

日中韓フォーサイト事業 平成 21 年度 実施報告書

1. 拠点機関

日本側拠点機関：	東京医科歯科大学
中国側拠点機関：	北京大学
韓国側拠点機関：	ソウル国立大学

2. 研究交流課題名

(和文)：胃がん発症におけるエピジェネティック変化の関与

(交流分野：がんエピジェネティクス)

(英文)：Epigenetic Signatures in Gastric Carcinogenesis

(交流分野：cancer epigenetics)

研究交流課題に係るホームページ：・日本語版

<http://www.tmd.ac.jp/grad/monc/A3/2009/index.html>

・英語版

<http://www.tmd.ac.jp/grad/monc/A3/2009/english/index.html>

3. 開始年度

平成 21 年度 (1 年目)

4. 実施体制

日本側実施組織

拠点機関：東京医科歯科大学

実施組織代表者 (所属部局・職・氏名)：学長・大山喬史

研究代表者 (所属部局・職・氏名)：大学院医歯学総合研究科・教授・湯浅保仁

協力機関：国立がんセンター研究所、愛知がんセンター研究所

事務組織：学術国際部 国際課

相手国側実施組織 (拠点機関名・協力機関名は、和英併記願います。)

(1) 中国側実施組織：

拠点機関：(英文) Peking University

(和文) 北京大学

研究代表者 (所属部局・職・氏名)：(英文) School of Oncology, Beijing Cancer

Hospital/Institute・Professor and Director・Deng Dajun
協力機関：(英文) Shanghai Jiao-Tong University School of Medicine
(和文) 上海交通大学医学部

(2) 韓国側実施組織：

拠点機関：(英文) Seoul National University
(和文) ソウル国立大学

研究代表者 (所属部局・職・氏名)：(英文) College of Medicine・Professor・
Kim Woo Ho

協力機関：(英文) Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology
(和文) 韓国生物科学・バイオテクノロジー研究所

5. 全期間を通じた研究交流目標

胃がんは日本・中国・韓国において頻度の高いがんであり、胃のがん化過程には、エピジェネティックな変化(遺伝子そのものには変化は無いが発現が変化する)が重要である。

3カ国の当事業に参加する胃がん研究者が所属する各施設は、研究拠点として既に世界的レベルにある。これらが、交流・共同研究を行うことで、3カ国の多数の胃がん症例におけるエピジェネティックな変化を徹底的に解析して、共通点・違いを明らかにする。疫学的にも3カ国の胃がんの相違点を解析する。これらの共同研究により、胃がんの新たな早期診断、予防、治療法を開発することを目標とする。以上により、研究拠点としてもさらにレベルをあげることを目指す。

人的交流にも力を入れる。研究者同士の共同研究を通じて日中韓3カ国の相互理解を深める。さらに国際的に活躍できる人材育成のため、若手研究者の相互訪問及び研究代表者による研究指導にも力を入れるとともに、それにより将来にわたる3カ国間の継続的交流発展を目指す。

6. 平成21年度研究交流目標

初年度であるので、まず平成21年8月末に東京で開催される会議で、研究交流課題名である「胃がん発症におけるエピジェネティック変化の関与」についての研究の進め方を十分に協議する。各共同研究テーマについて、3カ国の現状を把握し、3カ年で実現可能な共同研究計画案をたて、共同研究を始める。

若手研究者の養成に向けて、相互に若手研究者を派遣して、共同研究を行わせる。

セミナーでは、共同研究の進展の確認のため成果の発表を行うとともに、本研究テーマについて十分に討議を行う。研究者全員が集合して討議を行うことにより、交流がより深まることが期待される。セミナーでは、3カ国の若手研究者全員にも口頭発表を行わせ、指導的に質疑を行うことにより若手研究者の育成に資する。

7. 平成21年度研究交流成果

7-1 研究協力体制の構築状況

平成21年度が初年度であるので、まず平成21年8月28-31日に東京医科歯科大学でキックオフミーティングを開催した。研究交流課題名である「胃がん発症におけるエピジェネティック変化の関与」について3カ国の研究の現状を把握するため、参加したすべてのシニア研究者が研究内容を発表した。その後、各研究テーマ別に協議を行い、共同研究の計画案をたて、進め方をまとめた。

平成22年2月21-24日のセミナー開催時にも各研究テーマ別に協議を行った。

平成22年3月23-25日には、日本の研究者が韓国を訪問して、ソウル大学とアサンメディカルセンターの共同研究者と会い、共同研究の進め方について詳細に協議した。また、研究代表者の湯浅が講演会を各訪問先で行い、成果を発表した。

7-2 学術面の成果

- (1) 胃がん患者と健常者の血球DNAにおけるメチル化状態を解析して、血球DNAのメチル化状態は高齢化、喫煙歴などと関連することを明らかにした。
- (2) *Helicobacter pylori* 菌は胃がんのメチル化に関連するが、機構として炎症が重要であることを示した。
- (3) 胃がんの遠隔転移の有無と強く関連する新たな遺伝子のメチル化を同定した。
- (4) ヒト胃がん幹細胞の新しい表面マーカーを検出した。

7-3 若手研究者養成

日本から、韓国と中国の共同研究者の研究室に若手研究者各1名を派遣した。また、中国から日本に2名、韓国から日本に1名若手研究者が派遣され、共同研究を行わせるとともに、指導を行った。

平成22年2月21-24日に開催されたセミナーでは、3カ国の若手研究者全員にも口頭発表を行わせ、指導的に質疑を行うことによって若手研究者の育成に資した。

7-4 社会貢献

平成21年度は特にありません。

7-5 今後の課題・問題点

共同研究を開始するにあたり、3カ国間でアッセイ方法が異なる点が多々ある。それにより結果の解釈が異なってくる可能性があり、3カ国間で標準化するための調整に時間がかかっている。そこで、特に若手研究者をお互いに派遣して各々の方法を体験することに

より、方法の違いを克服する予定である。

疫学的研究において、3カ国間で食事の内容が異なっており、食事成分の標準化などに困難がある。

7-6 本研究交流事業により発表された論文

平成21年度論文総数 46本

うち、相手国参加研究者との共著 1本

うち、本事業がJSPSの出資によることが明記されているもの 0本

(※ 詳細は別紙「論文リスト」に記入して下さい。)

8. 平成21年度研究交流実績概要

※「10. 平成21年度研究交流実績状況」の概要について記載してください。

8-1 共同研究

「9. 平成21年度研究交流計画総人数・人日数」の中の「9-1 相手国との交流実績」でわかるように、実績が計画よりも人数・人日とも大幅に超えており、頻繁に交流を行うことができた。

本事業では、以下の4項目を共同研究のテーマとして推進している。

R-1. 胃がんにおけるエピジェネティックな変化と関連する危険因子の同定

胃がん患者と健常者の血球 DNA におけるメチル化状態の症例・対照研究を3カ国各々で開始した。

湯浅研では、血球 DNA のメチル化状態は高齢化、喫煙歴などと関連することを明らかにした。

R-2. 胃がん発症過程におけるがん関連遺伝子発現抑制機構の解析

重要ながん抑制遺伝子である p16 のエピジェネティックな発現調節について、ポリコーム蛋白の関与を明らかにした。

Helicobacter pylori 菌は胃がんのメチル化に関連するが、機構として炎症が重要であることを示した。

ChIP アッセイなどのエピジェネティクス解析に必要な技術の普及を具体的に検討した。

R-3. 3カ国の胃がんのDNAメチローム解析とそれによる胃がんの新たな亜分類法の確立

胃がんの遠隔転移の有無との関連や、噴門部がんについて、DNAメチル化の網羅的解析を行った。

中国から若手研究者が湯浅研究室及び牛島研究室に共同研究で滞在した際に、DNAメチル

化解析技術の共通化に向けて検討した。

R-4. 胃がん幹細胞におけるエピジェネティック変化

ヒト胃がん幹細胞の新しい表面マーカーを検出した。

ソウルにあるアサンメディカルセンターの若手研究者が湯浅研に滞在して、ヒト胃がん幹細胞について共同研究を行った。

深町が平成 22 年 5 月にアサンメディカルセンター(胃がん症例が多いため)に滞在して、共同研究を行うことの詳細を決定した。

8-2 セミナー

平成 22 年 2 月 21-24 日に神奈川県葉山町湘南国際村でセミナーを開催した。

研究の進展の確認のため成果の発表を行うとともに、各研究テーマについて十分に討議を行った。

研究者全員が集合して討議を行うことにより、交流がより深まった。

セミナーでは、3 カ国の若手研究者全員にも口頭発表を行わせ、指導的に質疑を行うことにより若手研究者の育成に資した。

8-3 研究者交流（共同研究、セミナー以外の交流）

平成 21 年度は行わなかった。

9. 平成21年度研究交流計画総人数・人日数

9-1 相手国との交流実績

派遣元		派遣先		韓国 〈人／人日〉	合計 〈人／人日〉
		日本 〈人／人日〉	中国 〈人／人日〉		
日本 〈人／人日〉	実施計画			1/8	2/16
	実績			1/8	8/29
中国 〈人／人日〉	実施計画	15/64		(1/8)	15/64(1/8)
	実績	20/86		(0/0)	20/86(0/0)
韓国 〈人／人日〉	実施計画	18/76	(1/8)		18/76(1/8)
	実績	20/80	(3/24)		20/80(3/24)
合計 〈人／人日〉	実施計画	33/140	1/8(1/8)	1/8(1/8)	35/156(2/16)
	実績	40/166	1/8(3/24)	8/29(0/0)	49/203(3/24)

※各国別に、研究者交流・共同研究・セミナーにて交流する人数・人日数を記載してください。(なお、記入の仕方の詳細については「記入上の注意」を参考にしてください。)

※日本側予算によらない交流についても、カッコ書きで記入してください。(合計欄は()をのぞいた人・日数としてください。)

9-2 国内での交流実績

実施計画		実 績	
24/96	〈人／人日〉	22/66	〈人／人日〉

10. 平成21年度研究交流実績状況

10-1 共同研究

—研究課題ごとに作成してください。—

整理番号	R-1	研究開始年度	平成 21 年度	研究終了年度	平成 24 年度	
研究課題名	(和文) 胃がんにおけるエピジェネティックな変化と関連する危険因子の同定					
	(英文) Risk factors of GC accounting for host epigenetic alterations among three nations					
日本側代表者 氏名・所属・ 職	(和文) 湯浅保仁・東京医科歯科大学・教授					
	(英文) Yasuhito Yuasa・Tokyo Medical and Dental University・Professor					
相手国側代表 者 氏名・所属・ 職	Kim Woo Ho・ソウル国立大学医学部・教授 Deng Dajun・北京大学腫瘍学院・教授					
交流人数 (※日本側予算 によらない交流 についても、カ ッコ書きで記入 のこと。)	① 相手国との交流					
	派遣先		日本	中国	韓国	計
	派遣元		<人/人日>	<人/人日>	<人/人日>	<人/人日>
	日本 <人/人日>	実施計画		0/0	1/8	1/8
		実績		0/0	3/14	3/14
	中国 <人/人日>	実施計画	4/16		0/0	4/16
		実績	4/16		0/0	4/16
	韓国 <人/人日>	実施計画	5/20	0/0		5/20
		実績	5/18	0/0		5/18
	合計 <人/人日>	実施計画	9/36	0/0	1/8	10/44
実績		9/34	0/0	3/14	12/48	
② 国内での交流		10/20 人/人日				
21年度の研 究交流活動及 び成果	平成21年8月28-31日の東京でのキックオフ会議、平成22年2月21-24日の葉山でのセミナー開催時、及び3月23-25日のソウル大学訪問時に本テーマについて参加者で協議を行った。胃がん患者と健常者の血球DNAにおけるメチル化状態の症例・対照研究を3カ国各々で開始した。湯浅研では、血球DNAのメチル化状態は高齢化、喫煙歴などに関連することを明らかにした。					
日本側参加者数						
10 名		14-1 (日本側「参加研究者リスト」を参照)				
中国側参加者数						
5 名		14-2 (中国側「参加研究者リスト」を参照)				
韓国側参加者数						
5 名		14-3 (韓国側「参加研究者リスト」を参照)				

整理番号	R-2	研究開始年度	平成 21 年度	研究終了年度	平成 24 年度
研究課題名	(和文) 胃がん発症過程におけるがん関連遺伝子発現抑制機構の解析				
	(英文) Investigation of mechanism of gene-specific silencing of tumor suppressor genes during gastric carcinogenesis				
日本側代表者 氏名・所属・ 職	(和文) 湯浅保仁・東京医科歯科大学・教授				
	(英文) Yasuhito Yuasa・Tokyo Medical and Dental University・Professor				
相手国側代表 者 氏名・所属・ 職	Kim Woo Ho・ソウル国立大学医学部・教授 Deng Dajun・北京大学腫瘍学院・教授				
交流人数 (※日本側予算 によらない交流 についても、カ ッコ書きで記入 のこと。)	① 相手国との交流				
	派遣先	日本	中国	韓国	計
	派遣元	<人/人日>	<人/人日>	<人/人日>	<人/人日>
	日本 <人/人日>	実施計画	0/0	0/0	0/0
		実績	0/0	0/0	0/0
	中国 <人/人日>	実施計画	1/8	0/0	1/8
		実績	0/0	0/0	0/0
	韓国 <人/人日>	実施計画	0/0	(1/8)	(1/8)
		実績	0/0	(1/8)	(1/8)
	合計 <人/人日>	実施計画	1/8	(1/8)	0/0
		実績	0/0	(1/8)	0/0
	② 国内での交流 0/0 人/人日				
21年度の研 究交流活動及 び成果	平成 21 年 8 月 28-31 日の東京でのキックオフ会議と平成 22 年 2 月 21-24 日の 葉山でのセミナー開催時に本テーマについて参加者で協議を行った。重要ながん 抑制遺伝子である p16 のエピジェネティックな発現調節について、ポリコー ム蛋白の関与を明らかにした。Helicobacter pylori 菌は胃がんのメチル化に 関連するが、機構として炎症が重要であることを示した。ChIP アッセイなどの エピジェネティクス解析に必要な技術の普及を具体的に検討した。				
日本側参加者数					
	2 名	14-1 (日本側「参加研究者リスト」を参照)			
中国側参加者数					
	5 名	14-2 (中国側「参加研究者リスト」を参照)			
韓国側参加者数					
	6 名	14-3 (韓国側「参加研究者リスト」を参照)			

整理番号	R-3	研究開始年度	平成 21 年度	研究終了年度	平成 24 年度
研究課題名	(和文) 3カ国の胃がんの DNA メチローム解析とそれによる胃がんの新たな亜分類法の確立				
	(英文) DNA methylome and its applications on subtyping of GCs from the three nations				
日本側代表者 氏名・所属・職	(和文) 湯浅保仁・東京医科歯科大学・教授				
	(英文) Yasuhito Yuasa・Tokyo Medical and Dental University・Professor				
相手国側代表者 氏名・所属・職	Kim Woo Ho・ソウル国立大学医学部・教授 Deng Dajun・北京大学腫瘍学院・教授				
交流人数 (※日本側予算によらない交流についても、カッコ書きで記入のこと。)	① 相手国との交流				
	派遣先	日本	中国	韓国	計
	派遣元	<人/人日>	<人/人日>	<人/人日>	<人/人日>
	日本 <人/人日>	実施計画	1/8	0/0	1/8
		実績	1/8	2/6	3/14
	中国 <人/人日>	実施計画	0/0	(1/8)	(1/8)
		実績	2/14	(0/0)	2/14
	韓国 <人/人日>	実施計画	1/8	0/0	1/8
		実績	0/0	(2/16)	0/0(2/16)
	合計 <人/人日>	実施計画	1/8	1/8	0/0(1/8)
		実績	2/14	1/8(2/16)	2/6(0/0)
	② 国内での交流 0/0 人/人日				
21年度の 研究交流活動 及び成果	平成 21 年 8 月 28-31 日の東京でのキックオフ会議、平成 22 年 2 月 21-24 日の葉山でのセミナー開催時、及び 3 月 23-25 日のソウル大学訪問時に本テーマについて参加者で協議を行った。胃がんの遠隔転移の有無との関連や、噴門部がんについて、DNA メチル化の網羅的解析を行った。中国から若手研究者が湯浅研究室及び牛島研究室に共同研究で滞在した際に、DNA メチル化解析技術の共通化に向けて検討した。				
日本側参加者数					
6 名		14-1 (日本側「参加研究者リスト」を参照)			
中国側参加者数					
5 名		14-2 (中国側「参加研究者リスト」を参照)			
韓国側参加者数					
5 名		14-3 (韓国側「参加研究者リスト」を参照)			

整理番号	R-4	研究開始年度	平成 21 年度	研究終了年度	平成 24 年度	
研究課題名	(和文) 胃がん幹細胞におけるエピジェネティック変化					
	(英文) Epigenetic changes in GC stem cells					
日本側代表者 氏名・所属・ 職	(和文) 湯浅保仁・東京医科歯科大学・教授					
	(英文) Yasuhito Yuasa・Tokyo Medical and Dental University・Professor					
相手国側代表 者 氏名・所属・ 職	Kim Woo Ho・ソウル国立大学医学部・教授 Deng Dajun・北京大学腫瘍学院・教授					
交流人数 (※日本側予算 によらない交流 についても、カ ッコ書きで記入 のこと。)	① 相手国との交流					
	派遣先		日本	中国	韓国	計
	派遣元		<人/人日>	<人/人日>	<人/人日>	<人/人日>
	日本 <人/人日>	実施計画	0/0	0/0	0/0	0/0
		実績				
	中国 <人/人日>	実施計画	0/0	0/0	0/0	0/0
		実績	0/0			
	韓国 <人/人日>	実施計画	0/0	0/0	0/0	0/0
		実績	1/8	0/0		
	合計 <人/人日>	実施計画	0/0	0/0	0/0	0/0
実績		1/8	0/0	3/9	4/17	
② 国内での交流		0/0 人/人日				
21年度の研 究交流活動及 び成果	平成 21 年 8 月 28-31 日の東京でのキックオフ会議、平成 22 年 2 月 21-24 日の葉山でのセミナー開催時、及び 3 月 23-25 日のソウル大学訪問時に本テーマについて参加者で協議を行った。ヒト胃がん幹細胞の新しい表面マーカーを検出した。ソウルにあるアサンメディカルセンターの若手研究者が湯浅研に滞在して、ヒト胃がん幹細胞について共同研究を行った。深町が平成 22 年 5 月にアサンメディカルセンター（胃がん症例が多いため）に滞在して、共同研究を行うことの詳細を決定した。					
日本側参加者数						
4 名		14-1（日本側「参加研究者リスト」を参照）				
中国側参加者数						
1 名		14-2（中国側「参加研究者リスト」を参照）				
韓国側参加者数						
2 名		14-3（韓国側「参加研究者リスト」を参照）				

10-2 セミナー

—実施したセミナーごとに作成してください。—

整理番号	S-1
セミナー名	(和文) 日中韓フォーサイト事業セミナー：胃がん発症におけるエピジェネティック変化の関与
	(英文) A3 Foresight Program Seminar: Epigenetic Signatures in Gastric Carcinogenesis
開催時期	平成22年2月21日～平成22年2月24日(4日間)
開催地(国名、都市名、会場名)	(和文) 神奈川県葉山町湘南国際村センター
	(英文) Shonan International Village
日本側開催責任者 氏名・所属・職	(和文) 湯浅保仁・東京医科歯科大学・教授
	(英文) Yasuhito Yuasa・Tokyo Medical and Dental University・Professor
相手国側開催責任者 氏名・所属・職 (※日本以外で開催の場合)	

参加者数

派遣先 派遣元	セミナー開催国 (日本)	
	A.	
日本 〈人/人日〉	A.	12/46
	B.	
	C.	
中国 〈人/人日〉	A.	14/56
	B.	
	C.	
韓国 〈人/人日〉	A.	14/54
	B.	
	C.	
合計 〈人/人日〉	A.	40/156
	B.	
	C.	

A. セミナー経費から負担

B. 共同研究・研究者交流から負担

C.本事業経費から負担しない（参加研究者リストに記載されていない研究者は集計しない

セミナー開催の目的	<p>共同研究の進捗状況の確認のため、成果の発表を行う。 研究者全員が集合して討議を行うことにより、交流を深める。 若手研究者の育成を目的として、3カ国の若手研究者全員にも口頭発表を行わせ、経験を積ませるとともに、指導を行う。 また、本セミナー開催期間中に研究者会議を開催する。</p>				
セミナーの成果	<p>本事業の課題について、3カ国の研究者が研究成果を発表することにより、共同研究の進行状況が把握できた。さらに、研究者会議を開催して、平成21年度の各テーマの総括を行った。また、平成22年度の各テーマの具体的な目標を立てた。 本事業に参加している全若手研究者にも発表の機会を与えることにより、若手研究者の育成に資した。 研究発表・討論・レセプションなどをつうじて3カ国の研究者の交流を図ることができた。</p>				
セミナーの運営組織	<p>東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科分子腫瘍医学分野 ソウル国立大学医学部 北京大学腫瘍学院</p>				
開催経費 分担内容 と金額	日本側	内容	国内旅費	金額	1,945,070
			その他		1,095,560
				合計	3,040,630 円
	中国側	内容	外国旅費	金額	2,240,000 円
	韓国側	内容	外国旅費	金額	1,400,000 円

てください。)

10-3 研究者交流（共同研究、セミナー以外の交流）

① 相手国との交流

派遣先		日本	中国	韓国	計
派遣元		<人/人日>	<人/人日>	<人/人日>	<人/人日>
日本 <人/人日>	実施計画				
	実績				
中国 <人/人日>	実施計画				
	実績				
韓国 <人/人日>	実施計画				
	実績				
合計 <人/人日>	実施計画				
	実績				
② 国内での交流		人/人日			

1 1. 平成 2 1 年度経費使用総額

	経費内訳	金額 (円)	備考
研究交流経費	国内旅費	2,744,100	
	外国旅費	976,400	
	謝金		
	備品・消耗品購入費	345,302	
	その他経費	2,887,874	
	外国旅費・謝金に係る消費税	47,434	
	計	7,001,110	うち利息 1,110円
委託手数料		700,000	
合 計		7,701,110	

1 2. 四半期毎の経費使用額及び交流実績

	経費使用額 (円)	交流人数<人/人日>
第 1 四半期	0	0/0
第 2 四半期	0	19/54
第 3 四半期	676,937	2/16
第 4 四半期	6,324,173	50/199
計	7,001,110	71/269

13. 平成21年度相手国マッチングファンド使用額

相手国名	平成21年度使用額 [単位：現地通貨] (日本円換算額)
中国	500,000 [R M B] (7,000,000 円相当)
韓国	60,000,000 [W o n] (4,800,000 円相当)

※ 交流実施期間中に、相手国が本事業のために使用したマッチングファンドの金額について、現地通貨での金額、及び日本円換算額を記入してください。