

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20390210

研究課題名(和文) 炎症を基盤とした未分化型胃癌のエピジェネティクス解析と発癌リスク予測

研究課題名(英文) Analysis and risk assessment of diffuse gastric cancer based on inflammation-induced epigenetic alterations

研究代表者

篠村 恭久 (SHINOMURA YASUHISA)

札幌医科大学・医学部・教授

研究者番号：90162619

研究成果の概要(和文)：本研究では、*Helicobacter pylori* により誘発される胃炎・胃癌における DNA メチル化異常を明らかにすることで胃癌リスク予測に応用しうる知見を得た。まず胃癌ハイリスク群では癌関連遺伝子のメチル化のみならず、ゲノム全体のメチル化量に変化があることを明らかにした。また胃癌細胞における DNA メチル化の網羅的解析から、新規胃癌関連遺伝子および microRNA 遺伝子のメチル化異常を見いだした。これらが胃癌抑制遺伝子候補であること、さらにこれらの遺伝子のメチル化が胃癌リスクマーカーとなり得ることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：In the current study, we have analyzed for aberrant DNA methylation which is associated with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) induced gastric carcinogenesis. We have shown evidences that both CpG island hypermethylation of cancer-related genes and global hypomethylation occurs in premalignant lesions of diffuse gastric cancer. In addition, through genome-wide screening, we have identified aberrant DNA methylation of novel gastric cancer-related genes and microRNAs. Functional analysis revealed that these are candidate gastric cancer suppressor genes, and DNA methylation analysis in clinical samples suggested that these could be useful risk markers of gastric cancer.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	6,100,000	1,830,000	7,930,000
2009年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
2010年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
年度			
年度			
総計	14,300,000	4,290,000	18,590,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科学

キーワード：遺伝子診断、遺伝子変異、メチル化、前癌病変、*H. pylori*

## 1. 研究開始当初の背景

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) は胃に持続的に感染し、慢性胃炎や消化性潰瘍の原因となることが明らかになっており、日本人の慢性胃炎の原因の大半は *H. pylori* 感染によることが示されている。また、*H. pylori* は、

胃癌の発生にも重要な役割を担っていることが明らかであり、1994年にWHOは胃癌の definitive carcinogen に指定している。しかし、*H. pylori* 感染率は胃癌発生率よりも遙かに高く、感染者のなかで胃癌ハイリスク群を設定することは胃癌の早期発見や予防の

ために極めて重要である。これまで *H. pylori* 感染者のなかでは萎縮性胃炎や腸上皮化生が胃癌のハイリスク群であることが報告されているが、胃癌リスクを評価するための分子マーカーは未だ確立されていない。

胃癌における既知の癌遺伝子・癌抑制遺伝子の変異は低頻度で (APC 10%,  $\beta$ -catenin 5%, K-ras 10%, p53 30%)、特に未分化型胃癌発生の分子機構に関しては未知の点が多い。一方、癌抑制遺伝子の DNA メチル化が遺伝子不活化の重要であることが明らかになりつつあり、胃癌においても様々な癌抑制遺伝子のプロモーター領域の DNA メチル化が報告されている。メチル化は癌化の早期に起こり、*H. pylori* 感染胃粘膜においても E-カドヘリンなどのメチル化が報告されている。また、*H. pylori* 感染胃粘膜における E-カドヘリン遺伝子プロモーター領域のメチル化は、*H. pylori* 除菌後に減少することが報告されている。これらの結果より、*H. pylori* 除菌による癌抑制遺伝子プロモーター領域の DNA メチル化の減少は、胃発癌の抑制につながる可能性が示唆される。

## 2. 研究の目的

本研究では、*H. pylori* により誘発される慢性胃炎を基盤として発症する、未分化型胃癌における DNA メチル化の意義を明らかにし、胃癌発生のリスク予測可能な分子マーカーを同定することを目的とする。そのため、未分化型胃癌組織、*H. pylori* 胃炎患者の胃粘膜、特に未分化型胃癌の発生母地として重要な、皺壁肥大型胃炎や *pangastritis* において、癌関連遺伝子のプロモーター領域の網羅的メチル解析を行い、*H. pylori* 感染胃粘膜における遺伝子メチル化の状態を明らかにする。*H. pylori* 感染の有無、胃粘膜の炎症の程度、担癌患者と非担癌患者における、DNA メチル化の差を明らかに出来れば、*H. pylori* による DNA メチル化誘発の分子機構や発癌リスク予測に繋がると考えられる。本研究は胃前癌病変における DNA メチル化の解析により、高リスク群の絞り込み、*H. pylori* 除菌による胃癌抑制のバイオマーカーとしての臨床応用へ向けて基礎的知見を得ることを最終目標とする。

## 3. 研究の方法

### (1) 慢性胃炎および未分化型胃癌における遺伝子メチル化の解析

炎症による発がんリスクの予測には、前癌病変においてメチル化レベルを定量的に解析する手法が必要と考えられる。本研究では、*pyrosequence* 法を用いてメチル解析を行う。上部消化管内視鏡検査時に *H. pylori* 感染や胃炎の診断のために採取された胃粘膜生検検体の一部から DNA を採取する。

未分化型胃癌に関しては、E-cadherin の突然変異や異常メチル化による不活化が重要であることが報告されているが、p53 や K-ras など既知の癌抑制遺伝子や癌遺伝子のジェネティックな異常の頻度は少ない。本研究では、細胞接着や細胞分化に関連する遺伝子群に関して、DNA メチル化および遺伝子発現について検討し、未分化型胃癌の発生と進展に関与するか解析する。

### (2) 未分化型胃癌の発生と進展に関与する新規遺伝子の同定

未分化型胃癌や慢性胃炎においてメチル化されている遺伝子の報告はあるが、既知の遺伝子の発癌における役割や、発癌リスク予測にどの程度有用か不明である。ゲノムスクリーニング法を用いて、未分化胃癌の発癌リスク予測に有用な新規遺伝子マーカーの候補を同定する。未分化型胃癌より MCA 法によりアンプリコンを作成し、プロモーターアレイを用いて、メチル化の新規標的遺伝子を明らかにする。新たに同定した遺伝子に関しては、*pyrosequence* 法によりメチル化を確認し、*real-time PCR* 法により遺伝子発現について検討する。

### (3) 慢性胃炎および未分化型胃癌におけるメチル化プロファイルの作成

これまでの解析から、異常メチル化はランダムに起こるのでなく、一部の癌において、メチル化の制御機構が破綻して、ゲノムワイドなメチル化が起こることを明らかにしてきた。未分化型胃癌におけるエピジェネティックな異常を俯瞰的に理解するため、DNA メチル化のプロファイル作成を行う。

MCA アレイにより、胃癌および慢性胃炎におけるメチル化プロファイルを作成し、癌特異的にメチル化している遺伝子、正常胃粘膜ではメチル化していないが、*H. pylori* 感染によりメチル化される遺伝子、*H. pylori* 陽性の中で、特に発癌リスクに関係する遺伝子を網羅的に解析する。

### (4) DNA メチル化と臨床病理学的因子の関連

メチル化の標的遺伝子として、新規に同定した遺伝子のなかから、炎症性腸疾患や皺壁肥大型胃炎、腸上皮化生に合併する異型上皮や癌の発生リスクを予測するのに最適なマーカーを選定する。それらの遺伝子マーカーを用いて、病理所見、血清ペプシノゲン値、*H. pylori* 抗体値に関して、統計的有意差を検定するのに十分な症例についてメチル化レベルを定量的に解析し、メチル化レベルが臨床病理学的因子や発癌リスク予測の指標となりうるか解析を行う。

### (5) 異常メチル化により不活化される遺伝子

の機能解析

異常メチル化の標的遺伝子として同定した新規遺伝子に関しては、細胞周期やアポトーシス、細胞分化に与える影響に関して機能解析を行う。遺伝子発現ベクターを作成し、メチル化により発現が消失している腫瘍細胞株に遺伝子導入し、コロニーフォーメーションアッセイ、フローサイトメトリー、TUNNEL アッセイを行う。また、遺伝子導入前後で発現が変動する遺伝子に関して、cDNA マイクロアレイで網羅的に解析し、遺伝子シグナル経路における役割を、インシリコ解析により可視化する。

#### 4. 研究成果

##### (1) 皺壁肥大型胃炎における DNA メチル化異常

皺壁肥大型胃炎は *H. pylori* 感染によって発生し、未分化型胃癌が高率を発生することで知られている。我々は皺壁肥大型胃炎において、E-cadherin (CDH1)、CDH13、PGP9.5 など胃癌関連遺伝子の CpG アイランドが高頻度にメチル化していることを明らかにした。さらにゲノムワイドなメチル化レベルの指標として、繰り返し配列である LINE-1 の 5'領域のメチル化を pyrosequence により定量解析したところ、皺壁肥大型胃炎では健常人の胃粘膜と比較してゲノムワイドな低メチル化が進んでいることを見いだした。これらの結果から、*H. pylori* による炎症は癌関連遺伝子の CpG アイランド高メチル化と、ゲノムワイドな低メチル化の両方を促進することで癌化リスクを増大させていることを示唆された。

##### (2) 胃癌関連 non-coding RNA 遺伝子のメチル化の同定

microRNA (以下 miRNA) は 18~22 塩基程度の短い non-coding RNA であり、分化・増殖・アポトーシスなど様々な細胞活動に重要な役割を担っている。胃癌において DNA メチル化により不活化される遺伝子のスクリーニング解析から、12 種類の miRNA 遺伝子が癌においてメチル化していることを見いだした。特に miR-34b/c をコードする遺伝子の CpG アイランドメチル化は胃癌症例のおよそ 70%においてメチル化していた。miR-34b/c 遺伝子のメチル化は、*H. pylori* 陽性の胃炎からも検出されたことから胃癌発生の早期にメチル化することが示唆された。また多発胃癌患者の背景胃粘膜ではさらにメチル化レベルが上昇することから、胃癌リスクマーカーとして応用できる可能性が示された。

miR-34b/c を胃癌細胞に過剰発現させることで胃癌細胞増殖が抑制された。miR-34b/c の発現は、遺伝子発現プロファイル、とくに細胞周期関連遺伝子に大きな影響を与えることがマイクロアレイ解析から明らかとなった。

以上の結果より、miR-34b/c は新規胃癌関連遺伝子であり、胃癌の診断・治療標的となり得ることが示された。

##### (3) MCA マイクロアレイによる新規胃癌関連遺伝子の同定

pangastritis、胃癌背景胃粘膜および胃癌組織の DNA メチル化を MCA マイクロアレイにより網羅的に解析した。その結果、WNT5、SOX5、GALNT14 などの CpG アイランドが胃癌において高頻度にメチル化していることを見いだした。さらに我々は、未分化型胃癌において高頻度にメチル化している新規メチル化遺伝子 X を同定した。胃癌細胞株において遺伝子 X の CpG アイランドメチル化は発現と有意に逆相関した。遺伝子 X のメチル化は *H. pylori* 陰性の健常人ではごく軽度だが、未分化型胃癌および胃癌の背景胃粘膜において高度にメチル化していた。遺伝子 X は Ras シグナル経路に関与する事が以前より示唆されていることから、発現ベクターを構築し胃癌細胞に導入したところ、細胞増殖を高度に抑制した。これらの結果から遺伝子 X は新規胃癌関連遺伝子であり、そのメチル化は胃癌診断の新たなバイオマーカーとなりうる事が示された。

#### 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 35 件)

1. Yamamoto E, Suzuki H, Takamaru H, Yamamoto H, Toyota M, Shinomura Y. Role of DNA Methylation in the Development of Diffuse-Type Gastric Cancer. *Digestion* 2011;83:241-249. 査読有
2. Hizaki K, Yamamoto H, Taniguchi H, Adachi Y, Nakazawa M, Tanuma T, Kato N, Sukawa Y, Sanchez JV, Suzuki H, Sasaki S, Imai K, Shinomura Y. Epigenetic inactivation of calcium-sensing receptor in colorectal carcinogenesis. *Mod Pathol* 2011. 査読有
3. Melo SA, Moutinho C, Ropero S, Calin GA, Rossi S, Spizzo R, Fernandez AF, Davalos V, Villanueva A, Montoya G, Yamamoto H, Schwartz S, Jr., Esteller

- M. A genetic defect in exportin-5 traps precursor microRNAs in the nucleus of cancer cells. *Cancer Cell* 2010;18:303-15. 査読有
4. Igarashi S, Suzuki H, Niinuma T, Shimizu H, Nojima M, Iwaki H, Nobuoka T, Nishida T, Miyazaki Y, Takamaru H, Yamamoto E, Yamamoto H, Tokino T, Hasegawa T, Hirata K, Imai K, Toyota M, Shinomura Y. A novel correlation between LINE-1 hypomethylation and the malignancy of gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2010;16:5114-23. 査読有
  5. Suzuki H, Igarashi S, Nojima M, Maruyama R, Yamamoto E, Kai M, Akashi H, Watanabe Y, Yamamoto H, Sasaki Y, Itoh F, Imai K, Sugai T, Shen L, Issa JP, Shinomura Y, Tokino T, Toyota M. IGFBP7 is a p53-responsive gene specifically silenced in colorectal cancer with CpG island methylator phenotype. *Carcinogenesis* 2010; 31:342-9. 査読有
  6. Suzuki H, Yamamoto E, Nojima M, Kai M, Yamano HO, Yoshikawa K, Kimura T, Kudo T, Harada E, Sugai T, Takamaru H, Niinuma T, Maruyama R, Yamamoto H, Tokino T, Imai K, Toyota M, Shinomura Y. Methylation-associated silencing of microRNA-34b/c in gastric cancer and its involvement in an epigenetic field defect. *Carcinogenesis* 2010; 31:2066-73. 査読有
  7. Adachi Y, Yamamoto H, Ohashi H, Endo T, Carbone DP, Imai K, Shinomura Y. A candidate targeting molecule of insulin-like growth factor-I receptor for gastrointestinal cancers. *World J Gastroenterol* 2010; 16:5779-89. 査読有
  8. Wang Y, Adachi Y, Imsumran A, Yamamoto H, Piao W, Li H, Ii M, Arimura Y, Park MY, Kim D, Lee CT, Carbone DP, Imai K, Shinomura Y. Targeting for insulin-like growth factor-I receptor with short hairpin RNA for human digestive/gastrointestinal cancers. *J Gastroenterol* 2010;45:159-70. 査読有
  9. Melo SA, Ropero S, Moutinho C, Aaltonen LA, Yamamoto H, Calin GA, Rossi S, Fernandez AF, Carneiro F, Oliveira C, Ferreira B, Liu CG, Villanueva A, Capella G, Schwartz S, Jr., Shiekhattar R, Esteller M. A TARBP2 mutation in human cancer impairs microRNA processing and DICER1 function. *Nat Genet* 2009;41:365-70. 査読有
  10. Taniguchi H, Fernandez AF, Setien F, Ropero S, Ballestar E, Villanueva A, Yamamoto H, Imai K, Shinomura Y, Esteller M. Epigenetic inactivation of the circadian clock gene BMAL1 in hematologic malignancies. *Cancer Res* 2009;69:8447-54. 査読有
  11. Yamaoka S, Yamamoto H, Noshō K, Taniguchi H, Adachi Y, Sasaki S, Arimura Y, Imai K, Shinomura Y. Genetic and epigenetic characteristics of gastric cancers with JC virus T-antigen. *World J Gastroenterol* 2009;15:5579-85. 査読有
  12. Oka T, Yamamoto H, Sasaki S, Ii M, Hizaki K, Taniguchi H, Adachi Y, Imai K, Shinomura Y. Overexpression of beta3/gamma2 chains of laminin-5 and MMP7 in biliary cancer. *World J Gastroenterol* 2009;15:3865-73. 査読有
  13. Yabana T, Arimura Y, Tanaka H, Goto A, Hosokawa M, Nagaishi K, Yamashita K, Yamamoto H, Adachi Y, Sasaki Y, Isoke M, Fujimiya M, Imai K, Shinomura Y. Enhancing epithelial engraftment of rat mesenchymal stem cells restores epithelial barrier integrity. *J Pathol* 2009;218:350-9. 査読有
  14. Toyota M, Suzuki H, Yamashita T, Hirata K, Imai K, Tokino T, Shinomura Y. Cancer epigenomics: implications of DNA methylation in personalized cancer therapy. *Cancer Sci* 2009;100:787-91. 査読有
  15. Nojima M, Maruyama R, Yasui H, Suzuki H, Maruyama Y, Tarasawa I, Sasaki Y, Asaoku H, Sakai H, Hayashi T, Mori M, Imai K, Tokino T, Ishida T, Toyota M, Shinomura Y. Genomic screening for genes silenced by DNA methylation revealed an association between RASD1 inactivation and dexamethasone resistance in multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2009;15:4356-64. 査読有
  16. Asano K, Matsushita T, Umeno J, Hosono N, Takahashi A, Kawaguchi T, Matsumoto T, Matsui T, Kakuta Y, Kinouchi Y, Shimosegawa T, Hosokawa M, Arimura Y, Shinomura

- Y, Kiyohara Y, Tsunoda T, Kamatani N, Iida M, Nakamura Y, Kubo M. A genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for ulcerative colitis in the Japanese population. *Nat Genet* 2009;41:1325-9. 査読有
17. Yamamoto E, Toyota M, Suzuki H, Kondo Y, Sanomura T, Murayama Y, Ohe-Toyota M, Maruyama R, Nojima M, Ashida M, Fujii K, Sasaki Y, Hayashi N, Mori M, Imai K, Tokino T, Shinomura Y. LINE-1 hypomethylation is associated with increased CpG island methylation in *Helicobacter pylori*-related enlarged-fold gastritis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:2555-64. 査読有
18. Noshō K, Yamamoto H, Takahashi T, Mikami M, Hizaki K, Maehata T, Taniguchi H, Yamaoka S, Adachi Y, Itoh F, Imai K, Shinomura Y. Correlation of laterally spreading type and JC virus with methylator phenotype status in colorectal adenoma. *Hum Pathol* 2008;39:767-75. 査読有
19. Maruyama R, Akino K, Toyota M, Suzuki H, Imai T, Ohe-Toyota M, Yamamoto E, Nojima M, Fujikane T, Sasaki Y, Yamashita T, Watanabe Y, Hiratsuka H, Hirata K, Itoh F, Imai K, Shinomura Y, Tokino T. Cytoplasmic RASSF2A is a proapoptotic mediator whose expression is epigenetically silenced in gastric cancer. *Carcinogenesis* 2008;29:1312-8. 査読有
20. Oki M, Yamamoto H, Taniguchi H, Adachi Y, Imai K, Shinomura Y. Overexpression of the receptor tyrosine kinase EphA4 in human gastric cancers. *World J Gastroenterol* 2008;14:5650-6. 査読有
21. Suzuki H, Tokino T, Shinomura Y, Imai K, Toyota M. DNA methylation and cancer pathways in gastrointestinal tumors. *Pharmacogenomics* 2008;9:1917-28. 査読有
22. Takagi H, Sasaki S, Suzuki H, Toyota M, Maruyama R, Nojima M, Yamamoto H, Omata M, Tokino T, Imai K, Shinomura Y. Frequent epigenetic inactivation of SFRP genes in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2008;43:378-89. 査読有
23. Toyota M, Suzuki H, Sasaki Y, Maruyama R, Imai K, Shinomura Y, Tokino T. Epigenetic silencing of microRNA-34b/c and B-cell translocation gene 4 is associated with CpG island methylation in colorectal cancer. *Cancer Res* 2008;68:4123-32. 査読有
24. Ting AH, Suzuki H, Cope L, Schuebel KE, Lee BH, Toyota M, Imai K, Shinomura Y, Tokino T, Baylin SB. A requirement for DICER to maintain full promoter CpG island hypermethylation in human cancer cells. *Cancer Res* 2008;68:2570-5. 査読有
25. Imai T, Toyota M, Suzuki H, Akino K, Ogi K, Sogabe Y, Kashima L, Maruyama R, Nojima M, Mita H, Sasaki Y, Itoh F, Imai K, Shinomura Y, Hiratsuka H, Tokino T. Epigenetic inactivation of RASSF2 in oral squamous cell carcinoma. *Cancer Sci* 2008;99:958-66. 査読有
- [学会発表] (計 20 件)
- 山本英一郎, 鈴木 拓, 新沼 猛, 五十嵐伸一, 山本博幸, 豊田 実, 篠村恭久. 消化管間質腫瘍における LINE-1 低メチル化と悪性度との相関. 第 21 回日本消化器癌発生学会総会. 軽井沢, 11 月 18 ~ 19 日, 2010
  - 鈴木 拓, 新沼 猛, 篠村恭久. GIST におけるエピジェネティックな異常とその臨床的意義. 第 18 回日本消化器病関連学会週間. 横浜, 10 月 13 ~ 16 日. 2010
  - 高丸博之, 鈴木 拓, 山本英一郎, 新沼 猛, 田沼徳真, 安井 寛, 甲斐正広, 山本博幸, 豊田 実, 篠村恭久. 未分化型胃癌における DNA メチル化異常の解明. 第 69 回日本癌学会学術総会. 大阪, 9 月 22 ~ 24 日, 2010
  - 新沼 猛, 鈴木 拓, 野島正寛, 五十嵐伸一, 山本英一郎, 高丸博之, 田沼徳真, 山本博幸, 時野隆至, 今井浩三, 豊田 実, 篠村恭久. GIST における LINE-1 低メチル化と悪性度との相関. 第 69 回日本癌学会学術総会. 大阪, 9 月 22 ~ 24 日, 2010
  - 山本英一郎, 鈴木 拓, 山野泰徳, 神前正幸, 甲斐正広, 菅井 有, 時野隆至, 今井浩三, 篠村恭久, 豊田 実. CIMP 大腸癌の起源. 第 69 回日本癌学会学術総会. 大阪, 9 月 22 ~ 24 日, 2010
  - 豊田 実, 鈴木 拓, 野島正寛, 佐々木泰史, 篠村恭久, 時野隆至, 今井浩三.

次世代シーケンサーを用いた遺伝子転写開始点予測とエピゲノム解析への応用. 第 69 回日本癌学会学術総会. 大阪, 9月 22~24日, 2010

7. 鈴木 拓, 山本英一郎, 高丸博之, 五十嵐伸一, 野島正寛, 山本博幸, 豊田 実, 今井浩三, 篠村恭久. 胃癌における microRNA34b/c のエピジェネティックな不活化. 第 6 回日本消化管学会学術集会. 福岡, 2月 19~20日, 2010
8. 宮本伸樹, 山本博幸, 宮本千絵, 谷口博昭, 足立 靖, 日崎恵一, 井伊正則, 田沼徳真, 須河恭敬, 佐々木茂, 有村佳昭, 篠村恭久. microRNA プロセッシングに関わる TARBP2 遺伝子の消化管癌における変異及び機能解析. 第 6 回日本消化管学会学術集会. 福岡, 2月 19~20日, 2010
9. 山本英一郎, 豊田 実, 鈴木 拓, 山本博幸, 山野泰穂, 菅井 有, 今井浩三, 篠村恭久. 多発胃癌背景胃粘膜における異常メチル化. 第 20 回日本消化器癌発生学会総会. 広島, 11月 26~27日, 2009
10. 鈴木 拓, 五十嵐伸一, 高丸博之, 新沼猛, 山本英一郎, 野島正寛, 山本博幸, 豊田 実, 今井浩三, 篠村恭久. 大腸癌における IGFBP7 のメチル化と CIMP との相関. 第 20 回日本消化器癌発生学会総会. 広島, 11月 26~27日, 2009
11. 井伊正則, 山本博幸, 足立 靖, 谷口博昭, 日崎恵一, 大橋広和, 田沼徳真, 國本浩明, 阿久津典之, 佐々木茂, 有村佳昭, 今井浩三, 篠村恭久. 胃癌の進展におけるラミニン $\beta$ 3と $\gamma$ 2の共発現の役割. 第 68 回日本癌学会学術総会. 横浜, 10月 1~3日, 2009
12. 鈴木 拓, 五十嵐伸一, 高丸博之, 新沼猛, 山本博幸, 時野隆至, 今井浩三, 豊田 実, 篠村恭久. 大腸癌においてエピジェネティックに不活化した microRNA の網羅的解析. 第 68 回日本癌学会学術総会. 横浜, 10月 1~3日, 2009
13. 豊田 実, 鈴木 拓, 山本英一郎, 山野泰穂, 篠村恭久. 新規エピゲノム解析法の開発と消化器癌発生の分子機構. 第 5 回日本消化管学会学術集会. 東京, 2月 12~13日, 2009
14. 山本英一郎, 豊田 実, 鈴木 拓, 野島正寛, 丸山玲緒, 五十嵐伸一, 時野隆至, 今井浩三, 篠村恭久. 皺壁肥大型胃炎におけるゲノムワイドな低メチル化と CpG アイランド高メチル化の関連. 第 67 回日本癌学会学術総会. 名古屋, 10月 28~30日, 2008
15. 山本博幸, 山岡 聡, 宮本千絵, 井伊正則, 日崎恵一, 田沼徳真, 宮本伸樹, 奥

田博介, 足立 靖, 佐々木茂, 有村佳昭, 今井浩三, 篠村恭久. JC ウイルス T 抗原発現陽性胃癌のジェネティックおよびエピジェネティックな異常. 第 67 回日本癌学会学術総会. 名古屋, 10月 28~30日, 2008

16. 足立 靖, 山本博幸, 井伊正則, 有村佳昭, 遠藤高夫, 加藤康夫, 今井浩三, 篠村恭久. IGF-I 受容体標的治療はマトリライシンの抑制を介してヒト消化器癌の浸潤を抑制する. 第 67 回日本癌学会学術総会. 名古屋, 10月 28~30日, 2008
17. 山本英一郎, 豊田 実, 篠村恭久. ゲノムワイドな低メチル化を指標とした胃癌の診断と発癌リスク予測への応用. 第 16 回日本消化器関連学会週間. 東京, 10月 1~4日, 2008

〔図書〕(計 2 件)

1. 鈴木 拓, 豊田 実: バイサルファイト PCR 法. 改訂第 5 版 新遺伝子工学ハンドブック, 村松正實, 山本 雅, 岡崎康司 編. 東京, 羊土社. 2010, pp115-121.
2. Suzuki H, Toyota M, Kondo Y, Shinomura Y. Inflammation-related aberrant patterns of DNA methylation: detection and role in epigenetic deregulation of cancer cell transcriptome. Inflammation and Cancer. Methods and Protocols: Volume 2: Molecular Analysis and Pathways. Methods in Molecular Biology Edited by Serguei V. Kozlov. Humana Press, New York, USA. 2009, 512: pp55-69.

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

篠村 恭久 (SHINOMURA YASUHIKA)  
札幌医科大学・医学部・教授  
研究者番号: 90162619

##### (2) 研究分担者

山本 博幸 (YAMAMOTO HIROYUKI)  
札幌医科大学・医学部・講師  
研究者番号: 40332910  
鈴木 拓 (SUZUKI HIROMU)  
札幌医科大学・医学部・助教  
研究者番号: 20381254

##### (3) 連携研究者

なし