

## 21 分指-2-② 前がん状態における DNA メチル化異常の意義に関する研究

近藤 豊 愛知県がんセンター研究所 分子腫瘍学部

### 研究の分類・属性

基礎系

### 研究の概要

DNA メチル化異常は、ほぼすべてのがん細胞に存在し、発がん過程のごく早期の段階から浸潤・転移にいたるまで観察される。本研究班では、食道、胃、大腸、肝臓、尿路上皮など様々ながんの前がん病変で異常 DNA メチル化を示す遺伝子領域を解析し、その発がんにおける役割を明らかにすることを目的とする。また解析結果から発がんのリスク予測、早期診断のための有用な分子マーカーを同定し、DNA メチル化異常の検出を指標とした、新しいがん診断法の開発を目指すことを目的とする。そのために DNA メチル化の網羅的解析等を用いて、前がん病変の DNA メチル化により不活化される遺伝子を同定し、それらの遺伝子の発がんにおける意義や、DNA メチル化プロファイリングによる症例の層別化を試みた。DNA メチル化が高頻度である遺伝子や、特徴的な病態と相関する遺伝子、反復配列など診断に有用な遺伝子については、がん診断用分子マーカーとしての可能性を検討した。さらに DNA メチル化異常の誘導機序を EB ウイルス、肝炎ウイルスの感染モデルを用いて解明を試みた。本研究から得られた情報を元に、臨床検体を用いた早期診断に有用な遺伝子の絞り込みをおこない、転移や予後、抗がん剤感受性を予測可能にすることが期待できる。

### 研究経費

年度	
平成 21 年度	11,750 千円
平成 22 年度	11,660 千円
平成 23 年度	10,494 千円

### 研究班の組織

近藤 豊	愛知県がんセンター研究所・室長	前がん病変におけるエピジェネティックな異常の解析と診断への応用
豊田 実 (平成23年6月で終了)	札幌医科大学・医学部・教授	がんの早期診断に有用なエピジェネティック異常の標的の同定
鈴木 拓 (平成23年6月より開始)	札幌医科大学・医学部・助教	がんの早期診断に有用なエピジェネティック異常の標的の同定
新井 恵史 (平成23年4月より開始)	国立がん研究センター研究所・研究員	ヒト多段階発がんにおける DNA メチル化の変化とがんの早期診断への応用
金井 弥栄 (平成23年3月で終了)	国立がん研究センター研究所・副所長・分子病理分野長	ヒト多段階発がんにおける DNA メチル化の変化とがんの早期診断への応用

山下 聡	国立がん研究センター研究所・ユニット長	前がん病変における DNAメチル化と発がんリスク予測
菅井 有	岩手医科大学医学部・教授	腺管分離法によるがん組織特異的DNAメチル化解析法の開発
金田 篤志	東京大学先端科学技術研究センター・特任准教授	消化器がんの前がん病変におけるDNAメチル化の網羅的解析

## 研究の目的と到達目標及び実績要点

### 全期間

#### (目的と到達目標) :

本研究班では、発がん過程のうち、特に前がん病変で DNA メチル化異常を示す遺伝子の発がんにおける役割を明らかにする。また、前がん病変や超早期がんで特異的に高頻度に検出される DNA メチル化標的遺伝子を同定し、がんのリスク診断や、存在・病態診断への応用を目指した、DNA メチル化を指標とする新しいがん診断法や予後予測法の開発を目的とする。

#### (研究終了時の実績要点) :

1. 食道がんにおいて、反復配列である *Alu* 配列の DNA 過少メチル化が、食道扁平上皮がん背景粘膜において認められることを明らかにした。*Alu* 配列の DNA 過少メチル化は、発がんの素地となる DNA メチル化異常の程度を反映している可能性が示唆された。
2. 胃がんにおける解析から、繰り返し配列である *Alu* および *SAT $\alpha$*  の DNA 過少メチル化が、ピロリ菌感染胃粘膜において認められ、発がんの素地となる DNA メチル化異常の程度を反映していると考えた。さらに *miR-34b/c* および *RASGRF1* のメチル化が胃がんのリスクマーカーとなりうる事を明らかにした。また非がん胃粘膜のうち腸上皮化生腺管と非化生腺管に分けて、腺管を分離し DNA メチル化解析を行なった結果、腸上皮化生腺管では既にメチル化レベルの上昇がみられがん部と差異がないことを見出した。一方、非化生腺管ではメチル化率の上昇は稀であった。胃がんにおいては EB ウイルス感染の関与が示唆されているが、網羅的な DNA メチル化解析を行なった結果、胃がん症例で超高メチル化群を同定し、EB ウイルス感染が原因であることを証明した。
3. 胆嚢がんでは、腫瘍周囲粘膜のメチル化レベルの上昇が *HOXA10* 遺伝子検出された。一方、がん部では *HOXA10* を含む複数の遺伝子領域で DNA メチル化異常が観察された。分離腺管を用いた非腫瘍性胆嚢上皮におけるがん関連遺伝子のメチル化解析は、胆嚢がんの発がん経路を考える上で重要な知見と考える。
4. 大腸がんは DNA メチル化様式により、3つのエピジェノタイプに分類可能であった。さらに正常大腸粘膜、大腸異常陰窩、大腸腺腫の DNA メチル化を解析した結果、異常陰窩の段階ではがん遺伝子の変異は認められるがメチル化の蓄積はわずかであった。大腸腺腫では、がんと同等の高いメチル化蓄積を示し、がん部同様3つのエピジェノタイプに分類可能であった。また、腫瘍組織から腺管分離法を用いて腫瘍腺管のみを分離し解析した結果、大腸腺腫ではほとんど LOH や遺伝子変異がみられなかったのに対して、がんでは多くの LOH に加えて、遺伝子変異の蓄積が検出された。大腸腺腫からがんに進展する際には、DNA メチル化異常よりもむしろゲノム異常の寄与が重要あると考えられた。さらに *miR-34b/c* 遺伝子のメチル化が大腸がんの浸潤予測マーカーとなりうることを明らかにした。大腸がん早期診断マーカー候補として *miR-1-1* のメチル化を同定した。
5. 尿路上皮がんのゲノム構造異常と DNA メチル化の網羅的解析を行い、発がん経路が異なる可能性のある尿路上皮がん症例群を特定した。
6. 肝多段階発がん過程にあるヒト肝組織検体の DNA メチル化プロファイルを Methylated CpG island Amplification-Microarray 法 (MCAM 法)、BAC アレイ、ビーズアレイを用いて網羅的に解析し、発がんリスク指標となり得る DNA メチル化指標候補を同定した。肝がんにおいて C 型肝炎陽性肝がんはメチル化が多く、特異的にメチル化される遺伝子を同定した。さらに DNA メチル化の誘導機序を明らかにするため、ヒト肝細胞置換マウスの肝炎ウイルス感染モデルを用いて DNA メチル化異常の誘導機序を解析した。その結果、HBV および HCV の感染後共通した遺伝子が DNA メチル化異常を認めた。さらにウイルス感染が成立しないマウス由来の肝組織からも DNA メチル化異常が観察された。サイトカインによる炎症や活性酸素等の産生が DNA メチル化を非特異的に誘導する機序が存在する可能性が示唆された。

## 研究方法

1. 食道扁平上皮がんにおける DNA メチル化に関する研究  
繰り返し配列の DNA メチル化はパイロシークエンス法を用いて解析した。遺伝子 CpG アイランドの DNA メチル化は Real-time methylation-specific PCR 法を用いて解析した。DNA メチル化の網羅的解析は、48 万カ所の CpG 部位のメチル化レベルを定量できる illumina 社の Infinium HumanMethylation450 BeadChip (Infinium ビーズアレイ)、または、CpG アイランド中 24 万領域の DNA メチル化レベルを定量できる Agilent 社の Human CpG island microarray とメチル化 DNA 免疫沈降法を組み合わせた方法 (MeDIP 法) を用いて行った。特定の遺伝子の発現解析は Real-time RT-PCR 法で行い、遺伝子発現の網羅的解析は、Affimetrix 社の GeneChip HumanGenome U133 plus 2 を用いて行った。
2. 胃がんにおける DNA メチル化に関する研究  
MCAM 法、Infinium ビーズアレイを用いて、のゲノムワイドに DNA メチル化網羅的解析した。特定の遺伝子の DNA メチル化につきパイロシークエンス法で定量解析を行なった。
3. 大腸腺腫および大腸がんにおける DNA メチル化に関する研究  
大腸正常粘膜、過形成、腺腫、大腸がんにおけるメチル化異常につき特定遺伝子 (*SFRP1*, *SFRP2*, *SFRP5*, *DKK2*, *DKK3*, *p16*, *RASSF1A*, *mir-34b/c*, *MLH1*, *IGFBP7* 等) の DNA メチル化異常を解析した。一部の症例 (90 例) においては手術検体の腫瘍部、腫瘍部最近傍、腫瘍最近傍から 6 カ所の検体を採取し腺管分離法で腺管を採取し DNA の抽出を行なった。解析には、パイロシークエンス法、質量分析器 MassARRAY を用いた。また 17p、18q、5q、1p、8p、22q の領域において LOH を PCR-LOH 法で解析した。ゲノムワイドな網羅的解析法としては、メチル化およびコピー数異常をアレイ CGH、Methylated CpG island Amplification Microarray (MCAM) 法、MeDIP 法により解析した。大腸内視鏡検査時に腫瘍表面の粘液洗浄液 (以下、剥離液) および生検検体を採取し、DNA を抽出した。剥離液 (浸潤癌 36 例、非浸潤腫瘍 34 例、正常大腸 18 例)、生検組織 (浸潤癌 52 例、非浸潤腫瘍 98 例、正常大腸 187 例) を用いて、Bisulfite-pyrosequencing 法により定量的メチル化解析を行った。
4. 肝細胞がんにおける DNA メチル化に関する研究  
MCAM 法、Infinium ビーズアレイを用いて肝多段階発がん諸過程にある臨床検体の網羅的 DNA メチル化解析を行い、発がん早期より生じて発がんに寄与する DNA メチル化プロファイル構築した。正常肝組織 (C) と肝細胞がん症例より得られた非がん肝組織 (N) において、BAMCA 法で同定していた肝発がんリスクを反映する DNA メチル化異常を呈する 25BAC 領域 (Int J Cancer 2009; 125: 2854-62) 上の、203 *Sma I* 認識部位における DNA メチル化状態をパイロシークエンス法で定量的に評価した。各 BAC クローン上のもっとも診断能力の高い CpG 部位を組み合わせ、感度・特異度に優れ微量検体に適用可能な発がんリスク評価指標を構築した。さらに、肝切除術標本に擬似的に針生検を施行してホルマリン固定・パラフィン包埋し、薄切標本から抽出したゲノム DNA におけるパイロシークエンス法の結果を、同一肝切除術標本より得られた凍結バルク組織における結果と比較して、ルーチンの肝生検標本において発がんリスク評価を施行し得ることを証明した。またヒト肝細胞置換 uPA/SCID マウスに HBV もしくは HCV を感染後 (HBV 感染マウス 13 匹、HCV 感染マウス 14 匹)、経時的に MCAM 法でプロモーター領域の DNA メチル化異常を網羅的に解析した。ナチュラルキラー (NK) 活性を抑制することが知られている抗アシアロ GM1 抗体をマウスに投与した後にウイルス感染を施し、DNA メチル化レベルをパイロシークエンス法でゲノムワイドなメチル化異常を MCAM 法、MeDIP 法で解析した。
5. 尿路上皮がんにおける DNA メチル化に関する研究  
尿路上皮がんの発生過程における DNA メチル化異常とゲノム構造異常の関係をj知るために、がん研究助成金による研究で BAMCA 法を施行した (Cancer Sci, 2010; 101: 231-240) ものと同じ組織検体で、メチル化特異的 PCR 法・バイサルファイト変換制限酵素処理法により C 型 CpG アイランドにおける DNA メチル化状態を評価した。244K オリゴ CGH マイクロアレイ (Agilent) を用いて、アレイ CGH 法を施行して、ゲノム構造異常を解析した。さらに、尿路上皮における発がんリスク評価指標を改良するため、昨年度までに指標として同定していた BAC クローン上の各 *Sma I* 認識部位の DNA メチル化状態を、パイロシークエンシング法により定量的に再評価した。

## 研究成果と考察

- 前がん病変におけるエピジェネティックな異常の解析と診断への応用  
これまで、C 型肝炎ウイルス感染後に発生する肝細胞がんでは、DNA メチル化異常の頻度が高いことを見出して

いる。そこで、肝細胞がん株 Huh7.5.1 (HCV 陰性) に HCV (JFH1 株, genotype 2a) を in vitro で感染させ、経時的に LINE-1 および GRAMD3 遺伝子のメチル化レベルを定量した結果、DNA メチル化異常の誘導は見られなかった。そこで、DNA メチル化異常の誘導には、HCV のウイルスによる影響よりもむしろ慢性炎症が鍵となると考えた。ヒト肝細胞置換マウスに B 型肝炎ウイルス感染後 (HBV 感染マウス、平均 16.4 週間後)、新たにメチル化した遺伝子は平均 253 遺伝子 (4%) であった。一方、C 型肝炎ウイルス感染後 (HCV 感染マウス、平均 17.8 週間後) にメチル化した遺伝子は、平均 332 遺伝子 (5%) で、HCV 感染で DNA メチル化異常が高頻度に誘導される傾向にあった。また、HBV 感染、HCV 感染で共通のメチル化遺伝子が 177 遺伝子存在し、ウイルス感染による共通の DNA メチル化誘導機構が存在すると考えた。ヒト肝細胞置換マウスで誘導される DNA メチル化標的遺伝子の一部は、実際のヒト肝細胞がんでも高頻度に DNA メチル化の標的遺伝子となっていた。DNA メチル化誘導と感染期間との関連を解析した結果、HBV 感染マウスではメチル化異常が経時的に増加するのに対して、HCV 感染マウスでは、感染のより早期から多くの DNA メチル化が蓄積することを見出した。このことは、HBV、HCV 感染後の DNA メチル化誘導には異なった機序が存在することが示唆された。興味深いことに肝炎ウイルスの感染成立した後、ウイルスが感染しえないマウス由来の肝組織においても、*Tmem591* プロモーター CpG にメチル化の蓄積が観察された。以上より炎症に基づく非特異的な機序が DNA メチル化誘導に関与していると考えた。実際に TNF- $\alpha$ 、NF $\kappa$ B、IL-1 $\beta$  といったサイトカインに関わる因子の発現上昇が観察され、ヒト肝細胞置換マウスに存在するマウス由来のマクロファージ、NK 細胞の活性を抗アシアロ GM1 抗体で抑制すると、DNA メチル化の誘導も抑制された。また DNA メチル化異常誘導抑制は、HCV 感染マウスでより顕著であり、HCV 感染による DNA メチル化の誘導には炎症の関与がより著しいと考えた。以上より肝炎ウイルス感染後には、ウイルス固有の機序に加えて、炎症が強く影響している可能性が示唆された。

- **ヒト多段階発がんにおける DNA メチル化の変化とがんの早期診断への応用**

先行して BAC アレイによる DNA メチル化解析を行った尿路上皮がん検体を用いて、アレイ CGH 法による網羅的ゲノム構造異常を解析した。両者を統合して、DNA メチル化減弱が高頻度にゲノム構造異常に帰結する可能性のある症例群、C 型 (Cancer-specific) CpG アイランドの DNA メチル化亢進が蓄積する症例群、ゲノム規模の DNA メチル化減弱・亢進の双方を認める症例群を特定した。肝組織における BAC アレイに基づいたゲノム網羅的 DNA メチル化解析で抽出した 25BAC 領域に含まれる CpG 部位の DNA メチル化状態をパイロシーケンス法で詳細に解析し、肝 C (cancer, がん部) と前がん状態にある肝 N (non-cancer, 背景肝部) とを区別し得る 30 領域を特定した。この 30 領域の多くは非 CpG アイランドに位置していた。そこで 48 万余のプローブがゲノム上に広く設計された Infinium450k アレイでゲノム網羅的 DNA メチル化解析を行ったところ、肝 C と肝 N で DNA メチル化が 25% 以上有意に異なるプローブは、gene body や遺伝子間に位置していた。発がん過程に早期より寄与する DNA メチル化の変化は、従来の遺伝子のプロモーター領域の CpG アイランドに特化した網羅的解析法でなく、BAC アレイや Infinium450k アレイを用いたことで検出可能となった可能性がある。本解析で抽出した DNA メチル化の変化は、慢性障害肝における発がんリスク指標となり得る。

- **前がん病変における DNA メチル化と発がんリスク予測**

繰り返し配列の過少メチル化については、健常者胃粘膜において、*Alu* および *SAT- $\alpha$*  のピロリ菌感染による過少メチル化が認められた。食道扁平上皮がん背景粘膜においても、*Alu* の過少メチル化が認められた。特定の繰り返し配列の過少メチル化は、発がんの素地となる DNA メチル化異常の程度を反映している可能性が示唆される。遺伝子領域別の DNA メチル化と発現量の関係については、遺伝子転写開始点近傍プロモーター領域の DNA メチル化の影響を除いた上で解析した結果、遺伝子転写開始点から離れたプロモーター領域の DNA メチル化は発現に影響しないこと、遺伝子体部の DNA メチル化は転写への影響が転写開始点からの距離に応じて異なることを明らかにした。がん抑制遺伝子 *APC* のメチル化の胃発がんにおける意義としては、健常者胃粘膜においてエクソン 1B の発現が 1A よりも圧倒的に高かったことから、広く解析されているエクソン 1A のプロモーター領域 CGI のメチル化は、胃における *APC* の発現にはほとんど影響せず、胃がんの原因としては関与しないと考えられた。食道がんリンパ節転移マーカーについては、独立した 2 群でリンパ節転移の有無の識別が有意に可能な DNA メチル化マーカーとして 2 個の CGI (*PAX6* の 5kb 上流, ENST00000363328 の 80kb 上流) を同定した。これらは臨床的に有用なマーカーの候補と考えられた。

- **腺管分離法によるがん組織特異的 DNA メチル化解析法の開発**

胃がん、胆嚢がん、大腸がんの背景粘膜の DNA メチル化について上皮組織特異的な変化を捉えるため、腺管分離法を用い詳細に検討した。胃がんでは、腸上皮化生腺管と非化生腺管に分けて、前者ではメチル化率の上昇がみられたが、後者では少数にのみみられた。腸上皮化生のメチル化率は、がんのそれと差異がなかった。胆嚢がんでは、周囲粘膜のメチル化率の上昇はほとんどみられなかったが、がんにおけるメチル化は高かった。大腸がんでは一定

の遺伝子のメチル化率の上昇がみられたが、メチル化率としては低かった。ある領域でメチル化の上昇がおきている可能性が示唆された。

- **消化器がんの前がん病変における DNA メチル化の網羅的解析**

大腸がんの3つのエピジェノタイプ、およびがん遺伝子との相関を同定し、エピジェノタイプマーカーを樹立した。がん遺伝子変異は大腸異常陰窩では認められるがメチル化異常がないと腫瘍増殖はしない。メチル化異常が伴って腫瘍増殖するが、腺腫の段階でエピジェノタイプとがん遺伝子との相関は完成し、将来に呈するがんのエピジェノタイプはすでに決まっていると考えた。C型肝炎ウイルス陽性肝がんはメチル化異常が多く、特異的にメチル化される遺伝子を同定した。胃において、EB ウィルス感染が DNA メチル化異常をひきおこし発がんに関与し、特異的な超高メチル化群を呈する原因となっていることを同定した。

- **がんの早期診断に有用なエピジェネティック異常の標的の同定**

がんにおいてエピジェネティックに不活化される miRNA をスクリーニングすることで、*miR-34b/c* 遺伝子が胃がん・大腸がんを高頻度にメチル化されることを見いだした。大腸がん内視鏡検査時に得られる洗浄液に含まれる *miR-34b/c* 遺伝子のメチル化を定量解析することで浸潤予測が可能なこと、さらに多発胃がん背景粘膜で *miR-34b/c* メチル化が亢進していることから胃がんリスクマーカーとなりうることを明らかにした。さらに新規診断マーカーとなりうる遺伝子を同定する目的で、胃がん背景粘膜における DNA メチル化を網羅的に解析し、*RASGRF1* のメチル化を同定した。また大腸がんおよび前がん状態におけるエピゲノムを解析し、*miR-1-1* のメチル化を見いだした。機能解析の結果、本研究で同定された遺伝子の多くは腫瘍抑制遺伝子として機能すると考えられた。発がん早期において発生するエピジェネティック異常は、がんリスク予測および早期発見に有用であるとともに、重要な治療標的であると考えられた。

## 倫理面への配慮

遺伝子解析に関しては、平成16年文部科学省、厚生労働省、経済産業省告示第1号「ヒトゲノム、遺伝子解析研究に関する倫理指針」および平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号「疫学研究に関する倫理指針」に従い、倫理面に充分配慮して研究を進める。手術材料の残余の組織などの研究利用につき、患者に説明し文書で同意を得る。病理組織標本作製後の残余の組織を採取することなどにより、患者への不利益を生じさせない。連結可能匿名化して解析を行い、患者のプライバシーを遵守する。各大学、研究所の倫理委員会の承認を得る。また、研究成果の発表に際しても、個々の患者の情報が特定されないよう留意する。幹細胞を用いた実験を行う予定はない。

## 本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文等

(雑誌論文)

<平成23年度>

Ju H, et al. Distinct profiles of epigenetic evolution between colorectal cancers with and without metastasis. *Am J Pathol*, 178: 1835-46, 2011.

Okamoto Y, et al. Aberrant DNA methylation associated with aggressiveness of gastrointestinal stromal tumour. *Gut*, 33: 436-41, 2012.

Kimura T, et al. A Novel Pit Pattern Identifies the Precursor of Colorectal Cancer Derived From Sessile Serrated Adenoma. *Am J Gastroenterol*, 107: 460-469, 2012

Niinumata T, et al. Upregulation of miR-196a and HOTAIR drive malignant character in gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res*, 72: 1126-1136, 2012

Suzuki H, et al. Genome-wide profiling of chromatin signatures reveals epigenetic regulation of microRNA genes in colorectal cancer. *Cancer Res*, 71: 5646-5658, 2011

Kamimae S, et al. Epigenetic alteration of DNA in mucosal wash fluid predicts invasiveness of colorectal tumors.

*Cancer Prev Res*, 4: 674-683, 2011

Nagashio R, et al. Y. Carcinogenetic risk estimation based on quantification of DNA methylation levels in liver tissue at the precancerous stage. *Int J Cancer*, 129: 1170-1179, 2011.

Nishiyama N, et al. Copy number alterations in urothelial carcinomas: Their clinicopathological significance and correlation with DNA methylation alterations. *Carcinogenesis*, 32: 462-469, 2011.

Arai E, et al. Genetic and epigenetic alterations during renal carcinogenesis. *Int J ClinExpPathol*, 4: 58-73, 2011.

Arai E, et al. Genome-wide DNA methylation profiles in renal tumors of various histological subtypes and non-tumorous renal tissues. *Pathobiology*, 78: 1-9, 2011.

Gotoh M, et al. Diagnosis and prognostication of ductal adenocarcinomas of the pancreas based on genome-wide DNA methylation profiling by bacterial artificial chromosome array-based methylated CpG island amplification. *J Biomed Biotechnol*, 2011: 780-836, 2011.

Arai E, et al. DNA methyltransferase 3B expression is associated with poor outcome of stage I testicular seminoma. *Histopathology*, 60: E12-E18, 2012.

Matsuda Y, et al. Hypomethylation of Alu repetitive elements in esophageal mucosa, and its potential contribution to the epigenetic field for cancerization. *Cancer Causes and Controls*, in press.

Gyobu K, et al. Identification and validation of DNA methylation markers to predict lymph node metastasis of esophageal squamous cell carcinomas. *Annals of Surgical Oncology*, 18: 1185-1194, 2011.

Matsusaka K, Kaneda A, Nagae G, Ushiku T, Kikuchi Y, Hino R, Uozaki H, Seto Y, Takada T, Aburatani H, Fukayama M. DNA methylation epigenotype specific to Epstein-Barr virus-positive gastric cancer, and its induction in gastric cancer cell by Epstein-Barr virus infection. *Cancer Res*, 71:7187-97, 2011.

Yagi K, Takahashi H, Akagi K, Matsusaka K, Seto Y, Aburatani H, Nakajima A, Kaneda A. Intermediate methylation epigenotype and its correlation to KRAS mutation in conventional colorectal adenoma., *Am J Pathol*, 180:616-25, 2012.

<平成 22 年度>

An B, et al. Characteristic methylation profile in CpG island methylator phenotype-negative distal colorectal cancers. *Int J Cancer*, 127: 2095-105, 2010.

Igarashi S, et al. A novel correlation between LINE-1 hypomethylation and the malignancy of gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res*, 16: 5114-5123, 2010

Suzuki H, et al. Methylation-associated silencing of microRNA-34b/c in gastric cancer and its involvement in an epigenetic field defect. *Carcinogenesis*, 31: 2066-2073, 2010

Yamashita M, et al. DNA methylation of interferon regulatory factors in gastric cancer and noncancerous gastric mucosae. *Cancer Sci*, 101: 1708-1716, 2010

Suzuki H, et al. IGFBP7 is a p53-responsive gene specifically silenced in colorectal cancer with CpG island methylator phenotype. *Carcinogenesis*, 31: 342-349, 2010

Fujikane T, et al. Genomic screening for genes upregulated by demethylation revealed novel targets of epigenetic silencing in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 122:699-710, 2010

- Kanai, Y, Genome-wide DNA methylation profiles in precancerous conditions and cancers. *Cancer Sci.*, 101: 36-45, 2010
- Arai, E., et al. DNA methylation profiles in precancerous tissue and cancers: Carcinogenetic risk estimation and prognostication based on DNA methylation status. *Epigenomics*, 2: 467–481, 2010
- Nishiyama, N, et al. Genome-wide DNA methylation profiles in urothelial carcinomas and urothelia at the precancerous stage. *Cancer Sci.*, 101: 231-240, 2010
- Suzuki H.,et al. Methylation associated silencing of *microRNA-34b/c* in gastric cancer and its involvement in epigenetic field defect, *Carcinogenesis*, 31: 2066-73, 2010
- Hirose M.,et al. Detection of desmoplastic reaction in biopsy specimens is useful for predicting the depth of invasion of early colorectal cancer: a Japanese collaborative study. *J Gastroenterol.*, 45:1212-1218, 2010
- Endo M, et al. Usefulness of endoscopic treatment for duodenal adenoma. *Dig Endosc.*, 22:360-365, 2010
- Yamashita M, et al. DNA methylation of interferon regulatory factors in gastric cancer and noncancerous gastric mucosae. *Cancer Sci.*, 25: 2698-701, 2010
- Tomita K, et al. Association between tumor necrosis factor-alpha and Fc-gamma receptor polymorphisms with infliximab in Crohn's disease. *Hepato-Gastroenterol*, 57: 535-539, 2010
- Shioi Y.,et al. Primary retroperitoneal spindle cell liposarcoma: Pathological and immunohistochemical findings. *Pathol Int.*, 60:472-476, 2010
- Deng YB, et al. Identification of genes preferentially methylated in hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci*, 101:1501-10, 2010.
- Kaneda A, et al. Two groups of DNA methylation markers to classify colorectal cancer into three epigenotypes. *Cancer Sci*, 102: 18-24, 2011.
- <平成 21 年度>
- Goto Y, et al. Epigenetic profiles distinguish malignant pleural mesothelioma from lung adenocarcinoma. *Cancer Res.* 69: 9073-82, 2009.
- Toyota M, et al. Cancer epigenomics: Implications of DNA methylation in personalized cancer therapy. *Cancer Sci.* 100: 787-791, 2009
- Nojima M, et al. Genomic screening for genes silenced by DNA methylation revealed an association between RASD1 inactivation and dexamethasone resistance in multiple myeloma. *Clin Cancer Res.*, 15: 4356-4364, 2009.
- Arai, E, et al. Genome-wide DNA methylation profiles in both precancerous conditions and clear cell renal cell carcinomas are correlated with malignant potential and patient outcome. *Carcinogenesis*, 30: 214-221, 2009
- Arai, E, et al. Genome-wide DNA methylation profiles in liver tissue at the precancerous stage and in hepatocellular carcinoma. *Int. J. Cancer*, 125: 2854-2862, 2009
- Yagi K, et al. Three DNA methylation epigenotypes in human colorectal cancer. *Clin Cancer Res*, 16:21-33, 2010.

(学会発表)

<平成 23 年度>

Okamoto Y, Shinjo K, Tanaka Y, Fujii M, Murakami H, Osada H, Kataoka H, Joh T, Sekido Y, Kondo Y. Analysis of epigenetic alterations in mice with humanized liver after hepatitis virus infection. 102nd AACR annual meeting. Orland, FL, USA. 2011.

Kondo Y. Epigenetic switch regulates plasticity of cancer stem cell in human glioblastoma. 6th Asian Epigenomics Meeting. Kumamoto. 2011.

Kondo Y. Integrated analysis of genetic and epigenetic alterations reveals CpG island methylator phenotype associated with clinical outcome of lung adenocarcinoma. Sapporo Cancer Epigenetics Seminar of the A3 Foresight Program 2011. Sapporo. 2011.

近藤 豊. エピジェネティクスを標的とした新しいがん治療戦略の開発. 日本医工学治療学会 第 27 回学術大会. 岡山. 2011. (シンポジウム)

近藤 豊. がん細胞におけるエピジェネティクス異常の解析とその診断・治療への応用. 第 100 回日本病理学会総会. 横浜. 2011. (ワークショップ)

近藤 豊, 関戸好孝. Epigenetic regulation of plastic cancer-initiating cell function. 第 70 回日本癌学会学術総会. 名古屋. 2011. (シンポジウム)

鈴木 拓. 大腸癌のエピゲノム解析からアプローチする癌関連 miRNA の探索. 第 70 回日本癌学会学術総会. 2011 年 10 月 3 日. 名古屋

Nagashio R, Arai E, Ojima H, Kosuge T, Kondo Y, Kanai Y. Carcinogenetic risk estimation based on DNA methylation levels in liver tissue at the precancerous stage. The 3rd JCA-AACR Special Joint Conference. Chiba. 2011. (Poster)

Nishiyama N, Arai E, Nagashio R, Fujimoto H, Hosoda F, Shibata T, Tsukamoto T, Yokoi S, Imoto I, Inazawa J, Kanai Y. Copy number alterations in urothelial carcinomas: Their clinicopathological significance and correlation with DNA methylation alterations. The 102nd Annual Meeting of AACR. Orlando. 2011. (Poster)

新井恵史, 金井弥栄. 泌尿器系腫瘍及びその背景組織のメチル化解析. 第 100 回日本病理学会総会. 横浜. 2011. (ワークショップ)

赤塚慎也, 山下依子, 岡崎泰昌, 蔣麗, 永井裕崇, 新井恵史, 金井弥栄, 豊國伸哉. 酸化ストレス誘発ラット腎癌は高度な染色体不安定性を示す. 第 100 回日本病理学会総会. 横浜. 2011. (示説)

新井恵史, 森泰昌, 知久季倫, 後藤政広, 中川徹, 藤元博行, 金井弥栄. 腎細胞がん発生過程における DNA メチル化異常の網羅的解析. 第 5 回日本エピジェネティクス研究会年会. 熊本. 2011. (示説)

長塩亮, 新井恵史, 尾島英知, 小菅智男, 金井弥栄. 慢性障害肝における DNA メチル化状態を指標とした発がんリスク評価の肝生検検体を用いた臨床応用. 第 5 回日本エピジェネティクス研究会年会. 熊本. 2011. (示説)

新井恵史, 知久季倫, 森泰昌, 後藤政広, 中川徹, 藤元博行, 金井弥栄. 腎細胞がん発生過程における DNA メチル化異常の網羅的解析. 第 70 回日本癌学会学術総会. 名古屋. 2011. (口演)

Yamashita S. and Ushijima T. Mechanisms of induction of aberrant DNA methylation during carcinogenesis. The 15th US-Japan Cellular and Gene Therapy Conference “Epigenetics in Cancer” Bethesda, February 2012.

松田恭典, 山下 聡, 丹羽 透, 井垣弘康, 李 栄柱, 大杉治司, 末廣茂文, 牛島俊和. Alu の低メチル化は発がん過程早期の食道粘膜に認められる. 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2011 年 10 月.



松田恭典、山下 聡、井垣弘康、李 榮柱、大杉治司、李 宜家、吳 明賢、末廣茂文、牛島俊和。反復配列 Alu の低メチル化は食道扁平上皮がん及び非がん部粘膜に存在する。第 5 回日本エピジェネティクス研究会年会，熊本，2011 年 5 月。

菅井 有。胃癌生検分類グループ分類の我々の考え方。第100回日本病理学会総会。横浜。2011。（ワークショップ）

無江良晴、山田範幸、小西康弘、上杉憲幸、菅井 有、遠藤昌樹、千葉俊美、鈴木一幸。大腸腺腫におけるDNAメチル化解析。第100回日本病理学会総会。横浜。2011。（ワークショップ）

上杉憲幸、小西康弘、無江良晴、吉田雅一、赤坂理三郎、山田範幸、菅井 有。新しい組織亜型分類に基づいた大腸低分化型腺癌の臨床病理学的検討。第100回日本病理学会総会。横浜。2011。

赤坂理三郎、上杉憲幸、小西康弘、無江良晴、山田範幸、菅井 有。CD10陽性大腸癌の分子病理学的特徴。第100回日本病理学会総会。横浜。2011。

三浦自雄、山田範幸、上杉憲幸、杉山 徹、菅井 有。マイクロサテライト安定性及びマイクロサテライト不安定性に基づいた子宮内膜癌の分子病理学的解析。第100回日本病理学会総会。横浜。2011。

小西康弘、無江良晴、山田範幸、赤坂理三郎、吉田雅一、上杉憲幸、菅井 有。大腸癌の病理学的評価はどの切片標本で行うべきか。第100回日本病理学会総会。横浜。2011。

山田範幸、無江良晴、小西康弘、上杉憲幸、菅井 有。GIST診断マーカーとしてのDOG1, PDGF Receptor  $\alpha$ , Carbonic Anhydrase 2, protein kinase C thetaの有用性。第100回日本病理学会総会。横浜。2011。

富澤静子、菊池いな子、山田範幸、安保淳一、上杉憲幸、佐藤 孝、竹内 聡、杉山 徹、菅井 有。子宮頸部細胞診を契機に発見された腹膜原発漿液性乳頭状腺癌の一例。第52回日本臨床細胞学会総会。福岡。2011。

菊池いな子、富澤静子、山田範幸、安保淳一、上杉憲幸、佐藤 孝、菅井 有。肺腺癌における免疫染色によるEGFR遺伝子変異の検討。第50回日本臨床細胞学会秋期大会。東京。2011。

吉田雅一、菅井 有、大塚幸喜、若林 剛。腺管分離法を用いた大腸癌背景粘膜のメチル化解析。第22回日本消化器癌発生学会総会。佐賀。2011。（ワークショップ）

無江良晴、山田範幸、菅井 有。大腸腺腫におけるメチル化解析。第 8 回日本消化管学会総会学術集会。仙台。2011。

吉田雅一、菅井 有、若林 剛、大塚幸喜。腺管分離法を用いた大腸癌背景粘膜のメチル化解析。第 8 回日本消化管学会総会学術集会。仙台。2011。

小西康弘、無江良晴、吉田雅一、上杉憲幸、菅井 有。大腸癌の病理学的評価はどの切片標本で行うべきか。第 8 回日本消化管学会総会学術集会。仙台。2011。

杉本 亮、菅井 有。胃底腺癌の一例。第 8 回日本消化管学会総会学術集会。2月11日。仙台。2011。

Atsushi Kaneda. Epigenotypes in gastrointestinal cancer and their causes/roles in carcinogenesis. 13<sup>th</sup> Japanese-German Cancer Workshop. Hiroshima. 2011.

八木浩一、高橋宏和、赤木究、瀬戸泰之、油谷浩幸、中島淳、金田篤志。大腸腺腫におけるメチル化エピジェノタイプと癌遺伝子変異との相関。第 70 回日本癌学会学術総会。名古屋。2011

松坂恵介、金田篤志、永江玄太、牛久哲男、菊池弥寿子、宇於崎宏、瀬戸泰之、高田賢蔵、油谷浩幸、深山正久。EB

ウイルス陽性胃癌に特異的な高メチル化エピジェノタイプの同定と胃癌細胞へのEBウイルス感染によるその獲得. 第70回日本癌学会学術総会. 名古屋. 2011.

金田篤志、山本尚吾、辻真吾、八木浩一、赤木究、永江玄太、藤本舞、Nuankanya Sathira、油谷浩幸. Harmonized epigenomic regulation of secreted protein signal in Ras-induced senescence and its disruption in cancer. 第70回日本癌学会学術総会. 名古屋. 2011.

<平成22年度>

Kondo Y.

Epigenetic Analysis in Human Hepatocellular Carcinoma and Mice with Humanized Liver. Sapporo Cancer. Epigenetics Workshop of the A3 Foresight Program and the First Sapporo

Kondo Y

Clinical implications of DNA Methylation in Gastrointestinal Malignancies. 5th Asian Epigenomics Meeting and A3 Symposium. 2010. Symposium.

近藤 豊. エピジェネティクスを標的としたがん治療の実際とその可能性. 第48回日本癌治療学会学術集会 JSCO-JCA Joint Symposium. 2010. シンポジウム.

豊田 実. 次世代シーケンサーを用いた遺伝子転写開始点予測とエピゲノム解析への応用. 第69回日本癌学会学術総会. 2010年9月24日. 大阪

Yae Kanai. DNA methylation profiles in precancerous conditions and cancers: Carcinogenetic risk estimation and prognostication based on DNA methylation status. 8<sup>th</sup> Joint Conference of the American Association for Cancer research and the Japanese Cancer Association “Cancer Genomics, Epigenomics, and the Development of Novel Therapeutics”, Hawaii, 2010.

Yae Kanai. DNA methylation alterations and clinicopathological diversity of human cancers. 41<sup>st</sup> International symposium of the Princess Takamatsu Cancer Research Found, Tokyo, 2010.

Yae Kanai. Genome-wide DNA methylation analysis using human tissue specimens. Symposium 9 “Cancer and epigenetics disorders” 69<sup>th</sup> Annual meeting of the Japanese Cancer Association, 2010.

Yae Kanai. Carcinogenetic risk estimation and prognostication of patients with cancers based on DNA methylation profiles. 2010 Annual Meeting of the Korean Association for Laboratory Animal Sciences (KALAS), Busan, 2010.

Eri Arai, Yae Kanai, et al. Genome-wide DNA methylation profiles in renal tumors of various histological subtypes and nontumorous renal tissues. American Association for Cancer Research Special Conference on Cancer Epigenetics, Puerto Rico, 2010.

Eri Arai, Yae Kanai, et al. Focal DNA methyltransferase 3B expression is associated with poor outcome of stage 1 testicular seminoma. Epigenetics and Stem Cells Conference, Copenhagen, 2010.

金井弥栄. がんの臨床病理像の基盤となるDNAメチル化異常の網羅的解析とその臨床応用. シンポジウム7「がん: 病理学の逆襲」第99回日本病理学会総会, 2010.

金井弥栄. がんのリスク診断・病態診断マーカーとしてのDNAメチル化異常. 第28回サイトプロテクション研究会, 2010.

新井恵史, 金井弥栄等. 精巣 Stage I セミノーマにおける DNMT3B 巣状発現は腫瘍再発予測指標となる. 第4回大会日本エピジェネティクス研究会, 2010.

後藤政広, 金井弥栄等. DNA メチル化プロファイルに基づいた膵がんの存在診断・病態診断指標の確立. 第4回大会日本エピジェネティクス研究会, 2010.

長塩亮, 金井弥栄等. DNA メチル化状態を指標とする慢性肝障害患者における発がんリスク評価法の開発. 第4回大会日本エピジェネティクス研究会, 2010.

新井恵史, 金井弥栄等. Stage I精巣セミノーマにおける DNMT3B 巢状発現は再発予測指標となる. 第69回日本癌学会学術総会, 2010.

後藤政広, 金井弥栄等. DNA メチル化プロファイルに基づいた膵がんの存在診断・病理診断指標の確立. 第69回日本癌学会学術総会, 2010.

長塩 亮, 金井弥栄等. DNA メチル化状態を指標とする慢性肝障害患者における発がんリスク評価法の開発. 第69回日本癌学会学術総会, 2010.

西山直隆, 金井弥栄等. 尿管がん段階にある尿路上皮ならびに尿路上皮がんにおける DNA メチル化プロファイル: DNA メチル化状態に基づく発がんリスク評価と病態診断. 第98回日本泌尿器科学会総会, 2010.

Yamashita S., Gyobu K. and Ushijima, T. Identification of DNA methylation markers to predict metastasis of esophageal cancer by MeDIP-CpG island microarray analysis. 5th Asian Epigenomics Meeting and A3 Symposium. Jeju, June, 2010.

形部 憲, 山下 聡, 丹羽 透, 岡 大嗣, 井垣弘康, 九嶋亮治, 大杉治司, 李栄柱, 末広茂文, 牛島俊和. MeDIP-CpG アイランドマイクロアレイ解析による食道癌転移マーカーの同定. 第4回日本エピジェネティクス研究会年会, 2010年5月.

Gyobu K., Yamashita S., Niwa T., Igaki H., Kushima R., Osugi H., Lee S., Kishida S., Morimura K. and Ushijima T. Identification of a CpG Island Whose Methylation is Associated with Lymph Node Metastasis of Esophageal Cancer. AACR/JCA Joint Conference: Cancer Genomics, Epigenomics, and the Development of Novel Therapeutics. Hawaii, February 2010.

Yoshida T., Yamashita S., Takamura-Enya T., Ando T., Enomoto S., Maekita T., Ichinose M. and Ushijima T. Hypomethylation of specific repetitive DNA elements in Helicobacter pylori-infected gastric mucosae. Cancer Epigenetics. Puerto Rico, January 2010.

上杉憲幸, 菅井 有, 鈴木一幸. GIST 切除症例における臨床病理学的検討-治療に反映される病理学的指標の確率を目指して-. 第96回日本消化器病学会総会. 新潟. 2010.

小飯塚仁彦, 幅野 渉, 赤坂理三郎, 塩井義裕, 無江良晴, 小西康弘, 鈴木正通, 上杉憲幸, 菅井 有. 腺管分離法を用いた胃癌腺管、腸上皮化生腺管、非化生腺管における癌関連遺伝子のメチル化解析. 第99回日本病理学会総会. 東京. 2010.

赤坂理三郎, 小飯塚仁彦, 小西康弘, 塩井義裕, 無江良晴, 上杉憲幸, 山田範幸, 菅井 有. CD10 陽性大腸癌の分子生物学的特徴. 第99回日本病理学会総会. 東京. 2010.

塩井義裕, 幅野 渉, 小西康弘, 無江良晴, 小飯塚仁彦, 赤坂理三郎, 山田範幸, 上杉憲幸, 菅井 有. 胆嚢癌の分離腫瘍腺管と非腫瘍性胆嚢の分離上皮のメチル化解析. 第99回日本病理学会総会. 東京. 2010.

野坂大喜, 北條寛尚, 山崎美保, 金光綾香, 中野 学, 三浦富智, 山田範幸, 無江良晴, 小西康弘, 鈴木正通, 上杉憲幸, 菅井 有. 分離腺管を用いたヒト大腸癌細胞増殖関連遺伝子の mRNA 定量解析. 第99回日本病理学会総会. 東京. 2010.

山田範幸, 無江良晴, 小西康弘, 上杉憲幸, 菅井 有. 大腸癌における固定時間および固定方法の違いによる VEGF-A および VEGFR2 抗体の染色性の検討. 第 99 回日本病理学会総会. 東京. 2010.

無江良晴, 小飯塚仁彦, 小西康弘, 山田範幸, 鈴木正通, 上杉憲幸, 菅井 有. 大腸腺腫内癌における細胞周期関連蛋白と粘液形質の解析. 第 99 回日本病理学会総会. 東京. 2010.

阿保亜紀子, 佐藤 孝, 菅井 有, 増田友之. 胚中心進展性異形成 (PTGC) に合併した古典的ホジキンリンパ腫の一例. 第 99 回日本病理学会総会. 東京. 2010.

小西康弘, 上杉憲幸, 無江良晴, 菅井 有, 武田泰典. 耳下腺に発生した硬化性多嚢包性腺症の一例. 第 99 回日本病理学会総会. 東京. 2010.

上杉憲幸, 山田範幸, 小西康弘, 無江良晴, 鈴木正通, 菅井 有. 乳癌の早期浸潤過程における CXCR4 蛋白過剰発現の意義についての免疫組織化学的解析. 第 99 回日本病理学会総会. 東京. 2010.

上杉憲幸, 柏葉匡寛, 稲葉 亨, 若林 剛, 菅井 有. 乳癌の早期浸潤過程における CXCR4 蛋白過剰発現の意義についての免疫組織化学的解析. 第 18 回日本乳癌学会学術総会. 札幌. 2010.

金田篤志, 八木浩一, 油谷浩幸. 癌遺伝子変異と相関するエピジェノタイプと、癌遺伝子変異による早期細胞老化における重要因子のゲノム探索. 第 69 回日本癌学会学術総会. 大坂. 2010

八木浩一, 赤木究, 林浩志, 永江玄太, 辻真吾, 砂河孝行, 緑川泰, 西村洋司, 坂本裕彦, 瀬戸泰之, 油谷浩幸, 金田篤志. 定量的メチル化解析による大腸癌・腺腫のエピジェノタイプング. 第 69 回日本癌学会学術総会. 大坂. 2010

松坂恵介, 金田篤志, 永江玄太, 砂河孝行, 堤修一, 石川俊平, 宇於崎宏, 高田賢蔵, 瀬戸泰之, 油谷浩幸, 深山正久. EBV 関連胃癌における DNA メチル化の網羅的解析. 第 69 回日本癌学会学術総会. 大坂. 2010

<平成 21 年度>

Kondo Y. Cross-talk of DNA methylation and histone methylation in human cancers. Avison Biomedical Symposium. 2009. Symposium.

Kondo Y. Role of DNA methylation and histone modifications in human neoplasia. The 18th CRI Cancer Symposium. 2009. Symposium.

Shinjo K, Kondo Y, Goto Y, Yokoyama T, An B, Okamoto Y, Yokoyama H, Fujii M, Murakami H, Osada H, Sekido Y. Genomewide analysis of non-small cell lung cancer reveals high frequency of DNA methylation in adenocarcinoma without epidermal growth factor receptor mutation. 100th American Association for Cancer Research Annual Meeting. 2009. Poster presentation.

Okamoto Y, Kondo Y, Sawaki A, Shinjo K, An B, Yokoyama H, Fujii M, Murakami H, Osada H, Sekido Y. Silencing of tumor suppressor genes by DNA methylation affects the prognosis of gastrointestinal stromal tumor (GIST). 100th American Association for Cancer Research Annual Meeting. 2009. Poster presentation.

Kondo Y, An B, Shinjo K, Okamoto Y, Yokoyama H, Yamao K, Hirai T, Yatabe Y, Fujii M, Murakami H, Osada H, Shen L, Issa JPJ, Sekido Y. Comprehensive methylation analysis reveals characteristic methylation profiling of CpG island methylator phenotype-negative colorectal cancers in distal colon. 100th American Association for Cancer Research Annual Meeting. 2009. Poster presentation.

Okamoto Y, Shinjo K, Fujii M, Murakami H, Osada H, Tanaka Y, Mizokami M, Kataoka H, Joh T, Sekido Y, Kondo Y. Epigenetic analysis in mice with humanized liver after hepatitis virus infection. An AACR Special Conference on

Cancer Epigenetics. 2009. Oral presentation.

Shinjo K, Okamoto Y, Fujii M, Murakami H, Osada H, Sekido Y, Kondo Y. Significance of CpG island methylator phenotype in human lung cancers. An AACR Special Conference on Cancer Epigenetics. 2009. *AstraZeneca International Scholarship-Training award*. Poster presentation.

岡本泰幸、近藤 豊、新城恵子、藤井万紀子、村上秀樹、長田啓隆、溝上雅史、片岡洋望、城 卓志、関戸好孝. ヒト肝細胞キメラマウスを用いた肝細胞癌における DNA メチル化異常の解析. 第 68 回日本癌学会学術総会. 2009. International session.

近藤 豊. ChiP-chip 法をはじめとした網羅的エピジェネティクス解析法のがん研究への応用. 第 68 回日本癌学会学術総会. 2009. モーニングレクチャー.

近藤 豊. がん細胞を制御する DNA メチル化とヒストン修飾の網羅的解析. 第 17 回日本消化器関連学会. 2009. 基調講演.

豊田 実. がんにおいて DNA メチル化で不活化される新規遺伝子の同定. 第 68 回日本癌学会学術総会. 2009 年 10 月 2 日. 横浜

Yae Kanai. Epigenetic Analyses in HCC. Basic workshop: Current Frontier in Genomic and Epigenetic Research on Liver Cancer. International Liver Cancer Association Third Annual Conference, Milan, 2009.

Yae Kanai. Genome-wide DNA methylation profiles in precancerous conditions and cancers: carcinogenetic risk estimation and prognostication based on DNA methylation status. Japan-Denmark Joint Workshop on "Molecular Cancer Research", 2009

Eri Arai, Yae Kanai, et al. Genome-wide DNA methylation alterations and copy number alterations during renal carcinogenesis. 100th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, April 18-22, 2009, Denver.

金井弥栄. ヒト多段階発がん過程における DNA メチル化異常のゲノム網羅的解析. 第 3 回日本エピジェネティクス研究会年会, 2009.

金井弥栄. 多段階発がん過程における DNA メチル化異常-ゲノム網羅的解析を中心に. 第 14 回東京肝臓シンポジウム「発癌とその制御」, 2009.

金井弥栄. DNA メチル化プロファイルを指標とする発がんリスク評価とがんの病態診断. 大阪大学蛋白質研究所セミナー「疾患の基盤としてのエピジェネティクス」, 2009.

金井弥栄. がんの臨床病理学的特性の基盤となる DNA メチル化異常. シンポジウム: エピジェネティック異常の基礎から臨床応用まで. 第 68 回日本癌学会学術総会, 2009.

金井弥栄. 消化器がんにおける DNA メチル化異常-ゲノム網羅的解析による発がんリスク評価とがんの病理診断. シンポジウム: 消化器癌におけるエピジェネティクス第 51 回日本消化器病学会大会, 基調講演, 2009.

新井恵史, 金井弥栄等. 種々の組織亜型の腎腫瘍における DNA メチル化プロファイル. 第 3 回日本エピジェネティクス研究会年会, 2009.

新井恵史, 金井弥栄等. 肝細胞がんとその前がん状態である慢性肝炎・肝硬変症におけるゲノム網羅的 DNA メチル化プロファイル. 第 68 回日本癌学会学術総会, 2009.

西山直隆, 金井弥栄等. 尿路上皮がんならびに前がん段階にある尿路上皮における DNA メチル化プロファイル-発がんリスク評価と予後予測. 第 68 回日本癌学会学術総会, 2009.

千原良友, 金井弥栄等. 定量的 DNA メチル化解析に基づく尿路上皮がん診断示標. 第 68 回日本癌学会学術総会, 2009.

吉田岳市、山下聡、安藤孝将、榎本祥太郎、前北隆雄、一瀬雅夫、牛島俊和 ヘリコバクターピロリ感染は特定の繰り返し配列の低メチル化を誘発する 第68回日本癌学会学術総会 2009年10月.

形部憲、山下聡、丹羽透、大杉治司、李栄柱、森村圭一朗、岸田哲、牛島俊和 食道癌のリンパ節転移個数に関連してメチル化状態が異なる CpG アイランドの同定 第68回日本癌学会学術総会 2009年9月.

形部憲、山下聡、丹羽透、大杉治司、李栄柱、森村圭一朗、岸田哲、福原研一朗、西澤聡、岩崎洋、牛島俊和 術前食道癌リンパ節転移予測のための DNA メチル化マーカーの同定と検証 第3回エピジェネティクス研究会年会 2009年5月.

Yoshida T., Yamashita S., Ando T., Enomoto S., Maekita T., Ichinose M. and Ushijima, T. Induction of hypomethylation of specific repetitive DNA elements by Helicobacter pylori infection. 29th Sapporo Cancer Seminar on "Helicobacter pylori and gastric cancer". Sapporo, July 2009.

菅井 有. 胃分化型粘膜内癌の粘液形質に従った分子異常解析. 第5回日本消化管学会総会学術集会. 東京. 2009. (ワークショップ)

菅井 有, 遠藤昌樹, 若林 剛. 胃分化型粘膜内癌と粘膜下層癌における分子異常解析. 第81回日本胃癌学会総会. 東京. 2009. (シンポジウム)

上杉憲幸, 山田範幸, 小西康弘, 無江良晴, 菅井 有. Invasive ductal carcinoma with a predominantly intraductal component をモデルとした早期浸潤乳癌の検討. 第98回日本病理学会総会. 京都. 2009.

無江良晴, 山田範幸, 小西康弘, 鈴木正通, 上杉憲幸, 菅井 有. 大腸腺腫内癌における細胞周期関連蛋白と粘液形質の解析. 第98回日本病理学会総会. 京都. 2009.

山田範幸, 無江良晴, 小西康弘, 上杉憲幸, 菅井 有. 発生部位に基づいた大腸癌における粘液形質と細胞周期関連蛋白の検討 (第二報). 第98回日本病理学会総会. 京都. 2009.

小西康弘, 菅井 有, 無江良晴, 小飯塚仁彦, 塩井義裕, 赤坂理三郎, 鈴木一幸, 大塚幸喜, 若林 剛. 腺管分離法を用いたmultiploid大腸癌の分子病理学的解析. 第95回日本消化器病学会総会. 札幌. 2009.

菅井 有, 遠藤昌樹, 高木 亮: 早期胃癌及び早期大腸癌における発癌メカニズムの分子解析. 第95回日本消化器病学会総会. 2009. (シンポジウム)

小西康弘, 菅井 有, 上杉憲幸, 無江良晴, 赤坂理三郎, 大塚幸喜, 若林 剛: 腺管分離法を用いたmultiploid大腸癌の分子病理学的解析. 第68回日本癌学会学術総会. 横浜. 2009.

塩井義裕, 菅井 有, 幅野 渉, 中嶋 潤, 新田浩幸, 大塚幸喜, 肥田圭介, 佐々木 章, 若林 剛. 腺管分離法を用いた胆嚢部位別の胆嚢非腫瘍性腺管におけるメチル化解析. 第68回日本癌学会学術総会. 横浜. 2009.

菅井 有, 高木 亮, 鈴木一幸. 鋸歯状ポリープ腺管内における蛋白発現の免疫組織学的解析. JDDW 2009 (第17回日本消化器関連学会週間). 京都. 2009. (ワークショップ)

塩井義裕, 菅井 有, 若林 剛. 腺管分離法を用いた胆嚢部位別の胆嚢非腫瘍性腺管におけるメチル化解析. JDDW 2009 (第17回日本消化器関連学会週間). 京都. 2009. (シンポジウム)

畑山伸弥, 無江良晴, 庄司忠宏, 上杉憲幸, 菅井 有, 杉山 徹. 急性腹症で来院した若年型顆粒膜細胞腫の1例. 第48回日本臨床細胞学会秋期大会. 福岡. 2009.

富澤静子, 菊池いな子, 山田範幸, 安保淳一, 上杉憲幸, 菅井 有. 唾液腺穿刺吸引細胞診の診断成績に関する検討. 第48回日本臨床細胞学会秋期大会. 福岡. 2009.

菅井 有, 幅野 渉. 胃分化型早期癌の粘液形質に基づいた分子異常と形態との関連性. 第55回日本病理学会秋期特別総会. 東京. 2009. (シンポジウム)

小西康弘, 菅井 有, 無江良晴, 幅野 渉, 大塚幸喜, 若林 剛. 腺管分離法を用いた multiploid 大腸癌の分子病理学的解析. 第 20 回日本消化器癌発生学会総会. 広島. 2009. (シンポジウム)

八木浩一, 金田篤志, 赤木究, 永江玄太, 砂河孝行, 西村洋司, 坂本裕彦, 瀬戸泰之. MassARRAY を用いた定量的メチル化解析による大腸癌の epigenotyping. 第 109 回日本外科学会定期学術集会. 福岡 2009

Atsushi Kaneda. Cancer Epigenotyping. Epigenomics, Sequencing and SNIpomics-2009. Boston 2009

金田篤志, 油谷浩幸. 癌エピジェノタイピング. 第 6 8 回日本癌学会学術総会. 横浜 2009

八木浩一, 赤木究, 林浩志, 永江玄太, 辻真吾, 砂河孝行, 緑川泰, 西村洋司, 坂本裕彦, 瀬戸泰之, 油谷浩幸, 金田篤志. 定量的メチル化解析により大腸癌は 3 群のエピジェノタイプに分類される. 第 6 8 回日本癌学会学術総会. 横浜 2009

鄧穎氷, 金田篤志, 永江玄太, 緑川泰, 國土典宏, 油谷浩幸. 肝癌過程における DNA メチル化の変化と肝炎ウイルスの関係. 第 6 8 回日本癌学会学術総会. 横浜 2009

永江玄太, 金田篤志, 堤修一, 鄧穎氷, 緑川泰, 石川俊平, 油谷浩幸. 肝癌におけるゲノム・エピゲノム異常の包括的解析. 第 6 8 回日本癌学会学術総会. 横浜 2009

松坂恵介, 永江玄太, 金田篤志, 宇於崎宏, 深山正久, 油谷浩幸. 胃癌における DNA メチル化の網羅的解析. 第 6 8 回日本癌学会学術総会. 横浜 2009

(書籍)

<平成 23 年度>

Kanai Y, Arai E. DNA methylation alterations in human cancers. In: Epigenetics in Human Disease. ed. Tollefsbol T. in press.

菅井 有. 大腸非腺腫性大腸癌の病理 取り扱い規約に従った腫瘍鑑別診断アトラス 大腸 (深山正久, 八尾隆史編). 東京: 文光堂, 印刷中.

金田篤志. HCC とエピゲノム. 肝胆膵 62:933-43, 2011

金田篤志. がんのエピゲノム異常. 細胞 43:504-7, 2011

<平成 22 年度>

鈴木 拓, 豊田 実. バイサルファイト PCR 法. 村松正實, 山本 雅, 岡崎康司編. 改訂第 5 版 新遺伝子工学ハンドブック. pp115-121. 羊土社

2010

Kanai, Y., et al.

DNA methylation status in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. Molecular Genetics of Liver Neoplasia. pp.147-159 Springer, 2010

金田篤志. DNA メチローム解析技術の発展と最新テクノロジー. 実験医学 28:1765-73, 2010

金田篤志. 癌診断とエピゲノム. 医学のあゆみ 235:1038-44, 2010

<平成 21 年度>

(知的財産権)

<平成 23 年度>

発明者: 金井弥栄等. 特定の CpG 部位における DNA メチル化率を定量することにより、慢性肝障害患者において、肝細胞がん発生のリスクを評価する方法 (2011 年 1 月 31 日特許出願 [特願 2011-06695], 2012 年 1 月 29 日 PCT 出願)

発明者: 近藤 豊等 悪性消化管間質腫瘍の診断用組成物および方法 (特願 2011-095447)

<平成 22 年度>

癌関連遺伝子メチル化の浸潤性大腸腫瘍検出への応用に関する特許出願 (Method for detection of diseases using colonic mucosa. 61/238,106 米国. PCT/JP2010/064715)

癌関連遺伝子メチル化の発癌リスク予測への応用に関する特許出願 (RASGRF1 の定量的メチル化測定を用いた発癌リスク予測. 特願 2010-239932 日本)

<平成 21 年度>

発明者: 近藤 豊等 悪性中皮腫の検出のための方法及びキット (特願 2009-136624)