

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名 : (日本語) 次世代がん医療創生研究事業  
(英語) Project for Cancer Research and Therapeutic Evolution
- 研究開発課題名 : (日本語) ゲノム解析による骨軟部腫瘍の多様性の解明と治療標的・バイオマーカーの探索  
(英語) Genomic analysis to elucidate heterogeneous property of musculoskeletal tumors and screening of their therapeutic targets and biomarkers
- 研究開発担当者 所属 役職 氏名 : (日本語) 国立大学法人東京大学大学院新領域創成科学研究科・教授 松田 浩一  
(英語) Laboratory of Clinical Genome Sequencing, Graduate School of Frontier Sciences, The University of Tokyo, Professor, Koichi Matsuda
- 実施期間 : 平成 28 年 9 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 開発課題名 : (日本語) 研究の統括、臨床検体の収集、遺伝子変異の機能解析(脱分化型脂肪肉腫、骨外性骨肉腫、びまん型腱滑膜巨細胞腫)、情報公開と共同研究推進  
(英語) Management of project; collection of clinical biospecimen; Functional analysis of genomic mutations for de-differentiated liposarcoma, extraskeletal osteosarcoma, and tenosynovial giant cell tumor; Promotion of collaboration and information disclosure
- 研究開発担当者 所属 役職 氏名 : (日本語) 国立大学法人東京大学大学院新領域創成科学研究科・教授 松田 浩一  
(英語) Laboratory of Clinical Genome Sequencing, Graduate School of Frontier Sciences, The University of Tokyo, Professor, Koichi Matsuda
- 分担研究 開発課題名 : (日本語) ゲノム解析(情報解析)、情報公開と共同研究推進  
(英語) Genomic analysis; promotion of collaboration and information disclosure
- 研究開発分担者 所属 役職 氏名 : (日本語) 国立大学法人東京大学医科学研究所  
ヒトゲノム解析センター・准教授 山口 類  
(英語) Laboratory of DNA Information Analysis, Human Genome Center, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Associate Professor Rui Yamaguchi

- 分担研究 (日本語) 遺伝子変異の機能解析 (2次性軟骨肉腫)、臨床検体の収集  
 開発課題名: (英語) Functional analysis of genomic mutations for secondary chondrosarcoma; collection of clinical biospecimen
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東京大学医学部附属病院 整形外科・助教 小林 寛  
 所属 役職 氏名: (英語) Department of Orthopaedic Surgery, the University of Tokyo Hospital, Assistant professor, Hiroshi Kobayashi
- 分担研究 (日本語) ゲノム解析、遺伝子変異の機能解析 (Desmoid型線維腫症)  
 開発課題名: (英語) Genomic analysis and functional analysis of genomic mutations for desmoid tumors
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東京大学大学院医学系研究科  
 ゲノム医学講座・特任助教 高阪 真路  
 所属 役職 氏名: (英語) Department of Medical Genomics, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo. Assistant Professor Shinji Kohsaka
- 分担研究 (日本語) 遺伝子変異の機能解析 (Desmoid型線維腫症)、臨床検体の収集  
 開発課題名: (英語) Functional analysis of genomic mutations for desmoid tumors; collection of clinical biospecimen
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人名古屋大学大学院医学系研究科・特命教授 西田 佳弘  
 所属 役職 氏名: (英語) Nagoya University Graduate School of Medicine, Associate professor, Yoshihiro Nishida
- 分担研究 (日本語) 遺伝子変異の機能解析 (明細胞肉腫)、臨床検体の収集  
 開発課題名: (英語) Functional analysis of genomic mutations for clear cell sarcoma; collection of clinical biospecimen
- 研究開発分担者 (日本語) 千葉県がんセンター整形外科・主任医長 岩田 慎太郎  
 所属 役職 氏名: (英語) Chiba Cancer Center Research Institute, Senior Head Physician, Shintaro Iwata
- 分担研究 (日本語) 遺伝子変異の機能解析 (胞巣状軟部肉腫)、臨床検体の収集  
 開発課題名: (英語) Functional analysis of genomic mutations for alveolar soft part tissue sarcoma; collection of clinical biospecimen
- 研究開発分担者 (日本語) 公益財団法人がん研究会がん研究所・副所長 中村 卓郎  
 所属 役職 氏名: (英語) The Cancer Institute, Japanese Foundation for Cancer Research, Deputy Director, Takuro Nakamura

分担研究 (日本語) ゲノム解析  
開発課題名: (英語) Genomic analysis  
研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人理化学研究所 統合生命医科学研究センター  
チームリーダー 中川 英刀  
所属 役職 氏名: (英語) RIKEN, Center for Integrative Medical Sciences, Team Leader,  
Hidewaki Nakagawa

分担研究 (日本語) 中央病理診断、臨床検体の収集  
開発課題名: (英語) Pathological diagnosis; collection of clinical biospecimen  
研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人九州大学大学院医学研究院・教授 小田 義直  
所属 役職 氏名: (英語) Department of Anatomic Pathology, Graduate School of Medical  
Sciences, Kyushu University, Professor, Yoshinao Oda

分担研究 (日本語) 中央病理診断、臨床検体の収集  
開発課題名: (英語) Pathological diagnosis; collection of clinical biospecimen  
研究開発分担者 (日本語) 東京都立駒込病院病理科・医長 元井 亨  
所属 役職 氏名: (英語) Department of Pathology, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital,  
Head Pathologist, Toru Motoi

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

- 研究統括と進捗管理: コンソーシアムの事務局が中心となり参加 20 医療機関、8 解析機関との連携をとりつつ研究全体の推進・進捗管理を行った。倫理審査未承認であった参加機関において、倫理審査の承認を進めた。また、平成 29 年 1 月 21 日に全参加機関の代表者を集めて班会議を実施し、試料収集や研究進捗状況の報告、新規研究・共同研究の提案などについて審議した。
- 臨床検体の収集および臨床情報の整理: 解析対象とした 7 疾患について、20 医療機関と共同して新規手術症例に対する正常組織および腫瘍組織の検体収集を進めると共に、疾患ごとの臨床情報入力シートの策定から入力、臨床情報データの統合を進めた。各医療機関から事務局へ計 386 検体の試料 (腫瘍組織:227、正常組織:159) を送付し、凍結検体からの病理切片の作成と核酸の抽出・評価を実施した。
- 中央病理診断: 上記の通り収集した凍結腫瘍検体について HE 染色組織標本を作成し、腫瘍細胞の含有率の測定を行った。また各医療機関から診断時に使用した病理標本を事務局経由で収集の上、中央病理診断施設: 元井 亨 医長 (都立駒込病院 病理科)・小田 義直 教授 (九州大学大学院 医学研究院)にて診断の確定と解析対象症例の選択を実施した。
- ゲノム解析: 解析対象とした明細胞肉腫、胞巣状軟部肉腫、2 次性軟骨肉腫、骨外性骨肉腫、Desmoid 型線維腫症、びまん型腱滑膜巨細胞腫の 6 組織型について全エクソン解析を 54 症例について、RNA sequence 解析を 63 症例について実施した。シーケンス解析は中川 英刀 チームリーダー (理化学研究所) および高阪 真路 特任助教 (東京大学 大学院医学系研究科) らのグループと共に実施した。シーケンス解析後のデータ解析は山口 類 准教授 (東京大学 医科学研究所) が実施し、H27 年度までにシーケンスを実施済みの 50 症例のデータと合わせて、計 100 症例を超えるシーケンスデータを用いて、疾患特異的な遺伝子変異の同定を進めた。

- ・ 遺伝子変異の機能解析：明細胞肉腫は岩田 慎太郎 医長（千葉県がんセンター 整形外科）、胞巣状軟部肉腫は中村 卓郎 副研究所長（がん研究会がん研究所）、2次性軟骨肉腫は小林 寛 助教（東京大学 医学部附属病院）、Desmoid 型線維腫症は西田 佳弘 特命教授（名古屋大学 大学院医学系研究科）・高阪 真路 特任助教（東京大学 大学院医学系研究科）、骨外性骨肉腫、びまん型腱滑膜巨細胞腫、脱分化型脂肪肉腫は松田 浩一 教授（東京大学 大学院新領域創成科学研究科）が担当した。先行して進めている脱分化型脂肪肉腫については、TCGA 及び国立がん研究センターのデータを用いて約 130 検体のメタ解析を実施し、現在までに予後と相関を示すゲノム増幅、欠失領域などを同定した。さらに発現情報の解析結果と合わせて疾患発症と関連する遺伝子を同定した。その他 6 組織型については、シーケンス解析データの情報解析の結果に基づき、反復性の遺伝子異常の同定を進め、変異が確認された遺伝子変異について、臨床情報との関連性について解析を行った。
- ・ 情報公開と共同研究推進：整形外科関連・がん関連の学会などでコンソーシアムの活動を周知し、国内の医療機関のリクルート・若手医師の教育を進めた。さらに解析結果については、公的データベースへの登録に向けた準備を進めた。
- ・ Management and promotion of the project. Under the supervision of Prof. K. Matsuda in Graduate School of Frontier Sciences, The University of Tokyo and Japan Sarcoma Genome Consortium (JSGC) Secretariat, whole research project has been promoted through collaboration of 20 medical and 8 research institutes. The study protocol for the project has been approved by the research ethics committees at all cooperative institutes. A project meeting was held in January 21<sup>st</sup>, 2017 to report clinical samples collection status and progress of each research project and to discuss new research proposal.
- ・ Collection of clinical samples and integration of clinical information. We have targeted seven histological types of tumor and collected clinical biospecimen, including normal and tumor tissue, from newly diagnosed patients. In addition, we established clinical research forms for each disease and collected and integrated clinical information. 386 samples (227 tumor and 159 normal samples) were transferred to JSGC secretariat to generate histological sections and extract DNA and RNA. Quantity and quality of DNA and RNA were examined by Nonodrop and Bioanalyzer.
- ・ Central pathological diagnosis of tumor samples : We performed hematoxylin and eosin staining for cryo-sectioned samples and evaluated the rate of tumor cells in the tissue. Clinical histological materials were also collected to confirm the pathological diagnosis and to select samples for sequencing analysis. (Dr. T. Motoi in Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center Komagome Hospital and Dr. Y. Oda in Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University were in charge of this work.)
- ・ Genomic analysis. We performed whole exome sequencing and RNA sequencing for 54 and 63 patients, respectively, with clear cell sarcoma, alveolar soft part tissue sarcoma, secondary chondrosarcoma, extraskeletal osteosarcoma, desmoid, or tenosynovial giant cell tumor. Dr. H. Nakagawa in RIKEN Center for Integrative Medical Sciences and Dr. S. Kohsaka in Graduate School of Medicine, the University of Tokyo, were in charge of the next-generation sequencing. Primary analysis of sequencing data was conducted by Dr. R. Yamaguchi in Institute of Medical Science, the University of Tokyo to identify disease-specific mutations. Until fiscal year of 2016, DNA and RNA samples from more than 100 patients were used for the sequencing.

- Functional analysis of genomic mutations. Dr. S. Iwata in Chiba Cancer Center analyzed clear cell sarcoma; Dr. T. Nakamura in Cancer Institute of JFCR, alveolar soft part tissue sarcoma; Dr. H. Kobayashi in University of Tokyo Hospital, secondary chondrosarcoma; Dr. Y. Nishida in Nagoya University Graduate School of Medicine and Dr. S Kohsaka in Graduate School of Medicine, the University of Tokyo, Desmoid tumor; Dr. K. Matsuda in Graduate School of Frontier Sciences, The University of Tokyo, extraskeletal osteosarcoma, tenosynovial giant cell tumor, and de-differentiated liposarcoma. Meta-analysis of de-differentiated liposarcoma has been performed by using sequencing data from national cancer institute, Japan and TCGA as well as from our consortium. We identified recurrent copy number alterations on two chromosomal regions as significant predictor of clinical outcome and also identified some genes, which would be associated with the development of de-differentiated liposarcomas from low-grade well-differentiated liposarcomas. For other six histological types, we also identified some recurrent somatic mutations and conducted functional association analysis of the mutations with clinical information.
- Promotion of collaboration and information disclosure. We propagated the activity of JSGC at orthopaedic- and cancer-related conferences in Japan and in the world to recruit other cooperative medical or research institutes and educate young clinicians. We have prepared the datasets of next-generation sequencing to submit the database to public database center.

### III. 成果の外部への発表

#### (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 3 件、国際誌 47 件）

1. 平田 真、松田 浩一. 骨軟部腫瘍のゲノム解析 整・災外 2016;59: 1345-52
2. Toda-Ishii M, Akaike K, Suehara Y, Mukaihara K, Kubota D, Kohsaka S, Okubo T, Mitani K, Mogushi K, Takagi T, Kaneko K, Yao T, Saito T. Clinicopathological effects of protein phosphatase 2, regulatory subunit A, alpha mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Modern Pathology*. 2016, 29, 1424-1432.
3. Zhang Y-Z, Yamaguchi R, Imoto S, Miyano S, Sequence-specific bias correction for RNA-seq data using recurrent neural networks, *BMC Genomics*, 2017, 18, 1044.
4. Moriyama T, Shiraishi Y, Chiba K, Yamaguchi R, Imoto S, Miyano S, OVarCall: Bayesian mutation calling method utilizing overlapping paired-end reads, *IEEE Transactions on NanoBioscience*, 16(2), 116-122.
5. Ikuta K, Ota T, Zhuo L, Urakawa H, Kozawa E, Hamada S, Kimata K, Ishiguro N, Nishida Y. Antitumor effects of 4-methylumbelliferone, a hyaluronan synthesis inhibitor, on malignant peripheral nerve sheath tumor. *Int J Cancer*. 2017 Jan 15;140(2):469-479.
6. Urakawa H, Kozawa E, Ikuta K, Hamada S, Ishiguro N, Nishida Y. Impact of disease free status on prognosis in metastatic non-small round cell soft tissue sarcomas. *Clin Exp Metastasis*. 2016 Dec;33(8):799-807.

7. Tsuda Y, Ogura K, Kobayashi E, Hiruma T, Iwata S, Asano N, Kawai A, Chuman H, Ishii T, Morioka H, Kobayashi H, Kawano H. Impact of geriatric factors on surgical and prognostic outcomes in elderly patients with soft-tissue sarcoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2017 May 1;47(5):422-429.
8. Okimatsu S, Kamoda H, Yonemoto T, Iwata S, Ishii T. Effectiveness of Clavicle Pro Humero Reconstruction for Elderly Patients: Report of Two Cases. *Case Rep Oncol Med*. 2016; Epub 2016 Oct 25.
9. Nakamura T, Gaston CL, Reddy K, Iwata S, Nishio J. Inflammatory Biomarkers in Cancer. *Mediators Inflamm*. 2016; Epub 2016 Oct 23.
10. Akiyama T, Uehara K, Ogura K, Shinoda Y, Iwata S, Saita K, Tanzawa Y, Nakatani F, Yonemoto T, Kawano H, Davis AM, Kawai A. Cross-cultural adaptation and validation of the Japanese version of the Toronto Extremity Salvage Score (TESS) for patients with malignant musculoskeletal tumors in the upper extremities. *J Orthop Sci*. 2017 Jan;22(1):127-132.
11. Iwata S, Uehara K, Ogura K, Akiyama T, Shinoda Y, Yonemoto T, Kawai A. Reliability and Validity of a Japanese-language and Culturally Adapted Version of the Musculoskeletal Tumor Society Scoring System for the Lower Extremity. *Clin Orthop Relat Res*. 2016 Sep;474(9):2044-52.
12. Ishii T, Kohashi K, Mr. Iura K, Maekawa A, Bekki H, Yamada Y, Yamamoto H, Nabeshima K, Kawashima H, Iwamoto Y, Oda Y. Activation of the Akt-mTOR and MAPK pathways in dedifferentiated liposarcomas. *Tumour Biol*. 2016 Apr;37(4):4767-76.
13. Kuda M, Kohashi K, Yamada Y, Maekawa A, Kinoshita Y, Nakatsura T, Iwamoto Y, Taguchi T, Oda Y. FOXM1 expression in Rhabdomyosarcoma: a novel prognostic factor and therapeutic target. *Tumour Biol*. 2016 Apr;37(4):5213-23.
14. Nakamura K, Ohishi M, Matsunobu T, Nakashima Y, Sakamoto A, Maekawa A, Oda Y, Iwamoto Y. Tumor-induced osteomalacia caused by a massive phosphaturic mesenchymal tumor of the acetabulum: A case report. *Mod Rheumatol*. 2016 May 4:1-5.
15. Ito T, Uchi H, Nakahara T, Tsuji G, Oda Y, Hagihara A, Furue M. Cutaneous angiosarcoma of the head and face: a single-center analysis of treatment outcomes in 43 patients in Japan. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016 Jun;142(6):1387-94.
16. Ito T, Kohashi K, Yamada Y, Maekawa A, Kuda M, Furue M, Oda Y. Prognostic significance of Forkhead box M1 (FOXM1) expression and antitumor effect of FOXM1 inhibition in melanoma. *Histopathology*. 2016 Jul;69(1):63-71.
17. Yamamoto H, Yoshida A, Taguchi K, Kohashi K, Hatanaka Y, Yamashita A, Mori D, Oda Y. ALK, ROS1 and NTRK3 gene rearrangements in inflammatory myofibroblastic tumors. *Histopathology*. 2016 Jul;69(1):72-83.
18. Maekawa A, Kohashi K, Kuda M, Iura K, Ishii T, Endo M, Nakatsura T, Iwamoto Y, Oda Y. Prognostic Significance of FOXM1 Expression and Antitumor Effect of FOXM1 Inhibition in Synovial Sarcomas. *BMC Cancer*. 2016 Jul 20;16(1):511. (corresponding)
19. Ito T, Kohashi K, Yamada Y, Iwasaki T, Maekawa A, Kuda M, Hoshina D, Abe R, Furue M, Oda Y. Prognostic significance of Forkhead Box M1 (FOXM1) expression and antitumor

- effect of FOXM1 inhibition in angiosarcoma. *J Cancer* 2016; 7(7):823-830.  
doi:10.7150/jca.14461
20. Wada N, Ito T, Uchi H, Nakahara T, Tsuji G, Yamada Y, Oda Y, Furue M. Superficial CD34-positive fibroblastic tumor: A new case from Japan. *J Dermatol.* 2016 Aug;43(8):934-6.
  21. Yamada Y, Yamamoto H, Kohashi K, Ishii T, Iura K, Maekawa A, Bekki H, Otsuka H, Yamashita K, Tanaka H, Hiraki T, Mukai M, Shirakawa A, Shinnou Y, Jinno M, Yanai H, Taguchi K, Maehara Y, Iwamoto Y, Oda Y. Histological Spectrum of Angiofibroma of Soft Tissue: Histological and genetic analysis of 13 cases. *Histopathology.* 2016 Sep;69(3):459-69.
  22. Kohashi K, Tanaka Y, Kishimoto H, Yamamoto H, Yamada Y, Taguchi T, Iwamoto Y, Oda Y. Re-classification of rhabdoid tumor and pediatric undifferentiated/unclassified sarcoma with complete loss of SMARCB1/INI1 protein expression: three subtypes of rhabdoid tumor according to their histological features. *Mod Pathol.* 2016 Oct;29(10):1232-42.
  23. Lee JC, Su SY, Changou CA, Yang RS, Tsai KS, Collins MT, Orwoll ES, Lin CY, Chen SH, Shih SR, Lee CH, Oda Y, Billings SD, Li CF, Nielsen GP, Konishi E, Petersson F, Carpenter TO, Huang HY, Folpe AL. Comprehensive Characterization of FN1-FGFR1 and Novel FN1-FGF1 Fusion Genes in a Large Series of Phosphaturic Mesenchymal Tumors. *Mod Pathol.* 2016 Nov;29(11):1335-1346.
  24. Iura K, Maekawa A, Kohashi K, Ishii T, Hirofumi B, Otsuka H, Yamada Y, Yamamoto H, Harimaya K, Iwamoto Y, Oda Y. Cancer-testis antigen expression in synovial sarcoma: NY-ESO-1, PRAME, MAGEA4 and MAGEA1. *Hum Pathol.* 2017 May; 61:130-139.
  25. Kato I, Yoshida A, Ikegami M, Okuma T, Tonooka A, Horiguchi S, Funata N, Kawai A, Goto T, Hishima T, Aoki I, Motoi T. FOSL1 immunohistochemistry clarifies the distinction between desmoplastic fibroblastoma and fibroma of tendon sheath. *Histopathology.* 2016, 69(6):1012-1020.
  26. Jeong JW, Kono M, Hasegawa-Murakami Y, Motoi T, Yokota K, Matsumoto T, Kaibuchi-Ando K, Kato Y, Tada T, Akiyama M. Angiofibroma of Soft Tissue on the Cheek: Diagnosis Confirmed by Gene Rearrangement in NCOA2. *Acta Derm Venereol.* 2017, 4:97(1):133-134.
  27. Yoshida A, Kobayashi E, Kubo T, Kodaira M, Motoi T, Motoi N, Yonemori K, Ohe Y, Watanabe SI, Kawai A, Kohno T, Kishimoto H, Ichikawa H, Hiraoka N. Clinicopathological and molecular characterization of SMARCA4-deficient thoracic sarcomas with comparison to potentially related entities *Mod Pathol.* 2017.[Epub ahead of print].
  28. 元井 亨. 新 WHO 分類(2013 年)に基づく軟部腫瘍の最近の知見. 画像診断. 2016、36(6)569 - 579.
  29. Hiratsuka T, Takei Y, Ohmori R, Imai Y, Ozeki M, Tamaki K, Nakamura T, Tsuruyama T. ZFP521 contributes to pre-B-cell lymphomagenesis through modulation of the pre-B-cell receptor signaling pathway. *Oncogene*, 35:3227-3238, 2016.
  30. Yokoyama T, Nakatake M, Kuwata T, Couzinet A, Goitsuka R, Tsutsumi S, Aburatani H, Valk PJM, Delwel R, Nakamura T. MEIS1-mediated transactivation of synaptotagmin like 1 promotes CXCL12/CXCR4 signaling and leukemogenesis. *J Clin Invest*, 126:1664-1678, 2016.

31. Tsuruyama T, Hiratsuka T, Aini W, Nakamura T. STAT5A modulates chemokine receptor CCR6 expression and enhances pre-B cell growth in a CCL20-dependent manner. *J Cell Biochem*, 117:2630-2642, 2016.
32. Minas TZ, Surdez D, Tahereh J, Tanak M, Howarth M, Kang HJ, Han J, Han ZY, Sax B, Kream BE, Hong SH, Tirode F, Tuckermann J, Toretsky JA, Kenner L, Kovar H, Lee S, Sweet-Cordero A, Nakamura T, Moriggi R, Delattre O, Uren A. Combined experience of six independent laboratories attempting to create an Ewing sarcoma mouse model. *Oncotarget*, DOI:10.18632/oncotarget.9388, 2016.
33. Keeshan K, Vieugue P, Chaudhury S, Rishi L, Gallard C, Liang L, Garcia E, Nakamura T, Omidvar N, Kogan SC. Cooperative leukaemogenesis in acute myeloid leukaemia and acute promyelocytic leukaemia reveal C/EBP $\alpha$  as a common target of TRIB1 and PML/RARA. *Haematologica*, 101:1228-1236, 2016.
34. Tanaka M, Homme M, Yamazaki Y, Shimizu R, Takazawa Y, Nakamura T. Modeling alveolar soft part sarcoma unveils novel mechanisms of metastasis. *Cancer Res*, 77:897-904, 2017.
35. Yoshimoto T, Tanaka M, Homme M, Yamazaki Y, Takazawa Y, Antonescu CR, Nakamura T. CIC-DUX4 induces small round cell sarcomas distinct from Ewing sarcoma. *Cancer Res*, in press.
36. 中村卓郎 Ewing 肉腫と Ewing 様肉腫 病理と臨床 34:566-571, 2016
37. Tanikawa, C., Zhang, YZ., Yamamoto, R., Tsuda, Y., Tanaka, M., Funauchi, Y., Mori, J., Imoto, S., Yamaguchi, R., Nakamura, Y., Miyano, S., Nakagawa, H., and Matsuda, K. The Transcriptional Landscape of p53 Signalling Pathway *Ebiomedicine* in press DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.05.017>
38. Miyamoto. T., Tanikawa, C., Yodsurang, V., Zhang, YZ., Imoto S., Yamaguchi, R., Miyano, S., Nakagawa, H., Matsuda, K. Identification of a p53-repressed gene module in breast cancer cells. *Oncotarget* In press.
39. Miyamoto, T., Lo, PHY., Saichi, N., Ueda, K., Hirata, M., Tanikawa, C., Matsuda, K. Science Advances Argininosuccinate synthase 1 is an intrinsic Akt repressor transactivated by p53 19 May 2017(3), e1603204
40. Y. Sapkota, V. Steinhorsdottir, A.P. Morris, A. Fassbender, N. Rahmioglu, I. De Vivo, J.E. Buring, F. Zhang, T.L. Edwards, S. Jones, D. O, D. Peterse, K.M. Rexrode, P.M. Ridker, A.J. Schork, S. MacGregor, N.G. Martin, C.M. Becker, S. Adachi, K. Yoshihara, T. Enomoto, A. Takahashi, Y. Kamatani, K. Matsuda, M. Kubo, G. Thorleifsson, R.T. Geirsson, U. Thorsteinsdottir, L.M. Wallace, P.-S.S.I.B.G. i, J. Yang, D.R. Velez Edwards, M. Nyegaard, S.K. Low, K.T. Zondervan, S.A. Missmer, T. D'Hooghe, G.W. Montgomery, D.I. Chasman, K. Stefansson, J.Y. Tung, D.R. Nyholt, Meta-analysis identifies five novel loci associated with endometriosis highlighting key genes involved in hormone metabolism, *Nature communications*, 8 (2017) 15539.
41. M. Hirata, A. Nagai, Y. Kamatani, T. Ninomiya, A. Tamakoshi, Z. Yamagata, M. Kubo, K. Muto, Y. Kiyohara, T. Mushiroda, Y. Murakami, K. Yuji, Y. Furukawa, H. Zembutsu, T.



- Tanaka, Y. Ohnishi, Y. Nakamura, G. BioBank Japan Cooperative Hospital, K. Matsuda, Overview of BioBank Japan follow-up data in 32 diseases, *J Epidemiol*, 27 (2017) S22-S28.
42. M. Hirata, Y. Kamatani, A. Nagai, Y. Kiyohara, T. Ninomiya, A. Tamakoshi, Z. Yamagata, M. Kubo, K. Muto, T. Mushiroda, Y. Murakami, K. Yuji, Y. Furukawa, H. Zembutsu, T. Tanaka, Y. Ohnishi, Y. Nakamura, G. BioBank Japan Cooperative Hospital, K. Matsuda, Cross-sectional analysis of BioBank Japan clinical data: A large cohort of 200,000 patients with 47 common diseases, *J Epidemiol*, 27 (2017) S9-S21.
43. J. Mori, C. Tanikawa, N. Ohnishi, Y. Funauuchi, O. Toyoshima, K. Ueda, K. Matsuda, EPSIN 3, a novel p53 target, regulates the apoptotic pathway and gastric carcinogenesis, *Neoplasia*, 19 (2017) 185-195.
44. J. Lin, S. Chung, K. Ueda, K. Matsuda, Y. Nakamura, J.H. Park, GALNT6 Stabilizes GRP78 Protein by O-glycosylation and Enhances its Activity to Suppress Apoptosis Under Stress Condition, *Neoplasia*, 19 (2017) 43-53.
45. S. Hirabayashi, K. Ohki, K. Nakabayashi, H. Ichikawa, Y. Momozawa, K. Okamura, A. Yaguchi, K. Terada, Y. Saito, A. Yoshimi, H. Ogata-Kawata, H. Sakamoto, M. Kato, J. Fujimura, M. Hino, A. Kinoshita, H. Kakuda, H. Kurosawa, K. Kato, R. Kajiwara, K. Moriwaki, T. Morimoto, K. Nakamura, Y. Noguchi, T. Osumi, K. Sakashita, J. Takita, Y. Yuza, K. Matsuda, T. Yoshida, K. Matsumoto, K. Hata, M. Kubo, Y. Matsubara, T. Fukushima, K. Koh, A. Manabe, A. Ohara, N. Kiyokawa, G. Tokyo Children's Cancer Study, ZNF384-related fusion genes define a subgroup of childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with a characteristic immunotype, *Haematologica*, 102 (2017) 118-129.
46. C.D. Middlebrooks, A.R. Banday, K. Matsuda, K.I. Udquim, O.O. Onabajo, A. Paquin, J.D. Figueroa, B. Zhu, S. Koutros, M. Kubo, T. Shuin, N.D. Freedman, M. Kogevinas, N. Malats, S.J. Chanock, M. Garcia-Closas, D.T. Silverman, N. Rothman, L. Prokunina-Olsson, Association of germline variants in the APOBEC3 region with cancer risk and enrichment with APOBEC-signature mutations in tumors, *Nat Genet*, 48 (2016) 1330-1338.
47. M.R. Han, J. Long, J.Y. Choi, S.K. Low, S.S. Kweon, Y. Zheng, Q. Cai, J. Shi, X. Guo, K. Matsuo, M. Iwasaki, C.Y. Shen, M.K. Kim, W. Wen, B. Li, A. Takahashi, M.H. Shin, Y.B. Xiang, H. Ito, Y. Kasuga, D.Y. Noh, K. Matsuda, M.H. Park, Y.T. Gao, H. Iwata, S. Tsugane, S.K. Park, M. Kubo, X.O. Shu, D. Kang, W. Zheng, Genome-wide association study in East Asians identifies two novel breast cancer susceptibility loci, *Hum Mol Genet*, (2016).
48. C. Zeng, K. Matsuda, W.H. Jia, J. Chang, S.S. Kweon, Y.B. Xiang, A. Shin, S.H. Jee, D.H. Kim, B. Zhang, Q. Cai, X. Guo, J. Long, N. Wang, R. Courtney, Z.Z. Pan, C. Wu, A. Takahashi, M.H. Shin, K. Matsuo, F. Matsuda, Y.T. Gao, J.H. Oh, S. Kim, K.J. Jung, Y.O. Ahn, Z. Ren, H.L. Li, J. Wu, J. Shi, W. Wen, G. Yang, B. Li, B.T. Ji, Genetics, C. Epidemiology of Colorectal Cancer, H. Brenner, R.E. Schoen, S. Kury, S. Colorectal Transdisciplinary, S.B. Gruber, F.R. Schumacher, S.L. Stenzel, R. Colon Cancer Family, G. Casey, J.L. Hopper, M.A. Jenkins, H.R. Kim, J.Y. Jeong, J.W. Park, K. Tajima, S.H. Cho, M. Kubo, X.O. Shu, D. Lin, Y.X. Zeng, W. Zheng, Identification of Susceptibility Loci and Genes for Colorectal Cancer Risk, *Gastroenterology*, 150 (2016) 1633-1645.

49. T. Koguchi, C. Tanikawa, J. Mori, Y. Kojima, K. Matsuda, Regulation of myo-inositol biosynthesis by p53-INSYNA1 pathway, Int J Oncol, 48 (2016) 2415-2424.
50. J. Mori, C. Tanikawa, Y. Funouchi, P.H. Lo, Y. Nakamura, K. Matsuda, Cystatin C as a p53-inducible apoptotic mediator which regulates Cathepsin L activity, Cancer Sci, (2016).

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. RNA sequence によるがん抑制遺伝子 p53 の骨特異的標的遺伝子の同定、口頭、津田 祐輔、平田 真、大木孝裕、澤田良子、小林寛、篠田裕介、田中栄、河野博隆、松田 浩一、春のセミナー、2016.4.9. ホテルサンバレー 富士見、静岡
2. 骨軟部腫瘍のゲノム解析 ～脱分化型脂肪肉腫の全エクソームシーケンス解析～、口頭、平田 真、浅野 尚文、片山 琴絵、津田 祐輔、元井 亨、五嶋 孝博、岩本 幸英、小田 義直、岩田 慎太郎、西田 佳弘、平賀 博明、比留間 徹、小林 寛、荒木 信人、河野 博隆、中川 英刀、井元 清哉、宮野 悟、山口 類、市川 仁、松田 浩一、Japan Sarcoma Genome Consortium.第13回関東骨軟部腫瘍の基礎を語る会 春のセミナー 2016.4.9. ホテルサンバレー 富士見、静岡
3. Establishment of Japanese Sarcoma Genome Consortium (JSGC) for genomic analysis、Hirata M、Matsuda K. Establishment of Japanese Sarcoma Genome Consortium (JSGC) for genomic analysis. Establishment of Japanese Sarcoma Genome Consortium (JSGC) for genomic analysis. Establishment of Japanese Sarcoma Genome Consortium (JSGC) for genomic analysis.CTOS2016 2016.11.9-12. リスボン、ポルトガル
4. Sequence-specific bias correction for RNA-seq data using recurrent neural networks、口頭、Zhang Y-Z, Yamaguchi R, Imoto S, Miyano S. The 27th International Conference on Genome Informatics, 2016.10.5, 海外
5. OVarCall: Bayesian Mutation Calling Method Utilizing Overlapping Paired-End Read、口頭、Moriyama T, Shiraishi Y, Chiba K, Yamaguchi R, Imoto S, Miyano S. the 12th International Symposium on Bioinformatics Research and Applications, 2016.6.7, 海外
6. A recurrent neomorphic mutation in MYOD1 defines a clinically aggressive subset of embryonal rhabdomyosarcoma associated with PI3K/AKT pathway mutations. ポスター、Shinji Kohsaka, Neerav Shukla, Marc Ladany, and Hiroyuki Mano, 2016.7.5-8, シャトレー ゼガトーキングダム サッポロ, 国内
7. 新しい RNA-seq 法により広がる FFPE の活用法, ランチョンセミナー, 高阪真路, 間野博行, 第75回日本癌学会学術総会, 2016.10.6, パシフィコ横浜, 国内
8. Mutation in MYOD1 defines a clinically aggressive subset of rhabdomyosarcoma, ポスター, Shinji Kohsaka, Alberta-AMED conference Calgary, 2017.2.24-25, 海外
9. Clinical features and treatment outcome of desmoid-type fibromatosis based on data of the bone and soft tissue tumor registry in japan. ポスター、Nishida Y, Akira Kawai A, Toguchida J, Ogose A, Ae K, Kunisada T, Matsunobu T, Hamada S, Sakai T. 21st Annual Meeting Connective Tissue Oncology Society, 2016.11.9-12, 国外

10. デスモイド型線維腫症における非リン酸化 $\beta$ -catenin免疫染色の有用性、ポスター、酒井 智久、濱田 俊介、生田 国大、大田 剛広、浦川 浩、小澤 英史、石黒 直樹、西田 佳弘、第 31 回日本整形外科学会基礎学術集会、2016.10.13-14、国内
11. 足関節発生 PVNS の治療成績、口演、大田 剛広、浦川 浩、杉浦 英志、山田 健志、石黒 直樹、西田 佳弘、第 127 回中部日本整形外科災害外科学会・学術集会、2016.9.30、国内
12. 大腿骨遠位骨肉腫に対する加温処理骨と血管柄付き腓骨再建後における移植腓骨のサイズの変化、口演、中村 優、高成 啓介、蛭沢 克己、神戸 未来、中村 亮太、亀井 譲、生田 国大、西田 佳弘、第 43 回日本マイクロサージャリー学会学術集会 2016.11.17-18、国内
13. 四肢の骨・軟部肉腫、口演、西田佳弘、第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会 2016.12.16、国内
14. 体幹発生軟部肉腫非転移例における予後因子の検討、口頭、浦川 浩、小澤 英史、生田 国大、濱田 俊介、石黒 直樹、西田 佳弘、第 127 回中部日本整形外科災害外科学会・学術集会 2016.9.30、国内
15. 当院におけるニューイング肉腫ファミリー腫瘍の融合遺伝子の分布と海外との比較、口頭、岩田慎太郎、米本司、鴨田博人、石井猛、影山肇、荒木章伸、伊丹真紀子、第 57 回日本小児血液・がん学会学術集会 2016.12.16-18. 国内
16. 難治性小児骨肉腫に対するゲムシタピン・ドセタキセル療法 -単施設第 2 相試験-、口頭、岩田慎太郎、米本司、鴨田博人、石井猛、第 57 回日本小児血液・がん学会学術集会 2016.12.16-18. 国内
17. 骨軟部悪性腫瘍患者における症候性静脈血栓塞栓症のリスクファクター -多施設共同前向き観察研究-、口演、岩田慎太郎、JMOG VTECS study group 第 1346 回千葉医学会整形外科例会 2016.12.10-11. 国内
18. 前腕軟部肉腫不適切切除例に対し追加広範切除及び遊離鼠径皮弁を施行した一例、口頭、岩田慎太郎、徳元秀樹、米本司、鴨田博人、石井猛、第 22 回千葉形成外科研究会 2016.11.19. 国内
19. A Limited Indication for Adjuvant Radiotherapy for High-grade Soft Tissue Sarcoma. (Poster) Shintaro Iwata, Takeshi Ishii, Akira Kawai. 21th Annual Meeting of the Connective Tissue Oncology Society: November 9-12, 2016; Lisbon, Portugal
20. How Should We Resect an Infiltrative Soft Tissue Sarcoma? -Comparison with Radiological and Histological Infiltration-. (Oral) Shintaro Iwata, Makiko Itami, Hiroyuki Funatsu, Tsukasa Yonemoto, Akinobu Araki, Hiroto Kamoda, Takeshi Ishii. H2016 Musculoskeletal Tumor Society Annual Meeting: October 5-7, 2016; Detroit, USA
21. Whole exome sequencing による骨肉腫肺転移に関連する体細胞変異の検索、口頭、岩田慎太郎、巽康年、宮冬木、米本司、鴨田博人、石井猛、角田達彦、永瀬浩喜、大平美紀. 第 14 回関東骨軟部腫瘍の基礎を語る会 2016.10.29. 国内
22. 左上腕骨腫瘍、口頭、岩田慎太郎、米本司、鴨田博人、石井猛、池辺大、荒木章伸、伊丹真紀子. 第 23 回東北地区骨軟部腫瘍研究会 2016.10.22. 国内
23. Whole exome sequencing による骨肉腫肺転移に関連する体細胞変異の検索、口演、岩田慎太郎、巽康年、米本司、鴨田博人、石井猛、永瀬浩喜、大平美紀. 第 31 回日本整形外科学会基礎学術集会 2016.10.13-14. 国内
24. 上位仙骨発生間葉型軟骨肉腫の一例、口頭、岩田慎太郎、国府田正雄、米本司、鴨田博人、斎藤淳哉、古矢丈雄、石井猛. 第 6 回千葉骨軟部腫瘍症例検討会 2016.10.1. 国内

25. 血管肉腫における FOXM1 発現と治療ターゲットとしての可能性、口頭、伊東孝通、孝橋賢一、山田裕一、岩崎健、前川啓、久田正昭、古江増隆、小田義直、第 105 回日本病理学会総会、2016.5.12、国内
26. 炎症性筋線維芽細胞腫瘍における ALK、ROS1、NTRK3 遺伝子再構成、口頭、山元英崇、吉田朗彦、田口健一、孝橋賢一、畑中優衣、山下篤、森大輔、小田義直、第 105 回日本病理学会総会、2016.5.14、国内
27. 宿題報告：軟部肉腫の病理病態一形態から分子生物学的アプローチへ、口頭、小田義直、第 105 回日本病理学会総会、2016.5.12、国内
28. 臨床検体および新規樹立細胞株を用いた軟部平滑筋腫における FOXM1 タンパク発現の検討、ポスター、前川啓、大塚洋、戸次大史、孝橋賢一、岩本幸英、小田義直、第 49 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会、2016.7.14-15、国内
29. 未分化多形性肉腫において、STAT3 のリン酸化は予後良好因子である、ポスター、戸次大史、孝橋賢一、山田裕一、井浦国男、石井武彰、前川啓、大塚洋、山元英崇、箱崎道之、鍋島一樹、岩本幸英、小田義直、第 49 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会、2016.7.14-15、国内
30. Re-classification of rhabdoid tumor: three subtypes of rhabdoid tumor according to their histological features 悪性ラブドイド腫瘍の再分類：組織学的特徴に基づく 3 つの亜型、ポスター、孝橋賢一、田中祐吉、岸本宏志、山元英崇、山田裕一、木下伊寿美、田口智章、小田義直、第 75 回日本癌学会学術総会、2016.10.06-08、国内
31. 希少がんとしての骨軟部腫瘍の病理診断、口頭、小田義直、第 62 回日本病理学会秋期特別集会、2016.11.10-11、国内
32. 要望講演 9 軟部腫瘍の病理診断と細胞像、口頭、小田義直、第 55 回日本臨床細胞学会秋期大会、2016.11.18-19、国内
33. シンポジウム 5 悪性ラブドイド腫瘍（演者）：悪性ラブドイド腫瘍の分子病理学的特徴と他の SMARCB1/INI1 欠失腫瘍群との鑑別、口頭、小田義直、第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会、2016.12.15-17、国内
34. Abnormal intracytoplasmic accumulation of autophagyrelated protein p62/SQSTM1 characterizes giant cells of giant cell tumor of bone, ポスター、Motoi T, Yoshida A, Motoi N, Kato I, Okuma T, Tonooka A, Horiguchi S, Goto T, Hishima T. American Association for Cancer Research Annual Meeting 2016, 2016/04/28, 国外
35. 細胞診に役立つ軟部腫瘍の最近の知見（教育講演）、口頭、元井亨、浅見英一、第 57 回日本臨床細胞学会総会（春期大会）、2016.5.28、国内。
36. 骨軟部腫瘍の病理診断に有用な細胞遺伝学的異常-最近のトピックス-（講演）、口頭、元井亨、第 25 回多摩骨軟部腫瘍研究会、2016.8.27、国内。
37. Upregulated BCL2 Expression as a Diagnostic Marker of Spindle Cell/Pleomorphic Lipoma with Deletion of MicroRNA-15a/16 Gene Locus at 13q14, Motoi T, Yoshida A, Ogawa M, Kakizaki N, Kato I, Tonooka A, Horiguchi S, Okuma T, Goto T, Hishima T, 2017 United States & Canadian Academy of Pathology Annual Meeting 2017, 2017.3.7、国外。
38. 融合遺伝子発現とマウスモデルが明らかにする肉腫の発生進展機構 口頭 中村卓郎 第 105 回日本病理学会総会 2016.5.13、 国内
39. Signaling and transcriptional networks in myeloid leukemogenesis. 口頭 Nakamura T. The 5th JCA-AACR Special Joint Conference 2016.7.13、 国内

40. 骨軟部肉腫モデルを用いたがん転移研究の新機軸 口頭 中村卓郎 第 75 回日本癌学会学術総会 2016.10.7、国内
41. A novel synovial sarcoma mouse model identifies cooperative genetic pathway with SS18-SSX1. ポスター Tanaka M, Nakamura T. Connective Tissue Oncology Society 2016 Annual Meeting. 2016.11.11、国外
42. Modeling soft part sarcoma to clarify interaction between sarcoma cells and microenvironment. 口頭 Nakamura T. The JSA and JSCS Joint Annual Meeting 2016 2016.12.1、国内
43. Ewing 肉腫の発生と悪性化における ETS 融合遺伝子の役割 口頭 中村卓郎 第 39 回日本分子生物学会年会 2016.12.2、国内
44. 次世代DNAシーケンスによるがんの個別化医療の可能性, 口頭, 松田浩一、がん治療学会、平成 28 年 10 月 20 日, 国内
45. ゲノム解析による疾患発症メカニズムの解明と個別化医療, 口頭, 松田浩一、岩手医科大学腫瘍センター講演会、平成 28 年 11 月 29 日, 国内
46. がんゲノム解析の現状と課題, 口頭, 松田浩一、Prostate Cancer Symposium、平成 29 年 1 月 19 日, 国内
47. Identification of disease susceptibility genes by genome wide association analyses, 口頭, Koichi Matsuda, IARI シンポジウム,平成 29 年 1 月 31 日, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. デスモイドに対する標準的治療：診療ガイドラインの作成をめざして、西田佳弘、第 5 回骨軟部腫瘍市民公開講座、2016.7.3、国内
2. 整形外科医が骨転移癌患者さんにできること -癌種別骨転移マネジメントの実際-、岩田慎太郎、第 5 回京葉骨転移研究会、2017.3.11、国内
3. 千葉県がんセンターにおける骨軟部腫瘍の新規治療開発、岩田慎太郎、第 75 回千葉県骨軟部腫瘍研究会、2017.2.18、国内
4. 浸潤型軟部肉腫への飽くなき挑戦-我々はいかに切除すべきか?- 岩田慎太郎、第 7 回埼玉骨軟部腫瘍研究会学術講演会、2017.2.11、国内
5. 浸潤型軟部肉腫への飽くなき挑戦-我々はいかに切除すべきか?- 岩田慎太郎、第 10 回 金沢骨軟部腫瘍セミナー、2016.12.17、国内
6. 全ゲノム関連解析による発がん関連遺伝子の探索, 口演, 松田浩一、オーダー医療の実現プログラム シンポジウム、平成 29 年 3 月 22 日, 国内

(4) 特許出願

該当なし