

The 52 st annual meeting of American Society of Hematology. 2010.

7. Maya koren-Michowitz CM-T, Aiko Matsubara, Stefanie Göllner, Wolfgang E. Berdel, Arnon Nagler, Seishi Ogawa, H. Phillip Koeffler, . Older Patients with Normal Cytogenetics AML Have a Higher Rate of Genomic Changes Compared to Young Patients as Determined by SNP Chip Analysis. The 52 st annual meeting of American Society of Hematology. 2010.

8. M Kato , K Yoshida , M Sanada , I Kato , Y Sato , J Takita , K Takeuchi , R Kawahata , A Niwa , K Nakazaki , J Nomoto , T Igarashi , M Kurokawa , S Chiba , S Mori , Y Ishikawa , K Okamoto , K Tobinai , H Nakagama , T Nakahata , T Yoshino , Y Kobayashi , Ogawa S. Aberrations of Multiple Genes Regulating NF kappa B pathway in Malignant lymphoma (oral). 15th Congress of the European Hematology Association (EHA). 2010.

9. LY Shih , S Ogawa , DC Liang , M Sanada , CL Lai , EH Lee , MC Kuo , CF Huang , TL Lin , Wu J. C-CBL Mutations in de novo MDS and CMML at Diagnosis and AML Transformation:

A Comparative Analysis on 76 Matched Paired Marrow Samples (poster). 15th Congress of the European Hematology Association (EHA). 2010.

10. Kondo Y, Katagiri T, Hosokawa K, Ohata K, Yamazaki H, Ogawa S, Nakao S. Loss of HLA Class-I Expression In Leukemic Cells That Relapsed After HLA-Matched and -Mismatched SCT. The 52 st annual meeting of American Society of Hematology. 2010.

11. Kenichi Yoshida MS, Yasunobu Nagata, Ryoichiro Kawahata, Motohiro Kato, Aiko Matsubara, Jyunko Takita, Hiraku Mori, Ken Ishiyama, Takayuki Ishikawa, Shuichi Miyawaki, Naoshi Obara, Shigeru Chiba, Seishi Ogawa, . Whole Exome Analysis of Myelodysplastic Syndromes Using Next-Generation Resequencing Technology. The 52 st annual meeting of American Society of Hematology. 2010.

12. Junko Takita, Riki Nishimura, Masashi Sanada, Kentaro Ohki, Motohiro Kato, Yuyan Chen, Hirokazu Kanegane, Hajime Okita J, unichiro Fujimoto, Akira Kikuchi, Takashi Igarashi, Yasuhide Hayashi, Ogawa S. ALK gene aberrations in pediatric solid tumors (Oral). The 6th Congress of Asian society of pediatric research. 2010.

13. Junko Takita, Jun Ohkubo, Riki Nishimura, Kentaro Ohki, Motohiro Kato, Yuyan Chen, Masashi Sanada, Akira Kikuchi, Takashi Igarashi, Hayashi Y, Seishi Ogawa. Effects of selective ALK inhibitors to neuroblastoma(Oral). Advanced neuroblastoma research 2010. 2010.

14. Jun Ohkubo, Junko Takita, Riki Nishimura, Kentaro Ohki, Motohiro Kato, Yuyan Chen, Masashi Sanada, Akira Kikuchi, Takashi Igarashi, Yasuhide Hayashi, Seishi Ogawa. Aberrant activation of ALK kinase by a short form ALK protein in neuroblastoma. Advanced neuroblastoma research 2010. 2010.

15. Hsiao-Wen Kao SO, Masashi Sanada, Der-Cherng Liang, Chang-Liang Lai, En-Hui Lee, Yu-Shu Shih, Tung-Liang Lin, Ming-Chung Kuo, Chein-Fuang Huang, Lee-Yung Shih. Roles of TET2 and C-CBL Mutations In the Progression of De Novo Myelodysplastic Syndrome to Acute Myeloid Leukemia. The 52 st annual meeting of American Society of Hematology. 2010.

16. Daniel Nowak MK, Benjamin Hanfstein, Maximilian Mossner, Florian Nolte, Verena Nowak, Julia Oblaender, Seishi Ogawa, Alexander Kohlmann, Wolfgang Seifarth, Alice Fabarius, Philipp Erben, Susanne Saussele, Martin C Mueller, Eva Lengfelder, Wolf Karsten Hofmann,. High Density SNP Array Analysis of Acute Promyelocytic Leukemia (APL) Detects New Common Genomic Copy Number Alterations as Possible Cooperating Lesions. The 52 st annual meeting of American Society of Hematology. 2010.

17. Ai Motomura, Junko Takita, Riki Nishimura, Ohki Kentaro, Ohkubo Jun, Kohmei Ida, Akira Kikuchi, Seishi Ogawa, Igarashi T. Refractory Ewing sarcoma family of tumors in a child with EWS-FEV fusion gene (poster). The 6th Congress of Asian society of pediatric research. 2010.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得  
なし。
2. 実用新案登録  
なし。
3. その他  
なし。

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合研究戦略研究事業）  
分担研究報告

難治性白血病に対する多段階発がん機構の解明  
分担研究者 森下 和広 宮崎大学・医学部・教授

研究要旨

成人T細胞白血病(ATL)に対する統合的ゲノム解析により、癌抑制遺伝子 ZEB1、NDRG2 遺伝子を単離しその機能解析を行った。ZEB1はTリンパ球分化におけるTGFbeta反応制御に関わり、ATLでは発現低下し、かつSMAD7高発現と合わせてTGFbeta不能性に関わる。またNDRG2は口腔癌においても癌抑制遺伝子として働き、PI3K/AKT情報伝達活性化に関わる事を突き止めた。両者共に多くの例ではプロモーターメチル化に依存した発現低下機構を示し、CDKN1A(p21)はHTLV-1 Taxにより転写制御され高発現されていることが知られているがATLではプロモーターメチル化とTaxの不活化によりCDKN1Aそのものが低発現しており、HTLV-1感染からATLに移行する過程で複数のメチル化異常が重要な発症因子の一つであることが示唆された。

A. 研究目的

ATLを含む難治性白血病のゲノム解析を行い関連遺伝子群を多数単離し機能解析を行い、白血病発症機構を検討する。これまでATLの統合的ゲノム解析により、TSLC1、ZEB1、NDRG2 遺伝子を同定し機能解析を行っている。またAML特異的7番欠失領域より遺伝子Xを単離し機能解析を行っている。その機能異常を白血病並びに固形がんとの共通点・相違点を明確にすることで、白血病を含むがん発症機構の解明、さらには疾患特異的治療法の開発につなげる。

B. 研究方法

これまで同定した遺伝子群において転写因子ZEB1、接着因子TSLC1、情報伝達因子NDRG2、遺伝子Xのそれぞれの遺伝子の機能解析を中心に検討する。またATL-14q32領域、AML-7番染色体より新規がん遺伝子・がん抑制遺伝子同定を行う。さらにこれらの異常を踏まえ、各遺伝子異常による白血病発症機構を明らかにする。さらにin vivoマウスモデル系を用いて白血病発症機構、さらには発癌機構を検討する。特にNDRG2欠損マウスを作成しがん発症機構の解明を行う。次にこれらの遺伝子群の相乗的な効果を検討し、難治性白血病における多段階発癌機構を明らかにする。

(倫理面への配慮)

患者検体の使用に関しては、宮崎大学医学部医の倫理審査会の承認(承認番号606、540)をうけ、同意(インフォームド Consent)の上で使用を行っている。実験動物に関しては宮崎大学動物実験委員会の承認(2009-520、2009-515-2)を受け使用を行っている。利益相反に関しては、宮崎大学利益相反委員会が設置され適切に処理されている

C. 研究成果

ATL関連癌抑制遺伝子ZEB1はSMAD7に結合し機能抑制をすることでTGFbeta情報伝達系のnegative feedbackを抑制し情報伝達の促進を行う事を同定した。ATLではZEB1のプロモーターメチル化による低発現とSMAD7のNFkB活性化に伴う高発現が重なりTGFbeta反応性の欠如に繋がることをつきとめた。ATLで同定した癌抑制遺伝子NDRG2はATLにて細胞増殖抑制機能を有し、さらに口腔癌においても同様にプロモーターメチル化により発現抑制され、かつNDRG2欠損はPI3K/AKT情報伝達系の活性化に繋がることを突き止めた。HTLV-1感染細胞株ではCDKN1AはHTLV-1Taxにより活性化される事が知られているが、ATLでは逆にプロモーターメチル化により低発現し、HTLV-1からATLへの移行にDNAメチル化異常が

重要であることが示唆された。Monosomy 7においては単離したcandidate geneの機能解析を続行中である。

D. 考察

ATL発症に伴う多段階発がんに関わるZEB1、NDRG2、CDKN1Aの機能解析と遺伝子不活化過程が明らかになってきた。その結果TGFbeta不能性、PI3K/AKT情報伝達系の恒常的活性化、CDKN1Aの不活化がATL発症のステップとして重要であることが分かった。

E. 結論

ATLにおいて遺伝子発現異常の多くはDNAメチル化反応の異常によるものが主であり、ゲノム欠失や転座は全体の30%以下である。それはゲノム異常が多様にもかかわらず、ATLが疾患として類似性を有する説明の一つとして考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. A. Shimahara, N. Yamakawa, I. Nishikata, K. Morishita. Acetylation of lysine 564 adjacent to the C-terminal binding protein-binding motif in EVI1 is crucial for transcriptional activation of GATA2. *J Biol Chem* 285:16967-77 2010.
2. M. Watanabe, S. Nakahata, M. Hamasaki, Y. Saito, Y. Kawano, T. Hidaka, K. Yamashita, K. Umeki, T. Taki, M. Taniwaki, A. Okayama, K. Morishita. Downregulation of CDKN1A in adult T-cell leukemia/lymphoma despite overexpression of CDKN1A in human T-lymphotropic virus 1-infected cell lines. *J Virol*. 84:6966-77 2010.
3. S. Nakahata, S. Yamazaki, H. Nakauchi, K. Morishita. Downregulation of ZEB1 and overexpression of Smad7 contribute to resistance to TGF-beta1-mediated

growth suppression in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Oncogene*. 29:4157-69 2010.

4. H. Furuta, Y. Kondo, S. Nakahata, M. Hamasaki, S. Sakoda, K. Morishita. NDRG2 is a candidate tumor-suppressor for oral squamous-cell carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun*. 391:1785-91 2010.
5. Yamasaki M, Mukai A, Ohba M, Mine Y, Sakakibara Y, Suiko M, Morishita K, Nishiyama K. Genistein Induced Apoptotic Cell Death in Adult T-Cell Leukemia Cells through Estrogen Receptors. *Biosci Biotechnol Biochem* 2010 Oct 7. [Epub ahead of print]
6. Takenouchi H, Umeki K, Sasaki D, Yamamoto I, Nomura H, Takajo I, Ueno S, Umekita K, Kamihira S, Morishita K, Okayama A. Defective human T-lymphotropic virus type 1 provirus in asymptomatic carriers. *Int J Cancer*. 2010 May 12. [Epub ahead of print]
7. Yamamoto I, Takajo I, Umeki K, Morishita K, Hatakeyama K, Kataoka H, Nomura H, Okayama A. Multiple integrations of human T-lymphotropic virus type 1 proviruses in the engrafted cells from the asymptomatic carriers in NOD/SCID/gammacnull mice. *Intervirology*. 53:229-39 2010
8. Roy BC, Kohno T, Iwakawa R, Moriguchi T, Kiyono T, Morishita K, Sanchez-Céspedes M, Akiyama T, Yokota J. Involvement of LKB1 in epithelial-mesenchymal transition (EMT) of human lung cancer cells. *Lung Cancer*. 70:136-4. 2010

## 2. 学会発表

- 1) 竹之内徳博, 恩額日楽, 手塚健太, 森下和広, 鶴飼由範, 黒澤仁, 中川正法, 日下博文, 藤澤順一: HAM患者PBMCにおけるTSLC1発現の解析. 第3回HTLV-1研究会・合同班会議. 港区. 2010. 8. 29.
  - 2) 大隈和, 深川耕次, 高馬卓也, 森下和広, 高浜洋一, 山本直樹, 山口一成, 浜口功: ヒトCRTAMを発現する組換えウイルスVSVのHTLV-1感染細胞及びATL細胞に対する殺傷効果. 第3回HTLV-1研究会・合同班会議. 港区. 2010. 8. 29.
  - 3) 渡邊正明, 中畑新吾, 齋藤祐介, 森下和広: ATL細胞におけるCDKN1A遺伝子の転写はプロモーターのメチル化とZEB1発現低下により抑制される. 第3回HTLV-1研究会・合同班会議. 港区. 2010. 8. 29.
  - 4) 齋藤祐介, 眞鍋香澄, 中畑新吾, 高松尚文, 鶴飼由範, 黒澤仁, 黒澤良和, 森下和広: ATLLに対するヒト型TSLC1及びTfR1抗体療法の試み. 第3回HTLV-1研究会・合同班会議. 港区. 2010. 8. 28. (ポスター)
  - 5) Kaneda-Nakashima, K., Yamakawa, N., Saito, Y., Ichihara, E., Morishita, K.: Cell adhesion mediated drug-resistance derived from high expression of ITGA6 and ITGB4 in EVI1 high leukemia cells. 69th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. 大阪市北区. 2010. 9. 22. (ポスター)
- EVI1高発現白血病細胞におけるITGA6/ITGB4依存性薬

剤耐性の検討。

- 兼田 (中島) 加珠子, 山川哲生, 齋藤祐介, 市原絵美, 森下和広  
第69回日本癌学会学術総会. 大阪市北区. 2010. 9. 22. (ポスター)
- 6) Nakahata, S., Watanabe, M., Saito, Y., Morishita, K.: Promoter methylation and down-regulation of ZEB1 are associated with low expression of CDKN1A in ATL-cells. 69th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. 大阪市北区. 2010. 9. 23. (ポスター)
- ATL細胞におけるCDKN1A遺伝子の発現低下はプロモーターメチル化とZEB1の不活化が関与する。  
中畑新吾, 渡邊正明, 齋藤祐介, 森下和広  
第69回日本癌学会学術総会. 大阪市北区. 2010. 9. 23. (ポスター)
- 7) Saito, Y., Yamakawa, N., Ishihara, E., Kaneda, K., Morishita, K.: CD52 as a molecular target for immunotherapy of acute myeloid leukemia (AML) with high EVI1 expression. 69th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. 大阪市北区. 2010. 9. 23. (ポスター)
- CD52はEVI1高発現急性骨髄性白血病の分子標的である。  
齋藤祐介, 山川哲生, 市原絵美, 兼田加珠子, 森下和広  
第69回日本癌学会学術総会. 大阪市北区. 2010. 9. 23. (ポスター)
- 8) Kaneda(Nakashima), K., Yamakawa, N., Saito, Y., Ichihara, E., Morishita, K.: Drug-resistance derived from high expression of ITGA6 and B4 in EVI1high leukemia cells. The 72nd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology (JSH2010). 横浜市西区. 2010. 9. 24. (ポスター)
- 第72回日本血液学会学術集会. 横浜市西区. 2010. 9. 24. (ポスター)
- 9) 中畑新吾, 渡邊正明, 濱崎誠, 齋藤祐介, 河野洋平, 森下和広: 成人T細胞白血病におけるCDKN1A遺伝子の転写はプロモーターのメチル化とZEB1発現低下により抑制される. 第72回日本血液学会学術集会. 横浜市西区. 2010. 9. 25. (ポスター)
- 10) Saito, Y., Yamakawa, N., Ichihara, E., Kaneda, K., Morishita, K.: CD52 as a molecular target for immunotherapy of acute myeloid leukemia with high EVI1 expression. The 72nd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology (JSH2010). 横浜市西区. 2010. 9. 25. (ポスター)
- 第72回日本血液学会学術集会. 横浜市西区. 2010. 9. 25. (ポスター)
- 11) 眞鍋香澄, 高松尚文, 丸塚浩助, 日高智徳, 中畑新吾, 前田宏一, 齋藤祐介, 濱崎誠, 一ノ瀬孝子, 岩田喬子, 皇山金太, 鶴飼由範, 岡山昭彦, 黒沢仁, 浅田祐士郎, 宇都宮與, 森下和広: CADM1特異抗体を用い

たATLL (成人T細胞白血病・リンパ腫) 診断・治療法の開発. 第72回日本血液学会学術集会. 横浜市西区. 2010. 9. 25. (ポスター)

12) Nakahata, S., Watanabe, M., Saito, Y., Morishita, K.: Promoter methylation and down-regulation of ZEB1 are associated with low expression of CDKN1A in ATL cells. 第33回日本分子生物学会年会/第83回日本生化学会大会合同大会. 神戸市中央区. 2010. 12. 9. (ポスター)

13) 伊波英克, Mireguli Yasen, 池辺詠美, 石田由布子, 和田浩二, 田中淳一, 田中勇悦, 甲斐久博, 西園晃, 森下和広. 第33回日本分子生物学会年会/第83回日本生化学会大会合同大会. 神戸市中央区. 2010. 12. 9. (ポスター)

14) Kaneda(Nakashima), K., Yamakawa, N., Ichikawa, E., Saito, Y., Morishita, K.: Cell adhesion mediated drug-resistance derived from high expression of ITGA6 and ITGB4 in EV1 high leukemia cells. 第33回日本分子生物学会年会/第83回日本生化学会大会合同大会. 神戸市中央区. 2010. 12. 10. (ポスター)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

## 難治がんにおける包括的ゲノム解析

分担研究者 柴田 龍弘 国立がんセンター研究所

がんゲノミクス研究分野・分野長

### 研究要旨

胃がん染色体構造異常プロファイル並びに機能的スクリーニングにより新規がん遺伝子 GLO1 を同定した。網羅的発現解析によってがん遺伝子 NRF2 が mTOR 経路を活性化し、NRF2 変異を持つ肺がん細胞が mTOR 阻害剤に感受性を示すことを発見した。悪性黒色腫の転移病変特異的に IDH1 遺伝子変異を同定した。低分化胃がん臨床検体における全トランスクリプトーム解読によって新規の融合遺伝子を複数同定した。

### A. 研究目的

多段階発がん過程においてがん細胞に蓄積するゲノム異常プロファイルは、多様な病態や臨床像を規定するのみならず、がん細胞が強く依存している特定のゲノム異常を遮断する分子標的薬の感受性と強く相関している。本研究では、新型シークエンサー等の新技術を積極的に導入し、とりわけ有効な治療標的の同定が強く望まれている難治がんにおけるゲノム異常の同定をすすめ、有効な分子診断や新しい治療法の実現を加速させることを目的とする。

### B. 研究方法

1) 胃がん・肺がん・転移乳がん・卵巣がん等の難治がんにおける網羅的なゲノム解析に関する研究

難治がん臨床検体を用いて、レーザーマイクロダ イセクションにより腫瘍細胞のみを選別し、高純度のがんゲノムバンクを構築し、ヒトゲノム全体をカバーする 4500 個の BAC クローンを搭載した高密度 BAC アレイあるいは 25 万個のオリゴプローブを搭載した高密度オリゴゲノムアレイによる網羅的な染色体コピー数異常の解析を進めた。高速シークエンサーを用いて、RNA 解読並びにエクソンキャプチャー法によって濃縮したエクソン領域の解読を行なった。

2) 新規がん関連遺伝子の機能解析に関する研究

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

#### （倫理面への配慮）

本研究は疫学研究の指針に基づき国立がんセンター倫理審査委員会にてすでに承認が得られている。病理診断・検査の残余を研究に用いるため、提供者に新たに侵襲を与えず、また診断への影響や治療への介入はない。臨床検体の提供者には、臨床検体が医

学研究に使われることについて文書および口頭で説明し、臨床検体は連結可能匿名化を行い、個人を特定することができるような情報はいっさい付加されずに実験に使用する。本研究所は国立がんセンターの実験動物倫理委員会の指針およびカルタヘナ法のもと、動物の愛護および管理に関する法律、実験動物の飼養および保管等に関する基準にしたがって行う。実験動物に使用に際しては、研究上の目的を達するに必要最小限の数の実験動物を使用し、その苦痛の軽減には最大限の配慮を払う。

### C. 研究結果

1) 胃がんにおける新規代謝関連がん遺伝子の同定  
胃がんにおける染色体コピー数異常解析から新たに染色体 6 番短腕の増幅領域を同定し、解析を進めた。本領域の増幅は生命予後と相関し、独立した予後因子であった。更にその領域に含まれる遺伝子に対する網羅的な siRNA library・強制発現細胞系と、in vitro 並びに in vivo における増殖・腫瘍形成能の測定を組み合わせることで、複数の新規がん遺伝子候補を同定した。中でも細胞内の代謝解毒経路において重要な役割を果たす酵素 GLO1 が、造腫瘍能を含めたがん遺伝子として機能することを明らかにし、ゲノム異常からメタボローム異常へと繋がる新たな分子経路を同定した。また GLO1 阻害剤が約 2/3 の胃がん細胞株において、有意に増殖抑制を示す効果があることを発見した。

2) がん検体を用いた全トランスクリプトーム並びに全エクソン解読

高速シークエンサー（イルミナ社 GAIIX）を用いて、肺がん・低分化胃がん・卵巣がん臨床検体の全トランスクリプトーム解読を行い、新規融合遺伝子の同定を進めた。7 例の胃がん検体から 8 種類のがん特異的な融合遺伝子を同定し、RT-PCR-sequence の結果、そのうち 4 つの産物が inframe で融合していることを見いだした。多く（7/8）は染色体内欠失や逆

位の結果として生成されることを確認した。今後他のがんについても解析を進め、同定した融合遺伝子の頻度や機能について検討すると共に、更に解析症例数を増やし、新たな治療標的の同定を進める。転移乳がんの臨床検体を用いて、全エクソン解読を行った。

### 3) 肺がんにおける新規がん遺伝子 NRF2 の治療戦略に関する研究

我々の研究グループが世界で初めて発見したがん遺伝子である転写因子 NRF2 について、網羅的遺伝子発現解析からその下流標的遺伝子の同定を試みた。その結果、これまで知られていた抗酸化ストレス関連遺伝子群に加えて、新規標的遺伝子を複数同定し、更にパソウェイ解析から mTOR 経路が下流にあることを同定した。更に NRF2 変異ががん細胞に対して、mTOR/PI3K 阻害剤が有効である可能性について明らかにした。

### 4) 悪性黒色腫における新規ゲノム異常同定

悪性黒色腫を対象としてゲノム変異解析を行い、既知の BRAF/NRAS/KIT 遺伝子変異に加えて、新たに代謝酵素である IDH1 がん遺伝子の突然変異を転移病巣特異的に同定した。IDH1 変異は、BRAF あるいは KIT 変異と共存し、細胞株の解析から BRAF 変異と協調的に MAPK 経路の活性化と in vivo での造腫瘍能を増強させることを見いだした。

## D. 考察

1) 代謝経路関連がん遺伝子の同定とその臨床応用  
網羅的なゲノム異常解析並びに機能解析を有機的に結合して行なった結果、興味深いことに複数の代謝関連分子 (GLO1, NRF2, IDH1) が新たながん遺伝子として同定された。これは最近注目されているがん細胞に特徴的な代謝経路の原因解明と同時に、新たながんの診断や治療を考える上でも重要だと考えられる。GLO1 阻害剤が多く低分化胃がん細胞に対して効果を示すこと、また NRF2 変異ががんに対して細胞エネルギー代謝にとって重要な mTOR 経路を狙った分子標的薬が有効であるという本研究の成果は、新たながんの治療戦略にとって有益である。また変異 IDH1 は、2HG というがん特異的な代謝産物を産生し、それは血中や尿中에서도測定可能であることが知られており、この測定が悪性黒色腫の転移診断などに有効である可能性が考えられる。

### 2) 高速シーケンサー技術を導入したがんゲノム解析

本研究の目的の一つである新型シーケンサー技術の導入による解析に着手した。これまでの核型解析といった方法では固形腫瘍における融合遺伝子の同定は困難であったが、全トランスクリプトーム解析によって、新規融合遺伝子の同定が容易になった。まず低分化胃がん臨床検体を対象としてこの解析方法の検討を行い、複数の融合遺伝子の同定と RTPCR・シーケンスによる確認に成功した。今後

更に検体数や対象腫瘍の種類を拡大し、治療標的として有望な融合遺伝子の同定を進める。

また、包括的な遺伝子変異解析を目指して全エクソン解読にも着手した。同時に将来的な臨床応用を見据えて病理保存検体を用いた検討も平行して進めており、微小検体の解析による治療前の分子診断に応用できるように今後研究を進める。

## E. 結論

肺がん・胃がんのゲノム異常解析を起点とした新規がん関連遺伝子の同定と診断治療への応用について研究を進めた。更に新型シーケンサーを用いた全トランスクリプトーム解読並びに全エクソン解読に着手し、網羅的なゲノム異常解析と発現解析や機能解析を組み合わせることで、分子診断や分子治療開発へ応用できる新たながん関連遺伝子を同定した。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) **Shibata T**, Saito S, Kokubu A, Suzuki T, Yamamoto M, Hirohashi S. Global downstream pathway analysis reveals a dependence of oncogenic NRF2 mutation on the mTOR growth signaling pathway. *Cancer Res*, 2010, 70:9095-9105.
- 2) **Shibata T**, Kokubu A, Miyamoto M, Sasajima Y, Yamazaki Y. Mutant IDH1 confers an in vivo growth in a melanoma cell line with BRAF mutation. *Am J Pathol*. 2011, 178, 1395-1402.
- 3) **Shibata T**, Kokubu A, Miyamoto M, Hosoda F, Gotoh M, Tsuta K, Asamura H, Matsuno Y, Kondo T, Imoto I, Inazawa J, Hirohashi S. DEK oncoprotein regulates transcriptional modifiers and sustains tumor initiation activity in high-grade neuroendocrine carcinoma of the lung. *Oncogene*. 2010, 29:4671-4681.
- 4) Yoshida A, Tsuta K, Watanabe S, Fukayama M, Furuta K, **Shibata T**. Frequent ALK Rearrangement and TTF-1/p63 Coexpression in Lung Adenocarcinoma with Signet-ring Cell Component. *Lung Cancer*, 2010, in press.
- 5) Watanabe T, Chuma S, Yamamoto Y, Kuramochi-Miyagawa S, Totoki Y, Toyoda A, Hoki Y, Fujiyama A, **Shibata T**, Sado T, Noce T, Nakatsuji N, Lin H, Sasaki H. MotoPLD is a mitochondrial protein essential for nuage formation and piRNA biogenesis in the mouse germline. *Dev Cell*, 2011, in press.
- 6) Shitashige M, Satow R, Jigami T, Aoki K, Honda K, **Shibata T**, Ono M, Hirohashi S, Yamada T. Traf2- and Nck-interacting kinase TNIK is essential for Wnt signaling and colorectal cancer growth. *Cancer Res*, 2010, 70:5024-33.
- 7) Shirakihara T, Horiguchi K, Miyazawa K, Ehata S, **Shibata T**, Morita I, Miyazono K, Saitoh M. TGF- $\beta$  regulates isoform switching of FGF receptors and epithelial-mesenchymal transition.

EMBO J, 2011, 30, 783-795.

- 8) Nishiyama N, Arai E, Nagashio R, Fujimoto H, Hosoda F, **Shibata T**, Tsukamoto T, Yokoi Y, Imoto I, Inazawa J, Kanai Y. Copy number alterations in urothelial carcinomas: Their clinicopathological significance and correlation with DNA methylation alterations. *Carcinogenesis*, 2011, in press.

## 2. 学会発表

1) 大きな変革期を迎えているがんゲノム研究

柴田 龍弘、第55回日本人類遺伝学会、シンポジウム

2) Deciphering of the liver cancer genome

柴田 龍弘、第69回日本癌学会、International Session 4: Cancer Genome in 2010

3) 国際共同研究によるがんゲノミクス研究

柴田 龍弘、日本ヒトプロテオーム機構第8回大会 大会長シンポジウム

4) 肝がんの全ゲノム解析とそこから展開する腫瘍病理学

柴田 龍弘、第99回日本病理学会 シンポジウム

## H. 知的財産権の出願・登録情報

なし

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）

分担研究報告書

諸臓器がんにおけるゲノム構造異常の網羅的解析

研究分担者：稲澤謙治（東京医科歯科大学難治疾患研究所 教授）

研究要旨

各種がんにおける微細ゲノム構造異常やエピゲノム変化をゲノムワイドに検出し、これを網羅的発現解析データや特定の表現型と比較することで、新規のがん関連遺伝子を同定するとともに病態形成機構を解明し、個別化がん医療に資する診断、治療、予防の開発に資する成果を上げる。

A. 研究目的

各種がんにおける微細ゲノム構造異常やエピゲノム変化をゲノムワイドに検出し、これを網羅的発現解析や特定の表現型（臨床情報、病理組織、各種がん細胞の特性など）と比較することで新規のがん関連遺伝子を同定し、さらに病態形成機構を明らかにすることにより、がんの診断、治療、予防の個別化に資する成果を上げることを目的とする。

B. 研究方法

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

明するとともに、これを新たながん治療薬開発のシードとする。また、ゲノムアレイによるがん個性診断システムの確立と実用化に向けての開発研究を行う。

（倫理面への配慮）研究は、「ヒトゲノム研究に関する基本原則」（科学技術会議生命倫理委員会）ならびに「遺伝子解析研究に付随する倫理問題等に対応するための指針」（厚生科学審議会先端医療技術評価部会）を遵守して遂行すると共に、東京医科歯科大学をはじめ共同研究施設の各機関に設置された倫理委員会の承認を得て実施されている。

C. 研究結果

独自開発の高精度ゲノムアレイと応用技術に加えて高スループット miRNA 機能アッセイにより難治がんのゲノム・エピゲノム解析を実施して、がん関連マイクロ RNA を含む複数のがん関連遺伝子を同定した。肝細胞がん(HCC)において CpG island 過剰メチル化をスクリーニングすることでエピゲノム制御によって発現抑制されるがん抑制性型 miRNA の探索を行った。miRNA の 456 種において UCSC ゲノムデータベース検索から CpG island 近傍に存在している 43 個の miRNA に着目した。COBRA 法で



メチル化解析を行い、正常肝と比して HCC 細胞株で過剰 DNA メチル化されている 11 個の miRNA を特定した。これらのうち、*miR-124* と *miR-203* は HCC 臨床検体においても高頻度にかん部特異的 DNA 過剰メチル化と発現低下を認めた。一方、これらの候補 miRNA の過剰発現は細胞増殖の抑制を惹起し、*miR-124* と *miR-203* は腫瘍特異的 DNA 過剰メチル化で機能を喪失させる肝がん抑制型 miRNA であることを明らかにした。さらに、高スループット機能アッセイ法により 327 種類の miRNA の中からがん関連遺伝子を探索する方法を構築し、子宮体癌細胞株の機能的スクリーニングを用いて 327 種類の miRNA をスクリーニングし、エピゲノム異常により発現抑制される癌抑制遺伝子型 miRNA を同定した。

#### D. 考察

今後、miRNA 研究が飛躍的に進展し、発がん・進展過程の新たな分子メカニズムの解明のみならず、miRNA の発現プロファイルやメチル化プロファイルによるがんの個別診断法や予後予測法の開発、あるいは新規抗がん剤としてのアンチセンス核酸医薬などへの臨床応用も期待される。

#### E. 結論

独自開発の高精度ゲノムアレイと応用技術に加え高スループット miRNA 機能アッセイにより難治がんのゲノム・エピゲノム解析を実施して、がん関連マイクロ RNA を含む複数のがん関連遺伝子を同定した。がん個別化医療のバイオマーカーや分子標的治療法のシーズとして期待できる。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Arai E, Wakai-Ushijima S, Fujimoto H, Hosoda F, Shibata T, Kondo T, Yokoi S, Imoto I, Inazawa J, Hirohashi S, Kanai Y: Genome-wide DNA methylation profiles in renal tumors of various histological subtypes and non-tumorous renal tissues. *Pathobiology*. 78:1-9.2011
2. Gotoh M, Arai E, Wakai-Ushijima S, Hiraoka N, Kosuge T, Hosoda F, Shibata T, Kondo T, Yokoi S, Imoto I, Inazawa J, Kanai Y: Diagnosis and prognostication of ductal adenocarcinomas of the pancreas based on genome-wide DNA methylation profiling by bacterial artificial chromosome array-based methylated CpG island amplification. *J Biomed Biotechnol*. 2011:780836. 2011
3. Nishiyama N, Arai E, Nagashio R, Fujimoto H, Hosoda F, Shibata T, Tsukamoto T, Yokoi S, Imoto I, Inazawa J, Kanai Y: Copy number alterations in urothelial carcinomas: Their clinicopathological significance and correlation with DNA methylation alterations. *Carcinogenesis*. 32:462-9. 2011
4. Muramatsu T, Imoto I, Matsui T, Kozaki K, Haruki S, Sudol M, Shimada Y, Tsuda H, Kawano T, Inazawa J: YAP is a candidate oncogene for esophageal squamous-cell carcinoma. *Carcinogenesis*. 32:389-98. 2010

5. Miki D, Kubo M, Takahashi A, Yoon KA, Kim J, Lee GK, Zo JI, Lee JS, Hosono N, Morizono T, Tsunoda T, Kamatani N, Chayama K, Takahashi T, Inazawa J, Nakamura Y, Daigo Y: Variation in TP63 is associated with lung adenocarcinoma susceptibility in Japanese and Korean populations. *Nat Genet.* 42:893-6. 2010
  6. Takata R, Akamatsu S, Kubo M, Takahashi A, Hosono N, Kawaguchi T, Tsunoda T, Inazawa J, Kamatani N, Ogawa O, Fujioka T, Nakamura Y, Nakagawa H: Genome-wide association study identifies five new susceptibility loci for prostate cancer in the Japanese population. *Nat Genet.* 42:751-4. 2010
  7. Tagi T, Matsui T, Kikuchi S, Hoshi S, Ochiai T, Kokuba Y, Kinoshita-Ida Y, Kisumi-Hayashi F, Morimoto K, Imai T, Imoto I, Inazawa J, Otsuji E: Dermokine as a novel biomarker for early-stage colorectal cancer. *J Gastroenterol.* 45:1201-11. 2010
  8. Shibata T, Kokubu A, Miyamoto M, Hosoda F, Gotoh M, Tsuta K, Asamura H, Matsuno Y, Kondo T, Imoto I, Inazawa J, Hirohashi S: DEK oncoprotein regulates transcriptional modifiers and sustains tumor initiation activity in high-grade neuroendocrine carcinoma of the lung. *Oncogene.* 29:4671-81. 2010
  9. Saitoh Y, Martínez Bruyn VJ, Uota S, Hasegawa A, Yamamoto N, Imoto I, Inazawa J, Yamaoka S: Overexpression of NF-kappaB inducing kinase underlies constitutive NF-kappaB activation in lung cancer cells. *Lung Cancer.* 70:263-70. 2010
  10. Haruki S, Imoto I, Kozaki K, Matsui T, Kawachi H, Komatsu S, Muramatsu T, Shimada Y, Kawano T, Inazawa J: Frequent silencing of protocadherin 17, a candidate tumour suppressor for esophageal squamous-cell carcinoma. *Carcinogenesis.* 31:1027-36. 2010
  11. Prapinjumrune C, Morita KI, Kuribayashi Y, Hanabata Y, Shi Q, Nakajima Y, Inazawa J, Omura K: DNA amplification and expression of FADD in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.* 39:525-32. 2010
2. 学会発表
    1. Inazawa J: Cancer genomics and epigenomics. Chilean-Japanese joint meeting for screening of digestive tumors and International symposium of advances in medical and surgical treatment of colorectal disorders. Clinica Las Condes, Chile.10/August/2010
    2. Inazawa J: Molecular pathogenesis of esophageal squamous cell carcinoma. Chilean-Japanese joint meeting for screening of digestive tumors and International symposium of advances in medical and surgical treatment of colorectal disorders. Clinica Las Condes, Chile.10/August/2010
    3. Inazawa J: Integrative genomics and epigenomics for identification of

- cancer-related genes. Linking systems-biology to cancer research. Seoul national university dental hospital. Seoul, Korea.  
6/November/2010
4. Inoue J, Misawa A, Tanaka Y, Ichinose S, Hosoi H, Sugimoto T, Imoto I, Inazawa J: Lysosomal-associated protein multispinning transmembrane 5 gene (LAPTM5) is associated with spontaneous regression of neuroblastomas. 8th Joint Conference of the American Association for Cancer Research and Japanese Cancer Association (Waikoloa, Hawaii, USA) 5-9/ February/ 2010
  5. Tsuruta T, Kozaki K, Akira H, Banno, K, Susumu N, Imoto I, Aoki D, Inazawa J: Functional screening of tumor-suppressive microRNAs silenced by DNA hypermethylation in endometrial cancer. 8th Joint Conference of the American Association for Cancer Research and Japanese Cancer Association (Waikoloa, Hawaii, USA) 5-9/ February/ 2010
  6. Kozaki K, Imoto I, Mogi S, Omura K, Inazawa J: Exploration of tumor-suppressive microRNAs silenced by DNA hypermethylation in oral cancer. 8th Joint Conference of the American Association for Cancer Research and Japanese Cancer Association (Waikoloa, Hawaii, USA) 5-9/ February/ 2010
  7. Imoto I, Haruki S, Kozaki K, Matsui T, Kawachi H, Komatsu S, Muramatsu T, Shimada Y, Kawano T, Inazawa J: Frequent silencing of protocadherin 17, a candidate tumor suppressor for esophageal squamous cell carcinoma. 8th Joint Conference of the American Association for Cancer Research and Japanese Cancer Association (Waikoloa, Hawaii, USA) 5-9/ February/ 2010
  8. Imoto I, Haruki S, Kozaki K, Matsui T, Kawachi H, Komatsu S, Muramatsu T, Shimada Y, Kawano T, Inazawa J: Frequent silencing of protocadherin 17, a candidate tumour suppressor for esophageal squamous-cell carcinoma. 101th annual meeting of American Association for Cancer Research 2010(Washington,DC, USA) 17-21/ April/ 2010
  9. Kozaki K, Uesugi A, Furuta M, Imoto I, Inazawa J: Functional screening of tumor-suppressive microRNAs silenced by DNA hypermethylation in oral squamous cell carcinoma. 101th annual meeting of American Association for Cancer Research 2010(Washington,DC, USA) 17-21/ April/ 2010
  10. Muramatsu T, Imoto I, Matsui T, Kozaki K, Tsuda H, Shimada Y, Inazawa J: Functional significance of potential oncogene *YAP* and its isoforms in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). 101th annual meeting of American Association for Cancer Research 2010(Washington,DC,

- USA) 17-21/ April/ 2010
11. Tanaka S, Mogushi K, Yasen M, Noguchi N, Irie T, Kubo A, Nakamura N, Inazawa J, Tanaka H, Arii S: Gene expression signature of the non-cancerous liver tissue associated with the early recurrence of hepatocellular carcinoma. 101th annual meeting of American Association for Cancer Research 2010(Washington,DC, USA) 17-21/ April/ 2010
  12. Ishihara T, Tsuda H, Hotta A, Kozaki K, Yoshida A, Yoshimura H, Ito K, Imoto I, Inazawa J: ITCH is a putative target for a novel 20q11.22 amplification detected in anaplastic thyroid carcinoma cells by array-based comparative genomic hybridization. 101th annual meeting of American Association for Cancer Research 2010(Washington,DC, USA) 17-21/ April/ 2010
  13. Inoue J, Misawa A, Tanaka Y, Ichinose S, Sugino Y, Hosoi H, Sugimoto T, Imoto I, Inazawa J: Lysosomal-associated protein multispansing transmembrane 5 gene (LAPTM5) is associated with spontaneous regression of neuroblastomas. 101th annual meeting of American Association for Cancer Research 2010(Washington,DC, USA) 17-21/ April/ 2010
  14. Furuta M, Kozaki K, Tanaka S, Arii S, Imoto I, Inazawa J: miR-124 and miR-203 are epigenetically silenced tumor-suppressive microRNAs in hepatocellular carcinoma. 101th annual meeting of American Association for Cancer Research 2010(Washington,DC, USA) 17-21/ April/ 2010
  15. 稲澤譲治:「LAPTM5 蓄積で誘導されるリソゾーム細胞死と神経芽腫の自然退縮機構」. がん特定研究5領域合同シンポジウム. 学術総合センター・一橋記念講堂. 東京. 2010年1月14日
  16. 稲澤譲治:「口腔がんと先天異常症のゲノム・エピゲノム解析」. 第3回硬組織疾患ゲノムセンター・シンポジウム. 東京医科大学歯科大学講堂. 東京. 2010年2月16日
  17. 稲澤譲治:「神経芽腫自然退縮における Impaired autophagy を伴う LAPTM5 依存性細胞死」. 第19回日本 Cell Death 学会学術集会. 愛知県産業労働センター. 愛知. 2010年7月31日
  18. 井上純、稲澤譲治: 癌細胞におけるオートファジー経路の障害. 第69回日本癌学会学術総会. 大阪国際会議場・リーガロイヤルホテル. 大阪. 2010年9月23日
  19. 稲澤譲治: がんの統合的ゲノム・エピゲノム解析とがん関連遺伝子の探索. 第69回日本癌学会学術総会. 大阪国際会議場・リーガロイヤルホテル. 大阪. 2010年9月23日
  20. 稲澤譲治:「がんと遺伝疾患のゲノム解析: その分子診断から標的治療へ」. 札幌開成高等学校プレ先端科学特論プログラム. 北海道医療大学. 北海道. 2010年1月8日
  21. 稲澤譲治:「腫瘍病理学特論 (がんのゲノム)

- ム・エピゲノム)」。北陸がんプロフェッショナル養成プログラム。金沢大学。金沢。2010年7月18日
22. 稲澤譲治:「先天異常/精神発達遅滞症の潜在的ゲノムコピー数異常解析」。イルミナ主催セミナー〜次世代遺伝子解析ツールの医療分野への展開〜。東京ステーションコンファレンス。東京。2010年9月30日
  23. 宇野雅哉、斉藤愛記、井本逸勢、稲澤譲治、山岡昇司: 卵巣癌細胞におけるNF- $\kappa$ B inducing kinase による恒常的NF- $\kappa$ B 活性化調節。第69回日本癌学会学術総会。大阪国際会議場・リーガロイヤルホテル。大阪。2010年9月22日
  24. 後藤政広、新井恵吏、若井・牛島抄織、平岡伸介、小菅智男、細田文恵、柴田龍弘、近藤格、横井左奈、井本逸勢、稲澤譲治、金井弥栄:DNA メチル化プロファイルに基づいた膵がんの存在診断・病態診断指標の確率。第69回日本癌学会学術総会。大阪国際会議場・リーガロイヤルホテル。大阪。2010年9月22日
  25. 白樺、井上純、井本逸勢、稲澤譲治: ヒト癌における LC3A variant-1 の発現低下の意義。第69回日本癌学会学術総会。大阪国際会議場・リーガロイヤルホテル。大阪。2010年9月22日
  26. 小崎健一、稲澤譲治: がん細胞においてDNA 過剰メチル化により発現抑制される癌抑制遺伝子型 microRNA。第69回日本癌学会学術総会。大阪国際会議場・リーガロイヤルホテル。大阪。2010年9月22日
  27. 村松智輝、井本逸勢、松井毅、小崎健一、嶋田裕、津田均、稲澤譲治: 食道扁平上皮がんにおける Yes-associated protein(YAP)のがん遺伝子としての可能性。第69回日本癌学会学術総会。大阪国際会議場・リーガロイヤルホテル。大阪。2010年9月23日
  28. 井本逸勢、春木茂男、小崎健一、松井毅、河内洋、小松周平、村松智輝、嶋田裕、河野辰幸、稲澤譲治: 食道扁平上皮癌で高頻度に発現消失する新規癌抑制遺伝子候補 protocadherin17。第69回日本癌学会学術総会。大阪国際会議場・リーガロイヤルホテル。大阪。2010年9月23日
  29. 松村聡、井本逸勢、小崎健一、田中真二、有井滋樹、稲澤譲治: 肝細胞癌における CpG アイランドの過剰メチル化により発現制御される新規がん抑制遺伝子の同定。第69回日本癌学会学術総会。大阪国際会議場・リーガロイヤルホテル。大阪。2010年9月23日
  30. 小野宏晃、井本逸勢、小崎健一、杉原健一、稲澤譲治: 発現アレイを用いた大腸癌における EMT 関連遺伝子の探索。第69回日本癌学会学術総会。大阪国際会議場・リーガロイヤルホテル。大阪。2010年9月23日
  31. 遠藤寛則、小崎健一、古田繭子、井本逸勢、天笠光雄、稲澤譲治: 腫瘍特異的 DNA 過剰メチル化によって発現抑制される口腔扁平上皮癌関連癌抑制遺伝子型 microRNA の探索。第69回日本癌学会学術総会。大阪国際会議場・リーガロイヤルホテル。大阪。2010年9月24日
  32. 古田繭子、小崎健一、田中真二、有井滋樹、井本逸勢、稲澤譲治: Functional スクリーニングを用いた肝細胞癌抑制性 microRNA の同定。第69回日本癌学会学術総会。大阪国際会議場・リーガロイヤルホテル。大阪。2010年9月24日

33. 上杉篤史、小崎健一、鶴田智彦、古田繭子、井本逸勢、小村健、稲澤讓治：口腔癌細胞株の機能的スクリーニングを用いた DNA メチル化異常により発現抑制される癌抑制遺伝子型 microRNA の探索。第 69 回日本癌学会学術総会。大阪国際会議場・リーガロイヤルホテル。大阪。2010 年 9 月 24 日
34. 鶴田智彦、小崎健一、平沢晃、阪埜浩司、進伸幸、井本逸勢、青木大輔、稲澤讓治：子宮体癌細胞株の機能的スクリーニングを用いたエピゲノム異常により発現抑制される癌抑制遺伝子型 microRNA の同定。第 69 回日本癌学会学術総会。大阪国際会議場・リーガロイヤルホテル。大阪。2010 年 9 月 24 日
35. 倉沢泰浩、小崎健一、小野宏晃、井本逸勢、天笠光雄、稲澤讓治：癌細胞において DNA メチル化異常により発現抑制される EMT 関連分子の探索。第 69 回日本癌学会学術総会。大阪国際会議場・リーガロイヤルホテル。大阪。2010 年 9 月 24 日
36. 田中真二、茂榎薫、藍原有弘、松村聡、ヤセン・マハムット、稲澤讓治、田中博、有井滋樹：肝細胞癌の肉眼形態が示す特異的遺伝子発現パターンと分子標的 EpCAM の意義。第 69 回日本癌学会学術総会。大阪国際会議場・リーガロイヤルホテル。大阪。2010 年 9 月 24 日
37. 石原孝也、井上純、井本逸勢、小崎健一、稲澤讓治：LAPTM5 は HECT 型ユビキチンリガーゼ ITC1 の基質である。第 69 回日本癌学会学術総会。大阪国際会議場・リーガロイヤルホテル。大阪。2010 年 9 月 23 日
38. 宮脇豊、井本逸勢、春木茂男、村松智輝、松井毅、小崎健一、河内洋、嶋田裕、河野辰幸、稲澤讓治：食道扁平上皮癌において高頻度に発現抑制される癌関連抑制遺伝子 PCDH-X,Y の同定。第 69 回日本癌学会学術総会。大阪国際会議場・リーガロイヤルホテル。大阪。2010 年 9 月 23 日
39. 小西博貴、井本逸勢、春木茂男、小松周平、河野辰幸、市川大輔、大辻英吾、稲澤讓治：食道癌(ESCC)細胞株における homo 欠失領域から同定された癌抑制遺伝子候補の検討。第 69 回日本癌学会学術総会。大阪国際会議場・リーガロイヤルホテル。大阪。2010 年 9 月 23 日
- G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
1. 2010.3.12、特許第 4473870 号、「新規キメラ蛋白質およびこれをコードする遺伝子、並びに、これらの遺伝子と蛋白質を用いた白血病の判別手段」稲澤讓治・井本逸勢・柚木泰広・今泉益栄、稲澤讓治・株式会社ビーエムエル・井本逸勢・柚木泰広・今泉益栄
- [特許申請]
1. 「核酸マイクロアレイの異常スポットを検出する方法」、金原秀行・吉田淳哉・氏原大・稲澤讓治・井本逸勢、国立大学法人東京医科歯科大学・富士写真フィルム株式会社、2010.5.26、12/787,953 特願 2009-128162
2. 「食道癌の検出方法及び抑制剤」、稲澤讓治・井本逸勢・小松周平・小崎健一・津田均、国立大学法人東京医科歯科大学・富士写真フィルム株式会社、2010.3.24、12/730,919、特願 2009-073998

3. 「核酸マイクロアレイの異常スポットを検出する方法」、金原秀行・吉田淳哉・氏原大・稲澤譲治・井本逸勢、国立大学法人東京医科歯科大学・富士写真フィルム株式会社、2010.5.27、10164051.4 特願2009-128162

4. 「核酸マイクロアレイの異常スポットを検出する方法」、金原秀行・吉田淳哉・氏原大・稲澤譲治・井本逸勢、国立大学法人東京医科歯科大学・富士写真フィルム株式会社、2010.5.27、201010193364.8 特願2009-128162

2. 実用新案登録

3. その他

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

- 1) Kohno T, Otsuka A, Girard L, Sato M, Iwakawa R, Ogiwara H, Sanchez-Cespedes M, Minna JD, Yokota J. A catalog of genes homozygously deleted in human lung cancer and the candidacy of PTPRD as a tumor suppressor gene. *Genes, Chromosomes, Cancer*, 49:342-352, 2010.
- 2) Kodama M, Otsubo C, Hirota T, Yokota J, Enari M, Taya Y. Requirement of ATM for Rapid p53 Phosphorylation at Ser46 without Ser/Thr-Gln Sequences. *Mol Cell Biol*, 30:1620-1633, 2010.
- 3) Kohno T, Kunitoh H, Shimada Y, Shiraishi K, Ishii Y, Goto K, Ohe Y, Nishiwaki Y, Kuchiba A, Yamamoto S, Hirose H, Oka A, Yanagitani N, Saito R, Inoko H, Yokota J. Individuals susceptible to lung adenocarcinoma defined by combined HLA-DQA1 and TERT genotypes. *Carcinogenesis*, 31:834-841, 2010.
- 4) Roy BC, Kohno T, Iwakawa R, Moriguchi T, Kiyono T, Morishita K, Sanchez-Cespedes M, Akiyama T, and Yokota J. Involvement of LKB1 in epithelial-mesenchymal transition of human lung cancer cells. *Lung Cancer*, 70:136-145, 2010.
- 5) Iwakawa R, Kohno T, Enari M, Kiyono T, Yokota J. Prevalence of human papilloma virus 16/18/33 infection and p53 mutation in lung adenocarcinoma. *Cancer Sci*, 101:1891-1896, 2010.
- 6) Kohno T, Kakinuma R, Iwasaki M, Yamaji T, Kunitoh H, Suzuki K, Shimada Y, Shiraishi K, Kasuga Y, Hamada GS, Furuta K, Tsuta K, Sakamoto H, Kuchiba A, Yamamoto S, Kanai Y, Tsugane S, Yokota J. Association of CYP19A1 polymorphisms with risks for atypical adenomatous hyperplasia and bronchioloalveolar carcinoma in the lung. *Carcinogenesis*, 31:1794-1799, 2010.
- 7) Shiraishi K, Kohno T, Tanai C, Goto Y, Kuchiba A, Yamamoto S, Tsuta K, Nokihara H, Yamamoto N, Sekine I, Ohe Y, Tamura T, Yokota J, Kunitoh H. Association of DNA repair gene polymorphisms with response to Platinum-based doublet chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 28:4945-4952, 2010.
- 8) Yokota J, Shiraishi K, Kohno T. Genetic basis for susceptibility to lung cancer: Recent progress and future directions. *Adv Cancer Res*, 109:51-72, 2010.
- 9) Saito M, Kumamoto K, Robles AI, Horikawa I, Furusato B, Okamura S, Goto A, Yamashita T, Nagashima M, Lee T-L, Baxendale VJ, Rennert OM, Takenoshita S, Yokota J, Sesterhenn IA, Trivers GE, Hussain SP, Harris C C. Targeted disruption of *ing2* results in defective spermatogenesis and development of soft-tissue sarcomas. *PLoS One*, 5:e15541, 2010.
- 10) Iwakawa R, Kohno T, Kato M, Shiraishi K, Tsuta K, Noguchi M, Ogawa S, Yokota J. MYC amplification as a prognostic marker of early stage lung adenocarcinoma identified by whole genome copy number analysis. *Clin Cancer Res*, 17:1481-1489, 2011.
- 11) Kohno T, Kunitoh H, Mimaki S, Shiraishi K, Kuchiba A, Yamamoto S, Yokota J. Contribution of the TP53, OGG1, CHRNA3 and HLA-DQA1 genes to the risk for lung squamous cell carcinoma. *J Thoracic Oncol*, 6:813-817, 2011.
- 12) Koza Y, Tsuta K, Kohno T, Sekine I, Yoshida A, Watanabe S, Tamura T, Yokota J, Suzuki K, Asamura H, Furuta K, Tsuda H. The usefulness of mutation-specific antibodies in detecting epidermal growth factor receptor mutations and in predicting response to tyrosine kinase inhibitor therapy in lung adenocarcinoma. *Lung Cancer*, 2010 Dec 1. [Epub ahead of print]
- 13) Akca H, Demiray A, Tokgun O, Yokota J. Invasiveness and anchorage independent growth ability augmented by PTEN inactivation through PI3K/AKT/NFκB pathway in lung cancer cells. *Lung Cancer*, 2011 Feb 16. [Epub ahead of print]
- 14) Saito M, Schetter AJ, Mollerup SDR, Kohno T, Skaug V, Bowman ED, Mathe E, Takenoshita S, Yokota J, Haugen A, Harris CC. The association of microRNA expression with prognosis and progression in early stage, non-small cell lung adenocarcinoma: a retrospective analysis of three cohorts. *Clin Cancer Res*, 17:1875-1882, 2011.
- 15) Ogiwara H, Ui A, Otsuka A, Satoh H, Yokomi I, Nakajima S, Yasui A, Yokota J, Kohno T. Histone acetylation by CBP and p300 at double-strand break sites facilitates SWI/SNF chromatin remodeling and the recruitment of non-homologous end joining factors. *Oncogene*, 30:2135-2146, 2011.
- 16) Shiba-Ishii A, Kano J, Morishita Y, Sato Y, Minami Y, Noguchi M. High expression of Stratifin is a universal abnormality during the course of malignant progression of early-stage lung adenocarcinoma. *Int J Cancer*, 2011 (in press).
- 17) Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, Beer DG, Powell CA, Riely GJ, Van Schil PE, Garg K, Austin JH, Asamura H, Rusch VW, Hirsch FR, Scagliotti G, Mitsudomi T, Huber RM, Ishikawa Y, Jett J, Sanchez-Cespedes M, Sculier JP, Takahashi T, Tsuboi M, Vansteenkiste J, Wistuba I, Yang PC, Aberle



- D, Brambilla C, Flieder D, Franklin W, Gazdar A, Gould M, Hasleton P, Henderson D, Johnson B, Johnson D, Kerr K, Kuriyama K, Lee JS, Miller VA, Petersen I, Roggli V, Rosell R, Saijo N, Thunnissen E, Tsao M, Yankelewitz D. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thoracic Oncol*, 6:244-285, 2011.
- 18) Behjati R, Kawai K, Inadome Y, Kano J, Akaza H, Noguchi M. *APAF-1* is related to an undifferentiated state in the testicular germ cell tumor pathway. *Cancer Sci*, 102:267-274, 2011.
  - 19) Sakashita S, Li D, Nashima N, Minami M, Furuya S, Morishita Y, Tachibana K, Sato Y, Noguchi M. Overexpression of immunoglobulin (CD79a) binding protein 1 (IGBP-1) in small lung adenocarcinomas and its clinicopathological significance. *Pathol Int*, 61:130-137, 2011.
  - 20) Li D, Sakashita S, Morishita Y, Kano J, Shiba-Ishii A, Sato T, Noguchi M. Binding of lactoferrin to IGBP1 triggers apoptosis in a lung adenocarcinoma cell line. *Anticancer Res*, 31:529-534, 2011.
  - 21) Nakazato Y, Minami Y, Kobayashi H, Satomi K, Anami Y, Tsuta K, Tanaka R, Okada M, Goya T, Noguchi M. Nuclear Grading of Primary Pulmonary Adenocarcinomas -Correlation of nuclear size with prognosis-. *Cancer*, 116:2011-2019, 2010.
  - 22) Kobayashi H, Minami Y, Anami Y, Kondou Y, Iijima T, Kano J, Morishita Y, Tsuta K, Hayashi S, Noguchi M. Expression of the GA733 gene family and its relationship to prognosis in pulmonary adenocarcinoma. *Virchows Arch*. 457:69-76, 2010.
  - 23) Noguchi M. Stepwise progression of pulmonary adenocarcinoma—clinical and molecular implications. *Cancer Metastasis Rev*, 29:15-21, 2010.
  - 24) Sakata-Yanagimoto M, Sakai T, Miyake Y, Saito T, Maruyama M, Morishita Y, Nakagami-Yamaguchi E, Kumano K, Yagita Y, Fukayama M, Ogawa S, Kurokawa M, Yasutomo K, Chiba S. Notch2 signaling is required for proper mast cell distribution and mucosal immunity in the intestine. *Blood*, in press.
  - 25) Yoshida K, Sanada M, Kato M, Kawahata R, Matsubara A, Takita J, Shih LY, Mori H, Koeffler HP, Ogawa S. A nonsense mutation of IDH1 in myelodysplastic syndromes and related disorders. *Leukemia*, 25:184-186, 2011.
  - 26) Oki K, Takita J, Hiwatari M, Nishimura R, Sanada M, Okubo J, Adachi M, Sotomatsu M, Kikuchi A, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S. IDH1 and IDH2 mutations are rare in pediatric myeloid malignancies. *Leukemia*, 25:382-384, 2011.
  - 27) Ogawa S, Takita J, Sanada M, Hayashi Y. Oncogenic mutations of ALK in neuroblastoma. *Cancer Sci*. 2011;102:302-308, 2011.
  - 28) Warren EH, Fujii N, Akatsuka Y, Chaney CN, Mito JK, Loeb KR, Gooley TA, Brown ML, Koo KK, Rosinski KV, Ogawa S, Matsubara A, Appelbaum FR, Riddell SR. Therapy of relapsed leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation with T cells specific for minor histocompatibility antigens. *Blood*, 115:3869-3878, 2010.
  - 29) Villalobos IB, Takahashi Y, Akatsuka Y, Muramatsu H, Nishio N, Hama A, Yagasaki H, Saji H, Kato M, Ogawa S, Kojima S. Relapse of leukemia with loss of mismatched HLA resulting from uniparental disomy after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*, 115:3158-3161, 2010.
  - 30) Thoennissen NH, Krug UO, Lee DH, Kawamata N, Iwanski GB, Lasho T, Weiss T, Nowak D, Koren-Michowitz M, Kato M, Sanada M, Shih LY, Nagler A, Raynaud SD, Muller-Tidow C, Mesa R, Haferlach T, Gilliland DG, Tefferi A, Ogawa S, Koeffler HP. Prevalence and prognostic impact of allelic imbalances associated with leukemic transformation of Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms. *Blood*, 115:2882-2890, 2010.
  - 31) Tada M, Kanai F, Tanaka Y, Sanada M, Nannya Y, Tateishi K, Ohta M, Asaoka Y, Seto M, Imazeki F, Yoshida H, Ogawa S, Yokosuka O, Omata M. Prognostic significance of genetic alterations detected by high-density single nucleotide polymorphism array in gastric cancer. *Cancer Sci*, 101:1261-1269, 2010.
  - 32) Shiba N, Kato M, Park MJ, Sanada M, Ito E, Fukushima K, Sako M, Arakawa H, Ogawa S, Hayashi Y. CBL mutations in juvenile myelomonocytic leukemia and pediatric myelodysplastic syndrome. *Leukemia*, 24:1090-1092, 2010.
  - 33) Sherborne AL, Hosking FJ, Prasad RB, Kumar R, Koehler R, Vijayakrishnan J, Papaemmanuil E, Bartram CR, Stanulla M, Schrappe M, Gast A, Dobbins SE, Ma Y, Sheridan E, Taylor M, Kinsey SE, Lightfoot T, Roman E, Irving JA, Allan JM, Moorman AV, Harrison CJ, Tomlinson IP, Richards S, Zimmermann M, Szalai C, Semsei AF, Erdelyi DJ, Krajcinovic M, Sinnott D, Healy J, Neira AG, Kawamata N, Ogawa S, Koeffler HP, Hemminki K, Greaves M, Houlston RS. Variation in CDKN2A at 9p21.3 influences childhood acute lymphoblastic leukemia risk. *Nat Genet*, 42:492-494, 2010.
  - 34) Okamoto R, Ogawa S, Nowak D, Kawamata N, Akagi T, Kato M, Sanada M, Weiss T, Haferlach C, Dugas M, Ruckert C, Haferlach T, Koeffler HP. Genomic profiling of adult acute lymphoblastic leukemia by single nucleotide polymorphism oligonucleotide microarray and comparison to pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*, 95:1481-1488, 2010.

- 35) Ogawa S, Shih LY, Suzuki T, Otsu M, Nakauchi H, Koeffler HP, Sanada M. Deregulated Intracellular Signaling by Mutated c-CBL in Myeloid Neoplasms. *Clin Cancer Res*, 16:3825-3831, 2010.
- 36) Ogawa S, Sanada M, Shih LY, Suzuki T, Otsu M, Nakauchi H, Koeffler HP. Gain-of-function c-CBL mutations associated with uniparental disomy of 11q in myeloid neoplasms. *Cell Cycle*, 9, 2010.
- 37) Nowak D, Ogawa S, Muschen M, Kato M, Kawamata N, Meixel A, Nowak V, Kim HS, Kang S, Paquette R, Chang MS, Thoenissen NH, Mossner M, Hofmann WK, Kohlmann A, Weiss T, Haferlach T, Haferlach C, Koeffler HP. SNP array analysis of tyrosine kinase inhibitor-resistant chronic myeloid leukemia identifies heterogeneous secondary genomic alterations. *Blood*, 115:1049-1053, 2010.
- 38) Nakahara F, Sakata-Yanagimoto M, Komeno Y, Kato N, Uchida T, Haraguchi K, Kumano K, Harada Y, Harada H, Kitaura J, Ogawa S, Kurokawa M, Kitamura T, Chiba S. Hes1 immortalizes committed progenitors and plays a role in blast crisis transition in chronic myelogenous leukemia. *Blood*, 115:2872-2881, 2010.
- 39) Morishima S, Ogawa S, Matsubara A, Kawase T, Nannya Y, Kashiwase K, Satake M, Saji H, Inoko H, Kato S, Kodera Y, Sasazuki T, Morishima Y. Impact of highly conserved HLA haplotype on acute graft-versus-host disease. *Blood*, 115:4664-4670, 2010.
- 40) Lilljebjorn H, Sonesson C, Andersson A, Heldrup J, Behrendtz M, Kawamata N, Ogawa S, Koeffler HP, Mitelman F, Johansson B, Fontes M, Fioretos T. The correlation pattern of acquired copy number changes in 164 ETV6/RUNX1-positive childhood acute lymphoblastic leukemias. *Hum Mol Genet*, 19:3150-3158, 2010.
- 41) Asaoka Y, Tada M, Ikenoue T, Seto M, Imai M, Miyabayashi K, Yamamoto K, Yamamoto S, Kudo Y, Mohri D, Isomura Y, Ijichi H, Tateishi K, Kanai F, Ogawa S, Omata M, Koike K. Gastric cancer cell line Hs746T harbors a splice site mutation of c-Met causing juxtamembrane domain deletion. *Biochem Biophys Res Commun*, 394:1042-1046, 2010.
- 42) Shimahara A, Yamakawa N, Nishikata I, Morishita K. Acetylation of lysine 564 adjacent to the C-terminal binding protein-binding motif in EVI1 is crucial for transcriptional activation of GATA2. *J Biol Chem*, 285:16967-16977 2010, 2010.
- 43) Watanabe M, Nakahata S, Hamasaki M, Saito Y, Kawano Y, Hidaka T, Yamashita K, Umeki K, Taki T, Taniwaki M, Okayama A, Morishita K. Downregulation of CDKN1A in adult T-cell leukemia/lymphoma despite overexpression of CDKN1A in human T-lymphotropic virus 1-infected cell lines. *J Virol*, 84:6966-6977 2010.
- 44) Nakahata S, Yamazaki S, Nakauchi H, Morishita K. Downregulation of ZEB1 and overexpression of Smad7 contribute to resistance to TGF-beta1-mediated growth suppression in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Oncogene*, 29:4157-4169 2010.
- 45) H. Furuta, Y. Kondo, S. Nakahata, M. Hamasaki, S. Sakoda, K. Morishita. NDRG2 is a candidate tumor-suppressor for oral squamous-cell carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun*, 391:1785-1791 2010.
- 46) Yamasaki M, Mukai A, Ohba M, Mine Y, Sakakibara Y, Suiko M, Morishita K, Nishiyama K. Genistein Induced Apoptotic Cell Death in Adult T-Cell Leukemia Cells through Estrogen Receptors. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2010 Oct 7. [Epub ahead of print]
- 47) Takenouchi H, Umeki K, Sasaki D, Yamamoto I, Nomura H, Takajo I, Ueno S, Umekita K, Kamihira S, Morishita K, Okayama A. Defective human T-lymphotropic virus type 1 provirus in asymptomatic carriers. *Int J Cancer*, 2010 May 12. [Epub ahead of print]
- 48) Yamamoto I, Takajo I, Umeki K, Morishita K, Hatakeyama K, Kataoka H, Nomura H, Okayama A. Multiple integrations of human T-lymphotropic virus type 1 proviruses in the engrafted cells from the asymptomatic carriers in NOD/SCID/gammacnull mice. *Intervirology*. 53:229-239 2010
- 49) Shibata T, Saito S, Kokubu A, Suzuki T, Yamamoto M, Hirohashi S. Global downstream pathway analysis reveals a dependence of oncogenic NRF2 mutation on the mTOR growth signaling pathway. *Cancer Res*, 70:9095-9105, 2010.
- 50) Shibata T, Kokubu A, Miyamoto M, Sasajima Y, Yamazaki Y. Mutant IDH1 confers an in vivo growth in a melanoma cell line with BRAF mutation. *Am J Pathol*, 178:1395-1402, 2010.
- 51) Shibata T, Kokubu A, Miyamoto M, Hosoda F, Gotoh M, Tsuta K, Asamura H, Matsuno Y, Kondo T, Imoto I, Inazawa J, Hirohashi S. DEK oncoprotein regulates transcriptional modifiers and sustains tumor initiation activity in high-grade neuroendocrine carcinoma of the lung. *Oncogene*, 29:4671-4681, 2010.
- 52) Yoshida A, Tsuta K, Watanabe S, Fukayama M, Furuta K, Shibata T. Frequent ALK Rearrangement and TTF-1/p63 Coexpression in Lung Adenocarcinoma with Signet-ring Cell Component. *Lung Cancer*, 2010, in press.
- 53) Watanabe T, Chuma S, Yamamoto Y, Kuramochi-Miyagawa S, Totoki Y, Toyoda A, Hoki Y, Fujiyama A, Shibata T, Sado T, Noce T, Nakatsuji N, Lin H, Sasaki H. MotoPLD is a mitochondrial protein essential for nuage formation and piRNA biogenesis in the mouse germline. *Dev Cell*, 2011, in press.
- 54) Shitashige M, Satow R, Jigami T, Aoki K, Honda K, Shibata T, Ono M, Hirohashi S, Yamada T. Traf2- and Nck-interacting kinase TNIK is essential for Wnt signaling and colorectal cancer growth. *Cancer Res*,

70:5024-33, 2010.

- 55) Shirakihara T, Horiguchi K, Miyazawa K, Ehata S, Shibata T, Morita I, Miyazono K, Saitoh M. TGF- $\beta$  regulates isoform switching of FGF receptors and epithelial-mesenchymal transition. *EMBO J*, 30:783-795, 2011.
- 56) Nishiyama N, Arai E, Nagashio R, Fujimoto H, Hosoda F, Shibata T, Tsukamoto T, Yokoi Y, Imoto I, Inazawa J, Kanai Y. Copy number alterations in urothelial carcinomas: Their clinicopathological significance and correlation with DNA methylation alterations. *Carcinogenesis*, 32:462-469, 2011.
- 57) Arai E, Wakai-Ushijima S, Fujimoto H, Hosoda F, Shibata T, Kondo T, Yokoi S, Imoto I, Inazawa J, Hirohashi S, Kanai Y. Genome-wide DNA methylation profiles in renal tumors of various histological subtypes and non-tumorous renal tissues. *Pathobiology*, 78:1-9, 2011.
- 58) Gotoh M, Arai E, Wakai-Ushijima S, Hiraoka N, Kosuge T, Hosoda F, Shibata T, Kondo T, Yokoi S, Imoto I, Inazawa J, Kanai Y. Diagnosis and prognostication of ductal adenocarcinomas of the pancreas based on genome-wide DNA methylation profiling by bacterial artificial chromosome array-based methylated CpG island amplification. *J Biomed Biotechnol*, 2011:780836, 2011.
- 59) Muramatsu T, Imoto I, Matsui T, Kozaki K, Haruki S, Sudol M, Shimada Y, Tsuda H, Kawano T, Inazawa J: YAP is a candidate oncogene for esophageal squamous-cell carcinoma. *Carcinogenesis*, 32:389-398, 2010.
- 60) Miki D, Kubo M, Takahashi A, Yoon KA, Kim J, Lee GK, Zo JI, Lee JS, Hosono N, Morizono T, Tsunoda T, Kamatani N, Chayama K, Takahashi T, Inazawa J, Nakamura Y, Daigo Y. Variation in TP63 is associated with lung adenocarcinoma susceptibility in Japanese and Korean populations. *Nat Genet*, 42:893-896, 2010.
- 61) Takata R, Akamatsu S, Kubo M, Takahashi A, Hosono N, Kawaguchi T, Tsunoda T, Inazawa J, Kamatani N, Ogawa O, Fujioka T, Nakamura Y, Nakagawa H. Genome-wide association study identifies five new susceptibility loci for prostate cancer in the Japanese population. *Nat Genet*, 42:751-754, 2010.
- 62) Tagi T, Matsui T, Kikuchi S, Hoshi S, Ochiai T, Kokuba Y, Kinoshita-Ida Y, Kisumi-Hayashi F, Morimoto K, Imai T, Imoto I, Inazawa J, Otsuji E. Dermokine as a novel biomarker for early-stage colorectal cancer. *J Gastroenterol*, 45:1201-11, 2010.
- 63) Saitoh Y, Martinez Bruyn VJ, Uota S, Hasegawa A, Yamamoto N, Imoto I, Inazawa J, Yamaoka S. Overexpression of NF- $\kappa$ B inducing kinase underlies constitutive NF- $\kappa$ B activation in lung cancer cells. *Lung Cancer*, 70:263-270, 2010.
- 64) Haruki S, Imoto I, Kozaki K, Matsui T, Kawachi H, Komatsu S, Muramatsu T, Shimada Y, Kawano T, Inazawa J. Frequent silencing of protocadherin 17, a candidate tumour suppressor for esophageal squamous-cell carcinoma. *Carcinogenesis*, 31:1027-36, 2010.
- 65) Prapinjumrue C, Morita KI, Kuribayashi Y, Hanabata Y, Shi Q, Nakajima Y, Inazawa J, Omura K. DNA amplification and expression of FADD in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med*, 39:525-532, 2010.



