

平成17年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究

重点研究報告書

平成17年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究

重点研究報告書

第1分野

先端的創薬技術の開発に関する研究

第2分野

創薬のための生体機能解析に関する研究

第3分野

医薬品等開発のためのレギュラトリーサイエンスに関する研究

第4分野

創薬に係る臨床研究ならびに稀少疾病治療薬等の開発に関する研究

第5分野

健康寿命延伸・予防診断・治療法の開発に関する研究

第6分野

医療材料および製剤設計技術の開発に関する研究

第7分野

ヒト組織を用いた薬物の有効性、安全性に関する研究

目 次

第 1 分野

課題番号

KH11001	バイオフィotonクスを利用した細胞組織障害を視る、測る、解析する技術の開発	川西 徹 ……	1
KH11002	成長制御機構の解明と成長障害治療法の開発	緒方 勤 ……	11
KH11003	創薬研究基盤としての新規発生工学技術の開発に関する研究(総合研究報告)	松田潤一郎 ……	13
KH11003	創薬研究基盤としての新規発生工学技術の開発に関する研究(平成17年度報告)	松田潤一郎 ……	17
KH12072	変異を克服した画期的抗ウイルス薬の開発	野口博司 ……	25

第 2 分野

KH21004	動脈硬化症と血栓症にかかわるスフィンゴシン 1-リン酸 (S1P) 受容体 (S1P3) の拮抗薬の開発	望月直樹 ……	31
KH21005	遺伝子改変動物を用いた病態関連因子の解明と創薬への応用に関する研究	田上昭人 ……	35
KH21006	病態時の侵害情報伝達に関与するプリン受容体の機能解明	井上和秀 ……	47
KH21007	蛋白立体構造異常を原因とするコンフォメーション病に対する病態解明と創薬探索システムの確立	桃井 隆 ……	58
KH21008	高密度CGHアレイを用いた新規白血病・リンパ腫治療薬の標的分子の探索	小川誠司 ……	66
KH21009	脂質代謝・機能の解明とその抗微生物薬開発への応用	花田賢太郎 ……	70
KH21010	繊維芽細胞の放出するmacrophage活性化因子とJAG 1 蛋白の関連と臓器繊維化の機序解明	香坂隆夫 ……	77
KH21011	血管におけるレクチンを介する生体防御システムの解明と創薬への応用	若宮伸隆 ……	86
KH21012	コネキシン遺伝子の癌抑制機能の網羅的解析；癌予防および治療への応用	矢野友啓 ……	96
KH21013	免疫グロブリン大量静注療法的作用機序解明と新しい治療標的分子の探索	阿部 淳 ……	102
KH21014	受精および初期胚発生における糖鎖の役割解析とその応用に関する研究	藤本純一郎 ……	108
KH21015	細胞内エネルギー代謝制御分子の機能発現機構の解明と新規治療薬への応用	江崎 治 ……	113
KH21016	過食の病態関連因子の解明と抗過食薬の創薬探索に関する研究(総合研究報告)	野々垣勝則 ……	117
KH21016	過食の病態関連因子の解明と抗過食薬の創薬探索に関する研究(平成17年度報告)	野々垣勝則 ……	120

KH21017	慢性ストレス負荷によるうつ病様病態の発症分子機構の解明と創薬（総合研究報告）	田平 武 …… 124
KH21017	慢性ストレス負荷によるうつ病様病態の発症分子機構の解明と創薬（平成17年度報告）	田平 武 …… 129
KH21018	アルツハイマー病における新規創薬ターゲット検索のための、APP細胞内ドメインの機能解析	中山 耕造 …… 134
KH21019	創薬への応用を目標としたB細胞の分化・増殖・細胞死の制御機構解明に関する研究	上出 利光 …… 142
KH21021	エンドトキシン認識・刺激伝達機構の解明と医療への応用に関する研究	西島 正弘 …… 148
KH21022	ウイルスRNA結合ペプチドを用いたC型肝炎治療薬の開発	鈴木 哲朗 …… 152
KH21023	末梢血幹細胞の分化増殖機構の解明と創薬への応用に関する研究	葛西 正孝 …… 156
KH21101	DNAマイクロアレイによる多発性硬化症の迅速診断法の樹立に関する研究	佐藤 準一 …… 160
KH22073	機能性精神疾患のハイスループットSNPs解析と機能解析による創薬標的分子の解明	功刀 浩 …… 167
第3分野		
KH31024	超難溶性薬物の効率的製剤化に非晶質の特異性を活用する技術とその評価法の確立	吉岡 澄江 …… 175
KH31025	生薬及び漢方処方 of 科学的品質保証に関する研究	合田 幸広 …… 185
KH31026	食中毒細菌の新規迅速検査法の開発とその評価法に関する研究	工藤由起子 …… 194
KH31027	ハイスループット・ヒト型遺伝毒性試験系の構築	能美 健彦 …… 200
KH31028	ヒト肝細胞で置換された肝臓を持つマウスの医薬品開発への利用ー非拘束マウスの胆汁採取分析技術の確立ー	吉里 勝利 …… 210
KH31029	高度分析評価技術を応用した医薬品製剤開発および製造工程管理手法の研究	檜山 行雄 …… 218
KH31030	患者個別化薬物治療のための遺伝子タイピング法及びメタボロミクスの手法の開発に関する研究	斎藤 嘉朗 …… 226
KH31031	細胞医療に用いられる細胞組織利用医薬品の品質・安全性評価技術の開発	山口 照英 …… 235
KH31032	医薬品等の有効性・安全性を保証するための分析・解析技術の評価と標準化に関する研究	林 讓 …… 243
KH31033	医薬品適正使用のためのヒト薬物動態評価法の開発と応用（総合研究報告）	頭金 正博 …… 252
KH31033	医薬品適正使用のためのヒト薬物動態評価法の開発と応用（平成17年度報告）	頭金 正博 …… 257
KH31034	プロテオミクス及び構造生物学的アプローチ等を用いたバイオ医薬品の特性解析・品質評価技術の開発	川崎 ナナ …… 261

KH31035	生物由来製品のウイルス安全性に関する基盤研究	内田恵理子 …… 271
KH31036	臨床薬理学的視点による薬効ゲノム情報活用のための基盤研究	東 純一 …… 281
KH32074	IT技術を用いた低コストかつ高品質な大規模臨床試験実施基盤の構築	永井洋士 …… 288
第4分野		
KH41037	抗フリーラジカル療法を目指した基盤研究と創薬への応用	網脇祥子 …… 307
KH41038	ボツリヌス神経毒素有効成分を利用したジストニア・痙縮等の治療法の確立と筋萎縮性側索硬化症に対するdrug delivery systemの開発	梶 龍児 …… 315
KH42075	熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬の輸入・保管・治療体制の開発研究	名和行文 …… 319
第5分野		
KH51039	臍帯血移植患者へのドナーリンパ球輸注療法（DLI）の実用化	藤原成悦 …… 327
KH51040	アレルギーによる室内環境汚染の実態を評価する方法、および汚染の制御方法の開発に関する研究（総合研究報告）	安枝 浩 …… 336
KH51040	アレルギーによる室内環境汚染の実態を評価する方法、および汚染の制御方法の開発に関する研究（平成17年度報告）	安枝 浩 …… 342
KH51041	C型肝炎ウイルスの感染・複製系の確立とその応用による抗ウイルス療法の開発	脇田隆字 …… 349
KH51042	個体特性に着目した食品成分の骨粗鬆症に対する予防効果に関する研究	石見佳子 …… 359
KH51043	食品からの食中毒起因菌の高感度迅速検出法の開発とリスクマネージメントへの応用	山本茂貴 …… 367
KH51044	食品添加物等の新機能性に関する研究	広瀬雅雄 …… 372
KH51045	新規ミスマッチDNA特異的修飾試薬を用いた全ゲノムからの既知および未知の生活習慣病関連遺伝子のSNPs検出システムの開発	池田康行 …… 376
KH51046	気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）重症化機序の分子細胞システムとしての理解に基づく新たな制御方法の確立に関する研究	松本健治 …… 383
KH51047	呼吸器及び腸管粘膜免疫をターゲットとする新しいワクチンデリバリーの開発（総合研究報告）	竹森利忠 …… 387
KH51047	呼吸器及び腸管粘膜免疫をターゲットとする新しいワクチンデリバリーの開発（平成17年度報告）	竹森利忠 …… 395
KH51048	新しい粘膜アジュバントおよび粘膜ワクチンの開発に関する研究	長谷川秀樹 …… 401
KH51049	バイオテクノロジーによるワクチンの創製と改良技術の開発	松浦善治 …… 406

KH51050	可溶性ウイルス受容体等を利用した抗ウイルス剤の開発に関する研究	田口文広 …… 410
KH51051	ワクチン創生の新テクノロジーと新規ワクチンの開発	小島朝人 …… 418
KH51052	脂質輸送を制御する生活習慣病予防薬開発のための基礎的研究	最上知子 …… 422
KH51054	核酸封入ナノカプセルによるウイルス消毒薬、抗ウイルス薬の創薬に関する研究	武田直和 …… 428
KH51055	siRNA発現ライブラリーによる新興・再興感染症の原因ウイルスの複製に必須な遺伝子の検索および創薬への応用	森川 茂 …… 431
KH51056	プロテインチップ、DNAマイクロアレイ等の新しい技術を用いた診断法の有用性とその評価手法に関する研究（総合研究報告）	鈴木孝昌 …… 437
KH51056	プロテインチップ、DNAマイクロアレイ等の新しい技術を用いた診断法の有用性とその評価手法に関する研究（平成17年度報告）	鈴木孝昌 …… 442
KH51057	血管新生の制御による虚血系疾患治療薬の開発に関する基礎的研究	新見伸吾 …… 452
KH51058	天然抗酸化剤を利用した創薬化学	福原 潔 …… 459
KH51102	内因性幹細胞の動員、生着、心筋分化による重症心不全・再生療法確立	長谷川浩二 …… 464
KH52076	インフルエンザ治療型単鎖抗体の開発に関する研究（総合研究報告）	浅沼秀樹 …… 466
KH52076	インフルエンザ治療型単鎖抗体の開発に関する研究（平成17年度報告）	浅沼秀樹 …… 471
第6分野		
KH61059	幹細胞等を用いた細胞組織医療機器の開発と評価技術の標準化	土屋利江 …… 479
KH61060	新しい修飾技術を用いた再生医療用生物由来素材の開発	岸田晶夫 …… 500
KH61061	霊長類ES細胞の無フィーダー、無血清培養を用いた新しい未分化維持増殖培養法と血液細胞分化制御系の開発	湯尾 明 …… 511
KH61062	疾患特異的T細胞吸着材の開発（総合研究報告）	澁谷統壽 …… 516
KH61062	疾患特異的T細胞吸着材の開発（平成17年度報告）	澁谷統壽 …… 524
第7分野		
KH71063	臓器移植患者の小腸及び肝組織を用いた遺伝子機能解析に基づくテラーメイド免疫抑制療法確立に関する研究	乾 賢一 …… 531
KH71064	ヒト細胞を供給源とした再生医療の早期実現化を目指す有効性、安全性の検証システムの確立	梅澤明弘 …… 540
KH71065	創薬、臨床検査開発のためのヒト組織の有用性に関する研究ーヒト組織バンクの効率的運用のためのネットワーク作りー（総合研究報告）	松浦成昭 …… 548

KH71065	創薬、臨床検査開発のためのヒト組織の有用性に関する研究ー ヒト組織バンクの効率的運用のためのネットワーク作りー（平 成17年度報告）	松浦成昭 …… 554
KH71066	創薬基盤としての公共的ヒト組織バンクを中心とした肝組織・ 細胞の研究利用システムの構築	絵野沢 伸 …… 559
KH71067	EBMに基づく医薬品の安全性・有効性を確立するための大規模 臨床データに関する学術情報の解析、評価に関する研究（総合 研究報告）	森川 馨 …… 569
KH71067	EBMに基づく医薬品の安全性・有効性を確立するための大規模 臨床データに関する学術情報の解析、評価に関する研究（平成 17年度報告）	森川 馨 …… 575
KH71068	ヒト型遺伝毒性試験系の開発とそのバリデーション	本間正充 …… 591
KH71069	高機能保持ヒト肝細胞組込型細胞チップとナノセンサーによる 新薬開発における薬物動態・毒性を評価する新規バイオセンサ ーの開発	永森静志 …… 601
KH71070	ケミカルゲノミクスによる難治固形癌に有効な主要抗癌剤の薬 効貢献分子の探索と発見された分子を標的とする次世代抗癌剤 の開発	西尾和人 …… 611
KH71071	外科手術摘出ヒト組織を用いたオーダーメイド医療の研究と遺 伝多型を考慮したヒト肝細胞の代謝研究への応用に関する研究	大野泰雄 …… 617
KH72077	ヒト胎盤組織を用いた薬物の胎児移行性及び胎児毒性の定量的 評価	澤田康文 …… 628
KH72078	ヒト組織提供医療機関としてのバンクシステム効率化と研究資 源高度化に関する研究（総合研究報告）	小林真一 …… 634
KH72078	ヒト組織提供医療機関としてのバンクシステム効率化と研究資 源高度化に関する研究（平成17年度報告）	小林真一 …… 640

第2分野

創薬のための生体機能解析に関する研究

高密度CGHアレイを用いた新規白血病・リンパ腫治療薬の標的分子の探索

所 属 東京大学医学部附属病院造血再生医療奇付講座
研究者 小川 誠司

研究要旨 高密度 SNP アレイを用いたゲノムコピー数解析システム CNAG を用いて、計 983 例の造血器腫瘍検体におけるゲノムコピー数異常および LOH/アレル不均衡の網羅的な解析を行い、造血器腫瘍におけるゲノムコピー数変異およびアレル不均衡に関するゲノム地図を構築し、これに基づいて造血器腫瘍の各病型で特異的に認められるゲノムコピー数・アレル不均衡の異常と当該領域における標的遺伝子候補の同定を行った。また、分子標的の一つである TEL については、機能的な探索を行った。

分担研究者

- (1) 国立がんセンター中央病院 小林 幸夫
薬物療法部
- (2) 株式会社ラボ 杉田 一憲
- (3) 獨協医科大学血液内科 三谷 絹子
- (4) (財) 癌研究会癌研究所病理部 竹内 賢吾
- (5) 東京大学医学部附属病院無菌治療部 千葉 滋

A. 研究目的

造血器腫瘍の治療成績の向上には、腫瘍に特異的な原因分子を同定し、これに特異的に作用する薬剤を開発することにより、腫瘍特異的で副作用の少ない治療薬の開発を進めることが有効であることが実証されつつある。

一方、ヒトゲノムの全塩基配列の決定と遺伝子構造の解明、さらにはゲノムの構造を高速に解析することを可能にするアレイ技術の開発に代表される近年のゲノムサイエンスの進歩によって、ゲノムの変異によって発症する造血器腫瘍の原因分子の探索のための強力な基盤が提供されつつある。

本年度の研究では、我々が開発した高密度 SNP アレイを用いた高精度ゲノムコピー数解析システム (CNAG) を用いて、造血器腫瘍におけるゲノムコピー数異常およびアレル不均衡のゲノムワイドな解析を中心として、造血器腫瘍の発症に関わる標的遺伝子/分子の網羅的探索を行った。また、白血病・MDS の標的分子の一つである TEL 遺伝子に関して機能的解析を行った。

B. 研究方法

1) Affymetrix GeneChip および Human1M アレイを用いた造血器腫瘍のゲノムワイドなコピー数解析 (小川・杉田・千葉)

造血器腫瘍における分子標的薬開発のためのターゲット分子のゲノムワイドな探索を行うことを目的として、種々の病型を含む 961 例の造血器腫瘍検体について、Affymetrix® GeneChip®100K/500K アレイおよび平成 17 年度の本研究事業で開発した CNAG プログラムを用いてゲノムコピー数の網羅的な解析を行った。また、自己正常対照 DNA が得られる試料に関しては、SNP 特異的プローブの特性を用いてアレル特異的なゲノムコピー数の解析を行い、造血器腫瘍で生じているアレル不均衡および LOH のゲノムワイドな検出を行った。

MDS および CML については、杉田らにより作製された Human 1M アレイを用いてゲノムコピー数解析を行った。

一方、千葉らは、t(15;17) 転座という特徴的な染色体異常を伴う急性前骨髄性白血病 (APL) に商店を絞り、22 例の APL 症例について小川らと同様の手法を用いて、ゲノムコピー数解析による APL の発症に関わる遺伝子のゲノムワイドな探索を行った。

2) リンパ腫のゲノム解析 (竹内・小林)

国立がんセンターおよび癌研究会附属病院では、東京大学と平行して、マイクロアレイを用いたリンパ腫の標的遺伝子の探索を行う目的で、

リンパ腫症例の基盤データベースの構築(竹内)および眼球付属器の MALT リンパ腫のゲノム解析(小林)を行った。ゲノム解析では、発現アレイによる網羅的な発現解析および GeneChip を用いたゲノムコピー数の網羅的な解析を試みた。

3) MDS・白血病の標的遺伝子 *TEL* の機能的解析(三谷)

TEL 遺伝子はヒト染色体 12p13 上に存在し、白血病・骨髄異形成症候群において染色体転座に伴い高頻度に再構成が観察され、これらの病態の標的遺伝子の一つである。三谷は骨髄異形成症候群の患者検体における *TEL* mRNA のアイソフォームの発現パターンについて検討するとともに、骨髄球系細胞 32D に野生型 *TEL* 遺伝子を導入し、その分子生物学的・細胞生物学的機能を解析した。

(倫理面への配慮)

急性白血病、MDS および CML 患者試料を用いたゲノム解析については、ヒトゲノム遺伝子解析に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針および臨床研究に関する倫理指針に基づき、東京大学医学部の設置する倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

1) GeneChip を用いた造血器腫瘍のゲノムワイドなコピー数解析

本年度の解析では、小川および千葉の研究を含めて、下表に示した種々の造血器腫瘍、計 983 例のについて GeneChip を用いた網羅的なゲノム異常の解析を行った。

腫瘍	総検体数
急性骨髄性白血病(AML)	136
急性リンパ性白血病(ALL)	58
急性リンパ性白血病(小児)	400
骨髄異形成症候群(MDS)	153
慢性リンパ性白血病(CLL)	56
慢性骨髄性白血病(CML)	30
非ホジキンリンパ腫(NHL)	97
骨髄増殖性疾患(MPD)	45
JMML	8
	983

961 検体の解析の結果、極めて多数のゲノムコピー数の異常を同定し、これをもとに各造血器腫瘍におけるゲノムコピー数異常の全ゲノムマ

ップを構築した。染色体分析においても同定可能な染色体バンドレベルでの異常に加えて、従来のシステムでは同定不能な微小な領域の異常が多数同定され、腫瘍のタイプによって特異的に異常が集積する領域が明らかとなった。また、アレイの解像度が高いことと関連して、12 番染色体の *K-Ras* 遺伝子の高度増幅や 21 番染色体の *Runx1* の欠失、また 12 番染色体の *TEL* 遺伝子の欠失など、多くの領域について、候補となる責任遺伝子をユニークに特定することが可能であった。

一方、GeneChip の特徴であるアレル別のコピー数解析では、ゲノムコピー数の変化を伴わない LOH 領域を正確に同定・マッピングすることが可能であった。特に、NHL では全症例の約 90% にこのようなゲノムコピー数変化を伴わない LOH、すなわち UPD (unipoarental disomy) が生じていること、NHL で UPD が集積する染色体領域が存在すること、および、これらはしばしば染色体の腕端に生じていることが示された。また、昨年度アレイ CGH による解析を進めていた MDS および CML については、26 例 (MDS11 例、CML15 例) を追加し、品質の不良な解析結果の再確認を含めて、アレイ CGH による解析を行い、これらの疾患の標的遺伝子の候補を複数同定した。なお、CML の解析結果については、論文発表をおこなった。

2) リンパ腫データベースの構築

竹内は、2000 年以降の癌研究会附属病院における 450 例の悪性リンパ腫について、病理診断のレビューを含むリンパ腫データベースの構築を行った。内訳は B 細胞性リンパ腫 89.45%、T あるいは NK リンパ腫、9.11%、Hodgkin リンパ腫 1.44% で、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (53.00%)、濾胞性リンパ腫 (19.66%)、濾胞辺縁帯 B 細胞性リンパ腫 (12.71%) が頻度の高い病型であった。

3) 眼球付属器の MALT リンパ腫の解析

小林は、眼球付属器に発生する MALT リンパ腫 30 例について、Affymetric HU133 アレイを用いた網羅的な発現解析および FISH 法による染色体の数的異常の解析を行い、18 番染色体の増加を含む特徴的な染色体異常を同定した。

4) MDS の標的遺伝子 *TEL* の機能解析

骨髄異形成症候群の患者検体における *TEL* mRNA のアイソフォームの発現パターンの検討

の結果、MDS から白血病に移行した症例において TEL のドミナント・ネガティブアイソフォームの発現が高頻度に認められた。また、32D 細胞において野生型 TEL は IL-3 存在下では増殖抑制に作用し、G-CSF 存在下ではアポトーシスを誘導した。この作用の一部は TEL が p53 の蛋白レベルを上昇させることによるものであることが明らかになった。

D. 考察

Affymetrix® GeneChip と CNAG2.0 を用いた造血器腫瘍に関する網羅的なゲノムコピー数/アレル不均衡/LOH の解析では、異常を示す領域の範囲を高い精度でマッピングすることが可能で、500Kb 以下のサイズの共通する異常が多数同定され、領域の多くについて、FISH 法などによる煩雑な追加解析を行うことなく、標的遺伝子の候補をユニークに同定することが可能であった。これらの候補遺伝子は、分子標的薬の有望な標的であり、今後さらに、機能的解析や変異解析により、腫瘍発症への関与を検証することが今後の課題である。

SNP 特異的プローブによるアレル不均衡/LOH の解析については、現時点で本システムのみが有する特徴で、他の既存のコピー数解析システムでは検出できない、アレルの異常を明らかにすることができた。とくに、NHL で高頻度に観察された UPD 領域については、リンパ腫の発症に関わる遺伝子を同定する重要な指標となる可能性も示唆される。実際、真性多血症の病態に重要な役割を演ずる JAK2 変異のような活性化型癌遺伝子が存在する可能性が近年示唆されており、今回明らかにされた UPD 地図をもとにして、リンパ腫の発症に関与する新たな癌遺伝子が同定される可能性が期待される。

竹内により構築された 450 例のリンパ腫データベースはゲノム解析による分子病的探索の重要な基盤となると考えられる。眼球付属器の MALT リンパ腫については、これまでほとんど分子レベル、ゲノムレベルの解析が進んでおらず、多数例の眼球付属器リンパ腫のゲノム解析による標的遺伝子の探索は、同リンパ腫の病態を明らかにする上で大変興味深いのが、その成果については次年度以降の研究に待たなければならない。TEL は種々の病型の造血器腫瘍の発症に関わると考えられる転写因子であるが、三谷らの TEL

アイソフォームのアポトーシスにおける機能の解析により、野生型 TEL は骨髄球系細胞のアポトーシス誘導に対して促進的に作用すること、またこの機能には p53 蛋白の発現亢進が関与している可能性があること、さらに MDS では異常なアイソフォームの発現がアポトーシスの抑制を介して、MDS の病態と関わっている可能性が示唆された。

E. 結論

(1) Affymetrix® GeneChip® と我々が独自に開発したゲノムコピー数解析プログラム (CNAG) を用いて種々の病型を含む 961 例の造血器腫瘍検体を解析することにより、造血器腫瘍におけるコピー数異常に関するゲノムマップを構築した。

(2) 上記ゲノムマップの解析から、異常が集積する領域が多数同定され、それらは、腫瘍種により異なる分布をしめした。また、集積する異常の多くについては当該領域にコードされる標的遺伝子の候補がユニークに同定された。

(3) SNP 特異的プローブの使用によるアレル特異的なゲノムコピー数解析により、従来解析手段では同定することが不可能な UPD をしめす領域を高感度に検出した。とくに、NHL では UPD の領域を 90% 異常の症例にみとめ、UPD の集積する領域については、新たな癌関連遺伝子の存在が示唆された。

(4) 白血病・MDS の標的分子 TEL の機能的解析を行い、MDS の白血病化に伴って発現が認められる TEL isoform が p53 の機能的不活化を介して造血細胞のアポトーシスの制御に関わっている可能性を示した。

(5) 悪性リンパ腫のゲノム解析の基礎となるリンパ腫データベースの構築、および眼球付属器の MALT リンパ腫のゲノム解析を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Hosoya N, Sanada M, Nannya Y, Nakazaki K, Wang L, Hangaishi A, Kurokawa M, Chiba S, Ogawa S. Genomewide screening of DNA copy number changes in chronic myelogenous leukemia with the use of high-resolution array-based comparative genomic hybridization. *Genes Chromosomes Cancer* 45:482-494, 2006.

2. Nannya Y, Sanada M, Nakazaki K, Hosoya N, Wang L, Hangaishi A, Kurokawa M, Chiba S, Bailey DK, Kennedy GC, Ogawa S. A robust algorithm for copy number detection using high-density oligonucleotide single nucleotide polymorphism genotyping arrays. *Cancer Res* 65:6071-6079, 2005.
3. Lee SY, Kumano K, Masuda S, Hangaishi A, Takita J, Nakazaki K, Kurokawa M, Hayashi Y, Ogawa S, Chiba S. Mutations of the Notch1 gene in T-cell acute lymphoblastic leukemia: analysis in adults and children. *Leukemia* 19:1841-1843, 2005.
4. Takahashi W, Sasaki K, Komatsu N, Mitani K. TEL/ETV6 accelerates erythroid differentiation and inhibits megakaryocytic maturation in a human leukemia cell line UT-7/GM. *Cancer Sci* 96: 340-348, 2005.
5. Nakamura F, Nakamura Y, Maki K, Sato Y, Mitani K. Cloning and characterization of a novel chimeric gene *TEL/PTPRR* in acute myelogenous leukemia with inv(12)(p13q13). *Cancer Res* 65: 6612-6621, 2005.
6. Maki K, Yamagata T, Asai T, Yamazaki I, Oda H, Hirai H, Mitani K. Dysplastic definitive hemato-poiesis in *AML1/Evi-1* knock-in embryos. *Blood* 106: 2147-2155, 2005.

2. 学会発表

1. Nannya Y, Sanada M, Nakazaki K, Kanai F, Hosoya N, Wang L, Hangaishi A, Kurokawa M, Chiba S, Omata M, Dione K, Bailey, Giulia C Kennedy, Ogawa S. Development of a robust algorithm for genetic alterations in cancer genomes using Affymetrix SNP-genotyping microarrays with its applications to large-scale copy number/LOH/allelic imbalance mapping of cancer genomes. *The American Society of Human Genetics (ASHG)*, October 25-29, 2005, Salt Lake City, USA
2. Nakazaki K, Nannya Y, Sanada M, Yamamoto G, Aoyama C, Nakamura F, Hosoya N, Wang L, Hangaishi A, Kurokawa M, Chiba S, Ogawa S. Genome-wide analysis of copy number alterations/LOH/allelic imbalances in Non-Hodgkin lymphoma using ultrahigh-density SNP-genotyping microarrays with the robust CNAG algorithms. *47th Annual Meeting of American Society of Hematology*, December 10-13 2005, Atlanta, USA
3. Sanada M, Nannya Y, Nakazaki K, Yamamoto

G, Aoyama C, Hosoya N, Wang L, Hangaishi A, Kurokawa M, Chiba S, Ogawa S. Genome-wide analysis of copy number analysis of Myelodysplastic syndromes using high-density SNP-genotyping microarrays. *47th Annual Meeting of American Society of Hematology*, December 10-13 2005, Atlanta, USA

4. 李碩瑛、熊野恵城、増田茂夫、半下石明、滝田順子、中崎久美、岩坪威、夏苜英昭、黒川峰夫、林泰秀、小川誠司、千葉滋
急性リンパ性白血病における Notch1 遺伝子変異と Notch シグナル活性化
第64回日本癌学会学術総会 2005. 9. 14-16 札幌

G. 知的財産権の出願・登録状況

Affymetrix GeneChip を用いた悪性腫瘍における網羅的なゲノムコピー数/LOH 解析プログラム (CNAG) の開発 (出願予定)

平成17年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究
重点研究報告書

平成18年7月31日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号
共同ビル（小伝馬町駅前）4F
電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

印刷 株式会社 ソーラン社