

厚生労働科学研究費補助金
第3次対がん総合戦略研究事業

ゲノム情報に基づいた個体発生と発がん・進展に
関連する新規遺伝子の同定およびその機能的
意義の解明と臨床応用に関する研究
(H16・3次がん・一般・005)

平成16～18年度 総合研究報告書

主任研究者 中川原 章

平成19(2007)年3月

目 次

I. 総合研究報告

ゲノム情報に基づいた個体発生と発がん・進展に関連する新規遺伝子の
同定およびその機能的意義の解明と臨床応用に関する研究

中川原 章 ----- 1

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 11

III. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 17

I. 総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
平成16～18年度 総合研究報告書

ゲノム情報に基づいた個体発生と発がん・進展に関連する新規遺伝子の同定
およびその機能的意義の解明と臨床応用に関する研究

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 個体発生のプログラムと発がん分子機構の特異性を明らかにするために、発生系統を一にする小児がんと成人癌を対比させ、臨床応用を最終目的として、それらのゲノム情報と候補遺伝子に基づく解析を行った。その結果、神経芽腫に関し、我々が独自に開発した in-house cDNA マイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現による予後予測法と、アレイ CGH 法によるゲノム異常パターンを組み合わせ、次世代リスク分類を確立した。また、これらの解析から、神経芽腫の予後と相関する候補遺伝子を 1p 欠失 (Kxxxx, p73)、11q 欠失 (TSLC1)、17q 増加 (OAN, SVV) 領域から同定した。また、神経芽腫のがん遺伝子として同定した LMO3 のターゲットが交感神経系統への分化を決定する Mash1 であることも見いだした。さらに、肝芽腫と肝細胞がんとゲノム情報の比較からも発がん機構に関する重要な知見が得られた。一方、p53 ファミリー (p53/p63/p73) に関し、Plk1 がそれらをリン酸化によって負に制御し、新たに p53 非依存性の ATM/IKK α /p73 経路による細胞死誘導系が存在することを明らかにした。また、新たな HIF1 α 標的遺伝子として *NEDL1*、*PDLIM2* 及び *nm23-H1* を同定した。さらに、ほ乳類ポリコム群複合体に結合する Pc12 は Ink4a を脱抑制させる機能を有し、細胞老化の制御には、ボトルネックとなるタンパク群の翻訳調節が寄与している可能性が示唆された。

分担研究者

尾崎俊文・千葉県がんセンター・上席研究員
竹永哲三・千葉県がんセンター・主席研究員
古関明彦・理化学研究所免疫アレルギー科学
総合研究センター・チームディレクター

A. 研究目的

発がんは、個体発生の過程において臓器特異的かつ時間特異的に起こり、結果的にはゲノム上で特異的な遺伝子がターゲットされている。我々は、これら3つの特異性を分子レベルで解明するために、同一組織から発生し前駆細胞を同じくすると思われる神経および肝に由来する小児がんと成人がんを対比させ、ゲノム情報に基づくターゲット遺伝子の同定と既知の重要遺伝子の解析を展開し、臨床へ

の還元を目指すことを目的とした。

B. 研究方法

個体発生と発がんに関連する新規遺伝子の同定は、同一組織から発生する小児がんと成人がん（神経芽腫と脳腫瘍、肝芽腫と肝細胞がん）のゲノム異常と発現遺伝子の対比から行った。アレイ CGH 用チップは、米国カリフォルニア大学サンフランシスコ分校がんセンターが開発した 2464 BAC クローンを搭載したチップおよび Agilent 社のゲノムチップを用いた。また、in-house cDNA microarray は、神経芽腫組織に由来する複数の cDNA ライブラリーから抽出した 5300 個の cDNA を固定したものを使い、Cy3, Cy5 を蛍光マーカーとして使用した。また、分子生物学的解析には、ノ

ザンブロット、ウェスタンブロット、免疫沈降法、ChIP アッセイ、などを用い、細胞内への遺伝子導入はトランスフェクション法を用いた。さらに、マウスモデルとして、コンディショナルノックアウトマウスおよびトランスジェニックマウスを作製した。

(倫理面への配慮)

用いた神経芽腫、肝芽腫、肝細胞がん組織は、各施設において I.C. が得られ匿名化されたものを用いた。また、がん組織に由来する DNA, RNA の取り扱いに関しては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に基づき、倫理審査委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

(1) がんゲノムデータベースの作成

神経芽腫 136 例の網羅的遺伝子発現、267 例の BAC アレイによる網羅的ゲノム異常、神経膠芽腫 80 例の網羅的遺伝子発現およびゲノム異常、肝芽腫 58 例および肝細胞がん 70 例の網羅的遺伝子発現と、これらすべてのゲノム情報を集積したデータベースがほぼ完成した。

(2) ゲノム情報に基づく個体発生と発がんに関連する遺伝子の同定とがん治療の分子標的探索

これまでに、神経芽腫および肝芽腫 cDNA プロジェクトから、それぞれ 5000 個以上の cDNA を取得し、予後と相関する遺伝子情報の抽出を終了した。また、神経芽腫 240 例のアレイ CGH 解析と in-house cDNA マイクロアレイを用いた 136 例の発現解析から、神経芽腫の新しい次世代リスク分類を構築した。神経芽腫の分子標的探索に関しては、増幅している MYCN がん遺伝子のターゲットとして新規 NLXX および KI08 遺伝子を同定し、1p36 がん抑制遺伝子候補として Kxxxx と p73、11q がん抑制遺伝子候補として TSLC1、17q23 がん遺伝子候補として OAN と Survivin をこれまでに候補としてマップし、詳細について解析中である。さらに、神経芽腫と神経膠芽腫、肝芽腫と肝細胞がんとのゲノム異常の比較解析から新たな発がん候補領域や遺伝子が明らかになってきた。また、正常神経発生と神経芽腫の発がんに関わる遺伝子とし

て、LM03 を同定し、そのターゲットが交感神経の細胞運命決定遺伝子である Mash1 であることを新たに見いだした。

(3) p53 ファミリーと多剤耐性克服および分化制御に関する研究

シスプラチン処理によるアポトーシス誘導過程において、Plk1 の著明な発現低下ならびに核内 IKK- α の蓄積が観察された。Plk1 は p53 のアミノ末端領域に結合し、リン酸化依存的にその転写活性化能およびアポトーシス誘導能を著しく阻害した。核内 IKK- α は核マトリックスで p73 と特異的に結合し、そのユビキチン化を抑制することによって p73 の安定性及び活性を昂進した。一方、乳癌細胞株において、DNA 損傷により p73 依存性に 14-3-3 σ の発現が誘導され、その 14-3-3 σ が p73 の安定性を亢進する正のフィードバックが存在することを見いだした。耐性株では、p73 による 14-3-3 σ の発現が抑制されていた。さらに、ヒトケラチノサイトの分化に伴い、p63 が誘導され、その転写ターゲットとしての 25kDa 分泌蛋白質遺伝子を同定した。

(4) 低酸素と転移、浸潤に関連する遺伝子の同定

転移・浸潤を促進する低酸素状態で、HIF1 α が NEDL1 と PDLIM2 を直接転写誘導することを見いだした。また、HIF-1 依存性に転移抑制遺伝子 *nm23-H1* の発現が低下し、乳癌細胞の浸潤性を亢進させることを見いだした。さらに、細胞間でミトコンドリア DNA (mtDNA) を完全に入れ替えるサイブリッド法を用いて、多量の ROS を産生する肺癌由来高転移性 A11 細胞では、ミトコンドリア NADPH dehydrogenase 6 (*ND6*) 遺伝子中に病因性ミッセンズ変異が存在することを見いだした。

(5) 個体発生と発がんの分子機序

ほ乳類ポリコム群による Ink4a/p53 経路の抑制は、ポリコム群複合体の Ink4a 遺伝子座への直接結合を介しており、それが E2F3b の Ink4a 遺伝子座への結合を安定化させることによることを明らかにした。一方、ポリコム複合体に結合するタンパクである Pc12 は、Ink4a を脱抑制させる機能を有することが示され、この機能は

ポリコム群タンパクの発現を低下させることによることを示した。さらに、Pc1 2によるポリコム群タンパクの発現制御は、翻訳調節を介したメカニズムであった。これらの結果は、細胞老化の制御には、ボトルネックとなるタンパク群の翻訳調節が寄与している可能性を示唆した。

D. 考察

第3次対がん総合戦略研究事業における一期3年を迎え、神経芽腫、肝芽腫、腎芽腫の oligo-capping cDNA libraries から採取した大量の小児がん由来 cDNA リソースを用いた我々の cDNA プロジェクトがほぼ終了し、そのデータベース作成が完了した。また、それらを in-house cDNA マイクロアレイ化して得られた網羅的発現解析とアレイ CGH を用いた網羅的ゲノム異常解析の組み合わせにより、神経芽腫の新しいリスク分類を確立することができたことは、臨床応用へ向けた直接的な成果として重要であった。また、神経芽腫については、これらのゲノム情報を基に、予後と相関するゲノム異常領域に複数の候補遺伝子を同定でき、発がんの機構解明のみならず、難治性神経芽腫治療の創薬へと展開する成果であった。一方、DNA 損傷に対する反応機構において、Plk 1、IKK- α 及び 14-3-3 σ 遺伝子産物は、p53 ファミリー蛋白質の活性を制御することが明らかになった。特に、14-3-3 σ 蛋白質は乳癌の制癌剤感受性を見極めるマーカーとなる可能性が判明した。さらに、低酸素による転移・浸潤能の亢進に関し、NEDL1 遺伝子が HIF-1 標的遺伝子の1つであり、Dvl-1 の分解を促進することで神経分化を阻害する可能性が判明した。神経芽腫の分化と NEDL1 発現との関連を今後検討する必要がある。また、PDLIM2 が低酸素による浸潤・転移の亢進に関与する可能性が示唆されたことから、今後、臨床検体を用いて浸潤・転移と PDLIM2 発現との関連を検討する必要がある。一方、mtDNA の特定のミッセンズ突然変異が、転移関連遺伝子の発現を epigenetic に促進させることで転移能を亢進させていることが示唆された。さらに、mtDNA が関与する転移亢進の

抑制に ROS scavenger が有効であったことから、転移抑制のための治療法へ繋がる可能性が示唆された。ほ乳類ポリコム群とその結合蛋白質である Pc12 は、蛋白質レベルで Ink4a/p53 経路を制御した。したがって、細胞老化の制御には、ボトルネックとなるタンパク群の翻訳調節が寄与している可能性が示唆された。

E. 結論

ゲノム情報に基づく個体発生と発がん機構の解明は、がんの候補遺伝子の同定に繋がり、予想以上の成果が得られた。また、それらに関連した既知のがん関連遺伝子の解析からも、創薬への展開が期待できる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

該当事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

(中川原 章、尾崎 俊文)

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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
5. 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.
 6. 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.
 7. 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.
 8. 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.
 9. 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.
 10. 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.
 11. 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.
 12. Nakagawara A. Chapter 5. Molecular and developmental biology of neuroblastoma. In *Neuroblastoma*, Eds. N-K. Cheung & S. Cohn, 2005, Springer-Verlag, Heidelberg, pp41-53.
 13. 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
 14. 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
 15. 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
 16. 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
 17. 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
 18. 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
 19. 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
 20. 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
21. Osajima-Hakomori Y, Miyake I, Ohira M, Nakagawara A, Nakagawa A, Sakai R. Biological role of anaplastic lymphoma kinase in neuroblastoma. *Am J Pathol.* 167:213-222, 2005
 22. 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
 23. 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
 24. 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
 25. Ozaki T, Nakagawara A. p73, a sophisticated p53 family member in the cancer world. *Cancer Sci.* 96:729-737, 2005
 26. 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
 27. 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
 28. 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
 29. 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
 30. 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* 25:1931-1942, 2006
 31. 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* 25:5046-5055, 2006
 32. 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.* 15:1281-1285, 2006
 33. Sang M, Li Y, Ozaki T, Ono S, Ando K, Yamamoto H, Koda T, Geng C, Nakagawara A. p73-dependent induction of 14-3-3 σ increases the chemo-sensitivity of drug-resistant human breast cancers. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 347:327-333, 2006
 34. Hayashi S, Ozaki T, Yoshida K, Hosoda M, Todo S, Akiyama S, Nakagawara A. p73 and MDM2 confer the resistance of epidermoid carcinoma to cisplatin by blocking p53. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 347:60-66, 2006
 35. Ozaki T, Li Y, Kikuchi H, Tomita T, Iwatsubo T, Nakagawara A. The intracellular domain of the amyloid precursor protein (AICD) enhances the p53-mediated apoptosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 351:57-63, 2006
 36. Kikuchi H, Ozaki T, Furuya K, Hanamoto T, Nakanishi M, Yamamoto H, Yoshida K, Todo S, Nakagawara A. NF-kB regulates the stability and activity of p73 by inducing its proteolytic degradation through a ubiquitin-dependent proteasome pathway. *Oncogene* 25:7608-7617, 2006
 37. Okahara F, Itoh K, Nakagawara A, Murakami M, Kanaho Y, Maehara T. Critical role of PICT1, a tumor suppressor candidate, in phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate signals and tumorigenic transformation. *Mol. Biol. Cell* 17:4888-4895, 2006
 38. Abe M, Westermann F, Nakagawara A,

- Takato T, Schwab M, Ushijima T. Marked and independent prognostic significance of the CpG island methylator phenotype in neuroblastomas. *Cancer Lett.* 247:253-258, 2007
39. Tomizawa M, Horie H, Yamamoto H, Matsunaga T, Sasaki F, Hashizume K, Hiyama E, Kaneko M, Suita S, Ando H, Hayashi Y, Ohnuma N, Nakagawara A. Reciprocal expression of CCAAT/enhancer binding proteins α and β in hepatoblastomas and its prognostic significance. *Oncol. Rep.* 17:341-344, 2007
 40. Kaneko S, Ohira M, Nakamura Y, Isogai E, Nakagawara A, Kaneko M. Relationship of DDX1 and NAG gene amplification/overexpression to the prognosis of patients with MYCN-amplified neuroblastoma. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 133:185-192, 2007
 41. Antonelli A, Lenzi L, Nakagawara A, Ozaki T, Chiaretti A, Aloe L. Tumor suppressor proteins are differentially affected in human ependyoblastoma and medulloblastoma cells exposed to nerve growth factor. *Cancer Investigation* 25:1-6, 2007
 42. Nakamura Y, Ozaki T, Niizuma H, Ohira M, Kamijo T, Nakagawara A. Functional characterization of a new p53 mutant generated by homozygous deletion in a neuroblastoma cell line. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 354:892-898, 2007
 43. Yamamoto H, Ozaki T, Nakanishi M, Kikuchi H, Yoshida K, Horie H, Kuwano H, Nakagawara A. Oxidative stress induces p53-dependent apoptosis in hepatoblastoma cell through its nuclear translocation. *Genes to Cells* (in press)
 44. Takahashi M, Ozaki T, Takahashi A, Miyauchi M, Ono S, Takada N, Koda T, Todo S, Kamijo T, Nakagawara A. DFF45/ICAD restores cisplatin-induced nuclear fragmentation but not DNA cleavage in DFF45-deficient neuroblastoma cells. *Oncogene* (in press)
 45. Furuya K, Ozaki T, Hanamoto T, Hosoda M, Hayashi S, Barker PA, Takano K, Matsumoto M, Nakagawara A. Stabilization of p73 by nuclear IKK- α mediates cisplatin-induced apoptosis. *J. Biol. Chem.* (in press)
(竹永 啓三)
 46. Kato C, Kojima T, Komaki M, Mimori K, Duarte WR, Takenaga K, Ishikawa I. S100A4 inhibition by RNAi up-regulates osteoblast related genes in periodontal ligament cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 326: 147-153, 2005.
 47. Kondo N, Ichimiya S, Tamura Y, Tonooka A, Koshihara S, Torigoe T, Kamiguchi K, Takenaga K, Sato N. A calcium binding protein, S100A4, mediates T cell dependent cytotoxicity as a transformation-associated antigen. *Microbiol Immunol.* 49: 49-56, 2005.
 48. Kozlova EN, Takenaga K. A procedure for culturing astrocytes from white matter and the application of the siRNA technique for silencing the expression of their specific marker, S100A4. *Brain Res Brain Res Protoc.* 15: 59-65, 2005.
 49. Koshikawa N, Takenaga K. Hypoxia-regulated expression of attenuated diphtheria toxin A fused with hypoxia-inducible factor-1 α oxygen-dependent degradation domain preferentially induces apoptosis of hypoxic cells in solid tumor. *Cancer Res.*, 65: 11622-11630, 2005.
 50. 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: 917-28, 2006.
 51. Takenaga K, Kozlova EN. Role of intracellular S100A4 for migration of rat astrocytes. *Glia.* 53: 313-321, 2006.
 52. Fang Z, Forslund N, Takenaga K, Lukanidin E, Kozlova EN. Sensory neurite outgrowth on white matter astrocytes is influenced by intracellular and extracellular S100A4 protein. *J. Neurosci. Res.* 83:619-626, 2006.
 53. Fang Z, Duthoit N, Wicher G, Kallskog O, Ambartsumian N, Lukanidin E, Takenaga K, Kozlova EN. Intracellular calcium-binding protein S100A4 influences injury-induced migration of white matter astrocytes. *Acta Neuropathol. (Berl).* 2006; 111:213-219.
 54. Ito A, Koshikawa N, Mochizuki S., Omura K, Takenaga K. Hypoxia-inducible factor-1 mediates the expression of DNA polymerase β . *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 351: 306-311, 2006.
 55. Takenaga K, Nygren J, Zelenina M, Ohira M, Iuchi T, Lukanidin E, Sjoquist, Kozlova EN. Modified expression of S100A4/Mts1 protein in C6 glioma cells or surrounding astrocytes affects migration of tumor cells in vitro and in vivo. *Neurobiol Dis.* 25:455-463, 2007.

(古関 明彦)

56. Koike J, Wakao H, Ishizuka Y, Sato TA, Hamaoki M, Seino K, Koseki H, Nakayama T, Taniguchi M.(2004) Bone Marrow Allograft Rejection Mediated by a Novel Murine NK Receptor, NKG2I. *J Exp Med.* 2004 199:137-144.
57. 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.(2004) Reduced inflammatory pain in mice deficient in the differential screening-selected gene aberrative in neuroblastoma. *Mol Cell Neurosci.* 25:504-14
58. Shimizu E, Koike J, Wakao H, Seino KI, Koseki H, Kakiuchi T, Nakayama T, Taniguchi M. (2004) Role of a NK receptor, KLRE-1, in bone marrow allograft rejection: analysis with KLRE-1 deficient mice. *Blood.* 104:781-783
59. Matsumoto M, Miki T, Shibusaki T, Kawaguchi M, Shinozaki H, Nio J, Saraya A, Koseki H, Miyazaki M, Iwanaga T, Seino S. (2004) Noc2 is essential in normal regulation of exocytosis in endocrine and exocrine cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 101:8313-8
60. Okazaki N, Kikuno R, Ohara R, Inamoto S, Koseki H, Hiraoka S, Saga Y, Kitamura H, Nakagawa T, Nagase T, Ohara O, Koga H. (2004) Prediction of the coding sequences of mouse homologues of FLJ genes: the complete nucleotide sequences of 110 mouse FLJ-Homologous cDNAs identified by screening of terminal sequences of cDNA clones randomly sampled from size-fractionated libraries. *DNA Res.* (11):127-135
61. Kato Y, Fukamachi H, Takano-Maruyama M, Aoe T, Murahashi Y, Horie S, Suzuki Y, Saito Y, Koseki H, Ohno H. (2004) Reduction of SNAP25 in acid secretion defect of Fox11^{-/-} gastric parietal cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 320:766-72
62. Okazaki N, Kikuno R, Ohara R, Inamoto S, Koseki H, Hiraoka S, Saga Y, Seino S, Nishimura M, Kaisho T, Hoshino K, Kitamura H, Nagase T, Ohara O, Koga H. (2004) Prediction of the coding sequences of mouse homologues of KIAA gene: the complete nucleotide sequences of 500 mouse KIAA-Homologous cDNAs Clones Randomly Sampled from Size-Franctionated Libraries. *DNA Res.* (11):205-218
63. Hamada H, Suzuki M, Yuasa S, Mimura N, Shinozuka N, Takada Y, Suzuki M, Nishino T, Nakaya H, Koseki H, Aoe T. (2004) Dilated cardiomyopathy caused by aberrant endoplasmic reticulum quality control in mutant KDEL receptor transgenic mice. *Mol Cell Biol.* 24:8007-8017
64. Napoles M, Mermoud J, Wakao R, Tang YA, Endoh M, Appanah R, Nesterova T, Silva J, Otte AP, Vidal M, Koseki H, and Brockdorff N. (2004) Polycomb-group proteins Ring1A/B link ubiquitylation of histone H2A to heritable gene silencing and X inactivation. *Dev. Cell* 7:663-676.
65. Iwama A, Oguro H, Negishi M, Kato Y, Morita Y, Tsukui H, Ema H, Kamijo T, Katoh-Fukui Y, Koseki H, van Lohuizen M, Nakauchi H.(2004) Enhanced self-renewal of hematopoietic stem cells mediated by the polycomb gene product Bmi-1. *Immunity.* 21:843-51.
66. Sanchez-Beato M, Sanchez E, Garcia JF, Perez-Rosado A, Montoya MC, Fraga M, Artiga MJ, Navarrete M, Abraira V, Morente M, Esteller M, Koseki H, Vidal M, Piris MA.(2004) Abnormal PcG protein expression in Hodgkin's lymphoma. Relation with E2F6 and NFkappaB transcription factors. *J Pathol.* 204:528-37.
67. Yamada R, Mizutani-Koseki Y, Koseki H, Takahashi N. Requirement for Mab2112 during development of murine retina and ventral body wall. (2004) *Dev Biol.* 274:295-307.
68. Isono K, Mizutani-Koseki Y, Komori T, Schmidt-Zachmann M.S, Koseki H (2005) Mammalian Polycomb-mediated repression of *Hox* genes requires the essential spliceosomal protein sf3b1 *Gene Dev.* 19:536-41
69. Lin L, Ozaki T, Takada Y, Kageyama H, Nakamura Y, Hata A, Zhang J.H, Simonds W, Nakagawara A, and Koseki H (2005) Topors, a p53 and topoisomerase I-binding RING finger protein, is a co-activator of p53 in growth suppression induced by DNA damage *Oncogene.* 24:3385-96
70. Oike Y, Akao M, Yasunaga K, Yamauchi T, Morisada T, Ito Y, Urano T, Kimura Y, Kubota Y, Maekawa H, Miyamoto T, Miyata K, Matsumoto SI, Sakai J, Nakagata N, Takeya M, Koseki H, Ogawa Y, Kadowaki T, Suda T. (2005) Angiopoietin-related growth factor antagonizes obesity and insulin resistance *Nat Med.* 11:400-8

71. Isono K, Fujimura Y, Shinga J, Yamaki M, O-Wang J, Takihara Y, Murahashi Y, Takada Y, Mizutani-Koseki Y, and Koseki H Mammalian polyhomeotic homologues Phc2 and Phc1 act in synergy to mediate Polycomb-repression of Hox genes. *Mol. Cell. Biol.* (2005) 25:6694-6706
72. Masuda K, Ouchida R, Takeuchi A[†], Saito T, Koseki H, Kawamura K, Tagawa M, Tokuhisa T, Azuma T, and O-Wang J. DNA polymerase {theta} contributes to the generation of C/G mutations during somatic hypermutation of Ig genes. *Proc Natl Acad Sci USA.* (2005) 102:13986-13991.
73. Isono K, Nemoto K, Li Y, Takada Y, Suzuki R, Katsuki M, Nakagawara A, and 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.* (2006) 26:2758-2771.
74. Takano-Maruyama M, Hase K, Fukamachi H, Kato Y, Koseki H, Ohno H. "Foxl1-deficient mice exhibit aberrant epithelial cell positioning due to dysregulated EphB/EphrinB expression in the small intestine *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* (2006) 291:G163-170.
75. Blewitt ME, Vickaryous NK, Paldi A, Koseki H, Whitelaw E. "Dynamic reprogramming of DNA methylation at an epigenetically sensitive allele in mice *PLoS Genet.* (2006);2(4):e49.
76. Lee TI, Jenner RG, Boyer LA, Guenther MG, Levine SS, Kumar RM, Chevalier B, Johnstone SE, Cole MF, Isono K, Koseki H, Fuchikami T, Abe K, Murray HL, Zucker JP, Yuan B, Bell GW, Herbolsheimer E, Hannett NM, Sun K, Odom DT, Volkert TL, Bartel DP, Melton DA, Gifford DK, Jaenisch R, Young RA. (2006) Control of Developmental Regulators by Polycomb in Human Embryonic Stem Cells *Cell* 125:301-313.
77. Fujimura Y, Isono K, Vidal M, Endoh M, Kajita H, Mizutani-Koseki Y, Takihara Y, van Lohuizen M, Otte A, Jenuwein T, Deschamps J, Koseki H. (2006) Distinct roles of Polycomb group gene products between transcriptionally repressed and active domains of Hoxb8 *Development* 133:2371-2381
78. Aikawa Y, Nguyen LA, Isono K, Takakura N, Tagata Y, Schmitz ML, Koseki H, Kitabayashi I. (2006) Roles of HIPK1 and HIPK2 in AML1- and p300-dependent transcription, hematopoiesis and blood vessel formation. *EMBOJ.* 25:3955-3965.
79. Jorgensen HF, Giadrossi S, Casanova M, Endoh M, Koseki H, Brockdorff N, Fisher AG. (2006) Stem cells primed for action: polycomb repressive complexes restrain the expression of lineage-specific regulators in embryonic stem cells. *Cell Cycle.* 5:1411-144.
80. Sato T, Endoh M, Yoshida H, Yasuo S, Katsuno T, Saito Y, Isono K, Koseki H. (2006) Mammalian Polycomb complexes are required for Peyer's patch development by regulating lymphoid cell proliferation. *Gene.* 379:166-174.
81. Nakayama M, Iida M, Koseki H, Ohara O. (2006) A gene-targeting approach for functional characterization of KIAA genes encoding extremely large proteins. *FASEB J.* 20:1718-20.
82. Schoeftner S, Sengupta AK, Kubicek S, Mechtler K, Spahn L, Koseki H, Jenuwein T, Wutz A. (2006) Recruitment of PRC1 function at the initiation of X inactivation independent of PRC2 and silencing. *EMBO J.* 25:3110-3122.
83. Nakajima Y, Morimoto M, Takahashi Y, Koseki H, Saga Y. (2006) Identification of Epha4 enhancer required for segmental expression and the regulation by Mesp2. *Development* 133:2517-2525.
84. Hosokawa H, Kimura MY, Shinnakasu R, Suzuki A, Miki T, Koseki H, van Lohuizen M, Yamashita M, Nakayama T. (2006) Regulation of Th2 Cell Development by Polycomb Group Gene bmi-1 through the Stabilization of GATA3. *J Immunol.* 177:7656-64.
85. Ogino J, Sakurai K, Yoshiwara K, Suzuki Y, Ishizuka N, Seki N, Suzuki Y, Koseki H, Shirasawa T, Hashimoto N, Yagui K, Saito Y. (2006) Insulin resistance and increased pancreatic beta-cell proliferation in mice expressing a mutant insulin receptor (P1195L). *J Endocrinol.* 190:739-747.
86. Nakajima M, Ogawa M, Shimoda Y, Koseki H, Shirasawa T, Furukawa K. (2007) Accelerated acquisition of permeability barrier function in the skin of presenilin-1-deficient embryos. *Arch Dermatol Res.* 298:339-345.
87. Matsuki Y, Ohmura-Hoshino M, Goto E,

- Aoki M, Mito-Yoshida M, Uematsu M, Hasegawa T, Koseki H, Ohara O, Nakayama M, Toyooka K, Matsuoka K, Hotta H, Yamamoto A, Ishido S. (2007) Novel regulation of MHC class II function in B cells. *EMBO J*. 26:846-854.
88. Takada Y, Isono K, Shinga J, Turner JM, Kitamura H, Ohara O, Watanabe G, Singh PB, Kamijo T, Jenuwein T, Burgoyne PS, Koseki H. (2007) Mammalian Polycomb Scmh1 mediates exclusion of Polycomb complexes from the XY body in the pachytene spermatocytes. *Development* 134:579-590.
89. Negishi M, Saraya A, Miyagi S, Nagao K, Inagaki Y, Nishikawa M, Tajima S, Koseki H, Tsuda H, Takasaki Y, Nakauchi H, Iwama A. (2007) Bmi1 cooperates with Dnmt1-associated protein 1 in gene silencing. *Biochem Biophys Res Commun*. 353:992-998.
90. Dietrich N, Bracken AP, Trinh E, Schjerling CK, Koseki H, Rappsilber J, Helin K, Hansen KH. (2007) Bypass of senescence by the polycomb group protein CBX8 through direct binding to the INK4A-ARF locus. *EMBO J*. 2007 Mar 1; [Epub ahead of print]
91. Kato Y, Koseki H, Vidal M, Nakauchi H, Iwama A. (2007) Unique composition of polycomb repressive complex 1 in hematopoietic stem cells. *Int J Hematol*. 85:179-181.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表

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>	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
<u>Nakagawara A.</u>	Neural crest development and neuroblastoma: the genetic and biological link.	Prog. Brain Research	146	233-242	2004
<u>Nakagawara A.</u> , Ohira M.	Comprehensive genomics linking between neural development and cancer: Neuroblastoma as a model.	Cancer Lett.	204	213-224	2004
Miyazaki K, Fujita T, <u>Ozaki T</u> , 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	11327-11335	2004
Hamano S, Ohira M, Isogai E, Nakada K, <u>Nakagawara A.</u>	Identification of novel human neuronal leucine-rich repeat (hNLR) family genes and inverse association of expression of <i>Nbla10449/hNLR-1</i> and <i>Nbla10677/hNLR-3</i> with the prognosis of primary neuroblastomas.	Int. J. Cancer.	24	1457-1466	2004
Ando K, <u>Ozaki T</u> , 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	25549-25561	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, Nakagawara A.	Expression profiling and differential screening between hepatoblastomas and the corresponding normal livers: Identification of high expression of the <i>Plk1</i> oncogene as a poor-prognostic indicator of hepatoblastomas.	Oncogene	23	5901-5911	2004
Wang Y, Seimiya M, Kawamura K, Yu L, Ogi T, Takenaga K, Shishikura T, Nakagawara A, Sakiyama S, Tagawa M, O-Wang J.	Elevated expression of DNA polymerase α in human lung cancer is associated with p53 inactivation: Negative regulation of POLK promoter activity by p53.	Int J Oncol.	25	161-165	2004
Hamada H, Suzuki M, Yuasa S, Mimura N, Shinozuka N, Takada Y, Suzuki M, Nishino T, Nakaya H, Koseki H, Aoe T	Dilated cardiomyopathy caused by aberrant endoplasmic reticulum quality control in mutant KDEL receptor transgenic mice.	Mol. Cell Biol.	24	8007-8017	2004
Napoles M, Mermoud J, Wakao R, Tang Y.A, Endoh M, Appanah R, Nesterova T, Silva J, Otte A.P, Vidal M, Koseki H, and Brockdorff N.	Polycomb-group proteins Ring1A/B link ubiquitylation of histone H2A to heritable gene silencing and X inactivation.	Dev. Cell	7	663-676	2004
Iwama A, Oguro H, Negishi M, Kato Y, Morita Y, Tsukui H, Ema H, Kamiyo T, Katoh-Fukui Y, Koseki H, van Lohuizen M, Nakauchi H.	Enhanced self-renewal of hematopoietic stem cells mediated by the polycomb gene product Bmi-1.	Immunity	21	843-851	2004
Sanchez-Beato M, Sanchez E, Garcia JF, Perez-Rosado A, Montoya MC, Fraga M, Artiga MJ, Navarrete M, Abraira V, Morente M, Esteller M, Koseki H, Vidal M, Piris MA.	Abnormal PcG protein expression in Hodgkin's lymphoma. Relation with E2F6 and NFkappaB transcription factors.	J. Pathol.	204	528-537	2004

Kramer S, <u>Ozaki T</u> , 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	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	828-834	2005
Lin L, <u>Ozaki T</u> , Takada Y, Kageyama H, Nakamura Y, Hata A, Zhang J H, Simonds W, <u>Nakagawara A.</u> , <u>Koseki H.</u>	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
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	337-350	2005
Hanamoto T, <u>Ozaki T</u> , 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	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 PCR.	J. Clin. Oncol.	23	5205-5210	2005

Aoyama M, <u>Ozaki T</u> , 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	4587-4597	2005
<u>Ozaki T</u> , <u>Nakagawara A.</u>	p73, a sophisticated p53 family member in the cancer world.	Cancer Sci.	96	729-737	2005
Hosoda M, <u>Ozaki T</u> , 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	7156-7169	2005
Kato C, Kojima T, Komaki M, Mimori K, Duarte WR, <u>Takenaga K</u> , Ishikawa I.	S100A4 inhibition by RNAi up-regulates osteoblast related genes in periodontal ligament cells.	Biochem Biophys Res Commun.	326	147-153	2005
Koshikawa N, <u>Takenaga K.</u>	Hypoxia-regulated expression of attenuated diphtheria toxin A fused with hypoxia-inducible factor-1 α oxygen-dependent degradation domain preferentially induces apoptosis of hypoxic cells in solid tumor.	Cancer Res.	65	11622-11630	2005
Isono K, Mizutani-Koseki Y, Komori T, Schmidt-Zachman M.S, <u>Koseki H.</u>	Mammalian Polycomb-mediated repression of <i>Hox</i> genes requires the essential spliceosomal protein sf3b1.	Gene Dev.	19	536-541	2005
Isono K, Fujimura Y, Shinga J, Yamaki M, O-Wang J, Takihara Y, Murahashi Y, Takada Y, Mizutani-Koseki Y, and <u>Koseki H.</u>	Mammalian polyhomeotic homologues Phc2 and Phc1 act in synergy to mediate Polycomb-repression of <i>Hox</i> genes.	Mol. Cell Biol.	25	6694-6706	2005
Isono K, Nemoto K, Li Y, Takada Y, Suzuki R, Katsuki M, <u>Nakagawara A</u> , <u>Koseki H.</u>	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

Machida T, Fujita T, Ooo 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 <i>BMCC1</i> , a novel gene with the <i>BNIP2</i> and <i>Cdc42GAP</i> homology (BCH) domain, is associated with poor prognosis in human neuroblastomas.	Oncogene	25	1931-1942	2006
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	25	5046-5055	2006
Sang M, Li Y, Ozaki T, Ono S, Ando K, Yamamoto H, Koda T, Geng C, <u>Nakagawara A.</u>	p73-dependent induction of 14-3-3 σ increases the chemo-sensitivity of drug-resistant human breast cancers.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	347	327-333	2006
Hayashi S, Ozaki T, Yoshida K, Hosoda M, Todo S, Akiyama S, <u>Nakagawara A.</u>	p73 and MDM2 confer the resistance of epidermoid carcinoma to cisplatin by blocking p53.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	347	60-66	2006
Kikuchi H, Ozaki T, Furuya K, Hanamoto T, Nakanishi M, Yamamoto H, Yoshida K, Todo S, <u>Nakagawara A.</u>	NF- κ B regulates the stability and activity of p73 by inducing its proteolytic degradation through a ubiquitin-dependent proteasome pathway.	Oncogene	25	7608-7617	2006
Okahara F, Itoh K, <u>Nakagawara A.</u> , Murakami M, Kanaho Y, Maehara T.	Critical role of PICT1, a tumor suppressor candidate, in phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate signals and tumorigenic transformation.	Mol. Biol. Cell	17	4888-4895	2006
Ito A, Koshikawa N, Mochizuki S., Omura K, <u>Takenaga K.</u>	Hypoxia-inducible factor-1 mediates the expression of DNA polymerase ι .	Biochem. Biophys. Res. Commun.	351	306-311	2006
Koshikawa N, Maejima C, Miyazaki K, Nakagawara A, <u>Takenaga K.</u>	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

Lee T.I., Jenner R.G., Boyer L.A., Guenther M.G., Levine S.S., Kumar R.M., Chevalier B, Johnstone S.E., Cole M. F., Isono K, <u>Koseki H</u> , Fuchikami T, Abe K, Murray H.L., Zucker J.P., Yuan B, Bell G.W., Herbolsheimer E, Hannett N.M., Sun K, Odom D.T., Volkert T.L., Bartel D.P, Melton D.A., Gifford D.K., Jaenisch R, Young R.A.	Control of Developmental Regulators by Polycomb in Human Embryonic Stem Cells.	Cell	125	301-313	2006
Fujimura Y, Isono K, Vidal M, Endoh M, Kajita H, Mizutani-Koseki Y, Takihara Y, van Lohuizen M, Otte A, Jenuwein T, Deschamps J, <u>Koseki H</u> .	Distinct roles of Polycomb group gene products between transcriptionally repressed and active domains of Hoxb8.	Development	133	2371-2381	2006
Jorgensen HF, Giadrossi S, Casanova M, Endoh M, <u>Koseki H</u> , Brockdorff N, Fisher AG.	Stem cells primed for action: polycomb repressive complexes restrain the expression of lineage-specific regulators in embryonic stemcells.	Cell Cycle	5	1411-1414	2006
Nakamura Y, <u>Ozaki T</u> , Niizuma H, Ohira M, Kamijo T, <u>Nakagawara A</u> .	Functional characterization of a new p53 mutant generated by homozygous deletion in a neuroblastoma cell line.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	354	892-898	2007
Takahashi M, <u>Ozaki T</u> , Takahashi A, Miyauchi M, Ono S, Takada N, Koda T, Todo S, Kamijo T, <u>Nakagawara A</u> .	DFF45/ICAD restores cisplatin-induced nuclear fragmentation but not DNA cleavage in DFF45-deficient neuroblastoma cells.	Oncogene	In press		2007
Takada Y, Isono K, Shinga J, Turner JM, Kitamura H, Ohara O, Watanabe G, Singh PB, Kamijo T, Jenuwein T, Burgoyne PS, <u>Koseki H</u> .	Mammalian Polycomb Scmh1 mediates exclusion of Polycomb complexes from the XY body in the pachytene spermatocytes.	Development	134	579-590	2007

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷