

15-5 発がん機序に基づいた胃がんの予防に関する研究

主任研究者 国立がんセンター中央病院 斉藤大三

研究成果の要旨

スナネズミ腺胃を用いた検討から、食塩摂取は胃腺窩上皮由来ムチンの増加と胃腺由来ムチンの減少を来すことにより *Helicobacter pylori* 感染と胃発がんを促進する可能性が示唆された。炎症や発癌に関連する IL-1 β 、IL-8、COX-2、HGF の mRNA を定量 PCR にて比較した結果、COX-2 の発現は、発がんリスクの最も低い十二指腸潰瘍群(ヒト)に比しリスクの高い残胃(BI法およびBII法)の吻合部で有意に高かった。多発胃癌および単発胃癌患者、健常者を対象とした内視鏡生検のメチル化解析の結果、*FLNc* と *HAND1* では非がん粘膜における DNA 異常メチル化の程度と胃がんリスクに相関を認めた。SAGE ライブラリー比較によって抽出した *CLDN18* は胃がんの約 60% で発現が低下しており、発現の低下消失している症例の予後は不良であった。また、カスタムアレイを用いて遺伝子発現プロファイル解析を行った。胃がんの症例対照研究 DNA において、従来より議論のあった *CDHI* 多型はハプロタイプ解析にてはじめて胃がん感受性への関与が明らかとなった。胃がん患者の腹腔内洗浄水沈渣から極めて微量な腫瘍細胞を検出できるミニチップアッセイ法において、前向き試験としてすでに収集した 383 症例中解析終了の 48 例中細胞診陰性 7 例が複数のマーカー遺伝子で陽性と判明し、慎重に結果観察している。

研究者	所属施設および職名	分担研究課題
斉藤大三	国立がんセンター中央病院 部長	異時性多発胃癌の遺伝子異常に関する研究
松倉則夫	日本医科大学 非常勤講師	残胃における発がん機序の解明と予防に関する研究
溝下勤	愛知県がんセンター研究所 研究員	食塩による発がん促進機構の解析と胃がん予防への基礎的研究
安井弥	広島大学大学院医歯薬学総合研究科 教授	遺伝子発現異常・遺伝子多型からみた胃発がんに関する研究
新村和也	浜松医科大学医学部第1病理 助手	研究
坂本裕美	国立がんセンター研究所 室長	遺伝子多型と胃発がんリスクに関する研究 胃がんの再発予測と予防に関する研究

総括研究報告

1 研究目的

胃がんによる死亡率の減少は世界的な現象であるが、本邦における胃がんによる死亡は男女を問わずいまだがん死亡の高位(男女ともに)にある。これまでの諸家の研究から種々の胃がんのリスクファクター、さらにその機序も解明・推測されてきてはいるが、胃がん予防の観点においた具体的な対策は講じられていないのが現状である。本研究

の目的は、ヒト胃がんおよび動物モデルを用いて、胃がんの発生・進展に関する各危険因子を遺伝子、細胞、組織レベルの多面から検討し、その結果を踏まえて有効な胃がんの予防対策を追求することにある。今年度の検討は、1) *Helicobacter pylori* (以下 *H. pylori*) 感染および食塩の胃発がん促進作用機序、2) 景粘膜の違いによる胃発癌リスク、3) 胃癌多発患者の背景粘膜におけるメチル化解析、4) 遺伝子発現異常・遺伝子多型からみた胃がんの発生・進展、

5) 腹腔内洗浄水の遺伝子解析による胃がんの再発予測、である。

2 研究成績

1) *H. pylori* 感染および食塩の胃がん促進作用機序

疫学的研究においても食塩とヒト胃がんの関連は注目されているが、これまでのラット胃がんには食塩が濃度依存性に促進的に作用する報告同様、ヒト胃がんの発がんモデルであるスナネズミにおいても持続的な食塩摂取が用量依存的に胃がん発生を促進することを見出し、さらにそのプロモーション作用は *H. pylori* 感染胃粘膜で顕著となることを報告してきた。そこで、今年度は食塩の胃表層粘液ゲル層に及ぼす影響を *H. pylori* 感染スナネズミ腺胃で検討した。

平成 15 年 7 月～平成 16 年 6 月にかけて、448 匹のスナネズミに *N*-methyl-*N*-nitrosourea(MNU)、*H. pylori*、食塩(NaCl)食(2.5%～10%飽和濃度)を相互に組み合わせて投与した動物実験を施行したが、その実験系における MNU 非投与群の中の *H. pylori*+10%NaCl 群、*H. pylori*+通常食群、10%NaCl 群、通常食群を対象として、

- ① Galactose oxidase-cold thionine Schiff / paradoxical concanavalin A staining (GOTS/PCS) による表層粘液ゲル層(surface mucous gel layer、以下 SMGL)の変化
- ② SMGL 内の胃腺窩上皮由来ムチン(surface mucous cell type mucins、以下 SMCM)と胃腺由来ムチン(gland mucous cell type mucins、以下 GMCM)の定量的解析(スロットプロット法)
- ③ スナネズミの *MUC5AC*・*MUC6* 遺伝子の部分シーケンスを決定し、上記群間でのそれぞれの RNA レベルでの発現の比較検討(Quantitative real-time RT-PCR 法)

を行った。この結果、10%NaCl 群では SMCM 層が厚くなり、逆に *H. pylori* +通常食群では GMCM 層が厚くなり、*H. pylori* +10%NaCl 群ではこれらの中間型を呈した。SMCM と GMCM の定量においては、10%NaCl 投与により SMCM の増加が認められた。一方、抗 *H. pylori* 作用がある GMCM は *H. pylori* 感染により増加したが、10%NaCl 投与では減少した。感染群間の比較においても、*H. pylori* 感染+10%NaCl 群の GMCM は *H. pylori* 感染+通常食群に比し低値を呈した。さらに、SMCM の mucin core protein である *MUC5AC* mRNA の発現は各群間では差がなかったが、GMCM の mucin core protein である *MUC6* mRNA の発現は *H. pylori* 感染により増加した。

一般に *H. pylori* は SMCM 内に存在し、*H. pylori* 感染により増加するとされている。今回の検討結果から、スナネ

ズミ腺胃粘膜において、食塩摂取は *H. pylori* が好む SMCM を増加させ、一方抗 *H. pylori* 作用がある GMCM の減少を来すことにより、*H. pylori* 感染と胃がんを促進する可能性が示唆された。

2) 背景粘膜の違いによる胃発癌リスク

H. pylori 感染に起因する疾患においても、胃発癌リスクは前庭部胃炎を主体とする十二指腸潰瘍既往症例では低く、一方 pan-gastritis に代表される高度粘膜萎縮や残胃では高いことが知られている。そこで、十二指腸潰瘍症例、高度粘膜萎縮症例、残胃例(内視鏡的切除、外科的切除)における炎症や発癌に関連する種々のサイトカインの発現を比較し、リスクファクター自体の重さや胃の再建法の違いなどを含め、個人のリスクの定量化を検討した。

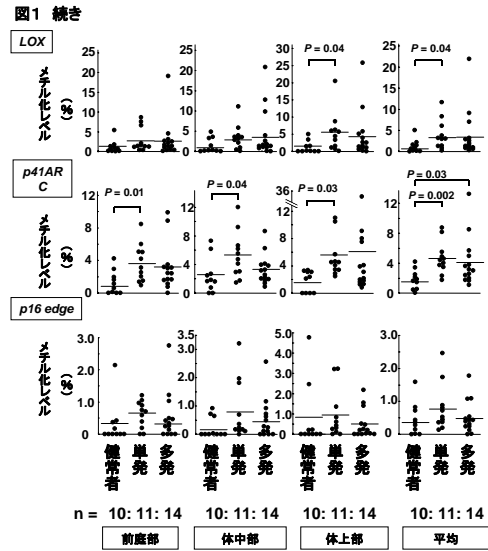
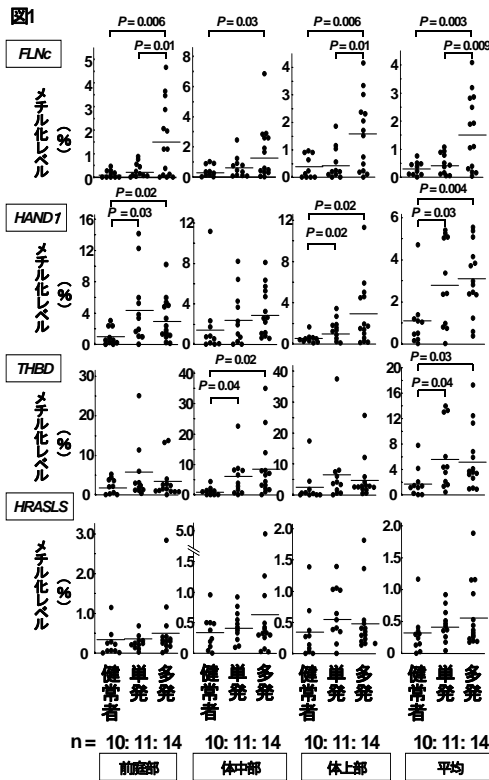
穿孔を含む十二指腸潰瘍 37 例の前庭部および胃体上部、胃癌術後残胃(BI 法 131 例、BII 法 46 例)の吻合部および残胃体上部、さらに内視鏡的胃切例を含む高度胃粘膜萎縮症 32 例の前庭部および胃体上部における内視鏡下生検組織中の IL-1 β 、IL-8、COX-2、HGF の mRNA を定量 PCR にて測定し、その平均値を t 検定を用いて比較した。その主な結果を示すと、十二指腸潰瘍症例の前庭部、BI 法吻合部、BII 法吻合部では IL-1 β (0.98 vs 15.6 vs 3.2)、IL-8 (0.11 vs 0.66 vs 0.38)、COX-2 (2.4 vs 48.4 vs 190.0)、HGF (25.6 vs 243.6 vs 418.1) となった。また内視鏡的粘膜切除(EMR)後の胃癌あるいは *H. pylori* 陽性で pan-gastritis を示す慢性萎縮性胃炎 32 例の前庭部、胃体部における COX-2 発現は 46.7、139 であった。つまり、①残胃吻合物における IL-8、COX-2、HGF mRNA 発現は、もっとも胃発癌リスクの少ないと考えられる十二指腸潰瘍群に比し高い、②COX-2 発現は IL-8、HGF 発現と相関を示し、これらサイトカイン発現の指標マーカーとして利用できる可能性がある、③発癌リスクの面からは、COX-2 発現は BII 法>胃癌 EMR 後・高度萎縮>BI 術後の順に高く、これらはそのレベルからもっともリスクの低い十二指腸潰瘍症例の 10～40 倍の発癌リスクと考えられる、などの結果が得られた。以上より、胃粘膜組織のサイトカイン発現の強弱から胃発がんリスクを推定し得、またそのリスクを数値化し得る可能性が示唆された。

3) 胃癌多発患者の背景粘膜におけるメチル化解析

遺伝子プロモーター領域のメチル化は遺伝子のサイレンスをもたらすことが明らかとなってきた。胃においては、胃癌組織のみならず非がん粘膜においてもプロモーター領域のメチル化の存在が知られ、そのメチル化の程度と胃がんリスクとの関連が検討されている。

早期胃癌に対して内視鏡的切除術を受けた多発胃癌患者(32 例)、単発胃癌患者(30 例)および健常者(26 例)から同意

を得た後、前庭部小弯、胃角上部小弯、胃体上部小弯より内視鏡下に生検し、DNA抽出、つづいて定量的Methylation-specific PCRを行った。検索遺伝子としては、胃がんにおいてメチル化の頻度が高いことが明らかとなっている *p16*, *FLNc*, *HAND1*, *LOX*, *THBD*, *HRASLS* のプロモーター領域と *p41ARC* のエクソン領域を用いた。なお、全DNA分子数に対するメチル化DNA分子数の割合をメチル化レベルとして分析した。これは生検材料中に含まれた胃上皮腺管のうちメチル化されている腺管の割合を近似するものと考えられる。また、*H. pylori* 感染の判定は生検培養法にて行なった。その結果、① *H. pylori* 感染によるメチル化の誘導：ほとんどすべての採取部位、検索遺伝子領域において *H. pylori* 感染群では非感染群に比しメチル化レベルが高く、*H. pylori* 感染による強いメチル化誘導を再確認した。②メチル化レベルとがんの罹患数（胃がんリスク）との相関：a. *H. pylori* 感染陽性群におけるメチル化レベルをみると、体中部 *HAND1* において健常者群と単発胃癌患者群との間に有意差を認めた ($p=0.017$)。しかし、その他の遺伝子や部位に関しては各群間に有意な差は認められなかった。b. *H. pylori* 陰性群の間での比較では、いくつかの遺伝子においてがんの罹患数の増加とともにメチル化レベルの上昇を認めた(図1)。



特に、*FLNc* では多発胃癌患者群は単発胃癌患者群より有意にメチル化レベルの上昇を認めた ($P=0.003$, Welch *t*-test)。また、*THBD*, *LOX*, *p41ARC* においては単発胃癌や多発胃癌群におけるメチル化レベルが、健常者群に比較し有意に高いことが示された ($P<0.05$, Welch *t*-test, *LOX* 多発胃癌群を除く)。③除菌療法による変化：今回の研究対象者のうち同意を得た6人に対して *H. pylori* 除菌療法を施行しその2ヶ月後に採取した生検材料中のメチル化レベルの推移をみると、除菌成功者4名においてメチル化レベルの低下傾向を認めた。*H. pylori* 除菌療法による胃がんの前がん病変と考えられている萎縮性胃炎、腸上皮化生の改善が報告されているが、今回、メチル化レベルの低下も認めた。今後、さらに症例を蓄積して除菌によるメチル化レベルの変化を検討する予定である。

メチル化は個々の細胞分裂においては忠実に保持される現象であるが、粘膜全体としてのメチル化の状態は *H. pylori* 除菌による炎症の改善により変化することが示唆された。また、*H. pylori* 感染陰性例において、非がん粘膜におけるDNA異常メチル化と多発胃癌リスクに相関を認めた。今後、よりマーカーとして有用な遺伝子領域を探索し、個人における胃がんのリスク診断が可能となれば、メチル化の検索は内視鏡治療後の経過観察法の確立、検診におけるハイリスク群の絞込みに有用と考えられた。

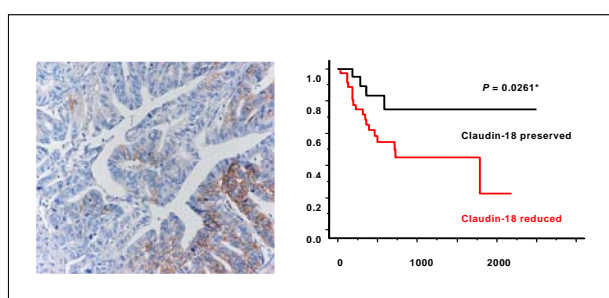
4) 遺伝子発現異常・多型からみた胃がんの発生・進展

胃発がんの分子機序に基づいた予防を目的として、遺伝子多型・遺伝子発現異常の面から胃がんの発生および発が

ん感受性の分子基盤を明らかにし、得られた成果を基に、血液あるいは生検組織を試料とする胃がん感受性の新しい遺伝子診断系の確立を目指している。

a) *Claudin-18*:平成16年度までにSAGE (serial analysis of gene expression) 法による組織型や進行度の異なる5種類の胃癌組織のSAGEライブラリーを完成し(GEO accession no. GSE545)、個々の胃がんNCBIのデータベース中の正常胃粘膜SAGEライブラリーの比較およびRT-PCR法から、胃がんの新しいがん抑制遺伝子の候補として *Claudin-18* (*CLDN-18*) を同定した。*Claudin* は、Tight junction strandの主要な構成蛋白質であり、極性を持つ上皮細胞間の先端部に存在し、水分子、イオン、蛋白や脂質の側方拡散を制御し粘膜バリアーの中心的役割を担っている。*CLDN-1* から-24のファミリーメンバーが知られており、*CLDN-18* 遺伝子には alternative splicing により肺特異的 isoform (*CLDN-18-V1*) と胃特異的 isoform (*CLDN-18-V2*) が存在する。正常胃粘膜および担がん患者の非がん部胃粘膜ではすべてにおいて *CLDN-18-V2* の発現が認められたが、胃がんの70%では明らかにその発現が低下/消失していた。抗 *claudin-18* 抗体を用いた免疫組織化学的検討において、一部の腸上皮化生、胃腺腫の一部でも発現が消失していたが、胃がんでは146例中84例(57.5%)に明らかな発現減弱が認められた。また組織型、TNM分類、p53の発現との間に相関性は認められなかったが、進行胃がんにおいては *claudin-18* 発現の減弱症例では発現保持の症例に比し有意 ($P=0.0261$) に予後不良であった(図2)。

図2



なお、*CLDN-2* 遺伝子についても検討したが、胃がんでは143例中3例(2.1%)に発現が認められたのみであった。

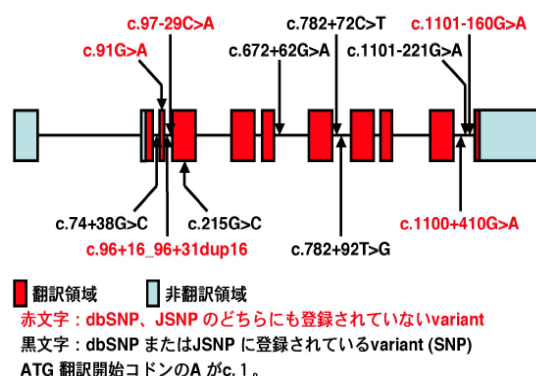
b) SAGE データに基づくマイクロアレイの解析:平成16年度までの Ex-STOMACHIP を用いた解析においては、完全には症例を深達度、転移、進行度などで分類できなかった。そこで、感度および再現性を高めるため新たなオリゴ DNA カスタムアレイ (Ex-STOMACHIP, ver. 2) を作成した。これは SAGE 法で抽出した胃癌関連遺伝子群、浸潤・転移、予後に

関連している遺伝子群、DNA 傷害・修復に関連している遺伝子群、薬剤感受性遺伝子群、その他を含む約 200 遺伝子を搭載するものである。がん部と非がん部との比較において、47 遺伝子 (SAGE 法胃癌関連遺伝子 12、浸潤・転移、予後関連遺伝子 17、DNA 傷害・修復関連遺伝子 8、薬剤感受性遺伝子 10) では、がん部で2倍以上の発現レベルを認めた。さらに、症例を集積し、遺伝子発現プロファイルと臨床病理学的事項との関連を解析中である。

c) *CDH1* ハプロタイプ解析をもとにした胃がん症例対照研究:胃がん感受性に関連する *CDH1* 遺伝子多型を同定することを目的として、11 個の遺伝子 variant から非胃がん患者 30 例の遺伝子型を決定し、そのハプロタイプを構築した。頻度が3%以上であった7つのハプロタイプを選択し、胃がん患者 148 例、非胃がん患者 292 例におけるハプロタイプ特定化遺伝子多型の遺伝子型を決定した。個々の評価では胃がんリスクと有意な相関を示す多型は認められなかったが、c.-472G>A、c.-285A、c.48+6T、c.164-3159C、c.2076T、c.2296-616G 型ハプロタイプが胃がんリスクの増加に関連することが示された ($P<0.05$)。

d) 家族集積胃がん例にみられる *p53* 多型および変異:家族集積胃癌(2人以上)および消化管がん集積家族に発生した胃癌例の発端者およびその家族(非罹患者含む)82例の血液DNAを用いて、TP53の全エクソンのスクリーニングを行った。その結果、c.91G>A (Val31Ile)、c.96+16_96+31dup16、c.97-29C>A、c.1100+410G>A、c.1101-160G>Aの新規多型が見い出された(図3)。

図3



鍵となる遺伝子の生殖細胞系列での変異の有無、および遺伝子多型を利用した胃がんのリスク診断は、胃がんの予防法確立に役立つ可能性がある。

5) 腹腔内洗浄水の遺伝子解析による胃がん再発予測

進行胃がんの再発形式の8割が腹膜播種であり、腹腔内洗浄細胞診陽性は重要な臨床病理因子である。しかし、手術所見で腹膜播種陽性の症例(以下、P1症例)においても

4 割前後が通常の細胞診で見逃されているとされる。例えば、国立がんセンター中央病院における P1 の 108 症例の 1 割は細胞診陰性である。従って、細胞診を胃がんの予後因子として活用するためには、現行の細胞診の感受性の向上および判定の均一化を図る必要がある。

平成 16 年度より胃がん患者の腹腔内洗浄水沈渣から極く微量な腫瘍細胞を検出するミニチップアッセイ法（マーカー遺伝子：*TFPI*, *TFI2*, *MUC2*, *CK20*, *FABP1*, *TACSTD1*, *MASPIN*, *CEA*）を開発し、前向き試験として集めた 383 症例に適用し、チップの品質検定から実用化を目指している。すでに収集した 383 症例の内訳は、早期胃がん 191 例中 172 例（90%）はリンパ節転移陰性、19 例（10%）はリンパ節転移陽性、腹腔内洗浄水沈渣による細胞診はすべて陰性、また進行がん 192 例中 57 例（30%）はリンパ節転移陰性、135 例（70%）は陽性、細胞診陽性はリンパ節転移陽性例 135 例中 35 例（26%）に認められた。これらのうち、48 例（早期がん 22 例：内リンパ節転移陽性 2 例、進行がん 26 例：同 22 例、かつこの 22 例中 7 例は細胞診陽性）の解析が終了したが、細胞診陽性 7 例では全例ミニチップ陽性の当然の結果に加えて、細胞診陰性の 14 例においてもミニチップ陽性であった。特に、複数のマーカーで陽性の細胞診陰性 2 例はリンパ節転移陰性の早期がんであり、これらの予後を慎重に観察中である。残る症例の解析を急いでいる。

3 倫理面への配慮

臨床研究は、患者よりインフォームド・コンセントを得た後に各機関の倫理委員会の基準に従い遂行した。特にヒト由来試料を遺伝子解析に用いる場合は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守した。また、動物実験の場合においては、各機関の「実験動物委員会の定める規則」に従い遂行した。

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Ichiro Oda, Takuji Gotoda, Hisanao Hamanaka, Takako Eguchi, Yutaka Saito, Takahisa Matsuda, Pradeep Bhandari, Fabian Emura, Daizo Saito, Hiroyuki Ono : Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer : Technical feasibility, operation time and complications from a large consecutive series. *Digestive Endoscopy*, 17:54-58, 2005.
2. Uraoka T, Fujii T, Saito Y, Sumiyoshi T, Emura F, Bhandari P, Matsuda T, Kuang-I Fu, Saito D: Effectiveness of Glycerol as a Submucosal Infection for EMR, *Gastrintestinal Endoscopy*, Vol 61(6):736-740, 2005.
3. M. Muto, S. Miyamoto, A. Hosokawa, T. Doi, A. Ohtsu, S. Yoshida, Y. Endo, K. Hosokawa, D. Saito, C.-S. Shim, L. Gossner : Endoscopic Mucosal Resection in the Stomach Using the insulated-Tip Needle-Knife. *Endoscopy*, 37:178-182, 2005.
4. Tokuki Sakiyama, Takashi Kohno, Sachiyo Mimaki, Tsutomu Ohta, Noriko Yanagitani, Tomotaka Sobue, Hideo Kunitoh, Ryusei Saito, Kimiko Simizu, Chie Hiram, Junko Kimura, Go Maeno, Hiroshi Hirose, Takashi Eguchi, Daizo Saito, Misao Ohki and Jun Yokota : ASSOCIATION OF AMINO ACID SUBSTITUTION POLYMORPHISMS IN DNA REPAIR GENES, TP53, POLI, REV1 and LIG4, WITH LUNG CANCER RISK. *International Journal of Cancer*, 114:730-737, 2005.
5. Saito D, Boku N, Fujioka T, Fkuda Y, Matsushima Y, Sakaki N, Saroh K, Sugiyama T, Takahashi S, Sato T, Hinotsu S, Shimada T, Ochiai A, Emura F, Gotoda T, Wakabayashi K, Kakizoe T: Impact of *H. pylori* Eradication on Gastric Atrophy: Current Status of the Japanese Intervention Trial (JITHP Study) 6th International Gastric Cancer Congress IGCC (Yokohama Japan, May 4-7, 2005.)
6. Saito Y, Emura F, Matsuda T, Uraoka T, Nakajima T, Ikematsu H, Gotoda T, Saito D, Fujii T: A new sinker-assisted endoscopic submucosal dissection for colorectal cancer: *GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY*, Vol. 62 No. 2:297-301, 2005.
7. Yamazaki S, Matsukura N et al. Identification of *Helicobacter pylori* and the *cagA* genotype in gastric biopsies using highly sensitive real-time PCR as a new diagnostic tool. *FEMS Immunol Med Microbiol* 44: 261-268, 2005.
8. Togashi A, Matsukura N et al. Simple and accurate ¹³C-urea breath test for detection of *Helicobacter pylori* in the remnant stomach after surgery. *J Gastroenterol* 41, *in press*
9. Kato, S., Mizoshita, T., et al. High salt diets dose-dependently promote gastric chemical carcinogenesis in *Helicobacter pylori*-infected Mongolian gerbils associated with a shift in mucin production from glandular to surface mucous cells. *Int J Cancer*, *in press*.

10. Sanada Y, Yasui W, et al. Down-regulation of the claudin-18 gene, identified through serial analysis of gene expression data analysis, in intestinal phenotype of gastric cancer. *J Pathol*, *in press*
11. Aung PP, Yasui W, et al. Systematic search for gastric cancer-specific genes based on SAGE data: melanoma inhibitory activity (MIA) and matrix metalloproteinase-10 (MMP-10) are novel prognostic factors in patients with gastric cancer. *Oncogene*, *in press*.
12. Kitadai Y, Yasui W, et al. Glycogen synthase kinase-3 and H-prune regulate cell migration by modulating focal adhesions. *Mol Cell Biol*, *in press*.
13. Kitadai Y, Yasui W, et al. Quantitative analysis of lymphangio-genic markers for predicting metastasis of human gastric carcinoma to lymph nodes. *Int J Cancer* 115:388-392, 2005.
14. Matsumura S, Yasui W, et al. A single nucleotide polymorphism of the MMP9 promoter affects tumor progression and invasive phenotype of gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 131:19-25, 2005.
15. Kondo T, Yasui W, et al. Loss of heterozygosity and histone hypoacetylation of the PINX1 gene are associated with reduced expression in gastric carcinoma. *Oncogene* 24:157-164, 2005.
16. Mitani Y, Yasui W, et al. Histone H3 acetylation is associated with reduced p21^{WAF1/CIP1} expression in gastric carcinoma. *J Pathol* 205:65-73, 2005.
17. Oue N, Yasui W, et al. Expression and localization of RegIV in human neoplastic and non-neoplastic tissues: RegIV expression is associated with intestinal and neuroendocrine differentiation in gastric adenocarcinoma. *J Pathol* 207:185-198, 2005.
18. Shutoh M, Yasui W, et al. DNA methylation of genes linked with retinoid signaling in gastric cancer: expression of retinoic acid receptor α , cellular retinol binding protein I and tazarotene-induced gene 1 is associated with DNA methylation. *Cancer* 104:1609-1619, 2005.
19. Yamada H, Shinmura K, Tsuneyoshi T, Sugimura H. Effect of splice-site polymorphisms of the TMPRSS4, NPHP4 and ORCTL4 genes on their mRNA expression. *J Genet* 84: 131-6. 2005.
20. Wang J, Kataoka H, Suzuki M, Sato N, Nakamura R, Tao H, Maruyama K, Isogaki J, Kanaoka S, Ihara M, Tanaka M, Kanamori M, Nakamura T, Shinmura K, Sugimura H. Downregulation of EphA7 by hypermethylation in colorectal cancer. *Oncogene* 24: 5637-47. 2005.
21. Shinmura K, Goto M, Tao H, Shimizu S, Otsuki Y, Kobayashi H, Ushida S, Suzuki K, Tsuneyoshi T, Sugimura H. A novel STK11 germline mutation in two siblings with Peutz-Jeghers syndrome complicated by primary gastric cancer. *Clin Genet* 67: 81-6. 2005.
22. Nakamura R, Kataoka H, Sato N, Kanamori M, Ihara M, Igarashi H, Ravshanov S, Wang Yj, Li Zy, Shimamura T, Kobayashi T, Konno H, Shinmura K, Tanaka M, Sugimura H. EPHA2/EFNA1 expression in human gastric cancer. *Cancer Sci* 96: 42-7. 2005.
23. Shinmura K, Tarapore P, Tokuyama Y, George KR, Fukasawa K. Characterization of centrosomal association of nucleophosmin/B23 linked to Crml activity. *FEBS Lett.* 549: 6621-34, 2005.
24. Tarapore P, Shinmura K, Suzuki H, Tokuyama Y, Kim S-H, Mayeda A, Fukasawa K. Thr¹⁹⁹ phosphorylation targets nucleophosmin to nuclear speckles and represses pre-mRNA processing. *FEBS Lett.* *in press*.
25. Nishigaki, M., Aoyagi, K., Danjoh, I., Fukaya, M., Yanagihara, K., Sakamoto, H., Yoshida, T. and Sasaki H. Discovery of aberrant expression of R-RAS by cancer-linked DNA hypomethylation in gastric cancer using microarrays. 2005.
26. Liu, Y., Yoshimura, K., Hanaoka, T., Ohnami, S., Ohnami, S., Kohno, T., Yoshida, T., Sakamoto, H., Sobue, T. and Tsugane, S. Association of habitual smoking and drinking with single nucleotide polymorphism (SNP) in 40 candidate genes: data from random population-based Japanese samples. 2005.
27. Takano, T., Ohe, Y., Sakamoto, H., Tsuta, K., Matsuno, Y., Tateishi, U., Yamamoto, S., Nokihara, H., Yamamoto, N., Sekine, I., Kunitoh, H., Shibata, T., Sakiyama, T., Yoshida, T. and Tamura, T. Epidermal growth factor receptor gene mutations and increased copy numbers predict gefitinib sensitivity in patients with recurrent non-small-cell lung cancer. 2005.

日本語論文

1. 谷 瑞希、下田忠和、中西幸浩、落合淳志、谷口浩和、
笹子三津留、後藤田卓志、斉藤大三：病理学的にみた
日本人胃癌の時代的変遷、胃と腸、40(1):27-36, 2005.
2. 斉藤大三:世界の胃癌のIntervention Study, Reprinted
from Japanese Journal of Helicobacter Research
7(1):23-25, 2005
3. 斉藤大三: *H. pylori*感染と胃発癌および予防に関する
研究の現状、日本臨床 63 卷 増刊号11 2005.
4. 松倉則夫. 非胃・十二指腸疾患とのかかわり/*H. pylori*
以外の*Helicobacter*属をみる。Helicobacter Res 9:
226-234, 2005.
5. 加藤俊二、松倉則夫、他. *H. pylori*と炎症反応ーサイ
トカインを中心にー。細胞 37:436-439, 2005.
6. 加藤俊二、松倉則夫、他. 胃癌手術後の在院死症例よ
りみた手術のmorbidity, mortalityの改善。日消外科
誌 38:579-584, 2005.

15-5 発がん機序に基づいた胃がんの予防に関する研究