

平成 22 年 6 月 11 日現在

研究種目：特定領域研究  
 研究期間：2005～2009  
 課題番号：17015013  
 研究課題名（和文） 胃の前がん病変およびがんの発生に関与する生体因子と生活習慣要因の探索  
 研究課題名（英文） Relationship between surrogate markers including DNA methylation and lifestyle factors in gastric carcinogenesis  
 研究代表者  
 湯浅 保仁（YUASA YASUHITO）  
 東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授  
 研究者番号：80111558

研究成果の概要（和文）：胃がん患者において、*CDX2*（ホメオドメインを持つ転写因子）、*BMP-2*（骨形成性タンパク質）、*CACNA2D3*（カルシウムチャンネル構成成分）など 6 遺伝子のメチル化頻度と生活習慣との関連を解析した。その結果、*CDX2* と *BMP-2* のメチル化頻度は緑茶摂取量と負の相関を示した。一方、*CACNA2D3* のメチル化頻度は、運動量の少ない患者では高かった。以上より、メチル化頻度は一部の生活習慣と関連していることがわかった。

研究成果の概要（英文）：Epigenetic silencing of genes by aberrant DNA methylation is recognized as a crucial component of the mechanism underlying tumorigenesis. We examined the methylation statuses of six tumor-related genes in 106 primary gastric carcinomas by methylation-specific PCR and compared them with the past lifestyles of the patients. Significant association was found between a decreased intake of green tea and methylation of *CDX2* and *BMP-2*. More physical activity was correlated with a lower methylation frequency of *CACNA2D3*. Thus, some epidemiological factors, such as green tea intake, could be important as to determination of the methylation statuses of selected genes and may influence the development of cancer, including that of the stomach.

交付決定額

(金額単位：円)

|         | 直接経費       | 間接経費 | 合計         |
|---------|------------|------|------------|
| 2005 年度 | 12,500,000 | 0    | 12,500,000 |
| 2006 年度 | 12,700,000 | 0    | 12,700,000 |
| 2007 年度 | 12,700,000 | 0    | 12,700,000 |
| 2008 年度 | 11,400,000 | 0    | 11,400,000 |
| 2009 年度 | 11,400,000 | 0    | 11,400,000 |
| 総計      | 60,700,000 | 0    | 60,700,000 |

研究分野：分子腫瘍学

科研費の分科・細目：腫瘍学・発がん

キーワード：胃がん、エピジェネティクス、DNA メチル化、実験動物モデル

## 1. 研究開始当初の背景

胃がんは日本では減少しつつあるが、がん死亡では肺がんについて 2 位と多く、対策が急務ながんである。胃がんの危険因子としては、*Helicobacter pylori* 菌の感染が重要であり、さらに食事の関与も大きい。

胃がんにおいてもがん遺伝子やがん抑制遺伝子の異常が検索されたが、p53 の異常が 50% ぐらいに見られることと、低分化型で高率に E-カドヘリンの異常が検出される他は、頻度の高い異常は見つかっていない。従って、遺伝子レベルでの胃がんの発症機

構はまだよくわかっていなかった。

## 2. 研究の目的

我々は胃がんの発症機構を明らかにするため、主に分化に関連する因子とマイクロ RNA を解析して胃がんに関与する新たな生体因子の探索を行う。さらにこれらの生体因子と生活習慣要因との関連をエピジェネティック疫学的に解析して、生活習慣の改善による胃がんの発症予防法を開発する。また、新たに見つかった生体因子が胃がん化学予防の生体指標になりうるかも検討する。

## 3. 研究の方法

(1) 各生体因子の発現・メチル化の程度と生活習慣要因との関連のエピジェネティック疫学的解析

生活習慣要因と生体因子の発現およびメチル化の程度との関連を、アンケートをもとに疫学的に解析し、発現およびメチル化の程度の高さに影響する要因を明らかにする。

(2) 血球 DNA のメチル化を生体指標としてがん発症前のリスク評価に応用する試み

300 例ずつの胃がん患者とがんを発症していない人の血球 DNA におけるメチル化の程度を比較するとともに、それらと生活習慣との関連を検討する。

(3) マウスモデルを用いた解析

E-カドヘリンと p53 を Cre-lox 系により胃特異的にノックアウトして、胃がんができるかどうかを解析するため、E-カドヘリン-lox マウスおよび p53-lox マウスと、胃特異的に発現する Atp-4b-Cre マウスとの交配により、E-カドヘリンと p53 を胃特異的に発現しなくなるマウスを作成した。このマウスで胃腫瘍が発生するか否か、また発生した場合は、その詳しい機構を解明する。

(4) 胃がんにおけるマイクロ(mi)RNA の発現変化とメチル化による発現低下の解析

胃がんにおいてメチル化による miRNA の発現低下を検討するため、胃がん細胞株を脱メチル化剤処理し、miRNA のマイクロアレイにて解析する。各々の比較で変化が見られる miRNA をさらに解析して、がん化との関連を明らかにする。また、メチル化による miRNA の発現低下を検討する。

(5) メチル化の解析

上記、及びその他の胃がんに関与する生体因子の遺伝子、さらに miRNA 遺伝子について、プロモーター領域のメチル化の程度をメチル化特異的 PCR (MSP) 法などで検討する。

## 4. 研究成果

(1) 胃がんのエピジェネティクスの疫学的解析

① 胃がん DNA のメチル化と生活習慣との関連の解析

胃がん患者 106 例において、*CDX2* (ホメオドメインを持つ転写因子)、*BMP-2* (骨形成性タンパク質)、*p16* (細胞周期制御)、*CACNA2D3* (カルシウムチャンネル構成成分)、*GATA-5* (転写因子)、*ER* (*estrogen receptor*) 各遺伝子のメチル化頻度と生活習慣との関連を解析した。その結果、*CDX2* と *BMP-2* のメチル化頻度は緑茶摂取量と負の相関を示した。一方、*CACNA2D3* のメチル化頻度は、運動量の少ない患者では高かった。また、*GATA-5* のメチル化頻度は、漬物摂取量の多い患者で高かった。以上より、メチル化頻度は一部の生活習慣と関連していることがわかり、今後エピジェネティクスと生活習慣の関連の解析が重要である。

② 血球 DNA のメチル化とがんとの関連の解析

血球 DNA のメチル化をがんリスクの生体指標として新規がん感受性診断に利用できるか否かを調べるため、胃がん患者と健常者の血球 DNA 各 300 例を解析した。予備的に検討した複数の遺伝子の中から選んだ遺伝子 A について、メチル化を定量的 PCR 法で解析した。胃がん患者のメチル化の平均は 5.25%、健常者の平均は 4.56% で胃がん患者の方が高かった。胃がん患者についてメチル化に影響する因子を、5% 区切りで調べると、高齢、喫煙歴有りでは 5% 以上の例が有意に多かった。

血清中の *Helicobacter pylori* (Hp) に対する抗体値を測定した結果、胃がん患者では健常者より Hp 抗体陽性者が多かった。しかし、胃がん患者と健常者の各々で、Hp 抗体陽性者と陰性者の間でメチル化の程度に差は見られなかった。以上より、血球 DNA における遺伝子 A のメチル化は胃がんの生体指標となる可能性が示された。

(2) 未分化型胃がんのマウスモデルの作成

我々は、すでにヒト未分化型胃がんの原因遺伝子である *CDH1* (E-カドヘリン) を Cre-lox 系により胃特異的に欠損するマウスを作成した。しかし 2 年以上経過しても、良性な異常細胞は見られなかった。そこで、*CDH1* 単独では胃がん発症には不十分と考え、さらに胃がんの重要ながん抑制遺伝子と考えられる p53 も同時に胃の細胞で欠損するマウスを作成した。6 ヶ月経過したダブル欠損マウスでは、構造・核異型が見られる異常な細胞の集団が多数検出され、消化管病理専門医によって早期がんと診断された。9 ヶ月から 12 ヶ月では、印鑑細胞を含む未分化型胃がんが 100% に発生しており、半数のマウスでは固有筋層、または漿膜にまで達する進行がんであった。以上から、ヒト未分化型胃がんのよいマウスモデルが作成できたと考えられる。

(3) 胃がんにおけるエピジェネティック解析  
① 骨形成因子-2の胃がん細胞における発現解析

骨形成因子(BMP)-2の胃がん細胞における発現を調べた結果、プロモーター領域のメチル化が発現抑制の原因であった。原発性胃がんの解析でも、メチル化が発現抑制に重要だった。BMP-2のメチル化頻度は未分化型で高く、BMP-2が胃がん、特に未分化型で発症に関連している可能性が示唆された。

② 胃がんにおけるカルシウムチャンネル遺伝子 *CACNA2D3* のメチル化

胃がんにおいて、カルシウムチャンネルの遺伝子 *CACNA2D3* のメチル化を解析した。*CACNA2D3* のメチル化は胃がん 70 例中 19 例 (27.1%) で検出され、未分化型での頻度が分化型より高かった。また、メチル化陽性患者では陰性患者より生存期間が短かった。*CACNA2D3* 遺伝子を培養細胞で強制発現させるとその増殖を抑え、p21 や p27 の発現量が増えた。以上より、メチル化による *CACNA2D3* の発現低下は、胃のがん化に関与している可能性が示唆された。

③ 胃がんにおける IQGAP2 遺伝子のメチル化による発現抑制とそれによる浸潤能の亢進

培養胃がん細胞株において、細胞の接着・移動などに関与している IQGAP2 の発現とメチル化を解析し、発現低下とメチル化を検出した。脱メチル化剤処理により発現が回復したので、メチル化による発現抑制と考えられた。原発性胃がんについても、IQGAP2 はメチル化により発現が低下していた。原発性胃がんの 47% にメチル化が見られ、メチル化のある胃がんでは浸潤が強く、予後不良であった。また、siRNA により IQGAP2 の発現を抑制した胃がん細胞では浸潤能が亢進した。以上から、IQGAP2 のメチル化は胃がんの進展に関与することが示唆された。

(4) マイクロ RNA miR-181c のエピジェネティックな発現抑制と胃がんとの関連

胃がんにおけるマイクロ RNA (以下 miRNA) の発現低下とメチル化との関連性を明らかにするため、脱メチル化剤処理した胃がん細胞株を用いて、miRNA の発現プロファイルを調べた。その結果、14 個の miRNA の発現が脱メチル化剤処理後に 3 倍以上上昇した。これらの miRNA の遺伝子座とその配列の上流での CpG アイランドの有無から、miR-181c と miR-432 の 2 つに着目した。RT-PCR 法により miR-181c は、複数の胃がん細胞株で脱メチル化剤処理による発現増加が認められた。一方、miR-432 は一例の胃がん細胞株でしか発現の回復が見られなかったため、miR-181c をさら

に解析した。miR-181c は、DNA メチル化酵素である DNMT1/3b をともに欠損した大腸がん細胞で強く発現していた。miR-181c は、原発性胃がん組織 16 例のうち 9 例で発現が低下していた。miR-181c の機能を検討したところ、Precursor-miR-181c を導入した 2 つの細胞株で細胞増殖が低下した。cDNA アレイにより miR-181c の標的遺伝子の探索を行ったところ、NOTCH や K-RAS などいくつかのがん遺伝子の mRNA 量が低下していた。胃がん細胞株に DNA 脱メチル化剤とヒストン脱アセチル化阻害剤の併用処理を行ったところ、これら miR-181c の標的と考えられる遺伝子の発現は抑制された。以上より、胃がんにおける miR-181c の発現低下にはメチル化が関与している可能性が考えられた。また、胃がんにおいて miR-181c は細胞増殖やがん遺伝子の発現調節に関わるがん抑制的な miRNA であると推測される。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 40 件)

- ① Wada R, Akiyama Y, Hashimoto Y, Fukamachi H, Yuasa Y: miR-212 is downregulated and suppresses methyl-CpG-binding protein MeCP2 in human gastric cancer. Int. J. Cancer, in press., 査読有.
- ② Hashimoto Y, Akiyama Y, Otsubo T, Shimada S, Yuasa Y: Involvement of epigenetically silenced microRNA-181c in gastric carcinogenesis. Carcinogenesis 2010;31:777-784, 査読有.
- ③ Yuasa Y, Nagasaki H, Akiyama Y, Hashimoto Y, Takizawa T, Kojima K, Kawano T, Sugihara K, Imai K, and Nakachi K: DNA methylation status is inversely correlated with green tea intake and physical activity in gastric cancer patients. Int. J. Cancer 2009;124:2677-2682, 査読有.
- ④ Hellebrekers DMEI, Lentjes, MHFM, van den Bosch SM, Wouters AD, Daenen K, Melotte V, Smits KM, Partouns-Hendriks IEJM, Akiyama Y, Yuasa Y, Sanduleanu S, Khalid-de Bakker C, Jonkers D, Weijenberg MP, Louwagie J, van Criekinge W, Carvalho B, Meijer GA, Baylin SB, Herman JG, de Bruïne AP & van Engeland M: GATA4 and GATA5 are potential tumor suppressors and biomarkers in colorectal cancer. Clinical Cancer Res., 2009;15:3990-3997, 査読有.
- ⑤ Jin S-H, Akiyama Y, Fukamachi H, Yanagihara K, Akashi T, Yuasa Y: *IQGAP2* inactivation through aberrant promoter

- methylation and promotion of invasion in gastric cancer cells. *Int. J. Cancer*, 2008;122:1040-1046, 査読有.
- ⑥ Otsubo T, Akiyama Y, Yanagihara K, Yuasa Y: SOX2 is frequently down-regulated in gastric cancers and inhibits cell growth through cell cycle arrest and apoptosis. *Brit. J. Cancer* 2008;98:824-831, 査読有.
- ⑦ Wanajo A, Sasaki A, Nagasaki H, Shimada S, Otsubo T, Owaki S, Shimizu Y, Eishi Y, Kojima K, Nakajima Y, Kawano T, Yuasa Y, Akiyama Y: Methylation of the calcium channel-related gene, *CACNA2D3*, is frequent and a poor prognostic factor in gastric cancer. *Gastroenterology*, 2008;135:80-590, 査読有.
- ⑧ Fukamachi H, Mimata A, Tanaka I, Ito K, Ito Y, Yuasa Y: Differentiation in vitro of *Runx3*<sup>-/-</sup>*p53*<sup>-/-</sup> gastric epithelial cells into intestinal type cells. *Cancer Sci.* 2008;99:671-676, 査読有.
- ⑨ Kurakata H, Oka M, Matsubara Y, Niwa T, Utsunomiya H, Fujishiro M, Miki K, Fukamachi H, Kubota S, Ichinose M: Developmentally regulated expression of matrix metalloproteinases during fetal rat colon morphogenesis. *Develop Growth Differ.*, 2008;50: 41-48, 査読有.
- ⑩ Sakuma A, Fukamachi H, Ito K, Ito Y, Takeuchi S, Takahashi S: Loss of Runx3 affects ovulation and estrogen-induced endometrial cell proliferation in female mice. *Mol Reprod Develop.*, 2008;75:1653-1661, 査読有.
- ⑪ Ito K, Lim A. C.-B, Salto-Tellez M, Motoda L, Osato M, Chuang L. S. H, Lee C. W. L, Voon D. C.-C, Koo J. K. W, Wang H, Fukamachi H, Ito Y: RUNX3 attenuates  $\beta$ -catenin/T cell factors in intestinal tumorigenesis. *Cancer Cell*, 2008;14: 226-237, 査読有.
- ⑫ Tani Y, Akiyama Y, Fukamachi H, Yanagihara K, Yuasa Y: Transcription factor SOX2 up-regulates stomach-specific pepsinogen A gene expression. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 133: 263-269, 2007, 査読有.
- ⑬ Jinawath A, Akiyama Y, Sripa B, Yuasa Y: Dual blockade of the Hedgehog and ERK1/2 pathways coordinately decreases proliferation and survival of cholangiocarcinoma cells. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 133: 271-278, 2007, 査読有.
- ⑭ Satoh Y, Ohkawa R, Nakamura K, Higashi K, Kaneko M, Yokota H, Aoki J, Arai H, Yuasa Y, Yatomi Y: Lysophosphatidic acid protection against apoptosis in the human pre-B-cell line Nalm-6. *Eur. J. Haemat.* 78:510-517, 2007, 査読有.
- ⑮ Makita N, Sato J, Rondard P, Fukamachi H, Yuasa Y, Aldred MA, Hashimoto M, Fujita T, Iiri T: Human Gs $\cdot$  mutant causes pseudohypoparathyroidism type Ia/neonatal diarrhea, a potential cell-specific role of the palmitoylation cycle. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2007;104:17424-17429, 査読有.
- ⑯ Taniwaki K, Fukamachi H, Komori K, Ohtake Y, Nonaka T, Sakamoto T, Shiomi T, Okada Y, Itoh T, Itohara S, Seiki M, Yana I: Stroma-derived matrix metalloproteinase (MMP)-2 promotes membrane type 1-MMP-dependent tumor growth in mice. *Cancer Res.*, 67:4311-4319, 2007, 査読有.
- ⑰ Wen X-Z, Akiyama Y, Baylin SB, Yuasa Y: Frequent epigenetic silencing of the bone morphogenetic protein 2 gene through methylation in gastric carcinomas. *Oncogene* 2006;25:2666-2673, 査読有.
- ⑱ Wakana K, Akiyama Y, Aso T, Yuasa Y: Involvement of GATA-4/-5 transcription factors in ovarian carcinogenesis. *Cancer Letters* 2006;241:281-288, 査読有.
- ⑲ Sekine A, Akiyama Y, Yanagihara K, Yuasa Y: Hath1 up-regulates gastric mucin genes in gastric cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006;344:1166-1171, 査読有.
- ⑳ Jinawath A, Akiyama Y, Yuasa Y, Pairojkul C: Expression of phosphorylated ERK1/2 and homeodomain protein CDX2 in cholangiocarcinoma. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2006;132:805-810, 査読有.
- ㉑ Tsuruzoe S, Ishihara K, Uchimura Y, Watanabe S, Sekita Y, Aoto T, Saitoh H, Yuasa Y, Niwa H, Kawasuji M, Baba H, Nakao M: Inhibition of DNA binding of Sox2 by the SUMO conjugation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006;351:920-926, 査読有.
- ㉒ Guo M, House MG, Akiyama Y, Qi Y, Capagna DC, Harmon J, Baylin SB, Brock MV, Herman JG: Hypermethylation of the GATA gene family in esophageal cancer. *Int. J. Cancer* 2006;119:2078-2083, 査読有.
- ㉓ Takano-Maruyama M, Hase K, Fukamachi H, Kato Y, Koseki H, Ohno H: *Foxl1*-deficient mice exhibit aberrant epithelial cell positioning due to dysregulated EphB/EphrinB expression in the small intestine. *Amer J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;291:G163-G170, 査読有.
- ㉔ Yano T, Ito K, Fukamachi H, Chi X-Z, Wee H-J, Inoue K, Ida H, Bouillet P, Strasser A, Bae S-C, Ito Y: The RUNX3 tumor

- suppressor upregulates Bim in gastric epithelial cells undergoing transforming growth factor  $\beta$ -induced apoptosis. *Mol Cell Biol* 2006;26:4474-4488, 査読有.
- ②⑤ Fukamachi H: Runx3 controls growth and differentiation of gastric epithelial cells in mammals. *Develop Growth Differ* 2006: 48: 1-13, 査読有.
- ②⑥ Yuasa Y, Nagasaki H, Akiyama Y, Sakai H, Nakajima T, Ohkura Y, Takizawa T, Koike M, Tani M, Iwai T, Sugihara K, Imai K, Nakachi K: Relationship between *CDX2* gene methylation and dietary factors in gastric cancer patients. *Carcinogenesis*, 2005;26:193-20, 査読有.
- ②⑦ Jinawath A, Miyake S, Yanagisawa Y, Akiyama Y, Yuasa Y: Transcriptional regulation of the human DNA methyltransferase 3A and 3B genes by Sp3 and Sp1 zinc finger proteins. *Biochemical J*. 2005;385:557-564, 査読有.
- ②⑧ Wu XS, Akiyama Y, Igari T, Kawamura T, Hiranuma S, Shibata T, Tsuruta K, Koike M, Arii S, Yuasa Y: Expression of homeodomain protein *CDX2* in gallbladder carcinomas. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 2005;131:271-278, 査読有.
- ②⑨ Maekawa M, Yamamoto T, Tanoue T, Yuasa Y, Chisaka O, Nishida E: Requirement of the MAP kinase signaling pathways for mouse preimplantation development. *Development* 2005;132:1773-1783, 査読有.
- ③⑩ Sasajima Y, Tanaka H, Miyake S, Yuasa Y: A novel EID family member, EID-3, forms a homodimer or heterodimer with EID-2. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005;333:969-975, 査読有.
- ③⑪ Sakai H, Jinawath A, Yamaoka S, Yuasa Y: Upregulation of MUC6 mucin gene expression by NF- $\kappa$ B and Sp factors. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005;333:1254-1260, 査読有.
- ③⑫ Galm O, Suzuki H, Akiyama Y, Esteller M, Malcolm MV, Osieka R, Baylin SB, Herman JG: Inactivation of the tissue inhibitor of metalloproteinases-2 gene by promoter hypermethylation in lymphoid malignancies. *Oncogene* 2005;24:4799-4805, 査読有.
- ③⑬ Fukamachi H, Narita T, Yahagi N, Takeda H, Ichinose M. Endothelin-3 controls growth of colonic epithelial cells by mediating epithelial-mesenchymal interaction. *Develop. Growth Differ.* 2005;47:572-580, 査読有.
- ③⑭ Ohsugi M, Kuroki K, Fukamachi H, O'Reilly LA, Kuida K, Strasser A, Yonehara S. Transforming growth factor- $\beta$ -dependent sequential activation of Smads, Bim and caspase-9 mediates physiological apoptosis in gastric epithelial cells. *Mol. Cell. Biol.* 2005;25:10017-10028, 査読有.
- [学会発表] (計 85 件)
- ① 湯浅保仁, 長崎弘美, 秋山好光, 小嶋一幸, 松尾恵太郎, 今井一枝, 中地敬. 胃がんのエピジェネティック疫学. 第 68 回日本癌学会総会, 2009 年 10 月 1-3 日, 横浜.
- ② 湯浅保仁. 衛生学におけるエピジェネティクス研究. 第 79 回日本衛生学会総会, 東京, 2009 年 3 月 29-4 月 1 日.
- ③ Yuasa Y, Nagasaki H, Akiyama Y, Imai K, Nakachi K. DNA methylation status is inversely correlated with green tea intake and physical activity in gastric cancer patients. Northeastern Asian Symposium on "Cancer Epigenetics", Jeju Island, Korea, November, 5-7, 2008.
- ④ 湯浅保仁. エピジェネティクスと発がん. 環境ホルモン学会, 2008 年 6 月 10 日, 東京.
- ⑤ 湯浅保仁, 金 順花, 深町博史, 秋山好光. 胃がん細胞における *IQGAP2* 遺伝子のメチル化によるサイレンシングと浸潤能の亢進. 第 9 回日本がん分子疫学研究会, 2008 年 5 月 22-23 日, 福岡.
- ⑥ 湯浅保仁, 長崎弘美, 橋本裕, 秋山好光, 今井一枝, 中地敬. 胃のがん化における DNA メチル化とマイクロRNA の関与. 第 2 回日本エピジェネティクス研究会年会, 2008 年 5 月 9-10 日, 三島.
- ⑦ 湯浅保仁. 胃がんのエピジェネティック疫学. 第 78 回日本衛生学会総会, 熊本, 2008 年 3 月 28-31 日.
- ⑧ 湯浅保仁, 長崎弘美, 秋山好光, 今井一枝, 中地敬. Relationship between DNA methylation and epidemiological factors in gastric cancer patients. 第 66 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2007 年 10 月 3-5 日.
- ⑨ 湯浅保仁, 長崎弘美, 秋山好光, 今井一枝, 中地敬. 胃がんにおけるメチル化異常とエピジェネティクス疫学. 第 14 回日本がん予防学会・第 8 回日本がん分子疫学研究会・第 30 回日本がん疫学研究会合同大会, 東京, 2007 年 7 月 12-13 日.
- ⑩ 湯浅保仁, 長崎弘美, 秋山好光, 今井一枝, 中地敬. 胃がんにおけるメチル化異常と疫学的因子との関連. 第 1 回日本エピジェネティクス研究会年会, 大阪, 2007 年 6 月 15-16 日.
- ⑪ 湯浅保仁. 胃がんにおけるメチル化異常とエピジェネティック疫学. 平成 18 年度文部科学省がん特定研究合同シンポジウム, 東京, 2007 年 2 月 22-23 日.
- ⑫ 湯浅保仁, 関根亜希子, 柳原五吉, 秋山好光. 胃がんにおける Notch シグナルとその下流転写因子 *Hath-1* の機能解析. 第 65 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2006 年 9 月 28-30 日.
- ⑬ Yuasa Y, Nagasaki H, Akiyama Y, Imai K,

Nakachi K. EUROPEAN ENVIRONMENTAL MUTAGEN SOCIETY 36 Annual Meeting: From Genes to Molecular Epidemiology, Praha, July 2-6, 2006.

- ⑭ 湯浅保仁, 文賢子, 秋山好光. 胃がんにおけるBMP-2 遺伝子のメチル化の解析. 第76 回日本衛生学会総会, 山口, 2006 年 3 月 25-28 日.
- ⑮ 湯浅保仁, 秋山好光, 今井一枝. エピジェネティック疫学の現状と予防への応用. 第64 回日本癌学会総会シンポジウム, 札幌, 2005 年 9 月 14-16 日.
- ⑯ 湯浅保仁. 胃の炎症・分化・がん化、そしてエピジェネティック疫学. 第6 回日本がん分子疫学研究会特別講演, 名古屋, 2005 年 5 月 21 日.

[図書] (計 5 件)

- ① 湯浅保仁: 胃がんの進展因子; 田島和雄監修, がん予防の最前線. 下巻, 昭和堂, 2005:175-181.
- ① 湯浅保仁: DNAメチル化と発がんーエピジェネティック疫学 がん研究のいま(水)がんの疫学. 田島和雄, 古野純典編, 東京大学出版, 2006:134-143.
- ② Fukamachi H (2006) Gastric cancer, intestinal metaplasia and Runx3. In: Recent Advances in Gastrointestinal Carcinogenesis (eds. H. Bamba and S. Ota), pp63-85, Transworld Res. Network, Kerala, India.

[その他]

[ホームページ] URL:

<http://www.tmd.ac.jp/grad/monc/index.html>

[新聞発表]

- ① 湯浅保仁: 毎日新聞. 満腹はがん招く? 2005 年 9 月 4 日.

[受賞]

- ① 秋山好光: 2005 年度日本癌学会奨励賞. 消化器がんの発生・進展に関連する遺伝子の genetic および epigenetic な異常の解析. 2005 年 9 月 16 日.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

湯浅 保仁 (YUASA YASUHITO)  
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号: 80111558

### (2) 研究分担者

杉原 健一 (SUGIHARA KENICHI)  
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号: 10171167

(H17→H19)

河野 辰幸 (KAWANO TATSUYUKI)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・准教授

研究者番号: 000186115

(H17→H19)

滝澤 登一郎 (TAKIZAWA TOUICHIRO)  
東京医科歯科大学・大学院保健衛生学科・教授

研究者番号: 80323674

(H17→H19)

今井 一枝 (IMAI KAZUE)  
(財)放射線影響研究所・放射線生物学/分子疫学部・研究員

研究者番号: 80260230

(H17→H20)

秋山 好光 (AKIYAMA YOSIMITSU)  
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

(H17→H19)

深町 博史 (FUKAMACHI HIROSHI)  
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: 70134450

(H17→H19)

### (3) 連携研究者

杉原 健一 (SUGIHARA KENICHI)  
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号: 10171167

(H20→H21)

河野 辰幸 (KAWANO TATSUYUKI)  
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号: 000186115

(H20→H21)

滝澤 登一郎 (TAKIZAWA TOUICHIRO)  
東京医科歯科大学・大学院保健衛生学科・教授

研究者番号: 80323674

(H20→H21)

今井 一枝 (IMAI KAZUE)  
(財)放射線影響研究所・放射線生物学/分子疫学部・研究員

研究者番号: 80260230

(H20→H21)

深町 博史 (FUKAMACHI HIROSHI)  
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: 70134450

(H20→H21)