

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 次世代がん医療創生研究事業  
(英語) Project for Cancer Research and Therapeutic Evolution
- 研究開発課題名： (日本語) 胃癌発生に重要なエピゲノム異常を標的とする配列選択的小分子の開発  
(英語) Development of region-specific small molecules targeting epigenetic aberration critical for gastric carcinogenesis
- 研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人千葉大学大学院医学研究院 教授 金田 篤志  
所属 役職 氏名： (英語) Atsushi Kaneda, Professor, Graduate School of Medicine
- 実施期間： 平成28年 5月25日 ～ 平成29年 3月31日
- 分担研究 (日本語) 消化管腫瘍の標本提供と臨床データ解析  
開発課題名： (英語) Banking of gastrointestinal tumor specimens and analysis of clinical data
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人千葉大学大学院医学研究院 教授 松原久裕  
所属 役職 氏名： (英語) Hisahiro Matsubara, Professor, Graduate School of Medicine, China University
- 分担研究 (日本語) 配列特異的小分子へのエピゲノム修飾阻害剤の融合および小分子大量合成系の確立  
開発課題名： (英語) Conjugation of region-specific small molecules to epigenetic inhibitors and large-scale synthesis of small molecules
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人千葉大学大学院薬学研究院 教授 根本哲宏  
所属 役職 氏名： (英語) Tetsuhiro Nemoto, Professor, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, China University

分担研究 (日本語) 消化管腫瘍の標本提供と病理学的検討

開発課題名: (英語) Banking of gastrointestinal tumor specimens and  
pathological analysis

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東京大学大学院医学系研究科 教授 深山 正久

所属 役職 氏名: (英語) Masashi Fukayama, Professor, Graduate School of Medicine,  
The University of Tokyo

分担研究 (日本語) 配列特異的小分子の設計・合成

開発課題名: (英語) Design and synthesis of region-specific small molecules

研究開発分担者 (日本語) 千葉県がんセンター研究所 所長 永瀬 浩喜

所属 役職 氏名: (英語) Hiroki Nagase, Director, Chiba Cancer Center Research Institute

分担研究 (日本語) エピゲノム修飾阻害剤の改変

開発課題名: (英語) Modification of epigenetic inhibitors

研究開発分担者 (日本語) 京都府公立大学法人京都府立医科大学 教授 鈴木 孝禎

所属 役職 氏名: (英語) Takayoshi Suzuki, Professor, Graduate School of Medical Science,  
Kyoto Prefectural University of Medicine

## II. 成果の概要（総括研究報告）

### <和文>

本研究では、千葉大学先端応用外科の松原久裕教授らのグループ、東京大学人体病理学の深山正久教授らのグループと、臨床腫瘍標本を用いて癌化に重要な分子異常、特にエピゲノム変異およびその誘導分子機構を解明する。そして千葉大学薬学研究院の根本哲弘教授らのグループ、千葉県がんセンター研究所の永瀬浩喜所長らのグループ、京都府立医科大学の鈴木孝禎らのグループと、ドライバーとなりうるエピゲノム変異に対しゲノム領域選択的に阻害するエピゲノム阻害剤/改変剤の開発を行う。

臨床胃癌標本を用いて網羅的 DNA メチル化解析およびエクソン変異解析を行った。胃癌は DNA メチル化情報により複数のサブタイプに明瞭に層別化された。異常メチル化蓄積の多いサブタイプでは、蓄積の少ないサブタイプのほとんどで認める分子異常の特徴を全く認めず、異なる特異的なシグナルの活性化が起きていた。このシグナルの活性化に対し、協調的に発癌に寄与すると考えられる遺伝子変異および DNA 異常メチル化を同定しつつあり、それらはドライバーメチル化標的と考えられた。

それらの DNA 異常メチル化を生理的に誘導するため、EB ウイルスを胃上皮細胞に感染するモデルを利用した。感染後早期にウイルスゲノムにメチル化が誘導されたのち、やや遅れて宿主細胞である胃上皮細胞のゲノムに異常メチル化が誘導されて感染 4 週間以内に完全にメチル化が誘導される。7,000~8,000 個の遺伝子プロモーター領域に異常メチル化が誘導される中、約半数ではプロモーター領域全体が完全にメチル化されることで発現が有意に抑制され、約半数ではプロモーター周囲がメチル化されるのみで転写開始点近傍は非メチル化状態を保ち発現は抑制されなかった。転写開始点近傍の DNA 非メチル化は H3K4me3 や H3K27ac などヒストン活性化マークの存在と、DNA メチル化獲得はヒストン活性化マークの消失と有意に相関した。メチル化誘導に対してヒストン修飾状態に相関するような何等かの DNA メチル化抵抗性因子が存在すると考えられた。脱メチル化酵素 TET2 がメチル化抵抗性因子として作用していた。TET2 が DNA をヒドロキシメチル化する領域と、ウイルス感染後に異常メチル化を獲得する領域は非常に良くオーバーラップし、また TET2 をノックダウンした細胞では異常メチル化に抵抗する領域にも異常メチル化が誘導された。

これらの DNA メチル化獲得領域、ヒストン修飾変化領域に対し、配列特異的に DNA に結合する小分子ピロールイミダゾールポリアミド(PIP)を利用して領域特異的エピゲノム阻害剤を開発する。DNA 異常メチル化について、重要な遺伝子プロモーター領域に特異的に結合する PIP を合成し DNA メチル化酵素を用いた *in vitro* 系で投与すると、PIP 結合領域で特異的に DNA メチル化誘導を阻害した。次に *in cellulo* の実験系で培養細胞に投与し検証したところ、PIP 結合領域で特異的に DNA メチル化誘導を阻害した結果、遺伝子発現のサイレンシングが阻害された。単剤型 PIP が DNA メチル化誘導を領域特異的に阻害し得ることが示唆された。ヒストン修飾変化領域に対する小分子を開発中である。

さらに PIP の大量供給へ向けて新たな合成法の開発を行った。PIP の一般合成法は発煙硝酸など合成のスケールアップに適さない試薬を大量に用いる工程を含み、また再現性に乏しい。従来法を利用した PIP 合成で PIP ライブラリーを合成し供給しつつ、触媒化学を駆使した新規アミド結合構築法を目指し、平成 28 年度はピロール、イミダゾールのモノマー素子、およびダイマー素子の簡便合成法を確立した。

<English>

Cancer arises through accumulation of epigenetic and genetic alterations, and therefore is stratified into several molecular subtypes using comprehensive epigenomic and genomic information. Elucidation of tumorigenic mechanism for each subtype and establishment of specific target therapy are pressing issues for personalized/stratified medicine against cancer, the leading cause of death in our country. In this project, we and groups led by Prof. Hisahiro Matsubara in Chiba University and by Prof. Masashi Fukayama in Tokyo University, will stratify clinical gastric cancer cases into different molecular subtypes focusing on epigenomic and genomic aberrations and elucidate key molecular aberrations in each subtype. We and groups led by Dr. Hiroki Nagase in Chiba Cancer Center, by Prof. Tetsuhiro Nemoto in Chiba University, and by Prof. Takayoshi Suzuki, will develop small molecules that target the key epigenomic aberrations by sequence-specific manner.

Comprehensive DNA methylation analysis and exon sequencing analysis were conducted using clinical gastric cancer specimens. Gastric cancer was classified into molecular subgroups based on DNA methylation alteration. While low-methylation gastric cancer showed mutation of a common gene, that with more frequent methylation lacked the mutation, but showed distinct, specific gene alterations. We performed comprehensive knockdown screening analysis and revealed synergistic effect of these specific alterations with DNA hypermethylation of genes commonly observed in high methylation subgroups. They were considered to be driver methylation genes in the subgroups.

Molecular mechanisms to cause aberrant DNA methylation in gastric epithelial cells were investigated using Epstein-Barr virus (EBV) infection model. Extensive DNA hypermethylation could be induced, as actually observed in clinical EBV+ gastric cancer subgroup. DNA methylation was first induced in viral genome after infection, followed by methylation induction in the genome of host gastric epithelial cells. Dynamic alterations of DNA methylation occurred from lower-CpG peripheral regions and extending to higher-CpG core regions in promoter CpG islands. Histone modification alteration occurred dynamically, in a manner coordinated with DNA methylation alteration. Whereas 7,000-8,000 genes acquired *de novo* DNA methylation in promoter regions, nearly half of those acquired complete methylation of promoter regions with gene silencing and with loss of active histone marks. The other half acquired DNA methylation in the surrounding of promoter regions with gene expression retained and with active histone marks retained or gained. These suggested that epigenomic modifiers to induce *de novo* DNA methylation might be activated during EBV infection, and there might be resistant factors against the modifiers to protect unmethylated status of critical genomic regions. TET2 was found to function as a resistance factor against DNA methylation in gastric epithelial cells. TET2 was repressed by viral transcripts, or due to upregulated human miRNAs targeting *TET2*, and repression of *TET2* contributes to DNA methylation acquisition.

Taking advantage by utilizing small molecules that bind to DNA by sequence-specific manner, so-called pyrrole-imidazole polyamide (PIP), we develop small molecules that can rewrite the accumulated epigenomic aberrations or prevent their accumulations in targeted genomic regions. PIP targeting a specific gene promoter was developed, and could inhibit DNA methylation induction by region-specific manner in an *in vitro* system of DNA methylation induction. When PIP was given to living cells, it could inhibit methylation of the targeted promoter region and silencing of the gene. Small molecules to modify histone modifications are also developed. We also established a novel method of PIP synthesis by based on chemistry of catalysis, to overcome the difficulty to synthesize large volume of PIP molecules.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 16件、国際誌 48件)

1. Matsusaka K\*, Funata S\*, Fukuyo M, Seto Y, Aburatani H, Fukayama M, Kaneda A. Epstein-Barr virus infection induces genome-wide *de novo* DNA methylation in non-neoplastic gastric epithelial cells. *J Pathol*, in press. (\*equal first authors)
2. Takane K, Akagi K, Fukuyo M, Yagi K, Takayama T, Kaneda A. DNA methylation epigenotype and clinical features of NRAS-mutation(+) colorectal cancer. *Cancer Med*, in press.
3. Noguchi R, Yamaguchi K, Ikenoue T, Terakado Y, Ohta Y, Yamashita N, Kainuma O, Yokoi S, Maru Y, Nagase H, Furukawa Y. Genetic alterations in Japanese extrahepatic biliary tract cancer. *Oncology Letters* in press
4. 岡部篤史、金田篤志. エピゲノム解析. 日本臨床 in press
5. Hasegawa N, Oshima M, Sashida G, Matsui H, Koide S, Saraya A, Wang C, Muto T, Takane K, Kaneda A, Shimoda K, Nakaseko C, Yokote K, Iwama A. Impact of combinatorial dysfunctions of Tet2 and Ezh2 on the epigenome in the pathogenesis of myelodysplastic syndrome. *Leukemia*, 31:861-871, 2017. doi: 10.1038/leu.2016.268.
6. Tanaka Y, Suzuki Y, Hamada Y, Nemoto T. Total Synthesis of Fargesine Using a Platinum-Catalyzed Intramolecular Friedel-Crafts-Type C-H Coupling-Allylic Amination Cascade. *Heterocycles*. 2017, 95, 243-250.
7. Inoue N, Nakano S, Harada S, Hamada Y, Nemoto T. Synthetic Study of Dragamcidin E: Construction of the Core Structure Using Pd-Catalyzed Cascade Cyclization and Rh-Catalyzed Aminoacetoxylation. *Journal of Organic Chemistry*. 2017, 82, 2787-2793.
8. Gao T, Lau BE, Yamaguchi T, Hanari N, Gunji H, Kano M, Matsubara H, Hayashi H. Experimental analyses of the cavitation generated by ultrasonically activated surgical devices. *SURGERY TODAY*. 2017, 47, 1, 122-129.
9. 藏田能裕, 当間雄之, 大平学, 松原久裕, 織田成人. 心室細動(VF)による心停止後ケア中に穿孔をきたした進行大腸癌の1例. 日本腹部救急医学会雑誌. 2017, 37, 3, 417-420.
10. Shiga N, Takayanagi S, Muramoto R, Murakami T, Qin R, Suzuki Y, Shinohara K, Kaneda A, Nemoto T. Synthesis of pyrrole-imidazole polyamide oligomers based on a copper-catalyzed cross-coupling strategy. *Bioorg Med Chem Lett* 2017 Mar 29 published on line. doi: 10.1016/j.bmcl.2017.03.052.
11. Kano M, Hanari N, Gunji H, Hayano K, Hayashi H, Matsubara H. Is "functional end-to-end anastomosis" really functional? A review of the literature on stapled anastomosis using linear staplers. *Surgery Today*. 2017, 47, 1, 1-7.
12. Shuto K, Kono T, Akutsu Y, Uesato M, Mori M, Matsuo K, Kosugi C, Hirano A, Tanaka K, Okazumi S, Koda K, Matsubara H. Naso-esophageal extraluminal drainage for postoperative anastomotic leak after thoracic esophagectomy for patients with esophageal cancer. *Diseases of the Esophagus*. 2017, 30, 3, 1-9.

13. 篠原憲一、金田篤志. ゲノム領域選択的なエピゲノム制御アプローチ. *Medical Science Digest* 43 72-75 2017
14. Maru Y, Tanaka N, Ohira M, Itami M, Hippo Y and Nagase H. Identification of Novel Mutations in Japanese Ovarian Clear Cell Carcinoma Patients using Optimized Targeted NGS for Clinical Diagnosis. *Gynecologic Oncology* 2016 Dec 8. pii: S0090-8258(16)31614-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.11.045. [Epub ahead of print].
15. 金田篤志、眞野恭伸. エピジェネティクスと癌. *アンチ・エイジング医学* 12 752-7 2016
16. Shinohara K, Yoda N, Takane K, Watanabe T, Fukuyo M, Fujiwara K, Kita K, Nagase H, Nemoto T, Kaneda A. Inhibition of DNA methylation at the MLH1 promoter region using pyrrole-imidazole polyamide. *ACS Omega*, 1:1164-72, 2016.
17. 浦辺雅之、金田篤志. エピゲノムで胃がん発生を俯瞰する. *実験医学* 34 1589-92 2016
18. 金田篤志. ゲノム情報・ゲノム修飾情報とがん医療. *千葉県医師会医学会誌* 13 56-62 2016
19. Kano H, Takayama T, Midorikawa Y, Nagase H. Promoter hypomethylation of RAR-related orphan receptor  $\alpha$  1 is correlated with unfavorable clinicopathological features in patients with colorectal cancer. *BioScience Trends*. 2016; 10(3):202-209.
20. Lin J, Hiraoka K, Watanabe T, Kuo T, Shinozaki Y, Takatori A, Koshikawa N, Chandran A, Otsuki J, Sugiyama H, Horton P and Nagase H. Identification of Binding Targets of a Pyrrole-Imidazole Polyamide KR12 in the LS180 Colorectal Cancer Genome. *Plos One* 11(10): e0165581 2016.
21. Sheikh A, Takatori A, Hossain MS, Hasan MK, Tagawa M, Nagase H, Nakagawara A. Unfavorable neuroblastoma prognostic factor NLRR2 inhibits cell differentiation by transcriptional induction through JNK pathway. *Cancer Science* 2016;107(9):1223-32.
22. Namba-Fukuyo H, Funata S, Matsusaka K, Fukuyo M, Rahmutulla B, Mano Y, Fukayama M, Aburatani H, Kaneda A. TET2 functions as a resistance factor against DNA methylation acquisition during Epstein-Barr virus infection. *Oncotarget*, 7:81512-26, 2016.
23. Ohira G, Miyauchi H, Narushima K, Kagaya A, Mutou Y, Saitou H, Hayano K, Matsubara H. Predicting difficulty in extending the ileal pouch to the anus in restorative proctocolectomy: investigation of a simple predictive method using computed tomography. *Colorectal Disease*. 2017, 19, 1, 34-38.
24. Matsusaka K, Ushiku T, Urabe M, Fukuyo M, Abe H, Ishikawa S, Seto Y, Aburatani H, Hamakubo T, Kaneda A, Fukayama M. Coupling CDH17 and CLDN18 Markers for Comprehensive Membrane-targeted Detection of Human Gastric Cancer. *Oncotarget*, 7:64168-81, 2016.
25. Abe H, Morikawa T, Saito R, Yamashita H, Seto Y, Fukayama M. In Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma a high density of CD66b-positive tumor-associated neutrophils is associated with intestinal-type histology and low frequency of lymph node metastasis. *Virchows Arch*. 2016, 468(5), 539-48.

26. Ichimura T, Abe H, Morikawa T, Yamashita H, Ishikawa S, Ushiku T, Seto Y, Fukayama M. Low density of CD204-positive M2-type tumor-associated macrophages in Epstein-Barr virus-associated gastric cancer: a clinicopathologic study with digital image analysis. *Hum Pathol*. 2016, 56, 74-80.
27. Gunji H, Horibe D, Uesato M, Kano M, Hayano K, Hanari N, Kawahira H, Hayashi H, Matsubara H. Gastric Resection Under Retroflexed Endoscopic Guidance: A Reliable Procedure for Totally Laparoscopic Subtotal Gastrectomy. *Digestive Surgery*. 2016, 34, 1, 12-17.
28. Otsuka R, Kano M, Hayashi H, Hanari N, Gunji H, Hayano K, Matsubara H. Probable IgG4-related sclerosing disease presenting as a gastric submucosal tumor with an intense tracer uptake on PET/CT: a case report. *Surgical Case Report*. 2016, 2, 33, open acces.
29. Takane K, Matsusaka K, Ota S, Fukuyo M, Yue Y, Nishimura M, Abe H, Sakai E, Matsushita K, Miyauchi H, Fukayama M, Aburatani H, Nakatani Y, Takayama T, Matsubara H, Akagi K, Kaneda A. Two subtypes of colorectal tumor with distinct molecular features in familial adenomatous polyposis. *Oncotarget*, 7:84003-16, 2016.
30. Funata S, Fukayama M, Kaneda A. De novo methylation in cancer. *In: Encyclopedia of Life Sciences (eLS)*. John Wiley & Sons, Ltd: Chichester. doi: 10.1002/9780470015902.a0026465
31. Matsusaka K, Ishikawa S, Nakayama A, Ushiku T, Nishimoto A, Urabe M, Kaneko N, Kunita A, Kaneda A, Aburatani H, Fujishiro M, Seto Y, Fukayama M. Tumor Content Chart-Assisted HER2/CEP17 Digital PCR Analysis of Gastric Cancer Biopsy Specimens. *PLoS One*, 11:e0154430, 2016.
32. Obinata D, Takayama K, Fujiwara K, Suzuki T, Tsutsumi S, Fukuda N, Nagase H, Fujimura T, Urano T, Homma Y, Aburatani H, Takahashi S and Inoue S. Targeting Oct1 genomic function inhibits androgen receptor signaling and castration-resistant prostate cancer growth" *Oncogene* 2016 35, 6350–6358; doi:10.1038/onc.2016.171; published online 6 June 2016
33. Kita K, Sugita K, Sato C, Sugaya S, Kaneda, A. Extracellular Release of Annexin A2 is Enhanced upon Oxidative Stress Response via the p38 MAPK Pathway after Low-Dose X-Ray Radiation. *Radiat Res*, 186: 79-91, 2016.
34. Koda K, Miyauchi H, Kosugi C, Kaiho T, Takiguchi N, Kobayashi S, Maruyama T, Matsubara H "Tumor 5-FU-related mRNA Expression and Efficacy of Oral Fluoropyrimidines in Adjuvant Chemotherapy of Colorectal Cancer. *Anticancer Research*. 2016, 36, 10, 5325-5331.
35. Nishigori T, Miyata H, Okabe H, Toh Y, Matsubara H, Konno H, Seto Y, Sakai Y. Impact of hospital volume on risk-adjusted mortality following oesophagectomy in Jap. *British Journal of Surgery*. 2016, 103, 13, 1880-1886.
36. Kobayashi S, Hoshino T, Hiwasa T, Satoh M, Rahmutulla B, Tsuchida S, Komukai Y, Tanaka T, Matsubara H, Shimada H, Nomura F, Matsushita K. Anti-FIRs (PUF60) auto-antibodies are detected in the sera of early-stage colon cancer patients. *Oncotarget*. 2016, 7, 50, 82493-82503.

37. Matsumoto Y, Kano M, Akutsu Y, Hanari N, Hoshino I, Murakami K, Usui A, Suito H, Takahashi M, Otsuka R, Xin H, Komatsu A, Iida K, Matsubara H. Quantification of plasma exosome is a potential prognostic marker for esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Rep*. 2016, 36, 5, 2535-2543.
38. 松原久裕. 食道がんにおける血中PD-1, PD-L1, PD-L2の有用性. 生命の科学. 2016, 67, 5, 472-473.
39. 確井彰大, 阿久津泰典, 河野世章, 上里昌也, 村上健太郎, 太田拓実, 羽成直行, 加野将之, 松本泰典, 高橋理彦, 水藤広, 大塚亮太, 松原久裕. 食道アカラシア術後再発に対して腹腔鏡下根治術を施行した1例. 千葉医学雑誌. 2016, 92, 5, 189-192.
40. Sakai E, Fukuyo M, Matsusaka K, Ohata K, Doi N, Takane K, Matsushashi N, Fukushima J, Nakajima A, Kaneda A. TP53 mutation at early stage of colorectal cancer progression from two types of laterally spreading tumors. *Cancer Sci*, 107:820-7, 2016.
41. Saito R, Abe H, Kunita A, Yamashita H, Seto Y, Fukayama M. Overexpression and gene amplification of PD-L1 in cancer cells and PD-L1+ immune cells in Epstein-Barr virus-associated gastric cancer: the prognostic implications. *Mod Pathol*. 2016, 30(3):427-439
42. Saju P, Murata-Kamiya N, Hayashi T, Senda Y, Nagase L, Noda S, Matsusaka K, Funata S, Kunita A, Urabe M, Seto Y, Fukayama M, Kaneda A, Hatakeyama M. Host SHP1 phosphatase antagonizes Helicobacter pylori CagA and can be downregulated by EBV. *Nat Microbiol*, 1:16026, 2016.
43. Fujimoto M, Mano Y, Anai M, Yamamoto S, Fukuyo M, Aburatani H, Kaneda A. Epigenetic alteration to activate Bmp2-Smad signaling in Raf-induced senescence. *World J Biol Chem*, 7:188-205, 2016.
44. Yamada S, Kamada T, Ebner DK, Shinoto M, Terashima K, Isozaki Y, Yasuda S, Makishima H, Tsuji H, Tsujii H, Isozaki T, Endo S, Takahashi K, Sekimoto M, Saito N, Matsubara H. Carbon-Ion Radiation Therapy for Pelvic Recurrence of Rectal Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*. 2016, 96, 1, 93-101.
45. Suzuki Y, Tanaka Y, Nakano S, Dodo K, Yoda N, Shinohara K, Kita K, Kaneda A, Sodeoka M, Hamada Y, Nemoto T. Platinum-Catalyzed Friedel-Crafts-Type C-H Coupling-Allylic Amination Cascade to Synthesize 3,4-Fused Tricyclic Indoles. *Chemistry*, 22:4418-21, 2016.
46. Sazuka T, Akai T, Uesato M, Horibe D, Kuboshima M, Kitabayashi H, Matsunaga A, Kagaya A, Muto Y, Takeshita N, Maruyama T, Miyazawa Y, Shuto K, Shiratori T, Kono T, Akutsu Y, Hoshino I, Matsubara H. Assessment for diagnosis of lymph node metastasis in esophageal cancer using endoscopic ultrasound elastography. *Esophagus*. 2016, 13, 3, 254-263.
47. 阿久津泰典, 松原久裕. 術前CRTを施行した食道扁平上皮癌の予後不良因子の解析と今後の課題. 癌の臨床. 2016, 62, 4, 199-204.
48. 松原久裕. 食道癌の集学的治療における個別化の現状と展望. 癌の臨床. 2016, 62, 4, 171-176.
49. Kato H, Kitagawa Y, Kuwano H, Toh Y, Kusano M, Oyama T, Muto M, Takeuchi H, Doki Y, Naomoto Y, Nemoto K, Matsubara H, Miyazaki T, Yanagisawa A, Uno T, Kato K, Yoshida M, Kawakubo H, Booka E, Nakajima M, Kaneko K, Shiotani A. Neo-adjuvant



- therapy or definitive chemoradiotherapy can improve laryngeal preservation rates in patients with cervical esophageal cancer. A Japanese nationwide survey. *Esophagus*. 2016, 13, 3, 276-282.
50. 松原久裕. 食道癌取り扱い規約改訂(第 11 版)の要点. 臨床外科. 2016, 71, 9, 1050-1055.
  51. Ishige T, Nishimura M, Satoh M, Fujimoto M, Fukuyo M, Semba T, Kado S, Tsuchida S, Sawai S, Matsushita K, Togawa A, Matsubara H, Kaneda A, Nomura F. Combined Secretomics and Transcriptomics Revealed Cancer-Derived GDF15 is Involved in Diffuse-Type Gastric Cancer Progression and Fibroblast Activation. *Sci Rep*, 6:21681, 2016.
  52. 永瀬浩喜 「がんのエピジェネティクス研究の進歩」 *臨床免疫・アレルギー科*, 65 (4) : 345 - 350, 2016 (2016 年 4 月 25 日)
  53. Tachimori Y, Ozawa S, Fujishiro M, Matsubara H, Numasaki H, Oyama T, Shinoda M, Toh Y, Udagawa H, Uno T. Comprehensive Registry of Esophageal Cancer in Japan, 2009. *Esophagus*. 2016, 13, 2, 110-137.
  54. Tachimori Y, Ozawa S, Numasaki H, Matsubara H, Shinoda M, Toh Y, Udagawa H, Fujishiro M, Oyama T, Uno T. Efficacy of lymph node dissection for each station based on esophageal tumor location. *Esophagus*. 2016, 13, 2, 138-145.
  55. Toh Y, Kitagawa Y, Kuwano H, Kusano M, Oyama T, Muto M, Kato H, Takeuchi H, Doki Y, Naomoto Y, Nemoto K, Matsubara H, Miyazaki T, Yanagisawa A, Uno T, Kato K, Yoshida M, Kawakubo H, Booka E. A nation-wide survey of follow-up strategies for esophageal cancer patients after a curative esophagectomy or a complete response by definitive chemoradiotherapy in Japan. *Esophagus*. 2016, 13, 2, 173-181.
  56. Kawahira H, Okazumi S, Uesato M, Hanari N, Akutsu Y, Hiruta N, Matsubara H, Katoh R. A case of squamous cell carcinoma initially diagnosed as cN4 with diffuse lymph node swelling which disappeared after the eradication of Helicobacter pylori. *Esophagus*. 2016, 13, 2, 215-219.
  57. Isozaki T, Fujita M, Yamada S, Imadome K, Shoji Y, Yasuda T, Nakayama F, Imai T, Matsubara H. Effects of carbon ion irradiation and X-ray irradiation on the ubiquitylated protein accumulation. *Int J Oncol*. 2016, 49, 1, 144-152.
  58. 菅本祐司, 丸山哲郎, 花井禎, 清水勇樹, 木村正幸, 福長徹, 田崎健太郎, 豊住武司, 武藤靖英, 川島弘之, 前岡瑛里, 大森一彦, 藤本肇, 窪田吉敏, 江口正信, 松原久裕. 腹腔鏡補助下手術にて根治が得られた魚骨穿通による直腸 S 状部膀胱瘻の 1 例. 千葉医学雑誌. 2016, 92, 4, 137-142.
  59. 松原久裕. 食道癌手術における縦隔リンパ節郭清のコツ. 胸部外科. 2016, 69, 9, 744-745.
  60. Sakai E, Fukuyo M, Ohata K, Matsusaka K, Doi N, Mano Y, Takane K, Abe H, Yagi K, Matsuhashi N, Fukushima J, Fukayama M, Akagi K, Aburatani H, Nakajima A, Kaneda A. Genetic and epigenetic aberrations occurring in colorectal tumors associated with serrated pathway. *Int J Cancer* 138: 1634-44, 2016.
  61. 藤也寸志, 松原久裕. 食道外科における NCD データの有効活用. 消化器外科. 2016, 39, 6, 899-906.

62. Kaneda A, Nonaka A, Fujita T, Yamanaka R, Fujimoto M, Miyazono K, Aburatani H. Epigenomic regulation of Smad1 signaling during cellular senescence induced by Ras activation. *Methods Mol Biol* 1344:341-53, 2016.
63. 松原久裕. 開始された予期しない医療事故死亡事例の報告制度. 日本外科学会雑誌. 2016, 117, 3, 157.
64. Watanabe T, Shinohara K, Shinozaki Y, Uekusa S, Wang X, Koshikawa N, Hiraoka K, Inoue T, Lin J, Bando T, Sugiyama H and Nagase H. Double  $\beta$ -alanine substitutions incorporated in 12-ring pyrrole-Imidazole Polyamides for lengthened DNA minor groove recognition. *Advanced Techniques in Biology & Medicine*. 2016, 4:175 doi:10.4172/2379-1764.1000175..

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Design and Screening of an  $\sigma$ -Substituted Anilide Library for Histone Lysine Demethylase Inhibitors, ポスター, Pattaporn JAIKHAN、伊藤幸裕、鈴木孝禎, 日本薬学会第 137 年会, 2017/3/27, 国内.
2. リシン特異的脱メチル化酵素 LSD1 を標的とした創薬研究, 口頭, 鈴木孝禎, 日本薬学会第 137 年会, 2017/3/26, 国内.
3. Pd 触媒によるカスケード反応を利用した(-)-Aurantioclavine の合成研究, 口頭, 仲野駿一、濱田康正、根本哲宏, 日本薬学会第 137 年会, 2017/3/25, 国内.
4. 銅触媒クロスカップリング反応によるピロールイミダゾールポリアミド(PIP)新規合成法の開拓, ポスター, 村上資, 滋賀直樹, 高柳志穂理, 村元理佐, Rui Qin, 鈴木雄太, 篠原憲一, 金田篤志, 根本哲宏, 日本薬学会第 137 年会, 2017/3/25, 国内.
5. Targeting Histone Lysine Demethylases for Cancer Therapy, 口頭, 鈴木孝禎, 2017 Queenstown Molecular Biology Meetings, 2017/3/16, 国外.
6. イントロダクションとミトコンドリア関連疾患, 口演, 永瀬浩喜, かずさ DNA 研究所連携交流会、千葉県木更津市、2017/03/13, 国内
7. Epstein-Barr virus-associated gastric cancer, 口頭, Masashi Fukayama, 第 89 回日本胃癌学会, 2017/3/10, 国内
8. Synthesis of 3,4-Fused Tricyclic Indoles, 口頭, Tetsuhiro Nemoto, Department of Chemistry, National Taiwan Normal University, Taiwan, 2017/3/10, 国外.
9. スフェア培養を用いたがん幹細胞が有する悪性形質獲得機構の解明, 口演, 下里 修、早田浩明、松下雅司、内海京寛、森祐輔、筆宝義隆、永瀬浩喜、尾崎俊文 第 16 回日本再生医療学会総会. 宮城県仙台市 2017/03/09, 国内
10. Synthetic study of dragnacidin E: Construction of the core structure using Pd-catalyzed cascade cyclization and Rh-catalyzed aminoacetoxylation, ポスター, Naoya Inoue, Shun-ichi Nakano, Shingo Harada, Yasumasa Hamada, Tetsuhiro Nemoto, The 2<sup>nd</sup> Symposium of Chiral Material Science 2017, 2017/3/8, 国内.

11. Pyrrole-imidazole polyamide conjugates targeting the cancer genome,口演、永瀬浩喜, 平成28年度 日本大学学部連携研究推進シンポジウム新規バイオ医療ピロール・イミダゾール (PI) ポリアミドの創薬開発 国際シンポジウム, 東京都千代田区, 2017/02/24, 国内
12. Epigenetic driver of tumorigenesis in gastrointestinal cancer. International symposium for the drug-discovery of the pyrrole-imidazole polyamides as novel biomedicines. 口頭, Atsushi Kaneda, Keisuke Matsusaka, Eiji Sakai, Kenichi Shinohara, Natsumi Yoda, Hiroki Nagase, Tetsuhiro Nemoto, Kokiladevi Alagaraswamy, Takayoshi Suzuki, Masaki Fukuyo, Atsushi Okabe, Kiyoko Takane, Sayaka Funata, Hiroe Namba. 2017/2/24, 東京, 国内
13. Inhibition of DNA methylation at the MLH1 promoter region using PI polyamide. International symposium for the drug-discovery of the pyrrole-imidazole polyamides as novel biomedicines, ポスター, Kenichi Shinohara, Natsumi Yoda, Kiyoko Takane, Takayoshi Watanabe, Masaki Fukuyo, Kyoko Fujiwara, Kazuko Kita, Hiroki Nagase, Tetsuhiro Nemoto, Atsushi Kaneda. Nihon University Interfaculty Symposium: International symposium for the drug-discovery of the pyrrole-imidazole polyamides as novel biomedicines, 日本大学桜門会館(東京都千代田区), 2017/2/24, 国内.
14. Target epigenetic regulation using Pyrrole-imidazole polyamide conjugates,口演, 永瀬浩喜. RIKEN Epigenetics in TsukubaRecent Advances in Epigenetic Engineering,茨城県つくば市 2017/02/17,国内
15. 環境因子により後天的に獲得するゲノム修飾と発癌. 口頭. 金田篤志. 第10回ちば Basic & Clinical Research Conference 2017/2/4, ガーネットホール (千葉県・千葉市).
16. Analysis of allele specific expression in esophageal squamous cell carcinoma with combination of exome sequencing and mRNA Sequencing, ポスター発表, Masahiko Takahashi, Hirofumi Nakaoka, Yasunori Akutsu, Naoyuki Hanari, Kentaro Murakami, Masayuki Kano, Yasunori Matsumoto, Ryota Otsuka, Nobufumi Sekino, Masaya Yokoyama, Itsuro Inoue, Hisahiro Matsubara, AACR Precision Medicine Series: Opportunities and Challenges of Exploiting Synthetic Lethality in Cancer, 2017/1/6, 国外.
17. miRNAs regulated cancer metastasis in esophageal squamous cell carcinoma, ポスター発表, Masayuki Kano, Hisahiro Matsubara, Takahashi Masahiko, AACR Precision Medicine Series: Opportunities and Challenges of Exploiting Synthetic Lethality in Cancer, 2017/1/6, 国外.
18. 国際リスク分類システムと連携した神経芽腫分子生物学的データベースの構築と高リスク神経芽腫のゲノム解析,口演, 大平美紀、上條岳彦、瀧本哲也、中澤温子、松本公一、七野浩之、菱木知郎、家原知子、中村洋子、永瀬浩喜、米田光宏、福島敬、田尻達郎、中川原章, 第58回日本小児血液・がん学会学術集会, 東京都品川区, 2016/12/15, 国内
19. 難治性神経芽腫のゲノム・エピゲノム統合解析,口演, 大平美紀、巽康年、中村洋子、龍野健二、堤修一、山本尚吾、永江玄太、Claire Renard-Guillet, 杉野隆一、永瀬浩喜、上條岳彦、油谷浩幸、中川原章, 第58回日本小児血液・がん学会学術集会, 東京都品川区, 2016/12/15, 国内
20. MYCN 遺伝子を標的とした PI ポリアミド DNA アルキル化剤の抗腫瘍活性と安全性,口演, 高取敦志、養田裕行、井上貴博、渡部隆義、越川信子、若菜茂晴、永瀬浩喜, 第58回日本小児血液・がん学会学術集会, 東京都品川区, 2016/12/15, 国内

21. DNA 異常高メチル化を呈する胃癌サブタイプにおける TET2 発現低下と DNA メチル化獲得機構の解明、ポスター、福世（南波）宏枝、船田さやか、松坂恵介、福世真樹、ラヒムトラ バハテヤリ、眞野恭伸、深山正久、油谷浩幸、金田篤志、第 39 回日本分子生物学会、神奈川県横浜市、2016 年 11 月 30 日-12 月 2 日、国内
22. 癌における DNA 異常メチル化に伴うクロマチン構造変化、ポスター、岡部篤史、船田さやか、南波宏枝、松坂恵介、福世真樹、金田篤志、第 39 回日本分子生物学会年会、神奈川県横浜市、2016/12/2、国内
23. 顕著なエピゲノム変化を伴う胃癌サブタイプにおけるエンハンサー活性化を介した遺伝子発現制御、ポスター、浅川悠太、岡部篤史、船田さやか、南波宏枝、松坂恵介、福世真樹、金田篤志、第 39 回日本分子生物学会、神奈川県横浜市、2016 年 11 月 30 日-12 月 2 日、国内
24. JAG1-Notch シグナルの活性化による *Ras/Raf* 誘導性早期細胞老化の誘導機構、口頭 and ポスター、眞野恭伸、山中遼太、油谷浩幸、金田篤志、第 39 回日本分子生物学会年会、横浜、2016 年 11 月 30 日-12 月 2 日、国内
25. DNA 結合小分子 PI ポリアミドによる選択的 DNA メチル化阻害、ポスター、依田夏美、篠原憲一、根本哲宏、渡部隆義、永瀬浩喜、喜多和子、金田篤志、第 39 回日本分子生物学会年会、神奈川県横浜市、2016/12/01、国内
26. アルキル化ピロールイミダゾールポリアミド化合物による PDL1 発現抑制、ポスター、服部あすか、平岡桐子、Jaison Lin、篠崎喜脩、養田裕行、井上貴博、渡部隆義、高取敦志、越川信子、永瀬浩喜、第 39 回日本分子生物学会年会、神奈川県横浜市、2016/12/02、国内
27. ヒドラジン構造を持つペプチド性 LSD1 阻害薬の創製、ポスター、伊藤幸裕、栗飯原圭佑、Paolo Mellini、東條敏史、太田庸介、津元裕樹、Viswas Raja Solomon、Peng Zhan、鈴木美紀、小笠原大介、重永章、猪熊翼、中川秀彦、宮田直樹、水上民夫、大高章、鈴木孝禎、第 34 回メディシナルケミストリーシンポジウム、2016/12/1、国内。
28. 触媒的不斉アジリジン化を利用した(-)-Aurantioclavine の合成研究、ポスター、仲野駿一、濱田康正、根本哲宏、第 9 回有機触媒シンポジウム、2016/12/1、国内。
29. 上部消化管癌治療の新たな展開、口頭、松原久裕、第 9 回大阪上部消化管外科セミナープログラム、2016/11/30、国内。
30. Selective targeting the PIK3CA mutant sequence by Pyrrole Imidazole polyamide seco-CBI conjugates in cervical cancer、ポスター、Sakthisri Krishnamurthy、高取敦志、養田裕行、平岡桐子、井上貴博、篠崎喜脩、渡部隆義、越川信子、永瀬浩喜、第 39 回日本分子生物学会年会、神奈川県横浜市、2016/11/30、国内
31. 神経芽腫関連遺伝子 Lmo3 と Hen2 は、協調的に機能してマウスにおけるス東証の発症に関与している。ポスター、磯貝恵理子、奥村和弘、齋藤慈、吉澤康博、宗形春花、伊藤恭子、丹藤創、大平美紀、原口精輝、中川原章、伏木信次、永瀬浩喜、若林雄一、第 39 回日本分子生物学会年会、神奈川県横浜市、2016/11/30、国内
32. Synthesis of 3,4-Fused Tricyclic Indoles、口頭、Tetsuhiro Nemoto、Chulabhorn Research Institute, Thailand, 2016/11/30、国外。
33. Synthesis of 3,4-Fused Tricyclic Indoles、口頭、Tetsuhiro Nemoto、Department of Chemistry, Kasetsart University, Thailand, 2016/11/29、国外。

34. Synthesis of 3,4-Fused Tricyclic Indoles, 口頭, Tetsuhiro Nemoto, Department of Chemistry, Mahidol University, Thailand, 2016/11/28, 国外.
35. 予防できたり、リスクを減らしたりできるガンについて,口演, 永瀬浩喜, 県立松尾高校予防できたり、リスクを減らしたりできるガンについて,口演,永瀬浩喜, 県立松尾高校講義,千葉県山武市 2016/11/24,国内
36. 発がんに関わるエピゲノム異常誘導因子としての病原体の意義, 口頭, 松坂恵介, 金田篤志, 日本環境変異原学会第 45 回大会, 茨城県つくば市, 2016/11/17-11/18, 国内
37. 化学の力で難治性疾患に挑む ～エピジェネティクス創薬化学～, 口頭, 鈴木孝禎, 第 6 回 CSJ 化学フェスタ 2016, 2016/11/16, 国内.
38. 地方自治体がん研究所の一取り組み,口演, 永瀬浩喜, 臨床研究所 みらいシンポジウム,神奈川県横浜市,2016/11/10,国内
39. Dragmacidin E の合成研究, ポスター, 井上直也, 仲野駿一, 濱田康正, 根本哲宏, 第 42 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2016/11/7, 国内.
40. 白金触媒による分子内フリーデルークラフツ型アルキル化—アリル位アミノ化カスケード反応を鍵工程とするファルゲシンの合成研究, ポスター, 田中唯人, 鈴木雄太, 濱田康正, 根本哲宏, 第 42 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2016/11/7, 国内.
41. ゲノム情報・ゲノム修飾情報とがん医療. 口頭. 金田篤志. 千葉県医師会医学会 第 17 回学術大会 2016/11/3 ホテルポートプラザちば (千葉県・千葉市) 国内
42. 抗がん剤の進歩・最新の話,口演,永瀬浩喜, 第 15 回 県民公開セミナー,千葉市中央区 2017/10/29,国内
43. 有機合成化学と基礎医学の連携を基盤とした創薬化学研究, 口頭, 根本哲宏, 第 1 回黒潮カンファレンス, 2016/10/22, 国内.
44. 前向きコホート研究による胃がん高リスク群でのアミノ酸変化を伴う多型の解析,ポスター, 滝口伸浩、中村洋子、三上春夫、永瀬浩喜, 第 54 回日本癌治療学会学術集会,神奈川県横浜市,2016/10/22,国内
45. Chemical Control of Epigenetics for Cancer Therapy ~Discovery of Histone Lysine Demethylase Inhibitors with Anticancer Activity~, 口頭, 鈴木孝禎, Chung-Ang University Center for Metareceptome Research 2016 International Symposium, 2016/10/17, 国外.
46. Critical DNA hypermethylation in gastrointestinal cancer and its region-specific inhibition by small-molecule compound. 口頭. 金田篤志. 第 75 回日本癌学会学術総会 パンフィコ横浜 (神奈川県・横浜市) 2016/10/7 国内
47. Epstein-Barr ウイルス感染による異常 DNA メチル化誘導に伴うクロマチン構造変化、口頭、岡部篤史、船田さやか、南波宏枝、松坂恵介、福世真樹、金田篤志、第 75 回 日本癌学会学術総会、神奈川県横浜市、2016 年 10 月 6 日-8 日、国内
48. Chromatin structural change during aberrant DNA methylation induction by Epstein-Barr virus infection、口頭、Atsushi Okabe, Sayaka Funata, Hiroe Namba-Fukuyo, Keisuke Matsusaka, Masaki Fukuyo, Atsushi Kaneda、第 75 回日本癌学会学術総会、神奈川県横浜市、2016/10/7、国内
49. Unique genetic and epigenetic features of gastric cancer subtypes with high-methylation or Epstein Barr virus infection, 口頭, Keisuke Matsusaka, Yasunobu Mano, Masaki Fukuyo,

- Masayuki Urabe, Bahityar Rahmutulla, Hiroyuki Aburatani, Yasuyuki Seto, Masashi Fukayama, Atsushi Kaneda. 第 75 回日本癌学会学術総会, 神奈川県横浜市, 2016/10/06-10/8, 国内.
50. Epigenetic alteration in oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC) and its association with Human papilloma virus (HPV) infection, ポスター, Takuya Nakagawa, Keisuke Matsusaka, Kiyoshi Misawa, Kiyoko Takane, Masaki Fukuyo, Ken-ichi Shinohara, Satoshi Ota, Naoki Kunii, Daiju Sakurai, Toyoyuki Hanazawa, Yukio Nakatani, Yoshitaka Okamoto, Atsushi Kaneda, 第 75 回日本癌学会学術総会, 神奈川県横浜市, 2016/10/07, 国内.
51. Accumulation of DNA methylation along with carcinogenic process in stomach and esophagogastric junction. ポスター, 浦辺雅之、松坂恵介、牛久哲男、福世真樹、山下裕玄、瀬戸泰之、深山正久、金田篤志. 第 75 回日本癌学会学術総会, 神奈川県横浜市, 2016/10/06-10/8, 国内.
52. DNA methylation epigenotype and clinical features of NRAS-mutation(+) colorectal cancer. 口頭, 高根希世子、福世真樹、八木浩一、赤木究、金田篤志. 第 75 回日本癌学会学術総会, 神奈川県横浜市, 2016/10/7, 国内.
53. Targeted epigenetic activation of genes by LSD1 inhibitor conjugated to Pyrrole Imidazole Polyamide (PIP), 口頭, Kokiladevi Alagarwamy, Ken-ichi Shinohara, Atsushi Okabe, Masaki Fukuyo, Natsumi Yoda, Hiroki Nagase, Takayoshi Suzuki, Tetsuhiro Nemoto, Atsushi Kaneda, Japanese Cancer Association 2016, Yokohama, Kanagawa prefecture, 2017.10.06, 国内
54. 前向きコホート研究によるがんの高リスク郡でのアミノ酸変化を伴う田形の解析, ポスター, 中村洋子、丸喜明、巽康年、奥村和弘、横井佐奈、大平美紀、鍋谷圭宏、深沢賢、片山稔、永瀬浩喜、三上春夫, 第 75 回日本癌学会学術総会, 神奈川県横浜市, 2016/10/08, 国内
55. 抗がんピロールイミダゾールポリアミド化合物による PD-L1 発現抑制, ポスター, 服部あすか、平岡桐子、ジェイソン リン、篠崎喜脩、養田裕行、渡部隆義、高取敦志、越川信子、永瀬浩喜 第 75 回日本癌学会学術総会, 神奈川県横浜市, 2016/10/08, 国内
56. エイドサイトーシスを介した DNA 副溝結合性ピロール・イミダゾールポリアミドの腫瘍細胞の取り込み, ポスター, 下里修、松下雅司、内海京寛、中村瑞代、小形武広、桑梅潔、井上貴博、渡部隆義、永瀬浩喜、尾崎俊文, 第 75 回日本癌学会学術総会, 神奈川県横浜市, 2016/10/08, 国内
57. Chem-seq: identifying genomic binding sites of a pyrrole-imidazole polyamide by next-generation sequencing, 口演, Lin Jason, Hiraoka Kiriko, Watanabe Takayoshi, kuo Tony, Shinozaki Yoshinao, Takatori Atsushi, Koshikawa Nobuko, Otsuki Joe, Sugiyama Hiroshi, Horton Paul, Nagase Hiroki. 第 75 回日本癌学会学術総会, 神奈川県横浜市, 2016/10/08, 国内
58. 放射性標識遺伝子配列特異的アルキル化剤による分子イメージング法の開発, 口演, 渡部隆義、井上貴博、平岡桐子、越川信子、高取敦志、永瀬浩喜, 第 75 回日本癌学会学術総会, 神奈川県横浜市, 2016/10/08, 国内
59. 小児骨肉腫における肺転移症例に特徴的なゲノム異常, 口演, 巽康年、岩田慎太郎、宮冬樹、角田達彦、米本司、鴨田博人、石井猛、永瀬浩喜、大平美紀, 第 75 回日本癌学会学術総会, 神奈川県横浜市, 2016/10/08, 国内

60. MYCN 遺伝子を標的とした新規 DNA アルキル化剤は遺伝子座損傷を介して抗腫瘍効果を発揮する,口演, 養田裕行、高取敦志、井上貴博、篠崎喜脩、渡部隆義、越川信子、永瀬浩喜, 第 75 回日本癌学会学術総会, 神奈川県横浜市, 2016/10/08,国内
61. 大腸癌異種移植モデルにおけるピロールイミタゾールポリアミドの腫瘍集積性,ポスター, 井上貴博、松尾仁似奈、篠崎喜脩、渡部隆義、高取敦志、越川信子、永瀬浩喜, 第 75 回日本癌学会学術総会, 神奈川県横浜市, 2016/10/07,国内
62. mtDNA 変異が制御する転移の予測因子としての乳酸トランスポーターMCT4 核局在,ポスター, 越川信子、秋元美穂、植田健、飯笹俊彦、鍋谷圭宏、井内俊彦、永瀬浩喜、竹永啓三, 第 75 回日本癌学会学術総会, 神奈川県横浜市,2016/10/07,国内
63. がんゲノムの薬剤送達,口演, 永瀬浩喜、高取敦志、渡部隆義、平岡桐子、井上貴博、越川信子、篠崎喜脩、リン ジェーション、養田裕行、松尾仁以奈、服部あすか, 第 75 回日本癌学会学術総会, 神奈川県横浜市,2016/10/07,国内
64. ChIP-seq と発現解析を用いた食道扁平上皮癌細胞株におけるヒストン脱メチル化阻害による遺伝子発現制御解析, ポスター発表, 星野敢, 高橋理彦, 阿久津泰典, 村上健太郎, 松本泰典, 鈴木孝禎, 松原久裕, 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016/10/7, 国内.
65. 血清由来のエクソソームのプロテオミクス解析に基づく次世代胃癌バイオマーカーの開発, ポスター発表, 大西なおみ, 最知直美, 藤井理沙, 村上健太郎, 松原久裕, 植田幸嗣, 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016/10/8, 国内.
66. 上部消化管癌に対する新規治療法の開発, 口頭, 松原久裕, 第 292 回東海外科学会, 2016/10/16, 国内.
67. 難治性神経芽腫網羅的ゲノム・エピゲノムプロファイル,口演, 大平美紀、巽康年、中村洋子、龍野健二、堤修一、山本尚吾、永江玄太、Claire, Renard-Guillet, 杉野隆一、永瀬浩喜、上條岳彦、油谷浩幸、中川原章, 第 75 回日本癌学会学術総会, 神奈川県横浜市,2016/10/07,国内
68. EWS-FLT1 融合遺伝子を標的とした PI ポリアミド DNA アルキル化剤による Ewing 肉腫の治療戦略. ポスター, 高取敦志、岩田慎太郎、平岡桐子、クリシュナムティ サクティシ、養田裕行、渡部隆義、篠崎喜脩、田中美和、中村卓郎、永瀬浩喜, 第 75 回日本癌学会学術総会, 神奈川県横浜市,2016/10/06 国内
69. 膵腺管自然発生マウスモデルにおける KRAS 変異アルキル化剤の抗腫瘍効果,口演, 松尾仁以奈、井上貴博、平岡桐子、養田裕行、渡部隆義、篠崎喜脩、高取敦志、越川信子、永瀬浩喜, 第 75 回日本癌学会学術総会, 神奈川県横浜市,2016/10/06 国内
70. Comprehensive genetic analysis for the anticancer activity of a novel alkylating targeting KRAS mutation,口演, 平岡桐子、Lin Jason、阿久澤夏樹、井上貴博、養田裕行、Krishnamurthy Sakthise、渡部隆義、高取敦志、越川信子、尾崎俊文、永瀬浩喜, 第 75 回日本癌学会学術総会, 神奈川県横浜市,2016/10/06 国内
71. Histone Lysine Demethylase Inhibitors for Cancer Therapy, 口頭, 鈴木孝禎, 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016/10/6, 国内.
72. 食道扁平上皮癌における miR-7 低発現と血行性転移再発の関係における臨床的意義, ポスター発表, 加野将之, 羽成直行, 大塚亮太, 関野伸史, 高橋理彦, 村上健太郎, 星野敢, 阿久津泰典, 松原久裕, 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016/10/6, 国内.

73. クリニカルバイオバンク研究会とクリニカルシーケンスコンソーシアムの構築, 口頭, 武藤学, 金井雅史, 松本繁巳, 奥野恭史, 豊岡伸一, 西原広史, 松原久裕, 三宅智, 末岡榮三郎, 第75回日本癌学会学術総会, 2016/10/6, 国内.
74. がんの層別化とゲノム情報. 千葉県におけるゲノム医療実現に向けて. 口頭. 金田篤志. ホテルグリーンタワー幕張 (千葉県・千葉市) 2016/10/4 国内
75. Pyrrole Imidazole polyamide conjugates targeting cancer genome, 口演, Hiroki Nagase, Atsushi Takatori, Takayoshi Watanabe, Nobuko Koshikawa, Kiriko Hiraoka, Takahiro Inoue, Hiroyuki Youda, Jaison Lin, Yoshinao Shinozaki, Krishnamurthy Sakthisri, Nina Matsuo, Asuka Hattori, 第89回日本生化学大会, 宮城県仙台市, 2016/09/27, 国内
76. ヒストン脱メチル化酵素を標的とした抗がん剤創製研究, 口頭, 鈴木孝禎, 千葉大学 再生システムと疾患・癌エピゲノム公開シンポジウム, 2016/9/16, 国内.
77. 有機合成化学と基礎医学の連携を基盤とした創薬化学研究, 口頭, 根本哲宏, 第3回再生システム、がんエピゲノム合同シンポジウム, 2016/9/15, 国内.
78. JAG1-Notch シグナルによる早期細胞老化の誘導、口頭、眞野恭伸、福世真樹、岡部篤志、金田篤志、再生システムと疾患・癌エピゲノム公開シンポジウム 2016、千葉、2016/9/16、国内
79. 家族性大腸ポリポーシスの層別化. 口頭, 高根希世子, 松坂恵介, 太田聡, 福世真樹, 姚躍, 西村基, 酒井英嗣, 松下一之, 宮内英聡, 油谷浩幸, 中谷行雄, 松原久裕, 赤木究, 金田篤志. 再生システムと疾患・癌エピゲノム公開シンポジウム, 千葉県千葉市, 2016/9/15, 国内.
80. 抗がん・疾患治療薬剤開発プラットフォームの構築, 口演, 永瀬浩喜, 再生システムと疾患・癌エピゲノム公開シンポジウム 2016, 千葉県千葉市中央区, 2017/09/15, 国内
81. 食道癌を対象とした, ゲノムとエピゲノムの統合解析を基盤とした新たな診断治療法の開発, ポスター発表, 星野敢, 高橋理彦, 阿久津泰典, 村上健太郎, 碓井彰大, 加野将之, 水藤広, 松本泰典, 大塚亮太, 松原久裕, 第71回日本消化器外科学会総会, 2016/7/14, 国内.
82. 食道扁平上皮癌における体細胞変異とそのアレルト異的発現に関する検討, ポスター発表, 高橋理彦, 阿久津泰典, 星野敢, 上里昌也, 羽成直行, 村上健太郎, 加野将之, 松本泰典, 大塚亮太, 松原久裕, 第71回日本消化器外科学会総会, 2016/7/14, 国内.
83. 次世代シーケンサーを用いた食道扁平上皮癌におけるアレルト異的発現の解析, ポスター発表, 高橋理彦, 阿久津泰典, 上里昌也, 羽成直行, 村上健太郎, 加野将之, 松本泰典, 大塚亮太, 松原久裕, 第70回日本食道学会学術集会, 2016/7/6, 国内.
84. ピロール・イミダゾール・ポリアミドによる遺伝子標的治療薬の開発, 口演, 高取敦志, 平岡桐子, 養田裕行, Krishnamurthy Sakthisri, 井上貴博, 渡部隆義, 越川信子, 永瀬浩喜, 第25回日本癌病態治療研究会, 千葉市中央区, 2016/06/09, 国内
85. Analysis of resistant factors for DNA methylation acquisition by Epstein-Barr virus infection, ポスター, Hiroe Namba-Fukuyo, Masaki Fukuyo, Keisuke Matsusaka, Sayaka Funata, Masashi Fukayama, Atsushi Kaneda, 第35回札幌国際がんシンポジウム、北海道札幌市、2016年6月24日-25日、国内
86. Chromatin structural change during aberrant DNA methylation induction by Epstein-Barr virus infection, ポスター, Atsushi Okabe, Sayaka Funata, Hiroe Namba, Keisuke Matsusaka, Masaki Fukuyo, Atsushi Kaneda, 第35回札幌国際がんシンポジウム、北海道札幌市、2016年6月24日-25日、国内



87. DNA 結合小分子を用いた選択的 DNA メチル化阻害, 口頭, 篠原憲一, 依田夏美, 根本哲宏, 渡部隆義, 永瀬浩喜, 金田篤志. 日本ケミカルバイオロジー学会第 11 回年会, 京都テルサ・テルサホール (京都府京都市南区), 2016/06/15, 国内.
88. A novel Pyrrole-Imidazole polyamide seco-CBI conjugates targeting PIK3CA gene mutation in cervical cancer, ポスター, Krishnamurthy Sakthisri, Atsushi Takatori, Hiroyuki Yoda, Kiriko Hiraoka, Takahiro Inoue, Takayoshi Watanabe, Nobuko Koshikawa, Hiroki Nagase, 第 25 回日本癌病態治療研究会, 千葉市中央区, 2016/06/08, 国内
89. 分子標識薬抗がん化合物 PI ポリアミドの腫瘍集積, ポスター, 松尾仁衣奈, 井上貴博, 平岡桐子, 養田裕行, 渡部隆義, 高取敦志, 篠崎喜脩, 越川信子, 永瀬浩喜, 第 25 回日本癌病態治療研究会, 千葉市中央区, 2016/06/08, 国内
90. 変異型 KRAS 遺伝子を標的とした新規抗がん剤候補化合物の安全性, ポスター, 井上貴博, 松尾仁衣奈, 平岡桐子, 養田裕行, 渡部隆義, 篠崎喜脩, 越川信子, 若菜茂晴, 尾崎俊文, 永瀬浩喜, 第 25 回日本癌病態治療研究会, 千葉市中央区, 2016/06/08, 国内
91. MYCN 遺伝子を標的とした新規抗がん剤の開発, ポスター, 養田裕行, 高取敦志, 井上貴博, 渡部隆義, 越川信子, 永瀬浩喜, 第 25 回日本癌病態治療研究会, 千葉市中央区, 2016/06/08, 国内
92. 変異型 KRAS 遺伝子を標的とした新規アルキル化剤抗腫瘍効果メカニズムの検討, ポスター, 平岡桐子, Lin Jason, 阿久澤夏樹, 井上貴博, 養田裕行, Krishnamurthy Sakthisri, 渡部隆義, 高取敦志, 越川信子, 尾崎俊文, 永瀬浩喜, 第 25 回日本癌病態治療研究会, 千葉市中央区, 2016/06/08, 国内
93. AMED プロジェクト研究成果の発表, 永瀬浩喜, AMED JETRO(バイオインターナショナルコンベンション), アメリカ・サンフランシスコ, 2016/06/06~06/09, 国外
94. ピロールイミダゾールポリアミドによる大腸がんドライバー遺伝子標的治療薬の開発, 口演, 永瀬浩喜, 越川信子, 第 20 回日本がん分子標的治療学会学術集会, 大分県別府市, 2016/05/31, 国内
95. ピロールイミダゾールポリアミドを用いたゲノム・エピゲノム制御への取り組み, ポスター, Lin Jason, 養田裕行, 平岡桐子, 井上貴博, Krishnamurthy Sakthisri, 渡部隆義, 高取敦志, 越川信子, 杉山弘, 宮野悟, 永瀬浩喜, 第 10 回日本エピジェネティクス研究会年会, 大阪府豊中市, 2016/05/20, 国内
96. EBV 関連胃癌における PD-L1 の高率な発現と予後への影響, 口頭, 西東瑠璃, 阿部浩幸, 国田朱子, 深山正久. 第 105 回日本病理学会総会, 2016/5/14, 国内
97. EBV 関連胃癌における画像解析を用いた腫瘍細胞内ウイルスコピー数の定量的検討とその臨床病理学的意義. 口頭, 中山敦仁, 阿部浩幸, 国田朱子, 深山正久. 2016/5/14, 国内
98. EBV 関連胃癌における EZH2 高発現とその意義, 口頭, 阿部浩幸, 国田朱子, 牛久綾, 深山正久. 第 105 回日本病理学会総会, 2016/5/12, 国内
99. ゲノム配列を標的にした薬剤開発, 口演, 永瀬浩喜, 埼玉医科大学・日高キャンパス講演, 埼玉県に高市, 2016/05/09, 国内
100. Detection of somatic mutations associated with pulmonary metastasis of osteosarcoma by whole exome sequencing, ポスター, Shintato Iwata, Yasutoshi Tatsumi, Tsukasa Yonemoto, Hiroto Komoda, Takeshi Ishii, Hiroki Nagase, Miki Ohira, American Association for Cancer Research Annual Meeting 2016, アメリカ合衆国・ルイジアナ州, 国外

101. エピゲノム異常の大腸発癌過程におけるインパクト. 口頭. 金田篤志. 第 53 回日本臨床分子医学会 有楽町フォーラム (東京都・東京) 2016/4/16 国内
102. 食道扁平上皮癌におけるエクソソームおよび CD63 のバイオマーカーとしての有用性, ポスター発表, 松本泰典, 加野将之, 阿久津泰典, 羽成直行, 星野敢, 村上健太郎, 碓井彰大, 水藤広, 高橋理彦, 大塚亮太, 松原久裕, 第 116 回日本外科学会定期学術集会, 2016/4/16, 国内.
103. 全エキソーム解析および mRNA 解析を利用した食道扁平上皮癌の遺伝子変異におけるアレル特異的発現の解析, ポスター発表, 高橋理彦, 細道一善, 中岡博史, 阿久津泰典, 星野敢, 上里昌也, 村上健太郎, 碓井彰大, 加野将之, 水藤広, 松本泰典, 大塚亮太, 井ノ上逸郎, 松原久裕, 第 116 回日本外科学会定期学術集会, 2016/4/16, 国内.
104. 食道扁平上皮癌における至適 tumor-initiating cell marker の探索, ポスター発表, 村上健太郎, 阿久津泰典, 加野将之, 碓井彰大, 水藤広, 高橋理彦, 松本泰典, 松原久裕, 第 116 回日本外科学会定期学術集会, 2016/4/16, 国内.
105. 当科における外科分子細胞治療研究のご紹介, 口頭, 阿久津泰典, 松原久裕, 第 18 回外科分子細胞治療研究会, 2016/4/15, 国内.
106. Target epigenetic regulation using Pyrrole-Imidazole polyamide conjugates, 口演, 永瀬浩喜, カリフォルニア工科大学講演, アメリカ・カリフォルニア 2016/04/15, 国外

### (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. がんの層別化とゲノム情報. 千葉県におけるゲノム医療実現に向けて. 金田篤志. 2016. 10. 4 口頭 ホテルグリーンタワー幕張 (千葉県・千葉市) 国内
2. ゲノム情報・ゲノム修飾情報とがん医療. 金田篤志. 千葉県医師会医学会 第 17 回学術大会 2016. 11. 3. 口頭 ホテルポートプラザちば (千葉県・千葉市) 国内
3. 「再生システムと疾患・癌エピゲノム公開シンポジウム 2016」開催 (金田篤志). ゐのはな同窓会館、千葉県、千葉市. 2016.9.15-16. 国内
4. 抗がん剤の進歩・最新の話, 口演, 永瀬浩喜, 第 15 回 県民公開セミナー, 千葉市中央区 2017/10/29, 国内
5. 予防できたり、リスクを減らしたりできるガンについて, 口演, 永瀬浩喜, 県立松尾高校予防できたり、リスクを減らしたりできるガンについて, 口演, 永瀬浩喜, 県立松尾高校講義, 千葉県山武市 2016/11/24, 国内
6. 薬と有機化学, 根本哲宏, 船高カレッジ 2016 (県立船橋高校), 2016/11/17, 国内.
7. がんの分子病理診断への取り組みと展開, 深山正久, 杏林シンポジア (ラジオ NIKKEI 第 1), 2017/4/3, 国内

### (4) 特許出願

公開対象なし