

厚生労働科学研究費補助金
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業(がん関係研究分野)
(総合)研究報告書

血液検体のゲノム・エピゲノム・トランスクリプトーム解析に基づく、膵がん・肺がん等の高危険度群の捕捉のためのバイオマーカーの同定

研究代表者 吉田 輝彦 国立がん研究センター 研究所 遺伝医学研究分野 分野長

研究要旨 難治がんに完治が期待できる治療法である外科切除には早期診断が必須である。本研究の目的は、バイオマーカー測定用検体として優れる末梢血に対して各種オミックス解析を行い、発がん高危険度群を適格に捕捉する上で有用な情報を探索、的確な指標を確立することである。それにより持続的な一次・二次予防行動を導き、生涯持続型個別化予防医療を目指す。主な成果は下記の通り： ゲノム解析では、バイオバンクジャパン等の症例・対照群を用いたゲノム網羅的関連解析(GWAS)から、既知の日本人肺腺がん易罹患性遺伝子座 TERT 座・TP63 座に加えて新規 2 座を同定し、国際 GWAS コンソーシアム FLCCA (Female Lung Cancer Consortium in Asia) に参画してアジア人女性肺がんでも検証した。また、TERT 座・TP63 座は、肺腺がんのみならず肺腺腫発生の危険因子となる可能性を示唆した。がん登録データを用いて、未分化型胃がんの GWAS で同定された PSCA 座・MUC1 座を含む複数の遺伝素因の組合せにより、累積リスクを層別化できることを示した。コホート内症例・対照研究を含む膵がんの GWAS のメタ解析を行ったが、ゲノムワイド有意水準に達する座位は検出されなかった。

エピゲノム解析では、JPHC コホート内に膵がんの症例(142 人)対照(277 人)研究を設定し、Infinium HumanMethylation450 BeadsChip による解析を行った。顕著な相関がゲノム全域に渡って観察されたため、交絡要因候補をさらに探索したところ、メチル化データに基づく白血球分画の推定値に明らかな差を認めた。末梢血 DNA 中のゲノム全体のメチル化レベルに関連する要因を明らかにすることを目的に、長野県内 4 病院で実施した乳がんの症例(384 人)対照(384 人)研究の対照群を用いた断面研究を実施した。低葉酸摂取群・CRP 高値群・C-peptide 高値群・IGFBP-3 高値群・有機塩素系化合物濃度が低い群において、高メチル化レベルとの関連が観察された。さらに乳がんリスクとの関連を症例対照のデータセットを用いて検討したところ、メチル化レベルが低い群において有意なリスク上昇が観察された。

トランスクリプトーム解析では、早期診断法開発に資する、血清・血漿中の exosome miRNA を探索した。がん細胞株及び患者由来血漿を用いた解析を行い、膵がん・肺がん患者の血漿中で特異的に高値を示す miRNA を同定した。大腸がん、肺がん、膵臓がん、健常人および大腸腺腫の患者を、exosome miRNA を用いて層別できることも示した。

プロテオーム解析では、膵がんの新規マーカー ApoA1C 末端を定量的に測定するサンドイッチ ELISA キットを開発し、早期膵がんを含む消化器がん・消化器疾患・健常者の血漿を解析したところ、質量分析と遜色ない性能が証明され、臨床検査としての実用化への道筋をつけた。JPHC コホート内の膵がんの症例(170 人)対照(340 人)研究として血漿中の水酸化プロリン α -フィブリノーゲンタンパク質濃度をサンドイッチ ELISA 測定キットを用いて測定した。中・高値群は低値群に比較し、発症 7 年未満の症例でオッズ比が有意に上昇しており、発症危険因子または発症前早期診断マーカーとなる可能性が示された。絶対定量プロテオミクス解析によりアディポネクチン、高感度 CRP、IGFBP3、IGFBP-2、C2a、C2b を分析し、膵がんリスクとの関連を検討したが、いずれのバイオマーカーも有意な関連は観察されなかった。

標的絶対定量プロテオミクス(QTAP)において多検体の迅速解析を行うために、自動分注ロボットを用いた高精度な血液検体の前処理と、UPLC/microLC を用いた高速化により、一日 1000 検体以上のスループットを実現した。24 種の新規マーカー候補タンパク質に対して、膵がんと健常者血漿検体の絶対定量比較を行った結果、膵がん有意に高値を示す 2 タンパク質をマーカーとして絞り込んだ。特に 1 つのマーカーは病期 II の膵がん患者で有意に上昇しており、早期診断マーカーとしての有用性が示唆された。難治性がんである胆道がん患者でも有意に上昇しており、その診断マーカーとしても有用性が期待される。

メタボローム解析では、膵臓がん患者血清・健常者血清・慢性膵炎患者血清において、ガスクロマトグラフ質量分析計による水溶性代謝物、及び液体クロマトグラフ質量分析計による脂溶性代謝物の網羅的解析を実施し、複数の血中代謝物が 2 群間で有意な変動を示すことを明らかにした。さらに、膵臓がん診断のための予測式構築に成功し、検証セットによる評価・検証を行った。

研究分担者

河野 隆志 国立がん研究センター研究所
ゲノム生物学研究分野 分野長

土屋 直人 国立がん研究センター研究所
ゲノム生物学研究分野 ユニット長

軒原 浩 同中央病院 呼吸器内科 外来医長

渡辺 俊一 同中央病院 呼吸器外科
外来・病棟医長

上野 秀樹 同中央病院 肝胆膵内科
外来・病棟医長

片井 均 同中央病院 胃外科・胃外科長

森実 千種 同中央病院 肝胆膵内科 医員

岩崎 基 国立がん研究センターがん予防・
検診研究センター疫学研究部 部長

久保 充明 理化学研究所ゲノム医科学研究
センター 副センター長

伊藤 秀美 愛知がんセンター研究所
疫学予防部 室長

尾野 雅哉 国立がん研究センター研究所
創薬臨床研究分野 ユニット長

本田 一文 国立がん研究センター研究所
創薬臨床研究分野 ユニット長

浅村 尚生 国立がん研究センター中央病院
呼吸器外科 呼吸器外科長

小菅 智男 国立がん研究センター中央病院
副院長

寺崎 哲也 東北大学大学院薬学研究科 教授

大槻 純男 熊本大学大学院生命科学研究部
教授

立川 正憲 東北大学大学院薬学研究科 准教授

内田 康雄 東北大学大学院薬学研究科 助教

吉田 優 神戸大学大学院医学研究科
病因病態解析学分野 准教授

東 健 神戸大学大学院医学研究科
病因病態解析学分野 教授

南 博信 神戸大学大学院医学研究科
病因病態解析学分野 教授

宮川 治彦 株式会社島津製作所分析計測事業部
プロダクトマネージャー

小林 道元 東レ株式会社先端融合研究所
主任研究員

鄭 基晩 東レ株式会社先端融合研究所

宮本 顕友 株式会社トランスジェニック
グループリーダー

品川 真吾 株式会社トランスジェニック
サブリーダー

金田 隆 日本大学松戸歯学部
放射線学講座 教授

加藤 仁夫 日本大学松戸歯学部
インプラント学講座 准教授

A. 研究目的

難治がんに完治が期待できる治療法の外科切除には早期診断が必須であることから、末梢血検体に焦点を絞ったオミックス情報と生活習慣情報等との統合解析により精密検査が必要となる高危険度群捕捉指標を確立する。それにより継続的な一次・二次予防行動を導くための発がん高危険度群を捕捉し、生涯持続型個別化予防医療を目指す。具体的には、スクリーニングに適している末梢血検体に焦点を当てて、多層的オミックス解析により複合的な情報を引き出す。我が国を代表する全国型疫学コホート研究、大規模受診者・検診受検者コホートバイオバンクの協力を得るとともに、基礎及び臨床系研究者と疫学・公衆衛生研究者の協同により予防医学への着実な橋渡しを目指す。

本研究が対象とする難治がんとしては、膵がん・肺がん・スキルス胃がんを含む未分化型胃腺がん等を選択する。

分子情報と生活習慣情報等との統合的解析により高危険度群を捕捉し、画像診断等による精密検査を組み入れた検診プログラム等の有効な予防手段を、それを必要とする人々に生涯を通して継続的・重点的に届ける次世代型個別化がん予防医療技術を提案する。

B. 研究方法

末梢血の多層的オミックス解析を、A) リスク診断系とB) 存在診断系に大別し、A) をさらにゲノム(個人の固定発がんリスクとしての多型)

エピゲノム（ゲノムへの加齢・生活習慣等の影響を反映する指標としての末梢血 DNA のゲノム全体のメチル化レベル）に、B)は トランスクリプトーム（血中 exosome miRNA プロファイル）、プロテオームと メタボロームに分ける。各オミックス解析の 3 年間を通しての研究手法の概要は以下の通り：

国立がん研究センター（NCC）とバイオバンクジャパン（BBJ）の肺腺がん症例 6000 例を用いたゲノム網羅的な遺伝子多型関連解析（GWAS）を行い、肺発がんリスクと関連する遺伝子多型を同定した。また、CT 検診受診者の肺野擦りガラス用陰影（GGO）の有無に関する関連解析を行い、肺腺がん感受性遺伝子の肺腺腫発生リスクへの影響を合わせて調べた。未分化型胃がんでは PSCA・MUC1 の 2 座位に加えて、BBJ との共同研究による GWAS で第 3 の座位を検証した。これら自他の GWAS や、愛知県がんセンター等における検証研究により再現された複数個の遺伝素因、喫煙や H. pylori 感染などの生活習慣・環境要因、地域がん登録情報を複合することにより、日本人の胃がんのリスクを予測するモデルの枠組みを構築した。膵がんについては NCC 症例に対する先行 GWAS と、JPHC コホート内症例・対照研究のメタ解析を行い、ゲノムワイド有意水準（ $P < 5 \times 10^{-8}$ ）を満たす座位の有無を検定した。

なお、JPHC 内症例対照研究の概要は下記の通り：岩手県二戸、秋田県横手、長野県佐久、沖縄県中部（以上、1990 年開始のコホート）、茨城県水戸、新潟県柏崎、高知県中央東、長崎県上五島、沖縄県宮古、大阪府吹田市（以上、1993 年開始のコホート）の 10 保健所管内に研究開始時点に在住していた地域住民約 14 万人（40～69 歳）のうち、ベースライン調査の質問票に回答しかつ血液検体の提供のあった者から、追跡開始後に判明した不適格者（外国人、調査開始前の転出者、対象年齢外の者、重複登録者）、膵がんの既往がある者を除外した対象者をサンプリング対象とした。症例はベースライン調査後から 2009 年 12 月 31 日までの追跡期間中に診断された初発の膵がん患者のうち、ベースライン調査の質問票に回答しかつ血液検体の提供のあった 170 人である。対照は、症例の膵がん発症日（診断日）の時点で膵がんにかかっていない者から、症例と性、年齢（5 歳階級）、保健所、空腹時間（7 時間未満か以上か）の条件でマッチングし、条件にあう対象者の中からさらに無作為に 2 名を選び対照とした。下記研究項目の血漿検体の分析は、症例群 170 例、対照群 340 例のデータが利用可能であるが、大阪吹田地域は DNA 検体が利用できないため、の SNP 解

析および のメチローム解析は症例群 150 例、対照群 300 例が解析対象者である。

膵がんの末梢血（全血）のゲノム全体のメチル化解析は、研究項目に記載した JPHC 内症例対照研究として、Infinium HumanMethylation450 BeadChip（HM450）を用いて解析した。データの品質検査の結果、症例（142 人）・対照（277 人）のデータを関連解析用に確定した。また、末梢血 DNA 中のゲノム全体のメチル化レベルに関連する要因を明らかにするために、長野県内の 4 病院（長野松代総合病院、長野赤十字病院、長野市民病院、北信総合病院）において行われた乳がんの多施設症例対照研究の対照群の解析を行った。末梢血白血球 DNA 中のゲノム全体のメチル化レベルは、Luminometric Methylation Assay（LUMA 法）により定量した。解析項目は、葉酸代謝に關与する栄養素及び遺伝子多型との関連、性ホルモンレベルとの関連、栄養素、感染、炎症、肥満関連の血清バイオマーカーとの関連、血清有機塩素系化合物濃度との関連である。また症例対照のデータセットを用いて乳がんリスクとの関連も検討した。統計解析は、エネルギー摂取量が極端な者（500kcal 未満または 4000kcal 以上）、血液検体のない者を除外した 384 ペアを対象とした。

血漿・血清中 exosome に含まれる miRNA の解析は、マイクロアレイを用いて行った。膵臓がん細胞株、膵管上皮細胞、肺がん細胞株、肺上皮細胞の培養液から、エクソソームを超遠心法によって濃縮し、エクソソーム画分とした。そこから、総 RNA を調製し、マイクロアレイ用の検体とした。患者血漿検体からのエクソソーム画分の調製も同様に行った。得られた RNA の品質はバイオアナライザーで確認し、アレイ解析に用いた。得られたデータは、常法に従い、数値化し、GeneSpring ソフトウェアで解析を行った。統計解析は、JMP を用いて検討した。

新たに開発した、膵がんの診断マーカー候補 apoAII-2 を定量的に測定するサンドイッチ ELISA 検査のデータを質量分析器のデータと比較した。早期膵がんを含む各種消化器がん、消化器良性疾患、健常者の血漿における apoAII-2 濃度を ELISA キットで再測定し、バイオマーカーとしての性能を評価した。

先行研究において、複数のスペクトラムからなる液体クロマトグラフィー質量分析計（LCMS）データを、各スペクトラムの相関係数から LC の時間変動を補正して、質量電荷比（ m/z ）保持時間（RT）の 2 軸を持つ平面に描出する 2DICAL を独自に開発し、膵がんの腫瘍マーカー候補で

ある水酸化プロリン α -フィブリノーゲンタンパク質を同定した。本研究ではこのタンパク質に対するサンドイッチアッセイ系を開発し、研究項目に記載した JPHC 内の膵がん症例対照研究において解析した。膵がん症例群 170 人と、各症例に対して、膵がん発症日（診断日）の時点で膵がんに罹っていない者から、症例と性、年齢（5 歳階級）、保健所、空腹時間（7 時間未満か以上か）の条件でマッチングし、条件にあう対象者の中からさらに無作為に 2 名を選び合計 340 人を対照群とした。

また、同症例対照集団に対して、絶対定量プロテオミクス解析により、膵がんの早期診断マーカーの候補タンパク質 24 種のうち測定系の構築が可能な IGFBP-2・C2a・C2b の 3 種類のタンパク質と、膵がんリスクとの関連が想定されるバイオマーカーのうち測定系の構築が可能である IGFBP3・アディポネクチン・高感度 C-reactive protein（CRP）を分析した。

神戸大学医学部附属病院、あるいは、関連病院にて、膵臓がん患者と健常者の血清を収集した。血清からメタノール・クロロホルム・水を用いて水溶性代謝物を抽出し、ガスクロマトグラフ質量分析計による水溶性代謝物メタボローム解析を実施した。また、血清からメタノールを用いて脂質、ならびに、脂溶性代謝物（脂質代謝物）を抽出し、液体クロマトグラフ質量分析計による脂溶性代謝物（脂質代謝物）メタボローム解析を実施した。

C. 研究結果

ゲノム解析では、NCC 肺腺がん 6,000 例と BBJ 非がん対照 13,000 例の血液由来 DNA を用いて、約 100 万多型に関する全ゲノム関連解析を行った。その結果、既知遺伝子座である 5p15.33（TERT: rs2736100）、3q28（TP63: rs10937405）座の他に、新規感受性遺伝子座として、17q24.3（BPTF: rs7216064, $P=7.4 \times 10^{-11}$, OR = 1.20）、6p21.3（BTNL2: rs3817963, $P=2.7 \times 10^{-10}$, OR = 1.18）を同定した。非喫煙者で女性アジア人を対象とした 6 カ国からなる国際 GWAS に参画し、10q25.2（VTI1A）、6q22.2（ROS1-DCBLD1）、6p21.32（HLA-class II region）を新規膵がん感受性遺伝子として同定した。また、全ゲノムレベルでの有意差には至らないものの、上記新規座についてもリスクと関連していることが確認された。肺腺腫関連解析に用いる予防検診研究センター検診例 1,500 例（5mm 以上の GGO 保有例が 500 例、それ以外が 1000 例）について、日本人肺腺がんリスク感受性遺伝子座 4 座（TERT・TP63・BPTF・BTNL2）と GGO 保有との関連解析を行った。その結果、

TERT・TP63 の 2 座のみが、統計学的に有意な関連を示した。また、危険アレルは肺腺がんと一致していた。

未分化型胃がんについては、地域がん登録のデータを用いて累積リスクを推定した。PSCA 及び MUC1 のリスクアレルの数による 0-2、3、4 個のグループに分けたところ、それぞれ症例の 32、43、25%を占め、累積リスクが約 2、4、5.5%と、明らかに層別化されることがわかった。また、PSCA、MUC1 の 2 座位に加えて、BBJ との共同研究による GWAS で第 3 の座位を検証した。これら自他の GWAS や、愛知県がんセンター等における検証研究により再現された複数個の遺伝子座、喫煙や H. pylori 感染などの生活習慣・環境要因、地域がん登録情報を複合することにより、日本人の胃がんのリスクを予測するモデルの枠組みを構築した。乳がん・大腸がんについても同様の手法で構築可能であることを示している。

膵がんについては、先行して行った GWAS から NCC 症例 665 人及び同数の対照群のデータと、JPHC コホート内症例（144 人）・対照（299 人）研究のデータのメタ解析を行った。染色体 1 番に関連する座位の集積が見られたが、ゲノムワイドの有意水準（ 5×10^{-8} ）に達する SNP は認められなかった。

エピゲノム解析では、JPHC 多目的コホート研究の中から、膵がんのコホート内症例対照研究として症例（142 人）・対照（277 人）の末梢血全血のメチローム解析データを確保した。喫煙・年齢との強い相関を見出したほか、それらの要因でも調整しきれない有意差を症例・対照間で見出した。しかし相関はゲノム全域に渡ったため、交絡要因のさらなる探索にむけて各種生活習慣・環境要因等とメチル化指標との関連解析を進めた。多くのコホート研究の試料と同様、全血の buffy coat から抽出した DNA を用いたメチローム解析の場合、最も大きな交絡要因候補は白血球分画比の違いである。そこで、Houseman（BMC Bioinformatics, 13:86, 2012）の原理を用いて、日本人健常成人 4 名の血液から顆粒球・単球・T 細胞・B 細胞を分画し、それぞれから DNA を抽出して HM450 BeadChip にてメチロームプロファイルを取得、そのデータに基づいて膵がんの症例と対照の間の成分比の差の検定を行ったところ、顆粒球と T 細胞の P 値がそれぞれ 0.0068、0.0098 となった。

乳がんの症例対照研究の対照群の末梢血白血球 DNA のゲノム全体のメチル化レベルを LUMA 法により測定したところ、平均値は 70.1%で、範囲は 59.0%から 81.2%であった。以下のメチ

ル化レベルの規定要因候補について解析した：葉酸摂取の 4 分位カテゴリが一つ増加するごとにメチル化レベルは 0.36% ずつ低くなる傾向が見られ、統計学的にも有意な関連であった。

閉経後女性における血清中性ホルモンレベルとの関連を、対照群の 384 人のうち、55 歳以上かつ閉経後の女性 185 人について解析した。Estradiol、estron の 4 分位カテゴリの増加に伴いメチル化レベルが低くなり、bioavailable estradiol では逆にメチル化レベルが高くなる傾向が見られたが、統計学的に有意な関連は観察されなかった。

栄養素、感染、炎症、肥満関連の血清バイオマーカーとの関連では、血清中葉酸レベルとメチル化レベルの間には有意な関連は認めなかった。葉酸代謝に関連する栄養素および遺伝子多型によるサブグループ解析でも結果は同じであった。

血清中 CRP レベル・IGFBP-3 レベルの 4 分位カテゴリが一つ増加するごとにメチル化レベルは高くなる傾向が見られ、これは統計学的にも有意な関連であった。

血清有機塩素系化合物濃度との関連では、o,p'-DDT、p,p'-DDT、p,p'-DDE、trans-ノナクロール、オキシクロルデン、ヘキサクロロベンゼン、 γ -ヘキサクロロシクロヘキサンの血清中濃度とメチル化レベルの間に有意な負の関連が観察された。PCBs の異性体別の解析では、PCB17・PCB52/69・PCB74・PCB114・PCB183 の血清中濃度とメチル化レベルの間に有意な負の関連が観察されたが、それ以外の異性体では有意な関連は見られなかった。

乳がんリスクとの関連では、メチル化レベルが最も高い群を基準にしたとき、2 番目の群のオッズ比 (95%信頼区間) は 1.87 (1.20-2.91)、最も低い群では 2.86 (1.85-4.44) であった。エストロゲン受容体とプロゲステロン受容体の発現の有無で乳がんを分類して同様の検討を行ったところ、いずれのサブタイプにおいてもメチル化レベルが低い群において有意なリスク上昇が観察された。さらに、閉経状況・喫煙状況・葉酸・ビタミン B2・ビタミン B6・ビタミン B12・飲酒・MTHFR (rs1801133, rs1801131)、MTR (rs1801394)、MTRR (rs10380, rs162049) で層別解析を行ったが、いずれの層でもメチル化レベルが低い群でリスク上昇が見られ、有意な交互作用は観察されなかった。

トランスクリプトーム解析においては、膵がん・肺がんの特異的な exosome miRNA の単離の可能性について、がん細胞株を用いて解析を行い、その後の患者血漿を用いた解析と合わせ

て、統合的にがん診断バイオマーカーとしての exosome miRNA の有用性を検討した。

がん細胞を用いた結果から、膵がん及び肺がん細胞株に共通して積極的に exosome を介して、細胞外へと分泌される miRNA が存在することを見出した。これらは、大腸がん細胞株ならびに大腸がん患者血清中の exosome から検出されるが、健常人の血清からは検出されないものであった。従って、exosome miRNA の中には、担がん状態に連動して、末梢血中へと分泌されるものが存在することが強く示唆された。

一方、膵がん・肺がん患者血漿と大腸がん・大腸腺腫の患者血漿ならびに健常人血漿から exosome 画分を調製し、マイクロアレイにより、miRNA のプロファイルを行った結果、健常人と大腸腺腫の患者は層別することはできなかったが、大腸がん・膵臓がん・肺がん患者を層別することが可能であった。それらを詳細に解析すると、肺がん患者の血漿中で特異的に検出される miRNA や膵臓がん患者でのみ検出されるもの、さらには、消化器がんでは共通で検出されるもの等が存在することが明らかになった。

プロテオーム解析では、ApoAII-2 の C 末端に特異的に反応する特異抗体を作製し、apoAII-2 を定量的に測定するサンドイッチ ELISA 検査系を構築した。ELISA の結果と、質量分析を用いて測定した結果の相関係数は 0.82 を超え、同等な結果であった。また、500 例を超える早期膵がんを含む消化器がん・消化器良性疾患・健常者の血漿における apoAII-2 濃度を、ELISA キットで再測定した。ApoAII-2 ELISA キットの血漿内濃度は、判別性能は ROC 解析における AUC 値で 0.9 を上回った。ApoAII-2 の血漿内発現は、CA19-9 とは相補的になり、CA19-9 と apoAII-2 の組み合わせは、膵がん患者を捕捉するバイオマーカーとして有用であった。

JPHC コホート内に設定した膵がんの症例対照研究において、膵がん発症までの時間で区分し、水酸化プロリン α -フィブリノーゲン濃度の低値群 (0.23-76.0 μ g/ml)、中等度群 (76.1 - 151 μ g/ml)、高値群 (152 - 2178 μ g/ml) に分類して、低値群に対するオッズ比 (OR) を条件付きロジスティック回帰分析で解析した。中等度群・高値群では発症 7 年未満・5 年未満のいずれの症例群でも調整後 OR は有意に上昇した。一方、同症例対照集団において、絶対定量プロテオミクス解析により分析したアディポネクチン、高感度 CRP、IGFBP3、IGFBP-2、C2a、C2b の 6 つの血中濃度と膵がんリスクとの関連を検討した。その結果、全観察期間を対象にした解析において、いずれのバイオマーカーも膵がん

リスクとは有意な関連は観察されなかった。

旧来の 2DICAL は質量分析計でアノテーション情報が十分に活用できない問題に対してアルゴリズムを改良し、タンデムマス (MSMS) のアノテーションデータをすべて拾い上げ、かつそのシステムによるピーク認識の誤差も改善させた。

標的絶対定量プロテオミクスの手法を用いて多数検体の迅速定量解析を行うために、血液の前処理を自動分注ロボットを用いて高精度に 1 日 192 検体処理できるように最適化し、通常は 1~2 時間を要する解析を UPLC/microLC を用いて 10min 以内に行えるよう最適化することで、1000 例以上の検体のハイスループット定量解析を実現した。24 種の新規マーカー候補タンパク質に対して、膵がんと健常者血漿検体を用いて絶対定量比較を行った結果、膵がんで有意に高値を示す 2 タンパク質を膵がんマーカーとして絞り込んだ。特に 1 つのマーカーは Stage II の早期から膵がん患者で有意に上昇しており、早期診断マーカーとしての有用性が示された。このマーカーは難治性がんである胆道がん患者でも有意に上昇しており、胆道がんマーカーとしても有用である可能性が示された。

メタボローム解析では、膵がん患者・慢性膵炎患者・健常者の血清検体を複数の医療施設からそれぞれ、85・23・83 例収集し、これらのヒト血清検体から水溶性代謝物を抽出し、初年度に構築したガスクロマトグラフ質量分析計を用いた水溶性代謝物網羅的解析システムに供することで、血清メタボロミクスデータを得た。この中から、膵がん患者 43 例と、これに年齢と性別を適合させた健常者 42 例を抽出し、これらを学習セットとした。残りの膵がん患者 42 例・慢性膵炎患者 23 例・健常者 41 例を検証セットとした。学習セットにおいて膵がん患者と健常者の 2 群間で比較検定を行い、膵がん患者血清では 18 個の代謝物に有意な変動があることを明らかにした。さらにステップワイズ法による変数選択と多重ロジスティック回帰分析を用いて、4 個の代謝物を組み合わせた膵がん予測式を作成した。式に選択された代謝物は、1,5-anhydro-D-glucitol、histidine、inositol、xylitol であった。この予測式は、学習セットにおいて、膵がんに対する感度 86.0%・特異度 88.1%と良好な精度を示した。さらに、検証セットにおいても、感度 71.4%・特異度 78.1%と良好であった。特に、臨床病期 までの膵がん患者に対する感度は 77.8%、慢性膵炎患者における偽陽性率は 17.4%であり、CA19-9 におけるそれぞれ 55.6%、30.4%と比較して明らかに良好な成績であった。

第二年に構築した液体クロマトグラフ質量分析計による脂溶性代謝物 (脂質代謝物) 網羅的解析システムを用いて、膵がん患者の血清中脂溶性代謝物を分析した。はじめに 209 種類の代謝物について、ヒト血清分析において安定に検出できることを確認した。次に、これらの血清中脂溶性代謝物について、膵がん患者 35 名・健常者 35 名の血清を分析し、膵がんバイオマーカー探索を実施した。膵がん患者と健常者の血清中代謝物レベルの変動について有意差検定を行い、その結果、膵がん患者では、健常者と比較して、アラキドン酸・ラウロイルカルニチン・99 種類のリン脂質の減少、ならびに、オクタデセノイルカルニチンの増加を確認した。

D. 考察

肺腺がんについては、本研究を含めて同定された 4 つの肺腺がん感受性遺伝子 (TERT・TP63・BPTF・BTNL2) はアジア人において膵がんリスクと関連すると考えられた。そのうち、TERT・TP63 座の 2 座は GGO 保有リスクと関連を示したことから肺腺腫発生の危険因子となる可能性がある。今後は、個別化予防の実現へ向け、GGO から肺腺がんに移行した検診例でのアレル保有状態や、生活習慣要因との関わりを明らかにすることで、肺がん早期での高危険度群の捕捉について研究を進展させたい。

一方、未分化型胃腺がんの高危険度群捕捉のための固定リスクマーカーとして、PSCA 遺伝子多型は多くの研究グループによる追試がなされるなど、高い信頼性があると考えられるが、さらに積極的な予防の分子標的探索のためには、発がん過程における機能の解明が必須である。これは難易度の高い課題となっているが、胃粘膜以外の細胞におけるがん抑制遺伝子的機能を見出しており、その観点からの研究をさらに粘り強く継続する。

膵がんについては、未分化型胃がんの PSCA や MUC1 のレベルのリスク比とアレル頻度を持つ common SNP は存在しない可能性があり、より大規模な GWAS やそのプール解析、あるいはより低頻度でリスク比の大きな遺伝素因の探索に進む必要があると考えられた。特に後者については、若年性・家族性発症例の解析を行うなど、戦略の修正も検討すべきであろう。

膵がんのコホート内症例対照研究において Infinium HumanMethylation450 BeadsChip (HM450) により取得されたメチロームデータと膵がん発症との顕著な相関がゲノム全域に渡って観察された。そこで交絡要因候補をさらに探索したところ、メチル化データに基づく白血

球分画の推定値に明らかな差を認めた。理想的には、特定の分化段階にある白血球を均一な集団として分離し、そのメチローム情報を取得・解析する必要があるが、少なくとも現時点においては特定の白血球分画分取は現実的でないと考えられる。そこで、データ解析において、臨床検査としての分画比のデータ（但し、T細胞・B細胞の割合も必要）を用いた調整などの方法が想定される。そのためには十分なサイズの、日本人の白血球分画別メチローム情報のリファレンスデータベースの構築が必要である。また、正常白血球のメチル化レベルの変動幅は一般に小さく、解析には高い精度の定量性が求められる。現在のアレイ技術によるメチローム解析では、様々な実験バイアスが結論を攪乱し得る。採血の時点からの各工程の標準化や同時解析、症例・対照でランダム配置された測定手順、できるだけ同時に行う測定などの基本操作により、測定バイアスの抑制に十分配慮する必要がある。

断面研究による、LUMA法で測定した末梢血白血球のゲノム全体のメチル化レベルを規定する各種要因探索においては、葉酸摂取量が多い人でメチル化レベルが低い傾向が見られた。葉酸欠乏状態になるように食事制限をする介入研究において、メチル化レベルが低下すること、葉酸をサプリメントにて投与した場合、メチル化レベルが上昇するしないしは変わらないとの結果がある。また研究数は少ないが、観察研究においては関連なしという報告が主流である。このように結果が一致しない背景には、葉酸曝露とメチル化レベルの間には多くの要因が関与し、その量反応関係は単純でないことが想定される。今回は、葉酸摂取が多い群でメチル化レベルが低いという関連が観察されたが、一方、葉酸レベルに違いが出る MTHFR 遺伝子多型では関連がみられなかった。このような結果の不一致は、検定の多重性による偶然の可能性や、検出力不足による可能性が考えられる。なお、葉酸摂取が多い群でメチル化レベルが低いという関連は、非飲酒者で顕著であり、飲酒者では観察されなかった。この飲酒者の結果は、アルコールが葉酸の吸収・代謝に影響することによる誤分類の可能性が考えられる。

閉経後女性における血清中性ホルモンレベルは、メチル化レベルとの間に有意な関連は見られず、性ホルモンは主要な規定要因ではないことが示唆された。しかし関連が見られなかった理由の1つとしては測定誤差の問題がある。LUMA法によるメチル化レベルや血清中性ホルモンレベルの再現性は比較的良好いため、分析時に測定誤差の影響はそれほど大きなものでなかったと考えられる。しかし、白血球中の細胞の構成成分の

違いによりメチル化レベルも異なる可能性が指摘されており、その影響は否定できない。その他、一時点の血清中ホルモンレベルが生涯のホルモン曝露をどの程度反映しているかという問題、サンプルサイズが小さいために関連が検出できなかった可能性などが考えられる。

各種栄養素、感染、炎症、肥満関連の血清バイオマーカーとの関連では、前述のように葉酸摂取量が多い人でメチル化レベルが低い傾向が見られた一方で血清中葉酸レベルとメチル化レベルの間に関連は観察されず、我々の先行研究の結果に矛盾する結果であった。曝露評価の特徴として、食物摂取頻度調査票から推定した葉酸摂取量は、比較的長期の曝露を反映する指標であるが、血清中葉酸レベルは直前の食事の影響を受けやすく、比較的短期の曝露を反映する指標であり、このような曝露評価方法の違いが結果の違いに影響した可能性が考えられる。一方、今回の結果は、一般健常人における葉酸摂取量および血中葉酸レベルとは関連は見られないという先行研究に一致するものであった。

血清中CRPレベルとメチル化レベルの間には有意な正の関連が見られた。また統計学的には有意な結果ではないが、血清中c-peptideレベルの間にも正の関連が観察された。慢性炎症状態およびインスリン抵抗性は高メチル化に関連していることを示唆する結果と考えられる。先行研究はごくわずかであるが、同様の結果を報告した研究が1件ずつある。

血清有機塩素系化合物濃度との関連では、国際がん研究機関の発がん性評価により「発がん性あり」と評価されているPCBやDDTを含めて解析を行い、o,p'-DDT、p,p'-DDT、p,p'-DDE、trans-ノナクロール、オキシクロルデン、ヘキサクロロベンゼン、 γ -ヘキサクロロシクロヘキサン、PCB17、PCB52/69、PCB74、PCB114、PCB183の血清中濃度とメチル化レベルとの間には有意な負の関連が見られた。この結果は、これらの化学物質が発がんリスクに関連するメカニズムの一つとして、メチル化レベルの変化を介するものがあることを示唆している。これまでに3件の先行研究があるが、グリーンランドのイヌイットを対象にした研究（*Environ Health Perspect* 2008;116:1547-52）および韓国人を対象とした研究（*Environ Health Perspect* 2010;118:370-4）の2件において、本研究と同様に有機塩素系化合物濃度とAlu配列のメチル化レベルとの間に有意な負の関連が報告されている。一方、スウェーデン人を対象にした研究（*Environ Int* 2013;59:456-61）では、本研究と同じLUMA法によりメチル化レベルを定量し、有機塩素系化合物濃度との関連を検討している

が、基本的には有意な関連は観察されず、逆に p,p'-DDE は正の関連が見られた。研究間の結果を比較する上で考慮すべき要因としては、メチル化レベルの定量方法の違い、有機塩素系化合物の曝露レベルの違い（他の集団に比べグリーンランドのイヌイットが高い）本研究は女性のみを対象としていること、などがあり、これらが結果の差異に影響していると考えられる。

メチル化レベルが低い群で乳がんリスクの上昇に関連していたという今回の結果は、先行する症例対照研究の結果に一致する。ホルモン受容体の発現によらずリスク上昇が観察されたこと、また、前述のように性ホルモンレベルとメチル化レベルに関連が見られないことから、ホルモン関連要因以外のメカニズムが想定される。

本研究の結果は症例対照研究のデザインに基づくものであり、症例群では乳がん罹患後のサンプルにおけるメチル化レベルであるため、その解釈には注意が必要である。つまり、メチル化レベル低値が原因となって乳がんリスクが上昇しているかどうかを判断することはできない。また、症例群では circulating tumor cells が存在することによる影響は否定できない。

今回の結果は、LUMA 法によるメチル化レベルが乳がんリスクを反映するよいバイオマーカーである可能性を示唆する。今後は、さらにコホート研究などのエビデンスの蓄積が必要である。

本研究の結果から、血漿中 exosome miRNA 診断マーカーとしての有用性が示された。本研究で用いた膵がんや肺がんの患者血漿は早期の症例を含んでいないが、これまでの研究分担者らによる大腸がん患者血清を用いた解析から、病期 I および II でも、効率よく検出される診断マーカー候補を得ている。症例数は少ないが、大腸がんの病期 0 の症例における血漿 exosome miRNA プロファイルは、大腸腺腫のそれとは異なっていた。一方、大腸腺腫と健常人の血漿に関しては区別することができなかった。これらの結果からも、exosome miRNA が、担がん状態を反映するバイオマーカーとして、早期診断マーカーとしても有用性が高いことが示唆される。Exosome miRNA は、がんの病態とも深く連携していることが示されており、がん種に依存しない、担がん状態を広く検出可能なマーカーと、特定がん種を検出するバイオマーカーの両者が確立できる可能性を示し、がん検診などのスクリーニングから、診断までを対象としたバイオマーカーとして有用であると期待される。

膵がん血漿バイオマーカー候補として、apolipoprotein AII C 末端に対する優れた ELISA キットを開発し、先行研究で基本理論を

構築した質量分析検査系から、臨床検査に特化した ELISA 検査系への移行が完了した。質量分析検査系では、血漿内濃度を定量的に測定することは困難であったが、apoAII-2 ELISA 検査の開発により、絶対定量系での測定が可能になった。質量分析に比較して、コスト面での削減と測定時間の短縮が期待できる。さらに、500 例を超える早期膵がんを含む消化器がん・消化器良性疾患・健常者の血漿における apoAII-2 濃度を ELISA キットで再測定したところ、膵がん患者で顕著な減少が認められ、膵がんと健常者における判別性能は ROC 解析における AUC 値で、0.9 を上回った。この AUC 値は、既存の膵がんの血漿バイオマーカーである CA19-9 の AUC 値と比較しても遜色のない結果であった。ApoAII-2 の血漿内発現は、CA19-9 とは相補的になり、CA19-9 と apoAII-2 の組み合わせは、CA19-9 に反応しない膵がん患者を捕捉するバイオマーカーとしても有用であった。

同様に、もう一つの膵がんの診断マーカー候補である水酸化プロリン α -フィブリノーゲンタンパク質濃度を測定するサンドイッチ ELISA キットを開発し、JPHC コホート内症例対照研究で検証した。測定値が中等度群・高値群では発症 7 年未満・5 年未満のいずれの症例群でも調整後 OR は有意な上昇を示したことから、膵がんの発症危険因子となりうる可能性が示唆された。前向き試験を含め、さらなる症例での検証が必要であると考えられる。一方、同症例対照集団において、絶対定量プロテオミクス解析により 6 タンパク質を定量した。このうち IGFBP-2・C2a・C2b は、膵がんの早期診断マーカーの候補タンパク質であり、IGFBP3・アディポネクチン・高感度 CRP は先行する疫学研究より、膵がんリスクとの関連が想定されるバイオマーカーである。しかし今回の検討においては、いずれも膵がんリスクとの関連は認めなかった。慢性炎症状態は膵がんリスク上昇と関連することが想定されることから、高感度 CRP に着目し解析を行ったが、統計学的に有意なリスク上昇は観察されなかった。この結果は、高感度 CRP 値の上昇は、膵がんリスクよりも膵がんの存在を反映した結果と考えられる。但し、本研究の方法論上の課題としては、サンプルサイズの問題があげられる。本研究では 170 症例が解析対象となっているが、対象集団における膵がんの罹患率、コホートの大きさ、観察期間等を考慮すると決して少ない数ではない。しかし、膵がんのリスク要因および早期診断マーカーの同定を目的に、観察期間別の検討を行うには十分なサンプルサイズではない。この点は、本研究の結果を解釈する上で重要な点である。

技術開発においては、正確なプロテオーム解析を遂行するために、2DICAL バージョンアップを行った。本研究により、多数の微量臨床試料の高速解析に適したショットガンプロテオミクス解析手法として極めて有用かつ汎用性のある2DICAL をさらに強化することができた。2DICAL で発見してきた各種腫瘍マーカーを既存の臨床検査手法や質量分析計を用いた新規の測定手法(MRM、Multiple Reaction Monitoring)等により検証することも今後、継続していく必要がある。

また、QTAP 技術に対し、新たに自動分注ロボットとマイクロ LC を導入することによって、高精度かつハイスループットなタンパク質定量法を確立した。従来から、バイオマーカータンパク質の定量的な検証に用いられてきた ELISA 法はスループット性が高いとの利点がある一方で、一度の測定で 1 分子のみしか定量ができないとの欠点も存在していた。そこで、本研究では QTAP 技術の欠点であったスループット性の低さを解決し、複数のマーカーの同時定量を実現することで、ELISA 法の欠点も同時に克服した。すなわち、本研究成果は、QTAP 技術を用いた次世代の臨床診断への基盤を築いたといえる。本研究で同定されたバイオマーカー候補タンパク質に対しては、膵がんの早期診断に応用可能と考えられ、ハイスループット定量技術を用いた実用化が強く望まれる。さらに、複数のマーカータンパク質を同時に組み合わせ一斉に絶対定量することで、より高い精度で膵がんを早期に識別診断することにつながると期待される。

メタボローム解析では、血清メタボロミクスを用いた診断的手法が膵がん患者をより正確に発見できる可能性を持つ有用な方法であることを示唆した。さらに水溶性代謝物ならびに脂溶性代謝物(脂質代謝物)の両グループにおいて、それぞれ膵がんマーカー候補を見出すことができた。しかし、問題点として、膵がんの場合、特に早期の段階での発見が重要であるものの、早期膵がん患者血清の収集は、困難を極め、収集検体数が他の病期と比較して少なかったことが挙げられる。そのため、今後も、早期膵がん患者血清の収集を継続的に行い、より確実かつ詳細な検証が必要だと考えられる。多施設共同研究によって採取条件を統一した大規模な前向き検体収集を行い、他の膵疾患や他臓器がんとの比較も含めて厳格な検証を行うことが求められる。検証された代謝物バイオマーカーに対しては、その分析システムの自動化(オートメーション化)なども検討し、実用化に向けた研究・開発への進展が期待される。

上記 ~ の各種オミックスバイオマーカー情報と、コホート研究による生活習慣因子等との相互作用の解析結果等を勘案することで、高危険度群を定量的に捕捉するオミックス及び生活習慣情報の複合的な指標が開発可能となる。網羅的解析から抽出される複合診断指標は前向き研究による検証と、指標の生物学的意義の解明・説明が重要である。本研究の研究者らが進めている分子疫学的住民コホートや患者バイオバンクキング、あるいは内外の利用可能なバイオリソースをさらなる検証セットとして今後も本研究成果の改訂を重ねて行きたいと考える。

E . 結論

末梢血検体を用いて、各種オミックス解析を行い、早期診断に基づく適切な早期治療の実現に資するリスク層別化と、がん存在診断のためのスクリーニングに有用なバイオマーカーの開発を行った。各オミックス毎の結論は下記の通り：

ゲノム解析では、肺腺がん感受性を規定すると考えられる 4 遺伝子座を同定した。そのうちの 2 座、TERT 座・TP63 座は、肺腺がんのみならず肺腺腫発生危険因子となる可能性がある。未分化型胃がんについて、PSCA・MUC1 座を含む、GWAS で同定された複数の遺伝素因の組合せにより、累積リスクを少なくとも 3 群に層別化できることを示した。膵がんについてはゲノムワイド水準で有意になる遺伝素因の同定に至らず、より大規模な GWAS やそのメタ解析と、より低頻度・高リスク比の多型・変異の探索が必要である。

エピゲノム解析では、JPHC コホート内に設定した膵がん症例対照研究において、末梢血白血球のメチロームプロファイルとの顕著な相関を見出したが、白血球分画比の変動などの交絡の影響が示唆された。長野県内 4 病院で実施した乳がんの症例対照研究の対照群の女性約 400 人の DNA 試料を用いて、LUMA 法によりゲノム全体のメチル化レベルを定量し、葉酸代謝に関与する栄養素摂取量および遺伝子多型・血清中性ホルモン・葉酸・高感度 CRP・ヘリコバクターピロリ菌抗体・ペプシノーゲン・肥満関連マーカー・有機塩素系化合物の濃度との関連を検討した。その結果、低葉酸摂取群・CRP 高値群・C-peptide 高値群・IGFBP-3 高値群・有機塩素系化合物濃度が低い群において、高メチル化レベルとの関連が観察された。さらに乳がんリスクとの関連を症例対照のデータセットを用いて検討したところ、メチル化レベルが低い群において有意なリスク上昇が観察された。

トランスクリプトーム解析では、担がん状態を早期に診断する新規のバイオマーカーとして exosome miRNA を複数同定した。これらは、肺がんの特異的、あるいは膵臓がんの特異的なものが存在することから、難治固形がんの診断方法の確立に極めて有用な情報・シーズを提供することができた。

プロテオーム解析では、膵がんの新規マーカー ApoAIIIC 末端のサンドイッチ ELISA を開発し、優れた感度・特異度を示すことを確認した。質量分析に頼らない、臨床検査に適した測定系が構築できた。

JPHC コホート内に設定した膵がんの症例対照研究において、独自に開発したサンドイッチ ELISA 測定キットを用いて、水酸化プロリン α -フィブリノーゲンタンパク質濃度測定を行ったところ、中・高値群は低値群に比較し、発症7年未満の症例でオッズ比が有意に上昇しており、発症危険因子または発症前早期診断マーカーとなりうる可能性が示された。検証のためには、前向き試験を含め、さらなる症例での検証が必要である。また、絶対定量プロテオミクス解析によりアディポネクチン・高感度 CRP・IGFBP3・IGFBP-2・C2a・C2b を分析し、膵がんリスクとの関連を検討したが、いずれのバイオマーカーも有意な関連は示さなかった。

血液試料のプロテオミクス解析の技術開発では、2DICAL のバージョンアップをすすめ、質量分析計から得られるアノテーション情報を十分に活用することが可能となった。従来の QTAP 技術に、自動化及びスループット化を導入し、新たな多検体血漿バイオマーカー一斉定量技術を確立した。膵がん病期 II から上昇しているタンパク質を見出し、早期診断マーカーとしての有用性が示された。

メタボローム解析では、ガスクロマトグラフ質量分析計を用いた水溶性代謝物網羅的解析システムと、液体クロマトグラフ質量分析計を用いた脂溶性代謝物（脂質代謝物）網羅的解析システムを構築し、膵がん患者に特異的な血清代謝物の変動を明らかにした。これらの結果から、血清メタボロミクスを用いた診断的手法は、膵がん患者をより正確かつ早期に発見できる可能性を持つ有用な方法であることを示した。今後、さらに検証および詳細な検討を重ねる必要があるが、早期膵がんの血液試料の収集が研究の隘路となっており、試料収集に関する組織的な取り組みが必須である。

F . 研究発表

1 . 論文発表

1. Sato Y, Yoshida T, et al. Genome-wide association study on overall survival of advanced non-small cell lung cancer patients treated with carboplatin and paclitaxel. *J Thorac Oncol.*, 6(1):132-138,2011
2. Saeki N, Yoshida T, et al. A functional SNP in MUC1, at chromosome 1q22, determines susceptibility to diffuse-type gastric cancer. *Gastroenterology*, 140(3):892-902, 2011
3. Totoki Y, Yoshida T, et al. High-resolution characterization of a hepatocellular carcinoma genome. *Nat Genet.*, 43:464-469, 2011
4. Shibata K, Yoshida T, et al. Relationship of detection rate of PET cancer screening examinees and risk factors: analysis of background of examinees. *Ann Nucl Med.*, 25(4): 261-267, 2011
5. Aoyagi K, Yoshida T, et al. Artificially induced epithelial-mesenchymal transition in surgical subjects: its implications in clinical and basic cancer research. *PLoS ONE.*, 6(4): e18196, 2011
6. Katori N, Yoshida T, et al. Genetic variations of orosomucoid genes associated with serum alpha-1-acid glycoprotein level and the pharmacokinetics of paclitaxel in Japanese cancer patients" to the *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 100(10): 4546-4559, 2011
7. Ono H, Yoshida T, et al. Prostate stem cell antigen, a presumable organ-dependent tumor suppressor gene, is down-regulated in gallbladder carcinogenesis. *Genes, Chromosomes and Cancer*, 51(1): 30-41, 2012
8. Narumi K, Yoshida T, et al. In vivo delivery of interferon- α gene enhances tumor immunity and uppresses immunotolerance in reconstituted lymphopenic hosts *Gene Ther.*, 19: 34-48, 2012.
9. Udagawa T, Yoshida T, et al. Syngeneic hematopoietic stem cell transplantation enhances the antitumor immunity of intratumoral type I interferon gene transfer for sarcoma. *Gene Ther.*, 23(2): 173-186, 2012
10. Oue N, Yoshida T, et al. Cytokeratin 7 is a Predictive Marker for Survival in

- Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol.*, 19(6): 1902-10, 2012
11. Kohno T, Yoshida T, et al. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. *Nat Med.*, 18(3): 375-377, 2012
 12. Yamaji T, Yoshida T, et al. Association between plasma 25-hydroxyvitamin D and colorectal adenoma according to dietary calcium intake and vitamin D receptor polymorphism. *Am J Epidemiol*, 175(3): 236-244, 2012
 13. Yunokawa M, Yoshida T, et al. Efficacy of everolimus, a novel mTOR inhibitor, against basal-like triple-negative breast cancer cells. *Cancer Sci.*, 103(9): 1665-1671, 2012
 14. Shiraishi K, Yoshida T, et al. A genome-wide association study identifies two new susceptibility loci for lung adenocarcinoma in the Japanese population. *Nat Genet.*, 44(8): 900-903, 2012
 15. Iwasaki M, Yoshida T, et al. Association of postmenopausal endogenous sex hormones with global methylation level of leukocyte DNA among Japanese women. *BMC Cancer.* 12(1): 323, 2012
 16. Tada M, Yoshida T, et al. Genetic polymorphisms of FCGR2A encoding Fcγ receptor IIa in a Japanese population and functional analysis of the L273P variant. *Immunogenetics*, 64(12): 869-877, 2012
 17. Ono H, Yoshida T, et al. Association of dietary and genetic factors related to one-carbon metabolism with global methylation level of leukocyte DNA. *Cancer Sci.*, 103(12): 2159-2164, 2012
 18. Ono H, Yoshida T, et al. Prostate stem cell antigen gene is expressed in islets of pancreas. *Anat Cell Biol.*, 45(3): 149-154, 2012
 19. Saeki N, Yoshida T, et al. Genetic factors related to gastric cancer susceptibility identified using a genome-wide association study. *Cancer Sci.*, 104:1-8, 2013
 20. Fujita T, Yoshida T, et al. Intraperitoneal delivery of a small interfering RNA targeting NEDD1 prolongs the survival of scirrhous gastric cancer model mice. *Cancer Sci.*, 104(2):214-222, 2013
 21. Takahashi H, Yoshida T, et al. Identification of a candidate single-nucleotide polymorphism related to chemotherapeutic response through a combination of knowledge-based algorithm and hypothesis-free genomic data. *J Biosci Bioeng.* 2013
 22. Takahashi H, Yoshida T, et al. Macrophage migration inhibitory factor and stearoyl-CoA desaturase 1: Potential prognostic markers for soft tissue sarcomas based on bioinformatics analyses. *PLoS ONE*, 8(10), e78250, 2013
 23. Udagawa T, Yoshida T, et al. Vascular endothelial growth factor-D-mediated blockade of regulatory T cells within tumors is induced by hematopoietic stem cell transplantation. *J Immunol*, 191(6):3440-3452, 2013
 24. Kohno T, et al. Genetic polymorphisms underlying lung cancer susceptibility and therapeutic Response. *Genes and Environment*, 34 (2), 94-100,2012
 25. Lan Q, Kohno T, et al. Genome-wide association analysis identifies new lung cancer susceptibility loci in never-smoking women in Asia. *Nature Genetics*, 44(12):1330-1335, 2012
 26. Shiraishi K, Kohno T, et al. A genome-wide association study identifies two new susceptibility loci for lung adenocarcinoma in the Japanese population. *Nature Genetics*, 44, 900-903,2012
 27. Oike T, Watanabe SI, Kohno T, et al. A synthetic lethality-based strategy to treat cancers harboring a genetic deficiency in the chromatin remodeling factor BRG1. *Cancer Res.*, 73(17):5508-5518,2013
 28. Kohno T, et al. RET fusion gene: translation to personalized lung cancer therapy. *Cancer Sci.*, 104 (11): 1396-1400,2013
 29. Suzuki T, Kohno T, et al. Regulatory nexus of synthesis and degradation deciphers cellular Nrf2 expression levels. *Mol Cell Biol.* 33(12):2402-2412,2013
 30. Mizukami T, Kohno T, et al. Molecular mechanisms underlying oncogenic RET fusion in lung adenocarcinoma. *J Thoracic Oncol.*, 9(5):622-630, 2014.
 31. Okamoto K, Tsuchiya N, et al. miR-493 induction during carcinogenesis blocks

- metastatic settlement of colon cancer cells in liver, *EMBO J.*,28 1752,2012
32. Ogata-Kawata H, Tsuchiya N, et al. Circulating exosomal miRNAs as biomarkers of colon cancer, *Plos One*, 9(4):e92921, 2014
 33. Cai Q, Iwasaki M, et al. Genome-wide association study identifies breast cancer risk variant at 10q21.2: results from the Asia Breast Cancer Consortium. *Hum Mol Genet.* 20:4991-4999,2011
 34. Cai Q, Iwasaki M, et al. Replication and Functional Genomic Analyses of the Breast Cancer Susceptibility Locus at 6q25.1 Generalize Its Importance in Women of Chinese, Japanese, and European Ancestry. *Cancer Res.*, 71:1344-1355,2011
 35. Inoue M, Iwasaki M, et al. Validity of self-reported cancer among a Japanese population: recent results from a population-based prospective study in Japan (JPHC Study). *Cancer epidemiology*,35:250-253,2011
 36. Iwasaki M, et al. Comparison of postmenopausal endogenous sex hormones among Japanese, Japanese Brazilians, and non-Japanese Brazilians. *BMC Med.*,9:16,2011
 37. Iwasaki M, et al. Fragment c gamma receptor gene polymorphisms and breast cancer risk in case-control studies in Japanese, Japanese Brazilians, and non-Japanese Brazilians. *Breast Cancer Res Treat.*,126:497-505,2011
 38. Iwasaki M, et al. Risk factors for breast cancer: epidemiological evidence from Japanese studies. *Cancer Sci.*, 102:1607-1614,2011
 39. Shimazu T, Iwasaki M, et al. Plasma Isoflavones and the Risk of Lung Cancer in Women: A Nested Case-Control Study in Japan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*,20:419-427,2011
 40. Takachi R, Iwasaki M, et al. Validity of a self-administered food frequency questionnaire for middle-aged urban cancer screenees: comparison with 4-day weighed dietary records. *Journal of epidemiology*, 21:447-458,2011
 41. Yamaji T, Iwasaki M, et al. Gender difference in the association of insulin and the insulin-like growth factor axis with colorectal neoplasia. *Int J Obes (Lond)*. 36:440-47,2012
 42. Long J, Iwasaki M, et al. Genome-wide association study in East Asians identifies novel susceptibility Loci for breast cancer. *PLoS Genet.*,8:e1002532,2012
 43. Sawada N, Iwasaki M, et al. Consumption of n-3 Fatty Acids and Fish Reduces Risk of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*,142:1468-1475,2012
 44. Yamaji T, Iwasaki M, et al. Association between plasma 25-hydroxyvitamin D and colorectal adenoma according to dietary calcium intake and vitamin D receptor polymorphism. *Am J Epidemiol*,175:236-244,2012
 45. Ma X, Iwasaki M, et al. Pathway analyses identify TGFBR2 as potential breast cancer susceptibility gene: results from a consortium study among Asians. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*,21:1176-1184,2012
 46. Pandey JP, Iwasaki M, et al. Genetic markers of immunoglobulin G and susceptibility to breast cancer. *Hum Immunol*,73:1155-1158,2012
 47. Pandey JP, Iwasaki M, et al. Racially restricted contribution of immunoglobulin Fc gamma and Fc gamma receptor genotypes to humoral immunity to human epidermal growth factor receptor 2 in breast cancer. *Clin Exp Immunol*,171:273-277,2012
 48. Zheng W, Iwasaki M, et al. Common genetic determinants of breast-cancer risk in East Asian women: a collaborative study of 23 637 breast cancer cases and 25 579 controls. *Hum Mol Genet.*,22:2539-2550,2013
 49. Shi J, Iwasaki M, et al. New breast cancer risk variant discovered at 10q25 in East Asian women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 22:1297-1303,2013
 50. Pandey JP, Iwasaki M, et al. IGKC and Fc gamma R genotypes and humoral immunity to HER2 in breast cancer. *Immunobiology*, 219:113-117, 2014
 51. Kuchiba A, Iwasaki M, Yoshida T, et al. Global methylation levels in peripheral blood leukocyte DNA by LUMA and breast cancer: a case-control study in Japanese women. *Br J Cancer*. (in press)
 52. Ennishi D, Ito H, et al. Association between insulin-like growth factor-1

- polymorphisms and stomach cancer risk in a Japanese population. *Cancer Sci.*, 102(12),2231-2235, 2011
53. Shitara K, Ito H, et al. Genetic polymorphism of IGF-I predicts recurrence in patients with gastric cancer who have undergone curative gastrectomy. *Ann Onco.*, 23(3): 659-64, 2012
 54. Sueta A, Ito H, et al .A genetic risk predictor for breast cancer using a combination of low-penetrance polymorphisms in a Japanese population. *Breast Cancer Research and Treatment*,132,711-721, 2012
 55. Ito H, et al. Time to first cigarette and lung cancer risk in Japan . *Ann Oncol.*, 24(11):2870-2875,2013
 56. Matsuo K, Ito H, et al. The aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) Glu504Lys polymorphism interacts with alcohol drinking in the risk of stomach cancer. *Carcinogenesis*,34(7):1510-1515,2013
 57. Pelucchi C, Ito H, et al. The stomach cancer pooling (StoP) project: study design and presentation. *Eur J Cancer Prev.*,2014
 58. Ito H, Ono M, et al Combined functional genome survey of therapeutic targets for clear cell carcinoma of the kidney. *Jpn J Clin Oncol.*,41,847-853,2011
 59. Matsubara J, Ono M, et al. Identification of adipophilin as a potential plasma biomarker for colorectal cancer using label-free quantitative mass spectrometry and protein microarray. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*,20,2195-2203,2012
 60. Takakura M,Ono M, et al. Carbonic anhydrase I as a new plasma biomarker for prostate cancer. *ISRN Oncol.*, ID 768190,2012
 61. Fukawa T, Ono M, et al. DDX31 regulates the p53-HDM2 pathway and rRNA gene transcription through its interaction with NPM1 in renal cell carcinomas. *Cancer Res.*, 72,5867-5877, 2012
 62. Ono M, et al. Biomarker Discovery of Pancreatic and Gastrointestinal Cancer by 2DICAL: 2-Dimensional Image-Converted Analysis of Liquid Chromatography and Mass Spectrometry. *Int J Proteomics*, ID 897412, 2012
 63. Miyamoto T, Ono M, et al. Identification of 14-3-3gamma as a MIEAP-interacting protein and its role in mitochondrial quality control. *Sci Rep.*, 2, 379, 2012
 64. Yokomizo A, Ono M, et al. Use of quantitative shotgun proteomics to identify fibronectin 1 as a potential plasma biomarker for clear cell carcinoma of the kidney. *Cancer Biomark*, 10, 175-183, 2012
 65. Honda K, Ono M, et al. Proteomic Approaches to the Discovery of Cancer Biomarkers for Early Detection and Personalized Medicine. *Jpn J Clin Onco.*, 43, 103-109, 2013
 66. Nakano T, Ono M, et al. ADP-ribosylation of guanosine by SCO5461 protein secreted from *Streptomyces coelicolor*. *Toxicon*,63, 55-63, 2013
 67. Makuuchi Y, Honda K, Ono M, et al. Soluble interleukin-6 receptor is a serum biomarker for the response of esophageal carcinoma to neoadjuvant chemoradiotherapy. *Cancer Sci.*, 104,1045-1051,2013
 68. Singh S, Ono M, et al. GANP regulates recruitment of AID to immunoglobulin variable regions by modulating transcription and nucleosome occupancy. *Nat Commun*, 4, 1830, 2013
 69. Takahashi R, Ono M, et al. Ribophorin II regulates breast tumor initiation and metastasis through the functional suppression of GSK3beta. *Scientific reports*,3,2474.2013
 70. Yoneyama T, Ono M, Tachikawa M, et al. Quantitative targeted absolute proteomics-based large-scale quantification of proline-hydroxylated alpha-fibrinogen in plasma for pancreatic cancer diagnosis. *J Proteome Res.*, 12, 753-762,2013
 71. Masuda M, Ono M, et al. Alternative mTOR signal activation in sorafenib-resistant hepatocellular carcinoma cells revealed by array-based pathway profiling. 2014Epub ahead of print
 72. Kobayashi E, Ono M, et al. MicroRNA expression and functional profiles of osteosarcoma. *Oncology*,86, 94-103,2014
 73. Matsukawa S, Ono M, et al. Galectin-7 as a potential predictive marker of chemo- and/or radio-therapy resistance

in oral squamous cell carcinoma. *Cancer Med.*,3,349-361, 2014

74. Taira N, Ono M, et al. Induction of amphiregulin by p53 promotes apoptosis via control of microRNA biogenesis in response to DNA damage. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 111,717-722, 2014
75. Honda K, et al. Altered Plasma Apolipoprotein Modifications in Patients with Pancreatic Cancer: Protein Characterization and Multi-Institutional Validation *PLoS One*, 7(10):e46908,2012
76. Miyanaga A, Honda K, et al. Diagnostic and prognostic significance of the alternatively spliced ACTN4 variant in high-grade neuroendocrine pulmonary tumours. *Ann Oncol.*, 24(1):84-90,2013
77. Noro R, Honda K, et al. Distinct outcome of stage I lung adenocarcinoma with ACTN4 cell motility gene amplification. *Ann Oncol.*, 24(10):2,594-600, 2013
78. Watabe Y, Honda K, et al. Copy number increase of ACTN4 is a prognostic indicator in salivary gland carcinoma. *Cancer Med.*, doi: 10.1002/cam4.214,2014
79. Asamura H, et al. Radiographically determined noninvasive adenocarcinoma of the lung: Survival outcomes of Japan Clinical Oncology Group 0201. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 146(1):24-30, 2013
80. Kobayashi T, Yoshida M, et al. A novel serum metabolomics-based diagnostic approach to pancreatic cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 22(4):571-579, 2013

2. 学会発表

1. 田村研治、小泉史明、清水千佳子、青儀健二郎、増田慎三、安藤正志、木下貴之、吉田輝彦、藤原康弘. CEF療法ノパクリタキセルトラスツズマブによる乳癌術前化学療法ノ病理学的寛解を予測する遺伝子発現プロファイル. 第70回日本癌学会学術総会名古屋国際会議場 (English Oral Sessions E-1021) 10/3/2011.
2. 坂本裕美、佐伯宣久、斎藤聡、松尾恵太郎、佐々木博己、大浪澄子、小野弘恵、片井均、梶村春彦、吉田輝彦. 胃がんノゲノム網羅的遺伝素因ノ探索. 第70回日本癌学会学術総会名古屋国際会議場 (Symposia on Specific Tumors SST1-3) 10/3/2011.
3. 上田宏生、辰野健二、永江玄太、辻真吾、山本尚吾、Linghua Wang、緑川泰、石川俊平、堤修一、國土典宏、柴田龍弘、吉田輝

彦、油谷浩幸. 肝細胞癌でのB型肝炎ウイルスインテグレーションサイトの検出. 第70回日本癌学会学術総会名古屋国際会議場 (示説P-1244) 10/3/2011.

4. 山本精一郎、溝田友里、吉田輝彦. がん研究に対する研究費のあり方に対する検討. 第70回日本癌学会学術総会名古屋国際会議場 (示説P-1354) 10/3/2011.
5. 辰野健二、永江玄太、辻真吾、山本尚吾、Linghua Wang、緑川泰、園田幸太郎、石川俊平、堤修一、國土典宏、柴田龍弘、吉田輝彦、油谷浩幸. 肝細胞癌でのゲノム変異. 第70回日本癌学会学術総会名古屋国際会議場 (English Oral Sessions E-2002) 10/4/2011.
6. 菅野康吉、田中屋宏爾、石川秀樹、那須淳一郎、森谷宜皓、吉田輝彦、古川洋一. MLH1遺伝子Exon5のゲノム欠失は日本人リンチ症候群家系における主要な創始者変異である. 第70回日本癌学会学術総会名古屋国際会議場 (English Oral Sessions E-2008) 10/4/2011.
7. 藤田剛、高橋陵宇、千脇史子、柳原五吉、青柳一彦、坂本裕美、深川剛生、片井均、落谷孝広、今野弘之、吉田輝彦、佐々木博己. びまん性胃癌における癌肝細胞ノ特性とその同定. 第70回日本癌学会学術総会名古屋国際会議場 (English Oral Sessions E-2035) 10/4/2011.
8. 青柳一彦、三梨桂子、加藤健、山田康秀、西村公男、小松崎理絵、大幸宏幸、武藤学、落合淳志、大津敦、吉田輝彦、佐々木博己. 治療前生検試料ノ発現プロファイリングにより分類された食道がんノ化学放射線療法感受性ノ関わる2つのサブタイプ. 第70回日本癌学会学術総会名古屋国際会議場 (Japanese Oral Sessions J-2055) 10/4/2011.
9. 西村公男、青柳一彦、三梨桂子、武藤学、山田康秀、日月裕司、坂井義治、吉田輝彦、佐々木博己. 食道癌における新規EMT制御因子としてのSIX1ノ同定およびその機能解析. 第70回日本癌学会学術総会名古屋国際会議場 (Japanese Oral Sessions J-2138) 10/4/2011.
10. 山地太樹、岩崎基、笹月静、坂本裕美、吉田輝彦、津金昌一郎. 血漿ビタミンD濃度およびビタミンDレセプター遺伝子多型と大腸腺腫との関連. 第70回日本癌学会学術総会名古屋国際会議場 (示説P-2270) 10/4/2011.
11. 大浪俊平、小野弘恵、鳴海兼太、後藤尚子、坂本裕美、青木一教、吉田輝彦. 膵発がんにおける葉酸代謝関連遺伝子とDNAメチル化ノ関与. 第70回日本癌学会学術総会名古屋国際会議場 (示説P-2271) 10/4/2011.
12. 河野隆志、白石航也、坂本裕美、久保充明、醍醐弥太郎、中村祐輔、吉田輝彦、横田淳. 肺腺がん感受性を規定する遺伝要因ノ解明

- に向けた全ゲノム関連解析. 第70回日本癌学会学術総会 名古屋国際会議場 (Symposia S18-1) 10/5/2011.
13. 吉田輝彦、佐伯宣久、斎藤聡、松尾恵太郎、佐々木博己、大浪澄子、小野弘恵、坂本裕美、片井均. 胃がんのゲノム網羅的関連解析. 第70回日本癌学会学術総会 名古屋国際会議場 (Symposia S18-3) 10/5/2011.
 14. Siew-Kee Low, Aya Kuchiba, Hitoshi Zembutsu, Akira Saito, Atsushi Takahashi, Michiaki Kubo, Naoyuki Kamatani, Takuji Okusaka, Teruhiko Yoshida, Yusuke Nakamura, Hiromi Sakamoto. Genome-wide association study of pancreatic cancer in Japanese population. 第70回日本癌学会学術総会 名古屋国際会議場 (Symposia S18-4) 10/5/2011.
 15. 小野弘恵、岩崎基、口羽文、大浪澄子、坂本裕美、吉田輝彦、津金昌一郎. 白血球由来DNAのグローバルなメチル化レベルと葉酸代謝に関わる食事・遺伝的要因の関連. 第70回日本癌学会学術総会 名古屋国際会議場 (Japanese Oral Sessions J-3056) 10/5/2011.
 16. 相田紘一朗、宇田川剛、鳴海兼太、鈴木孝二、後藤尚子、五十嵐美徳、大浪俊平、吉田輝彦、青木一教. 制御性T細胞の抑制は、IFN-alpha遺伝子導入による抗腫瘍免疫を増強する. 第70回日本癌学会学術総会 名古屋国際会議場 (示説P-3219) 10/5/2011.
 17. 宇田川剛、鳴海兼太、相田紘一朗、鈴木孝二、後藤尚子、五十嵐美徳、大浪俊平、吉田輝彦、青木一教. 自家造血幹細胞移植は、免疫寛容環境を抑制し抗腫瘍免疫を誘導する. 第70回日本癌学会学術総会 名古屋国際会議場 (示説P-3223) 10/5/2011.
 18. 牛尼美年子、菅野康吉、鈴木茂伸、坂本裕美、吉田輝彦. 網膜芽細胞腫の遺伝子診断-臨床導入の現状-. 日本人類遺伝学会第56回大会第11回東アジア人類遺伝学会 幕張メッセ (シンポジウム12 家族性腫瘍 SY12-7) 11/12/2011.
 19. 吉田輝彦. オミックス時代のがん研究を支える包括的同意に基づくバイオバンク戦略. オミックス医療研究会シンポジウム「先制医療と個別化医療が開く未来」. 理化学研究所 横浜研究所 12/26/2011. (講演)
 20. 相田紘一朗、鈴木孝二、宮川玲奈、鳴海兼太、後藤尚子、五十嵐美徳、大浪俊平、吉田輝彦、青木一教. 制御性T細胞の抑制は、IFN-alpha遺伝子導入による抗腫瘍免疫を増強する. 第71回日本癌学会学術総会. 札幌市教育文化会館 (口演J-1024) 9/19/2012.
 21. 藤田剛、高橋陸宇、千脇史子、柳原五吉、青柳一彦、坂本裕美、深川剛生、片井均、落谷孝広、今野弘之、吉田輝彦、佐々木博己. 腹膜播種におけるびまん性胃癌幹細胞に対するTGF-betaの二元的機能. 第71回日本癌学会学術総会. 札幌市教育文化会館 (English Oral Sessions, E-1130) 9/19/2012.
 22. 千脇史子、浜口哲弥、山田康秀、島田安博、柳原五吉、坂本裕美、吉田輝彦、佐々木博己. 未分化胃がん患者腹水からの新規34がん細胞株および2マウス中皮細胞株の樹立. 第71回日本癌学会学術総会. ロイトン札幌 (示説P-1033) 9/19/2012.
 23. 宮川玲奈、鳴海兼太、鈴木孝二、相田紘一朗、後藤尚子、吉田輝彦、青木一教. 造血幹細胞移植後の腫瘍内免疫寛容環境の抑制はVEGF-D発現による. 第71回日本癌学会学術総会. ロイトン札幌 (示説P-1086) 9/19/2012.
 24. 小野弘恵、千原大、千脇史子、佐々木博己、坂本裕美、吉田輝彦、松尾恵太郎、佐伯宣久. 胃がん・膀胱がん易罹罹患性関連遺伝子PSCA上のミスセンスSNPは胆のうがん細胞においてPSCAのがん抑制機能を減弱させる. 第71回日本癌学会学術総会. ロイトン札幌 (示説P-1275) 9/19/2012.
 25. 前佛均、口羽文、Siew-Kee Low, 清谷一馬、宇野智子、蒔田泰誠、久保充明、平田公一、木村康利、山上裕機、吉田輝彦、坂本裕美、中村祐輔. ゲノムワイド関連解析による膀胱癌発症関連遺伝子およびジェムシタピン副作用関連遺伝子の同定. 第71回日本癌学会学術総会. さっぽろ芸文館 (シンポジウム SST3-7) 9/20/2012.
 26. 鈴木孝二、宮川玲奈、相田紘一朗、後藤尚子、鳴海兼太、吉田輝彦、青木一教. 造血幹細胞移植による抗腫瘍免疫は、ドナー細胞のプライミングの状態により異なる. 第71回日本癌学会学術総会. ロイトン札幌 (English Oral Sessions, E-2094) 9/20/2012.
 27. 大上直秀、野口剛、阿南勝宏、坂本直也、仙谷和弘、浦岡直礼、青木一彦、吉田輝彦、佐々木博己、北野正剛、安井弥. 食道扁平上皮癌に対するAdjuvant therapy高価予測因子としてのサイトケラチン7. 第71回日本癌学会学術総会. 札幌市教育文化会館 (口演J-2137) 9/20/2012.
 28. 玉置将司、青柳一彦、三梨桂子、日月裕司、小松崎理恵、落合淳志、武藤学、千葉勉、吉田輝彦、佐々木博己. 手術標本で認められる人為的に誘導された上皮間質転換癌研究における意味. 第71回日本癌学会学術総会. ロイトン札幌 (示説P-2212) 9/20/2012.
 29. 小松崎理恵、青柳一彦、山田康秀、加藤健、西村公男、玉置将司、三梨桂子、武藤学、吉田輝彦、佐々木博己. 腫瘍特異的CTLの活性化が化学放射線療法感受性例で起きている. 第71回日本癌学会学術総会. ロイトン札幌 (示説P-2218) 9/20/2012.
 30. 西村公男、青柳一彦、千脇史子、小松崎理恵、三梨桂子、武藤学、酒井義治、吉田輝彦、佐々木博己. SIX1は食道扁平上皮癌に

- においてがん幹細胞の自己複製を促進する。第71回日本癌学会学術総会。ロイトン札幌（示説P-2223）9/20/2012.
31. 辰野健二、上田宏生、永江玄太、山本尚吾、辻真吾、園田幸太郎、石川俊平、緑川泰、國土典宏、十時泰、柴田龍弘、吉田輝彦、油谷浩幸。ウイルスキャプチャーシーケンス法を用いたHBV挿入部位とHBVゲノム構造異常の同定。第71回日本癌学会学術総会。ロイトン札幌（示説P-2232）9/20/2012.
 32. 山本由姫、後藤尚子、大浪俊平、三浦慶昭、山本正人、吉田輝彦、青木一教。新規ペプチド・ディスプレイ・アデノウィルス・ライブラリー作製法の検討。第71回日本癌学会学術総会。ロイトン札幌（示説P-2466）9/20/2012.
 33. 菅野康吉、井坪孝浩、羽田恵梨、山口敏和、小杉眞司、田中屋宏爾、吉田輝彦。MLH1およびMSH2遺伝子のexonic splicing enhancer (ESE) element変異とスプライシング異常。第71回日本癌学会学術総会。札幌市教育文化会館(English Oral Sessions, E-3051) 9/21/2012.
 34. 白石航也、國頭英夫、醍醐弥太郎、後藤功一、坂本裕美、吉田輝彦、中村祐輔、横田淳、河野隆志。全ゲノム関連解析による肺腺がん感受性遺伝子座の同定。第71回日本癌学会学術総会。札幌市教育文化会館（口演, J-3124）9/21/2012.
 35. 新井恵史、坂本裕美、市川仁、戸塚裕彦、後藤政広、森泰昌、大浪澄子、中川徹、藤元博行、王凌華、油谷浩幸、吉田輝彦、金井弥栄。腎臓明細胞がんにおける多層的オミックス(エクソーム・メチローム・トランスクリプトーム)解析。第71回日本癌学会学術総会。札幌市教育文化会館（口演, J-3130）9/21/2012.
 36. 山本尚吾、園田幸太郎、辰野健二、上田宏生、永江玄太、石川俊平、緑川泰、國土典宏、吉田輝彦、十時泰、柴田龍弘、油谷浩幸。RNA-seqによる肝臓癌の融合遺伝子検出。第71回日本癌学会学術総会。ロイトン札幌（示説P-3342）9/21/2012.
 37. 岩川麗香、河野隆志、柴田龍弘、十時泰、坂本裕美、吉田輝彦、横田淳。全トランスクリプトームシーケンス法を用いた肺小細胞がんにおける新規融合遺伝子の同定。第71回日本癌学会学術総会。ロイトン札幌（示説P-3343）9/21/2012.
 38. 青柳一彦、三梨桂子、山田康秀、西村公男、玉置将司、小松崎理絵、武藤学、大津敦、吉田輝彦、佐々木博己。遺伝子発現プロファイルを用いた教師無しサブタイプ分類による食道がんの化学放射線療法感受性例の治療前診断。第71回日本癌学会学術総会。ロイトン札幌（示説P-3396）9/21/2012.
 39. 吉田輝彦。ゲノム系情報に基づくがんの個別化医療開発・創薬に関する総論的考察。がんプロシンプジウム「基礎研究を先進がん医療に活かす」。東京理科大学野田校舎。11/30/2012。（基調講演）
 40. 吉田輝彦。第3次対がん10か年総合戦略を振り返って：今後の課題。東海大学大学院医学研究科主催 研究者教養セミナー第2回。東海大学伊勢原校舎1号館。6/11/2013.
 41. 吉田輝彦。次世代シーケンサーを用いたがんの生殖細胞系列ヒトゲノム・遺伝子解析の経験：その様々な側面。第19回日本家族性腫瘍学会学術集会。ランチョンセミナー-1。別府国際コンベンションセンター ビーコンプラザ。7/27/2013
 42. 青柳一彦、三梨桂子、小島隆嗣、矢野友規、西村公男、玉置将司、小松崎理絵、大津敦、吉田輝彦、山田康秀、武藤学、佐々木博己。食道がん治療前生検の遺伝子発現プロファイルを用いた教師無しサブタイプ分類による化学放射線療法感受性予測。第72回日本癌学会学術総会。パシフィコ横浜（口演 J-1046）10/3/2013.
 43. 白石航也、坂本裕美、久保充明、醍醐弥太郎、松尾恵太郎、吉田輝彦、中村祐輔、横田淳、河野隆志。肺腺がん感受性を規定する遺伝要因の解明。第72回日本癌学会学術総会。パシフィコ横浜(シンポジウムS4-2) 10/3/2013.
 44. 牛尼美年子、中島健、関根茂樹、奥山美鈴、三戸沙耶香、坂本裕美、菅野康吉、吉田輝彦。遺伝相談外来の日常診療におけるマイクロサテライト不安定性検査の評価。第72回日本癌学会学術総会。パシフィコ横浜（示説P-1144）10/3/2013.
 45. 新井恵史、坂本裕美、尾野雅哉、高橋順子、宮田彩香、藤元博行、渋谷亜矢子、後藤政広、山田哲司、吉田輝彦、金井弥栄。CpG アイランドメチル化形質腎細胞がんの多層的オミックス解析。第72回日本癌学会学術総会。パシフィコ横浜（口演 J-2096）10/4/2013.
 46. 黒坂功、加藤譲、中村浩実、市川仁、水上達治、鈴木穰、坂本裕美、松本慎吾、吉田輝彦、中釜斉、土原一哉、河野隆志、柴田龍弘。クリニカルシーケンスのためのコンピュータシステム。第72回日本癌学会学術総会。パシフィコ横浜（示説P-2071）10/4/2013.
 47. 三谷幸代、坂本裕美、柴徳生、林泰秀、吉田輝彦、市川仁。RNA シークエンシングによる小児 AML の融合遺伝子探索。第72回日本癌学会学術総会。パシフィコ横浜（示説P-2077）10/4/2013.
 48. 千脇史子、鈴木雅美、澤田祐美、濱口哲弥、山田康秀、島田安博、柳原五吉、坂本裕美、松崎圭祐、上園保仁、吉田輝彦、佐々木博己。マウス腹膜中皮細胞とヒト未分化型胃がん細胞の異種間細胞相互作用系の評価。第72回日本癌学会学術総会。パシフィコ横浜（示説P-2161）10/4/2013.
 49. 鳴海兼太、宮川玲奈、上田亮介、橋本尚佳、吉田輝彦、青木一教。自家造血幹細胞移植後のS100A8 / A9による抗腫瘍免疫の誘導。

- 第72回日本癌学会学術総会. パシフィコ横浜 (示説P-2187) 10/4/2013.
50. 小野弘恵、坂本裕美、吉田輝彦、佐伯宣久. 膵管がんが発現が誘導されるPSCA 遺伝子は正常膵臓のランゲルハンス島で発現している. 第72回日本癌学会学術総会. パシフィコ横浜 (示説P-2282) 10/4/2013.
 51. 山本由姫、三浦和樹、後藤尚子、鳴海兼太、大浪俊平、吉田輝彦、田川雅敏、青木一教. 腫瘍標的リガンドによる腫瘍溶解ウイルスの効果の増強. 第72回日本癌学会学術総会. パシフィコ横浜 (English Oral Sessions E-3037) 10/5/2013.
 52. 青木一教、相田紘一朗、鳴海兼太、宮川玲奈、後藤尚子、橋本尚佳、上田亮介、五十嵐美徳、大浪俊平、吉田輝彦. GITR 抗体とIFN-alpha遺伝子導入による腫瘍内制御性T細胞の減少が、膵がんに対する強力な腫瘍免疫を誘導する. 第72回日本癌学会学術総会. パシフィコ横浜 (English Oral Sessions E-3039) 10/5/2013.
 53. 小松崎理絵、千脇史子、渡辺寛、外村修一、西村公男、玉置将司、青柳一彦、日月裕司、吉田輝彦、佐々木博己. 胸管リンパ液からの食道がん細胞株の樹立. 第72回日本癌学会学術総会. パシフィコ横浜 (示説P-3257) 10/5/2013.
 54. 玉置将司、西村公男、三梨桂子、小松崎理絵、千脇史子、吉田輝彦、坂井義治、武藤学、青柳一彦、佐々木博己. SIX1は治療抵抗性食道癌症例においてTGFB シグナル経路を介したがん幹細胞の自己複製を促進している. 第72回日本癌学会学術総会. パシフィコ横浜 (示説P-3267) 10/5/2013.
 55. 小川俊夫、祖父江友孝、喜多村祐里、今村知明、山本精一郎、吉田輝彦、堀田知光. 国際分類Common Scientific Outline (CSO) を用いたがん研究費の分析:第3次対がん総合戦略研究事業の例. 第72回日本癌学会学術総会. パシフィコ横浜 (示説P-3479) 10/5/2013.
 56. Sakamoto H, Saeki N, Itoh H, Matsuo K, Yamada H, Sugimura H, Ichikawa H, Sasaki H, Yoshida T. Towards the genetics and genomics of diffuse gastric cancer. The 4th JCA-AACR Special Joint Conference. The Latest Advances in Gastric Cancer Research: From Basic Science to Therapeutics. Maihama, Chiba. December 16-18, 2013.
 57. 吉田輝彦. バイオバンク連携に関する論点について~ナショナルセンターバイオバンクネットワーク (NCBN) の例を中心に. 京大病院がんバイオバンクシンポジウム. 京都大学医学部附属病院第一臨床講堂. 2/3/2014.
 58. Iwasaki M, Kasuga Y, Hamada GS, Tsugane S. Comparison of postmenopausal endogenous sex hormones among Japanese, Japanese Brazilians, and non-Japanese Brazilians. XIX IEA World Congress of Epidemiology, Scotland, August 2011.
 59. 山地太樹、岩崎基、笹月静、坂本裕美、吉田輝彦、津金昌一郎. 血漿ビタミンD濃度およびビタミンDレセプター遺伝子多型と大腸腺腫との関連. 第70回日本癌学会学術総会、名古屋. 2011年10月
 60. 小野弘恵、岩崎基、口羽文、大浪澄子、坂本裕美、吉田輝彦、津金昌一郎. 白血球由来DNAのグローバルなメチル化レベルと葉酸代謝に関わる食事・遺伝的要因の関連. 第70回日本癌学会学術総会、名古屋. 2011年10月
 61. 岩崎基、津金昌一郎. 国立がん研究センターにおける分子疫学コホート研究の現状. 第71回日本癌学会学術総会、北海道札幌市、2012年
 62. 山地太樹、岩崎基、笹月静、津金昌一郎. 血中のインスリン関連マーカーと大腸腺腫との関連にみられた性差. 第71回日本癌学会学術総会、北海道札幌市、2012年
 63. 道川武紘、井上真奈美、澤田典絵、岩崎基、田中靖人、島津太一、山地太樹、笹月静、溝上雅史、津金昌一郎. 肝炎ウイルス感染と生活習慣による肝がん発生の予測:多目的コホート研究. 第23回日本疫学会学術総会、大阪府吹田市、2013年
 64. 岩崎基、津金昌一郎. 移民研究から推定されるがん予防効果. 第72回日本癌学会学術総会、神奈川県横浜市、2013年
 65. 尾野雅哉、山田哲司、他. 2DICALによる定量プロテオミクス、日本プロテオーム学会2011年大会、シンポジウム 口演、2011年7月、新潟
 66. 紙田正博、尾野雅哉、山田哲司、他. 2DICALを用いた腰部脊柱管狭窄症のプロテオーム解析、日本プロテオーム学会2011年大会、一般演題 ポスター、2011年7月、新潟
 67. 尾野雅哉、2DICALを用いた疾患関連蛋白質の探索法と臨床研究への応用、第15回薬物動態談話会セミナー、講演、2011年8月、大阪
 68. 尾野雅哉、プロテオームを活用した最先端がん研究、第10期第2回バイオファイナンスギルドセミナー、講演、2011年9月、東京
 69. 尾野雅哉、山田哲司、他. Identifying new therapeutic The discovery of molecular targets for cancer diagnosis and therapy by a proteome platform - 2DICAL、第70回日本癌学会学術総会、口演、2011年10月、名古屋
 70. 山田哲司、尾野雅哉、他. Identifying new therapeutic targets for personalized medicine、第70回日本癌学会学術総会、口演、2011年10月、名古屋
 71. 尾野雅哉、2DICALによる新規がんマーカー探索、第11回バイオメディカル研究会、講演、2011年10月、大阪
 72. 尾野雅哉、プロテオーム解析技術2DICALを

- 用いた新規がん診断・治療法の開発、神戸大学大学院グローバルCOE 平成23年度神戸大学大学院先端医学シリーズ、講義、2011年10月、神戸
73. 下重美樹、尾野雅哉、山田哲司、他 Targeting the WNT signaling pathway、France-Japan Symposium on Cancer Research 2011、口演、2011年11月、東京
74. 尾野雅哉、プロテオーム解析技術「2DICAL」を基盤とした質量分析計による新しいがん診断・治療法の開発、メタボロミクス/プロテオミクスセミナー、講演、2011年11月、大阪
75. 尾野雅哉、プロテオーム解析技術「2DICAL」を基盤とした質量分析計による新しいがん診断・治療法の開発、メタボロミクス/プロテオミクスセミナー、講演、2011年11月、東京
76. Sakuma T, Ono M, Kamita M, Yamada T, et al. Wonder 3: A new computer algorithm for modified protein identification utilizing MS3 multi-tandem mass spectrum. 60th Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics、ポスター、2012年5月、Vancouver, Canada
77. 紙田正博、山田哲司、尾野雅哉、他 2DICALを用いた腰部脊柱管狭窄症のプロテオーム解析、日本プロテオーム学会2012年大会、ポスター、2012年7月、東京
78. Kamita M, Ono M, et al. A New Diagnostic Biomarker for Prostate Cancer Patients Detected by 2DICAL、Hupo 2012 11th Annual World Congress、ポスター、2012年9月、Boston、USA
79. 高倉美智子、紙田正博、山田哲司、尾野雅哉、他 PSAグレーゾーン値前立腺癌患者の新規診断マーカー、第71回日本癌学会学術総会、ポスター、2012年9月、札幌
80. 尾野雅哉、プロテオームのがん診断と治療への応用、生命医薬情報学連合大会、シンポジウム、2012年10月、東京
81. きょう建生、紙田正博、山田哲司、尾野雅哉、他 プロテオミクスを基盤とした脊柱管狭窄症肥厚靱帯のタンパク質局在、第27回日本整形外科学会基礎学術集会、口演、2012年10月、名古屋
82. Ono M, Kamita M, Yamada T. A new diagnostic biomarker for prostate cancer patients revealed by 2DICAL, 9th AACR-JCA Joint Conferences. ポスター、2013年2月、Maui, USA
83. Ono M, Kamita M, Yamada T. Comparative phosphoproteomic analysis of 106 human liver tissues by 2-dimensional image-converted analysis of liquid chromatography and mass spectrometry (2DICAL). 61th Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics, ポスター、2013年6月、Minneapolis, USA
84. Ono M, Kamita M, Yamada T, et al. Phosphoproteomics of human liver cancer analyzed by 2DICAL. Hupo 2013 12th Annual World Congress, 口演、2013年9月、横浜
85. Ono M, Kamita M, Yamada T, et al. Proteomic approach to adenoma-carcinoma sequence of colorectal cancer by 2DICAL. 第72回日本癌学会学術総会、口演、2013年10月、横浜市
86. 小林 隆ら、血清メタボロミクスを用いた新規膵がん診断法。第6回メタボロミクスシンポジウム。2011年10月、大阪。
87. Kobayashi T, et al., Serum metabolomics as the diagnostic application for early diagnosis of pancreatic cancer. Orlando, USA. AGA-DDW2013. 2013.5.18-21.
88. Kobayashi T, et al. Serum Metabolomics as a Screening Method for Pancreatic Cancer. HUP012th Annual World Congress. Yokohama, Japan. 2013. 9.14-18.
- G .知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)
- 特許取得
1. 発明の名称：「酸化修飾タンパク質またはポリペプチドに対する高特異性モノクローナル抗体」
- 発明者：能勢博、橋口朋代、尾野雅哉、山田哲司、廣橋説雄
- 特許日：2009年6月5日
- 特許番号：第4319700号
- 特許権者：株式会社トランスジェニック、国立がん研究センター総長
2. 米国特許
- 発明の名称：「Tumor marker for pancreatic cancer」
- 発明者：尾野雅哉、山田哲司 他
- 特許取得日：2011年9月30日
- 特許番号：US8017732B2
- 出願人：財団法人ヒューマンサイエンス振興財団
3. 欧州特許
- 発明の名称：「New Tumor marker for pancreatic cancer」
- 発明者：尾野雅哉、山田哲司 他
- 特許取得日：2011年12月19日

特許番号：EP2182061A1

無し

出願人：財団法人ヒューマンサイエンス振興財団

1) US 出願番号：US 2012/0058204

Kazufumi Honda, et al. Sep. 7, 2011.

4. 発明の名称：Novel tumor marker for pancreatic cancer

発明者：尾野雅哉、山田哲司、廣橋説雄

特許日：2012年10月12日

特許番号：第 EP2182061 号（欧州）

5. 発明の名称：液体クロマトグラフィーのデータ補正方法

発明者：尾野雅哉、山田哲司、廣橋説雄

特許日：2012年11月2日

特許番号：第 5119405 号

6. 発明の名称：修飾 フィブリノゲンタンパク質またはその免疫原性断片

発明者：尾野雅哉、山田哲司、廣橋説雄

特許日：2012年11月30日

特許番号：第 5140809 号

7. 発明名称：膵臓がんの検査方法および検査キット

発明者：土屋直人、緒方広子、奥坂拓氏、中釜斉

PCT 出願日：H 2 5 年 6 月 2 6 日

出願番号：PCT/JP2013/67508

出願人：国立がん研究センター

8. 発明の名称：-アクチニン-4 遺伝子のコピー数または発現レベルを指標とした膵癌の検出を補助する方法および診断のためのキット

特許番号：第 5391400 号

特許登録日：平成 25 年 10 月 25 日

発明者：本田一文 他 7 名

2. 実用新案登録

無し

3. その他