

厚生労働科学研究研究費補助金
子ども家庭総合研究事業

難治性神経芽腫の克服に向けたトランス
レーショナルリサーチの基盤作りと
臨床研究ネットワークの構築

平成15年度～17年度 総合研究報告書

主任研究者 中川原 章

平成18(2006)年3月

目 次

- I. 総合研究報告書
難治性神経芽腫の克服に向けたトランスレーショナルリサーチ
の基盤作りと臨床研究ネットワークの構築
中川原 章 -----1

- II. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----8

- III. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 17

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
（総合）研究報告書

「難治性神経芽腫の克服に向けたトランスレーショナルリサーチの基盤作りと
臨床研究ネットワークの構築」

主任研究者 中川原 章 千葉県がんセンター研究所長

研究要旨 神経芽腫マススクリーニング休止後、現在もなお治癒率の向上が遅れている難治性神経芽腫に対する臨床的、基礎的研究基盤の確立は緊急の課題であった。そこで、我々は以下の項目について我が国における基盤作りを行った。1) 神経芽腫組織バンクの確立を目的とし、現在組織編成が行われつつある日本神経芽腫スタディグループと密接に連携した体制を構築した。また、登録検体に関し、INPC 新国際分類を導入した中央病理診断と分子生物学的検査体制を確立した。2) 独自に開発した神経芽腫予後予測用 DNA チップを実用化し、民間企業への委託による第3相評価系により、現在までに約50例の新規神経芽腫症例について検討を行った。(3) 我々が創設した「神経芽腫研究会」をこれまでに8回開催し、我が国における分野を超えた神経芽腫研究の基盤体制確立の促進を行った。(4) これらを基盤とした神経芽腫トランスレーショナルリサーチ促進のための臨床研究ネットワークの構築が実現し、さらに、そこから生まれる成果を臨床へ還元するための、日本神経芽腫スタディグループとの連携も現実に動き出した。

分担研究者

秦 順一（国立成育医療センター 総長）

A. 研究目的

わが国の国家プロジェクトとして行われてきた乳児マススクリーニングは、大部分は自然退縮する神経芽腫を発見したに留まり、平成15年秋に休止された。そのため、散発性神経芽腫の多くは従来のパターンに戻り、予想されたように進行例が大半を占め、難治性神経芽腫の我が国における長期生存率は未だ30%にとどまっていた。したがって、緊急な対応策が待たれていた。そこで、我々は、我が国における新たな神経芽腫トランスレーショナルリサーチの基盤を確立することを目的とし、神経芽腫組織バンクおよび中央病理診断と分子生物学的診断体制を確立し、日本神経芽腫スタディグループとの連携による国際競争力のある基盤体制作りを目指した。さらに、「神経芽腫研究会」による研究ネットワークの構築を進め、グループスタディとの連携を前提とした体制作りを行った。

B. 研究方法

1. 神経芽腫組織バンクの確立：国立成育医療センターと千葉県がんセンター研究所に神経芽腫組織バンク体制を確立した。
2. 神経芽腫中央病理診断と病態の指標となる分子病態との関連：国立成育医療センターにおいて、INPC 新国際分類を導入した診断体系を確立し、組織切片を用いた FISH 法も導入した。
3. 神経芽腫遺伝子診断体制の確立：千葉県がんセンター研究所において、DNA, RNA を抽出し、MYCN 増幅を Southern blot 法と FISH 法、TrkA 発現を Northern blot 法、DNA ploidy を FACScan にて測定した。また、神経芽腫の新たな腫瘍マーカーである血中 Midkine レベルおよび HGF レベルの測定を行った

2. 神経芽腫用 DNA ミニチップの実用化：千葉県がんセンター研究所において神経芽腫各サブセットから抽出した約5,300 遺伝子を cDNA マイクロアレイ化したものを用いて開発した予後予測用実用化ミニチップ（上位 200 遺伝子を搭載）を、SRL 株式会社へ技術移管した。

（倫理面への配慮）

神経芽腫検体に関しては、匿名化されインフォームドコンセントが取得されたものを用いた。また、遺伝子診断関連については施設倫理審査委員会の承認を得て行われた。

C. 研究結果

(1) 神経芽腫組織バンク確立：

国立成育医療センター研究所および千葉県がんセンター研究所の2カ所に神経芽腫組織バンク体制を確立した。本研究期間中に送られてきたサンプルは、マスキング症例の検体がほぼ皆無となり、進行神経芽腫が大部分を占めるようになった。また、長期経過を辿っている再発例などが多く見られるようになってきたことは注目に値する。両組織バンクは、日本神経芽腫スタディグループ (JNBSG) と連携し、国際的連携も視野に入れて運営する方針とした。

(2) 神経芽腫の中央病理診断システムの構築と国際的連携：

INPC 新国際神経芽腫病理診断を導入した中央病理診断システムを確立した。また、診断や予後予測が困難な症例、たとえば Ganglioneuroblastoma・nodular type では、発生年齢と結節を形成する神経芽腫成分の分化度および MKI の程度によって予後が決定されるが、結節のどの部分がどのような分子遺伝学的背景を有するかの判別は、予後を推測するうえで重要であるため、組織切片を用いた FISH 法を開発し、MYCN がん遺伝子の増幅、1p 欠失、11p 欠失、17q 増加などを検索するシステムを確立した。

(3) 神経芽腫の中央遺伝子診断システムの確立
従来より千葉県がんセンター研究所において行ってきた神経芽腫遺伝子診断システムを改訂し、新しい国際リスク分類に適合する診断体制の確立を行った。検体受領後の通常検査としては、MYCN がん遺伝子のコピー数測定、DNA ploidy、TrkA 発現、血中 Midkine レベル、血中 HGF (hepatocyte growth factor) レベルの測定などを行ったが、新たに FISH 法によるゲノム異常の検査を導入中である。

(4) 難治性神経芽腫克服のための新しい予後予測用 DNA ミニチップの臨床への応用：

In-house cDNA microarray を用いて我々が開発した神経芽腫予後予測用 DNA ミニチップ (選ばれた 200 遺伝子を搭載) を、民間大手臨床検査会社である SRL 株式会社に技術移管し、第3段階の前向き試験によるバリデーションを行うため、臨床試験研究として展開した。これまでに約 50 例について検証を行い、ほぼ満足のいく結果が得られている。

(5) 「神経芽腫研究会」の拡大と充実：

主任および分担研究者は、我が国における神経芽腫基礎研究の向上・普及と国際的競争力を高めるため、「神経芽腫 (基礎) 研究会」を立ち上げ、平成 17 年度までに 8 回の神経芽腫研究会を東京において開催した。セミクローズドの会であるが、分野を超えて神経芽腫に関連した基礎研究をしている研究者が多数参加し、臨床研究ネットワークの構築に重要な役割を果たした。また、第 8 回研究会は、日本神経芽腫スタディグループと連携して行い、今後の我が国における神経芽腫臨床研究の発展を期するうえで大変有意義であった。

D. 考察

昨今、我が国では、小児および成人がんを含めたがん全体の医療および研究体制の改革が叫ばれている。我々は、小児がん、とくに小児悪性固形腫瘍としては最も頻度が高く、しかも現在もなおその治癒率が低い神経芽腫の克服を目指して、我が国における基礎及び臨床試験の改革、改善を求めて本研究班を提案した。これまでの3年間の研究活動により、新しく立ち上げられつつある日本神経芽腫スタディグループ (JNBSG) との強い連携のもと、我が国における神経芽腫組織バンク、中央病理診断、中央遺伝子診断のシステムをほぼ整えることができた。従来のシステム上の問題は、ここのパーツが個別に動いていたのに、それを統括する体制がなかったことである。したがって、JNBSG という中核になるスタディグループが立ち上げられることになったことは、バラバラに機能していたパーツが今後は統合体としてより効率よく機能するようになるであろうことを意味する。今回の我々の研究班は終了するものの、それが将来に残す遺物は今後の我が国の神経芽腫撲滅へ向けて非常に大きな足跡を残すことになるものと思わ

れる。また、神経芽腫（基礎）研究会からは、我々のDNAミニチップのように、実際にトランスレショナルリサーチとして基礎研究から得られた神経芽腫研究の成果が、実用化へと展開できる成果が複数期待でき、これからの発展が大いに期待される。

E. 結論

主任及び分担研究者の施設が神経芽腫検体センター（中央病理診断と遺伝子診断）となり、日本神経芽腫スタディグループとの連携により、我が国における神経芽腫マスキリーニング休止後の新しい臨床研究体制が確立されてきた。また、「神経芽腫研究会」も基盤が固まり、我が国における神経芽腫トランスレショナルリサーチの基盤作りと臨床研究ネットワークの構築に貢献することができた。今後、これらの体制基盤をさらに充実させていくことが重要である。

F. 健康危険情報

本研究により人の健康に危険となるようなことは考えられない。

G. 研究発表

1. 論文発表

（主任研究者：中川原 章）

1. Tomioka N, Kobayashi H, Kageyama H, Ohira M, Nakamura Y, Sasaki F, Todo S, Nakagawara A, Kaneko Y. Chromosomes that show partial loss or gain in near-diploid tumors coincide with chromosomes that show whole loss or gain in near-triploid tumors: Evidence suggesting the involvement of the same genes in the tumorigenesis of high- and low-risk neuroblastomas. *Genes Chromosomes Cancer* 36:139-150, 2003.
2. Tomizawa M, Watanabe K, Saisho H, Nakagawara A, Tagawa M. Down-regulated expression of the CCAAT/enhancer binding protein a and b genes in human hepatocellular carcinoma: a possible prognostic marker. *Anticancer Res.* 23: 351-354, 2003.
3. Kawamoto T, Ohira M, Hamano S, Hori T, Nakagawara A. High expression of the novel endothelin-converting enzyme genes, *Nbla03145/ECEL1* and , is associated with favorable prognosis in human neuroblastomas. *Int. J. Oncol.* 22:815-822, 2003.
4. Saito-Ohara F, Imoto I, Inoue J, Nakagawara A, Sugimoto T, Inazawa J. PPM1D is a potential target for 17q gain in neuroblastoma. *Cancer Res.* 63: 1876-1883, 2003.
5. Sakiyama S, Yu L, Tomizawa M, Shimada H, Kadomatsu K, Muramatsu T, Ikematsu S, Nakagawara A, Tagawa M. Utilization of the promoter region of the midkine gene as a tool to drive therapeutic genes in a tumor specific manner. *Advan. Enzyme Regul.* 43:57-66, 2003.
6. Carninci P, Waki K, Shiraki T, Konno H, Shibata K, Itoh M, Aizawa K, Arakawa T, Ishii Y, Sasaki D, Bono H, Kondo S, Sugahara Y, Saito R, Osato N, Fukuda S, Sato K, Watahiki A, Hirozane-Kishikawa T, Nakamura M, Shibata Y, Yasunishi A, Kikuchi N, Yoshiki A, Kusakabe M, Gustincich S, Beisel K, Pavan W, Aidinis V, Nakagawara A, Held W. A., Iwata H, Kono T, Nakauchi H, Lyons P, Wells C, Hume D. A., Fagiolini M, Hensch T. K., Brinkmeier M, Camper S, Muramatsu M, Okazaki Y, Kawai J, Hayashizaki Y. Targeting a complex transcriptome: The construction of the mouse full-length cDNA encyclopedia. *Genome Res.* 13:1273-1289, 2003.
7. Ozaki T, Watanabe K, Nakagawa T, Miyazaki K, Takahashi M, Nakagawara A. Function of p73, not of p53, is inhibited by the physical interaction with RACK1 and its inhibitory effect is counteracted by pRB. *Oncogene* 22:3231-3242, 2003.
8. Okamoto Y, Ozaki T, Miyazaki K, Aoyama M, Miyazaki M, Nakagawara A. UbcH10 is the cancer-related E2 ubiquitin conjugating enzyme. *Cancer Res.* 63:4167-4173, 2003.
9. Ikematsu S, Nakagawara A, Nakamura Y, Sakuma S, Wakai K, Muramatsu T, Kadomatsu K. Correlation of elevated level of serum midkine with poor prognostic factors of human neuroblastomas. *Br. J. Cancer* 88:1522-1526, 2003.
10. Nakagawa T, Takahashi M, Ozaki T, Watanabe K, Hayashi S, Hosoda M, Todo S, Nakagawara A. Negative autoregulation of p73 and p53 by

- Δ Np73 in regulating differentiation and survival of human neuroblastoma cells. *Cancer Lett.* 197:105-109, 2003.
11. Ohira M, Morohashi A, Nakamura Y, Isogai E, Furuya K, Hamano S, Machida T, Aoyama M, Fukumura M, Miyazaki K, Suzuki Y, Sugano S, Hirato J, Nakagawara A. Neuroblastoma Oligo-capping cDNA Project : Toward the Understanding of the Genesis and Biology of Neuroblastoma *Cancer Lett.* 197:63-68, 2003.
 12. Ohira M, Morohashi A, Inuzuka H, Shishikura T, Kawamoto T, Kageyama H, Nakamura Y, Isogai E, Takayasu H, Sakiyama S, Suzuki Y, Sugano S, Goto T, Sato S, Nakagawara A. Expression profiling and characterization of 4,200 genes cloned from primary neuroblastomas: Identification of 305 genes differentially expressed between favorable and unfavorable subsets. *Oncogene* 22:5525-5536, 2003.
 13. Miyazaki K, Ozaki T, Kato C, Hanamoto T, Fujita T, Irino S, Watanabe K, Nakagawa T, Nakagawara A. A novel HECT-type E3 ubiquitin ligase, NEDL2, stabilizes p73 and enhances its transcriptional activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 308:106-113, 2003.
 14. Nakamura Y, Ozaki T, Koseki H, Nakagawara A, Sakiyama S. Accumulation of p27^{KIP1} is associated with BMP2-mediated growth arrest and neuronal differentiation of human neuroblastoma-derived cell lines. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 307:206-213, 2003.
 15. Nakagawara A. Neural crest development and neuroblastoma: the genetic and biological link. In NGF and Related Molecules in Health and Disease, Ed. By Luigi Aloe and Laura Calza, *Progress in Brain Research Vol. 146, 2004, Elsevier Science Publisher* pp233-242.
 16. Nakagawara A, Ohira M. Comprehensive genomics linking between neural development and cancer: Neuroblastoma as a model. In Special Issue: Neural development and cancer. *Cancer Lett.* 204:23-224, 2004.
 17. Miyazaki K, Fujita T, Ozaki T, Kato C, Kurose Y, Sakamoto M, Kato S, Goto T, Itoyama Y, Aoki M, Nakagawara A. NEDL1, a novel ubiquitin-protein isopeptide ligase for Dishevelled-1, targets mutant superoxide dismutase-1. *J. Biol. Chem.* 279: 11327-11335, 2004.
 18. Hamano S, Ohira M, Isogai E, Nakada K, Nakagawara A. Identification of novel human neuronal leucine-rich repeat (hNLRR) family genes and inverse association of expression of *Nbla10449/hNLRR-1* and *Nbla10677/hNLRR-3* with the prognosis of primary neuroblastomas. *Int. J. Oncol.* 24:1457-1466, 2004
 19. Ohtori S, Isogai E, Hasue F, Ozaki T, Nakamura Y, Nakagawara A, Koseki H, Yuasa S, Hanaoka E, Shinbo J, Yamamoto T, Chiba H, Yamazaki M, Moriya H, Sakiyama S. Reduced inflammatory pain in mice deficient in the differential screening-selected gene abrrative in neuroblastoma. *Mol. Cell. Neurosci.* 25:504-514, 2004.
 20. Wang YQ, Seimiya M, Kawamura K, Yu L, Ogi T, Takenaga K, Shishikura T, Nakagawara A, Sakiyama S, Tagawa M and O-Wang J. Elevated expression of DNA polymerase k in human lung cancer is associated with p53 inactivation: negative regulation of POLK promoter activity by p53. *Int. J. Oncol.* 25:161-165, 2004.
 21. Ando K, Ozaki T, Yamamoto H, Furuya K, Hosoda M, Hayashi S, Fukuzawa M, Nakagawara A. Polo-like kinase 1 (Plk1) inhibits p53 function by physical interaction and phosphorylation. *J. Biol. Chem.* 279:25549-25561. 2004.
 22. Hiyama E, Yamaoka H, Matsunaga T, Hayashi Y, Ando H, Suita S, Horie H, Kaneko M, Sasaki F, Hashizume K, Nakagawara A, Ohnuma N, Yokoyama T. High expression of telomerase is an independent prognostic indicator of poor outcome in hepatoblastoma. *Br. J. Cancer* 91:972-979, 2004.
 23. Yamada S, Ohira M, Horie H, Ando K, Takayasu H, Suzuki Y, Sugano S, Matsunaga T, Hiyama E, Hayashi Y, Watanabe Y, Suita S, Kaneko M, Sasaki F, Hashizume K, Ohnuma N, Nakagawara A. Expression profiling and differential screening between hepatoblastomas and the corresponding normal livers: Identification of

- high expression of the *Plk1* oncogene as a poor-prognostic indicator of hepatoblastomas. *Oncogene* 23:5901-5911, 2004.
24. Takahashi M, Ozaki T, Todo S, Nakagawara A. Decreased expression of the candidate tumor suppressor gene ING1 is associated with poor prognosis in advanced neuroblastomas. *Oncol Rep.* 12:811-816, 2004.
 25. Kato C, Miyazaki K, Nakagawa A, Ohira M, Nakamura Y, Ozaki T, Imai T, Nakagawara A. Low expression of human tubulin tyrosine ligase and suppressed tubulin tyrosination/detyrosination cycle are associated with impaired neuronal differentiation in neuroblastomas with poor prognosis. *Int. J. Cancer* 112:365-375, 2004.
 26. Nakagawara A. Chapter 5. Molecular and developmental biology of neuroblastoma. In *Neuroblastoma, Eds. N-K. Cheung & S. Cohn, 2005, Springer-Verlag, Heidelberg*, pp41-53.
 27. Kramer S, Ozaki T, Miyazaki K, Kato C, Hanamoto T, Nakagawara A. Protein stability and function of p73 are modulated by a physical interaction with RanBPM in mammalian cultured cells. *Oncogene* 24:938-944, 2005
 28. Abe M, Ohira M, Kaneda A, Yagi Y, Yamamoto S, Kitano Y, Takato T, Nakagawara A, Ushijima T. CpG island methylator phenotype is a strong determinant of poor prognosis in neuroblastomas. *Cancer Res.* 65:828-834, 2005
 29. Ohira M, Oba S, Nakamura Y, Hirata T, Ishii S, Nakagawara A. A review of DNA microarray analysis of human neuroblastomas. *Cancer Lett.* 228:5-11, 2005
 30. Lin L, Ozaki T, Takada Y, Kageyama H, Nakamura Y, Hata A, Zhang J-H, Simonds W, Nakagawara A, Koseki H. Topors, a p53 and topoisomerase I-binding RING finger protein, is a co-activator of p53 in growth suppression induced by DNA damage. *Oncogene* 24:3385-3396, 2005
 31. Ozaki T, Hosoda M, Miyazaki K, Hayashi S, Watanabe K, Nakagawa T, Nakagawara A. Functional implication of p73 protein stability in neuronal cell survival and death. *Cancer Lett.* 228:29-35, 2005
 32. Ohira M, Oba S, Nakamura Y, Isogai E, Kaneko S, Nakagawa A, Hirata T, Kubo H, Goto T, Yamada S, Yoshida Y, Fuchioka M, Ishii S, Nakagawara A. Expression profiling using a tumor-specific cDNA microarray predicts the prognosis of intermediate-risk neuroblastomas. *Cancer Cell* 7:337-350, 2005
 33. Hanamoto T, Ozaki T, Furuya K, Hosoda M, Hayashi S, Nakanishi M, Yamamoto H, Kikuchi H, Todo S, Nakagawara A. Identification of protein kinase A catalytic subunit beta as a novel binding partner of p73 and regulation of p73 function. *J. Biol. Chem.* 280:16665-16675, 2005
 34. Gotoh T, Hosoi H, Iehara T, Kuwahara Y, Osone S, Tsuchiya K, Kuroda H, Ohira M, Nakagawara A, Sugimoto T. Prediction of MYCN amplification in neuroblastoma using serum DNA and real-time quantitative PCR. *J. Clin. Oncol.* 23: 5205-5210, 2005
 35. Osajima-Hakomori Y, Miyake I, Ohira M, Nakagawara A, Nakagawara A, Sakai R. Biological role of anaplastic lymphoma kinase in neuroblastoma. *Am J Pathol.* 167:213-222, 2005
 36. Aoyama M, Ozaki T, Inuzuka H, Tomotsune D, Hirato J, Okamoto Y, Tokita H, Ohira M, Nakagawara A. LMO3 interacts with neuronal transcription factor, HEN2, and acts as an oncogene in neuroblastoma. *Cancer Res.* 65:4587-4597, 2005
 37. Chen H, Suzuki M, Nakamura Y, Ohira M, Ando S, Iida T, Nakajima T, Nakagawara A, Kimura H. Aberrant methylation of *FBN2* correlates with progression of human non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 50:43-49, 2005
 38. Okabe-Kado J, Kasukabe T, Honma Y, Hanada R, Nakagawara A, Kaneko Y. Clinical significance of serum NM23-H1 protein in neuroblastoma. *Cancer Sci.* 96:653-660, 2005
 39. Ozaki T, Nakagawara A. p73, a sophisticated p53 family member in the cancer world. *Cancer Sci.* 96:729-737, 2005
 40. Hosoda M, Ozaki T, Miyazaki K, Hayashi S, Furuya K, Watanabe K, Nakagawa T, Hanamoto T, Todo S, Nakagawara A. UFD2a mediates the proteasomal turnover of p73 without promoting p73 ubiquitination. *Oncogene* 24:7156-7169, 2005

41. Koshikawa N, Maejima C, Miyazaki K, Nakagawara A, Takenaga K. Hypoxia selects for high-metastatic Lewis lung carcinoma cells overexpressing Mcl-1 and exhibiting reduced apoptotic potential in solid tumors. *Oncogene* 25:917-928, 2006
42. Kaneko Y, Kobayashi H, Watanabe N, Tomioka N, Nakagawara A. Biology of neuroblastomas that were found by mass screening at 6 months of age in Japan. *Pediatr. Blood Cancer* 46:285-291, 2006
43. Inamori K, Gu J, Ohira M, Kawasaki A, Nakamura Y, Nakagawa T, Kondo A, Miyoshi E, Nakagawara A, Taniguchi N. High expression of N-acetylglucosaminyltransferase V in favorable neuroblastomas: Involvement of its effect on apoptosis. *FEBS Lett.* 580:627-632, 2006
44. Isono K, Nemoto K, Li Y, Takada Y, Suzuki R, Katsuki M, Nakagawara A, Koseki H. Overlapping roles for homeodomain-interacting protein kinases Hipk1 and Hipk2 in the mediation of cell growth in response to morphogenetic and genotoxic signals. *Mol. Cell. Biol.* 26:2758-2771, 2006
45. Machida T, Fujita T, Ooo M L, Ohira M, Isogai E, Mihara M, Hirato J, Tomotsune D, Hirata T, Fujimori M, Adachi W, Nakagawara A. Decreased expression of pro-apoptotic *BMCC1*, a novel gene with the *BNIP2* and *Cdc42GAP* homology (BCH) domain, is associated with poor prognosis in human neuroblastomas. *Oncogene* (in press)
46. Niizuma H, Nakamura Y, Ozaki T, Ohira M, Isogai E, Kageyama H, Imaizumi M, Nakagawara A. Bcl-2 is a key regulator for the retinoic acid-induced apoptotic cell death in neuroblastoma. *Oncogene* (in press)
47. Chen H, Suzuki M, Nakamura Y, Ohira M, Ando S, Iida T., Nakajima T, Nakagawara A, Kimura H. Aberrant methylation of *RASGRF2* and *RASSF1A* in human non-small cell lung cancer. *Oncol. Rep.* (in press)
(分担研究者：秦 順一)
1. Ito, S, Hataya, H, Ikeda, M, Takata, A, Kikuchi, H, Hata, J, Morikawa, Y, Kawamura, S, Honda, M: Alport syndrome-like basement membrane changes in Frasier syndrome: an electron microscopic study. *Amer J Kidney Dis* 41: 1110-1115, 2003
2. Fukuzawa, R, Hata, J, Hayashi, Y, Ikeda, H, Reeve, AE: Beckwith-Wiedemann syndrome-associated hepatoblastoma: wnt signal activation occurs later in tumorigenesis in patients with 11p15.5 uniparental disomy. *Pediatr Develop Pathol* 6: 299-306, 2003
3. Peuchmaur, M, d'Amore, ESG; Joshi, VV, Hata, J, Roald, B, Dehner, LP, Gerbing, RB, Stram, RB, Lukens, JN, Matthay, KK, Shimada, H: Revision of the international neuroblastoma pathology classification based on confirmation of favorable and unfavorable prognostic subsets of ganglioneuroblastoma, nodular by applying the age-linked morphologic criteria to its neuroblastic components *Cancer* 98:2274-2281, 2003
4. Imabayashi, H, Mori, T, Gojo, S, Kinno, T, Sugiyama, T, Iire, R, Isogai, T, Hata, J, Toyama, Y, Umezawa, A: Redifferentiation or dedifferentiated chondrocyte and chondrogenesis of human bone marrow stromal cells via chondrosphere formation with expression profiling by large-scale cDNA analysis, *Exp Cell Res* 288:35-40, 2003
5. Allan, EH, Ho PW, Umezawa, A; Hata, J, Makishima, F, Gillespie, MT, Martin, TJ: Differential potential of a mouse bone marrow stroma cell line, *J Cell Biochem* 90:158-169, 2004
6. Watanabe, G, Nishimori, H, Irifune, H, Sasaki, Y, Ishida, S, Zembutsu, H, Tanaka, T, Kawaguchi, S, Wada, T, Hata, J, Kusakabe, M, Yoshida, K, Nakamura, Y, Tokino, T: Induction of tenascin-C by tumor-specific EWS-ETS fusion gene. *Genes, Chromosome & Cancer* 36: 224-232, 2003
7. Shibata, R, Matsufuji, H, Morimoto, T, Araki, A, Hata, J: Extraovarian primary peritoneal carcinoma in a child. *Pediatr Blood Cancer* 42:292-293, 2004
8. Maeda, N, Watanabe, M, Okamoto, S, Kanai, T, Yamada, T, Hata, J, Hozumi, N, Katsume, A, Nuriya, H, Sandhu, J, Ushii, H, Kohhara, M, Hibi, T: Hepatitis C virus infection in human liver tissue engrafted in mice with infectious molecular clone.

- Liver Int 24:259-267, 2004
- 9, Du, W, Hattori, Y, Hashiguchi, A, Kondoh, K, Hozumi, N, Ikeda, Y, Sakamoto, M, Hata, J, Yamada, T: Tumor angiogenesis in the bone marrow of multiple myeloma patients and its alteration by thalidomide treatment. *Pathol Int* 54:285-294, 2004.
- 10, 大喜多 肇、秦 順一 : 4. 小児腫瘍、病理と臨床臨時増刊号 22:123-129, 2004
- 11, 秦 順一 : 神経芽腫新国際分類 INPC について、*小児がん* 41:11-14, 2004
12. Miyauchi J, Kiyotani C, Shioda Y, Kumagai M, Honna T, Matsuoka K, Masaki H, Aiba M, Hata J, Tsunematsu Y. Unusual chromaffin cell differentiation of a neuroblastoma after chemotherapy and radiotherapy: Report of an autopsy case with immunohistochemical evaluations. *Am J Surg Pathol* 28:548-553, 2004
13. Shiozawa Y, Kiyokawa N, Saito M, Fujimoto J, Hata J, Yamashiro Y. Granulocytic sarcoma of the spine in a child without bone marrow involvement: a case report and literature review. *Eur. J. pediatr.* 164:616-620, 2005
14. Ukiyama E, Endo M, Yoshida F, Tezuka T, Kudo K, Sato S, Akatsuka S and Hata J. Recurrent yolk sac tumor following resection of a neonatal immature gastric teratoma. *Pediatric Surgery International.* 21:585-588. 2005
- H. 知的所有権の取得状況
特になし。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
<u>Nakagawara A.</u>	Neural crest development and neuroblastoma: the genetic and biological link. In NGF and Related Molecules in Health and Disease.	Luigi Aloe and Laura Calz	Progress in Brain Research Vol. 146	Elsevier Science Publishe		2004	233-242
<u>Nakagawara A.</u>	Molecular and developmental biology of neuroblastoma.	N.K.Cheung & S. Cohn,	Neuroblastoma	Springer-Verlag	Heidelberg	2005	41-53

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tomioka N, Kobayashi H, Kageyama H, Ohira M, Nakamura Y, Sasaki F, Todo S, <u>Nakagawara A.</u> , Kaneko Y.	Chromosomes that show partial loss or gain in near-diploid tumors coincide with chromosomes that show whole loss or gain in near-triploid tumors: Evidence suggesting the involvement of the same genes in the tumorigenesis of high- and low-risk neuroblastomas.	Genes Chromosome s Cancer	36(2)	139-150	2003
Tomizawa M, Watanabe K, Saisho H, <u>Nakagawara A.</u> , Tagawa M.	Down-regulated expression of the CCAAT/enhancer binding protein a and b genes in human hepatocellular carcinoma: a possible prognostic marker.	Anticancer Res.	23(1A)	351-354	2003
Kawamoto T, Ohira M, Hamano S, Hori T, <u>Nakagawara A.</u>	High expression of the novel endothelin-converting enzyme genes, Nbla03145/ECEL1a and b, is associated with favorable prognosis in human neuroblastomas.	Int. J. Oncol.	22(4)	815-822	2003
Saito-Ohara F, Imoto I, Inoue J, <u>Nakagawara A.</u> , Sugimoto T, Inazawa J.	PPM1D is a potential target for 17q gain in neuroblastoma.	Cancer Res.	63(8)	1876-1883	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sakiyama S, Yu L, Tomizawa M, Shimada H, Kadomatsu K, Muramatsu T, Ikematsu S, <u>Nakagawara A</u> , Tagawa M.	Utilization of the promoter region of the midkine gene as a tool to drive therapeutic genes in a tumor specific manner.	Advan. Enzyme Regul.	43	57-66	2003
Carninci P, Waki K, Shiraki T, Konno H, Shibata K, Itoh M, Aizawa K, Arakawa T, Ishii Y, Sasaki D, Bono H, Kondo S, Sugahara Y, Saito R, Osato N, Fukuda S, Sato K, Watahiki A, Hirozane-Kishikawa T, Nakamura M, Shibata Y, Yasunishi A, Kikuchi N, Yoshiki A, Kusakabe M, Gustincich S, Beisel K, Pavan W, Aidinis V, <u>Nakagawara A</u> , Held W. A., Iwata H, Kono T, Nakauchi H, Lyons P, Wells C, Hume D. A., Fagiolini M, Hensch T. K., Brinkmeier M, Camper S, Muramatsu M, Okazaki Y, Kawai J, Hayashizaki Y.	Targeting a complex transcriptome: The construction of the mouse full-length cDNA encyclopedia.	Genome Res.	13(6B)	1273-1289	2003
Ozaki T, Watanabe K, Nakagawa T, Miyazaki K, Takahashi M, <u>Nakagawara A</u> .	Function of p73, not of p53, is inhibited by the physical interaction with RACK1 and its inhibitory effect is counteracted by pRB.	Oncogene	22(21)	3231-3242	2003
Okamoto Y, Ozaki T, Miyazaki K, Aoyama M, Miyazaki M, <u>Nakagawara A</u> .	UbcH10 is the cancer-related E2 ubiquitin conjugating enzyme.	Cancer Res.	63(14)	4167-4173	2003
Ikematsu S, <u>Nakagawara A</u> , Nakamura Y, Sakuma S, Wakai K, Muramatsu T, Kadomatsu K.	Correlation of elevated level of serum midkine with poor prognostic factors of human neuroblastomas.	Br. J. Cancer	88(10)	1522-1526	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nakagawa T, Takahashi M, Ozaki T, Watanabe K, Hayashi S, Hosoda M, Todo S, <u>Nakagawara A.</u>	Negative autoregulation of p73 and p53 by $\Delta Np73$ in regulating differentiation and survival of human neuroblastoma cells.	Cancer Lett.	197(1-2)	105-109	2003
Ohira M, Morohashi A, Nakamura Y, Isogai E, Furuya K, Hamano S, Machida T, Aoyama M, Fukumura M, Miyazaki K, Suzuki Y, Sugano S, Hirato J, <u>Nakagawara A.</u>	Neuroblastoma Oligo-capping cDNA Project : Toward the Understanding of the Genesis and Biology of Neuroblastoma	Cancer Lett.	197(1-2)	63-68	2003
Ohira M, Morohashi A, Inuzuka H, Shishikura T, Kawamoto T, Kageyama H, Nakamura Y, Isogai E, Takayasu H, Sakiyama S, Suzuki Y, Sugano S, Goto T, Sato S, <u>Nakagawara A.</u>	Expression profiling and characterization of 4,200 genes cloned from primary neuroblastomas: Identification of 305 genes differentially expressed between favorable and unfavorable subsets.	Oncogene	22(35)	5525-5536	2003
Miyazaki K, Ozaki T, Kato C, Hanamoto T, Fujita T, Irino S, Watanabe K, Nakagawa T, <u>Nakagawara A.</u>	A novel HECT-type E3 ubiquitin ligase, NEDL2, stabilizes p73 and enhances its transcriptional activity. Biochem. Biophys.	Res. Commun.	308(1)	106-113	2003
Nakamura Y, Ozaki T, Koseki H, <u>Nakagawara A.</u> , Sakiyama S.	Accumulation of p27 ^{KIP1} is associated with BMP2-mediated growth arrest and neuronal differentiation of human neuroblastoma-derived cell lines.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	307(1)	206-213	2003
<u>Nakagawara A.</u> , Ohira M.	Comprehensive genomics linking between neural development and cancer: Neuroblastoma as a model. In Special Issue: Neural development and cancer.	Cancer Lett.	204(2)	213-224	2004
Miyazaki K, Fujita T, Ozaki T, Kato C, Kurose Y, Sakamoto M, Kato S, Goto T, Itoyama Y, Aoki M, <u>Nakagawara A.</u>	NEDL1, a novel ubiquitin- protein isopeptide ligase for Dishevelled-1, targets mutant superoxide dismutase-1.	J. Biol. Chem.	279(12)	11327- 11335	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hamano S, Ohira M, Isogai E, Nakada K, <u>Nakagawara A.</u>	Identification of novel human neuronal leucine-rich repeat (hNLRR) family genes and inverse association of expression of Nbla10449/hNLRR-1 and Nbla10677/hNLRR-3 with the prognosis of primary neuroblastomas.	Int. J. Oncol.	24(6)	1457-1466	2004
Ohtori S, Isogai E, Hasue F, Ozaki T, Nakamura Y, <u>Nakagawara A.</u> , Koseki H, Yuasa S, Hanaoka E, Shinbo J, Yamamoto T, Chiba H, Yamazaki M, Moriya H, Sakiyama S.	Reduced inflammatory pain in mice deficient in the differential screening-selected gene abrrative in neuroblastoma.	Mol. Cell. Neurosci.	25(3)	504-514	2004
Wang YQ, Seimiya M, Kawamura K, Yu L, Ogi T, Takenaga K, Shishikura T, <u>Nakagawara A.</u> , Sakiyama S, Tagawa M and O-Wang J.	Elevated expression of DNA polymerase k in human lung cancer is associated with p53 inactivation: negative regulation of POLK promoter activity by p53.	Int. J. Oncol.	25(1)	161-165	2004
Ando K, Ozaki T, Yamamoto H, Furuya K, Hosoda M, Hayashi S, Fukuzawa M, <u>Nakagawara A.</u>	Polo-like kinase 1 (Plk1) inhibits p53 function by physical interaction and phosphorylation.	J. Biol. Chem.	279(24)	25549-25561	2004
Hiyama E, Yamaoka H, Matsunaga T, Hayashi Y, Ando H, Suita S, Horie H, Kaneko M, Sasaki F, Hashizume K, <u>Nakagawara A.</u> , Ohnuma N, Yokoyama T.	High expression of telomerase is an independent prognostic indicator of poor outcome in hepatoblastoma.	Br. J. Cancer	91(5)	972-979	2004
Yamada S, Ohira M, Horie H, Ando K, Takayasu H, Suzuki Y, Sugano S, Matsunaga T, Hiyama E, Hayashi Y, Watanabe Y, Suita S, Kaneko M, Sasaki F, Hashizume K, Ohnuma N, <u>Nakagawara A.</u>	Expression profiling and differential screening between hepatoblastomas and the corresponding normal livers: Identification of high expression of the Plk1 oncogene as a poor-prognostic indicator of hepatoblastomas.	Oncogene	23(35)	5901-5911	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takahashi M, Ozaki T, Todo S, <u>Nakagawara A.</u>	Decreased expression of the candidate tumor suppressor gene INGI is associated with poor prognosis in advanced neuroblastomas.	Oncol Rep.	12(4)	811-816	2004
Kato C, Miyazaki K, Nakagawa A, Ohira M, Nakamura Y, Ozaki T, Imai T, <u>Nakagawara A.</u>	Low expression of human tubulin tyrosine ligase and suppressed tubulin tyrosination/detyrosination cycle are associated with impaired neuronal differentiation in neuroblastomas with poor prognosis.	Int. J. Cancer	112(3)	365-375	2004
Kramer S, Ozaki T, Miyazaki K, Kato C, Hanamoto T, <u>Nakagawara A.</u>	Protein stability and function of p73 are modulated by a physical interaction with RanBPM in mammalian cultured cells.	Oncogene	24(5)	938-944	2005
Abe M, Ohira M, Kaneda A, Yagi Y, Yamamoto S, Kitano Y, Takato T, <u>Nakagawara A.</u> , Ushijima T.	CpG island methylator phenotype is a strong determinant of poor prognosis in neuroblastomas.	Cancer Res.	65(3)	828-34	2005
Ohira M, Oba S, Nakamura Y, Hirata T, Ishii S, <u>Nakagawara A.</u>	A review of DNA microarray analysis of human neuroblastomas.	Cancer Lett.	228(1-2)	5-11	2005
Lin L, Ozaki T, Takada Y, Kageyama H, Nakamura Y, Hata A, Zhang J-H, Simonds W, <u>Nakagawara A.</u> , Koseki H.	topors, a p53 and topoisomerase I-binding RING finger protein, is a co-activator of p53 in growth suppression induced by DNA damage.	Oncogene	24(21)	3385-3396	2005
Ozaki T, Hosoda M, Miyazaki K, Hayashi S, Watanabe K, Nakagawa T, <u>Nakagawara A.</u>	Functional implication of p73 protein stability in neuronal cell survival and death.	Cancer Lett.	228(1-2)	29-35	2005
Ohira M, Oba S, Nakamura Y, Isogai E, Kaneko S, Nakagawa A, Hirata T, Kubo H, Goto T, Yamada S, Yoshida Y, Fuchioka M, Ishii S, <u>Nakagawara A.</u>	Expression profiling using a tumor-specific cDNA microarray predicts the prognosis of intermediate-risk neuroblastomas.	Cancer Cell	7(4)	337-50	2005

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hanamoto T, Ozaki T, Furuya K, Hosoda M, Hayashi S, Nakanishi M, Yamamoto H, Kikuchi H, Todo S, <u>Nakagawara A.</u>	Identification of protein kinase A catalytic subunit beta as a novel binding partner of p73 and regulation of p73 function.	J. Biol. Chem.	280(17)	16665-16675	2005
Gotoh T, Hosoi H, Iehara T, Kuwahara Y, Osone S, Tsuchiya K, Kuroda H, Ohira M, <u>Nakagawara A.</u> , Sugimoto T.	Prediction of MYCN amplification in neuroblastoma using serum DNA and real-time quantitative polymerase chain reaction.	J. Clin. Oncol.	23(22)	5205-10	2005
Osajima-Hakomori Y, Miyake I, Ohira M, <u>Nakagawara A.</u> , Nakagawa A, Sakai R.	Biological role of anaplastic lymphoma kinase in neuroblastoma.	Am. J. Pathol.	167(1)	213-22	2005
Aoyama M, Ozaki T, Inuzuka H, Tomotsune D, Hirato J, Okamoto Y, Tokita H, Ohira M, <u>Nakagawara A.</u>	LMO3 interacts with neuronal transcription factor, HEN2, and acts as an oncogene in neuroblastoma.	Cancer Res.	65(1)	4587-97	2005
Chen H, Suzuki M, Nakamura Y, Ohira M, Ando S, Iida T., Nakajima T, <u>Nakagawara A.</u> , Kimura H.	Aberrant methylation of FBN2 in human non-small cell lung cancer.	Lung Cancer	50(1)	43-9	2005
Okabe-Kado J, Kasukabe T, Honma Y, Hanada R, <u>Nakagawara A.</u> , Kaneko Y.	Clinical significance of serum NM23-H1 protein in neuroblastoma.	Cancer Sci.	96(10)	653-660	2005
Ozaki T, <u>Nakagawara A.</u>	p73, a sophisticated p53 family member in the cancer world.	Cancer Sci.	96(11)	729-737	2005
Hosoda M, Ozaki T, Miyazaki K, Hayashi S, Furuya K, Watanabe K, Nakagawa T, Hanamoto T, Todo S, <u>Nakagawara A.</u>	UFD2a mediates the proteasomal turnover of p73 without promoting p73 ubiquitination.	Oncogene	24(48)	7156-7169	2005
Koshikawa N, Maejima C, Miyazaki K, <u>Nakagawara A.</u> , Takenaga K.	Hypoxia selects for high-metastatic Lewis lung carcinoma cells overexpressing Mcl-1 and exhibiting reduced apoptotic potential in solid tumors.	Oncogene	25(6)	917-928	2006
Kaneko Y, Kobayashi H, Watanabe N, Tomioka N, <u>Nakagawara A.</u>	Biology of neuroblastomas that were found by mass screening at 6 months of age in Japan.	Pediatr. Blood Cancer	46(3)	285-291	2006

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Inamori K, Gu J, Ohira M, Kawasaki A, Nakamura Y, Nakagawa T, Kondo A, Miyoshi E, <u>Nakagawara A</u> , Taniguchi N.	High expression of N-acetylglucosaminyltransferase V in favorable neuroblastomas: Involvement of its effect on apoptosis.	FEBS Lett	580(2)	627-632	2006
Isono K, Nemoto K, Li Y, Takada Y, Suzuki R, Katsuki M, <u>Nakagawara A</u> , Koseki H.	Overlapping roles for homeodomain-interacting protein kinases Hipk1 and Hipk2 in the mediation of cell growth in response to morphogenetic and genotoxic signals.	Moll. Cell. Biol.	26(7)	2758-2771	2006
Machida T, Fujita T, Oo M L, Ohira M, Isogai E, Mihara M, Hirato J, Tomotsune D, Hirata T, Fujimori M, Adachi W, <u>Nakagawara A</u> .	Increased expression of pro-apoptotic BMCC1, a novel gene with the BNIP2 and Cdc42GAP homology (BCH) domain, is associated with favorable prognosis in human neuroblastomas.	Oncogene	in press		
Niizuma H, Nakamura Y, Ozaki T, Ohira M, Isogai E, Kageyama H, Imaizumi M, <u>Nakagawara A</u> .	Bcl-2 is a key regulator for the retinoic acid-induced apoptotic cell death in neuroblastoma.	Oncogene	in press		
Chen H, Suzuki M, Nakamura Y, Ohira M, Suenaga Y, Ando S, Iida T., Nakajima T, <u>Nakagawara A</u> , Kimura H.	Aberrant methylation of RASGRF2 and RASSF1A in human non-small cell lung cancer.	Oncol. Rep.	in press		

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ito, S, Hataya, H, Ikeda, M, Takata, A, Kikuchi, H, Hata, J, Morikawa, Y, Kawamura, S, Honda, M	Alport syndrome-like basement membrane changes in Frasier syndrome: an electron microscopic study.	Amer J Kidney Dis	41(5)	1110-1115	2003
Fukuzawa, R, Hata, J, Hayashi, Y, Ikeda, H, Reeve, AE	Beckwith-Wiedemann syndrome-associated hepatoblastoma: wnt signal activation occurs later in tumorigenesis in patients with 11p15.5 uniparental disomy.	Pediat Develop Patholo	6(4)	299-306	2003
Peuchmaur, M, d'Amore, ESG; Joshi, VV, Hata, J, Roald, B, Dehner, LP, Gerbing, RB, Stram, RB, Lukens, JN, Matthay, KK, Shimada, H	Revision of the international neuroblastoma pathology classification based on confirmation of favorable and unfavorable prognostic subsets of ganglioneuroblastoma, nodular by applying the age-linked morphologic criteria to its neuroblastic components.	Cancer	98(10)	2274-2281	2003
Imabayashi, H, Mori, T, Gojo, S, Kinno, T, Sugiyama, T, Iire, R, Isogai, T, Hata, J, Toyama, Y, Umezawa, A	Redifferentiation or dedifferentiated chondrocyte and chondrogenesis of human bone marrow stromal cells via chondrosphere formation with expression profiling by large-scale cDNA analysis.	Exp Cell Res	288(1)	35-40	2003
Allan, EH, Ho PW, Umezawa, A, Hata, J, Makishima, F, Gillespie, MT, Martin, TJ	Differential potential of a mouse bone marrow stroma cell line.	J Cell Biochem	90(1)	158-169	2004
Watanabe, G, Nishimori, H, Irifune, H, Sasaki, Y, Ishida, S, Zembutsu, H, Tanaka, T, Kawaguchi, S, Wada, T, Hata, J, Kusakabe, M, Yoshida, K, Nakamura, Y, Tokino, T	Induction of tenascin-C by tumor-specific EWS-ETS fusion gene.	Genes, Chromosome & Cancer	36(3)	224-232	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shibata, R, Matsufuji, H, Morimoto, T, Araki, A, <u>Hata, J</u>	Extraovarian primary peritoneal carcinoma in a child.	Pediatr Blood Cancer	42(3)	292-293	2004
Maeda, N, Watanabe, M, Okamoto, S, Kanai, T, Yamada, T, <u>Hata, J</u> , Hozumi, N, Katsume, A, Nuriya, H, Sandhu, J, Ushii, H, Kohhara, M, Hibi, T	Hapatitis C virus infection I human liver tissue engrafted in mice with infectious molecular clone.	Liver Int	24(3)	259-267	2004
Du, W, Hattori, Y, Hashiguchi, A, Kondoh, K, Hozumi, N, Ikeda, Y, Sakamoto, M, <u>Hata, J</u> , Yamada, T	Tumor angiogenesis in the bone marrow of multiple myeloma patients and its alteration by thalidomaide treatment.	Pathol Int	54(5)	285-294	2004
Miyauchi J, Kiyotani C, Shioda Y, Kumagai M, Honna T, Matsuoka K, Masaki H, Aiba M, <u>Hata J</u> , Tsunematsu Y.	Unusual chromaffin cell differentiation of a neuroblastoma after chemotherapy and radiotherapy: Report of an autopsy case with immunohistochemical evaluations.	Am J Surg Pathol	28	548-553	2004
大喜多 肇、秦 順一	4. 小児腫瘍	病理と臨床 臨時増刊号	22	123-129	2004
秦 順一	神経芽腫新国際分類 INPC について	小児がん	41	11-14	2004
Shiozawa Y, Kiyokawa N, Saito M, Fujimoto J, <u>Hata J</u> , Yamashiro Y.	Granulocytic sarcoma of the spine in a child without bone marrow involvement: a case report and literature review	Eur. J. pediatr.	164	616-620	2005
Ukiyama E, Endo M, Yoshida F, Tezuka T, Kudo K, Sato S, Akatsuka S and <u>Hata J</u> .	Akatsuka S and Hata J. Recurrent yolk sac tumor following resection of a neonatal immature gastric teratoma.	<i>Pediatric Surgery International.</i>	21	585-588	2005

研究成果の刊行物・別刷

Reprinted from

PROGRESS IN BRAIN RESEARCH

VOLUME 146

NGF AND RELATED MOLECULES IN
HEALTH AND DISEASE

EDITED BY

LUIGI ALOE

*Institute of Neurobiology and Molecular Medicine, National Research Council (CNR), Via K. Marx 15/43,
00137 Rome, Italy*

LAURA CALZÀ

*Department of Veterinary Morphophysiology and Animal Production DIMORFIPA, University of Bologna,
Via Tolara di Sopra 50, 40064 Ozzano Emilia, Bologna, Italy*



ELSEVIER

AMSTERDAM – BOSTON – HEIDELBERG – LONDON – NEW YORK – OXFORD
PARIS – SAN DIEGO – SAN FRANCISCO – SINGAPORE – SYDNEY – TOKYO

2004