

Title	がんの悪性形質形成に繋がる微小乳頭状構築の分子異常の解明
Sub Title	Molecular aberrations of micropapillary architecture leading to malignant trait formation in cancer
Author	新井, 恵吏(Arai, Eri)
Publisher	
Publication year	2025
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2024.)
JaLC DOI	
Abstract	肺腺がん症例48例のホルマリン固定パラフィン包埋標本から、微小乳頭状成分(T2)とその背景の通常型腺癌成分(T1)を組織マイクロダイセクション法を用いて分取し、ゲノム網羅的DNAメチル化プロファイルを取得した。全例全プローブを用いた教師なし階層的クラスター解析・主成分分析では、同症例のT1とT2は近い関係にあった。T1からT2へのDNAメチル化変化が高頻度に観察される247プローブから、微小乳頭型腺癌の発生に関与する可能性のある分子経路2つと遺伝子Aを見出した。遺伝子Aの低発現群は高発現群に比して予後不良と報告されており、微小乳頭状肺癌の悪性度の高さを説明できる可能性がある。 Genome-wide DNA methylation analysis was performed using formalin-fixed, paraffin-embedded specimens of micropapillary (T2) and corresponding conventional adenocarcinoma (T1) components from 48 lung adenocarcinoma patients by tissue microdissection method.DNA methylation profiles of T1 and T2 in the same cases were close in unsupervised hierarchical clustering analysis and principal component analysis. Two molecular pathways and gene A were found to be potentially involved in the development of micropapillary adenocarcinoma from 247 probes with high frequency of DNA methylation alterations from T1 to T2. Since low expression group of gene A has been reported to show a poorer prognosis than the high expression group in lung adenocarcinoma, aberrant DNA methylation of gene A may explain the aggressiveness of lung micropapillary adenocarcinoma.
Notes	研究種目：基盤研究 (C) (一般) 研究期間：2022～2024 課題番号：22K06947 研究分野：分子病理学
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_22K06947seika

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 7 年 6 月 10 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2022～2024

課題番号：22K06947

研究課題名（和文）がんの悪性形質形成に繋がる微小乳頭状構築の分子異常の解明

研究課題名（英文）Molecular aberrations of micropapillary architecture leading to malignant trait formation in cancer

研究代表者

新井 恵吏 (ARAI, Eri)

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・准教授

研究者番号：40446547

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）：肺腺がん症例48例のホルマリン固定パラフィン包埋標本から、微小乳頭状成分(T2)とその背景の通常型腺癌成分(T1)を組織マイクロダイセクション法を用いて分取し、ゲノム網羅的DNAメチル化プロファイルを取得した。全例全プローブを用いた教師なし階層的クラスター解析・主成分分析では、同症例のT1とT2は近い関係にあった。T1からT2へのDNAメチル化変化が高頻度に観察される247プローブから、微小乳頭型腺癌の発生に関与する可能性のある分子経路2つと遺伝子Aを見出した。遺伝子Aの低発現群は高発現群に比して予後不良と報告されており、微小乳頭状肺癌の悪性度の高さを説明できる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

外科医と病理医が協調し、自験例のホルマリン固定パラフィン包埋標本からのマイクロダイセクション手法を採用したことで、微小乳頭型腺癌の、微小乳頭型腺癌の発生進展に関与する可能性のある遺伝子と分子経路を見出すことができた。ジェネティック異常に比して腫瘍内多様性を説明しやすいエピジェネティック異常に当初より着目したが、微小乳頭型腺癌と背景の通常型腺癌のエピジェネティック異常は個体間の多様性に比して非常に小さいことがわかった。

研究成果の概要（英文）：Genome-wide DNA methylation analysis was performed using formalin-fixed, paraffin-embedded specimens of micropapillary (T2) and corresponding conventional adenocarcinoma (T1) components from 48 lung adenocarcinoma patients by tissue microdissection method. DNA methylation profiles of T1 and T2 in the same cases were close in unsupervised hierarchical clustering analysis and principal component analysis. Two molecular pathways and gene A were found to be potentially involved in the development of micropapillary adenocarcinoma from 247 probes with high frequency of DNA methylation alterations from T1 to T2. Since low expression group of gene A has been reported to show a poorer prognosis than the high expression group in lung adenocarcinoma, aberrant DNA methylation of gene A may explain the aggressiveness of lung micropapillary adenocarcinoma.

研究分野：分子病理学

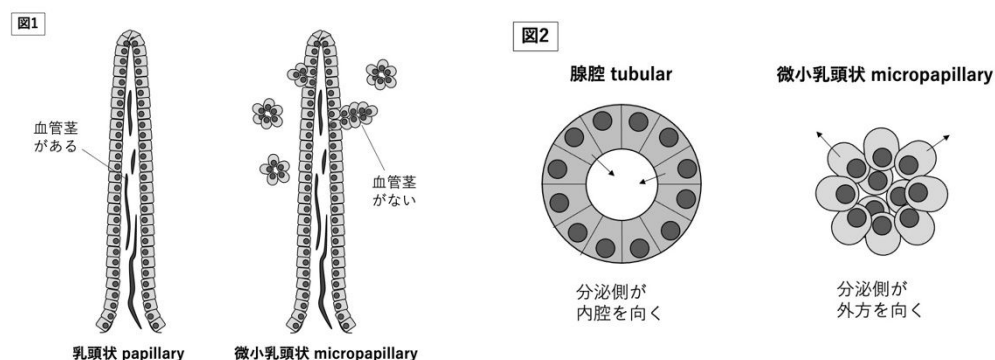
キーワード：微小乳頭型腺癌 肺がん アノイキス

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がん制圧の具体的目標には、予防による罹患率の低下、早期発見や効果的な治療による死亡率の低下に加え、担がん状態で well being が含まれている。がんの転移能や治療抵抗性に関わる性質に着目し、その分子機構を解明することで、既にできたがんを全身諸臓器に広げない維持療法や、殺腫瘍剤の効果を上げる併用療法の可能性が拓かれると考えている。

複数の臓器がんに共通してリンパ節・遠隔臓器転移リスクを上げ、予後を不良にするがんの形態学的特徴として、微小乳頭状構築が挙げられる。微小乳頭状構築とは、中心に血管間質の芯を欠いて隆起する構築であり、空間に対しては花冠状の小型な腫瘍細胞集塊を形成して浮遊する(図1)。また間質内では、通常の腺がん細胞は内側に分泌側を向けて管腔構造を形成するのに対し、微小乳頭状構築では間質側に分泌側を向けて配列する。細胞極性が反転していることから inside-out pattern と表現されている(図2)。腺細胞の分泌側は通常接着因子を持たないため、間質内に浸潤する微小乳頭状腫瘍は胞巣周囲の細胞外マトリクスと接着していない。ホルマリンで固定した組織標本では、間質と細胞のホルマリンによる収縮率の違いから胞巣周囲に空隙が観察され、腫瘍胞巣の外縁と間質とが接着していない様子が実際に確認できる。

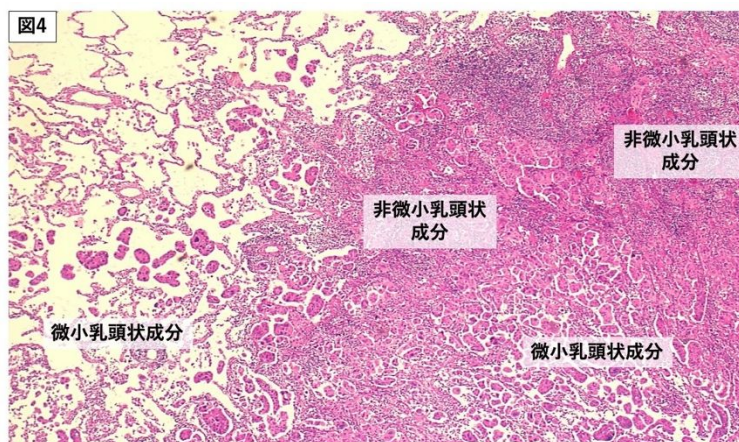


微小乳頭状構築と転移能、特にリンパ行性転移能の亢進の要因の一つとして、アノイキス抵抗性の関与が考えられている。アノイキス anoikis とは、足場依存性細胞が細胞外マトリクスとの接着を失った際に発生するプログラム細胞死の一形態であり、アノイキス抵抗性の喪失はがん細胞の悪性形質の形成に繋がる。また免疫担当細胞の豊富に含まれるリンパ液中で優位に生存できる微小乳頭状腫瘍細胞は、腫瘍免疫を回避する機能を取得している可能性が高い。

微小乳頭状構築をとる腫瘍は、乳がんですべて初めて注目された。その後、他の臓器にも共通の組織構築を示す腺がんが存在するとして、膀胱や卵巣、甲状腺等諸臓器で報告されている。そのうち肺は、悪性腫瘍の発生頻度の高い臓器であるにも関わらず、微小乳頭状構築の存在が組織分類に採用されたのが WHO 分類第 4 版 (2015 年)と、比較的歴史が浅い。肺がんにおいても、微小乳頭状構築を示すがんはリンパ節転移や遠隔転移を起こしやすいこと、早期肺がんのうち微小乳頭状構築を有する群は有意に予後不良であることが報告されているが、微小乳頭状構築と悪性形質の関連を説明できる分子異常の網羅的理解は十分なされていない。

その理由として、微小乳頭状成分と非微小乳頭状成分は明瞭な境界がなく移行像を伴って混在するため、肉眼で微小乳頭状成分を見分けて凍結組織を採取することが不可能で、公共的な組織バイオバンクから機械的にサンプルの分譲を受けるのが難しく、ヒト臨床試料からのデータ駆動型研究が困難な点が挙げられる。これを解決するには、精緻な臨床情報に紐づいた臨床検体にアクセスできる体制と、組織切片上で微小乳頭状構築を形態によって正確に見極めて分取するマイクロダイセクション法が必須である。微小乳頭状構築の意義に着目する研究者らによって、微小乳頭状構築をとる乳がん・肺がん等由来の株化腫瘍細胞の樹立も試みられているが、まだ成功例が少ない。

微小乳頭状構築を特徴とするとして診断されるがんの殆どは、組織学的に検索された腫瘍の 100%が微小乳頭状構築をとるわけではなく、別の組織亜型と種々の程度に混在



して観察される。しかも多くの場合、微小乳頭状構築をとる成分とその他の成分に明瞭な境界はなく、腫瘍内の複数箇所でも微小乳頭状構築をとるか、移行像を示す。このようなファジーな腫瘍内多様性は、1塩基変異や欠失・挿入型変異、増幅といった塩基配列の変化を伴うゲノム異常というよりは、ゆるやかに生じる分子変化を想起させる。同時に、転移先でも微小乳頭状形態を維持するがん細胞の性質は、転写シグナルによる一過性の発現変化ではなく、分子経路のいずれかで、細胞分裂に際して娘細胞に受け継がれるような比較的強固な変化と推察される。これらの要件を満たすのが、エピジェネティクス異常である。

2. 研究の目的

微小乳頭状構築を有する悪性度の高い肺腺がんに注目し、多数のヒト臨床試料を用いてエピゲノム・ゲノム異常を網羅的に解析することで、微小乳頭状構築を伴う腫瘍に生じているアノイキス抵抗性や腫瘍免疫回避を説明し得る分子異常の解明を目指す。

3. 研究の方法

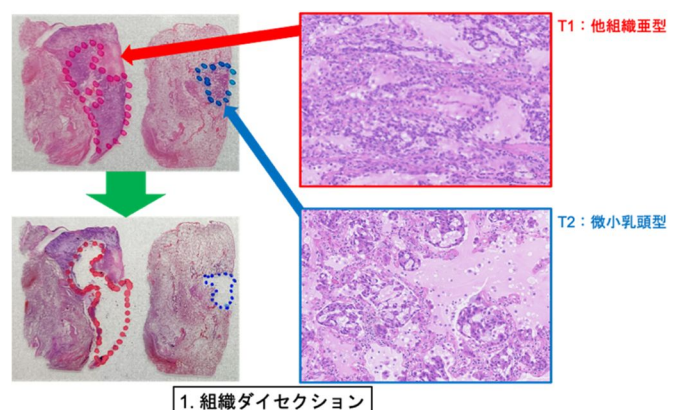
本研究は慶應義塾大学医学部研究倫理委員会の承認（研究課題名「パラフィンブロックを用いた肺癌の臨床・病理学的解析」承認番号：20170351）に基づき、倫理指針および法令を遵守して実施する。文書で同意の得られた、慶應義塾大学病院で肺摘除術を受けた肺腺がん患者の病理組織標本を検鏡し、微小乳頭状成分をもつ症例 48 例を選定する。

病理診断後のホルマリン固定パラフィン包埋標本を 10 μm 厚に複数枚薄切し、微小乳頭状成分とその背景の非微小乳頭状成分を、組織マイクロダイセクション法を用いて相互の混入を避けて分取する。48 症例より採取したがん組織（微小乳頭状・非微小乳頭状）全 96 検体からゲノム DNA を抽出する。

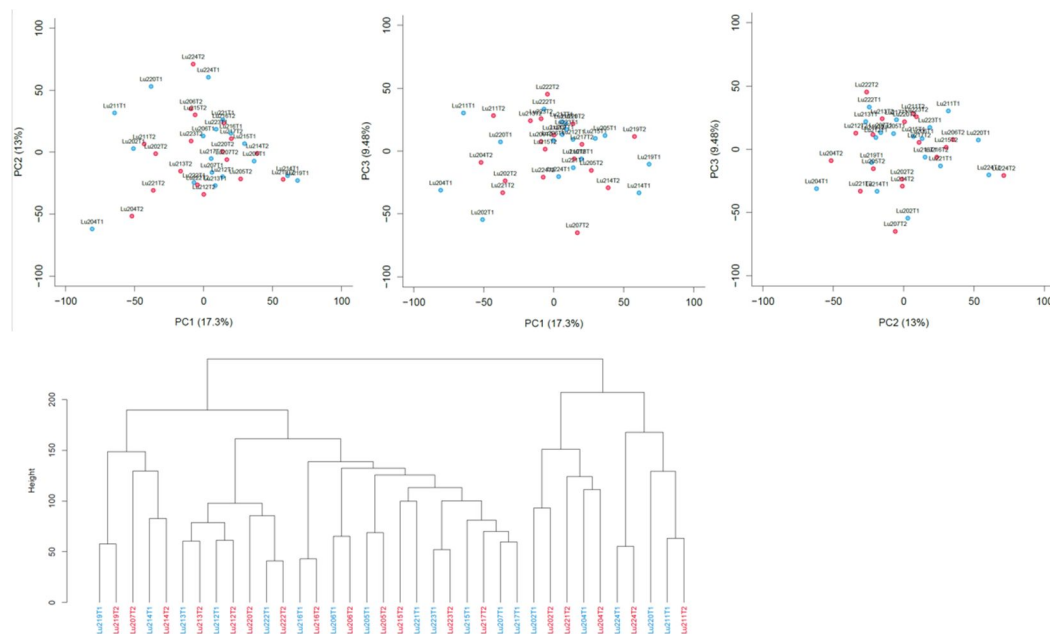
ゲノム上のシトシン 約 800 万箇所にプローブが設計された高密度ビーズアレイ（Infinium MethylationEPIC Kit）でゲノム網羅的に DNA メチル化解析を行い、微小乳頭状成分・非微小乳頭状成分それぞれのエピゲノムプロファイルを取得する。微小乳頭状成分・非微小乳頭状成分のエピゲノムプロファイルをバイオインフォマティクス解析し、微小乳頭状成分で特異的な DNA メチル化異常を抽出する。先行研究で既に取得した正常肺（転移性肺腫瘍に対して肺切除された、原発性肺がんを有さない症例の肺組織）・非がん肺（原発性肺腺がんの背景にあり、前がん状態にあると認識される肺組織）・肺腺がんのエピゲノムプロファイルデータを適宜参照する。自ら取得した微小乳頭型腺癌・背景腺癌のエピゲノム異常プロファイル、対照として病理学教室の先行研究で取得済みの非癌肺組織のエピゲノムプロファイルのバイオインフォマティクス解析を行い、臨床病理学的情報と対比させながら、微小乳頭型腺癌の特異的な形態と生物学的特性を説明し得る分子機構を明らかにする。着目した分子経路中の分子が、タンパク発現異常やリン酸化等の修飾に実際に帰結しているか、病理組織標本上で免疫組織学的に検証する。これらの異常が蓄積する分子経路の中に微小乳頭型腺癌の治療標的やバイオマーカーの候補となりうる分子を同定する。

4. 研究成果

慶應義塾大学病院で肺摘除術を受けた微小乳頭状成分をもつ肺腺がん症例 48 例の病理診断後のホルマリン固定パラフィン包埋標本から、微小乳頭状成分 (T2) とその背景の通常型腺癌成分 (T1) を組織マイクロダイセクション法を用いて相互の混入を避けて分取し、ゲノム DNA を抽出し、ゲノム網羅的 DNA メチル化プロファイルを高密度ビーズアレイ (Infinium MethylationEPIC Kit) によって取得した。



全例全プローブの DNA メチル化率を用いた教師なし階層的クラスター分析と主成分分析では、一部の症例を除き、同症例の T1 と T2 が近い位置にクラスタされた。プローブごとの DNA メチル化率について T1 と T2 の Welch の対応なし T 検定・対応あり T 検定を行ったが、多重検定における補正を行った上で有意なプローブを確保することができなかった。これは通常型腺癌が微小乳頭状性格を獲得する際に生じる DNA メチル化の変化は、個体間の多様性に比して非常に小さいためと考えられた。



そこで T1 から T2 への DNA メチル化変化が高頻度に観察されるプローブに着目した。プロモーター領域と推定されるプローブにおいて、T2 で T1 に比して DNA メチル化率が 10%以上の亢進を示す症例が 6 症例以上（解析症例の半数以上）であったプローブは 247 プローブであった。247 プローブが所属する遺伝子について、WebGestalt を用いてエンリッチメント解析を行い、発がんに関わるとしてよく知られた分子経路 A と分子経路 B を見出した。247 プローブのうち、複数プローブに紐づき、多数例で同一方向の DNA メチル化異常が集積する遺伝子として、遺伝子 A を見出した。遺伝子 A は胚細胞において Wnt pathway に関与するとされる遺伝子で、肺がんではプロモータの DNA メチル化亢進によって分子発現が抑制され、低発現群では高発現群に比して予後不良と報告されている。微小乳頭状肺癌の悪性度の高さを説明できる可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Makiuchi Satomi, Tian Ying, Fujimoto Mao, Kuramoto Junko, Tsuda Noboru, Ojima Hidenori, Gotoh Masahiro, Hiraoka Nobuyoshi, Yoshida Teruhiko, Kanai Yae, Arai Eri	4. 巻 54
2. 論文標題 DNA methylation alterations of ADCY5, MICAL2, and PLEKHG2 during the developmental stage of cryptogenic hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 284-299
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/hepr.13984	査読の有無 無
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 Komaki S, Nagata M, Arai E et al (19人中3番目)	4. 巻 4
2. 論文標題 Epigenetic profile of Japanese supercentenarians: a cross-sectional study.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Lancet Healthy Longev	6. 最初と最後の頁 e83-90
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/S2666-7568(23)00002-8	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 Kuramoto J, Arai E, Fujimoto M et al (19人中2番目)	4. 巻 14
2. 論文標題 Quantification of DNA methylation for carcinogenic risk estimation in patients with non-alcoholic steatohepatitis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clin Epigenetics	6. 最初と最後の頁 168
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13148-022-01379-4	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 —

1. 著者名 Tsuda N, Tian Y, Arai E et al (11人中11番目)	4. 巻 -
2. 論文標題 DNA methylation status of the SPHK1 and LTB genes underlies the clinicopathological diversity of non-alcoholic steatohepatitis-related hepatocellular carcinomas.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Cancer Res Clin Oncol	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） 10.1007/s00432-022-04445-9	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 Hirano T, Arai E, Fujimoto M et al (11人中2番目)	4. 巻 33
2. 論文標題 Prognostication of early-onset endometrioid endometrial cancer based on genome-wide DNA methylation profiles.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Gynecol Oncol	6. 最初と最後の頁 e74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3802/jgo.2022.33.e74	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 E, Arai E, Hatou S et al (11人中2番目)	4. 巻 11
2. 論文標題 The Anterior Eye Chamber as a Visible Medium for In Vivo Tumorigenicity Tests.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Stem Cells Transl Med	6. 最初と最後の頁 841-849
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/stcltm/szac036	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 Pareira ES, Shibuya M, Arai E et al (13人中8番目)	4. 巻 39
2. 論文標題 The oligodendroglial histological features are not independently predictive of patient prognosis in lower-grade gliomas.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain Tumor Pahol	6. 最初と最後の頁 79-87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10014-022-00426-5	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 Marumo T, Yoshida N, Inoue N, Yamanouchi M, Ubara Y, Urakami S, Fujii T, Takazawa Y, Ohashi K, Kawarazaki W, Nishimoto M, Ayuzawa N, Hirohama D, Nagae G, Fujimoto M, Arai E, Kanai Y, Hoshino J, Fujita T.	4. 巻 327
2. 論文標題 Aberrant proximal tubule DNA methylation underlies phenotypic changes related to kidney dysfunction in patients with diabetes	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Am J Physiol Renal Physiol	6. 最初と最後の頁 F397-F411
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajprenal.00124.2024	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 Tsumura K, Fujimoto M, Tian Y, Kawahara T, Fujimoto H, Maeshima AM, Nakagawa T, Kume H, Yoshida T, Kanai Y, Arai E	4. 巻 137
2. 論文標題 Aberrant cell adhesiveness due to DNA hypermethylation of KLF11 in papillary urothelial carcinomas	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Exp Mol Pathol	6. 最初と最後の頁 104908
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yexmp.2024.104908	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 Murata Y, Kosaka T, Nakamura K, Baba Y, Arai E, Yasumizu Y, Matsumoto K, Nishihara H, Oya M.	4. 巻 8
2. 論文標題 A case of testicular dysgenesis syndrome with squamous cell carcinoma of the prostate harboring a CDK12 mutation	5. 発行年 2025年
3. 雑誌名 IJU Case Rep	6. 最初と最後の頁 125-128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/iju5.12824	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 Yagi F, Akita H, Matsumoto K, Arai E, Meng W, Furuya K, Senda S, Oya M, Jinzaki M.	4. 巻 50
2. 論文標題 A case of immunoglobulin G4-related disease with a urethral lesion diagnosed by radiological imaging before biopsy	5. 発行年 2025年
3. 雑誌名 Abdom Radiol	6. 最初と最後の頁 1672-1678
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00261-024-04594-0	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 Nagao Y, Fujimoto M, Tian Y, Kameyama S, Hattori K, Hidese S, Kunugi H, Kanai Y, Arai E.	4. 巻 50
2. 論文標題 Genome-wide DNA methylation profiling of blood samples from patients with major depressive disorder: correlation with symptom heterogeneity	5. 発行年 2025年
3. 雑誌名 J Psychiatry Neurosci	6. 最初と最後の頁 1672-1678
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1503/jpn.240126	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 —

〔学会発表〕 計18件（うち招待講演 1件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 北爪賀子、久野敦、藤本真央、田迎、前島亜希子、吉田輝彦、金井弥栄、新井恵吏
2. 発表標題 細胞間接着分子ICAM-1の腎細胞がん特異的糖鎖修飾
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 藏本純子、新井恵吏、藤本真央、牧内里美、津田昇、安田和基、平岡伸介、吉田輝彦、Evason Kimberley、金井弥栄
2. 発表標題 日米の非アルコール性脂肪性肝炎由来肝細胞がんにおけるゲノム網羅的DNAメチル化解析
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 河原徹、藤本真央、下田将之、浅村尚生、金井弥栄、新井恵吏
2. 発表標題 肺腺がんの DNAメチル化プロファイルに対する免疫微小環境の影響
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 藤本真央、新井恵吏、菊島卓也、西山直隆、中村知史、山田有理子、太平博暁、與谷卓也、北村寛、金井弥栄
2. 発表標題 高速液体クロマトグラフィーによる DNAメチル化解析に基づく上部尿路がん新規非侵襲的診断法開発
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	Mao Fujimoto, Eri Arai, Takuya Kikushima, Naotaka Nishiyama, Tomofumi Nakamura, Yuriko Yamada, Hiroaki Taira, Takuya Yotani, Hiroshi Kitamura, Yae Kanai
2. 発表標題	DNA methylation diagnostics for upper urinary tract urothelial carcinoma using newly developed high-performance liquid chromatography
3. 学会等名	America Association for Cancer Research Annual Meeting 2023 (国際学会)
4. 発表年	2023年

1. 発表者名	藏本純子、新井恵史、藤本真央、牧内里美、津田昇、安田和基、平岡伸介、吉田輝彦、Evason Kimberley、金井弥栄
2. 発表標題	日米の非アルコール性脂肪性肝炎由来肝細胞がんにおけるゲノム網羅的DNAメチル化解析
3. 学会等名	第82回日本癌学会学術総会
4. 発表年	2023年

1. 発表者名	Kitazume Y, Arai E (9人中2人目), Matsuda A et al.
2. 発表標題	Cancer-specific glycosylation regulated by epigenomic alteration in renal cell carcinoma
3. 学会等名	American Association of Cancer Research Annual Meeting 2022 (国際学会)
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	藏本純子、新井恵史 (10人中2人目)、藤本真央他
2. 発表標題	DNA メチル化状態を指標とする非アルコール性脂肪性肝炎からの肝発がんリスク予測
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 津田昇、新井恵吏（8人中2人目）、牧内里美他
2. 発表標題 非アルコール性脂肪性肝炎由来肝細胞がんの臨床病理学的特性を規定するDNA メチル化異常
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 中山雄二、新井恵吏（8人中2人目）、藤本真央他
2. 発表標題 諸臓器の多段階がん過程早期に普遍的なDNA メチル化プロファイル
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 Arai E
2. 発表標題 Cancer omics analysis comprehending with histopathological findings
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ohmomo H, Arai E (5人中2人目), Yoshida T et al.
2. 発表標題 Potential DNA methylation biomarkers for ccRCC identified by a whole blood-based epigenome-wide association study
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 Kawahara T, Fujimoto M, Arai E (6人中6人目) et al.
2. 発表標題 Impact of the immune microenvironment on genome-wide DNA methylation profiles of lung adenocarcinomas
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 Nakayama Y, Arai E (8人中2人目), Fujimoto M et al.
2. 発表標題 Genome-wide DNA methylation profiling during the early step of multistage carcinogenesis in various organs
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 Tsuda N, Tian Y, Arai E (11人中11人目) et al.
2. 発表標題 DNA methylation alterations of SPHK1 and LTB in non-alcoholic steatohepatitis-related hepatocellular carcinomas
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 Inoue K, Arai E, Fujimoto M, Shimada H, Narumi S, Kanai Y
2. 発表標題 Epigenomic and genomic analysis of pediatric osteosarcoma
3. 学会等名 第83回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Kawahara T, Fujimoto M, Shimoda M, Asamura H, Kanai Y, Arai E
2. 発表標題 Tumor-associated macrophages impact genome-wide DNA methylation profiles of lung adenocarcinomas
3. 学会等名 第83回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 井上恭兵、新井恵吏、藤本真央、嶋田博之、鳴海覚志、金井弥栄
2. 発表標題 小児骨肉腫のエピゲノム解析
3. 学会等名 第66回日本小児血液・がん学会学術集会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

—

6. 研究組織

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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------