

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K08647

研究課題名(和文) 難治性消化器癌におけるSET関連ヒストンメチル化修飾酵素の分子病理学的検討

研究課題名(英文) Molecular pathology of SET-related histone methyltransferase in refractory cancer

研究代表者

秋山 好光 (Akiyama, Yoshimitsu)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・講師

研究者番号：80262187

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、SETドメインを持つヒストンメチル化修飾因子(酵素)の発現と機能を難治性消化器癌で検討した。SETDB2タンパク質発現は胃癌組織の約40%で高く、かつその患者予後は有意に悪かった。胃癌細胞株でSETDB2を強制発現させると細胞増殖と浸潤能が亢進した。またSETDB2はH3K9のトリメチル化を介して癌抑制遺伝子WWOXとCADM1の発現を減少させた。以上よりSETDB2は機能的に癌促進的役割を持ち、癌の悪性度亢進に働くことが示唆された。胃癌でのヒストン修飾酵素PRMT6高発現および膵癌でのKDM6A発現低下も明らかにした。また臨床検体を用いたクロマチン免疫沈降法の条件確立を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

エピゲノム研究分野において、ヒストン修飾異常の解析が進んでいる。SETDB1やEZH2などのSETドメイン含有酵素の異常が多くの癌で報告され、その阻害剤の研究が進んでいる。SETDB2に関しては全く不明であったが、本研究でSETDB2の高発現、および癌促進的が明らかになったことで、今後、この酵素に着目した治療薬の開発につながると期待できる。臨床検体におけるヒストン修飾解析は培養細胞株に比べて困難であったが、本研究でその条件設定を行い癌組織でもヒストン修飾変化を解析できるようになった。

研究成果の概要(英文)：We focused on alterations of histone methyltransferases with SET domain in refractory cancer. Overexpression of SETDB2 was detected in approximately 40% of gastric cancer (GC), and the GC patients with SETDB2 overexpression significantly showed worse prognosis. SETDB2 overexpression in GC cells accelerated cell growth and invasiveness, and suppressed the expression levels of WWOX and CADM1, tumor suppressor genes, through histone H3K9 trimethylation changes. These data suggest that SETDB2 has oncogenic roles and plays an important role in malignant progression of GC. Overexpression of PRMT6 and loss of KDM6A were detected in refractory cancer as well. Finally, we optimized the condition of chromatin immunoprecipitation assay for the primary cancer tissues.

研究分野：分子腫瘍学

キーワード：エピジェネティクス エピゲノム ヒストン修飾 メチル化 難治性消化器癌 SETドメイン クロマチン免疫沈降法

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

難治性消化器癌にはスキルス胃癌や肝胆膵領域の癌があげられるが、その分子機構は不明な点が多い。難治性消化器癌の生物学的特徴は悪性度が高く、組織内多様性・不均一性 (heterogeneity) が存在することが知られている。病理学的解析において、胃癌組織を顕微鏡観察すると分化型と未分化型癌の混在が見受けられるなど、多様な組織像を示す症例を認めることが多い。また、組織内 heterogeneity は、癌の悪性度や癌幹細胞性との関与が強く、その多様性が治療を困難にしている。したがって、癌幹細胞および組織内 heterogeneity の発生・維持機構についての分子メカニズムの解明は喫緊の課題である。

エピジェネティック機構として、DNA メチル化、ヒストン修飾およびクロマチン再構築が知られている。現在までに多くの癌でこれらエピジェネティック因子の異常が報告され、癌の発生、進展において重要な役割を果たしている。一方、エピジェネティック異常による遺伝子発現調節機構は非常に複雑である。例えば、E-cadherin の発現には DNA メチル化異常とともにヒストンメチル化・アセチル化変化も密接に関与している。ヒストン修飾酵素(遺伝子)は複数存在しているため、どの修飾酵素がどの癌に重要なのか、それぞれの修飾酵素の機能の類似点や相違点があるのかなど、ヒストン修飾には多くの未解明な部分が残っている。

ヒストン修飾因子の中で、EZH2, MLL3/4, SETDB1 などのように SET ドメインと呼ばれる保存された領域を持つ遺伝子の変異や発現異常が様々な癌で検出されている。我々は科研費・基盤研究(C)(平成 24~27 年、代表 秋山好光)において、ヒストンリジンメチル化修飾遺伝子 SET7/9 の発現低下は未分化型胃癌で多いこと、および SET7/9 はがん抑制的機能を持つことを報告した (Akiyama et al. *Oncotarget*, 2016)。しかし、複数存在する SET 関連ヒストンメチル化修飾酵素(遺伝子)のどれが難治性消化器癌の発症に重要なのかはまだわかっていない。

DNA メチル化異常の解析は新鮮凍結標本やホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 切片から抽出した DNA を用いることが可能である。また、ヒストン修飾変化の解析には主にクロマチン免疫沈降法 (ChIP) が用いられ、培養細胞系の実験において多大な成果を上げている。しかし、臨床検体を用いる場合は ChIP 解析の工程において条件設定が難しいため、臨床検体でのヒストン修飾解析の成果は不十分である。凍結標本や FFPE 切片などの臨床検体を用いたヒストン修飾解析を容易に行う条件が可能となれば、分子病理学的研究の発展に大きく結びつくと考えられる。

本研究はヒストン修飾に着目して、分子病理学的観点から癌の悪性度、癌幹細胞性、組織内 heterogeneity を明らかにすることである。この研究は難治性消化器癌の発症、進展機構の分子レベルの解明にも発展し、この異常に基づくエピジェネティック創薬の開発への応用も期待できる。

2. 研究の目的

本研究の利点として、我々はこれまでに胃癌(スキルス胃癌)の他、肝癌、膵癌、胆管癌などの難治性癌の臨床検体を多数解析し、膨大な病理、遺伝子、タンパク質の解析結果を蓄積している。また SET7/9 や SUV39H1 などの SET ドメインを持つ酵素の異常を胃癌で検討してきた。本研究では、難治性癌における SET 関連ヒストンメチル化酵素(遺伝子)および他のヒストン修飾因子の発現と機能的役割を明らかにする。以下の3つを柱とする。

- (1) SETDB1 の異常は多くの癌で報告されているが、SETDB2 については全くわかっていない。そこで、胃癌を対象として SETDB2 の発現と機能を解析する。
- (2) 近年、SET 関連因子と結合するエピゲノム因子が複数明らかになってきた。例えば、KDM6A ヒストン脱メチル化酵素は SET ドメインを持つ MLL3 タンパク質と結合する。そこで、SET 関連因子との関与が示唆されているヒストン修飾因子群の異常を難治性癌で調べる。
- (3) 臨床検体を用いて ChIP 解析法の条件設定を行い、効率良くヒストン修飾変化を検出できる条件を決定する。

3. 研究の方法

(1) 対象： ヒト胃癌細胞 13 株、膵臓癌 4 株および胆管癌細胞 2 株を用いた。更に胃癌組織 204 例、膵癌組織 103 例、膵神経内分泌腫瘍 44 例と胆道癌 120 例のホルマリン固定パラフィン包埋切片を用いた。これらは東京医科歯科大学にて外科的に手術され、かつインフォームドコンセントが得られた症例であり、本研究は東京医科歯科大学倫理委員会にて承認されている。また、マウス実験は東京医科歯科大学にて承認された動物実験計画に基づいて行った。

(2) 免疫組織化学染色： SETDB2, PRMT6, KDM6A, ARID1A 他、複数のタンパク質発現について、それらの抗体を用いた免疫組織化学染色を行った。細胞数と発現強度をスコアリングし、陰性、弱陽性、中等度陽性、強陽性の4段階に分類し、中等度陽性以上を high 群、弱陽性以下を low 群とした。

(3) 遺伝子およびタンパク質発現解析： 細胞株と組織から RNA を抽出した。1~2 μ g の RNA を用いて SuperScript-III で cDNA 合成を行い、対象とする遺伝子の RT-PCR と定量的 RT-PCR を行った。コントロールは GAPDH を用いた。また、RIPA buffer を用いてタンパク質を抽出し、SDS-PAGE 後に、Western blot を行った。コントロールは α -Tubulin または GAPDH を用いた。

(4) 機能解析： 胃癌細胞株を用いて SETDB2 siRNA による発現抑制と発現ベクターによる SETDB2 の強制発現を行った。また膵癌や胆管癌細胞などでは Crispr/Cas9 法を用いて PRMT6, KDM6A, ARID1A のノックアウト細胞を作成した。これらの細胞株を用いて WST-8 細胞増殖ア

ッセイ、マトリゲルインベーションアッセイ、スフェア形成能解析を行った。更にヌードマウスへの移植実験により造腫瘍性を検討した。

(5) マイクロアレイ解析：(4)で作成した細胞株を用いてマイクロアレイ解析を行い、下流遺伝子の発現変化を網羅的に調べた。

(6) クロマチン免疫沈降法(ChIP: Chromatin immunoprecipitation)：細胞株をホルムアルデヒドで固定し、ソニケーションによる DNA の断片化を行った。SETDB2 などのヒストン修飾因子、およびメチル化関連タンパク質 H3K4me3, H3K9me3, H3K27me3 とアセチル化関連タンパク質 H3ac, H4ac の抗体を用いて免疫沈降を行い、ChIP 解析を行った。また、胆管癌組織からクロマチンタンパク質を抽出するための反応時間やソニケーションなどの条件設定を行った。

4. 研究成果

以下3つの研究を遂行した。

(1) 胃癌における SETDB2 発現の解析

胃癌組織における SETDB2 の免疫組織染色の結果、SETDB2 は正常胃粘膜上皮では検出されず、胃癌組織 72 症例中 30 症例(41.7%)の核に発現を認めた。臨床病理学的諸性状との関係では進行胃癌において SETDB2 の発現異常頻度が高く、患者予後が悪かった(図 1)。また SETDB2 は胃癌組織内で発現パターンが異なる場所が存在し、SETDB2 の組織内 heterogeneity 存在の可能性が示唆された。胃癌細胞株では、13 株中 4 株で SETDB2 高発現を認めた。機能的解析を行うため、SETDB2 siRNA 導入による発現抑制および発現ベクターによる強制発現系を構築した。SETDB2 を強制発現すると胃癌細胞の増殖および浸潤能が亢進したが(図 2)、発現抑制すると細胞の増殖と浸潤能は低下した。また SETDB2 はヒストン H3K9 のトリメチル化機能を持つことが示唆された。SETDB2 siRNA 導入後にマイクロアレイで発現変化した遺伝子を検索した結果、WWOX や CADM1 などの既知のがん抑制遺伝子や複数の癌関連遺伝子の発現が亢進した(図 3)。ChIP 解析により、SETDB2 は WWOX と CADM1 のプロモーター領域にリクルートされ、その領域特異的にヒストン H3K9 トリメチル化を亢進した(図 4)。胃癌組織においても細胞株の結果と同様に、SETDB2 と WWOX 発現は逆の発現パターンを示した。以上より、胃癌で高発現が認められた SETDB2 は癌促進的機能を持ち、標的癌抑制遺伝子の発現を抑制することを明らかにした (Nishikawaji, Akiyama et al. *Oncotarget*, 2016)。

現在は SETDB2 ノックアウト細胞株および安定発現細胞株を樹立して機能解析を継続中である。免疫沈降解析の結果、SETDB2 は EZH2 と複合体結合することがわかった。さらに SETDB2 高発現胃癌細胞株は癌幹細胞能も亢進しており、EZH2 関連阻害剤を処理すると増殖能が低下することが明らかになった(未発表)。同様に SET7/9 と SETDB1 の KO 細胞株樹立も進めている。

(2) ヒストン修飾因子の難治性消化器癌における異常解析

SET 関連タンパク質は様々なヒストン修飾因子と複合体形成して機能することが次第に明らかとなってきた。EZH2, SETDB1 や MLL3/4 は SETDB2, SET7/9 と同様に SET ドメインを持つヒストンリジンメチル化酵素として知られている。近年、MLL3 はヒストン脱メチル化酵素 KDM6A と結合してマクロファージからのインターロイキン産生に関与すること(Li, *J. Autoimmun*, 2017)、SETDB1 はヒストンシャペロン DAXX と複合体を作りテロメア維持に機能すること (Hoelper, *Nature Commun*, 2017) が報告された。またヒストンアルギニンメチル化酵素 PRMT6 は機能的に MLL と拮抗すること (Litt, *Biosci. Rep*, 2007)や EZH2 と結合すること(Stein, *PlosONE*, 2016)が知られている。既に EZH2

SET 関連タンパク質は様々なヒストン修飾因子と複合体形成して機能することが次第に明らかとなってきた。EZH2, SETDB1 や MLL3/4 は SETDB2, SET7/9 と同様に SET ドメインを持つヒストンリジンメチル化酵素として知られている。近年、MLL3 はヒストン脱メチル化酵素 KDM6A と結合してマクロファージからのインターロイキン産生に関与すること(Li, *J. Autoimmun*, 2017)、SETDB1 はヒストンシャペロン DAXX と複合体を作りテロメア維持に機能すること (Hoelper, *Nature Commun*, 2017) が報告された。またヒストンアルギニンメチル化酵素 PRMT6 は機能的に MLL と拮抗すること (Litt, *Biosci. Rep*, 2007)や EZH2 と結合すること(Stein, *PlosONE*, 2016)が知られている。既に EZH2

(2) ヒストン修飾因子の難治性消化器癌における異常解析

SET 関連タンパク質は様々なヒストン修飾因子と複合体形成して機能することが次第に明らかとなってきた。EZH2, SETDB1 や MLL3/4 は SETDB2, SET7/9 と同様に SET ドメインを持つヒストンリジンメチル化酵素として知られている。近年、MLL3 はヒストン脱メチル化酵素 KDM6A と結合してマクロファージからのインターロイキン産生に関与すること(Li, *J. Autoimmun*, 2017)、SETDB1 はヒストンシャペロン DAXX と複合体を作りテロメア維持に機能すること (Hoelper, *Nature Commun*, 2017) が報告された。またヒストンアルギニンメチル化酵素 PRMT6 は機能的に MLL と拮抗すること (Litt, *Biosci. Rep*, 2007)や EZH2 と結合すること(Stein, *PlosONE*, 2016)が知られている。既に EZH2

SET 関連タンパク質は様々なヒストン修飾因子と複合体形成して機能することが次第に明らかとなってきた。EZH2, SETDB1 や MLL3/4 は SETDB2, SET7/9 と同様に SET ドメインを持つヒストンリジンメチル化酵素として知られている。近年、MLL3 はヒストン脱メチル化酵素 KDM6A と結合してマクロファージからのインターロイキン産生に関与すること(Li, *J. Autoimmun*, 2017)、SETDB1 はヒストンシャペロン DAXX と複合体を作りテロメア維持に機能すること (Hoelper, *Nature Commun*, 2017) が報告された。またヒストンアルギニンメチル化酵素 PRMT6 は機能的に MLL と拮抗すること (Litt, *Biosci. Rep*, 2007)や EZH2 と結合すること(Stein, *PlosONE*, 2016)が知られている。既に EZH2

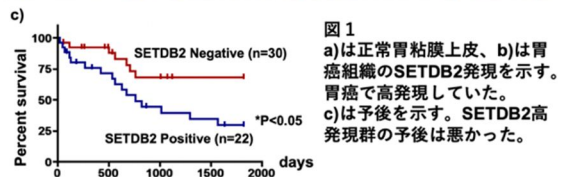
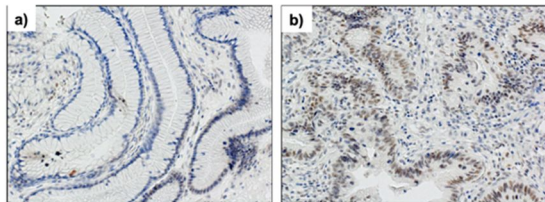


図 1 a)は正常胃粘膜上皮、b)は胃癌組織のSETDB2発現を示す。胃癌で高発現していた。c)は予後を示す。SETDB2高発現群の予後は悪かった。

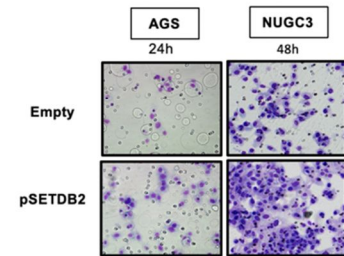


図2. SETDB2強制発現後の細胞浸潤の亢進

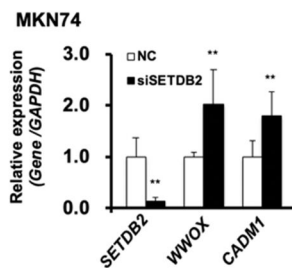


図3. SETDB2の発現抑制すると、WWOXとCADM1発現が亢進した

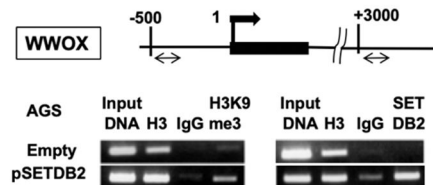


図4. ChIP解析により、SETDB2を強制発現するとWWOX遺伝子プロモーター領域にSETDB2はリクルートされ、H3K9me3レベルを亢進した

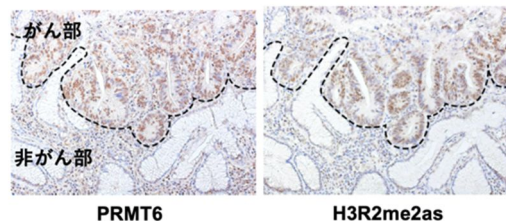


図5. 胃癌組織におけるH3R2me2asとPRMT6発現。胃癌組織で非がん部胃粘膜上皮に比べてヒストンH3アルギニン2ジメチル化(me2as)とPRMT6タンパク質の発現は共に強かった。

や SETDB1 の高発現は難治性消化器癌、脳腫瘍はじめ様々な癌で報告されているので、本研究では胃癌と膵臓癌での PRMT6, DAXX, KDM6A の発現と機能を調べた。

胃癌組織 133 例を用いて PRMT6 とヒストン H3 アルギニンメチル化(H3R2me2as と H3R2me2s)を調べた。その結果、70 例(52.6%)で PRMT6 高発現、68 例(51.1%)で H3R2me2as 高レベルを認め(図 5)、PRMT6 高発現群・H3R2me2as 高レベル群が有意に無再発生存期間と全生存期間が悪かった。H3R2me2s は、42 人(31.6%)で高レベルであったが、予後との相関はなかった。次に Crispr/Cas9 で PRMT6 をノックアウト(KO)した細胞株を樹立して、機能解析を行った。その結果、PRMT6 KO 細胞株は H3R2me2as レベルの低下と H3K4me3 レベルの上昇を認め、増殖能と遊走能、浸潤能、スフェア形成能の低下を認めた(図 6)。

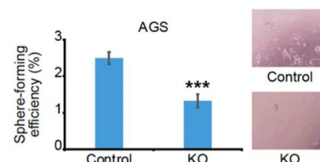


図6.PRMT6 KO細胞でのスフェア形成能

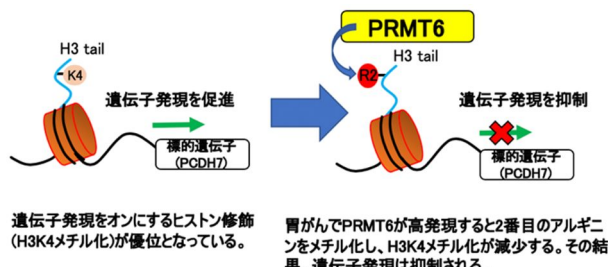


図7. PRMT6高発現と遺伝子発現抑制のメカニズム

マウス皮下腫瘍モデルでは、PRMT6 ノックアウトで腫瘍形成能の低下を認めた。マイクロアレイと ChIP 解析により、PRMT6 は癌抑制遺伝子 PCDH7 のプロモーター領域のヒストンアルギニンメチル化とリジンメチル化に関わることで、その遺伝子の発現抑制に働くことを明らかにした(図 7) (Okuno, Akiyama et al. *Carcinogenesis*, 2019)。

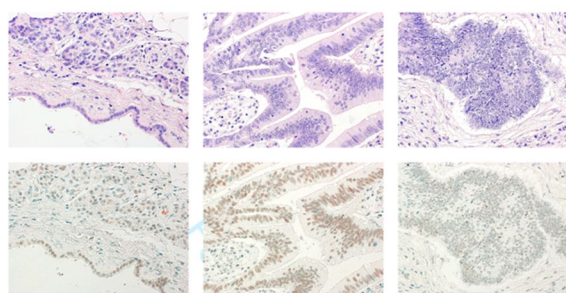


図8. 膵癌におけるヒストン脱メチル化酵素KDM6Aの発現消失
上はHE染色、下はKDM6A発現を示す。左の正常膵臓組織と中央の膵癌はKDM6A発現陽性だが、右はKDM6Aが消失している。

その他、膵癌と膵神経内分泌腫瘍でそれぞれ KDM6A と DAXX の発現低下を明らかにし、両者の癌抑制的機能を報告した(図 8) (Watanabe, Shimada, Akiyama et al. *Int J Cancer*, 2019, Ueda, Akiyama et al. *Endocr Relat Cancer*, 2018)。今後、これらヒストン修飾因子の異常と SET 関連酵素の関連性を検討する必要がある。

(3) 臨床検体を用いたクロマチン免疫沈降(ChIP)解析

本研究の目的には、臨床検体を用いたヒストン修飾解析法の構築も含まれる。ChIP 解析は一般的なヒストン修飾解析法であり、細胞株を用いた実験で広く使われている。しかし、臨床検体においてはその条件設定が難しく、ホルムアルデヒド処理条件(濃度や時間)による架橋形成状態の変化、クロマチン DNA の断片化条件などにより、実験結果が異なる場合がある。我々の研究では、クロマチン構成因子 ARID1A は胆道癌の 17.5% で発現低下していること、および幹細胞性遺伝子 ALDH1A1 の発現を負に制御していることを明らかにした(Yoshino, Akiyama, et al. *Carcinogenesis*, 2019, in press)。また Crispr/Cas9 による ARID1A KO 胆管癌細胞は、野生型細胞に比べて ALDH1A1 のプロモーター領域の H3K27 アセチル化レベルが高かった。そこで免疫組織染色法で確定した ARID1A 発現が陽性と陰性の胆管癌組織を用いて、

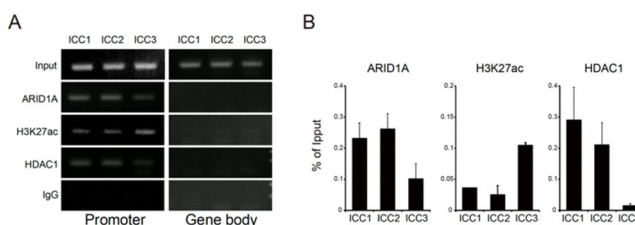


図9. 胆管癌組織を用いたALDH1A1遺伝子プロモーター領域のChIP解析
AはPCR, BはリアルタイムPCRを示す。ICC1とICC2は免疫組織染色でARID1A陽性/ALDH1A1陰性、ICC3はARID1A陰性/ALDH1A1陽性であった。ALDH1A1陽性ICC3はH3K27acレベルが強かった。

ARID1A の ALDH1A1 遺伝子プロモーター領域への結合状態と H3K27 アセチル化レベルを検証した。組織検体は術後-80 に保存した新鮮凍結標本を用いた。組織破碎におけるホモジナイズ法、ホルムアルデヒド処理時間(15, 20, 30 分)、および抽出クロマチン量と抗体量、反応時間を検討した(未発表)。その結果、ARID1A 発現陽性胆管癌では、ARID1A の ALDH1A1 遺伝子プロモーター領域ヘリクルートと H3K27 アセチル化の低下が PCR とリアルタイム PCR で検出できた。更にヒストンアセチル化酵素 HDAC1 の ALDH1A1 プロモーター領域へのリクルートも検出された(図 9)(Yoshino, Akiyama, et al. *Carcinogenesis*, in press)。今後、FFPE 切片を用いた ChIP 解析の条件設定を進める予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Watanabe S, Shimada S, Akiyama Y, Ishikawa Y, Ogura T, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Ban D, Kudo A, Yamaoka S, Tanabe M, Tanaka S.	4. 巻 145
2. 論文標題 Loss of KDM6A characterizes a poor prognostic subtype of human pancreatic cancer and potentiates HDAC inhibitor lethality.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 192-205
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ijc.32072. Epub 2018 Dec 30.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Yoshino J, Akiyama Y, Shimada S, Ogura T, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Ban D, Kudo A, Yamaoka S, Tanabe M, Tanaka S.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Loss of ARID1A induces a stemness gene ALDH1A1 expression with histone acetylation in the malignant subtype of cholangiocarcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Carcinogenesis	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/carcin/bgz179.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Okuno K, Akiyama Y, Shimada S, Nakagawa M, Tanioka T, Inokuchi M, Yamaoka S, Kojima K, Tanaka S.	4. 巻 40
2. 論文標題 Asymmetric dimethylation at histone H3 arginine 2 by PRMT6 in gastric cancer progression.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Carcinogenesis	6. 最初と最後の頁 15-26
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/carcin/bgy147	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Shimada S, Mogushi K, Akiyama Y, Furuyama T, Watanabe S, Ogura T, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Ban D, Kudo A, Arai S, Tanabe M, Wands JR, Tanaka S.	4. 巻 40
2. 論文標題 Comprehensive molecular characterization of liver cancer and inheritance of the phenotypic traits during tumor recurrence.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 EBioMedicine	6. 最初と最後の頁 457-470
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1016/j.ebiom.2018.12.058.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Fukamachi H, Kim S-K, Koh J, Lee HS, Sasaki Y, Yamashita K, Nishikawaji T, Shimada S, Akiyama Y, Byeon SJ, Bae D-H, Okuno K, Nakagawa M, Tanioka T, Inokuchi M, Kawachi H, Tsuchiya K, Kojima K, Tokino T, Eishi Y, Kim YS, Kim WH, Yuasa Y, Tanaka S.	4. 巻 38
2. 論文標題 A subset of diffuse-type gastric cancer is susceptible to mTOR inhibitors and checkpoint inhibitors.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Experimental & Clinical Cancer Research	6. 最初と最後の頁 127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13046-019-1121-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ueda H*, Akiyama Y*, Shimada S, Mogushi K, Matsumura S, Mitsunori Y, Aihara A, Ban D, Ochiai T, Kudo A, Tanabe M, Tanaka S. (*: equally contributed to work)	4. 巻 25
2. 論文標題 Tumor suppressor functions of DAXX through histone H3.3/H3K9me3 pathway in pancreatic neuroendocrine tumors.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Endocrine-Related Cancer	6. 最初と最後の頁 619-631
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/ERC-17-0328.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Chiyonobu N, Shimada S, Akiyama Y, Mogushi K, Itoh M, Akahoshi K, Matsumura S, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Ban D, Kudo A, Arie S, Suganami T, Yamaoka S, Ogawa Y, Tanabe M, Tanaka S.	4. 巻 188
2. 論文標題 FABP4 overexpression in intratumoral hepatic stellate cells within hepatocellular carcinoma with metabolic risk factors.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 American Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 1213-1224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2018.01.012.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shimada S, Akiyama Y, Mogushi K, Ishigami-Yuasa M, Nagasaki H, Fukamachi H, Yuasa Y, Tanaka S.	4. 巻 118
2. 論文標題 Identification of selective inhibitors for diffuse-type gastric cancer cells by screening of annotated compounds in preclinical models.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 British Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 972-984
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-018-0008-y.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ohata Y, Shimada S, Akiyama Y, Mogushi K, Nakao K, Matsumura S, Aihara A, Mitsunori Y, Ban D, Ochiai T, Kudo A, Arii S, Tanabe M, Tanaka S.	4. 巻 16
2. 論文標題 Acquired resistance with epigenetic alterations under long-term anti-angiogenic therapy for hepatocellular carcinoma.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Molecular Cancer Therapeutics	6. 最初と最後の頁 1155-1165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1535-7163.MCT-16-0728.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Gao D, Herman JG, Cui H, Jen J, Fuks F, Brock MV, Ushijima T, Croce C, Akiyama Y, Guo M.	4. 巻 9
2. 論文標題 Meeting Report of the Fifth International Cancer Epigenetics Conference in Beijing, China, October 2016.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Epigenomics	6. 最初と最後の頁 937-941
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2217/epi-2017-0030	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Oba A, Shimada S, Akiyama Y, Nishikawaji T, Mogushi K, Ito H, Matsumura S, Aihara A, Mitsunori Y, Ban D, Ochiai T, Kudo A, Asahara H, Kaida A, Miura M, Tanabe M, Tanaka S.	4. 巻 77
2. 論文標題 ARID2 modulates DNA damage response in human hepatocellular carcinoma cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Hepatology	6. 最初と最後の頁 942-951
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jhep.2016.12.026.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Diaz-Lagares A, Crujeiras AB, Lopez-Serra P, Soler M, Setien F, Goyal A, Sandoval J, Hashimoto Y, Martinez-Cardus A, Gomez A, Heyn H, Moutinho C, Espada J, Vidal A, Paules M, Galan M, Sala N, Akiyama Y, Marnez-Iniesta M, Farre L, Villanueva A, Gross M, Diederichs S, Guil S, Esteller M.	4. 巻 8113
2. 論文標題 Epigenetic inactivation of the p53-induced long noncoding RNA TP53 target 1 in human cancer.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America	6. 最初と最後の頁 7535-7544
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1608585113	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nishikawaji T, Akiyama Y*, Shimada S, Kojima K, Kawano T, Eishi Y, Yuasa Y, Tanaka S. (*Corresponding author)	4. 巻 7
2. 論文標題 Oncogenic roles of the SETDB2 histone methyltransferase in gastric cancer.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 67251-67265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.11625.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 秋山好光.	4. 巻 272
2. 論文標題 ヒストン修飾.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 週刊 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 10-16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 上田浩樹、秋山好光、田中真二.	4. 巻 16
2. 論文標題 脾神経内分泌腫瘍におけるDAXX/ATRX異常とクロマチン修飾変化.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 肝胆脾	6. 最初と最後の頁 1155-1165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計18件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 秋山 好光, 島田 周, 田中 真二.
2. 発表標題 胃癌におけるヒストンアルギニンメチル化タンパク質PRMT6の高発現は予後と悪性度に関与する.
3. 学会等名 第78日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 島田 周, 秋山 好光, 田中 真二.
2. 発表標題 肝細胞癌の分子生物学的および免疫学的分類.
3. 学会等名 第78日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 秋山 好光, 奥野 圭祐, 島田 周, 田中 真二.
2. 発表標題 胃癌の増殖、進展におけるPRMT6高発現とヒストンH3アルギニンジメチル化の関与.
3. 学会等名 第13回日本エピジェネティクス研究会年会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中 真二, 島田 周, 秋山 好光, 大庭 篤志, 渡辺 秀一, 奥野 圭祐, 水野 裕貴, 上田 浩樹, 吉野 潤, 菅原 了子, 小倉 俊郎, 小川 康介, 光法 雄介, 小野 宏晃, 伴 大輔, 工藤 篤, 大久保 憲一, 小嶋 一幸, 絹笠 祐介, 田邊 稔.
2. 発表標題 プレジジョン・メディシンの外科学への応用 ゲノム医療・ゲノム編集時代におけるプレジジョン免疫複合療法.
3. 学会等名 第119回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中真二、大庭篤志、島田周、秋山好光、小川康介、小野宏晃、光法雄介、伴大輔、工藤篤、田邊稔.
2. 発表標題 肝細胞癌における高頻度変異および特異的免疫サブタイプの解明と免疫precision medicine への展開.
3. 学会等名 第73 回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 島田周, 千代延記道, 秋山好光, 田中真二.
2. 発表標題 メタボリック関連肝癌の腫瘍内星細胞におけるFABP4 発現亢進の意義.
3. 学会等名 第77 回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 水野裕貴、島田 周、秋山好光、渡辺秀一、相田知海、小川康介、小野宏晃、光法雄介、伴 大輔、工藤 篤、山岡昇司、田中真二、田邊稔.
2. 発表標題 肝細胞癌においてDEPDC5 不活化は p 62 発現上昇を介してロイシン欠乏に対する抵抗性の獲得に寄与する.
3. 学会等名 第77 回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 秋山好光, 島田周, 田邊稔, 田中真二.
2. 発表標題 膵内分泌腫瘍においてDAXX はヒストンH3.3/H3K9 トリメチル化を介して癌抑制因子として働く.
3. 学会等名 第77 回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 深町博史, 西川路武人, 島田周, 秋山好光, 湯浅保仁, 土屋輝一郎, 田中真二.
2. 発表標題 低分化型胃がんは、形成過程の異なる2つのクラスターに分類できる.
3. 学会等名 第77 回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akiyama Y, Nishikawaji T, Shimada S, Yuasa Y, Tanaka S.
2. 発表標題 Molecular mechanisms of SETDB2 histone methyltransferase overexpression in gastric cancer.
3. 学会等名 第76回日本癌学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 秋山好光.
2. 発表標題 臨床で活用されているDNAメチル化診断技術とがんの早期発見・治療への期待.
3. 学会等名 がん早期診断の最新技術と実用化セミナー
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Akiyama Y, Nishikawaji T, Shimada S, Deng D, Kim WH, Zhu WG, Yuasa Y, Tanaka S.
2. 発表標題 Expression changes of the histone H3 lysine methyltransferase genes and their function in gastric cancer.
3. 学会等名 5th International Cancer Epigenetics Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Akiyama Y, Nishikawaji T, Shimada S, Sakamoto A, Deng D, Kim WH, Zhu WG, Yuasa Y, Tanaka S.
2. 発表標題 Reduced expression and its function of SET7/9, a histone methyltransferase gene, in gastric cancer.
3. 学会等名 The 35th Sapporo International Cancer Symposium (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Akiyama Y, Nishikawaji T, Shimada S, Sakamoto A, Yuasa Y, Tanaka S.
2. 発表標題 Reduced expression of SET7/9, a histone mono-methyltransferase, is associated with gastric cancer progression.
3. 学会等名 第75回日本癌学会総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Nishikawaji T, Akiyama Y, Shimada S, Yuasa Y, Tanaka S.
2. 発表標題 SETDB2 contributes to gastric cancer progression by deregulating the expression of tumor suppressor genes.
3. 学会等名 第75回日本癌学会総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 秋山好光、坂本鮎菜、島田周、湯浅保仁、田中真二.
2. 発表標題 マウス胃がん細胞株を用いたTwist1発現における複合的なエピゲノム制御機構の解明.
3. 学会等名 第10回日本エピジェネティクス研究会年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 西川路 武人, 秋山好光, 島田周, 湯浅保仁, 田中真二.
2. 発表標題 .胃がんにおけるヒストンメチル化酵素SETDB2の標的遺伝子に対する発現制御機構
3. 学会等名 第10回日本エピジェネティクス研究会年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Akiyama Y, Nishikawaji T, Shimada S, Yuasa Y, Tanaka S.
2. 発表標題 Expression changes of the histone methyltransferase genes, SETDB2, in gastric cancers.
3. 学会等名 26th Seoul International Cancer Symposium (国際学会)
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 秋山好光 (分担), 湯浅保仁	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 504
3. 書名 がん生物学イラストレイテッド 第2版, 渋谷正史, 湯浅保仁 / 編	

1. 著者名 秋山好光 (分担)	4. 発行年 2017年
2. 出版社 技術情報協会	5. 総ページ数 489
3. 書名 疾患・病態検査・診断法の開発	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	田中 真二 (Tanaka Shinji) (30253420)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授 (12602)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	島田 周 (Shimada Shu) (20609705)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・助教 (12602)	