

令和 6 年 5 月 31 日現在

機関番号：12501

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2022～2023

課題番号：22K19553

研究課題名（和文）消化器癌に対してゲノム領域選択的にエピゲノムを改変する新たな阻害剤の開発

研究課題名（英文）Alteration of epigenome in selected genomic regions against gastrointestinal 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や3Dクロマチン構造を細胞株および臨床胃癌標本を用いて解析し、重要なエンハンサーの異常活性化やそのモチーフ配列、結合する転写因子、また外来ウイルスなど癌発生に重要な環境要因によるエピゲノム変化と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

癌に対しゲノム変異を応用した標的薬剤開発やがんゲノム医療が進められている中で、もう一つの重要なドライバー分子異常であるエピゲノム異常に対する治療開発は遅れている。本研究では胃癌や、ウイルス感染など発癌性のエピゲノム異常を誘導する環境要因に焦点を当て、発癌に重要なエンハンサー領域のエピゲノム異常や3Dクロマチン構想変化、その原因となる転写因子や外来ウイルスDNAの結合など、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 e.g. development or differentiation is determined by epigenome, and its abnormalities cause various diseases. In this study, important epigenomic aberrations in gastric cancer are analyzed using clinical gastric cancer specimens and cell culture models, to elucidate molecular mechanisms for gastric cancer development such as enhancer activation by transcription factors and loop formation. Aberrations of epigenome and 3D interactome due to environmental factors such as viral infection were also elucidated. We identified important epigenomic aberrations, sequence characteristics of the target regions, and activating mechanisms. 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：消化器癌

キーワード：がん エピジェネティクス

1. 研究開始当初の背景

我が国の最大の死因とである癌に対し喫緊の対策が社会上も経済上も求められている。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開発が遅れている。わずかに認可されたエピゲノム抗癌剤は、いずれもゲノム全体に作用する非特異的な阻害剤であり、それ故その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。

申請者は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世界に先駆けて証明し[申請者ら *Science* 2005]、さらに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の構築が可能と考えた。

TCGAなど国際コンソーシアムが症例層別化研究を各種癌で進める中で(大腸癌 TCGA *Nature* 2012; 胃癌 TCGA *Nature* 2014)、申請者らは世界に先駆けて網羅のエピゲノム情報を用いて大腸癌[申請者ら *Clin Cancer Res* 2010]、胃癌[申請者ら *Cancer Res* 2011]など消化器癌の層別化に成功してきた。エピゲノム異常が蓄積する原因についても、樹立したEBV *in vitro*感染モデルを用いて、DNA異常メチル化、ヒストン修飾異常、3Dクロマチン構造異常[申請者ら *Nat Genet* 2020]など証明し、その変化領域の配列特異性も同定してきた。

そこで申請者らは、発癌ドライバーとなるエピゲノム異常に対し、その領域のみ局所的にエピゲノム改変する戦略を着想した。エピゲノム修飾の阻害には、DNMT阻害剤、HDAC阻害剤、などが利用されているが、これらは作用領域に特異性を持たず、ゲノム全体に非特異的に脱メチル化やアセチル化を誘導するため、毒性や副作用の問題がある。本研究では、発癌に重要で標的とし得る重要なドライバーエピゲノム異常を同定すること、そして特定のDNA塩基配列を認識し結合するPIポリアミドを応用して、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。

これまで試験的に合成した化合物にて、領域特異的なエピゲノム改変が可能であることを示した基本技術の特許出願している[申請者ら、特願2016-074677; PCT/JP2017/003623]。DNAメチル化に対しては、選択的に結合するPIポリアミドを用いて特異的にDNA異常メチル化を阻害し、遺伝子不活化も阻害可能である[申請者ら *ACS Omega* 2016]。ヒストン修飾に対しても、AT-richな配列を認識する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(図1)[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、癌で既に書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書き戻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、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を構築する。

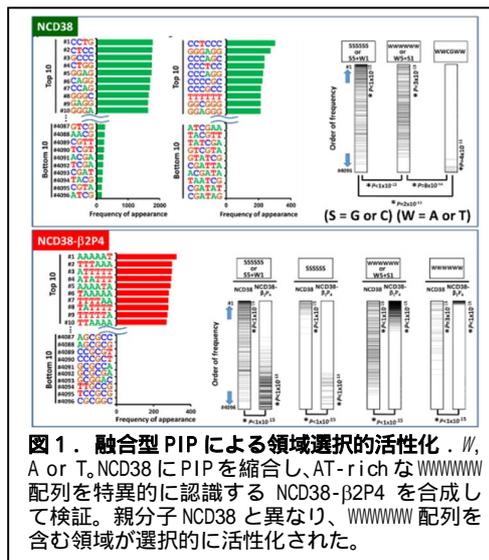


図1. 融合型 PIP による領域選択的活性化。W, A or T. NCD38 に PIP を縮合し、AT-rich な WWWW 配列を特異的に認識する NCD38-β2P4 を合成して検証。親分子 NCD38 と異なり、WWWWW 配列を含む領域が選択的に活性化された。

2. 研究の目的

エピゲノムはゲノム情報を制御し、細胞分化や初期化など細胞の性質を運命づけるゲノム修飾情報であり、その異常は様々な疾患を引き起こす。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与し、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ている。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への過度な阻害作用が問題となり効能は限定的である。この問題を解決する目的で、本研究ではエピゲノム阻害剤の作用領域を局所に集約する技術開発を進める。特定のDNA配列を認識し結合する中分子ピロール・イミダゾール(PI)ポリアミドを利用し、縮合したエピゲノム阻害剤を特定DNA配列ヘリクルートさせる。申請者らがエピゲノム異常の重要な関与を証明してきた消化器癌について、重要なドライバーエピゲノム変異領域を同定し、また特定の塩基配列を持つ領域選択的に、エピゲノム阻害剤を高濃度に作用させることで、ゲノムワイドな阻害作用による毒性を減弱

し、局所的にエピゲノム状態を改変する新しい癌エピゲノム治療戦略の基盤創生に挑戦する。

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、KDM4C などのヒストン脱メチル化酵素 (KDM)、ヒストンアセチル化酵素 (HAT)、およびヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) に対する阻害剤を用いる。ヒストンに活性化修飾ないし不活化修飾を付加する酵素に対する阻害によって、エピゲノム状態を不活化ないし活性化させる小分子である。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 KDM 阻害活性や HDAC 阻害活性などをアッセイキット (Cayman Chemical 社) を用いて *in vitro* での評価を行い、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。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。

培養細胞にプロトタイプ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、またヒストン修飾変化を ChIP-seq 法にて、DNA メチル化変化について Whole genome bisulfite-seq (WGBS) 法にて、遺伝子発現変化を RNA-seq 法にて評価する。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する。

(B) エピゲノム異常誘導と阻害剤標的配列の同定

EB ウイルス (EBV) 感染システムなどエピゲノム変化を誘導する *in vitro* システムや種々の癌細胞を用い、環境要因が誘導し発癌に寄与するエピゲノム異常を明らかにする。ダイナミックに変化するヒストン修飾、DNA メチル化、3D クロマチン構造を時系列的、網羅的に解析し、重要転写因子が結合するエンハンサー領域など、発癌に重要な特異的エピゲノム変化を同定する。特に転写因子の認識モチーフなど、治療標的となり得る有望な候補 DNA 配列を同定する。

(C) 標的配列特異的な化合物デザイン・合成

特定の転写因子結合モチーフなど、同定した特異的標的配列に対して、6-12 塩基を特異的に認識する PI ポリアミドをデザイン・合成し、エピゲノム阻害剤親分子と縮合してシース縮合化合物とする。LSD1 阻害剤 NCD38 と縮合したプロトタイプ化合物を試験的に合成し投与したところ、特定の塩基配列を豊富に含むゲノム領域を選択的に活性化することに成功しており [申請者ら *Oncotarget* 2018]、さらに多くの縮合化合物で検証する (図 2)。HDAC、HAT、KDM などエピゲノム修飾酵素に対する阻害剤について融合反応条件の最適化、化合物の構造最適化を行い特異的 PI ポリアミドへ縮合する。

(D) エピゲノム異常誘導モデルによる評価

合成した標的配列特異的なシース化合物を種々の癌細胞株や *in vitro* EBV 感染システム下の胃上皮細胞や、EBV 胃癌細胞株に投与して時系列的に回収する。ChIP-seq 法、WGBS 法あるいは RRBS 法、RNA-seq 法による網羅的解析を行い、既にエピゲノム異常が蓄積済みである癌細胞においてエピゲノム状態を元に戻す改変が可能か、EBV 感染など環境が誘導するエピゲノム変化を領域選択的に阻害し得るか、検討する。親分子がゲノムワイドに作用してしまう一方で、縮合化合物がアポトーシス関連遺伝子など特異的に活性化し、副作用を減弱して選択的なエピゲノム改変が可能か、細胞増殖低下・アポトーシス誘導が良好に得られるかリード抗癌化合物の開発を進める。

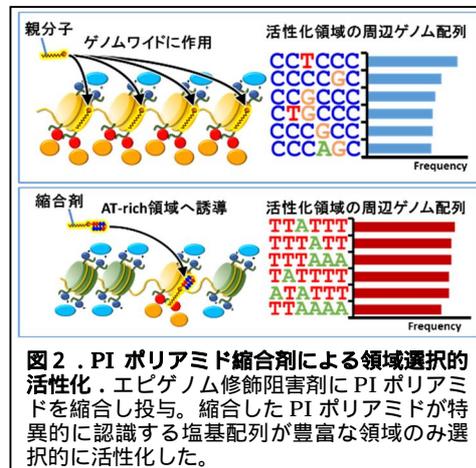


図 2. PI ポリアミド縮合剤による領域選択的活性化。エピゲノム修飾阻害剤に PI ポリアミドを縮合し投与。縮合した PI ポリアミドが特異的に認識する塩基配列が豊富な領域のみ選択的に活性化した。

4. 研究成果

癌細胞における重要なエンハンサー・ループ構造の変化と関与する重要な転写因子の同定

正常胃上皮細胞 GES1 および胃癌細胞株 SNU717, YCC10 を用い、遺伝子発現を RNA-seq 法、ヒストン修飾状態を ChIP-seq 法 (H3K4me3, H3K4me1, H3K27ac) にてトランスクリプトーム・エピゲノム統合解析を行った。正常細胞特異的に活性化するエンハンサー領域を 8261 か所、胃癌細胞特異的に活性化するエンハンサーを 6306 か所、それぞれ同定した。エンハンサーおよびプロモーターのループ構造の構築などクロマチンの近接関係を網羅的にインタラクトーム解析する目的で H3K27ac を標的とする HiChIP 解析を行った。GES1, SNU719, YCC10 にそれぞれエンハンサー・プロモーター・ループを 7260, 3717, 6193 か所同定し、胃癌細胞でエンハンサー・プロモーター・ループを形成している遺伝子を 2,369 遺伝子同定した。胃癌細胞株および臨床胃癌標本で有意に 2 倍以上発現上昇している遺伝子はそのうち 188 個であり、細胞増殖に関わる多くの遺伝子などを含んでいた。そのうち最も顕著な発現上昇を示した遺伝子 MYB に着目した (図 3)。RNA-seq 解析および免疫染色の結果、MYB は全ての胃癌サブタイプで、mRNA やタンパクレベルで発現上昇を認め、また MYB ノックダウンは著名に細胞増殖を低下させた。

次に胃癌特異的に活性化されるエンハンサー領域に濃縮する塩基配列を同定する目的で、ATAC-seq 解析を行った。クロマチンの開いた領域を同定し、そのうちエンハンサー・プロモーター・ループを形成したエンハンサー領域は、GES1, SNU719, YCC10 にそれぞれ 3381, 2159, 3085 か所同定した。正常胃細胞で BATF/ATF3, TEAD, RUNX, ATF モチーフが特異的に濃縮する一方、胃癌細胞では TCF, FOX, KLF モチーフが特異的に濃縮していた。これらのモチーフに結合し得る転写因子についてノックダウン・スクリーニングを行い、また転写因子の結合部位を ChIP-seq 法にて解析した。その結果、TCF7 が MYB 遺伝子でプロモーターとループ構造を形成しているエンハンサー領域 (E3) に結合することで MYB 遺伝子の発現上昇を誘導し、TCF7 のノックダウンにより MYB 発現の低下および細胞増殖の著名な低下を誘導することを同定した。

MYB エンハンサー E3 領域のエピジェネティックな介入による癌細胞の増殖低下を検証するため、dCas9 タンパクに転写抑制因子 KRAB を融合して、sgRNA が標的とする領域を特異的に H3K9me3 修飾で抑制する CRISPRi システムを用いて解析した。MYB エンハンサー領域の E1, E2, E3, E4 それぞれで 3 か所ずつ、およびエンハンサーでないコントロール領域に sgRNA をデザインしたところ、それぞれ標的とする領域特異的にエピジェネティックな抑制を誘導することができたが、MYB 発現の著明な現象は E3 領域を不活化したときのみ認め、細胞増殖の低下も E3 領域の不活化でのみ認められた (図 3) (申請者ら *NAR Cancer in press*)。

以上、胃癌のがん遺伝子として MYB、および胃癌で特異的に活性化し、がん遺伝子の発現誘導に作用する重要なエンハンサー領域を同定し、その領域選択的なエピジェネティックな変化により癌細胞増殖の低下が可能であることを証明した。そして TCF7 モチーフ配列は、PIP の重要な標的候補と思われた。

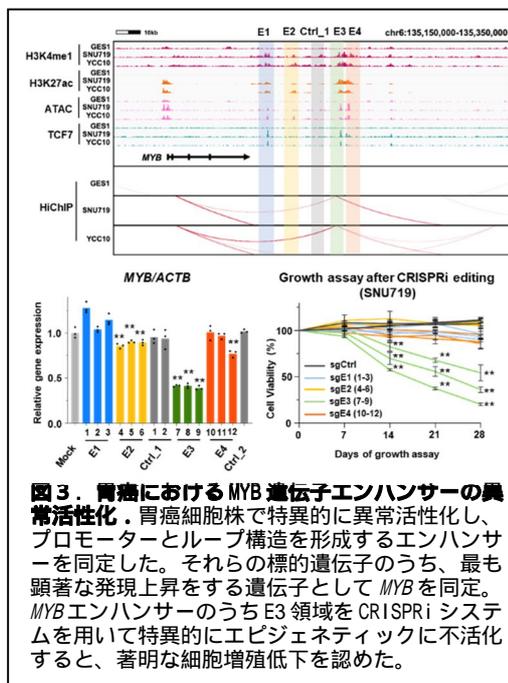


図 3. 胃癌における MYB 遺伝子エンハンサーの異常活性化. 胃癌細胞株で特異的に異常活性化し、プロモーターとループ構造を形成するエンハンサーを同定した。それらの標的遺伝子のうち、最も顕著な発現上昇をする遺伝子として MYB を同定。MYB エンハンサーのうち E3 領域を CRISPRi システムを用いて特異的にエピジェネティックに不活化すると、著明な細胞増殖低下を認めた。

ウイルスゲノム結合によるエピゲノムおよびクロマチン3次元構造異常の誘導

EBV 陽性胃癌において、EBV が感染した胃上皮細胞に著明な DNA 異常メチル化、ヒストン修飾変化、そして 3D クロマチン構造変化を誘導することを報告してきたが、EBV 感染による悪性化で知られる上咽頭癌において、網羅的エピゲノム・インタラクトーム統合解析を行った。

EBV 陽性上咽頭癌細胞株を用い、EBV ゲノムが空間的にホスト細胞ゲノムと近接する領域 (EBV interaction region, EBVIR) を 4C-seq 法で解析し、50 か所 (16Mb) 同定した。この領域は AT 配列が豊富で遺伝子数が少ない領域であった。網羅的なインタラクトーム解析を HiC 法で行うと、EBVIR の大部分が、正常上咽頭細胞では非活性領域である B コンパートメントに一致し、EBV ゲノムはクロマチンが凝集したヘテロクロマチンと相互作用していることが示された。ヒストン修飾 (H3K4me1, H3K4me3, H3K27ac) を ChIP-seq 法にて解析すると、EBVIR のヒストン活性化修飾は、正常上咽頭細胞で有意に低く、EBV 陽性上咽頭癌細胞株で有意に高くなっており、遺伝子発現を増強するエンハンサーが EBVIR 近傍では活性化されていた (図 4)。

臨床的上咽頭癌検体を用いた HiC 解析で EBVIR を同定すると、EBV 陽性上咽頭癌細胞株の EBVIR と非常に良くオーバーラップし、また同様に B コンパートメントに著明に多く認められた。さらに EBV 陰性上咽頭癌細胞株に EBV を in vitro 感染して HiC 解析および 4C-seq 解析を行って EBVIR を同定すると、やはり EBV 陽性上咽頭癌細胞株の EBVIR と非常に良くオーバーラップした。同定した EBVIR の特徴は、EBV 陽性上咽頭癌の臨床検体および細胞株、さらに in vitro 感染モデルでも同様であることが確かめられた。

次に特定の B コンパートメントの活性化により発現上昇する遺伝子の抽出を行った。ゲノムは相互に影響しあう領域が近接しドメイン構造 (topologically associated domain, TAD) を形成しているため、EBVIR と TAD が重なる領域から遺伝子を抽出し、RNA-seq 解析から上咽頭癌細胞株で有意に発現上昇する遺伝子は 13 個であった。13 個のうち、PLA2G4A (図 4)、PTGS2, CITED2 遺伝子を解析すると、遺伝子近傍の EBVIR でエンハンサー領域は B コンパートメントが A コンパートメントに変化し、H3K27ac マークの上昇を認め、遺伝子プロモーターとの近接関係の上昇を

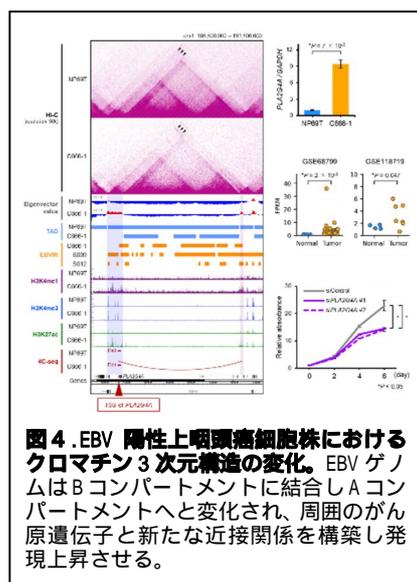


図 4. EBV 陽性上咽頭癌細胞株におけるクロマチン 3 次元構造の変化. EBV ゲノムは B コンパートメントに結合し A コンパートメントへと変化され、周囲のがん原遺伝子と新たな近接関係を構築し発現上昇させる。

HiC データにより認められた。EBV 陽性上咽頭癌細胞株だけでなく、臨床上咽頭癌検体においても有意な発現上昇を mRNA レベル、タンパクレベルでもそれぞれ RNA-seq 法、免疫染色にて認められた。さらに siRNA でのノックダウンにより、上咽頭癌細胞株の有意な増殖低下を認められた（申請者ら *eBioMedicine* 2024）。

以上から、EBV ゲノムは宿主細胞ゲノムの AT 配列が豊富なヘテロクロマチンに作用し、エンハンサーを活性化することで、複数のがん原遺伝子を発現上昇し上咽頭癌の発癌に寄与することが示唆された。この現象は EBV 胃癌において申請者らが発見して名付けた「エンハンサー侵襲」[Nat Genet, 2020]と同様であり、「エンハンサー侵襲」は癌腫によらず EBV 関連悪性腫瘍での共通した現象であり、AT 配列が豊富なヘテロクロマチン領域を標的とするエピジェネティックな治療戦略は広く EBV 関連悪性腫瘍に有効である可能性が示唆された。

化合物の検証

プロトタイプ化合物の合成として、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行った(図5)。LSD1 阻害に最も重要な構造を残しながらより簡素な構造としてPI ポリアミドに縮合して、HDM 阻害活性を検証した。親阻害剤と比較しても同等の

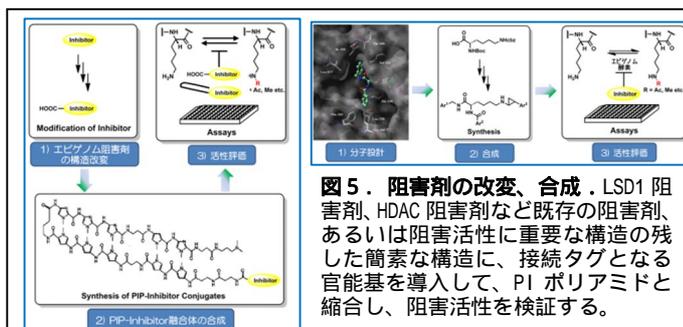


図5. 阻害剤の改変・合成。LSD1 阻害剤、HDAC 阻害剤など既存の阻害剤、あるいは阻害活性に重要な構造を残した簡素な構造に、接続タグとなる官能基を導入して、PI ポリアミドと縮合し、阻害活性を検証する。

HDM 阻害活性を有するプロトタイプ化合物を同定し、PI ポリアミドを縮合した化合物を合成した。

癌細胞株に投与し、FITC ラベルしたPI ポリアミドが核内に集積することを確認した。また、PI ポリアミドが選択的に認識すると考えられる配列に、特異的に結合することを泳動したバンドのシフトにより検証した(図6)。癌細胞株に縮合化合物を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。

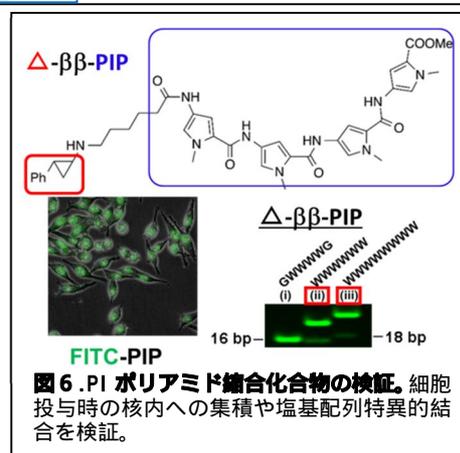


図6.PI ポリアミド縮合化合物の検証。細胞投与時の核内への集積や塩基配列特異的結合を検証。

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、また HDAC 阻害に最も重要な構造を残しながらより簡素な構造としてPI ポリアミドに縮合して、HDAC 阻害活性を検証した。HDAC 阻害活性を残した簡素構造のPI ポリアミド縮合化合物を合成し、癌細胞株に投与した。親分子 MS275 はゲノム全体のアセチル化を認めたと、縮合化合物については縮合したPI ポリアミドの配列により、限局した領域のアセチル化を認めて細胞死の誘導能は効率的に維持されるが他の副作用を減弱する化合物、異なる領域のアセチル化を認めて細胞死関連遺伝子の発現はほとんど変化しないため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、などそれぞれ特異的な反応を示した。

では、胃癌において特異的にエンハンサー・プロモーター・ループの形成に関与している領域に、TCF モチーフ配列の濃縮を認めたと。転写因子 TCF7 の結合によりがん遺伝子の特異的な活性化に寄与するエンハンサー領域を認め、その領域を特異的にエピジェネティック改変することで癌細胞の増殖低下を誘導した。では、上咽頭癌の解析で同定した、EBV ゲノムの結合により異常活性化しがん原遺伝子の発現上昇に寄与する領域は AT 配列を豊富に含む領域であった。この異常活性化は、EBV 陽性胃癌での解析では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、そ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今後合成し、その作用を検証して改良を行っていく。

以上、本研究では種々の癌や特定の環境要因により誘導・蓄積する、発癌に重要なエピゲノム異常領域の同定とその配列的特徴の同定、および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の検証を進め、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14件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Mima M, Okabe A, Hoshii T, Nakagawa T, Kurokawa T, Kondo S, Mizokami H, Fukuyo M, Fujiki R, Rahmutulla B, Yoshizaki T, Hanazawa T, Misawa K, Kaneda A.	4. 巻 152
2. 論文標題 Tumorigenic activation around HPV integrated sites in head and neck squamous cell carcinoma.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Int J Cancer	6. 最初と最後の頁 1847-1862
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ijc.34439	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 Kondo S, Okabe A, Nakagawa T, Matsusaka K, Fukuyo M, Rahmutulla B, Dochi H, Mizokami H, Kitagawa Y, Kurokawa T, Mima M, Endo K, Sugimoto H, Wakisaka N, Misawa K, Yoshizaki T, Kaneda A.	4. 巻 1869
2. 論文標題 Repression of DERL3 via DNA methylation by Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 in nasopharyngeal carcinoma.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BBA - Molecular Basis of Disease	6. 最初と最後の頁 166598
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbadis.2022.166598	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 Urabe M, Matsusaka K, Ushiku T, Fukuyo M, Rahmutulla B, Yamashita H, Seto Y, Fukayama M, Kaneda A.	4. 巻 26
2. 論文標題 Adenocarcinoma of the stomach and esophagogastric junction with low DNA methylation show poor prognoses.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Gastric Cancer	6. 最初と最後の頁 95-107
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10120-022-01344-3	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 -
1. 著者名 Okabe A, Kaneda A.	4. 巻 2519
2. 論文標題 Hi-C analysis to identify genome-wide chromatin structural aberration in cancer.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol	6. 最初と最後の頁 127-140
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/978-1-0716-2433-3_15	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 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 岡部篤史、金田篤志	4. 巻 40
2. 論文標題 胃癌とエピジェネティクス異常	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 病理と臨床	6. 最初と最後の頁 116-122
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 白井源紀、金田篤志	4. 巻 40
2. 論文標題 エピジェネティクス(1) メチル化異常	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 病理と臨床	6. 最初と最後の頁 19-25
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 Usui G, Matsusaka K, Huang KK, Zhu F, Shinozaki T, Fukuyo M, Rahmutulla B, Yogi N, Okada T, Minami M, Seki M, Sakai E, Fujibayashi K, Tsao SKK, Khor C, Ang TL, Abe H, Matsubara H, Fukayama M, Gunji T, Matsuhashi N, Morikawa T, Ushiku T, Yeoh KG, Tan P, Kaneda A	4. 巻 98
2. 論文標題 Integrated environmental, lifestyle, and epigenetic risk prediction of primary gastric neoplasia using the longitudinally monitored cohorts	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 eBioMedicine	6. 最初と最後の頁 104844 ~ 104844
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebiom.2023.104844	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 Dochi H, Kondo S, Komura S, Moriyama-Kita M, Komori T, Nanbo A, Sakaguchi M, Fukuyo M, Hamabe-Horiike T, Tanaka M, Mizokami H, Kano M, Kitagawa Y, Kobayashi E, Hirai N, Ueno T, Nakanishi Y, Endo K, Sugimoto H, Hanayama R, Kaneda A, Yoshizaki T	4. 巻 154
2. 論文標題 Peritumoral SPARC expression induced by exosomes from nasopharyngeal carcinoma infected Epstein Barr virus: A poor prognostic marker	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 895 ~ 911
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.34777	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 Ito Y, Usui G, Seki M, Fukuyo M, Matsusaka K, Hoshii T, Sata Y, Morimoto J, Hata A, Nakajima T, Rahmutulla B, Kaiho T, Inage T, Tanaka K, Sakairi Y, Suzuki H, Yoshino I, Kaneda A	4. 巻 114
2. 論文標題 Association of frequent hypermethylation with high grade histological subtype in lung adenocarcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3003 ~ 3013
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15817	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 Suda K, Okabe A, Matsuo J, Chuang LSH, Li Y, Jangphattananont N, Mon NN, Myint K, Yamamura A, So JBY, Voon D, Yang H, Guan Y, Kaneda A, Ito Y	4. 巻 4
2. 論文標題 Aberrant Upregulation of RUNX3 Activates Developmental Genes to Drive Metastasis in Gastric Cancer	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cancer Research Communications	6. 最初と最後の頁 279 ~ 292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/2767-9764.CRC-22-0165	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 Kanaoka S, Okabe A, Kanesaka M, Rahmutulla B, Fukuyo M, Seki M, Hoshii T, Sato H, Imamura Y, Sakamoto S, Ichikawa T, Kaneda A	4. 巻 588
2. 論文標題 Chromatin activation with H3K36me2 and compartment shift in metastatic castration-resistant prostate cancer	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cancer Letters	6. 最初と最後の頁 216815 ~ 216815
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.canlet.2024.216815	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 Mizokami H, Okabe A, Choudhary R, Mima M, Saeda K, Fukuyo M, Rahmutulla B, Seki M, Goh BC, Kondo S, Dochi H, Moriyama-Kita M, Misawa K, Hanazawa T, Tan P, Yoshizaki T, Fullwood MJ, Kaneda A	4. 巻 102
2. 論文標題 Enhancer infestation drives tumorigenic activation of inactive B compartment in Epstein-Barr virus-positive nasopharyngeal carcinoma	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 eBioMedicine	6. 最初と最後の頁 105057 ~ 105057
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebiom.2024.105057	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 Zhu T, Okabe A, Usui G, Fujiki R, Komiyama D, Huang KK, Seki M, Fukuyo M, Abe H, Ning M, Okada T, Minami M, Matsumoto M, Fan Q, Rahmutulla B, Hoshii T, Tan P, Morikawa T, Ushiku T, Kaneda A	4. 巻 6
2. 論文標題 Integrated Enhancer Regulatory Network by Enhancer-Promoter Looping in Gastric Cancer.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 NAR Cancer	6. 最初と最後の頁 in press
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 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18件 (うち招待講演 16件 / うち国際学会 11件)

1. 発表者名 金田篤志
2. 発表標題 環境因子が誘導するエピゲノム異常と胃癌発癌
3. 学会等名 第74回日本細胞生物学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Atsushi Kaneda
2. 発表標題 Alteration of chromatin higher-order structure by virus infection
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会 (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 胃の環境因子が誘導するゲノム調節機構の破綻と胃発癌
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金田篤志
2. 発表標題 環境因子が誘導する胃癌のエピゲノム特性と医療戦略
3. 学会等名 第68回日本病理学会秋期特別総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Atsushi Kaneda
2. 発表標題 Oncovirus infection alters 3-D chromatin structure to aberrantly activate proto-oncogenes
3. 学会等名 第45回分子生物学会年会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Atsushi Kaneda
2. 発表標題 Epigenetic profile of gastric cancer and novel strategies against each molecular subtype
3. 学会等名 RIKEN-M3 Mini-Symposium（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 外来ウイルスDNAがもたらす3Dゲノム構造異常と発がん
3. 学会等名 令和4年度国際がん研究シンポジウム(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金田篤志
2. 発表標題 環境要因が誘導するコンパートメント変化と胃発癌
3. 学会等名 日本薬学会第143年会(招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Atsushi Kaneda
2. 発表標題 Epstein-Barr virus infection rewires host chromatin structure and epigenetically contributes to tumorigenesis in tissue wide manner
3. 学会等名 20th International Symposium on Epstein-Barr virus and Associated Diseases(国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金田篤志、岡部篤史、臼井源紀、松坂恵介、福世真樹、深山正久
2. 発表標題 DNAメチル化特性を利用した胃癌の分子多様性に対する戦略
3. 学会等名 第33回日本消化器癌発生学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Atsushi Kaneda
2. 発表標題 Epigenetic rewiring driven by Epstein-Barr Virus infection in gastric and other cancer
3. 学会等名 16th Asian Epigenomics Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金田篤志
2. 発表標題 外来DNAによる3Dクロマチン構造異常と発癌分子機構
3. 学会等名 第32回日本癌病態治療研究会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Atsushi Kaneda
2. 発表標題 Epigenetic drivers of gastric tumorigenesis induced by environmental factors
3. 学会等名 The 7th Dongwu Forum on Gastrointestinal Neoplasm (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金田篤志
2. 発表標題 胃癌・大腸癌の分子サブタイプ層別化と前癌病変の異常蓄積
3. 学会等名 岩手医科大学医学部病理診断学講座菅井有教授退職記念研究会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Atsushi Kaneda
2. 発表標題 Epigenetic evolution of gastric cancer by environmental stress
3. 学会等名 第82回日本癌学会総会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Atsushi Kaneda
2. 発表標題 Epigenomic rewiring by environmental factors during gastric tumorigenesis
3. 学会等名 Cancer Epigenetics Symposium（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Atsushi Kaneda
2. 発表標題 Epstein-Barr virus rewires 3D chromatin and epigenetically drives gastric tumorigenesis
3. 学会等名 2024 International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim and associated Panel/Board meetings（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Atsushi Kaneda
2. 発表標題 Accumulation of epigenetic alteration in tumorigenesis of gastric cancer
3. 学会等名 The weekly NCCS & Duke-NUS CSCB Joint Research-In-Progress Seminar Series（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 藤木亮次、金田篤志	4. 発行年 2024年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 255
3. 書名 がんゲノムベディア	

〔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	National University of Singapore	Nanyang Technological University