

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592015

研究課題名(和文) 発癌におけるマイクロRNAによるエピジェネティクス制御機構の解明

研究課題名(英文) Investigation into epigenetic regulatory mechanism by microRNA in carcinogenesis

研究代表者

高森 啓史 (TAKAMORI, Hiroshi)

熊本大学・医学部附属病院・非常勤診療医師

研究者番号：90363514

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)：膵IPMNの切除標本を用いて、EZH2はp27Kip1を制御することで腫瘍増殖に関与していることが示された。また、ヒト膵癌細胞株にmiR-101の導入を行ったところEZH2のタンパクレベルでの発現は抑制された。良性IPMNに比較して、悪性IPMNにおいては有意にmiR-101が低下していた。以上より膵IPMNにおいてmiR-101がEZH2を負に制御していることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：EZH2 is associated with the accelerated cell proliferation in pancreatic IPMN via the downregulation of p27Kip1 by analyzing surgically resected pancreatic IPMN. On the other hand, Transfection of pre-miR-101 into pancreatic cell line decreased EZH2 expression in mRNA and protein level. Expression of miR-101 was significantly lower in malignant IPMN than benign IPMN. These result shows miR-101 regulate EZH2 expression in pancreatic IPMN.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード：IPMN エピジェネティクス EZH2 Ki67 p27Kip1 miR-101

### 1. 研究開始当初の背景

がん治療成績向上には新たなパラダイムによる診断・治療の開発が必要である。種々の病態における後天的 DNA 修飾による遺伝子発現制御や、マイクロ RNA (miRNA) の関与が明らかになってきている。膵癌の形態学的前癌状態である IPMN は、良悪性細胞が混在する疾患で、adenoma-carcinoma sequence の存在が示唆される。したがって、IPMN の解析は膵癌の発癌過程の解明に有用と考えられる。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、IPMN の発癌過程における miRNA によるエピジェネティクス制御機構を明らかにする事である。本解析により、早期膵癌診断への応用やエピジェネティクス治療への足掛かりになると考える。

### 3. 研究の方法

ヒト樹立膵癌細胞株 8 種類 (PANC-1, PK8, PK9, PK-59, KLM-1, MIA Paca2, PK-45P, Hs-700T) をすべてにおいて mRNA レベルおよびタンパクを抽出し、Western blotting、Real time PCR にて EZH2 の発現を解析した。

また、癌細胞株 MIA Paca2 に対して miR-101 および Anti-miR-101 の導入を行い、EZH2 の発現を解析した。

54 例の IPMN 切除症例より、正常膵管、IPMA、Borderline IPMN、上皮内癌、浸潤癌の病変をそれぞれ 48、50、53、19、11 病変同定し、EZH2、Ki67、p27<sup>Kip1</sup> の免疫染色を行い、タンパクの発現を解析した。さらに macro dissection にて IPMN 病変を抽出し、EZH2 および p27<sup>Kip1</sup> の mRNA の解析を行った。

### 4. 研究成果

膵癌細胞株における mRNA と蛋白レベルにおける EZH2 の発現の検討

ヒト樹立膵癌細胞株 8 種類 mRNA レベルおよび蛋白レベルにおいて EZH2 の発現上昇を認めた。EZH2 は膵癌の悪性化において重要な因子であることが示唆された。

#### IPMN における EZH2 発現の検討

EZH2 の核での発現は IPMN の進展に伴い上昇した。また、増殖能を表す Ki67 の免疫染色を行ったところ Ki67 と EZH2 の発現に相関を認めた ( $R^2 = 0.523$ ,  $p < 0.0001$ )。また、癌抑制遺伝子 p27<sup>Kip1</sup>、p21<sup>WAF1</sup>、PTEN の免疫染色を行ったところ、p27<sup>Kip1</sup> は段階的に発現が低下した。正常膵管、Borderline IPMN、上皮内癌、浸潤癌からそれぞれ 4、11、5、4 病変から RNA を抽出し、real time PCR を行った。IPMN の進展に伴い、EZH2 および p27<sup>Kip1</sup> は免疫染色と同様の変化を認め、逆相関を認めた ( $R^2 = 0.213$ ,  $p = 0.0231$ )。EZH2 は p27<sup>Kip1</sup> を

介して IPMN の増殖を制御していることが示唆された。

#### microRNA による EZH2 発現の制御

癌細胞株 MIA Paca2 に対して miR-101 の導入を行ったところ EZH2 のタンパクレベルでの発現は抑制された。一方、Anti-miR-101 を導入すると EZH2 蛋白の発現は上昇した。また、良性 IPMN (51 病変) に比較して、悪性 IPMN (19 病変) においては有意に miR-101 が低下していた ( $p = 0.009$ ) このことは miR-101 が EZH2 を負に制御していることが示唆された。

### 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 34 件)

Furuhashi S, Sugita H, Takamori H, Horino K, Nakahara O, Okabe H, Miyake K, Tanaka H, Beppu T, Baba H. No donor and MEK inhibitor synergistically inhibit proliferation and invasion of cancer cells. *Int J Oncol*. 2012 Mar;40(3):807-15. 査読有

DOI: 10.3892/ijo.2011.1243.

Sawayama H, Hayashi N, Watanabe M, Takamori H, Beppu T, Baba H. The central vein access port and catheter in outpatient chemotherapy for colorectal cancer: a retrospective study of 101 patients. *Surg Today*. 2012 Jan;42(1):29-34. 査読有

DOI: 10.1007/s00595-011-0016-5.

Okabe K, Beppu T, Masuda T, Hayashi H, Okabe H, Komori H, Horino K, Sugiyama S, Ishiko T, Takamori H, Yamanaka T, Baba H. Portal vein embolization can prevent intrahepatic metastases to non-embolized liver. *Hepatogastroenterology*. 2012 Mar-Apr;59(114):538-41. 査読有

DOI: 10.5754/hge09764.

Beppu T, Ishiko T, Chikamoto A, Komori H, Masuda T, Hayashi H, Okabe H, Otao R, Sugiyama S, Nasu J, Horino K, Takamori H, Baba H. Liver hanging maneuver decreases blood loss and operative time in a right-side hepatectomy. *Hepatogastroenterology*. 2012 Mar-Apr;59(114):542-5. 査読有

DOI: 10.5754/hge09737.

Mima K, Okabe H, Ishimoto T, Hayashi H, Nakagawa S, Kuroki H, Miyake K, Takamori H, Beppu T, Baba H. The expression levels of CD44v6 are correlated with the invasiveness of hepatocellular carcinoma in vitro, but do not appear to be clinically significant. *Oncol Lett*. 2012 May;3(5):1047-1051. 査読有

DOI:10.3892/ol.2012.611

Beppu T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Honda G, Tanaka K, Kotera Y, Nitta H, Yoshidome H, Hatano E, Ueno M, Takamura H, Baba H, Kosuge T, Kokudo N, Takahashi K, Endo I, Wakabayashi G, Miyazaki M, Uemoto S, Ohta T, Kikuchi K, Yamaue H, Yamamoto M, Takada T. A nomogram predicting disease-free survival in patients with colorectal liver metastases treated with hepatic resection: multicenter data collection as a Project Study for Hepatic Surgery of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2012 Jan;19(1):72-84. 査読有

DOI: 10.1007/s00534-011-0460-z.

Furuhashi S, Sugita H, Takamori H, Horino K, Nakahara O, Okabe H, Miyake K, Tanaka H, Beppu T, Baba H. NO donor and MEK inhibitor synergistically inhibit proliferation and invasion of cancer cells. *Int J Oncol*. 2012 Mar;40(3):807-15. 査読有

DOI: 10.3892/ijo.2011.1243.

Sawayama H, Hayashi N, Watanabe M, Takamori H, Beppu T, Baba H. The central vein access port and catheter in outpatient chemotherapy for colorectal cancer: a retrospective study of 101 patients. *Surg Today*. 2012 Jan;42(1):29-34. 査読有

DOI: 10.1007/s00595-011-0016-5.

Okabe K, Beppu T, Masuda T, Hayashi H, Okabe H, Komori H, Horino K, Sugiyama S, Ishiko T, Takamori H, Yamanaka T, Baba H. Portal vein embolization can prevent intrahepatic metastases to non-embolized liver. *Hepatogastroenterology*. 2012;59(114):538-41. 査読有

DOI: 10.5754/hge09764.

Beppu T, Ishiko T, Chikamoto A, Komori H, Masuda T, Hayashi H, Okabe H, Otao R, Sugiyama S, Nasu J, Horino K, Takamori H, Baba H. Liver hanging maneuver decreases blood loss and operative time in a right-side hepatectomy. *Hepatogastroenterology*. 2012;59(114):542-5. 査読有

DOI: 10.5754/hge09737.

Mima K, Okabe H, Ishimoto T, Hayashi H, Nakagawa S, Kuroki H, Miyake K, Takamori H, Beppu T, Baba H. The expression levels of CD44v6 are correlated with the invasiveness of hepatocellular carcinoma in vitro, but do not appear to be clinically significant. *Oncol Lett*. 2012 May;3(5):1047-1051. 査読有

DOI: 10.3892/ol.2012.611

Iwagami S, Baba Y, Watanabe M, Shigaki H, Miyake K, Ida S, Nagai Y, Ishimoto T, Iwatsuki M, Sakamoto Y, Miyamoto Y, Baba

H. Pyrosequencing assay to measure LINE-1 methylation level in esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2012 Aug;19(8):2726-32. 査読有

DOI: 10.1245/s10434-011-2176-3.

Sakamoto Y, Sakaguchi Y, Akimoto H, Chinen Y, Kojo M, Sugiyama M, Morita K, Saeki H, Minami K, Soejima Y, Toh Y, Okamura T. Safe laparoscopic resection of a gastric gastrointestinal stromal tumor close to the esophagogastric junction. *Surg Today*. 2012 Jul;42(7):708-11. 査読有

DOI: 10.1007/s00595-012-0121-0.

Sakamoto Y, Sakaguchi Y, Akimoto H, Chinen Y, Kojo M, Sugiyama M, Morita K, Saeki H, Minami K, Soejima Y, Toh Y, Okamura T. Safe laparoscopic resection of a gastric gastrointestinal stromal tumor close to the esophagogastric junction. *Surg Today*. 2012 Jul;42(7):708-11. 査読有

DOI: 10.1007/s00595-012-0121-0.

Inadomi K, Ishimoto T, Watanabe M, Iwatsuki M, Arima K, Ida S, Nagai Y, Iwagami S, Baba Y, Sakamoto Y, Miyamoto Y, Honda Y, Iyama K, Baba H. Primary malignant melanoma of the esophagus with extensive intraepithelial extension. *Ann Thorac Surg*. 2012 Dec;94(6):2105-7. 査読有

DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.04.127.

岩槻政晃、林尚子、渡邊雅之、石本崇胤、馬場祥史、宮本裕士、馬場秀夫、「大腸癌のリンパ節中微量癌細胞検出の意義2 ~MASA法~」、大腸癌FRONTIER 5:41-44, 2012 査読無

URL:[http://med.m-review.co.jp/magazine/detail1/J46\\_5\\_1\\_41-44.html](http://med.m-review.co.jp/magazine/detail1/J46_5_1_41-44.html)

Takamori H, Kanemitsu K, Hirota M, Ikeda O, Tanaka H, Beppu T, Yamashita Y, Oya N, Baba H. Perioperative intra-arterial and systemic chemotherapy for pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol*. 2011 Apr;18(4):1110-5. 査読有

DOI: 10.1245/s10434-010-1384-6.

Beppu T, Hayashi H, Okabe H, Masuda T, Mima K, Otao R, Chikamoto A, Doi K, Ishiko T, Takamori H, Yoshida M, Shiraishi S, Yamashita Y, Baba H. Liver functional volumetry for portal vein embolization using a newly developed 99mTc-galactosyl human serum albumin scintigraphy SPECT-computed tomography fusion system. *J Gastroenterol*. 2011 Jul;46(7):938-43. 査読有

DOI: 10.1007/s00535-011-0406-x.

Mima K, Beppu T, Chikamoto A, Ishiko T, Horino K, Hayashi N, Watanabe M, Takamori H, Okabe K, Yamanaka T, Baba H. Laparoscopy-assisted resection of an

undiagnosed liver tumor and ascending colon cancer via mini median laparotomy: report of a case. Surg Today. 2011 Dec;41(12):1633-8. 査読有  
DOI: 10.1007/s00595-010-4524-5.

Mima K, Beppu T, Murata A, Otao R, Miyake K, Okabe H, Masuda T, Okabe K, Sugiyama S, Chikamoto A, Ishiko T, Takamori H, Baba H. Primary neuroendocrine tumor in the liver treated by hepatectomy. Primary neuroendocrine tumor in the liver treated by hepatectomy: report of a case. Surg Today. 2011 Dec;41(12):1655-60. 査読有  
DOI: 10.1007/s00595-011-4497-z.

21 Masuda T, Beppu T, Ikeda K, Ishiko T, Chikamoto A, Hayashi H, Okabe H, Otao R, Takamori H, Namimoto T, Iyama K, Baba H. Pigmented hepatocellular adenoma: report of a case. Surg Today. 2011 Jun;41(6):881-3. 査読有  
DOI: 10.1007/s00595-010-4344-7.

22 Beppu T. Radiofrequency ablation in combination with hepatic resection for colorectal liver metastases. J Microwave Surg. 2011 29:133-136 査読有

23 Mima K. The Role of thermal ablation for colorectal liver metastases in the era of effective chemotherapy. Thermal Med. 2011 27:1-8. 査読有

24 Watanabe M, Etoh K, Nagai Y, Baba Y, Iwatsuki M, Ishimoto T, Sakamoto Y, Miyamoto Y, Yoshida N, Baba H. Feeding tube insertion through the round ligament of liver: a safe approach to placing a feeding tube for retrosternal gastric tube reconstruction after esophagectomy. J Am Coll Surg. 2011 Nov;213(5):e21-2. 査読有  
DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.08.007.

25 Oki E, Sakaguchi Y, Ohgaki K, Minami K, Yasuo S, Akimoto T, Toh Y, Kusumoto T, Okamura T, Maehara Y. Surgical complications and the risk factors of totally laparoscopic distal gastrectomy. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2011 Jun;21(3):146-50. 査読有  
DOI: 10.1097/SLE.0b013e318219a66b.

26 Oki E, Sakaguchi Y, Ohgaki K, Saeki H, Chinen Y, Minami K, Sakamoto Y, Toh Y, Kusumoto T, Maehara Y. Feasibility of delta-shaped anastomoses in totally laparoscopic distal gastrectomy. Eur Surg Res. 2011;47(4):205-10. 査読有  
DOI: 10.1159/000332850.

27 増田稔郎、別府透、近本亮、美馬浩介、岡部弘尚、古橋聡、阿部真也、中原修、田中洋、堀野敬、石河隆敏、高森啓史、馬場秀夫、「【ERASに基づく術前・術中・術後管理】合併症別 慢性肝疾患」、消化器外科 34(4):487-491, 2011 へるす出版 査読無  
URL: <http://www.herusu-shuppan.co.jp/sho>

[kaki/g201104.html](http://kaki/g201104.html)

28 阿部真也、高森啓史、田中洋、中原修、古橋聡、美馬浩介、堀野敬、増田稔郎、近本亮、石河隆敏、別府透、馬場秀夫、「【がん患者の周術期管理のすべて】術後のがん化学療法の実際 膵癌術後化学療法の実際(解説/特集)」、外科治療 104 増刊号:855-860, 2011 永井書店 査読無

URL: <http://search.jamas.or.jp/link/ui/2011236076>

29 石河隆敏、別府透、近本亮、田中洋、増田稔郎、岡部弘尚、美馬浩介、堀野敬、高森啓史、中原修、馬場秀夫、「進行肝細胞癌集学治療の一環としての Sorafenib の可能性」、癌と化学療法 38(12):2499-2501, 2011 査読無

URL: <http://www.pieronline.jp/content/article/0385-0684/38120/2499>

30 堀野敬、高森啓史、馬場秀夫、「喫煙が膵癌周術期に与える影響」、膵臓 27:132-138, 2011 査読無

URL: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/suizo/27/2/27\\_132/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/suizo/27/2/27_132/_pdf)

31 清住雄希、高森啓史、堀野敬、生田義明、中原修、近本亮、別府透、猪山賢一、馬場秀夫、「胆管癌との鑑別に難渋した胆管断端神経腫の1例」、胆道 25:774-778, 2011 査読無

URL: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/tando/25/5/25\\_774/\\_article/-char/ja/](https://www.jstage.jst.go.jp/article/tando/25/5/25_774/_article/-char/ja/)

32 馬場祥史、渡邊雅之、小澄敬祐、井田智、長井洋平、石本崇胤、岩槻政晃、岩上志朗、坂本快郎、宮本裕士、馬場秀夫、「臓器別薬物療法 3. 食道癌 1)術前療法」、臨床外科 66:86-90, 2011 査読無

URL: <http://medicalfinder.jp/ejournal/1407103786.html?>

33 坂本快郎、秋元寿文、河野浩幸、知念順樹、森田和豊、杉山雅彦、佐伯浩司、南一仁、副島雄二、坂口善久、藤也寸志、岡村健、「Sunitinib が著効した imatinib 耐性 GIST の1例-」、癌と化学療法 38:827-830, 2011 査読無

URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?cmd=search&orig\\_db=PubMed&term=0385-0684%5Bis%5D%20AND%202011%5Bdp%5D%20AND%20827%5Bpg%5D&doptcmdl=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?cmd=search&orig_db=PubMed&term=0385-0684%5Bis%5D%20AND%202011%5Bdp%5D%20AND%20827%5Bpg%5D&doptcmdl=Abstract)

34 井田智、宮本裕士、坂本快郎、渡邊雅之、馬場秀夫、「大腸癌発癌における SPINK1 の発現と意義」、消化器内科 53(6):627-631, 2011 査読無

URL: <http://www.kahyo.com/item/SH201112-536>

〔学会発表〕(計 27 件)

黒木秀幸、林洋光、生田義明、橋本大輔、中川茂樹、近本亮、廣田昌彦、別府透、馬場秀夫、「膵 IPMN におけるポリコーム蛋白 EZH2

および BMI-1 の発現とその意義」, 第 68 回日本消化器外科学会、2013 年 7 月 18 日、サンホテルフェニックス (宮崎県)

黒木秀幸、「膵 IPMN におけるポリコーム蛋白 EZH2 の発現とその意義」, 第 113 回日本外科学会定期学術集会、2013 年 4 月 12 日、マリンメッセ福岡

Kuroki H. 「EZH2-mediated, but not BMI-1, epigenetic alteration may be associated with the accelerated cell proliferation and malignant step in IPMN.」, AACR Annual Meeting 2013, 2013.4.10. Washington Convention Center (Washington, USA)

坂本快郎、「大腸切除術を施行した腹膜播種を伴う大腸癌症例の検討」, 第 76 回大腸癌研究会、2012 年 1 月 20 日、栃木県総合文化センター

坂本快郎、「直腸癌イレウス症例に対する人工肛門造設術先行・二期的腹腔鏡補助下直腸切除術」, 第 24 回日本内視鏡か

高森啓史、「皮下ドレーンは創部 SSI 防止に寄与するか?」, 第 24 回日本外科感染症学会、2011 年 12 月 1 日、合歡の郷 - Hotel & Resort - (三重県)

高森啓史、「膵頭十二指腸切除術における膵胃吻合部のドレーン管理」, 第 73 回日本臨床外科学会総会、2011 年 11 月 8 日、京王プラザホテル/新宿 NS ビル (東京都)

坂本快郎、「家族性大腸腺腫症に対する腹腔鏡下大腸全摘術の経験」, 熊本内視鏡外科フォーラム、2011 年 11 月 2 日、ホテル日航熊本

中原修、「超音波内視鏡下穿刺吸引生検を用いた粘膜炎腫瘍の診断能と悪性度評価の検討」, 第 49 回日本癌治療学会学術集会、2011 年 10 月 29 日、名古屋国際会議場 (愛知県)

高森啓史、「膵癌切除症例における性差からみた臨床病理学的特徴」, 第 49 回日本癌治療学会学術集会、2011 年 10 月 27 日、名古屋国際会議場 (愛知県)

高森啓史、「高齢者に対する膵頭十二指腸切除術」, JDDW2011、2011 年 10 月 23 日、マリンメッセ福岡

中原修、「切除不能膵癌におけるバイオマーカーとしての microRNA-21 発現の意義」, JDDW2011、2011 年 10 月 22 日、マリンメッセ福岡

高森啓史、「切除不能胆道癌に対する肝動注併用全身科学療法」, 第 47 回日本胆道学会学術集会、2011 年 9 月 16 日、ワールドコンベンションセンターサミット (宮崎県)

中原修、「単孔式腹腔鏡下胆嚢摘出術の導入の経験: 従来法と比較して」, 第 21 回九州内視鏡外科手術研究会、2011 年 9 月 3 日、九州大学医学部百年講堂 (福岡県)

中原修、「Use of the round ligament and omental flap to prevent pancreatic fistula, sequential delayed intraabdominal hemorrhage after pancreaticoduodenectomy-double wrapping

method.」, INTERNATIONAL SURGICAL WEEK 2011 第 44 回万国外科学会、2011 年 8 月 28 日、パシフィコ横浜 (神奈川県)

高森啓史、「Use of the round ligament and omental flap to prevent pancreatic fistula, sequential delayed intraabdominal Hemorrhage after

pancreaticoduodenectomy-double wrapping method.」, INTERNATIONAL SURGICAL WEEK 2011 第 44 回万国外科学会、2011 年 8 月 28 日、パシフィコ横浜 (神奈川県)

高森啓史、「膵頭十二指腸切除術後の膵消化管吻合とドレーン留置定型化による安全な修練医手術の取り組み」, 第 38 回日本膵切研究会、2011 年 8 月 26 日、久留米萃香園 (福岡県)

中原修、「膵切除前後の膵外分泌機能の変化と術後肝臓脂肪沈着への影響」, 第 42 回日本膵臓学会大会、2011 年 7 月 30 日、ホテルニューキャッスル (青森県)

高森啓史、「門脈浸潤を伴う膵癌に対する集学的治療例における門脈合併切除の意義」, 第 42 回日本膵臓学会大会、2011 年 7 月 29 日、ホテルニューキャッスル (青森県)

坂本快郎、「大腸癌肝・肺転移に対する外科的治療成績に関する検討」, 第 66 回日本消化器外科学会総会、2011 年 7 月 15 日、名古屋国際会議場 (愛知県)

高森啓史、「浸潤性膵管癌に対する治療戦略」, 第 66 回日本消化器外科学会総会、2011 年 7 月 14 日、名古屋国際会議場 (愛知県)

21 中原修、「膵腫瘍に対する超音波内視鏡下穿刺吸引生検 (EUS-FNA) の有用性 - 質的診断能における FDG-PET CT との比較 -」, 第 66 回日本消化器外科学会総会、2011 年 7 月 14 日、名古屋国際会議場 (愛知県)

22 高森啓史、「Randomized phase study of gemcitabine plus gemcitabine plus S-1 versus gemcitabine in unresectable in unresectable advanced pancreatic cancer. :GESTstudy」, 第 3 回熊本消化器癌研究会、2011 年 7 月 1 日、ホテル日航熊本

23 中原修、「肝切除後肝内胆管閉塞に対する超音波内視鏡を用いた経肝的内瘻化の工夫」, 第 23 回日本肝胆膵外科学会学術集会、2011 年 6 月 17 日、京王プラザホテル (東京都)

24 中原修、「膵 IPN 癌化における EZH2 と microRNA101 の関与」, 第 20 回日本癌病態治療研究会、2011 年 6 月 11 日、東京大学医学部教育研究棟

25 高森啓史、「Line-1 methylation level (global DNA methylation level) in gastric cancer」, 第 23 回日本肝胆膵外科学会学術集会、2011 年 6 月 8 日、京王プラザホテル (東京都)

26 中原修、「IPMN における癌化の機序解明 miR-101 と EZH2 の発現の観点から / Loss of microRNA-101 leads to carcinogenesis of pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN) through overexpression of

histon methyltransferase EZH2.」第 111 回日本外科学会定期学術集会、2011 年 5 月 26 日（紙上発表）  
27Nakahara O, 「Carcinogenesis of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: Loss of microRNA-101 promotes overexpression of histone methyltransferase EZH2.」, American association for cancer research 2011 年 4 月 5 日, アメリカ合衆国 フロリダ州 オールランド

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

高森 啓史 (TAKAMORI, Hiroshi)  
熊本大学・医学部附属病院・非常勤診療医  
師  
研究者番号：90363514

### (2) 研究分担者

中原 修 (NAKAHARA, Osamu)  
熊本大学・医学部附属病院・非常勤診療医  
師  
研究者番号：40583042

大村谷 昌樹 (OHMURAYA, Masaki)  
熊本大学・大学院先導機構・特任助教  
研究者番号：60398229

坂本 快郎 (SAKAMOTO, Yasuo)  
熊本大学・医学部附属病院・特任助教

研究者番号：00452897

堀野 敬 (HORINO, Kei)  
熊本大学・医学部附属病院・非常勤診療医  
師  
研究者番号：60452900