

200924021B

厚生労働科学研究研究費補助金

第3次対がん総合戦略研究事業

「DNAチップによる急性白血病の新規分類法提案」

に関する研究

平成19～21年度 総合研究報告書

主任研究者 間野 博行

平成22(2010)年5月

厚生労働科学研究研究費補助金

第3次対がん総合戦略研究事業

「DNAチップによる急性白血病の新規分類法提案」
に関する研究

平成19～21年度 総合研究報告書

主任研究者 間野 博行

平成22(2010)年5月

目 次

I.	総合研究報告書	
	「DNA チップによる急性白血病の新規分類法提案」に関する研究 自治医科大学・医学部 間野博行 -----	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・別冊 -----	19

主任研究者： 間野 博行 自治医科大学医学部 教授

研究要旨：我々は広く白血病患者骨髄より造血幹細胞相当分画のみを純化し保存する「Blast Bank」を設立した。既に同バンクには1000例を超える白血病芽球が保存されており、貴重な我が国の臨床試料リソースとなっている。これらについて以下の多面的なアプローチを取って白血病の病態解明を目指した。(1) 配列異常によるがん遺伝子の有無を塩基配列解析用大型DNAチップにより解析し、複数の体細胞変異遺伝子を発見した。(2) マイクロRNA(miRNA)の網羅的高感度クローニング法を開発し、それを用いて白血病芽球におけるmiRNA発現プロファイルを決すると共に、新規miRNAを発見した。(3) 白血病の薬剤感受性メカニズムを明らかにするべく、各種抗がん剤の最適な投与スケジュールを造血器悪性腫瘍由来細胞株を用いて検討した。(4) 白血病の予後不良因子を同定するべく白血病芽球における予後関連タンパクのスクリーニングを行い、さらに遺伝子治療を目指した基盤技術の開発も行った。

分担研究者

間野博行	自治医科大学医学部ゲノム機能研究部・教授
加納康彦	栃木県立がんセンター・副病院長
宮崎泰司	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・教授

して、そこから得た mRNA を用いて DNA チップ比較を行えば、白血病患者特異的な遺伝子の発現量は後者において14倍に増加しているため骨髄全体の遺伝子発現プロファイルは大きく異なってしまう、両患者が全く異なった疾患に罹患しているとの誤った結論が導かれるであろう。したがって真に臨床にフィードバック可能な精度の高いDNAチップ解析を行うためには、このようなポピュレーションの変化に影響されない新たなスクリーニング法の開発が必須と考えられる。

A 研究目的

現在なお正確な診断が困難であり、かつ有効な治療法の存在しない白血病類縁疾患が数多くある。各患者の有効な治療法を選択する上でも正確な鑑別診断は必須であり、そのためには新たな分子診断マーカーの同定が最も重要であると考えられる。DNAチップは網羅的な遺伝子解析を可能にする研究システムであり、上述の目的に適したスクリーニング法であると期待される。

しかしこれまでのような正常組織と癌組織を単純にDNAチップで比較するような実験においては、両組織の構成細胞成分があまりに異なるため「偽陽性」遺伝子群の同定に終始することが殆どであった。例えば全く同じ白血病患者細胞が骨髄中に5%ある患者と90%ある患者の骨髄単核球を分離

我々は白血病患者などの特発性血液疾患の多くが造血幹細胞(あるいはその近傍)の異常に起因することに着目し、これら疾患患者のフレッシュ検体より造血幹細胞相当分画のみを純化しストックするバンク事業「Blast Bank」をスタートした。本バンク細胞を用いてDNAチップ解析を行うことで、疾患の種類に拘わらず分化レベルがほぼ均一な細胞群を比較することが可能になり、疾患の病態解明に有用な知見が得られると期待された。

本システムを用いて、(1)白血病患者の鑑別診断に有効な遺伝子マーカーの同定、(2)白血病患者の薬剤感受性に関する遺伝子マーカーの同定、(3)白血病患者芽球におけるマイクロRNA(miRNA)の機能解析、(4)白血病患者治療薬剤の最適な投与スケジュール

の解明、等を本研究計画で目指した。これらの膨大な知見を元に、白血病関連疾患の診断用カスタム DNA チップの開発、および新規分指標的療法の開発を行う。

B 研究方法

1) 造血幹細胞特異的マーカーである CD133 に対するアフィニティカラムを用いて、白血病を含む各種特発性血液疾患患者骨髄より造血幹細胞分画を純化保存し、これを Blast Bank と名付けた。平成 22 年 2 月現在で 1000 例を越えるサンプルの保存に成功しており、これは純化細胞を用いたゲノミクスプロジェクトとしては世界最大級である。

2) ATL の病期進展機構解明を目的として、ATL 患者末梢血より CD4 陽性 ATL 細胞のみを純化保存する ATL Bank も行い 60 例を越えるサンプルの保存に成功した。またコントロールサンプルとして健常者末梢血より CD4 陽性 T 細胞分画を純化し、一部を PHA にて刺激した。これら検体群を用いて以下のように DNA チップ解析を行った。細胞よりトータル RNA を抽出し、これを T7 RNA ポリメラーゼを用いてまず *in vitro* にて増幅した。さらにこれをもとに二本鎖 cDNA を合成し、ビオチン CTP の存在下で再び T7 RNA ポリメラーゼと反応させることで、ビオチン標識化した complementary RNA (cRNA) を作製した。このビオチン化 cRNA を DNA チップとハイブリダイズさせ、洗浄後、蛍光色素 PE 結合アビジンと反応させた。この DNA チップ上の cRNA 結合スポットを Affymetrix 社の蛍光スキャナーで励起させ、各スポットの蛍光強度を測定した後統計処理を GeneSpring 7.0 (Silicon Genetics 社)にて行った。

3) 米国ベンチャー起業と共同で世界最大の塩基配列解析用 DNA チップを開発した。これはヒトのがん関連遺伝子約 5400 種類について、その protein-coding exon 領域の塩基配列異常およびスプライシング異常のスクリーニングを可能にするものであり、

計 900 万塩基について塩基配列の決定が可能である。この超大型 DNA チップを用いて、Phase I プロジェクトとして疾患細胞より調整したゲノム DNA を増幅・標識した後シーケンシングアレイにハイブリダイズさせる。得られた配列変異が SNP 多型でないことを確認するため、解析対象症例の CD4 陽性分画を正常コントロールとして用い、Phase I で同定された塩基配列変異のみを集積した小型シーケンシングチップにその DNA をハイブリダイズさせる (Phase II)。その結果真に白血病細胞における somatic mutations と判定された配列異常 (およびその異常があった遺伝子の全 cDNA 配列) について Blast Bank サンプルを試料とした多検体大規模 Sanger シーケンシングを行う。

4) miRNA を微量の検体から同定する目的で、microRNA amplification profiling (mRAP)法を新たに開発した。これは数十 ng の微量 RNA から miRNA クローンを 100 万種類以上回収可能な極めて鋭敏なクローニング法であり、こうして同定された miRNA クローンをシーケンシングすることにより、臨床検体における発現プロファイルを決定し、さらに新規 miRNA の同定も行う。

5) FLT-3 変異陽性白血病細胞株として MOLM-13、MOLM14 及び MV4-11 を、FLT-3 変異陰性白血病細胞株として KOP-B26、THP-1、BALL-1、KG-1 及び U937 を用いた。PCK412 と抗白血病薬の存在下で各細胞を 5-7 日間培養し、MTT assay で dose-response curve を得、 IC_{80} における併用効果を isobologram (Steel and Peckham)で分析した。またヒトがん株化細胞として BALL-1 (B 細胞性白血病)、HBL-1 (マントル細胞リンパ腫)、U266 (多発性骨髄腫)、培養液として RPMI1640 + 10%胎児ウシ血清を用いた。Bendamustine と他の抗がん剤を同時に加え、4-7 日間培養し、MTT assay で細胞増殖の阻害を調べ、bendamustine 単剤及び併用時の dose-response curve を得、 IC_{80} における

併用効果を Steel らの Isobologram で検討した。

6) 野生型ミエロペルオキシダーゼ (MPO) および変異型 MPO cDNA を白血病細胞株 K562 に発現させた。発現細胞は G418 によって選択し、それぞれ複数のクローンを得た。抗腫瘍剤添加における細胞増殖を調べるために WST-1 アッセイを実施した。細胞内蛋白質のチロシン残基ニトロ化は抗ニトロチロシン抗体を用いたウエスタンブロット法で検討した。患者検体は単核球分離後に CD34 陽性細胞を選択し、細胞内活性酸素同定、半固形培地培養、ニトロチロシン同定を同様に実施した。

7) 初診時患者骨髓細胞より CD34 陽性細胞をカラム法にて分離し、抗ラミニン受容体 (LR) 抗体によって処理後ベクトンディッキンソン社の FACScan を用いて CD34 陽性細胞における LR 発現量を調べた。正常コントロール細胞も同時に測定した。LR cDNA を発現ベクターに組み込み、GM-CSF 依存性ヒト白血病細胞株 TF-1 に導入して LR 過剰発現 TF-1 株 (TF-1LR) を作製した。LR 発現を低下させるために発現誘導型 siRNA を導入し LR 低発現 TF-1 株 (TF-1si) を作製した。これらの細胞株を用い、液体培地における細胞増殖を調べるために WST-1 アッセイを実施した。コロニー形成能の変化はメチルセルロース培地にて検討した。細胞集期の変化は BrdU 法によった。アポトーシス検出のために低 GM-CSF 濃度培養条件下で細胞表面の Annexin V 発現を抗 AnnexinV 抗体によって測定した。細胞内で STAT5 リン酸化は、抗リン酸化 STAT5 抗体をもちい、フローサイトメータにて検討した。

(倫理面への配慮)

検体収集に関しては自治医科大学及び栃木県立がんセンター、長崎大学医学部歯学部生命倫理委員会認可を受けた事業として開始し、連結可能匿名化のもとで研究を行った。

C 研究結果

1) 我々は平成11年8月より Blast Bank を立ち上げ既に1000例を超えるサンプルのストックに成功した。現在本バンク中に130例を超える急性骨髄性白血病 (AML) 幹細胞サンプルが保存されており、世界的にも極めて貴重なリソースとなっている。これら Blast Bank 分画を用いた解析が旧来の骨髄単核球全体を用いたものに比べ実際に偽陽性データが少ないこと、またバンクに用いる CD133 陽性細胞がこれら疾患の責任クローンを含むことなども既に確認している

2) ATL の慢性期から急性期への移行メカニズムを明らかにするべく、慢性期 ATL 22 例、急性期 ATL 19 例の患者末梢血より CD4 陽性白血病分画を純化し、Affymetrix HGU133 A&B マイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析を行った。その結果、慢性型と急性型 ATL が互いに異なった遺伝子発現プロファイルを有すること、また特定のサブセットの遺伝子発現量に基づき病期を予測することが可能になったことが明らかになった。さらに ATL の病期進行機構を明らかにするべく、我々の遺伝子発現データベースより、急性期 ATL においてのみ発現する遺伝子の抽出を試みたところ、興味深いことに肝細胞成長因子 (hepatocyte growth factor: HGF) の細胞表面受容体である MET チロシンキナーゼ遺伝子が ATL の急性型の一部においてのみ高発現することが示された。しかも興味深いことに HGF の血中濃度は急性型のみならず慢性型 ATL においても極めて高い値になっていることが示された。ATL は活性型 T 細胞の腫瘍であり、多くのリンフォカインを産生することが知られる。その中には IL-1 等もあり、これらは白血球あるいは繊維芽細胞に働いて HGF 発現を誘導する。以上より ATL は、間接的に HGF を誘導し血中 HGF 濃度が高値となっており、そのような環境下において MET の高発現が生じた ATL クローンが選択的に増殖し、急性型へと移行する可能性が示唆された。

3) miRNA は個体の発生・分化に重要な

けでなく、癌を初めとする様々な疾患の病態に関与することが予想されている。しかしこれまでの miRNA プロファイル法はいずれも数百マイクログラムの RNA をその解析に必要としており、実際の臨床検体を用いた解析は困難であった。我々は新たに、数 ng の RNA から 10 万クローン以上の miRNA を簡便に単離・同定する新しい miRNA クローニング法 (miRNA amplification profiling: mRAP) を開発した。まず哺乳動物における全身の miRNA ボディマップを決定するために、様々な発達レベルのマウス胎児および、成体マウスの様々な臓器における miRNA のプロファイリングを行い、miRNA の発現が発生段階、時間、空間において精妙に制御されていることを明らかにした。さらに mRAP 法を用いて CD133 陽性白血病芽球の miRNA プロファイリングを行った結果、新規 miRNA を百種類以上同定すると共に疾患特異的な miRNA プロファイルを明らかにすることが出来た。

4) 遺伝子異常に基づく白血病の分類を可能にする目的で、遺伝子配列異常の大規模解析を行った。ヒトにおいて発がんに関連が予想される 5600 種類のタンパクコード遺伝子について、その coding exon の配列異常を超大型 DNA チップによりスクリーニングした。その結果チロシンキナーゼ遺伝子の新規活性型変異を同定することに成功した。さらに同キナーゼ変異を計 286 例の白血病検体で解析したところ、9 例で変異を発見した。我々が同定した変異キナーゼをマウス骨髄細胞に導入したところ急性リンパ性白血病が発症した。以上より我々が発見したキナーゼ変異は、白血病の新たな原因であり治療標的として重要な分子と考えられた。さらに我々が同定した白血病芽球の体細胞変異として、エピジェネティック状態を司る酵素のアミノ酸置換を発見した。本変異を持つ酵素はその活性が約 50% 程度に低下する事が示され、白血病におけるエピジェネティック異常の新たな原因とな

る事が確認された。

5) FLT-3 変異陽性白血病細胞の IC_{50} は約 30-50 nM で、変異陰性細胞は 300-600 nM であった。細胞周期分析では FLT-3 変異陽性細胞は PKC412 により G1 arrest が生じ、陰性細胞は G2/M arrest をおこした。FLT-3 阻害剤 PKC412 と他の抗白血病薬との併用効果を調べてみると、FLT-3 変異陽性細胞は cytarabine、doxorubicin、idarubicin、mitoxantrone、etoposide、4-hydroperoxy-cyclophosphamide との併用で相乗効果を示した。一方、変異陰性細胞では PKC412 とこれらの抗がん剤の多くが拮抗作用を示した。Bendamustine のこれらの細胞に対する IC_{50} に必要な濃度は 0.7-2.0 μ M であった。Bendamustine は cytarabine、gemcitabine 及び 4-hydroperoxy cyclophosphamide と相乗作用、doxorubicin、etoposide、F-ara-A、mitoxantrone、vincristine と相加効果、methotrexate と拮抗作用を示した。さらに、相乗作用を示した cytarabine との併用時の細胞周期分析をおこなった。

Bendamustine 単剤では後期 S から G₂/M 期、cytarabine 単独では S 期に細胞が集積したが、併用するとこれらの細胞が減少し sub-G₁ 分画が増加した。4-hydroperoxy cyclophosphamide との併用でも同様の傾向が得られた。これらの結果は MTT assay の結果と一致したものである。

6) 抗白血病薬添加時において、野生型 MPO 発現株では他と比較してアポトーシスが亢進し、ミトコンドリア膜電位変化が上昇していた。また細胞内の活性酸素種量も上昇しており、その差は活性酸素供与体である過酸化水素添加時によりさらに明らかとなった。臨床検体においても、MPO 高発現、低発現の患者サンプルを用いて、シトシンアラビノシド+過酸化水素処理時の細胞内活性酸素種合成と、シトシンアラビノシド処理時の半固形培地でのコロニー形成能の変化を調べた。活性酸素種は MPO 高発現の 1 例でのみ同定され、コロニー形成は MPO

高発現例でシトシンアラビノシドによる抑制を強く受ける傾向があった。

TF-1LR, AML193-LRにおける細胞表面GM-CSFRa発現は、それぞれのコントロールと比較して上昇していた。しかし、全細胞蛋白質を対象としたウエスタンブロット解析ではLR過剰発現株とコントロール細胞においてGM-CSFRaタンパク量に差はなかった。以上より、LR発現によってGM-CSFRaは細胞表面へ移動し、発現が増えたと考えられた。さらにCD34陽性急性骨髄性白血病細胞（16例）における両者の発現を、フローサイトメーターを用いて検討したところ、両蛋白質のmean fluorescent intensity ratioには、 $R^2=0.27$, $p=0.02$ と有意な関連が見られた。

D&E. 考察及び結論

本研究事業において各種白血病類縁疾患の大規模な純化細胞検体収集を行い、その体細胞遺伝子変異をスクリーニングすることで、新たながん遺伝子を発見することに成功した。またmiRNA高感度クローニング法を開発し、同手法を用いて白血病芽球におけるmiRNAプロファイルを明らかにした。さらに白血病細胞の代表的な抗がん剤に対する感受性を比較し、最適な抗がん剤投与スケジュールの解明に成功した。また白血病芽球で発現するタンパク群のうち、その発現量が患者予後にリンクするマーカータンパクを同定することにも成功した。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

1. 論文発表

間野博行

- 1) Susaki K, Kitanaka A, Dobashi H, Kubota Y, Kittaka K, Kameda T, Yamaoka G, Mano H, Mihara K & Ishida T. “ Tec protein tyrosine kinase inhibits CD25 expression in

human T-lymphocyte” *Immunol Lett* 127: 135-142, 2010.

- 2) Mano H & Takeuchi K. “ EML4-ALK Fusion in Lung” *Am J Pathol* 2010.
- 3) Yamashita Y, Yuan J, Suetake I, Suzuki H, Ishikawa Y, Choi YL, Ueno T, Soda M, Hamada T, Haruta H, Takada S, Miyazaki Y, Kiyoi H, Ito E, Naoe T, Tomonaga M, Toyota M, Tajima S, Iwama A & Mano H. “ Array-based genomic resequencing of human leukemia” *Oncogene* in press, 2009.
- 4) Wada T, Yamashita Y, Saga Y, Takahashi K, Koinuma K, Choi YL, Kaneda R, Fujiwara S, Soda M, Watanabe H, Kurashina K, Hatanaka H, Enomoto M, Takada S, Mano H & Suzuki M. “ Screening for genetic abnormalities involved in ovarian carcinogenesis using retroviral expression libraries” *Int J Oncol* 35: 973-976, 2009.
- 5) Tanaka M, Kano Y, Akutsu M, Tsunoda S, Izumi T, Yazawa Y, Miyawaki S, Mano H & Furukawa Y. “ The cytotoxic effects of gemtuzumab ozogamicin (mylotarg) in combination with conventional antileukemic agents by isobologram analysis in vitro” *Anticancer Res* 29: 4589-4596, 2009.
- 6) Takeuchi K, Choi YL, Togashi Y, Soda M, Hatano S, Inamura K, Takada S, Ueno T, Yamashita Y, Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K, Ishikawa Y & Mano H. “ KIF5B-ALK, a novel fusion oncokinase identified by an immunohistochemistry-based diagnostic system for ALK-positive

- lung cancer” *Clin Cancer Res* 15: 3143-3149, 2009.
- 7) Takada S, Berezikov E, Choi YL, Yamashita Y & Mano H. “ Potential role of miR-29b in modulation of Dnmt3a and Dnmt3b expression in primordial germ cells of female mouse embryos” *RNA* 15: 1507-1514, 2009.
 - 8) Kano Y, Tanaka M, Akutsu M, Mori K, Yazawa Y, Mano H & Furukawa Y. “ Schedule-dependent synergism and antagonism between pemetrexed and docetaxel in human lung cancer cell lines in vitro” *Cancer Chemother Pharmacol* 64: 1129-1137, 2009.
 - 9) Kaneda R, Takada S, Yamashita Y, Choi YL, Nonaka-Sarukawa M, Soda M, Misawa Y, Isomura T, Shimada K & Mano H. “ Genome-wide histone methylation profile for heart failure” *Genes Cells* 14: 69-77, 2009.
 - 10) Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y, Hatano S, Ninomiya H, Motoi N, Mun MY, Sakao Y, Okumura S, Nakagawa K, Soda M, Choi YL, Mano H & Ishikawa Y. “ EML4-ALK lung cancers are characterized by rare other mutations, a TTF-1 cell lineage, an acinar histology, and young onset” *Mod Pathol* 22: 508-515, 2009.
 - 11) Takeuchi K, Choi YL, Soda M, Inamura K, Togashi Y, Hatano S, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K, Ishikawa Y & Mano H. “ Multiplex reverse transcription-PCR screening for EML4-ALK fusion transcripts” *Clin Cancer Res* 14: 6618-6624, 2008.
 - 12) Takada S, Yamashita Y, Berezikov E, Hatanaka H, Fujiwara SI, Kurashina K, Watanabe H, Enomoto M, Soda M, Choi YL & Mano H. “ MicroRNA expression profiles of human leukemias” *Leukemia* 22: 1274-1278, 2008.
 - 13) Soda M, Takada S, Takeuchi K, Choi YL, Enomoto M, Ueno T, Haruta H, Hamada T, Yamashita Y, Ishikawa Y, Sugiyama Y & Mano H. “ A mouse model for EML4-ALK-positive lung cancer” *Proc Natl Acad Sci U S A* 105: 19893-19897, 2008.
 - 14) Sato T, Toki T, Kanezaki R, Xu G, Terui K, Kanegane H, Miura M, Adachi S, Migita M, Morinaga S, Nakano T, Endo M, Kojima S, Kiyoi H, Mano H & Ito E. “ Functional analysis of JAK3 mutations in transient myeloproliferative disorder and acute megakaryoblastic leukaemia accompanying Down syndrome” *Br J Haematol* 141: 681-688, 2008.
 - 15) Saga Y, Ohwada M, Suzuki M, Konno R, Kigawa J, Ueno S & Mano H. “ Glutathione peroxidase 3 is a candidate mechanism of anticancer drug resistance of ovarian clear cell adenocarcinoma” *Oncol Rep* 20: 1299-1303, 2008.
 - 16) Onimaru Y, Tsukasaki K, Murata K, Imaizumi Y, Choi YL, Hasegawa H, Sugahara K, Yamada Y, Hayashi T, Nakashima M, Taguchi T, Mano H, Kamihira S & Tomonaga M. “ Autocrine and/or paracrine growth of aggressive ATLL cells

- caused by HGF and c-Met” *Int J Oncol* 33: 697-703, 2008.
- 17) Nagai K, Jinnai I, Hata T, Usui T, Sasaki D, Tsukasaki K, Sugahara K, Hishikawa Y, Yamada Y, Tanaka Y, Koji T, Mano H, Kamihira S & Tomonaga M.
“ Adhesion-dependent growth of primary adult T cell leukemia cells with down-regulation of HTLV-I p40Tax protein: a novel in vitro model of the growth of acute ATL cells” *Int J Hematol* 88: 551-564, 2008.
- 18) Mano H. “ Non-solid oncogenes in solid tumors: EML4-ALK fusion genes in lung cancer” *Cancer Sci* 99: 2349-2355, 2008.
- 19) Mano H. “ Epigenetic abnormalities in cardiac hypertrophy and heart failure” *Environ Health Prev Med* 13: 25-29, 2008.
- 20) Kurashina K, Yamashita Y, Ueno T, Koinuma K, Ohashi J, Horie H, Miyakura Y, Hamada T, Haruta H, Hatanaka H, Soda M, Choi YL, Takada S, Yasuda Y, Nagai H & Mano H. “ Chromosome copy number analysis in screening for prognosis-related genomic regions in colorectal carcinoma” *Cancer Sci* 99: 1835-1840, 2008.
- 21) Kato N, Miyata T, Tabara Y, Katsuya T, Yanai K, Hanada H, Kamide K, Nakura J, Kohara K, Takeuchi F, Mano H, Yasunami M, Kimura A, Kita Y, Ueshima H, Nakayama T, Soma M, Hata A, Fujioka A, Kawano Y, Nakao K, Sekine A, Yoshida T, Nakamura Y, Saruta T, Ogihara T, Sugano S, Miki T & Tomoike H.
“ High-density association study and nomination of susceptibility genes for hypertension in the Japanese National Project” *Hum Mol Genet* 17: 617-627, 2008.
- 22) Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y, Nomura K, Ninomiya H, Okui M, Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K, Soda M, Choi YL, Niki T, Mano H & Ishikawa Y. “ EML4-ALK fusion is linked to histological characteristics in a subset of lung cancers” *J Thorac Oncol* 3: 13-17, 2008.
- 23) Fujiwara SI, Yamashita Y, Nakamura N, Choi YL, Ueno T, Watanabe H, Kurashina K, Soda M, Enomoto M, Hatanaka H, Takada S, Abe M, Ozawa K & Mano H. “ High-resolution analysis of chromosome copy number alterations in angioimmunoblastic T-cell lymphoma and peripheral T-cell lymphoma, unspecified, with single nucleotide polymorphism-typing microarrays” *Leukemia* 22: 1891-1898, 2008.
- 24) Choi YL, Takeuchi K, Soda M, Inamura K, Togashi Y, Hatano S, Enomoto M, Hamada T, Haruta H, Watanabe H, Kurashina K, Hatanaka H, Ueno T, Takada S, Yamashita Y, Sugiyama Y, Ishikawa Y & Mano H.
“ Identification of novel isoforms of the EML4-ALK transforming gene in non-small cell lung cancer” *Cancer Res* 68: 4971-4976, 2008.
- 25) 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.
- 26) Yamashita Y, Minoura K, Taya T, Fujiwara SI, Kurashina K, Watanabe H, Choi YL, Soda M, Hatanaka H, Enomoto M, Takada S & Mano H. “ Analysis of chromosome copy number in leukemic cells by different microarray platforms” *Leukemia* 21: 1333-1337, 2007.
- 27) Takada S & Mano H. “ Profiling of microRNA expression by mRAP” *Nat Protoc* 2: 3136-3145, 2007.
- 28) Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, Fujiwara S, Watanabe H, Kurashina K, Hatanaka H, Bando M, Ohno S, Ishikawa Y, Aburatani H, Niki T, Sohara Y, Sugiyama Y & Mano H. “ Identification of the transforming *EML4-ALK* fusion gene in non-small-cell lung cancer” *Nature* 448: 561-566, 2007.
- 29) Oh I, Ozaki M, Miyazato A, Sato K, Meguro A, Muroi K, Nagai T, Mano H & Ozawa K. “ Screening of genes responsible for differentiation of mouse mesenchymal stromal cells by DNA micro-array analysis of C3H10T1/2 and C3H10T1/2-derived cell lines” *Cytotherapy* 9: 80-90, 2007.
- 30) Mano H & Takada S. “ mRAP, a sensitive method for determination of microRNA expression profiles” *Methods* 43: 118-122, 2007.
- 31) Kano Y, Akutsu M, Tsunoda S, Izumi T, Kobayashi H, Mano H & Furukawa Y. “ Cytotoxic effects of histone deacetylase inhibitor FK228 (depsipeptide, formally named FR901228) in combination with conventional anti-leukemia/lymphoma agents against human leukemia/lymphoma cell lines” *Invest New Drugs* 25: 31-40, 2007.
- 32) Hatanaka H, Takada S, Choi YL, Fujiwara S, Soda M, Enomoto M, Kurashina K, Watanabe H, Yamashita Y, Sugano K & Mano H. “ Transforming activity of purinergic receptor P2Y, G-protein coupled, 2 revealed by retroviral expression screening” *Biochem Biophys Res Commun* 356: 723-726, 2007.
- 33) Furukawa Y, Vu HA, Akutsu M, Odgerel T, Izumi T, Tsunoda S, Matsuo Y, Kirito K, Sato Y, Mano H & Kano Y. “ Divergent cytotoxic effects of PKC412 in combination with conventional antileukemic agents in FLT3 mutation-positive versus -negative leukemia cell lines” *Leukemia* 21: 1005-1014, 2007.
- 34) Fujiwara S, Yamashita Y, Choi YL, Watanabe H, Kurashina K, Soda M, Enomoto M, Hatanaka H, Takada S, Ozawa K & Mano H. “ Transforming activity of purinergic receptor P2Y, G protein coupled, 8 revealed by retroviral expression screening” *Leuk Lymphoma* 48: 978-986, 2007.
- 35) Choi YL, Tsukasaki K, O'Neill M C, Yamada Y, Onimaru Y, Matsumoto K, Ohashi J, Yamashita Y, Tsutsumi S, Kaneda R, Takada S, Aburatani H, Kamihira S, Nakamura T, Tomonaga M &

- Mano H. “ A genomic analysis of adult T-cell leukemia” *Oncogene* **26**: 1245-1255, 2007.
- 36) Choi YL, Kaneda R, Wada T, Fujiwara S, Soda M, Watanabe H, Kurashina K, Hatanaka H, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y & Mano H. “ Identification of a constitutively active mutant of JAK3 by retroviral expression screening” *Leuk Res* **31**: 203-209, 2007.
- 加納康彦
- 1) Tanaka M, Kano Y, Akutsu M, Tsunoda S, Izumi T, Yazawa Y, Miyawaki S, Mano H & Furukawa Y. “ The cytotoxic effects of gemtuzumab ozogamicin (mylotarg) in combination with conventional antileukemic agents by isobologram analysis in vitro” *Anticancer Res* **29**: 4589-4596, 2009.
- 2) Noborio-Hatano K, Kikuchi J, Takatoku M, Shimizu R, Wada T, Ueda M, Nobuyoshi M, Oh I, Sato K, Suzuki T, Ozaki K, Mori M, Nagai T, Muroi K, Kano Y, Furukawa Y & Ozawa K. “ Bortezomib overcomes cell-adhesion-mediated drug resistance through downregulation of VLA-4 expression in multiple myeloma” *Oncogene* **28**: 231-242, 2009.
- 3) Mori K, Kobayashi H, Kamiyama Y, Kano Y & Kodama T. “ A phase II trial of weekly chemotherapy with paclitaxel plus gemcitabine as a first-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer” *Cancer Chemother Pharmacol* **64**: 73-78, 2009.
- 4) Kano Y, Tanaka M, Akutsu M, Mori K, Yazawa Y, Mano H & Furukawa Y. “ Schedule-dependent synergism and antagonism between pemetrexed and docetaxel in human lung cancer cell lines in vitro” *Cancer Chemother Pharmacol* **64**: 1129-1137, 2009.
- 5) Odgerel T, Kikuchi J, Wada T, Shimizu R, Futaki K, Kano Y & Furukawa Y. “ The FLT3 inhibitor PKC412 exerts differential cell cycle effects on leukemic cells depending on the presence of FLT3 mutations” *Oncogene* **27**: 3102-3110, 2008.
- 6) Murakami T, Sato A, Chun NA, Hara M, Naito Y, Kobayashi Y, Kano Y, Ohtsuki M, Furukawa Y & Kobayashi E. “ Transcriptional modulation using HDACi depsipeptide promotes immune cell-mediated tumor destruction of murine B16 melanoma” *J Invest Dermatol* **128**: 1506-1516, 2008.
- 7) Akutsu M, Tsunoda S, Izumi T, Tanaka M, Katano S, Inoue K, Igarashi S, Hirabayashi K, Furukawa Y, Ohmine K, Sato K, Kobayashi H, Ozawa K, Kirito K, Nagashima T, Teramukai S, Fukushima M & Kano Y. “ Long-term results of dose-intensive chemotherapy with G-CSF support (TCC-NHL-91) for advanced intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma: a review of 59 consecutive cases treated at a single institute” *Oncol Res* **17**: 137-149, 2008.

- 8) Tsunoda S, Kobayashi H, Inoue K, Izumi T, Akutsu M, Katano S, Ueda T, Shirai T, Masuda Y, Ohmine K, Nagashima T, Ueda M, Takagi S, Muroi K, Ozawa K & Kano Y. “ [MTX-HOPE (methotrexate, hydrocortisone, vincristine, sobuzoxane, and etoposide) as a low-dose salvage chemotherapy for recurrent or refractory non-Hodgkin's lymphoma]” *Gan To Kagaku Ryoho* 34: 885-889, 2007.
- 9) Mori K, Kamiyama Y, Kondo T, Kano Y & Kodama T. “ Phase II study of weekly chemotherapy with paclitaxel and gemcitabine as second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer after treatment with platinum-based chemotherapy” *Cancer Chemother Pharmacol* 60: 189-195, 2007.
- 10) Kano Y, Akutsu M, Tsunoda S, Izumi T, Kobayashi H, Mano H & Furukawa Y. “ Cytotoxic effects of histone deacetylase inhibitor FK228 (depsipeptide, formally named FR901228) in combination with conventional anti-leukemia/lymphoma agents against human leukemia/lymphoma cell lines” *Invest New Drugs* 25: 31-40, 2007.
- 11) Furukawa Y, Vu HA, Akutsu M, Odgerel T, Izumi T, Tsunoda S, Matsuo Y, Kirito K, Sato Y, Mano H & Kano Y. “ Divergent cytotoxic effects of PKC412 in combination with conventional antileukemic agents in FLT3 mutation-positive versus -negative leukemia cell lines” *Leukemia* 21: 1005-1014, 2007.
- 宮崎泰司
- 1) Sakamaki H, Miyawaki S, Ohtake S, Ygasaki F, Mitani K, Matsuda S, Kishimoto Y, Miyazaki Y, Asou N, Takahashi M, Ogawa Y, Honda S & Ohno R. “ Allogeneic Stem Cell Transplantation versus Chemotherapy as Post-remission Therapy for Intermediate or Poor Risk Adult Acute Myeloid Leukemia: Results of the JALSG AML97 Study” *Int J Hematol* 2010.
- 2) Ohtake S, Miyawaki S, Kiyoi H, Miyazaki Y, Okumura H, Matsuda S, Nagai T, Kishimoto Y, Okada M, Takahashi M, H. H, Takeuchi J, Kageyama S, Asou N, Yagasaki N, Maeda Y, Ohnishi K, Naoe T & Ohno R. “ Randomized Trial of Response-Oriented Individualized versus Fixed Schedule Induction Chemotherapy with Idarubicin and Cytarabine in Adult Acute Myeloid Leukemia: The JALSG AML95 Study” *Int J Hematol* 2010.
- 3) Matsuda A, Germing U, Jinnai I, Araseki K, Kuendgen A, Strupp C, Iwanaga M, Miyazaki Y, Hata T, Bessho M, Gattermann N & Tomonaga M. “ Differences in the distribution of subtypes according to the WHO classification 2008 between Japanese and German patients with refractory anemia according to the FAB classification in myelodysplastic syndromes” *Leuk Res* 2010.
- 4) Sakai M, Miyazaki Y, Matsuo E, Moriuchi Y, Hata T, Fukushima T,

- Imaizumi Y, Imanishi D, Taguchi J, Iwanaga M, Tsushima H, Inoue Y, Takasaki Y, Tsuchiya T, Komoda M, Ando K, Horio K, Moriwaki Y, Tominaga S, Itonaga H, Nagai K, Tsukasaki K, Tsutsumi C, Sawayama Y, Yamasaki R, Ogawa D, Kawaguchi Y, Ikeda S, Yoshida S, Onimaru Y, Tawara M, Atogami S, Koida S, Joh T, Yamamura M, Matsuo Y, Soda H, Nonaka H, Jinnai I, Kuriyama K & Tomonaga M. “ Long-term efficacy of imatinib in a practical setting is correlated with imatinib trough concentration that is influenced by body size: a report by the Nagasaki CML Study Group” *Int J Hematol* 89: 319-325, 2009.
- 5) Iwanaga M, Tagawa M, Tsukasaki K, Matsuo T, Yokota K, Miyazaki Y, Fukushima T, Hata T, Imaizumi Y, Imanishi D, Taguchi J, Momita S, Kamihira S & Tomonaga M. “ Relationship between monoclonal gammopathy of undetermined significance and radiation exposure in Nagasaki atomic bomb survivors” *Blood* 113: 1639-1650, 2009.
- 6) Ishikawa Y, Kiyoi H, Tsujimura A, Miyawaki S, Miyazaki Y, Kuriyama K, Tomonaga M & Naoe T. “ Comprehensive analysis of cooperative gene mutations between class I and class II in de novo acute myeloid leukemia” *Eur J Haematol* 83: 90-98, 2009.
- 7) Wakui M, Kuriyama K, Miyazaki Y, Hata T, Taniwaki M, Ohtake S, Sakamaki H, Miyawaki S, Naoe T, Ohno R & Tomonaga M. “ Diagnosis of acute myeloid leukemia according to the WHO classification in the Japan Adult Leukemia Study Group AML-97 protocol” *Int J Hematol* 87: 144-151, 2008.
- 8) Suzuki T, Tomonaga M, Miyazaki Y, Nakao S, Ohyashiki K, Matsumura I, Kohgo Y, Niitsu Y, Kojima S & Ozawa K. “ Japanese epidemiological survey with consensus statement on Japanese guidelines for treatment of iron overload in bone marrow failure syndromes” *Int J Hematol* 88: 30-35, 2008.
- 9) Sawayama Y, Miyazaki Y, Ando K, Horio K, Tsutsumi C, Imanishi D, Tsushima H, Imaizumi Y, Hata T, Fukushima T, Yoshida S, Onimaru Y, Iwanaga M, Taguchi J, Kuriyama K & Tomonaga M. “ Expression of myeloperoxidase enhances the chemosensitivity of leukemia cells through the generation of reactive oxygen species and the nitration of protein” *Leukemia* 22: 956-964, 2008.
- 10) Fukushima T, Horio K, Matsuo E, Imanishi D, Yamasaki R, Tsushima H, Imaizumi Y, Ohshima K, Hata T, Yoshida S, Miyazaki Y & Tomonaga M. “ Successful cord blood transplantation for mycosis fungoides” *Int J Hematol* 88: 596-598, 2008.
- 11) Yamasaki R, Miyazaki Y, Moriuchi Y, Tsutsumi C, Fukushima T, Yoshida S, Taguchi J, Inoue Y, Matsuo E, Imaizumi Y, Imanishi D, Fujimoto T, Tsushima H, Honda S, Hata T, Tsukasaki K & Tomonaga M. “ Small number of

- HTLV-1-positive cells frequently remains during complete remission after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation that are heterogeneous in origin among cases with adult T-cell leukemia/lymphoma” *Leukemia* 21: 1212-1217, 2007.
- 12) Matsuo E, Miyazaki Y, Tsutsumi C, Inoue Y, Yamasaki R, Hata T, Fukushima T, Tsushima H, Imanishi D, Imaizumi Y, Iwanaga M, Sakai M, Ando K, Sawayama Y, Ogawa D, Kawaguchi Y, Nagai K, Tsukasaki K, Ikeda S, Moriuchi Y, Yoshida S, Honda M, Taguchi J, Onimaru Y, Tsuchiya T, Tawara M, Atogami S, Yamamura M, Soda H, Yoshida Y, Matsuo Y, Nonaka H, Joh T, Takasaki Y, Kawasaki C, Momita S, Jinnai I, Kuriyama K & Tomonaga M. “ Imatinib provides durable molecular and cytogenetic responses in a practical setting for both newly diagnosed and previously treated chronic myelogenous leukemia: a study in nagasaki prefecture, Japan” *Int J Hematol* 85: 132-139, 2007.
- 13) Matsuda A, Germing U, Jinnai I, Iwanaga M, Misumi M, Kuendgen A, Strupp C, Miyazaki Y, Tsushima H, Sakai M, Bessho M, Gattermann N, Aul C & Tomonaga M. “ Improvement of criteria for refractory cytopenia with multilineage dysplasia according to the WHO classification based on prognostic significance of morphological features in patients with refractory anemia according to the FAB classification” *Leukemia* 21: 678-686, 2007.
- 14) Imanishi D, Miyazaki Y, Yamasaki R, Sawayama Y, Taguchi J, Tsushima H, Fukushima T, Yoshida S, Sasaki H, Hata T & Tomonaga M. “ Donor-derived DNA in fingernails among recipients of allogeneic hematopoietic stem-cell transplants” *Blood* 110: 2231-2234, 2007.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

主任研究者: 間野博行

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Susaki K, Kitanaka A, Dobashi H, Kubota Y, Kittaka K, Kameda T, Yamaoka G, Mano H, Mihara K & Ishida T	Tec protein tyrosine kinase inhibits CD25 expression in human T-lymphocyte	<i>Immunol Lett</i>	127	135-142	2010
Mano H & Takeuchi K	EML4-ALK Fusion in Lung	<i>Am J Pathol</i>		in press	2010
Yamashita Y, Yuan J, Suetake I, Suzuki H, Ishikawa Y, Choi YL, Ueno T, Soda M, Hamada T, Haruta H, Takada S, Miyazaki Y, Kiyoi H, Ito E, Naoe T, Tomonaga M, Toyota M, Tajima S, Iwama A & Mano H	Array-based genomic resequencing of human leukemia	<i>Oncogene</i>		in press	2009
Wada T, Yamashita Y, Saga Y, Takahashi K, Koinuma K, Choi YL, Kaneda R, Fujiwara S, Soda M, Watanabe H, Kurashina K, Hatanaka H, Enomoto M, Takada S, Mano H & Suzuki M	Screening for genetic abnormalities involved in ovarian carcinogenesis using retroviral expression libraries	<i>Int J Oncol</i>	35	973-976	2009
Tanaka M, Kano Y, Akutsu M, Tsunoda S, Izumi T, Yazawa Y, Miyawaki S, Mano H & Furukawa Y	The cytotoxic effects of gemtuzumab ozogamicin (mylotarg) in combination with conventional antileukemic agents by isobologram analysis in vitro	<i>Anticancer Res</i>	29	4589-4596	2009
Takeuchi K, Choi YL, Togashi Y, Soda M, Hatano S, Inamura K, Takada S, Ueno T, Yamashita Y, Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K, Ishikawa Y & Mano H	KIF5B-ALK, a novel fusion oncokinin identified by an immunohistochemistry-based diagnostic system for ALK-positive lung cancer	<i>Clin Cancer Res</i>	15	3143-3149	2009
Takada S, Berezikov E, Choi YL, Yamashita Y & Mano H	Potential role of miR-29b in modulation of Dnmt3a and Dnmt3b expression in primordial germ cells of female mouse embryos	<i>RNA</i>	15	1507-1514	2009
Kano Y, Tanaka M, Akutsu M, Mori K, Yazawa Y, Mano H & Furukawa Y	Schedule-dependent synergism and antagonism between pemetrexed and docetaxel in human lung cancer cell lines in vitro	<i>Cancer Chemother</i>	64	1129-1137	2009
Kaneda R, Takada S, Yamashita Y, Choi YL, Nonaka-Sarukawa M, Soda M, Misawa Y, Isomura T, Shimada K & Mano H	Genome-wide histone methylation profile for heart failure	<i>Genes Cells</i>	14	69-77	2009
Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y, Hatano S, Ninomiya H, Motoi N, Mun MY, Sakao Y, Okumura S, Nakagawa K, Soda M, Choi YL, Mano H & Ishikawa Y	EML4-ALK lung cancers are characterized by rare other mutations, a TTF-1 cell lineage, an acinar histology, and young onset	<i>Mod Pathol</i>	22	508-515	2009
Takeuchi K, Choi YL, Soda M, Inamura K, Togashi Y, Hatano S, Takada S, Miyazaki Y, Berezikov E, Hatanaka H, Fujiwara S, Kurashina K, Watanabe H, Enomoto M, Takada S, Mano H & Suzuki M	Multiplex reverse transcription-PCR screening for EML4-ALK fusion transcripts	<i>Clin Cancer Res</i>	14	6618-6624	2008
Takeuchi K, Choi YL, Soda M, Inamura K, Togashi Y, Hatano S, Takada S, Miyazaki Y, Berezikov E, Hatanaka H, Fujiwara S, Kurashina K, Watanabe H, Enomoto M, Takada S, Mano H & Suzuki M	MicroRNA expression profiles of human leukemias	<i>Leukemia</i>	22	1274-1278	2008
Soda M, Takada S, Takeuchi K, Choi YL, Enomoto M, Ueno T, Haruta H, Hamada T, Yamashita Y, Ishikawa Y, Sugiyama Y & Mano H	A mouse model for EML4-ALK-positive lung cancer	<i>Proc Natl Acad Sci</i>	105	19893-19897	2008

Sato T, Toki T, Kanezaki R, Xu G, Terui K, Kanegane H, Miura M, Adachi S, Migita M, Morinaga S, Nakano T, Endo M, Kojima S, Kiyoi	Functional analysis of JAK3 mutations in transient myeloproliferative disorder and acute megakaryoblastic leukaemia accompanying Down syndrome	<i>Br J Haematol</i>	141	681-688	2008
Saga Y, Ohwada M, Suzuki M, Konno R, Kigawa J, Ueno S & Mano H	Glutathione peroxidase 3 is a candidate mechanism of ant	<i>Oncol Rep</i>	20	1299-1303	2008
Onimaru Y, Tsukasaki K, Murata K, Imaizumi Y, Choi YL, Hasegawa H, Sugahara K, Yamada Y, Hayashi T, Nakashima M, Taguchi T, Mano H, Kamihira S & Tomonaga M	Autocrine and/or paracrine growth of aggressive ATLL cells caused by HGF and c-Met	<i>Int J Oncol</i>	33	697-703	2008
Nagai K, Jinnai I, Hata T, Usui T, Sasaki D, Tsukasaki K, Sugahara K, Hishikawa Y, Yamada Y, Tanaka Y, Koji T, Mano H, Kamihira S & Tomonaga M	Adhesion-dependent growth of primary adult T cell leukemia cells with down-regulation of HTLV-I p40Tax protein: a novel in vitro model of the growth of acute ATL cells	<i>Int J Hematol</i>	88	551-564	2008
Mano H	Non-solid oncogenes in solid tumors: EML4-ALK fusion genes in lung cancer	<i>Cancer Sci</i>	99	2349-2355	2008
Mano H	Epigenetic abnormalities in cardiac hypertrophy and heart failure	<i>Environ Health Prev Med</i>	13	25-29	2008
Kurashina K, Yamashita Y, Ueno T, Koinuma K, Ohashi J, Horie H, Miyakura Y, Hamada T, Haruta H, Hatanaka H, Soda M, Choi YL, Takada S, Yasuda Y, Nagai H & Mano H	Chromosome copy number analysis in screening for prognosis-related genomic regions in colorectal carcinoma	<i>Cancer Sci</i>	99	1835-1840	2008
Kato N, Miyata T, Tabara Y, Katsuya T, Yanai K, Hanada H, Kamide K, Nakura J, Kohara K, Takeuchi F, Mano H, Yasunami M, Kimura A, Kita Y, Ueshima H, Nakayama T, Soma M, Hata A, Fujioka A, Kawano Y, Nakao K, Sekine A, Yoshida T, Nakamura Y, Saruta T, Ogiwara T, Sugano S, Miki T & Tomoike H	High-density association study and nomination of susceptibility genes for hypertension in the Japanese National Project	<i>Hum Mol Genet</i>	17	617-627	2008
Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y, Nomura K, Ninomiya H, Okui M, Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K, Soda M, Choi YL, Niki T, Mano H & Ishikawa Y	EML4-ALK fusion is linked to histological characteristics in a subset of lung cancers	<i>J Thorac Oncol</i>	3	13-17	2008
Fujiwara SI, Yamashita Y, Nakamura N, Choi YL, Ueno T, Watanabe H, Kurashina K, Soda M, Enomoto M, Hatanaka H, Takada S, Abe M, Ozawa K & Mano H	High-resolution analysis of chromosome copy number alterations in angioimmunoblastic T-cell lymphoma and peripheral T-cell lymphoma, unspecified, with single nucleotide polymorphism-typing microarrays	<i>Leukemia</i>	22	1891-1898	2008
Choi YL, Takeuchi K, Soda M, Inamura K, Togashi Y, Hatano S, Enomoto M, Hamada T, Haruta H, Watanabe H, Kurashina K, Hatanaka H, Ueno T, Takada S, Yamashita Y, Sugiyama Y, Ishikawa Y & Mano H	Identification of novel isoforms of the EML4-ALK transforming gene in non-small cell lung cancer	<i>Cancer Res</i>	68	4971-4976	2008
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	<i>Nature</i>	455	971-974	2008
Yamashita Y, Minoura K, Taya T, Fujiwara SI, Kurashina K, Watanabe H, Choi YL, Soda M, Hatanaka H, Enomoto M, Takada S & Mano H	Analysis of chromosome copy number in leukemic cells by different microarray platforms	<i>Leukemia</i>	21	1333-1337	2007

Takada S & Mano H	Profiling of microRNA expression by mRAP	<i>Nat Protoc</i>	2	3136-3145	2007
Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, Fujiwara S, Watanabe H, Kurashina K, Hatanaka H, Bando M, Ohno S, Ishikawa Y, Aburatani H, Niki T, Sohara Y, Sugiyama Y & Mano H	Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer	<i>Nature</i>	448	561-566	2007
Oh I, Ozaki M, Miyazato A, Sato K, Meguro A, Muroi K, Nagai T, Mano H & Ozawa K	Screening of genes responsible for differentiation of mouse mesenchymal stromal cells by DNA micro-array analysis of C3H10T1/2 and C3H10T1/2-derived cell lines	<i>Cytotherapy</i>	9	80-90	2007
Mano H & Takada S	mRAP, a sensitive method for determination of microRNA expression profiles	<i>Methods</i>	43	118-122	2007
Kano Y, Akutsu M, Tsunoda S, Izumi T, Kobayashi H, Mano H & Furukawa Y	Cytotoxic effects of histone deacetylase inhibitor FK228 (depsipeptide, formally named FR901228) in combination with conventional anti-leukemia/lymphoma agents against human leukemia/lymphoma cell lines	<i>Invest New Drugs</i>	25	31-40	2007
Hatanaka H, Takada S, Choi YL, Fujiwara S, Soda M, Enomoto M, Kurashina K, Watanabe H, Yamashita Y, Sugano K & Mano H	Transforming activity of purinergic receptor P2Y ₂ , G-protein coupled, 2 revealed by retroviral expression screening	<i>Biochem Biophys Res Commun</i>	356	723-726	2007
Furukawa Y, Vu HA, Akutsu M, Odgerel T, Izumi T, Tsunoda S, Matsuo Y, Kirito K, Sato Y, Mano H & Kano Y	Divergent cytotoxic effects of PKC412 in combination with conventional antileukemic agents in FLT3 mutation-positive versus -negative leukemia cell lines	<i>Leukemia</i>	21	1005-1014	2007
Fujiwara S, Yamashita Y, Choi YL, Watanabe H, Kurashina K, Soda M, Enomoto M, Hatanaka H, Takada S, Ozawa K & Mano H	Transforming activity of purinergic receptor P2Y ₂ , G-protein coupled, 8 revealed by retroviral expression screening	<i>Leuk Lymphoma</i>	48	978-986	2007
Choi YL, Tsukasaki K, O'Neill M C, Yamada Y, Onimaru Y, Matsumoto K, Ohashi J, Yamashita Y, Tsutsumi S, Kaneda R, Takada S, Aburatani H, Kamihira S, Nakamura T, Tomonaga M & Mano H	A genomic analysis of adult T-cell leukemia	<i>Oncogene</i>	26	1245-1255	2007
Choi YL, Kaneda R, Wada T, Fujiwara S, Soda M, Watanabe H, Kurashina K, Hatanaka H, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y & Mano H	Identification of a constitutively active mutant of JAK3 by retroviral expression screening	<i>Leuk Res</i>	31	203-209	2007

研究成果の刊行に関する一覧表

分担研究者:加納 康彦

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年	
Tanaka M, Kano Y, Akutsu M, Tsunoda S, Izumi T, Yazawa Y, Miyawaki S, Mano H & Furukawa Y	The cytotoxic effects of gemtuzumab ozogamicin (mylotarg) in combination with conventional antileukemic agents by isobologram analysis in vitro	<i>Anticancer Res</i>		29	4589-4596	2009
Noborio-Hatano K, Kikuchi J, Takatoku M, Shimizu R, Wada T, Ueda M, Nobuyoshi M, Oh I, Sato K, Suzuki T, Ozaki K, Mori M, Nagai T, Muroi K, Kano Y, Furukawa Y & Ozawa K	Bortezomib overcomes cell-adhesion-mediated drug resistance through downregulation of VLA-4 expression in multiple myeloma	<i>Oncogene</i>		28	231-242	2009
Mori K, Kobayashi H, Kamiyama Y	A phase II trial of weekly chemotherapy with paclitaxel plus gemcitabine as a first-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer	<i>Cancer Chemother Pharmacol</i>		64	73-78	2009
Kano Y, Tanaka M, Akutsu M, Mori K, Yazawa Y, Mano H & Furukawa Y	Schedule-dependent synergism and antagonism between pemetrexed and docetaxel in human lung cancer cell lines in vitro	<i>Cancer Chemother</i>		64	1129-1137	2009
Odgerel T, Kikuchi J, Wada T, Shimizu R, Futaki K, Kano Y & Furukawa Y	The FLT3 inhibitor PKC412 exerts differential cell cycle effects on leukemic cells depending on the presence of FLT3 mutations	<i>Oncogene</i>		27	3102-3110	2008
Murakami T, Sato A, Chun NA, Hara M, Naito Y, Kobayashi Y, Kano Y, Ohtsuki M, Furukawa Y & Kobayashi E	Transcriptional modulation using HDACi depsipeptide promotes immune cell-mediated tumor destruction of murine B16 melanoma	<i>J Invest Dermatol</i>		128	1506-1516	2008
Akutsu M, Tsunoda S, Izumi T, Tanaka M, Katano S, Inoue K, Igarashi S, Hirabayashi K, Furukawa Y, Ohmine K, Sato K, Kobayashi H, Ozawa K, Kirito K, Nagashima T, Teramukai S, Fukushima M & Kano Y	Long-term results of dose-intensive chemotherapy with G-CSF support (TCC-NHL-91) for advanced intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma: a review of 59 consecutive cases treated at a single institute	<i>Oncol Res</i>		17	137-149	2008
Tsunoda S, Kobayashi H, Inoue K, Izumi T, Akutsu M, Katano S, Ueda T, Shirai T, Masuda Y, Ohmine K, Nagashima T, Ueda M, Takagi S, Muroi K, Ozawa K & Kano Y	[MTX-HOPE (methotrexate, hydrocortisone, vincristine, sobuzoxane, and etoposide) as a low-dose salvage chemotherapy for recurrent or refractory non-Hodgkin's lymphoma]	<i>Gan To Kagaku Ry</i>		34	885-889	2007
Mori K, Kamiyama Y, Kondo T, Kano Y & Kodama T	Phase II study of weekly chemotherapy with paclitaxel and gemcitabine as second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer after treatment with platinum-based chemotherapy	<i>Cancer Chemother</i>		60	189-195	2007
Kano Y, Akutsu M, Tsunoda S, Izumi T, Kobayashi H, Mano H & Furukawa Y	Cytotoxic effects of histone deacetylase inhibitor FK228 (depsipeptide, formally named FR901228) in combination with conventional anti-leukemia/lymphoma agents against human leukemia/lymphoma cell lines	<i>Invest New Drugs</i>		25	31-40	2007
Furukawa Y, Vu HA, Akutsu M, Odgerel T, Izumi T, Tsunoda S, Matsuo Y, Kirito K, Sato Y, Mano H & Kano Y	Divergent cytotoxic effects of PKC412 in combination with conventional antileukemic agents in FLT3 mutation-positive versus -negative leukemia cell lines	<i>Leukemia</i>		21	1005-1014	2007

研究成果の刊行に関する一覧表

分担研究者:宮崎 泰司

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sakamaki H, Miyawaki S, Ohtake S, Ygasaki F, Mitani K, Matsuda S, Kishimoto Y, Miyazaki Y, Asou N, Takahashi M, Ogawa Y, Honda S & Ohno R	Allogeneic Stem Cell Transplantation versus Chemotherapy as Post-remission Therapy for Intermediate or Poor Risk Adult Acute Myeloid Leukemia: Results of the JALSG AML97 Study	<i>Int J Hematol</i>		in press	2010
Ohtake S, Miyawaki S, Kiyoi H, Miyazaki Y, Okumura H, Matsuda S, Nagai T, Kishimoto Y, Okada M, Takahashi M, H. H, Takeuchi J, Kageyama S, Asou N, Yagasaki N, Maeda Y, Ohnishi K, Naoe T & Ohno R	Randomized Trial of Response-Oriented Individualized versus Fixed Schedule Induction Chemotherapy with Idarubicin and Cytarabine in Adult Acute Myeloid Leukemia: The JALSG AML95 Study	<i>Int J Hematol</i>		in press	2010
Matsuda A, Germing U, Jinnai I, Araseki K, Kuendgen A, Strupp C, Iwanaga M, Miyazaki Y, Hata T, Bessho M, Gattermann N & Tomonaga M	Differences in the distribution of subtypes according to the WHO classification 2008 between Japanese and German patients with refractory anemia according to the FAB classification in myelodysplastic syndromes	<i>Leuk Res</i>		in press	2010
Sakai M, Miyazaki Y, Matsuo E, Moriuchi Y, Hata T, Fukushima T, Imaizumi Y, Imanishi D, Taguchi J, Iwanaga M, Tsushima H, Inoue Y, Takasaki Y, Tsuchiya T, Komoda M, Ando K, Horio K, Moriuchi Y, Tomonaga S, Itonaga H, Nagai K, Tsukasaki K, Tsutsumi C, Sawayama Y, Yamasaki R, Ogawa D, Kawaguchi Y, Ikeda S, Yoshida S, Onimaru Y, Tawara M, Atogami S, Koida S, Joh T, Yamamura M, Matsuo Y, Soda H, Nonaka H, Jinnai I, Kuriyama K & Tomonaga M	Long-term efficacy of imatinib in a practical setting is correlated with imatinib trough concentration that is influenced by body size: a report by the Nagasaki CML Study Group	<i>Int J Hematol</i>		89 319-325	2009
Iwanaga M, Tagawa M, Tsukasaki K, Matsuo T, Yokota K, Miyazaki Y, Fukushima T, Hata T, Imaizumi Y, Imanishi D, Taguchi J, Momita S, Kamihira S & Tomonaga M	Relationship between monoclonal gammopathy of undetermined significance and radiation exposure in Nagasaki atomic bomb survivors	<i>Blood</i>		113 1639-1650	2009
Ishikawa Y, Kiyoi H, Tsujimura A, Miyawaki S, Miyazaki Y, Kuriyama K, Tomonaga M & Naoe T	Comprehensive analysis of cooperative gene mutations between class I and class II in de novo acute myeloid leukemia	<i>Eur J Haematol</i>		83 90-98	2009
Wakui M, Kuriyama K, Miyazaki Y, Hata T, Taniwaki M, Ohtake S, Sakamaki H, Miyawaki S, Naoe T, Ohno R & Tomonaga M	Diagnosis of acute myeloid leukemia according to the WHO classification in the Japan Adult Leukemia Study Group AML-97 protocol	<i>Int J Hematol</i>		87 144-151	2008
Suzuki T, Tomonaga M, Miyazaki Y, Nakao S, Ohyashiki K, Matsumura I, Kohgo Y, Niitsu Y, Kojima S & Ozawa K	Japanese epidemiological survey with consensus statement on Japanese guidelines for treatment of iron overload in bone marrow failure syndromes	<i>Int J Hematol</i>		88 30-35	2008
Sawayama Y, Miyazaki Y, Ando K, Horio K, Tsutsumi C, Imanishi D, Tsushima H, Imaizumi Y, Hata T, Fukushima T, Yoshida S, Onimaru Y, Iwanaga M, Taguchi J, Kuriyama K & Tomonaga M	Expression of myeloperoxidase enhances the chemosensitivity of leukemia cells through the generation of reactive oxygen species and the nitration of protein	<i>Leukemia</i>		22 956-964	2008
Fukushima T, Horio K, Matsuo E, Imanishi D, Yamasaki R, Tsushima H, Imaizumi Y, Ohshima K, Hata T, Yoshida S, Miyazaki Y & Tomonaga M	Successful cord blood transplantation for mycosis fungoides	<i>Int J Hematol</i>		88 596-598	2008