

厚生労働科学研究研究費補助金

第3次対がん総合戦略研究事業

「早期膵臓がん検出マーカーの同定」に関する研究

平成15年度～平成17年度 総合研究報告書

主任研究者 山下 義博

平成18(2006)年4月

目 次

I.	総合研究報告書	
	「早期膵臓がん検出マーカーの同定」に関する研究	
	自治医科大学・医学部・ゲノム機能研究部 山下義博 -----	1
II.	研究成果の刊行に関する一覧表 -----	13
III.	研究成果の刊行物・別冊 -----	23

「早期膵臓がん検出マーカーの同定」に関する研究

- 1 -

マグネティックビーズカラムによる MUC1 陽性細胞の簡便な純化装置を開発した。また本邦に広く分布する研究協力施設において、周辺病院より採取した膵液から膵管上皮細胞を効率よく純化保存する事業を開始した。既に自治医科大学消化器内科だけでなく、福島県会津中央病院消化器病センターを含む、全国レベルでの新たな膵液検体収集システム「Pancreas Bank」を構築している。これによって我々は健常人 47 例、慢性膵炎 54 例、良性膵腫瘍 56 例、膵臓がん 95 例、その他 78 例の計 330 例について収集することに成功した。

(2) DNA チップ解析。Pancreas Bank の健常人 25 例および膵臓がん 24 例より純化した膵管上皮サンプルより mRNA 分画を調整し、二本鎖 cDNA とした後、T7 RNA ポリメラーゼによって cRNA を作成した。これをアフィメトリクスジャパン社の全ヒト遺伝子 DNA チップ (HGU133) にハイブリダイズさせ、GeneChip スキャナーによって結合 cRNA 量を定量した。得られた膨大な遺伝子発現データは、housekeeping genes の発現量の平均値によって正規化した後、Silicon Genetics 社の GeneSpring ソフトウェアにより解析した。

(3) cDNA サブトラクショナルクロニング。健常者検体 4 例および膵臓がん患者検体 4 例よりそれぞれ cDNA 画分を作成し、それぞれ「健常」および「膵がん」cDNA プールを得た。後者においてのみ発現する遺伝子を取り出すため、cDNA サブトラクショナルクロニング解析を行い、当該 cDNA 断片をランダムに約 400 種類クロニングし、その塩基配列を決定した。

(4) ラットからPSCをコラゲナーゼ、プロナーゼによる酵素処理後、Nycodenz を用いて密度勾配遠心分離を行い、分離精製し初代培養系を作成した。この培養系を用いて、膵の線維化に重要であると考えられる Activin A, TGF β , Angiotensin II の効果を中心に検討した。胆嚢摘出標本を腸上皮に発現する粘液染色ならびに CDX2 特異抗体による免疫染色を行い、胆道系における腸上皮化生の発現との関連を検討した。

(倫理面の配慮)

遺伝子解析のための倫理規定は自治医科大

学学内の遺伝子研究審査委員会ならびに倫理委員会の承認を得ており、文書による同意を得て検体の採取を行った。

C&D. 研究結果および考察

1) 上皮細胞特異的抗原である MUC1 に対するアフィニティカラムによって、膵液より簡便に膵管上皮細胞のみを純化する方法を確立した。本法を用いて、国内の複数の研究協力施設との共同研究の結果、健常人 47 例、慢性膵炎 54 例、良性膵腫瘍 56 例、膵臓がん 95 例、その他 78 例、計 330 例の純化膵管上皮細胞の保存に成功した。これらはいずれも匿名化された上で、 -80°C にて保存されている。

2) 膵臓がん 4 例および健常者 4 例のサンプルから cDNA 調整しそれぞれプールした後、両グループ間で発現が異なる cDNA 断片のサブトラクショナルクロニングを行った。同定された $384 \times 2 = 768$ クローンの cDNA について one-pass sequence を行い、その annotation も終了した。これら膵癌特異的遺伝子の候補 cDNA について、検体約 20 例を用いた一次スクリーニングパネルによる定量的リアルタイム PCR 実験を行った。その結果 10 種類以上の膵臓がんマーカーの候補が同定された。さらに症例数を増加した二次スクリーニングパネルの検体を用いた発現定量を行い、最終的に SOD2, HSP など複数の新規膵臓がんマーカー遺伝子を同定することに成功した。中でも SOD2 遺伝子の発現量は、正常膵臓 30 例において $0.55 \text{ U} \pm 1.79$ (平均 $\pm$ 標準偏差)、良性膵腫瘍 19 例において $32.4 \text{ U} \pm 70.1$ 、膵臓がん 39 例において $54.6 \text{ U} \pm 142.7$ と明瞭な腫瘍特異性を示した。

3) 健常者 25 例および膵臓がん患者 24 例より純化した膵管上皮細胞を用いてアフィメトリクス社 HGU133 チップセットによる網羅的遺伝子発現解析を行った。この結果約 33,000 種類の全遺伝子発現量を健常者-膵臓がん患者間で網羅的に比較することが可能になった。膵臓がん特異的な発現を示す遺伝子を同定する目的で、両群間で発現量が有意に異なる遺伝子を Welch' s ANOVA テスト ($P < 0.001$) および effect size $> 50 \text{ U}$ でスクリーニングしたところ、21 プローブ

セット (20 遺伝子に相当) が同定された。これら疾患関連遺伝子の発現量から、正常膵管上皮と膵臓がんとの異同を検定したところ、両者が遺伝子発現プロファイルの面から部分的にオーバーラップがあるものの異なったグループに属する事が明らかになった。

4) Stellate cellはActivin A及びその受容体を有しており、Activin A刺激にตอบสนองして、活性化されコラーゲン産生が高まる。またActivin AとTGF β は相互に作用を増強しあうこと、一方FollistatinはTGF β の作用を抑制することによってコラーゲン産生を低下させることから、線維化の抑制の手段となりうる可能性が示された。Stellate cellの活性化やコラーゲン産生ならびに増殖に重要な役割を果たしているTGF β はこの細胞からautocrine的に分泌されているが、その細胞内情報伝達機構をSmad 2, 3 を中心に解明した。すなわち、TGF β による細胞活性化反応はSmad 2を介していること、細胞増殖反応はSmad 3によって抑制されること、自己のTGF β mRNA産生の増加はERK-依存性の経路を介することが示された。さらにAngiotensin IIは、自己の受容体とEGF受容体とのクロストークによるEGF受容体活性化を介してStellate cellの増殖を活性化を来す。

5) PSC は Angiotensin II (AT-II) による増殖刺激により活性化するが、その機序について EGF 受容体を transactivation することにより PSC の増殖を促進することを報告した。しかし、EGF 受容体阻害剤では AT-II の PSC 増殖促進作用を約 50% しか抑制できず、これより AT-II の PSC におけるもう一つの増殖刺激伝達経路の存在が予測された。我々はその新しい AT-II の増殖刺激伝達経路の検討をおこなった。PSC は TGF- β を自ら産生、放出しそのオートクリン機構により自らの増殖を抑制している。しかし、AT-II は TGF- β 刺激伝達機構の細胞内抑制蛋白である Smad 7 の発現を増強することにより、オートクリン TGF- β の PSC 増殖抑制機構を阻害し、その結果 PSC の増殖を促進することを見いだした。更にはその AT-II による Smad 7 発現誘導は protein kinase C を介していることを明らかにした。これらのデータは、TGF- β / Smad

シグナリング系と Angiotensin シグナリング系との負の相互作用を示した初めての知見である。

6) 慢性炎症を伴う胆嚢上皮には腸上皮化生が発生しており、Goblet 細胞ならびに腸型粘液の発現が認められた。この発現部には CDX2 が発現しており、胃や食道上皮と同様に CDX2 の発現が胆嚢における腸上皮化生発現にも重要な役割を果たしていることが示唆された。

E. 結論

本研究事業において膵臓がんの早期診断マーカー同定を目指した研究が順調に進行している。膵液より膵管上皮細胞を純化するバンク事業も順調に拡大しており、来年度から新たな研究協力施設も 2 カ所増加する予定である。膵液より純化した膵管上皮細胞のバンク事業として計 330 例を超えており、我々の Pancreas Bank は世界最大の膵管上皮バンクとなっている。本バンクサンプルによる膵臓がん早期診断マーカーの同定も、カスタム DNA チップ、アフィメトリクス社全ヒト遺伝子チップ、および cDNA サブトラクションクローニング法など多方面から解析がなされており、成果も確実に得られている。来年度は Pancreas Bank をさらに拡充し、また得られた遺伝子発現情報を統合するとともに、既に膵臓がん早期診断マーカーの良い候補として同定されたものについては、本遺伝子発現を RT-PCR 法により検出する「膵臓がん早期診断キット」の開発に着手する予定である。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

1. 論文発表

山下義博

- 1) Oshima Y, Ueda M, Yamashita, Y, Choi YL, Ota J, Ueno S, Ohki R, Koinuma K, Wada T, Ozawa K, Fujimura A & Mano H "DNA microarray analysis of hematopoietic stem cell-like fractions from individuals with the M2 subtype of

- acute myeloid leukemia" *Leukemia*, **17**: 1990–1997, 2003.
- 2) Ota J, Yamashita, Y, Okawa K, Kisanuki H, Fujiwara S, Ishikawa M, Choi YL, Ueno S, Ohki R, Koinuma K, Wada T, Compton D, Kadoya T & Mano H "Proteomic analysis of hematopoietic stem cell-like fractions in leukemic disorders" *Oncogene*, **22**: 5720–5728, 2003.
 - 3) Ueda M, Ota J, Yamashita, Y, Choi YL, Ohki R, Wada T, Koinuma K, Kano Y, Ozawa K & Mano H "DNA microarray analysis of stage progression mechanism in myelodysplastic syndrome" *Br J Haematol*, **123**: 288–296, 2003.
 - 4) Ueno S, Ohki R, Hashimoto T, Takizawa T, Takeuchi K, Yamashita, Y, Ota J, Choi YL, Wada T, Koinuma K, Yamamoto K, Ikeda U, Shimada K & Mano H "DNA microarray analysis of in vivo progression mechanism of heart failure" *Biochem Biophys Res Commun*, **307**: 771–777, 2003.
 - 5) Yoshida K, Ueno S, Iwao T, Yamasaki S, Tsuchida A, Ohmine K, Ohki R, Choi YL, Koinuma K, Wada T, Ota J, Yamashita, Y, Chayama K, Sato K & Mano H "Screening of genes specifically activated in the pancreatic juice ductal cells from the patients with pancreatic ductal carcinoma" *Cancer Sci*, **94**: 263–270, 2003.
 - 6) Araki H, Katayama N, Yamashita, Y, Mano H, Fujieda A, Usui E, Mitani H, Ohishi K, Nishii K, Masuya M, Minami N, Nobori T & Shiku H "Reprogramming of human postmitotic neutrophils into macrophages by growth factors" *Blood*, **103**: 2973–2980, 2004.
 - 7) Choi YL, Makishima H, Ohashi J, Yamashita, Y, Ohki R, Koinuma K, Ota J, Isobe Y, Ishida F, Oshimi K & Mano H "DNA microarray analysis of natural killer cell-type lymphoproliferative disease of granular lymphocytes with purified CD3(–)CD56(+) fractions" *Leukemia*, **18**: 556–565, 2004.
 - 8) He H, Hirokawa Y, Gazit A, Yamashita, Y, Mano H, Kawakami Y, Kawakami, Hsieh CY, Kung HJ, Lessene G, Baell J, Levitzki A & Maruta H "The Tyr-kinase inhibitor AG879, that blocks the ETK–PAK1 interaction, suppresses the RAS-induced PAK1 activation and malignant transformation" *Cancer Biol Ther*, **3**: 96–101, 2004.
 - 9) Kaneda R, Toyota M, Yamashita, Y, Koinuma K, Choi YL, Ota J, Kisanuki H, Ishikawa M, Takada S, Shimada K & Mano H "High-throughput screening of genome fragments bound to differentially acetylated histones" *Genes Cells*, **9**: 1167–1174, 2004.
 - 10) Koinuma K, Shitoh K, Miyakura Y, Furukawa T, Yamashita, Y, Ota J, Ohki R, Choi YL, Wada T, Konishi F, Nagai H & Mano H "Mutations of BRAF are associated with extensive hMLH1 promoter methylation in sporadic colorectal carcinomas" *Int J Cancer*, **108**: 237–242, 2004.
 - 11) Ohki-Kaneda R, Ohashi J, Yamamoto K, Ueno S, Ota J, Choi YL, Koinuma K, Yamashita, Y, Misawa Y, Fuse K, Ikeda U, Shimada K & Mano H "Cardiac function-related gene expression profiles in human atrial myocytes" *Biochem Biophys Res Commun*, **320**: 1328–1336, 2004.
 - 12) Tsutsumi C, Ueda M, Miyazaki Y, Yamashita, Y, Choi YL, Ota J, Kaneda R, Koinuma K, Fujiwara S, Kisanuki H, Ishikawa M, Ozawa K, Tomonaga M & Mano H "DNA microarray analysis of dysplastic morphology associated with acute myeloid leukemia" *Exp Hematol*, **32**: 828–835, 2004.
 - 13) Choi YL, Moriuchi R, Osawa M, Iwama A, Makishima H, Wada T, Kisanuki H, Kaneda R, Ota J, Koinuma K, Ishikawa M, Takada S, Yamashita, Y, Oshimi K & Mano H "Retroviral expression screening of oncogenes in natural killer cell leukemia" *Leuk Res*, **29**: 943–949, 2005.
 - 14) Fujiwara S, Yamashita, Y, Choi YL, Wada T, Kaneda R, Takada S, Maruyama Y, Ozawa K & Mano H "Transforming activity of the lymphotoxin-beta receptor revealed by expression screening" *Biochem Biophys Res Commun*, **338**: 1256–1262, 2005.
 - 15) Ishikawa M, Yoshida K, Yamashita, Y, Ota J, Takada S, Kisanuki H, Koinuma K, Choi YL, Kaneda R, Iwao T, Tamada K, Sugano K & Mano H "Experimental trial

- for diagnosis of pancreatic ductal carcinoma based on gene expression profiles of pancreatic ductal cells" *Cancer Sci*, **96**: 387–393, 2005.
- 16) Kaneda R, Ueno S, Yamashita, Y, Choi YL, Koinuma K, Takada S, Wada T, Shimada K & Mano H "Genome-wide screening for target regions of histone deacetylases in cardiomyocytes" *Circ Res*, **97**: 210–218, 2005.
 - 17) Kisanuki H, Choi YL, Wada T, Moriuchi R, Fujiwara SI, Kaneda R, Koinuma K, Ishikawa M, Takada S, Yamashita, Y & Mano H "Retroviral expression screening of oncogenes in pancreatic ductal carcinoma" *Eur J Cancer*, **41**: 2170–2175, 2005.
 - 18) Koinuma K, Kaneda R, Toyota M, Yamashita, Y, Takada S, Choi YL, Wada T, Okada M, Konishi F, Nagai H & Mano H "Screening for genomic fragments that are methylated specifically in colorectal carcinoma with a methylated MLH1 promoter" *Carcinogenesis*, **26**: 2078–2085, 2005.
 - 19) Numata A, Shimoda K, Kamezaki K, Haro T, Kakumitsu H, Shide K, Kato K, Miyamoto T, Yamashita, Y, Oshima Y, Nakajima H, Iwama A, Aoki K, Takase K, Gondo H, Mano H & Harada M "Signal transducers and activators of transcription 3 augments the transcriptional activity of CCAAT/enhancer-binding protein alpha in granulocyte colony-stimulating factor signaling pathway" *J Biol Chem*, **280**: 12621–12629, 2005.
 - 20) Koinuma K, Yamashita, Y, Liu W, Hatanaka H, Kurashina K, Wada T, Takada S, Kaneda R, Choi YL, Fujiwara SI, Miyakura Y, Nagai H & Mano H "Epigenetic silencing of AXIN2 in colorectal carcinoma with microsatellite instability" *Oncogene*, **25**: 139–146, 2006.
 - 21) Takada S, Ota J, Kansaku N, Yamashita H, Izumi T, Ishikawa M, Wada T, Kaneda R, Choi YL, Koinuma K, Fujiwara S, Aoki H, Kisanuki H, Yamashita, Y & Mano H "Nucleotide sequence and embryonic expression of quail and duck Sox9 genes" *Gen Comp Endocrinol*, **145**: 208–213, 2006.
- 間野博行
- 1) Horwood NJ, Mahon T, McDaid JP, Campbell J, Mano H, Brennan FM, Webster D & Foxwell BM "Bruton's tyrosine kinase is required for lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor alpha production" *J Exp Med*, **197**: 1603–1611, 2003.
 - 2) Ogata Y, Takahashi M, Ueno S, Takeuchi K, Okada T, Mano H, Ookawara S, Ozawa K, Berk BC, Ikeda U, Shimada K & Kobayashi E "Antiapoptotic Effect of Endothelin-1 in Rat Cardiomyocytes In Vitro" *Hypertension*, **41**: 1156–1163, 2003.
 - 3) Ohki R, Yamamoto K, Ueno S, Mano H, Ikeda U & Shimada K "Effects of Olmesartan, an Angiotensin II Receptor Blocker, on Mechanically-Modulated Genes in Cardiac Myocytes" *Cardiovasc Drugs Ther*, **17**: 231–236, 2003.
 - 4) Ohmine K, Nagai T, Tarumoto T, Miyoshi T, Muroi K, Mano H, Komatsu N, Takaku F & Ozawa K "Analysis of Gene Expression Profiles in an Imatinib-Resistant Cell Line, KCL22/SR" *Stem Cells*, **21**: 315–321, 2003.
 - 5) Oshima Y, Ueda M, Yamashita Y, Choi YL, Ota J, Ueno S, Ohki R, Koinuma K, Wada T, Ozawa K, Fujimura A & Mano H "DNA microarray analysis of hematopoietic stem cell-like fractions from individuals with the M2 subtype of acute myeloid leukemia" *Leukemia*, **17**: 1990–1997, 2003.
 - 6) Ota J, Yamashita Y, Okawa K, Kisanuki H, Fujiwara S, Ishikawa M, Choi YL, Ueno S, Ohki R, Koinuma K, Wada T, Compton D, Kadoya T & Mano H "Proteomic analysis of hematopoietic stem cell-like fractions in leukemic disorders" *Oncogene*, **22**: 5720–5728, 2003.
 - 7) Suzuki N, Nakamura S, Mano H & Kozasa T "Galpha 12 activates Rho GTPase through tyrosine-phosphorylated leukemia-associated RhoGEF" *Proc Natl Acad Sci USA*, **100**: 733–738, 2003.

- 8) Ueda M, Ota J, Yamashita Y, Choi YL, Ohki R, Wada T, Koinuma K, Kano Y, Ozawa K & Mano H "DNA microarray analysis of stage progression mechanism in myelodysplastic syndrome" *Br J Haematol*, **123**: 288-296, 2003.
- 9) Ueno S, Ohki R, Hashimoto T, Takizawa T, Takeuchi K, Yamashita Y, Ota J, Choi YL, Wada T, Koinuma K, Yamamoto K, Ikeda U, Shimada K & Mano H "DNA microarray analysis of in vivo progression mechanism of heart failure" *Biochem Biophys Res Commun*, **307**: 771-777, 2003.
- 10) Yoshida K, Ueno S, Iwao T, Yamasaki S, Tsuchida A, Ohmine K, Ohki R, Choi YL, Koinuma K, Wada T, Ota J, Yamashita Y, Chayama K, Sato K & Mano H "Screening of genes specifically activated in the pancreatic juice ductal cells from the patients with pancreatic ductal carcinoma" *Cancer Sci*, **94**: 263-270, 2003.
- 11) Aoki N, Ueno S-i, Mano H, Yamasaki S, Shiota M, Miyazaki H, Yamaguchi-Aoki Y, Matsuda T & Ullrich A "Mutual regulation of protein-tyrosine phosphatase 20 and protein-tyrosine kinase Tec activities by tyrosine phosphorylation and dephosphorylation" *J Biol Chem*, **279**: 10765-10775, 2004.
- 12) Araki H, Katayama N, Yamashita Y, Mano H, Fujieda A, Usui E, Mitani H, Ohishi K, Nishii K, Masuya M, Minami N, Nobori T & Shiku H "Reprogramming of human postmitotic neutrophils into macrophages by growth factors" *Blood*, **103**: 2973-2980, 2004.
- 13) Bai J, Sata N, Nagai H, Wada T, Yoshida K, Mano H, Sata F & Kishi R "Genistein-Induced Changes in Gene Expression in Panc 1 Cells at Physiological Concentrations of Genistein" *Pancreas*, **29**: 93-98, 2004.
- 14) Choi YL, Makishima H, Ohashi J, Yamashita Y, Ohki R, Koinuma K, Ota J, Isobe Y, Ishida F, Oshimi K & Mano H "DNA microarray analysis of natural killer cell-type lymphoproliferative disease of granular lymphocytes with purified CD3(-)CD56(+) fractions" *Leukemia*, **18**: 556-565, 2004.
- 15) He H, Hirokawa Y, Gazit A, Yamashita Y, Mano H, Kawakami Y, Kawakami, Hsieh CY, Kung HJ, Lessene G, Baell J, Levitzki A & Maruta H "The Tyr-kinase inhibitor AG879, that blocks the ETK-PAK1 interaction, suppresses the RAS-induced PAK1 activation and malignant transformation" *Cancer Biol Ther*, **3**: 96-101, 2004.
- 16) Kaneda R, Toyota M, Yamashita Y, Koinuma K, Choi YL, Ota J, Kisanuki H, Ishikawa M, Takada S, Shimada K & Mano H "High-throughput screening of genome fragments bound to differentially acetylated histones" *Genes Cells*, **9**: 1167-1174, 2004.
- 17) Kano Y, Akutsu M, Tsunoda S, Izumi T, Mori K, Fujii H, Yazawa Y, Mano H & Furukawa Y "Schedule-dependent synergism and antagonism between pemetrexed and paclitaxel in human carcinoma cell lines in vitro" *Cancer Chemother Pharmacol*, **54**: 505-513, 2004.
- 18) Koinuma K, Shitoh K, Miyakura Y, Furukawa T, Yamashita Y, Ota J, Ohki R, Choi YL, Wada T, Konishi F, Nagai H & Mano H "Mutations of BRAF are associated with extensive hMLH1 promoter methylation in sporadic colorectal carcinomas" *Int J Cancer*, **108**: 237-242, 2004.
- 19) Mano H "Stratification of acute myeloid leukemia based on gene expression profiles" *Int J Hematol*, **80**: 389-394, 2004.
- 20) Ohki R, Yamamoto K, Ueno S, Mano H, Misawa Y, Fuse K, Ikeda U & Shimada K "Transcriptional profile of genes induced in human atrial myocardium with pressure overload" *Int J Cardiol*, **96**: 381-387, 2004.
- 21) Ohki-Kaneda R, Ohashi J, Yamamoto K, Ueno S, Ota J, Choi YL, Koinuma K, Yamashita Y, Misawa Y, Fuse K, Ikeda U, Shimada K & Mano H "Cardiac function-related gene expression profiles in human atrial myocytes"

- Biochem Biophys Res Commun*, **320**: 1328–1336, 2004.
- 22) Tsutsumi C, Ueda M, Miyazaki Y, Yamashita Y, Choi YL, Ota J, Kaneda R, Koinuma K, Fujiwara S, Kisanuki H, Ishikawa M, Ozawa K, Tomonaga M & Mano H "DNA microarray analysis of dysplastic morphology associated with acute myeloid leukemia" *Exp Hematol*, **32**: 828–835, 2004.
 - 23) Choi YL, Moriuchi R, Osawa M, Iwama A, Makishima H, Wada T, Kisanuki H, Kaneda R, Ota J, Koinuma K, Ishikawa M, Takada S, Yamashita Y, Oshimi K & Mano H "Retroviral expression screening of oncogenes in natural killer cell leukemia" *Leuk Res*, **29**: 943–949, 2005.
 - 24) Fujiwara S, Yamashita Y, Choi YL, Wada T, Kaneda R, Takada S, Maruyama Y, Ozawa K & Mano H "Transforming activity of the lymphotoxin-beta receptor revealed by expression screening" *Biochem Biophys Res Commun*, **338**: 1256–1262, 2005.
 - 25) Ishikawa M, Yoshida K, Yamashita Y, Ota J, Takada S, Kisanuki H, Koinuma K, Choi YL, Kaneda R, Iwao T, Tamada K, Sugano K & Mano H "Experimental trial for diagnosis of pancreatic ductal carcinoma based on gene expression profiles of pancreatic ductal cells" *Cancer Sci*, **96**: 387–393, 2005.
 - 26) Kaneda R, Ueno S, Yamashita Y, Choi YL, Koinuma K, Takada S, Wada T, Shimada K & Mano H "Genome-wide screening for target regions of histone deacetylases in cardiomyocytes" *Circ Res*, **97**: 210–218, 2005.
 - 27) Kisanuki H, Choi YL, Wada T, Moriuchi R, Fujiwara SI, Kaneda R, Koinuma K, Ishikawa M, Takada S, Yamashita Y & Mano H "Retroviral expression screening of oncogenes in pancreatic ductal carcinoma" *Eur J Cancer*, **41**: 2170–2175, 2005.
 - 28) Koinuma K, Kaneda R, Toyota M, Yamashita Y, Takada S, Choi YL, Wada T, Okada M, Konishi F, Nagai H & Mano H "Screening for genomic fragments that are methylated specifically in colorectal carcinoma with a methylated MLH1 promoter" *Carcinogenesis*, **26**: 2078–2085, 2005.
 - 29) Numata A, Shimoda K, Kamezaki K, Haro T, Kakumitsu H, Shide K, Kato K, Miyamoto T, Yamashita Y, Oshima Y, Nakajima H, Iwama A, Aoki K, Takase K, Gondo H, Mano H & Harada M "Signal transducers and activators of transcription 3 augments the transcriptional activity of CCAAT/enhancer-binding protein alpha in granulocyte colony-stimulating factor signaling pathway" *J Biol Chem*, **280**: 12621–12629, 2005.
 - 30) Ohki R, Yamamoto K, Ueno S, Mano H, Misawa Y, Fuse K, Ikeda U & Shimada K "Gene expression profiling of human atrial myocardium with atrial fibrillation by DNA microarray analysis" *Int J Cardiol*, **102**: 233–238, 2005.
 - 31) Takada S, Mano H & Koopman P "Regulation of Amh during sex determination in chickens: Sox gene expression in male and female gonads" *Cell Mol Life Sci*, **62**: 2140–2146, 2005.
 - 32) Koinuma K, Yamashita Y, Liu W, Hatanaka H, Kurashina K, Wada T, Takada S, Kaneda R, Choi YL, Fujiwara SI, Miyakura Y, Nagai H & Mano H "Epigenetic silencing of AXIN2 in colorectal carcinoma with microsatellite instability" *Oncogene*, **25**: 139–146, 2006.
 - 33) Mano H "DNA microarray analysis of myelodysplastic syndrome" *Leuk Lymphoma*, **47**: 9–14, 2006.
 - 34) Mano H "[Epigenetics and hematological disorders]" *Rinsho Ketsueki*, **47**: 3–8, 2006.
 - 35) Taguchi J, Miyazaki Y, Tsutsumi C, Sawayama Y, Ando K, Tsushima H, Fukushima T, Hata T, Yoshida S, Kuriyama K, Honda S, Jinnai I, Mano H & Tomonaga M "Expression of the myeloperoxidase gene in AC133 positive leukemia cells relates to the prognosis of acute myeloid leukemia" *Leuk Res*, 2006.

- 36) Takada S, Ota J, Kansaku N, Yamashita H, Izumi T, Ishikawa M, Wada T, Kaneda R, Choi YL, Koinuma K, Fujiwara S, Aoki H, Kisanuki H, Yamashita Y & Mano H "Nucleotide sequence and embryonic expression of quail and duck Sox9 genes" *Gen Comp Endocrinol*, **145**: 208-213, 2006.
- 菅野健太郎
- 1) Eda A, Osawa H, Satoh K, Yanaka I, Kihira K, Ishino Y, Mutoh H & Sugano K "Aberrant expression of CDX2 in Barrett's epithelium and inflammatory esophageal mucosa" *J Gastroenterol*, **38**: 14-22, 2003.
 - 2) Hozumi M, Ido K, Hiki S, Isoda N, Nagamine N, Ono K, Sato Y, Onobuchi Y, Kobayashi Y, Hirayama Y, Yanagawa T & Sugano K "Easy and accurate targeting of deep-seated hepatic tumors under laparoscopy with a forward-viewing convex-array transducer" *Surg Endosc*, **17**: 1256-1260, 2003.
 - 3) Ishino Y, Ido K & Sugano K "Improvement of the automatic endoscopic reprocessor: self-cleaning disinfecting connectors between endoscope and reprocessor" *Endoscopy*, **35**: 469-471, 2003.
 - 4) Kaneko Y, Sakurai S, Hironaka M, Sato S, Oguni S, Sakuma Y, Sato K, Sugano K & Saito K "Distinct methylated profiles in *Helicobacter pylori* dependent and independent gastric MALT lymphomas" *Gut*, **52**: 641-646, 2003.
 - 5) Kuno A, Ido K, Isoda N, Satoh Y, Ono K, Satoh S, Inamori H, Sugano K, Kanai N, Nishizawa T & Okamoto H "Sporadic acute hepatitis E of a 47-year-old man whose pet cat was positive for antibody to hepatitis E virus" *Hepatol Res*, **26**: 237-242, 2003.
 - 6) Miyakura Y, Sugano K, Konishi F, Fukayama N, Igarashi S, Kotake K, Matsui T, Koyama Y, Maekawa M & Nagai H "Methylation profile of the MLH1 promoter region and their relationship to colorectal carcinogenesis" *Genes Chromosomes Cancer*, **36**: 17-25, 2003.
 - 7) Ohnishi N, Miyata T, Ohnishi H, Yasuda H, Tamada K, Ueda N, Mashima H & Sugano K "Activin A is an autocrine activator of rat pancreatic stellate cells: potential therapeutic role of follistatin for pancreatic fibrosis" *Gut*, **52**: 1487-1493, 2003.
 - 8) Satoh K, Kawata H, Tokumaru K, Kumakura Y, Ishino Y, Kawakami S, Inoue K, Kojima T, Satoh Y, Mutoh H, Kihira K & Sugano K "Change in apoptosis in the gastric surface epithelium and glands after eradication of *Helicobacter pylori*" *Dig Liver Dis*, **35**: 78-84, 2003.
 - 9) Sugano K "[The use and abuse of ICD-10—a critical view from a gastroenterologist]" *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi*, **100**: 1357-1363, 2003.
 - 10) Sugano K "Molecular abnormalities in the precancerous conditions of the stomach" *Intern Med*, **42**: 283-284, 2003.
 - 11) Wada S, Yano T, Tamada K, Tomiyama T, Tano S, Ido K & Sugano K "Endoscopic microwave lithotripsy of a biliary stone lodged at a choledochoduodenal anastomosis" *Gastrointest Endosc*, **58**: 464-466, 2003.
 - 12) Yamamoto H, Kawata H, Sunada K, Sasaki A, Nakazawa K, Miyata T, Sekine Y, Yano T, Satoh K, Ido K & Sugano K "Successful en-bloc resection of large superficial tumors in the stomach and colon using sodium hyaluronate and small-caliber-tip transparent hood" *Endoscopy*, **35**: 690-694, 2003.
 - 13) Yamamoto H & Sugano K "A new method of enteroscopy—the double-balloon method" *Can J Gastroenterol*, **17**: 273-274, 2003.
 - 14) Hama K, Ohnishi H, Yasuda H, Ueda N, Mashima H, Satoh Y, Hanatsuka K, Kita H, Ohashi A, Tamada K & Sugano K "Angiotensin II stimulates DNA synthesis of rat pancreatic stellate cells by activating ERK through EGF receptor transactivation" *Biochem Biophys Res Commun*, **315**: 905-911, 2004.

- 15) Inamori H, Ido K, Isoda N, Hozumi M, Onobuchi Y, Nagae G, Kita H, Satoh Y, Nagamine N, Ono K & Sugano K "Laparoscopic radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma in the caudate lobe by using a new laparoscopic US probe with a forward-viewing convex-array transducer" *Gastrointest Endosc*, **60**: 628-631, 2004.
- 16) Koizumi Y, Isoda N, Sato Y, Iwaki T, Ono K, Ido K, Sugano K, Takahashi M, Nishizawa T & Okamoto H "Infection of a Japanese patient by genotype 4 hepatitis e virus while traveling in Vietnam" *J Clin Microbiol*, **42**: 3883-3885, 2004.
- 17) Kuno A, Yamamoto H, Kita H, Sunada K, Yano T, Hayashi Y, Sato H, Miyata T, Sekine Y, Iwamoto M, Ido K & Sugano K "Double-balloon enteroscopy through a Roux-en-Y anastomosis for EMR of an early carcinoma in the afferent duodenal limb" *Gastrointest Endosc*, **60**: 1032-1034, 2004.
- 18) Miyata T, Ohnishi H, Suzuki J, Yoshikumi Y, Ohno H, Mashima H, Yasuda H, Ishijima T, Osawa H, Satoh K, Sunada K, Kita H, Yamamoto H & Sugano K "Involvement of syntaxin 4 in the transport of membrane-type 1 matrix metalloproteinase to the plasma membrane in human gastric epithelial cells" *Biochem Biophys Res Commun*, **323**: 118-124, 2004.
- 19) Miyata T, Yamamoto H, Kita H, Yano T, Sunada K, Sekine Y, Iwamoto M, Kuno A, Onishi N, Ido K, Nokubi M, Tanaka A & Sugano K "A case of inflammatory fibroid polyp causing small-bowel intussusception in which retrograde double-balloon enteroscopy was useful for the preoperative diagnosis" *Endoscopy*, **36**: 344-347, 2004.
- 20) Mutoh H, Sakurai S, Satoh K, Osawa H, Hakamata Y, Takeuchi T & Sugano K "Cdx1 induced intestinal metaplasia in the transgenic mouse stomach: comparative study with Cdx2 transgenic mice" *Gut*, **53**: 1416-1423, 2004.
- 21) Mutoh H, Sakurai S, Satoh K, Tamada K, Kita H, Osawa H, Tomiyama T, Sato Y, Yamamoto H, Isoda N, Yoshida T, Ido K & Sugano K "Development of gastric carcinoma from intestinal metaplasia in Cdx2-transgenic mice" *Cancer Res*, **64**: 7740-7747, 2004.
- 22) Nishimura M, Yamamoto H, Kita H, Yano T, Sunada K, Miyata T, Sugimoto T, Iino S, Sekine Y, Iwamoto M, Ohnishi N, Kuno A, Ohnishi H, Sakurai S, Ido K & Sugano K "Gastrointestinal stromal tumor in the jejunum: diagnosis and control of bleeding with electrocoagulation by using double-balloon enteroscopy" *J Gastroenterol*, **39**: 1001-1004, 2004.
- 23) Ohnishi H, Miyata T, Yasuda H, Satoh Y, Hanatsuka K, Kita H, Ohashi A, Tamada K, Makita N, Iiri T, Ueda N, Mashima H & Sugano K "Distinct roles of Smad2-, Smad3-, and ERK-dependent pathways in transforming growth factor-beta1 regulation of pancreatic stellate cellular functions" *J Biol Chem*, **279**: 8873-8878, 2004.
- 24) Satoh Y, Kita H, Kihira K, Mutoh H, Osawa H, Satoh K, Ido K, Sakata Y & Sugano K "Gastrointestinal angiodysplasia in a patient with type 2 von Willebrand's disease and analysis of exon 28 of the von Willebrand factor gene" *Am J Gastroenterol*, **99**: 2495-2498, 2004.
- 25) Shinozaki S, Yamamoto H, Kita H, Yano T, Miyata T, Sunada K, Sekine Y, Kuno A, Onishi N, Iwamoto M, Sasaki A, Ido K & Sugano K "Direct observation with double-balloon enteroscopy of an intestinal intramural hematoma resulting in anticoagulant ileus" *Dig Dis Sci*, **49**: 902-905, 2004.
- 26) Sugano K "[Japanese guideline for the management of gastric ulcer]" *Nippon Rinsho*, **62**: 1389-1395, 2004.
- 27) Sugano K "[Strategy for peptic ulcer therapy in the era of H. pylori eradication therapy]" *Nippon Rinsho*, **62**: 477-482, 2004.
- 28) Sugano K, Sato K & Yao K "New diagnostic approaches for early detection of gastric cancer" *Dig Dis*, **22**: 327-333, 2004.

- 29) Wada S & Sugano K "[Pancreatic lipase]" *Nippon Rinsho*, **62 Suppl 11**: 402-404, 2004.
- 30) Yamamoto H, Kita H, Sunada K, Hayashi Y, Sato H, Yano T, Iwamoto M, Sekine Y, Miyata T, Kuno A, Ajibe H, Ido K & Sugano K "Clinical outcomes of double-balloon endoscopy for the diagnosis and treatment of small-intestinal diseases" *Clin Gastroenterol Hepatol*, **2**: 1010-1016, 2004.
- 31) Yamamoto H, Kita H, Sunada K, Yano T, Hayashi Y, Sato H, Iwamoto M & Sugano K "[Clinical value of enteroscopic examinations using the double-balloon endoscope]" *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi*, **101**: 976-982, 2004.
- 32) Aoki H, Ohnishi H, Hama K, Ishijima T, Satoh Y, Hanatsuka K, Ohashi A, Wada S, Miyata T, Kita H, Yamamoto H, Osawa H, Sato K, Tamada K, Yasuda H, Mashima H & Sugano K "Autocrine Loop between Transforming Growth Factor- β 1 and Interleukin-1 β through Smad3- and ERK-dependent Pathways in Rat Pancreatic Stellate Cells" *Am J Physiol Cell Physiol*, 2005.
- 33) Arai Y, Tamada K, Satoh Y, Wada S, Tano S, Hanatsuka K, Ohashi A & Sugano K "[Ultrasonography with liquid type CalorieMate for gallbladder motility]" *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi*, **102**: 1412-1416, 2005.
- 34) Haruta H, Yamamoto H, Mizuta K, Kita Y, Uno T, Egami S, Hishikawa S, Sugano K & Kawarasaki H "A case of successful enteroscopic balloon dilation for late anastomotic stricture of choledochojejunostomy after living donor liver transplantation" *Liver Transpl*, **11**: 1608-1610, 2005.
- 35) Hayashi Y, Yamamoto H, Kita H, Sunada K, Sato H, Yano T, Iwamoto M, Sekine Y, Miyata T, Kuno A, Iwaki T, Kawamura Y, Ajibe H, Ido K & Sugano K "Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small bowel injuries identified by double-balloon endoscopy" *World J Gastroenterol*, **11**: 4861-4864, 2005.
- 36) Ishikawa M, Yoshida K, Yamashita Y, Ota J, Takada S, Kisanuki H, Koinuma K, Choi YL, Kaneda R, Iwao T, Tamada K, Sugano K & Mano H "Experimental trial for diagnosis of pancreatic ductal carcinoma based on gene expression profiles of pancreatic ductal cells" *Cancer Sci*, **96**: 387-393, 2005.
- 37) Ishino Y, Ido K & Sugano K "Contamination with hepatitis B virus DNA in gastrointestinal endoscope channels: risk of infection on reuse after on-site cleaning" *Endoscopy*, **37**: 548-551, 2005.
- 38) Iwamoto M, Yamamoto H, Kita H, Sunada K, Hayashi Y, Sato H & Sugano K "Double-balloon endoscopy for ileal GI stromal tumor" *Gastrointest Endosc*, **62**: 440-441; discussion 441, 2005.
- 39) Kawamoto C, Ido K, Isoda N, Hozumi M, Nagamine N, Ono K, Sato Y, Kobayashi Y, Nagae G & Sugano K "Long-term outcomes for patients with solitary hepatocellular carcinoma treated by laparoscopic microwave coagulation" *Cancer*, **103**: 985-993, 2005.
- 40) Kita H, Yamamoto H, Nakamura T, Shirakawa K, Terano A & Sugano K "Bleeding polyp in the mid small intestine identified by capsule endoscopy and treated by double-balloon endoscopy" *Gastrointest Endosc*, **61**: 628-629, 2005.
- 41) Mutoh H, Sakurai S, Satoh K, Osawa H, Tomiyama T, Kita H, Yoshida T, Tamada K, Yamamoto H, Isoda N, Ido K & Sugano K "Pericryptal fibroblast sheath in intestinal metaplasia and gastric carcinoma" *Gut*, **54**: 33-39, 2005.
- 42) Mutoh H, Satoh K, Kita H, Sakamoto H, Hayakawa H, Yamamoto H, Isoda N, Tamada K, Ido K & Sugano K "Cdx2 specifies the differentiation of morphological as well as functional absorptive enterocytes of the small intestine" *Int J Dev Biol*, **49**: 867-871, 2005.
- 43) Osawa H, Kita H, Ohnishi H, Mutoh H, Ishino Y, Satoh K & Sugano K "Histamine-2 receptor expression in

- gastric mucosa before and after Helicobacter pylori cure" *Aliment Pharmacol Ther*, **21 Suppl 2**: 92-98, 2005.
- 44) Osawa H, Kita H, Ohnishi H, Sugano K & Nakazato M "[Plasma and gastric ghrelin levels in subjects with Helicobacter pylori infection]" *Nippon Rinsho*, **63 Suppl 11**: 127-131, 2005.
- 45) Osawa H, Nakazato M, Date Y, Kita H, Ohnishi H, Ueno H, Shiiya T, Satoh K, Ishino Y & Sugano K "Impaired production of gastric ghrelin in chronic gastritis associated with Helicobacter pylori" *J Clin Endocrinol Metab*, **90**: 10-16, 2005.
- 46) Satoh K, Yamamoto H, Kawata H, Osawa H, Hanatsuka K, Kita H, Sunada K, Hirasawa T, Yoshizawa M, Ajibe H, Satoh Y, Sunada F & Sugano K "Comparison of hemostatic effects by route of H2 receptor antagonist administration following endoscopic mucosal resection in patients with neoplastic gastric lesions" *Aliment Pharmacol Ther*, **21 Suppl 2**: 105-110, 2005.
- 47) Sugano K "[Significance of the Japanese guideline for the management of gastric ulcer]" *Nippon Rinsho*, **63 Suppl 11**: 17-21, 2005.
- 48) Sunada F, Yamamoto H, Kita H, Hanatsuka K, Ajibe H, Masuda M, Hirasawa T, Osawa H, Sato K, Hozumi Y & Sugano K "A case of esophageal stricture due to metastatic breast cancer diagnosed by endoscopic mucosal resection" *Jpn J Clin Oncol*, **35**: 483-486, 2005.
- 49) Sunada K, Yamamoto H, Kita H, Yano T, Sato H, Hayashi Y, Miyata T, Sekine Y, Kuno A, Iwamoto M, Ohnishi H, Ido K & Sugano K "Clinical outcomes of enteroscopy using the double-balloon method for strictures of the small intestine" *World J Gastroenterol*, **11**: 1087-1089, 2005.
- 50) Tamada K & Sugano K "[Diagnosis and treatment of bile duct cancer--from the viewpoint of physician]" *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi*, **102**: 866-872, 2005.
- 51) Yano T, Yamamoto H, Kita H, Sunada K, Hayashi Y, Sato H, Iwamoto M, Sekine Y, Miyata T, Kuno A, Nishimura M, Ajibe H, Ido K & Sugano K "Technical modification of the double-balloon endoscopy to access to the proximal side of the stenosis in the distal colon" *Gastrointest Endosc*, **62**: 302-304, 2005.
- 52) Hama K, Ohnishi H, Aoki H, Kita H, Yamamoto H, Osawa H, Sato K, Tamada K, Mashima H, Yasuda H & Sugano K "Angiotensin II promotes the proliferation of activated pancreatic stellate cells by Smad7 induction through a protein kinase C pathway" *Biochem Biophys Res Commun*, **340**: 742-750, 2006.
- 53) Osawa H, Kita H, Ohnishi H, Hoshino H, Mutoh H, Ishino Y, Watanabe E, Satoh K & Sugano K "Helicobacter pylori eradication induces marked increase in H+/K+-adenosine triphosphatase expression without altering parietal cell number in human gastric mucosa" *Gut*, **55**: 152-157, 2006.

H. 知的財産権の出願・登録状況

- 1 国際公開番号：PCT/WO97/34007・発明者：間野博行・名称「PROMOTER」・出願人：間野博行、株式会社 DNAVEC 研究所・公開日：1997 年 9 月 18 日
- 2 公開番号：特開 2001-269174・発明者：間野博行・名称「骨髓異形成症候群(MDS)の検出方法及び MDS の治療剤」・出願人：間野博行・公開日：2001 年 10 月 2 日
- 3 国際公開番号：PCT/WO 01/64946 A1・発明者：間野博行・名称「METHOD OF DETECTING CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA」・出願人：間野博行、宝酒造株式会社・公開日：2001 年 9 月 7 日
- 4 出願番号：特願 2001-337752・発明者：間野博行・名称「多発性骨髓腫の分子診断方法」・出願人：藤沢薬品工業株式会社・出願日：2001 年 11 月 2 日
- 5 出願番号：特願 2001-56438・発明者：間野博行・名称「慢性骨髓性白血病の分子診断方法」・出願人：藤沢薬品工業株式会社・出

願日 2001 年 3 月 1 日

- 6 出願番号：特願 2004-505392・発明者：
間野博行・名称「膵管細胞を利用した膵
管癌特異的遺伝子の同定方法、同方法に
より同定される膵管癌特異的遺伝子を利用した膵管癌の検査方法、および膵管
癌の治療または予防のための医薬候補
化合物のスクリーニング方法」・出願
人：藤沢薬品工業株式会社・出願日 2003
年 5 月 22 日・国際出願番号：
PCT/JP/03/006398
- 7 出願番号：特願 2 0 0 5 - 1 6 8 3 3 6。
出願日：平成 1 7 年 6 月 8 日。発明名
称：成人 T 細胞白血病予防治療剤

平成15年度 研究成果の刊行に関する一覧表

主任研究者:山下 義博

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
K. Yoshida, S. Ueno, T. Iwao, S. Yamasaki, A. Tsuchida, K. Ohmine, R. Ohki, Y.L. Choi, K. Koinuma, T. Wada, J. Ota, Y. Yamashita, K. Chayama, K. Sato and H. Mano.	Screening of genes specifically activated in the pancreatic juice ductal cells from the patients with pancreatic ductal carcinoma	Cancer Sci	94	263-270	2003
S. Ueno, R. Ohki, T. Hashimoto, T. Takizawa, K. Takeuchi, Y. Yamashita, J. Ota, Y.L. Choi, T. Wada, K. Koinuma, K. Yamamoto, U. Ikeda, K. Shimada and H. Mano.	DNA microarray analysis of in vivo progression mechanism of heart failure	Biochem. Biophys. Res. Commun	307	771-777	2003
M. Ueda, J. Ota, Y. Yamashita, Y.L. Choi, R. Ohki, T. Wada, K. Koinuma, Y. Kano, K. Ozawa and H. Mano.	DNA microarray analysis of stage progression mechanism in myelodysplastic syndrome	Br J Haematol	123	288-296	2003
J. Ota, Y. Yamashita, K. Okawa, H. Kisanuki, S. Fujiwara, M. Ishikawa, Y.L. Choi, S. Ueno, R. Ohki, K. Koinuma, T. Wada, D. Compton, T. Kadoya and H. Mano.	Proteomic analysis of hematopoietic stem cell-like fractions in leukemic disorders	Oncogene	22	5720-5728	2003
Y. Oshima, M. Ueda, Y. Yamashita, Y.L. Choi, J. Ota, S. Ueno, R. Ohki, K. Koinuma, T. Wada, K. Ozawa, A. Fujimura and H. Mano	DNA microarray analysis of hematopoietic stem cell-like fractions from individuals with the M2 subtype of acute myeloid leukemia	Leukemia	17	1990-1997	2003

平成15年度 研究成果の刊行に関する一覧表

分担研究者:間野 博行

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
K. Yoshida, S. Ueno, T. Iwao, S. Yamasaki, A. Tsuchida, K. Ohmine, R. Ohki, Y.L. Choi, K. Koinuma, T. Wada, J. Ota, Y. Yamashita, K. Chayama, K. Sato and H. Mano.	Screening of genes specifically activated in the pancreatic juice ductal cells from the patients with pancreatic ductal carcinoma	Cancer Sci	94	263-270	2003
S. Ueno, R. Ohki, T. Hashimoto, T. Takizawa, K. Takeuchi, Y. Yamashita, J. Ota, Y.L. Choi, T. Wada, K. Koinuma, K. Yamamoto, U. Ikeda, K. Shimada and H. Mano.	DNA microarray analysis of in vivo progression mechanism of heart failure	Biochem. Biophys. Res. Commun	307	771-777	2003
M. Ueda, J. Ota, Y. Yamashita, Y.L. Choi, R. Ohki, T. Wada, K. Koinuma, Y. Kano, K. Ozawa and H. Mano.	DNA microarray analysis of stage progression mechanism in myelodysplastic syndrome	Br J Haematol	123	288-296	2003
N. Suzuki, S. Nakamura, H. Mano and T. Kozasa.	Galpha 12 activates Rho GTPase through tyrosine-phosphorylated leukemia-associated RhoGEF	Proc. Natl. Acad. Sci. USA	100	733-738	2003
J. Ota, Y. Yamashita, K. Okawa, H. Kisanuki, S. Fujiwara, M. Ishikawa, Y.L. Choi, S. Ueno, R. Ohki, K. Koinuma, T. Wada, D. Compton, T. Kadoya and H. Mano.	Proteomic analysis of hematopoietic stem cell-like fractions in leukemic disorders	Oncogene	22	5720-5728	2003
Y. Oshima, M. Ueda, Y. Yamashita, Y.L. Choi, J. Ota, S. Ueno, R. Ohki, K. Koinuma, T. Wada, K. Ozawa, A. Fujimura and H. Mano	DNA microarray analysis of hematopoietic stem cell-like fractions from individuals with the M2 subtype of acute myeloid leukemia	Leukemia	17	1990-1997	2003
K. Ohmine, T. Nagai, T. Tarumoto, T. Miyoshi, K. Muroi, H. Mano, N. Komatsu, F. Takaku and K. Ozawa	Analysis of Gene Expression Profiles in an Imatinib-Resistant Cell Line, KCL22/SR	Stem Cells	21	315-321	2003
R. Ohki, K. Yamamoto, S. Ueno, H. Mano, U. Ikeda and K. Shimada.	Effects of Olmesartan, an Angiotensin II Receptor Blocker, on Mechanically-Modulated Genes in Cardiac Myocytes	Cardiovasc Drugs Ther	17	231-236	2003
Y. Ogata, M. Takahashi, S. Ueno, K. Takeuchi, T. Okada, H. Mano, S. Ookawara, K. Ozawa, B.C. Berk, U. Ikeda, K. Shimada and E. Kobayashi.	Antiapoptotic Effect of Endothelin-1 in Rat Cardiomyocytes In Vitro". Hypertension	Hypertension	41	1156-1163	2003
N.J. Horwood, T. Mahon, J.P. McDaid, J. Campbell, H. Mano, F.M. Brennan, D. Webster and B.M. Foxwell.	Bruton's tyrosine kinase is required for lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor alpha production	J. Exp. Med.	197	1603-1611	2003
間野博行.	DNAマイクロアレイの基礎と実際(3)-発現解析の実際:クラス特異的遺伝子の抽出	Front Wave in Hematology	7	8-9	2003
間野博行.	プロテオミクスによる疾病解析	現代医療	35	2895-2900	2003
間野博行.	DNAマイクロアレイの基礎と実際(2)-発現解析の実際:データの抽出	Front Wave in Hematology	6	8-9	2003
間野博行.	ゲノム情報をもたらす個別化治療の夢	Front Wave in Hematology	3	4-7	2003
間野博行.	BAMPスクリーニング:白血病への包括的アプローチ	臨床血液	44	437-445	2003
間野博行.	白血病のマイクロアレイ解析	内科	92	434-437	2003
間野博行.	DNAチップ	日本内科学会雑誌	92	1030-1035	2003
間野博行.	DNAマイクロアレイの基礎と実際(1)-DNAマイクロアレイとは何か?	Front Wave in Hematology	5	8-9	2003
間野博行.	DNAチップによる造血器腫瘍の解析. ゲノム医学	ゲノム医学	3	167-171	2003
間野博行.	DNAチップの血液臨床への応用	血液フロンティア	13	65-70	2003
間野博行.	ポストゲノム時代の医療	分子細胞治療	2	1-2	2003
間野博行.	DNAチップ法-造血器腫瘍	Medical Technology	31	34-39	2003

平成15年度 研究成果の刊行に関する一覧表

分担研究者:菅野 健太郎

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
S. Wada, T. Yano, K. Tamada, T. Tomiyama, S. Tano, K. Ido and K. Sugano.	Endoscopic microwave lithotripsy of a biliary stone lodged at a choledochoduodenal anastomosis	Gastrointest Endosc	58	464-466	2003
N. Ohnishi, T. Miyata, H. Ohnishi, H. Yasuda, K. Tamada, N. Ueda, H. Mashima and K. Sugano.	Activin A is an autocrine activator of rat pancreatic stellate cells: potential therapeutic role of follistatin for pancreatic fibrosis	Gut	52	1487-1493	2003
H. Yamamoto, H. Kawata, K. Sunada, A. Sasaki, K. Nakazawa, T. Miyata, Y. Sekine, T. Yano, K. Satoh, K. Ido and K. Sugano.	Successful en-bloc resection of large superficial tumors in the stomach and colon using sodium hyaluronate and small-caliber-tip transparent hood	Endoscopy	35	690-694	2003
A. Kuno, K. Ido, N. Isoda, Y. Satoh, K. Ono, S. Satoh, H. Inamori, K. Sugano, N. Kanai, T. Nishizawa and H. Okamoto.	Sporadic acute hepatitis E of a 47-year-old man whose pet cat was positive for antibody to hepatitis E virus	Hepatol Res	26	237-242	2003
Y. Ishino, K. Ido and K. Sugano.	Improvement of the automatic endoscopic reprocessor: self-cleaning disinfecting connectors between endoscope and reprocessor	Endoscopy	35	469-471	2003
K. Satoh, H. Kawata, K. Tokumaru, Y. Kumakura, Y. Ishino, S. Kawakami, K. Inoue, T. Kojima, Y. Satoh, H. Mutoh, K. Kihira and K. Sugano.	Change in apoptosis in the gastric surface epithelium and glands after eradication of Helicobacter pylori	Dig Liver Dis	35	78-84	2003
M. Hozumi, K. Ido, S. Hiki, N. Isoda, N. Nagamine, K. Ono, Y. Sato, Y. Onobuchi, Y. Kobayashi, Y. Hirayama, T. Yanagawa and K. Sugano.	Easy and accurate targeting of deep-seated hepatic tumors under laparoscopy with a forward-viewing convex-array transducer	Surg Endosc			2003
K. Sugano.	Molecular abnormalities in the precancerous conditions of the stomach	Intern Med	42	283-284	2003
H. Yamamoto and K. Sugano.	A new method of enteroscopy--the double-balloon method	Can J Gastroenterol	17	273-274	2003
Y. Kaneko, S. Sakurai, M. Hironaka, S. Sato, S. Oguni, Y. Sakuma, K. Sato, K. Sugano and K. Saito.	Distinct methylated profiles in Helicobacter pylori dependent and independent gastric MALT lymphomas	Gut	52	641-646	2003
A. Eda, H. Osawa, K. Satoh, I. Yanaka, K. Kihira, Y. Ishino, H. Mutoh and K. Sugano.	Aberrant expression of CDX2 in Barrett's epithelium and inflammatory esophageal mucosa	J Gastroenterol	38	14-22	2003
Y. Miyakura, K. Sugano, F. Konishi, N. Fukayama, S. Igarashi, K. Kotake, T. Matsui, Y. Koyama, M. Maekawa and H. Nagai.	Methylation profile of the MLH1 promoter region and their relationship to colorectal carcinogenesis	Genes Chromosomes Cancer	36	17-25	2003
菅野健太郎.	The use and abuse of ICD-10--a critical view from a gastroenterologist	日本消化器病学会雑誌	100	1357-1363	2003

平成16年度 研究成果の刊行に関する一覧表

主任研究者:山下 義博

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tsutsumi, C., Ueda, M., Miyazaki, Y., Yamashita, Y., Choi, Y.L., Ota, J., Kaneda, R., Koinuma, K., Fujiwara, S., Kisanuki, H., Ishikawa, M., Ozawa, K., Tomonaga, M. & Mano, H.	DNA microarray analysis of dysplastic morphology associated with acute myeloid leukemia	Exp. Hematol	32	828-835	2004
Choi, Y.L., Makishima, H., Ohashi, J., Yamashita, Y., Ohki, R., Koinuma, K., Ota, J., Isobe, Y., Ishida, F., Oshimi, K. & Mano, H.	DNA microarray analysis of natural killer cell-type lymphoproliferative disease of granular lymphocytes with purified CD3(-)CD56(+) fractions	Leukemia	18	556-565	2004
Koinuma, K., Shitoh, K., Miyakura, Y., Furukawa, T., Yamashita, Y., Ota, J., Ohki, R., Choi, Y.L., Wada, T., Konishi, F., Nagai, H. & Mano, H.	Mutations of BRAF are associated with extensive hMLH1 promoter methylation in sporadic colorectal carcinomas	Int. J. Cancer	108	237-242	2004
Kaneda, R., Toyota, M., Yamashita, Y., Koinuma, K., Choi, Y.L., Ota, J., Kisanuki, H., Ishikawa, M., Takada, S., Shimada, K. & Mano, H.	High-throughput screening of genome fragments bound to differentially acetylated histones	Genes Cells	9	1167-1174	2004
Ohki-Kaneda, R., Ohashi, J., Yamamoto, K., Ueno, S., Ota, J., Choi, Y.L., Koinuma, K., Yamashita, Y., Misawa, Y., Fuse, K., Ikeda, U., Shimada, K. & Mano, H.	Cardiac function-related gene expression profiles in human atrial myocytes	Biochem. Biophys. Res. Commun.	320	1328-1336	2004

平成16年度 研究成果の刊行に関する一覧表

分担研究者:間野 博行

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tsutsumi, C., Ueda, M., Miyazaki, Y., Yamashita, Y., Choi, Y.L., Ota, J., Kaneda, R., Koinuma, K., Fujiwara, S., Kisanuki, H., Ishikawa, M., Ozawa, K., Tomonaga, M. & Mano, H.	DNA microarray analysis of dysplastic morphology associated with acute myeloid leukemia	Exp. Hematol	32	828-835	2004
Choi, Y.L., Makishima, H., Ohashi, J., Yamashita, Y., Ohki, R., Koinuma, K., Ota, J., Isobe, Y., Ishida, F., Oshimi, K. & Mano, H.	DNA microarray analysis of natural killer cell-type lymphoproliferative disease of granular lymphocytes with purified CD3(-)CD56(+) fractions	Leukemia	18	556-565	2004
Koinuma, K., Shitoh, K., Miyakura, Y., Furukawa, T., Yamashita, Y., Ota, J., Ohki, R., Choi, Y.L., Wada, T., Konishi, F., Nagai, H. & Mano, H.	Mutations of BRAF are associated with extensive hMLH1 promoter methylation in sporadic colorectal carcinomas	Int. J. Cancer	108	237-242	2004
Kaneda, R., Toyota, M., Yamashita, Y., Koinuma, K., Choi, Y.L., Ota, J., Kisanuki, H., Ishikawa, M., Takada, S., Shimada, K. & Mano, H.	High-throughput screening of genome fragments bound to differentially acetylated histones	Genes Cells	9	1167-1174	2004
Ohki-Kaneda, R., Ohashi, J., Yamamoto, K., Ueno, S., Ota, J., Choi, Y.L., Koinuma, K., Yamashita, Y., Misawa, Y., Fuse, K., Ikeda, U., Shimada, K. & Mano, H.	Cardiac function-related gene expression profiles in human atrial myocytes	Biochem. Biophys. Res. Commun.	320	1328-1336	2004
Ohki, R., Yamamoto, K., Ueno, S., Mano, H., Misawa, Y., Fuse, K., Ikeda, U. & Shimada, K.	Transcriptional profile of genes induced in human atrial myocardium with pressure overload	Int. J. Cardiol	96	381-387	2004
Kano, Y., Akutsu, M., Tsunoda, S., Izumi, T., Mori, K., Fujii, H., Yazawa, Y., Mano, H. & Furukawa, Y.	Schedule-dependent synergism and antagonism between pemetrexed and paclitaxel in human carcinoma cell lines in vitro	Cancer Chemother. Pharmacol			2004
He, H., Hirokawa, Y., Gazit, A., Yamashita, Y., Mano, H., Kawakami, Y., Kawakami, Hsieh, C.Y., Kung, H.J., Lessene, G., Baell, J., Levitzki, A. & Maruta, H.	The Tyr-Kinase Inhibitor AG879, That Blocks the ETK-PAK1 Interaction, Suppresses the RAS-Induced PAK1 Activation and Malignant Transformation	Cancer Biol. Ther.	3	96-101	2004
Mano, H.	Stratification of Acute Myeloid Leukemia Based on Gene Expression Profiles	Int.J.Hematol.	80	389-394	2004
間野博行.	予後の予測:急性白血病	臨床医	30	2151-2153	2004
間野博行.	ゲノミクス解析に基づく白血病治療	血液・免疫・腫瘍	9	181-185	2004
間野博行.	マイクロアレイによる造血器腫瘍の鑑別診断	Currents in Hemato-immunology	20	4-8	2004
間野博行.	ゲノムと技術	JIM	14	110-113	2004
間野博行.	多発性骨髄腫と関連疾患の遺伝子発現プロファイル	Annual Review血液2004		156-164	2004

平成16年度 研究成果の刊行に関する一覧表

分担研究者: 菅野 健太郎

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hama, K., Ohnishi, H., Yasuda, H., Ueda, N., Mashima, H., Satoh, Y., Hanatsuka, K., Kita, H., Ohashi, A., Tamada, K., Sugano, K.	Angiotensin II stimulates DNA synthesis of rat pancreatic stellate cells by activating ERK through EGF receptor transactivation	BBRC	315	905-911	2004
Osawa, H., Kita, H., Satoh, K., Ohnishi, H., Kanedo, Yoshinari, Muto, H., Tamada, K., Ido, K., Sugano, K.	Aberrant expression of CDX2 in the metaplastic epithelium and inflammatory mucosa of the gallbladder	Am J Surg Pathol	28	1-2	2004