

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24590444

研究課題名(和文) 胃がんの組織内多様性と遺伝子のエピジェネティックな変化の関連性

研究課題名(英文) Epigenetic alterations and tumor heterogeneity in gastric cancers

研究代表者

秋山 好光 (AKIYAMA, Yoshimitsu)

東京医科歯科大学・医歯(薬)学総合研究科・講師

研究者番号：80262187

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、胃がんの組織内特異性をエピジェネティックな面から解析した。ヒト胃がんの解析ではヒストンH3K4メチル化に関わるSET7/9の発現低下が認められ、組織内でもその発現が異なっていた。更にSET7/9は細胞分化関連遺伝子群の発現を調節し、がん抑制的機能を持っていた。またp53/E-cadherinノックアウトマウスの胃がん組織よりTwist1の発現が異なる胃がん細胞株を樹立した。Twist1発現はDNAメチル化、ヒストン修飾および転写因子Sp1の複合的エピゲノム変化によって制御されていた。以上、がんの組織内多様性にはエピジェネティックな遺伝子発現制御が関与している可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In this study, we focused on the relationship between epigenetic changes of genes and tumor heterogeneity of gastric cancers (GCs). Expression of SET7/9, a histone mono-methyltransferase, was frequently reduced in primary GCs, some of which expression patterns were distinct within a GC tissue. SET7/9 regulated several differentiation-related gene expression and had tumor suppressive functions. In addition, several mouse GC cell lines showing distinct Twist1 expression pattern were established from the p53/E-cadherin double knockout mice. Twist1 expression was epigenetically regulated by DNA methylation, histone modification and binding of transcription factor Sp1 in these mouse GC cells. Our data suggest that tumor heterogeneity of GCs may be related to epigenetic alterations.

研究分野：医歯薬学(分子病理学, 分子腫瘍学)

キーワード：メチル化 ヒストン 胃がん エピジェネティクス 組織内多様性

1. 研究開始当初の背景

胃がんは組織学的に腺管構造が明瞭な「分化型」とがん細胞がバラバラと散在性に認められる「未分化型」の2つに大別される。しかし、胃がん組織を病理学的に検討すると、同一組織内に両者が混在していることが多い。例えば、高分化型腺がん(tub1)や中分化型腺がん(tub2)の中に低分化型腺がん(por)や印環細胞がん(sig)が混在している場合である。最近の研究では、このような組織内多様性(heterogeneity)を示すがんの中には、遺伝子変化の違いがおこっている可能性が示唆されている。即ち、遺伝子変化の組織内多様性ががんの組織内多様性に密接に関わるということである。

様々ながんでは突然変異などの Genetic な異常に加えて、DNA のメチル化、ヒストン修飾、クロマチン再構築およびマイクロRNA(miRNA)などの Epigenetic(エピジェネティック)な変化もおこっている。しかし、がんにおける組織内多様性の分子メカニズムはほとんどわかっていない。

最近、我々は E-cadherin と p53 の2つのがん抑制遺伝子をダブルノックアウトすることで、100%のマウスが印環細胞がんを発症する世界初の未分化型胃がんモデルマウス(DCKO: double conditional knockout)の作製に成功した。このマウスの実験成果をヒト胃がんの研究に利用することは、未分化型胃がんの発症のみならず、組織内多様性の解明にも大きく貢献できると考えた。以上、エピジェネティクスとマウスモデルの両方の面から胃がんの組織内多様性の解明を目指す。

2. 研究の目的

がんの組織内多様性に関するエピジェネティックな遺伝子変化については、いくつかの報告があるものの、その分子メカニズムはほとんど解っていない。そこで本研究では、以下の2つのテーマをもとに、胃がんにおける組織内多様性の分子メカニズムの解明を行うことを目的とした。

(1)ヒト胃がん組織におけるヒストン修飾関連遺伝子の発現異常とエピジェネティックな変化の解析:

現在、胃がん発症に関わるヒストン修飾変化はほとんど解っていないため、新規ヒストン関連遺伝子の解明を行った。この研究を通して、胃がん組織ではヒストン H3 モノメチル化関連酵素 SET7/9 の発現低下が明らかになった。そこで、SET7/9 の機能的解析を行い、組織内多様性との関連性を調べた。

(2)マウス胃がん組織における複合的エピゲノム変化の解析:

我々が未分化型胃がんマウスから樹立した胃がん培養細胞株は形態や遺伝子発現が異なっていた。特に、上皮間葉転換やがん幹細胞に密接に関わる Twist1 遺伝子の発現パターンが細胞間で大きく異なっていた。そこで Twist1 に着目して、マウスとヒト胃がん細胞株で共通するエピゲノム変化の解明を行った。

細胞株で共通するエピゲノム変化の解明を行った。

3. 研究の方法

(1)対象: ヒト胃がん細胞株 12 例(AGS, GCIY, HSC43, HSC44PE, HSC57, HSC60, NUGC4, KATO-III, TGBC11TKB, MKN7, MKN45, MKN74)と胃がん組織 376 例を用いた。また、マウス胃がん組織から樹立した胃がん細胞株(MDGC: mouse diffuse-type gastric cancer)と5例およびマウス胃がん組織18例を対象とした。ヒトおよびマウス胃がん細胞株共に、5aza-dC(最終濃度 5 μ M)と TSA(最終濃度 300nM として)を処理し、72 時間培養後に回収した。また、胃がん組織はホルマリン固定パラフィン包埋切片を用いた。これらは東京医科歯科大学およびソウル国立大学附属病院にて外科的に手術され、かつインフォームドコンセントが得られた症例である。本研究は東京医科歯科大学およびソウル国立大学大学の倫理委員会にて承認されている。また、マウス細胞実験は東京医科歯科大学にて承認された動物実験計画に基づいて行った。

(2)免疫組織化学染色: SET7/9, Twist1 他、複数のタンパク質発現について、それら抗体を用いた免疫組織化学染色を行った。細胞数と発現強度をスコアリングし、陰性、弱陽性、中等度陽性、強陽性の4段階に分類し、中等度陽性以上を high 群、弱陽性以下を low 群とした。

(3)遺伝子およびタンパク質発現解析: 細胞株と組織から RNA を抽出した。1~2 μ g の RNA を用いて SperScript-III で cDNA 合成を行い、RT-PCR と定量的 RT-PCR を行った。コントロールして GAPDH を用いた。また、RIPA buffer を用いてタンパク質を抽出し、SDS-PAGE 後に、Western blot 法を行った。コントロールして、 α -Tubulin を用いた。

(4)マイクロアレイ解析: SET7/9 発現陽性ヒト胃がん細胞株を用いて、siRNA による発現抑制を行った。次にマイクロアレイを用いて下流遺伝子の発現変化を網羅的に調べた。マイクロアレイは Agilent Human GE 4x44K v2 Microarray を用い、得られたデータは GSE59834 として Genbank に登録した。

(5)メチル化解析: 1 μ g の DNA を用いて、Sodium Bisulfite 処理を行った。次に、メチル化特異的 PCR(MSP: methylation specific PCR)により、メチル化の有無を判定した。

(6)クロマチン免疫沈降法(ChIP: Chromatin immunoprecipitation): 培養中のがん細胞株をホルムアルデヒドで固定し、ソニケーションによる DNA の断片化を行った。ヒストンメチル化関連タンパク質 H3K4me1, H3K4me3, H3K9me3, H3K27me3 とアセチル化関連タンパク質 H3ac, H4ac の抗体を用いて免疫沈降を行い、ChIP 解析を行った。また、マウス胃がん細胞株では転写因子 Sp1 の ChIP 解析も行った。

4. 研究成果

(1) 胃がん組織におけるヒストン修飾関連遺伝子の発現異常とエピジェネティックな変化の解析

SET7/9 発現

SET7/9 の免疫組織化学染色を行った結果、SET7/9 タンパク質の発現レベルは非がん部組織と比較して、376 例中 129 例(34.3%)で発現消失または低下が認められ(図 1A)、リンパ節転移とも関連した($P < 0.05$)。SET7/9 タンパク質の発現パターンは胃がん組織内で異なっており、特に浸潤先深部での発現低下が認められた(未発表)。SET7/9 発現が弱かった胃がん患者の予後は SET7/9 発現が強かった群に比べて有意に悪かった(図 1 B, $P < 0.05$)。

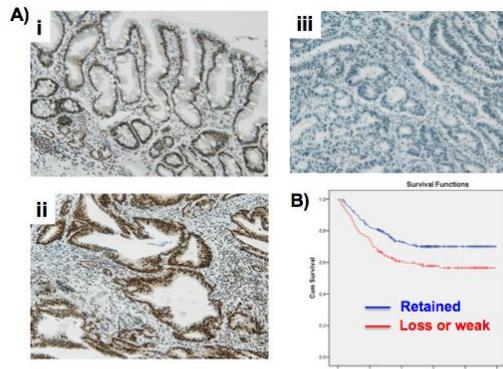


図1) 胃がん組織におけるSET7/9タンパク質発現(A)と患者予後(B)。SET7/9は正常胃粘膜上皮(i)で発現が認められた。ii)とiii)は胃がん組織でのSET7/9発現陽性と陰性の代表例を示した。

SET7/9 の機能的役割

siRNA による SET7/9 の発現抑制の結果、MKN74 と MKN45 細胞の両者で遊走能と浸潤能が亢進した(図 2A, $P < 0.05$, 2B, $P < 0.01$)。マイクロアレイと RT-PCR により、SET7/9 の発現抑制によって、発現低下した分化関連の 4 遺伝子(PHF21A, SREK1IP1, CCDC28B および PGC)と発現亢進した 5 遺伝子(CXCL2, IL11, MMP1, MMP7 および MMP9)を SET7/9 標的遺伝子として明らかにした。

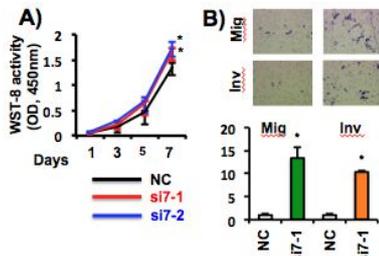


図2) SET7/9の機能解析。SET7/9発現をsiRNAでノックダウンすると胃がん細胞株MKN45の増殖は亢進した(A)。更に、遊走能(mig:migration)と浸潤能(inv: invasion)も亢進した。

H3K4me1 抗体による ChIP 解析を行った。その結果、SREK1IP1 の上流 4~6kb 領域における H3K4 モノメチル化レベルは SET7/9 発現を抑制すると低くなることが明らかにな

った(図 3A, B, $P < 0.01$)。また、PGC に関してはその遺伝子プロモーター領域で H3K4me1 レベルが SET7/9 発現減少によって低下することが示唆された。一方、SET7/9 を胃がん細胞内で強制発現した結果、H3K4me1 レベルは亢進し(図 3B)、かつ SET7/9 はこれら 2 つの遺伝子の H3K4me1 レベルが変化した部分(SREK1IP1 は 4~6kb 上流(図 3B)、PGC はプロモーター領域)にリクルートされた。

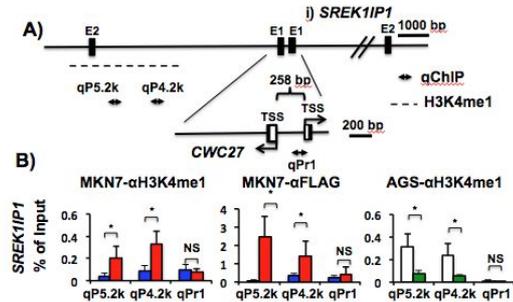


図3) SET7/9標的遺伝子SREK1IP1の解析。SET7/9を高発現させるとH3K4me1レベルは亢進し(左)、逆にsiRNAで発現低下させると、そのレベルは減少した(右)。またSET7/9は、SREK1IP1の転写開始点から4~6kb上流にリクルートされた(中央)。

SET7/9 下流遺伝子の機能解析

SET7/9 は遺伝子発現の活性化に関わること、および我々の成果でがん抑制的機能を持っていたことから、下流遺伝子との機能的関連性を検討した。siRNA を用いて、PHF21A、SREK1IP1、CCDC28B および PGC の 4 遺伝子をノックダウンし、それらの機能を検討した。その結果、SREK1IP1 を発現抑制した場合のみ、細胞増殖と遊走能が亢進した。

小活-1

以上、SET7/9 は PGC や SREK1IP1 といった細胞分化に関わる遺伝子の発現を調節した。SET7/9 発現低下は SREK1IP1 の発現を減少させ、胃がんの増殖、進展に関与している可能性が推測された。更に、SET7/9 は胃がんにおいてがん抑制的機能を持つことが示唆された。これらの成果の一部は Oncotarget (雑誌論文 1)に報告した。現在、SET7/9 の細胞分化への関与および組織内での発現パターンの違い(未発表)から組織内多様性との関連性についての検討を更に進めている。

(2) マウス胃がん組織における複合的エピゲノム変化の解析

細胞株の樹立

DCKO マウスの胃がん組織の原発巣とリンパ節転移巣から培養細胞株 5 株を樹立した。RT-PCR の結果、Twist1 高発現細胞 3 株と陰性細胞 2 株に分類された(図 4)。Twist1 発現陰性胃がん細胞株に対して DNA 脱メチル化剤(5-Aza)を処理すると、Twist1 の発現誘導が認められた。同様の結果はヒト胃がん細胞株でも検出された。

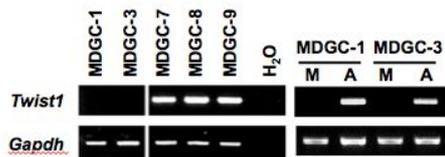


図4) DCKOマウス胃がんから樹立した5つ細胞株(MDGC)ではTwist1発現が異なっていた(左)。Twist1発現陰性細胞に脱メチル化剤(A:5-aza-dC)を処理するとその発現は回復した(右)。

Twist1 メチル化とヒストン修飾解析

Twist1のプロモーター領域でメチル化解析を行ったが、メチル化とその発現は一致しなかった(図5)。次にプロモーター領域の上流と下流部分の CpG 領域でメチル化解析を行った結果、遺伝子コード領域内に位置する CpG 密集帯でのメチル化が、マウスとヒト胃がん細胞株共通で Twist1 発現と一致することが明らかになった(図5)。この新規メチル化領域においてクロマチン免疫沈降(ChIP)解析を行ったところ、H3K4 および H3K9 のトリメチル化レベルは Twist1 の発現の有無と有意な相関を示した。

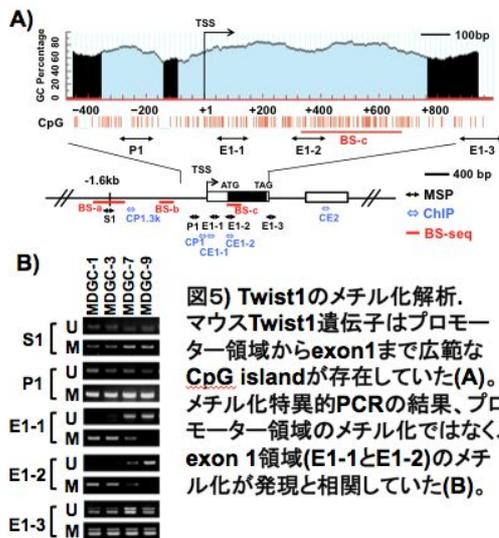


図5) Twist1のメチル化解析。マウスTwist1遺伝子はプロモーター領域からexon1まで広範なCpG islandが存在していた(A)。メチル化特異的PCRの結果、プロモーター領域のメチル化ではなく、exon 1領域(E1-1とE1-2)のメチル化が発現と相関していた(B)。

転写因子 Sp1 の関与

Twist1 遺伝子の新規メチル化領域はエクソン1に位置する CpG 密集帯であったため、GC 配列特異的に結合する転写因子 Sp1 の関与を検討した。Sp1 タンパク質発現を検討した結果、Twist1 発現に関わらず、調べて細胞株全てで高発現していた。一方、ChIP 解析の結果、Sp1 は CpG 領域のメチル化が陰性の場合にのみ結合できることが示唆された。

小活-2

本研究により、Twist1 発現と一致する新規 DNA メチル化領域を同定した。Twist1 はメチル化、ヒストン修飾および転写因子 Sp1 の結合からなる複合的なエピゲノム制御機構によって発現調節されていることが明らかに

なり(図6)、この変化はマウス・ヒト間で共通であった。以上の成果は PLOS ONE (雑誌論文7)に報告した。遺伝子改変マウスの胃がん組織から樹立した異なる遺伝子発現を示す複数の細胞株は今後の組織多様性の研究において有用性が高いと考えられる。

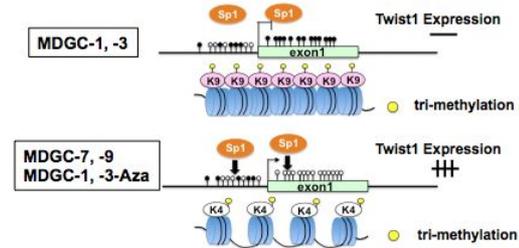


図6) Twist1発現における複合的エピゲノム変化。

(4)まとめ

本研究により、胃がん組織における SET7/9 を解析し、ヒストン修飾変化、細胞分化および発がんとの関連性が明らかになった。また Twist1 発現においてもその発現は総合的エピゲノムにより発現が制御されていた。これらは胃がん組織内で発現パターンが異なっており、今後更にこれら遺伝子のエピゲノム変化を調べることはがんの組織内多様性の解明にも繋がると期待できる。

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16件)

- 1) Akiyama Y, Koda Y, Byeon SJ, Shimada S, Nishikawaji T, Sakamoto A, Chen Y, Kojima K, Kawano T, Eishi Y, Deng D, Kim WH, Zhu WG, Yuasa Y, Tanaka S. Reduced expression of SET7/9, a histone mono- methyltransferase, is associated with gastric cancer progression. *Oncotarget*, 7, 3966-3983, 2016. 査読有. doi: 10.18632/oncotarget.6681.
- 2) Lentjes MH, Niessen HE, Akiyama Y, de Bruïne AP, Melotte V, van Engeland M. The emerging role of GATA transcription factors in development and disease. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 2016 Mar 8;18:e3. 査読有. doi: 10.1017/erm.2016.2.
- 3) Furuyama T, Tanaka S, Shimada S, Akiyama Y, Matsumura S, Mitsunori Y, Aihara A, Ban D, Ochiai T, Kudo A, Fukamachi H, Arii S, Kawaguchi Y, Tanabe M. Proteasome activity is required for the initiation of precancerous pancreatic lesions. *Scientific Reports*, 6,27044, 2016. 査読有. doi: 10.1038/srep27044.
- 4) Katsuta E, Tanaka S, Mogushi K, Shimada S, Akiyama Y, Aihara A, Matsumura S, Mitsunori Y, Ban D, Ochiai T, Kudo A, Fukamachi H,

- Tanaka H, Nakayama K, Arii S, Tanabe M. CD73 as a therapeutic target for pancreatic neuroendocrine tumor stem cells. *International Journal of Oncology*, 48, 657-669, 2016. 査読有.
doi: 10.3892/ijo.2015.3299.
- 5) Akahoshi K, Tanaka S, Mogushi K, Shimada S, Matsumura S, Akiyama Y, Aihara A, Mitsunori Y, Ban D, Ochiai T, Kudo A, Arii S, Tanabe M. Expression of connective tissue growth factor in the livers of non-viral hepatocellular carcinoma patients with metabolic risk factors. *Journal of Gastroenterology*, 2016, in press. 査読有.
- 6) Ito H, Tanaka S, Akiyama Y, Shimada S, Adikrisna R, Matsumura S, Aihara A, Mitsunori Y, Ban D, Ochiai T, Kudo A, Arii S, Yamaoka S, Tanabe M. Dominant expression of DCLK1 in human pancreatic cancer stem cells accelerates tumor invasion and metastasis. *PLOS ONE*, 2016, 11(1):e0146564. 査読有.
doi: 10.1371/journal.pone.0146564.
- 7) Sakamoto A, Akiyama Y, Shimada S, Zhu WG, Yuasa Y, Tanaka S. DNA methylation in the exon 1 region and complex regulation of Twist1 expression in gastric cancer cells. *PLOS ONE*, 10, e0145630, 2015. 査読有.
doi: 10.1371/journal.pone.0145630.
- 8) Seol HS, Akiyama Y, Shimada S, Lee HJ, Kim TI, Chun SM, Singh SR, Jang SJ. Epigenetic silencing of microRNA-373 to epithelial-mesenchymal transition in non-small cell lung cancer through IRAK2 and LAMP1 axes. *Cancer Letters*, 353, 232-241, 2014. 査読有.
doi: 10.1016/j.canlet.2014.07.019.
- 9) Chen L, Fu L, Kong X, Xu J, Wang Z, Ma X, Akiyama Y, Chen Y, Fang J. Jumonji domain-containing protein 2B silencing induces DNA damage response via STAT3 pathway in colorectal cancer. *British Journal of Cancer*, 110, 1014-1026, 2014. 査読有.
doi: 10.1038/bjc.2013.808.
- 10) Hashimoto Y, Akiyama Y, Yuasa Y. Multiple-to-multiple relationships between microRNAs and target genes in gastric cancer. *PLOS ONE*, 8, e62589, 2013. 査読有.
doi: 10.1371/journal.pone.0062589.
- 11) Wang D, Zhou J, Liu X, Lu D, Shen C, Du Y, Wei FZ, Song B, Lu X, Yu Y, Wang L, Zhao Y, Wang H, Yang Y, Akiyama Y, Zhang H, Zhu WG. Methylation of SUV39H1 by SET7/9 results in heterochromatin relaxation and genome instability. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110, 5516-5521, 2013. 査読有.
doi: 10.1073/pnas.1216596110.
- 12) Rotkrua P, Shimada S, Mogushi K, Akiyama Y, Tanaka H, Yuasa Y. Circulating microRNAs as biomarkers for early detection of diffuse-type gastric cancer using a mouse model. *British Journal of Cancer*, 108, 932-940, 2013. 査読有.
doi: 10.1038/bjc.2013.30.
- 13) Yuasa Y, Nagasaki H, Oze I, Akiyama Y, Yoshida S, Shitara K, Ito S, Hosono S, Watanabe M, Ito H, Tanaka H, Kang D, Pan KF, You WC, Matsuo K. *Insulin-like growth factor 2* hypomethylation of blood leukocyte DNA is associated with gastric cancer risk. *International Journal of Cancer*, 131, 2596-2603, 2012. 査読有.
doi: 10.1002/ijc.27554.
- 14) 秋山好光. がんの治療効果予測: 臨床的に活用されている DNA メチル化診断. *医学のあゆみ*, 255(11), p609-614, 2015. 査読無.
- 15) 秋山好光. 胃がん、エピジェネティクスと病気. *遺伝子医学 MOOK25* [エピジェネティクスと病気], 25(8), p64-69, 2013. 査読無.
- 16) 島田周, 秋山好光, 湯浅保仁. 図説: スキルス胃癌マウスモデル研究の展望. *日本臨床-特集 胃癌の予防と治療*, 70(10), p1660-1665, 2012. 査読無.
- [学会発表](計 20 件)
代表的な 20 件を選んだ。
- 1) Akiyama Y, Koda Y, Nishikawaji N, Shimada S, Sakamoto A, Yuasa Y, Tanaka S. Transcriptional regulatory mechanism of SET7/9 in gastric cancer. 第 74 回日本癌学会総会, 2015 年 10 月 9 日, 名古屋国際会議場 (愛知県名古屋市).
- 2) Nishikawaji T, Akiyama Y, Shimada S, Yuasa Y, Tanaka S. Oncogenic roles of SETDB2, a histone methyltransferase, in human gastric carcinogenesis. 第 74 回日本癌学会総会, 2015 年 10 月 8 日, 名古屋国際会議場 (愛知県名古屋市).
- 3) Shimada S, Akiyama Y, Fukamachi H, Yuasa Y, Tanaka S. Identification of selective inhibitors of diffuse-type gastric cancer cells by screening of annotated compounds. 第 74 回日本癌学会総会, 2015 年 10 月 8 日, 名古屋国際会議場 (愛知県名古屋市).
- 4) Sakamoto A, Shimada S, Akiyama Y, Yuasa Y, Tanaka S. Epigenetic regulation of Twist1 in diffuse-type gastric cancer cell lines of an E-cadherin/p53- deficient mouse model. 第 74 回日本癌学会総会, 2015 年 10 月 9 日, 名古屋国際会議場 (愛知県名古屋市).
- 5) 秋山好光, 西川路武人, 島田周, 坂本鮎菜, 湯浅保仁, 田中真二. 胃がん細胞におけるヒストン修飾関連遺伝子 SET7/9 の発現調節機構の解析. 第 9 回日本エピジェネティクス研究会年会, 2015 年 5 月 26 日, 学術総合センター ーツ橋講堂 (東京都千代田区).
- 6) 西川路武人, 秋山好光, 島田周, 湯浅保

- 仁, 田中真二. ヒストンメチル化酵素 SETDB2 の胃がんにおける発現亢進とその標的遺伝子の同定. 第 9 回日本エピジェネティクス研究会年会, 2015 年 5 月 26 日, 学術総合センターツ橋講堂 (東京都千代田区).
- 7) Akiyama Y, Koda Y, Nishikawaji T, Shimada S, Deng D, Kim WH, Zhu WG, Yuasa Y. Altered expression of the histone methyltransferase genes in gastric cancer. 4th International Cancer Epigenetics Meeting. 2014 年 10 月 19 日, Yangzhou Convention Center, Yangzhou, China
- 8) Akiyama Y, Koda Y, Nishikawaji T, Shimada S, Yuasa Y. Loss of SET7/9, a histone methyltransferase, in gastric cancers. 第 73 回日本癌学会総会, 2014 年 9 月 27 日, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市).
- 9) Sakamoto A, Shimada S, Akiyama Y, Yuasa Y. Expression changes of Twist1 in diffuse-type gastric cancer cell line of an E-cadherin/p53 deficient mouse model. 第 73 回日本癌学会総会, 2014 年 9 月 27 日, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市).
- 10) 秋山好光, 甲田裕樹, 西川路武人, 島田周, Woo Ho Kim, Wei-Guo Zhu, 湯浅保仁. 胃がんにおけるヒストン修飾関連遺伝子 SET7/9 の標的遺伝子の解析, 第 8 回日本エピジェネティクス研究会年会, 2014 年 5 月 26 日, 伊藤国際学術研究センター (東京都文京区).
- 11) 西川路武人, 秋山好光, 島田周, 湯浅保仁. 胃がんにおけるヒストンメチル化酵素 SETDB2 発現亢進の役割, 第 8 回日本エピジェネティクス研究会年会, 2014 年 5 月 26 日, 伊藤国際学術研究センター (東京都文京区).
- 12) 秋山好光, 生活習慣とエピジェネティクス, エピジェネティック療法研究会第 6 回講演会, 2014 年 2 月 22 日, 東京コンファレンスセンター品川 (東京都港区)
- 13) Akiyama Y, Koda Y, Nishikawaji T, Shimada S, Yuasa Y. Frequent loss of SET7/9 protein and its clinicopathological significance in gastric carcinoma. 第 72 回日本癌学会総会, 2013 年 10 月 4 日, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市).
- 14) Shimada S, Akiyama Y, Fukamachi H, Yuasa Y. Epigenetic involvement in a mouse model of E-cadherin/p53-deficient diffuse-type gastric cancer. 第 72 回日本癌学会総会, 2013 年 10 月 4 日, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市).
- 15) Sakamoto A, Shimada S, Akiyama Y, Yuasa Y. Function and expression of Twist1 in diffuse-type gastric cancer cell lines of an E-cadherin/p53-deficient mouse model. 第 72 回日本癌学会総会, 2013 年 10 月 4 日, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市).
- 16) 秋山好光. 食事がエピジェネティクスに与える影響、及びがんとの関係、第 13 回抗加齢医学の実際 2013, 2013 年 9 月 16 日, 品

川グランドセントラルタワー (東京都港区).

- 17) 秋山好光, 甲田裕樹, 西川路武人, 島田周, Woo Ho Kim, Wei-Guo Zhu, 湯浅保仁. ヒストン修飾関連遺伝子 SET7/9 の胃がんにおける発現低下と機能解析. 第 7 回日本エピジェネティクス研究会年会, 2013 年 5 月 31 日, 奈良県新公会堂 (奈良県奈良市).
- 18) Akiyama Y, Koda Y, Nishikawaji T, Shimada S, Zhu WG, Yuasa Y. Loss of SET7, a histone H3K4 methyltransferase, in gastric cancer, The 3rd International Cancer Epigenetics Meeting, 2012 年 10 月 12 日, Xijiao Hotel, Beijing, China.
- 19) Akiyama Y, Koda Y, Nishikawaji T, Shimada S, Yuasa Y. Loss of SET7, a histone H3K4 methyltransferase, and its function in gastric cancer, 第 71 回日本癌学会総会, 2012 年 9 月 20 日, ロイトン札幌 (北海道札幌市).
- 20) 秋山好光, 甲田裕樹, 橋本裕, 湯浅保仁. 胃がんにおけるヒストン修飾関連遺伝子 SET7 の異常とその機能解析. 第 6 回日本エピジェネティクス研究会年会, 2012 年 5 月 14 日, 学術総合センターツ橋講堂 (東京都千代田区).

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕本研究の成果の一部は、当教室ホームページに掲載した。

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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

秋山 好光 (AKIYAMA, Yoshimitsu)
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

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし