

201019034A

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

ゲノム・遺伝子解析に基づく、胃がん、肺腺がん高危険度
群の補足、及び予防標的分子の同定に資する研究

平成22年度 総括研究報告書

研究代表者 梶村春彦

平成23年5月

目 次

| | | |
|---------------------|-------|-----|
| I. 総括研究報告 | | 1 |
| II. 分担研究報告 (上記に統合) | | |
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表 | | 1 3 |
| IV. 研究成果の刊行物・別冊 | | 2 2 |

I. 総括研究報告

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）

総括研究報告書

ゲノム・遺伝子解析に基づく、胃がん、肺腺がん高危険度群の補足、
及び予防標的分子の同定に資する研究

| | | |
|-------|------|---------------------|
| 研究代表者 | 梶村春彦 | 浜松医科大学・医学部・教授 |
| 研究分担者 | 坂本裕美 | 国立がん研究センター研究所・ユニット長 |
| 研究分担者 | 河野隆志 | 国立がん研究センター研究所・分野長 |

研究要旨

胃がん・肺がんは本邦がん死因の約 40%を占めるが、未分化型胃腺がんや肺腺がんは *H. pylori* 感染や喫煙等の既知の危険要因の関与が小さく、十分な高危険度群の捕捉ができていない。特に、生活習慣等のリスク要因の基盤となる安定した確率を提供する遺伝素因に関しては全貌が解明されていない。本研究では①自らの複数の先行ゲノム網羅的関連研究（GWAS）データに基づき複数の遺伝素因の組み合わせを選択、その効果について追加症例を用いて検討する。②既知遺伝子の変異が検出されていない家族性胃がん症例・若年性未分化胃腺がん・若年性非喫煙者肺腺がん症例の代表例に対して、次世代シーケンサー等を用いて遺伝子機能異常を示唆する新規変異を検索し、他の家族性・若年性症例、並びに孤発がん症例における同一変異・同一遺伝子内変異の頻度を解析する。これらの目的のために、初年度は、家族性胃癌における既知遺伝子 *CDH1* の large deletion を検索するために Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) 解析を適用し、新たな欠失を発見し、その表現型は遺伝性慢性胃がんの典型的なもので、本邦にもこの疾患が存在することをはじめて明らかにした。したがって、未知のものを探索すべき症例がさらに絞られた。また、若年例を含む肺腺がん 1400 例、家族性胃がん家系例 31 例については網羅的 SNP 解析の data をすでに得ており、homozygous stretch の locus を探索し、劣性遺伝子座に迫る方法論を実用化した。

A. 研究目的

胃がん、肺がんの遺伝的感受性については、両者ともに環境要因の影響が強いこともあり生活習慣の改善や細菌感染の予防ということでがん罹患が抑えられるという面もある。しかし、胃がんのなかでも未分化がん、肺がんのなかで腺がんといわれる病理学的 entity は、感染や喫煙といった環境要因の影響が少なく、稀な遺伝的がんの一部である場合もあり(遺伝性慢性胃がん)、リスクの基盤となるような遺伝的素因の存在が予想されてきた。本研究グループは従来から、散発的な家族集積例についての解析や、ゲノム網羅的関連研究、遺伝子多型を用いた関連研究などをおこなってきており、日本人胃がんの遺伝的リスクとして PSCA や MUC1 の多型を、また、肺がんの遺伝的リスクに関係するものとして、CHRNA 遺伝子、HLADR 遺伝子、いくつかの修復遺伝子の多型を精力的に報告してきた。また TP53 など既知の遺伝子も、Li-Fraumeni 症候群といった非常に有名な表現型を示さなくても、胃がんを含む家系において生殖細胞系列の変化があることがある。このような、臨床現場での奇妙な症例がもとになって、あらたな疾患群が発見されることは歴史的には稀ではないが、このような症例の大部分が、解析の手立てがないまま放置

されることが多い。本研究は長年にわたり蓄積してきた原因不明の家族集積例やハイリスク因子の存在が予想されながら特定されていない症例について、全ゲノム解析まで視野にいれた state-of-the-arts を適用して本邦の胃がん、肺がんの高危険度群を捕捉するために役立つ情報を得ようというのが目的である。

全ゲノム解析といった技術はコスト的にも現在では無駄が多く、結果の解釈についても Bioinformatics の進歩に頼るところが大きく、慎重な計画が要請される。いっぽう、候補遺伝子には TP53、CDH1、数種の mismatch repair 遺伝子などがあるが、そのエクソン数から考えてもこれらの全塩基配列を決める作業やそれにとりまなう DNA の消費量を考えるとやみくもにやるわけには行かない。さらに塩基配列の異常だけではなく、Copy number variation の範疇に属するようなゲノム領域の大きな (kbp, 数十 bp など種々の意味合いで使われる) 変化 (欠失、重複) などの解析をする必要がでてくる。初年度の 22 年では、蓄積されている症例の DNA をできるだけ能率的に使いながら、既知のタイプの変化の解析をつづけ、今後まず全エクソンの配列を探索すべく準備を進めた。

B. 研究方法

【家族集積・若年性症例からのアプローチ】

次世代シーケンサーを用いた全エクソン塩基配列解析のための基礎データとして、家族性胃がんの発症例と家系内の非発症例、肺腺癌若年性症例について、イルミナHumanOmni1-Quadチップによりゲノム網羅的約100万SNPの遺伝子型データを取得した。

家族性胃癌については既知の遺伝子CDH1のエクソンの全塩基配列を行うと同時に、Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA)解析を適用して、全エクソン塩基配列解析をする症例をさらに絞った。

予備的なDNA試料を用いて、アジレントSureSelect Human All Exon 50Mbを用いたエクソンDNAの濃縮、イルミナHiSeq 2000を用いた全エクソンシーケンス解析を行い、当該解析の技術的基盤の構築を行った。

【GWASからのアプローチ】

1,500例の肺腺がんに対してイルミナOmniチップによりゲノム網羅的100万SNPを対象としたGWAS及び体系的候補遺伝子関連研究のデータ解析を進めた。遺伝子型オッズ比1.3以上、P値 10^{-5} 以下、リスクアレル頻度0.2以上の

遺伝素因を抽出し、それらの組み合わせのオッズ比を算出した。

また、このSNP dataおよび、家族性胃がん家系内の発症例非発症例のHumanOmni1-Quad chipによるdataにhaplotype homozygosity (HH) analysis

(Hagiwara et al)を適用することにし、dataのconversionを行った。Affymetrix 250Kや6.0によって得たSNP data (日本人老齢コントロールなど)についてもHH analysisをおこない、われわれが対象とする家族性胃がん、若年性を含む肺腺がんにおいて、特異的にhomozygous stretchの生じるゲノム上の部位の探索を開始した。(倫理面への配慮)

ヒト試料への生殖細胞系列の遺伝子解析が含まれる研究については「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、それ以外の臨床試料等の観察研究は「疫学研究に関する倫理指針」など、それぞれの研究に応じて求められる国や施設の指針・規定に従い、施設の倫理審査委員会の審査や機関の長の承認を受ける等の上、研究を行った。

C. 研究結果

【家族集積・若年性症例からのアプローチ】

家族性胃がんの既知遺伝子の関与を除外する最後の検索として、CDH1のMLPAを適用したところ、exon 3 の大きなdeletionが発見された。それにより truncating typeのprotein が生じたもので、Guilfordが1995年に発見して以来hereditary diffuse gastric cancerというentityの存在がはじめて本邦でも明らかになったことになる。比較的早期の段階で、根治的に胃切除をうけた病理組織ではsubmucosaに多数のsignet ring cell carcinoma のfociがみられ、goblet cellに極高分化といわれたような組織像でさらに、基底膜の内側にも異型細胞のnestがみられ、いわゆるsignet ring cell carcinoma in situの像であった。本研究計画の前に見いだした、点突然変異型の例は、aggressiveなstageで見つかり、初期病変の存在が認識しにくかったが、この2例、とくにlarge deletionのある症例ということで、本研究課題の対象がさらに絞ることができた。

肺がんの若年例については、今回、解析対象とした30歳以下の肺がん発症

例は21例であり、全症例の約0.5%に相当した。肺腺がんはそのうち17例(81%)であり、10例(71%)が非喫煙者であった。今後、全エクソン塩基配列解析を予定している家族性胃がん31症例と若年発症肺がん21例について、塩基配列解析に先立ってエクソン部分の解析に必要なSNPアレイ (HumanOmni-Quad) の解析を行い、Call rate 99%以上のデータを取得し、全エクソン塩基配列解析のリファレンスコールを得るとともに、各サンプルにおける染色体上の欠失・増幅などの基礎的情報を得た。

これらの全エクソン塩基配列解析に関しては、予備的なDNA試料を用いて、アジレントSureSelect Human All Exon 50Mbを用いてエクソンDNAの濃縮を行った後、次世代シーケンサー、イルミナHiSeq 2000を用いて75bp paired-end シーケンス解析を行い、exon capture 技術及び自分達の手技の評価・検証を行うと共にreference DNA情報の取得、シーケンスデータの解析スクリプトの比較・検討を行った。約80%の標的エクソン領域が20x以上のカバー率を達成しており、100% identical read (PCR duplication

等) が5%以下と、良好な成績であることが確認できた。

【GWAS からのアプローチ】

肺がんについて、これまでの自身や他のグループの研究で同定された既知の肺腺がん感受性遺伝子 TERT、HLA-DQA1、TP63 座では、P 値 10⁻⁵ 未満、リスクアレル頻度 0.2 以上の肺腺がんリスクとの関連がみられた。これら3つの遺伝子の危険アレルのホモ接合体は、日本人の1%に存在し、その肺腺がん罹患へのオッズ比は 3.5(P=5.5x10⁻⁶)であると算出された。また、上記のような関連を示す遺伝子座を数十か所同定した。また、肺扁平上皮がんを対象とした関連解析を行い、TERT 遺伝子等、肺腺がん特異的に関連を示す遺伝子の存在が見出された。

D. 考察

【家族集積・若年性症例からのアプローチ】

広範なゲノム網羅的あるいは、全エクソン、全ゲノムといった解析の前に行った解析により、large deletionの存在が見逃されやすいことであり、とくに本邦の家族性胃がんの遺伝的要因は、環境要因の影響が大きいという先入観やゲノム解析に必要な手続きの煩雑さや、初期の探索のnegative dat

aもあり、症例の集積自体も最近は活発ではなかった。今回はじめて典型的なHDGCが病理像とともに確認できたことは、諸外国の何千倍もの切除胃や生検胃の組織を検索している本邦の病理医にも特異な症例への手がかりを提案するものであり、網羅的SNP解析や全ゲノム解析を有効に利用するための条件が整った。今回のゲノム網羅的100万SNPデータは、HH analysis など直接的な利用もできるが、次世代シーケンサーを用いた全エクソンシーケンス解析のQuality controlにも有用である。当該年度後半、より安価かつ少量のDNAの解析を可能とするエクソンDNAの濃縮試薬が供出された。価格及び少量のサンプル量での解析には魅力があるが、貴重なサンプルの解析に使用するためには、技術的なスペックの比較検討が必須である。当該研究に使用する家族性及び若年性症例を全て解析するためには、より良いシステムの活用が不可欠である。次年度はその見極めを早急に行い、できるだけ多くの症例を解析し、SNPデータベースに登録のないタンパク質の機能ドメインを改変する変異をカタログ化することが、がん感受性を規定

するRare variantsの同定に必須である
と考える。

【GWASからのアプローチ】

既知の肺腺がん感受性遺伝子の関連
が検証され、同遺伝子群の多型は、日
本人の肺腺がん罹患高危険度群の特
徴付けるCommon variantsであること
が確認された。また、同程度の関連を
示す遺伝子座が数十か所同定されて
おり、さらなる肺腺がん感受性遺伝子
の存在が示唆された。今後、別の症例
を用いて関連の検証を行うことで、遺
伝子の確定を行う必要がある。また、
組織型だけでなく、女性非喫煙者のみ
の解析やEGFR変異がんへの罹患リス
クの検討を行うことで、発がん経路に
特異的に関わる遺伝子が同定でき
ると考えられた。

E. 結論

TERT、HLA-DQA1、TP63の3遺伝子のCom
mon variantsを用いることにより、日
本人の肺腺がん罹患高危険度群の一
部を捕捉できることが明らかになっ
た。更なる関連解析を行うことで、新
たな感受性遺伝子の同定、より多くの
肺腺がん罹患高危険度群の捕捉が可
能になると考えられた。

また、がん感受性を規定するRare v
ariants探索のための、全エクソンシ
ークエンス解析の技術的基盤が整い
つつある。次年度は、解析システムを
完成し、機能ドメインを改変する変異
のカタログ化に着手する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Wang, J., Dong, Y., Wang, X.,
Ma, H., Sheng, Z., Li, G., Lu, G.,
Sugimura, H., and Zhou, X., Expr
ession of EphA1 in gastric carcin
omas is associated with metastasi
s and survival. Oncol Rep, 2010.
24(6): 1577-84.
2. Tsuboi, M., Mori, H., Bunai,
T., Kageyama, S., Suzuki, M., Oku
dela, K., Takamochi, K., Ogawa,
H., Niwa, H., Shinmura, K., Sugim
ura, H., Secreted form of EphA7 i
n lung cancer. Int J Oncol, 2010.
36(3): 635-40.
3. Toyoshima, M., Chida, K., Kono,
M., Kaida, Y., Nakamura, Y., Sud

- a, T., Sugimura, H., IgG4-related lung disease in a worker occupationally exposed to asbestos. *Intern Med*, 2010. 49(12): 1175-8.
4. Tao, H., Shinmura, K., Yamada, H., Maekawa, M., Osawa, S., Takayangi, Y., Okamoto, K., Terai, T., Mori, H., Nakamura, T., Sugimura, H., Identification of 5 novel germline APC mutations and characterization of clinical phenotypes in Japanese patients with classical and attenuated familial adenomatous polyposis. *BMC Res Notes*, 2010. 3(1): 305.
5. Sugimura, H., Wang, J.D., Mori, H., Tsuboi, M., Nagura, K., Igarashi, H., Tao, H., Nakamura, R., Natsume, H., Kahyo, T., Shinmura, K., Konno, H., Hamaya, Y., Kanaoka, S., Kataoka, H., and Zhou, X. J., EPH-EPHRIN in human gastrointestinal cancers. *World J Gastrointest Oncol*, 2010. 2(12): 421-8.
6. Sugimura, H., Mori, H., Nagura, K., Kiyose, S., Hong, T., Isozaki, M., Igarashi, H., Shinmura, K., Hasegawa, A., Kitayama, Y., and Tanioka, F., Fluorescence in situ hybridization analysis with a tissue microarray: 'FISH and chips' analysis of pathology archives. *Pathol Int*, 2010. 60(8): 543-50.
7. Sugimoto, M., Nishino, M., Kodaira, C., Yamada, M., Ikuma, M., Tanaka, T., Sugimura, H., Hishida, A., and Furuta, T., Esophageal mucosal injury with low-dose aspirin and its prevention by rabeprazole. *J Clin Pharmacol*, 2010. 50(3): 320-30.
8. Shinmura, K., Tao, H., Nagura, K., Goto, M., Matsuura, S., Mochizuki, T., Suzuki, K., Tanahashi, M., Niwa, H., Ogawa, H., Sugimura, H., Suppression of hydroxyurea-induced centrosome amplification by NORE1A and down-regulation of NORE1A mRNA expression in non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer*, 2010.
9. Shinmura, K., Kageyama, S., Igarashi, H., Kamo, T., Mochizuki, T., Suzuki, K., Takahashi, M., Niwa, H., Ogawa, H., Sugimura, H., EML4-ALK fusion transcripts in im

- munohistochemically ALK-positive non-small cell lung carcinomas. *Experimental and therapeutic medicine*, 2010. 1: 271-275.
10. Sato, N., Kageyama, S., Chen, R., Suzuki, M., Tanioka, F., Kamo, T., Shinmura, K., Nozawa, A., Sugimura, H., Association between neurexin 1 (NRXN1) polymorphisms and the smoking behavior of elderly Japanese. *Psychiatr Genet*, 2010. 20(3): 135-6.
11. Sato, N., Kageyama, S., Chen, R., Suzuki, M., Mori, H., Tanioka, F., Yamada, H., Kamo, T., Tao, H., Shinmura, K., Nozawa, A., Sugimura, H., Association between neuropeptide Y receptor 2 polymorphism and the smoking behavior of elderly Japanese. *J Hum Genet*, 2010. 55(11): 755-60.
12. Nishino, M., Sugimoto, M., Kodaïra, C., Yamada, M., Uotani, T., Shirai, N., Ikuma, M., Tanaka, T., Sugimura, H., Hishida, A., and Furuta, T., Preventive Effects of Lansoprazole and Famotidine on Gastric Mucosal Injury Induced by Low-Dose Aspirin in Helicobacter pylori-Negative Healthy Volunteers. *J Clin Pharmacol*, 2010.
13. Morita, Y., Ikegami, K., Goto-Inoue, N., Hayasaka, T., Zaima, N., Tanaka, H., Uehara, T., Setoguchi, T., Sakaguchi, T., Igarashi, H., Sugimura, H., Setou, M., and Konno, H., Imaging mass spectrometry of gastric carcinoma in formalin-fixed paraffin-embedded tissue microarray. *Cancer Sci*, 2010. 101(1): 267--273.
14. Goto, M., Shinmura, K., Tao, H., Tsugane, S., Sugimura, H., Three novel NEIL1 promoter polymorphisms in gastric cancer patients. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 2010. 2(2): 117-120.
15. Goto, M., Shinmura, K., Nakabepu, Y., Tao, H., Yamada, H., Tsuneyoshi, T., Sugimura, H., Adenine DNA glycosylase activity of 14 Human MutY homolog (MUTYH) variant proteins found in patients with colorectal polyposis and cancer. *Hum Mutat*, 2010. 31: E1881-74.
16. Chou, P.H., Kageyama, S., Mat

- suda, S., Kanemoto, K., Sasada, Y., Oka, M., Shinmura, K., Mori, H., Kawai, K., Kasai, H., Sugimura, H., Matsuda, T., Detection of lipid peroxidation-induced DNA adducts caused by 4-oxo-2(E)-nonenal and 4-oxo-2(E)-hexenal in human autopsy tissues. *Chem Res Toxicol*, 2010. 23(9): 1442-8.
17. Akieda-Asai, S., Zaima, N., Ikegami, K., Kahyo, T., Yao, I., Hatanaka, T., Iemura, S., Sugiyama, R., Yokozeki, T., Eishi, Y., Koike, M., Ikeda, K., Chiba, T., Yamaza, H., Shimokawa, I., Song, S. Y., Matsuno, A., Mizutani, A., Sawabe, M., Chao, M.V., Tanaka, M., Kanaho, Y., Natsume, T., Sugimura, H., Date, Y., McBurney, M.W., Guarente, L., and Setou, M., SIRT1 Regulates Thyroid-Stimulating Hormone Release by Enhancing PIP5K gamma Activity through Deacetylation of Specific Lysine Residues in Mammals. *PLoS One*, 2010. 5(7): e11755.
18. Ogino H, Nakayama R, Sakamoto H, Yoshida T, Sugimura T, Masutani T. Analysis of poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP1) gene alteration in human germ cell tumor cell lines. *Cancer Genet Cytogenet.*, 2010. 197(1): 8-15.
19. Andoh M, Sato Y, Sakamoto H, Yoshida T, Ohtaki M. Detection of inappropriate samples in association studies by an IBS-based method considering linkage disequilibrium between genetic markers. *J Hum Genet.*, 2010. 55:436-440.
20. Yoshida T, Ono H, Kuchiba A, Saeki N, Sakamoto H. Genome-wide germline analyses on cancer susceptibility and GeMDBJ database: Gastric cancer as an example. *Cancer Sci*, 2010. 101(7):1582-1589.
21. Low S-K, Kuchiba A, Zembutsu H, Saito A, Takahashi A, Kubo M, Daigo Y, Kamatani N, Chiku S, Totsuka H, Ohnami S, Hirose H, Shimada K, Okusaka T, Yoshida T, Nakamura Y, Sakamoto H. Genome-wide association study of pancreatic cancer in Japanese population. *PLoS One*, 2010. 5(7): e11824.
22. Sangrajrang S, Sato Y, Sakamoto H, Ohnami S, Khuhapreme T, Yoshida T. Genetic polymorphisms in folate and alcohol metabolism and breast cancer risk a case-control study in

- Thai women. *Breast Cancer Res Treat.*, 2010. 123:885-893.
23. Sato Y, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Minami H, Laird NM, Katori N, Saito Y, Ohnami S, Sakamoto H, Sawada J, Saijo N, Yoshida T, Tamura T. Genome-wide association study on overall survival of advanced non-small cell lung cancer patients treated with carboplatin and paclitaxel. *J Thorac Oncol.*, 2011. 6(1):132-138.
24. Saeki N, Saito A, Choi IJ, Matsuo K, Ohnami S, Totsuka H, Chiku S, Kuchiba A, Lee YS, Yoon KA, Kook MC, Park SR, Kim YW, Tanaka H, Tajima K, Hirose H, Tanioka F, Matsuno Y, Sugimura H, Kato S, Nakamura T, Nishina T, Yasui W, Aoyagi K, Sasaki H, Yanagihara K, Katai H, Shimoda T, Yoshida T, Nakamura Y, Hirohashi S, Sakamoto H. A functional SNP in MUC1, at chromosome 1q22, determines susceptibility to diffuse-type gastric cancer Short title: MUC1 is a gastric cancer susceptibility gene. *Gastroenterology*, 2011. 140(3): 892-902.
25. Shiraishi K, Kohno T, Tanai C, Goto Y, Kuchiba A, Yamamoto S, Tsuta T, Nokihara H, Yamamoto Y, Sekine I, Ohe Y, Tamura T, Yokota J, Kunitoh H. Association of DNA Repair gene polymorphisms with response to platinum-based doublet chemotherapy in non-small cell lung cancer patients. *J Clin Oncol*, 2010. 28(33):4945-4952.
26. Kohno T, Kunitoh H, Mimaki S, Shiraishi K, Kuchiba A, Yamamoto S, Yokota J. Contribution of the *TP53*, *OGG1*, *CHRNA3* and *HLA-DQA1* genes to the risk for lung squamous cell carcinoma. *J Thorac Oncol*, 2011. 6: 813-817.
27. Kohno T, Kunitoh H, Shimada Y, Shiraishi K, Ishii Y, Goto K, Ohe Y, Nishiwaki Y, Kuchiba A, Yamamoto S, Hirose H, Oka A, Yanagitani N, Saito R, Inoko H, Yokota J. Individuals susceptible to lung adenocarcinoma defined by combined HLA-DQA1 and TERT genotypes. *Carcinogenesis*, 2010. 31: 834-841.
28. Kohno T, Kakinuma R, Iwasaki M, Yamaji T, Kunitoh H, Suzuki K, Shimada Y, Shiraishi K, Kasuga Y, Hamada G, Furuta K, Tsuta K, Sakamoto H, Kuchiba A, Yamamoto S, Kanai Y, Tsugane S, Yokota J. Association of CYP19A1 polymorphisms with risks for atypical adenomatous hyperplasia

and bronchioloalveolar carcinoma in the lungs. *Carcinogenesis*, 2010. 31:1794-1799.

29. Yokota J, Shiraishi K, Kohno T. Genetic basis for susceptibility to lung cancer: Recent progress and future directions. *Adv Cancer Res.*, 2010. 109:51-72.

30. Kohno T, Otsuka A, Girard L, Sato M, Iwakawa R, Ogiwara H, Sanchez-Cespedes M, Minna JD, Yokota J. A catalog of genes homozygously deleted in human lung cancer and the candidacy of PTPRD as a tumor suppressor gene. *Genes Chromosomes Cancer*, 2010. 49: 342-352.

31. Iwakawa R, Kohno T, Enari M, Kiyono T, Yokota J. Prevalence of human papillomavirus 16/18/33 infection and p53 mutation in lung adenocarcinoma. *Cancer Sci*, 2010. 101(8): 1891-1896.

2. 学会発表

梶村春彦 多様な嗜癖行動を物質依存の立場から考える、遺伝子多型の観点から 日本アルコール・薬物医学会、日本アルコール精神医学会、ニコチン・薬物依存研究フォーラム平成 22 年度合同学術総会シンポジウム 2010. 10. 7, 北九州市 リーガロイヤ

ル小倉

梶村春彦、五十嵐久喜、名倉聖子、山田英孝、清瀬慎一郎、陶弘、谷岡書彦、前多松喜、新村和也、森弘樹、小澤享史 病理組織標本を用いた FISH-CHIP 解析 第 69 回日本癌学会学術総会 2010.9 大阪国際会議場・リーガロイヤルホテル (示説 P-1263)

十時泰、新井康仁、山本尚吾、漆館智子、大橋祥子、大浪澄子、坂本裕美、吉田輝彦、油谷浩幸、柴田龍弘. 全ゲノムシーケンスによる肝がん体細胞変異の全貌. 第 69 回日本癌学会学術総会. 大阪国際会議場・リーガロイヤルホテル. (口演 0-361)9/23/2010. 佐伯宣久、斎藤聡、松尾恵太郎、片井均、大浪澄子、口羽文、佐々木博己、梶村春彦、中村祐輔、廣橋説雄、吉田輝彦、坂本裕美. 全ゲノム関連解析により同定されたびまん型胃がん易罹患者関連染色体領域 1q22 及びその機能的 SNP. 第 69 回日本癌学会学術総会 2010.9 大阪国際会議場・リーガロイヤルホテル. (口演 0-363)

Siew-Kee Low, Aya Kuchiba, Hitoshi Zembutsu, Akira Saito, Atsushi Takahashi, Michiaki Kubo, Yataro Daigo, Naoyuki Kamatani, Takuji

Okusaka, Teruhiko Yoshida, Yusuke Nakamura, Hiromi Sakamoto
Genome-wide association study of pancreatic cancer in Japanese population. 第 69 回日本癌学会学術総会. 2010.9 大阪国際会議場・リーガロイヤルホテル. (示説 P-0574)

小野弘恵、平岡伸介、金井弥栄、坂本裕美、吉田輝彦、佐伯宣久. 胃上皮細胞においてがん抑制遺伝子的特徴を持つ PSCA 遺伝子の胆嚢がんでの発現抑制. 第 69 回日本癌学会学術総会. 2010.9 大阪国際会議場・リーガロイヤルホテル. (示説 P-0654)

白石航也、河野隆志、國頭英夫、後藤功一、大江裕一郎、西脇裕、山本精一郎、横田淳. HLA-DQA1・TERT 複合遺伝子型による肺腺がん高危険度群の同定. 第 69 回日本癌学会学術総会. 2010.9 大阪国際会議場 (示説 P-0823)

横田淳、河野隆志 肺がんの罹患率と死亡率の減少を目指したゲノム研究. 第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会 合同大会 2010.12 神戸国際展示場

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト (参考)

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|---|----------------------------|--------|---------|------|
| Wang, J., Dong, Y., Wang, X., Ma, H., Sheng, Z., Li, G., Lu, G., Sugimura, H., and Zhou, X. | Expression of EphA1 in gastric carcinomas is associated with metastasis and survival. | Oncol Rep | 24(6) | 1577-84 | 2010 |
| Tsuboi, M., Mori, H., Bunai, T., Kageyama, S., Suzuki, M., Okudela, K., Takamochi, K., Ogawa, H., Niwa, H., Shinmura, K., and Sugimura, H. | Secreted form of EphA7 in lung cancer. | Int J Oncol | 36 | 635-40 | 2010 |
| Toyoshima, M., Chida, K., Kono, M., Kaida, Y., Nakamura, Y., Suda, T., and Sugimura, H. | IgG4-related lung disease in a worker occupationally exposed to asbestos. | Intern Med | 49(12) | 1175-8 | 2010 |
| Tao, H., Shinmura, K., Yamada, H., Maekawa, M., Osawa, S., Takayanagi, Y., Okamoto, K., Terai, T., Mori, H., Nakamura, T., and Sugimura, H. | Identification of 5 novel germline APC mutations and characterization of clinical phenotypes in Japanese patients with classical and attenuated familial adenomatous polyposis. | BMC Res Notes | 3(1) | 305 | 2010 |
| Sugimura, H., Wang, J.D., Mori, H., Tsuboi, M., Nagura, K., Igarashi, H., Tao, H., Nakamura, R., Natsume, H., Kahyo, T., Shinmura, K., Konno, H., Hamaya, Y., Kanaoka, S., Kataoka, H., and Zhou, X. J. | EPH-EPHRIN in human gastrointestinal cancers. | World J Gastrointest Oncol | 2(12) | 421-8 | 2010 |

| | | | | | |
|--|---|---------------------------------------|--------|----------|------|
| Sugimura, H., Mori, H., Nagura, K., Kiyose, S., Hong, T., Isozaki, M., Igarashi, H., Shinmura, K., Hasegawa, A., Kitayama, Y., and Tanioka, F. | Fluorescence in situ hybridization analysis with a tissue microarray: 'FISH and chips' analysis of pathology archives. | Pathol Int | 60(8) | 543-50 | 2010 |
| Sugimoto, M., Nishino, M., Kodaira, C., Yamade, M., Ikuma, M., Tanaka, T., Sugimura, H., Hishida, A., Furuta, T. | Esophageal mucosal injury with low-dose aspirin and its prevention by rabeprazole. | J Clin Pharmacol. | 50(3) | 320 - 30 | 2010 |
| Shinmura, K., Tao, H., Nagura, K., Goto, M., Matsuura, S., Mochizuki, T., Suzuki, K., Tanahashi, M., Niwa, H., Ogawa, H., Sugimura, H. | Suppression of hydroxyurea-induced centrosome amplification by NORE1A and down-regulation of NORE1A mRNA expression in non-small cell lung carcinoma. | Lung Cancer | 71(1) | 19-27 | 2011 |
| Shinmura, K., Kageyama, S., Igarashi, H., Kamo, T., Mochizuki, T., Suzuki, K., Takahashi, M., Niwa, H., Ogawa, H., and Sugimura, H., | EML4-ALK fusion transcripts in immunohistochemically ALK-positive non-small cell lung carcinomas. | Experimental and therapeutic medicine | 1 | 271-275 | 2010 |
| Sato, N., Kageyama, S., Chen, R., Suzuki, M., Mori, H., Tanioka, F., Yamada, H., Kamo, T., Tao, H., Shinmura, K., Nozawa, A., Sugimura, H. | Association between neuropeptide Y receptor 2 polymorphism and the smoking behavior of elderly Japanese. | J Hum Genet | 55(11) | 755-60 | 2010 |
| Sato, N., Kageyama, S., Chen, R., Suzuki, M., Tanioka, F., Kamo, T., Shinmura, K., Nozawa, A., and Sugimura, H. | Association between neurexin 1 (NRXN1) polymorphisms and the smoking behavior of elderly Japanese. | Psychiatr Genet | 20(3) | 135-6 | 2010 |

| | | | | | |
|---|--|--|---------|----------|------|
| Morita, Y., Ikegami, K., Goto-Inoue, N., Hayasaka, T., Zaima, N., Tanaka, H., Uehara, T., Setoguchi, T., Sakaguchi, T., Igarashi, H., Sugimura, H., Setou, M., Konno, H. | Imaging mass spectrometry of gastric carcinoma in formalin-fixed paraffin-embedded tissue microarray. | Cancer Sci | 101 (1) | 267-273 | 2010 |
| Goto, M., Shinmura, K., Tao, H., Tsugane, S., and Sugimura, H. | Three novel NEIL1 promoter polymorphisms in gastric cancer patients. | World Journal of Gastrointestinal Oncology | 2 (2) | 117-120 | 2010 |
| Goto, M., Shinmura, K., Nakabeppu, Y., Tao, H., Yamada, H., Tsuneyoshi, T., Sugimura, H. | Adenine DNA glycosylase activity of 14 Human MutY homolog (MUTYH) variant proteins found in patients with colorectal polyposis and cancer. | Hum Mutat | 31 | E1881-74 | 2010 |
| Chou, P.H., Kageyama, S., Matsuda, S., Kanemoto, K., Sasaki, Y., Oka, M., Shimura, K., Mori, H., Kawai, K., Kasai, H., Sugimura, H., Matsuda, T | Detection of lipid peroxidation-induced DNA adducts caused by 4-oxo-2(E)-nonenal and 4-oxo-2(E)-hexenal in human autopsy tissues. | Chem Res Toxicol | 23 (9) | 1442-8 | 2010 |
| Akieda-Asai, S., Zaima, N., Ikegami, K., Kahyo, T., Yao, I., Hatanaka, T., Iemura, S., Sugiyama, R., Yokozeki, T., Eishi, Y., Koike, M., Ikeda, K., Chiba, T., Yamaza, H., Shimokawa, I., Song, S.Y., Matsuno, A., Mizutani, A., Sawabe, M., Chao, M.V., Tanaka, M., Kanaho, Y., Natsume, T., Sugimura, H., Date, Y., McBurney, M.W., Guarente, L., and Setou, M. | SIRT1 Regulates Thyroid-Stimulating Hormone Release by Enhancing PIP5Kgamma Activity through Deacetylation of Specific Lysine Residues in Mammals. | PLoS One | 5 (7) | E11755 | 2010 |

別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト (参考)

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|--|--------------------------|--------|-----------|------|
| Ogino H, Nakayama R, Sakamoto H, Yohisda T, Sugimura T, Masutani T. | Analysis of poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP1) gene alteration in human germ cell tumor cell lines. | Cancer Genet Cytogenet. | 197(1) | 8-15 | 2010 |
| Andoh M, Sato Y, Sakamoto H, Yoshida T, Ohtaki M. | Detection of inappropriate samples in association studies by an IBS-based method considering linkage disequilibrium between genetic markers. | J Hum Genet. | 55 | 436-440 | 2010 |
| Yoshida T, Ono H, Kuchiba A, Saeki N, Sakamoto H. | Genome-wide germline analyses on cancer susceptibility and GeMDBJ database: Gastric cancer as an example. | Cancer Sci. | 101(7) | 1582-1589 | 2010 |
| Low S-K, Kuchiba A, Zembutsu H, Saito A, Takahashi A, Kubo M, Daigo Y, Kamatani N, Chiku S, Totsuka H, Ohnami S, Hirose H, Shimada K, Okusaka T, Yoshida T, Nakamura Y, Sakamoto H. | Genome-wide association study of pancreatic cancer in Japanese population. | PLos One | 5(7) | e11824 | 2010 |
| Sangrajang S, Sato Y, Sakamoto H, Ohnami S, Khuhapremet T, Yoshida T. | Genetic polymorphisms in folate and alcohol metabolism and breast cancer risk a case-control study in Thai women. | Breast Cancer Res Treat. | 123 | 885-893 | 2010 |