慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	エピゲノムワイド関連解析に基づき膵がん高危険群を捕捉する研究
Sub Title	Risk estimation of pancreatic adenocarcinomas based on epigenome-wide association study
Author	金井, 弥栄(Kanai, Yae) 新井, 恵吏(Arai, Eri) 山地, 太樹(Yamaji, Taiki) 伊藤, 秀美(Itō, Hidemi) 吉田, 輝彦(Yoshida, Teruhiko) 後藤, 政広(Gotō, Masahiro)
Publisher	
Publication year	2019
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2018.)
JaLC DOI	
Abstract	エピゲノムワイド関連解析を基盤とし、膵がん発症の高危険群を捕捉するためのリスク診断の基盤となる知見を得ることを目指した。膵がんを発症した患者と対照の血液検体の間で、かつ浸潤性膵管がん組織と正常膵組織の間で、ともにDNAメチル化率が有意に異なる46,924 CpG部位を同定した。DNAメチル化異常を来す遺伝子の多くは、幹細胞性・細胞増殖等に寄与するがん関連遺伝子で、環境要因・遺伝素因の影響で全身の細胞に惹起されたDNAメチル化異常が、末梢膵管上皮において発がん促進的に作用する場合があると考えられた。血液検体のDNAメチル化検査で発がんリスクを診断し得るとのfeasibilityが示された。 The aim of this study was to establish the criteria for risk estimation of pancreatic cancer using blood samples based the research strategy of epigenome-wide association study. Using genome-wide DNA methylation analysis, 46,924 CpG sites showing significant differences of DNA methylation levels between blood samples of individuals who will suffer pancreatic cancer later and age and sex-matched control blood samples and simultaneously showing such differences of DNA methylation levels between pancreatic cancer tissue and normal pancreatic tissue samples were identified. Many of genes showing such DNA methylation alterations in both blood and tissue samples participated in stemness and/or cell proliferation and were potential tumor-related genes. These data indicated that cancer-prone DNA methylation profile can be detected even in blood samples and revealed the feasibility of pancreatic cancer risk estimation using blood samples during health checkup.
Notes	研究種目：基盤研究 (A) (一般) 研究期間：2016～2018 課題番号：16H02472 研究分野：人体病理学
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_16H02472seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　　元 年　　５ 月 ２４ 日現在

機関番号：３２６１２
研究種目：基盤研究(A)（一般）
研究期間：2016～2018
課題番号：１６Ｈ０２４７２

研究課題名（和文）エピゲノムワイド関連解析に基づき膵がん高危険群を捕捉する研究

研究課題名（英文）Risk estimation of pancreatic adenocarcinomas based on epigenome-wide association study

研究代表者

金井　弥栄（Kanai, Yae）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・教授

研究者番号：００２６０３１５

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　35,900,000円

研究成果の概要（和文）：エピゲノムワイド関連解析を基盤とし、膵がん発症の高危険群を捕捉するためのリスク診断の基盤となる知見を得ることを目指した。膵がんを発症した患者と対照の血液検体の間で、かつ浸潤性膵管がん組織と正常膵組織の間で、ともにDNAメチル化率が有意に異なる46,924 CpG部位を同定した。DNAメチル化異常を来す遺伝子の多くは、幹細胞性・細胞増殖等に寄与するがん関連遺伝子で、環境要因・遺伝素因の影響で全身の細胞に惹起されたDNAメチル化異常が、末梢膵管上皮において発がん促進的に作用する場合があると考えられた。血液検体のDNAメチル化検査で発がんリスクを診断し得るとのfeasibilityが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義
本研究で同定したリスク診断マーカーCpG部位の、DNAメチル化率の診断閾値を組み合わせることによって、健診等の血液検査によって将来の膵がんの発生リスクを予測するための診断基準を確立できる見込みである。確立した膵がん発生リスク診断基準について、適切に知財を確保する。さらに、研究代表者等が企業と共同研究開発し既に特許の成立している、健診機関にも普及が容易で血液検査に適した、高速液体クロマトグラフィーを基盤とするDNAメチル化診断システムに適合させ、キット化する。これにより、予防先制医療が当然のこととなる近い将来に、発がんリスク診断と介入予防の社会実装を図れると期待される。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to establish the criteria for risk estimation of pancreatic cancer using blood samples based the research strategy of epigenome-wide association study. Using genome-wide DNA methylation analysis, 46,924 CpG sites showing significant differences of DNA methylation levels between blood samples of individuals who will suffer pancreatic cancer later and age and sex-matched control blood samples and simultaneously showing such differences of DNA methylation levels between pancreatic cancer tissue and normal pancreatic tissue samples were identified. Many of genes showing such DNA methylation alterations in both blood and tissue samples participated in stemness and/or cell proliferation and were potential tumor-related genes. These data indicated that cancer-prone DNA methylation profile can be detected even in blood samples and revealed the feasibility of pancreatic cancer risk estimation using blood samples during health checkup.

研究分野：人体病理学

キーワード：エピゲノム　エピゲノムワイド関連解析（EWAS）　膵がん　DNAメチル化

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９、ＣＫ－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

エピゲノム情報、特に DNA メチル化プロファイル（全ゲノム上のどの CpG 部位のシトシン塩基がメチル化修飾を受けるか)は、発がん要因を含む環境要因への暴露により変化する。いったん変化した特定の CpG 部位の DNA メチル化状態は、ヘミメチル化 CpG 部位を認識する DNA メチル化酵素 DNMT1 に担われた維持メチル化機構で、比較的安定に保存される。他方で、特定の CpG 部位の DNA メチル化状態が、胎内環境（母体の低栄養等)の影響で先天的に規定され、生涯にわたって維持され、個々人の疾患易罹患性に寄与する可能性があるとも考えられている。このため、特定の CpG 部位の DNA メチル化状態が、個々人の発がんリスクの指標になると期待される。

特定の臓器のがんの発生母地となる細胞において発がん促進的に働く DNA メチル化プロファイルが、同じ環境要因等の影響を受けている造血幹細胞を含む全身の細胞にも成立している可能性があり、これを非侵襲的に入手できる末梢血検体で検出することで、発がんリスクを予測できるようにするのが、エピゲノムワイド関連解析（epigenome-wide association study [EWAS])である。EWAS の研究手法は発がんの内的要因を特定するゲノムワイド関連解析（GWAS）と類似しているが、発がんの外的要因の影響の蓄積も捉えることができる EWAS は、GWAS の単なる後追い研究ではない。EWAS こそ複雑な要因で成立する多段階発がん過程の特に早期の実態を捉えられると期待され、予防・先制医療の決め手となると考えられる。しかし、海外等で EWAS 結果の報告例が散見されるようになっているものの、我が国では少数のプロジェクトで着手されたに過ぎない。

研究代表者金井等は、発がんのエピジェネティック機構が世界的に注目される以前の 1995 年頃から発がんエピゲノム研究に従事し、肝炎ウイルス感染に基づく肝細胞がんに対する前がん状態である慢性肝炎・肝硬変症の段階で DNA メチル化異常が既に起こっていることを報告した（Jpn J Can Res, 87:1210, 1996)。これは、前がん段階における DNA メチル化異常に関する世界でも最も早期の報告の一つであった。以来、多段階発がんの諸過程にある、膵組織（Cancer Sci, 96:403, 2005; Carcinogenesis, 27:1160, 2006; J Biomed Biotechnol, 2011:780836, 2011)を含む多数の組織検体の詳細な解析を行い、慢性炎症等の発がん要因特異的な異常 DNA メチル化プロファイルが、前がん段階から成立するとの知見を積み重ねてきた。組織検体を用いた発がんリスク診断基準も策定し（Int J Cancer, 129: 1170, 2011; Carcinogenesis doi: 10.1093/carcin/bgz046, 2019)、特許申請を行って実用化を目指している。金井等の従来の知見は、このような発がん高危険群特異的異常プロファイルを、未病の段階で健診等で得られる末梢血検体で検出すれば、より早期の予防介入につながるだろうとの発想の根拠となっている。

発がん高危険群特異的異常プロファイルを同定するためには、健常者の正常プロファイルとの比較が必須であるが、DNA メチル化プロファイルにはゲノム情報と異なり細胞系列ごとに特異性があるので、対照となる諸細胞系列の正常細胞の標準プロファイルの全貌の把握が必要である。この課題に、国際ヒトエピゲノムコンソーシアム（International Human Epigenome Consortium [IHEC])が取り組んでいる。金井は我が国の代表研究チームの PI として IHEC に参画していることから、IHEC 参加各国が提出する諸細胞系列の標準エピゲノムデータをいち早く参照し、リスクマーカー候補となる CpG 部位を効率的に同定できる。

さらに、研究協力者吉田と研究分担者山地・伊藤が参画し全国規模で行われていた“難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業”「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（研究代表者: 吉田輝彦)では、膵がん等の患者と対照の末梢血 DNA 検体と質の高い問診票・診療録情報を収集した。しかし、ゲノム・トランスクリプトーム領域で成果を挙げた上記研究事業も、研究期間後半に着手した EWAS 部分については完遂を見ることなく、研究期間を終了した。金井は、同事業に対し技術的支援等を行っていた。本研究は、同事業で収集された貴重な検体・問診情報・診療情報・wet のデータを遺棄することなく、エピゲノム研究を専門とする金井等が主導的に継承することで、難治がんの一次予防・二次予防につなげることを目指したものである。

２．研究の目的

本研究は、EWAS を基盤とし、健診等の血液検査で難治がんである膵がん発症の高危険群を捕捉するためのリスク診断を行う基盤となる知見を得ることを目的とする。質の高い問診情報・診療情報等の付随した充分数の末梢血検体におけるゲノム網羅的 DNA メチル化解析結果を、質の高い臨床病理情報の付随したがんの組織検体におけるエピゲノム解析結果と比較することで、まず膵発がんリスクを反映する DNA メチル化プロファイルを血液検体で検出しうることを示し、EWAS 研究の実現可能性を証明する。さらに、DNA メチル化実測値に対する血球細胞組成の影響を排除し、DNA メチル化率の精密定量結果に基づいて適切な診断閾値を設定することにより、リスク診断基準を策定する。適切なリスク診断基準が策定できれば、高危険群に集中して高精度画像診断法等を適用し、治癒切除可能な超早期段階での診断を可能にできると期待される(二次予防)。本研究で確立するリスク診断法は、将来の生活習慣改善や化学予防等の介入予防の実現にも資すると期待される（一次予防)。

３．研究の方法

(1) 末梢血検体における血球細胞組成の影響を受けない膵発がんリスクマーカーCpG 部位の同定

先行事業等で全国諸施設で収集され、金井の技術的支援により既に Infinium® HumanMethylation450 BeadChip を用いたゲノム網羅的 DNA メチル化解析に供していた、膵がん 142 件-性別年齢階層一致対照 277 件の末梢血検体の全試料と全データを、本研究における学習コホートとするため継承する。DNA メチル化プロファイルには、細胞系列ごとに特異性があるので、血球細胞組成の違いによるバイアスをまず排除する。具体的には、東北メディカルメガバンク機構のエピゲノム部門である「いわて東北メディカルメガバンク機構」から、日本人検体の実測に基づいて信頼度の確認された補正式が提唱されている（PLoS One 11: e0147519, 2016）。いわて東北メディカルメガバンク機構の PI である清水厚志特命教授らと共同し、血球細胞組成補正パイプラインを実装する。同パイプラインを用いて、検体の血球成分組成を予測し、予測した組成に基づいて DNA メチル化率データを補正する。補正値を用いて、対照症例に比して膵がん症例の血液検体において、有意な DNA メチル化異常を示す CpG 部位を同定する。この際、IHEC の標準エピゲノムデータベースを参照し、知り得る限り全ての血球系細胞系列の純化した正常検体で、その DNA メチル化率が、年齢・性別の影響を受けず一定である CpG 部位を優先して以後の解析に供するものとする。

(2) 組織検体における発がんリスクマーカー候補 CpG 部位の同定

国立がん研究センター中央病院において、浸潤性膵管がんのために膵切除を受けた手術材料より、浸潤性膵管がん組織を Infinium® HumanMethylation450 BeadChip を用いたゲノム網羅的 DNA メチル化解析に供す。比較のため、ファーター乳頭部がん・肝外胆管がん等非膵腫瘍症例の手術材料より得られた正常膵組織も同様に解析に供する。正常膵組織に比して膵がん組織において有意な DNA メチル化異常を来たし、膵発がんに寄与する可能性のある DNA メチル化異常を示す CpG 部位を同定する。

(3) EWAS 研究の実現可能性の証明

(1)ならびに(2)で共通して異常を示す CpG 部位を同定する。同定された CpG 部位の DNA メチル化異常が遺伝子発現異常に帰結し得るか、The Cancer Genome Atlas (TCGA)データベース (https://portal.gdc.cancer.gov)等を用いて検討する。以上により発がん促進的に機能する遺伝子の発現亢進や、発がん抑制的に機能する遺伝子の発現低下に帰結し得る DNA メチル化異常が、膵がん組織において認められるだけでなく、同じ DNA メチル化プロファイルを血液検体においても検出できることを示す。

さらに、同定された CpG 部位の血液検体における DNA メチル化率データを用いて、膵がん症例を対照から区別するための受信者動作特性曲線 (Receiver operating characteristic [ROC])解析を行い、曲線下面積 (Area under the curve [AUC])を算出する。十分な AUC が得られた場合、血液検体において膵がん発生リスクを予測する EWAS 研究戦略の実現可能性が示されたと考える。

(4) 末梢血検体で膵がん高危険群を捕捉するためのリスク診断法開発

(3)の ROC 解析で特に AUC が大きく、末梢血検体で膵がん症例を見分ける弁別能力の高い CpG 部位について、top-left 法等により、適切な診断閾値を設定する。AUC 値が特に大きい CpG 部位とその診断閾値を組み合わせたパネルを、末梢血検体で膵がん高危険群を捕捉するための DNA メチル化指標によるリスク診断基準と考える。先行事業で既に取得している、膵がん 142 件-対照 277 件の喫煙・肥満・慢性膵炎・糖尿病等既知の膵がんリスク因子に関する問診情報を加味することで、膵がん症例を見分ける弁別能力がさらに向上すると考えられた場合には、問診情報も組み合わせて、“末梢血検体で膵がん高危険群を捕捉するためのリスク診断法”を策定する。

ゲノム網羅的スクリーニング手段である Infinium 解析により学習コホートで得られた DNA メチル化率の妥当性を、DNA メチル化率の精密定量に適したパイロシークエンス法でも技術的に検証する。さらに、新たに倫理申請を行い研究許可を得て、検証コホートとして、先行事業等において愛知県がんセンターで収集された膵がん 150 件-対照 300 件程度の、問診情報と末梢血 DNA 検体の供与を受ける。検証コホート末梢血 DNA 検体においてパイローシークエンス法によりマーカーCpG 部位の精密定量を行い、確立したリスク診断法により充分な感度・特異度をもって症例-対照群が弁別できた場合、我々の診断基準の信頼度が検証されたと考える。

研究分担者山地が所属する国立がん研究センター予防・検診研究センター、共同研究者である清水厚志特命教授が所属するいわて東北メディカル・メガバンク機構、IHEC に参加する韓国代表チームの PI である Jae-Bum Bae 教授が所属する Korea National Institute of Health 等、国内外のコホートに対し、我々の膵がん高危険群捕捉のためのリスク診断法の前向き検証を共同で行うよう提唱していく。

４．研究成果

(1) 末梢血検体における血球細胞組成の影響を受けない膵発がんリスクマーカーCpG 部位の同定

先行事業 “難病･がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業 ” で全国の協力施設から収集された血液検体のうち、膵がんを発症した患者 142 件と性別・年齢階層を一致させた対照 276 件における、Infinium Human Methylation 450K BeadChip によるゲノム網羅的 DNA メチル化解析データを継承した。独自に実装した血球成分組成予測パイプラインを用い、各検体の血球成分組成を予測した。予測された血球成分組成に基づいて、DNA メチル化率データを補正した。この補正値を用い、多重検定に対する補正後に、症例-対照間で DNA メチル化率が有意に異なる 157,499CpG 部位を同定した。

(2) 組織検体における発がんリスクマーカー候補 CpG 部位の同定

国立がん研究センターバイオバンクより供与された、非膵がん症例手術材料より得られた正常膵組織 22 検体と浸潤性膵管がん 91 検体において、Infinium Human Methylation 450K BeadChip を用い、ゲノム網羅的 DNA メチル化解析を行った。正常膵組織と膵がんの間で多重検定に対する補正後 DNA メチル化率が有意に異なるのは、100,495CpG 部位であった。

(3) EWAS 研究の実現可能性の証明

血液検体と組織検体の双方で DNA メチル化異常を来す、すなわち膵がん組織検体における DNA メチル化異常を血液検体において検出し得る CpG 部位は 46,924 箇所であった。そのうち、正常膵組織と膵がん組織の DNA メチル化率の差分が 0.25 以上で、転写開始点近傍にある CpG アイランド・アイランドショア・アイランドシェルフに設計された Infinium アレイプローブに一致する CpG 部位、すなわち転写発現制御に重要と考えられる CpG 部位に特に注目した。さらに、TCGA データベースに登録された実測値によって、DNA メチル化異常が遺伝子の発現異常に帰結し得ることが確認された（R 値-0.4 未満で DNA メチル化率と発現量が逆相関する）293CpG 部位を絞り込んだ。 絞り込んだ 293 プローブが設計された 106 遺伝子の中には、幹細胞性・細胞増殖・細胞接着等に寄与する遺伝子や既知のがん関連遺伝子が多数含まれていた。本知見より、**①環境要因・遺伝素因の影響で長年月の間に全身の細胞に惹起された DNA メチル化異常が、末梢膵管上皮においては発がん促進的に作用し、膵がんの発症に至る可能性があり、②末梢膵管上皮において発がん促進的に働く DNA メチル化プロファイルは、発症前から血球細胞にも成立しているので、血液検体の DNA メチル化検査で発がんリスクを診断し得る、**と考えられた。すなわち本研究により、EWAS の研究戦略としての妥当性・実現可能性が示された。

(4) 末梢血検体で膵がん高危険群を捕捉するためのリスク診断法開発

膵がん組織検体における DNA メチル化異常を膵がん発症前の血液検体でも検出しうることを Infinium 解析で明らかにした CpG 部位のうち、AUC 上位 30 箇所の候補 CpG 部位の DNA メチル化率を、パイロシークエンス法で精密定量して技術的検証を行った。倫理申請を行い研究許可を得て、愛知県がんセンターにおいて研究分担者伊藤等が収集した住民コホート血液検体のうち、膵がんを発症した症例と性別ならびに年齢階層を一致させた対照 552 件を、既に研究代表者金井の研究室に移送している。今後、パイロシークエンス法を用いて愛知県がんセンター検体の検証コホートにおいても、症例-対照間で候補 CpG 部位の DNA メチル化率に有意な差異が見られることを生物学的に検証する。候補 CpG　部位の DNA メチル化率の診断閾値を組み合わせることによって、健診等の血液検査によって将来の膵がんの発生リスクを予測するための診断基準を確立できる見込みである。確立した膵がん発生リスク診断基準について、適切に知財を確保する。さらに、金井等が企業と共同研究開発し既に国内・国際特許の成立している、健診機関にも普及が容易で血液検査に適した、高速液体クロマトグラフィーを基盤とする DNA メチル化診断システムに適合させ、キット化する。これにより、予防先制医療が当然のこととなる近い将来に、発がんリスク診断と介入予防の社会実装を図る。

(5) 研究期間終了後の展開

本研究では、リスク診断基準に加えて、環境要因・遺伝素因の影響で長年月をかけて血液検体と末梢膵管上皮に誘導され、発がんに寄与する可能性のある DNA メチル化異常が同定されている。このような異常をきたす遺伝子のうち、未だ膵発がんへの寄与が十分明らかにされていない遺伝子については、金井等が共同研究で開発している肝胆膵系の上皮細胞オルガノイド培養系等でノックインあるいはノックダウンし、発がんへの寄与を直接的に証明する。これらの遺伝子が、膵がんの創薬標的になり得るか、介入予防の標的になり得るかも検討を進める。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計 9 件）

1. Makabe T, Arai E, Hirano T, Ito N, Fukamachi Y, Takahashi Y, Hirasawa A, Yamagami W, Susumu N, Aoki D, Kanai Y. Genome-wide DNA methylation profile of early-onset endometrial cancer: Its

correlation with genetic aberrations and comparison with late-onset endometrial cancer. Carcinogenesis. 2019 Mar 9. pii: bgz046. doi: 10.1093/carcin/bgz046. [Epub ahead of print] (**査読有り**)

2. Kanai Y, Nishihara H, Miyagi Y, Tsuruyama T, Taguchi K, Katoh H, Takeuchi T, Gotoh M, Kuramoto J, Arai E, Ojima H, Shibuya A, Yoshida T, Akahane T, Kasajima R, Morita KI, Inazawa J, Sasaki T, Fukayama M, Oda Y. The Japanese Society of Pathology Guidelines on the handling of pathological tissue samples for genomic research: Standard operating procedures based on empirical analyses. Pathol Int 68: 63-90, 2018. doi: 10.1111/pin.12631. (**査読有り**)
3. Arai E, Miura F, Totoki Y, Yamashita S, Tian Y, Gotoh M, Ojima H, Nakagawa H, Takahashi Y, Nakamura H, Hama N, Kato M, Kimura H, Suzuki Y, Ito T, Shibata T, Kanai Y. Epigenome mapping of human normal purified hepatocytes: personal epigenome variation and genome-epigenome correlation. Epigenomics 10: 955-979, 2018. doi: 10.2217/epi-2017-0111. (**査読有り**)
4. Ohara K, Arai E, Takahashi Y, Fukamachi Y, Ito N, Maeshima AM, Fujimoto H, Yoshida T, Kanai Y. Feasibility of methylome analysis using small amounts of genomic DNA from formalin-fixed paraffin-embedded tissue. Pathol Int 68: 633-635, 2018. doi: 10.1111/pin.12716. (**査読有り**)
5. Yotani T, Yamada Y, Arai E, Tian Y, Gotoh M, Komiyama M, Fujimoto H, Sakamoto M, Kanai Y. Novel method for DNA methylation analysis using high-performance liquid chromatography and its clinical application. Cancer Sci 109: 1690-1700, 2018. doi: 10.1111/cas.13566. (**査読有り**)
6. Saito Y, Nakaoka T, Muramatsu T, Ojima H, Sukeda A, Sugiyama Y, Uchida R, Furukawa R, Kitahara A, Sato T, Kanai Y, Saito H. Induction of differentiation of intrahepatic cholangiocarcinoma cells to functional hepatocytes using an organoid culture system. Sci Rep 8: 2821, 2018. doi: 10.1038/s41598-018-21121-6. (**査読有り**)
7. Kuramoto J, Arai E, Tian Y, Funahashi N, Hiramoto M, Nammo T, Nozaki Y, Takahashi Y, Ito N, Shibuya A, Ojima H, Sukeda A, Seki Y, Kasama K, Yasuda K, Kanai Y. Genome-wide DNA methylation analysis during non-alcoholic steatohepatitis-related multistage hepatocarcinogenesis: Comparison with hepatitis virus-related carcinogenesis. Carcinogenesis 38: 261-270, 2017. doi: 10.1093/carcin/bgx005. (**査読有り**)
8. Ohara K, Arai E, Takahashi Y, Ito N, Shibuya A, Tsuta K, Kushima R, Tsuda H, Ojima H, Fujimoto H, Watanabe S, Katai H, Kinoshita T, Shibata T, Kohno T, Kanai Y. Genes involved in development and differentiation are commonly methylated in cancers derived from multiple organs: A single-institutional methylome analysis using 1007 tissue specimens. Carcinogenesis 38: 241-251, 2017. doi: 10.1093/carcin/bgw209. (**査読有り**)
9. Saito M, Fujiwara Y, Asao T, Honda T, Shimada Y, Kanai Y, Tsuta K, Kono K, Watanabe S, Ohe Y, Kohno T. The genomic and epigenomic landscape in thymic carcinoma. Carcinogenesis 38: 1084-1091, 2017. doi: 10.1093/carcin/bgx094. (**査読有り**)

〔学会発表〕（計 9 件）

1．金井弥栄（招待講演）． 病理組織検体のエピゲノム等オミックス解析研究が明らかにするがんの多様性−個別化医療開発を目指して．特別講演 第 37 回消化器病態生理勉強会，2018．
2．金井弥栄（招待講演）． 病理組織検体のオミックス解析に見るがんの多様性．特別講演 第 50 回日本臨床分子形態学会総会，2018．
3．金井弥栄（招待講演）． ヒト多段階発がんのエピゲノム機構に関する分子病理学的研究．日本癌学会女性科学者賞受賞講演 第 77 回日本癌学会学術総会，2018．
4．金井弥栄（招待講演）． がん細胞の形態異常とゲノム･エピゲノム変化．診療領域別講習特別プログラム 研究講演会 2 「がんの細胞形象」第 106 回日本病理学会総会，2017．
5．金井弥栄（招待講演）． 病理組織検体に見出される DNA メチル化異常．ワークショップ W10 「病理医から見たゲノム・エピゲノム変化」第 106 回日本病理学会総会，2017．
6．金井弥栄（招待講演）． 発がん過程におけるエピゲノム解析を中心とした多層オミックス統合解析．シンポジウム 10 SY10-5 「加齢に伴う発がん過程におけるがん幹細胞とエピゲノム異常のインパクト」 第 17 回日本抗加齢医学会総会，2017．
7．金井弥栄（招待講演）． がんにおけるエピゲノム解析とその臨床展開．シンポジウム 23 「毒作用発現におけるエピジェネティック毒性とその臨床展開」第 44 回日本毒性学会学術年会，2017．
8．金井弥栄（招待講演）．メチローム解析に基づく新しいがんの診断法．第 21 回プロテインモール関西情報交流セミナー〜核酸を標的とする新しい創薬と診断〜，2016．
9．金井弥栄（招待講演）.バイオマーカー開発と創薬標的同定を目指した臨床試料における多層的オミックス解析．文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業ビッグデータ駆動型創薬システム研究拠点 第 2 回シンポジウム，2016．

〔図書〕（計 1 件）

1. Arai E, Yotani T, Kanai Y. Elsevier, 2017, Liver Cancer. In: DNA and Histone Methylation as Cancer

Targets, ed. Kaneda A, 437-360.

〔産業財産権〕本研究に関連の深いもの
○出願状況（計 7 件）
名称： Method for assessing risk of hepatocellular carcinoma
発明者： KANAI, Yae, ARAI, Eri, YOTANI, Takuya, SUNAMURA, Ei-ichiro
権利者： NATIONAL CANCER CENTER・SEKISUI MEDICAL CO., LTD.
種類： 特許
番号： PCT/JP2018/031092
出願年： 2018 年
国内外の別： 国内（PCT 出願）　他

○取得状況（計 2 件）
名称：肝細胞癌のリスク評価方法
発明者：金井弥栄・新井恵吏・長塩亮
権利者：国立研究開発法人国立がん研究センター
種類：特許
番号： 6054750 号（国際公開番号：WO/2012/102377A1）
取得年： 2016 年
国内外の別： 国内　他

〔その他〕
(1) 慶應義塾大学医学部病理学教室金井研究室ホームページ(https://pathology.med.keio.ac.jp)より、研究成果を国民・学生・生徒・若手研究者に向けて発信した。
(2) 研究室オープン（中学・高校生・父兄・医学生・若手研究者・病院受診者等を対象として発がんエピゲノム研究の成果について解説･デモンストレーション），慶應義塾大学医学部病理学教室金井研究室，2016 年 6 月 22 日，2017 年 11 月 5 日，2018 年 11 月 4 日.

６．研究組織
(1)研究分担者
研究分担者氏名：新井　恵吏
ローマ字氏名：ARAI, Eri
所属研究機関名：慶應義塾大学
部局名：医学部
職名：講師
研究者番号（8 桁）：40446547

研究分担者氏名：山地　太樹
ローマ字氏名：YAMAJI, Taiki
所属研究機関名：国立研究開発法人国立がん研究センター
部局名：社会と健康研究センター
職名：室長
研究者番号（8 桁）：10466203

研究分担者氏名：伊藤　秀美
ローマ字氏名：ITO, Hidemi
所属研究機関名：愛知県がんセンター
部局名：研究所
職名：室長
研究者番号（8 桁）：90393123

(2)研究協力者
研究協力者氏名：吉田　輝彦
ローマ字氏名：YOSHIDA, Teruhiko

研究協力者氏名：後藤　政広
ローマ字氏名：GOTOH, Masahiro

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。