

(平成 28 年度研究報告書)

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。

平成 28 年度研究経費

19,837 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	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	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可否かを、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り、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）。

(第 3 年評価時点の実績要点)

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、慢性炎症シグナルによる *Tet* を標的とするマイクロ RNA の発現上昇、*Tet* 遺伝子の発現低下が DNA メチル化異常誘発に重要であることを示した。

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。

第 3 年次

(到達目標)

1. 第 2 年次に確立したマウスでの DNA メチル化異常誘発モデルを用いて、エピジェネティック異常蓄積の分子機構を解明し、がん予防法開発の基盤を作る。
2. エピジェネティックリスク診断研究のため、大規模患者コホート（826 名）を維持する。異時性多発胃がん発生の追跡を継続し、5 年間の追跡結果を用いて最終解析を行う。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. エピジェネティック治療研究において、動物モデルを用いた前臨床研究を完了し、胃がんなど固形がんにおける第 I/II 相試験の実施を可能とする。

(年次評価時点の実績要点)

1. エピジェネティック予防の研究

- ・ 慢性炎症による DNA メチル化異常の誘発には、DNA 脱メチル化に関与する *Tet* 遺伝子の発現抑制が重要であることを示した。

- ・ そのメカニズムとして、*Tet* を標的とするマイクロ RNA の発現上昇が関与することを示した。
2. エピジェネティック診断の研究
 - ・ 大規模患者コホートについて最終解析を実施、「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多施設共同臨床研究により確立した。
 - ・ 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、骨肉腫でのエピジェネティック異常の解明や大腸がん前がん病変でのゲノム異常の解明につなげた。
 3. エピジェネティック治療の研究
 - ・ 移植腫瘍を用いて、胃がんにおけるエピジェネティック薬の抗がん剤耐性解除効果が認められることを示した。

研究成果と考察

第3年次評価時点

1. エピジェネティック予防の研究

フェリス菌に感染した C57BL/6J マウスの胃粘膜における *Tet* 遺伝子 (*Tet1*, *Tet2* 及び *Tet3*) の mRNA 発現レベルを測定した結果、フェリス菌感染の比較的早期において *Tet3* 遺伝子の発現低下が、比較的後期において *Tet1* 遺伝子及び *Tet2* 遺伝子の発現低下が認められた。これらの発現低下に伴い、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) 量の低下も認められた。従って、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、生物学的に意味があるものであることが示唆された。

慢性炎症による *Tet* 遺伝子発現低下の分子メカニズムを解明するために、フェリス菌感染により発現が上昇するマイクロ RNA を探索した結果、36 個のマイクロ RNA の発現上昇が認められた。これらのマイクロ RNA について、*Tet* 遺伝子を標的とする可能性をデータベース検索した結果、12 個のマイクロ RNA (*miR-16*, *miR-20a*, *miR-20b*, *miR-26a*, *miR-26b*, *miR-29c*, *miR-106b*, *miR-135b*, *miR-140*, *miR-142*, *miR-203* 及び *miR-222*) が同定された。次に、IL-1 β や TNF、一酸化窒素 (NO) などの刺激によりこれらのマイクロ RNA の発現が誘導されるか否かを明らかにするために、マイクロ RNA プロモーターを用いたルシフェラーゼアッセイをおこなった。その結果、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、*miR-26b* の発現が上昇することが明らかになった。

以上の結果から、1) 慢性炎症による DNA メチル化異常の誘発には、DNA 脱メチル化に関与する *Tet* 遺伝子の発現抑制が重要であること、2) そのメカニズムとして、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 の発現上昇が示された。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には、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

異時性多発胃がんの発生予測の多施設共同前向き研究では、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 例の追跡を継続し、新たに 10 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、3 年次解析時 [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), $P=0.032$] に証明した『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』というコンセプトを確立し、論文発表した [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。

また、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に対してゲノム・エピゲノム解析支援を行った。Infinium Human Methylation 450 BeadChip array を用いた DNA メチル化解析 (骨肉腫 6 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 105 例、脳腫瘍 163 例、大腸がん

リープ 96 例) 等の支援を行った。その結果、骨肉腫においても CpG アイランドメチル化形質を示す症例が存在し、エピジェネティック治療の有効性の指標になる可能性があること (研究所 稀少がん分野 浅野医師)、大腸がんの前がん病変である *Sessile serrated adenoma/polyp* の発生には、WNT 関連遺伝子の変異が関わる可能性があること (中央病院 病理・臨床検査科 関根博士) などを明らかにした。

3. エピジェネティック治療の研究

昨年度までに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 I/II 相試験を実施するための前臨床研究として重要で、基盤的な研究費により推進すべきものである。

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、解析する必要が生じた場合には「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

第3年次

- ・ 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. 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.
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】

- 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
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.
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.
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.

- 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.
- 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.
- 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, Kocialkowski 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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, Kocialkowski 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.
- 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.
- 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, 生島俊和. 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)

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.

竹島秀幸, 丹羽透, 飯田直子, 若林美香, 山下聡, 生島俊和. 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)

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.

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)

Shimazu T. Genetic cancer risk factors and DNA methylation levels in gastric mucosa of healthy Japanese. 26th Seoul International Cancer Symposium. Seoul, June, 2016.

Hidaka A. Genetic polymorphisms and gastric cancer risk: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. 26th Seoul International Cancer Symposium. Seoul, June, 2016.

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