

平 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) 革新的がん医療実用化研究事業  
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control

研究開発課題名： (日本語) 大腸癌層別化による発がん分子基盤の解明と配列特異的標的治療薬開発への応用  
(英語) Clarification of molecular basis of colorectal cancer and its application to development of sequence-specific target therapy

研究開発担当者 (日本語) 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 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

### <和文>

本研究は千葉県がんセンター研究所の永瀬浩喜所長らの研究グループと、ゲノム網羅的解析による層別化に基づいて大腸がんの本態解明を行い、各症例群の治療・早期発見のためのイノベーティブな標的の探索、及びリード化合物開発などその成果の医療応用推進を目的とする。大腸癌層別化の業務では、網羅的解析による層別化に基づいて大腸がんの本態解明を行い、各症例群の治療・早期発見のためのイノベーティブな標的を探索する。小分子化合物開発の業務では、創薬候補としての配列特異的小分子化合物の開発を行う。

第一次網羅的解析として、195 症例の早期病変 (側方進展型腫瘍 125 症例、鋸歯状腺腫 70 症例)のうち十分な量の DNA が採取できた 167 例に対して網羅的な DNA メチル化解析を行い、さらに進行大腸癌も加えてエクソン変異解析を行った。鋸歯状経路で鋸歯状腺腫が高メチル化大腸癌へと癌化する段階では、*MLH1* 遺伝子のメチル化および不活化が、遺伝子高変異の要因となり癌化に大きく寄与すると考えられた。遺伝子変異の頻度は癌で大きく上昇し、ミスマッチ修復遺伝子や、PI3K, WNT, TGF- $\beta$ などのシグナル経路、さらに新規として BMP シグナルの変異が有意に関与していた。BRAF 変異が誘導する早期細胞老化では BMP シグナルが重要な役割を果たし、BRAF シグナルの破綻が早期細胞

老化を回避させる要因となることを証明した。鋸歯状経路発癌では *TP53* 変異が関与しないのに対し、LST からの de novo 発癌では *TP53* 変異が有意に関与していた。LST は中メチル化群および *KRAS* 変異 (+) を示す顆粒状 LST (LST-G) と、低メチル化群および *KRAS* 変異 (-) を示す無顆粒状 LST (LST-NG) に大別されるが、LST-G では *TP53* 変異が sm 癌から認められるのに対し、LST-NG ではより早期に m 癌のうちから *TP53* 変異を認めた。第二次網羅的解析では遺伝性大腸癌として家族性大腸腺腫症 (FAP) 14 例 127 標本、および *NRAS* 変異 (+) 大腸癌 61 例、*NRAS* 変異 (-) 大腸癌 145 例の網羅的解析を行い層別化した。FAP の発癌に環境要因が関わる 2 つの発癌経路が存在すること、*NRAS* 変異 (+) 大腸癌が *KRAS* 変異 (+) とは異なるサブタイプを形成することなどを同定した。

これら大腸癌の各発癌経路で認められる分子異常は、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) を応用した新規化合物を開発するための有用な標的候補と考えられた。DNA 異常メチル化について、重要な遺伝子プロモーター特異的に結合する PIP を合成し、領域特異的に DNA メチル化誘導を阻害し遺伝子発現サイレンシングを阻害することを証明した。遺伝子変異については、予後不良である *KRAS* 変異配列に対し特異的に結合する PIP にアルキル化剤を付加した KR12 について、動物投与での抗腫瘍効果、安全性、薬物動態を検証した。齧歯類では特に副作用なく、*KRAS* 変異 (+) 腫瘍特異的に著名な抗腫瘍効果を確認し、また速やかな代謝と腫瘍組織特異的な集積性・滞留性を同定した。さらに作用機序として、KR12 の結合領域をアビジンビーズを用いた網羅的解析によりゲノム網羅的に同定し、KR12 は変異 *KRAS* 配列だけでなく、他の有効なオフ・ターゲットを持ち、オフ・ターゲット遺伝子の発現を抑制することが抗腫瘍効果を増大させていることを同定した。*KRAS* 変異大腸癌以外のサブタイプに対しても、特異的に結合する PIP を作成し同様にアルキル化剤を付加して特異的な抗腫瘍効果を確認している。

診断への応用では、どの大腸癌サブタイプでも共通してメチル化が認められる遺伝子を利用し、大腸癌存在診断を可能とする血漿中の癌由来 DNA を同定する高感度・高特異度のマーカーを樹立した。

<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 a group led by Dr. Hiroki Nagase in Chiba Cancer Center will stratify colorectal cancer (CRC) into different types focusing on genomic and epigenomic aberrations, elucidate key molecular aberrations in each subtype, and develop small molecules that target the key molecules by sequence-specific manner.

For the first series of genome-wide analysis, we collected 195 specimens of early colorectal lesions and performed comprehensive DNA methylation analysis using 167 specimens. In addition to these early lesions, advanced CRC specimens underwent targeted exon sequencing to search for mutations in cancer driver genes. Sessile serrated adenoma/polyp was found to be precursor of high-methylation BRAF-mutation(+) CRC. *MLH1* methylation and silencing was critical alteration to develop from SSA/P to malignant cancer acquiring hypermutation phenotype. Mutations of genes in PI3K, WNT, TGF- $\beta$ , and BMP signaling, but not in TP53 signaling, were significantly involved in cancer development. LST is classified into intermediate-methylation tumors with *KRAS* mutation and low-methylation tumors with no oncogene mutation. *TP53* mutation was considered to contribute to tumorigenesis of LST at early stage, especially in low-methylation LST without *KRAS*-mutation. For the second genome-wide analysis, we stratify familial adenomatous polyposis (FAP) as a hereditary CRC using 127 samples, and also investigated 61 NRAS-mutation(+) CRC with 145 NRAS-mutation(-) CRC. We found at least two molecular subtypes in FAP tumors. These subtypes were independent from APC germline mutation status, and the both subtypes could develop malignant tumors. Similar to sporadic CRC, *KRAS* mutation significantly correlates with intermediate-methylation epigenotype. NRAS-mutation(+) CRC constitutes a different subgroup from *KRAS*-mutation(+) CRC, showing significant correlation with low-methylation epigenotype, older age, distal colon, and relatively better prognosis.

Taking advantage by utilizing small molecules that bind to DNA by sequence-specific manner, so-called pyrrole-imidazole polyamide (PIP), we developed small molecules targeting the critical molecular alteration observed in CRC subtypes. We found that PIP could inhibit DNA methylation induction by region-specific manner, and PIP targeting a specific gene promoter was developed to inhibit methylation of the promoter and silencing of the gene. KR12 was developed as an alkylating agent conjugated with PIP that recognizes mutated *KRAS* sequence. In xenograft models, KR12 infusions induced significant tumor growth suppression, in *KRAS*-mutated but not wild-type tumors. We showed low host toxicity, and high accumulation and retention of the drug in tumor tissue. The molecular mechanism for growth suppression effect of KR12 was investigated further, and we found that KR12 bound not only to mutated *KRAS* allele but also to other critical cancer related genes and repress these off-target genes. We are now developing other alkylating agents conjugated with PIP targeting other driver genes observed in *KRAS*-mutation(-) CRC subtypes, and also epigenetic inhibitors conjugated with PIP to modify epigenomic status by region-specific manner.

For the application to diagnosis, we utilized aberrant DNA hypermethylation that was commonly observed in all the CRC subtypes but not in non-cancerous tissues. We developed two methylation markers to detect aberrant methylation in cell-free DNA in plasma, thus predict existence of CRC, with high sensitivity and high specificity.

### 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 6件、国際誌 25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. 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.
7. 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
8. 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].
9. 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
10. 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.
11. 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
12. 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
13. 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.
14. 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. doi:10.1371/journal.pone.0165581

15. Sheikh A, Takatori A, Hossain MS, Hasan MK, Tagawa M, Nagase H, Nakagawara A. Unfavorable neuroblastoma prognostic factor NLRP2 inhibits cell differentiation by transcriptional induction through JNK pathway. *Cancer Science* 2016 Sep;107(9):1223-32. doi: 10.1111/cas.13003. Epub 2016 Sep 2.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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
20. 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.
21. 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
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.

26. 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.
27. 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.
28. 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)
29. Sakai E, Fukuyo M, Ohata K, Matsusaka K, Doi N, Mano Y, Takane K, Abe H, Yagi K, Matsubashi 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.
30. 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.
31. 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. 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
2. 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
3. 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
4. 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 Alagarwamy, Takayoshi Suzuki, Masaki Fukuyo, Atsushi Okabe, Kiyoko Takane, Sayaka Funata, Hiroe Namba. 2017/2/24, 東京, 国内

5. 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.
6. Target epigenetic regulation using Pyrrole-imidazole polyamide conjugates, 口演, 永瀬浩喜. RIKEN Epigenetics in Tsukuba Recent Advances in Epigenetic Engineering, 茨城県つくば市 2017/02/17, 国内
7. 環境因子により後天的に獲得するゲノム修飾と発癌. 金田篤志. 第 10 回ちば Basic & Clinical Research Conference 2017/2/4 口頭 ガーネットホール (千葉県・千葉市).
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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

16. 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
17. 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
18. 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
19. 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
20. 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
21. 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
22. 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
23. 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
24. 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
25. 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
26. 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 パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市) 2016/10/7 国内
27. 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
28. 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
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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
34. 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
35. 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
36. 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
37. 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
38. 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
39. 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

40. 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
41. 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
42. 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
43. 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
44. 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
45. 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
46. 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
47. 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 Sakthisri、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
48. 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
49. 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
50. 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 年 9 月 16 日、国内
51. 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.
52. 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

53. 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
54. 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
55. 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
56. 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.
57. 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
58. 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
59. 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
60. 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
61. 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
62. 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
63. 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
64. 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
65. 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

66. 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
67. 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
68. 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). むのはな同窓会館、千葉県、千葉市. 2016.9.15-16. 国内
4. 抗がん剤の進歩・最新の話題,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

(4) 特許出願

公開情報なし