

別添1

厚生労働科学研究費補助金

第3次総合戦略研究事業

網羅的なゲノム異常解析に基づく多段階発がん過程並びに臨床病態の分子基盤の解明と
その臨床応用に関する研究

平成19年度～21年度 総合研究報告書

研究代表者 横田 淳

平成22(2010)年 5月

研究報告書目次

目 次

I. 総合研究報告

網羅的なゲノム異常解析に基づく多段階発がん過程並びに臨床病態の分子基盤の解明と
その臨床応用に関する研究
横田 淳

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

III. 研究成果の刊行物・別刷

総合研究報告書

網羅的なゲノム異常解析に基づく多段階発がん過程並びに臨床病態の分子基盤の解明と
その臨床応用に関する研究

研究代表者 横田 淳 国立がん研究センター研究所生物学部・部長

研究要旨

LKB1の変異・欠失が肺がん細胞株の約30%に起こり、KRAS変異と共存することが多いことを見出した。肺腺がん検体では、男性喫煙者のみに変異が検出され、組織学的には低分化型で有意に多かった。LKB1遺伝子と同じ19番染色体短腕に存在するBRG1遺伝子も肺がんで高頻度に失活していることを見出した。p16遺伝子のホモ欠失は発がんの早期に起こり、喫煙が主要因ではないことが分かった。肺がんで高頻度にホモ欠失している遺伝子として同定したPTPRD遺伝子は変異もあり、強力ながん抑制遺伝子候補と考えられた。新規肺腺がん感受性遺伝子HLA-DQA1を同定し、TERTの多型との組み合わせで、個々人の肺がんリスクを推定できる可能性を示した。肺腺がんの術後再発予後を規定する遺伝子としてMYCを同定した。肺がん・胃がん・膵がん・胆道がんにおける網羅的なゲノム異常解析と発現解析や機能スクリーニング系を組み合わせることで、新たながん関連遺伝子として、KEAP1、NRF2、SMURF1、PHLDA3、DEK等を同定した。包括的なリシークエンス解析を行い、低分化胃がん・膵がんにおけるキナーゼ遺伝子変異の全体像を明らかにした。独自に開発したDNAメチル化のスクリーニング法を用いて神経芽腫で高頻度にメチル化している候補がん抑制遺伝子Prostaglandin D2受容体遺伝子(PTGDR)とProstaglandin E受容体2型遺伝子(PTGER2)を同定した。甲状腺未分化がんの遺伝子増幅標的としてDUPC26とITCHを同定した。CpG islandのメチル化スクリーニング法で口腔がんにおいて抑制遺伝子型miR-137とmiR-193aを、肝細胞がんにおいて抑制遺伝子型miR-124とmiR-203を同定した。小児急性リンパ性白血病のゲノム解析により、9番染色体短腕に存在するPAX5遺伝子が転座によって種々の遺伝子と融合遺伝子を形成していることを見出した。PAX5融合遺伝子はドミナントネガティブに作用して正常のB細胞の分化を抑制することによって小児ALLの発症に重要な役割を担っていることが示唆された。MDS関連疾患のゲノム解析により、11番染色体長腕に集積する片親性二倍体の領域の標的遺伝子としてCBLを同定した。変異CBLは、正常CBLの非存在下において種々のサイトカインに対する造血前駆細胞の感受性を増強し、このことが病態に関与していることが示唆された。CADM1が、肺がんなどの上皮性腫瘍ではがん抑制蛋白質、ATLでは浸潤促進因子として相反する機能を示すことを明らかにした。ATLでは、白血病特異的な転写因子異常と同時に、固形がんで見られる情報伝達系異常が存在することを見出し、これらの異常を踏まえた治療法の開発が必要であることを示した。子宮頸がん、上皮性卵巣がん、舌がんのin vitro多段階発がんモデルを作製し、発がん機構の解析を進めた。膵がん、大腸がんモデル作製のため、膵管上皮細胞、大腸上皮細胞を不活化した。

研究分担者

1. 横田 淳 国立がん研究センター研究所 部長
2. 清野 透 国立がん研究センター研究所 部長
3. 柴田 龍弘 国立がん研究センター研究所 室長
4. 稲澤 譲治 東京医科歯科大学 教授
5. 村上 善則 東京大学医科学研究所 教授
6. 森下 和広 宮崎大学医学部 教授
7. 小川 誠司 東京大学医学部 特任准教授

A. 研究目的

本研究の目的は、多段階発がん過程および多様性のあるがんの臨床病態を、がん細胞内に蓄積しているゲノム異常との対応で把握し、個々のがんに適した治療法を提

供する個別医療・予知医療の実現へ向けて、がんの分子診断や分子標的療法に有用な新たな情報を集約することである。がんは細胞内に遺伝子異常が蓄積することにより発生、進展していく疾患なので、がんの罹患率・死亡率を減少させるためには、ゲノム異常を中心とした発がんの分子基盤を明らかにし、得られた情報を臨床へ導入していく必要がある。

近年、一部のがんでは、がんの分子情報に基づいた診断法や治療法の開発により、予後の改善が見られてきた。しかし、まだ多くのがんでは、がんの特性である浸潤・転移や増殖、脱分化、ゲノム不安定性などの機構に関して、がん細胞内に蓄積している遺伝子異常との対応では把握されておらず、治療の標的となる特定の分子も同定されていない。一方、ヒトゲノムの配列や多型に関する

情報も充実してきており、ゲノム網羅的な遺伝子の解析技術が急速に進歩している。また、ヒト不死化上皮細胞や各種幹細胞など、細胞生物学的な解析技術も進歩が目覚ましい状況にある。そんな背景の中、ヒトがんにおけるゲノム異常に関して、全ゲノムに亘って網羅的に解析することが必須であると世界的にも認識され、我が国でも申請者や研究分担者等らのグループを中心に積極的にゲノム研究が展開されてきた。本研究班は、国内でリーダーシップを取るがんゲノムの研究者を中心に構成し、情報、技術、材料など、すべてにおいて、世界に先駆けた研究を展開できる体制を整えている。また、ヒト細胞を用いた細胞生物学的解析や新規がん関連遺伝子の単離研究においても優れた研究歴を持つ研究者を加えたことにより、本研究で同定された新たな遺伝子の機能に関しても迅速に結果を集積でき、がん細胞の特性を制御する新たな手法の開発を進めることも可能である。さらには、分子病理学研究者の参加により、がんの臨床病理学的な所見との関連性に関しても解析を進め、臨床への応用研究を展開できる体制を整えてある。本研究は、世界的にもその重要性が認識されているものの、研究の展開が遅れている分野であり、ゲノム解析、細胞不死化など、細胞がん化機構解明に重要な各分野で独自の研究歴を持つ構成研究者による飛躍的な研究の発展が望まれるものである。

本研究では、難治がんを中心に種々のがんの網羅的なゲノム異常解析を行って実際にがんの診断、治療に役立つ標的分子を同定し、がんの臨床開発へ向けた分子基盤を構築していく。第一に、高精度なゲノム解析技術を駆使して、死亡率の高い肺がん、膵がん、白血病などのゲノム異常に関して網羅的な解析を行い、がん細胞の持つゲノム異常の全容を明らかにする。また、独自に解析技術の開発も進める。第二に、高頻度にゲノム異常を起こしている遺伝子に関しては、整備された臨床検体を用いた解析から臨床病理学的所見との関連性を明らかにし、診断的有用性を検討する。第三に、正常上皮細胞やがん細胞株を用いて、細胞のがん化過程の再現とがん形質の抑制・誘導の検討を行い、ゲノム異常を起こしている遺伝子の生物学的機能とがん特性発現における分子経路を明らかにし、その制御法を追求する。第四に、これらの研究成果を統合して、がんの新たな診断法、治療法の開発に向けた研究を展開する。がんのゲノム解析に基づいて新たな分子診断法や分子標的療法の開発が進みつつある現在、ゲノム網羅的な解析によりがんのゲノム異常の全容を明らかにすることは、今後の更なる開発に向けて必須の情報である。

B. 研究方法

1. 網羅的なゲノム異常解析に基づく多段階発がん機構の解明

1) 肺がん

肺がん細胞株と様々な病期の肺がん臨床検体における LKB1 遺伝子の欠失と変異について解析し、その臨床病理学的意義や他の遺伝子異常との関連性を検討した。BRG1 遺伝子に関しては細胞株を用いて変異・欠失の解析を行った。p16 遺伝子のホモ欠失に関しては、マイク

ロダイセクションした小型肺腺がんと肺腺がんの脳転移腫瘍から DNA を抽出して MLPA 法で解析し、定量的ゲノム PCR 法でゲノムコピー数の確認を行い、免疫染色法で p16 蛋白質の発現解析を行った。

Human CGH 185-k array を用いて、肺がん細胞株を対象にゲノムコピー数の変化を解析し、100K SNP アレイを用いて検出した染色体ホモ欠失領域と合わせ、その領域内の遺伝子エクソンプライマーを用いたゲノム PCR 法で欠失遺伝子の詳細な解析を行なった。小型肺腺がんを対象としてレーザーキャプチャーダイセクション法による腫瘍細胞の採取及び DNA の抽出を行ない、10K SNP アレイを用いて染色体欠失のゲノム網羅的解析を行った。

23,206 個のマイクロサテライトマーカーを用いて肺腺がん感受性遺伝子座の探索を行った。同定された染色体領域の SNP 解析を行って標的遺伝子を同定した。同定された HLA-DQA1 遺伝子内の多型について、1,656 例の肺腺がん症例群と 1,173 例の対照例群を用いて肺腺がんへのリスクを算出した。これらの症例と対照については、TERT, CLPTM1L, CHRNA の SNP とリスクとの関連性も検討し、複数の遺伝子で規定される日本人の肺腺がんリスクを算出した。

小型肺腺がんの手術組織標本からマイクロダイセクション法による腫瘍細胞の採取及び DNA の抽出を行い、10K SNP アレイを用いて遺伝子過増幅領域の全ゲノム網羅的解析を行った。また、肺腺がん細胞株については 250K SNP アレイ解析を行い、小型腺がんにおける 10K SNP アレイのデータと併せて CNAG (Copy Number Analyzer for GeneChip) software を用いて解析し、共通して過増幅している領域と遺伝子を同定した。定量的ゲノム PCR 法で MYC 遺伝子のゲノムコピー数を算出した。病理学的病期 I 期の肺腺がんにおける MYC 遺伝子過増幅と臨床病理学的所見、他の遺伝子異常との関連性を解析した。

2) 口腔がん、肝細胞がんなどの難治がん

高精度の自作ゲノムアレイとその応用技術を確立し、これらにより各種がんのゲノムコピー数異常を体系的に解析し、がん特異的ゲノム構造異常のデータを蓄積した。特に悪性度の高い小児神経芽腫、甲状腺未分化がん、肺小細胞がん、口腔がん、肝がんなどの生命予後が不良で有効な治療法が確立されていない難治がんを研究の主たる対象とした。新規に見出された病型特異的な増幅や欠失、さらにはがん特異的 DNA メチル化などをランドマークに、新規がん関連遺伝子やマイクロ RNA を同定し、がん悪性度診断のバイオマーカーとしての有用性を検討した。同定したがん関連遺伝子の機能を解析し、その破綻によって起きるがん病態を検討した。また、ゲノムアレイによるがん個性診断システムの確立と実用化に向けての開発研究を行った。

3) 内分泌性肺がん、低分化腺がんなどの難治がん

難治がん臨床検体を用いて、レーザーマイクロダイセクションにより腫瘍細胞のみを選別し、高純度のがんゲノムバンクを構築し、ヒトゲノム全体をカバーする 4500 個の BAC クローンを搭載した高密度 BAC アレイあるいは 25 万個のオリゴプローブを搭載した高密度オリゴゲノムアレイによる網羅的な染色体コピー数異常の解析を行

った。更に多数の臨床検体を用いて、候補遺伝子あるいはキナーゼ遺伝子群について包括的な塩基解読を行った。

当該分子のゲノム異常を持つがん細胞株を用いて、細胞増殖能、造腫瘍能測定や薬剤感受性などについて検討した。免疫染色による臨床検体での発現解析を行った。

4) 小児急性リンパ性白血病(ALL)と骨髄異形成症候群(MDS)

ALL400 検体および MDS222 例検体について高密度 SNP アレイおよび独自に開発したゲノム解析プログラム CNAG/AsCNAR を用いた網羅的なゲノムコピー数異常およびアレル不均衡の解析を行った後、高頻度に異常を認めるゲノム領域について、候補遺伝子の変異解析その他により、その標的となる遺伝子の同定を行った。さらに、同定された遺伝子異常については、それらの機能的な解析を通じて、造血器腫瘍の分子メカニズムの解析を行った。

5) 成人 T 細胞白血病(ATL)

急性型 ATL 検体に対して、SKY 法による染色体分析と高密度 SNP アレイ法により、染色体切断点集中部位を同定し、さらにゲノムコピー数異常領域を絞り込み、網羅的遺伝子発現解析によりその領域に存在する遺伝子群の発現異常を同定した。同定した遺伝子群に対して in vitro における増殖、分化、アポトーシス機能解析、in vivo 遺伝子改変マウスの作製を通じて白血病発症機構を解明し、治療法の基礎開発を行った。さらに ATL の多段階発がん様式を解明するため、慢性型くすぶり型 ATL に対して SNP アレイ CGH 法、網羅的遺伝子発現解析を行い、ゲノム異常及び遺伝子発現異常の蓄積の計時経過をフォローした。最終的には HTLV-1 キャリアにおける感染細胞を用いた、これらのゲノム異常及び遺伝子発現異常を同定し、ATL 発症に至る危険度判定法の基礎開発研究を進めた。

2. 正常ヒト細胞を用いた多段階発がんの分子機構の把握

まず、ヒト正常細胞に TERT, CDK4, Cyclin D1 などの遺伝子を導入して不死化細胞を作製した。次に不死化した種々のヒト細胞に対応するがんで高頻度に見つかる異常をがん遺伝子の導入による高発現やがん抑制遺伝子の RNA 干渉法を用いた発現抑制によって再現し、造腫瘍性など様々ながん特性の発現を検討した。これまでに、子宮内膜腺上皮細胞、子宮頸部角化細胞、卵巣表層上皮細胞、舌角化細胞、膵管上皮細胞、大腸上皮細胞の不死化とがん化を行った。

3. 細胞接着分子 TSLC1/CADM1 の細胞がん化における役割に関する研究

CADM1 高発現細胞に CADM1 siRNA をトランスフェクションして発現を抑制し、形態や結合蛋白質の変化を共焦点顕微鏡解析、ウェスタン・ブロット解析により検討した。CADM1 の蛋白質結合モチーフに基づいた候補分子法と野生型マウス、遺伝子欠損マウス由来の細胞を用いた免疫沈降-質量分析解析により、CADM1 結合蛋白質を同定した。15ヶ月、18ヶ月、22ヶ月齢の Cadm1 遺伝子ホモ欠損、ヘテロ欠損、野生型マウスを解剖し、全臓器における腫瘍発生、異常の有無を肉眼的、組織学的解析により検討した。肺腫瘍については、病理解析、

ゲノム DNA, mRNA、蛋白質抽出を行い、培養細胞樹立を試みた。

(倫理面への配慮)

手術で得られたヒト正常細胞の使用は、倫理審査委員会の承認を得て、提供者に不利益の生じないよう、また、同意を確認して行っている。ヒトがん組織の使用に当たっては、「臨床研究に関する倫理指針」に従い、個人情報保護に十分に配慮し、必要に応じて倫理審査委員会の承諾を得て進めている。動物の操作は、各施設の動物倫理委員会の定める規則に基づいて、動物愛護の観点から動物の生命の尊重と苦痛を伴う実験への十分な配慮のもとに進めている。

C. 研究結果

1. 網羅的なゲノム異常解析に基づく多段階発がん機構の解明

1) 肺がん

LKB1 の変異・欠失が肺がん細胞株の約30%(21/70)に起こり、KRAS変異と共存することが多いことを明らかにした。また、肺腺がん臨床検体では、変異は男性喫煙者のみで検出され、組織学的には低分化型で有意に多かった。LKB1 と同様に第19染色体短腕に存在する BRG1/SMARCA4 遺伝子の変異・欠失は非小細胞がんの35%(13/37)、小細胞がんの5%(1/19)に検出され、変異は KRAS, LKB1, p16, p53 と共に起こっていたが、MYC 遺伝子群の増幅とは共存していなかった。以上より、第19染色体の欠失は LKB1 と BRG1 の両者を失活させる染色体異常であることが分かった。p16 遺伝子のホモ欠失は原発腫瘍の29%(8/28)、脳神経腫瘍の26%(5/22)に検出され、KRAS変異、EGFR変異とも共存しており、喫煙歴とは相関がなかった。また、上皮内がんでも25%(2/8)で検出され、発がんの早期に起こるゲノム異常と考えられた。

27例の肺がん細胞株を対象にゲノムコピー数の変化を解析し、ホモ欠失している176遺伝子を同定した。171個は蛋白質をコードする遺伝子で、他の5個は microRNA 遺伝子であった。ホモ欠失の頻度は CDKN2A/p16 を含む 9p21 領域が最も高く、次に高かったのは PTPRD 遺伝子であった。PTPRD 遺伝子の変異は75例中8例の肺がん細胞株、95例中4例の手術検体で検出され、その発現は細胞株の96%以上、臨床検体の85%で減少していた。これらの結果から、PTPRD 遺伝子は強力ながん抑制遺伝子候補と考えられた。がん抑制遺伝子を同定するもう一つの手法として、Mapping 10K array を用いて小型肺腺がんにおける染色体ヘミ欠失のゲノム網羅的解析を行った。13q13 の欠失は上皮内がんでは最も高頻度であり、11p、17p、18p には上皮内がんより浸潤がん有意に頻度が高い欠失領域があった。また、8p21、11p11-p12、17p12-p13 欠失は進行がんで、8p21 の欠失は予後不良群で有意に頻度が高かった。

3段階の症例対照研究により、肺腺がんのリスクを規定する遺伝子として HLA-DQA1 を、リスクアレルとして DQA1*03 を同定した。既存の肺がん感受性遺伝子の

TERTとCHRNAを含む3つの遺伝子で規定される肺腺がんリスクを算出した結果、HLA-DQA1とTERTのリスクアレルをホモ接合体として持つ人は全く持たない人の4.76倍、リスクが高いことが分った。

小型肺腺がんでは第5, 7, 8, 14染色体上の11領域が高頻度に過増幅を起こしていた。一方、細胞株でも、やはり第5, 7, 8, 14染色体上の13領域に高頻度の過増幅が認められた。そこで、両者の結果を併せて解析した結果、第8染色体の5領域が共通領域として同定され、MYCのみが蛋白質をコードする遺伝子として同定された。MYC遺伝子の過増幅は、年齢、性別、喫煙歴との関連はなく、小型肺腺がん患者の予後と有意に相関した。次に、小型肺腺がん60例、I期の肺腺がん148症例に対してMYC過増幅をPCR法で検討したところ、いずれの症例群においてもMYC過増幅は術後の再発予後と有意に相関し、早期肺腺がんの予後予測因子として有用であることが強く示唆された。

2) 口腔がん、肝細胞がんなどの難治がん

独自に開発したDNAメチル化のゲノムワイドスクリーニング法を用いて進行性神経芽腫(NB)で高頻度にDNAメチル化を起こし遺伝子機能を消失するNBがん抑制遺伝子候補のProstaglandin D2受容体遺伝子(PTGDR)ならびにProstaglandin E受容体2型遺伝子(PTGER2)を同定した。また、同様の方法に基づいて、NBの自然退縮に関連するLAPTM5を同定した。極めて悪性度の高い甲状腺未分化癌の遺伝子増幅標的としてDUPC26ならびにITCHを同定した。

各種がんにおいてCpG island過剰メチル化をスクリーニングすることでエピゲノム制御によって発現抑制されるがん抑制型miRNAの探索を行った。その結果、口腔がんにおいて抑制遺伝子型miR-137とmiR-193aを同定し、肝細胞がんにおいては抑制遺伝子型miR-124とmiR-203を同定した。miR-124はVIM, IQGAP1, SMYD3が、miR-203はABCE1がそれぞれ新規ターゲットであることを見出した。

3) 内分泌性肺がん、低分化腺がんなどの難治がん

肺がん・胃がん・膵がん・胆道がんにおける網羅的なゲノム異常解析と発現解析や機能スクリーニング系を組み合わせることで、新たながん関連遺伝子としてKEAP1, NRF2, SMURF1, PHLDA3, DEK等を同定した。包括的なリシーケンス解析を行い、低分化胃がん・膵がんにおけるキナーゼ遺伝子における変異の全体像を明らかにした。抗がん剤耐性、代謝関連分子経路の解析、細胞増殖やがん幹細胞性に関連した機能解析並びに新たな治療標的としての可能性についての検討も進めた。ゲノム異常を基盤とした肺内分泌性がんの分子分類を提唱した。胆道がん in vivo マウス移植モデルを作製し、EGFR/VEGFR/METについて分子標的治療の有効性評価について検討した。乳がんの転移分子機構の解明に向けたゲノム解析を進めた。

4) 小児急性リンパ性白血病(ALL)と骨髄異形成症候群(MDS)

400例のALLのゲノム解析により、9番染色体短腕に存在するPAX5遺伝子座に転座切断点を有する不均衡転座集積することが明らかとなり、これらの転座の解析からPAX5遺伝子が小児ALLにおいて種々の遺伝子と異常な

融合遺伝子を形成することが明らかとなった。これらの融合遺伝子産物の機能解析により、PAX5融合遺伝子が正常PAX5に対してドミナントネガティブに作用して正常のB細胞の分化を抑制することが小児ALLの発症に重要な役割を担っていることが示唆された。また、MDSおよびその関連疾患のゲノム解析により、11番染色体長腕に集積する片親性二倍体の領域が同定され、その標的遺伝子としてCBL変異が同定された。変異CBLは、正常CBLの非存在下において種々のサイトカインに対する造血前駆細胞の感受性を顕著に増強することが示され、このことがCBL変異を有するMDSおよび類縁疾患の病態に関与していることが示唆された。

5) 成人T細胞白血病(ATL)

ATLの高頻度染色体切断部位として、10p11.2, 14q11, 14q32領域を同定した。10p11.2の共通欠失領域からはがん抑制遺伝子候補としてZEB1/TCF8を単離した。転写因子ZEB1はATL細胞でゲノム欠失、DNAメチル化により転写抑制を受け、ZEB1欠損マウスの解析から、80%以上のマウスにCD4陽性Tリンパ腫が発症しATLのがん抑制遺伝子であることが判明した。頻度は低いと同領域からPolycomb遺伝子群であるEPC1がASXL1遺伝子と融合遺伝子を作り、細胞増殖に係わることが分った。同時にEZH2遺伝子の高頻度高発現を同定し、Polycomb遺伝子群の異常が白血病発症に係わることが示唆された。また同様にATLの網羅的遺伝子発現解析から同定した接着因子TSLC1の高発現は、ATLの臓器浸潤性に大きな役割を有することを見出した。

2. 正常ヒト細胞を用いた多段階発がんの分子機構の把握

子宮頸がん、上皮性卵巣がん、舌がんのin vitro多段階発がんモデルを作製し、発がん機構の解析を進めた。新たに、膵がん、大腸がんモデル作製のため膵管上皮細胞、大腸上皮細胞の不死化に成功した。子宮頸がんモデルではヒト正常子宮頸部角化細胞(HCK)にHPV16 E6, E7及びHrasV12を導入すると、ヌードマウスでの造腫瘍性を獲得し、3次元培養で浸潤像を呈した。さらに、c-mycを追加導入すると非常に強い造腫瘍性を示した。舌角化細胞、食道角化細胞、気管支上皮細胞を用いても同様の結果が得られた。舌がんモデルにおいてはHPV陰性舌がんモデルとしてE6E7の代わりにTERT+変異CDK4+Cyclin D1により不死化しドミナントネガティブp53の導入した細胞にHrasV12とc-mycを追加導入すると造腫瘍性を獲得した。HrasV12の代わりにErbB1導入してもほぼ同様の結果が得られた。上皮性卵巣がんモデルにおいては卵巣表層上皮細胞(HOSE)にTERT+変異CDK4+Cyclin D1を導入することで不死化し、さらにドミナントネガティブp53+HrasV12+c-myc+bcl-2導入によって造腫瘍性を獲得し、腹腔内接種により腹膜播種像を示す細胞株が得られた。

3. 細胞接着分子TSLC1/CADMIの細胞がん化における役割に関する研究

Cadm1遺伝子ホモ欠損、ヘテロ欠損マウスで高率に肺腺腫、肺腺がんの自然発生を認め、ヘテロマウスの肺腺腫ではCadm1遺伝子の2ヒットによる不活化を認めた。また肺腺腫では、CADM4, 4.1Nの発現低下が認められ

CADM1, 4による細胞接着経路の破綻が腫瘍形成に関わることが示唆された。さらに腫瘍ではMETの活性化が認められ、CADM1との相互作用が示唆された。上皮における新規CADM1結合タンパク質としてMPP1, MPP2, 4.1Nを同定した。また、上皮細胞のCADM1発現をsiRNAにより抑制したところ、成熟した細胞接着と上皮様整列が失われ、E-カドヘリンや4.1B, MPP2の細胞膜への局在が損なわれ、CADM1が上皮様形態形成に必須であることが示された。ATLでは上皮と異なり、CADM1がTiam1タンパク質と結合することを見出した。また、ATL細胞のin vitroでの浸潤が、RACの優性欠失変異体により阻害された。

D. 考察

1. 網羅的なゲノム異常解析に基づく多段階発がん機構の解明

1) 肺がん

肺腺がんにおけるLKB1遺伝子の変異に関しては、高頻度に変異している重要な遺伝子であることを確認するとともに、男性喫煙者に多く、低分化型腺がんの形成に関わっていることを示すことができた。肺腺がんの悪性度を規定する遺伝子のひとつであると考えられるので、今後は診断・治療の標的分子としての可能性も追求していきたい。また、BRG1遺伝子の異常も肺がんの特性に関連している可能性が高いので、その機能解析も同時に進めたい。p16遺伝子のメチル化は発がんの早期に起こり、喫煙と関連していることが知られているが、ホモ欠失の発生時期や要因は不明であった。本研究でメチル化と同時期に起こるが、喫煙が主要因ではないことが分かった。今後は欠失の要因を明らかにし、肺発がんの予防へ繋がる研究を進展させたい。

肺がん細胞株のゲノム網羅的解析で176個のホモ欠失遺伝子を同定し、小型肺腺がんのゲノム網羅的解析で様々な染色体ヘミ欠失の共通領域を同定した。これらの共通ヘミ欠失領域内にはいくつものホモ欠失遺伝子が存在していたので、これらの遺伝子をがん抑制遺伝子の強力な候補として、現在、解析を進めている。

最近、ゲノム網羅的なSNP解析でCHR9AやTERTなど幾つかの肺がん感受性遺伝子が同定されたが、HLA-DQA1はマイクロサテライトマーカーを用いたゲノム網羅的な解析で初めて同定された遺伝子で、発見の意義は大きい。さらに、TERTの多型と組み合わせることにより日本人の肺腺がん感受性が個々人で5倍程度異なっていることが分り、今後、個々人の体質に基づいた肺がん予防法を開発する上で有用な研究成果が得られたと考えている。

第8染色体長腕に位置するMYC遺伝子の過増幅を呈する小型肺腺がん及び病理学的病期I期の肺腺がんが有意に予後不良であったことから、このような症例に対しては術後化学療法等の併用による予後の改善を検討する必要性が示唆された。早期肺腺がんにおける術後補助療法の適応を決めるマーカーとして有用か、今後は前向き試験などで確認していきたい。

2) 口腔がん、肝細胞がんなどの難治がん

今回の取り組みにより同定できたmiRNAを含む複数のがん関連遺伝子は、がんの個性診断のバイオマーカーとして有用であり、また、新たながん治療薬開発のシードとしても期待できる。ナノテクノロジーとの融合により、がんの個性診断用マイクロチップの実用化と、これによって得られた網羅的ゲノム構造異常解析データベースの構築によりオーダーメイド医療に向けた診断支援など、新しいがんの診断、治療、予防法の開発に資する成果と考える。

3) 内分泌性肺がん、低分化腺がんなどの難治がん

本研究で同定した難治がんにおける新規ゲノム異常の発見を起点として新たな治療法あるいは分子診断マーカーの開発が期待される。本成果は次世代解析技術を用いたがんゲノム解析の基盤としても有用である。

4) 小児急性リンパ性白血病(ALL)と骨髄異形成症候群(MDS)

PAX5は正常B細胞の分化に必須の転写因子であることが明らかにされているが、本研究結果はPAX5の機能的な異常がALLの発症に関与することを示す点で興味深い。また、変異CBLに関する今回の研究成果は、サイトカインシグナルの抑制がCBL変異を有する造血器腫瘍の治療に有用な可能性を示しており、本研究結果の今後の臨床応用に期待が持たれる。

5) 成人T細胞白血病(ATL)

ATLのゲノム解析から複数個の白血病発症関連遺伝子を同定した。ATLの病態を説明する上で重要な遺伝子群であり、診断法や治療法の開発に繋がる重要な研究と考えている。

2. 正常ヒト細胞を用いた多段階発がんの分子機構の把握

これまで、多くの異なる細胞種でE6E7+活性型Ras+Mycの発現により造腫瘍性を誘導できるとの結果を得ており、異なる細胞種間でもがん化に必要な経路はかなり共通性が高いことが示唆された。MYCはがん幹細胞性の維持に重要であることが示唆された。種々のin vitro発がんモデルを作製、比較することで、多段階発がんの特異性や共通性を明らかに出来るものと考えられる。

3. 細胞接着分子TSLC1/CADM1の細胞がん化における役割に関する研究

Cadm1遺伝子欠損マウスでの肺腫瘍の発生により、CADM1ががん抑制遺伝子であることが遺伝学的に実証された。CADM1は上皮では4.1群、MPP群タンパク質と結合して整列した細胞形態を維持し、その欠如は浸潤、転移を促進すると考えられる。一方ATLではTiam1を介してRACを活性化し、浸潤促進因子として働くと考えられる。

E. 結論

LKB1の変異・欠失が肺がん細胞株の約30%に起こり、KRAS変異と共存することが多いことを明らかにした。また、肺腺がん臨床検体では、変異は男性喫煙者のみに検出され、組織学的には低分化型で有意に多かった。LKB1遺伝子と同じ第19染色体短腕に存在するBRG1遺伝子も肺がんを高頻度に失活していることを見出した。

p16 遺伝子のホモ欠失は発がんの早期に起こり、喫煙が主要因ではないことが分った。肺がんでホモ欠失している 176 個の遺伝子を同定した。高頻度にホモ欠失している PTPRD 遺伝子は変異も検出され、強力ながん抑制遺伝子候補であると考えられた。新規肺腺がん感受性遺伝子 HLA-DQA1 を同定し、TERT の多型との組み合わせで、個々人の肺がんリスクの違いを推定できる可能性を示した。肺腺がんの術後の再発予後を規定する遺伝子として MYC を同定した。

独自に開発した高精度ゲノムアレイとその応用技術により難治がんのゲノム・エピゲノム解析を実施し、見出されたがん特異的ゲノム・エピゲノム異常を指標にマイクロRNAを含む複数のがん関連遺伝子を同定した。これら、がん個別化医療の実現に向けた悪性度診断バイオマーカーや分子標的治療法のシーズとして期待できる。

本研究で同定した難治がんにおける新規ゲノム異常の発見を起点として新たな治療法あるいは分子診断マーカーの開発が期待される。本成果は次世代解析技術を用いたがんゲノム解析の基盤としても有用である。

SNPアレイを用いた造血器腫瘍の網羅的なゲノム解析を通じて小児ALLにおける新規PAX5融合遺伝子の異常ならびにMDSおよび関連疾患におけるCBL変異を同定し、その機能解析を行った。これらの知見は、造血器腫瘍の病態解明と新規治療法の開発に有用であると考えられる。

統合的ゲノム解析をATLに適用し、複数個のATL発症因子を同定できた。さらにゲノム解析を続け、HTLV-1感染から多段階に渡るATL発症機構を明らかにしていく必要がある。

子宮頸がん、上皮性卵巣がん、舌がんのin vitro多段階発がんモデルの作製に成功した。また、膵がん、大腸がんのモデル作製のための正常不死化細胞樹立に成功した。MYCはがん幹細胞性の維持に重要であり良い分子標的候補であることが示唆された。

CADM1が肺がんなど上皮性腫瘍ではがん抑制遺伝子として働く。一方、ATLでは浸潤促進因子としての機能を示す。その分子機構の解明から、上皮腫瘍では質的診断マーカー、ATLでは浸潤抑制治療の標的分子となると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Iwakawa R, Kohno T, Enari M, Kiyono T, Yokota J. Prevalence of human papilloma virus 16/18/33 infection and p53 mutation in lung adenocarcinoma. *Cancer Sci*, in press, 2010.
- 2) Kohno T, Otsuka A, Girard L, Sato M, Iwakawa R, Ogiwara H, Sanchez-Cespedes M, Minna JD, Yokota J. A catalog of genes homozygously deleted in human lung cancer and the candidacy of PTPRD as a tumor suppressor gene. *Genes Chromosomes Cancer*, 49:342-

252, 2010.

- 3) Kodama M, Otsubo C, Hirota T, Yokota J, Enari M, Taya Y. Requirement of ATM for Rapid p53 Phosphorylation at Ser46 without Ser/Thr-Gln Sequences. *Mol Cell Biol*, 30:1620-1633, 2010.
- 4) Kohno T, Kunitoh H, Shimada Y, Shiraishi K, Ishii Y, Goto K, Ohe Y, Nishiwaki Y, Kuchiba A, Yamamoto S, Hirose H, Oka A, Yanagitani N, Saito R, Inoko H, Yokota J. Individuals susceptible to lung adenocarcinoma defined by combined HLA-DQA1 and TERT genotypes. *Carcinogenesis*, 31:834-841, 2010.
- 5) Roy BC, Kohno T, Iwakawa R, Moriguchi T, Kiyono T, Morishita K, Sanchez-Cespedes M, Akiyama T, Yokota J. Involvement of LKB1 in epithelial-mesenchymal transition of human lung cancer cells. *Lung Cancer*, in press, 2010.
- 6) Shiraishi 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*, 30:65-70, 2009.
- 7) 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.
- 8) Medina PP, Castillo SD, Blanco S, Sanz-Garcia M, Largo C, Alvarez S, Yokota J, Gonzalez-Neira A, Benitez J, Clevers HC, Cigudosa JC, Lazo PA, Sanchez-Cespedes M. The SRY-HMG box gene, SOX4, is a target of gene amplification at chromosome 6p in lung cancer. *Hum Mol Genet*, 18:1343-1352, 2009.
- 9) Blanco R, Iwakawa R, Tang M, Kohno T, Angulo B, Pio R, Montuenga LM, Minna JD, Yokota J, Sanchez-Cespedes M. A gene-alteration profile of human lung cancer cell lines. *Hum Mutat*, 30:1199-1206, 2009.
- 10) Anami Y, Iijima T, Suzuki K, Yokota J, Minami Y, Kobayashi H, Satomi K, Nakazato Y, Okada M, Noguchi M. Bronchioloalveolar carcinoma (lepidic growth) component is a more useful prognostic factor than lymph node metastasis. *J Thoracic Oncol*, 4:951-958, 2009.
- 11) Kumamoto K, Fujita K, Kurotani R, Saito M, Unoki M, Hagiwara N, Shiga H, Bowman ED, Yanaihara N, Okamura S, Nagashima M, Miyamoto K, Takenoshita S, Yokota J, Harris CC. ING2 is upregulated in colon cancer and increases invasion by enhanced MMP13 expression. *Int J Cancer*, 125:1306-1315, 2009.

- 12) Ohata, H, Ota N, Shirouzu M, Yokoyama S, Yokota J, Taya Y, Enari M. Identification of a function-specific mutation of clathrin heavy chain (CHC) required for p53 transactivation J Mol Biol, 394:460-471, 2009.
- 13) Suizu F, Hiramuki Y, Okumura F, Matsuda M, Okumura AJ, Hirata N, Narita M, Kohno T, Yokota J, Bohgaki M, Obuse C, Shigetsugu H, Obata T, Noguchi M. The E3 ligase TTC3 facilitates ubiquitination and degradation of phosphorylated Akt. Dev Cell, 17:800-810, 2009.
- 14) Medina PP, Romero OA, Kohno T, Montuenga L M, Pio R., Yokota J, Sanchez-Cespedes M Frequent BRG1/ SMARCA4-inactivating mutations in human lung cancer cell lines. Hum Mutat, 29:617-622, 2008.
- 15) Inoue T, Kon T, Ohkura R, Yamakawa H, Ohara O, Yokota J, Sutoh, K. BREK/LMTK2 is a myosin VI-binding protein involved in endosomal membrane trafficking. Genes Cells, 13:483-495, 2008.
- 16) Ohta T, Iijima K, Miyamoto M, Nakahara I, Tanaka H, Ohtsui M, Suzuki T, Kobayashi A, Yokota J, Sakiyama T, Shibata T, Yamamoto M, Hirohashi S. Loss of Keap1 function activates Nrf2 and provides advantages for lung cancer cell growth. Cancer Res, 68:1303-1309, 2008.
- 17) Kumamoto K, Spillare E, Fujita K, Horikawa I, Yamashita T, Appella E, Nagashima M, Takenoshita S, Yokota J, Harris, CC. Nutlin-3a activates the p53 tumor suppressor to both down-regulate ING2 and up-regulate mir-34a, b and c expression and induce senescence. Cancer Res, 68:3193-3203, 2008.
- 18) 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.
- 19) Iwakawa R, Kohno T, Anami Y, Noguchi M, Suzuki K, Matsuno Y, Mishima K, Nishikawa R, Tashiro F, Yokota J. Association of p16 homozygous deletions with clinicopathological characteristics and EGFR/KRAS/p53 mutations in lung adenocarcinoma. Clin Cancer Res, 14:3746-3753, 2008.
- 20) Ajima R, Akazawa H, Kodama M, Takeshita F, Otsuka A, Kohno T, Komuro I, Ochiya T, Yokota J. Deficiency of Myo18B in mice results in embryonic lethality with cardiac myofibrillar aberrations. Genes Cells, 13:987-999, 2008
- 21) Takahashi K, Kohno T, Matsumoto S, Nakanishi Y, Arai Y, 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, 13:111-120, 2007.
- 22) 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, 57:103-108, 2007.
- 23) 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, 26:5911-5918, 2007.
- 24) Ajima R, Kajiya K, Inoue T, Tani M, Shiraiishi-Yamaguchi Y, Maeda M, Segawa T, Furuichi T, Sutoh K, Yokota J. HOMER2 binds MYO18B and enhances its activity to suppress anchorage independent growth. Biochem Biophys Res Commun, 356:851-856, 2007.
- 25) Yokota J, Matsumoto S, Kohno, T. Letter to the Editor: Comments to the letter by Edmond S. K. Ma et al. Int J Cancer, 120:1832-1833, 2007.
- 26) 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, 46:1000-1010, 2007.
- 27) Seike M, Yanaiharu N, Bowman ED, Zanetti KA, Budhu A, Kumamoto K, Mechanic LE, Matsumoto S, Yokota J, Shibata T, Sugimura H, Gemma A, Kudoh S, Wang XW, Harris CC. Use of a cytokine gene expression signature in lung adenocarcinoma and the surrounding tissue as a prognostic classifier. J Natl Cancer Inst, 99:1257-1269, 2007.
- 28) Uekita T, Jia L, Narisawa-Saito M, Yokota J, Kiyono T, Sakai, R. CUB domain-containing protein 1 is a novel regulator of anoikis resistance in lung adenocarcinoma. Mol Cell Biol, 27:7649-7660, 2007.
- 29) Yoshida K, Sugimoto N, Iwahori S, Yugawa T, Narisawa-Saito M, Kiyono T, Fujita M. CDC6 interaction with ATR regulates activation of a replication checkpoint in higher eukaryotic cells. J Cell Sci, 123:225-35, 2010.
- 30) Aoyagi T, Takahashi M, Higuchi M, Oie M, Tanaka Y, Kiyono T, Aoyagi Y, Fujii M. The PDZ domain binding motif (PBM) of human T-cell leukemia virus type 1 Tax can be substituted by heterologous PBMs from viral oncoproteins during T-cell transformation. Virus Genes, in press 2010.
- 31) Oni H, Okamoto A, Nikaido T, Urashima M, Kawaguchi R, Umehara N, Sugiura K, Saito M,

- Kiyono T, Tanaka T. Establishment of an immortalized human extravillous trophoblast cell line by retroviral infection of E6/E7/hTERT and its transcriptional profile during hypoxia and reoxygenation. *Int J Mol Med*, 23:229-236, 2009.
- 32) Sasaki R, Narisawa-Saito M, Yugawa T, Fujita M, Tashiro H, Katabuchi H, Kiyono T. Oncogenic transformation of human ovarian surface epithelial cells with defined cellular oncogenes. *Carcinogenesis*, 30:423-431, 2009.
 - 33) Yugawa T, Kiyono T. Molecular mechanisms of cervical carcinogenesis by high-risk human papillomaviruses: novel functions of E6 and E7 oncoproteins. *Rev Med Virol*, 19:97-113, 2009.
 - 34) Sugimoto N, Yoshida K, Tatsumi Y, Yugawa T, Narisawa-Saito M, Waga S, Kiyono T, Fujita M. Redundant and differential regulation of multiple licensing factors ensures prevention of re-replication in normal human cells. *J Cell Sci*, 122:1184-91, 2009.
 - 35) Yuan H, Ito S, Senga T, Hyodo T, Kiyono T, Kikkawa F, Hamaguchi M. Human papillomavirus type 16 oncoprotein E7 suppresses cadherin-mediated cell adhesion via ERK and AP-1 signaling. *Int J Oncol*, 35:309-14, 2009.
 - 36) Shimizu Y, Takeuchi T, Mita S, Mizuguchi K, Kiyono T, Inoue M, Kyo S. Dienogest, a synthetic progestin, inhibits the proliferation of immortalized human endometrial epithelial cells with suppression of cyclin D1 gene expression. *Mol Hum Reprod*, 15:693-701, 2009.
 - 37) Kawai K, Egawa N, Kiyono T, Kanekura T. Epidermodysplasia- verruciformis-like eruption associated with gamma-papillomavirus infection in a patient with adult T-cell leukemia. *Dermatology*, 219:274-8, 2009.
 - 38) Enomoto M, Goto H, Tomono Y, Kasahara K, Tsujimura K, Kiyono T, Inagaki M. A novel positive feedback loop between Cyclin-dependent kinase 1 (CDK1) and CHK1 in the nucleus during the G2/M transition. *J Biol Chem*, 284:34223-30, 2009.
 - 39) Ibrahim HR, Kiyono T. Novel Anticancer Activity of the Autocleaved Ovotransferrin against Human Colon and Breast Cancer Cells. *J Agric Food Chem*, 57:11383-90, 2009.
 - 40) Scian MJ, Carchman EH, Mohanraj L, Stagliano KE, Anderson MA, Deb D, Crane BM, Kiyono T, Windle B, Deb SP, Deb S. Wild-type p53 and p73 negatively regulate expression of proliferation related genes. *Oncogene*, 27:2583-93, 2008.
 - 41) Tsuruga Y, Kiyono T, Matsushita M, Takahashi T, Kasai N, Matsumoto S, Todo S. Effect of intrasplenic transplantation of immortalized human hepatocytes in the treatment of acetaminophen-induced acute liver failure SCID mice. *Transplant Proc*, 40:617-9, 2008.
 - 42) Hida N, Nishiyama N, Miyoshi S, Kira S, Segawa K, Uyama T, Mori T, Miyado K, Ikegami Y, Cui C, Kiyono T, Kyo S, Shimizu T, Okano T, Sakamoto M, Ogawa S, Umezawa A. Novel Cardiac Precursor-Like Cells from Human Menstrual Blood-Derived Mesenchymal Cells. *Stem Cells*, 26:1695-704, 2008.
 - 43) Narisawa-Saito M, Yoshimatsu Y, Ohno S, Yugawa T, Egawa N, Fujita M, Hirohashi S, Kiyono T. An in vitro multistep carcinogenesis model for human cervical cancer. *Cancer Res*, 68: 5699-705, 2008.
 - 44) Tatsumi Y, Ezura K, Yoshida K, Yugawa T, Narisawa-Saito M, Kiyono T, Ohta S, Obuse C, Fujita M. Involvement of human ORC and TRF2 in pre-replication complex assembly at telomeres. *Genes Cells*, 13:1045-59, 2008.
 - 45) Sugimoto M, Inoko A, Shiromizu T, Nakayama M, Zou P, Yonemura S, Hayashi Y, Izawa Y, Sasoh M, Uji Y, Kaibuchi K, Kiyono T, Inagaki M. The keratin-binding protein Albatross regulates polarization of epithelial cells. *J Cell Biol*, 183: 19-28, 2008.
 - 46) Narisawa-Saito M, Kiyono T. Basic mechanisms of high-risk human papillomavirus-induced carcinogenesis: Roles of E6 and E7 proteins. *Cancer Sci*, 98:1505-11, 2007.
 - 47) Haga K, Ohno S, Yugawa T, Narisawa-Saito M, Fujita M, Sakamoto M, Galloway DA, Kiyono T. Efficient immortalization of primary human cells by p16^{INK4a}-specific short hairpin RNA or Bmi-1, combined with introduction of hTERT. *Cancer Sci*, 98: 147-154, 2007.
 - 48) Handa K, Yugawa T, Narisawa-Saito M, Ohno S, Fujita M, Kiyono T. E6AP-dependent degradation of DLG4/PSD95 by high-risk human papillomavirus type 18 E6 protein. *J. Virol*, 81:1379-89, 2007.
 - 49) Shima Y, Okamoto T, Aoyama T, Yasura K, Ishibe T, Nishijo K, Shibata KR, Fukiage K, Otsuka S, Uejima D, Nakayama T, Nakamura T, Kiyono T, Toguchida J. In vitro transformation of mesenchymal stem cells by oncogenic H-rasVal12. *Biochem Biophys Res Commun*, 353:60-6, 2007.
 - 50) Narisawa-Saito M, Handa K, Yugawa T, Ohno S, Fujita M, Kiyono T. HPV16 E6-mediated stabilization of ErbB2 in neoplastic transformation of human cervical keratinocytes. *Oncogene*, 26: 2988-96, 2007.
 - 51) Yugawa T, Handa K, Narisawa-Saito M, Ohno S, Fujita M, Kiyono T. Regulation of Notch1 gene

- expression by p53 in epithelial cells. *Mol Cell Biol*, 27:3732-42, 2007.
- 52) Kiyono T. Molecular mechanisms of cellular senescence and immortalization of human cells. *Expert Opin Biol Ther*, 11:1623-1637, 2007.
 - 53) Ojima H, Yoshikawa D, Ino Y, Shimizu H, Miyamoto M, Kokubu A, Hiraoka N, Morofuji N, Kondo T, Onaya H, Okusaka T, Shimada K, Sakamoto Y, Esaki M, Nara S, Kosuge T, Hirohashi S, Kanai Y, Shibata T. Establishment of six new human biliary tract carcinoma cell lines and identification of MAGEH1 as a candidate biomarker for predicting the efficacy of gemcitabine treatment. *Cancer Sci*, in press, 2010.
 - 54) Shibata T, Kokubu A, Miyamoto M, Hosoda F, Gotoh M, Tsuta K, Asamura H, Matsuno Y, Kondo T, Imoto I, Inazawa J, Hirohashi S. DEK oncoprotein regulates transcriptional modifiers and sustains tumor initiating activity in high-grade neuroendocrine carcinoma of the lung. *Oncogene*, in press, 2010.
 - 55) Kawase T, Ohki R, Shibata T, Tsutsumi S, Kamimura M, Inazawa J, Ohta T, Ichikawa H, Aburatani H, Tashiro F, Taya Y. PH domain-only protein PHLDA3 is a p53-regulated repressor of Akt. *Cell*, 136:535-550, 2009.
 - 56) Kubo T, Kuroda Y, Shimizu H, Kokubu A, Okada N, Hosoda F, Arai Y, Nakamura Y, Taniguchi H, Yanagihara K, Imoto I, Inazawa J, Hirohashi S, Shibata T. Resequencing and copy number analysis of the human tyrosine kinase gene family in poorly differentiated gastric cancer. *Carcinogenesis*, 30:1857-1864, 2009.
 - 57) Kubo T, Kuroda Y, Kokubu A, Hosoda F, Arai Y, Hiraoka N, Hirohashi S, Shibata T. Resequencing analysis of the Human Tyrosine Kinase Gene Family in Pancreatic Cancer. *Pancreas*, e200-6, 2009.
 - 58) Nakamura Y, Migita T, Okada N, Gotoh M, Arai Y, Fukushima M, Ohki M, Miyata S, Takeuchi K, Imoto I, Katai H, Yamaguchi T, Inazawa J, Hirohashi S, Ishikawa Y, Shibata T. Kruppel-like factor 12 plays a significant role in poorly differentiated gastric cancer progression. *Int J Cancer*, 125:1859-1867, 2009.
 - 59) Shibata T, Kokubu A, Tsuta K, Hirohashi S. Oncogenic mutation of PIK3CA in small cell lung carcinoma: A potential therapeutic target pathway for chemotherapy-resistant lung cancer. *Cancer Letters*, 283:203-211, 2009.
 - 60) Yoshikawa D, Ojima H, Kokubu A, Ochiya T, Kasai S, Hirohashi S, Shibata T. Vandatinib (ZD6474), an inhibitor of VEGFR and EGFR signaling, as a novel molecular target therapy against cholangiocarcinoma. *Br J Cancer*, 100:1257-1266, 2009.
 - 61) Arai E, Ushijima S, Gotoh M, Ojima H, Kosuge T, Hosoda F, Shibata T, Kondo T, Yokoi S, Imoto I, Inazawa J, Hirohashi S, Kanai Y. Genome-wide DNA methylation profiles in liver tissue at the precancerous stage and in hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*, 125:2854-2862, 2009.
 - 62) Shibata T, Kokubu A, Gotoh M, Ojima H, Ohta T, Yamamoto M, Hirohashi S. Genetic Alteration of Keap1 Confers Constitutive Nrf2 Activation and Resistance to Chemotherapy in Gallbladder Cancer. *Gastroenterology*, 135:1358-1368, 2008.
 - 63) Shibata T, Ohta T, Tong KI, Kokubu A, Odogawa R, Tsuta K, Asamura H, Yamamoto M, Hirohashi S. Cancer related mutations in NRF2 impair its recognition by Keap1-Cul3 E3 ligase and promotes malignancy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 105:13568-73, 2008.
 - 64) Arai E, Ushijima S, Tsuda H, Fujimoto H, Hosoda F, Shibata T, Kondo T, Imoto I, Inazawa J, Hirohashi S, Kanai Y. Genetic clustering of clear cell renal cell carcinoma based on array-comparative genomic hybridization: its association with DNA methylation alteration and patient outcome. *Clin Cancer Res*, 14:5531-9, 2008.
 - 65) Arima Y, Inoue Y, Shibata T, Hayashi H, Nagano O, Saya H, Taya Y. Rb depletion results in deregulation of E-cadherin and induction of cellular changes that are characteristic of the epithelial to mesenchymal transition (EMT). *Cancer Res*, 68:5104-12, 2008.
 - 66) Suehara Y, Kondo T, Seki K, Shibata T, Fujii K, Gotoh M, Hasegawa T, Shimada Y, Sasako M, Shimoda T, Kurosawa H, Beppu Y, Kawai A, Hirohashi S. Pfetin, as a prognostic biomarker of gastrointestinal stromal tumors revealed by proteomics. *Clin Cancer Res*, 14:1707-17, 2008.
 - 67) Yoshikawa D, Ojima H, Iwasaki M, Hiraoka N, Kosuge T, Kasai S, Hirohashi S, Shibata T. Clinicopathological and prognostic significance of EGFR, VEGF, and HER2 expression in cholangiocarcinoma. *Br J Cancer*, 98:418-425, 2008.
 - 68) Suzuki A, Shibata T, Shimada Y, Murakami Y, Horii A, Shiratori K, Hirohashi S, Inazawa J, Imoto I. Identification of SMURF1 as a possible target for 7q21.3-22.1 amplification detected in pancreatic cancer cell line by in-house array-based comparative genomic hybridization. *Cancer Sci*, 99:986-94, 2008.
 - 69) Katoh H, Ojima H, Kokubu A, Kosuge T, Hosoda F, Imoto I, Inazawa J, Hirohashi S, Shibata T. Genetically distinct and clinically

- relevant classification of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol*, 133:1475-1486, 2007.
- 70) Yoshida Y, Kokubu A, Suzuki K, Kuribayashi H, Tsuta K, Matsuno Y, Kusumoto M, Kanai Y, Asamura H, Hirohashi S, Shibata T. Molecular markers and changes of computed tomography appearance in lung adenocarcinoma with ground-glass opacity. *Jpn J Clin Oncol*, 37:907-912, 2007.
 - 71) Fukui T, Tsuta K, Furuta K, Watanabe S, Asamura H, Ohe Y, Maeshima AM, Shibata T, Masuda N, Matsuno Y. EGFR mutation status and clinicopathological features of combined small cell carcinoma with adenocarcinoma of the lung. *Cancer Sci*, 98:1714-1719, 2007.
 - 72) Loukopoulos P, Shibata T, Katoh H, Kokubu A, Sakamoto M, Yamazaki K, Kosuge T, Kanai Y, Hosoda F, Imoto I, Ohki M, Inazawa J, Hirohashi S. Genome-wide array-based comparative genomic hybridization analysis of pancreatic adenocarcinoma: identification of genetic indicators that predict patient. *Cancer Sci*, 98:392-400, 2007.
 - 73) Shibata T, Hanada S, Kokubu A, Matsuno Y, Asamura H, Ohta T, Sakamoto M, Hirohashi S. Gene expression profiling of EGFR/KRAS pathway activation in lung adenocarcinoma. *Cancer Sci*, 98:985-991, 2007.
 - 74) Haruki S, Imoto I, Kozaki K, Matsui T, Kawachi H, Komatsu S, Muramatsu T, Shimada Y, Kawano T, Inazawa J. Frequent silencing of protocadherin 17, a candidate tumour suppressor for esophageal squamous-cell carcinoma. *Carcinogenesis*. 2010 [in press]
 - 75) Prapinjumrune C, Morita KI, Kuribayashi Y, Hanabata Y, Shi Q, Nakajima Y, Inazawa J, Omura K. DNA amplification and expression of FADD in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med*, 2009 Dec 22. [Epub ahead of print]
 - 76) Tanaka S, Mogushi K, Yasen M, Noguchi N, Kudo A, Nakamura N, Ito K, Milki Y, Inazawa J, Tanaka H, Arii S. Gene-expression phenotypes for vascular invasiveness of hepatocellular carcinomas. *Surgery*, 147:405-414, 2009.
 - 77) Furuta M, Kozaki K, Tanaka S, Arii S, Imoto I, Inazawa J. miR-124 and miR-203 are epigenetically silenced tumor-suppressive microRNAs in hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis*. 2009 [Epub ahead of print]
 - 78) Inoue J, Misawa A, Tanaka Y, Ichinose S, Sugino Y, Hosoi H, Sugimoto T, Imoto I, Inazawa J. Lysosomal-associated protein multispinning transmembrane 5 gene (LAPTM5) is associated with spontaneous regression of neuroblastomas. *PLoS One*, 4:e7099, 2009
 - 79) Begum A, Imoto I, Kozaki K, Tsuda H, Suzuki E, Amagasa T, Inazawa J. Identification of PAK4 as a putative target gene for amplification within 19q13.12-q13.2 in oral squamous-cell carcinoma. *Cancer Sci*, 100:1908-16, 2009.
 - 80) Komatsu S, Imoto I, Tsuda H, Kozaki K, Muramatsu T, Shimada Y, Aiko S, Yoshizumi Y, Ichikawa D, Otsuji E, Inazawa J. Overexpression of SMYD2 relates to tumor cell proliferation and malignant outcome of esophageal squamous-cell carcinoma. *Carcinogenesis*, 30:1139-46, 2009.
 - 81) Fujita K, Sanada M, Harada H, Mori H, Niikura H, Omine M, Inazawa J, Imoto I. Molecular cloning of t(2;7)(p24.3;p14.2), a novel chromosomal translocation in myelodysplastic syndrome-derived acute myeloid leukemia. *J Hum Genet*, 54:355-9, 2009.
 - 82) Tanaka S, Mogushi K, Yasen M, Noguchi N, Kudo A, Kurokawa T, Nakamura N, Inazawa J, Tanaka H, Arii S. Surgical contribution to recurrence-free survival in patients with macrovascular-invasion-negative hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg*, 208:368-74, 2009.
 - 83) Iriyama T, Takeda K, Nakamura H, Motimoto Y, Kuroiwa T, Mizukami J, Umeda T, Noguchi T, Naguro I, Nishitoh H, Saegusa K, Tobiume K, Homma T, Shimada Y, Tsuda H, Aiko S, Imoto I, Inazawa J, Chiba K, Kamei Y, Kozuma S, Taketani Y, Matsuzawa A, Ichijo H. ASK1 and ASK2 differentially regulate the counteracting roles of apoptosis and inflammation in tumorigenesis. *EMBO J*, 28:843-53, 2009.
 - 84) Yamamoto S, Tsuda H, Honda K, Onozato K, Takano M, Tamai S, Imoto I, Inazawa J, Yamada T, Matsubara O. Actinin-4 gene amplification in ovarian cancer: a candidate oncogene associated with poor patient prognosis and tumor chemoresistance. *Mod Pathol*, 22:499-507, 2009.
 - 85) Takahata M, Inoue Y, Tsuda H, Imoto I, Koinuma D, Hayashi M, Ichikura T, Yamori T, Nagasaki K, Yoshida M, Matsuoka M, Morishita K, Yuki K, Hanyu A, Miyazawa K, Inazawa J, Miyazono K, Imamura T. SKI and MEL1 cooperate to inhibit transforming growth factor-beta signal in gastric cancer cells. *J Biol Chem*, 284:3334-44, 2009.
 - 86) Ishihara T, Tsuda H, Hotta A, Kozaki K, Yoshida A, Jaeduk Yoshimura Noh, Ito K, Imoto I, Inazawa J. ITC1 is a putative target for a novel 20q11.22 amplification detected in anaplastic thyroid carcinoma cells by array-based

- comparative genomic hybridization. *Cancer Sci*, 99:1940-49, 2008.
- 87) Kikuchi S, Honda K, Tsuda H, Hiraoka N, Imoto I, Kosuge T, Umaki T, Onozato K, Shitashige M, Yamaguchi U, Ono M, Tsuchida A, Aoki T, Inazawa J, Hirohashi S, Yamada T. Expression and gene amplification of actinin-4 in invasive ductal carcinoma of the pancreas. *Clin Cancer Res*, 14:5348-56, 2008.
 - 88) Katsuki Y, Nakada S, Yokoyama T, Imoto I, Inazawa J, Nagasawa M, Mizutani S. Caffeine yields aneuploidy through asymmetrical cell division caused by misalignment of chromosomes. *Cancer Sci*, 99:1539-45, 2008.
 - 89) Nakajima T, Yasui K, Zen K, Inagaki Y, Fujii H, Minami M, Tanaka S, Taniwaki M, Itoh Y, Arii S, Inazawa J, Okanoue T. Activation of B-Myb by E2F1 in hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*, 38:886-95, 2008.
 - 90) Qi S, Mogi S, Tsuda H, Tanaka Y, Kozaki K, Imoto I, Inazawa J, Hasegawa S, Omura K. Expression of cIAP-1 correlates with nodal metastasis in squamous cell carcinoma of the tongue. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 37:1047-53, 2008.
 - 91) Kikuchi R, Tsuda H, Kozaki K, Kanai Y, Kasamatsu T, Sengoku K, Hirohashi S, Inazawa J, Imoto I. Frequent inactivation of a putative conditional tumor-suppressor gene, angiopoietin-like protein 2, in ovarian cancer. *Cancer Res*, 68:5067-75, 2008.
 - 92) Nakamura E, Kozaki K, Tsuda H, Suzuki, E, Pimkhaokham A, Yamamoto G, Irie T, Tachikawa T, Amagasa T, Inazawa J, Imoto I. Frequent silencing of a putative tumor suppressor gene melatonin receptor 1A (MTNR1A) in oral squamous-cell carcinoma. *Cancer Sci*, 99:1390-400, 2008.
 - 93) Kozaki K, Imoto I, Mogi S, Omura K, Inazawa J. Exploration of tumor-suppressive microRNAs silenced by DNA hypermethylation in oral cancer. *Cancer Res*, 68:2094-2105, 2008.
 - 94) Tanaka S, Arii S, Yasen M, Moqushi K, Su NT, Zhao C, Imoto I, Eishi Y, Inazawa J, Miki Y, Tanaka H. Aurora kinase B is a predictive factor for the aggressive recurrence of hepatocellular carcinoma after curative hepatectomy. *Br J Surg*, 95:611-619, 2008.
 - 95) Saitoh Y, Yamamoto N, Dewan MZ, Sugimoto H, Martinez BVJ, Iwasaki Y, Matsubara K, Qi X, Saitoh T, Imoto I, Inazawa J, Utsunomiya A, Watanabe T, Masuda T, Yamamoto N, Yamaoka S. Overexpressed NF- κ B inducing kinase contributes to the tumorigenesis of adult T-cell leukemia and Hodgkin Reed-Sternberg cells. *Blood*, 111:5118-29, 2008.
 - 96) Zhao C, Inoue J, Imoto I, Otsuki T, Iidab S, Ueda R, Inazawa J. POU2AF1, an amplification target at 11q23, promotes growth of multiple myeloma cells by directly regulating expression of a B-cell maturation factor, TNFRSF17. *Oncogene*, 27:63-75, 2008.
 - 97) Arai A, Yan W, Wakabayashi S, Hayashi S, Inazawa J, Miura O. Successful imatinib treatment of cardiac involvement of FIP1L1-PDGFR α -Positive chronic eosinophilic leukemia followed by severe hepatotoxicity. *Int J Hematol*, 86:233-7, 2007.
 - 98) Yamamoto S, Tsuda H, Honda K, Kita T, Takano M, Tamai S, Inazawa J, Yamada T, Matsubara O. Actinin-4 expression in ovarian cancer: a novel prognostic indicator independent of clinical stage and histological type. *Mod Pathol*, 20:1278-85, 2007.
 - 99) Mitsui F, Dobashi Y, Imoto I, Inazawa J, Kono K, Fujii H, Ooi A: Non-incidentally coamplification of Myc and ERBB2, and Myc and EGFR, in gastric adenocarcinomas. *Mod Pathol*, 20:622-631, 2007.
 - 100) Morita D, Tsuda H, Ichikura T, Kimura M, Aida S, Kosuda S, Inazawa J, Mochizuki H, Matsubara O. Analysis of sentinel node involvement in gastric cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 5:1046-1052, 2007.
 - 101) Yamamoto S, Tsuda H, Kita T, Maekawa K, Fujii K, Kudoh K, Furuya K, Tamai S, Inazawa J, Matsubara O. Clinicopathological significance of WT1 expression in ovarian cancer: a possible accelerator of tumor progression in serous adenocarcinoma. *Virchows Arch*, 451:27-35, 2007.
 - 102) Kawanishi H, Takahashi T, Ito M, Matsui Y, Watanabe J, Ito N, Kamoto T, Kadlowaki T, Tsujimoto G, Imoto I, Inazawa J, Nishiyama H, Ogawa O. Genetic analysis of multifocal superficial urothelial cancers by array-based comparative genomic hybridisation. *Br J Cancer*, 97:260-6, 2007.
 - 103) Kikuchi R, Tsuda H, Kanai Y, Kasamatsu T, Sengoku K, Hirohashi S, Inazawa J, Imoto I. Promoter hypermethylation contributes to frequent inactivation of a putative conditional tumor suppressor gene connective tissue growth factor in ovarian cancer. *Cancer Res*, 67:7095-7105, 2007.
 - 104) Suzuki E, Imoto I, Pimkhaokham A, Nakagawa T, Kamata N, Kozaki K, Amagasa T, Inazawa J. PRTFDC1, a possible tumor-suppressor gene, is frequently silenced in oral squamous-cell carcinomas by aberrant promoter hypermethylation. *Oncogene*, 26:7921-32, 2007.

- 105) Sugino Y, Misawa A, Inoue J, Kitagawa M, Hosoi H, Sugimoto T, Imoto I, Inazawa J. Epigenetic silencing of prostaglandin E receptor 2 (PTGER2) is associated with progression of neuroblastomas. *Oncogene*, 26:7401-13, 2007.
- 106) Tanaka K, Imoto I, Inoue J, Kozaki K, Tsuda H, Shimada Y, Aiko S, Yoshizumi Y, Iwai T, Kawano T, Inazawa J. Frequent methylation-associated silencing of a candidate tumor-suppressor, CRABP1, in esophageal squamous-cell carcinoma. *Oncogene*, 26:6456-68, 2007.
- 107) Shinoda Y, Kozaki K, Imoto I, Obara W, Tsuda H, Mizutani Y, Shuin T, Fujioka T, Miki T, Inazawa J. Association of KLK5-overexpression with invasiveness of urinary bladder carcinoma cells. *Cancer Sci*, 98:1078-1086, 2007.
- 108) Kawasaki T, Yokoi S, Tsuda H, Izumi H, Kozaki K, Aida S, Ozeki Y, Yoshizawa Y, Imoto I, Inazawa J. BCL2L2 is a probable target for novel 14q11.2 amplification detected in a non-small cell lung cancer cell line. *Cancer Sci*, 98:1070-7, 2007.
- 109) Tanaka E, Hashimoto Y, Ito T, Kondo K, Higashiyama M, Tsunoda S, Ortiz C, Sakai Y, Inazawa J, Shimada Y. The suppression of aurora-A/STK15 /BTAK expression enhances chemosensitivity to docetaxel in human esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res*, 13:1331-40, 2007.
- 110) Maekawa T, Shinagawa T, Sano Y, Sakuma T, Nomura S, Nagasaki K, Miki Y, Saito-Ohara F, Inazawa J, Kohno T, Yokota J, Ishii S: Reduced levels of ATF-2 predispose mice to mammary tumors. *Mol Cell Biol*, 27:1730-44, 2007.
- 111) Saigusa K, Imoto I, Tanikawa C, Aoyagi M, Ohno K, Nakamura Y, Inazawa J. RGC32, a novel p53-inducible gene, is located on centrosomes during mitosis and results in G2/M arrest. *Oncogene*, 26:1110-21, 2007.
- 112) Masuda M, Maruyama T, Ohta T, Ito A, Hayashi T, Tsukasaki K, Kamihira S, Yamaoka S, Hoshino H, Yoshida T, Watanabe T, Stanbridge EJ, Murakami Y. CADM1 interacts with Tiam1 and promotes invasive phenotype of human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I) transformed cells and adult T-cell leukemia (ATL) cells. *J Biol Chem*, in press, 2010.
- 113) Sakurai-Yageta M, Masuda M, Tsuboi Y, Ito A, Murakami Y. Tumor suppressor CADM1 is involved in epithelial cell structure. *Biochem Biophys Res Commun*, 390:977-982, 2009.
- 114) Hagiwara M, Ichiyanagi N, Kimura BK, Murakami Y, Ito A. Expression of a soluble isoform of cell adhesion molecule 1 in the brain and its involvement in directional neurite outgrowth. *Am J Pathol*, 174:2278-89, 2009.
- 115) Ando K, Ohira M, Ozaki T, Akazawa K, Suenaga Y, Nakamura Y, Kodai T, Kamijo T, Murakami Y, Nakagawara A. TSLC1 mapped to 11q23 is a candidate tumor suppressor in neuroblastoma. *Int J Cancer*, 123:2087-2094, 2008.
- 116) Overmeer RM, Snijders PJF, Claassen-Kramer D, Helmerhorst TJM, Berkhof J, Heideman DAM, Wilting SM, Murakami Y, Ito A, Meijer CJLM, Steenbergen RDM. Association between dense CADM1 promoter methylation and reduced protein expression in high-grade CIN and cervical SCC. *J Pathol*, 215:388-397, 2008.
- 117) Wakayama T, Sai Y, Ito A, Kato Y, Kurobo M, Murakami Y, Nakashima E, Tsuji A, Kitamura Y, Iseki S. Heterophilic binding of the adhesion molecules poliovirus receptor and immunoglobulin superfamily 4A in the interaction between mouse spermatogenic and Sertoli cells. *Biology Reprod*, 76:1081-1090, 2007.
- 118) Ito A, Hagiwara M, Oonuma J, Murakami Y, Yokozaki H, Takaki M. Involvement of the SgIGSF/Necl-2 adhesion molecule in degradation of mesenteric mast cells. *J Neuro Immunol*, 184:209-213, 2007.
- 119) Furuta H, Kondo Y, Nakahata S, Hamasaki M, Sakoda S, Morishita K. NDRG2 is a candidate tumor-suppressor for oral squamous-cell carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun*, 391:1785-1791, 2010.
- 120) Takahata M, Inoue Y, Tsuda H, Imoto I, Koinuma D, Hayashi M, Ichikura T, Yamori T, Nagasaki K, Yoshida M, Matsuoka K, Morishita K, Yuki K, Hanyu A, Miyazawa K, Inazawa J, Miyazono K, Imamura T. SKI and MEL1 cooperate to inhibit transforming growth factor- β signal in gastric cancer cells. *J Biol Chem*, 285:3334-3344, 2009.
- 121) Nakahata S, Saito Y, Hamasaki M, Hidaka T, Arai Y, Taki T, Taniwaki M, Morishita K. Alteration of enhancer of polycomb 1 at 10p11.2 is one of the genetic events leading to development of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Genes Chromosomes Cancer*, 48:768-776, 2009.
- 122) Hidaka T, Nakahata S, Hatakeyama K, Hamasaki M, Yamashita K, Kohno T, Arai Y, Taki T, Nishida K, Okayama A, Asada Y, Yamaguchi R, Tsubouchi H, Yokota J, Taniwaki M, Higashi Y, Morishita K. Down-regulation of TCF8 is involved in the leukemogenesis of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood*, 112:383-393, 2008.
- 123) Dewan MZ, Takamatsu N, Hidaka T, Hatakeyama K, Nakahata S, Fujisawa J, Katano

- H, Yamamoto S, Morishiga K. Critical role for TSLC1 expression in the growth and organ infiltration of adult T-cell leukemia cells in vivo. *J Virol*, 28:11958-11963, 2008.
- 124) Ishida Y, Yamashita K, Sasaki H, Takajou I, Kubuki Y, Morishita K, Tsubouchi H. Activation of complement system in adult T-cell leukemia (ATL) occurs mainly through lectin Pathway: A serum proteomic approach using massspectrometry. *Cancer Lett*, 271:167-177, 2008.
- 125) Morishita K. Leukemogenesis of the EVI1/MEL1 gene family. *Int J Hematol*, 85:279-286, 2007.
- 126) Yamasaki M, Fujita S, Ishiyama E, Mukai A, Madhyastha H, Sakakibara Y, Suiko M, Hatakeyama K, Nemoto T, Morishita K, Kataoka H, Tsubouchi H, Nishiyama K. Soy-derived isoflavones inhibit the growth of adult T-cell leukemia cells in vitro and in vivo. *Cancer Sci*, 98:1740-1746, 2007.
- 127) Takajo I, Umeki K, Morishita K, Yamamoto I, Kubuki Y, Hatakeyama K, Kataoka H, Okayama A. Engraftment of peripheral blood mononuclear cells from human T-lymphotropic virus Type 1 carriers in NOD/SCID/gammac (null) (NOG) mice. *Int J Cancer*, 121:2205-2211, 2007.
- 128) Matsuda Z, Iga M, Miyauchi K, Komano J, Morishita K, Okayama A, Tsubouchi H. In vitro translation to study HIV protease activity. *Methods Mol Biol*, 375:135-149, 2007.
- 129) Warren EH, Fujii N, Akatsuka Y, Chaney CN, Mito JK, Loeb KR, Gooley TA, Brown ML, Koo KK, Rosinski KV, Ogawa S, Matsubara A, Appelbaum FR, Riddell SR. Therapy of relapsed leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplant with T cells specific for minor histocompatibility antigens. *Blood*, in press, 2010.
- 130) Villalobos I, Takahashi Y, Akatsuka Y, Muramatsu H, Nishio N, Hama A, Yagasaki H, Saji H, Kato M, Ogawa S, Kojima S. Relapse of leukemia with loss of mismatched HLA due to uniparental disomy following haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*, in press, 2010.
- 131) Shiba N, Kato M, Myoung-ja P, Sanada M, Ito E, Fukushima K, Sako M, Arakawa H, Ogawa S, Hayashi Y. CBL mutations in juvenile myelomonocytic leukemia, but not in pediatric myelodysplastic syndrome. *Leukemia*, in press, 2010.
- 132) Ogawa S, Shih L, Suzuki T, Otsu M, Nakauchi H, Koeffler HP, Sanada M. Gain-of-function c-CBL mutations associated with uniparental disomy of 11q in myeloid neoplasms. *Cell Cycle*, in press, 2010.
- 133) Asaoka Y, Toda M, Ikenoue T, Seto M, Imai M, Miyabayashi K, Yamamoto K, Yamamoto S, Kudo Y, Mohri D, Isomura Y, Ijichi H, Tateishi K, Kanai F, Ogawa S, Omata M, Koike K. Gastric Cancer Cell Line Hs746T Harbors a Splice Site Mutation of c-Met Causing Juxtamembrane Domain Deletion. *Biochem Biophys Res Commun*, in press, 2010.
- 134) Thoennissen NH, Krug UO, Lee DH, Kawamata N, Iwanski GB, Lasho T, Weiss T, Nowak D, Koren-Michowitz M, Kato M, Sanada M, Shih LY, Nagler A, Raynaud SD, Muller-Tidow C, Mesa R, Haferlach T, Gilliland DG, Tefferi A, Ogawa S, Koeffler HP. Prevalence and prognostic impact of allelic imbalances associated with leukemic transformation of Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms. *Blood*, in press, 2010.
- 135) Nowak D, Ogawa S, Muschen M, Kato M, Kawamata N, Meixel A, Nowak V, Kim HS, Kang S, Paquette R, Chang MS, Thoennissen NH, Mossner M, Hofmann WK, Kohlmann A, Weiss T, Haferlach T, Haferlach C, Koeffler HP. SNP array analysis of tyrosine kinase inhibitor (TKI) resistant chronic myeloid leukemia (CML) identifies heterogeneous secondary genomic alterations. *Blood*, in press, 2010.
- 136) Morishima S, Ogawa S, Matsubara A, Kawase T, Nannya Y, Kashiwase K, Satake M, Saji H, Inoko H, Kato S, Kodera Y, Sasazuki T, Morishima Y. Impact of highly conserved HLA haplotype on acute graft-versus-host disease. *Blood*, in press, 2010.
- 137) Yokoyama Y, Suzuki T, Sakata-Yanagimoto M, Kumano K, Higashi K, Takato T, Kurokawa M, Ogawa S, Chiba S. Derivation of functional mature neutrophils from human embryonic stem cells. *Blood*, 113:6584-6592, 2009.
- 138) Yin D, Ogawa S, Kawamata N, Tunici P, Finocchiaro G, Eoli M, Ruckert C, Huynh T, Liu G, Kato M, Sanada M, Jauch A, Dugas M, Black KL, Koeffler HP. High-resolution genomic copy number profiling of glioblastoma multiforme by single nucleotide polymorphism DNA microarray. *Mol Cancer Res*, 7:665-677, 2009.
- 139) Sanada M, Suzuki T, Shih LY, Otsu M, Kato M, Yamazaki S, Tamura A, Honda H, Sakata-Yanagimoto M, Kumano K, Oda H, Yamagata T, Takita J, Gotoh N, Nakazaki K, Kawamata N, Onodera M, Nobuyoshi M, Hayashi Y, Harada H, Kurokawa M, Chiba S, Mori H, Ozawa K, Omine M, Hirai H, Nakauchi H, Koeffler HP, Ogawa S. Gain-of-function of mutated C-CBL tumour

- suppressor in myeloid neoplasms. *Nature*, 460:904-908, 2009.
- 140) Nowak D, Le Toriellec E, Stern MH, Kawamata N, Akagi T, Dyer MJ, Hofmann WK, Ogawa S, Koeffler HP. Molecular allelokaryotyping of T-cell prolymphocytic leukemia cells with high density single nucleotide polymorphism arrays identifies novel common genomic lesions and acquired uniparental disomy. *Haematologica*, 94:518-527, 2009.
- 141) Nakahara F, Sakata-Yanagimoto M, Komeno Y, Kato N, Uchida T, Haraguchi K, Kumano K, Harada Y, Harada H, Kitaura J, Ogawa S, Kurokawa M, Kitamura T, Chiba S. Hes1 immortalizes committed progenitors and plays a role in blast crisis transition in chronic myelogenous leukemia. *Blood*, 115:2872-2881, 2009.
- 142) Lee SY, Kumano K, Nakazaki K, Sanada M, Matsumoto A, Yamamoto G, Nannya Y, Suzuki R, Ota S, Ota Y, Izutsu K, Sakata-Yanagimoto M, Hangaishi A, Yagita H, Fukayama M, Seto M, Kurokawa M, Ogawa S, Chiba S. Gain-of-function mutations and copy number increases of Notch2 in diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Sci*, 100:920-926, 2009.
- 143) Kawase T, Matsuo K, Kashiwase K, Inoko H, Saji H, Ogawa S, Kato S, Sasazuki T, Kodera Y, Morishima Y. HLA mismatch combinations associated with decreased risk of relapse: implications for the molecular mechanism. *Blood*, 113:2851-2858, 2009.
- 144) Kawamata N, Zhang L, Ogawa S, Nannya Y, Dashti A, Lu D, Lim S, Schreck R, Koeffler HP. Double minute chromosomes containing MYB gene and NUP214-ABL1 fusion gene in T-cell leukemia detected by single nucleotide polymorphism DNA microarray and fluorescence in situ hybridization. *Leuk Res*, 33:569-571, 2009.
- 145) Kawamata N, Ogawa S, Seeger K, Kirschner-Schwabe R, Huynh T, Chen J, Megrabian N, Harbott J, Zimmermann M, Henze G, Schrappe M, Bartram CR, Koeffler HP. Molecular allelokaryotyping of relapsed pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Int J Oncol*, 34:1603-1612, 2009.
- 146) Kawamata N, Ogawa S, Gueller S, Ross SH, Huynh T, Chen J, Chang A, Nabavi-Nouis S, Megrabian N, Siebert R, Martinez-Climent JA, Koeffler HP. Identified hidden genomic changes in mantle cell lymphoma using high-resolution single nucleotide polymorphism genomic array. *Exp Hematol*, 37:937-946, 2009.
- 147) Kato M, Sanada M, Kato I, Sato Y, Takita J, Takeuchi K, Niwa A, Chen Y, Nakazaki K, Nomoto J, Asakura Y, Muto S, Tamura A, Iio M, Akatsuka Y, Hayashi Y, Mori H, Igarashi T, Kurokawa M, Chiba S, Mori S, Ishikawa Y, Okamoto K, Tobinai K, Nakagama H, Nakahata T, Yoshino T, Kobayashi Y, Ogawa S. Frequent inactivation of A20 in B-cell lymphomas. *Nature*, 459:712-716, 2009.
- 148) Kamei M, Nannya Y, Torikai H, Kawase T, Taura K, Inamoto Y, Takahashi T, Yazaki M, Morishima S, Tsujimura K, Miyamura K, Ito T, Togari H, Riddell SR, Kodera Y, Morishima Y, Kuzushima K, Ogawa S, Akatsuka Y. HapMap scanning of novel human minor histocompatibility antigens. *Blood*, 113:5041-5048, 2009.
- 149) Haraguchi K, Suzuki T, Koyama N, Kumano K, Nakahara F, Matsumoto A, Yokoyama Y, Sakata-Yanagimoto M, Masuda S, Takahashi T, Kamijo A, Takahashi K, Takanashi M, Okuyama Y, Yasutomo K, Sakano S, Yagita H, Kurokawa M, Ogawa S, Chiba S. Notch activation induces the generation of functional NK cells from human cord blood CD34-positive cells devoid of IL-15. *J Immunol*, 182:6168-6178, 2009.
- 150) Akagi T, Shih LY, Ogawa S, Gerstl J, Moore SR, Schreck R, Kawamata N, Liang DC, Sanada M, Nannya Y, Deneberg S, Zachariadis V, Nordgren A, Song JH, Dugas M, Lehmann S, Koeffler HP. Single nucleotide polymorphism genomic arrays analysis of t(8;21) acute myeloid leukemia cells. *Haematologica*, 94:1301-1306, 2009.
- 151) Akagi T, Shih LY, Kato M, Kawamata N, Yamamoto G, Sanada M, Okamoto R, Miller CW, Liang DC, Ogawa S, Koeffler HP. Hidden abnormalities and novel classification of t(15;17) acute promyelocytic leukemia (APL) based on genomic alterations. *Blood*, 113:1741-1748, 2009.
- 152) Akagi T, Ogawa S, Dugas M, Kawamata N, Yamamoto G, Nannya Y, Sanada M, Miller CW, Yung A, Schnittger S, Haferlach T, Haferlach C, Koeffler HP. Frequent genomic abnormalities in acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome with normal karyotype. *Haematologica*, 94:213-223, 2009.
- 153) Akagi T, Ito T, Kato M, Jin Z, Cheng Y, Kan T, Yamamoto G, Olaru A, Kawamata N, Boulton J, Soukiasian HJ, Miller CW, Ogawa S, Meltzer SJ, Koeffler HP. Chromosomal abnormalities and novel disease-related regions in progression from Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma. *Int J Cancer*, 125:2349-2359, 2009.
- 154) Yabe T, Matsuo K, Hirayasu K, Kashiwase K, Kawamura-Ishii S, Tanaka H, Ogawa A,

- Takanashi M, Satake M, Nakajima K, Tokunaga K, Inoko H, Saji H, Ogawa S, Juji T, Sasazuki T, Kodera Y, Morishima Y. Donor killer immunoglobulin-like receptor (KIR) genotype-patient cognate KIR ligand combination and antithymocyte globulin preadministration are critical factors in outcome of HLA-C-KIR ligand-mismatched T cell-replete unrelated bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 14:75-87, 2008.
- 155) Walsh CS, Ogawa S, Scoles DR, Miller CW, Kawamata N, Narod SA, Koeffler HP, Karlan BY. Genome-wide loss of heterozygosity and uniparental disomy in BRCA1/2-associated ovarian carcinomas. *Clin Cancer Res*, 14:7645-7651, 2008.
- 156) Walsh CS, Ogawa S, Karahashi H, Scoles DR, Pavelka JC, Tran H, Miller CW, Kawamata N, Ginther C, Dering J, Sanada M, Nannya Y, Slamon DJ, Koeffler HP, Karlan BY. ERCC5 is a novel biomarker of ovarian cancer prognosis. *J Clin Oncol*, 26:2952-2958, 2008.
- 157) Tanaka Y, Kanai F, Tada M, Tateishi R, Sanada M, Nannya Y, Ohta M, Asaoka Y, Seto M, Shiina S, Yoshida H, Kawabe T, Yokosuka O, Ogawa S, Omata M. Gain of GRHL2 is associated with early recurrence of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 49:746-757, 2008.
- 158) Takeshita M, Ichikawa M, Nitta E, Goyama S, Asai T, Ogawa S, Chiba S, Kurokawa M. AML1-Evi-1 specifically transforms hematopoietic stem cells through fusion of the entire Evi-1 sequence to AML1. *Leukemia*, 22:1241-1249, 2008.
- 159) Suzuki M, Kato M, Yuyan C, Takita J, Sanada M, Nannya Y, Yamamoto G, Takahashi A, Ikeda H, Kuwano H, Ogawa S, Hayashi Y. Whole-genome profiling of chromosomal aberrations in hepatoblastoma using high-density single-nucleotide polymorphism genotyping microarrays. *Cancer Sci*, 99:564-570, 2008.
- 160) Sakata-Yanagimoto M, Nakagami-Yamaguchi E, Saito T, Kumano K, Yasutomo K, Ogawa S, Kurokawa M, Chiba S. Coordinated regulation of transcription factors through Notch2 is an important mediator of mast cell fate. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105:7839-7844, 2008.
- 161) Ogawa S, Matsubara A, Onizuka M, Kashiwase K, Sanada M, Kato M, Nannya Y, Akatsuka Y, Satake M, Takita J, Chiba S, Saji H, Maruya E, Inoko H, Morishima Y, Kodera Y, Takehiko S. Exploration of the genetic basis of GVHD by genetic association studies. *Biol Blood Marrow Transplant*, 15:39-41, 2008.
- 162) Lin LJ, Asaoka Y, Tada M, Sanada M, Nannya Y, Tanaka Y, Tateishi K, Ohta M, Seto M, Sasahira N, Kawabe T, Zheng CQ, Kanai F, Ogawa S, Omata M. Integrated analysis of copy number alterations and loss of heterozygosity in human pancreatic cancer using a high-resolution, single nucleotide polymorphism array. *Oncology*, 75:102-112, 2008.
- 163) Lehmann S, Ogawa S, Raynaud SD, Sanada M, Nannya Y, Tichioni M, Bastard C, Kawamata N, Koeffler HP. Molecular allelokaryotyping of early-stage, untreated chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*, 112:1296-1305, 2008.
- 164) Kumano K, Masuda S, Sata M, Saito T, Lee SY, Sakata-Yanagimoto M, Tomita T, Iwatsubo T, Natsugari H, Kurokawa M, Ogawa S, Chiba S. Both Notch1 and Notch2 contribute to the regulation of melanocyte homeostasis. *Pigment Cell Research*, 21:70-78, 2008.
- 165) Kawase T, Nannya Y, Torikai H, Yamamoto G, Onizuka M, Morishima S, Tsujimura K, Miyamura K, Kodera Y, Morishima Y, Takahashi T, Kuzushima K, Ogawa S, Akatsuka Y. Identification of human minor histocompatibility antigens based on genetic association with highly parallel genotyping of pooled DNA. *Blood*, 111:3286-3294, 2008.
- 166) Kawamata N, Ogawa S, Zimmermann M, Niebuhr B, Stocking C, Sanada M, Hemminki K, Yamamoto G, Nannya Y, Koehler R, Flohr T, Miller CW, Harbott J, Ludwig WD, Stanulla M, Schrappe M, Bartram CR, Koeffler HP. Cloning of genes involved in chromosomal translocations by high-resolution single nucleotide polymorphism genomic microarray. *Proc Natl Acad Sci USA*, 105:11921-11926, 2008.
- 167) Kawamata N, Ogawa S, Zimmermann M, Kato M, Sanada M, Hemminki K, Yamamoto G, Nannya Y, Koehler R, Flohr T, Miller CW, Harbott J, Ludwig WD, Stanulla M, Schrappe M, Bartram CR, Koeffler HP. Molecular allelokaryotyping of pediatric acute lymphoblastic leukemias by high-resolution single nucleotide polymorphism oligonucleotide genomic microarray. *Blood*, 111:776-784, 2008.
- 168) Kawamata N, Ogawa S, Yamamoto G, Lehmann S, Levine RL, Pikman Y, Nannya Y, Sanada M, Miller CW, Gilliland DG, Koeffler HP. Genetic profiling of myeloproliferative disorders by single-nucleotide polymorphism oligonucleotide microarray. *Exp Hematol*, 36:1471-1479, 2008.
- 169) Kawamata N, Dashti A, Lu D, Miller B, Koeffler HP, Schreck R, Moore S, Ogawa S. Chronic phase of ETV6-ABL1 positive CML responds to imatinib. *Genes Chromosomes Cancer*, 47:919-921, 2008.

- 170) Kamei M, Nannya Y, Torikai H, Kawase T, Taura K, Inamoto Y, Takahashi T, Yazaki M, Morishima S, Tsujimura K, Miyamura K, Ito T, Togari H, Riddell SR, Kodera Y, Morisima Y, Kuzushima K, Ogawa S, Akatsuka Y. HapMap scanning of novel human minor histocompatibility antigens. *Blood*, 113:5041-5048, 2008.
- 171) Ichikawa M, Goyama S, Asai T, Kawazu M, Nakagawa M, Takeshita M, Chiba S, Ogawa S, Kurokawa M. AML1/Runx1 Negatively Regulates Quiescent Hematopoietic Stem Cells in Adult Hematopoiesis. *J Immunol*, 180:4402-4408, 2008.
- 172) Goyama S, Yamamoto G, Shimabe M, Sato T, Ichikawa M, Ogawa S, Chiba S, Kurokawa M. Evi-1 is a critical regulator for hematopoietic stem cells and transformed leukemic cells. *Cell Stem Cell*, 3:207-220, 2008.
- 173) Chen Y, Takita J, Choi YL, Kato M, Ohira M, Sanada M, Wang L, Soda M, Kikuchi A, Igarashi T, Nakagawara A, Hayashi Y, Mano H, Ogawa S. Oncogenic mutations of ALK kinase in neuroblastoma. *Nature*, 455:971-974, 2008.
- 174) Akagi T, Ogawa S, Dugas M, Kawamata N, Yamamoto G, Nannya Y, Sanada M, Miller CW, Yung A, Schnittger S, Haferlach T, Haferlach C, Koefler HP. Frequent genomic abnormalities in acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome with normal karyotype. *Haematologica*, 94:213-223, 2008.
- 175) Yamamoto G, Nannya Y, Kato M, Sanada M, Levine RL, Kawamata N, Hangaishi A, Kurokawa M, Chiba S, Gilliland DG, Koefler HP, Ogawa S. Highly sensitive method for genome-wide detection of allelic composition in nonpaired, primary tumor specimens by use of affymetrix single-nucleotide-polymorphism genotyping microarrays. *Am J Hum Genet*, 81:114-126, 2007.
- 176) Sanada M, Uike N, Ohyashiki K, Ozawa K, Lili W, Hangaishi A, Kanda Y, Chiba S, Kurokawa M, Omine M, Mitani K, Ogawa S. Unbalanced translocation der(1;7)(q10;p10) defines a unique clinicopathological subgroup of myeloid neoplasms. *Leukemia*, 21:992-997, 2007.
- 177) Nannya Y, Taura K, Kurokawa M, Chiba S, Ogawa S. Evaluation of genome-wide power of genetic association studies based on empirical data from the HapMap project. *Hum Mol Genet*, 16:3494-3505, 2007.
- 178) Morishima Y, Yabe T, Matsuo K, Kashiwase K, Inoko H, Saji H, Yamamoto K, Maruya E, Akatsuka Y, Onizuka M, Sakamaki H, Sao H, Ogawa S, Kato S, Juji T, Sasazuki T, Kodera Y. Effects of HLA allele and killer immunoglobulin-like receptor ligand matching on clinical outcome in leukemia patients undergoing transplantation with T-cell-replete marrow from an unrelated donor. *Biol Blood Marrow Transplant*, 13:315-328, 2007.
- 179) Matsumoto A, Haraguchi K, Takahashi T, Azuma T, Kanda Y, Tomita K, Kurokawa M, Ogawa S, Takahashi K, Chiba S, Kitamura T. Immunotherapy against metastatic renal cell carcinoma with mature dendritic cells. *Int J Urol*, 14:277-283, 2007.
- 180) Lips EH, de Graaf EJ, Tollenaar RA, van Eijk R, Oosting J, Szuhai K, Karsten T, Nanya Y, Ogawa S, van de Velde CJ, Eilers PH, van Wezel T, Morreau H. Single nucleotide polymorphism array analysis of chromosomal instability patterns discriminates rectal adenomas from carcinomas. *J Pathol*, 212:269-277, 2007.
- 181) Kawazu M, Yamamoto G, Yoshimi M, Yamamoto K, Asai T, Ichikawa M, Seo S, Nakagawa M, Chiba S, Kurokawa M, Ogawa S. Expression profiling of immature thymocytes revealed a novel homeobox gene that regulates double-negative thymocyte development. *J Immunol*, 179:5335-5345, 2007.
- 182) Kawase T, Akatsuka Y, Torikai H, Morishima S, Oka A, Tsujimura A, Miyazaki M, Tsujimura K, Miyamura K, Ogawa S, Inoko H, Morishima Y, Kodera Y, Kuzushima K, Takahashi T. Alternative splicing due to an intronic SNP in HMSD generates a novel minor histocompatibility antigen. *Blood*, 110:1055-1063, 2007.
- 183) Jacobs S, Thompson ER, Nannya Y, Yamamoto G, Pillai R, Ogawa S, Bailey DK, Campbell IG. Genome-wide, high-resolution detection of copy number, loss of heterozygosity, and genotypes from formalin-fixed, paraffin-embedded tumor tissue using microarrays. *Cancer Res*, 67:2544-2551, 2007.

H. 知的財産権の出願・登録情報

1. 特許取得

- 1) 「(抗HPV16 E6) モノクローナル抗体またはその結合活性断片、ハイブリドーマ およびキット」 特開2007-314476
- 2) 「PHLDA family 遺伝子は癌抑制能を持つ遺伝子である」 出願日：平成21年2月2日、出願番号：2009-22048
- 3) 「新規がん遺伝子NRF2」 出願日 2008年7月25日、出願番号：特願2008-192876
- 4) 「神経芽腫の検出方法」、稲澤譲治・井本逸勢・井上純、国立大学法人東京医科歯科大学・富士写真フイルム株式会社、2009.9.28、12/568,569、特願2008-275176

- 5) 「甲状腺がんの検出方法」、稲澤譲治・井本逸勢・石原孝也・津田均、国立大学法人東京医科歯科大学・富士写真フィルム株式会社、2009.7.15、12/503,434、特願2008-184982
- 6) 「がんの検出方法およびがん抑制剤」、稲澤譲治・小崎健一・井本逸勢、国立大学法人東京医科歯科大学・富士写真フィルム株式会社、2009.1.22、12/357,894、特願2008-012256
- 7) 「核酸マイクロアレイの異常スポットを検出する方法」、金原秀行・吉田淳哉・稲澤譲治・井本逸勢、富士フィルム株式会社・国立大学法人東京医科歯科大学、2009.5.27、特願2009-128162
- 8) 「核酸マイクロアレイを用いた解析方法」、氏原大・金原秀行・稲澤譲治・井本逸勢、富士フィルム株式会社・国立大学法人東京医科歯科大学、2009.5.26、特願2009-126780
- 9) 「核酸アレイ及び核酸アレイの識別方法」、石井靖幸・吉田淳哉・氏原大・三好隼人・岩木義英・稲澤譲治・井本逸勢、富士フィルム株式会社・国立大学法人東京医科歯科大学、2009.5.26、特願2009-126894
- 10) 「薬剤耐性マーカーおよびその利用」、井上純・稲澤譲治、稲澤譲治・富士フィルム株式会社、特願2009-111725
- 11) 森下和広、山川哲生: 細胞接着阻害剤およびその用途、特願2009-41204
- 12) 森下和広、中畑新吾、濱崎誠: PI3K/AKT情報伝達系に関連する疾病の予防薬、進展抑制薬、または治療薬、特願2009-95147
- 13) 岡山昭彦、森下和広、坪内博仁、石田洋一: 成人T細胞白血病マーカー、特願 2007-86749
- 14) 清水正高、西片奈保子、森下和広、山川哲生、酒井美穂: 物質を細胞内へ導入するために用いるエマルション及びそれを用いた物質導入方法、特願 2007-93469
- 15) 森下和広、谷脇雅史、濱崎誠: ヒトT細胞白血病ウイルス感染あるいは成人T細胞白血病発症の検出法、その診断薬、ならびにその予防および治療の為の薬剤、特願2008-31855
- 16) 村上善則、森下和広、坪内博仁: 成人T細胞白血病診断薬、登録番号: 特許第4227881号(2008/12/5)
- 17)

2. 実用新案登録
なし

3. その他
CNAGver3.0(ゲノム解析ソフトウェア)(発明)

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

- 1) Iwakawa R, Kohno T, Enari M, Kiyono T, Yokota J. Prevalence of human papilloma virus 16/18/33 infection and p53 mutation in lung adenocarcinoma. *Cancer Sci*, in press, 2010.
- 2) Kohno T, Otsuka A, Girard L, Sato M, Iwakawa R, Ogiwara H, Sanchez-Cespedes M, Minna JD, Yokota J. A catalog of genes homozygously deleted in human lung cancer and the candidacy of PTPRD as a tumor suppressor gene. *Genes Chromosomes Cancer*, 49:342-252, 2010.
- 3) Kodama M, Otsubo C, Hirota T, Yokota J, Enari M, Taya Y. Requirement of ATM for Rapid p53 Phosphorylation at Ser46 without Ser/Thr-Gln Sequences. *Mol Cell Biol*, 30:1620-1633, 2010.
- 4) Kohno T, Kunitoh H, Shimada Y, Shiraiishi K, Ishii Y, Goto K, Ohe Y, Nishiwaki Y, Kuchiba A, Yamamoto S, Hirose H, Oka A, Yanagitani N, Saito R, Inoko H, Yokota J. Individuals susceptible to lung adenocarcinoma defined by combined HLA-DQA1 and TERT genotypes. *Carcinogenesis*, 31:834-841, 2010.
- 5) Roy BC, Kohno T, Iwakawa R, Moriguchi T, Kiyono T, Morishita K, Sanchez-Cespedes M, Akiyama T, Yokota J. Involvement of LKB1 in epithelial-mesenchymal transition of human lung cancer cells. *Lung Cancer*, in press, 2010.
- 6) Shiraiishi 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*, 30:65-70, 2009.
- 7) 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.
- 8) Medina PP, Castillo SD, Blanco S, Sanz-Garcia M, Largo C, Alvarez S, Yokota J, Gonzalez-Neira A, Benitez J, Clevers HC, Cigudosa JC, Lazo PA, Sanchez-Cespedes M. The SRY-HMG box gene, SOX4, is a target of gene amplification at chromosome 6p in lung cancer. *Hum Mol Genet*, 18:1343-1352, 2009.
- 9) Blanco R, Iwakawa R, Tang M, Kohno T, Angulo B, Pio R, Montuenga LM, Minna JD, Yokota J, Sanchez-Cespedes M. A gene-alteration profile of human lung cancer cell lines. *Hum Mutat*, 30:1199-1206, 2009.
- 10) Anami Y, Iijima T, Suzuki K, Yokota J, Minami Y, Kobayashi H, Satomi K, Nakazato Y, Okada M, Noguchi M. Bronchioloalveolar carcinoma (lepidic growth) component is a more useful prognostic factor than lymph node metastasis. *J Thoracic Oncol*, 4:951-958, 2009.
- 11) Kumamoto K, Fujita K, Kurotani R, Saito M, Unoki M, Hagiwara N, Shiga H, Bowman ED, Yanaihara N, Okamura S, Nagashima M, Miyamoto K, Takenoshita S, Yokota J, Harris CC. ING2 is upregulated in colon cancer and increases invasion by enhanced MMP13 expression. *Int J Cancer*, 125:1306-1315, 2009.
- 12) Ohata, H, Ota N, Shirouzu M, Yokoyama S, Yokota J, Taya Y, Enari M. Identification of a function-specific mutation of clathrin heavy chain (CHC) required for p53 transactivation *J Mol Biol*, 394:460-471, 2009.
- 13) Suizu F, Hiramuki Y, Okumura F, Matsuda M, Okumura AJ, Hirata N, Narita M, Kohno T, Yokota J, Bohgaki M, Obuse C, Shigetsugu H, Obata T, Noguchi M. The E3 ligase TTC3 facilitates ubiquitination and degradation of phosphorylated Akt. *Dev Cell*, 17:800-810, 2009.
- 14) Medina PP, Romero OA, Kohno T, Montuenga L M, Pio R., Yokota J, Sanchez-Cespedes M Frequent BRG1/SMARCA4-inactivating mutations in human lung cancer cell lines. *Hum Mutat*, 29:617-622, 2008.
- 15) Inoue T, Kon T, Ohkura R, Yamakawa H, Ohara O, Yokota J, Sutoh, K. BREK/LMTK2 is a myosin VI-binding protein involved in endosomal membrane trafficking. *Genes Cells*, 13:483-495, 2008.
- 16) Ohta T, Iijima K, Miyamoto M, Nakahara I, Tanaka H, Ohtsuji M, Suzuki T, Kobayashi A, Yokota J, Sakiyama T, Shibata T, Yamamoto M, Hirohashi S. Loss of Keap1 function activates Nrf2 and provides advantages for lung cancer cell growth. *Cancer Res*, 68:1303-1309, 2008.
- 17) Kumamoto K, Spillare E, Fujita K, Horikawa I, Yamashita T, Appella E, Nagashima M, Takenoshita S, Yokota J, Harris, CC. Nutlin-3a activates the p53 tumor suppressor to both down-regulate ING2 and up-regulate mir-34a, b and c expression and induce senescence. *Cancer Res*, 68:3193-3203, 2008.
- 18) 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.
- 19) Iwakawa R, Kohno T, Anami Y, Noguchi M, Suzuki K, Matsuno Y, Mishima K, Nishikawa R, Tashiro F, Yokota J. Association of p16 homozygous deletions with clinicopathological characteristics and