

201220004B

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

難治性神経芽腫の発がんと幹細胞性を制御
する遺伝子の同定および解析とその臨床応用
に関する研究
(H22・3次がん・一般・004)

平成22～24年度 総合研究報告書

研究代表者 中川原 章

平成25(2013)年3月

厚生労働科学研究費補助金
第3次対がん総合戦略研究事業

難治性神経芽腫の発がんと幹細胞性を制御
する遺伝子の同定および解析とその臨床応用
に関する研究
(H22・3次がん・一般・004)

平成22～24年度 総合研究報告書

研究代表者 中川原 章

平成25(2013)年3月

目 次

I. 総合研究報告

難治性神経芽腫の発がん幹細胞性を制御する遺伝子の同定および解析
とその臨床応用に関する研究

中川原 章 ----- 1

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 13

III. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 31

I . 総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
平成22～24年度 総合研究報告書

難治性神経芽腫の発がん幹細胞性を制御する遺伝子の
同定および解析とその臨床応用

研究代表者 中川原 章 千葉県がんセンター・センター長

研究要旨 神経芽腫の網羅的なゲノム情報解析に基づいて、個体発生と発がん・進展の分子機構を明らかにし、新しい臨床リスク分類の開発と治療の標的分子を明らかにして、新薬開発へ展開することを目的とし、以下の結果を得た。(1) NGF/TrkA シグナルの最下流ターゲットである KIF1Bb がミトコンドリアの YME1L1 と結合して活性化し、チトクロム C 放出を制御する OPA1 を分解することによってプログラム細胞死を誘導していることを明らかにした。また、ALK の新規結合アダプタータンパク質として、Shf を見いだした。(2) MYCN の cis-antisense large non-coding RNA である NCYM が実は蛋白質に翻訳され、*de novo evolved gene product* であることを明らかにした。MYCN と NCYM のダブルトランスジェニックマウスに発生した神経芽腫は強い転移性を有し、よりヒト神経芽腫に近いマウスモデルを創出した。(3) 治療用抗体の候補として、新規膜蛋白質 NLRR1 に対する増殖抑制性単クローン抗体を作製した。(4) *in silico* screening により見いだした TrkB 阻害剤候補低分子化合物は、*in vivo* で抗腫瘍効果を示し、さらに新薬開発へ近づいた。(5) 幹細胞様神経芽腫細胞株を iPC 化し遺伝子プロファイルを解析したところ、難治性神経芽腫に特徴的な遺伝子発現の低下、ならびに予後良好マーカーの上昇が見られた。(6) 神経芽腫がん幹細胞マーカー CD133 が転写因子 CDX1 によって直接誘導されることを見出した。(7) MBLR/Pcgf6 コンディショナル欠損 ES 細胞を作成し、USP7/HAUSP は PRC1 と MBLR 複合体に共有の触媒分子である Ring1 機能の制御をすることを明らかにした。

研究分担者

上條岳彦・千葉県がんセンター・部長
大平美紀・千葉県がんセンター・室長
古関明彦・理化学研究所免疫アレルギー科学総合研究センター・チームディレクター
岩間厚志・千葉大学医学部・教授

小児の代表的な悪性固形腫瘍である神経芽腫の治癒率は現在でも悪く、その治癒率向上が国際的にも大きな問題となっている。したがって、難治性神経芽腫に対する新しい治療戦略を構築することは緊急の課題となっており、本研究では、最新の技術を駆使した神経芽腫発がんの分子機構解明とそれに基づく新しい治療法開発の基盤研究を展開することとした。これまで神経芽腫の網羅的ゲノムおよび遺伝子発現解析から、新規がん遺伝子・がん抑制遺伝子の同定に

A. 研究目的

わが国における小児がんの治癒率向上には目覚ましいものがあり、全体としては約 80% の患児が治癒している。しかしながら、

加え、予後予測用ミニチップの実用化、ゲノム異常パターンによる新しい臨床的リスク分類の開発に成功してきたが、平成22～24年度は、それらの基盤をさらに発展させ、難治性神経芽腫のがん幹細胞や iPS 細胞技術、さらにはマウスを用いた新たな神経芽腫発がん誘発系の開発、神経芽腫発がんのエピジェネティックな分子制御機構の解明、さらには、新薬の開発を実現化することを目的とした。

B. 研究方法

細胞レベルにおける各種遺伝子の機能解析には、標準的な分子生物学的実験手法を用いた。また、主に神経芽腫細胞株および U2OS, HeLa 細胞を用いて遺伝子の transfection を行った。遺伝子の発現抑制には siRNA を用い、蛋白質の細胞内局在は免疫蛍光法によった。腫瘍組織内の蛋白質発現および局在の検索は免疫組織化学によった。遺伝子発現量の測定は定量的 RT-PCR によった。低分子化合物 300 万個のライブラリーは米国スクイブ研究所が開発したものを用いた。低分子化合物のスクリーニングは、クラウドによるグリッドコンピューティングを用いた分子イメージング法によった。NCYM トランスジェニックマウスの作製は、TH-NCYM construct を用いて行った。さらに、がん細胞の iPS 化は、センダイウイルスベクターを用いて行った。NLRR1 の解析はノックアウトマウスを作製し、治療用抗体の探索には細胞外ドメインを標的とした単クローン抗体を作製した。さらに、統計解析には、student's t-test, Logrank test, Cox regression analysis を用いた。網羅的遺伝子発現解析には、自家製小児がん由来遺伝子特化型 DNA チップと市販遺伝子発現解析用 DNA チップ (アジレント社 Whole Human oligo DNA microarray, 4x44K フォーマット) を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (2001年3月)」に則って行

い、患者および患者家族に不利益が生じないよう万全の対策を講じ、必要な研究は千葉県がんセンターの倫理審査委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

1) 神経芽腫ゲノム情報に基づく神経芽腫発がん機構の解析

これまでのゲノム解析から得られた神経芽腫候補遺伝子 (1p領域: TAp73, KIF1Bb & RUNX3 ; 2p領域: ALK ; 11q領域: TSLC1 ; 17q領域: SVV, ncRAN) および神経芽腫に特化した cDNA libraries から選択した神経芽腫発がん関連遺伝子 (UNC5D, NEDL1, Shf, BMCC1, LMO3, NLRR1 等) を対象に機能解析を行った。その結果、NGF/TrkA シグナルの最下流ターゲットである KIF1Bb がミトコンドリアの YME1L1 と結合して活性化し、チトクロム C 放出を制御する OPA1 を分解することによってアポトーシスを誘導していることを見いだした。また、Shf が ALK の新規結合アダプタータンパク質であり、そのシグナルを負に制御していることを見いだした。

2) NCYM, a *de novo* evolved gene product : 当初 large non-coding RNA と考えられていた MYCN のシス・アンチセンス遺伝子である NCYM は *de novo* evolved gene であった。NCYM 発現は予後の悪さと相関した。また、NCYM 蛋白質は GSK3b と結合し、MYCN の安定化を促進した。さらに、NCYM-Tg マウスでは腫瘍形成は無いものの、MYCN-Tg/NCYM-Tg マウスでは、明らかに神経芽腫の転移促進と抗がん剤抵抗性獲得を示した。MYCN-Tg/NCYM-Tg マウスに発生する神経芽腫がよりヒトに近いモデルマウスと思われた。

3) NLRR1 の解析と治療用抗体の開発 : MYCN の転写標的である NLRR1 は、がん細胞膜の lipid raft を介して、増殖シグナルを送るチロシンキナーゼ受容体のみを選択的に活性化した。事実、NLRR1 KO マウスは成長抑制を示した。また、同定した抗腫瘍性抗 NLRR1 単クローン抗体のエピトープマッ

ピングにより結合部位を確定した。

4) 抗腫瘍性低分子化合物の同定： 300万個の低分子化合物ライブラリーから *in silico* screening によって7個のTrkB阻害剤、8個のALK/ShcC阻害薬候補を同定し、解析を行なった。前者は、ヒト神経芽腫移植マウスにおいても抗腫瘍効果を示した。また、ポリコーム阻害剤の抗腫瘍剤としての有用性が示された。

5) 神経芽腫幹細胞性とリプログラミング機構の解析

幹細胞様神経芽腫細胞株を iPC 化し、遺伝子プロファイルを解析したところ、臨床検体から取得した難治性神経芽腫に特徴的な遺伝子発現の低下、ならびに予後良好マーカーの上昇が顕著に見られた。また、がん幹細胞マーカーCD133が転写因子CDX1によって直接誘導されることを見出した。さらに、CD133のC末細胞内ドメインに結合する分子のスクリーニングを行い、PTPRKを同定した。また、MBLR/Pcgf6コンディショナル欠損ES細胞を作成し、Ink4a, p53, MDM2経路において、クロマチン結合に依存しない経路にUSP7/HAUSPが寄与し、USP7/HAUSPはPRC1とMBLR複合体に共有の触媒分子であるRing1機能の制御をすることが示された。

D. 考察

神経芽腫の網羅的なゲノム解析情報を基に、臨床経過に影響を及ぼす異常領域にマップされる候補遺伝子を複数同定した。その中で、1番染色体短腕1p36.2にマップされるKIF1BbがNGF/TrkAシグナルの下流標的であることが明らかになり、さらに、KIF1Bbの下流がミトコンドリアのチトクロムc放出を制御していることを証明した。したがって、UNC5Dの役割と共に、NGF欠乏による神経芽腫自然退縮の分子機構が明らかになり、神経芽腫の悪性化では、この過程が抑制されているものと思われた。

進行神経芽腫において、MYCNと100%共増幅しているprotein-coding遺伝子の探索

が過去約30年にわたって行なわれて来たが、それがNCYMであることを明らかにした。NCYMはGSK3bを介してMYCNを安定化していることを明らかにした。また、NCYM蛋白質はヒトとチンパンジーにしか保存されておらず、いわゆる *de novo evolved protein* であった。さらに、NCYM/MYCN double transgenic mice を作製し、ヒト神経芽腫に極めて近い新しい抗がん剤スクリーニングモデルを樹立した。

難治性神経芽腫に対する新薬開発として、NLRR1に対する治療用単クローン抗体を同定し、エピトープマッピングにも成功した。また、TrkBに対する治療用低分子化合物の作用機序および *in vivo* での抗腫瘍効果も示すことが出来、創薬へ向けた基盤固めが進んだ。

一方、神経芽腫の発がんおよび幹細胞性に関する研究においては、I-type神経芽腫細胞をiPS化することに成功し、網羅的な発現解析から、リプログラミングにより、がん細胞の脱分化状態を分化へ誘導することが示唆され、興味深い知見であった。

さらに、神経芽腫のがん幹細胞マーカーであるCD133の転写誘導因子がCDX1であることが明らかになり、その制御機構から新たな治療薬開発の標的探索がより現実味を帯びて来た。

F. 健康危険情報

該当事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. De Katleen P, Vermeulen J, Brors B, Delattre O, Eggert A, Fischer M, Janoueix-Lerosey I, Lavarino C, Maris JM, Mora J, Nakagawara A, Oberthuer A, Ohira M, Schleiermacher G, Schramm A, Schulte JH, Wang Q, Westermann F, Speleman F, Vandesompele J. Accurate Outcome Prediction in Neuroblastoma across Independent Data Sets Using a

- Multigene Signature. *Clin. Cancer Res.* 16:1532-1541, 2010
2. Kojima S, Hyakutake A, Koshikawa N, Nakagawara A, Takenaga K. MCL-1V, a novel mouse antiapoptotic MCL-I variant, generated by RNA splicing at a non-canonical splicing pair. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 391:492-497, 2010
 3. Ochiai H, Takenobu H, Nakagawa A, Yamaguchi Y, Kimura M, Ohira M, Okimoto Y, Fujimura Y, Koseki H, Kohno Y, Nakagawara A, Kamijo T. Bmi1 is a MYCN target gene that regulates tumorigenesis through repression of KIF1Bbeta and TSLC1 in neuroblastoma. *Oncogene* 29:2681-2690, 2010
 4. Yamada C, Ozaki T, Ando K, Suenaga Y, Inoue K, Ito Y, Okoshi R, Kageyama H, Kimura H, Miyazaki M, Nakagawara A. RUNX3 modulates DNA damage-mediated phosphorylation of tumor suppressor p53 at Ser-15 and acts as a Co-activator for p53. *J. Biol. Chem.* 285:16693-16703, 2010
 5. Larsen S, Yokochi T, Isogai E, Nakamura Y, Ozaki T, Nakagawara A. LMO3 interacts with p53 and inhibits its transcriptional activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 392:252-257, 2010
 6. Arai Y, Honda S, Haruta M, Kasai F, Fujiwara Y, Ohshima J, Sasaki F, Nakagawara A, Horie H, Yamaoka H, Hiyama E, Kaneko Y. Genome-wide analysis of allelic imbalances reveals 4q deletions as a poor prognostic factor and MDM4 amplification at 1q32.1 in hepatoblastoma. *Genes Chromosomes Cancer.* 49:596-609, 2010.
 7. Bu Y, Suenaga Y, Okoshi R, Sang M, Kubo N, Song F, Nakagawara A, Ozaki T. NFBD1/MDC1 participates in the regulation of G2/M transition in mammalian cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 397:157-162, 2010.
 8. Iwata S, Takenobu H, Kageyama H, Koseki H, Ishii T, Nakazawa A, Tatezaki S, Nakagawara A, Kamijo T. Polycomb group molecule PHC3 regulates polycomb complex composition and prognosis of osteosarcoma. *Cancer Sci.* 101:1646-1652, 2010.
 9. Shi Y, Takenobu H, Kurata K, Yamaguchi Y, Yanagisawa R, Ohira M, Koike K, Nakagawara A, Jiang LL, Kamijo T. HDM2 impairs Noxa transcription and affects apoptotic cell death in a p53/p73-dependent manner in neuroblastoma. *Eur. J. Cancer.* 46:2324-2334, 2010
 10. De Brouwer S, De Preter K, Kumps C, Zabrocki P, Porcu M, Westerhout EM, Lakeman A, Vandesompele J, Hoebeek J, Van Maerken T, De Paepe A, Laureys G, Schulte JH, Schramm A, Van Den Broecke C, Vermeulen J, Van Roy N, Beiske K, Renard M, Noguera R, Delattre O, Janoueix-Lerosey I, Kogner P, Martinsson T, Nakagawara A, Ohira M, Caron H, Eggert A, Cools J, Versteeg R, Speleman F. Meta-analysis of neuroblastomas reveals a skewed ALK mutation spectrum in tumors with MYCN amplification. *Clin. Cancer Res.* 16:4353-4362, 2010
 11. Ohira M, Nakagawara A. Global genomic and RNA profiles for novel risk stratification of neuroblastoma. *Cancer Sci.* 101:2295-2301, 2010
 12. Kubo N, Okoshi R, Nakashima K, Shimozato O, Nakagawara A, Ozaki T. MDM2 promotes the proteasomal degradation of p73 through the interaction with Itch in HeLa cells. *Biochem. Biophys. Res Commun.* 403:405-411, 2010.
 13. Hishiki T, Saito T, Terui K, Sato Y, Takenouchi A, Yahata E, Ono S, Nakagawara A, Kamijo T, Nakamura Y,

- Matsunaga T, Yoshida H. Reevaluation of *trkA* expression as a biological marker of neuroblastoma by high-sensitivity expression analysis--a study of 106 primary neuroblastomas treated in a single institute. *J Pediatr Surg.* 2010 45:2293-2298. 2010.
14. Tajiri T, Souzaki R, Kinoshita Y, Tanaka S, Koga Y, Suminoe A, Hara T, Kohashi K, Oda Y, Masumoto K, Ohira M, Nakagawara A, Taguchi T. Concordance for neuroblastoma in monozygotic twins: Case report and review of the literature. *J. Pediatr, Surg.* 45:2312-2316, 2010.
 15. Rintaro O, Kubo N, Kizaki H, Nakagawara A, Ozaki T. A novel molecular mechanism behind p53-dependent apoptosis in response to energetic stress. *Seikagaku.* 82:1117-1120. Japanese. No abstract available. 2010
 16. Kimura W, Machii M, Xue X, Sultana N, Hikosaka K, Sharkar MT, Uezato T, Matsuda M, Koseki H, *Miura N. *Irx11* mutant mice show reduced tendon differentiation and no patterning defects in musculoskeletal system development. *Genesis* 49:2-9. 2010.
 17. Negishi M, Saraya A, Mochizuki S, Helin K, Koseki H, *Iwama A. A novel zinc finger protein *Zfp277* mediates transcriptional repression of the *Ink4a/arf* locus through polycomb repressive complex 1. *PLoS One* 5:e12373. 2010.
 18. Wada T, Ishiwata K, Koseki H, Ishikura T, Ugajin T, Ohnuma N, Obata K, Ishikawa R, Yoshikawa S, Mukai K, Kawano Y, Minegishi Y, Yokozeki H, Watanabe N, *Karasuyama H. Selective ablation of basophils in mice reveals their nonredundant role in acquired immunity against ticks. *J Clin Invest.* 120:2867-2875. 2010.
 19. Oka A, Mita A, Takada Y, Koseki H, *Shiroishi T. Reproductive isolation in hybrid mice due to spermatogenesis defects at three meiotic stages. *Genetics* 186: 339-351. 2010.
 20. Pereira CF, Piccolo FM, Tsubouchi T, Sauer S, Ryan NK, Bruno L, Landeira D, Santos J, Banito A, Gil J, Koseki H, Merckenschlager M, *Fisher AG. ESCs require PRC2 to direct the successful reprogramming of differentiated cells toward pluripotency. *Cell Stem Cell.* 6:547-556. 2010.
 21. Watarai H, Fujii S, Yamada D, Rybouchkin A, Sakata S, Nagata Y, Iida-Kobayashi M, Sekine-Kondo E, Shimizu K, Shozaki Y, Sharif J, Matsuda M, Mochiduki S, Hasegawa T, Kitahara G, Endo TA, Toyoda T, Ohara O, Harigaya K, *Koseki H, *Taniguchi M. Murine induced pluripotent stem cells can be derived from and differentiate into natural killer T cells. *J Clin Invest.* 120:2610-2618. 2010.
 22. Majewski IJ, Ritchie ME, Phipson B, Corbin J, Pakusch M, Ebert A, Busslinger M, Koseki H, Hu Y, Smyth GK, Alexander WS, Hilton DJ, *Blewitt ME. Opposing roles of polycomb repressive complexes in hematopoietic stem and progenitor cells. *Blood.* 116:731-739. 2010.
 23. Suzuki A, Iwamura C, Shinoda K, Tumes DJ, Y Kimura M, Hosokawa H, Endo Y, Horiuchi S, Tokoyoda K, Koseki H, Yamashita M, *Nakayama T. Polycomb group gene product *Ring1B* regulates Th2-driven airway inflammation through the inhibition of Bim-mediated apoptosis of effector Th2 cells in the lung. *J Immunol.* 184:4510-4520. 2010.
 24. Xue X, Kimura W, Wang B, Hikosaka K, Itakura T, Uezato T, Matsuda M, Koseki

- H, *Miura N. A unique expression pattern of Tbx10 in the hindbrain as revealed by Tbx10(lacZ) allele. *Genesis* 48:295-302. 2010.
25. Shimoyama T, Hiraoka S, *Takemoto M, Koshizaka M, Tokuyama H, Tokuyama T, Watanabe A, Fujimoto M, Kawamura H, Sato S, Tsurutani Y, Saito Y, Perbal B, *Koseki H, Yokote K. CCN3 Inhibits Neointimal Hyperplasia Through Modulation of Smooth Muscle Cell Growth and Migration. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 30:675-682. 2010.
 26. Konuma T, Oguro H, and Iwama A. Role of polycomb group proteins in Hematopoietic stem cells. (Review) *Dev Growth Differ* 52, 505-516, 2010.
 27. Chiba T, Seki A, Aoki R, Ichikawa H, Negishi M, Miyagi S, Oguro H, Saraya A, Kamiya A, Nakauchi H, Yokosuka O, and Iwama A. The polycomb-group gene Bmi1 promotes hepatic stem cell expansion & tumorigenicity in both Ink4a/Arf-dependent and independent manners. *Hepatology* 52, 1111-1123, 2010.
 28. 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, and Mano H. Array-based genomic resequencing of human leukemia. *Oncogene* 24, 3723-3731, 2010.
 29. Ozaki T, Kubo N, Nakagawara A. p73-binding partners and their functional significance. *Int. J. Proteomics.* 2010;2010:283863. doi: 10.1155/2010/283863. Epub 2011 Jan 13.
 30. Takenobu H, Shimozato O, Nakamura T, Ochiai H, Yamaguchi Y, Ohira M, Nakagawara A, Kamijo T. CD133 suppresses neuroblastoma cell differentiation via signal pathway modification. *Oncogene.* 30:97-105, 2011.
 31. Ryu M, Hamano M, Nakagawara A, Shinoda M, Shimizu H, Miura T, Yoshida I, Nemoto A, Yoshikawa A. The benchmark analysis of gastric, colorectal and rectal cancer pathways: toward establishing standardized clinical pathway in the cancer care. *Jpn J Clin Oncol.* 41:2-9. 2011
 32. Okoshi R, Kubo N, Nakashima K, Shimozato O, Nakagawara A, Ozaki T. CREB represses p53-dependent transactivation of MDM2 through the complex formation with p53 and contributes to p53-mediated apoptosis in response to glucose deprivation. *Biochem Biophys Res Commun.* 406:79-84. 2011
 33. Li X, Isono K, Yamada D, Endo TA, Endoh M, Shinga J, Koseki YM, Otte AP, Casanova M, Kitamura M, Kamijo T, Sharif J, Ohara O, Toyada T, Bernstein BE, Brockdorff N and Koseki H. Mammalian Polycomblike Pcl2/Mtf2 is a novel regulatory component of PRC2 that can differentially modulate Polycomb activity at both the Hox gene cluster and at Cdkn2a genes. *Mol Cell Biol.* Jan;31(2):351-364. 2011.
 34. Takeda Y, Nakaseko C, Tanaka H, Takeuchi M, C Yui M, Saraya A, Miyagi S, Wang C, Tanaka S, Ohwada C, Sakaida E, Yamaguchi N, Yokote K, Hennighausen L, and Iwama A. Direct activation of STAT5 by ETV6-Lyn fusion protein promotes induction of myeloproliferative neoplasm with myelofibrosis. *Br J Haematol,* 153: 589-598, 2011
 35. Zhang L, Haraguchi S, Koda T, Hashimoto K, Nakagawara A. Muscle atrophy and motor neuron degeneration in human NEDL1 transgenic mice. *J Biomed. Biotechnol.* 2011:831092. 2011
 36. Iwama E, Tsuchimoto D, Iyama T, Sakumi

- K, Nakagawara A, Takayama K, Nakanishi Y, Nakabeppu Y. Cancer-related PRUNE2 protein is associated with nucleotides and is highly expressed in mature nerve tissues. *J. Mol. Neurosci.* 44: 103-114. 2011
37. Ozaki T, Nakagawara A. p53: the attractive tumor suppressor in the cancer research field. *J. Biomed. Biotechnol.*: 603925. 2011
 38. Kimura M, Takenobu H, Akita N, Nakazawa A, Ochiai H, Shimozato O, Fujimura YI, Koseki H, Yoshino I, Kimura H, Nakagawara A, Kamijo T. Bmi1 regulates cell fate via tumor suppressor WWOX repression in small cell lung cancer cells. *Cancer Sci.* 102:983-990. 2011
 39. Kawahara N, Sugimura H, Nakagawara A, Masui T, Miyake J, Akiyama M, Wahid IA, Hao X, Akaza H. The 6th Asia Cancer Forum: What Should We Do to Place Cancer on the Global Health Agenda? Sharing Information Leads to Human Security. *Jpn J Clin Oncol.* 1:723-729. 2011
 40. Ozaki T, Nakagawara A. Role of p53 in cell death and human cancers. *Cancers* , 3:994-1013. 2011
 41. Takahashi A, Tokita H, Takahashi K, Takeoka T, Murayama K, Tomotsune D, Ohira M, Iwamatsu A, Ohara K, Yazaki K, Koda T, Nakagawara A, Tani K, A novel potent tumour promoter aberrantly overexpressed in most human cancers, *Scientific Reports*,1,15, 06, 2011
 42. Isogai E, Ohira M, Ozaki T, Oba S, Nakamura Y, Nakagawara A. Oncogenic LMO3 collaborates with HEN2 to enhance neuroblastoma cell growth through transactivation of Mash1. *PLoS ONE* 6(5):e19297. 2011
 43. London WB, Castel V, Monclair T, Ambros PF, Pearson AD, Cohn SL, Berthold F, Nakagawara A, Ladenstein RL, Iehara T, Matthay KK. Clinical and Biologic Features Predictive of Survival After Relapse of Neuroblastoma: A Report From the International Neuroblastoma Risk Group Project. *J. Clin. Oncol.* 29:3286-3292.2011
 44. Nakajima T, Yasufuku K, Nakagawara A, Kimura H, Yoshino I. Multi-gene mutation analysis of metastatic lymph nodes in non-small cell lung cancer diagnosed by EBUS-TBNA. *Chest.* 140:1319-1324. 2011
 45. Kawahara N, Roh JK, Akaza H, Inoue H, Shibuya K, Iwasaki M, Tsuji T, Nishiyama M, Nakagawara A, Watanabe K, Nozaki S, Inoue M, Sugimura H, Miyake J, Li F. The 7th Asia Cancer Forum: from the perspective of human security, how can we collaborate as Asians in order to place cancer on the global health agenda? How can we fill in the gaps that exist among us? *Jpn. J. Clin. Oncol.* 41:825-831.2011
 46. Shih YY, Lee H, Nakagawara A, Juan HF, Jeng YM, Tsay YG, Lin DT, Hsieh FJ, Pan CY, Hsu WM, Liao YF. Nuclear GRP75 Binds Retinoic Acid Receptors to Promote Neuronal Differentiation of Neuroblastoma. *PLoS One.* 6(10):e26236. 2011
 47. Taggart DR, London WB, Schmidt ML, Dubois SG, Monclair TF, Nakagawara A, De Bernardi B, Ambros PF, Pearson AD, Cohn SL, Matthay KK. Prognostic Value of the Stage 4S Metastatic Pattern and Tumor Biology in Patients With Metastatic Neuroblastoma Diagnosed Between Birth and 18 Months of Age. *J. Clin. Oncol.* 29:4358-4364. 2011
 48. Ozaki T, Yamada C, Nakagawara A. A novel role of RUNX3 in the regulation of p53-mediated apoptosis in response to DNA damage. *Seikagaku*, 83:751-754. Japanese. No abstract available, 2011
 49. Akter J, Takatori A, Hossain S, Ozaki T, Nakazawa A, Ohira M, Suenaga Y, Nakagawara A. Expression of NLRR3 orphan receptor gene is negatively regulated by MYCN and Miz-1, and its

- down-regulation is associated with unfavorable outcome in neuroblastoma. *Clin Cancer Res.* 17:6681-6692. 2011
50. Shih YY, Nakagawara A, Lee H, Juan HF, Jeng YM, Lin DT, Yang YL, Tsay YG, Huang MC, Pan CY, Hsu WM, Liao YF. Calreticulin Mediates Nerve Growth Factor-Induced Neuronal Differentiation. *J Mol Neurosci.* 2011 [Epub ahead of print]
 51. Sasaki M, Kawahara K, Nishio M, Mimori K, Kogo R, Hamada K, Itoh B, Wang J, Komatsu Y, Yang YR, Hikasa H, Horie Y, Yamashita T, Kamijo T, Zhang Y, Zhu Y, Prives C, Nakano T, Mak TW, Sasaki T, Tomohiko Maehama T, Mori M, and Suzuki A. Regulation of the MDM2-P53 Pathway and Tumor Growth by PICT1/GLTSCR2 via Nucleolar RPL11. *Nat Med.*17:944-951, 2011
 52. Sharif J, Endoh M, Koseki H. Epigenetic memory meets G2/M: to remember or to forget? *Dev Cell.* 20:5-6. 2011
 53. Kimura W, Machii M, Xue X, Sultana N, Hikosaka K, Sharkar MT, Uezato T, Matsuda M, Koseki H, Miura N. Irx11 mutant mice show reduced tendon differentiation and no patterning defects in musculoskeletal system development. *Genesis.* 49:2-9. 2011
 54. Oshima M, Endoh M, Endo TA, Toyoda T, Nakajima-Takagi Y, Sugiyama F, Koseki H, Kyba M, Iwama A, Osawa M. Genome-wide analysis of target genes regulated by HoxB4 in hematopoietic stem and progenitor cells developing from embryonic stem cells. *Blood.* 117:e142-150. 2011
 55. Casanova M, Preissner T, Cerase A, Poot R, Yamada D, Li X, Appanah R, Bezstarosti K, Demmers J, Koseki H, Brockdorff N. Polycomblike 2 facilitates the recruitment of PRC2 Polycomb group complexes to the inactive X chromosome and to target loci in embryonic stem cells. *Development.* 138:1471-1482. 2011
 56. Hojyo S, Fukada T, Shimoda S, Ohashi W, Bin BH, Koseki H, Hirano T. The zinc transporter SLC39A14/ZIP14 controls G-protein coupled receptor-mediated signaling required for systemic growth. *PLoS One.* 6:e18059. 2011
 57. Sharif J, Koseki H. Recruitment of Dnmt1 roles of the SRA protein Np95 (Uhrf1) and other factors. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 101:289-310 . Review. 2011
 58. Nishida K, Yamasaki S, Hasegawa A, Iwamatsu A, Koseki H, Hirano T. Gab2, via PI-3K, regulates ARF1 in Fc ϵ RI-mediated granule translocation and mast cell degranulation. *J Immunol.* 187(2):932-941, 2011
 59. Mishima Y, Miyagi S, Saraya A, Negishi M, Endoh M, Endo TA, Toyoda T, Shinga J, Katsumoto T, Chiba T, Yamaguchi N, Kitabayashi I, Koseki H, Iwama A. The Hbo1-Brd1/Brpf2 complex is responsible for global acetylation of H3K14 and required for fetal liver erythropoiesis. *Blood.*118(9):2443-2453. 2011
 60. Takada Y, Naruse C, Costa Y, Shirakawa T, Tachibana M, Sharif J, Kezuka-Shiotani F, Kakiuchi D, Masumoto H, Shinkai Y, Ohbo K, Peters AH, Turner JM, Asano M, Koseki H. HPI γ links histone methylation marks to meiotic synapsis in mice. *Development.* 138(19):4207-4217. 2011
 61. Mochizuki-Kashio M, Mishima Y, Miyagi S, Negishi M, Saraya A, Konuma T, Shinga J, Koseki H, Iwama A. Dependency on the polycomb gene Ezh2 distinguishes fetal from adult hematopoietic stem cells. *Blood.* 118(25):6553-6561. 2011
 62. Zhang J, Gao Q, Li P, Liu X, Jia Y, Wu W, Li J, Dong S, Koseki H, Wong J. S phase-dependent interaction with DNMT1 dictates the role of UHRF1 but not UHRF2 in DNA methylation maintenance. *Cell Res.*

- 21(12):1723-1739. 2011
63. Tan J, Jones M, Koseki H, Nakayama M, Muntean AG, Maillard I, Hess JL. CBX8, a polycomb group protein, is essential for MLL-AF9-induced leukemogenesis. *Cancer Cell*. 20(5):563-575. 2011
 64. Chiba T, Suzuki E, Negishi M, Saraya A, Miyagi S, Konuma T, Tanaka S, Tada M, Kanai F, Imazeki F, Iwama A, and Yokosuka O. 3-deazaneplanocin is a promising therapeutic agent for the eradication of tumor-initiating hepatocellular carcinoma cells. *Int J Cancer* 2011 doi: 10.1002/ijc.26264. [Epubahead of print].
 65. Yuan J, Takeuchi M, Negishi M, Oguro H, Ichikawa H, and Iwama A. Bmi1 is essential for leukemic reprogramming of myeloid progenitor cells. *Leukemia* 25, 1335-1343, 2011.
 66. Kimura H, Nakajima T, Takeuchi K, Soda M, Mano H, Iizasa T, Matsui Y, Yoshino M, Shingyoji M, Itakura M, Itami M, Ikebe D, Yokoi S, Kageyama H, Ohira M, Nakagawara A. ALK fusion gene positive lung cancer and 3 cases treated with an inhibitor for ALK kinase activity. *Lung Cancer*. 75:66-72. 2012
 67. Yoshihara Y, Wu D, Kubo N, Sang M, Nakagawara A, Ozaki T. Inhibitory role of E2F-1 in the regulation of tumor suppressor p53 during DNA damage response. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2421:57-63. 2012
 68. Kamijo T (corresponding author), Nakagawara A. Molecular and genetic bases of neuroblastoma. *Int. J. Clin. Oncol.* 17:190-195. 2012
 69. Hossain S, Takatori A, Nakamura Y, Suenaga Y, Kamijo T, Nakagawara A. NLRR1 Enhances EGF-Mediated MYCN Induction in Neuroblastoma and Accelerates Tumor Growth In Vivo. *Cancer Res*. 72:4587-4596. 2012
 70. Tonini GP, Nakagawara A, Berthold F. Towards a turning point of neuroblastoma therapy. *Cancer Lett*. 326:128-134. 2012
 71. Schleiermacher G, Mosseri V, London WB, Maris JM, Brodeur GM, Attiyeh E, Haber M, Khan J, Nakagawara A, Speleman F, Noguera R, Tonini GP, Fischer M, Ambros I, Monclair T, Matthay KK, Ambros P, Cohn SL, Pearson AD. Segmental chromosomal alterations have prognostic impact in neuroblastoma: a report from the INRG project. *Br J Cancer*. 107:1418-1422. 2012
 72. Shum CK, Lau ST, Tsoi LL, Chan LK, Yam JW, Ohira M, Nakagawara A, Tam PK, Ngan ES. Krüppel-like factor 4 (KLF4) suppresses neuroblastoma cell growth and determines non-tumorigenic lineage differentiation. *Oncogene*. 2012 Oct 8. doi: 10.1038/onc.2012.437. [Epub ahead of print]
 73. Chand D, Yamazaki Y, Ruuth K, Schönherr C, Martinsson T, Kogner P, Attiyeh EF, Maris J, Morozova O, Marra MA, Ohira M, Nakagawara A, Sandström PE, Palmer R, Hallberg B. Cell culture and Drosophila model systems define three classes of anaplastic lymphoma kinase mutations in neuroblastoma. *Dis Model Mech*. 6:373-382, 2013
 74. Nozato M, Kaneko S, Nakagawara A, Komuro H. Epithelial-mesenchymal transition-related gene expression as a new prognostic marker for neuroblastoma. *Int J Oncol*. 42:134-140. 2013
 75. Wu D, Ozaki T, Yoshihara Y, Kubo N, Nakagawara A. Runt-related Transcription Factor 1 (RUNX1) Stimulates Tumor Suppressor p53 in Response to DNA Damage Through Complex Formation and Acetylation. *J Biol Chem*. 288:1353-1364. 2013

76. Kubo N, Wu D, Yoshihara Y, Sang M, Nakagawara A, Ozaki T. Co-chaperon DnaJC7/TPR2 enhances p53 stability and activity through blocking the complex formation between p53 and MDM2. *Biochem Biophys Res Commun.* 430: 1034-1039. 2013
77. Sugimoto T, Gotoh T, Yagyū S, Kuroda H, Iehara T, Hosoi H, Ohta S, Ohira M, Nakagawara A. A MYCN-amplified cell line derived from a long-term event-free survivor among our sixteen established neuroblastoma cell lines. *Cancer Lett.* 331:115-121, 2013
78. Takagi D, Tatsumi Y, Yokochi T, Takatori A, Ohira M, Kamijo T, Kondo S, Fujii Y, Nakagawara A. Shf, a novel adaptor protein, interacts with ALK receptor and negatively regulates its downstream signals in neuroblastoma. *Cancer Sci.* 2013 Jan 30. doi: 10.1111/cas.12115. [Epub ahead of print] PMID: 23360421 [PubMed - as supplied by publisher] Related citations
79. Yamaki T, Suenaga Y, Iuchi T, Alagu J, Takatori A, Itami M, Araki A, Ohira M, Inoue M, Kageyama H, Yokoi S, Saeki N, Nakagawara A. Temozolomide suppresses MYC via activation of TAp63 to inhibit progression of human glioblastoma. *Sci Rep.* 2013;3:1160. doi: 10.1038/srep01160. Epub 2013 Jan 29. PMID: 23362460 [PubMed - in process] Free PMC Article Related citations
80. Kamijo T(corresponding author). Role of stemness-related molecules in neuroblastoma. *Pediatric Res.* 2012 Apr;71(4 Pt 2):511-5. doi: 10.1038/pr.2011.54. Epub 2012 Feb 1. PMID:22430387
81. Oonishi K, Cui X, Hirakawa H, Fujimori A, Kamijo T, Yamada S, Yokosuka O, Kamada T. Different effects of carbon ion beams and X-rays on clonogenic survival and DNA repair in human pancreatic cancer stem-like cells. *Radiother Oncol.* 2012 Sep 24. doi:pii: S0167-8140(12)00360-X. 10.1016/j.radonc.2012.08.009.
82. Hashizume O, Shimizu A, Yokota M, Sugiyama A, Nakada K, Miyoshi H, Itami M, Ohira M, Nagase H, Takenaga K, Hayashi J. Specific mitochondrial DNA mutation in mice regulates diabetes and lymphoma development. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 109(26):10528-33, 2012.
83. Hisada K, Sanchez C, Endo TA, Endoh M, Roman-Trufero M, Sharif J, Koseki H, Vidal M. (2012) RYBP represses endogenous retroviruses and preimplantation- and germ line-specific genes in mouse embryonic stem cells. *Mol Cell Biol.* 32(6):1139-49
84. T Takagi S, Saito Y, Hijikata A, Tanaka S, Watanabe T, Hasegawa T, Mochizuki S, Kunisawa J, Kiyono H, Koseki H, Ohara O, Saito T, Taniguchi S, Shultz LD, Ishikawa F. (2012) Membrane-bound human SCF/KL promotes in vivo human hematopoietic engraftment and myeloid differentiation. *Blood.* 119(12):2768-77
85. Watarai H, Sekine-Kondo E, Shigeura T, Motomura Y, Yasuda T, Satoh R, Yoshida H, Kubo M, Kawamoto H, Koseki H, Taniguchi M. (2012) Development and function of invariant natural killer T cells producing t(h)2- and t(h)17-cytokines. *PLoS Biol.* 10(2):e1001255
86. Oguro H, Yuan J, Tanaka S, Miyagi S, Mochizuki-Kashio M, Ichikawa H, Yamazaki S, Koseki H, Nakauchi H, Iwama A. (2012) Lethal myelofibrosis induced by Bmi1-deficient hematopoietic cells unveils a tumor suppressor function of the polycomb group genes. *J Exp Med.* 209(3):445-54

87. Shinoda K, Tokoyoda K, Hanazawa A, Hayashizaki K, Zehentmeier S, Hosokawa H, Iwamura C, Koseki H, Tumes DJ, Radbruch A, Nakayama T. (2012) Type II membrane protein CD69 regulates the formation of resting T-helper memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 109(19):7409-14
88. Laphthanasupkul P, Feng J, Mantesso A, Takada-Horisawa Y, Vidal M, Koseki H, Wang L, An Z, Miletich I, Sharpe PT. (2012) Ring1a/b polycomb proteins regulate the mesenchymal stem cell niche in continuously growing incisors. *Dev Biol*. 367(2):140-53
89. Watarai H, Yamada D, Fujii S, Taniguchi M, Koseki H. (2012) Induced pluripotency as a potential path towards iNKT cell-mediated cancer immunotherapy. *Int J Hematol*. 95(6):624-31
90. Nakamura S, Oshima M, Yuan J, Saraya A, Miyagi S, Konuma T, Yamazaki S, Osawa M, Nakauchi H, Koseki H, Iwama A. (2012) Bmi1 confers resistance to oxidative stress on hematopoietic stem cells. *PLoS One*. 7(5):e36209
91. Tanaka S, Miyagi S, Sashida G, Chiba T, Yuan J, Mochizuki-Kashio M, Suzuki Y, Sugano S, Nakaseko C, Yokote K, Koseki H, Iwama A. (2012) Ezh2 augments leukemogenicity by reinforcing differentiation blockage in acute myeloid leukemia. *Blood*. 120(5):1107-17
92. Visconte V, Rogers HJ, Singh J, Barnard J, Bupathi M, Traina F, McMahon J, Makishima H, Szpurka H, Jankowska A, Jerez A, Sekeres MA, Sauntharajah Y, Advani AS, Copelan E, Koseki H, Isono K, Padgett RA, Osman S, Koide K, O'Keefe C, Maciejewski JP, Tiu RV. (2012) SF3B1 haploinsufficiency leads to formation of ring sideroblasts in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 120(16):3173-86
93. Endoh M, Endo TA, Endoh T, Isono K, Sharif J, Ohara O, Toyoda T, Ito T, Eskeland R, Bickmore WA, Vidal M, Bernstein BE, Koseki H. (2012) Histone H2A Mono-Ubiquitination Is a Crucial Step to Mediate PRC1-Dependent Repression of Developmental Genes to Maintain ES Cell Identity. *PLoS Genet*. 8(7):e1002774
94. Onoguchi M, Hirabayashi Y, Koseki H, Gotoh Y. (2012) A noncoding RNA regulates the neurogenin1 gene locus during mouse neocortical development. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 109(42):16939-44
95. Ku M, Jaffe JD, Koche RP, Rheinbay E, Endoh M, Koseki H, Carr SA, Bernstein BE. (2012) H2A.Z landscapes and dual modifications in pluripotent and multipotent stem cells underlie complex genome regulatory functions. *Genome Biol*. 13(10):R85
96. Nakajima-Takagi Y, Osawa M, Oshima M, Takagi H, Miyagi S, Endoh M, Endo TA, Takayama N, Eto K, Toyoda T, Koseki H, Nakauchi H, Iwama A. (2013) Role of SOX17 in hematopoietic development from human embryonic stem cells. *Blood*. 121(3):447-58
97. Farcas AM, Blackledge NP, Sudbery I, Long HK, McGouran JF, Rose NR, Lee S, Sims D, Cerase A, Sheahan TW, Koseki H, Brockdorff N, Ponting CP, Kessler BM, Klose RJ. (2012) KDM2B links the Polycomb Repressive Complex 1 (PRC1) to recognition of CpG islands. *elife*. :e00205
98. Nishimura T, Kaneko S, Kawana-Tachikawa A, Tajima Y, Goto H, Zhu D, Nakayama-Hosoya K, Iriguchi S, Uemura Y, Shimizu T, Takayama N, Yamada D, Nishimura K, Ohtaka M, Watanabe N, Takahashi S, Iwamoto A,

- Koseki H, Nakanishi M, Eto K, Nakauchi H. (2013) Generation of rejuvenated antigen-specific T cells by reprogramming to pluripotency and redifferentiation. *Cell Stem Cell*. 12(1):114-26
99. Vizcardo R, Masuda K, Yamada D, Ikawa T, Shimizu K, Fujii S, Koseki H, Kawamoto H. (2013) Regeneration of Human Tumor Antigen-Specific T Cells from iPSCs Derived from Mature CD8(+) T Cells. *Cell Stem Cell*. 12(1):31-6
100. Sharif J, Shinkai Y, Koseki H. (2013) Is there a role for endogenous retroviruses to mediate long-term adaptive phenotypic response upon environmental inputs? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 368(1609) Review
101. Koseki H. (2012) An interview with Haruhiko Koseki. Interviewed by Eva Amsen. *Development*. 139:3469-70
102. Shide K, Kameda T, Shimoda H, Yamaji T, Abe H, Kamiunten A, Sekine M, Hidaka T, Katayose K, Kubuki Y, Yamamoto S, Miike T, Iwakiri H, Hasuike S, Nagata K, Iwama A, Matsuda T, Kitanaka A and Shimoda K. TET2 is essential for survival and hematopoietic stem cell homeostasis. *Leukemia* 26:2216-2223 2012..
103. Ashinuma H, Takiguchi Y, Kitazono S, Kitazono-Saitoh M, Kitamura A, Chiba T, Tada Y, Kurosu K, Sakaida E, Sekine I, Tanabe N, Iwama A, Yokosuka O, Tatsumi K. Anti-proliferative action of metformin in human lung cancer cell lines. *Oncology Reports* 28, 8-14, 2012.

2.書籍

1. Takehiko Kamijo. Neuroblastoma: Role of MYCN/Bmi1 Pathway in Neuroblastoma. *Pediatric Cancer, Volume 1, Neuroblastoma*, Springer Science+Business Media B.V. 2012

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

Ⅱ．研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
De Katleen P, Vermeulen J, Brors B, Delattre O, Eggert A, Fischer M, Janoueix-Lerosey I, Lavarino C, Maris JM, Mora J, <u>Nakagawara A</u> , Oberthuer A, <u>Ohira M</u> , leiermacher G, Schramm A, Schulte JH, Wang Q, Westermann F, Speleman F, Vandespompele J.	Accurate Outcome Prediction in Neuroblastoma across Independent Data Sets Using a Multigene Signature.	Clin. Cancer Res.	16	1532-1541	2010
Kojima S, Hyakutake A, Koshikawa N, <u>Nakagawara A</u> , Takenaga K.	MCL-1V, a novel mouse antiapoptotic MCL-1 variant, generated by RNA splicing at a non-canonical splicing pair.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	391	492-497	2010
Ochiai H, Takenobu H, Nakagawa A, Yamaguchi Y, Kimura M, <u>Ohira M</u> , Okimoto Y, Fujimura Y, <u>Koseki H</u> , Kohno Y, <u>Nakagawara A</u> , <u>Kamijo T</u> .	Bmi1 is a MYCN target gene that regulates tumorigenesis through repression of KIF1Bbeta and TSLC1 in neuroblastoma.	Oncogene	29	2681-2690	2010
Yamada C, Ozaki T, Ando K, Suenaga Y, Inoue K, Ito Y, Okoshiri, Kageyama H, Kimura H, Miyazaki M, <u>Nakagawara A</u> .	RUNX3 modulates DNA damage-mediated phosphorylation of tumor suppressor p53 at Ser-15 and acts as a Co-activator for p53.	J. Biol. Chem.	285	16693-16703	2010
Larsen S, Yokochi T, Isogai E, Nakamura Y, Ozaki T, <u>Nakagawara A</u> .	LMO3 interacts with p53 and inhibits its transcriptional activity.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	392	252-257	2010
Arai Y, Honda S, Haruta M, Kasai F, Fujiwara Y, Ohshima J, Sasaki F, <u>Nakagawara A</u> , Horie H, Yamaoka H, Hiyama E, Kaneko Y.	Genome-wide analysis of allelic imbalances reveals 4q deletions as a poor prognostic factor and MDM4 amplification at 1q32.1 in hepatoblastoma.	Genes Chromosomes Cancer	49	596-609	2010.

Bu Y, Suenaga Y, Okoshi R, Sang M, Kubo N, Song F, <u>Nakagawara A</u> , Ozaki T.	NFBD1/MDC1 participates in the regulation of G2/M transition in mammalian cells.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	397	157-162	2010
Iwata S, Takenobu H, Kageyama H, <u>Koseki H</u> , Ishii T, Nakazawa A, Tatezaki S, <u>Nakagawara A</u> , <u>Kamijo T</u> .	Polycomb group molecule PHC3 regulates polycomb complex composition and prognosis of osteosarcoma.	Cancer Sci.	101	1646-1652	2010
Shi Y, Takenobu H, Kurata K, Yamaguchi Y, Yanagisawa R, <u>Ohira M</u> , Koike K, <u>Nakagawara A</u> , Jiang LL, <u>Kamijo T</u> .	HDM2 impairs Noxa transcription and affects apoptotic cell death in a p53/p73-dependent manner in neuroblastoma.	Eur. J. Cancer.	46	2324-2334	2010
De Brouwer S, De Preter K, Kumps C, Zaborocki P, Porcu M, Westerlo EM, Lakeman A, Vandesompele J, Hoebbeeck J, Van Maerken T, De Paepe A, Laureys G, Schulte JH, Schramm A, Van Den Broecke C, Vermeulen J, Van Roy N, Beiske K, Renard M, Noguera R, Delattre O, Janoueix-Lerosey I, Kogner P, Martinsson T, <u>Nakagawara A</u> , <u>Ohira M</u> , Caron H, Eggert A, Cools J, Versteeg R, Speleman F.	Meta-analysis of neuroblastomas reveals a skewed ALK mutation spectrum in tumors with MYCN amplification.	Clin. Cancer Res.	16	4353-4362	2010
<u>Ohira M</u> , <u>Nakagawara A</u> .	Global genomic and RNA profiles for novel risk stratification of neuroblastoma.	Cancer Sci.	101	2295-2301	2010
Kubo N, Okoshi R, Nakashima K, Shimozato O, <u>Nakagawara A</u> , Ozaki T.	MDM2 promotes the proteasomal degradation of p73 through the interaction with I κ B in HeLa cells.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	403	405-411	2010

Hishiki T, Saito T, Terui K, Sato Y, Takenouchi A, Yahata E, Ono S, <u>Nakagawara A</u> , <u>Kamijyo T</u> , Nakamura Y, Matsunaga T, Yoshida H.	Reevaluation of trkA expression as a biological marker of neuroblastoma by high-sensitivity expression analysis--a study of 106 primary neuroblastomas treated in a single Institute.	J. Pediatr. Surg.	45	2293-2298	2010
Tajiri T, Souzaki R, Kinoshita Y, Tanaka S, Koga Y, Suminoe A, Hara T, Kohashi K, Oda Y, Masumoto K, <u>Ohira M</u> , <u>Nakagawara A</u> , Taguchi T.	Concordance for neuroblastoma in monozygotic twins: Case report and review of the literature.	J. Pediatr. Surg.	45	2312-2316	2010
Rintaro O, Kubo N, Kinzaki H, <u>Nakagawara A</u> , Ozaki T.	A novel molecular mechanism behind p53-dependent apoptosis in response to energetic stress.	Seikagaku	82	1117-1120	2010
Ozaki T, Kubo N, <u>Nakagawara A</u> .	p73-binding partners and their functional significance.	Int. J. Proteomics	2010	283863	2010
Watarai H, Rybouchkin A, Hongo N, Nagata Y, Sakata S, Sekine E, Dashtsoodol N, Tashiro T, Fujii S, Shimizu K, Mori K, Masuda K, Kawamoto H, <u>Koseki H</u> , Taniguchi M.	Generation of functional NKT cells in vitro from embryonic stem cells bearing rearranged invariant Valpha14-Jalpha18 TCRalpha gene.	Blood	115	230-237	2010
Shimoyama T, Hiraoka S, Takemoto M, Koshizaka M, Tokuyama H, Tokuyama T, Watanabe A, Fujimoto M, Kawamura H, Sato S, Tsurutani Y, Saito Y, Perbal B, <u>Koseki H</u> , Yokote K.	CCN3 Inhibits Neointimal Hyperplasia Through Modulation of Smooth Muscle Cell Growth and Migration.	Arterioscler Thromb Vasc. Biol.	30	675-682	2010
Xue X, Kimura W, Wang B, Hikosaka K, Itakura T, Uezato T, Matsuda M, <u>Koseki H</u> , Miura N	A unique expression pattern of Tbx10 in the hindbrain as revealed by Tbx10(lacZ) allele.	Genesis.	48	295-302	2010