases to enhance the accuracy of next-generation integrated cancer diagnostic systems and establish a Japanese cancer genome database, including numerous ovarian cancer cases from outside our institution. This study also focused on borderline ovarian tumors (BOTs), which are considered precursor lesions to ovarian cancer. BOTs, comprising various histological types such as serous, endometrioid, and mucinous, exhibit distinct genetic profiles differing from those of ovarian carcinomas. However, our whole transcriptome analysis revealed that BOTs, regardless of histological type, cluster closely with endometrioid carcinoma (EC). This is the first report of whole transcriptome analysis of BOTs, yielding significant findings crucial for understanding their biological significance.

研究分野：臨床腫瘍学

キーワード：卵巣癌 婦人科腫瘍学 境界悪性腫瘍 発癌機構 遺伝子解析

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

Although borderline ovarian tumors (BOTs), which tend to occur in young women, are non-invasive, they may occasionally become malignant. Approximately, 2,000 women are diagnosed with BOTs in Japan annually, and BOTs account for 10-15% of epithelial ovarian tumors. BOTs are classified into several histological types: serous borderline ovarian tumors (SBOTs), mucinous borderline ovarian tumors (MBOTs), endometrioid borderline ovarian tumors (EBOTs), clear-cell borderline ovarian tumors, and seromucinous borderline ovarian tumors (SMBOTs). The histological criteria for the diagnosis of BOTs include nuclear atypia, stratification of the epithelium, formation of microscopic papillary projections, and absence of stromal invasion. While evidence regarding the prevention of BOTs using oral contraceptives is not as definitive as the case for ovarian cancer, BOTs are more frequent in women with a history of infertility. In contrast, a case-controlled study on BOTs conducted in Italy reported a lower risk of BOTs in oral contraceptive users and higher risk in women reporting late age at first birth; moreover, the risk factors associated with ovarian cancer were similar to those associated with BOTs. Currently, the prognosis of BOTs is relatively good, and only 15-20% of patients with BOTs present with stage III or IV disease.

The efficacy of conventional chemotherapy on BOTs is limited. Some researchers are aiming to identify mutations associated with the early stages of BOTs and develop effective post-surgical therapies. Recent studies have suggested several hypotheses for the tumorigenesis of BOTs, including the incessant ovulation, gonadotropin hormone, and inflammation hypotheses. Previous studies on BOTs and their first two most common subtypes, SBOTs and MBOTs, have shown that mutations in KRAS, BRAF, and ERBB2, and overexpression of p53 and Claudin-1 characterized SBOTs, and that KRAS mutation, ERBB2 mutation or amplification, strong trefoil factor-3 (TFF3) expression, and HER-2/neu amplification accounted for the occurrence of a certain proportion of MBOTs.⁷⁻¹⁰ Therefore, detecting the status of KRAS, ERBB2, P53, or BRAF mutations may be useful for predicting or investigating the possibility and tendency for the recurrence of BOTs or invasive ovarian carcinoma in well-controlled clinical settings.

Several preclinical studies have reported the activation of pathways such as mitogen-activated protein kinase (MAPK)/extracellular signal-regulated kinase (ERK), phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/AKT/mTOR, Hedgehog, and angiogenesis in both SBOTs and MBOTs, suggesting potential targets for innovative therapies. Clinical trials focusing on these pathways are ongoing; however, conclusive results are awaited as the research in this field is still in the nascent stage.

The pathogenesis and molecular mechanisms underlying BOTs have not yet been completely

elucidated. Surgical intervention remains the cornerstone of treatment for this disease, and the diagnosis is mainly based on histopathological analysis. Although modern molecular biology techniques, including whole-exome sequencing (WES) and gene expression profiling, have provided insights into the pathogenesis of BOTs, an integrative genomic analysis comparing BOTs and ovarian cancers is lacking.

2. 研究の目的

We performed a comprehensive genome and transcriptome analysis, integrating WES and RNA sequencing (RNA-seq) data for seven BOTs and 37 primary ovarian carcinoma samples. To the best of our knowledge, thus far, omics-wide integrated analyses have not been performed for cohorts containing samples from patients with BOTs. Therefore, we focused on the molecular characteristics of BOTs and ovarian carcinoma. Large-scale identification of the molecular features of BOTs may provide important insights regarding the key molecular characteristics associated with ovarian carcinoma and differences between histotypes and may contribute to improvement in the treatment strategies for BOTs.

3. 研究の方法

Patient Selection

This study, approved by the Keio University Hospital ethics committee (approval number: 20190111), adhered to ethical standards of the institutional/national research committee and the 1964 Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all participants. We included 44 ovarian tumor samples: 14 high-grade serous carcinoma (HGSC), 13 endometrioid carcinoma (EC), 10 clear-cell carcinoma (CCC), and 7 borderline ovarian tumors (BOTs). All diagnoses were confirmed by two expert pathologists. BOTs were classified according to the tumor-node-metastasis classification system.

WES

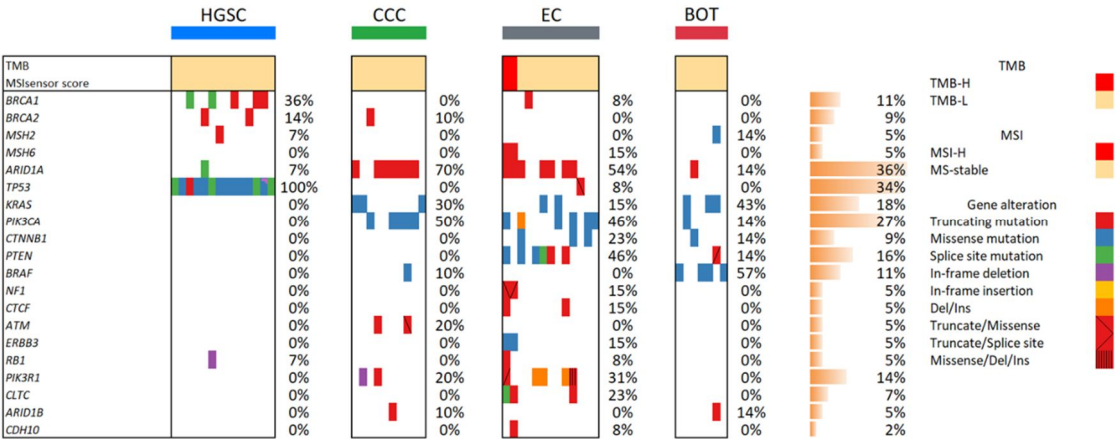
Whole-exome libraries were prepared using the xGen Exome Research Panel v2 and sequenced on the NovaSeq 6000 system. Sequencing reads were mapped to the human reference genome (UCSC human genome 19), resulting in a mean depth of 150×–250×. Variants were identified and analyzed using SAMtools, VarScan, and a bioinformatics pipeline on GenomeJack. Tumor mutation burden (TMB) was calculated, with TMB-high tumors defined as those having at least 200 non-synonymous variants.

RNA Sequencing

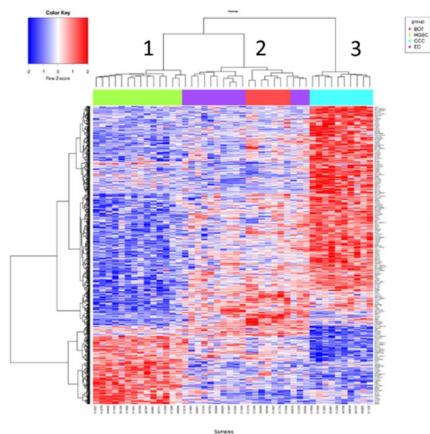
Total RNA was extracted and assessed for integrity and concentration. Sequencing libraries were prepared from rRNA-depleted RNA using the NEBNext Ultra II Directional RNA

Library Prep Kit and sequenced to achieve at least 30 million paired-end reads per sample. Raw reads were processed, aligned to the reference genome, and differential expression analysis was conducted using DESeq2. Genes with an adjusted P-value < 0.05 and a fold-change > 2 were considered significantly differentially expressed. Hierarchical clustering was performed to visualize gene expression patterns.

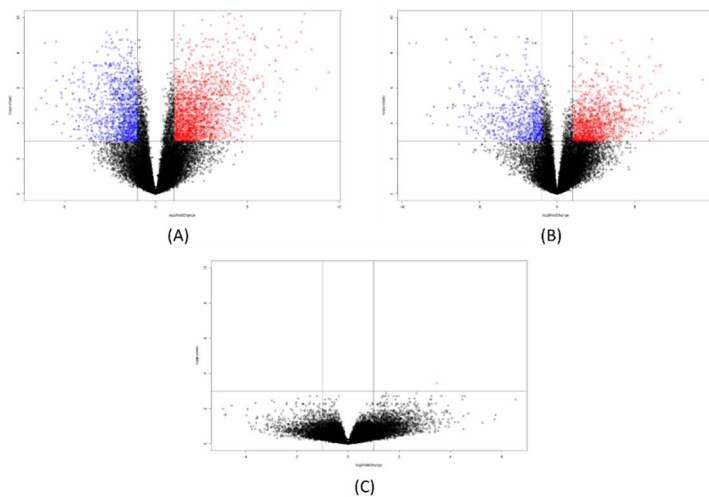
4. 研究成果



WES of ovarian tumor samples revealed diverse genomic alterations. In high-grade serous carcinoma (HGSC), TP53 mutations were present in all cases, with BRCA1 and BRCA2 mutations in 36% and 14% of cases, respectively. Some HGSC samples had germline BRCA1/2 mutations, fitting the criteria for hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) syndrome. Clear-cell carcinomas exhibited frequent mutations in ARID1A (70%) and PIK3CA (50%), with KRAS mutations in 30% of cases. Endometrioid carcinomas had a diverse mutational profile, including significant occurrences of ARID1A (54%), PTEN (46%), and PIK3CA (46%) mutations. Two endometrioid carcinoma cases had somatic MSH6 mutations associated with high tumor mutation burden (TMB-H) and microsatellite instability (MSI-H). Borderline ovarian tumors (BOTs) commonly harbored KRAS (43%) and BRAF (57%) mutations, with additional mutations in ARID1A, PIK3CA, CTNNB1, PTEN, and MSH2 at lower frequencies. One BOT case had a germline MSH2 mutation, indicating Lynch syndrome, but did not exhibit TMB-H or MSI-H. This study underscores the varied mutational profiles across different ovarian tumor subtypes.



We conducted RNA-seq analysis on 44 ovarian tumor samples, identifying 22,234 Ensembl genes for differential expression. Hierarchical clustering of 31,729 highly variable transcripts revealed three main clusters: Cluster 1 consisted mainly of HGSC, Cluster 2 included both EC and BOTs, and Cluster 3 contained CCC. HGSC samples clustered together in Cluster 1, CCC samples in Cluster 3, and EC samples in Cluster 2, with the exception of one high-grade EC sample in Cluster 1, indicating a phenotype similar to HGSC. BOT samples were primarily found in Cluster 2, alongside EC samples.



Differential expression analysis revealed the highest number of differentially expressed genes (DEGs) between HGSC and CCC, and the lowest between EC and BOTs. Specifically, there were 546 DEGs between HGSC and CCC, 95 between HGSC and EC, 108 between HGSC and BOTs, 151 between EC and CCC, 2 between EC and BOTs, and 87 between CCC and BOTs. Gene Ontology enrichment analysis was not possible for EC and BOTs due to the low number of DEGs. Volcano plots were used to visualize the differential gene expression between BOTs and the other ovarian cancer histotypes (HGSC, CCC, and EC).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計29件（うち査読付論文 29件／うち国際共著 17件／うちオープンアクセス 29件）

1. 著者名 Yanagita Emmy, Yamada Hiroshi, Kobayashi Tetsuro, Aimonon Eriko, Nakamura Kohei, Hirasawa Akira, Nishihara Hiroshi	4. 巻 -
2. 論文標題 The DNA integrity number and concentration are useful parameters for successful comprehensive genomic profiling test for cancer using formalin - fixed paraffin embedded tissue	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pathology International	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/pin.13318	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 Morimoto Yosuke, Matsuda Satoru, Kawakubo Hirofumi, Nakamura Kohei, Kobayashi Ryota, Hisaoka Kazuhiko, Okui Jun, Takeuchi Masashi, Aimonon Eriko, Fukuda Kazumasa, Nakamura Rieko, Saya Hideyuki, Nishihara Hiroshi, Kitagawa Yuko	4. 巻 -
2. 論文標題 Tumor Burden Monitoring with Circulating Tumor DNA During Treatment in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology	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） 10.1245/s10434-023-13194-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 該当する

1. 著者名 Kobayashi Hiroaki, Kosaka Takeo, Nakamura Kohei, Kimura Tokuhiko, Nishihara Hiroshi, Oya Mototsugu	4. 巻 12
2. 論文標題 Genomic analysis of aggressive ductal adenocarcinoma of the prostate	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 8445～8451
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/cam4.5573	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 Takamatsu Reika, Nakamura Kohei, Suzuki Okihide, Okada Chihiro, Mori Ryo, Kawano Ryutaro, Hayashi Hideyuki, Ishikawa Marin, Aimonon Eriko, Nohara Sachio, Tanishima Shigeki, Ueki Arisa, Ishida Hideyuki, Nishihara Hiroshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Clinical predominance of whole - exome sequencing to evaluate microsatellite instability status	5. 発行年 2023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） 10.1111/cas.15813	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 Nagai Sumimasa, Nishihara Hiroshi, Suzuki Takayoshi, Nishio Kazuto, Taniguchi Hiroya, Tsuchihara Katsuya, Nakamura Kohei, Takamatsu Reika, Ueno Toshihide, Aburatani Hiroyuki, Kohno Takashi, Kohsaka Shinji	4. 巻 113
2. 論文標題 Recommendations related to the analytical equivalence assessment of gene panel testing	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3282～3290
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15513	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 Masuda Tsukasa, Kosaka Takeo, Nakamura Kohei, Hongo Hiroshi, Yuge Kazuyuki, Nishihara Hiroshi, Oya Mototsugu	4. 巻 15
2. 論文標題 Multiple metastases of androgen indifferent prostate cancer in the urinary tract: two case reports and a literature review	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Medical Genomics	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) 10.1186/s12920-022-01267-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 該当する

1. 著者名 Iwasawa Tomohiro, Kosaka Takeo, Yasumizu Yota, Hongo Hiroshi, Yanai Yoshinori, Baba Yuto, Matsumoto Kazuhiro, Nakamura Kohei, Nishihara Hiroshi, Oya Mototsugu	4. 巻 27
2. 論文標題 Characterizing cyclin-dependent kinase 12(CDK12)-altered aggressive prostate cancer: a twelve-case series	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 1867～1873
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-022-02248-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 該当する

1. 著者名 Ogiri Masayo, Seishima Ryo, Nakamura Kohei, Aimon Eriko, Matsui Shimpei, Shigeta Kohei, Chiyoda Tatsuyuki, Tanishima Shigeki, Okabayashi Koji, Nishihara Hiroshi, Kitagawa Yuko	4. 巻 18
2. 論文標題 Real-world application of next-generation sequencing-based test for surgically resectable colorectal cancer in clinical practice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Future Oncology	6. 最初と最後の頁 2701～2711
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2217/fon-2022-0122	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 Haraguchi Rika, Hoshi Hideyuki, Ichikawa Sayuri, Hanyu Mayuko, Nakamura Kohei, Fukasawa Keisuke, Poza Jesus, Rodriguez-Gonzalez Victor, Gomez Carlos, Shigihara Yoshihito	4. 巻 15
2. 論文標題 The Menstrual Cycle Alters Resting-State Cortical Activity: A Magnetoencephalography Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Human Neuroscience	6. 最初と最後の頁 652789
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnhum.2021.652789	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 Daimon Tatsuaki, Kosaka Takeo, Hongo Hiroshi, Aimon Eriko, Nakamura Kohei, Mikami Shuji, Nishihara Hiroshi, Oya Mototsugu	4. 巻 4
2. 論文標題 Prominent response to platinum - based chemotherapy in a patient with BRCA2 mutant - neuroendocrine prostate cancer and MDM2 amplification	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 IJU Case Reports	6. 最初と最後の頁 216~219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/iju5.12287	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 Shojo Kazunori, Kosaka Takeo, Nakamura Kohei, Hongo Hiroshi, Kobayashi Hiroaki, Mikami Shuji, Nishihara Hiroshi, Oya Mototsugu	4. 巻 4
2. 論文標題 First case of ductal adenocarcinoma of the prostate with MAP3K1 homozygous deletion	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 IJU Case Reports	6. 最初と最後の頁 176~179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/iju5.12274	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 Yoshimura Y, Nakayama K, Sawada K, Yamashita H, Nakamura K, Ishibashi T, Ishikawa M, Razia S, Sato S, Kyo S	4. 巻 48
2. 論文標題 A case of rectal injury due to vaginal pipe misinsertion during total laparoscopic hysterectomy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clin Exp Obstet Gynecol	6. 最初と最後の頁 194~197
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 Matsumoto Kazuhiro, Kosaka Takeo, Nakamura Kohei, Nishihara Hiroshi, Oya Mototsugu	4. 巻 10
2. 論文標題 A first Japanese case of BRCA2 and RB1 co-loss organ-confined prostate cancer successfully treated by radical prostatectomy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Cancer Conference Journal	6. 最初と最後の頁 170～173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13691-021-00469-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 Sawada Kiyoka, Nakayama Kentaro, Nakamura Kohei, Yoshimura Yuki, Razia Sultana, Ishikawa Masako, Yamashita Hitomi, Ishibashi Tomoka, Sato Seiya, Kyo Satoru	4. 巻 9
2. 論文標題 Clinical Outcomes of Genotype-Matched Therapy for Recurrent Gynecological Cancers: A Single Institutional Experience	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Healthcare	6. 最初と最後の頁 1395～1395
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/healthcare9101395	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 Ueki Arisa, Sugano Kokichi, Misu Kumiko, Aimon Eriko, Nakamura Kohei, Tanishima Shigeki, Tanaka Nobuyuki, Mikami Shuji, Hirasawa Akira, Ando Miho, Yoshida Teruhiko, Oya Mototsugu, Nishihara Hiroshi, Kosaki Kenjiro	4. 巻 22
2. 論文標題 Germline Whole-Gene Deletion of FH Diagnosed from Tumor Profiling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 7962～7962
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22157962	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 Kosaka Takeo, Hongo Hiroshi, Hayashi Hideyuki, Nakamura Kohei, Nishihara Hiroshi, Mikami Shuji, Beltran Himisha, Oya Mototsugu	4. 巻 24
2. 論文標題 Germline BRCA2 mutation in a case of aggressive prostate cancer accompanied by spinal bulbar muscular atrophy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Asian Journal of Andrology	6. 最初と最後の頁 116～116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/aja.aja_37_21	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 Omura Minami, Kosaka Takeo, Aimonio Eriko, Nakamura Kohei, Hongo Hiroshi, Mikami Shuji, Nishihara Hiroshi, Oya Mototsugu	4. 巻 5
2. 論文標題 First successful case of platinum - based chemotherapy for neuroendocrine prostate cancer with BRCA2 and PTEN alterations	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 IJU Case Reports	6. 最初と最後の頁 41～44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/iju5.12383	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 Nonomura Yuki, Nakayama Kentaro, Nakamura Kohei, Razia Sultana, Yamashita Hitomi, Ishibashi Tomoka, Ishikawa Masako, Sato Seiya, Nakayama Satoru, Otsuki Yoshiro, Kyo Satoru	4. 巻 10
2. 論文標題 Ovarian Endometrioid and Clear Cell Carcinomas with Low Prevalence of Microsatellite Instability: A Unique Subset of Ovarian Carcinomas Could Benefit from Combination Therapy with Immune Checkpoint Inhibitors and Other Anticancer Agents	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Healthcare	6. 最初と最後の頁 694～694
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/healthcare10040694	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 Akahane T, Masuda K, Hirasawa A, Kobayashi Y, Ueki A, Kawaida M, Misu K, Nakamura K, Nagai S, Chiyoda T, Yamagami W, Hayashi S, Kataoka F, Banno K, Sugano K, Okita H, Kosaki K, Nishihara H, Aoki D.	4. 巻 33
2. 論文標題 TP53 variants in p53 signatures and the clonality of STICs in RRSO samples.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Gynecol Oncol.	6. 最初と最後の頁 e50
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 Baba Yuto, Kosaka Takeo, Kobayashi Hiroaki, Nakamura Kohei, Mikami Shuji, Nishihara Hiroshi, Nakanishi Makoto, Oya Mototsugu	4. 巻 15
2. 論文標題 Castration-resistant prostate cancer patient presenting with whole genome doubling with CDK-12 mutation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Medical Genomics	6. 最初と最後の頁 32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12920-022-01178-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 Nakamura Kohei, Aimonon Eriko, Oba Junna, Hayashi Hideyuki, Tanishima Shigeki, Hayashida Tetsu, Chiyoda Tatsuyuki, Kosaka Takeo, Hishida Tomoyuki, Kawakubo Hirohumi, Kitago Minoru, Okabayashi Koji, Funakoshi Takeru, Okita Hajime, Ikeda Sadakatsu, Takaishi Hiromasa, Nishihara Hiroshi	4. 巻 38
2. 論文標題 Estimating copy number using next-generation sequencing to determine ERBB2 amplification status	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medical Oncology	6. 最初と最後の頁 36-36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12032-021-01482-1	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 該当する

1. 著者名 Izawa Mizuki, Kosaka Takeo, Nakamura Kohei, Oba Junna, Hishida Tomoyuki, Hongo Hiroshi, Mikami Shuji, Nishihara Hiroshi, Oya Mototsugu	4. 巻 4
2. 論文標題 Pulmonary metastasis secondary to abiraterone - resistant prostate cancer with homozygous deletions of BRCA2: First Japanese case	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 IJU Case Reports	6. 最初と最後の頁 14~17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/iju5.12224	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 Saotome Keiko, Chiyoda Tatsuyuki, Aimonon Eriko, Nakamura Kohei, Tanishima Shigeki, Nohara Sachio, Okada Chihiro, Hayashi Hideyuki, Kuroda Yuka, Nomura Hiroyuki, Susumu Nobuyuki, Iwata Takashi, Yamagami Wataru, Kataoka Fumio, Nishihara Hiroshi, Aoki Daisuke	4. 巻 9
2. 論文標題 Clinical implications of next - generation sequencing - based panel tests for malignant ovarian tumors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 7407~7417
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.3383	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 Nakamura Kohei, Aimonon Eriko, Tanishima Shigeki, Imai Mitsuho, Nagatsuma Akiko Kawano, Hayashi Hideyuki, Yoshimura Yuki, Nakayama Kentaro, Kyo Satoru, Nishihara Hiroshi	4. 巻 4
2. 論文標題 Olaparib Monotherapy for BRIP1-Mutated High-Grade Serous Endometrial Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JCO Precision Oncology	6. 最初と最後の頁 283~290
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1200/P0.19.00368	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 Nakamura Kohei, Aimonon Eriko, Tanishima Shigeki, Nomura Hidetaka, Imai Mitsuho, Hayashi Hideyuki, Nishihara Hiroshi	4. 巻 15
2. 論文標題 Genetic profiling of patients with adenoid cystic carcinoma of the Bartholin's glands reveals potential new routes for targeted therapies: a case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diagnostic Pathology	6. 最初と最後の頁 64-64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13000-020-00976-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nakamura Kohei, Aimonon Eriko, Tanishima Shigeki, Imai Mitsuho, Nagatsuma Akiko Kawano, Hayashi Hideyuki, Yoshimura Yuki, Nakayama Kentaro, Kyo Satoru, Nishihara Hiroshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Intratumoral Genomic Heterogeneity May Hinder Precision Medicine Strategies in Patients with Serous Ovarian Carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diagnostics	6. 最初と最後の頁 200~200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/diagnostics10040200	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 Umeda Kota, Kosaka Takeo, Nakamura Kohei, Takeda Toshikazu, Mikami Shuji, Nishihara Hiroshi, Oya Mototsugu	4. 巻 15
2. 論文標題 A Japanese patient with ductal carcinoma of the prostate carrying an adenomatosis polyposis coli gene mutation: a case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diagnostic Pathology	6. 最初と最後の頁 102-102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13000-020-01016-9	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 Nakamura Kohei, Aimonon Eriko, Takamatsu Reika, Tanishima Shigeki, Tohyama Tomonari, Sasano Katsutoshi, Sakuma Hiroshi, Nishihara Hiroshi	4. 巻 22
2. 論文標題 Genetic Profiling of Malignant Melanoma Arising from an Ovarian Mature Cystic Teratoma: A Case Report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2436~2436
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22052436	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 Yanai Yoshinori、Kosaka Takeo、Nakamura Kohei、Aimono Eriko、Matsumoto Kazuhiro、Morita Shinya、Mikami Shuji、Nishihara Hiroshi、Oya Mototsugu	4. 巻 111
2. 論文標題 CDK12 and HER2 coamplification in two urothelial carcinomas with rapid and aggressive clinical progression	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4652～4655
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.14672	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

—

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------