

日中韓フォーサイト事業 最終年度 実施報告書（平成21～26年度）

（※本報告書は、前年度までの実績報告書とともに事後評価資料として使用します。）

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/index.html](http://www.tmd.ac.jp/grad/monc/A3/index.html)

・英語版

[http:// www.tmd.ac.jp/grad/monc/A3/english/index.html](http://www.tmd.ac.jp/grad/monc/A3/english/index.html)

3. 採用期間

平成21年 8月 1日～平成26年 7月31日

(6年度目)

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・吉澤靖之

研究代表者（所属部局・職・氏名）：大学院医歯学総合研究科・講師・秋山好光

協力機関：国立がん研究センター研究所、愛知県がんセンター研究所

事務組織：国際交流センター国際交流課

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
(英文) Asan Medical Center
(和文) アサンメディカルセンター

5. 研究交流目標

5-1. 平成26年度研究交流目標

<研究協力体制の構築>

平成26年6月20日～6月23日に韓国ソウルでシニア全員が参加する研究者会議を開催する。ソウル会議では、これまでの本事業の総括を行うとともに、本事業終了後の3カ国の継続的な研究協力体制の維持および国際交流についての協議を行う。

<学術的観点>

3カ国で推進してきた R1～R4 の4つの共同研究を継続する。また、これまでに得られた研究成果を国際雑誌および学会で積極的に発表することで、本事業の成果を公開していく。現在までに胃がんでエピジェネティックな変化を示す複数の遺伝子およびその発現が明らかになった。これらの変化を3カ国間での比較検討を進め、新たな胃がんのリスクマーカーの同定と診断法の確立を目指す。また、遺伝子発現調節機構の基礎的研究や胃がん幹細胞同定などを継続し、新規治療法の開発につながる先駆的研究を推進する。

<若手研究者育成>

本年度も拠点・協力機関への若手研究者の派遣を継続し、実験方法の習得など若手研究者育成を図る。平成26年6月のソウル会議に若手研究者を参加させ、国際共同研究の推進について学ばせる。またこの会議では若手研究者の研究成果を発表させるなど、英語による発表の機会を増やす。

<その他（社会貢献や独自の目的等）>

本事業の成果は、ホームページの更新を増やし、常に新しい情報として公開する。

5-2. 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。

目標に対する達成度とその理由

研究交流目標は十分に達成された

研究交流目標は概ね達成された

研究交流目標はある程度達成された

研究交流目標はほとんど達成されなかった

【理由】

平成21年8月に日本で開催した本事業のキックオフミーティングで、1年に1回のセミナーと2回の研究者会議を行うことが決定し、5年間の事業で計画通り開催できた。セミナーでは30～40名、研究者会議では20～30名の人的交流が活発に行われた。日中韓3カ国の研究者が毎年3回一堂に集まり、共同研究の進行状況の確認、成果発表、レセプションを通して信頼関係が強化された。

若手研究者育成においては、英語による口頭発表の機会を多くし、座長も行わせて経験を積ませた。更に、研究者会議にも参加させるなど、多くの面でスキルアップに繋がった。

3カ国での共同研究が数多く行われ、胃がんに関わる新規遺伝子のエピジェネティックな変化、そのケースコントロール解析、機能的解析、胃がん幹細胞同定など多くの成果を上げることができた。IGF2 遺伝子のメチル化は胃がん患者の血液 DNA の方が健常人よりもメチル化の程度が低く、生活習慣とも関与していたことから、非侵襲性バイオマーカーとして今後の発展が期待できる。更に、転移・予後に関わる遺伝子について3カ国の胃がんで共通したメチル化異常を明らかにした。

以上、本事業を通して3カ国の研究者の信頼が強まり、長期的な研究体制の構築ができた。

6. 研究交流成果

6-1. 平成26年度研究交流成果

（研究協力体制の構築状況、学術面の成果、若手研究者育成、社会貢献や独自の目

的等についての平成26年度の成果を簡潔に記載してください。なお、交流を通じての相手国からの貢献及び相手国への貢献を含めてください。）

<研究協力体制の構築>

平成26年6月20日～6月23日に韓国ソウルで研究者会議を開催した。ソウル会議には3カ国で合計シニア研究者16名と若手研究者28名が参加し、5年間の総括と本事業終了後の継続的な研究協力体制の維持について協議を行った。本会議の成果として、来年度以降も3カ国で一同に集まり、共同研究の進行状況の確認、および成果発表を継続していくことが決定した。今後の具体的な日程等は引き続き、メールにて連絡を取り合うこととなった。また、今後3カ国で継続するテーマや新規共同研究についても協議した。以上、研究者会議を通して、継続的な3カ国の研究協力体制が更に強化された。

<学術的観点>

本事業の成果は国際雑誌および研究会にて発表した。

(1) 日本が中心となっている血球DNAを用いたIGF2のメチル化変化の解析について、日本と中国の胃がん患者血球DNAを用いて比較検討を継続している。

(2) 日本が中心となって3カ国で進めているヒストン修飾酵素SET7/9の胃がんにおける発現異常の結果がまとまり、現在、論文作成を行っている。

(3) 中国が中心となって行ってきた転移・予後に関わるメチローム研究の成果が国際雑誌に掲載された。3カ国の胃がんにおいてGFRA1, SRFとZNF382遺伝子のメチル化は転移・予後のバイオマーカーになることが明らかになった。

(4) 日本人シニア研究者が韓国生物科学・バイオテクノロジー研究所に派遣され、胃がん幹細胞の培養法の技術提供を行った。また、中国側とも共同研究を進めており、3カ国で統一した胃がん幹細胞の解析が可能となった。

<若手研究者育成>

平成26年6月のソウル会議に日本から若手研究者8名を参加させ、成果発表を行うとともに、一部の若手研究者には座長も経験させた。3カ国で合計28名の若手研究者の参加となり、活発な質疑応答が行われた。更に若手研究者全員は研究者会議にも参加させ、国際学会のみならず国際共同研究の推進の協議も行うなど、様々な面でスキルアップが図られた。

ソウル大学から若手研究者1名が愛知がんセンターおよび国立がん研究センターに派遣され、胃がんにおける分子疫学研究法を習得した。

平成26年度論文総数 3本

 相手国参加研究者との共著 1本

 (※ 「本事業名が明記されているもの」を計上・記入してください。)

6-2. 全期間にわたる研究交流成果

(1) 研究協力体制の構築状況

① 日本側拠点機関の実施体制（拠点機関としての役割・国内の協力機関との協力体制等）

東京医科歯科大学分子腫瘍医学分野は、日本側拠点機関として国内で開催されたセミナー2回（葉山：40名参加、京都：41名）と研究者会議3回（沖縄：18名、奈良：30名、札幌：35名）の企画、運営と事務および相手国との連絡など全般を担当した。中国、韓国で開催されたセミナーと研究者会議では、日本側の調整役として各国の拠点機関の研究代表者とメールで密に連絡を取り合い、共同研究、発表者の選出、交流についてとりまとめた。

協力機関である国立がん研究センター研究所と愛知県がんセンター研究所の参加研究者とはメールや学会、研究会にて頻りに連絡を取りあい、共同研究の進行状況、本事業の運営状況など様々な情報の共有ができた。また、若手研究者の派遣と受入についても積極的に協力を受けるなど、国内の協力機関からは多くの面で支援を得ることができた。

本事業に関する活動状況は、日本語版と英語版としてウェブサイト上で一般にも公開している。そのホームページ(URL: <http://www.tmd.ac.jp/grad/monc/A3/index.html>)は東京医科歯科大学分子腫瘍医学分野で管理し、適宜更新を行っている。

② 相手国拠点機関との協力体制（各国の役割分担・ネットワーク構築状況等）

本事業では1年間にセミナー1回と研究者会議2回を持ち回りで行うことが予定されており、5年間の事業において、韓国では1回のセミナー（ソウル：32名参加）と4回の研究者会議（済州島：20名、釜山：33名、扶余：40名、ソウル：44名）、中国で2回のセミナー（北京：43名、杭州：35名）と2回の研究者会議（西安：25名、桂林：34名）が行われた。これらのセミナーと研究者会議では主催国が中心的に企画、運営を行い、参加国はその補佐的役割を果たした。

各国における臨床検体の取り扱い方法、インフォームドコンセント、倫理面での必要事項についての相互理解と研究体制の統一化を目的とし、研究者会議開催時に教育講演や十分な協議を行った。

3カ国間の共同研究として、がん転移に関する遺伝子メチル化頻度の比較検討、ヒストン修飾酵素 SET7/9 の解析、胃がん幹細胞の同定、血球 DNA のメチル化程度の比較検討など複数が進んでいる。胃がん幹細胞研究では、日本人シニア研究者が韓国アサンメディカルセンターとソウル国立大学、韓国生物科学・バイオテクノロジー研究所に派遣されて同定法の技術的指導を行ったばかりでなく、中国と韓国から若手研究者を受け入れて指導するなど日本が中心的役割を果たした。

以上、3カ国におけるセミナーと研究者会議の開催および交流において当初の計画通りに

実施することができた。

③ 日本側拠点機関の事務支援体制（拠点機関全体としての事務運営・支援体制）

日本側の事務支援体制として、東京医科歯科大学国際交流センター国際交流課が担当した。国際交流課は学術振興会と研究代表者との各種連絡事項の調整のほか、実施計画書、報告者および評価報告書などのとりまとめ、経費管理などを行った。更に、東京医科歯科大学分子腫瘍医学分野内に事務局を設置し、セミナー、会議開催や若手研究者交流などの支援、および交流国際交流課と随時連携することで事務的処理を円滑に進めた。

（2）学術面の成果

本事業では以下の4つのテーマについて共同研究を行った。

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

胃がん患者と健常人の血球 DNA を用いてメチル化を解析し、生活習慣要因との関連性を調べた。解析する遺伝子の選出、解析方法の開発、判定法の統一化について3カ国で協議し、日本側が中心となって IGF2 と N33 に対する血液 DNA の定量的メチル化特異的 PCR の最適条件を決定した。日本人の血球 DNA 解析により、これら2つの遺伝子メチル化の程度ががんのリスクファクターになりうることを、さらに生活習慣とも関わることを報告した。中国から若手研究者が派遣され、この解析方法を習得し、中国人検体を用いて検討を進めている。まだ、解析中であるが、これら遺伝子メチル化程度と生活習慣との関連にはいくつかの共通点と違いが見つかっている。また、胃がんに関わる血清中の複数のマイクロ RNA の同定も行った。本研究で明らかになった遺伝子とマイクロ RNA の3カ国間での比較を予定している。

② 胃がん発症過程におけるがん関連遺伝子発現制御機構の解析

転写関連遺伝子 GATA と CDX2 の発現における CpG アイランドメチル化との関与を明らかにし、その分子メカニズムについて検討した。日中間で胃がんにおける GATA4 と GAT5 のメチル化を調べた結果、GATA5 の頻度に違いが認められた。韓国側は in situ hybridization 法と tissue microarray 解析が得意なので、GATA についての発現変化を検討した。CDX2 転写因子について日韓共同研究を進め、ChiP-seq などの最新技術を用いてプロモータ領域のメチル化、ヒストン修飾状態を解析中である。また、ヒストン修飾遺伝子 SET7/9 の発現調節と胃がんとの関連性についても3カ国の共同研究を進めた。中国側との共同研究で SET7/9 が suv39H1 をメチル化することを報告した。現在、胃がんにおいて SET7/9 の発現低下を明らかにしたので3カ国の共同研究としての論文をまとめている（日本：中心、韓国：tissue array による SET7/9 発現解析、中国：試料と技術提供）。

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

メチル化で発現低下する遺伝子群についてメチローム解析を行い、胃がんの遠隔転移、および患者予後に強く関連する新規遺伝子のメチル化の同定に成功した。中国が中心とな

り、3カ国の胃がん症例を用いて比較検討した。GFRA1, SRF と ZNF382 遺伝子のメチル化は3カ国の胃がんでいくつかの臨床病理学的諸因子との関連で違いが認められたが、共通して転移・予後のバイオマーカーになることを報告した。また、胃がん組織を用いたメチル化解析法とその結果の解釈についても3カ国で統一化された。

④胃がん幹細胞におけるエピジェネティック変化

日韓共同研究により、ヒト胃がん幹細胞の新規表面マーカーの同定に成功した。日本側が中心となり、ヒト胃がん幹細胞の培養方法を確立できたため、日本人シニア研究者が韓国側と中国側にこの方法の技術指導を行った。現在、相手国でも同じ方法を用いた胃がん幹細胞の研究が進んでいるので、今後、胃がん幹細胞におけるエピジェネティック変化を検討していくことが可能となった。

(3) 若手研究者育成

合計5回のセミナーにおいて、若手研究者全員に研究成果の口頭発表を行わせた。更に、研究者会議においても若手研究者の発表機会を多数設けることで、英語による発表経験を積ませた。若手研究者の発表のセッションでは、座長も行わせた。シニア研究者は指導的に質疑を行うことで若手研究者の育成に資した。更に、平成22年6月に韓国済州島、平成23年4月にソウルでそれぞれ開催された「The 5th Asian Epigenomics Meeting & A3 Symposium 2010」とIGCC2011(第9回国際胃癌会議)でも若手研究者全員にポスター発表を行わせ、国際研究会・学会での質疑応答のスキルアップを図ることができた。IGCC2011では、若手研究者2名(日本と韓国)がベストポスター賞を受賞した。この賞は、全てのポスターからIGCC2011によって選ばれるため、本事業の成果は国際的にも高い評価を受けた。

セミナーおよび研究者会議に参加した若手研究者には、3カ国間での共同研究の会議にも加わってもらい、積極的に意見交換を行うことで、国際共同研究を遂行するためのノウハウを学ばせた。

1～2週間の短期交流として、5年間で若手研究者6名の派遣と10名の受入を行った。

(4) 日中韓における継続的な研究教育拠点の構築

本事業では、バイオマーカーの探索にあたり、まずケースコントロール研究を行った。本研究で明らかになった遺伝子について、3カ国による長期的なコホート研究を考慮しており、本事業終了後も継続することで合意している。本事業では3カ国から疫学研究者も参加しており、ケースコントロール研究のみならず、将来的なコホート研究においても協力していくことになった。また、エピジェネティックな変化の機能的解析においても各国の特性を生かし、お互いに試料(発現ベクターなど)や技術の提供を継続することになった。

本事業でのセミナー、研究者会議および交流を通して3カ国の相互理解が深まり、今後も引き続き共同研究を進めていくことになった。本事業終了後は、1年に1回程度、3カ国において順番に研究者会議を行うことが計画されている。

(5) 社会貢献や独自の目的等

本事業に関するホームページを日本語版と英語版で作成し、セミナーや会議の報告、若手研究者交流および研究成果などを充実させたことで、広く一般に公開することができた。

本研究で同定された血液 DNA を用いた遺伝子のメチル化および血清中のマイクロ RNA は、有用な非侵襲性バイオマーカーになる可能性が高い。更に、胃がん組織を用いた場合、予後や転移に関わる遺伝子メチル化を明らかにしたこと、および胃がん幹細胞を同定したことは、これらを指標とした胃がんの診断、エピジェネティック治療薬の開発においても貢献できる。

エピジェネティクスは生活習慣病や精神疾患など多岐に渡って重要な役割を果たしている。本事業の基礎的研究で明らかになったヒストン修飾のメカニズムおよび転写因子のエピジェネティックな変化はがん研究以外の疾患や生命現象を理解する上でも大きく役立つと考えられる。

(6) 予期しなかった成果

本事業の成果として、胃がん以外の悪性腫瘍における成果も得られた。これは本事業で確立された解析方法などが様々ながん研究にも応用できたことを示している。韓国との共同研究により、肺がんでのエピジェネティックな変化について2報発表した（参加研究者はアンダーライン）。

1) Seol HS, Akiyama Y, Shimada S, Lee HJ, Kim TI, Chun SM, Singh SR, Jang SJ. Epigenetic silencing of microRNA-373 to epithelial-mesenchymal transition in non-small cell lung cancer through IRAK2 and LAMP1 axes. *Cancer Lett.* 2014, in press.

2) Seol HS, Suh YA, Ryu YJ, Kim HJ, Chun SM, Na DC, Fukamachi H, Jeong SY, Choi EK, Jang SJ. A patient-derived xenograft mouse model generated from primary cultured cells recapitulates patient tumors phenotypically and genetically. *J Cancer Res Clin Oncol.* 139(9):1471-80, 2013.

(7) 今後の課題・問題点及び展望

5年間の共同研究により、胃がんにおいて複数のメチル化の変化を明らかにすることができた。これまでの研究は今後の長期的なコホート解析を目指した上での、ケースコントロール分析である。従って、今後日中韓のどこが中心となってコホート研究をまとめていくのかを早急に決定することが重要である。

現在、進行中の研究や論文として未発表の成果が複数ある。これまでの協議により、本事業終了後も継続して共同研究を遂行し、1年に1回程度、一同に集まり成果報告と研究者会議を行うことが予定されている。その資金面やサポートについての問題を解決する必要がある。本事業の成果を特許申請する場合、どのように進めていくのかなどの問題もある。

(8) 本研究交流事業により全期間中に発表された論文

全期間の論文総数 34本

相手国参加研究者との共著 8本

(※ 「本事業名が明記されているもの」を計上・記入してください。)

(※ 詳細は別紙「論文リスト」に記入してください。)

7. 平成26年度及び全期間にわたる研究交流実績状況

7-1 共同研究

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26年度
研究課題名	<p>(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</p> <p>(英文) Risk factors of GC accounting for host epigenetic alterations among the three nations.</p>				
日本側代表者 氏名・所属・職	<p>(和文) 秋山好光・東京医科歯科大学・講師</p> <p>(英文) Yoshimitsu AKIYAMA・Tokyo Medical and Dental University・Junior Associate Professor</p>				
相手国側代表者 氏名・所属・職	<p>(英文)</p> <p>KIM Woo Ho・Seoul National University・College of Medicine・Professor</p> <p>DENG Dajun・Peking University・School of Oncology, Beijing Cancer Hospital/Institute・Professor and Director</p>				
参加者数	日本側参加者数	7名			
	中国側参加者数	8名			
	韓国側参加者数	6名			
26年度の研究 交流活動及び得 られた成果	<p>3カ国間で胃がん患者の血球DNA、血清マイクロRNAおよび胃がん組織におけるメチル化と生活習慣を組み合わせた分子疫学的研究を継続した。IGF2遺伝子のメチル化変化について解析方法を統一化して日中間で比較検討を行った。また、ピロリ菌除菌前後の血液細胞と胃粘膜上皮でのメチル化解析により、複数の遺伝子が同定された。</p> <p>研究者会議で、若手研究者の発表と本事業終了後の共同研究の継続について協議が行われた。現在、複数の共同研究と未発表論文があるので、今後も引き続き共同研究を進めていくこととなった。また、電子メールを活用し、共同研究の進展状況の報告、技術提供や意見交換など活発に行った。韓国から若手研究者1名が愛知がんセンターと国立がん研究センターに派遣され、分子疫学解析の手法を習得し、日韓の胃がんリスクモデルの統合解析を行った。</p>				

<p>全期間にわたる研究交流活動および得られた成果の概要</p>	<p>以下、4つの研究テーマについて共同研究を行った。</p> <p>(1) 胃癌患者と非がん対照者の末梢血 DNA メチル化レベルの比較と危険因子との関連の解析(日本が中心)、(2)ピロリ菌除菌前後での末梢血ゲノム DNA メチル化の変化(中国が中心、R-2 との共同研究)、(3)噴門部胃癌でのメチル化解析(韓国が中心)、(4)胃癌患者血清中のマイクロ RNA の発現解析(日本と中国)。</p> <p>本研究により、IGF2 遺伝子のメチル化レベルは胃癌患者の血球 DNA で低く、一部の生活習慣要因と関連することを明らかにした。更に、この遺伝子のメチル化の解析について、方法と判定の統一化ができ、将来的には3カ国での比較検討が可能になった。また、日本側では未分化型胃癌を発症するノックアウトマウスの作成に成功した。このマウスの血清を用い、胃癌で特異的に発現が高い複数のマイクロ RNA を明らかにした。これらマイクロ RNA について、ヒトの血清を用いた解析を進めている。以上、胃癌患者の末梢血 DNA や血清を用いることで、非侵襲性バイオマーカーとして有望性が高いエピジェネティックな変化を明らかにした。</p> <p>日本人若手研究者1名の韓国派遣、および中国と韓国からそれぞれ1名ずつの受け入れを行い、胃癌のエピジェネティック疫学研究、相手国の遺伝子解析技術の習得が行われた。また、会議やセミナー、メールを通して意見交換が活発に行われた。</p>
----------------------------------	--

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26年度
研究課題名	(和文) 胃がん発症に関わるがん関連遺伝子のエピジェネティックな異常の解析				
	(英文) Investigation of epigenetic changes of tumor-related genes during gastric carcinogenesis				
日本側代表者 氏名・所属・職	(和文) 秋山好光・東京医科歯科大学・講師				
	(英文) Yoshimitsu AKIYAMA・Tokyo Medical and Dental University・Junior Associate Professor				
相手国側代表者 氏名・所属・職	(英文) KIM Woo Ho・Seoul National University・College of Medicine・Professor DENG Dajun・Peking University・School of Oncology, Beijing Cancer Hospital/Institute・Professor and Director				
参加者数	日本側参加者数	7 名			
	中国側参加者数	13 名			
	韓国側参加者数	8 名			
26年度の研究 交流活動及び得 られた成果	<p>がん関連遺伝子のエピジェネティックな変化のメカニズムの解明を継続した。ヒストン修飾関連遺伝子 SET7/9 についての解析は終了し、論文投稿を行った。胃がんで高頻度にメチル化異常が検出された転写関連遺伝子 CDX2 や GATA の標的遺伝子が多数明らかになった。各国が得意とする技術提供を積極的に行っており、胃がん研究以外に大腸がんや肺がんなどでも成果を得ることができた。今年度は日韓共同で肺がんにおけるマイクロ RNA の異常の成果がまとまり、論文発表した。</p> <p>研究者会議で、若手研究者の発表と本事業終了後の共同研究の継続について協議が行われた。現在、複数の共同研究と未発表論文があるので、今後も引き続き共同研究を進めていくこととなった。また、電子メールを活用し、共同研究の進展状況の報告、技術提供や意見交換など活発に行った。</p>				

<p>全期間にわたる研究交流活動および得られた成果の概要</p>	<p>以下、6つのテーマについて共同研究を行った。6つの共同研究を継続させる。(1)マイクロ RNA 解析のための技術的問題(日本が中心)、(2)胃癌におけるヒストン修飾関連遺伝子の解析(日本と中国が中心)、(3)消化管がんにおける転写因子 GATA と CDX2 のメチル化と機能的解析(日韓共同)、(4)胃癌における DNA メチル化と脱メチル化の解析、およびそれらの役割(中国が中心)、(5)ピロリ菌除菌前後での全ゲノム DNA のメチル化プロファイルの解析(中国と韓国が中心、R-1 と共同)、(6)5-ヒドロキシメチル化のメカニズム(中国が中心)。</p> <p>日中韓共同研究でヒストン脱メチル化酵素の変化と機能的役割を調べ、2つの論文発表ができた。また、現在も複数の共同研究が行われており、投稿準備中である。また、CDX2 や GATA 転写因子のシグナルネットワークについて、メチル化、ヒストンおよびマイクロ RNA の面から明らかにした。</p> <p>日本から若手研究者が中国と韓国へそれぞれ1名ずつ派遣され、相手国の遺伝子解析技術を習得した。また、シニア研究者1名が韓国へ派遣され、遺伝子発現に関する共同研究を行った。また、会議やセミナー、メールを通して、多くの技術提供と意見交換が行われた。</p>
----------------------------------	---

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26年度
研究課題名	(和文) エピジェネティックな異常により胃がんの転移に関わる遺伝子の同定とその異常の3カ国での比較検討				
	(英文) Epigenetic alterations of tumor-related genes associated with metastasis of gastric cancer from the three nations				
日本側代表者 氏名・所属・職	(和文) 秋山好光・東京医科歯科大学・講師				
	(英文) Yoshimitsu AKIYAMA・Tokyo Medical and Dental University・Junior Associate Professor				
相手国側代表者 氏名・所属・職	(英文) KIM Woo Ho・Seoul National University・College of Medicine・Professor DENG Dajun・Peking University・School of Oncology, Beijing Cancer Hospital/Institute・Professor and Director				
参加者数	日本側参加者数	7名			
	中国側参加者数	7名			
	韓国側参加者数	12名			
26年度の研究 交流活動及び得 られた成果	<p>昨年度同様に、3カ国の胃がんを用いたメチル化の比較検討を行い、いくつかのバイオマーカーを明らかにした。成果の一部は国際雑誌で発表した(中国が中心)。また、R-2とはヒストン修飾関連遺伝子の解析で共同研究を進めた。</p> <p>研究者会議で、若手研究者の発表と本事業終了後の共同研究の継続についての協議が行われた。現在、複数の進行中の共同研究と未発表論文があるので、今後も引き続き共同研究を進めていくこととなった。また、電子メールを活用し、共同研究の進展状況の報告、技術提供や意見交換など活発に行った。</p>				
全期間にわたる 研究交流活動お よび得られた成 果の概要	<p>胃がんの転移と再発、および患者予後に関わる候補遺伝子の発現とメチル化変化について、共同研究を行った。</p> <p>マイクロアレイ等による網羅的なメチル化解析で転移や再発に関わる複数の候補遺伝子を同定した。更に、3か国の胃がん症例を用いた解析方法と判定基準の統一化ができた。これら候補遺伝子のメチル化を比較検討した結果、共通性と違いが明らかになるなど、胃がんの発症や転移に関わるがん関連遺伝子のエピジェネティックな変化を解明することができた。</p> <p>日本から若手研究者が中国と韓国へそれぞれ1名ずつ派遣され、相手国の遺伝子解析技術の習得を行った。また韓国から1名、中国から3名の若手研究者を受け入れるなど、若手研究者の育成が積極的に行われ</p>				

	<p>た。また、会議やセミナー、メールを通して多くの意見交換が行われた。</p>
--	--

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26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) 秋山好光・東京医科歯科大学・講師				
	(英文) Yoshimitsu AKIYAMA・Tokyo Medical and Dental University・Junior Associate Professor				
相手国側代表者 氏名・所属・職	(英文) KIM Woo Ho・Seoul National University・College of Medicine・Professor DENG Dajun・Peking University・School of Oncology, Beijing Cancer Hospital/Institute・Professor and Director				
参加者数	日本側参加者数	3名			
	中国側参加者数	3名			
	韓国側参加者数	9名			
26年度の研 究交流活動 及び得られ た成果	平成26年6月23日から28日まで、東京医科歯科大学の深町博史博士が、韓国・生物科学・バイオテクノロジー研究所 (KRIBB) の KIM Yong Sung 教授の研究室に滞在し、KIM 教授の研究室の LIM Byungho 博士と、ソウル国立大学の YANG Han-Kwang 教授の研究室の大学院生である MIN Jimin 氏に、ヒト胃がん幹細胞の培養方法を教えた。また、6月25日にはヒト胃がん幹細胞に関するセミナーを KRIBB で行い、KRIBB の研究者とヒト胃がん幹細胞に関して議論した。 これらの交流活動により、胃がん発症におけるエピジェネティック変化の関与を、ヒト胃がん幹細胞を材料として解析することが可能となった。				
全期間にわた る研究交流活 動および得ら れた成果の概 要	研究を開始した平成21年には、ヒト胃がん幹細胞は同定されておらず、その性質も不明であった。平成22年から平成24年までの3年間に、東京医科歯科大学から韓国・アサンメディカルセンター (AMC) に合計7回、韓国・AMC から医科歯科大学に合計3回、研究者が1-2週間滞在し、ヒト胃がん幹細胞の同定のための共同研究を行った。その結果、ヒト胃がん幹細胞のマーカーとして CD49f を同定し、ヒト胃がん幹細胞の培養方法を確立した。これらの成果については、平成25年に PLoS ONE 誌に日本人および韓国人の研究者の共著として発表した。平成26年に、中国・北京大学の研究者が医科歯科大学に滞在し、また医科歯科大学の研究者が韓国・KRIBB に滞在して、ヒト胃がん幹細胞の培養方法を、中国および韓国の研究者に習得してもらった。これにより、胃がん発症におけるエピジェネティック変化の関与を、ヒト胃がん幹細胞を材料と				

	<p>して解析することが可能となった。今後、日本・中国・韓国で、胃癌発症の機構について新知見が見出され、胃癌の新たな治療方法の開発へと発展することが期待される。</p>
--	--

7-2 セミナー

(1) 全期間において実施したセミナー件数

	平成 21 年度	平成 22 年度	平成 23 年度	平成 24 年度	平成 25 年度	平成 26 年度
国内開催	1 回	0 回	0 回	0 回	1 回	0 回
海外開催	0 回	1 回	1 回	1 回	0 回	0 回
合計	1 回	1 回	1 回	1 回	1 回	0 回

(2) 平成 26 年度セミナー実施状況

平成 26 年 7 月までにセミナーは実施しない。

7-3 研究者交流（共同研究、セミナー以外の交流）

(1) 平成 26 年度実施状況

所属・職名 派遣者名	派遣・受入先 (国・都市・機関)	派遣期間	用務・目的等
東京医科歯科大学・名誉教授・湯浅保仁	派遣 (韓国・ソウル・ソウル国立大学)	平成 26 年 6 月 20 日から 6 月 23 日	本事業の研究者会議に出席
国立がん研究センター研究所・分野長・牛島俊和	派遣 (韓国・ソウル・ソウル国立大学)	平成 26 年 6 月 20 日から 6 月 23 日	本事業の研究者会議に出席
東京医科歯科大学・講師・秋山好光	派遣 (韓国・ソウル・ソウル国立大学)	平成 26 年 6 月 20 日から 6 月 23 日	本事業の研究者会議に出席
東京医科歯科大学・講師・深町博史	派遣 (韓国・ソウル・ソウル国立大学)	平成 26 年 6 月 20 日から 6 月 28 日	本事業の研究者会議に出席（6 月 23 日まで）、および韓国生物科学・バイオテクノロジー研究所との共同研究
国立がん研究センター・室長・島津太一	派遣 (韓国・ソウル・ソウル国立大学)	平成 26 年 6 月 20 日から 6 月 23 日	本事業の研究者会議に出席
東京医科歯科大学・助教・島田周	派遣 (韓国・ソウル・ソウル国立大学)	平成 26 年 6 月 20 日から 6 月 23 日	本事業の研究者会議に出席
東京医科歯科大学・博士課程大学院生・坂本鮎菜	派遣 (韓国・ソウル・ソウル国立大学)	平成 26 年 6 月 20 日から 6 月 23 日	本事業の研究者会議に出席
東京医科歯科大	派遣	平成 26 年 6	本事業の研究者会議に出席

学・博士課程大学院生・西川路武人	(韓国・ソウル・ソウル国立大学)	月20日から 6月23日	
国立がん研究センター研究所・研究員・服部奈緒子	派遣 (韓国・ソウル・ソウル国立大学)	平成26年6月20日から 6月23日	本事業の研究者会議に出席
国立がん研究センター研究所・研究員・前田将宏	派遣 (韓国・ソウル・ソウル国立大学)	平成26年6月20日から 6月23日	本事業の研究者会議に出席
国立がん研究センター研究所・大学院生・宗 亮	派遣 (韓国・ソウル・ソウル国立大学)	平成26年6月20日から 6月23日	本事業の研究者会議に出席
愛知県がんセンター研究所・主任研究員・尾瀬功	派遣 (韓国・ソウル・ソウル国立大学)	平成26年6月20日から 6月23日	本事業の研究者会議に出席
国立がん研究センター・特任研究員・Sanjeev Budhathoki	派遣 (韓国・ソウル・ソウル国立大学)	平成26年6月20日から 6月23日	本事業の研究者会議に出席
東京医科歯科大学・名誉教授・湯浅保仁	国内学会出張 (東京)	平成26年5月25日から 5月27日	第8回日本エピジェネティクス研究会 年会に出席
東京医科歯科大学・講師・秋山好光	国内学会出張 (東京)	平成26年5月25日から 5月27日	第8回日本エピジェネティクス研究会 年会に出席
東京医科歯科大学・博士課程大学院生・西川路武人	国内学会出張 (東京)	平成26年5月25日から 5月27日	第8回日本エピジェネティクス研究会 年会に出席
国立がん研究センター研究所・研究員・服部奈緒子	国内学会出張 (東京)	平成26年5月25日から 5月27日	第8回日本エピジェネティクス研究会 年会に出席
国立がん研究センター研究所・研究員・岸野貴賢	国内学会出張 (東京)	平成26年5月25日から 5月27日	第8回日本エピジェネティクス研究会 年会に出席
国立がん研究センター研究所・大学院生・宗 亮	国内学会出張 (東京)	平成26年5月25日から 5月27日	第8回日本エピジェネティクス研究会 年会に出席

(2) 全期間にわたる実施状況概要

1) 平成 21 年に東京医科歯科大学でシニア研究者によるキックオフミーティングを開催し、1年に1回のセミナーとシニア研究者全員が参加する2回の研究者会議を行うことが合意された。研究者会議ではテーマ毎の討議と全体会議を行い、共同研究の進行状況の把握と研究協力体制の強化を図った。更に研究者会議には3カ国から各々3～5名の若手研究者を選出し、研究成果発表を行わせるとともに、会議にも参加し国際共同研究推進について経験させるなど、若手研究者の育成にも力を入れた。以下に、開催された会議を示した。

平成 21 年度

平成 21 年 8 月 28-31 日 シニア研究者全員によるキックオフミーティング (東京)

平成 22 年 3 月 23-25 日 日韓共同研究の打ち合せ (韓国ソウル)

平成 22 年度 :

平成 22 年 6 月 20-23 日 : 韓国済州島、The 5th Asian Epigenomics Meeting & A3 Symposium 2010」に参加し、分科会として研究者会議を行った。

平成 23 年 2 月 20-23 日 : 沖縄県国頭郡恩納村

平成 23 年度 :

平成 23 年 10 月 8~11 日 : 中国西安

平成 24 年 2 月 17~20 日 : 奈良

平成 24 年度 :

平成 24 年 6 月 28 日~7 月 1 日 : 韓国釜山・慶州

平成 25 年 3 月 8 日~11 日 : 札幌

平成 25 年度 :

平成 25 年 7 月 6 日~7 月 9 日 : 韓国扶余

平成 25 年 10 月 26 日~10 月 29 日 : 中国桂林

平成 26 年度 :

平成 26 年 6 月 20 日~6 月 23 日 : 韓国ソウル

2) 本事業の成果を国際学会や国内学会、研究会で毎年発表した。参加した代表的な国内学会は、日本癌学会総会、日本エピジェネティクス研究会年会、日本分生物学会年会、日本疫学会総会である。

7-4 終了時評価指摘事項等を踏まえた対応

(※終了時評価の指摘事項等を踏まえ、交流計画等に反映された場合、その対応について記載してください。)

終了時評価の指摘として、大きく以下の3点の指摘を受けたため、交流計画等に反映した。

1) 共同研究内容の成果が不十分であるとの指摘を受けたため、共同研究による論文発表

を増やす努力をして、5年間で合計8報の共著論文を発表した。現在も、2カ国間または3カ国間で複数の研究が継続して遂行されている。

- 2) 今後の研究計画の具体性を欠くという指摘を受けたため、研究者会議を通して4つのグループのそれぞれのテーマを再度協議し、より具体的かつ実現可能な計画とした。また、R-1~R-4の各テーマ毎にどの国が中心となって研究を進めるかを明確化した。特に、がん幹細胞研究では韓国派遣(生物科学・バイオテクノロジー研究所(KRIBB)とアサンメディカルセンター)による技術提供や、中国人若手研究者の指導を日本側中心で行った。
- 3) 3カ国の共同研究の必要性和成果がはっきりしないという点に対し、3カ国の胃がんのエピジェネティックな変化の共通性と違いを明らかにするための具体的な協議を研究者会議で行った。その成果として、メチル化解析の方法と判定法を統一化させることができ、更に3カ国の胃がんにおける遺伝子メチル化を比較検討の結果、胃がんの転移に関わる遺伝子(GFRA1, SRF と ZNF382 遺伝子)のメチル化の重要性を明らかにすることができた。また、それぞれの研究者の得意な技術をお互いに供与し合うことで、ヒストン修飾のメカニズムの解明やがん幹細胞の同定に繋がった。

8. 研究交流実績総人数・人日数

8-1 平成26年度の相手国との交流実績

派遣先 派遣元	四半期	日本	中国	韓国	合計
日本	1		0/0 ()	13/57 ()	13/57/ (0/0/)
	2		0/0 ()	()	0/0/ (0/0/)
	3		()	()	0/0/ (0/0/)
	4		()	()	0/0/ (0/0/)
	計		0/0 (0/0)	13/57 (0/0)	13/57/ (0/0/)
中国	1	0/0 ()		()	0/0/ (0/0/)
	2	0/0 ()		()	0/0/ (0/0/)
	3	()		()	0/0/ (0/0/)
	4	()		()	0/0/ (0/0/)
	計	0/0 (0/0)		0/0 (0/0)	0/0/ (0/0/)
韓国	1	1/8 ()	()		1/8/ (0/0/)
	2	0/0 ()	()		0/0/ (0/0/)
	3	()	()		0/0/ (0/0/)
	4	()	()		0/0/ (0/0/)
	計	1/8 (0/0)	0/0 (0/0)		1/8/ (0/0/)
合計	1	1/8/ (0/0/)	0/0/ (0/0/)	13/57/ (0/0/)	14/65/ (0/0/)
	2	0/0/ (0/0/)	0/0/ (0/0/)	0/0/ (0/0/)	0/0/ (0/0/)
	3	0/0/ (0/0/)	0/0/ (0/0/)	0/0/ (0/0/)	0/0/ (0/0/)
	4	0/0/ (0/0/)	0/0/ (0/0/)	0/0/ (0/0/)	0/0/ (0/0/)
	計	1/8 (0/0)	0/0 (0/0)	13/57 (0/0)	14/65/ (0/0/)

※各国別に、研究者交流・共同研究・セミナーにて交流した人数・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()をのぞいた人数・人日数としてください。)

8-2 平成26年度の国内での交流実績

1	2	3	4	合計
6/18 ()	0/0 ()	()	()	6/18 (0/0)

8-3 全期間にわたる派遣・受入人数

年度	平成21年度	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	平成26年度
派遣人数 (人)	9/37	29/149	16/84	24/108	17/69	13/57
受入人数 (人)	40/166	10/47	19/88	21/88	27/111	1/8

※各年度の実施報告書9-1(各年度の相手国との交流実績表)の人数を転記してください。

9. 経費使用総額

9-1. 平成26年度経費使用総額

(単位 円)

	経費内訳	金額	備考
研究交流経費	国内旅費	6,120	国内旅費、外国旅費の合計は、研究交流経費の50%以上であること。
	外国旅費	1,103,260	
	謝金	0	
	備品・消耗品購入費	674,951	
	その他の経費	48,995	
	外国旅費・謝金等に係る消費税	66,327	
	計	1,899,653	
業務委託手数料		113,935	研究交流経費の10%を上限とし、必要な額であること。また、消費税額は内額とする。
合 計		2,013,588	

9-2 全期間にわたる経費使用額

(単位 千円)

※ 各年度の実施報告書11 (H21~23)、10 (H24)、9 (H25~26) を千円単位にして転記してください。

	平成21年度	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	平成26年度
国内旅費	2,744	2,997	4,048	3,757	3,099	6
外国旅費	976	2,676	2,136	2,475	1,679	1,103
謝金	0	0	0	0	0	0
備品・消耗品購入費	345	2,045	2,083	1,176	0	675
その他の経費	2,888	2,169	138	1,835	2,753	49
外国旅費・謝金等に係る消費税	47	114	96	111	67	66
合計	7,001	10,001	8,501	9,353	7,597	1,900