

細胞が得られた。さらに樹立した腎臓腫瘍由来iPS細胞を用いて、再度マウス個体を作製した結果、分化した非腫瘍性の腎臓組織が形成された。iPS細胞の樹立および分化過程に遺伝子配列変化は必要としないことから、これらの結果は、不完全な初期化によって誘導された発がんが、遺伝子変異に依存していないことを示唆するものと考えられた(図2)。

さらに興味深いことに、このマウスに発生した腎臓腫瘍はヒトの小児腫瘍であるWilms腫瘍に類似していることが明らかとなった。Wilms腫瘍ではしばしばインプリンティング遺伝子の*Igf2*の発現異常や、*Igf2*の発現制御に重要な*H19*遺伝子近傍のDNAメチル化状態の異常が報告されている。解析の結果、マウス腎臓腫瘍でも*Igf2*の発現亢進や*H19*のDNAメチル化異常が観察された。さらに、遺伝子発現パターンの比較解析により、マウス腎臓腫瘍はWilms腫瘍に類似した遺伝子発現パターンを呈することが明らかとなった⁷⁾。これらの類似性から、細胞初期化に関連したエピゲノム変化がWilms腫瘍の発生に関与している可能性が示された。

これらの結果から、エピゲノム変化に伴う発がんや発がんの過程で生じるエピゲノム異常をリセットするといった治療戦略の可能性が示唆された。今後、エピゲノム変化に依存する発がんが同定された場合には、エピゲノム制御を標的としたがん治療戦略の発展が期待される。

■ おわりに

リプログラミングによるエピゲノム変化の誘導が可能となったことにより、がんの発生・進展の領域にお

いて、新しいアプローチによる研究が展開しつつある。本稿で紹介したがん研究におけるリプログラミング技術の応用は未だ発展途上にあり、近年急速に発展しているTALEN (transcription activator-like effector nucleases) やCRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeat) を利用したゲノム編集技術と組み合わせることにより、遺伝子変異とエピゲノム異常との関連性がより詳細に解析される実験系の構築が進むと考えられる。さらに近年、マウス線維芽細胞から化合物のみでiPS細胞の樹立に成功した報告がなされている⁸⁾。現在の技術で生体内に発生したがん細胞特異的に大規模なエピゲノム変化を誘導することは困難であるものの、今後、リプログラミング技術が発展すれば、生体内でがん細胞の発生・進展をリプログラミングによりコントロールすることが可能となるかもしれない。

文献

- 1) Takahashi K & Yamanaka S : Cell, 126 : 663-676, 2006
- 2) Hochedlinger K, et al : Genes Dev, 18 : 1875-1885, 2004
- 3) Utikal J, et al : J Cell Sci, 122 : 3502-3510, 2009
- 4) Carette JE, et al : Blood, 115 : 4039-4042, 2010
- 5) Kumano K, et al : Blood, 119 : 6234-6242, 2012
- 6) Suvà ML, et al : Cell, 157 : 580-594, 2014
- 7) Ohnishi K, et al : Cell, 156 : 663-677, 2014
- 8) Hou P, et al : Science, 341 : 651-654, 2013

Profile

筆頭著者プロフィール

蝉 克憲：奈良先端科学技術大学院大学を卒業後、京都大学iPS細胞研究所 初期化機構研究部門 幹細胞腫瘍学分野(山田研究室)に在籍。エピジェネティクス制御に興味をもち、現在は体細胞リプログラミングやがんエピゲノムに関する研究を行っている。

略語一覧

- AR : androgen receptor (アンドロゲン受容体)
BET : bromodomain and extra C-terminal domain
CEEHRC : Canadian Epigenetics, Environment and Health Research Consortium
ceRNA : competing endogenous RNA
CIMP : CpG island methylator phenotype (CpG アイランドメチル化形質)
circRNA : circular RNA (環状RNA)
CML : chronic myelogenous leukemia (慢性骨髄性白血病)
CRISPR : clustered regularly interspaced short palindromic repeat
DLBCL : diffuse large B-cell lymphoma (びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫)
DNMT : DNA methyltransferase (DNAメチル化酵素)
DOT1L : DOT1-like histone H3K79 methyltransferase
EZH2 : enhancer of zeste homologue 2
FAIRE : formaldehyde-assisted isolation of regulatory elements
FASN : fatty acid synthase (脂肪酸合成酵素)
HDAC : histone deacetylase (ヒストン脱アセチル化酵素)
IHEC : International Human Epigenome Consortium (国際ヒトゲノムコンソーシアム)
iTPC : induced tumor-propagating cell
lincRNA : large intergenic non-coding RNA (大型介在性非コードRNA)
LINE : long interspersed nuclear element (長鎖散在反復配列)
lncRNA : long non-coding RNA (長鎖非コードRNA)
MLL : mixed lineage leukemia (混合性白血病)
MPE : molecular pathological epidemiology (分子病理疫学)
MSI : microsatellite instability (マイクロサテライト不安定性)
MSP : methylation-specific PCR
MSS : microsatellite stable (マイクロサテライト安定)
NMC : NUT midline carcinoma (NUT正中がん)
ntES : nuclear transfer ES
NUT : nuclear protein in testis
PBAT : post-bisulfite adaptor-tagging
pDMR : personal differentially methylated region
RRBS : reduced representation of bisulfite sequence
snRNA : small nuclear RNA (核内低分子RNA)
snoRNA : small nucleolar RNA (核小体低分子RNA)
STAT3 : signal transducer and activator of transcription 3
TALEN : transcription activator-like effector nucleases
WGBS : whole genome bisulfite sequencing (全ゲノムバイサルファイトシーケンシング)

7. がん幹細胞

—がん細胞の heterogeneity とその制御機構

河村真吾, 山田泰広

自己複製能と多分化能を有し、しばしば休止状態にあるがん幹細胞 (cancer stem cell : CSC) はがんの治療抵抗性 (再発および転移) を説明しうる存在として、一躍脚光を浴びた。これまでにさまざまながん種で CSC の報告があるが、必ずしもすべてのがんが CSC モデルに合致するわけではない。しかし、同一腫瘍内においても分化状態の異なるさまざまながん細胞 (がんの heterogeneity) が存在し、それらの腫瘍形成能、増殖能に差があることは間違いない。近年、腫瘍内で非 CSC (分化した状態) から CSC (幹細胞様の状態) が生じる、いわばがんの脱分化現象が存在するという報告が散見される。がんの分化と脱分化のメカニズムの解析は、がんの heterogeneity のよりよい理解につながり、CSC をターゲットにした新たな治療戦略の開発に貢献することが期待される。本稿では、CSC を取り巻く最新の動向をわれわれの成果を含めて解説する。

はじめに

医療が発展した現在でもがんはヒトの全死因のうち約30%を占める疾患である。外科的治療、化学療法、放射線治療などの集学的治療にもかかわらず、がんの再発、転移が生じる。その背景には、がんの発生およ

び維持、進展、転移メカニズムなど、病態についての理解がいまだ不十分であることがあげられる。

元来、同一腫瘍内のがん細胞はすべてが同一の特徴を有するものではなく、分化状態が異なる細胞が存在すること (heterogeneity : 不均一性, 異質性) が認識されていた。近年、異種免疫不全動物へのがん細胞の

【キーワード&略語】

がん幹細胞, heterogeneity, ヒエラルキー, 脱分化, エピゲノム制御機構

CAF : carcinoma-associated fibroblast

(がん関連線維芽細胞)

CSC : cancer stem cell (がん幹細胞)

DMR : differentially methylated region

(アレル特異的メチル化領域)

iPS細胞 : induced pluripotent stem cell

(人工多能性幹細胞)

JARID1B : jumonji AT-rich interactive

domain 1B

NOD : non-obese diabetic (痩せ型糖尿病)

SCID : severe combined immunodeficiency

(重症複合免疫不全)

TPC : tumor propagating cell

(腫瘍形成細胞)

Cancer stem cell - cancer heterogeneity and its regulatory mechanism

Shingo Komura^{1) 2)} / Yasuhiro Yamada^{1) 3)} : Department of Reprogramming Science, Center for iPS Cell Research and Application (CiRA), Kyoto University¹⁾ / Department of Orthopaedic Surgery, Gifu University Graduate School of Medicine²⁾ / Institute for Integrated Cell-Material Sciences (iCeMS), Kyoto University³⁾ (京都大学 iPS 細胞研究所初期化機構研究部門幹細胞腫瘍学¹⁾ / 岐阜大学大学院医学系研究科整形外科²⁾ / 京都大学物質-細胞統合システム拠点³⁾)

移植実験などにより、一部のがん細胞のみが腫瘍形成能を有することが示された¹⁾。この細胞は正常組織幹細胞のごとく、自己複製能、多分化能を有し、造血幹細胞のように細胞周期が他のがん細胞よりも遅いという特徴を有することから、がん幹細胞 (cancer stem cell: CSC) と定義された。がんの heterogeneity は CSC と非 CSC によるヒエラルキーにより形成されうること、また CSC は化学療法、放射線治療に抵抗性であるとされ、その存在ががんの治療後の再発、転移の原因となりうることから、CSC 説は広く受け入れられた。現在も表面マーカーを用いた各種がんにおける CSC 同定の試みや、CSC をターゲットにしたがん治療研究が精力的に行われている。

一方、CSC の評価として用いられる異種免疫不全動物への xenograft (異種移植) アッセイの問題^{2)~4)} や、非 CSC から CSC が生まれる動的ステムネスモデルの報告^{5)~8)} があり、CSC ががんの絶対的頂点に君臨する説にも疑問が投げかけられている。

本稿では、CSC を取り巻く最新の知見やわれわれの研究結果を紹介し、がんの heterogeneity とそのエピゲノム制御、さらにはエピゲノム制御異常と発がんのメカニズムを考察する。また、そのメカニズムにもとづいた、CSC およびがんのエピゲノム制御をターゲットにした新規がん治療の可能性について触れたい。

1 CSC 同定とその諸問題

CSC 発見の発端は 1997 年 John Dick らが急性骨髄性白血病 (AML) において、CD34⁺/CD38⁻の細胞分画が自己複製能および分化能を有し、SCID マウスへの移植で腫瘍形成能を有することを報告したことに遡る¹⁾。以後、脳腫瘍、大腸がん、膵臓がんなどで CD133、乳がんや肝臓がんなどで CD44、メラノーマで CD271、ABC5 などが CSC マーカーとなりうることが報告されている^{2)~4)}。

CSC は正常組織幹細胞と似た生理学的特徴、分子生物学的特徴を有すると認識されている。つまり、正常組織幹細胞のごとく、長期自己複製能とさまざまな分化度の細胞を持続的に供給できる多分化能を有する希少な細胞で、その細胞周期は遅延および休止状態であるとされる。この特徴はがんの heterogeneity を説明

しうるものであり、CSC によるヒエラルキーモデルは広く受け入れられてきた。

一方、メラノーマ細胞株を用いた Quintana らの実験は、CSC の存在に疑問を投げかけた^{2)~3)}。通常 xenograft では NOD/SCID マウス^{※1}が頻用されるが、彼らはより重度免疫不全状態をもつ NOD/SCID IL-2 受容体ガンマ鎖欠損 (NOD/SCID Il2rg^{-/-}) マウスを用いることにより、約 27% のメラノーマ細胞が腫瘍形成能を有することを示した²⁾。また、同マウスを使用することで、メラノーマの CSC マーカーである CD271 や ABC5 を使用しても、その陽性細胞と陰性細胞の間で腫瘍形成能の差はみられなかった³⁾。

異種免疫不全動物への皮下移植では増殖因子などの種差が存在すること、がん周囲の間質細胞の有無や腫瘍発生部位といった、本来のがん発生環境を模倣しきれないことも事実である⁴⁾。これらは CSC の評価方法自体の問題を提起するとともに、すべてのがん種において CSC の存在が絶対的ではない可能性、また非 CSC から CSC が生み出される可能性も示唆している。

2 がんの heterogeneity

1) ヒエラルキーモデル (unidirectional モデル) と動的ステムネスモデル (bidirectional モデル)

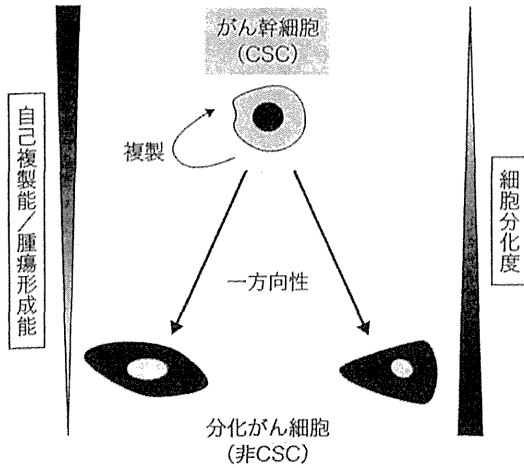
前述のように、CSC 発見当時は CSC はがん細胞集団の頂点に存在し、自己複製とともに、分化がん細胞を供給するものと考えられてきた (ヒエラルキーモデル) (図 1A)。しかし、常にこのヒエラルキーは一方方向性なのであろうか。

2006 年、高橋と山中は人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) という画期的発見を報告した⁹⁾。この現象は 1957 年に Waddington が提唱したエピジェネティックランドスケープの概念を人工的に覆すことに成功したものであった¹⁰⁾。細胞初期化はダイナミックなエピゲノムの改変を伴う、分化体細胞から多能性幹細胞への分化状態の強制転換であるが、それが Oct4, Sox2, Klf4

※1 NOD/SCID マウス

SCID マウスの B 細胞、T 細胞機能欠損とともに、NOD マウスの NK 細胞や補体・マクロファージの機能不全を有する免疫不全マウス。

A) ヒエラルキーモデル



B) 動的ステムネスモデル

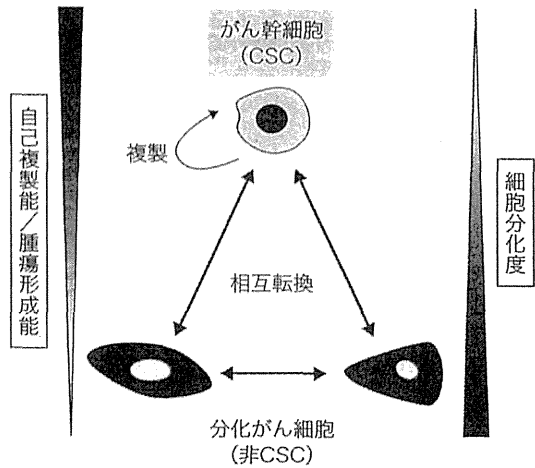


図1 ヒエラルキーモデルと動的ステムネスモデル

A) がん幹細胞はがん細胞集団の頂点に存在し、自己複製とともに分化がん細胞を供給するという説（ヒエラルキーモデル）、B) がん幹細胞またはより未分化な幹細胞様の性質をもつがん細胞と分化がん細胞が相互転換するという説（動的ステムネスモデル）。

c-Myc のたった4因子の強制導入で達成されたのである。このような初期化現象、脱分化現象は *in vitro* 実験系において人工的に誘発された現象である。しかし、近年の遺伝子改変技術による組織幹細胞のラベリングとイメージング技術の進歩により、成体内でもある程度の脱分化現象が生じることが示唆された。

腸管、毛嚢、肺上皮などの成体組織において、組織特異的幹細胞を選択的に除去した場合、前駆細胞および分化細胞から幹細胞が再供給されるのである^{11)~13)}。また、この脱分化が組織修復のメカニズムの一要因である可能性が指摘されている^{12) 13)}。

iPS細胞と組織幹細胞の知見は、正常組織分化を模倣するとされるがんにおいても、非CSCからCSCが産まれる可能性があることを示唆するものである(図1B)。

Guptaらは乳がん細胞株を用いて、性質の異なるがん細胞間での相互転換を証明した⁵⁾。乳がんは stem-like cells (CD44^{high}CD24⁻EpCAM^{low})、basal state cells (CD44^{high}CD24⁻EpCAM⁻)、luminal state cells (CD44^{low}CD24^{high}EpCAM^{high}) の3要素で構成される。その比率は細胞株ごとでさまざまであるが、それぞれの単一集団を抽出して培養した結果、6日後には再び3種類の細胞で構成されることが示された(図2)。

さらに放射線照射によって増殖能を消失させたがん

細胞と共培養条件下ではあるが、basal cellおよびluminal cell単一集団のみのNOD/SCIDマウスへのxenograftによっても、結果として3種類の細胞で再構成される腫瘍形成を認めた。これは *in vivo* においても、がん細胞の分化状態の相互転換が生じうることを示している。また、その転換効率や方向性にはTBX3発現が関与していることが示された。

がんの heterogeneity を規定する因子として遺伝子変異、エピゲノム制御変化、腫瘍微小環境(ニッチ)の関与などが報告されている¹⁴⁾。乳がん細胞株における分化状態の相互転換は6日間というわずかな期間で生じたものであり、がん細胞の特異的遺伝子変異獲得が本現象を誘導したとは考えがたい。また *in vitro* と *in vivo* 双方で観察された現象であり、ニッチの影響も乏しいだろう。本現象はTBX3という転写因子を介した細胞分化状態の転換、つまりエピゲノム制御変化により説明しようと考えられる。

2) がん細胞のエピゲノム制御変化 (脱分化と幹細胞性獲得)

1) で示した乳がん細胞株での実験のように、近年、がん細胞間で分化状態が相互に移行する現象についての報告が相次いでおり、その分子メカニズムの一端が解明されている。それらの報告について、以下で詳し

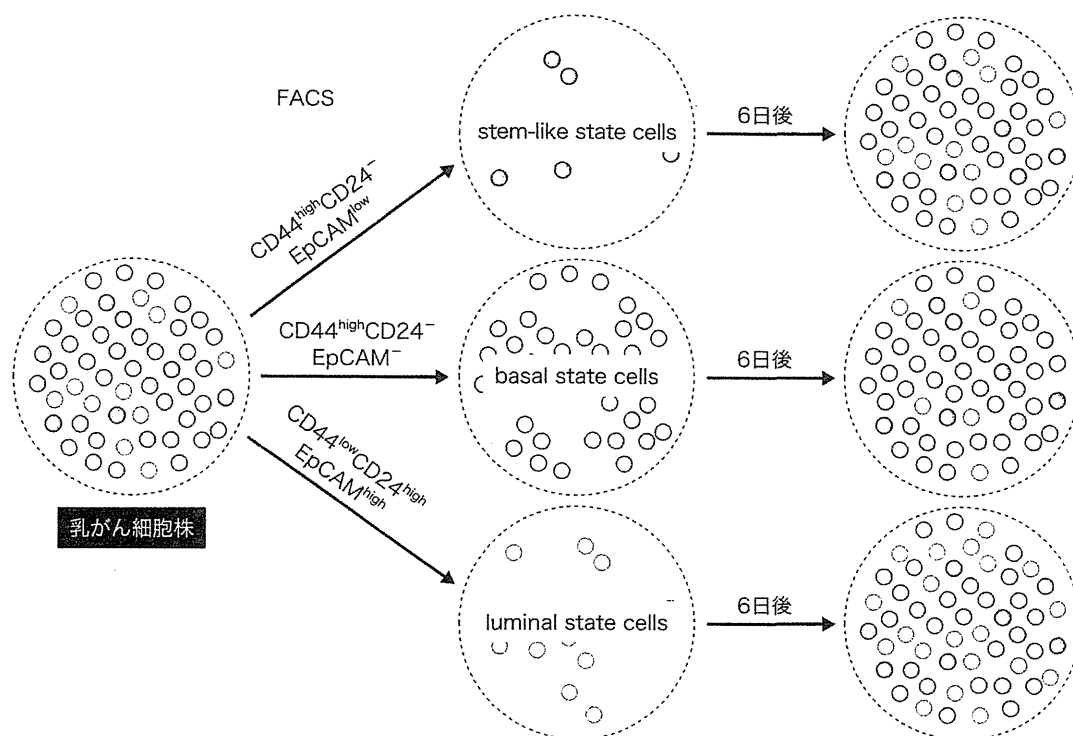


図2 乳がん細胞株における分化状態の相互転換

乳がん細胞株は stem-like state, basal state, luminal state の3要素で構成される。表面マーカー CD44, CD24, EpCAM の発現を指標として、FACS で単一集団を回収し、*in vitro* で培養した結果、6日後には再び3種類の細胞で構成されることが示された。

く述べたい。

i) メラノーマの例

前述したようにメラノーマでは ABCB5 や CD271 などの CSC マーカーが報告されているが、一方で腫瘍形成能をもつ細胞が高頻度で存在することが報告されており、CSC 説に合致しない報告が認められる^{2)~4)}。Roesch らはメラノーマにおいて幹細胞を思わせる細胞周期の遅い (slow cycling) 希少な集団が存在することを発見した⁶⁾。それらは H3K4 脱メチル化酵素の JARID1B を発現しており、高い腫瘍形成能、転移能、長期腫瘍増殖能を有していた。BRAF V600E 変異タンパク質をターゲットにした抗がん剤治療が、この JARID1B⁺細胞に効果的である可能性があるとしている。しかし、注目すべきは JARID1B⁻細胞も腫瘍形成能を有しており、そのメカニズムとして JARID1B⁺細胞と JARID1B⁻細胞間で相互転換する現象が示されたことである。一般的な抗がん剤は正常細胞と比べて細

胞周期の亢進したがん細胞を標的としており、本研究で示された JARID1B⁻細胞 (fast cycling) から JARID1B⁺細胞 (slow cycling) への移行は抗がん剤に対する耐性獲得、再発の原因となることが示唆された。

ii) 乳がんの例

同様に、Chaffer らは乳がんの CSC マーカーである CD44 を用いて、CD44^{high}細胞と CD44^{low}細胞が相互転換することを発見した⁷⁾。両者は ZEB1 と miR200 の発現により区別され、CD44^{high}細胞は ZEB1 高発現、miR200 低発現であるのに対して、CD44^{low}細胞は ZEB1 低発現、miR200 高発現であった。ここで注目すべきは、乳がんにおいて ZEB1 プロモーターは遺伝子発現制御において促進的な H3K4me3 と抑制的な H3K27me3 で同時にマークされる bivalent ドメイン^{※2}を有し、CD44^{low}細胞では ZEB1 プロモーターに TGF-β が作用することで速やかに H3K27me3 レベルが低下し、ZEB1 発現が上昇することで CD44^{high}細胞

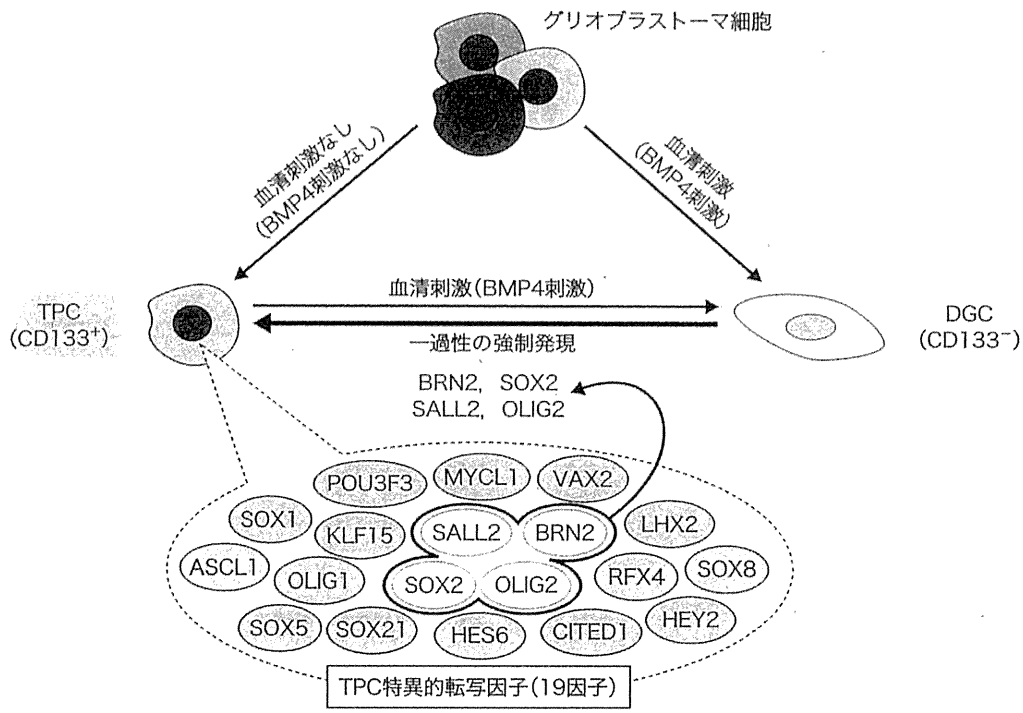


図3 グリオブラストーマ細胞を用いたがんリプログラミング
 TPC (tumor propagating cell) で特異的に発現している転写因子19因子のうち、BRN2, SOX2, SALL2, OLIG2の4因子をDGC (differentiated glioblastoma cell) に一過性に発現させることで、TPCを誘導することができる。

へ転換することである。

また、ニッチに存在し、がんの増殖、転移に関与するといわれる CAFs (carcinoma-associated fibroblasts) は、がん進展とともに形成され段階的に TGF-β 発現を上昇させること、TGF-β シグナルが CAFs のがん増殖サポートに重要であることが報告されている¹⁵⁾¹⁶⁾。乳がんにおいて、TGF-β を介したニッチ形成とがんの幹細胞性獲得の関連が示唆され、大変興味深い。

iii) グリオブラストーマの例

Suvらはグリオブラストーマ細胞株およびヒト腫瘍サンプルを用いて、CD133⁺幹細胞様 TPC (tumor

propagating cell ≡ がん幹細胞) と CD133⁻DGC (differentiated glioblastoma cell) が相互転換することを示した⁸⁾。グリオブラストーマ細胞株において、腫瘍形成能のある TPC を血清刺激 (BMP4 刺激) で分化させることで腫瘍形成能のない DGC が生じるが、これまで DGC から TPC を再誘導することは不可能であり、グリオブラストーマでは一方向に階層性をもったヒエラルキーが存在すると考えられていた。彼らは TPC と DGC において、RNA シークエンスによる遺伝子発現パターンと、ChIP シークエンスによる活性化エンハンサーマークの H3K27ac の集積を解析することによって、TPC 特異的なコア転写因子セット (BRN2, SOX2, SALL2, OLIG2 の4因子) を同定した。それら4因子を DGC に一過性に強制発現させることで、腫瘍形成能をもつ TPC を再誘導することに成功した。また OLIG2 のターゲットである RCOR2-LSD1 複合体も幹細胞性維持に重要であることを発見し、LSD1 阻害剤が TPC 特異的に抗腫瘍効果を有することを同定した (図3)。

※2 bivalent ドメイン

転写活性ヒストン修飾である H3K4me3 と転写抑制ヒストン修飾である H3K27me3 の両方でマークされる領域。例をあげると ES 細胞 (胚性幹細胞) において細胞分化にかかわる分化制御遺伝子のプロモーター領域に存在することが知られている。これにより分化シグナルに反応して、迅速に細胞分化を開始することが可能である。

興味深いことは、実際のヒト腫瘍サンプルにおいてもこれら4因子を同時に発現している細胞が2~7%に認められることである。つまり、ヒトグリオブラストーマにおいて分化状態の可塑性が存在することだけでなく、それらの人為的操作によるがん治療の可能性をも示唆した。

以上の報告から、CSC特異的転写ネットワークを阻害すると同時に、非CSCからCSCへの移行を阻害する方法が今後新たな治療戦略となりうることを期待される¹⁷⁾。

3) 正常細胞における脱分化と発がん

われわれは全身でOct4, Sox2, Klf4, c-Mycの初期化4因子が発現誘導可能なマウスを作製した¹⁸⁾。持続的な初期化4因子の発現誘導により、マウス体内ではさまざまな臓器に奇形腫が形成され、生体内で体細胞が多能性幹細胞へと初期化できることが示された。しかし、初期化4因子を短期間のみ誘導したところ、腎臓、肝臓、膵臓などで4因子非依存性に増殖する異型細胞が出現し、腫瘍形成が認められた。この異型細胞は浸潤能、転移能、腫瘍形成能を有しており、まさにがんの特徴を備えていた。注目すべきは、これら腫瘍には明らかな染色体異常やがん関連遺伝子の変異を認めなかったことである。つまり、4因子の一過性発現という中途半端な脱分化を誘導することで、発がんにいたることが示唆されたのである。

通常、がん化には遺伝子異常の蓄積が必要であると認識されている。しかし、小児がんでは特定の遺伝子に異常をもたないものがしばしば存在することが明らかとなりつつある。例えば、小児腎臓がんの1つであるWilms腫瘍ではWT1遺伝子変異が有名であるが、この変異を有するのは一部である。一方、本腫瘍ではインプリンティング遺伝子IGF2の発現異常やH19のアレル特異的メチル化領域(DMR)におけるメチル化異常がしばしば認められることが報告されている¹⁹⁾。興味深いことは、われわれのマウスに発生した腎臓腫瘍にも同様のエピゲノム異常が認められたことである。本研究で認められたエピゲノム制御変化を伴う脱分化による発がんは、一部のヒトがんにおいても類似した現象が存在する可能性を強く示唆する。

おわりに

近年のがん研究により、各種がんにおいてがん化にかかわる特異的なシグナル経路が同定され、それらを標的としたさまざまな分子標的治療薬が開発されている。従来の抗がん剤と比べてすぐれた効果を示し、臨床成績の向上が認められているが、一方で今もなおがんの局所再発、遠隔転移は解決できない問題である。今回紹介したように、がんの可塑性に起因するがん細胞の性質変化を考慮すると、単一経路の阻害による完全ながん制圧は不可能なのかもしれない。

現在の治療に加えて、再発、転移により密接にかかわると考えられるCSCの維持機構や非CSCとCSCの相互転換機構を標的とした新たな治療戦略が必要になるであろう。完全ながん制圧に向けて、この分野のさらなる研究発展が望まれる。

文献

- 1) Bonnet D & Dick JE : Nat Med, 3 : 730-737, 1997
- 2) Quintana E, et al : Nature, 456 : 593-598, 2008
- 3) Quintana E, et al : Cancer Cell, 18 : 510-523, 2010
- 4) Clevers H : Nat Med, 17 : 313-319, 2011
- 5) Gupta PB, et al : Cell, 146 : 633-644, 2011
- 6) Roesch A, et al : Cell, 141 : 583-594, 2010
- 7) Chaffer CL, et al : Cell, 154 : 61-74, 2013
- 8) Suvà ML, et al : Cell, 157 : 580-594, 2014
- 9) Takahashi K & Yamanaka S : Cell, 126 : 663-676, 2006
- 10) Goldberg AD, et al : Cell, 128 : 635-638, 2007
- 11) Tian H, et al : Nature, 478 : 255-259, 2011
- 12) Rompolas P, et al : Nature, 502 : 513-518, 2013
- 13) Tata PR, et al : Nature, 503 : 218-223, 2013
- 14) Kreso A & Dick JE : Cell Stem Cell, 14 : 275-291, 2014
- 15) Kojima Y, et al : Proc Natl Acad Sci U S A, 107 : 20009-20014, 2010
- 16) Scherz-Shouval R, et al : Cell, 158 : 564-578, 2014
- 17) Matsuda Y, et al : Pathol Int, 64 : 299-308, 2014
- 18) Ohnishi K, et al : Cell, 156 : 663-677, 2014
- 19) Steenman MJ, et al : Nat Genet, 7 : 433-439, 1994

<筆頭著者プロフィール>

河村真吾：2005年 岐阜大学医学部医学科卒業。'05年～'12年の7年間、岐阜市民病院、岐阜大学病院、岐阜県総合医療センターにて整形外科医として勤務。'12年4月岐阜大学大学院医学研究科入学。特別研究学生として京都大学iPS細胞研究所初期化機構研究部門(山田研究室)に所属。研究テーマは細胞初期化技術を用いた肉腫(明細胞肉腫、ユーイング肉腫)発生メカニズムの解析。

