

令和 4 年 5 月 17 日現在

機関番号：12501

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2020～2021

課題番号：20K21625

研究課題名（和文）消化器癌に対してゲノム領域選択的に作用する新たなエピゲノム阻害剤の開発

研究課題名（英文）Development of novel region-selective epigenetic inhibitors against gastroenterological cancer

研究代表者

金田 篤志（Kaneda, Atsushi）

千葉大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号：10313024

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：発生や分化など細胞運命はDNAメチル化やヒストン修飾等のエピゲノムが決定し、その異常は様々な疾患の原因となる。本研究では胃癌で認める重要なエピゲノム変化を臨床胃癌標本および細胞培養モデルを用いて解析し、発癌に重要なエンハンサー領域の異常活性化とその原因となる転写因子、外来ウイルスDNAの結合など胃癌発生に重要なエピゲノム変化とその原因、標的領域の配列特性を同定した。特定の塩基配列的特徴を持ったゲノム領域にエピゲノム酵素阻害薬を誘導できるようにPIポリアミドとの縮合化合物を合成し、領域選択的なエピゲノム修飾介入を行って、選択的エピゲノム改変による新たな抗癌化合物開発の基盤を構築した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

癌は我が国において喫緊の対策が必要な疾患であるが、ゲノム変異を応用した標的薬剤開発が世界的に進められている中で、発癌のもう一つの重要な分子異常であるエピゲノム変異に対する治療開発は遅れている。本研究では胃癌に焦点を当て発癌に重要なエンハンサー領域のエピゲノム異常とその原因となる転写因子や外来ウイルスDNAの結合など、胃癌発生に重要なエピゲノム変化を同定した。それら特定の塩基配列的特徴を持ったゲノム領域に、エピゲノム酵素阻害薬を誘導できるようにPIポリアミドとの縮合化合物を合成し、選択的エピゲノム改変による新たな抗癌剤開発の基盤を築いた。

研究成果の概要（英文）：Cell fate such as cellular development and differentiation is determined by epigenome such as DNA methylation and histone modification, and its abnormalities cause various diseases. In this study, important epigenomic aberrations observed in gastric cancer are analyzed using clinical gastric cancer specimens and cell culture models, to elucidate molecular mechanisms for gastric cancer development such as abnormal activation of enhancer regions via binding of transcription factors or foreign viral DNA. We identified important epigenomic aberrations, their causes, and sequence characteristics of the target regions. New condensate compounds using PI polyamide were synthesized so that an epigenomic enzyme inhibitor could be preferentially recruited to genomic regions with specific nucleotide sequence characteristics, to conduct region-selective intervention of epigenomic modification and lay the foundation for the development of anticancer compounds.

研究分野：癌エピゲノム

キーワード：エピゲノム 消化器癌 化合物

1. 研究開始当初の背景

癌は我が国において生涯のうちに1/2の者が罹患し1/3の者の死因となる、社会上喫緊の対策が必要な疾患である。癌の重要な分子異常に対して、ゲノム変異に対する薬剤開発が世界的に進められている中で、発癌のもう一つの重要な分子異常であるエピゲノム変異については開発が立ち遅れているのが現状である。現在わずかに認可されているエピゲノム抗癌剤は、いずれもゲノム全体を標的とする非特異的な阻害剤であり、それ故その細胞毒性や副作用が問題となり、低濃度投与による限定的な使用にとどまっている。

正常細胞に蓄積したエピゲノム異常が消化管発癌リスクを上昇させる原因となることを申請者が世界に先駆けて証明し[申請者ら Science 2005]、さらにマウスモデルを用いて、そのエピゲノム異常が誘導する活性化シグナルに対し阻害剤投与することで、特異的な発癌リスク低減療法が可能であることも示した[申請者ら PNAS 2007]。すなわちエピゲノム異常は治療標的とし得る発癌ドライバーであり、癌症例は発癌要因となるエピゲノム特性を用いて層別化し、各サブタイプごとにエピゲノム治療戦略が構築可能と思われた。

癌症例層別化はTCGAなどの国際グループにより各腫瘍で世界的に進められているが(大腸癌、TCGA Nature 2012; 胃癌 TCGA Nature 2014)、申請者らは網羅的エピゲノム情報を用いて世界に先駆けて、大腸癌[申請者ら Clin Cancer Res 2010]、胃癌[申請者ら Cancer Res 2011]など消化器癌に関して層別化に成功してきた。胃癌では、ピロリ菌による慢性炎症に伴い萎縮性胃粘膜の段階から異常メチル化を蓄積し、あるいはEBVに感染するとゲノム広範囲に異常メチル化を獲得して、ドライバー癌抑制遺伝子の不活化などによりそれぞれ発癌する。

これらの背景をふまえ、発癌に重要なエピゲノム異常に対し、その領域のみ選択的にエピゲノム改変する戦略を着想した。これまでエピゲノム修飾の阻害には、DNAメチル化に対するDNMT阻害剤、ヒストン脱アセチル化に対するHDAC阻害剤、などが利用されている。これらはゲノムの作用領域に特異性を持たず、ゲノム全体に対し非特異的に脱メチル化やアセチル化が誘導され、細胞毒性や副作用の問題から限定的にしか利用できない。本研究では、特定のDNA塩基配列を認識し結合するPIポリアミドを応用してこの弊害を克服するし、ゲノムワイドに作用することによる細胞毒性や副作用を減弱して領域選択的なエピゲノム改変により抗癌作用を効率的に発揮する新たな癌治療戦略の基盤構築に挑戦する。中分子PIポリアミドは、(i)自在に標的DNA配列選択的に設計が可能であり、(ii)他の薬剤小分子を縮合でき薬剤にDNA配列選択性を与えることができ、(iii)脂溶性であり特定のデリバリーシステムがなくとも容易に細胞内に取り込まれ核内の標的ゲノム領域に濃縮される、等の利点は証明済みである。PIポリアミドのエピゲノム制御への応用として、遺伝子プロモーターに結合するPIポリアミドが、結合部位特異的にDNAメチル化誘導を阻害し、遺伝子サイレンシングを阻害できることを証明し、またPIポリアミドの大量・安全な新規合成法も開発した。本研究に挑戦する知財や基本技術的な支障はない。

これまでに合成した化合物にて、基本技術として領域特異的なエピゲノム改変が可能であることを示し特許出願している[申請者ら、特願2016-16951; 特願2016-074677]。DNAメチル化に対しては、遺伝子プロモーター領域に選択的に結合するPIポリアミドを用いた場合にのみ特異的にDNA異常メチル化誘導を阻害し、遺伝子サイレンシングも阻害することが可能である[申請者ら ACS Omega 2016]。ヒストン修飾に対しては、AT-richな配列を特異的に認識するPIポリアミドをLSD1阻害剤に縮合することにより、AT-richな領域のみ選択的に活性化することが可能である[申請者ら Oncotarget 2018]。これらは、選択的にドライバーエピゲノム異常の蓄積を予防する発癌予防戦略や、癌で既にかき変わってしまった異常エピゲノム状態に対しドライバー領域だけを元にかき直すことが可能であることを意味する。これらの基礎技術を用いて、親分子であるエピゲノム阻害剤を、デザインしたPIポリアミドが特異的に認識する塩基配列へ選択的に誘導し(図1)、アポトーシス誘導などの抗癌作用のみを効率的に発揮し、ゲノムワイドに作用することによる阻害過多と副作用を避ける、エピゲノム標的治療戦略の基盤創生に挑戦する。

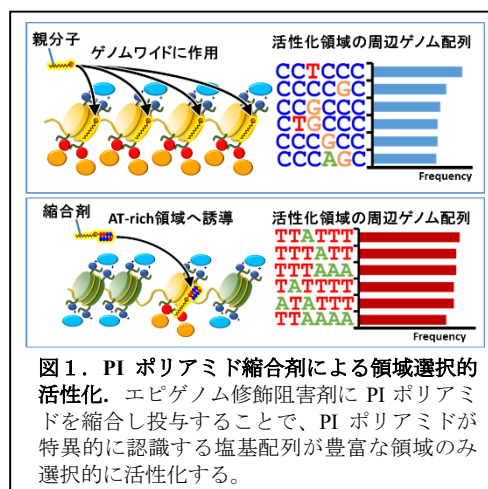


図1. PI ポリアミド縮合剤による領域選択的活性化。エピゲノム修飾阻害剤にPIポリアミドを縮合し投与することで、PIポリアミドが特異的に認識する塩基配列が豊富な領域のみ選択的に活性化する。

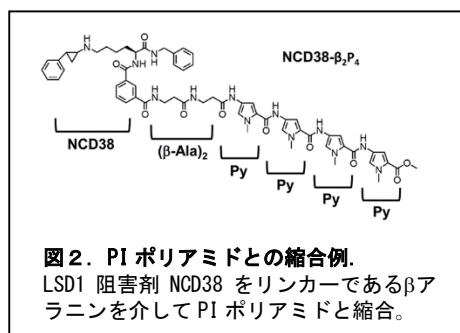
2. 研究の目的

発生や分化など細胞運命は DNA メチル化やヒストン修飾等のエピゲノムが決定し、その異常は様々な疾患の原因となる。申請者らも明らかにしてきたように消化器癌発生にはエピゲノム異常が大きく関わり、特に薬剤抵抗性の難治癌症例に対してエピゲノム異常を標的とする新たな治療法の開発が求められる。FDA 承認を受けているエピゲノム薬は 2 種類 6 個 (DNMT 阻害剤 2 個、HDAC 阻害剤 4 個) に過ぎず、これらは全てゲノム全体に作用する阻害過多が問題となり効能は限定的である。本研究ではこの問題を解決する目的で、エピゲノム阻害剤の作用領域を局所化させる技術開発を進める。ピロール・イミダゾール (PI) ポリアミドが特定の DNA 配列を認識し結合することを利用し、エピゲノム阻害小分子に縮合させ、特定 DNA 配列に阻害剤をリクルートさせる。発癌に原因として関与する重要なドライバーエピゲノム変異領域へ選択的に、高濃度に効率よく機能性分子を作用させることで、ゲノムワイドに作用することによる副作用を減弱し、局所的にエピゲノム状態をコントロールする新規エピゲノム癌治療戦略の基盤を築く。

3. 研究の方法

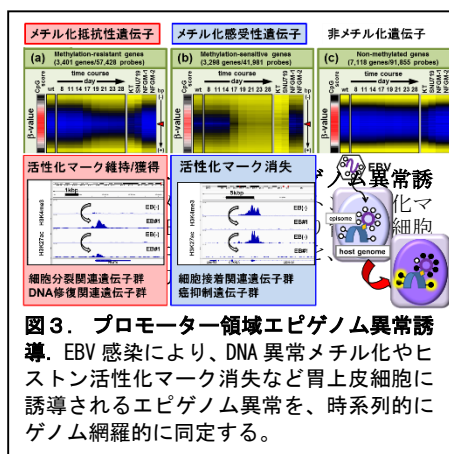
(A) プロトタイプ化合物の合成とその評価

本研究では LSD1 阻害剤などのヒストン脱メチル化酵素 (HDM) 阻害剤、および MS275 などのヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤を用いる。前者は遺伝子を不活化するヒストン H3K4 脱メチル化を阻害しヒストン活性化マークを保つ阻害剤であり、後者は遺伝子を不活化するヒストン脱アセチル化を阻害し、アセチル化マークを保つ阻害剤である。PI ポリアミドとの縮合反応ができるようカルボキシル基などを導入した誘導体を作成し、作成したプロトタイプ分子の HDM 阻害活性や HDAC 阻害活性をアッセイキット (Cayman Chemical 社) を用いて *in vitro* での評価を行い、また誘導体作成の際にできるだけ阻害剤の構造の簡素化を検討する。親分子の阻害活性と比較して活性阻害能に差が出ないことを確認し、PI ポリアミドと縮合してプロトタイプ縮合化合物を合成する (図 2)。



(B) エピゲノム異常誘導と阻害剤標的配列の同定

胃癌の特定の分子サブタイプで認める重要なエピゲノム変化を同定するため、*in vitro* EBV 感染システムを用い、臨床 EBV 胃癌に認めるエピゲノム変化を胃上皮細胞に誘導し、時系列的に細胞を回収する (図 3)。臨床 EBV 胃癌においても認め、*in vitro* モデルにおいてもダイナミックに変化するエピゲノム変化および遺伝子発現を網羅的に解析し、癌抑制遺伝子プロモーターや、重要転写因子結合エンハンサーにおける、特異的エピゲノム変化とその領域について同定する。同定したエピゲノム変化について機能解析を行い、発癌ドライバーであり治療標的となりうる重要なエピゲノム変化領域を同定する。



(C) 標的配列特異的な化合物デザイン・合成

同定した治療標的となりうる標的配列に対して、特異的に認識・結合する PI ポリアミドをデザイン・合成し、(A)プロトタイプの合成法により阻害剤との縮合を行いシーズ化合物とする。

(D) 塩基配列選択的なエピゲノム阻害の評価

培養細胞に合成した化合物の投与を行い、WST-8 assay で細胞増殖を測定し親分子と比較評価し、また網羅的な遺伝子発現変化およびエピゲノム変化の解析を RNA-seq 法、ChIP-seq 法などを用いて評価する。阻害剤親分子がゲノムワイドに活性化するのに対し、縮合化合物が PI ポリアミドが認識する塩基配列が豊富な領域で選択的に活性化作用が認められるか検証し、縮合に用いるリンカーの種類や PI ポリアミドの配列などを修正し、選択的なエピゲノム改変が可能なりード抗癌化合物開発の基盤を構築する。

4. 研究成果

①ヒストン修飾のダイナミックな変化と関与する重要な転写因子の同定

胃癌上皮細胞に EBV を *in vitro* 感染し時系列的に細胞を回収し、EBV 感染がもたらすヒストン修飾変化およびオープンクロマチン領域の変化を ChIP-seq 法および FAIRE-seq 法を用いて網羅的解析した。ヒストン修飾変化はエンハンサー領域にも及び、上皮細胞分化や細胞増殖抑制に関連する遺伝子群が不活化され、逆に細胞増殖促進に関連する遺伝子群が活性化されるなど、エピゲノムランドマークが顕著に変化し、発癌へ向けて細胞状態が大きく変化していた (図 4)。エピゲノム変化は一定のモチーフ配列を含む領域に濃縮しており、そのモチーフに結合する重要な転写因子として ATF3 を同定した [Cancer Sci 2020]。また EBV 胃癌のトランスクリプトームとの統合解析から、重要な転写因子として EHF とそのモチーフが抽出され、EHF は EBV 蛋白である LMP2A が発現誘導し、またその下流標的として Wnt シグナルを活性化することを同定した [Cancer Sci 2021]。これら重要なエピゲノム変化領域に濃縮するモチーフ配列は、合成・開発する小分子の重要な標的候補と考えられた。

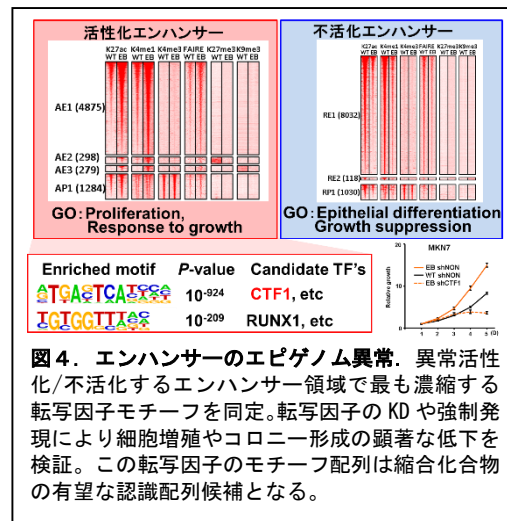


図 4. エンハンサーのエピゲノム異常。異常活性化/不活化するエンハンサー領域で最も濃縮する転写因子モチーフを同定。転写因子の KD や強制発現により細胞増殖やコロニー形成の顕著な低下を検証。この転写因子のモチーフ配列は縮合化合物の有望な認識配列候補となる。

②クロマチン3次元の網羅的解析と新たな発癌分子機構「エンハンサー侵襲」の発見

エピゲノム異常による遺伝子制御異常のさらなる解析のため、Hi-C 解析を胃標本 16 個 (正常 2、癌 14) を用いてクロマチン 3 次元構造の網羅的解析を行った。活性化/不活化領域 (A/B コンパートメント) をゲノムワイドに抽出し階層的クラスタリングしたところ、EBV 胃癌にのみ特異的なコンパートメント変化を認めた。A から B に異常不活化する領域は、上述した EBV 感染が誘導する DNA 異常高メチル化領域と合致した。B から A に異常活性化する領域は、感染 EBV ゲノムがヒトゲノムにエピソーマル DNA として結合した領域に合致し、EBV ゲノムはヒトゲノムのヘテロクロマチンに結合し、不活化マーク H3K9me3 修飾の消失と、活性化マーク H3K4me1/H3K27ac の獲得を誘導していた (図 5)。このような異常活性化領域は AT 含有量の多い配列を有意に含み、周辺ゲノムの近接関係を 4C-seq 法で解析すると、異常活性化領域は周囲のユークロマチン領域にある遺伝子プロモーター領域と新たな近接関係を構築していた。これらの近傍遺伝子はがん関連遺伝子を多数含み、異常活性化領域を CRISPR で削ることで発現低下を確認した。すなわちこの異常活性化領域は新たなエンハンサーとして機能しており、活性化を受ける遺伝子やエンハンサー領域の CRISPR 処置で細胞増殖の低下を確認した。

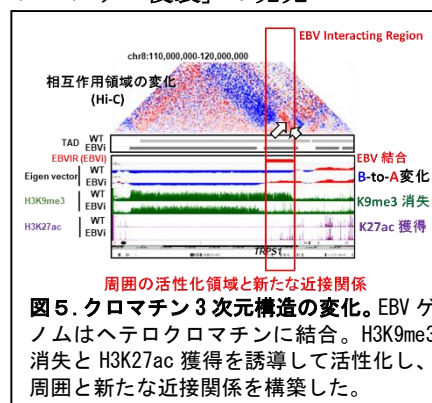


図 5. クロマチン 3 次元構造の変化。EBV ゲノムはヘテロクロマチンに結合。H3K9me3 消失と H3K27ac 獲得を誘導して活性化し、周囲と新たな近接関係を構築した。

この外来ウイルス DNA がもたらす全く新たなエピジェネティック発癌機構は EBV 胃癌において治療標的となり得る重要なドライバー異常であり、「エンハンサー侵襲」と名付け報告した (図 6) [Nat Genet, 2020]。

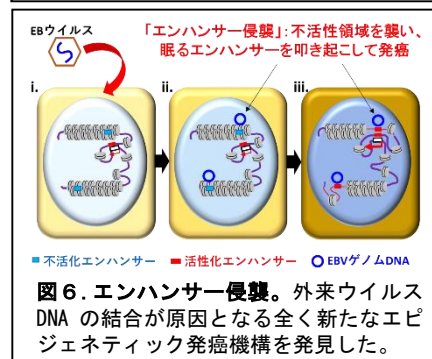


図 6. エンハンサー侵襲。外来ウイルス DNA の結合が原因となる全く新たなエピジェネティック発癌機構を発見した。

③化合物の検証

プロトタイプ化合物の合成として、まずヒストン脱メチル化酵素 (HDM) 阻害剤である LSD1 阻害剤の誘導体を合成して PI ポリアミドを縮合し、HDM 阻害活性に影響のない誘導体および縮合を検討した。次に阻害剤の構造簡素化に着手し、LSD1 阻害に最も重要な構造を残しながら PI ポリアミドに縮合して、HDM 阻害活性を有するプロトタイプ化合物を同定し、WWWWW 認識、および WWCGWW 認識の PI ポリアミドを縮合した化合物を合成した (図 7)。

癌細胞株に投与し遺伝子発現変化およびエピゲノム変化を網羅的に解析したところ、エピゲノム変化したゲノム領域は、縮合した PI ポリアミドが認識する配列を有意に豊富に含んでおり、領域選択的なエピゲノム変化を確認した。発現変化した遺伝子群

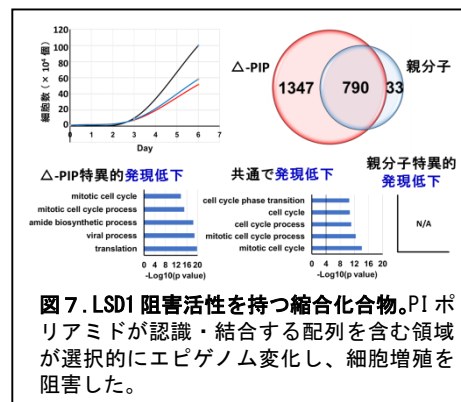


図 7. LSD1 阻害活性を持つ縮合化合物。PI ポリアミドが認識・結合する配列を含む領域が選択的にエピゲノム変化し、細胞増殖を阻害した。

は、細胞増殖関連遺伝子の有意な発現低下など、細胞増殖抑制作用をサポートする結果であり、親分子に比べてより多くの遺伝子を発現変化させていた。

同様に、ヒストンをアセチル化して活性化させることが知られるヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤 MS275 についても、誘導体を合成して PI ポリアミドを縮合しつつ、その構造を簡素化して検証した (図 8)。癌細胞株に投与すると、親分子 MS275 はゲノム全体のアセチル化を認めたが、ある特定の PI ポリアミド (PIP2) を縮合すると細胞死の誘導能は効率的に維持されつつ、他の副作用を減弱していた。別の PI ポリアミド (PIP1) を縮合すると、細胞死関連遺伝子の発現はほとんど変化せず、PIP2 とは逆に細胞を殺さずに他の領域のエピゲノムのみ効率的に改変することが可能な化合物であることを同定した。

①で同定した EBV 胃癌において EBV 感染がもたらすエピゲノム活性化部位は、細胞増殖に関わる活性化エンハンサーなど特定の転写因子結合モチーフが有意に濃縮していた。また②で同定した EBV ゲノムの「エンハンサー侵襲」により活性化する領域は AT 含有量が有意に高い領域であり、特定のエピゲノム阻害剤の投与により細胞増殖を阻害しヒストン修飾変化の誘導を阻害することが可能であった [Nat Genet, 2020]。これらの塩基配列を選択的に認識に結合する PI ポリアミドを合成し、③のヒストン修飾阻害活性を持つ構造と縮合した化合物を合成した。その作用を検証し、今後さらに改良を行っていく。

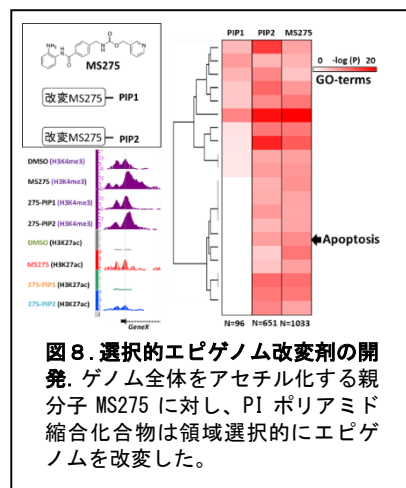


図 8. 選択的エピゲノム改変剤の開発. ゲノム全体をアセチル化する親分子 MS275 に対し、PI ポリアミド縮合化合物は領域選択的にエピゲノムを改変した。

以上、本研究では特定の胃癌サブタイプにおける発癌に重要なエピゲノム変化の同定と、特定の塩基配列的特徴を持ったゲノム領域にヒストン修飾酵素阻害薬を誘導できるように PI ポリアミドとの縮合化合物を合成し、領域選択的なヒストン修飾介入を行い、選択的エピゲノム改変による新たな抗癌化合物開発の基盤を構築した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Fujii T, Okabe A, Kaneda A	4. 巻 98E
2. 論文標題 Epigenetic contribution to tumorigenesis of host cells by Epstein-Barr virus infection.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chiba Medical J	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.20776/S03035476-98E-1-P1	査読の有無 有
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 Hirasaki Yoshiro, Okabe Atsushi, Fukuyo Masaki, Rahmutulla Bahityar, Mano Yasunobu, Seki Motoaki, Hoshii Takayuki, Namiki Takao, Kaneda Atsushi	4. 巻 360
2. 論文標題 Cinobufagin inhibits proliferation of acute myeloid leukaemia cells by repressing c-Myc pathway-associated genes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemico-Biological Interactions	6. 最初と最後の頁 109936 ~ 109936
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cbi.2022.109936	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 Takeno Y, Kita K, Kaneda A	4. 巻 97
2. 論文標題 Cancer stratification into molecular subtypes and target therapy development.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chiba Medical J	6. 最初と最後の頁 11-16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.20776/S03035476-97E-1-P11	査読の有無 有
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 Usui Genki, Matsusaka Keisuke, Mano Yasunobu, Urabe Masayuki, Funata Sayaka, Fukayama Masashi, Ushiku Tetsuo, Kaneda Atsushi	4. 巻 102
2. 論文標題 DNA Methylation and Genetic Aberrations in Gastric Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Digestion	6. 最初と最後の頁 25 ~ 32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000511243	査読の有無 有
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 Kusakabe Y, Chiba T, Oshima M, Koide S, Rizq O, Aoyama K, Ao J, Kaneko T, Kanzaki H, Kanayama K, Maeda T, Saito T, Nakagawa R, Kobayashi K, Kiyono S, Nakamura M, Ogasawara S, Suzuki E, Nakamoto S, Yasui S, Mikata R, Muroyama R, Kanda T, Maruyama H, Kato J, Mimura N, Ma A, Jin J, Zen Y, Otsuka M, Kaneda A, et al.	4. 巻 11
2. 論文標題 EZH1/2 inhibition augments the anti-tumor effects of sorafenib in hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 21396-21396
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-00889-0	査読の有無 有
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 Abe Hiroyuki, Kunita Akiko, Otake Yuya, Kanda Teru, Kaneda Atsushi, Ushiku Tetsuo, Fukayama Masashi	4. 巻 16
2. 論文標題 Virus-host interactions in carcinogenesis of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: Potential roles of lost ARID1A expression in its early stage	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0256440
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0256440	査読の有無 有
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 Li Wenzhe, Okabe Atsushi, Usui Genki, Fukuyo Masaki, Matsusaka Keisuke, Rahmutulla Bahityar, Mano Yasunobu, Hoshii Takayuki, Funata Sayaka, Hiura Nobuhiro, Fukayama Masashi, Tan Patrick, Ushiku Tetsuo, Kaneda Atsushi	4. 巻 112
2. 論文標題 Activation of EHF via STAT3 phosphorylation by LMP2A in Epstein Barr virus?positive gastric cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3349 ~ 3362
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14978	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 Okabe Atsushi, Kaneda Atsushi	4. 巻 112
2. 論文標題 Transcriptional dysregulation by aberrant enhancer activation and rewiring in cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2081 ~ 2088
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14884	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 Okabe Atsushi, Huang Kie Kyon, Matsusaka Keisuke, Fukuyo Masaki, Xing Manjie, Ong Xuewen, Hoshii Takayuki, Usui Genki, Seki Motoaki, Mano Yasunobu, Rahmutulla Bahityar, Kanda Teru, Suzuki Takayoshi, Rha Sun Young, Ushiku Tetsuo, Fukayama Masashi, Tan Patrick, Kaneda Atsushi	4. 巻 52
2. 論文標題 Cross-species chromatin interactions drive transcriptional rewiring in Epstein-Barr virus-positive gastric adenocarcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Genetics	6. 最初と最後の頁 919 ~ 930
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41588-020-0665-7	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

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Harue Mizokami, Atsushi Okabe, Masato Mima, Satoru Kondo, Masaki Fukuyo, Bahityar Rahmutulla, Tomokazu Yoshizaki, Atsushi Kaneda
2. 発表標題 Epigenomic rewiring by EBV infection in nasopharyngeal carcinoma
3. 学会等名 19th International Symposium on Epstein-Barr Virus and Associated Diseases (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takahiro Fujii, Atsushi Okabe, Masaki Fukuyo, Takayuki Hoshii, Bahityar Rahmutulla, Atsushi Kaneda
2. 発表標題 Chromatin structural changes induced by direct interactions between EBV and host genome in EBV(+) Burkitt Lymphoma
3. 学会等名 19th International Symposium on Epstein-Barr Virus and associated diseases (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Harue Mizokami, Atsushi Okabe, Masato Mima, Satoru Kondo, Masaki Fukuyo, Bahityar Rahmutulla, Tomokazu Yoshizaki, Atsushi Kaneda
2. 発表標題 Epigenomic rewiring by episomal binding of Epstein-Barr virus genome in nasopharyngeal carcinoma
3. 学会等名 80th Annual Meeting of Japan Cancer Association (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoshiro Hirasaki, Atsushi Okabe, Masaki Fukuyo, Takayuki Hoshii, Motoaki Seki , Atsushi Kaneda
2. 発表標題 Anti-proliferative effect of Cinobufagin on acute myeloid leukemia cells with repression of Myc pathway associated genes
3. 学会等名 80th Annual Meeting of Japan Cancer Association (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金田篤志
2. 発表標題 ウイルス感染がもたらすヘテロクロマチン領域の破綻と潜伏エンハンサーの異常活性化による発癌機構
3. 学会等名 日本遺伝学会第92回大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Wenzhe Li, Atsushi Okabe, Usui Genki, Masaki Fukuyo, Keisuke Matsusaka, Bahityar Rahmutulla, Yasunobu Mano, Takayuki Hoshii, Atsushi Kaneda.
2. 発表標題 Activation of EHF by LMP2A leads to oncogene activation via STAT3 phosphorylation in EBV associated gastric cancer.
3. 学会等名 The 79th Annual Meeting of the Japan Cancer Association (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Wenzhe Li, Atsushi Okabe, Keisuke Matsusaka, Masaki Fukuyo, Bahityar Rahmutulla, Atsushi Kaneda.
2. 発表標題 Oncogene activation through enhancer activation after Epstein-Barr virus infection in gastric cancer.
3. 学会等名 第14回日本エピジェネティクス研究会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金田篤志
2. 発表標題 ウイルス感染に襲撃される宿主細胞のエピゲノム
3. 学会等名 第1回耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金田篤志
2. 発表標題 ゲノムの修飾異常が癌を引き起こす
3. 学会等名 内分泌・代謝学共同利用共同研究拠点セミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kaneda A
2. 発表標題 Development of novel therapeutic strategies based on cancer stratification via comprehensive analysis
3. 学会等名 Jetro Healthcare Business Forum 2022 in Chiba（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金田篤志
2. 発表標題 Epstein-Barr ウイルスはヘテロクロマチンを破綻させて癌原遺伝子を活性化するエピ変異原である
3. 学会等名 日本環境変異原学会第49回大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Atsushi Kaneda, Wenzhe Li, Atsushi Okabe, Genki Usui, Masaki Fukuyo, Keisuke Matsusaka, Bahityar Rahmutulla Nawai, Yasunobu Mano, Sayaka Funata, Takayuki Hoshii, Tetsuo Ushiku, Patrick Tan, Masashi Fukayama
2. 発表標題 Activation of EHF and Wnt signaling via STAT3 phosphorylation by LMP2A in Epstein-Barr virus-positive gastric cancer
3. 学会等名 第32回日本消化器癌発生学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Atsushi Okabe, Kie Kyon Huang, Keisuke Matsusaka, Masaki Fukuyo, Takayuki Hoshii, Bahityar Rahmutulla, Genki Usui, Teru Kanda, Tetsuo Ushiku, Masashi Fukayama, Patrick Tan, Atsushi Kaneda
2. 発表標題 Heterochromatin disruption and chromatin structural rewiring induced by Epstein-Barr virus infection in gastric adenocarcinoma
3. 学会等名 19thInternational Symposium on Epstein-Barr Virus and associated diseases (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計6件

1. 著者名 岡部篤史、金田篤志	4. 発行年 2022年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 7
3. 書名 胃癌とエピジェネティクス異常	

1. 著者名 白井源紀、金田篤志	4. 発行年 2022年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 -
3. 書名 エピジェネティクス(1) メチル化異常	

1. 著者名 岡部篤史、金田篤志	4. 発行年 2021年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 4
3. 書名 ウイルスが宿主細胞のヘテロクロマチンを活性化し発がんさせる	

1. 著者名 金田篤志	4. 発行年 2020年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 2
3. 書名 エピジェネティクスの疾患	

1. 著者名 佐藤広明、金田篤志	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 6
3. 書名 がんのエピゲノム異常	

1. 著者名 松坂恵介、金田篤志	4. 発行年 2022年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 -
3. 書名 EBウイルス関連胃癌と宿主細胞ゲノムメチル化	

〔産業財産権〕

〔その他〕

分子腫瘍学 - 千葉大学大学院医学研究院・医学部
<https://www.m.chiba-u.ac.jp/class/moloncol/>

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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
シンガポール	Duke-NUS Medical School		