

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 29 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390325

研究課題名(和文)次世代型統合的ゲノム解析による食道癌の治療効果予測アルゴリズム構築と分子標的探索

研究課題名(英文)Construction of predictive algorithm for therapeutic effect and exploration of molecular targets in esophageal cancer by the next-generation integrated genome analysis

研究代表者

井本 逸勢(橘逸勢)(IMOTO, ISSEI)

徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究部・教授

研究者番号：30258610

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,600,000円、(間接経費) 4,380,000円

研究成果の概要(和文)：食道扁平上皮癌(ESCC)の「個別化医療」実現のため、体系化されたプロトコールで治療された臨床検体と臨床情報を収集し、これらを対象に次世代シーケンサーとアレイによりオミックス(配列、コピー数、メチル化、発現)情報を抽出、統合することにより、分子マーカーを用いてESCCの悪性度や治療効果を予測するためのアルゴリズムを構築した。さらに統合データを用いて診断や治療の標的遺伝子候補の探索と同定を行い、ESCCのみならず他のがんでも、本アプローチが応用可能で有用であることを示した。

研究成果の概要(英文)：In order to make personalized medicine for esophageal squamous cell carcinoma (ESCC), omics data were obtained from tumor samples with detailed clinical data in patients with ESCC treated by sufficiently systematized protocols through next generation sequencing- and microarray-based methods, and integrated. Through this approach, we constructed algorithms to perform the estimation of malignancy and prognosis of ESCC using molecular markers. In addition we identified novel candidate genes for a diagnostic, prognostic, prophylactic and/or therapeutic target in ESCC as well as other cancers, indicating our approach to be useful and widely applicable for various types of cancers.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード：食道癌 ゲノム エピゲノム 遺伝子 トランスレーショナルリサーチ 次世代シーケンサー

1. 研究開始当初の背景

癌研究の分野では、ヒトゲノムプロジェクトの進行に伴い分子レベルでの病態解明を目指した網羅的解析が精力的に推進され、塩基配列やコピー数(ゲノム)、遺伝子発現(トランスクリプトーム)、蛋白発現(プロテオーム)をはじめ膨大なオミックス(Omics)情報が蓄積されてきた。2007年には次世代シーケンサーが登場して疾患ゲノム研究のビッグバンが起こり、癌研究分野でも2008年から始動した国際癌ゲノムコンソーシアム(International Cancer Genome Consortium; ICGC)など国際協調型大型プロジェクトの展開によって、小規模で従来型のアプローチでは検出が困難であった新規癌関連遺伝子異常の同定が期待され、実際に様々な成果を挙げている。その一方で、大規模配列解析能力と情報科学機能を備える拠点型研究でも、癌細胞において検出される膨大な数の Passenger 変異と真の Driver 変異とを区別することは容易でなく、統計的な解釈のみでは解決できないことも解ってきている。このため、個別研究では、次世代型アプローチで検出される病態との関連が不明な癌関連遺伝子候補とその異常の「癌化過程で鍵となるパスウェイ異常」における臨床的・生物学的意義を評価していくことが、今後癌の臨床応用において、これら遺伝子を標的にした各病型・各症例特異的な予防・診断・治療・治療効果予測など「個別化医療」を実現していく上できわめて重要であると考えられる。

研究代表者は、bacterial artificial chromosome(BAC)クローンを搭載した高精度・高密度アレイ CGH システム開発を実現し(特定領域研究:研究代表者、平成12年-21年)これを用いた潜在的ゲノムコピー数解析・エピゲノム解析を基盤に癌ゲノム解析研究を推進してきた。多くの報告が単に異常の記述に留まっていたのに対し、臨床的意義(遺伝子発現量の予後に与える影響)あるいは生物学的意義(遺伝子発現量の増加・抑制が癌細胞の悪性形質に与える影響)まで検討することで、個々の遺伝子の癌関連遺伝子としての意味付け(アノテーション)を行ってきた。しかし、細胞株を起点とした研究には数の制限、多様性の制限、形質によるグループ化が困難などの限界があった。

このため新たなアプローチとして、詳細な臨床情報を完備する高品質の臨床検体(治療前生検や手術標本、血液)を対象に、形質の違いに着目して、次世代型テクノロジーと数理情報解析とを駆使して、病態に関わるバイオマーカーの選択と組み合わせによる多角的悪性度予測、特に臨床的有用性を期待できる治療反応性予測アルゴリズム構築、ならびに治療抵抗症例での効果が期待できる新規治療標的分子探索を行うことを着想した。

2. 研究の目的

本研究は、食道扁平上皮癌(ESCC)の「個

別化医療」実現のため、詳細な臨床情報を付帯した高品位臨床検体を対象に、次世代型テクノロジーを駆使して抽出する Omics 情報を基盤に臨床情報と組み合わせた高度数理解析を行うことで、ESCC の新たな悪性度予測、特に各種治療の効果予測アルゴリズムを構築すると共に、分子標的治療を可能にする標的遺伝子候補とその異常を探索することを目的とする。構築されたアルゴリズムは、臨床の場で利用可能な手法に置き換えることを目指して修正されたうえで Validation されること、治療標的遺伝子候補は、in vitro で癌の病態との関連ならびにその分子機序まで検討して治療標的としての意義を明らかにすること等の過程を経ることで、本腫瘍の克服のための橋渡し研究の加速をめざす。

3. 研究の方法

以下の方法で進めることを計画した。

(1) ESCC臨床例からの臨床検体と派生するバイオリソース、臨床情報収集

体系化されたプロトコールで治療された ESCC 臨床例の登録、臨床材料の連結可能匿名化後のバンクへの保存、各種バイオリソースの抽出・保存、ならびに ESCC 臨床情報データベース作成を行う。得られる癌部・非癌部の組織は可能な限りマイクロダイセクションを行い純度の高い材料を得る。またパラフィン包埋された固定組織は、個別に切片として用いる以外に、組織アレイ作製に供する。臨床情報は、連結可能匿名化後情報解析に必要な情報を抽出しデータベースで管理する。

(2) ESCC臨床例の Omics 解析

ゲノム解析技術を集約し、情報解析に供される Omics 情報を臨床検体から得る。

網羅的遺伝子発現解析(miRNA、全エクソン解析によるスプライシング、exosomeを含む)

治療前生検検体ならびに手術時検体の癌部、非癌部からの網羅的 mRNA、miRNA の発現情報を、マイクロアレイや次世代シーケンサーを用いて取得する。血清から抽出される exosome 内の遺伝子に関しても、ESCC 細胞株培養液中に癌細胞から放出される exosome 内遺伝子を陽性コントロールにして検討する。

網羅的ゲノム配列解析とコピー数解析

全エクソンの塩基配列解析とコピー数解析を、次世代シーケンサーあるいは single nucleotide polymorphism(SNP)アレイや BAC アレイを用いて行う。解析は、癌部ならびに非癌部あるいは白血球由来正常細胞を対象に、ペアで比較し、配列やコピー数の情報解析は施設内のサーバー上に構築する独自のパイプラインで行う。

網羅的エピゲノム(DNAメチル化)解析

網羅的 DNA メチル化解析には、パイプライン処理 DNA を用いたアレイ解析あるいはメチル化 DNA を特異抗体で免疫沈降した後 CpG アイランドあるいはプロモーター領域特異的ゲノムアレイにハイブリダイズさせるアレイ解析で行う。

(3) ESCC臨床例のOmics情報と臨床情報とを基盤とする情報解析による治療効果アルゴリズムの構築とそのバリデーションならびに候補遺伝子の探索

得られたOmics情報と臨床情報とを統合し、ESCC症例の治療法に対する反応性予測因子あるいはその組み合わせの抽出を試みる。情報を統合した指標に置き換える、あるいは強力な既存因子と独立する因子を探索することでパラメータを減らし、反応性予測精度を高くする。さらに潜在的ESCC関連パスウェイの抽出から、パスウェイ異常の治療抵抗性との関連についても検討する。これらにより、新規の治療効果予測アルゴリズムを構築し、独立した検体での確認 (validation) を行う。

(4) 治療効果アルゴリズムの臨床応用を考慮した改変とそのバリデーション

得られたアルゴリズムの臨床応用を目指し、mRNAなどの発現はリアルタイムPCRや免疫染色、配列解析やDNAメチル化はリシーケンス法など、各因子の情報取得が容易な系に置き換える。必要に応じてcut off値の最適化や因子の入れ替えを行い、簡便で汎用性の有る治療効果予測アルゴリズムを構築し、独立した検体でvalidationを行う。

(5) 候補遺伝子関連遺伝子のタンパク発現解析とin vitro機能解析

異常が検出された治療標的遺伝子候補のうち、新規あるいは機能未知なものについて、ESCC組織におけるmRNAやタンパク発現確認と臨床因子との関連解析、あるいはin vitroでのESCC細胞株を用いた強制発現やノックダウンの細胞機能(増殖、遊走、浸潤能など)の変化から分子機序の解明を行う。これらにより、当該遺伝子の治療標的分子候補としての可能性を検討すると共に、機能上関連する分子群についても同様の解析を行う。

発現低下遺伝子でも治療効果予測に有用と考えられたものの生物学的意義やその分子機能に関して同様に検討し、得られる情報をESCCの病態形成の分子機序解明に供する。

4. 研究成果

(1) ESCC臨床例からの臨床検体と派生するバイオリソース、臨床情報収集

Omics 解析対象となる体系化されたプロトコルで治療された ESCC 臨床例についての凍結組織とパラフィン包埋組織の収集ならびに臨床情報データベース作成は、主に①術前化学療法または化学療法単独 (Docetaxicel + S-1 + Cisplatin)、②術前化学放射線療法または化学放射線療法単独 (同)、ならびに③化学放射線療法 (5-FU + Nedaplatin) を対象に、計 300 例を行った。これらの一部については、DNA・RNA の抽出や薄切標本作製などを行い、Omics データ取得に供した。さらに比較解析のために、同じ扁平上皮癌である子宮頸癌、口腔扁平上皮癌 (OSCC) 検体も収集した。

臨床検体に加えて、機能ゲノム解析に用い

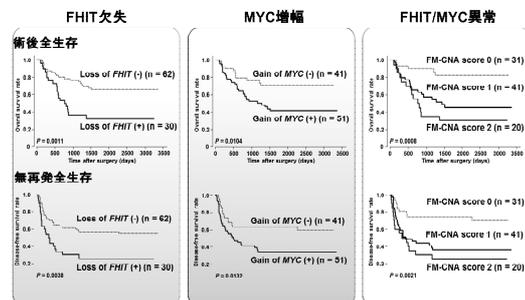
るため、ESCC細胞株もKYSEシリーズTEシリーズを含めて40種以上の収集を進め、それぞれ、DNA・RNA・タンパク抽出を行った。臨床検体で検出した遺伝子異常を持つ細胞株を用いて機能解析を行う際、ESCC細胞株のみで対応できない可能性を考え、細胞株に関しては、OSCCを含め、胃癌 (GC)、肝細胞癌 (HCC) 癌、大腸癌細胞株なども追加収集した。

当初予定したexosomeの検索は、腫瘍・病期特異性や感度が不十分で、細胞株培養上清を用いた検討結果と体液を用いた検討結果に乖離があり、アルゴリズムとして用いるマーカー探索とそのValidationには用いなかった。

(2) ESCC臨床例のOmics解析を起点とした診断遺伝子の検出とアルゴリズム開発

研究計画時より急速に技術革新とコスト低下が進んだことから、Omics データ取得とその統合解析に関して、次世代シーケンサーによる配列解析、アレイによるゲノムコピー数・DNAメチル化解析、次世代シーケンサー・アレイによる遺伝子発現解析、クロマチン免疫沈降解析 (ChIP-seq) の技術導入と情報解析パイプラインの整備を行い、統合解析が可能なシステムを構築した。実際に、これらを基盤に、実際に臨床検体と細胞株について、ゲノム・エピゲノム解析やmRNA/miRNA 遺伝子発現解析を進め、デジタルデータの収集を行った。これらの中から研究期間内にいくつかの成果が得られた。

癌でコピー数変化が高頻度で期待される108 遺伝子に対する BAC プローブを用い東京医科歯科大学で作製されたミニアレイによるアレイ CGH 解析を、45 例の ESCC 臨床検体で行った結果、術後の予後と有意に相関する BAC として 14 個が選択され、中でも MYC(8q24, 増幅)と FHIT(3p14 欠失)を含む 2 個の BAC が高い相関を示したことから、この 2 遺伝子単独あるいは組み合わせによる予後予測を試みた。定量 PCR (qPCR) による 2 遺伝子のコピー数解析系を作製し、アレイ CGH と比較して cut-off 値を決定した。これを、独立した 92 例の ESCC に適用して、予後との関連を検討した結果、MYC と FHIT の変異はいずれも全生存、無再発生存と相関し (図)、さらに両者の変異をいずれかを持っていると、多変量解



析でも病期 (Stage) とともに独立の予後因子となることが分かった。いずれかの変異の有無を用いた 5 年生存あるいは 5 年無再発生存についての予測能は、それぞれ感度 87.5%、79.6%、特異度 50%、52.6%、正確度 68.8%、68.5% と、まだ充分とは言えないが、他の因

子を加えることで、さらに高い診断能を持つアルゴリズム構築が可能であることが示唆された(発表論文14)。

ESCC 以外でも、DNA メチル化パターンによる腎癌や尿路癌の臨床病理学的特徴との相関、様々な癌種における特定の遺伝子のコピー数異常、異常メチル化、発現変化と予後との相関などの所見が得られた(発表論文2、3、13、16、26、など)。このことから、統合 Omics アプローチが、様々な癌において、診断や治療効果・予後予測のためのアルゴリズム開発に必要な分子マーカー探索に有用であることが示された。非癌部における DNA メチル化変化の検出など、今後の予防や超早期発見のマーカーにつながる結果も得られた(発表論文1)

(3) ESCC 臨床例の Omics 情報と臨床情報とを基盤とする情報解析による候補癌関連遺伝子の探索と機能解析

Omics 情報を用いた、新規の治療標的となり得る遺伝子の探索を進めるにあたり、細胞レベルでの迅速かつ安定的な遺伝子強制発現系ならびにノックアウト系を、レトロウイルスベクターならびにゲノム編集技術を導入することで、癌細胞株で確立し、個体レベルでも迅速ノックアウトの系を確認した。

ESCC では、メチル化ならびに次世代シーケンスデータの統合解析によるドライバー変異同定を継続して行い、いくつかの候補を同定できたものの、治療標的として選択されてくる遺伝子は研究期間内に得られなかった。

一方、同じアプローチで、口腔癌、乳癌、肝癌など ESCC 以外の腫瘍について、本解析アプローチが有用であることを確認した。口腔癌におけるエピジェネティックな発現抑制を受ける癌抑制型 miRNA (miR-218、発表論文24) などの複数の癌抑制 miRNA や、肝癌において異常高メチル化により発現抑制を受ける遺伝子 (MZB1、発表論文13) をはじめ複数の癌患遺伝子候補を、機能による裏付けを持つ新規癌関連遺伝子群として同定できた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 27 件)

Utsunomiya T, Shimada M, Morine Y, Tajima A, Imoto I. Specific molecular signatures of non-tumor liver tissues may predict a risk for development of hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci*. 2014 Apr 26. [Epub ahead of print] 査読有, doi: 10.1111/cas.12431.

Kikuchi R, Kikuchi Y, Tsuda H, Maekawa H, Kozaki KI, Imoto I, Tamai S, Shiotani A, Iwaya K, Sakamoto M, Sekiya T, Matsubara O. The expression and clinical significance of connective tissue growth factor in advanced head and neck squamous cell cancer. *Hum Cell*. 2014 Apr 4. [Epub ahead of print] 査読有,

<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs13577-014-0092-0>

Hosoda F, Arai Y, Okada N, Hiroko Shimizu H, Miyamoto M, Kitagawa N, Katai H, Taniguchi H, Yanagihara K, Imoto I, Inazawa J, Ohki M, Shibata T. Integrated genomic and functional analyses reveal glyoxalase I as a novel metabolic oncogene in human gastric cancer. *Oncogene*. 2014 Mar 24. [Epub ahead of print] 査読有, doi: 10.1038/onc.2014.57 Mitsui SN, Yasue A, Masuda K, Watanabe K, Horiuchi S, Imoto I, Tanaka E. Novel PAX9 mutations cause nonsyndromic tooth agenesis in Japanese patients. *J Dent Res*. 2014 93(3):245-249. 査読有,

doi: 10.1177/0022034513519801

Uno M, Saitoh Y, Mochida K, Tsuruyama E, Kiyono T, Imoto I, Inazawa J, Yuasa Y, Kubota T, Yamaoka S. NF- κ B inducing kinase, a central signaling 1 component of the non-canonical pathway of NF- κ B, contributes to ovarian cancer progression. *PLoS One*. 2014;9(2):e88347 査読有

,doi: 10.1371/journal.pone.0088347

Honda J, Matsuoka H, Hirose C, Nagao T, Yoshida T, Takahashi M, Imoto I, Sasa S. Early results of omitting completion axillary lymph node dissection in sentinel lymph node metastasis-positive breast cancer patients. *Advances Breast Cancer Res*. 2013;2:126-132. 査読有,doi: 10.4236/abcr.2013.24021

Masuda K, Kuwano Y, Nishida K, Rokutan K, Imoto I. NF90 in Posttranscriptional Gene Regulation and MicroRNA Biogenesis. *Int J Mol Sci*. 2013;14(8):17111-17121. 査読有, doi: 10.3390/ijms140817111

Sakane A, Abdallah AA, Nakano K, Honda K, Kitamura T, Imoto I, Matsushita N, Sasaki T. Junctional Rab13-binding protein (JRAB) regulates cell spreading via filamins. *Genes Cells*. 2013;18(9):810-822. 査読有, doi: 10.1111/gtc.12078

Kinoshita M, Numata S, Tajima A, Shimodera S, Imoto I, Ohmori T. Plasma total homocysteine is associated with DNA methylation in patients with schizophrenia. *Epigenetics*. 2013;8(6):584-590. 査読有, doi: 10.4161/epi.24621

Kinoshita M, Numata S, Tajima A, Shimodera S, Ono S, Imamura A, Iga JI, Watanabe S, Kikuchi K, Kubo H, Nakataki M, Sumitani S, Imoto I, Okazaki Y, Ohmori T. DNA methylation signatures of peripheral leukocytes in schizophrenia. *Neuromolecular Med*. 2013;15(1):95-101 査読有, doi: 10.1007/s12017-012-8198-6

Miyawaki Y, Imoto I, Tokairin Y, Kawada K, Nakajima Y, Nishikage T, Nagai K, Kajiwara M, Inazawa J, Kawano T. Esophageal squamous cell carcinoma developed 11 years after allogeneic bone marrow transplantation

for acute lymphatic leukemia. *Jpn J Clin Oncol.* 2013;43(1):69-73 査読有, doi: 10.1093/jjco/hys1

Kinoshita M, Numata S, Tajima A, Ohi K, Hashimoto R, Shimodera S, Imoto I, Itakura M, Takeda M, Ohmori T. Meta-analysis of association studies between DISC1 missense variants and schizophrenia in Japanese population. *Schizophr Res.* 2012;141(2-3): 271-273. 査読有, doi:10.1016/j.schres.2012.07.020

Matsumura S, Imoto I, Kozaki K, Matsui T, Muramatsu T, Furuta M, Tanaka S, Sakamoto M, Arii S, Inazawa J. Integrative array-based approach identifies MZB1 as a frequently methylated putative tumor-suppressor in hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2012;18(13):3541-3551. 査読有, doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-1007

Miyawaki Y, Kawauchi H, Ooi A, Eishi Y, Kawano T, Inazawa J, Imoto I* Genomic copy-number alterations of MYC and FHIT genes are associated with survival in esophageal squamous-cell carcinoma. *Cancer Sci.* 2012;103(8):1558-1662. 査読有, doi: 10.1111/j.1349-7006.2012.02329.x

Honda S, Hayashi S, Nakane T, Imoto I, Kurosawa K, Mizuno S, Okamoto N, Kato M, Yoshihashi H, Kubota T, Nakagawa E, Goto YI, Inazawa J. The incidence of hypoplasia of the corpus callosum in patients with dup (X)(q28) involving MECP2 is associated with the location of distal breakpoints. *Am J Med Genet A.* 2012;158A(6):1292-1303. 査読有, doi: 10.1002/ajmg.a.35321

Yamamoto S, Tsuda H, Honda K, Takano M, Tamai S, Imoto I, Inazawa J, Yamada T, Matsubara O. ACTN4 gene amplification and actinin-4 protein overexpression drive tumour development and histological progression in a high-grade subset of ovarian clear-cell adenocarcinomas. *Histopathology.* 2012;60(7):1073-1083. 査読有, doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.04163.x

Ono H, Imoto I, Kozaki K, Tsuda H, Matsui T, Kurasawa Y, Muramatsu T, Sugihara K, Inazawa J. SIX1 promotes epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer through ZEB1 activation. *Oncogene.* 2012;31(47): 4923-4934. 査読有, doi: 10.1038/onc.2011.646

Kurasawa Y, Kozaki K, Pimkhaokham A, Muramatsu T, Ono H, Ishihara T, Uzawa N, Imoto I, Amagasa T, Inazawa J. Stabilization of phenotypic plasticity through mesenchymal-specific DNA hypermethylation in cancer cells. *Oncogene.* 2012;31(15):1963-1974. 査読有, doi:10.1038/onc.2011.373.

Okamoto N, Hayashi S, Masui A, Kosaki R, Oguri I, Hasegawa T, Imoto I, Makita Y, Hata

A, Moriyama K, Inazawa J. Deletion at chromosome 10p11.23-p12.1 defines characteristic phenotypes with marked midface retrusion. *J Hum Genet.* 2012;57(3): 191-196. 査読有, doi: 10.1038/jhg.2011.154

Honda S, Satomura S, Hayashi S, Imoto I, Nakagawa E, Goto Y, Inazawa J; Japanese Mental Retardation Consortium. Concomitant microduplications of MECP2 and ATRX in male patients with severe mental retardation. *J Hum Genet.* 2012;57(1):73-77. 査読有, doi: 10.1038/jhg.2011.131

21 Hayashi S, Okamoto N, Chinen Y, Takanashi JI, Makita Y, Hata A, Imoto I, Inazawa J. Novel intragenic duplications and mutations of CASK in patients with mental retardation and microcephaly with pontine and cerebellar hypoplasia (MICPCH). *Hum Genet.* 2012; 131(1):99-110. 査読有, doi: 10.1007/s00439-011-1047-0

22 Ishihara T, Inoue J, Kozaki K, Imoto I, Inazawa J. HECT-type ubiquitin ligase ITCH targets lysosomal-associated protein multispansing transmembrane 5 (LAPTM5) and prevents LAPTM5-mediated cell death. *J Biol Chem.* 2011;286(51):44086-44094. 査読有, doi: 10.1074/jbc.M111.251694

23 Tsuruta T, Kozaki KI, Uesugi A, Furuta M, Hirasawa A, Imoto I, Susumu N, Aoki D, Inazawa J. miR-152 is a tumor suppressor microRNA that is silenced by DNA hypermethylation in endometrial cancer. *Cancer Res.* 2011;71(20):6450-6462. 査読有, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-0364

24 Uesugi A, Kozaki K, Tsuruta T, Furuta M, Morita K, Imoto I, Omura K, Inazawa J. The tumor suppressive microRNA miR-218 targets the mTOR component Rictor and inhibits AKT phosphorylation in oral cancer. *Cancer Res.* 2011;71(17):5765-5778. 査読有, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-0368

25 Matsui T, Miyamoto K, Kubo A, Kawasaki H, Ebihara T, Hata K, Tanahashi S, Ichinose S, Imoto I, Inazawa J, Kudoh J, Amagai M. SASPase regulates stratum corneum hydration through profilaggrin-to-filaggrin processing. *EMBO Mol Med.* 2011;3(6):320-333. 査読有, doi: 10.1002/emmm.201100140

26 Arai E, Wakai-Ushijima S, Fujimoto H, Hosoda F, Shibata T, Kondo T, Yokoi S, Imoto I, Inazawa J, Hirohashi S, Kanai Y. Genome-wide DNA methylation profiles in renal tumors of various histological subtypes and non-tumorous renal tissues. *Pathobiology.* 2011;78(1):1-9. 査読有, doi: 10.1159/000322072

〔学会発表〕(計 16件)

岡本伸彦、他. 次世代シーケンサー解析により診断した SENDA 小児例. 日本人

類遺伝学会第 58 回大会 2013 年 11 月 22 日・江陽グランドホテル(宮城県仙台市) 宇都宮徹、他.ゲノムワイドな DNA メチル化解析に基づく非 B 非 C 肝癌例の非癌部肝組織における DNA メチル化異常の特徴.第 72 回日本癌学会学術総会.2013 年 10 月 5 日・パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

梶浦耕一郎、他.ゲノムワイドな異常 DNA メチル化探索による新規メチル化標的喫煙関連肺腺癌抑制遺伝子の同定.第 72 回日本癌学会学術総会.2013 年 10 月 3 日・パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

Furuta M, et al. A tumor-suppressive microRNA cluster targets multiple cell cycle regulators in hepatocellular carcinoma 第 71 回日本癌学会学術総会 2012 年 9 月 20 日.ロイトン札幌(北海道札幌市)

Miyawaki Y, et al. Genomic copy-number alterations of MYC and FHIT genes are associated with survival in esophageal squamous-cell carcinoma 第 71 回日本癌学会学術総会 2012 年 9 月 20 日.ロイトン札幌(北海道札幌市)

Nishiyama N, et al. Copy number alterations in urothelial carcinomas: Their clinicopathological correlation with DNA methylation 第 71 回日本癌学会学術総会 2012 年 9 月 20 日.ロイトン札幌(北海道札幌市)

Hosoda F, et al. Genetic variations in primary breast cancer and its metastatic tumor. 第 71 回日本癌学会学術総会 2012 年 9 月 21 日.ロイトン札幌(北海道札幌市)

村松 聡、他.統合的アレイ解析による肝細胞がんの新規がん抑制遺伝子候補 PACAP の同定,2011 年 10 月 5 日.名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)

古田 繭子、他. Functional スクリーニングを用いた肝細胞癌抑制性 microRNA の同定, 第 70 回日本癌学会学術総会 2011 年 10 月 5 日.名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)

小西 博貴、他.食道癌におけるオートファジー関連遺伝子 ATG7 の不活性化, 第 70 回日本癌学会学術総会,2011 年 10 月 4 日.名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)

宮脇 豊、他.食道扁平上皮癌において高頻度に発現される新規癌関連プロトカドヘリン遺伝子の同定, 第 70 回日本癌学会学術総会, 2011 年 10 月 4 日.名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)

細田 文恵、他.胃がんにおける新規がん遺伝子グリオキサラーゼ の機能解析, 第 70 回日本癌学会学術総会,2011 年 10 月 4 日.名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)

上杉 篤史、他.機能的スクリーニングと DNA メチル化解析による口腔癌関連新規癌抑制遺伝子型 microRNA の検索, 第 70 回日本癌学会学術総会,2011 年 10 月 4 日.

名古屋国際会議場(愛知県名古屋市) 田嶋 敦、他.愛知がんセンター大規模病院疫学研究システムに基づく HLA クラス II アレルとピロリ菌感染に関する横断研究, 第 70 回日本癌学会学術総会, 2011 年 10 月 3 日.名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)

宇野 雅哉、他.卵巣癌細胞における恒常的 NF-kB 活性化と足場非依存症増殖能に対する NIK の寄与, 第 70 回日本癌学会学術総会, 2011 年 10 月 3 日.名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)

小野 宏晃、他.大腸癌において SIX1 は ZEB1 を介し上皮間葉転換を誘導する,第 70 回日本癌学会学術総会, 2011 年 10 月 3 日.名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)

〔図書〕(計 2 件)

井本逸勢、近代出版、メディカルサイエンス遺伝子検査学 IV 染色体検査法-1 染色体分染法-2 染色法、2011、185 ページ(69-72)

小崎健一、他、アークメディア、肝細胞癌の早期診断:画像と分子マーカー II 各論-2 分子マーカー-肝細胞癌関連 microRNA、2012、265 ページ(241-249)

〔その他〕

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・人類遺伝学ホームページ

<http://www.tokushima-u.ac.jp/med/culture/jinruiden/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

井本 逸勢(橋 逸勢)
(IMOTO ISSEI)(TACHIBANA ISSEI)
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授
研究者番号:30258610

(2)研究分担者

丹黒 章
(TANGOKU AKIRA)
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授
研究者番号:10197593

楊河 宏章
(YANAGAWA HIROAKI)
徳島大学・病院・准教授
研究者番号:50263827

(3)連携研究者

田嶋 敦(TAJIMA ATSUSHI)
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・准教授
研究者番号:10396864