

26-A-15 エピジェネティクスを標的とした予防・診断・治療法開発基盤の構築

牛島 俊和

国立がん研究センター研究所 エピゲノム解析分野

研究の分類・属性

TR/早期開発分野

研究の概要

エピジェネティック薬は、血液腫瘍に対して実用化され、国外では固形腫瘍での臨床試験も進んでいる。また、各種がんでの全ゲノム解読の結果、高頻度の変異を示す新規のがん関連遺伝子は存在しないこと、がん関連遺伝子の変異のみでは遺伝子異常の全貌が説明できないのみならず、既知がん関連遺伝子の変異が認められないがんも存在することが明らかになった。従って、エピジェネティック異常を標的とした予防・診断・治療は、今後、益々重要になることが予測される。本研究では、1) エピジェネティック予防のための基盤として、ピロリ菌感染期間と DNA メチル化異常の程度の相関を明らかにし、一旦蓄積した異常の解除による予防効果を明らかにすること、2) エピジェネティック診断の基盤として、胃粘膜に蓄積した DNA メチル化異常を用いて異時性多発胃がんのリスクを診断する前向き研究（2008 年開始）の大規模患者コホート（826 名）を維持すること、また、一般健常者を対象としたリスク診断の前向き研究のプロトコールを作成すること（第 1 年次のみ）、さらに、センター内外で行われている萌芽期にあるエピジェネティック診断開発研究の基盤的支援を行うこと、3) エピジェネティック治療開発の基盤として、神経芽細胞腫における前臨床研究を実施すること（第 1 年次のみ）、また、胃がんにおける突然変異・DNA メチル化異常の全体像を明らかにし、最適治療プロトコールを確立（前臨床研究）することを目的とする。

研究経費

年 度	研究経費
平成 26 年度	19,523 千円
平成 27 年度	19,999 千円
平成 28 年度	19,837 千円
総 計	59,359 千円

研究班の組織

研究者名	所属研究機関名・職名	分担研究課題名
牛島 俊和 (研究代表者)	国立がん研究センター研究所 エピゲノム解析分野・分野長	エピジェネティック予防の基盤構築
中島 健	国立がん研究センター中央病院 内視鏡科・医長	エピジェネティック診断の基盤構築・患者コホートの維持

島津 太一	国立がん研究センター社会と健康研究センター予防研究部・室長	エピジェネティック診断の基盤構築・患者コホートの維持
前北 隆雄	和歌山県立医科大学 内科学第2・講師	エピジェネティック診断の基盤構築・患者コホートの維持
山道 信毅	東京大学医学部附属病院・助教	エピジェネティック診断の基盤構築・患者コホートの維持
横井 千寿	国立国際医療研究センター病院 消化器内科・医長	エピジェネティック診断の基盤構築・患者コホートの維持
片井 均	国立がん研究センター中央病院 胃外科・科長	胃がんでのエピジェネティック治療の基盤構築
森 源喜 (H27.4.1～)	長崎県壱岐病院・内科医長	エピジェネティック診断の基盤構築・患者コホートの維持
佐々木 亜希子 (H28.4.1～)	湘南鎌倉総合病院・医長	エピジェネティック診断の基盤構築・患者コホートの維持

研究の目的と到達目標及び実績要点

全期間

(背景)

DNA 脱メチル化剤・ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤などのエピジェネティック薬は、骨髄異形成症候群などの血液腫瘍に対して実用化されており、さらに、固形腫瘍でも臨床試験が進行中である。また、次世代シーケンサーを用いた各種がんでの全ゲノム解読の結果から、変異のみならずエピジェネティック異常が重要であることが示唆されている。申請者自身も、胃がん 30 検体を既知がん関連遺伝子 55 個の変異について解析、変異が全く見つからない検体が半数近く存在することを示した[Cancer Lett, 330:33, 2013]。

さらに、申請者は世界のエピジェネティクス研究をリードする成果として、1)ピロリ菌感染により DNA メチル化異常が誘発され、その蓄積がヒト胃がんの原因となること[Clin Cancer Res, 12:989, 2006; Cancer Res, 70:1430, 2010]、2)複数の CpG アイランドの DNA メチル化異常を示す (CIMP 陽性) 神経芽細胞腫は極めて予後不良で、CIMP は MYCN 陰性症例でも強力な予後不良因子であること[Cancer Res, 65:828, 2005; JJCO, 43:641, 2013]、3)CIMP 陽性の神経芽細胞腫に対して DNA 脱メチル化剤と分化誘導剤の併用が高い分化誘導効果を示すこと[Oncology, 74:50, 2008]、4)ピロリ菌を感染させたスナネズミで DNA 脱メチル化剤 5-aza-2'-deoxycytidine (DAC)により DNA メチル化異常を抑制すると、胃がん発生が半分程度に抑制されること[Cancer Prev Res, 6:263, 2013]、などを証明してきた。

(目的と到達目標)

1. 予防

背景 4)の成果に基づき、今後ヒトへの応用に向け、副作用がほとんどないDNA 脱メチル化剤の開発や対象者の絞り込みのマーカーの開発を進める必要がある。そのための基盤として、胃粘膜の DNA メチル化レベルがピロリ菌感染期間と相関するの否かを、また、一旦蓄積した DNA メチル化異常の解除による予防効果を、明らかにする。

2. 診断

背景 1)の成果に基づき、胃粘膜での DNA メチル化異常の蓄積の程度を測定し、内視鏡的胃がん治療後の胃がんの異時性多発を予測する多施設共同前向き臨床研究を 2008 年から開始した。これまでに 826 名の胃がん患者を登録、胃粘膜での DNA メチル化異常の測定が完了した。本研究では、この患者コホートを追跡観察、維持する。また、ピロリ菌を除菌した一般健常者についてもリスク診断を実現する必要がある、そのための準備を進める（厚労科研に移行のため第 1 年次のみ）。さらに、センター内外で行われている萌芽期にあるエピジェネティック診断開発研究の基盤的支援を行う。

3. 治療

背景 2)及び 3)の成果は、神経芽細胞腫におけるエピジェネティック治療の有効性を強く示唆する。本研究では、神経芽細胞腫にてエピジェネティック治療第 III 相試験を行うための基盤となる前臨床試験のデータを作成する（厚労科研に移行のため第 1 年次のみ）。また、胃がんでは突然変異が少ないこと、DAC が胃がん細胞株に強い増殖抑制作用を示すことは、特定の胃がん症例においてはエピジェネティック治療が有効であることを示唆する。本研究では、胃がんでのエピジェネティック治療適格症例を明らかにする基盤として、さらに胃がんでの突然変異・DNA メチル化異常の全体像の解析を進め、また、胃がんにおける最適なエピジェネティック治療プロトコルを確立する（前臨床研究）。

(研究終了時点の実績要点)

1. エピジェネティック予防の研究

- ・ ピロリ菌感染期間が長いほど、除菌後の胃粘膜に蓄積した DNA メチル化異常レベルが高いことを動物モデルを用いて示し、胃がん予防には早期の除菌が重要である可能性を示した。
- ・ ヘリコバクター・フェリス感染によるマウス胃粘膜での DNA メチル化異常誘発モデルを確立した。そのモデルを利用し、DNA メチル化異常誘発には、1) IL1- β や TNF α 刺激による *Tet* 遺伝子 (DNA 脱メチル化に関与) の発現低下、及び 2) 一酸化窒素刺激による DNA メチル基転移酵素の活性化が重要であることが示唆された。

2. エピジェネティック診断の研究

- ・ 内視鏡的胃がん治療後の胃がんの異時性多発を予測する多施設共同前向き臨床研究を完遂し、『組織に蓄積したエピジェネティック異常を測定することで発がんリスク診断が可能』というコンセプトを世界で初めて確立した。
- ・ センター内外で行われている萌芽期にあるエピジェネティック診断開発研究を支援し、治療効果予測マーカーの同定や新規病態の解明につなげた。

3. エピジェネティック治療の研究

- ・ 胃がんにおいては個々のシグナルパスウェイ変化の原因としてゲノム異常よりもエピゲノム異常の方がより高頻度で認められることを明らかにした。
- ・ エピジェネティック薬による抗がん剤耐性解除は、胃がんにおいても有効な治療戦略であることを前臨床研究として示した。

研究方法

第 1 年次

1. エピジェネティック予防の研究 (担当：牛島)

スナネズミにヘリコバクター・ピロリ菌 (ATCC43504 株) を感染させる。感染確認後、感染を 10, 20, 50 週間持続させた後、除菌する。以前のデータから炎症が終息すると予測される除菌後 30 週の時点で屠殺、胃の腺管を収集する。腺管 DNA について、ピロリ菌感染により DNA メチル化異常が誘発されることを以

前に見いだした4個のCpGアイランドについてメチル化レベルを測定することで、メチル化異常をもつ腺管の割合（メチル化異常をもつ幹細胞の割合に相当）を測定する。感染期間とDNAメチル化レベルの相関を解析することで、両者の相関の有無を明らかにする。

2. エピジェネティック診断の研究（担当：牛島、中島、島津、一瀬、横井）

現在、国立がん研究センター、和歌山県立医科大学、東京大学、国立国際医療研究センターにて、内視鏡的胃がん治療後に胃粘膜DNAメチル化レベルを測定した胃がん患者826名を追跡している。その追跡を継続し、異時性多発胃がんの発生予測の前向き研究を継続する。また、除菌後の一般健常者を対象とした前向き研究を実施するために、対象者の選定方法（既存のリスクマーカーの有用性が低く、発がん頻度が一定以上の群）、追跡方法、生検部位と方法、メチル化測定遺伝子、統計解析方法等を決定し、プロトコールを作成する（厚労科研へ移行のため年度途中で中断した）。

3. エピジェネティック治療の研究（担当：牛島、片井、河本）

神経芽細胞腫細胞株2種類に、最大効果・最小副作用を示す用量のDNA脱メチル化剤DACと我が国で開発された分化誘導薬であるtamibaroteneを併用投与し、*in vitro*での増殖抑制及び神経への分化を解析する。また、ヌードマウスへの移植腫瘍を用いて*in vivo*での造腫瘍能抑制効果を解析する（厚労科研へ移行のため年度途中で中断した）。胃がん手術材料50検体を用いて、ベンチトップシークエンサーであるIonPGMシークエンサーを用いて55個のがん関連遺伝子の突然変異、Infinium Human Methylation450 BeadChip arrayを用いて482,421箇所のCpG部位のDNAメチル化状態を解析し、胃がんにおける突然変異とDNAメチル化異常の全体像を明らかにする。

第2年次

1. エピジェネティック予防の研究（担当：牛島）

C57BL/6Jマウスに、マウスで胃炎を誘導することが知られているヘリコバクター・フェリス（フェリス菌）を感染させる。感染を30週間持続させた後、屠殺、胃の腺管を収集する。腺管DNAについて、10個程度のCpGアイランドについてメチル化レベルを測定することで、フェリス菌感染によりDNAメチル化異常が誘発されることを明らかにする。メチル化レベルの測定に用いるCpGアイランドは、若齢・非感染マウスの胃粘膜において、DNAメチル化異常のプレマークであることが知られているH3K27トリメチル化が高レベルで存在するものをChIP-on-chip解析により選定する。

2. エピジェネティック診断の研究（担当：牛島、中島、島津、一瀬、横井）

異時性多発胃がん前向き研究の大規模患者コホートを維持、胃がん発生の追跡を継続する。さらに、センター内外で行われている萌芽期にあるエピジェネティック診断開発研究において採取された検体について、DNAメチル化解析及び突然変異解析を行い、研究の推進を支援する。

3. エピジェネティック治療の研究（担当：牛島、片井）

胃がん細胞株10種類程度を用いて、DNA脱メチル化剤DACとヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤entinostatの併用投与、エピジェネティックreader阻害剤であるBET阻害剤と抗がん剤の併用投与など各種プロトコールを検討する。また、DACやentinostatなどのエピジェネティック薬が、5-フルオロウラシルやシスプラチンなどの抗がん剤耐性に対する解除効果を有するか否かを解析する。有望な併用については、ヌードマウスへの移植腫瘍を用いて*in vivo*での造腫瘍能抑制効果を解析する。

第3年次

1. エピジェネティック予防の研究（担当：牛島）

慢性炎症に曝露してもDNAメチル化酵素群の発現上昇は認められないことがこれまでに明らかになっている。そこで、近年明らかにされたDNA脱メチル化に関与するTET遺伝子に着目して解析を進める。フェリス菌に感染したC57BL/6Jマウスの胃粘膜において、Tet遺伝子（Tet1、Tet2及びTet3）のmRNA発現レベルを測定し、発現減少が認められるか否かを明らかにする。認められた場合、TET遺伝子を抑制するマイクロRNAのうち、フェリス菌感染により発現が誘導されるものを同定する。次に、同定されたマイクロRNAの発現が、IL-1βやTNF、一酸化窒素（NO）などの刺激により誘導されるか否かを明らかに

する。

2. エピジェネティック診断の研究 (担当：牛島、中島、島津、前北、横井)

異時性多発胃癌前向き研究の大規模患者コホートを維持、胃癌発生の追跡を継続する。5年間の追跡結果を用いた最終解析を行い、組織に蓄積した異常 DNA メチル化による発がんリスク診断の有用性を確固たるものにする。さらに、センター内外で行われている萌芽期にあるエピジェネティック診断開発研究において採取された検体について、DNA メチル化解析及び突然変異解析を行い、研究の推進支援を継続する。

3. エピジェネティック治療の研究 (担当：牛島、片井)

BRAF V600E 変異を持つ大腸がん細胞株を移植したヌードマウスに対して、エピジェネティック reader 阻害剤である BET 阻害剤と、BRAF 阻害剤 vemurafenib の併用投与を行う。造腫瘍能抑制に対して、併用投与が相乗効果を示すか否かを解析する。また、イリノテカン耐性の胃癌細胞株 OCUM-2M を移植したヌードマウスに対して、DAC と SN38 (イリノテカンの活性代謝物) の併用投与を行う。DAC によるイリノテカン耐性解除が *in vivo* でも認められるか否かを解析する。

採択条件に対する対応

1. 胃がんと神経芽細胞腫に注力する理由は、過去の解析によりエピジェネティック異常の関与が重要であることが示されているからであり、そのことを明記した。担当する分担者は明記した。
2. 競争的な研究でも競争的資金が常に手当て出来るとは限らない。最低限の部分のがん研究開発費で維持するものであり、十分な競争的資金が確保出来た場合には減額することを明記した。
3. 研究補助員は特定の研究にあてるといよりも、研究室としての機能を維持する部分にあてる面が強く、センターの基盤的資金であるがん研究開発費により維持することも可能と考える。

研究成果と考察

全期間 (研究終了時)

1. エピジェネティック予防の研究

1) ピロリ菌感染期間が組織に蓄積した DNA メチル化異常の程度に与える影響 (第1年次)

ピロリ菌感染を 10、20 及び 50 週間持続させ、除菌後 30 週間経過したスナネズミの胃粘膜上皮における DNA メチル化レベルを測定した結果、感染が 10 週間持続した場合の DNA メチル化レベルは 0.07-0.34%、20 週間持続した場合には 0.23-0.54%、50 週間持続した場合には 0.42-0.74% であり、非感染群における DNA メチル化レベルと比較して有意に高いメチル化レベルが認められた。また、除菌後のメチル化レベルは、感染期間依存的に上昇する傾向が認められた。

これらのことから、ピロリ菌への感染期間に依存して除菌後のメチル化レベルは増加することが明らかになった [第3年次発表論文#2]。メチル化レベルが高い人の発がんリスクが高いことは既に証明されている。従って、この結果は、早期の誘発要因の除去により幹細胞エピゲノムの傷害を防止することの重要性を示唆する重要な知見である。

2) 慢性炎症による DNA メチル化異常のメカニズムの解明 (第2、3年次)

慢性炎症による DNA メチル化異常誘発のメカニズムを解明するために、まず、ゲノム情報が利用可能なマウスにおける DNA メチル化異常誘発モデルの確立を行った。既に利用されている発がんモデルであるヘリコバクター・フェリス (フェリス菌) 感染マウス胃炎モデルにおける DNA メチル化異常の有無を探索した結果、フェリス菌感染により 45 遺伝子のプロモーター CpG アイランドが異常メチル化されることを明らかにした。これにより、フェリス菌感染による胃炎でも胃粘膜に DNA メチル化異常が効率よく誘発されることが世界で初めて示された。

次に、フェリス菌に感染したマウスの胃粘膜における DNA メチル化関連遺伝子の発現異常を解析した結果、DNA 脱メチル化に関与する *Tet* 遺伝子 (*Tet1*、*Tet2* 及び *Tet3*) の発現レベルがフェリス菌感染により低下することが明らかになった。これらの発現低下が生物学的に意義あるものか否かを調べるために、ゲノム DNA 中の 5-ヒドロキシメチルシトシン (Tet タンパク質の働きにより、5-メチルシトシンが水酸化されたもの) 量を解析した。その結果、フェリス菌感染による低下が認められ、見いだした *Tet* 遺伝子の発現低下は 5-メチルシトシンの蓄積につながり得ることが示唆された。

Tet 遺伝子の発現低下のメカニズムを解析した結果、DNA メチル化異常誘発に重要であることが分かっている IL-1 β や TNF の下流シグナルである NF- κ B 経路の活性化により、*Tet* 遺伝子を標的とするマイクロ RNA 群 (*miR-26b* や *miR-29c* など) の発現が上昇することが重要であることも明らかになった。

また、一酸化窒素 (DNA メチル化異常誘発に関与する可能性が示唆されている Nos2 により産生) が DNA メチル基転移酵素の活性に与える影響を解析した結果、一酸化窒素刺激により DNA メチル基転移酵素活性が上昇することを確認した。

以上の結果から、慢性炎症による DNA メチル化異常の誘発には、1) IL-1 β や TNF α 刺激による *Tet* 遺伝子 (DNA 脱メチル化に関与) の発現低下、及び 2) 一酸化窒素刺激による DNA メチル基転移酵素の活性化が重要であることが示唆された。これらの成果は、エピジェネティック予防研究を推進するための基盤情報として有用である。また、*Tet* 活性の増強は組織に蓄積した DNA メチル化異常の除去を介した新たな発がん予防法開発の戦略として有効である可能性が示唆された。一旦蓄積した DNA メチル化異常を疾患予防のために解除する際は、生理的な DNA メチル化への影響を最小限にすることが特に重要である。DNA メチル化異常とのみ共存するエピジェネティック修飾が存在すれば、その異常な組み合わせは予防開発の良い標的となり得る。現在、そのような組み合わせが存在するか否かを解明するための基盤研究を推進している。

2. エピジェネティック診断の研究

1) 組織に蓄積した DNA メチル化異常の測定による発がんリスク診断 (第1～3年次)

異時性多発胃がんの発生予測の胃がん患者 826 例についての多施設共同前向き研究 (2008 年開始) では、本研究開始の前年度 (2013 年) までに行った中間解析の結果 [追跡期間の中央値; 3.0 年、ハザード比 2.2 (95%信頼区間 1.1-4.4)、 $P=0.032$] をまとめ、『組織に蓄積したエピジェネティック異常を測定することで発がんリスク診断が可能である』というコンセプトを論文発表した [第1年次発表論文#1]。その後も追跡を継続し、新たに 52 例の異時性多発胃がんの発生 (累積で 133 例、追跡期間の中央値; 5.46 年) を認めた。5 年間の追跡結果を用いた最終解析をおこなった結果、メチル化レベル最高四分位群の最低四分位群に対するハザード比は 3.0 (95%信頼区間 1.58-5.72、 $P=0.0017$) であった。これにより、中間解析により証明した『組織に蓄積したエピジェネティック異常を測定することで発がんリスク診断が可能である』というコンセプトは確立され、2 回目の論文発表を行った [第3年次発表論文#1]。エピジェネティック異常の蓄積は、生来の疾患リスクと環境要因曝露による疾患リスクの両方を反映するため、幅広い疾患リスク診断への応用が期待される。

一方、除菌後の健康人を対象とした胃がんリスク診断の前向き研究のプロトコール作成に関しては、革新的がん医療実用化研究事業 (課題名 高精度エピゲノム胃がんリスク診断の確立と多層的食道がんリスク診断の開発) が採択されたため、本研究費の該当部分に関しては減額を行った (第1年次)。

2) 萌芽期エピジェネティック診断開発研究に対する解析支援 (第2、3年次)

センター内外で行われている萌芽期にあるエピジェネティック診断開発研究を多数支援した。具体的には、Infinium Human Methylation 450 BeadChip array を用いた DNA メチル化解析 (頭蓋内胚細胞性腫瘍 61 例、乳がん 34 例、成人 T 細胞白血病 2 症例、骨肉腫 20 症例、下垂体腺腫 6 例)、Ion Proton シークエンサーを用いた突然変異解析 (リンパ腫 132 症例、大腸ポリープ 384 症例、脳腫瘍 187 症例) 等の支援を行った。その結果、HER2 陽性乳がんにおけるトラスツズマブ及びパクリタキセル併用治療の効果予測マーカーの同定 (東病院 乳腺・腫瘍内科 向井博士)、頭蓋内胚細胞性腫瘍の発生起源の解明 (研究所 脳腫瘍連携研究分野 市村博士)、骨肉腫における CpG アイランドメチル化形質の同定 (研究所 稀少がん研究分野 浅野医師)、大腸がん前がん病変である Sessile serrated adenoma/polyp の発生における WNT 関連遺伝子変異の重要性の解明 (中央病院 病理・臨床検査科 関根博士) などにつなげた。

3. エピジェネティック治療の研究

1) 胃がんにおける突然変異と DNA メチル化異常の全体像の解明 (第1年次)

胃がん手術材料 50 検体を次世代シーケンシングにより解析した。その結果、発がん促進に関与する WNT 経路、AKT/mTOR 経路、MAPK 経路などに関わる遺伝子の突然変異または遺伝子増幅が認められた。がん抑制に関与する遺伝子では、ミスマッチ修復経路、p53 経路、細胞接着などに関わる遺伝子の突然変異が認められた [第1年次発表論文#2]。また、*ARID1A*、*ARID1B*、*ARID2*、*SMARCA1*、*SMARCA2*、*SMARCA4*、*SMARCB1*、*PBRM1* 及び *PHF10* などのクロマチンリモデリング因子の突然変異が高頻度に認められ、これらは発がんの比較的早期に起こることを明らかにした。さらに、同一の 50 検体における DNA メチル化異常

を解析した結果、WNT 経路の抑制に関わる遺伝子、細胞周期制御やミスマッチ修復に関わる遺伝子、p53 の下流遺伝子などに DNA メチル化異常が認められた。また、クロマチンリモデリングに関わる *ACTL6B*、*ATRX*、*SMARCA1*、*SMARCA2* 及び *SMARCD3* の DNA メチル化異常も認められた。これらが関連遺伝子の DNA メチル化異常は、突然変異よりも高頻度で認められた。

これらの結果は、胃がんにおけるエピジェネティック治療や適格症例絞り込みマーカーを開発するための基盤的情報として重要である。

2) 固形がんにおけるエピジェネティック治療開発 (第2、3年次)

エピジェネティック薬が、現在臨床で用いられている抗がん剤への耐性を解除する効果を有するか否かを解析するために、イリノテカン耐性の胃がん細胞株 OCUM-2M を低濃度 (300 nM) の DAC により 3 日間処理し、その後、0 から 100 nM の SN38 (イリノテカンの活性代謝物) により 3 日間処理した。その結果、DAC 非処理群と比較して、処理群において SN38 感受性の上昇が認められた。次に、この解除効果が、*in vivo* でも認められるか否かを解析するために、イリノテカン耐性の胃がん細胞株 OCUM-2M を移植したヌードマウスに対して、2.5 mg/kg の DAC と 20 mg/kg のイリノテカンの併用投与を行った。その結果、DAC 単独投与群では腫瘍縮小効果が 15.6% であったのに対して、併用投与群では 74.0% であり、劇的な併用効果が認められた。これらのことから、エピジェネティック薬による抗がん剤耐性解除は胃がんにおいても有効な治療戦略であることが示された。以上の結果は、胃がんなどの固形がんにおけるエピジェネティック治療第 III 相試験を実施するための前臨床研究として重要である。

一方、神経芽細胞腫におけるエピジェネティック薬と分化誘導薬の組み合わせの前臨床試験に関しては、革新的がん医療実用化研究事業 (課題名 難治性神経芽腫に対する分化誘導療法併用下でのエピジェネティック治療開発) が採択されたため、本研究費の該当部分に関しては減額を行った (第 1 年次)。

倫理面への配慮

ヒトの臨床試料解析に関しては、倫理審査委員会の承認を得て実施する。研究対象者に十分な説明を行った後、文書による同意を得て実施する。臨床試料並びに附随する臨床情報・患者背景情報等は、個人情報管理者により匿名化した後に研究に用いる。DNA メチル化等の遺伝的素因を明らかにしない遺伝情報の解析では、「疫学研究に関する倫理指針」を遵守する。申請時には、遺伝子多型・生殖細胞突然変異等の遺伝的素因を明らかにする遺伝情報の解析は含まれないが、解析する必要がある場合には「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」を遵守する。臨床試験の計画に際しては「臨床研究に関する指針」を遵守する。動物実験については、実験動物倫理審査委員会の承認を得て、動物実験指針に従って実施する。

本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文等

研究開始以前のもので特記すべきもの

(雑誌論文)

1. Abe M, Ohira M, Kaneda A, Yagi Y, Yamamoto S, Kitano Y, Takato T, Nakagawara A and Ushijima T. CpG island methylator phenotype is a strong determinant of poor prognosis in neuroblastomas. **Cancer Res**, 65: 828-834, 2005.
2. Maekita T, Nakazawa K, Mihara M, Nakajima T, Yanaoka K, Iguchi M, Arai K, Kaneda A, Tsukamoto T, Tatematsu M, Tamura G, Saito D, Sugimura T, Ichinose M and Ushijima T. High levels of aberrant DNA methylation in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosae and its possible association with gastric cancer risk. **Clin Cancer Res**, 12: 989-995, 2006.
3. Abe, M, Watanabe, N, McDonell, N, Takato, T, Ohira, M, Nakagawara, A and Ushijima, T. Identification of genes targeted by CpG island methylator phenotype in neuroblastomas, and their possible integrative involvement in poor prognosis. **Oncology**, 74: 50-60, 2008.
4. Niwa T, Tsukamoto T, Toyoda T, Mori A, Tanaka H, Maekita T, Ichinose M, Tatematsu M and Ushijima T. Inflammatory processes triggered by *Helicobacter pylori* infection cause aberrant DNA methylation in gastric epithelial cells. **Cancer Res**, 70: 1430-1440, 2010.
5. Niwa T, Toyoda T, Tsukamoto T, Mori A, Tatematsu M and Ushijima T. Prevention of *Helicobacter pylori*-induced gastric cancers in gerbils by a DNA demethylating agent. **Cancer Prev Res**, 6: 263-270, 2013.
6. Kim JG, Takeshima H, Niwa T, Rehnberg E, Shigematsu Y, Yoda Y, Yamashita S, Kushima R, Maekita T, Ichinose M, Katai H, Park WS, Hong YS, Park CH and Ushijima T. Comprehensive DNA methylation and

extensive mutation analyses reveal an association between the CpG island methylator phenotype and oncogenic mutations in gastric cancers. **Cancer Lett**, 330: 33-40, 2013.

7. Asada K, Watanabe N, Nakamura Y, Ohira M, Westermann F, Schwab M, Nakagawara A and Ushijima T. Stronger prognostic power of the CpG island methylator phenotype than methylation of individual genes in neuroblastomas. **Jpn J Clin Oncol**, 43: 641-645, 2013.

(書籍)

該当無し

(知的財産権)

該当無し

(政策提言 (寄与した指針等))

該当無し

(その他)

該当無し

第1年次

(雑誌論文)

- ・ 国立がん研究センター研究開発費による成果であることが記載されているもの
【研究内容に即したのもの】
 1. Asada K, Nakajima T, Shimazu T, Yamamichi N, Maekita T, Yokoi C, Oda I, Ando T, Yoshida T, Nanjo S, Fujishiro M, Gotoda T, Ichinose M, Ushijima T. Demonstration of the usefulness of epigenetic cancer risk prediction by a multicentre prospective cohort study. **Gut**, 64: 388-396, 2015.
 2. Yoda Y, Takeshima H, Niwa T, Kim JG, Ando T, Kushima R, Sugiyama T, Katai H, Noshiro H, Ushijima T. Integrated analysis of cancer-related pathways affected by genetic and epigenetic alterations in gastric cancer. **Gastric Cancer**, 18: 65-76, 2015.
【本研究費が論文の研究内容に間接的に貢献したもの】
 3. Takeshima H, Wakabayashi M, Hattori N, Yamashita S, Ushijima T. Identification of coexistence of DNA methylation and H3K27me3 specifically in cancer cells as a promising target for epigenetic therapy. **Carcinogenesis**, 36: 192-201, 2015.
- ・ 国立がん研究センター研究開発費による成果であることが記載はないが、関連するもの
 4. Mochizuki S, Uedo N, Oda I, Kaneko K, Yamamoto Y, Yamashina T, Suzuki H, Kodashima S, Yano T, Yamamichi N, Goto O, Shimamoto T, Fujishiro M, Koike K; and The SAFE Trial Study Group. Scheduled second-look endoscopy is not recommended after endoscopic submucosal dissection for gastric neoplasms (the SAFE trial): a multicentre prospective randomised controlled non-inferiority trial. **Gut**, 64: 397-405, 2015.
 5. Takeshima H, Niwa T, Takahashi T, Wakabayashi M, Yamashita S, Ando T, Inagawa Y, Taniguchi H, Katai H, Sugiyama T, Kiyono T, Ushijima T. Frequent Involvement of chromatin remodeler alterations in gastric field cancerization. **Cancer Lett**, 357: 328-338, 2015.
 6. Hidaka A, Sasazuki S, Goto A, Sawada N, Shimazu T, Yamaji T, Iwasaki M, Inoue M, Noda M, Tajiri H, Tsugane S, for the, JSG. Plasma insulin, C-peptide and blood glucose and the risk of gastric cancer: The Japan Public Health Center-based prospective study. **Int J Cancer**, 136: 1402-1410, 2015.
 7. Yamamichi N, Hirano C, Shimamoto T, Minatsuki C, Takahashi Y, Nakayama C, Matsuda R, Fujishiro M, Konno-Shimizu M, Kato J, Kodashima S, Ono S, Niimi K, Mochizuki S, Tsuji Y, Sakaguchi Y, Asada-Hirayama I, Takeuchi C, Yakabi S, Kakimoto H, Wada R, Mitsushima T, Ichinose M, Koike K. Associated factors of atrophic gastritis diagnosed by double-contrast upper gastrointestinal barium x-ray radiography: a cross-sectional study analyzing 6,901 healthy subjects in Japan. **PLoS One**, 9: e111359, 2014.
 8. Shimazu T, Wakai K, Tamakoshi A, Tsuji I, Tanaka K, Matsuo K, Nagata C, Mizoue T, Inoue M, Tsugane S, Sasazuki S. Association of vegetable and fruit intake with gastric cancer risk among Japanese: a pooled analysis of four cohort studies. **Ann Oncol**, 25: 1228-33, 2014.

9. Yamada M, Fukagawa T, Nakajima T, Asada K, Sekine S, Yamashita S, Okochi-Takada E, Taniguchi H, Kushima R, Oda I, Saito Y, Ushijima T, Katai H. Hereditary diffuse gastric cancer in a Japanese family with a large deletion involving CDH1. **Gastric Cancer**, 17: 750-756, 2014.

(学会発表)

- Hattori N, Mori A, Asada K, Kawamoto H, Ushijima T. Development of DNA Demethylating Therapy for Neuroblastoma. 第37回日本分子生物学会年会, 2014年12月. (横浜)
10. Shimazu T, Wakai K, Tamakoshi A, Tsuji I, Tanaka K, Matsuo K, Nagata C, Inoue M, Tsugane S, Sasazuki S. Association of vegetable and fruit intake with gastric cancer risk: A pooled analysis of four cohort studies. 第73回日本癌学会学術総会, 2014年9月. (横浜)

(書籍)

該当無し

(知的財産権)

該当無し

(政策提言 (寄与した指針等))

該当無し

(その他)

該当無し

第2年次

(雑誌論文)

- ・ 国立がん研究センター研究開発費による成果であることが記載されているもの
【研究内容に即したもの】
 1. Mori G, Nakajima T, Asada K, Shimazu T, Yamamichi N, Maekita T, Yokoi C, Fujishiro M, Gotoda T, Ichinose M, Ushijima T and Oda I. Incidence of and risk factors for metachronous gastric cancer after endoscopic resection and successful *Helicobacter pylori* eradication: results of a large-scale, multicenter cohort study in Japan. **Gastric Cancer**, 19: 911-918, 2016.
- 【本研究費が論文の研究内容に間接的に貢献したもの】
 2. Yoshida S, Yamashita S, Niwa T, Mori A, Ito S, Ichinose M and Ushijima T. Epigenetic inactivation of *FAT4* contributes to gastric field cancerization. **Gastric Cancer**, 20: 136-145, 2017.
 3. Shimazu T, Asada K, Charvat H, Kusano C, Otake Y, Kakugawa Y, Watanabe H, Gotoda T, Ushijima T and Tsugane S. Association of gastric cancer risk factors with DNA methylation healthy Japanese: a cross-sectional study. **Carcinogenesis**, 36: 1291-1298, 2015.
- ・ 国立がん研究センター研究開発費による成果であることが記載はないが、関連するもの
 4. Yamamichi N, Hirano C, Ichinose M, Takahashi Y, Minatsuki C, Matsuda R, Nakayama C, Shimamoto T, Kodashima S, Ono S, Tsuji Y, Niimi K, Sakaguchi Y, Kataoka Y, Saito I, Asada-Hirayama I, Takeuchi C, Yakabi S, Kaikimoto H, Matsumoto Y, Yamaguchi D, Kageyama-Yahara N, Fujishiro M, Wada R, Mitsushima T and Koike K. Atrophic gastritis and enlarged gastric folds diagnosed by double-contrast upper gastrointestinal barium X-ray radiography are useful to predict future gastric cancer development based on the 3-year prospective observation. **Gastric Cancer**, 19: 1016-1022, 2016.
 5. Kataoka Y, Tsuji Y, Sakaguchi Y, Kodashima S, Yamamichi N, Fujishiro M and Koike K. Preventing esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection: steroid injection and shielding with polyglycolic acid sheets and fibrin glue. **Endoscopy**, 47 Suppl 1: E473-474, 2015.
 6. Ono S, Sakaguchi Y, Tsuji Y, Kodashima S, Yamamichi N, Fujishiro M and Koike K. Foam plumbage: a novel technique for optimal fixation of polyglycolic acid sheets positioned using "clip and pull" after esophageal endoscopic submucosal dissection. **Endoscopy**, 47 Suppl 1 UCTN: E435-436, 2015.

7. Yamamichi N, Hirano C, Takahashi Y, Minatsuki C, Nakayama C, Matsuda R, Shimamoto T, Takeuchi C, Kodashima S, Ono S, Tsuji Y, Fujishiro M, Wada R, Mitsushima T and Koike K. Comparative analysis of upper gastrointestinal endoscopy, double-contrast upper gastrointestinal barium X-ray radiography, and the titer of serum anti-*Helicobacter pylori* IgG focusing on the diagnosis of atrophic gastritis. **Gastric Cancer**,19: 670-675, 2016.
8. Okushin K, Takahashi Y, Yamamichi N, Shimamoto T, Enooku K, Fujinaga H, Tsutsumi T, Shintani Y, Sakaguchi Y, Ono S, Kodashima S, Fujishiro M, Moriya K, Yotsuyanagi H, Mitsushima T and Koike K. *Helicobacter pylori* infection is not associated with fatty liver disease including non-alcoholic fatty liver disease: a large-scale cross-sectional study in Japan. **BMC Gastroenterol**, 15: 25, 2015.
9. Yamamichi N, Shimamoto T, Takahashi Y, Sakaguchi Y, Kakimoto H, Matsuda R, Kataoka Y, Saito I, Tsuji Y, Yakabi S, Takeuchi C, Minatsuki C, Niimi K, Asada-Hirayama I, Nakayama C, Ono S, Kodashima S, Yamaguchi D, Fujishiro M, Yamaji Y, Wada R, Mitsushima T and Koike K. Trend and risk factors of diverticulosis in Japan: age, gender, and lifestyle/metabolic-related factors may cooperatively affect on the colorectal diverticula formation. **PLoS One**, 10: e0123688, 2015.
10. Tsuji Y, Fujishiro M, Kodashima S, Ono S, Niimi K, Mochizuki S, Asada-Hirayama I, Matsuda R, Minatsuki C, Nakayama C, Takahashi Y, Sakaguchi Y, Yamamichi N and Koike K. Polyglycolic acid sheets and fibrin glue decrease the risk of bleeding after endoscopic submucosal dissection of gastric neoplasms (with video). **Gastrointest Endosc**, 81: 906-912, 2015.
11. Sakaguchi Y, Tsuji Y, Ono S, Saito I, Kataoka Y, Takahashi Y, Nakayama C, Shichijo S, Matsuda R, Minatsuki C, Asada-Hirayama I, Niimi K, Kodashima S, Yamamichi N, Fujishiro M and Koike K. Polyglycolic acid sheets with fibrin glue can prevent esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection. **Endoscopy**, 47: 336-340, 2015.
12. Charvat H, Sasazuki S, Inoue M, Iwasaki M, Sawada N, Shimazu T, Yamaji T and Tsugane S; JPHC Study Group. Prediction of the 10-year probability of gastric cancer occurrence in the Japanese population: the JPHC study cohort II. **Int J Cancer**, 138: 320-331, 2016.
13. Ma E, Sasazuki S, Shimazu T, Sawada N, Yamaji T, Iwasaki M, Inoue M and Tsugane S. Reactive oxygen species and gastric cancer risk: a large nested case-control study in Japan. **Eur J Epidemiol**, 30: 589-594, 2015.
14. Moribata K, Kato J, Iguchi M, Nakachi K, Maeda Y, Shingaki N, Niwa T, Deguchi H, Inoue I, Maekita T, Tamai H and Ichinose M. Endoscopic features associated with development of metachronous gastric cancer in patients who underwent endoscopic resection followed by *Helicobacter pylori* eradication. **Dig Endosc**, 28: 434-442, 2016.
15. Fukatsu K, Kato J, Niwa T, Iguchi M, Muraki Y, Maekita T, Inoue I, Tamai H, Deguchi H, Motibata K, Nakamura Y, Murata S and Ichinose M. Microscopic invasion patterns and epithelial cell-phenotypes in early gastric cancer with submucosal invasion. **J Cytol Histol**, 6: 6, 2015.

(学会発表)

1. 牛島俊和. 生活履歴を刻むエピゲノム. 第29回日本医学会総会 2015 関西, 2015年4月. (京都)
2. 前田将宏. 活性化胃がん関連線維芽細胞には多くのエピジェネティック変化が存在する. 第9回日本エピジェネティクス研究会年会, 2015年5月. (東京)
3. Mori G. Incidence and risk factors of metachronous gastric cancer after endoscopic resection for early gastric cancer and successful *Helicobacter pylori* eradication : results from a large-scale, multicenter cohort study in Japan. DDW2015, Washington DC, May, 2015.
4. 竹島秀幸. Tet3 is down-regulated by chronic inflammation, potentially via induction of multiple microRNAs. 第40回内藤コンファレンス, 2015年9月. (札幌)
5. 牛島俊和. Multiple pathways, highly diverse among individual cells, are normalized by epigenetic therapy. 第74回日本癌学会学術総会, 2015年10月. (名古屋)
6. 前田将宏. 活性化胃がん関連線維芽細胞には多くのエピジェネティック異常が存在する. 第26回日本消化器癌発生学会総会, 2015年11月. (米子)
7. 竹島秀幸. 慢性炎症による Tet 遺伝子の抑制には、多数のマイクロ RNA が関与する. BMB2015 (第38回日本分子生物学会年会、第88回日本生化学会大会 合同大会), 2015年12月. (神戸)
8. 竹島秀幸, 牛島俊和. 慢性炎症による異常 DNA メチル化誘発の分子機構. 第32回日本毒性病理学会総会及び学術集会, 2016年1月. (香川)

9. 島津太一. 検診受診者における胃がんリスク要因と胃粘膜 DNA メチル化レベルとの関連. がん予防学術大会 2015 さいたま, 2015 年 6 月. (さいたま市)
10. Iguchi M, Kato J, Yamamoto Y, Nakachi K, Yoshida T, Maeda Y, Moribata K, Muraki Y, Deguchi H, Inoue I, Maekita T, Tamai H and Ichinose M. Extensive mucosal atrophy quantified by serum pepsinogen levels can predict metachronous gastric cancer development after endoscopic resection regardless of *Helicobacter pylori* eradication. DDW2015, Washington DC, May, 2015.
11. Moribata K, Iguchi M, Deguchi H, Maeda Y, Shingaki N, Niwa T, Inoue I, Maekita T, Tamai H, Kato J and Ichinose M. Predictive factors for metachronous gastric cancer after HP eradication in the post-ESD status. UEGW, Barcelona, Spain, 2015.
12. 吉田岳市, 加藤順, 一瀬雅夫. *H. pylori* 除菌後の胃癌発生リスク第 57 回日本消化器病学会大会, 2015 年 10 月. (東京)
13. 吉田岳市, 加藤順, 一瀬雅夫. *H. pylori* 感染胃炎と除菌後の胃がん発生-健常者の長期追跡研究-第 101 回日本消化器病学会総会, 2015 年 4 月. (仙台)

(書籍)

該当無し

(知的財産権)

該当無し

(政策提言 (寄与した指針等))

該当無し

(その他)

該当無し

第 3 年次

(雑誌論文)

- ・ 国立がん研究センター研究開発費による成果であることが記載されているもの
【研究内容に即したのもの】
 1. Maeda M, Nakajima T, Oda I, Shimazu T, Yamamichi N, Maekita T, Asada K, Yokoi C, Ando T, Yoshida T, Nanjo S, Fujishiro M, Gotoda T, Ichinose M and Ushijima T. High impact of methylation accumulation on metachronous gastric cancer: 5-year follow up of a multicentre prospective cohort study. **Gut**, online.
 2. Takeshima H, Niwa T, Toyoda T, Wakabayashi M, Yamashita S and Ushijima T. The degree of methylation burden is determined by the exposure period to carcinogenic factors. **Cancer Sci**, 108: 316-321, 2017.
- 【本研究費が論文の研究内容に間接的に貢献したもの】
 3. Okochi-Takada E, Hattori N, Ito A, Niwa T, Wakabayashi M, Kimura K, Yoshida M and Ushijima T. Establishment of a high-throughput detection system for DNA demethylating agents. **Epigenetics**, online.
- ・ 国立がん研究センター研究開発費による成果であることが記載はないが、関連するもの
 4. Iguchi M, Kato J, Fukatsu K, Yamamoto Y, Nakachi K, Yoshida T, Mori Y, Maeda Y, Moribata K, Shingaki N, Niwa T, Deguchi H, Inoue I, Maekita T, Tamai H and Ichinose M. Serum pepsinogen levels can quantify the risk of development of metachronous gastric cancer after endoscopic resection. **Int J Cancer**, 139: 1150-1156, 2016.
 5. Moribata K, Kato J, Iguchi M, Nakachi K, Maeda Y, Shingaki N, Niwa T, Deguchi H, Inoue I, Maekita T, Tamai H and Ichinose M. Endoscopic features associated with development of metachronous gastric cancer in patients who underwent endoscopic resection followed by *Helicobacter pylori* eradication. **Dig Endosc**, 28: 434-442, 2016.

6. Matsuda Y, Ishiwata T, Yoshimura H, Yamashita S, Ushijima T and Arai T. Systemic administration of small interfering RNA targeting human nestin inhibits pancreatic cancer cell proliferation and metastasis. **Pancreas**, 45: 93-100, 2016.
7. Kuboki Y, Yamashita S, Niwa T, Ushijima T, Nagatsuma A, Kuwata T, Yoshino T, Doi T, Ochiai A and Ohtsu A. Comprehensive analyses using next-generation sequencing and immunohistochemistry enable precise treatment in advanced gastric cancer. **Ann Oncol**, 27: 127-133, 2016.
8. Sasaki Y, Hamaguchi T, Yamada Y, Takahashi N, Shoji H, Honma Y, Iwasa S, Okita N, Takashima A, Kato K, Nagai Y, Taniguchi H, Boku N, Ushijima T and Shimada Y. Value of KRAS, BRAF, and PIK3CA Mutations and Survival Benefit from Systemic Chemotherapy in Colorectal Peritoneal Carcinomatosis. **Asian Pac J Cancer Prev**, 17: 539-543, 2016.
9. Nakamura T, Tateishi K, Niwa T, Matsushita Y, Tamura K, Kinoshita M, Tanaka K, Fukushima S, Takami H, Arita H, Kubo A, Shuto T, Ohno M, Miyakita Y, Kocalkowski S, Sasayama T, Hashimoto N, Maehara T, Shibui S, Ushijima T, Kawahara N, Narita Y and Ichimura K. Recurrent mutations of CD79B and MYD88 are the hallmark of primary central nervous system lymphomas. **Neuropathol Appl Neurobiol**, 42: 279-290, 2016.
10. Ichimura K, Fukushima S, Totoki Y, Matsushita Y, Otsuka A, Tomiyama A, Niwa T, Takami H, Nakamura T, Suzuki T, Fukuoka K, Yanagisawa T, Mishima K, Nakazato Y, Hosoda F, Narita Y, Shibui S, Yoshida A, Mukasa A, Saito N, Kumabe T, Kanamori M, Tominaga T, Kobayashi K, Shimizu S, Nagane M, Iuchi T, Mizoguchi M, Yoshimoto K, Tamura K, Maehara T, Sugiyama K, Nakada M, Sakai K, Kanemura Y, Nonaka M, Asai A, Yokogami K, Takeshima H, Kawahara N, Takayama T, Yao M, Kato M, Nakamura H, Hama N, Sakai R, Ushijima T, Matsutani M, Shibata T, Nishikawa R and The Intracranial Germ Cell Tumor Genome Analysis Consortium. Recurrent neomorphic mutations of MTOR in central nervous system and testicular germ cell tumors may be targeted for therapy. **Acta Neuropathol**, 131: 889-901, 2016.
11. Sekine S, Yamashita S, Tanabe T, Hashimoto T, Yoshida H, Taniguchi H, Kojima M, Shinmura K, Saito Y, Hiraoka N, Ushijima T and Ochiai A. Frequent PTPRK-RSPO3 fusions and RNF43 mutations in colorectal traditional serrated adenoma. **J Pathol**, 239: 133-138, 2016.
12. Abe M, Yamashita S, Mori Y, Abe T, Saijo H, Hoshi K, Ushijima T and Takato T. High-risk oral leukoplakia is associated with aberrant promoter methylation of multiple genes. **BMC Cancer**, 16: 350, 2016.
13. Kishino T, Niwa T, Yamashita S, Takahashi T, Nakazato H, Nakajima T, Igaki H, Tachimori Y, Suzuki Y and Ushijima T. Integrated analysis of DNA methylation and mutations in esophageal squamous cell carcinoma. **Mol Carcinogenesis**, 55: 2077-2088, 2016.
14. Nakamura T, Yamashita S, Fukumura K, Nakabayashi J, Tanaka K, Tamura K, Tateishi K, Kinoshita M, Fukushima S, Takami H, Fukuoka K, Yamazaki K, Matsushita Y, Ohno M, Miyakita Y, Shibui S, Kubo A, Shuto T, Kocalkowski S, Yamanaka S, Mukasa A, Sasayama T, Mishima K, Maehara T, Kawahara N, Nagane M, Narita Y, Mano H, Ushijima T and Ichimura K. Genome-wide DNA methylation profiling identifies primary central nervous system lymphoma as a distinct entity different from systemic diffuse large B-cell lymphoma. **Acta Neuropathol**, 133: 321-324, 2017.
15. Fukushima S, Yamashita S, Kobayashi H, Takami H, Fukuoka K, Nakamura T, Yamasaki K, Matsushita Y, Nakamura H, Totoki Y, Kato M, Suzuki T, Mishima K, Yanagisawa T, Mukasa A, Saito N, Kanamori M, Kumabe T, Tominaga T, Nagane M, Iuchi T, Yoshimoto K, Mizoguchi M, Tamura K, Sakai K, Sugiyama K, Nakada M, Yokogami K, Takeshima H, Kanemura Y, Matsuda M, Matsumura A, Kurozumi K, Ueki K, Nonaka M, Asai A, Kawahara N, Hirose Y, Takayama T, Nakazato Y, Narita Y, Shibata T, Matsutani M, Ushijima T, Nishikawa R, Ichimura K on behalf of The Intracranial Germ Cell Tumor Genome Analysis Consortium (The iGCT Consortium). Genome-wide methylation profiles in primary intracranial germ cell tumors indicate a primordial germ cell origin for germinomas. **Acta Neuropathol**, 133: 445-462, 2017.

(学会発表)

1. 岩部純, 小柳和夫, 井垣弘康, 日月裕司. 食道浸潤 20mm 以上の Siewert Type II 腺癌切除例と食道浸潤 20mm 未満の Siewert Type II および Siewert Type I との比較. 第 116 回日本外科学会定期学術集会, 2016 年 4 月. (大阪)
2. Ushijima T. Epigenetic field formation by chronic inflammation, and its application to precision risk diagnosis. Symposium "Clinical Epigenetics" at DKFZ 7th General Alumni Meeting 2016. Heidelberg, June, 2016.
3. 岩部純, 山下聡, 岸野貴賢, 高橋崇真, 前田将宏, 若林美香, 永野玲子, 中島健, 井垣弘康, 日月裕司, 牛島俊和. 食道扁平上皮癌の根治的放射線療法に対する予測マーカー. 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016 年 10 月. (横浜)

4. Ushijima T. Precision cancer risk diagnosis using methylation and mutation burdens in normal tissues. The 5th International Conference on Laboratory Medicine of Wenzhou Medical University. Wenzhou, October, 2016.
5. 竹島秀幸, 丹羽透, 飯田直子, 若林美香, 山下聡, 牛島俊和. 慢性炎症による Tet 遺伝子の発現抑制と異常 DNA メチル化誘発. 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016 年 11 月-12 月. (横浜)
6. Ushijima T. Precision cancer risk diagnosis using methylation and mutation burdens in normal tissues. The 21st Japan-Korea Cancer Research Workshop: Towards collaborative cancer research between Japan and Korea: from Genes to precision medicine. Goyang, December, 2016.
7. Zong L, Hattori N, Seto Y, Ushijima T. Identification of lncRNAs Involved in the Sensitivity to DNA Demethylation Therapy. 第 89 回日本胃癌学会総会, 2017 年 3 月. (広島)
8. Shimazu T. Genetic cancer risk factors and DNA methylation levels in gastric mucosa of healthy Japanese. 26th Seoul International Cancer Symposium. Seoul, June, 2016.
9. Hidaka A. Genetic polymorphisms and gastric cancer risk: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. 26th Seoul International Cancer Symposium. Seoul, June, 2016.
10. Charvat H. Development and internal validation of a prognostic model: the example of gastric cancer in the Japanese population. 26th Seoul International Cancer Symposium. Seoul, June, 2016.

(書籍)

該当無し

(知的財産権)

該当無し

(政策提言 (寄与した指針等))

該当無し

(その他)

該当無し