

201007003B

厚生労働科学研究費補助金

創薬基盤推進研究事業

「新規融合型がん遺伝子を標的とした肺がんの分子
診断法および治療法の開発」に関する研究

平成20～22年度 総合研究報告書

主任研究者 間野 博行

平成23(2011)年5月

厚生労働科学研究費補助金

創薬基盤推進研究事業

「新規融合型がん遺伝子を標的とした肺がんの分子
診断法および治療法の開発」に関する研究

平成20～22年度 総合研究報告書

主任研究者 間野 博行

平成23 (2011) 年5月

目 次

I.	総合研究報告書 「新規融合型がん遺伝子を標的とした肺がんの分子診断法および治療法の開発」に関する研究 自治医科大学・医学部・ゲノム機能研究部 間野博行 -----1
II.	研究成果の刊行に関する一覧表 -----10
IV.	研究成果の刊行物・別冊 -----19

「新規融合型がん遺伝子を標的とした肺がんの分子診断法および治療法の開発」
に関する研究

主任研究者： 間野 博行 自治医科大学医学部 教授

研究要旨：我々は肺がんの新規原因遺伝子 EML4-ALK を発見したが、これはヒト 2 番染色体内の微小な逆位によって ALK チロシンキナーゼの酵素活性領域が EML4 タンパクと融合するものであり、非小細胞肺がんの 4-5% に認められる。研究計画において我々は、EML4-ALK 陽性肺がんの治療モデル動物を作成する目的で、EML4-ALK を 2 型肺胞上皮特異的に発現する遺伝子改変マウスを作成した。EML4-ALK 発現マウスは生後すぐに両肺に数百個の肺腺がんを多発発症し、しかも同マウスに ALK 酵素活性阻害剤を経口摂取すると肺がんは速やかに消失した。以上より EML4-ALK が同遺伝子陽性肺がんの主たる発がん原因であること、またそのため EML4-ALK の酵素活性阻害剤は著明な治療効果をもたらすことが生体において証明された。EML4-ALK がん化チロシンキナーゼに対する特異的阻害剤による臨床試験が行われているが、ALK 阻害剤の臨床応用が潤滑に行われるために、我々は EML4-ALK を正確に診断するプロトコルの開発を試み、さらに ALK 阻害剤耐性原因となる EML4-ALK 内二次変異も発見した。我々の知見は ALK 阻害剤の臨床応用を促進するのみならず、「第二世代の ALK 阻害剤」開発のための本質的な基盤情報となるものである。

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
杉山幸比古	自治医科大学医学部呼吸器内科学・教授
遠藤俊輔	自治医科大学医学部呼吸器外科学・教授
鯉沼代造	東京大学大学院医学系研究科・講師
竹内賢吾	癌研究会癌研究所病理部・主任研究員
鍋谷彰	京都大学大学院生命科学研究科・助教

（商品名イレッサ）が著効を示すことが報告された。一方 BCR-ABL チロシンキナーゼを有する慢性骨髄性白血病（CML）に ABL 阻害剤である imatinib（商品名グリベック）が著効を示すこと、また ErbB2 チロシンキナーゼの遺伝子重複がある乳がん抗 ErbB2 抗体である trastuzumab（商品名ハーセプチン）が有効なことなどは何れも「悪性腫瘍の主要がん遺伝子を同定し、その阻害剤を開発すること」が治療上極めて重要であることを明示している。

そこで主任研究者らは肺がんにおける主要原因遺伝子を同定する目的で、独自に組換えレトロウィルスを用いた臨床検体のがん遺伝子スクリーニング法を開発した。我々の方法により喫煙歴を有する 62 才男性肺腺がん患者外科切除検体より cDNA 発現レトロウィルスライブラリーを構築し、マウス 3T3 細胞を用いて形質転換フォーカスのスクリーニングを行った結果、新規がん遺伝子 EML4-ALK を発見することに成功した (*Nature* 448: 561-566)。これはちょうど BCR-ABL のように、肺がんにおいても染色体転座の結果活性型チロシンキナーゼが生じることを示したものであり、今日の CML の診断と治療に BCR-ABL が本質的な役割を担うように、肺がんにおいても EML4-ALK の知見が臨床的に極めて大きな意味を持つこ

A 研究目的

肺がんは我が国及び欧米先進国におけるがん死数の第一位を占める予後不良の疾患であり、日本と米国だけでも年間 20 万人以上が肺がんのために亡くなっている。旧来の抗がん剤による化学療法は殆ど有効でなく、肺がん患者への延命効果が証明された治療剤は少ない。近年、主にアジア人の若年非喫煙者に発症する肺がんの 2~4 割において上皮成長因子受容体（EGFR）遺伝子変異が認められ、これら肺がんに対して EGFR 阻害剤であるゲフィチニブ

とを意味している。

本研究計画で我々は、EML4-ALK の肺がん原因遺伝子としての役割を証明すると共に、その下流シグナルの同定、さらに EML4-ALK を標的とした分子診断法および分子標的治療法の開発を目指した。

B 研究方法

1) 診断システムの開発

ALK 遺伝子のエクソン 20 (チロシンキナーゼ領域の上流) に in-frame で融合しうる EML4 エクソンは計 6 種類存在する。そこでこれらのどの領域から ALK へ融合した cDNA も全て検出可能なように複数の forward primer を設計した。さらに我々が独自に発見した KIF5B-ALK 遺伝子も検出可能なように KIF5B 上にも 4 種類の forward primer を設計した。これら 8 種類の forward primer に 1 種類の reverse primer (ALK のエクソン 20 上に設計) を混和して、EML4-ALK および KIF5B-ALK のいずれにおいても全ての融合バリエーションを検出可能なシステムを構築した。

さらに免疫組織染色法により EML4-ALK を検出可能にするべく、1 次抗体に加えて、抗イディオタイプ 2 次抗体を添加する intercalated antibody-enhanced polymer (iAEP) 法を開発した。iAEP により上記 RT-PCR 陽性例を全て検出可能にする抗 ALK 抗体を選別し、iAEP 法によるパラフィン包埋標本の大規模スクリーニングを行った。

2) 遺伝子改変マウスの作成

Surfactant protein-C (SPC) 遺伝子は II 型肺胞上皮特異的に発現するタンパクであり、そのプロモーターフラグメントは肺胞上皮特異的にトランスジーンを発現させるのに有効である。そこで SPC 遺伝子プロモーターの下流に EML4-ALK cDNA を挿入した発現ユニットを作製し、これらを用いたトランスジェニックマウスを作成した。また得られたマウスの病変の評価には、小動物用 CT 装置を用い、系時的に腫瘍サイズ・分布の変化を観察した。また経口接種可能な ALK 阻害剤をマウスに投与しその治療効果を検証した。

3) ALK 阻害剤耐性原因の解明

ALK 阻害剤 (crizotinib) を使用した EML4-ALK 陽性患者においてその初回診断時

(crizotinib 治療前) と再発後より ALK cDNA を RT-PCR 法で回収し、イルミナ社ゲノムアナライザーによって変異の有無を探索した。

(倫理面への配慮)

検体収集に関しては自治医科大学の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) EML4-ALK 陽性肺がん診断システムの開発

我々が当初発見した EML4-ALK は EML4 cDNA のエクソン 13 が ALK cDNA のエクソン 20 に融合したものであったが、ALK のエクソン 20 に in-frame で融合しうる EML4 のエクソンには 2、6、18、20、21 も存在する。そこでこれらのエクソンで ALK に融合した cDNA も検出可能なように、EML4 遺伝子のエクソン 1、3、13、20 上にそれぞれ forward primer を設計した。

同様に KIF5B のエクソン 2、11、17、24 それぞれにも別の 4 種類の forward primer を設計し、これら 8 種類の primer と ALK のエクソン 20 上に設置した reverse primer とを混和した multiplex RT-PCR 法による検出プロトコールを開発した。

さらに本法を用いて多数の肺がん検体 (喀痰 + 生検標本) から RNA を取り出して PCR を行った。実際の解析は、我々のボランティア診断活動「ALK 肺がん研究会: ALK Lung Cancer Study Group (ALCAS)」において、上記 RT-PCR 法を用いて前向き診断を行った。2009 年 3 月から開始し、参加施設は各施設における倫理委員会承諾を得た後、喀痰・胸水・凍結生検標本などの検体を RLT バッファー (Qiagen 社) に溶解して凍結し、自治医科大学ゲノム機能研究部に送付した。

これらの活動を通して数十例の EML4-ALK 陽性例を検出し、そのうち 15 名が韓国ソウル大学で行われた ALK 阻害剤

(crizotinib) による第一相臨床試験に参加することができた。なお我々が検出した EML4-ALK には新規バリエーションが存在しただけでなく、本ライン in-frame に融合しないエクソンからでも ALK エクソン 20 の内部にスプライシングが飛ぶ形で最終的に in-frame の癒合キナーゼが産生される異型バリエーションも 2 種類発見された。

一方我々は、パラフィン包埋標本から

EML4-ALKを検出するべく高感度免疫組織染色法intercalated antibody-enhanced polymer (iAEP)法を開発し、スライドガラス上で検体診断を行う活動も行っている。またiAEP法とRT-PCR法の結果が一致しない症例を解析する事でKIF5B-ALKの発見にも成功している。

2) 遺伝子改変マウスの解析

SPC トランスジェニックマウス作成後、5ラインのF1を樹立し、それぞれにおいて一部のマウスを用いたEML4-ALKの発現確認を行った。Diploid genomeあたりのEML4-ALK cDNA コピー数は3-50と様々であったが、何れの場合もEML4-ALK mRNAが肺特異的に発現していることを確認した。またEML4-ALKの発現量はゲノム中のトランスジーンのコピー数に依存しておらず少ないコピー数でも十分な発現量が確認された。これらマウスは生後数週で両肺に数百個の肺腺がんを同時多発的に発症し、EML4-ALKの驚くべきがん化能が証明された。

これら腫瘍を取り出し別のヌードマウス皮下に接種したところ腫瘍はヌードマウスにおいて継代されたことから、トランスジェニックマウスに生じた腫瘍は良性でなく、肺腺がんであると確認された。次にこれらマウスをCT装置により系時的に観察したところ、両肺に生じた腫瘍がやがて増大・播種し、胸水も産生されることが確認された。ただし少なくとも3ヶ月の観察期間中には、肺周囲への直接浸潤を除き、遠隔臓器への転移巣は確認されなかった。

これらトランスジェニックマウスに経口接種可能なALK阻害剤を投与し、生体における治療モデル実験を行った。生後4週齢のトランスジェニックマウス計20匹を2群に分け、片方にはALK阻害剤を、もう片方には溶媒のみを一日一度経口接種させた。腫瘍径の変化をCT撮影にて系時的に観察したところ、薬剤投与群においてのみ腫瘍の速やかな消失を確認した。またEML4-ALK陽性細胞をヌードマウスの尾静脈より投与すると両肺に播種し、全てのマウスは1ヶ月以内に死亡してしまうが、同じ処理をしたマウスにALK阻害剤を投与すると肺の播種は生じず、全てのマウスが生存可能となった。

3) ALK阻害剤耐性原因の解明

初回診断時(喀痰)および再発時(胸水)の各試料からRNAを抽出し、RT-PCR法によりALK cDNAを増幅回収した。得られたPCR産

物を次世代シーケンサー(イルミナ社ゲノムアナライザー)によってシーケンスし、ALKキナーゼドメイン領域のcDNAについて各塩基を平均約3000回の重複度で解析した。その結果両サンプル共に一塩基多型(rs379585)を検出すると共に、初回診断時にのみT4230C変異が、また再発時にのみG4374AとC4493A変異を発見した。これらをキャピラリーシーケンサーで検証したところ、T4230C変異は検出されなかったためこれは次世代シーケンサーのエラーと考えられた。一方再発時にのみ検出されたG4374AとC4493A変異はキャピラリーシーケンサーによってもそれぞれ42%および14%の頻度で確認された。またこれら変異はそれぞれCys1156をチロシンへ(C1156Y)、Leu1196をメチオニンへ(L1196M)置換した。興味深いことに両変異を同時に持つcDNAは検出されなかったため、両変異は別々のがん細胞クローン上に出現したと考えられる。

BAF3細胞にEML4-ALKを導入するとIL-3の非存在下でも細胞増殖が可能になるが、その細胞の培養上清にcrizotinibを添加すると濃度依存性に細胞死が誘導された。しかし発現するEML4-ALKがC1156Y変異を有していると約10倍の濃度のcrizotinibを添加しないと細胞死が生じなくなり、L1196M変異の場合はさらに高濃度のcrizotinibが必要になった。すなわち両変異共にcrizotinib耐性原因であると考えられた。しかもこれら変異を有するEML4-ALKは、患者治療に用いていないALK阻害剤に対しても耐性となる事から、我々が発見した二次変異は、広くALK阻害剤の耐性原因となると考えられた。

D&E. 考察及び結論

我々の解析により喀痰・胸水・気管支洗浄液・凍結生標本などRNAを抽出可能な試料からmultiplex RT-PCR法によりEML4-ALKを検出可能なことが前向きスタディで証明された。またパラフィン包埋標本のようにRNA抽出が不適切な検体においてはiAEP法を用いて免疫組織染色の面からEML4-ALKの検出に成功した。EML4-ALKは肺腺がんの4-5%に存在し、若年者、非喫煙者、軽度喫煙者に多く見られることが確認された。これらの症例はALK阻害剤による分子標的治療の対象となると期待される。

我々の解析により、キナーゼ阻害剤の第I/II

相臨床試験の途中で既に薬剤耐性原因が明らかにされたことになる。広く臨床で用いられているキナーゼ阻害剤のうち、imatinib治療に耐性となる変異としてBCR-ABLのT315Iが知られ、またgefitinib耐性原因としてEGFRのT790M変異が知られる。興味深いことに我々が発見した耐性変異部位の一つL1196は、タンパクの構造上、上記ABL(T315)やEGFR(T790)と全く同じ場所に位置していた。すなわち全く異なるキナーゼに対する阻害剤であるにもかかわらず、キナーゼ側が阻害剤耐性を獲得する部位は共通なのである。我々の発見は直接「第二世代のALK阻害剤」開発の基盤情報となるものであり、世界中で既にその開発競争が始まっている。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

1. 論文発表

間野博行

- 1) Sasaki D, Imaizumi Y, Hasegawa H, Osaka A, Tsukasaki K, Choi YL, Mano H, Marquez V, Hayashi T, Yanagihara K, Moriwaki Y, Miyazaki Y, Kamihira S & Yamada Y. "Overexpression of enhancer of zeste homolog 2 with trimethylation of lysine 27 on histone H3 in adult T-cell leukemia/lymphoma as a target for epigenetic therapy" *Haematologica*, in press.
- 2) Iida A, Shinoe T, Baba Y, Mano H & Watanabe S. "Dicer plays essential roles for retinal development by regulation of survival and differentiation" *Invest Ophthalmol Vis Sci*, in press.
- 3) Zhang MJ, Franklin S, Li Y, Wang S, Ru X, Mitchell-Jordan SA, Mano H, Stefani E, Ping P & Vondriska TM. "Stress signaling by Tec tyrosine kinase in the ischemic myocardium" *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 299: H713-722, 2010.
- 4) 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* 29: 3723-3731, 2010.
- 5) Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Ota Y, Sekiguchi Y, Hatano S, Asaka R, Noguchi M & Mano H. "Identification of a novel fusion, SQSTM1-ALK, in ALK-positive large B-cell lymphoma" *Haematologica*, in press.
- 6) 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.
- 7) Sakairi Y, Nakajima T, Yasufuku K, Ikebe D, Kageyama H, Soda M, Takeuchi K, Itami M, Iizasa T, Yoshino I, Mano H & Kimura H. "EML4-ALK Fusion Gene Assessment Using Metastatic Lymph Node Samples Obtained by Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration" *Clin Cancer Res* 16: 4938-4945, 2010.
- 8) Osoegawa A, Nosaki K, Miyamoto H, Kometani T, Hirai F, Ondo K, Seto T, Sugio K, Choi YL, Soda M, Mano H & Ichinose Y. "Incidentally proven pulmonary "ALKoma"" *Intern Med* 49: 603-606, 2010.
- 9) Nakajima T, Kimura H, Takeuchi K, Soda M, Mano H, Yasufuku K & Iizasa T. "Treatment of Lung Cancer with an ALK Inhibitor After EML4-ALK Fusion Gene Detection Using Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration" *J Thorac Oncol* 5: 2041-2043, 2010.
- 10) Mano H & Takeuchi K. "EML4-ALK fusion in lung" *Am J Pathol* 176: 1552-1553, 2010.
- 11) Hatanaka H, Tsukui M, Takada S, Kurashina K, Choi YL, Soda M, Yamashita Y, Haruta H, Hamada T, Ueno T, Tamada K, Hosoya Y, Sata N, Yasuda Y, Nagai H, Sugano K & Mano H. "Identification of transforming activity of free fatty acid receptor 2 by retroviral expression screening" *Cancer Sci* 101: 54-59, 2010.
- 12) Hatanaka H, Takada S, Tsukui M, Choi YL, Kurashina K, Soda M, Yamashita Y, Haruta H, Hamada T, Tamada K, Hosoya Y, Sata N,

- Nagai H, Yasuda Y, Sugano K & Mano H. "Identification of the transforming activity of Indian hedgehog by retroviral expression screening" *Cancer Sci* 101: 60-64, 2010.
- 13) Choi YL, Soda M, Yamashita Y, Ueno T, Takashima J, Nakajima T, Yatabe Y, Takeuchi K, Hamada T, Haruta H, Ishikawa Y, Kimura H, Mitsudomi T, Tanio Y & Mano H. "EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors" *N Engl J Med* 363: 1734-1739, 2010.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 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" *Clin Cancer Res* 15: 3143-3149, 2009.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) 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.
- 26) 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.
 - 27) 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.
 - 28) Mano H. "Non-solid oncogenes in solid tumors: EML4-ALK fusion genes in lung cancer" *Cancer Sci* 99: 2349-2355, 2008.
 - 29) Mano H. "Epigenetic abnormalities in cardiac hypertrophy and heart failure" *Environ Health Prev Med* 13: 25-29, 2008.
 - 30) 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.
 - 31) 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.
 - 32) 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.
 - 33) 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.
 - 34) 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.
 - 35) 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.
- 杉山幸比古
- 1) Mizushima Y, Bando M, Hosono T, Mato N, Nakaya T, Ishii Y, Yamasawa H & Sugiyama Y. "Clinical features of lymphangioliomyomatosis complicated by renal angiomyolipomas" *Intern Med* 50:285-289, 2011.
 - 2) Tanaka K, Ishihara T, Azuma A, Kudoh S, Ebina M, Nukiwa T, Sugiyama Y, Tasaka Y, Namba T, Ishihara T, Sato K, Mizushima Y & Mizushima T. "Therapeutic effect of lecithinized superoxide dismutase on bleomycin-induced pulmonary fibrosis" *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 298:L348-L360, 2010.
 - 3) Bando M, Hosono T, Mato N, Nakaya T, Yamasawa H, Ohno S & Sugiyama Y. "Long-term efficacy of inhaled N-acetylcysteine in patients with idiopathic

- pulmonary fibrosis” *Intern Med* **49**:2289-2296, 2010.
- 4) Mato N, Fujii M, Hakamata Y, Kobayashi E, Sato A, Hayakawa M, Ohto-Ozaki H, Bando M, Ohno S, Tominaga S & Sugiyama Y. “Interleukin-1 receptor-related protein ST2 suppresses the initial stage of bleomycin-induced lung injury” *Eur Respir J* **33**:1415-1428, 2009.
 - 5) Daimon T, Johkoh T, Honda O, Sumikawa H, Ichikado K, Kondoh Y, Taniguchi H, Fujimoto K, Yanagawa M, Inoue A, Tomiyama N, Nakamura H & Sugiyama Y. “Nonspecific interstitial pneumonia associated with collagen vascular disease: analysis of CT features to distinguish the various types” *Intern Med* **48**:753-761, 2009.
 - 6) Daimon T, Fujimoto K, Tanaka K, Yamamoto J, Nishimura K, Tanaka Y, Yanagawa M, Sumikawa H, Inoue A, Honda O, Tomiyama N, Nakamura H, Sugiyama Y & Johkoh T. “Volume of pulmonary lobes and segments in chronic obstructive pulmonary diseases calculated using newly developed three-dimensional software” *Jpn J Radiol* **27**:115-122, 2009.
 - 7) Yamasawa H, Sugiyama Y, Bando M & Ohno S. “Drug-induced pneumonitis associated with imatinib mesylate in a patient with idiopathic pulmonary fibrosis” *Respiration* **75**:350-354, 2008.
 - 8) Tajima S, Soda M, Bando M, Enomoto M, Yamasawa H, Ohno S, Takada T, Suzuki E, Gejyo F & Sugiyama Y. “Preventive effects of edaravone, a free radical scavenger, on lipopolysaccharide-induced lung injury in mice” *Respirology* **13**:646-653, 2008.
 - 9) Tajima S, Bando M, Ishii Y, Hosono T, Yamasawa H, Ohno S, Takada T, Suzuki E, Gejyo F & Sugiyama Y. “Effects of edaravone, a free-radical scavenger, on bleomycin-induced lung injury in mice” *Eur Respir J* **32**:1337-1343, 2008.
 - 10) 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.
 - 11) 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.
 - 12) Bando M, Takahashi M, Ohno S, Hosono T, Hironaka M, Okamoto H & Sugiyama Y. “Torque teno virus DNA titre elevated in idiopathic pulmonary fibrosis with primary lung cancer” *Respirology* **13**:263-269, 2008.
- 遠藤俊輔
- 1) Yamamoto S, Endo T, Tetsuka K & Endo S. “A new technique for the examination of tracheal tumors the bronchoscopic turned around procedure” *J Bronchol Intervent Pulmonol* **17**: 273-275, 2010.
 - 2) Nakano T, Endo S, Tsubochi H, Nokumi M, Wanatabe Y & Koyama S. “Tymic clear cell carcinoma” *General Thoracic Cardiovasc Surg* **58**: 98-100, 2010.
 - 3) Yamamoto S, Tetsuka K, Sato Y & Endo S. “Unsuspected tracheal web inhibits endotracheal intubation: report of a case” *J Anesth* **24**: 132-133, 2010.
 - 4) 三輪千尋, 渡辺恭考, 白石守, 工藤史明, 遠藤俊輔, 小山信一郎. 「経気管支肺生検で診断したpulmonary epithelioid hymangioendotheliomaの一例」 *気管支学* **32**: 72-76, 2010.
 - 5) 中野知之, 金井義彦, 手塚憲志, 坪地宏嘉, 小山信一郎, 遠藤俊輔. 「無症候性の後天性左上葉気管閉鎖症の1手術例」 *気管支学* **32**: 314-317, 2010.
 - 6) 足立広幸, 前原孝光, 安藤耕平, 益田宗孝, 遠藤俊輔, 岸本晃司. 「多発原発性肺癌手術例の検討」 *胸部外科* **63**: 347-353, 2010.
 - 7) 遠藤俊輔, 板東政司, 杉山幸比古. 「びまん性肺疾患と外科的肺生検」 *日本胸部臨床* **69**: S33-S39, 2010.

鯉沼代造

- 1) K Miyazono and D Koinuma. "Arkadia--beyond the TGF- β pathway" *J Biochem* **149**: 1-3, 2011.
- 2) S Ehata, E Johansson, R Katayama, S Koike, A Watanabe, Y Hoshino, Y Katsuno, A Komuro, D Koinuma, MR Kano, M Yashiro, K Hirakawa, H Aburatani, N Fujita, and K Miyazono. "Transforming growth factor-b decreases the cancer-initiating cell population within diffuse-type gastric carcinoma cells" *Oncogene* in press.
- 3) Y Nagano, D Koinuma, K Miyazawa, and K Miyazono. "Context-dependent regulation of the expression of c-Ski protein by Arkadia in human cancer cells" *J Biochem* **147**: 545-554, 2010.

竹内賢吾

- 1) Tachibana T, Tomita N, Furuya M, Yamanaka S, Takeuchi K, Nakamura N, Fujita H, Ishigatsubo Y. Aberrant CD20 expression in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Internal Medicine*. in press.
- 2) Watanabe N, Noh JY, Narimatsu H, Takeuchi K, Yamaguchi T, Kameyama K, Kobayashi K, Kami M, Kubo A, Kunii Y, Shimizu T, Mukasa K, Otsuka F, Miyara A, Minagawa A, Ito K, Ito K. Clinicopathological features of 171 cases of primary thyroid lymphoma: a long-term study involving 24,553 patients with Hashimoto's disease. *Br J Haematol*. in press.
- 3) Okuda C, Kim YH, Takeuchi K, Togashi Y, Masago K, Sakamori Y, Mio T, Mishima M. Successful treatment with pemetrexed in a patient with mucinous bronchioloalveolar carcinoma: long-term response duration with mild toxicity. *J Thorac Oncol*. 2011;6:641-642.
- 4) Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Ota Y, Sekiguchi Y, Hatano S, Asaka R, Noguchi M, Mano H. Identification of a novel fusion, SQSTM1-ALK, in ALK-positive large B-cell lymphoma. *Haematologica*. on line.
- 5) Nakajima T, Kimura H, Takeuchi K, Soda M, Mano H, Yasufuku K, Iizasa T. Treatment of Lung Cancer with an ALK Inhibitor After EML4-ALK Fusion Gene Detection Using Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration. *J Thorac Oncol*. 2010;5:2041-2043.
- 6) Choi YL, Soda M, Yamashita Y, Ueno T, Takashima J, Nakajima T, Yatabe Y, Takeuchi K, Hamada T, Haruta H, Ishikawa Y, Kimura H, Mitsudomi T, Tanio Y, Mano H. EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. *N Engl J Med*. 2010;363:1734-1739.
- 7) Nishimori H, Takahashi S, Kiura K, Ennishi D, Kobayashi T, Sano K, Shinozaki E, Yokoyama M, Mishima Y, Terui Y, Chin K, Mizunuma N, Ito Y, Nishimura S, Takeuchi K, Ishikawa Y, Oguchi M, Tanimoto M, Hatake K. Cancer of unknown primary site: a review of 28 cases and the efficacy of cisplatin/docetaxel therapy at a single institute in Japan. *Acta Med Okayama*. 2010;64:285-291.
- 8) Jokoji R, Yamasaki T, Minami S, Komuta K, Sakamaki Y, Takeuchi K, Tsujimoto M. Combination of morphological feature analysis and immunohistochemistry is useful for screening of EML4-ALK-positive lung adenocarcinoma. *J Clin Pathol*. 2010;63:1066-1070.
- 9) Sakairi Y, Nakajima T, Yasufuku K, Ikebe D, Kageyama H, Soda M, Takeuchi K, Itami M, Iizasa T, Yoshino I, Mano H, Kimura H. EML4-ALK fusion gene assessment using metastatic lymph node samples obtained by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Clin Cancer Res*. 2010;16:4938-4945.
- 10) Takeuchi K, Yokoyama M, Ishizawa S, Terui Y, Nomura K, Marutsuka K, Nunomura M, Fukushima N, Yagyuu T, Nakamine H, Akiyama F, Hoshi K, Matsue K, Hatake K, Oshimi K. Lymphomatoid gastropathy: a distinct clinicopathologic entity of self-limited pseudomalignant NK-cell proliferation. *Blood*. 2010;116:5631-5637.
- 11) Kodaira M, Takahashi S, Takeuchi K, Yuasa T, Saotome T, Yonese J, Fukui I, Hatake K. Sorafenib-induced erythema multiforme for

- metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2010;21:1563-1565.
- 12) Asai H, Yokoyama M, Terui Y, Ennishi D, Takeuchi K, Hatake K. Is statin use really associated with efficacy of rituximab? *J Clin Oncol*. 2010;28:e424-425; author reply e427-428.
- 13) Hoshi R, Furuta N, Horai T, Takeuchi K, Ishikawa Y, Satoh Y. Implications for differential diagnosis of lung cancer-associated lymphadenopathy in lymphoepithelioid cell lymphoma (Lennert's lymphoma) arising simultaneously with lung cancer: a case report. *Acta Cytol*. 2010;54:197-201.
- 14) Ichinohasama R, Oji Y, Yokoyama H, Takeuchi K, Fujiwara T, Ishizawa K, Taniguchi O, Tsuboi A, Oka Y, Sugiyama H. Sensitive immunohistochemical detection of WT1 protein in tumors with anti-WT1 antibody against WT1 235 peptide. *Cancer Sci*. 2010;101:1089-1092.
- 15) Tsuji H, Tamura M, Yokoyama M, Takeuchi K, Mimura T. Ocular involvement by epstein-barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly: a new disease entity in the world health organization classification. *Arch Ophthalmol*. 2010;128:258-259.
- 16) Hiramatsu M, Ninomiya H, Inamura K, Nomura K, Takeuchi K, Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K, Yamori T, Matsuura M, Morikawa T, Ishikawa Y. Activation status of receptor tyrosine kinase downstream pathways in primary lung adenocarcinoma with reference of KRAS and EGFR mutations. *Lung Cancer*. 2010;70:94-102.
- 17) Mano H, Takeuchi K. EML4-ALK fusion in lung. *Am J Pathol*. 2010;176:1552-1553; author reply 1553-1554.
- 18) Watanabe R, Tomita N, Takeuchi K, Sakata S, Tateishi U, Tanaka M, Fujita H, Inayama Y, Ishigatsubo Y. SUVmax in FDG-PET at the biopsy site correlates with the proliferation potential of tumor cells in non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2010;51:279-283.
- 19) Kodaira M, Takahashi S, Yamada S, Ueda K, Mishima Y, Takeuchi K, Yamamoto N, Ishikawa Y, Yokoyama M, Saotome T, Terui Y, Hatake K. Bone metastasis and poor performance status are prognostic factors for survival of carcinoma of unknown primary site in patients treated with systematic chemotherapy. *Ann Oncol*. 2010;21:1163-1167.
- 20) Ennishi D, Asai H, Maeda Y, Shinagawa K, Ikeda K, Yokoyama M, Terui Y, Takeuchi K, Yoshino T, Matsuo K, Hatake K, Tanimoto M. Statin-independent prognosis of patients with diffuse large B-cell lymphoma receiving rituximab plus CHOP therapy. *Ann Oncol*. 2010;21:1217-1221.
- 21) Hyo R, Tomita N, Takeuchi K, Aoshima T, Fujita A, Kuwabara H, Hashimoto C, Takemura S, Taguchi J, Sakai R, Fujita H, Fujisawa S, Ogawa K, Motomura S, Suzuki R, Ishigatsubo Y. The therapeutic effect of rituximab on CD5-positive and CD5-negative diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol*. 2010;28:27-32.
- 鍋谷彰
- 1) Nabetani, A. and Ishikawa, F. "Alternative lengthening of telomeres pathway: Recombination-mediated telomere maintenance mechanism in human cells." *J. Biochem*. 149(1): 5-14, 2011
- H. 知的財産権の出願・登録状況
- ・ 米国出願
出願番号：61/337,465
発明名称：Identification, Assessment, and Therapy of Cancers with Innate or Acquired Resistance to ALK Inhibitors
出願人：CureGene Co., Ltd.
出願日：2010年4月13日
 - ・ PCT出願
出願番号：PCT/US11/023690
発明名称：Identification, Assessment, and Therapy of Cancers with Innate or Acquired Resistance to ALK Inhibitors
出願人：CureGene Co., Ltd.
出願日：2011年2月4日

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sasaki D, Imaizumi Y, Hasegawa H, Osaka A, Tsukasaki K, Choi YL, Mano H, Marquez V, Hayashi T, Yanagihara K, Moriwaki Y, Miyazaki Y, Kamihira S & Yamada Y.	Overexpression of enhancer of zeste homolog 2 with trimethylation of lysine 27 on histone H3 in adult T-cell leukemia/lymphoma as a target for epigenetic therapy	Haematologica	in press		2011
Iida A, Shinoe T, Baba Y, Mano H & Watanabe S.	Dicer plays essential roles for retinal development by regulation of survival and differentiation	Invest Ophthalmol Vis Sci	in press		2011
Zhang MJ, Franklin S, Li Y, Wang S, Ru X, Mitchell-Jordan SA, Mano H, Stefani E, Ping P & Vondriska TM.	Stress signaling by Tec tyrosine kinase in the ischemic myocardium	Am J Physiol Heart Circ Physiol	299	H713-722	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	Oncogene	29	3723-3731	2010
Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Ota Y, Sekiguchi Y, Hatano S, Asaka R, Noguchi M & Mano H.	Identification of a novel fusion, SQSTM1-ALK, in ALK-positive large B-cell lymphoma	Haematologica	in press		2010
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
Sakairi Y, Nakajima T, Yasufuku K, Ikebe D, Kageyama H, Soda M, Takeuchi K, Itami M, Iizasa T, Yoshino I, Mano H & Kimura H.	EML4-ALK Fusion Gene Assessment Using Metastatic Lymph Node Samples Obtained by Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration	Clin Cancer Res	16	4938-4945	2010
Osoegawa A, Nosaki K, Miyamoto H, Kometani T, Hirai F, Ondo K, Seto T, Sugio K, Choi YL, Soda M, Mano H & Ichinose Y.	Incidentally proven pulmonary "ALKoma"	Intern Med	49	603-606	2010
Nakajima T, Kimura H, Takeuchi K, Soda M, Mano H, Yasufuku K & Iizasa T.	Treatment of Lung Cancer with an ALK Inhibitor After EML4-ALK Fusion Gene Detection Using Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration	J Thorac Oncol	5	2041-2043	2010
Mano H & Takeuchi K.	EML4-ALK fusion in lung	Am J Pathol	176	1552-1553	2010
Hatanaka H, Tsukui M, Takada S, Kurashina K, Choi YL, Soda M, Yamashita Y, Haruta H, Hamada T, Ueno T, Tamada K, Hosoya Y, Sata N, Yasuda Y, Nagai H, Sugano K & Mano H.	Identification of transforming activity of free fatty acid receptor 2 by retroviral expression screening	Cancer Sci	101	54-59	2010

Hatanaka H, Takada S, Tsukui M, Choi YL, Kurashina K, Soda M, Yamashita Y, Haruta H, Hamada T, Tamada K, Hosoya Y, Sata N, Nagai H, Yasuda Y, Sugano K & Mano H.	Identification of the transforming activity of Indian hedgehog by retroviral expression screening	Cancer Sci	101	60-64	2010
Choi YL, Soda M, Yamashita Y, Ueno T, Takashima J, Nakajima T, Yatabe Y, Takeuchi K, Hamada T, Haruta H, Ishikawa Y, Kimura H, Mitsudomi T, Tanio Y & Mano H.	EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors	N Engl J Med	363	1734-1739	2010
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
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
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 oncokinas identified by an immunohistochemistry-based diagnostic system for ALK-positive lung cancer	Clin Cancer Res	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	RNA	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	Cancer Chemother Pharmacol	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	Genes Cells	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	Mod Pathol	22	508-515	2009
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
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
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

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
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
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
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
Mano H.	Non-solid oncogenes in solid tumors: EML4-ALK fusion genes in lung cancer	Cancer Sci	99	2349-2355	2008
Mano H.	Epigenetic abnormalities in cardiac hypertrophy and heart failure	Environ Health Prev Med	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	Cancer Sci	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, 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
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
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
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
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

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Mizushima Y, Bando M, Hosono T, Mato N, Nakaya T, Ishii Y, Yamasawa H & Sugiyama Y	Clinical features of lymphangioliomyomatosis complicated by renal angiomyolipomas	Intern Med	50	285-289	2011
Tanaka K, Ishihara T, Azuma A, Kudoh S, Ebina M, Nukiwa T, Sugiyama Y, Tasaka Y, Namba T, Ishihara T, Sato K, Mizushima Y & Mizushima T	Therapeutic effect of lecithinized superoxide dismutase on bleomycin-induced pulmonary fibrosis	Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol	298	L348-L360	2010
Bando M, Hosono T, Mato N, Nakaya T, Yamasawa H, Ohno S & Sugiyama Y	Long-term efficacy of inhaled N-acetylcysteine in patients with idiopathic pulmonary fibrosis	Intern Med	49	2289-2296	2010
Mato N, Fujii M, Hakamata Y, Kobayashi E, Sato A, Hayakawa M, Ohto-Ozaki H, Bando M, Ohno S, Tominaga S & Sugiyama Y	Interleukin-1 receptor-related protein ST2 suppresses the initial stage of bleomycin-induced lung injury	Eur Respir J	33	1415-1428	2009
Daimon T, Johkoh T, Honda O, Sumikawa H, Ichikado K, Kondoh Y, Taniguchi H, Fujimoto K, Yanagawa M, Inoue A, Tomiyama N, Nakamura H & Sugiyama Y	Nonspecific interstitial pneumonia associated with collagen vascular disease: analysis of CT features to distinguish the various types	Intern Med	48	753-761	2009
Daimon T, Fujimoto K, Tanaka K, Yamamoto J, Nishimura K, Tanaka Y, Yanagawa M, Sumikawa H, Inoue A, Honda O, Tomiyama N, Nakamura H, Sugiyama Y & Johkoh T	Volume of pulmonary lobes and segments in chronic obstructive pulmonary diseases calculated using newly developed three-dimensional software	Jpn J Radiol	27	115-122	2009
Yamasawa H, Sugiyama Y, Bando M & Ohno S	Drug-induced pneumonitis associated with imatinib mesylate in a patient with idiopathic pulmonary fibrosis	Respiration	75	350-354	2008
Tajima S, Soda M, Bando M, Enomoto M, Yamasawa H, Ohno S, Takada T, Suzuki E, Gejyo F & Sugiyama Y	Preventive effects of edaravone, a free radical scavenger, on lipopolysaccharide-induced lung injury in mice	Respirology	13	646-653	2008
Tajima S, Bando M, Ishii Y, Hosono T, Yamasawa H, Ohno S, Takada T, Suzuki E, Gejyo F & Sugiyama Y	Effects of edaravone, a free-radical scavenger, on bleomycin-induced lung injury in mice	Eur Respir J	32	1337-1343	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	Proc Natl Acad Sci U S A	105	19893-19897	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	Cancer Res	68	4971-4976	2008
Bando M, Takahashi M, Ohno S, Hosono T, Hironaka M, Okamoto H & Sugiyama Y	Torque teno virus DNA titre elevated in idiopathic pulmonary fibrosis with primary lung cancer	Respirology	13	263-269	2008

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
三輪千尋、渡辺恭孝、白石守、工藤史明、遠藤俊輔、小山信一郎	経気管支肺生検で診断したPulmonary epithelioid hemangioendotheliomaの1例	気管支学	32	72-76	2010
中野知之、金井義彦、手塚憲志、坪地宏嘉、小山信一郎、遠藤俊輔	無症候性の後天性左上葉気管閉鎖症の1手術例	気管支学	32	314-317	2010
足立広幸、前原孝光、安藤耕平、益田宗孝、遠藤俊輔、岸本晃司	多発原発性肺癌手術例の検討	胸部外科	63	347-353	2010
遠藤俊輔、坂東政司、杉山幸比古	びまん性肺疾患と外科的肺生検	日本胸部臨床	69	S33-39	2010
Yamamoto S, Endo T, Tetsuka K, Endo S	A new technique for the examination of tracheal tumors the bronchoscopic turned around procedure	J Bronchol Intervent Pulmonol	17	273-275	2010
Nakano T, Endo S, Tsubochi H, Nokubi M, Watanabe Y, Koyama S	Thymic clear cell carcinoma	General Thoracic and Cardiovascular Surgery	58	98-100	2010
Yamamoto S, Tetsuka K, Sato Y, Endo S	Unsuspected tracheal web inhibits endotracheal intubation: report of a case	J Anesth	24	132-133	2010

東京大学

鯉沼代造 業績リスト

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
K Miyazono and D Koinuma	Arkadia--beyond the TGF- β pathway	J Biochem	149	1-3	2011
S Ehata, E Johansson, R Katayama, S Koike, A Watanabe, Y Hoshino, Y Katsuno, A Komuro, D Koinuma, MR Kano, M Yashiro, K Hirakawa, H Aburatani, N Fujita, and K Miyazono	Transforming growth factor- β decreases the cancer-initiating cell population within diffuse-type gastric carcinoma cells	Oncogene	in press		
Y Nagano, D Koinuma, K Miyazawa, and K Miyazono	Context-dependent regulation of the expression of c-Ski protein by Arkadia in human cancer cells	J Biochem	147	545-554	2010

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tachibana T, Tomita N, Furuya M, Yamanaka S, Takeuchi K, Nakamura N, Fujita H, Ishigatsubo Y.	Aberrant CD20 expression in angioimmunoblastic T-cell lymphoma.	Internal Medicine.			in press.
Watanabe N, Noh JY, Narimatsu H, Takeuchi K, Yamaguchi T, Kameyama K, Kobayashi K, Kami M, Kubo A, Kunii Y, Shimizu T, Mukasa K, Otsuka F, Miyara A, Minagawa A, Ito K, Ito K.	Clinicopathological features of 171 cases of primary thyroid lymphoma: a long-term study involving 24,553 patients with Hashimoto's disease.	Br J Haematol.			in press.
Okuda C, Kim YH, Takeuchi K, Togashi Y, Masago K, Sakamori Y, Mio T, Mishima M.	Successful treatment with pemetrexed in a patient with mucinous bronchioloalveolar carcinoma: long-term response duration with mild toxicity.	J Thorac Oncol.	6	641-642	2011
Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Ota Y, Sekiguchi Y, Hatano S, Asaka R, Noguchi M, Mano H.	Identification of a novel fusion, SQSTM1-ALK, in ALK-positive large B-cell lymphoma.	Haematologica.			on line
Nakajima T, Kimura H, Takeuchi K, Soda M, Mano H, Yasufuku K, Iizasa T.	Treatment of Lung Cancer with an ALK Inhibitor After EML4-ALK Fusion Gene Detection Using Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration	J Thorac Oncol.	5	2041-2043	2010
Choi YL, Soda M, Yamashita Y, Ueno T, Takashima J, Nakajima T, Yatabe Y, Takeuchi K, Hamada T, Haruta H, Ishikawa Y, Kimura H, Mitsudomi T, Tanio Y, Mano H.	EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors.	N Engl J Med.	363	1734-1739	2010
Nishimori H, Takahashi S, Kiura K, Ennishi D, Kobayashi T, Sano K, Shinozaki E, Yokoyama M, Mishima Y, Terui Y, Chin K, Mizunuma N, Ito Y, Nishimura S, Takeuchi K, Ishikawa Y, Oguchi M, Tanimoto M, Hatake K.	Cancer of unknown primary site: a review of 28 cases and the efficacy of cisplatin/docetaxel therapy at a single institute in Japan.	Acta Med Okayama.	64	285-291	2010
Jokoji R, Yamasaki T, Minami S, Komuta K, Sakamaki Y, Takeuchi K, Tsujimoto M.	Combination of morphological feature analysis and immunohistochemistry is useful for screening of EML4-ALK-positive lung adenocarcinoma.	J Clin Pathol.	63	1066-1070	2010
Sakairi Y, Nakajima T, Yasufuku K, Ikebe D, Kageyama H, Soda M, Takeuchi K, Itami M, Iizasa T, Yoshino I, Mano H, Kimura H.	EML4-ALK fusion gene assessment using metastatic lymph node samples obtained by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration.	Clin Cancer Res	16	4938-4945	2010
Takeuchi K, Yokoyama M, Ishizawa S, Terui Y, Nomura K, Marutsuka K, Nunomura M, Fukushima N, Yagyuu T, Nakamine H, Akiyama F, Hoshi K, Matsue K, Hatake K, Oshimi K.	Lymphomatoid gastropathy: a distinct clinicopathologic entity of self-limited pseudomalignant NK-cell proliferation.	Blood	116	5631-5637	2010
Kodaira M, Takahashi S, Takeuchi K, Yuasa T, Saotome T, Yonese J, Fukui I, Hatake K.	Sorafenib-induced erythema multiforme for metastatic renal cell carcinoma.	Ann Oncol.	21	1563-1565	2010
Asai H, Yokoyama M, Terui Y, Ennishi D, Takeuchi K, Hatake K.	Is statin use really associated with efficacy of rituximab?	J Clin Oncol.	28	e424-425; author reply e427-428	2010
Hoshi R, Furuta N, Horai T, Takeuchi K, Ishikawa Y, Satoh Y.	Implications for differential diagnosis of lung cancer-associated lymphadenopathy in lymphoepithelioid cell lymphoma (Lennert's lymphoma) arising simultaneously with lung cancer: a case report.	Acta Cytol.	54	197-201	2010
Ichinohasama R, Oji Y, Yokoyama H, Takeuchi K, Fujiwara T, Ishizawa K, Taniguchi O, Tsuboi A, Oka Y, Sugiyama H.	Sensitive immunohistochemical detection of WT1 protein in tumors with anti-WT1 antibody against WT1 235 peptide.	Cancer Sci	101	1089-1092	2010

Tsuji H, Tamura M, Yokoyama M, Takeuchi K, Mimura T.	Ocular involvement by epstein-barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly: a new disease entity in the world health organization classification.	Arch Ophthalmol.	128	258-259	2010
Hiramatsu M, Ninomiya H, Inamura K, Nomura K, Takeuchi K, Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K, Yamori T, Matsuura M, Morikawa T, Ishikawa Y.	Activation status of receptor tyrosine kinase downstream pathways in primary lung adenocarcinoma with reference of KRAS and EGFR mutations.	Lung Cancer.	70	94-102	2010
Mano H, Takeuchi K.	EML4-ALK fusion in lung.	Am J Pathol.	176	1552-1553; author reply 1553-1554	2010
Watanabe R, Tomita N, Takeuchi K, Sakata S, Tateishi U, Tanaka M, Fujita H, Inayama Y, Ishigatsubo Y.	SUVmax in FDG-PET at the biopsy site correlates with the proliferation potential of tumor cells in non-Hodgkin lymphoma.	Leuk Lymphoma.	51	279-283	2010
Kodaira M, Takahashi S, Yamada S, Ueda K, Mishima Y, Takeuchi K, Yamamoto N, Ishikawa Y, Yokoyama M, Saotome T, Terui Y, Hatake K.	Bone metastasis and poor performance status are prognostic factors for survival of carcinoma of unknown primary site in patients treated with systematic chemotherapy.	Ann Oncol.	21	1163-1167	2010
Ennishi D, Asai H, Maeda Y, Shinagawa K, Ikeda K, Yokoyama M, Terui Y, Takeuchi K, Yoshino T, Matsuo K, Hatake K, Tanimoto M.	Statin-independent prognosis of patients with diffuse large B-cell lymphoma receiving rituximab plus CHOP therapy.	Ann Oncol.	21	1217-1221	2010
Hyo R, Tomita N, Takeuchi K, Aoshima T, Fujita A, Kuwabara H, Hashimoto C, Takemura S, Taguchi J, Sakai R, Fujita H, Fujisawa S, Ogawa K, Motomura S, Suzuki R, Ishigatsubo Y.	The therapeutic effect of rituximab on CD5-positive and CD5-negative diffuse large B-cell lymphoma.	Hematol Oncol.	28	27-32	2010