

## D. 考察

- ① 腺癌におけるEGFR遺伝子変異の割合に日本人・中国人間に大きな違いは認められなかった。
- ② 今後再現性を確認後、質量分析による蛋白質分子の同定を予定している。チロシンキナーゼ阻害薬のリン酸化経路に与える影響と臨床上の治療効果の関連を検討していきたい。
- ③ 近年、肺癌では喫煙をしない女性に腺癌が多くみられるようになってきた。非喫煙者には、今までの発癌過程と異なるメカニズムが存在するが示唆された。

## E. 結論

## F. (なし)

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Dejmek A, Naucier P, Smedjeback A, Hirano T. et. al. Napsin A (TA02) is a useful alternative to thyroid transcription factor-1 (TTF-1) for the identification of pulmonary adenocarcinoma cells in pleural effusions. *Diagn Cytopathol.* 35(8), 498-497, 2007.

Marko-Varga G, Ogiwara A, Nishimura T, Hirano T. et al. Personalized medicine and proteomics: lessons from non-small cell lung cancer. *J. Proteome Res.* 6(8), 2925-2935, 2007.

Maeda J, Hirano T, Ogiwara A, et al. Proteomic analysis of stage I lung adenocarcinoma aimed at individualization of postoperative therapy. *British J Cancer* 98, 596-603, 2008.

### 2. 学会発表

肺癌の臨床細胞学における分子生物学的アプローチの有用性、第48回日本臨床細胞学会総会（春期大会）〈2007.6.8〉大平達夫,平野 隆,垣花昌俊,野村将春,内田 修,梶原直央,宮島邦治,藤岡 薫,坪井正博,加藤治文

分子生物学的手法を用いた肺癌に対する合理的治療法、第32回日本外科系連合学会〈2007.6.22〉東京,大平達夫,白田実男,一ノ瀬修二,前原幸夫,吉田浩一,本多英俊,野村将春,宮島邦治,内田修,梶原直央,筒井英光,山田公人,坪井正博,平野隆,加藤治文

臨床応用に向けた肺癌のプロテオーム解析、第48回日本肺癌学会総会 (2007年11月8日) 平野 隆、前田純一、片場寛明、小鹿雅和、垣花昌俊、本多英俊、中島英治、大平達夫、坪井正博、加藤治文

Discovery of metastasis factors from in-depth proteome analysis of formalin-fixed lung carcinoma tissues. 第66回日本癌学会総会 (2007年10月3日) Hirano T, Yoshida K, Nomura M, Nishimura T, Nakano T, Nishiyama R, Ebisawa M, Yagura K, Fujii K, Bando Y, Mukai K, Kato H

Genomic alterations between non-smoker lung cancer patients and smoker, 98th American Association for Cancer Research (2007.4.17) Ohira, T., Nakajima, N., Usuda, J., Yoshida, K., Nomura, M., Maeda, J., Sakata, Y., Kuwajima, Y., Tsuboi, M., Takashi, T., Kato. H.

Diagnosis and Characteristics in Peripheral Early Stage Lung Cancer, 16th International Congress of Cytology (2007.5.15) Ohira T, Hirano T, Nomura M, Fujioka K, Kakihana M, Honda H, Yoshida K, Maeda J, Tsuboi J, Kato H.

Future aspects of clinical cytology in lung neoplasms: Lung cancer diagnosis based on proteomic analysis and digital slide scanning. 16th International Congress of Cytology (2007.5.15) Hirano T.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

該当なし

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

後藤 典子

#### 6. 論文発表

1. Gotoh, N.: Regulation of growth factor signaling by FRS2 family docking/scaffold adaptor proteins. *Cancer Sci.*, in press.
2. Kameda, Y., Ito, M., Nishimaki T. and Gotoh, N.: FRS2<sup>2F/2F</sup> mutant mice lack the carotid body and exhibit sympathetic ganglia and carotid sinus nerve abnormalities. *Dev. Biol.*, 314, 236-247, 2008.
3. Gotoh, N. and Tsuchida, N.: Membrane-linked docking protein. *Encyclopedia of Cancer*, 2<sup>nd</sup> Edition, Springer, Heidelberg, Germany, in press.
4. Kang, E.S., Oh, M.A., Lee, S.A., Kim, T.Y., Kim, S.H., Gotoh, N., Kim, Y.N. and Lee, J.W.: EGFR phosphorylation-dependent formation of cell-cell contacts by Ras/Erks cascade inhibition. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1773, 833-843, 2007.

#### 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

1. 国際出願番号：PCT/JP2008/055468 国際出願日：2008年3月24日  
名称：シグナル伝達阻害方法、それに用いるシグナル伝達阻害剤およびその用途
2. 出願番号：特願2007-218126 出願日：2007年8月24日  
名称：シグナル伝達調節剤のスクリーニング方法
3. 国際出願番号：PCT/JP2007/056100 国際出願日：2007年3月24日  
名称：シグナル伝達阻害方法、それに用いるシグナル伝達阻害剤およびその用途

平野 隆

##### 1. 論文発表

Dejmek A, Naucler P, Smedjeback A, Hirano T. et. al. Napsin A (TA02) is a useful alternative to thyroid transcription factor-1 (TTF-1) for the identification of pulmonary adenocarcinoma cells in pleural effusions. *Diagn Cytopathol.* 35(8), 498-497, 2007.

Marko-Varga G, Ogiwara A, Nishimura T, Hirano T. et al. Personalized medicine and

proteomics: lessons from non-small cell lung cancer. *J. Proteome Res.* 6(8), 2925-2935, 2007.

Maeda J, Hirano T, Ogiwara A, et al. Proteomic analysis of stage I lung adenocarcinoma aimed at individualization of postoperative therapy. *British J Cancer* 98, 596-603, 2008.

## 2. 学会発表

肺癌の臨床細胞学における分子生物学的アプローチの有用性、第48回日本臨床細胞学会総会（春期大会）〈2007.6.8〉大平達夫,平野 隆,垣花昌俊,野村将春,内田 修,梶原直央,宮島邦治,藤岡 薫,坪井正博,加藤治文

分子生物学的手法を用いた肺癌に対する合理的治療法、第32回日本外科系連合学会〈2007.6.22〉東京,大平達夫, 臼田実男, 一ノ瀬修二, 前原幸夫, 吉田浩一, 本多英俊, 野村将春, 宮島邦治, 内田修, 梶原直央, 筒井英光, 山田公人, 坪井正博, 平野隆, 加藤治文

臨床応用に向けた肺癌のプロテオーム解析、第48回日本肺癌学会総会（2007年11月8日）平野 隆、前田純一、片場寛明、小鹿雅和、垣花昌俊、本多英俊、中島英治、大平達夫、坪井正博、加藤治文

Discovery of metastasis factors from in-depth proteome analysis of formalin-fixed lung carcinoma tissues. 第66回日本癌学会総会（2007年10月3日）Hirano T, Yoshida K, Nomura M, Nishimura T, Nakano T, Nishiyama R, Ebisawa M, Yagura K, Fujii K, Bando Y, Mukai K, Kato H

Genomic alterations between non-smoker lung cancer patients and smoker, 98th American Association for Cancer Research (2007.4.17) Ohira, T., Nakajima, N., Usuda, J., Yoshida, K., Nomura, M., Maeda, J., Sakata, Y., Kuwajima, Y., Tsuboi, M., Takashi, T., Kato. H.

Diagnosis and Characteristics in Peripheral Early Stage Lung Cancer, 16th International Congress of Cytology (2007.5.15) Ohira T, Hirano T, Nomura M, Fujioka K, Kakihana M, Honda H, Yoshida K, Maeda J, Tsuboi J, Kato H.

Future aspects of clinical cytology in lung neoplasms: Lung cancer diagnosis based on proteomic analysis and digital slide scanning. 16th International Congress of Cytology

(2007.5.15) Hirano T.

## 黒田 雅彦

### 1. 論文発表

7. Zhang J, Hakansson H, Kuroda M, Yuan L. Wapl localization on the synaptonemal complex. A meiosis-specific proteinaceous structure that binds homologous chromosomes. *Reprod Domest Anim.*, 43:124-6, 2008.
8. Naoe Y, Setoguchi R, Akiyama K, Muroi S, Kuroda M, Hatam F, Littman DR, Taniuchi I: Repression of interleukin (IL)-4 in T helper type 1 (Th1) cells by Runx complex through binding to IL-4 silencer. *J Exp. Med.*, 204:1749-1755, 2007.
9. Ohyashiki K, Tauchi T, Kuroda M, Kodama A, Ohyashiki JH: Recurrent chromosomal aberration at 12q15 in chronic idiopathic myelofibrosis with or without JAK2<sup>V617F</sup> mutation, *Leukemia*, 21:1578-80, 2007
10. Ohbayashi T, Oikawa, K, Yamada K, Nishida-Umehara C, Matsuda Y, Satoh H, Mukai H, Mukai K, Kuroda M: Unscheduled overexpression of human WAPL promotes chromosomal instability. *Biochem Biophys Res Commun* , 356:699-704, 2007.
11. Iwaya, K, Oikawa, K, Semba, S, Tsuchiya, B, Mukai Y, Otsubo T, Nagao T, Izumi K, Kuroda, M, Domoto H, Mukai K: Correlation with liver metastasis of the colocalization of Arp2/3 complex and WAVE2 in colorectal carcinoma. *Cancer Sci.* 98:992-999,2007.

### 2. 学会発表

8. 田中正視、及川恒輔、小杉好紀、黒田雅彦 月経血におけるヒトパピローマウイルス (HPV) の検出方法 第30回日本分子生物学会年会 (BMB2007)、横浜、2007年12月11日～15日
9. 及川恒輔、田中正視、秋好歩美、高梨正勝、黒田雅彦 TLS-CHOP 特異的 siRNA による粘液型脂肪肉腫の細胞増殖抑制機構 第30回日本分子生物学会年会 (BMB2007)、横浜、2007年12月11日～15日
10. 鈴木理恵子、及川恒輔、高梨正勝、工藤玄恵、黒田雅彦 PRG4 の各 splicing variant の細胞増殖と分化における機能の解析 第30回日本分子生物学会年会 (BMB2007)、横浜、2007年12月11日～15日
11. Matsubayashi J, Takanashi M, Oikawa K, Mingli Xu, Mukai K, Kuroda M Expression of G-protein-coupled receptor kinase 4 is associated with breast cancer tumorigenesis. *Molecular Targets and Cancer Therapeutics*, San Francisco, USA Oct.22-26 2007
12. Oikawa K, Takanashi M, Kuroda M Dioxin interferes in chromosomal positioning through the aryl hydrocarbon receptor, 第66回日本癌学会学術総会, 横浜, 2007年10月3日～5日

- 1 3. Matsubayashi J, Takanashi M, Oikawa K, Kuroda M, Mukai K  
Expression of G-protein-coupled receptor kinase 4 is associated with breast cancer tumorigenesis, 第 66 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2007 年 10 月 3 日~5 日
- 1 4. 黒田雅彦、及川恒輔、高梨正勝、山本謙吾、向井清 粘液型脂肪肉腫の診断と治療への応用 第 40 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会、山梨、2007 年 7 月 12,13 日

#### 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

- ①関節炎治療及び予防剤、特願 2 0 0 7 - 2 3 3 0 9 4
- ②癌のマーカー、検査方法および検査用キット、特願 2008-83897 号

#### 宮野 悟

##### 1. 論文発表

5. Hirose, O., Yoshida, R., Imoto, S., Yamaguchi, R., Higuchi, T., Charnock-Jones, D.S., Print, C., Miyano, S. Statistical inference of transcriptional module-based gene networks from time course gene expression profiles by using state space models. *Bioinformatics*. 24(7): 932-942, 2008.
6. Hirose, O., Yoshida, R., Yamaguchi, R., Imoto, S., Higuchi, T., Miyano, S. Clustering with time course gene expression profiles and the mixture of state space models. *Genome Informatics*. 18:258-266, 2007.
7. Jeong, E., Nagasaki, M., Saito, A., Miyano, S. Cell System Ontology: Representation for modeling, visualizing, and simulating biological pathways. *In Silico Biology* 7, 0055 (2007)
8. Shimamura, T., Yamaguchi, R., Imoto, S., Miyano, S. Weighted lasso in graphical Gaussian modeling for large gene network estimation based on microarray data. *Genome Informatics*. 19, 142-153, 2007.

#### 河野 隆志

##### 1. 論文発表

Takahashi K, Kohno T, Matsumoto S, Nakanishi Y, Arai Y, Yamamoto S, Fujiwara T, Tanaka N, Yokota J. Clonal and parallel evolution of primary lung cancers and their metastases revealed by molecular dissection of cancer cells. *Clin. Cancer Res.*, 13(1):111-120, 2007.

Takahashi K, Kohno T, Matsumoto S, Nakanishi Y, Arai Y, Fujiwara T, Tanaka N, Yokota J. Clonality and heterogeneity of pulmonary blastoma from the viewpoint of genetic alterations: A case report. *Lung Cancer* 57(1):103-108, 2007.

Matsumoto S, Iwakawa R, Takahashi K, Kohno T, Nakanishi Y, Matsuno Y, Suzuki K, Nakamoto M, Shimizu E, Minna JD, Yokota J. Prevalence and specificity of LKB1 genetic alterations in lung cancers. *Oncogene* 26(40):5911-5918. 2007

Nagayama K, Kohno T, Sato M, Arai Y, Minna JD, Yokota J. Homozygous deletion scanning of the lung cancer genome at a 100-kb resolution. *Genes Chromosomes Cancer* 46(11):1000-1010, 2007.

Iwakawa R, Kohno T, Anami Y, Suzuki K, Matsuno Y, Noguchi M, Mishima K, Nishikawa R, Tashiro F, and Yokota J. Association of p16 homozygous deletions with clinicopathological characteristics and EGFR/KRAS/p53 mutations in lung adenocarcinoma. *Clin. Cancer Res*, 2008, in press.