

- (BMB2008)、神戸、2008年12月9日～12日
3. 及川恒輔、秋好歩美、田中正視、高梨正勝、黒田雅彦 ヒト子宮頸部病変における WAPL 遺伝子の多様な選択的スプライシングバリエーションの発現 第31回日本分子生物学会年会 (BMB2008)、神戸、2008年12月9日～12日
 4. Oikawa K, Takanashi M, Kuroda M, Expression of various types of alternatively spliced WAPL transcripts in human cervical epithelia. 67th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Nagoya, Oct 28-30, 2008
 5. Murohashi M, Kuroda M, Kobayashi S, Tojo A, Gotoh N. Analysis of tumor initiating cells/cancer stem cells in human breast cancer cell lines. 67th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Nagoya, Oct 28-30, 2008
 6. Takanashi M, Oikawa K, Fujita K, Gotoh N, Kuroda M. HP1 α epigenetically regulates cell differentiation and exhibits potential as a therapeutic target for various types of cancers. AACR-NCI-EORTC Symposium Molecular Targets and Cancer Therapeutics, Geneva, Switzerland, 21 - 24 October 2008
 7. 黒田雅彦、及川恒輔、服部宏行、山本謙吾、向井 清 軟部腫瘍の病理診断における免疫組織化学の新展開 第41回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会、浜松、2008年7月17,18日
 8. 樋口良太、可児 希、橋本 剛、戸田隆洋、中村文彦、松浦良徳、服部克哉、須田浩晃、太田昭彦、剛崎寛徳、黒田雅彦 I p型ポリープから発育伸展した直腸粘液癌の1例 早期胃癌研究会、東京、2008年6月18日
 9. 鈴木理英子、及川恒輔、高梨正勝、黒田雅彦、向井 清 粘液型脂肪肉腫とPRG4の各スプライシングバリエーションとの関わり 第97回日本病理学会、石川県、2008年5月15-17日
 10. 及川恒輔、高梨正勝、黒田雅彦、向井 清 粘液型及び円形細胞型脂肪肉腫におけるTLS-CHOP キメラ癌タンパク質の癌細胞増殖制御機構 第97回日本病理学会、石川県、2008年5月15-17日
 11. 向井 清、黒田雅彦 特別発言 研究費申請書の書き方のポイント 第97回日本病理学会、石川県、2008年5月15-17日
 12. Watanabe T, Kuroda M, Gotoh N. FRS2beta adaptor is a novel tumor suppressor for breast cancer by attenuating ErbB signaling. San Diego, USA. AACR, Annual meeting April 12-16, 2008

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

- ①関節炎治療及び予防剤、特願 2007-233094 号
- 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

国際特許出願：2008 年 3 月 24 日 PCT/JP2008/055468

発明者：後藤典子、黒田雅彦

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. 実用新案登録

なし。

3. その他

システム生物学的方法論による癌のバイオマーカー及び分子標的の探策
(H19-3次がん-一般012)に関する研究

分担研究者 宮野 悟 東京大学医科学研究所 DNA情報解析分野 教授

A. 研究目的

システム生物学的方法論による癌のバイオマーカー及び分子標的の探索のための、バイオインフォマティクス技術を開発することを目的とする。

B. 研究方法

癌関連パスウェイの数理モデル化とシミュレーションによるシステム解析をシステム生物学のためのモデル構築シミュレーションソフトウェア Cell Illustrator を用いて行う。また、本研究で取得する EGF 及びイレッサ処理した細胞のマイクロアレイによる時系列遺伝子発現解析データから 1000 個オーダーの遺伝子を選別し、それらの遺伝子群に対して、状態空間モデルや自己回帰モデルにより遺伝子制御ネットワークをヒトゲノム解析センターのスーパーコンピュータで計算する。

(倫理面への配慮)

該当なし

C. 研究結果

文献情報から EGFR パスウェイのシミュレーションモデルを Cell Illustrator を用いて構築した。この基本モデルに基づき、Gefitinib を投与した場合のパスウェイモデルを統合し、EGF 刺激と Gefitinib 刺激を組み合わせた SAEC の細胞に対する、文献に基づくゴールドスタンダードモデルをほぼ完成した。さらに EGF 刺激及びイレッサ処理後の時系列遺伝子発現データに対して、統計的時系列モデルである状態空間モデルを用いて、異なる細胞株間や、薬剤投与条件に差のある細胞間の遺伝子制御システムの差異に関わる遺伝子群を、モデルからの予測と、観測結果の差異から抽出する方式を構築し、SAEC に EGF を投与した場合と、EGF および Gefitinib を投与した場合の時系列マイクロアレイデータに適用することにより、薬剤投与により制御関係に変異が生じた遺伝子群を抽出した。

D. 考察

約 270 のエンティティ (mRNA やタンパク質など) からなるゴールドスタンダードモデルに含まれている mRNA と本研究で計測したマイクロアレイによる mRNA 発現データの比較が可能となった。このシミュレーションモデ

ル中で、マイクロアレイによって計測されている mRNA は 38 個であり、その多くが制御の末端に位置おり、シミュレーション結果とは一致しない部分が見られている。これは文献情報に基づくモデルが不十分であると考えられる。データ同化技術によりこのモデルを精緻化するためには、観測されているエンティティの数を増やす必要があり、この問題は、タンパク質の発現の時系列情報を取得することにより解決できると考えている。状態空間モデルを用いた方式で抽出したシステムの違いに関わる遺伝子群は、EGFR シグナル伝達系に強く影響を受け、肺がんのシステムの変異に関わる遺伝子群であることが期待された。実際、肺がん患者の発現データに適用したところ、予後予測に対して有効であることがわかった。今後、この方式をゴールドスタンダードモデルと合わせて活用すれば、薬剤感受性の異なる肺がん細胞から取られた遺伝子発現時系列データから、新規薬剤標的の探索に関わる遺伝子群を見つけることができると考えている。

E. 結論

本研究で開発したバイオインフォマティクス技術が、バイオマーカー及び分子標的探索に有効であることが実証された。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamaguchi, R., Imoto, S., Yamauchi, M., Nagasaki, M., Yoshida, R., Shimamura, T., Hatanaka, Y., Ueno, K., Higuchi, T., Gotoh, N., Miyano, S. Predicting differences in gene regulatory systems by state space models. *Genome Informatics*. 21:101-113, 2008.
2. Nagasaki, M., Saito, A., Chen, L., Jeong, E., Miyano, S. Systematic reconstruction of TRANSPATH data into Cell System Markup Language. *BMC Systems Biology*. 2:53, 2008.
3. Kojima, K., Fujita, A., Shimamura, T., Imoto, S., Miyano, S. Estimation of nonlinear gene regulatory networks via L1 regularized NVAR from time series gene expression data. *Genome Informatics*. 20:37-51, 2008.
4. Shimamura, T., Imoto, S., Yamaguchi, R., Fujita, A., Nagasaki, M., Miyano, S. Recursive regularization for inferring gene networks from time-course gene expression profiles. *BMC Systems Biology*. In press.
5. Fujita, A., Gomes, L.R., Sato, J.R., Yamaguchi, R., Thomaz, C.E., Sogayar, M.C., Miyano, S. Multivariate gene expression analysis reveals functional

- connectivity changes between normal/tumoral prostates. *BMC Systems Biology*. 2:106, 2008.
6. Fujita, A., Sato, J.R., Garay-Malpartida, H.M., Sogayar, M.C., Ferreira, C.E., Miyano, S. Modeling nonlinear gene regulatory networks from time series gene expression data. *J. Bioinformatics and Computational Biology*. 6(5): 961 - 979, 2008.
 7. Yoshida, R., Nagasaki, M., Yamaguchi, R., Imoto, S., Miyano, S., Higuchi, T. Bayesian learning of biological pathways on genomic data assimilation. *Bioinformatics*. 24(22):2592-2601, 2008.

2. 学会発表

山内麻衣、山口類、長崎正朗、島村徹平、井元清哉、斉藤あゆむ、植野和子、畑中洋亮、吉田亮、樋口知之、河野隆志、横田淳、宮野悟、後藤典子
システム生物学的アプローチによる新規肺癌マーカーと分子標的の探索と解析

Biochemistry and Molecular Biology (BMB) 2008 神戸ポートアイランド
2008年12月

後藤典子、山内麻衣、山口類、長崎正朗、島村徹平、井元清哉、斉藤あゆむ、植野和子、畑中洋亮、吉田亮、樋口知之、河野隆志、横田淳、宮野悟
システム生物学的的方法論による肺癌の新規バイオマーカー及び分子標的の探索

Biochemistry and Molecular Biology (BMB) 2008 神戸ポートアイランド
2008年12月

井元清哉、山口類、島村徹平、玉田嘉紀、長崎正朗、斉藤あゆむ、植野和子、畑中洋亮、吉田亮、樋口知之、山内麻衣、後藤典子、宮野悟
バイオマーカー・分子標的探索のための動的ネットワークを予測する計算科学的方法の開発

Biochemistry and Molecular Biology (BMB) 2008 神戸ポートアイランド
2008年12月

Rui Yamaguchi, Seiya Imoto, Mai Yamauchi, Masao Nagasaki, Ryo Yoshida, Teppei Shimamura, Yosuke Hatanaka, Kazuko Ueno, Tomoyuki Higuchi, Noriko Gotoh, Satoru Miyano.

Predicting differences in gene regulatory systems by state space models
The 19th International Conference on Genome Informatics (GIW2008)
Australia 2008年12月

Shinya Tasaki¹, Masaaki Oyama¹, Masao Nagasaki¹, Hiroko Kozuka-Hata¹,
Kentaro Semba², Noriko Gotoh¹, Seisuke Hattori³, Jun-ichiro Inoue¹, Tadashi
Yamamoto¹, Satoru Miyano¹, Sumio Sugano¹

¹Institute of Medical Science, University of Tokyo, ²Waseda University,
³Kitasato University

Title: System-level analysis of EGFR signal transduction based on quantitative
temporal data of protein tyrosine phosphorylation

The 9th International Conference on Systems Biology

2008年8月23～27日

Göteborg convention centre, Göteborg, Sweden

ポスター

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許出願：2008年12月5日 特願 2008-311481

発明者：後藤典子、山内麻衣、宮野悟、井元清哉、山口類、横田淳、
河野隆志

名称：癌の予後を予測するためのバイオマーカー

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

システム生物学的的方法論による癌のバイオマーカー及び分子標的の探策 (H19-3次がん-一般012)に関する研究

分担研究者 平野 隆 東京医科大学 呼吸器甲状腺外科 准教授

A. 研究目的

喫煙者の肺癌リスクは、扁平上皮癌および小細胞癌では5から20倍、腺癌でも2から5倍といわれている。日本では腺癌の割合が多いため、肺癌全体では、発癌リスクが男性で4から5倍、女性で3倍となる。全体の傾向として、腺癌が増加傾向にあり、扁平上皮癌が減少している。腺癌の増加には、フィルター付きたばこや低タール低ニコチンたばこの発売による喫煙習慣の変化が関係している。すなわち、たばこの刺激が少なくなったために、より深く、より頻繁に吸い込むようになり、煙が肺の奥まで広い範囲に到達するようになったために、腺癌が増加したとも考えられている。

近年、喫煙が関与していないと考えられる肺癌が増加傾向にあることが日本のみでなく欧米でも言われている。その原因としては喫煙による発癌とは別の発癌課程が関与しているのではないかとみられる。その発癌課程を明らかにすれば、予防を行えるのではないかと期待されるとともに、予防のみならず新しい治療の開発にも寄与するものと考えられ、大変重要な研究であると考えられる。非喫煙女性と喫煙女性の肺癌遺伝子変化を解析し、非喫煙女性に特異的な発癌過程を解析することを試みることにした。

チロシンキナーゼ阻害剤は東洋人の非喫煙女性の肺腺癌に効果が高く、分子生物学的解析によりチロシンキナーゼ阻害剤の抗腫瘍効果が認められる多くの腫瘍でEGFR遺伝子の変異が認められることが知られるようになった。しかし、なぜ東洋人の非喫煙者に多いのかは知られていない。当研究では非喫煙女性の遺伝子変化を解析することで新しい治療法の開発に結びつく所見が得られないか検討する。

また、チロシンキナーゼ阻害剤が影響を与えるリン酸化の経路上にある蛋白質群の解析(脱リン酸化される蛋白質のプロテオーム解析)は主作用及び副作用の詳細な機序解明に重要と考える。そこでプロテオミクスの手技を応用し、EGFR遺伝子変異があることがすでに知られている肺腺癌培養細胞PC9を用いた検討を行うことにした。

B. 研究方法

1. 肺癌臨床検体を用いたマイクロアレイ法(MAC Array法)により解析
病理学的診断に影響を及ぼさない腫瘍部分を凍結標本とし、残りをホルマリン固定する。DNA(遺伝子)や、その産物であるRNAや蛋白質を抽出する。DNAの抽出後MACアレイにて遺伝子異常のパターンを検証する。マイクロ

アレイでは、ハイブリダイゼーションの工程は、結果を大きく左右するため。MAUI ハイブリダイゼーションシステムを用いてハイブリダイゼーションを行う。完成したスライドは、DNA マイクロアレイキャナー (GenePix) を用いて読み取り、専用のコンピュータソフトを用いて詳細な検討を行う。喫煙女性の腺癌症例と非喫煙女性の腺癌症例、またそれぞれの男性症例をそれぞれ MAC アレイにて測定し、それぞれの発癌に関与している遺伝子異常の違いを検討する。

MAC Array 実験の流れ

癌組織からの DNA 採取 : THE PUREGENE DNA Isolation Kit (Gentra 社)



Cy3-dCTP、Cy5-dCTP (Amersham Biosciences 社) で Sample DNA と Reference DNA (Human Genomic DNA: Promega 社) をラベリング (必要 DNA 量 $1 \mu\text{g} \sim 2 \mu\text{g}$)



ラベリングされた DNA の精製 : BioPrime Array CGH Genomic Labeling System (Invitrogen 社)



ハイブリダイゼーション : MACArray Karyo 4000 および MAC Array Universal Kit Reagent Components for MAC Array Karyo 4000 (Macrogen 社)



Washing



スキャニング : Gene Pix 4100A (インターメディカル社)



分析

2. 肺腺癌培養細胞 PC9 のチロシンキナーゼ阻害薬によるリン酸化蛋白質の発現変化

PC9 肺腺癌培養細胞株は exon 19 の欠損株であり、チロシンキナーゼ阻害剤の感受性が非常に高いことが知られている。PC9 肺腺癌培養細胞株を gefitinib 処理・EGF 刺激し、発現するリン酸化蛋白質の変化を以下の 2 つの方法で検出することを試みた。

- ① gefitinib 処理の有無によりえられた 2 サンプルに異なる蛍光色素で標識後、2 サンプルを混合し同一ゲル上で解析し 2 サンプル間の蛋白質発現量の比較を容易にした ETTAN-DIGE 法による解析。
- ② 2 次元電気泳動法後に Western blotting を施行、チロシンリン酸化含有

蛋白質を認識する抗体で検出される蛋白質スポットを検出する方法で、gefitinib 処理により検出されなくなる蛋白質スポットの解析。

以上の2通りの解析で検出された2次元電気泳動ゲル上のスポットは切り出され、質量分析法によって蛋白質分子の同定を試みた。

(倫理面への配慮)

臨床検体に関しては文書によるインフォームドコンセントが得られた症例のみを解析対象とした。

C. 研究成果

1. MAC Array 法による肺癌遺伝子解析

喫煙者に特異的な発現低下は、染色体 7,9,11 や 18 などに認められた。一方で、喫煙者に特異的な発現増加は、染色体 3,5,15,18 および 20 に認められた。

2. 肺腺癌培養細胞 PC9 のチロシンキナーゼ阻害薬によるリン酸化蛋白質の発現変化

ETTAN-DIGE 法による解析で gefitinib 処理により発現低下する 2次元電気泳動ゲル上の 11 スポットを検出したことは昨年報告した。さらに抗チロシンリン酸化含有蛋白質抗体を用いた Western blotting 法では gefitinib 処理によりチロシンリン酸化蛋白質が発現低下した 21 スポットを検出した。

両方の解析で共通して発現低下が認められたスポットを質量分析法で解析し、Ezrin, Lamin A/C を同定した。さらに抗チロシンリン酸化含有蛋白質抗体による Western blotting 法の解析結果に基づき発現が減少するとして検出されたスポットの質量分析法による解析では Radixin, Moesin 分子も同定された。

D. 考察

- ① 非喫煙者に特異的な発癌過程が存在し、非喫煙者と喫煙者間では、異なる遺伝子発現パターンが存在することが示唆された。
- ② Ezrin および Radixin, Moesin は非常に構造が類似した細胞膜とアクチンフィラメントを架橋する蛋白質群 (ERM Actin-binding proteins) として知られている。微絨毛や細胞接着部位に局在し、細胞の増殖・分化・運動能・細胞間接着などの機能に関わる蛋白質と考えられている。がん細胞では浸潤や転移の引き金となる上皮間葉転換と関わり、癌の進展に関与することが示唆されている蛋白質群である。Ezrin は A431 細胞を EGF 刺激することで 146 番目と 354 番目のチロシン残基のリン酸化が亢進することが知られているが、EGFR の変異を有する肺腺癌細胞を用い、

チロシンキナーゼ阻害剤処理でリン酸化 Ezrin の脱リン酸化の亢進を示したのは知りえた限りでは本報告が初めてと考えている。また、lamin A/C は核膜の裏打ち蛋白質であり、中間径フィラメントに属する。核の形や大きさを決め、核クロマチンとの結合など重要な機能が推測されているが、その機能の詳細は分かっていない。Lamin A/C をコードする遺伝子 (LMNA) の異常はその異常部位によって、骨格筋・心筋・脂肪細胞などの「細胞死」を特徴とした多彩な臨床症状が引き起こすことが知られている (Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィー症など)。この様な蛋白質群のチロシンキナーゼ阻害薬による脱リン酸化の亢進はその抗腫瘍効果・副作用における作用機序と関わっていることが強く推測される。

E. 結論

肺癌では、非喫煙者に腺癌が増加しているが、その発癌過程では、従来の発癌過程と異なったメカニズムが存在すると考えられた。より詳細な検討が必要とされるが、いくつかの候補が挙げられるものと期待される。

チロシンキナーゼ阻害薬の作用により細胞膜とアクチンフィラメントを架橋する蛋白質群 (ERM Actin-binding proteins: Ezrin, Radixin, Moesin) および核膜裏打ち蛋白質で中間径フィラメントに分類される lamin A/C の脱リン酸化を確認した。チロシンキナーゼ阻害薬による脱リン酸化蛋白質の解析により、その薬理作用の理解が進み、この薬剤の適応症例の選択や副作用発現の回避さらには耐性機所の解明が進むものと期待する。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Maeda J, Hirano T, Ogiwara A, Akimoto S, Kawakami T, Fukui Y, Oka T, Gong Y, Guo R, Inada H, Nawa K, Kojika M, Suga Y, Ohira T, Mukai K, Kato H.

Proteomic analysis of stage I primary lung adenocarcinoma aimed at individualisation of postoperative therapy. *British Journal of Cancer* 98(3): 596-603, 2008

2. Suga Y, Miyajima K, Oikawa T, Maeda J, Usuda J, Kajiwara N, Ohira T, Uchida O, Tsuboi M, Hirano T, Kato H, Ikeda N Quantitative p16 and ESR1 methylation in the peripheral blood of patients with non-small cell lung cancer. *Oncology Reports* 20(5): 1137-1142, 2008

3. Akata S, Kajiwara N, Park J, Yoshimura M, Kakizaki D, Abe K, Hirano T,

- Ohira T, Tsuboi M, Kato H.
Evaluation of chest wall invasion by lung cancer using respiratory dynamic MRI. *J Med Imaging Radiat Oncol* 52(1): 36-39, 2008
4. Suga Y, Miyajima K, Oikawa T, Maeda J, Usuda J, Ohira T, Tsuboi M, Hirano T, Ikeda N, Kato H
Usefulness of detection of p16 promoter methylation of tumor suppressor genes in blood DNA from non-small cell lung cancer patients using real-time PCR. *J Tokyo Med Univ* 66(2): 238-244, 2008
5. Honda H, Ikeda N, Iwasaki K, Ohira T, Serizawa H, Kato H,
Sputum screening using high resolution image cytometry
J Tokyo Med Univ 66(4): 547-555, 2008
6. 片場寛明、平野 隆、きょう雲波、果 然、前田純一、小鹿雅和、中島紀夫、及川武史、大平達夫、坪井正博、加藤治文
非小細胞肺癌における術後化学療法の効果予測を目指したバイオマーカー(Reticulocalbin)の評価
東京医科大学雑誌 66(2): 204-211, 2008
7. 及川武史、大平達夫、白田実男、菅 泰博、中嶋英治、西條天基、坪井正博、平野 隆、杉本芳一*、加藤治文
非小細胞肺癌患者における免疫染色法を用いた Breast Cancer-resistance Protein の発現と Gefitinib の治療効果
東京医科大学雑誌 66(2): 224-230, 2008
8. 稲田秀洋、野村将春、桑島由佳、坂田義詞、名和公敏、前田純一、宮島邦治、大平達夫、坪井正博、平野 隆、加藤治文
肺腺癌における Epidermal Growth Factor Receptor(EGFR)と Estrogen Receptor β (ER β)に関する検討
東京医科大学雑誌 66(3): 332-339, 2008
9. 坂田義詞、大平達夫、名和公敏、稲田秀洋、前田純一、西條天基、本多英俊、垣花昌俊、中嶋英治、野村将春、坪井正博、池田徳彦、平野 隆、加藤治文
免疫染色法による EGFR 遺伝子変異(L858R)の検出についての検討
東京医科大学雑誌 66(3): 360-367, 2008
10. 名和公敏、垣花昌俊、坂田義詞、前田純一、本多英俊、中嶋英治、野

村将春、大平達夫、坪井正博、池田徳彦、平野 隆、加藤治文
非小細胞肺癌における eIF-4E, VEGF, survivin の発現と臨床意義
東京医科大学雑誌 66(3): 368-379, 2008

2. 学会発表

Usuda J, Honda H, Ichinose S, Ishizumi T, Inoue T, Maehara S, Kajiwara N, Miyajima K, Uchida O, Ohira T, Tsuboi M, Hirano T, Furukawa K, Okunaka T, Ikeda N, Kato H, Photodynamic medicine for lung cancers. The 15th World Congress for Bronchology (WCB), Tokyo, Apr.1.2008

Nagase S, Tsuboi M, Saijo T, Honda H, Usuda J, Hayashi A, Ohira T, Ikeda N, Hirano T, Kato H, Examination of optical coherence tomography findings before photodynamic therapy in the central type early lung cancers, The 15th World Congress for Bronchology (WCB), Tokyo, Apr.1.2008

Saji H, Inoue T, Tsuboi M, Miyajima K, Usuda J, Kajiwara N, Uchida O, Ohira T, Hirano T, Ikeda N, Kato H, Significance of real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial Needle Aspiration for mediastinal and hilar lymph node with peripheral small lung cancer, The 15th World Congress for Bronchology (WCB), Tokyo, Mar.31.2008

Suga Y, Usuda J, Miyajima K, Ohira T, Kato H, A case of nonresectable adenoid cystic carcinoma being obtained complete response with concurrent chemoradiotherapy, The 15th World Congress for Bronchology (WCB), Tokyo, Apr.1.2008

Kakihana M, Taira T, Sakata Y, Ichinose S, Nakajima E, Tracheobronchial foreign bodies, 8 cases management in children and adults, The 15th World Congress for Bronchology (WCB), Tokyo, Apr.1.2008

A case of endobronchial metaplastic bone, Ishizumi T, Usuda J, Ichinose S, Maehara S, Kajiwara N, Uchida O, Ohira T, Tsuboi M, Hirano T, Matsubayashi J, Mukai K, Kato H, 2008.4.1. The 15th World Congress for Bronchology (WCB), Tokyo, Apr.1.2008

Kajiwara N, Taira T, Ishizumi T, Kakihana M, Honda H, Uchida O, Ohira T, Tsuboi M, Hirano T, Kato H, Strategy of interventional bronchology for bronchial

tumor, The 15th World Congress for Bronchology (WCB), Tokyo, Apr.1.2008

Uchida O, Sakata Y, Kakihana M, Nakajima E, Miyajima K, Kajiwara N, Ohira T, Tsuboi M, Hirano T, Kato H, Met-RANTES ameliorates fibrous airway obliteration and decreases ERK expression in a murine model of bronchiolitis obliterans, The 15th World Congress for Bronchology (WCB), Tokyo, Apr.1.2008

Miyajima K, Saji H, Kajiwara N, Tsutsui H, Uchida O, Ohira T, Tsuboi M, Hirano T, Kato H, Gazdar Adi F, Aberrant methylation of RASSF1A in small-sized lung adenocarcinoma and its relationship to clinicopathological features. The 15th World Congress for Bronchology (WCB), Tokyo, Apr.1.2008

Taira M, Kajiwara N, Kimura M, Hayashi H, Suzaki A, Miyajima K, Uchida O, Ohira T, Tsuboi M, Hirano T, Kato H, Control of chronic rejection symptoms by suppression RANTES, The 15th World Congress for Bronchology (WCB), Tokyo, Apr.1.2008

Nishimura T, Nomura M, Nakano T, Endo H, Ebisawa M, Nishiyama R, Yagura K, Fujii K, Bando Y, Ando S, Hunter C, Doeiz R, Yoshida K, Hirano T, Mukai K, Kato H, Protein assessment upon premetastatic niches of NSCLC by both FFPE direct tissue proteomics and SRM MS-based validation assay. American Association for Cancer Research (AACR), San Diego, Apr.15.2008

Saji H, Imai K, Shimada Y, Usuda J, Miyajima K, Ohira T, Tsuboi M, Hirano T, Kato H. The influence of photodynamic therapy using an amphiphilic photosensitizer, ATX-S10 (Na) on apoptosis in murine melanoma and colon carcinoma, American Association for Cancer Research (AACR), San Diego, Apr.16.2008

Inada H, Nomura M, Li L, Kuwajima Y, Ohira T, Hirano T, Feng Z, Mukai K, Gazdar AF, Kato H. Estrogen receptors and mutations of epidermal growth factor receptors in adenocarcinoma of lung. 2008.4.16. American Association for Cancer Research(AACR),San Diego, Apr.16.2008

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	出願年月日	国内・外国の別
手術後の予後 を推定する方法 及び診断キット	福井陽 介 荻原淳 秋元信 吾 川上隆 雄 平野隆 前田純 一 加藤治 文	(株)メ ディカ ル・プロ テオスコ ープ	特許 特願 2007-2711 39 PCT/JP2008/0692 89	2007/10/1 8	外国

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

Ⅲ.研究成果の刊行に関する一覧表

後藤 典子

論文発表

Kameda, Y., Ito, M., Nishimaki, T. and Gotoh, N.: FRS2alpha is required for the separation, migration, and survival of pharyngeal-endoderm derived organs including thyroid, ultimobranchial body, parathyroid, and thymus. *Dev. Dyn.*, 238, 503-513, 2009.

Yamauchi, M., and Gotoh, N.: Molecular mechanisms determining efficacy of EGF receptor-specific tyrosine kinase inhibitors help to identify biomarker candidates. *Biomarkers in Medicine*, 3, 139-151, 2009.

Minegishi, Y., and Gotoh, N.: Frs2beta. *UCSD-Nature Molecule Pages* doi:10.1038/mp.a004122.01, 2009, in press.

Minegishi, Y., Iwanari, H., Mochizuki, Y., Horii, T., Hoshino, T., Kodama, T., Hamakubo, T. and Gotoh, N.: Prominent expression of FRS2 β protein in neural cells and its association with intracellular vesicles. *FEBS lett.*, 583, 807-814, 2009.

Sato T. and Gotoh, N.: The FRS2 family of docking/scaffold adaptor proteins as therapeutic targets of cancer treatment. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, in press.

Sato, T. and Gotoh, N.: Frs2alpha. *UCSD-Nature Molecule Pages*, doi:10.1038/mp.a000967.01, 2009, in press.

Gotoh, N.: Control of stemness by fibroblast growth factor signaling in stem cells and cancer stem cells. *Current Stem Cell Research & Therapy*, 4, 9-15, 2009.

Gotoh, N.: Feedback inhibitors of epidermal growth factor receptor signaling pathways. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 41, 511-515, 2009.

Yamaguchi, R., Imoto, S., Yamauchi, M., Nagasaki, M., Yoshida, R., Shimamura, T., Hatanaka, Y., Ueno, K., Higuchi, T., Gotoh, N. and Miyano, S.: Predicting differences in gene regulatory systems by state space models. *Genome Informatics*, 21, 101-113, 2008.

Gotoh, N.: Regulation of growth factor signaling by FRS2 family docking/scaffold adaptor proteins. *Cancer Sci.*, 99, p1319, 2008.

Kameda, Y., Ito, M., Nishimaki T. and Gotoh, N.: FRS2 $\alpha^{2F/2F}$ mutant mice lack the carotid body and exhibit sympathetic ganglia and carotid sinus nerve abnormalities. *Dev. Biol.*, 314, 236-247, 2008.

Gotoh, N. and Tsuchida, N.: Membrane-linked docking protein. *Encyclopedia of Cancer, 2nd Edition, Springer, Heidelberg, Germany, July 4, 2008.*

河野 隆志

論文発表

Nakanishi H, Matsumoto S, Iwakawa R, Kohno T. Suzuki K, Tsuta K, Matsuno Y, Noguchi M, Shimizu E, Yokota J. Whole Genome Comparison of Allelic Imbalance between Noninvasive and Invasive Small-Sized Lung Adenocarcinomas. *Cancer Res.* 69: 1615-1623, 2009.

Sraishi K, Kohno T. Kunitoh H, Watanabe S, Goto K, Nishiwaki Y, Shimada Y, Hirose H, Saito I, Kuchiba A, Yamamoto S, Yokota J. Contribution of Nicotine Acetylcholine Receptor Polymorphisms to Lung Cancer Risk in a Smoking -independent Manner in the Japanese. *Carcinogenesis.* 2009 30(1): 65-70.

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.* 14(12):3746-3753, 2008.

Ogiwara H, Kohno T. Nakanishi H, Nagayama K, Sato M, Yokota J. Unbalanced translocation, a major chromosome alteration causing loss of heterozygosity in human lung cancer. *Oncogene.* 27:4788-4797, 2008.

Kohno T. Kunitoh H, Suzuki K, Yamamoto S, Kuchiba A, Matsuno Y, Yanagitani N, Yokota J. Association of KRAS polymorphisms with risk for

lung adenocarcinoma accompanied by atypical adenomatous hyperplasias. *Carcinogenesis*, 29:957-963, 2008.

黒田雅彦
論文発表

Takeuchi A, Takeuchi M, Oikawa K, Sonoda K, Usui M, Okunuki Y, Takeda A, Yuji Oshima Y, Yoshida Y, Usui M, Goto H, Kuroda M. Dioxin promotes vascular endothelial growth factor (VEGF) production in the retina and enhances choroidal neovascularization. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* in press

Takanashi M, Oikawa K, Sudo K, Tanaka M, Fujita K, Kasper R, Matsuzaki M, Kuroda M. Therapeutic silencing of an endogenous gene by the siRNA cream in an arthritis model mouse. *Gene Therapy*, in press.

Takanashi M, Oikawa K, Fujita K, Kudo M, Kinoshita M, Kuroda M. HP1 α epigenetically regulates cell differentiation and exhibits potential as a therapeutic target for various types of cancers. *Am J Pathol*, 174: 309-316, 2009.

Matsubayashi J, Takanashi M, Oikawa K, Mingli Xu, Mukai K, Kuroda M, Mukai K. Expression of G-protein-coupled receptor kinase 4 is associated with breast cancer tumorigenesis. *J Pathol*, 216: 317-327, 2008.

Oikawa K, Akiyoshi A, Tanaka M, Takanashi M, Nishi H, Isaka K, Kiseki H, Idei T, Tsukahara Y, Hashimura N, Mukai K, Kuroda M. Expression of various types of alternatively spliced WAPL transcripts in human cervical epithelia. *Gene*, 423:57-62, 2008.

Oikawa K, Yoshida K, Takanashi M, Tanabe H, Kiyuna T, Ogura M, Saito A, Umezawa A, Kuroda M. Dioxin interferes in chromosomal positioning through the aryl hydrocarbon receptor. *Biochem Biophys Res Commun*, 374:361-364, 2008.

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.

宮野 悟

論文発表

Yamaguchi, R., Imoto, S., Yamauchi, M., Nagasaki, M., Yoshida, R., Shimamura, T., Hatanaka, Y., Ueno, K., Higuchi, T., Gotoh, N., Miyano, S. Predicting differences in gene regulatory systems by state space models. *Genome Informatics*. 21:101-113, 2008.

Nagasaki, M., Saito, A., Chen, L., Jeong, E., Miyano, S. Systematic reconstruction of TRANSPATH data into Cell System Markup Language. *BMC Systems Biology*. 2:53, 2008.

Kojima, K., Fujita, A., Shimamura, T., Imoto, S., Miyano, S. Estimation of nonlinear gene regulatory networks via L1 regularized NVAR from time series gene expression data. *Genome Informatics*. 20:37-51, 2008.

Shimamura, T., Imoto, S., Yamaguchi, R., Fujita, A., Nagasaki, M., Miyano, S. Recursive regularization for inferring gene networks from time-course gene expression profiles. *BMC Systems Biology*. In press.

Fujita, A., Gomes, L.R., Sato, J.R., Yamaguchi, R., Thomaz, C.E., Sogayar, M.C., Miyano, S. Multivariate gene expression analysis reveals functional connectivity changes between normal/tumoral prostates. *BMC Systems Biology*. 2:106, 2008.

Fujita, A., Sato, J.R., Garay-Malpartida, H.M., Sogayar, M.C., Ferreira, C.E., Miyano, S. Modeling nonlinear gene regulatory networks from time series gene expression data. *J. Bioinformatics and Computational Biology*. 6(5): 961 - 979, 2008.

Yoshida, R., Nagasaki, M., Yamaguchi, R., Imoto, S., Miyano, S., Higuchi, T. Bayesian learning of biological pathways on genomic data assimilation. *Bioinformatics*. 24(22):2592-2601, 2008.

平野 隆

論文発表

Maeda J, Hirano T., Ogiwara A, Akimoto S, Kawakami T, Fukui Y, Oka T, Gong Y, Guo R, Inada H, Nawa K, Kojika M, Suga Y, Ohira T, Mukai K, Kato H.

Proteomic analysis of stage I primary lung adenocarcinoma aimed at individualisation of postoperative therapy. *British Journal of Cancer* 98(3): 596-603, 2008

Suga Y, Miyajima K, Oikawa T, Maeda J, Usuda J, Kajiwara N, Ohira T, Uchida O, Tsuboi M, Hirano T, Kato H, Ikeda N Quantitative p16 and ESRI methylation in the peripheral blood of patients with non-small cell lung cancer. *Oncology Reports* 20(5): 1137-1142, 2008

Akata S, Kajiwara N, Park J, Yoshimura M, Kakizaki D, Abe K, Hirano T, Ohira T, Tsuboi M, Kato H.
Evaluation of chest wall invasion by lung cancer using respiratory dynamic MRI. *J Med Imaging Radiat Oncol* 52(1): 36-39, 2008

Suga Y, Miyajima K, Oikawa T, Maeda J, Usuda J, Ohira T, Tsuboi M, Hirano T, Ikeda N, Kato H
Usefulness of detection of p16 promoter methylation of tumor suppressor genes in blood DNA from non-small cell lung cancer patients using real-time PCR. *J Tokyo Med Univ* 66(2): 238-244, 2008

Honda H, Ikeda N, Iwasaki K, Ohira T, Serizawa H, Kato H,
Sputum screening using high resolution image cytometry
J Tokyo Med Univ 66(4): 547-555, 2008

片場寛明、平野 隆、きょう雲波、果 然、前田純一、小鹿雅和、中島紀夫、及川武史、大平達夫、坪井正博、加藤治文
非小細胞肺癌における術後化学療法の効果予測を目指したバイオマーカー(Reticulocalbin)の評価
東京医科大学雑誌 66(2): 204-211, 2008

及川武史、大平達夫、白田実男、菅 泰博、中嶋英治、西條天基、坪井正博、平野 隆、杉本芳一*、加藤治文
非小細胞肺癌患者における免疫染色法を用いた Breast Cancer-resistance Protein の発現と Gefitinib の治療効果
東京医科大学雑誌 66(2): 224-230, 2008

稲田秀洋、野村将春、桑島由佳、坂田義詞、名和公敏、前田純一、宮島邦治、大平達夫、坪井正博、平野 隆、加藤治文

肺腺癌における Epidermal Growth Factor Receptor(EGFR)と Estrogen Receptor β (ER β)に関する検討

東京医科大学雑誌 66(3): 332-339, 2008

坂田義詞、大平達夫、名和公敏、稲田秀洋、前田純一、西條天基、本多英俊、垣花昌俊、中嶋英治、野村将春、坪井正博、池田徳彦、平野 隆、加藤治文

免疫染色法による EGFR 遺伝子変異(L858R)の検出についての検討

名和公敏、垣花昌俊、坂田義詞、前田純一、本多英俊、中嶋英治、野村将春、大平達夫、坪井正博、池田徳彦、平野 隆、加藤治文

非小細胞肺癌における eIF-4E, VEGF, survivin の発現と臨床意義

東京医科大学雑誌 66(3): 368-379, 2008