

厚生労働科学研究費補助金  
第3次対がん総合戦略研究事業

新規がん予防・早期発見システムを用いた  
包括的ながん予防の開発研究

平成15年度～17年度 総合研究報告書

主任研究者 田 原 榮 一

事務局

〒732-0815

広島市南区比治山公園5-2

(財)放射線影響研究所

TEL: 082-261-3131 FAX: 082-263-7279

## 研究班組織一覽 (平成 17 年度)

主任研究者	田原 榮一	(財) 放射線影響研究所 顧問研究員
分担研究者	安井 弥	広島大学大学院医歯薬学総合研究科 探索医科学講座 分子病理学研究室 教授
	児玉 和紀	(財) 放射線影響研究所 主席研究員/疫学部長
	笠置 文善	(財) 放射線影響研究所 疫学部副部長
	西 信雄	(財) 放射線影響研究所 疫学部腫瘍組織登録室長
	藤原佐枝子	(財) 放射線影響研究所 臨床研究部長
	大石 和佳	(財) 放射線影響研究所 臨床研究部臨床検査科長
	林 奉権	(財) 放射線影響研究所 放射線生物学/分子疫学部 免疫学研究室長
	谷山 清己	独立行政法人国立病院機構呉医療センター・中国 がんセンター 臨床研究部長
研究協力者	田原 栄俊	広島大学大学院医歯薬学総合研究科 病態探究医科学 講座細胞分子生物学研究室 助教授

## 研究班組織一覽 (平成 16 年度)

主任研究者	田原 榮一	(財) 放射線影響研究所 研究担当理事
分担研究者	安井 弥	広島大学大学院医歯薬学総合研究科 探索医科学講座 分子病理学研究室 教授
	児玉 和紀	(財) 放射線影響研究所 主席研究員/疫学部長
	笠置 文善	(財) 放射線影響研究所 疫学部副部長
	西 信雄	(財) 放射線影響研究所 疫学部腫瘍組織登録室長
	鈴木 元	(財) 放射線影響研究所 主席研究員
	藤原佐枝子	(財) 放射線影響研究所 臨床研究部長
	林 奉権	(財) 放射線影響研究所 放射線生物学/分子疫学部 主任研究員
	谷山 清己	独立行政法人国立病院機構呉医療センター・中国 がんセンター 臨床研究部長/臨床検査科長
研究協力者	大石 和佳	(財) 放射線影響研究所 臨床研究部研究員
	田原 栄俊	広島大学大学院医歯薬学総合研究科 病態探究医科学 講座細胞分子生物学研究室 助教授
	吉田 和弘	広島大学原爆放射線医科学研究所 腫瘍外科 講師

## 研究班組織一覽 (平成 15 年度)

主任研究者	田原 榮一	(財) 放射線影響研究所 研究担当理事
分担研究者	安井 弥	広島大学大学院医歯薬学総合研究科探索医科学講座 分子病理学研究室 教授
	児玉 和紀	(財) 放射線影響研究所疫学部 部長
	笠置 文善	(財) 放射線影響研究所疫学部 副部長
	小山幸次郎	(財) 放射線影響研究所疫学部 腫瘍組織登録室 室長
	鈴木 元	(財) 放射線影響研究所臨床研究部 部長
	藤原佐枝子	(財) 放射線影響研究所臨床研究部 副部長
	林 奉権	(財) 放射線影響研究所放射線生物学/分子疫学部 主任研究員
	谷山 清己	国立病院呉医療センター・中国がんセンター 臨床検査科長・臨床研究部がん病理研究室長
研究協力者	田原 栄俊	広島大学大学院医歯薬学総合研究科病態探究医科学 講座細胞分子生物学研究室 助教授
	吉田 和弘	広島大学原爆放射線医科学研究所腫瘍外科 講師

# 目 次

## I. 総合研究報告書

新規がん予防・早期発見システムを用いた包括的ながん予防の開発研究 .....	1
田原 榮一	

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	21
--------------------------	----

III. 研究成果の刊行物・別刷 .....	29
------------------------	----

# 1. 総合研究報告書

## 新規がん予防・早期発見システムを用いた 包括的ながん予防の開発研究

主任研究者 田原 榮一（財）放射線影響研究所 顧問研究員

本プロジェクトは三つの大きな柱からなり、3年間の研究成果は以下の如く要約される。

1) 消化管がんの新規がん予防、早期発見システムの開発では、胃がんと主要な正常臓器の SAGE (serial analysis of gene expression) ライブラリーの比較および定量的 RT-PCR 法により、54 個の候補遺伝子から少なくとも MIA を含む 8 種類のがん特異的発現遺伝子を同定した。その内、RegIV および MMP-10 は分泌蛋白をコードしており、免疫染色で 30-40% の胃がんにおいて陽性を示した。さらに、ELISA により胃がん患者および非がん対象者について血清レベルを測定したところ、RegIV は 36%、MMP-10 は 94% において高値を示し、特異性はそれぞれ 99%、85% であった。両者ともにステージ 1 症例においても高い陽性率であり、早期診断の新しい腫瘍マーカーと見なされた。被爆者コホート症例について、経年的に血清レベルを測定したところ、RegIV は予防マーカーとして有用性であることが示された。

我々はこれまでのどの測定法よりも操作が簡単かつ迅速で、がんの早期診断、リスク評価に役立つハイスループットスクリーニングも可能な測定法 G-tail telomere hybridization protection assay (GT-telomere HPA) の開発に成功した。直接核酸増幅法 (OSNA 法) によるリンパ節微小がん転移検出 (CK19mRNA) は、HE 標本による病理学のがん転移検出率が高く、術中迅速診断に応用可能と考えられた。新しいがん遺伝子 BORIS は消化管がんのみならず非がん部にも発現しており、RUNX3 は胃がんのみならず乳がんでも高頻度に不活化されていることが明らかにされた。

2) 長期間追跡集団におけるがんの一次予防・二次予防・三次予防の基盤の確立では、

(1) 一次予防研究：野菜の日常的摂取や禁煙とがんリスクとの関連の時系列的検討を実施し、長期的持続的な生活習慣の改善ががん抑制要因となっていることを明らかにしてきた。このことは、早期の生活習慣改善への実行ががん一次予防には肝要であることを示唆している。そこで、がんリスク評価チャートの作成した。本チャートは、生活習慣と個人のがんリスクとの関連度合を確率表示したものであり、自己のがんリスクが見た目で容易に把握され個々人の生活習慣改善行動への動機付け支援ツールとして有用である。(2) 二次予防研究：胃がん発症における、*H. pylori* 感染、慢性萎縮性胃炎との関係を、放射線影響研究所（放影研）の成人健康調査集団の保存血清を使ったネステッド症例対照研究（胃がん症例357名、対照者1071名）で検討した。低分化腺がん・印環細胞がん・硬性がん（びまん型）と乳頭腺がん、管状腺がん（腸型）で各リスク要因の関与および寄与度が異なった。腸型では、血清診断の萎縮性胃炎あるいはそのトレンド（診断前平均2.3年と10年前の比較）、*H. pylori* 陽性CagA 低力価

はリスク要因であるが、放射線、喫煙とは関係がなかった。びまん型では、放射線被曝、喫煙、血清診断の萎縮性胃炎あるいはそのトレンド、*H. pylori* 陽性CagA 低力価は独立したリスク要因であった。次に、肝細胞がんへの進行促進要因に関するコホート内症例対照研究では、成人健康調査集団の中で、保存血清が利用可能な肝細胞がん（肝がん）症例224名と対照者の644名について線維化マーカー（ヒアルロン酸、IV型コラーゲン）、フェリチン、肝炎ウイルスの感染状況の解析を行った結果、放射線を考慮した肝炎ウイルス別の肝がん発症における相対リスク、および線維化マーカー、鉄沈着、血小板数、肥満度、飲酒、喫煙、糖尿病合併などの危険因子における相対リスクが得られた。（3）三次予防研究：放影研が長期にわたって追跡調査を行っている原爆被爆者（寿命調査）集団のうち、主たるがん罹患者の生存率に影響する因子について分析した結果、女の胃がん、大腸がん、肝がんにおいて発症後の喫煙習慣が予後と有意に関連していた。

3) 免疫学的発がん高危険群の同定では、HLAクラスI (A, B, C)遺伝子多型による胃発がん感受性について検討した結果、HLA-A\*2601が放射線被曝による胃がん発症の高感受性群であることが示された。また、*IL-10*遺伝子の多型と胃発がんとの関連を明らかにするために、成人健康調査コホート研究で見出された胃がん症例群238人（放射線非被曝者89人、被曝者149人）と対照群1,757人（非被曝者749人、被曝者1,008人）による症例対照研究を行った。その結果、*IL-10*遺伝子のプロモーターを含む領域に存在する特定のハプロタイプ (*IL10-GGCG, IL10-ATTA*) を有する集団が胃がん発症のオッズ比が統計学的に有意に高く、対照群で血漿中*IL-10*レベルがこのハプロタイプと関連することを見出した。血中*IL-10*濃度は遺伝的影響だけでなく放射線被曝の影響によっても増加し、胃がんリスクと密接に関係していると考えられた。血中*IL-10*濃度は、リアルタイムでの胃がんリスクを表すことから、胃がん予防の代理指標として有望であると考えられた。

#### 分担研究者

安井 弥（広島大学大学院医歯薬学総合研究科 探索医科学講座分子病理学研究室 教授）、児玉和紀（放射線影響研究所 主席研究員/疫学部長）、笠置文善（放射線影響研究所 疫学部副部長）、西 信雄（放射線影響研究所 疫学部腫瘍登録室長）、藤原佐枝子（放射線影響研究所 臨床研究部長）、大石和佳（放射線影響研究所臨床研究部 臨床検査科長）林 奉権（放射線影響研究所放射線生物学/分子疫学部免疫学研究室長）、谷山清己（独立行政法人国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター 臨床研究部長）、鈴木 元（放

射線影響研究所 主席研究員、平成15-16年度のみ）

#### 研究協力者

田原栄俊（広島大学大学院医歯薬学総合研究科病態探究医科学講座細胞分子生物学研究室 助教授）、吉田和弘（広島大学原爆放射線医科学研究所腫瘍外科 講師）

#### A. 研究目的

本プロジェクトは、三つの大きな柱、1) 消化器がんの新規がん予防、早期発見システムの開発、2) 長期間追跡集団におけるがんの一次予防・二次予防・三



次予防の基盤の確立、3) 免疫学的発がん高危険群の同定 かなり、3年間でユニークながん予防モデルと見做される放影研の長期追跡集団を用いて消化器がんの早期発見・予防システムを確立する。

## B. 研究方法

### 1) 消化器がんの新規がん予防・早期発見システムの開発

#### 1) 新規がん特異的発現遺伝子の同定(安井)

著者らが公表している胃癌 SAGE ライブラリー (GSM8867, GSM8505, GSM7800, GSM9103) と SAGEmap データベース中の 14 の正常臓器 (大脳白質、小脳、視床、脊髄、心臓、肺、胃、大腸、肝臓、腎臓、腹膜、骨格筋、リンパ節、白血球) のライブラリーを比較し、胃がんライブラリーで発現があり正常臓器で全く発現のない遺伝子を抽出した。遺伝子発現の実際の組織における mRNA 発現の確認は、定量的 RT-PCR 法によって行った。用いた試料は、RT-PCR 法では、14 の正常臓器 (大脳、脊髄、心臓、肺、胃、小腸、大腸、肝臓、等) と 44 例の胃がんの腫瘍部と非腫瘍部の新鮮凍結組織である。正常臓器における最高レベル(A)とがんにおけるレベル(B)の比 (B/A) が 10 以上を高特異性とした。また、MIA、MMP-10、RegIV 蛋白のがん組織および正常組織における発現 (組織における蛋白の発現は、各特異抗体を用いて免疫組織化学的に解析した。免疫染色では、消化管粘膜を含む代表的な正常臓器および 151 例の胃がんのホルマリン固定パラフィン切片を用いた。) と MMP-10、RegIV 蛋白の血清および腹腔洗浄液における測定 (血清あるいは腹腔内洗浄液における蛋白レベルの測定は、ELISA 法により行った。血清値

の測定には、健常者、胃炎患者、胃癌患者から得られた血清を使用した)。

#### (2) 直接核酸増幅法 (One step nucleic acid amplification, OSNA) によるリンパ節微小がん転移検出 (谷山)

進行大腸がん6例から提出された全83個のリンパ節並びに種々のがんを有する47症例から術中迅速診断用に提出された64個のリンパ節を対象として、凍結切片を用いたHE染色による病理組織学的がん転移検出を行い、更に同じ材料を用いて、OSNA法による微小がん転移検出を行った。

#### (3) 消化器がんにおけるBORIS発現 (谷山、田原栄俊、吉田) と乳がんにおけるRUNX3の発現 (谷山)

切除直後に凍結保存された大腸がん74例及び肝がん20例のがん部、非がん部組織からTotal RNAを精製し、BORIS/CTCF特異的primerを用いたRT-PCRを行った。その結果と各症例の臨床病理学的諸因子との関連性を検討した。また、早期大腸がん2例、進行がん3例を抽出し、さらに切除後ホルマリン固定パラフィン包埋されていた腺腫10例、早期がん7例を加えた総計22例の代表的標本に対してBORIS probeを用いたin-situ hybridization (ISH)を行い、BORIS mRNA発現細胞の同定を行った。

浸潤性乳管がん168例を対象として、抗RUNX3モノクローナル抗体を用いた免疫組織化学的発現解析を行った。エピジェネティックな不活化機構としてのRUNX3の5'領域CpG islandのメチル化状態をmethylation-specific PCR法により解析した。

#### (4) G-tail telomereの新しい測定法の開発 (田原栄俊)

Hybridization protection assayを用いてG-tail telomere HPAを開発した。

## 2) 長期追跡集団におけるがんの一次予防・二次予防・三次予防の基盤の確立

### (1) 一次予防研究—がんリスク評価チャート— (笠置、児玉)

放影研、その前身である原爆傷害調査委員会は、1950年に原爆放射線健康影響調査を目的として約12万人からなる寿命調査集団を設定し、今日まで50年以上にわたって死因追跡調査が行われてきている。この寿命調査対象者の喫煙習慣や食習慣などの生活習慣に関する情報、既往歴、家族歴、社会経済状況などに関する多くの情報が定期的な郵便調査によって入手されている。

本分担研究は、1979年の郵便調査に回答した男性15,350人、女性24,999人の合計40,349人を対象とし、1979年をベースラインとして1999年までの20年間の死亡追跡調査データに基づいている。食道がんと胃がん死亡をエンドポイント事象とし、性、年齢、果物や野菜摂取、味覚などの食習慣、喫煙などの要因との関連付けをCox比例ハザードモデルを用いて行った。ベースライン時に個人の持っている生活習慣の状況に応じて、食道がんや胃がんの死亡確率を求めるために、まず生存確率を推定した。Cox比例ハザードモデルの下では、要因  $x$  を持っている人の時間  $t$  における生存確率  $S(t:x)$  は、 $S(t:x)=[S_0(t)]^{\exp(\beta x)}$  で与えられる。ここで、 $S_0(t)$  は、基準ハザードに対応する生存率である。更に、集団での要因の平均  $\bar{x}$  を用いて表せば、 $S(t:x)=[S_0(t)]^{\exp(\beta x)} \exp(\beta(x-\bar{x}))$  となる。右辺の  $[S_0(t)]^{\exp(\beta \bar{x})}$  は、対象集団での要因の平均  $\bar{x}$  を持っている人の時間  $t$  における生存率になっている。従って、要因の平均  $\bar{x}$  の生存確率  $[S_0(t)]^{\exp(\beta \bar{x})}$  を求めれば、それを  $\exp(\beta(x-\bar{x}))$  乗した形で、要因  $x$

に対応した生存確率  $S(t:x)$  が推定されることになる。死亡確率は、従って、 $1-S(t:x)$  である。このようにして、要因  $x$  に対応した死亡確率が推定される。回帰係数  $\beta$  および基準ハザード  $\lambda_0(t)$  に対応する生存率  $S_0(t)$  は、統計ソフトSASを用いて推定した。

### (2) 保存血清を使った胃がんのコホート内症例・対象研究 (藤原、鈴木)

調査対象者は、放影研の成人健康調査集団で1970年から2001年の間に診断された一次胃がんで、かつ1-5年前に血清を有していた症例357例である。胃がんの診断は、広島のとんぼろ組織登録および長崎のがん登録の情報を利用した。対照者は、症例1に対し3例を、年齢、性、都市、血清保存状態を一致させ、線量については、カウンターマッチング法で選んだ。対照者は1071名選出された。

胃がん診断前の血清を使って、*H.pylori* IgG, Cag A IgG, ペプシノーゲンI、II (PG I、II) を測定した。*H. pylori* IgG 血清診断は、AutoAce *H.pylori*G EIA キット (Azwell Mescro, 大阪)、CagA IgG 血清診断は、CagA IgG EIA WELL (Radim, ローマ、イタリア) を使った。このキットの、CagA抗原は全配列を含むリコンビナントCagA (欧州株) を用いている。*H.pylori* IgG陽性者をCagA IgG抗体価により3分割 (陰性群、低値群、高値群) して解析した。

慢性萎縮性胃炎の血清診断は、三木の診断基準の萎縮性胃炎(2+)の診断基準 (PG I が50mg/L未満 かつ PG I / PG II 比 3 未満) を使った。

喫煙、飲酒などのライフスタイルに関する情報は、がん診断前の質問票による情報を使った。解析は、コンディショナル回帰分析を用いた。

(3) 肝細胞がんへの進行促進要因に関するコホート内症例対象研究(大石、藤原)

成人健康調査集団の中で保存血清が利用可能な肝細胞がん(HCC)症例224人と、これらの症例と、年齢、性、都市、血清保存時期を一致させ、放射線被曝の有無に基づくコホート内層化抽出法を用いて1症例に対し3人の対照者(664人)を選択し、コホート内症例・対照研究を行う。

HCC診断直前と診断前10年前の保存血清を用いて以下の項目について検討する。

- ① 宿主側因子：肝線維化マーカー(ヒアルロン酸、IV型コラーゲン)、 $\gamma$ -グロブリン、フェリチン
- ② ウイルス側因子：HBV感染(HBs抗原(Ag), HBc抗体(Ab), HBeAg/Ab, HBV genotype, HBV DNA定量)、HCV感染(HCVAb, HCV genotype, HCV RNA定量/定性)

次に、成人健康調査と寿命調査データベースから以下の情報を取得する。

- ③ 血小板数、放射線量、飲酒歴、喫煙歴、肥満度(BMI)、糖尿病合併

HBV DNA量およびHCV RNA量については、それぞれ配列特異的なハイブリダイゼーションプローブを用いたreal time PCR法を開発して測定した。

放影研では、血清保存が、凍結法あるいは凍結乾燥法で行われているため、両法で同時期に保存されている1993-1995年の時期の血清サンプルを用いて生化学的検査とウイルス学的検査の比較検討を行った。肝炎ウイルス、放射線量および各種リスク要因がHCC発症に及ぼす影響は、過剰相対リスクモデルを使って解析した。

#### (4) 三次予防研究(西、児玉)

広島県の寿命調査集団のうち、1978年の郵便調査に回答した28,383人(原発がんの

既往のあった1,025人を除く)の中から、男は1980年1月、女は1981年2月以降に原発がんを発症した者を対象とした。なお郵便調査回答者28,383人の内訳は、男10,705人(平均年齢53.8歳)、女17,678人(平均年齢58.2歳)であった。

がんの罹患は広島市医師会腫瘍統計事業(2005年4月より広島市地域がん登録事業)と広島県腫瘍登録事業の資料ならびに総務省の認容を得て入手している人口動態調査調査票(死亡小票)の転記書類から2001年12月分までを把握した。死亡小票ではじめて把握したDCO(death certificate only)の割合は11.8%であった。このDCOの症例は通常生存率の分析には含まないが、喫煙習慣や学歴において女でDCO以外の症例と有意な差を認めたため、発症から死亡までの期間が死亡小票から得られる場合、男女とも対象に含めた。なお上皮内がんは今回の分析には含まなかった。

がん罹患者の死亡については、2001年12月まで追跡を行い、死亡小票により死因を確認した。分析は、主要な部位として胃、大腸、肝、肺、乳房(女)について、コックスの比例ハザードモデルを用いた解析を行った。統計ソフトはSPSS13.0Jを用いた。

#### 3) 免疫学的発がん高危険群の同定(林)

平成15年度に広島・長崎の成人健康調査受診者の胃がん症例150例と対象群300例について、HLAクラスI(A, B, C)遺伝子多型を検索した。次に、成人健康調査コホート研究で見出された胃がん症例群238人(放射線非被曝者89人、被曝者149人)と対照群1,757人(非被曝者749人、被曝者1,008人)による症例対照研究を行った。免疫関連遺伝子のうち、抗炎症

性サイトカインとして重要な役割を担っている *IL-10* 遺伝子の変異アリル頻度が日本人集団で1%を超える多型部位をマーカーとしてハプロタイプ解析を行った。多型部位は、TaqMan 5' ヌクレアーゼ法 (PE Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) を用いて遺伝子型を決定する。このアッセイは検討する多型部位での2つの対立遺伝子の一方に特異的な蛍光プローブを用い、これを切断する TaqDNA polymerase の5'-3'ヌクレアーゼ活性を利用している。蛍光の検出と遺伝子型の決定はABI Prism 9700HT sequence detector (PE Applied Biosystems) を用いて行った。血中 *IL-10* レベルはELISAアッセイキットを用いて測定した。

dbSNPに登録された *IL-10* 遺伝子の10個の多型について、450名を対象に多型解析を行い、連鎖不平衡解析を行った。各ブロックにおける haplotype の推定は expectation-maximization アルゴリズムにより SNPalyze を用いて行い、haplotype の約90%をカバーし得る SNP を haplotype tag SNP (htSNP) として選出し、各 SNP および haplotype 頻度の比較は SPSS を用いて行った。症例と対照者における遺伝子多型の対立遺伝子頻度は、SPSS ソフトウェアプログラムを用いて、カイ二乗検定とオッズ比により比較した。ハプロタイプ頻度はがん症例と対照者間で比較し、統計的有意性は SNPalyze を用いた permutation 法および SPSS により調べた。

## C. 研究結果

### 1) 消化管がんの新規予防、早期発見システムの開発

がんの特異的に発現する新規遺伝子を同定し、新しい診断マーカーとする目的で、我々の胃がん SAGE ライブラリー

(GEO accession no. GSE545) と主要14臓器 (心臓、肺、肝臓、脳など) のそれとの比較により 54 個の候補遺伝子を抽出した。実際のがん組織および正常臓器を試料とした定量的 RT-PCR 法によって、APIN, TRAG3, CYP2W1, MIA, MMP-10, DKK4, GW112, RegIV, HORMAD1 の9遺伝子が胃がん特異的であることを見出した。その内、MMP-10 および RegIV では、免疫染色において発現を検討し、MMP-10 の発現が悪性度と不良な予後と関連することを見出した。RegIV では、胃がんの他に、大腸がん、膵がん、消化管カルチノイドが陽性であった。さらに、MMP-10 と RegIV については ELISA により血清レベルを測定し、胃がん患者中 RegIV では36%、MMP-10 では94%が高値を示し sensitivity に優れた診断マーカーとみなされた。経時的に採血された胃がん症例の retrospective な解析では、診断より3年前から RegIV の上昇した症例も見出された。一方、SAGE データの比較から新しいがん抑制遺伝子の候補として claudin-18 を同定し、胃がんの60-70%において発現の低下/消失を確認した。TNM 分類、p53 の発現との相関はなかったが、claudin-18 発現減弱症例は発現保持症例と比較して有意に予後不良であった (安井)。

術中での迅速な検出方法を確立するために、多数のリンパ節における微小がん転移検出を、HE 染色と OSNA 法による CK19mRNA 検出の併用にて検討した。その結果、進行大腸がん6例から提出された83個のリンパ節と種々のがんを有する47例から術中迅速診断用に提出された64個のリンパ節に於いて、HE 陰性/OSNA 陽性リンパ節はそれぞれ3.6%、3.1%であった。また、OSNA 法による測

定は、一リンパ節当たり 30-40 分以内に完了した。以上の結果から、OSNA 法による CK19mRNA 検出は、HE 染色による病理学的検出と併用することにより、がん微小転移検出を向上し、術中迅速診断に応用可能と考えられた。新しいがん遺伝子 BORIS の発現は、大腸および肝がん組織のみならず、非がん部においても認められたが、がん細胞 15 株を用いての解析では、BORIS の発現は抗がん剤耐株に高く、DNA メチル化が BORIS の発現に関与している可能性が考えられた(谷山)。

新しいがん遺伝子 BORIS の発現は、大腸および肝がん組織のみならず、非がん部においても認められたが、がん細胞 15 株を用いての解析では、BORIS の発現は抗がん剤耐株に高く、DNA メチル化が BORIS の発現に関与している可能性が考えられた(谷山、田原栄俊、吉田)。

胃がんの腫瘍抑制遺伝子 RUNX3 の乳がん発がんにおける関与を明らかにするために、乳がんにおける RUNX3 の不活化の有無およびその機構について解析した。抗 RUNX3 モノクローナル抗体を用いた免疫組織化学的発現解析により、乳がん症例 168 例中 RUNX3 の正常な核における染色は、わずか 29 例(17%)のみにしか認められなかった。一方で、RUNX3 の発現消失および細胞質への局在異常は、各々 63 例(38%)および 76 例 (48%)に認められ、RUNX3 は乳がんで極めて高頻度(86%)に不活化されていることを明らかにした。発現消失の原因となる機構として RUNX3 の 5'領域 CpG island のメチル化状態を methylation-specific PCR 法により解析したところ、メチル化異常が存在すること明らかにした。RUNX3 はエピジェネティックな異常によるサイレンシングおよび蛋白質の局在異常により、胃がん

だけでなく乳がんでも高頻度に不活化されていることから、乳がん発がんにも関与している可能性が示唆された(谷山)。

G-tail telomere hybridization protection assay は、ヒト G-tail を簡便・高感度・定量的に測定でき、しかも genomic DNA と同様に cell lysates の分析にも使用できる(田原栄俊)。

## 2) 長期間追跡集団におけるがんの一次予防・二次予防・三次予防の基盤の確立

(1) 一次予防：生活習慣改善を通してがんの予防方策を探索するという立場から、野菜の日常的摂取や禁煙とがんリスクとの関連の時系列的検討を実施し、長期的持続的な生活習慣の改善ががん抑制要因となっていることが明らかになった。このことは、生活習慣改善への早期の取り組みががん一次予防には肝要であることを示唆している。そこで、平成17年度は、早期の生活習慣改善行動を促す動機付け支援ツールとして、がんリスク評価チャートの作成を行った。本チャートは、個人の持つ生活習慣とがんリスクとの関連を確率表示したものであり、がんリスクからみた自己の位置が見た目で容易に把握されるとともに、生活習慣変容によるリスクの変化も読み取りことができる。本チャートは、生活習慣改善や予防対策を講ずる現場に応用することができ、広く国民の健康増進に役立つものと期待できる(笠置、児玉)。

(2) 胃癌発症における、*H.pylori* 感染およびその他の危険因子と関係を成人健康調査集団の保存血清を使ったコホート内症例対照研究で検討した。対象は、胃癌357例と年齢、性、都市、血清保存状態を一致させ、原爆放射線被ばく線量はカウンターマッチング法で対象者1071例を

選んだ。解析は、コンディショナル回帰分析を用いた。*H.pylori* 陽性CagA陰性、*H.pylori* 陽性CagA低抗体価、*H.pylori* 陽性CagA高抗体価、ペプシノーゲンによる血清判定の萎縮性胃炎、喫煙は、独立した有意な胃がんのリスク因子であり、胃被ばく線量は、示唆レベルのリスク要因 ( $p=0.057$ ) であった。全胃がんを非噴門がんに絞ると、*H.pylori* 陽性CagAの相対リスクは少し上がったものの、リスク因子に変わりはない。Diffuse type非噴門部がんは、放射線被曝、喫煙、血清診断の萎縮性胃炎、*H.pylori* 陽性CagA (陰性、低力価、高力価) は独立したリスク要因であった。しかし、Intestinal type非噴門部がんでは、血清診断の萎縮性胃炎、*H.pylori* 陽性CagA 低力価はリスク要因であったが、放射線、喫煙とは関係がなかった。結論として、*H.pylori* 陽性CagA陰性、*H.pylori* 陽性CagA低抗体価、*H.pylori* 陽性CagA高抗体価、萎縮性胃炎、喫煙、胃被ばく線量は、独立した胃がんのリスク因子であった。Diffuse type非噴門部がんとIntestinal type非噴門部がんにおける、各リスク要因の関与は異なった (藤原)。

次に肝細胞癌(HCC)への進行促進要因を検証するために、放影研の成人健康調査集団の保存血清を用いて、コホート内症例・対照研究を行った。HCC症例224例、対照は1症例に対し3人の対照者を選択した。本年度は、昨年度に確立した高感度・ハイレンジな定量系を用いたB型肝炎ウイルス (HBV) およびC型肝炎ウイルス (HCV) の定量とHCV RNA定性、HBVとHCVのgenotypeについて解析を終了し、AHSと寿命調査集団(LSS)データベースからの疫学情報、生活習慣情報の取得を行った。肝炎ウイルス、原爆放射線

被曝、肝線維化、肥満度 (BMI) がHCC発症に及ぼす影響について過剰相対リスクモデルを使って多変量解析を行った。HBV単独感染者で30倍(95%CI: 11-77)、HCV単独感染者で67倍(95%CI: 30-152)、HBVとHCVの重複感染者で36倍(95%CI: 5.2-243)、放射線量1Gyでの相対リスクは1.4倍(95%CI:1.0-2.1,  $P=0.065$ )であり、HBV感染、HCV感染、放射線は、それぞれ独立したHCC発症のリスク要因であった。また、HBVおよびHCV感染の有無にかかわらず、肝線維化、HCC診断10年前の高いBMIはそれぞれHCC発症に寄与するリスク要因であることが明らかになった (大石、藤原)。

(3) 三次予防：放影研が長期の追跡調査を行っている原爆被曝者 (寿命調査) 集団において、1978年の郵便調査以後に胃がん、大腸がん、肝がん、肺がん、乳がん (女) に罹患した者を対象として研究を実施した。平成16年度の研究では予後悪化因子として喫煙習慣について検討し、女の胃がん、大腸がんで、(1978年当時の) 現在喫煙者は非喫煙者に比べて予後が有意に不良であることを示した。平成17度は予後改善因子として飲酒習慣について検討したところ、男の肝がん、女の胃がんおよび乳がんで、習慣飲酒者は非飲酒者に比べて全死因でみた予後が有意に良好であった。また果物および野菜の摂取頻度と予後の関連をみたが、男女のいずれの部位においても果物や野菜を多く摂取していた者ほど予後が良好であるという結果は得られなかった。以上の結果より、がん発症前の生活習慣が予後規定因子となることが示された (西、児玉)。

### 3) 免疫学的発がん高危険群の同定

がんの発症が宿主免疫系における免疫

監視機構によって抑制され得ることを示唆する多くの報告がなされてきた。しかし、ヒト一般集団での発がんにおける免疫的防御の役割やその遺伝的背景については明らかでない。本研究の目的は発がんの免疫防御機構、宿主の免疫機能と持続性炎症の関係、持続的炎症と発がんの関係、免疫学的宿主要因に及ぼす放射線被曝と加齢の影響、放射線発がん感受性の個体差さらにこれらの現象の遺伝的要因を明らかにすることである。

まず、我々は被曝者コホート研究で放射線被曝との関連が報告されている胃がんについて、免疫関連遺伝子として重要な役割を担っているHLAクラスI (A, B, C) 遺伝子多型による発がん感受性及びそれに及ぼす放射線被曝の影響について予備的検討を行った。被曝者を対象として放影研で行っている成人健康調査研究に基づき、胃がん発症群(150例)と対照群(300例)について予備的検討を行った。非被曝者中の対照群の各HLAクラスIの対立遺伝子頻度分布はこれまで報告されている日本人の分布とほぼ同様であった。症例・対照群を放射線被曝の有無によって分けて比較したところ、被曝の無い集団では、HLA-A遺伝子、特に、A\*2601の頻度が胃がん群(1.9%)で対照群(10.6%)より有意に低かった。一方、被曝のあった集団(平均被曝線量0.8 Gy)では、胃がん群(9.9%)ではA\*2601の頻度が増加し、被曝対照群(8.4%)と差がなくなった。すなわち、HLA-A\*2601が胃がんの低リスクと関連していること、放射線被曝によってHLA-A\*2601のリスクが特に増加することが示唆された。これらの結果はHLA-A\*2601が放射線被曝による胃がん発症の高感受性群である可能性を示す。

抗炎症性サイトカインとして重要な役

割を担っている*IL-10*遺伝子多型をマーカーとしてハプロタイプ解析及び血中*IL-10*レベルとの関連を調べた。被曝者を対象として放影研で行っている成人健康調査コホート研究に基づき、胃がん発症群(238例)と対照群(1,757例)について検討を行った。その結果、4つのhtSNPで形成される一つのハプロタイプブロック(*IL10-ATTA*および*IL10-GGCG*の2つのアリルが形成される)を見出した。*IL10-GGCG*のアリルのホモ接合であるハプロタイプ*IL10-GGCG/IL10-GGCG*をもつ人は、*IL10-ATTA/IL10-ATTA*の人に比べ胃がん発症のオッズ比が放射線非被曝群で2.46 (95%CI 1.28 - 4.70)と有意に高く、*IL10-GGCG/IL10-GGCG*の放射線被曝群では胃がんリスクはさらに増加した。また、対照群の非被曝者群で*IL10-ATTA/IL10-GGCG*、*IL10-GGCG/IL10-GGCG*の血中*IL-10*濃度は*IL10-ATTA/IL10-ATTA*に比べ各々有意に高い値を示した。*IL10-ATTA/IL10-ATTA*の非被曝者と被曝者の血中*IL-10*濃度を比べたところ、被曝者は高値を示したことから、血中*IL-10*濃度は遺伝的影響だけでなく放射線被曝の影響によっても増加し、胃がんリスクと密接に関係していると考えられた(林)。

#### D. 考察

1) SAGE法により新規に同定されたRegIVとMMP-10は、胃がんステージIにおいても血清中検出され、その特異性は99%と85%であり、胃がん早期診断の新しい腫瘍マーカーと見なされた。長期追跡集団症例の胃がん発症(診断前)と発症後(診断後)のRegIV血清値を検討した結果、RegIVは発症予想あるいは予防マーカーとして有用であることが証明された。今後MMP-10についても同様な検討を行

う予定である。

2) がんの早期診断、リスク評価に役立つハイスループットスクリーニングも可能なGT-telomere HPA測定法は、簡単かつ迅速でしかも、限られた量の細胞にも適用でき、今後のがん早期発見の発展性に資するところ大である。

3) 本年度、血中IL-10濃度が胃がんリスクと密接に関係していることを明らかにし、今後胃がん予防の代理指標として有用と考えられる。現在、胃がんの組織型と血中IL-10との関係について検討中である。

4) 本年度作成した早期の生活習慣改善を促す動機付け支援ツールとなる食道がん・胃がんのがんリスクチャートは、研究成果の国民への還元の一つとして、広く国民の健康増進に役立つものと期待される。

## E. 結論

本研究班は三つの柱からなり、1) では、SAGE法により新規に同定されたRegIVとMMP-10は、胃がんステージIにおいても血清中に検出され、その特異性は99%と85%であり、胃がんの早期診断の新しい腫瘍マーカーと見なされた。また、MMP-10は、胃がんの予後マーカーとしても役立つものである。TelomereのG-Tailを簡便・高感度・定量的に測定できるG-tail telomere HPAを開発した。この新しい方法を用いてのG-tail測定は、様々な老化関連疾患のリスク評価に役立ち、特にがんのリスクを早い段階で検出できるものと期待される。2) の放影研長期追跡集団における一次がん予防研究から作成した食道がん・胃がんのがんリスクチャートは、早期の生活習慣改善を促す動機付けとなり、今後のがん予防対策を

講ずる現場に応用することができる。3) では、IL-10遺伝子のハプロタイプの解析から血中IL-10レベルは、遺伝的影響のみならず放射線影響によっても増加し、胃がんリスクと密接に関連することを見出した。

以上、これらの研究成果を包括的に組み合わせることによって、胃がん予防のよいモデルが確立されることを提唱したい(図1)。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

研究成果一覧表を参照。

### 2. 学会発表

#### <平成17年(2005年)度>

1. Hayashi T, Imai, K., Kusunoki Y, Nakachi K, Tahara E. Radiation exposure affects immunogenetical risk of stomach cancer among atomic bomb survivors. The 96th Annual Meeting of American Association for Cancer Research(AACR), April 16-20, 2005, Anaheim, California, USA.
2. Tahara E. Comments to Reports for Symposium 2 entitled "Metastasis of Gastroenterological Cancer -Pathology, Molecular Biology, Gene Aberrations and Clinical Application-". The 16th Annual Meeting of JSGC, October 14, 2005, Kagoshima.
3. Hayashi T, Morishita Y, Nagamura H, Imai K, Hayashi I, Kusunoki Y, Nakachi K, Tahara E. Risk of radiation-related stomach cancer differs among atomic-bomb survivors due to different HLA class I genotypes. The 14th International HLA and Immunogenetics Workshop, November 29 - December 3, 2005, Melbourne, Australia.



4. 西 信雄, 児玉和紀, 田原榮一. がん罹患者の予後と診断前の喫煙習慣の関連. 第64回日本癌学会学術総会, 2005年9月14-16日, 札幌.
5. 鈴木 元, 藤原佐枝子, 児玉和紀, 伊藤玲子, 田原榮一. 放射線発がんにおける胃がん組織型の解析. 第64回日本癌学会総会, 2005年9月14-16日, 札幌.
6. 藤原佐枝子, 大石和佳, 鈴木 元, 田原榮一. コホート内症例対照研究に基づく肝炎ウイルス感染と肝細胞がんリスク. 第64回日本癌学会総会, 2005年9月14-16日, 札幌.
7. 林 奉権, 今井一枝, 楠 洋一郎, 田原榮一, 中地 敬. 免疫学的胃がん高危険群の同定と予防への応用. 第64回日本癌学会総会, 2005年9月14-16日, 札幌.
8. Aung PP, Yasui W, et al. Screening of cancer specific gene and identification of MIA as a cancer specific gene and prognostic indicator in gastric cancer. The 96th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, Anaheim, April 16-20, 2005, California, USA.
9. Aung PP, Yasui W, et al. Identification of MIA as a cancer specific gene and prognostic indicator in gastric cancer. The 6<sup>th</sup> International Gastric Cancer Congress, May 4-7, 2005, Yokohama.
10. Sanada Y, Yasui W, et al. Down-regulation of claudin-18 and its prognostic impact in gastric cancer. The 15th International Symposium of the Hiroshima Cancer Seminar " Current Progress of Cancer Chemotherapy", October 30, 2005, Hiroshima.
11. Oue N, Yasui W, et al. MAGE gene expression is correlated with resistance to taxan in gastric cancer. The 15th International Symposium of the Hiroshima Cancer Seminar " Current Progress of Cancer Chemotherapy", October 30, 2005, Hiroshima.
12. 安井 弥, 他. 分子病理診断: ゲノム・形態・臨床の架け橋: ゲノム医療時代において分子病理診断が果たす役割. 第94回日本病理学会総会, シンポジウム, 2005年4月14-16日, 横浜.
13. 大上直秀, 安井 弥, 他. 新規転移遺伝子: ヒト悪性腫瘍におけるRegIVの発現プロファイル- RegIVは大腸癌の転移, ステージと関連している-. 第14回日本がん転移学会総会, ワークショップ6, 2005年6月2-3日, 大阪.
14. Aung PP, 安井 弥, 他. マイクロアレイ・遺伝子診断: MIAは胃癌の新規予後因子である. 第14回日本がん転移学会総会, ワークショップ3, 2005年6月2-3日, 大阪.
15. 三谷佳嗣, 安井 弥, 他. 薬剤感受性(3): 胃癌におけるRegIVの発現と5FU耐性との関連. 第64回日本癌学会総会, ワークショップW17-3, 2005年9月14-16日, 札幌.
16. 真田雄市, 安井 弥, 他. 発がん感受性関連遺伝子(SNPs): 胃癌におけるclaudin-18の発現低下およびプロモーター領域における新規SNPの同定. 第64回日本癌学会総会, ワークショップW7-5, 2005年9月14-16日, 札幌.
17. Aung PP, 安井 弥, 他. 発現プロファイルによるがん診断: SAGEデータに基づく癌(胃癌)特異的遺伝子の網羅的解析. 第64回日本癌学会総会, ワークショップW15-3, 2005年9月14-16日, 札幌.
18. 大上直秀, 安井 弥, 他. 消化器癌の発生- 病理, 分子生物, 遺伝子の知見を臨床へ: RegIVは胃癌, 大腸癌の新規血清腫瘍マーカーである. 第

- 16回日本消化器癌発生学会, シンポジウム1, 2005年10月13-14日, 鹿児島.
19. 真田雄市, 安井 弥, 他. 消化器癌の転移形成- 病理, 分子生物, 遺伝子の異常と臨床応用- : Claudin-18は胃癌の新規予後因子である. 第16回日本消化器癌発生学会, シンポジウム2, 2005年10月13-14日, 鹿児島.
  20. Nishi N, Sugiyama H, Kasagi F, Shimizu Y, Kodama K. Relationship between site-specific cancer mortality and survival and socioeconomic status. XVIIth International Epidemiological Association (IEA) World Congress of Epidemiology, August 21-25, 2005, Bangkok.
  21. Nishi N, Sugiyama H, Kasagi F, Shimizu Y, Kodama K. Relationship between site-specific cancer incidence and socioeconomic status in the Life Span Study. Fourth Regional Asian Pacific Organization for Cancer Prevention (APOCP) Conference, January 20-21, 2006, Nagoya.
  22. 西 信雄, 杉山裕美, 笠置文善, 清水由紀子, 児玉和紀. 部位別にみたがんの死亡率・生存率と社会経済状態の関連. 第28回日本がん疫学研究会, 2005年7月14-15日, 岐阜.
  23. 西 信雄, 杉山裕美, 笠置文善, 片山博昭, 児玉和紀, 桑原正雄, 有田健一, 安井 弥. 組織登録からみた広島県における前立腺腫瘍登録数の推移. 地域がん登録全国協議会第14回総会研究会, 2005年9月2-3日, 東京.
  24. 大石和佳, 藤原佐枝子, 山田美智子, 茶山一彰. 凍結および凍結乾燥による保存血清の肝炎ウイルス研究における有用性. 第41回日本肝臓学会総会2005年6月17-18日, 大阪.
  25. Ohishi W, Fujiwara S, Cologne JB, Suzuki G, Akahoshi M, Hakoda M, Chayama K. A nested case-control study on association between hepatitis B and C virus infections and hepatocellular carcinoma among atomic-bomb survivors. The 13<sup>th</sup> World Congress of Gastroenterology, September 10-14, 2004, Montreal.
  26. 大石和佳, 藤原佐枝子, 茶山一彰. コホート内症例対照研究による肝線維化および肝細胞がんへの進展促進要因の検討. 第9回日本肝臓学会大会2005年10月5-6日, 神戸.
  27. Ohishi W, Fujiwara S, Cologne JB, Suzuki G, Akahoshi M, Chayama K. A nested case-control study of factors contributing to develop hepatocellular carcinoma. The 4<sup>th</sup> Japan Society of Hepatology Single Topic Conference, December 2-3, 2005, Awaji.
  28. Hayashi T, Imai K, Kusunoki Y, Nakachi K, Tahara E. Radiation exposure affects immunogenetical risk of stomach cancer among atomic bomb survivors. The 96th Annual Meeting of American Association for Cancer Research (AACR), April 16-20, 2005, Anaheim, California, USA.
  29. Kusunoki Y, Kyoizumi S, Hayashi T, Hakoda M, Cologne JB, Nakachi K. Prospective study on the relationship between erythrocyte glycoprotein A gene mutations and cancer development among atomic-bomb survivors. The 9th International Conference on Environmental Mutagens, September 3-8, 2005, San Francisco, California, USA.
  30. Hayashi T, Morishita Y, Nagamura H, Kubo Y, Kasagi F, Kusunoki Y, Hakoda M, Kyoizumi S, Fujiwara S, Nakachi K. Effects of atomic-bomb radiation on human immunological response: Long-term elevation of inflammatory markers. The International Cytokine Society Conference 2005, October 27-31, 2005, Seoul, Korea.

31. Nakachi K, Imai K, Hayashi T. Immunogenome study on host defense against cancer development: Genetic factors involved in natural cytotoxic activity. The 7th Korea-Japan Cancer and Aging Symposium, November 3-5, 2005, Muju, Korea.
32. Imai K, Hayashi T, Nakachi K. Influence of lifestyle on genetically-restricted immunological defense against cancer. The 7th Korea-Japan Cancer and Aging Symposium, November 3-5, 2005, Muju, Korea.
33. Hayashi T, Kusunoki Y, Imai K, Nakachi K. Immunological aging is accelerated by radiation exposure. The 7th Korea-Japan Cancer and Aging Symposium, November 3-5, 2005, Muju, Korea.
34. Hayashi T, Imai K, Kusunoki Y, Nakachi K. Molecular epidemiology on immune defense against cancer. The 36th International Symposium of the Princess Takamatsu Cancer Research Fund, November 15-17, 2005, Tokyo.
35. Hayashi T, Morishita Y, Nagamura H, Imai K, Hayashi I, Kusunoki Y, Nakachi K, Tahara E. Risk of radiation-related stomach cancer differs among atomic-bomb survivors due to different HLA class I genotypes. The 14th International HLA and Immunogenetics Workshop, November 29-December 3, 2005, Melbourne, Australia.
36. 今井一枝, 林 奉権, 中地 敬. NK活性に影響を及ぼす環境及び遺伝的要因とがん予防. 第6回 日本がん分子疫学研究会学術集会, 2005年5月21日, 名古屋.
37. 久保美子, 楠 洋一郎, 箱田雅之, 笠置文善, 山岡美佳, 空 美佐江, 井上真弓, 松浦信介, 林 奉権, 京泉誠之, 藤原佐枝子, 赤星正純, 中地 敬. 原爆放射線のヒト免疫応答に及ぼす影響. 第22報: CD4 T細胞サブセットへの放射線影響は長崎原爆被爆者においても明らかである. 第46回 原子爆弾後障害研究会, 2005年6月5日, 広島.
38. 森下ゆかり, 林 奉権, 長村浩子, 久保美子, 笠置文善, 楠 洋一郎, 箱田雅之, 京泉誠之, 藤原佐枝子, 中地 敬. 原爆放射線のヒト免疫応答に及ぼす影響 第23報: 炎症マーカーの長期的上昇. 第46回 原子爆弾後障害研究会, 2005年6月5日, 広島.
39. 楠 洋一郎, 久保美子, 山岡美佳, 林 奉権, 中地 敬. 爆被爆者末梢血T細胞集団のT-cell receptor-rearrangement excision circle (TRECs)の測定. 第15回 日本サイトメトリー学会学術集会, 2005年7月1日-2005年7月2日, 名古屋.
40. 中地 敬, 今井一枝, 林 奉権, 江口英孝, 和泉志津恵. ヒト集団の長期追跡に基く喫煙とがん及び心疾患の分子疫学. 平成16年度喫煙科学研究財団研究報告会, 2005年7月21日, 東京.
41. 楠 洋一郎, 林 奉権, 中地 敬. 原爆被爆者のT細胞恒常性と炎症反応. 低線量放射線被ばくと生体防御機能に関する国際シンポジウム, 2005年9月28-30日, 青森.
42. 林 奉権, 楠 洋一郎, 箱田雅之, 京泉誠之, 中地 敬. 原爆放射線被曝による免疫機能の減損と炎症マーカーの長期的上昇. 第35回 日本免疫学会総会, 2005年12月13-15日, 横浜.
43. 楠 洋一郎, 林 奉権, 中地 敬. フローサイトメトリーを用いたヒトTリンパ球におけるDNA二重鎖切断と修復の評価. 第35回 日本免疫学会総会・学術集会, 2005年12月13-15日, 横浜.
44. 吾郷里華, 林 奉権, 小川貴彦, 得能正英, Trosko JE, 中地 敬. ヒストン

脱アセチル化酵素阻害剤によるギャップ結合細胞間コミュニケーションの亢進. 第4回 コネキシン研究会, 2005年12月16-17日, 京都.

45. 宮本和明, 他. 乳がんにおけるDNAメチル化異常: バイオマーカーの候補として. 第13回 日本乳がん学会総会, 2005年6月10-11日, 倉敷.
46. Miyamoto K, et al. Identification of 20 CpG islands aberrantly methylated in human breast cancers. December 16-17, 2005, Tokyo.
47. 本下潤一, 谷山清己, 他. 直接核酸増幅 (OSNA) 法によるリンパ節がん転移迅速検出法について. 第64回 日本癌学会総会, 2005年9月14-16日, 札幌.

#### <平成16年(2004年)度>

1. Tahara E. Molecular aspects of invasion and metastasis of gastric cancer, 3<sup>rd</sup> International conference on Tumor Microenvironment: Progression, Therapy and Prevention, 12-16 October 2004, Prague.
2. 谷山清己, 田原榮俊, 本下潤一, 小関万里, 田原榮一. 大腸がんにおけるBORIS mRNA発現の検討, 第63回日本癌学会学術総会, 2004年9月29日-10月1日, 福岡.
3. 竹田弥生, 田原榮俊, 谷山清己, 吉田和弘, 田原榮一, 井出利憲. 胃がん, 肝臓がんにおけるBORIS/CTCFおよびMeninの発現, 第63回日本癌学会学術総会, 2004年9月29日-10月1日, 福岡.
4. 田原榮一, 児玉和紀. 原爆被爆者長期追跡集団における生活習慣と食道がん死亡との関連性に関する疫学研究, 第63回日本癌学会学術総会, 2004年9月29日-10月1日, 福岡.
5. Mastumura S, Yasui W, et al. A single nucleotide polymorphism in the MMP-9 promoter is correlated with

tumor progression and malignant phenotype of gastric cancer. The 95th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, March 27-31, 2004, Orlando, Florida, USA.

6. Oue N, Yasui W, et al. Gene expression profile of gastric carcinoma: Identification of genes and tags potentially involved in invasion, metastasis, and carcinogenesis using serial analysis of gene expression. The 95th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, March 27-31, 2004, Orlando, Florida, USA.
7. Yasui W, et al. Identification of genes involved in invasion and metastasis of gastric cancer by serial analysis of gene expression. The 3rd International Conference on Gastroenterological Carcinogenesis, Symposium 3 "Invasion and Metastasis", August 19-20, 2004, Sapporo.
8. Aung PP, Yasui W, et al. Identification of genes potentially involved in gastric carcinogenesis through serial analysis of gene expression The 25<sup>th</sup> International Congress of the International Academy of Pathology, October 10-15, 2004, Brisbane, Australia.
9. Yasui W, et al. Identification of Novel Genes of Gastric Cancer through Serial Analysis of Gene Expression. The 10<sup>th</sup> US Japan Clinical Trial Summit Meeting "NEW Era of Gastric and Colorectal Cancer Treatment", Invited speaker, February 10-13, 2005, Maui, Hawaii, USA.
10. 大上直秀, 安井 弥, 他. 分子生物学からみた胃癌診療: SAGE法により同定された胃癌高発現遺伝子RegIVの解析. 第76回日本胃癌学会総会, シンポジウム-S1, 2004年3月4-6日, 米子.