

200924006B

厚生労働科学研究費補助金  
第3次対がん総合戦略研究事業

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

(H19・3次がん・一般・006)

平成19～21年度 総合研究報告書

研究代表者 中川原 章

平成22(2010)年3月

厚生労働科学研究費補助金  
第3次対がん総合戦略研究事業

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

(H19・3次がん・一般・006)

平成19～21年度 総合研究報告書

研究代表者 中川原 章

平成22(2010)年3月

# 目 次

## I. 総合研究報告

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

中川原 章 ..... 1

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ..... 13

III. 研究成果の刊行物・別刷 ..... 31

# I . 総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）  
平成19-21年度 総合研究報告書

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

主任研究者 中川原 章 千葉県がんセンター センター長

**研究要旨** 個体発生と発がん・進展の分子機構を明らかにし、創薬の標的分子を同定することを目的として、ゲノム情報と個体発生の分子機構から以下のことを明らかにした。

(1) BAC アレイを基本としたアレイ CGH 解析および小児がんにて特化して作成した cDNA libraries から、神経芽腫と肝芽腫の予後と相関するゲノムリスク分類を作成し、神経芽腫の新規がん抑制遺伝子として KIF1B $\beta$  (1p36.2)、RUNX3 (1p36)、TAp73 (1p36)、TSLC1 (11q23)、新規がん遺伝子として ncRAN (17q gain 領域、large non-coding RNA) および ALK (2p23) を同定した。(2) 神経芽腫 343 例の解析により、日本人における ALK 異常は 6.1% (点突然変異 4.7%、増幅 1.5%) で、欧米の頻度よりやや低かった。また、ALK 遺伝子発現は、MYCN により制御されていることを見いだした。(2) これらの機能解析により、KIF1B $\beta$  がミトコンドリア経路アポトーシスの誘導を制御すること、また、RUNX3 が p53 と結合し、その活性化に関与していること、MYCN は TAp63 により転写制御され、MYCN が自ら MYCN の転写を誘導する positive feedback 機構が存在することを明らかにした。さらに、神経芽腫 cDNA プロジェクトから同定した新規依存性受容体 UNC5D は、カスパーゼで切断された細胞内断片が核に移行し、E2F1 と転写誘導複合体を形成した。(3) がん幹細胞性の維持に重要な Bmi1 ポリコム複合体構成分子が、p14ARF と p16INK4a 以外の抑制遺伝子経路を標的にしていることが示唆された。また、Bmi1 の新規標的遺伝子として KIF1B $\beta$  と TSLC1 を同定した。(4) 肺がんおよび大腸がんにおいて、原発巣に比べ転移巣のミトコンドリア ND1 と ND6 遺伝子中のミスセンス変異が 2~4 倍高いことを見出した。

**分担研究者**

上條岳彦・千葉県がんセンター・部長  
尾崎俊文・千葉県がんセンター・主席研究員  
竹永哲三・島根大学医学部・准教授  
古関明彦・理化学研究所免疫アレルギー科学総合研究センター・チームディレクター

**A. 研究目的**

それぞれのがんの個性は、それが由来する正常組織の発生系統に依存しており、その発生生物学的特性の違いががんの表現形を決定して

いる。その発がんのイベントのほとんどがゲノムあるいはエピゲノム上での異常であり、その標的となっている遺伝子が発がんの原因遺伝子である。そして、それら原因遺伝子の多くは、創薬の標的となることが多いため、発がんの機構解明は、治療薬の開発に繋がる。そこで、本研究においては、ゲノム情報に基づいて個体発生と発がん・進展に関連する新規遺伝子を同定及び機能解析し、それを臨床応用することを目的とした。また、個体発生に関連する遺伝子のなかで、既に発がんの制御に関わることが明らか

かになっている重要な遺伝子に関して機能解析を行った。

## B. 研究方法

神経芽腫細胞株および U2OS, HeLa 細胞等を用いて遺伝子導入を行った。また、遺伝子の発現抑制には siRNA を用いた。蛋白質の細胞内局在は免疫蛍光法によった。アレイ CGH (array comparative genomic hybridization) 用チップは、米国カリフォルニア大学サンフランシスコ分校がんセンターが開発した 2464 BAC クローンを搭載したチップまたは Affimetrix 社の SNPs アレイ、およびアジレント社の 44K チップを用いた。また、in-house cDNA microarray は、神経芽腫組織に由来する複数の cDNA ライブラリーから抽出した 5300 個の cDNA を固定したものをを用い、Cy3, Cy5 を蛍光マーカーとして使用した。ALK 遺伝子変異検索には、腫瘍 DNA または腫瘍由来 cDNA を用いた。Bmi1 定常発現株の作成にはレンチウイルスベクターを用いた。また、定量的 mRNA 発現測定はリアルタイム PCR 法にて行った。プロモーター活性はルシフェラーゼレポーターアッセイで、SP1/SP3 の発現はウェスタンブロットで、活性はゲルシフトアッセイ及びクロマチン免疫沈降法により解析した。

(倫理面への配慮)

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

## C. 研究結果

(1) 発がんとかん治療の分子標的探索  
網羅的ゲノム解析情報から、神経芽腫および他の多くのがんに共通する 1p36 がん抑制遺伝子候補として、*KIF1B-β* と *TAp73*, *RUNX3* を同定した。これらは haploinsufficient ながん抑制遺伝子と思われた。酵母 two-hybrid system を用いて、*KIF1Bb* に結合する蛋白質 3 種を同定した。このうち 1 つの結合蛋白質は、ミトコンドリア

經由アポトーシスの誘導機構に関与し、ミトコンドリアの融合制御に関与するものであった。また、同じく 1p36 にマップされる *RUNX3* は p53 と結合し、Ser15 リン酸化のコファクターとして機能していることを明らかにした。一方、17q gain にマップされる *ncRAN* は oncogene 機能を有する新規 non-coding RNA であると考えられた。さらに、11q loss 候補遺伝子として *TSLC1* を同定したが、神経芽腫においてはメチル化以外のエピジェネティックな制御を受けているものと思われた。また、TRF2 が *TAp63* の発現を制御し、さらに、*TAp63* が *MYCN* の発現を負に制御することを明らかにした。

(2) 神経芽腫における *ALK* 遺伝子の変異および機能解析

神経芽腫 343 例の解析から、日本人における *ALK* 異常は、遺伝子変異率 4.7%、増幅率 1.5% で、総変異率は 6.1% であった。欧米の頻度よりやや低かった。*ALK* 異常と網羅的ゲノム異常パターンを組み合わせて、神経芽腫の新しい臨床ゲノムリスク分類を作製した。*ALK* 異常は特定のゲノムリスクグループに集積していた。また、*ALK* 発現は *MYCN* により制御されていた。

(3) がん幹細胞性と老化に関わる遺伝子制御機構の解析

発がん起序に重要なポリコーム複合体の構成分子 *Bmi1* は神経芽腫細胞の増殖促進、分化誘導に重要な意義を持つことが明らかになり、*MYCN* によって *Bmi1* の転写が正に調節されることが *in vitro* および腫瘍検体で証明された。さらに、*Bmi1* のノックダウン系および過剰発現系を用いて、神経芽腫細胞の増殖・分化に関する *Bmi1* の発現調節標的分子を CCCRI-13000 発現チップでスクリーニングしたところ、神経芽腫の重要ながん抑制遺伝子 *KIF1Bβ* と *TSLC1* が同定された。また、H3K27 のトリメチル化が見られる遺伝子として約 3 2 0 0 遺伝子を明らかにし、PRC 1 に含まれる Ring1B の結合はその中の 2 3 0 0 遺伝子に見られることがわかった。PRC 2 と PRC 1 には強い相関があることが示された。H2AK119 モノユビキチン化は、その中の約 3 0 0 遺伝子に見られたが、Pc1 2 の結

合はそれを含む830遺伝子に見られた。

### (3) 転移、浸潤に関連するミトコンドリア遺伝子の変異解析

ミトコンドリア DNA (mtDNA) にコードされる *ND6* 遺伝子中の病因性変異が、活性酸素種 (ROS) の産生を介して HIF-1 $\alpha$  の発現を亢進し、さらに転移能も亢進させた。そこで、ROS を介した HIF-1 $\alpha$  発現亢進のメカニズムを検討したところ、ROS が PI3K/Akt/PKC/histone deacetylase シグナル伝達経路を介して *HIF-1 $\alpha$*  遺伝子の転写を活性化することが明らかになった。また、肺癌患者の原発巣45例、転移巣36例及び大腸がん患者の原発巣22例、転移巣11例における *ND* 遺伝子のミスセンス変異を調べたところ、アミノ酸置換を伴うミスセンス変異の出現頻度が、原発巣よりも転移巣で有意に高いことが判った。

## D. 考察

個体発生と関連の深い神経芽腫および肝芽腫を対象にアレイ CGH と in house cDNA libraries を用いた網羅的ゲノム解析を行い、3年間のプロジェクトで具体的な重要遺伝子を同定できた。候補遺伝子としては、新規がん抑制遺伝子として *KIF1B $\beta$*  (1p36.2)、*RUNX3* (1p36)、*TAp73* (1p36)、*TSLC1* (11q23)、新規がん遺伝子として *ncRAN* (17q gain 領域、large non-coding RNA) および *ALK* (2p23) を同定した。それぞれの機能解析も進み、とくに *KIF1B $\beta$*  に関しては、結合する3つの蛋白を同定したが、その中の1つがミトコンドリアのチトクロム c 放出の制御に関わる分子であったことは、NGF 欠乏によるアポトーシス誘導機構のメカニズムを考えるうえで極めて重要な知見であった。さらに、*MYCN* および *c-MYC* の positive feedback 制御機構を発見したことは、発がんおよびがんの進展を考えるうえで極めて重要と思われた。

幹細胞性の維持におけるポリコム群遺伝子の役割は重要であるが、*Bmi1* が神経芽腫がん幹細胞の維持に関与していることが示唆され、その標的遺伝子として *KIF1B $\beta$*  と *TSLC1* が見つ

かったことは、神経芽腫の発がん機構を考察するうえで極めて興味深いことであった。

一方、リンパ腫、肺癌に続いて遺伝子変異が見つかった神経芽腫において、日本人神経芽腫における遺伝子異常の頻度が最終的に 6.1% (増幅 1.5%、点突然変異 4.7%) であることを明らかにしたが、これは欧米の頻度に比べやや低かった。また、*ALK* 異常が我々のゲノムリスク分類の中で特定のサブグループに集中していたことは、神経芽腫発がんのメカニズムを考えるうえで極めて重要であった。さらに、*MYCN* および *c-MYC* の positive feedback 制御機構を発見したことは、発がんおよびがんの進展を考えるうえで極めて重要と思われた。

このように、ゲノム情報に基づいて候補遺伝子の同定と発がんの分子機構解析が具体的に進み、治療薬開発の候補遺伝子も同定でき、大きな成果を挙げることができた。

## E. 結論

膨大なゲノム情報に基づき、*ALK* や *KIF1B $\beta$*  など、具体的な発がんの原因遺伝子および候補遺伝子が複数明らかになった。また、がん幹細胞性を制御する *Bmi1* や *Pc12* の機能に関し具体的な標的遺伝子が明らかになり、がん幹細胞性とゲノム異常に基づく発がんの関係が解明される糸口が掴めた。さらに、これらの原因遺伝子産物は、創薬の標的分子としても期待される。

## F. 健康危険情報

該当事項なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Abe M, Westermann F, Nakagawara A, Takato T, Schwab M, Ushijima T. Marked and independent prognostic significance of the CpG island methylator phenotype in neuroblastomas. *Cancer Lett.* 247:253-258, 2007
2. Tomizawa M, Horie H, Yamamoto H, Matsunaga T, Sasaki F, Hashizume K,

- Hiyama E, Kaneko M, Suita S, Ando H, Hayashi Y, Ohnuma N, Nakagawara A. Reciprocal expression of CCAAT/enhancer binding proteins  $\alpha$  and  $\beta$  in hepatoblastomas and its prognostic significance. *Oncol. Rep.* 17:341-344, 2007
3. Kaneko S, Ohira M, Nakamura Y, Isogai E, Nakagawara A, Kaneko M. Relationship of DDX1 and NAG gene amplification/overexpression to the prognosis of patients with MYCN-amplified neuroblastoma. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 133:185-192, 2007
4. Antonelli A, Lenzi L, Nakagawara A, Ozaki T, Chiaretti A, Aloe L. Tumor suppressor proteins are differentially affected in human ependyoblastoma and medulloblastoma cells exposed to nerve growth factor. *Cancer Investigation* 25:94-101, 2007
5. Yamamoto H, Ozaki T, Nakanishi M, Kikuchi H, Yoshida K, Horie H, Kuwano H, Nakagawara A. Oxidative stress induces p53-dependent apoptosis in hepatoblastoma cell through its nuclear translocation. *Genes to Cells* 12:461-471, 2007
6. Nakamura Y, Ozaki T, Niizuma H, Ohira M, Kamijo T, Nakagawara A. Functional characterization of a new p53 mutant generated by homozygous deletion in a neuroblastoma cell line. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 354:892-898, 2007
7. Nakanishi H, Ozaki T, Nakamura Y, Hashizume K, Iwanaka T, Nakagawara A. Purification of human primary neuroblastomas by magnetic beads and their in vitro culture. *Oncol. Rep.* 17:1315-1320, 2007
8. Nimura Y, Kawata T, Uzawa K, Okamura J, Liu C, Saito M, Shimada H, Seki N, Nakagawara A, Ito H, Ochiai T, Tanzawa H. Silencing Ku80 using small interfering RNA enhanced radiation sensitivity in vitro and in vivo. *Int. J. Oncol.* 30:1477-1484, 2007
9. Takahashi M, Ozaki T, Takahashi A, Miyauchi M, Ono S, Takada N, Koda T, Todo S, Kamijo T, Nakagawara A. DFF45/ICAD restores cisplatin-induced nuclear fragmentation but not DNA cleavage in DFF45-deficient neuroblastoma cells. *Oncogene* 26:5669-5673, 2007
10. Furuya K, Ozaki T, Hanamoto T, Hosoda M, Hayashi S, Barker PA, Takano K, Matsumoto M, Nakagawara A. Stabilization of p73 by nuclear I $\kappa$ B kinase- $\alpha$  mediates cisplatin-induced apoptosis. *J. Biol. Chem.* 282:18365-18378, 2007
11. Nakanishi M, Ozaki T, Yamamoto H, Hanamoto T, Kikuchi H, Furuya K, Asaka M, Delia D, Nakagawara A. NFBFD1/MDC1 associates with p53 and regulates its function at the crossroad between cell survival and death in response to DNA damage. *J. Biol. Chem.* 282:22993-23004, 2007
12. Iwao-Koizumi K, Maekawa K, Nakamura Y, Saito S, Kawamoto S, Nakagawara A, Kato K. A novel technique for measuring variations in DNA copy-number: competitive genomic polymerase chain reaction. *BMC Genomics* 8:206, 2007
13. Ito S, Koshikawa N, Mochizuki S, Takenaga K. 3-Methyladenine suppresses cell migration and invasion of HT1080 fibrosarcoma cells through inhibiting phosphoinositide 3-kinases independently of autophagy inhibition. *Int. J. Oncol.* 31:261-268, 2007
14. Hara H, Ishihara C, Takeuchi A, Imanishi T, Xue L, Morris SW, Inui M,



- Takai T, Shibuya A, Saijo S, Iwakura Y, Ohno N, Koseki H, Yoshida H, Penninger JM, Saito T. The adaptor protein CARD9 is essential for the activation of myeloid cells through ITAM-associated and Toll-like receptors. *Nat. Immunol.* 8:619-629.107, 2007
15. Takahashi Y, Takagi A, Hiraoka S, Koseki H, Kanno J, Rawls A, Saga Y. Transcription factors Mesp2 and Paraxis have critical roles in axial musculoskeletal formation. *Dev. Dyn.* 236:1484-1494, 2007
16. Mimura N, Hamada H, Kashio M, Jin H, Toyama Y, Kimura K, Iida M, Goto S, Saisho H, Toshimori K, Koseki H, Aoe T. Aberrant quality control in the endoplasmic reticulum impairs the biosynthesis of pulmonary surfactant in mice expressing mutant BiP. *Cell Death Differ.* 14:1475-1485, 2007
17. Sakamoto Y, Watanabe S, Ichimura T, Kawasuji M, Koseki H, Baba H, Nakao M. Overlapping roles of the methylated DNA-binding protein MBD1 and polycomb group proteins in transcriptional repression of HOXA genes and heterochromatin foci formation. *J. Biol. Chem.* 282:16391-16400, 2007
18. de la Cruz CC, Kirmizis A, Simon MD, Isono K, Koseki H, Panning B. The polycomb group protein SUZ12 regulates histone H3 lysine 9 methylation and HP1 alpha distribution. *Chromosome Res.* 15:299-314, 2007
19. Miyake Y, Kaise H, Isono K, Koseki H, Kohno K, Tanaka M. Protective role of macrophages in noninflammatory lung injury caused by selective ablation of alveolar epithelial type II Cells. *J. Immunol.* 178:5001-5009, 2007
20. Dietrich N, Bracken AP, Trinh E, Schjerling CK, Koseki H, Rappsilber J, Helin K, Hansen KH. Bypass of senescence by the polycomb group protein CBX8 through direct binding to the INK4A-ARF locus. *EMBO J.* 26:1637-1648, 2007
21. Kato Y, Koseki H, Vidal M, Nakauchi H, Iwama A. Unique composition of polycomb repressive complex 1 in hematopoietic stem cells. *Int. J. Hematol.* 85:179-181, 2007
22. Negishi M, Saraya A, Miyagi S, Nagao K, Inagaki Y, Nishikawa M, Tajima S, Koseki H, Tsuda H, Takasaki Y, Nakauchi H, Iwama A. Bmi1 cooperates with Dnmt1-associated protein 1 in gene silencing. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 353:992-998, 2007
23. Matsuki Y, Ohmura-Hoshino M, Goto E, Aoki M, Mito-Yoshida M, Uematsu M, Hasegawa T, Koseki H, Ohara O, Nakayama M, Toyooka K, Matsuoka K, Hotta H, Yamamoto A, Ishido S. Novel regulation of MHC class II function in B cells. *EMBO J.* 26:846-854, 2007
24. Nakajima M, Ogawa M, Shimoda Y, Koseki H, Shirasawa T, Furukawa K. Accelerated acquisition of permeability barrier function in the skin of presenilin-1-deficient embryos. *Arch Dermatol Res.* 298:339-345 2007
25. Elderkin S, Maertens G.N, Endoh M, Mallery D, Morrice N, Koseki H, Peters G, Brockdorff N, Hiom K. A phosphorylated form of Mel-18 targets the Ring1B histone H2A ubiquitin ligase to chromatin. *Mol. Cell* 28:107-120, 2007
26. Hiraoka S, Furuichi T, Nishimura G, Shibata S, Yanagishita M, Rimoin D.L, Superti-Furga A, Nikkels P.G, Ogawa M, Katsuyama K, Isono K, Toyoda H, Kinoshita-Toyoda A, Ishida N, Sanai Y,

- Cohn D.H, \*Koseki H, \*Ikegawa S. Nucleotide-sugar transporter SLC35D1 is critical to chondroitin sulfate synthesis in cartilage and skeletal development in mouse and human. *Nat. Med.* 13:1363-1367, 2007
27. Sharif J, Muto M, Takebayashi S, Suetake I, Iwamatsu A, Endo T.A, Shinga J, Mizutani-Koseki Y, Toyoda T, Okamura K, Tajima S, \*Mitsuya K, \*Okano M, \*Koseki H. The SRA protein Np95 mediates epigenetic inheritance by recruiting Dnmt1 to methylated DNA. *Nature* 450:908-912, 2007
  28. Stock J.K, Giadrossi S, Casanova M, Brooks E, Vidal M, Koseki H, Brockdorff N, Fisher A.G, Pombo A. Ring1-mediated ubiquitination of H2A restrains poised RNA polymerase II at bivalent genes in mouse ES cells. *Nat. Cell Biol.* 9:1428-1435, 2007
  29. Ichikawa T, Suenaga Y, Koda T, Ozaki T, Nakagawara A. TAp63-dependent induction of growth differentiation factor 15 (GDF15) plays a critical role in the regulation of keratinocyte differentiation. *Oncogene* 27:409-420, 2008
  30. Tomioka N, Oba S, Ohira M, Misra A, Fridlyand J, Ishii S, Nakamura Y, Isogai E, Hirata T, Yoshida Y, Todo S, Kaneko Y, Albertson DG, Pinkel D, Feuerstein BG, Nakagawara A. Novel risk stratification of patients with neuroblastoma by genomic signature, which is independent of molecular signature. *Oncogene* 27:441-449, 2008
  31. Yoshida K, Ozaki T, Furuya K, Nakanishi M, Kikuchi H, Yamamoto H, Ono S, Koda T, Omura K, Nakagawara A. ATM-dependent nuclear accumulation of IKK- $\alpha$  plays an important role in the regulation of p73-mediated apoptosis in response to cisplatin. *Oncogene* 27:1183-1188, 2008
  32. Arai H, Ozaki T, Niizuma H, Nakamura Y, Ohira M, Takano K, Matsumoto M, Nakagawara A. ERAP140/Nbla10993 is a novel favorable prognostic indicator for neuroblastoma induced in response to retinoic acid. *Oncol. Rep.* 19:1381-1388, 2008
  33. Kurata K, Yanagisawa R, Ohira M, Kitagawa M, Nakagawara A, Kamiyo T. Stress via p53 pathway causes apoptosis by mitochondrial Noxa upregulation in doxorubicin-treated neuroblastoma cells. *Oncogene* 27:741-754, 2008
  34. Bu Y, Suenaga Y, Ono S, Koda T, Song F, Nakagawara A, Ozaki T. Spl-mediated transcriptional regulation of NFBD1/MDC1 plays a critical role in DNA damage response pathway. *Genes to Cells* 13:53-66, 2008
  35. Okoshi R, Ozaki T, Yamamoto H, Ando K, Koida N, Ono S, Koda T, Kamiyo T, Nakagawara A, Kizaki H. Activation of AMP-activated protein kinase induces p53-dependent apoptotic cell death in response to energetic stress. *J. Biol. Chem.* 283:3979-3987, 2008
  36. Li Y, Ozaki T, Kikuchi H, Yamamoto H, Ohira M, Nakagawara A. A novel HECT-type E3 ubiquitin protein ligase NEDL1 enhances the p53-mediated apoptotic cell death in its catalytic activity-independent manner. *Oncogene* 27:3700-3709, 2008
  37. Ichikawa T, Suenaga Y, Koda T, Ozaki T, Nakagawara A.  $\Delta$ Np63/BMP-7-dependent expression of matrilin-2 is involved in keratinocyte migration in response to wounding. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 369:994-1000, 2008
  38. Honda S, Haruta M, Sugawara W, Sasaki

- F, Ohira M, Matsunaga T, Yamaoka H, Horie H, Ohnuma N, Nakagawara A, Hiyama E, Todo S, Kaneko Y. The methylation status of RASSF1A promoter predicts responsiveness to chemotherapy and eventual cure in hepatoblastoma patients. *Int. J. Cancer* 123:1117-1125, 2008
39. Wang H, Ozaki T, Shamim Hossain M, Nakamura Y, Kami jo T, Xue X, Nakagawara A. A newly identified dependence receptor UNC5H4 is induced during DNA damage-mediated apoptosis and transcriptional target of tumor suppressor p53. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 370:594-598, 2008
40. Abe M, Watanabe N, McDonnell N, Takato T, Ohira M, Nakagawara A, Ushijima T. Identification of genes targeted by CpG island methylator phenotype in neuroblastomas, and their possible integrative involvement in poor prognosis. *Oncology* 74:50-60, 2008
41. Koida N, Ozaki T, Yamamoto H, Ono S, Koda T, Ando K, Okoshi R, Kami jo T, Omura K, Nakagawara A. Inhibitory role of Plk1 in the regulation of p73-dependent apoptosis through physical interaction and phosphorylation. *J. Biol. Chem.* 283:8555-8563, 2008
42. Inoue K, Nakanjishi M, Kikuchi H, Yamamoto H, Todo S, Nakagawara A, Ozaki T. NFB1/MDC1 stabilizes oncogenic MDM2 to contribute to cell fate determination in response to DNA damage. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 371:829-833, 2008
43. Nakagawa H, Ohira M, Hayashi S, Abe S, Saito S, Nagahori N, Monde K, Shinohara Y, Fujitani N, Kondo H, Akiyama S, Nakagawara A, Nishimura S. Alterations in the glycoform of cisplatin-resistant human carcinoma cells are caused by defects in the endoplasmic reticulum-associated degradation system. *Cancer Lett.* 270:295-301, 2008
44. Hossain MS, Ozaki T, Wang H, Nakagawa A, Takenobu H, Ohira M, Kami jo T, Nakagawara A. N-MYC promotes cell proliferation through a direct transactivation of neuronal leucine-rich repeat protein-1 (NLRR1) gene in neuroblastoma. *Oncogene* 27:6075-6082, 2008
45. Ando K, Ohira M, Ozaki T, Nakagawa A, Akazawa K, Suenaga Y, Nakamura Y, Koda T, Kami jo T, Murakami Y, Nakagawara A. Expression of TSLC1, a candidate tumor suppressor gene mapped to chromosome 11q23, is downregulated in unfavorable neuroblastoma without promoter hypermethylation. *Int. J. Cancer* 123:2087-2094, 2008
46. Munirajan AK, Ando K, Mukai A, Takahashi M, Suenaga Y, Ohira M, Koda T, Hirota T, Ozaki T, Nakagawara A. KIF1B $\beta$  functions as a haploinsufficient tumor suppressor gene mapped to chromosome 1p36.2 by inducing apoptotic cell death. *J. Biol. Chem.* 283:24426-24434, 2008
47. 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
48. Ikematsu S, Nakagawara A, Nakamura Y, Ohira M, Shinjo M, Kishida S, Kadomatsu K. Plasma midkine level is a prognostic factor for human neuroblastoma. *Cancer Sci.* 99:2070-2074, 2008
49. Honda S, Arai Y, Haruta M, Sasaki F, Ohira M, Yamaoka H, Horie H, Nakagawara

- A, Hiyama E, Todo S, Kaneko Y. Loss of imprinting of IGF2 correlates with hypermethylation of the H19 differentially methylated region in hepatoblastoma. *Br. J. Cancer* 99:1891-1899, 2008
50. Ishikawa K, Takenaga K, Akimoto M, Koshikawa N, Yamaguchi A, Imanishi H, Nakada K, Honma Y, Hayashi J. ROS-generating mitochondrial DNA mutations can regulate tumor cell metastasis. *Science* 320:661-664, 2008
51. Ishikawa K, Koshikawa N, Takenaga K, Nakada K, Hayashi J. Reversible regulation of metastasis by ROS-generating mtDNA mutations. *Mitochondrio*. 8:339-344, 2008
52. Ishikawa K, Hashizume O, Koshikawa N, Fukuda S, Nakada K, Takenaga K, Hayashi J. Enhanced glycolysis induced by mtDNA mutations does not regulate metastasis. *FEBS Lett.* 582:3525-3530, 2008
53. Mimura N, Yuasa S, Soma M, Jin H, Kimura K, Goto S, Koseki H, Aoe T. Altered quality control in the endoplasmic reticulum causes cortical dysplasia in knock-in mice expressing a mutant BiP. *Mol. Cell Biol.* 28:293-301, 2008
54. Cales C, Romano-Trufero M, Pavon L, Serrano I, Melger T, Endoh M, Perez C, Koseki H, Vidal M. Inactivation of the polycomb group protein Ring1B unveils an antiproliferative role in hematopoietic cell expansion and cooperation with tumorigenesis associated with Ink4a deletion. *Mol. Cell Biol.* 28:1018-1028, 2008
55. Puschendorf M, Terranova R, Boutsma E, Mao X, Isono K, Brykczynska U, Kolb C, Otte A.P, Koseki H, Orkin S, van Lohuizen M, Peters A. H. PRC1 and Suv39h specify parental asymmetry at constitutive heterochromatin in early mouse embryos. *Nat. Genet.* 40:411-420, 2008
56. Endoh M, Endo T.A, Endoh T, Fujimura Y, Ohara O, Toyoda T, Otte A.P, Okano M, Brockdorff N, Vidal M, Koseki H. Polycomb group proteins Ring1A/B are functionally linked to the core transcriptional regulatory circuitry to maintain ES cell identity. *Development* 135:1513-1524, 2008
57. Hong Z, Jiang J, Lan L, Nakajima S, Kanno S, Koseki H, Yasui A. A polycomb group protein, PHF1, is involved in the response to DNA double-strand breaks in human cell. *Nucleic Acids Res.* 36:2939-2947, 2008
58. Ouchida R, Yamasaki S, Hikida M, Masuda K, Kawamura K, Wada A., Mochizuki S, Tagawa M, Sakamoto A, Hatano M, Tokuhisa T, Koseki H, Saito T, Kurosaki T, Wang JY. A lysosomal protein negatively regulates surface T cell antigen receptor expression by promoting CD3zeta-chain degradation. *Immunity.* 29:33-43, 2008
59. Hirahara K, Yamashita M, Iwamura C, Shinoda K, Hasegawa A, Yoshizawa H, Koseki H, Gejyo F, Nakayama T. Repressor of GATA regulates T(H)2-driven allergic airway inflammation and airway hyperresponsiveness. *Allergy Clin. Immunol.* 122:512-520, 2008
60. Tanuma N, Kim SE, Beullens M, Tsubaki Y, Mitsuhashi S, Nomura M, Kawamura T, Isono K, Koseki H, Sato M, Bollen M, Kikuchi K, Shima H. Nuclear inhibitor of protein phosphatase-1 (NIPP1) directs protein phosphatase-1 (PP1) to dephosphorylate the U2 small nuclear ribonucleoprotein particle (snRNP) component, spliceosome-associated

- protein 155 (Sap155). *J. Biol. Chem.* 283:35805-35814, 2008
61. Ku M, Koche RP, Rheinbay E, Mendenhall EM, Endoh M, Mikkelsen TS, Presser A, Nusbaum C, Xie X, Chi AS, Adli M, Kasif S, Ptaszek LM, Cowan CA, Lander ES, Koseki H, Bernstein BE. Genomewide analysis of PRC1 and PRC2 occupancy identifies two classes of bivalent domains. *PLoS Genet.* 4:e1000242, 2008
  62. Fukada T, Civic N, Furuichi T, Shimoda S, Mishima K, Higashiyama H, Idaira Y, Asada Y, Kitamura H, Yamasaki S, Hojyo S, Nakayama M, Ohara O, Koseki H, Dos Santos HG, Bonafe L, Ha-Vinh R, Zankl A, Unger S, Kraenzlin ME, Beckmann JS, Saito I, Rivolta C, Ikegawa S, Superti-Furga A, Hirano T. The zinc transporter SLC39A13/ZIP13 is required for connective tissue development; its involvement in BMP/TGF-beta signaling pathways. *PLoS One.* 3:e3642, 2008
  63. Fujita T, Ikeda H, Kawasaki K, Taira N, Ogasawara Y, Nakagawara A, Doihara H. Clinicopathological relevance of Ubch10 in breast cancer. *Cancer Sci.* 100:238-248, 2009
  64. Yu M, Ohira M, Li Y, Niizuma H, Oo ML, Zhu Y, Ozaki T, Isogai E, Nakamura Y, Koda T, Oba S, Yu B, Nakagawara A. High expression of ncRAN, a novel non-coding RNA mapped to chromosome 17q25.1, is associated with poor prognosis in neuroblastoma. *Int. J. Oncol.* 34:931-938, 2009
  65. Miyake I, Ohira M, Nakagawara A, Sakai R. Distinct role of ShcC docking protein in the differentiation of neuroblastoma. *Oncogene* 28:662-673, 2009
  66. Ambros PF, Ambros IM, Brodeur GM, Haber M, Khan J, Nakagawara A, Schleiermacher G, Speleman F, Spitz R, London WB, Cohn SL, Pearson ADJ, Maris JM. International consensus for neuroblastoma molecular diagnostics: Report from the international neuroblastoma risk group (INRG) biology committee. *Br. J. Cancer* 100:1471-1482, 2009
  67. Delloye-Bourgeois C, Fitamant J, Paradisi A, Cappellen D, Douc-Rasy S, Raquin MA, Stupack D, Nakagawara A, Rousseau R, Combaret V, Puisieux A, Valteau-Couanet D, Bénard J, Bernet A, Mehlen P. Netrin-1 acts as a survival factor for aggressive neuroblastoma. *J. Exp. Med.* 206:833-847, 2009
  68. Komatsu S, Takenobu H, Ozaki T, Ando K, Koida N, Suenaga Y, Ichikawa T, Hishiki T, Chiba T, Iwama A, Yoshida H, Ohnuma N, Nakagawara A, Kamijo T. Plk1 regulates liver tumor cell death by phosphorylation of TAp63. *Oncogene* 28:3631-3641, 2009
  69. Ozaki T, Okoshi R, Sang M, Kubo N, Nakagawara A. Acetylation status of E2F-1 has an important role in the regulation of E2F-1-mediated transactivation of tumor suppressor p73. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 386:207-211, 2009
  70. Ozaki T, Okoshi R, Ono S, Kubo N, Nakagawara A. Deregulated expression of E2F1 promotes proteolytic degradation of tumor suppressor p73 and inhibits its transcriptional activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 387:143-148, 2009
  71. Sang M, Ando K, Okoshi R, Koida N, Li Y, Zhu Y, Shimozato O, Geng C, Shan B, Nakagawara A, Ozaki T. Plk3 inhibits pro-apoptotic activity of p73 through physical interaction and phosphorylation. *Genes Cells*

- 14:775-788, 2009
72. Haraguchi S, Nakagawara A. A simple PCR method for rapid genotype analysis of the TH-MYCN transgenic mouse. *PLoS ONE* 4:e6902, 2009
  73. Suenaga Y, Kaneko Y, Matsumoto D, Hossain MS, Ozaki T, Nakagawara A. Positive auto-regulation of MYCN in human neuroblastoma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 390:21-26, 2009
  74. Wetterskog D, Moshiri A, Ozaki T, Uramoto H, Nakagawara A, Funo K. Dysregulation of platelet-derived growth factor  $\beta$ -receptor expression by  $\Delta$ Np73 in neuroblastoma. *Mol. Cancer Res.* 7:2031-2039, 2009
  75. Koshikawa N, Hayashi J, Nakagawara A\*, Takenaga K\*. Reactive oxygen species-generating mitochondrial DNA mutation up-regulates hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  gene transcription via phosphatidylinositol 3-kinase-Akt/protein kinase C/histone deacetylase pathway. *J. Biol. Chem.* 284:33185-33194, 2009
  76. Okoshi R, Ando K, Suenaga Y, Sang M, Kubo N, Kizaki H, Nakagawara A, Ozaki T. Transcriptional regulation of tumor suppressor p53 by cAMP-responsive element-binding protein/AMP-activated protein kinase complex in response to glucose deprivation. *Genes Cells.* 14:1429-1440, 2009
  77. Suenaga Y, Ozaki T, Tanaka Y, Bu Y, Kamijo T, Tokuhisa T, Nakagawara A\*, Tamura T\*. TATA-binding protein (TBP)-like protein is engaged in etoposide-induced apoptosis through transcriptional activation of human TAp63 gene. *J. Biol. Chem.* 284:35433-35440, 2009
  78. Yanagisawa R, Nakazawa Y, Sakashita K, Tanaka M, Shikama N, Kamijo T, Shiohara M, Koike K. Low toxicity of a conditioning with 8-Gy total body irradiation, fludarabine and cyclophosphamide as preparative regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric hematological malignancies. *Pediatr. Transplant.* 13:737-745, 2009
  79. Abe M, Kamijo T, Matsuzawa S, Miki J, Nakazawa Y, Sakashita K, Okabe T, Honda T, Mitsuyama J, Koike K. High incidence of meropenem resistance among alpha-hemolytic streptococci in children with cancer. *Pediatr. Int.* 51:103-106, 2009
  80. Harada M, Murakami H, Okawa A, Okimoto N, Hiraoka S, Nakahara T, Akasaka R, Shiraishi Y, Futatsugi N, Mizutani-Koseki Y, Kuroiwa A, Shirouzu M, Yokoyama S, Taiji M, Iseki S, Ornitz DM, Koseki H. FGF9 monomer-dimer equilibrium regulates extracellular matrix affinity and tissue diffusion. *Nature Genet.* 41:289-298, 2009
  81. Yuri S, Fujimura S, Nimura K, Takeda N, Toyooka Y, Fujimura Y, Aburatani H, Ura K, Koseki H, Niwa H, Nishinakamura R. Sall4 is essential for stabilization, but not for pluripotency, of embryonic stem cells by repressing aberrant trophectoderm gene expression. *Stem Cells.* 27:796-805, 2009
  82. Schwermann J, Rathinam C, Schubert M, Schumacher S, Noyan F, Koseki H, Kotlyarov A, Klein C, Gaestel M. MAPKAP kinase MK2 maintains self-renewal capacity of haematopoietic stem cells. *EMBO J.* 28:1392-1406, 2009
  83. Nakata M, Takada Y, Hishiki T, Saito T, Terui K, Sato Y, Koseki H, Yoshida H. Induction of Wnt5a-expressing

- mesenchymal cells adjacent to the cloacal plate is an essential process for its proximodistal elongation and subsequent anorectal development. *Pediatr. Res.* 66:149-154, 2009
84. Furuichi T, Kayserili H, Hiraoka S, Nishimura G, Ohashi H, Alanay Y, Lerena JC, Aslanger AD, Koseki H, Cohn DH, Superti-Furga A, Unger S, Ikegawa S. Identification of loss-of-function mutations of SLC35D1 in patients with Schneckenbecken dysplasia, but not with other severe spondylodysplastic dysplasias group diseases. *J. Med. Genet.* 46:562-568, 2009
  85. Román-Trufero M, Méndez-Gómez HR, Pérez C, Hijikata A, Fujimura Y, Endo T, Koseki H, Vicario-Abejón C, Vidal M. Maintenance of undifferentiated state and self-renewal of embryonic neural stem cells by Polycomb protein Ring1B. *Stem Cells.* 27:1559-1570, 2009
  86. Kakugawa K, Yasuda T, Miura I, Kobayashi A, Fukiage H, Satoh R, Matsuda M, Koseki H, Wakana S, Kawamoto H, Yoshida H. A novel gene essential for the development of single positive thymocytes. *Mol. Cell Biol.* 29:5128-5135, 2009
  87. Takeuchi A, Itoh Y, Takumi A, Ishihara C, Arase N, Yokosuka T, Koseki H, Yamasaki S, Takai Y, Miyoshi J, Ogasawara K, Saito T. CRTAM confers late-stage activation of CD8<sup>+</sup> T cells to regulate retention within lymph node. *J. Immunol.* 183:4220-4228, 2009
  88. Hirabayashi Y, Suzuki N, Tsuboi M, Endo TA, Toyoda T, Shinga J, Koseki H, Vidal M, Gotoh Y. Polycomb limits the neurogenic competence of neural precursor cells to promote astrogenic fate transition. *Neuron* 63:600-613, 2009
  89. Kitajima M, Iwamura C, Miki-Hosokawa T, Shinoda K, Endo Y, Watanabe Y, Shinnakasu R, Hosokawa H, Hashimoto K, Motohashi S, Koseki H, Ohara O, Yamashita M, Nakayama T. Enhanced Th2 cell differentiation and allergen-induced airway inflammation in Zfp35-deficient mice. *J. Immunol.* 183:5388-5396, 2009
  90. Watarai H, Rybouchkin A, Hongo N, Nagata Y, Sakata S, Sekine E, Dashtsoodol N, Tashiro T, Fujii SI, Shimizu K, Mori K, Masuda K, Kawamoto H, Koseki H, Taniguchi M. Generation of functional NKT cells in vitro from embryonic stem cells bearing rearranged invariant V{alpha}14-J{alpha}18 TCR{alpha} gene. *Blood.* 115:230-237, 2009
  91. Kojima S, Hyakutake A, Koshikawa N, Nakagawara A, Takenaga K. MCL-1V, a novel mouse antiapoptotic MCL-1 variant, generated by RNA splicing at a non-canonical splicing pair. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 391:492-497, 2010
  92. Larsen S, Yokochi T, Isogai E, Nakamura Y, Ozaki T, Nakagawara A. LMO3 interacts with p53 and inhibits its transcriptional activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 392:252-257, 2010
  93. De Katleen P, Vermeulen J, Brors B, Delattre O, Eggert A, Fischer M, Janoueix-Lerosey I, Lavarino C, Maris JM, Mora J, Nakagawara A, Oberthuer A, Ohira M, Schleiermacher G, Schramm A, Schulte JH, Wang Q, Westermann F, Speleman F, Vandesompele J. Accurate Outcome Prediction in Neuroblastoma across Independent Data Sets Using a Multigene Signature. *Clin. Cancer Res.* 16:1532-1541, 2010

94. Ochiai H, Takenobu H, Nakagawa A, Yamaguchi Y, Kimura M, Ohira M, Okimoto Y, Fujimura Y, Koseki H, Kohno Y, Nakagawara A, Kamiyo T. Bmi1 is a MYCN target gene that regulates tumorigenesis through repression of KIF1B $\beta$  and TSLC1 in neuroblastoma. *Oncogene* 29:2681-2690, 2010
95. Yamada C, Ozaki T, Ando K, Suenaga Y, Inoue KI, Ito Y, Okoshi R, Kageyama H, Kimura H, Miyazaki M, Nakagawara A. RUNX3 modulates DNA damage-mediated phosphorylation of tumor suppressor p53 at Ser-15 and acts as a Co-activator for p53. *J. Biol. Chem.* 285:16693-16703, 2010
96. Shimoyama T, Hiraoka S, Takemoto M, Koshizaka M, Tokuyama H, Tokuyama T, Watanabe A, Fujimoto M, Kawamura H, Sato S, Tsurutani Y, Saito Y, Perbal B, Koseki H, Yokote K. CCN3 Inhibits Neointimal Hyperplasia Through Modulation of Smooth Muscle Cell Growth and Migration. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 30:675-682, 2010
97. Suzuki A, Iwamura C, Shinoda K, Tumes DJ, Y Kimura M, Hosokawa H, Endo Y, Horiuchi S, Tokoyoda K, Koseki H, Yamashita M, Nakayama T. Polycomb group gene product Ring1B regulates Th2-driven airway inflammation through the inhibition of Bim-mediated apoptosis of effector Th2 cells in the lung. *J. Immunol.* 184:4510-4520, 2010
98. Xue XD, Kimura W, Wang B, Hikosaka K, Itakura T, Uezato T, Matsuda M, Koseki H, Miura N. A unique expression pattern of Tbx10 in the hindbrain as revealed by Tbx10(lacZ) allele. *Genesis* 48:295-302, 2010
99. De Brouwer S, De Preter K, Kumps C, Westerhout E, Lakeman A, Hoebeeck J, Van Maerken T, Laureys G, Schulte JH, Noguera R, Delattre O, Janoueix-Lerosey I, Kogner P, Martinsson T, Nakagawara A, Ohira M, Caron H, Eggert A, Versteeg R, Speleman F. Meta-analysis of neuroblastomas reveals a skewed ALK mutations spectrum in tumors with MYCN amplification. *J. Clin. Oncol.* (Accepted) 2010
100. Takenaga K. Angiogenic signaling aberrantly induced by tumor hypoxia. *Front. Biosci.* (Accepted) 2010
2. 書籍
1. Kamiyo T. INK4a. Manfred Schwab. Encyclopedia of Cancer. Springer. Germany. 2008 インターネット出版
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし



## II. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
<u>Kamijo T</u>	INK4a	Manfred Schwab	Encyclopedia of Cancer	Springer	Germany	2008	インターネット出版

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Abe M, Westermann F, <u>Nakagawara A</u> , Takato T, Schwab M, Ushijima T.	Marked and independent prognostic significance of the CpG island methylator phenotype in neuroblastomas.	Cancer Lett.	247	253-258	2007
Tomizawa M, Horie H, Yamamoto H, Matsunaga T, Sasaki F, Hashizume K, Hiyama E, Kaneko M, Suita S, Ando H, Hayashi Y, Ohnuma N, <u>Nakagawara A</u> .	Reciprocal expression of CCAAT/enhancer binding proteins $\alpha$ and $\beta$ in hepatoblastomas and its prognostic significance.	Oncol. Rep.	17	341-344	2007
Kaneko S, Ohira M, Nakamura Y, Isogai E, <u>Nakagawara A</u> , Kaneko M.	Relationship of DDX1 and NAG gene amplification/overexpression to the prognosis of patients with MYCN-amplified neuroblastoma.	J. Cancer Res. Clin. Oncol.	133	185-192	2007
Antonelli A, Lenzi L, <u>Nakagawara A</u> , <u>Ozaki T</u> , Chiaretti A, Aloe L.	Tumor suppressor proteins are differentially affected in human ependyoblastoma and medulloblastoma cells exposed to nerve growth factor.	Cancer Investigation	25	94-101	2007
Yamamoto H, <u>Ozaki T</u> , Nakanishi M, Kikuchi H, Yoshida K, Horie H, Kuwano H, <u>Nakagawara A</u> .	Oxidative stress induces p53-dependent apoptosis in hepatoblastoma cell through its nuclear translocation.	Genes to Cells	12	461-471	2007

Nakamura Y, <u>Ozaki T</u> , Niizuma H, Ohira M, <u>Kamijo T</u> , <u>Nakagawara A</u> .	Functional characterization of a new p53 mutant generated by homozygous deletion in a neuroblastoma cell line.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	354	892-898	2007
Nakanishi H, <u>Ozaki T</u> , Nakamura Y, Hashizume K, Iwanaka T, <u>Nakagawara A</u> .	Purification of human primary neuroblastomas by magnetic beads and their in vitro culture.	Oncol. Rep.	17	1315-1320	2007
Nimura Y, Kawata T, Uzawa K, Okamura J, Liu C, Saito M, Shimada H, Seki N, <u>Nakagawara A</u> , Ito H, Ochiai T, Tanzawa H.	Silencing Ku80 using small interfering RNA enhanced radiation sensitivity in vitro and in vivo.	Int. J. Oncol.	30	1477-1484	2007
Takahashi M, <u>Ozaki T</u> , Takahashi A, Miyauchi M, Ono S, Takada N, Koda T, Todo S, <u>Kamijo T</u> , <u>Nakagawara A</u> .	DF45/ICAD restores cisplatin-induced nuclear fragmentation but not DNA cleavage in DFF45-deficient neuroblastoma cells.	Oncogene	26	5669-5673	2007
Furuya K, <u>Ozaki T</u> , Hanamoto T, Hosoda M, Hayashi S, Barker PA, Takano K, Matsumoto M, <u>Nakagawara A</u> .	Stabilization of p73 by nuclear I $\kappa$ B kinase- $\alpha$ mediates cisplatin-induced apoptosis.	J. Biol. Chem.	282	18365-18378	2007
Nakanishi M, <u>Ozaki T</u> , Yamamoto H, Hanamoto T, Kikuchi H, Furuya K, Asaka M, Delia D, <u>Nakagawara A</u> .	NFBD1/MDC1 associates with p53 and regulates its function at the crossroad between cell survival and death in response to DNA damage.	J. Biol. Chem.	282	22993-23004	2007
Iwao-Koizumi K, Maekawa K, Nakamura Y, Saito S, Kawamoto S, <u>Nakagawara A</u> , Kato K.	A novel technique for measuring variations in DNA copy-number: competitive genomic polymerase chain reaction.	BMC Genomics	8	206	2007

Ito S, Koshikawa N, Mochizuki S, <u>Takenaga K</u> .	3-Methyladenine suppresses cell migration and invasion of HT1080 fibrosarcoma cells through inhibiting phosphoinositide 3-kinases independently of autophagy inhibition.	Int. J. Oncol.	31	261-268	2007
Hara H, Ishihara C, Takeuchi A, Imanishi T, Xue L, Morris SW, Inui M, Takai T, Shibuya A, Saijo S, Iwakura Y, Ohno N, <u>Koseki H</u> , Yoshida H, Penninger JM, Saito T.	The adaptor protein CARD9 is essential for the activation of myeloid cells through ITAM-associated and Toll-like receptors.	Nat. Immunol.	8	619-629.107	2007
Takahashi Y, Takagi A, Hiraoka S, <u>Koseki H</u> , Kanno J, Rawls A, Saga Y.	Transcription factors Mesp2 and Paraxis have critical roles in axial musculoskeletal formation.	Dev. Dyn.	236	1484-1494	2007
Mimura N, Hamada H, Kashio M, Jin H, Toyama Y, Kimura K, Iida M, Goto S, Saisho H, Toshimori K, <u>Koseki H</u> , Aoe T.	Aberrant quality control in the endoplasmic reticulum impairs the biosynthesis of pulmonary surfactant in mice expressing mutant BiP.	Cell Death Differ.	14	1475-1485	2007
Sakamoto Y, Watanabe S, Ichimura T, Kawasuji M, <u>Koseki H</u> , Baba H, Nakao M.	Overlapping roles of the methylated DNA-binding protein MBD1 and polycomb group proteins in transcriptional repression of HOXA genes and heterochromatin foci formation.	J. Biol. Chem.	282	16391-16400	2007
de la Cruz CC, Kirmizis A, Simon MD, Isono K, <u>Koseki H</u> , Panning B.	The polycomb group protein SUZ12 regulates histone H3 lysine 9 methylation and HP1 alpha distribution.	Chromosome Res.	15	299-314	2007