

201220023B

厚生労働科学研究費補助金

第3次対がん総合戦略研究事業

「ゲノミクス解析に基づく白血病の新規分類法開発」
に関する研究

平成22～24年度 総合研究報告書

主任研究者 間野 博行

平成25(2013)年5月

厚生労働科学研究費補助金

第3次対がん総合戦略研究事業

「ゲノミクス解析に基づく白血病の新規分類法開発」

に関する研究

平成22～24年度 総合研究報告書

主任研究者 間野 博行

平成25 (2013) 年5月

目次

I.	総合研究報告書	
	「ゲノミクス解析に基づく白血病の新規分類法開発」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 -----	12
IV.	研究成果の刊行物・別冊 -----	21

「ゲノミクス解析に基づく白血病の新規分類法開発」
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：我々は広く白血病患者骨髄より造血幹細胞相当分画のみを純化し保存する「Blast Bank」を設立し既に1000例を越えるサンプル収集に成功している。またこれら臨床検体から一度の次世代シーケンサー解析でゲノムの点突然変異、挿入・欠失のみならず融合遺伝子も併せ検出可能な手法としてcDNAキャプチャー法を開発した。本手法を用いて解析する事で慢性骨髄性白血病急性転化期由来細胞株KCL22から変異RAC2を同定した。変異RAC2は点突然変異によって29番目のアミノ酸であるプロリンがグルタミンに変化しており、その結果、恒常的にGTP結合型へと変化して強力な発がん能を獲得することが示された。またRAC2(P29Q)以外にも多くのがん腫においてRAC1/RAC2が発がん変異を獲得していることが示され、これら変異陽性がん種においてはRACタンパクが有効な治療標的と考えられた。また白血病に対する様々な抗がん剤の相互作用を検証する目的でIC₅₀における併用効果をisobologramで分析した。さらにNPM1とELF4が細胞内で会合することを確認し、AMLに高頻度に見られるNPM1の変異は、ELF4の転写能に変化を与えることで白血病細胞のアポトーシスや増殖機構に影響を与えていることを示した。一方、転写因子ELF4による標的遺伝子発現活性化は野生型/変異型NPM1の量比によって変化することが確認された。ELF4の過剰発現はNIH3T3細胞のコロニー形成能を増強するが、野生型NPM1はそれを抑制し、変異型NPM1が増強することが明らかとなった。従ってAMLに高頻度に見られるNPM1の変異は、ELF4の転写能に変化を与えることで白血病細胞増殖を制御する可能性が示唆された。また急性骨髄性白血病芽球においてRCAN1分子が異所性に高発現しており、同遺伝子産物がcalcineurin-NF-AT系を介して白血病増殖に働く事を示した。

分担研究者

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

歩により、今や全ゲノムシーケンスを白血病に対して行うことも現実的になってきた。実際2008年末には白血病症例1例において、白血病芽球と正常皮膚細胞との全ゲノム配列を次世代シーケンサーを用いて決定し両者を比較するという論文が発表された(*Nature* 456:66)。その解析の結果、白血病芽球にのみ存在する「アミノ酸置換を伴う配列変異」が計181個同定されたが、驚くべき事にそのうち152個はシーケンスエラー、14個はSNPであり、しかも残った体細胞変異8種類の何れにもがん化能は存在していない事が判った。この論文の結果は、単純に現行の次世代シーケンサーを用いて解析するだけでは、効率良く発がん原因を同定することが困難であることを明示している。

我々はこれまでの第3次対がん総合戦略研究事業において、(1) 広く我が国の白血病症例からCD133陽性白血病芽球分画のみを純化保存するバンク事業を行い既に1000例に及ぶ芽球ストックを整備した(*Blood* 98:422)と共に、(2) 微量の臨床検体からでもマイクロRNA

A 研究目的

白血病は様々な遺伝子異常によって生じるヘテロな疾患群であり、PML-RARAやBCR-ABLのように具体的な発がん原因遺伝子・治療対象分子が明らかな例はまれである。有効な分子標的療法を新たに開発するためには、それぞれの白血病サブグループの主たる発症原因遺伝子を明らかにすることが重要であり、そのためにはゲノミクス解析が有用なツールと考えられる。

近年のゲノムシーケンス技術の急速な進

(miRNA) を大量にクローニングする手法を開発し (*Nature Protocols* 2:3136)、上記白血病芽球における miRNA 配列の大規模取得技術を確立した。さらに我々は、一般の方法とは異なり、エラー率の極めて低い次世代シーケンサー解析技術を新たに開発した (未発表データ)。

そこで本研究計画では、次世代シーケンサーを用いて上記検体バンクを大規模にリシーケンスし、配列異常の面から造血器腫瘍の新たな分子診断マーカーおよび発症原因異常の探索を目指すとともに、白血病に存在する遺伝子異常がどのようなメカニズムで造腫瘍性を獲得するかを検討する。

B 研究方法

1) 造血幹細胞特異的マーカーである CD133 に対するアフィニティカラムを用いて、白血病を含む各種特発性血液疾患患者骨髄より造血幹細胞分画を純化保存し、これを Blast Bank と名付けた。平成 25 年 2 月現在で 1000 例を越えるサンプルの保存に成功しており、これは純化細胞を用いたゲノミクスプロジェクトとしては世界最大級である。

本研究計画ではこれら Blast Bank 検体を活用するため、新たな解析手法を開発する。具体的には、次世代シーケンサーを用いて遺伝子融合、点突然変異、配列挿入・欠失の全てを検出可能な方法として、ゲノムの一部を純化するのではなく、特定の cDNA を exon capture する手法「cDNA-capture 法」の開発を行った。cDNA プールからエキソン配列を純化すれば「融合点をまたぐ cDNA 断片」も純化可能であり、適切なコンピューターアルゴリズムを開発すれば融合遺伝子も検出できると期待される。

そこでヒトのタンパクコード遺伝子の中から全てのキナーゼおよび白血病関連転写因子など計 913 遺伝子を選び出し、その cDNA 配列全 3.77 Mbp を純化するカスタムビーズシステムを Agilent Technologies 社と共同で開発した。またこうして開発した cDNA-capture 法を用いて、既に我々が収集保存した様々な造血器悪性腫瘍の細胞株及び臨床検体における体細胞変異のスクリーニングを行う。同定されたアミノ酸置換を伴う変異については、その変異を有する完全長 cDNA の発現ベクターを作成し、細胞増殖・分化への影響を様々な機能アッセイ法を用

いて検証した。

2) がん株化細胞に抗がん剤の組み合わせを同時投与し、その細胞増殖抑制効果を MTT assay で調べるとともに、単剤、併用時の dose-response curve を得、IC₅₀ における併用効果を isobologram で分析した。

3) 正常核型 AML 患者 60 例を、初診時骨髄芽球ミエロペルオキシダーゼ (MPO) 陽性率によって MPO 高率群 (50%以上) と MPO 低率群 (50%未満) に分類した。それぞれの臨床所見と治療反応性を調査した。また、FLT3 遺伝子、NPM1 遺伝子、CEBPA 遺伝子について初診時白血病細胞における変異を検討した。すなわち、FLT3 の internal tandem duplication (ITD)、NPM1 の exon 12 変異、CEBPA 遺伝子の変異である。いずれも白血病細胞より抽出したゲノム DNA をテンプレートとして必要な領域を PCR にて増幅、最終的には塩基配列を同定して変異を確認した。

また、それぞれの変異と MPO 発現グループとの関連を調べた。また ELF4 の転写活性化は *HDM2* プロモーターを組み込んだルシフェラーゼレポーターを用いて検討した。ELF4 による NIH3T3 細胞のコロニー形成能は ELF4 発現ベクターを NIH3T3 細胞に導入し、軟寒天培地培養で計測した。

3) AML を始めとする造血器腫瘍由来細胞株および骨髄細胞臨床検体における RCAN1 の発現を RT-PCR で解析した。また AML 細胞での RCAN1 の発現を shRNA により抑制し、apoptosis シグナルへの影響などについて検討した。さらに、RCAN1 抑制による calcineurin-NFAT 系への作用について検討した。

(倫理面への配慮)

検体収集に関しては自治医科大学及び長崎大学医学部歯学部生命倫理委員会認可を受けている。

C 研究結果

1) 慢性骨髄性白血病 (CML) のリシーケンス
現行の次世代シーケンサーを持ってしても患者検体ゲノム DNA の全てを高い重複度で解析するためには多くの時間を必要とする。しかしヒトゲノム中タンパクをコードするエキソン領域は僅か 1.5 %程に過ぎず、このエキソン領域のみを選択的に純化して次世代シーケ

ンサーで解析する genomic exon-capture法が近年行われるようになってきている。しかしこの手法では、重要な発がんメカニズムである「遺伝子融合」を検出する事が不可能である（遺伝子融合は多くの場合イントロン領域で生じるため、エキソン配列のみを純化すると遺伝子融合情報が失われてしまう）。

そこでがん関連遺伝子のcDNAを純化し、それを次世代シーケンサーを用いて解析するcDNA-capture法を開発した。本システムのパイロット実験としてBCR-ABL陽性慢性骨髄性白血病 (CML) 細胞株KCL22の解析をまず行った。KCL22由来cDNAに対してカスタムexon capture法による純化を行い、得られた純化産物について次世代シーケンサー解析を行って5.4 Gbpの塩基配列データを得た。その結果、得られたデータの約8割が標的遺伝子cDNA由来であることが確認され、cDNAを解析試料に用いても優れた純化効率を得られることが確認された。さらにこのリード配列データを解析する事で、アミノ酸置換を伴う点突然変異を143種類同定したのみでなく、BCR-ABL融合点をまたぐcDNA断片を77リード検出する事に成功した。なおカスタムexon captureの純化対象遺伝子にABLは含まれているがBCRは含まれていない。しかしそれにもかかわらずBCR領域を含むBCR-ABL融合点cDNA断片が同定されたのである。すなわち、cDNAを試料とするexon capture法は遺伝子融合を検出可能なことが実際のデータで証明されたことになる。こうして様々なゲノム配列異常を、少なくとも特定のタンパクコード遺伝子については網羅的に探索可能な解析プラットフォームが完成した。

また本解析の結果、KCL22細胞株に低分子量GタンパクをコードするRAC2 cDNAのc203_204CC>AA変異が存在し、本変異の結果RAC2タンパクの29番目のアミノ酸であるプロリンがグルタミンに置換されることが明らかになった。驚くべき事にRAC2(P29Q)は極めて強いがん化能を有しており、3T3細胞の形質転換フォーカスを生じるだけでなく、代表的ながん遺伝子であるNRAS(Q61K)よりも強く、3T3細胞の足場非依存性増殖を誘導した。RACタンパクは一般に細胞のアクチン重合を調整しており、活性化に伴って細胞膜の膜状仮足 (lamellipodium)やmembrane rufflingを誘導

する事が知られているが、RAC2(P29Q)を発現する3T3細胞は実際に著明な膜状仮足を示した。

さらに、CML細胞株4種を含む計39種類の様々なヒトがん細胞株においてRAC1/RAC2/RAC3およびNRAS/KRAS/HRASの変異の有無をスクリーニングしたところ、RAC1(P29S)、RAC1(N92I)、RAC1(C157Y)、RAC2(P29L)などが様々ながん検体・細胞株に存在し、がん化能を有していることを明らかにした。興味深いことに線維肉腫細胞株HT1080はRAC1(N92I)と別の低分子量GタンパクであるNRAS(Q61K)の両者を同時に保有していた。どちらの変異が発がんの本質的な役割を有しているかを検証する目的で、同細胞株にRAC1およびNRASのsiRNAを導入したところ、NRAS siRNAでは細胞死は誘導されず、RAC1 siRNA導入によってのみ著明な細胞死が誘導された。

2) 抗がん剤感受性解析

Bendamustineの解析白血病細胞株に対するIC₅₀に必要な濃度は0.7-2.0 μMであった。Bendamustineはcytarabine、gemcitabine及び4-hydroperoxy cyclophosphamideと相乗作用、doxorubicin、etoposide、F-ara-A、mitoxantrone、vincristineと相加効果、methotrexateと拮抗作用を示した。さらに、相乗作用を示したcytarabineとの併用時の細胞周期分析をおこなった。Bendamustine単剤では後期SからG₂/M期、cytarabine単剤ではS期に細胞が集積したが、併用するとこれらの細胞が減少しsub-G₁分画が増加した。4-hydroperoxy cyclophosphamideとの併用でも同様の傾向が得られた。これらの結果はMTT assayの結果と一致したものである。

さらに、anthracycline系の薬剤 (doxorubicin、daunorubicin、acliarubicin、mitoxantrone)、alkylating agents (4-hydroperoxy cyclophosphamide、4-hydroperoxy ifosfamide、bleomycin、cisplatin、carboplatin、mitomycin C)、HDAC阻害剤のromidepsin、5-fluorouracil、gemtuzumab及びetoposideはmethotrexateとmitotic inhibitor (taxanes、vinca alkaloids)との同時併用では拮抗作用、それ以外の多くの薬剤と相加作用を示した。代謝拮抗薬のcytarabineとgemcitabineや

topoisomerase-I 阻害剤の irinotecan(SN-38)は platinum と相乗作用、それ以外は anthracycline 系の薬剤や alkylating agents と同様の傾向を示した。

Methotrexateは殆どの薬剤と強い拮抗作用を示したが、methotrexateを先行投与すると強い相乗作用が認められた。Paclitaxelについては殆どの薬剤と同時投与で弱い拮抗作用を示したが、paclitaxelを先行投与すると相加作用が認められた。このことからmethotrexateや paclitaxelを他剤と併用する場合は同時投与よりもmethotrexateやpaclitaxelを先行することにより、より強い併用効果が期待できる。

3) 急性骨髄性白血病のゲノム解析

解析対象患者60例はいずれも正常核型のAMLで、その年齢中央値は59.5才、男女比は32/28。MPO高率群は28例で32例は低率群であった。FLT3-ITDは11例(18.3%)、NPM1遺伝子変異は19例(31.7%)、CEBPA変異は11例(18.3%)に同定された。CEBPA変異陽性例のうち、N末端とC末端の両方に変異を持つ例

(double mutation, DM) は11例中10例であった。FLT3-ITD陽性例では明らかに初診時白血球増加が見られたが、NPM1変異、CEBPA変異は臨床所見との関連は同定されなかった。

CEBPA-DM症例は全例、MPO高発現群に属していた。一例のCEBPA single mutation例はMPO低発現群であった。FLT-ITD, NPM1変異、及びそれらの組み合わせによる四群はいずれもMPO発現レベルとの関連は見られなかった。CEBPA-DM陽性例は、強力化学療法を受けた症例(35例)のみで見ると他と比較して予後良好の傾向を示した($p=0.07$)。

さらに急性骨髄性白血病で高頻度に点突然変異が生じているNPM1についてその結合タンパクを探索したところ、転写因子ELF4が同定された。ELF4による転写活性化は野生型NPM1によって抑制され、変異型NPM1によって増強された。その活性は細胞に導入した野生型/変異型NPM1遺伝子の量比によって変化した。さらにELF4の過剰発現によりNIH3T3は軟寒天培地においてコロニーを形成した。ELF4と同時に変異型NPM1を導入するとコロニー数は増加し、コロニーサイズも大きくなった。一方、野生型NPM1の導入はELF4によるNIH3T3コロニー数、サイズ共に抑制した。これによってELF4は

NIH3T3に形質転換をもたらすこと、その形質転換能はNPM1変異の有無によって影響を受けることが明らかとなった。

4) RCAN1の機能解析

Calcineurinの阻害分子として知られるRCAN1が、CML急性期において高い発現を示すことを見出した。さらに、RCAN1はAML患者の骨髄単核細胞およびAML、急性リンパ性白血病でも高頻度に発現していた。一方、正常骨髄では、CD34(+)/CD38(-) (造血幹細胞)を含む全ての細胞分画でRCAN1の発現を認めなかった。次に、RCAN1 shRNA をヒトAML細胞株HL60に導入してRCAN1発現を抑制したところ、1%FBS存在下でアポトーシスが誘導され、生存細胞数およびメチルセルロース培地上でのコロニー形成能が著明に低下した。さらに、RCAN1の発現抑制により、calcineurinのリン酸化活性の増加およびNF-AT転写因子の核移行を認めた。このことから、AML細胞においても、RCAN1はcalcineurin-NF-AT系の調節に関与していると結論された。

D&E. 考察及び結論

本研究事業において各種白血病類縁疾患の大規模な純化細胞検体収集を行い、体細胞遺伝子変異スクリーニングを行った。またその際には、新たな高効率変異スクリーニング技術自体の開発も併せ行い、それによって多くの配列異常遺伝子を同定することに成功した。CML細胞株から全く新しいがん遺伝子 RAC2(P29L)を発見した。さらに解析対象を広げることで、RACファミリータンパクは様々なヒト腫瘍の直接的な発症原因となることが明らかになり、変異RASより強力ながん遺伝子であることを確認した。この事はさらに、(1) RAS ファミリーの変異それ自体では発がん能が不十分であるため、実際の発がんには他のがん遺伝子を必要とすること、(2) おそらくそのためにRAS機能をブロックするだけでは治療効果が乏しいこと、(3) RACファミリーのがん化変異はRASファミリーのそれに比べて相対的に強力な発がん能を持つ事、(4) RACとRASのがん化変異が共存することは、おそらく両者は異なった細胞内系路を利用して細胞増殖をもたらすこと、などを示唆している。

薬剤併用療法の解析により、多くの抗がん

剤は併用時、相加的に作用するため、同時投与が便宜的にも優れているが、methotrexat や taxanese の場合はこれら薬剤を先行させるスケジュールを考えるべきである事が示された。また本研究によって、正常核型 AML で最も変異の多い NPM1 と転写因子である ELF4 との直接の結合が確認され、NPM1 の変異によって ELF4 の転写活性化能が増強されることが明らかとなった。さらに RCAN1 の高発現が白血病発症に促進的に働く事も明らかになった。

F. 健康危険情報
無し

G. 研究発表

1. 論文発表
間野博行

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) Mano H & Takeuchi K. “EML4-ALK fusion in lung” *Am J Pathol*, **176**: 1552-1553, 2010
- 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*, **5**: 2041-2043, 2010
- 6) 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
- 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) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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*, **52**: 3008-3017, 2011
- 12) Matsuyama H, Suzuki HI, Nishimori H, Noguchi M, Yao T, Komatsu N, Mano H, Sugimoto K & Miyazono K. “miR-135b mediates NPM-ALK-driven oncogenicity and renders IL-17-producing immunophenotype to anaplastic large cell lymphoma” *Blood*, **118**: 6881-6892, 2011

- 13) Sasaki D, Imaizumi Y, Hasegawa H, Osaka A, Tsukasaki K, Choi YL, Mano H, Marquez VE, 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*, **96**: 712-719, 2011
- 14) Suzuki HI, Arase M, Matsuyama H, Choi YL, Ueno T, Mano H, Sugimoto K & Miyazono K. "MCPIP1 ribonuclease antagonizes dicer and terminates microRNA biogenesis through precursor microRNA degradation" *Mol Cell*, **44**: 424-436, 2011
- 15) 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*, **96**: 464-467, 2011
- 16) Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Sugawara E, Hatano S, Asaka R, Okumura S, Nakagawa K, Mano H & Ishikawa Y. "Pulmonary inflammatory myofibroblastic tumor expressing a novel fusion, PPFIBP1-ALK: reappraisal of anti-ALK immunohistochemistry as a tool for novel ALK fusion identification" *Clin Cancer Res*, **17**: 3341-3348, 2011
- 17) Tominaga-Sato S, Tsushima H, Ando K, Itonaga H, Imaizumi Y, Imanishi D, Iwanaga M, Taguchi J, Fukushima T, Yoshida S, Hata T, Moriuchi Y, Kuriyama K, Mano H, Tomonaga M & Miyazaki Y. "Expression of myeloperoxidase and gene mutations in AML patients with normal karyotype: double CEBPA mutations are associated with high percentage of MPO positivity in leukemic blasts" *Int J Hematol*, **94**: 81-89, 2011
- 18) Butler MO, Imataki O, Yamashita Y, Tanaka M, Ansen S, Berezovskaya A, Metzler G, Milstein MI, Mooney MM, Murray AP, Mano H, Nadler LM & Hirano N. "Ex vivo expansion of human CD8 T cells using autologous CD4 T cell help" *PLoS ONE*, **7**: e30229, 2012
- 19) Choi YL, Soda M, Ueno T, Hamada T, Haruta H, Yamato A, Fukumura K, Ando M, Kawazu M, Yamashita Y & Mano H. "Oncogenic MAP2K1 mutations in human epithelial tumors" *Carcinogenesis*, **33**: 956-961, 2012
- 20) 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
- 21) Mano H. "ALKoma: a cancer subtype with a shared target" *Cancer Discov*, **2**: 495-502, 2012
- 22) Ng KP, Hillmer AM, Chuah CT, Juan WC, Ko TK, Teo AS, Ariyaratne PN, Takahashi N, Sawada K, Fei Y, Soh S, Lee WH, Huang JW, Allen JC, Jr., Woo XY, Nagarajan N, Kumar V, Thalamuthu A, Poh WT, Ang AL, Mya HT, How GF, Yang LY, Koh LP, Chowbay B, Chang CT, Nadarajan VS, Chng WJ, Than H, Lim LC, Goh YT, Zhang S, Poh D, Tan P, Seet JE, Ang MK, Chau NM, Ng QS, Tan DS, Soda M, Isobe K, Nothen MM, Wong TY, Shahab A, Ruan X, Cacheux-Rataboul V, Sung WK, Tan EH, Yatabe Y, Mano H, Soo RA, Chin TM, Lim WT, Ruan Y & Ong ST. "A common BIM deletion polymorphism mediates intrinsic resistance and inferior responses to tyrosine kinase inhibitors in cancer" *Nat Med*, **18**: 521-528, 2012
- 23) Soda M, Isobe K, Inoue A, Maemondo M, Oizumi S, Fujita Y, Gemma A, Yamashita Y, Ueno T, Takeuchi K, Choi YL, Miyazawa H, Tanaka T, Hagiwara K & Mano H. "A prospective PCR-based screening for the *EML4-ALK* oncogene in non-small cell lung cancer" *Clin Cancer Res*, **18**: 5682-5689, 2012
- 24) Sugawara E, Togashi Y, Kuroda N, Sakata S, Hatano S, Asaka R, Yuasa T, Yonese J, Kitagawa M, Mano H, Ishikawa Y & Takeuchi K. "Identification of anaplastic lymphoma kinase fusions in renal cancer: Large-scale immunohistochemical screening by the intercalated antibody-enhanced polymer method" *Cancer*, **118**: 4427-4436, 2012

- 25) Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Suzuki R, Sakata S, Hatano S, Asaka R, Hamanaka W, Ninomiya H, Uehara H, Choi YL, Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K, Mano H & Ishikawa Y. "RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer" *Nat Med*, **18**: 378-381, 2012
- 26) Togashi Y, Soda M, Sakata S, Sugawara E, Hatano S, Asaka R, Nakajima T, Mano H & Takeuchi K. "KLC1-ALK: a novel fusion in lung cancer identified using a formalin-fixed paraffin-embedded tissue only" *PLoS ONE*, **7**: e31323, 2012
- 27) Ueno T, Yamashita Y, Soda M, Fukumura K, Ando M, Yamato A, Kawazu M, Choi YL & Mano H. "High-throughput resequencing of target-captured cDNA in cancer cells" *Cancer Sci*, **103**: 131-135, 2012
- 28) Yamada T, Takeuchi S, Nakade J, Kita K, Nakagawa T, Nanjo S, Nakamura T, Matsumoto K, Soda M, Mano H, Uenaka T & Yano S. "Paracrine receptor activation by microenvironment triggers bypass survival signals and ALK inhibitor resistance in EML4-ALK lung cancer cells" *Clin Cancer Res*, **18**: 3592-3602, 2012
- 29) Kawazu M, Ueno T, Kontani K, Ogita Y, Ando M, Fukumura K, Yamato A, Soda M, Takeuchi K, Miki Y, Yamaguchi H, Yasuda T, Naoe T, Yamashita Y, Katada T, Choi YL & Mano H. "Transforming mutations of RAC guanosine triphosphatases in human cancers" *Proc Natl Acad Sci U S A*, doi: 10.1073/pnas.1216141110 2013
- 宮崎泰司
- 1) Matsuda A, Germing U, Jinnai I, Araseki K, Kuendgen A, Strupp C, Iwanaga M, Miyazaki Y, Hata T, Bessho M, Gattermann N, Tomonaga M. "Differences in the distribution of subtypes according to the WHO classification 2008 between Japanese and German patients with refractory anemia according to the FAB classification in myelodysplastic syndromes" *Leuk Res* **34**: 974-980, 2010.
- 2) Morita Y, Kanamaru A, Miyazaki Y, Imanishi D, Yagasaki F, Tanimoto M, Kuriyama K, Kobayashi T, Imoto S, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R. "Comparative analysis of remission induction therapy for high-risk MDS and AML progressed from MDS in the MDS200 study of Japan Adult Leukemia Study Group" *Int J Hematol* **91**: 97-103, 2010.
- 3) Sakamaki H, Miyawaki S, Ohtake S, Emi N, Yagasaki F, Mitani K, Matsuda S, Kishimoto Y, Miyazaki Y, Asou N, Takahashi M, Ogawa Y, Honda S, Ohno R. "Allogeneic stem cell transplantation versus chemotherapy as post-remission therapy for intermediate or poor risk adult acute myeloid leukemia: results of the JALSG AML97 study" *Int J Hematol* **91**: 284-292, 2010.
- 4) Ohtake S, Miyawaki S, Kiyoi H, Miyazaki Y, Okumura H, Matsuda S, Nagai T, Kishimoto Y, Okada M, Takahashi M, Handa H, Takeuchi J, Kageyama S, Asou N, Yagasaki F, Maeda Y, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R. "Randomized trial of response-oriented individualized versus fixed-schedule induction chemotherapy with idarubicin and cytarabine in adult acute myeloid leukemia: the JALSG AML95 study" *Int J Hematol* **91**: 276-283, 2010.
- 5) 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.
- 6) Nagai T, Takeuchi J, Dobashi N, Kanakura Y, Taniguchi S, Ezaki K, Nakaseko C, Hiraoka A, Okada M, Miyazaki Y, Motoji T, Higashihara M, Tsukamoto N, Kiyoi H, Nakao S, Shinagawa K, Ohno R, Naoe T, Ohnishi K, Usui N. "Imatinib for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results of a prospective study in Japan" *Int J Hematol* **92**: 111-117, 2010.
- 7) Jinnai I, Sakura T, Tsuzuki M, Maeda Y, Usui N, Kato M, Okumura H, Kyo T, Ueda Y, Kishimoto Y, Yagasaki F, Tsuboi K, Horiike S,

- Takeuchi J, Iwanaga M, Miyazaki Y, Miyawaki S, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R. "Intensified consolidation therapy with dose-escalated doxorubicin did not improve the prognosis of adults with acute lymphoblastic leukemia: the JALSG-ALL97 study" *Int J Hematol* **92**: 490-502, 2010.
- 8) Takahashi N, Wakita H, Miura M, Scott SA, Nishii K, Masuko M, Sakai M, Maeda Y, Ishige K, Kashimura M, Fujikawa K, Fukazawa M, Katayama T, Monma F, Narita M, Urase F, Furukawa T, Miyazaki Y, Katayama N, Sawada K. "Correlation between imatinib pharmacokinetics and clinical response in Japanese patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia" *Clin Pharmacol Ther* **88**: 809-813, 2010.
- 9) Hasegawa H, Yamada Y, Tsukasaki K, Mori N, Tsuruda K, Sasaki D, Usui T, Osaka A, Atogami S, Ishikawa C, Machijima Y, Sawada S, Hayashi T, Miyazaki Y, Kamihira S. "LBH589, a deacetylase inhibitor, induces apoptosis in adult T-cell leukemia/lymphoma cells via activation of a novel RAIDD-caspase-2 pathway" *Leukemia* **25**: 575-587, 2011.
- 10) 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* **96**: 712-719, 2011.
- 11) Tominaga-Sato S, Tsushima H, Ando K, Itonaga H, Imaizumi Y, Imanishi D, Iwanaga M, Taguchi J, Fukushima T, Yoshida S, Hata T, Moriuchi Y, Kuriyama K, Mano H, Tomonaga M, Miyazaki Y. "Expression of myeloperoxidase and gene mutations in AML patients with normal karyotype: double CEBPA mutations are associated with high percentage of MPO positivity in leukemic blasts." *Int J Hematol* **94**: 81-89, 2011.
- 12) Usui N, Takeshita A, Nakaseko C, Dobashi N, Fujita H, Kiyoi H, Kobayashi Y, Sakura T, Yahagi Y, Shigeno K, Ohwada C, Miyazaki Y, Ohtake S, Miyawaki S, Naoe T, Ohnishi K; for the Japan Adult Leukemia Study Group. "Phase I trial of gemtuzumab ozogamicin in intensive combination chemotherapy for relapsed or refractory adult acute myeloid leukemia (AML): Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)-AML206 study." *Cancer Sci.* **102**:1358-1365, 2011.
- 13) Miyawaki S, Ohtake S, Fujisawa S, Kiyoi H, Shinagawa K, Usui N, Sakura T, Miyamura K, Nakaseko C, Miyazaki Y, Fujieda A, Nagai T, Yamane T, Taniwaki M, Takahashi M, Yagasaki F, Kimura Y, Asou N, Sakamaki H, Handa H, Honda S, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R. "A randomized comparison of four courses of standard-dose multiagent chemotherapy versus three courses of high-dose cytarabine alone in post-remission therapy for acute myeloid leukemia in adults: the JALSG AML201 study." *Blood* **117**:2366-2372, 2011.
- 14) Ohtake S, Miyawaki S, Fujita H, Kiyoi H, Shinagawa K, Usui N, Okumura H, Miyamura K, Nakaseko C, Miyazaki Y, Fujieda A, Nagai T, Yamane T, Taniwaki M, Takahashi M, Yagasaki F, Kimura Y, Asou N, Sakamaki H, Handa H, Honda S, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R. "Randomized study of induction therapy comparing standard-dose idarubicin with high-dose daunorubicin in adult patients with previously untreated acute myeloid leukemia: JALSG AML201 Study" *Blood* **117**:2358-2365, 2011.
- 15) Kako S, Morita S, Sakamaki H, Ogawa H, Fukuda T, Takahashi S, Kanamori H, Onizuka M, Iwato K, Suzuki R, Atsuta Y, Kyo T, Sakura T, Jinnai I, Takeuchi J, Miyazaki Y, Miyawaki S, Ohnishi K, Naoe T, Kanda Y. "A decision analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission who have an HLA-matched sibling donor" *Leukemia* **25**:259-265, 2011.

- 16) Ando K, Miyazaki Y, Sawayama Y, Tominaga S, Matsuo E, Yamasaki R, Inoue Y, Iwanaga M, Imanishi D, Tsushima H, Fukushima T, Imaizumi Y, Taguchi J, Yoshida S, Hata T, Tomonaga M. "High expression of 67-kDa laminin receptor relates to the proliferation of leukemia cells and increases expression of GM-CSF receptor" *Exp Hematol* **39**:179-186.e4, 2011.
- 17) Iwanaga M, Hsu WL, Soda M, Takasaki Y, Tawara M, Joh T, Amenomori A, Yamamura M, Yoshida Y, Koba T, Miyazaki Y, Matsuo T, Preston DL, Suyama A, Kodama K, Tomonaga M. "Risk of Myelodysplastic Syndromes in People Exposed to Ionizing Radiation: a Retrospective Cohort Study of Nagasaki Atomic Bomb Survivors" *J Clin Oncol* **29**: 428-434, 2011.
- 18) Mizuta S, Matsuo K, Yagasaki F, Yujiri T, Hatta Y, Kimura Y, Ueda Y, Kanamori H, Usui N, Akiyama H, Miyazaki Y, Ohtake S, Atsuta Y, Sakamaki H, Kawa K, Morishima Y, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R. "Pre-transplant imatinib-based therapy improves the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia" *Leukemia* **25**:41-47, 2011.
- 19) Itonaga H, Tsushima H, Taguchi J, Fukushima T, Taniguchi H, Sato S, Ando K, Sawayama Y, Matsuo E, Yamasaki R, Onimaru Y, Imanishi D, Imaizumi Y, Yoshida S, Hata T, Moriuchi Y, Uike N, Miyazaki Y. "Treatment of relapsed adult T-cell leukemia/lymphoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: the Nagasaki Transplant Group experience" *Blood*, **121**: 219-225, 2012.
- 20) Ishida T, Hishizawa M, Kato K, Tanosaki R, Fukuda T, Taniguchi S, Eto T, Takatsuka Y, Miyazaki Y, Moriuchi Y, Hidaka M, Akashi K, Uike N, Sakamaki H, Morishima Y, Kato K, Suzuki R, Nishiyama T, Utsunomiya A. "Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia-lymphoma with special emphasis on preconditioning regimen: a nationwide retrospective study" *Blood*, **120**: 1734-1741, 2012.
- 21) Wakita A, Ohtake S, Takada S, Yagasaki F, Komatsu H, Miyazaki Y, Kubo K, Kimura Y, Takeshita A, Adachi Y, Kiyoi H, Yamaguchi T, Yoshida M, Ohnishi K, Miyawaki S, Naoe T, Ueda R, Ohno R. "Randomized comparison of fixed-schedule versus response-oriented individualized induction therapy and use of ubenimex during and after consolidation therapy for elderly patients with acute myeloid leukemia: the JALSG GML200 Study" *Int J Hematol*, **96**: 84-93, 2012.
- 22) Ohnishi K, Nakaseko C, Takeuchi J, Fujisawa S, Nagai T, Yamazaki H, Tauchi T, Imai K, Mori N, Yagasaki F, Maeda Y, Usui N, Miyazaki Y, Miyamura K, Kiyoi H, Ohtake S, Naoe T. "Long-term outcome of imatinib therapy, with assessment of its dosage and blood levels, for chronic myelogenous leukemia" *Cancer Sci*, **103**: 1071-1078, 2012.
- 23) Usuki K, Tojo A, Maeda Y, Kobayashi Y, Matsuda A, Ohyashiki K, Nakaseko C, Kawaguchi T, Tanaka H, Miyamura K, Miyazaki Y, Okamoto S, Oritani K, Okada M, Usui N, Nagai T, Amagasaki T, Wanajo A, Naoe T "Efficacy and safety of nilotinib in Japanese patients with imatinib-resistant or -intolerant Ph+ CML or relapsed/refractory Ph+ ALL: a 36-month analysis of a phase I and II study" *Int J Hematol*, **95**: 409-419, 2012.
- 24) Tsushima H, Iwanaga M, Miyazaki Y. "Late effect of Atomic bomb radiation on myeloid disorders: leukemia and myelodysplastic syndromes" *Int J Hematol*, **95**: 232-238, 2012.
- 25) Kanda J, Hishizawa M, Utsunomiya A, Taniguchi S, Eto T, Moriuchi Y, Tanosaki R, Kawano F, Miyazaki Y, Masuda M, Nagafuji K, Hara M, Takanashi M, Kai S, Atsuta Y, Suzuki R, Kawase T, Matsuo K, Nagamura-Inoue T, Kato S, Sakamaki H, Morishima Y, Okamura J, Ichinohe T, Uchiyama T. "Impact of graft-versus-host disease on outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult

T-cell leukemia: a retrospective cohort study”
Blood, **119**: 2141-2148, 2012.

- 26) Itonaga H, Tsushima H, Hata T, Matsuo E, Imanishi D, Imaizumi Y, Kawaguchi Y, Fukushima T, Doi Y, Mori S, Kamihira S, Tomonaga M, Miyazaki Y. “Successful treatment of a chronic-phase T-315I- mutated chronic myelogenous leukemia patient with a combination of imatinib and interferon-alfa” *Int J Hematol*, **95**: 209-213, 2012.
- 27) Ando K, Tsushima H, Matsuo E, Horio K, Tominaga-Sato S, Imanishi D, Imaizumi Y, Iwanaga M, Itonaga H, Yoshida S, Hata T, Moriuchi R, Kiyoi H, Nimer S, Mano H, Naoe T, Tomonaga M, Miyazaki Y. “Mutations in the nucleolar phosphoprotein, nucleophosmin, promote the expression of the oncogenic transcription factor MEF/ELF4 in leukemia cells and potentiates transformation” *J Biol Chem*, in press, 2013.
- 28) Itonaga H, Taguchi J, Fukushima T, Tsushima H, Sato S, Ando K, Sawayama Y, Matsuo E, Yamasaki R, Onimaru Y, Imanishi D, Imaizumi Y, Yoshida S, Hata T, Moriuchi Y, Honda S, Miyazaki Y. “Distinct clinical features of infectious complications in adult T-cell leukemia/lymphoma patients after allogeneic hematopoietic stem cell” *Biol Blood Marrow Transplant*, in press, 2013.

加納康彦

- 1) Kikuchi J, Wada T, Shimizu R, Izumi T, Akutsu M, Mitsunaga K, Noborio-Hatano K, Nobuyoshi M, Ozawa K, Kano Y, Furukawa Y. Histone deacetylases are critical targets of bortezomib-induced cytotoxicity in multiple myeloma. *Blood*. **116**: 406-417, 2010.
- 2) Odgerel T, Kikuchi J, Wada T, Shimizu R, Kano Y, Furukawa Y. MSK1 activation in acute myeloid leukemia cells with FLT3 mutations. *Leukemia*. **24**: 11087-1090, 2010.
- 3) Shimizu R, Kikuchi J, Wada T, Ozawa K, Kano Y, Furukawa Y. HDAC inhibitors augment cytotoxic activity of rituximab by upregulating CD20 expression on lymphoma cells. *Leukemia*. **24**: 1760-1768, 2010.

永井正

- 1) Fujiwara S, Muroi K, Hirata Y, Sato K, Matsuyama T, Ohmine K, Suzuki T, Ozaki K, Mori M, Nagai T, Tanaka A & Ozawa K. “Clinical features of de novo CD25(+) diffuse large B-cell lymphoma” *Hematology*, **18**: 14-19, 2013
- 2) Usuki K, Tojo A, Maeda Y, Kobayashi Y, Matsuda A, Ohyashiki K, Nakaseko C, Kawaguchi T, Tanaka H, Miyamura K, Miyazaki Y, Okamoto S, Oritani K, Okada M, Usui N, Nagai T, Amagasaki T, Wanajo A & Naoe T. “Efficacy and safety of nilotinib in Japanese patients with imatinib-resistant or -intolerant Ph+ CML or relapsed/refractory Ph+ ALL: a 36-month analysis of a phase I and II study” *Int J Hematol*, **95**: 409-419, 2012
- 3) Sato K, Nagai T, Izumi T, Ohmine K, Ozaki K, Muroi K & Ozawa K. “Rituximab-induced interstitial pneumonia due to CD8-positive T cell infiltration” *Acta Haematol*, **128**: 107-109, 2012
- 4) Oka S, Muroi K, Sato K, Fujiwara S, Oh I, Matsuyama T, Ohmine K, Suzuki T, Ozaki K, Mori M, Nagai T, Fukushima N, Tanaka A & Ozawa K. “Flow cytometric analysis of kappa and lambda light chain expression in endoscopic biopsy specimens before the diagnosis of B-cell lymphoma” *J Clin Exp Hematop*, **52**: 127-131, 2012
- 5) Oka S, Muroi K, Fujiwara S, Oh I, Matsuyama T, Ohmine K, Suzuki T, Ozaki K, Mori M, Nagai T, Ozawa K & Hanafusa T. “Prediction of progression from refractory cytopenia with unilineage dysplasia by analysis of bone marrow blast cell composition” *J Clin Exp Hematop*, **52**: 63-66, 2012
- 6) Ohnishi K, Nakaseko C, Takeuchi J, Fujisawa S, Nagai T, Yamazaki H, Tauchi T, Imai K, Mori N, Yagasaki F, Maeda Y, Usui N, Miyazaki Y, Miyamura K, Kiyoi H, Ohtake S & Naoe T. “Long-term outcome following imatinib therapy for chronic myelogenous leukemia, with assessment of dosage and

blood levels: the JALSG CML202 study”

Cancer Sci, **103**: 1071-1078, 2012

- 7) Meguro A, Ozaki K, Sato K, Oh I, Fujiwara S, Hosonuma R, Sasazaki M, Kikuchi Y, Hirata Y, Yamamoto C, Uesawa M, Kobayashi H, Matsu H, Okabe H, Uehara E, Nishikawa A, Tatara R, Hatano K, Matsuyama T, Toshima M, Ueda M, Ohmine K, Suzuki T, Mori M, Nagai T, Muroi K & Ozawa K. “Rituximab plus 70% cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone for Japanese patients with diffuse large B-cell lymphoma aged 70 years and older” *Leuk Lymphoma*, **53**: 43-49, 2012
- 8) Kobayashi H, Nagai T, Omine K, Sato K, Ozaki K, Suzuki T, Mori M, Muroi K, Yano T, Yamamoto H & Ozawa K. “Clinical outcome of non-surgical treatment for primary small intestinal lymphoma diagnosed with double-balloon endoscopy” *Leuk Lymphoma*, 2012
- 9) Kobayashi H, Matsuyama T, Oka S, Fujiwara S, Oh I, Suzuki T, Ozaki K, Mori M, Nagai T, Ozawa K & Muroi K. “Autologous hematopoietic recovery with aberrant antigen expression after allogeneic bone marrow transplantation” *J Clin Exp Hematop*, **52**: 81-83, 2012

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

自治医科大学 間野博行 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
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
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
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
Mano H & Takeuchi K.	EML4-ALK fusion in lung	Am J Pathol	176	1552-1553	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
Osoegawa A, Nosaki K, Miyamoto H, Kometsani 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
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
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
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
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
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	52	3008-3017	2011

Matsuyama H, Suzuki HI, Nishimori H, Noguchi M, Yao T, Komatsu N, Mano H, Sugimoto K & Miyazono K.	miR-135b mediates NPM-ALK-driven oncogenicity and renders IL-17-producing immunophenotype to anaplastic large cell lymphoma	Blood	118	6881-6892	2011
Sasaki D, Imaizumi Y, Hasegawa H, Osaka A, Tsukasaki K, Choi YL, Mano H, Marquez VE, 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	96	712-719	2011
Suzuki HI, Arase M, Matsuyama H, Choi YL, Ueno T, Mano H, Sugimoto K & Miyazono K.	MCPIP1 ribonuclease antagonizes dicer and terminates microRNA biogenesis through precursor microRNA degradation	Mol Cell	44	424-436	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	96	464-467	2011
Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Sugawara E, Hatano S, Asaka R, Okumura S, Nakagawa K, Mano H & Ishikawa Y.	Pulmonary inflammatory myofibroblastic tumor expressing a novel fusion, PPFIBP1-ALK: reappraisal of anti-ALK immunohistochemistry as a tool for novel ALK fusion identification	Clin Cancer Res	17	3341-3348	2011
Tominaga-Sato S, Tsushima H, Ando K, Itonaga H, Imaizumi Y, Imanishi D, Iwanaga M, Taguchi J, Fukushima T, Yoshida S, Hata T, Moriuchi Y, Kuriyama K, Mano H, Tomonaga M & Miyazaki Y.	Expression of myeloperoxidase and gene mutations in AML patients with normal karyotype: double CEBPA mutations are associated with high percentage of MPO positivity in leukemic blasts	Int J Hematol	94	81-89	2011
Butler MO, Imataki O, Yamashita Y, Tanaka M, Ansen S, Berezovskaya A, Metzler G, Milstein MI, Mooney MM, Murray AP, Mano H, Nadler LM & Hirano N.	Ex vivo expansion of human CD8 T cells using autologous CD4 T cell help	PLoS ONE	7	e30229	2012
Choi YL, Soda M, Ueno T, Hamada T, Haruta H, Yamato A, Fukumura K, Ando M, Kawazu M, Yamashita Y & Mano H.	Oncogenic MAP2K1 mutations in human epithelial tumors	Carcinogenesis	33	956-961	2012
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
Mano H.	ALKoma: a cancer subtype with a shared target	Cancer Discov	2	495-502	2012

Ng KP, Hillmer AM, Chuah CT, Juan WC, Ko TK, Teo AS, Ariyaratne PN, Takahashi N, Sawada K, Fei Y, Soh S, Lee WH, Huang JW, Allen JC, Jr., Woo XY, Nagarajan N, Kumar V, Thalamuthu A, Poh WT, Ang AL, Mya HT, How GF, Yang LY, Koh LP, Chowbay B, Chang CT, Nadarajan VS, Chng WJ, Than H, Lim LC, Goh YT, Zhang S, Poh D, Tan P, Seet JE, Ang MK, Chau NM, Ng QS, Tan DS, Soda M, Isobe K, Nothen MM, Wong TY, Shahab A, Ruan X, Cacheux-Rataboul V, Sung WK, Tan EH, Yatabe Y, Mano H, Soo RA, Chin	A common BIM deletion polymorphism mediates intrinsic resistance and inferior responses to tyrosine kinase inhibitors in cancer	Nat Med	18	521-528	2012
Soda M, Isobe K, Inoue A, Maemondo M, Oizumi S, Fujita Y, Gemma A, Yamashita Y, Ueno T, Takeuchi K, Choi YL, Miyazawa H, Tanaka T, Hagiwara K & Mano H.	A prospective PCR-based screening for the EML4-ALK oncogene in non-small cell lung cancer	Clin Cancer Res	18	5682-5689	2012
Sugawara E, Togashi Y, Kuroda N, Sakata S, Hatano S, Asaka R, Yuasa T, Yonese J, Kitagawa M, Mano H, Ishikawa Y & Takeuchi K.	Identification of anaplastic lymphoma kinase fusions in renal cancer: Large-scale immunohistochemical screening by the intercalated antibody-enhanced polymer method	Cancer	118	4427-4436	2012
Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Suzuki R, Sakata S, Hatano S, Asaka R, Hamanaka W, Ninomiya H, Uehara H, Choi YL, Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K, Mano H & Ishikawa Y.	RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer	Nat Med	18	378-381	2012
Togashi Y, Soda M, Sakata S, Sugawara E, Hatano S, Asaka R, Nakajima T, Mano H & Takeuchi K.	KLC1-ALK: a novel fusion in lung cancer identified using a formalin-fixed paraffin-embedded tissue only	PLoS ONE	7	e31323	2012
Ueno T, Yamashita Y, Soda M, Fukumura K, Ando M, Yamato A, Kawazu M, Choi YL & Mano H.	High-throughput resequencing of target-captured cDNA in cancer cells	Cancer Sci	103	131-135	2012
Yamada T, Takeuchi S, Nakade J, Kita K, Nakagawa T, Nanjo S, Nakamura T, Matsumoto K, Soda M, Mano H, Uenaka T & Yano S.	Paracrine receptor activation by microenvironment triggers bypass survival signals and ALK inhibitor resistance in EML4-ALK lung cancer cells	Clin Cancer Res	18	3592-3602	2012
Kawazu M, Ueno T, Kontani K, Ogita Y, Ando M, Fukumura K, Yamato A, Soda M, Takeuchi K, Miki Y, Yamaguchi H, Yasuda T, Naoe T, Yamashita Y, Katada T, Choi YL & Mano H.	Transforming mutations of RAC guanosine triphosphatases in human cancers	Proc Natl Acad Sci U S A		doi: 10.1073/pnas.1216141110	2013

長崎大学

宮崎泰司 業績リスト

発表者名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版年
Matsuda A, Germing U, Jinnai I, Araseki K, Kuendgen A, Strupp C, Iwanaga M, Miyazaki Y, Hata T, Bessho M, Gattermann N, Tomonaga M.	Differences in the distribution of subtypes according to the WHO classification 2008 between Japanese and German patients with refractory anemia according to the FAB classification in myelodysplastic syndromes	Leuk Res		34 974-980	2010
Morita Y, Kanamaru A, Miyazaki Y, Imanishi D, Yagasaki F, Tanimoto M, Kuriyama K, Kobayashi T, Imoto S, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R.	Comparative analysis of remission induction therapy for high-risk MDS and AML progressed from MDS in the MDS200 study of Japan Adult Leukemia Study Group	Int J Hematol		91 97-103	2010
Sakamaki H, Miyawaki S, Ohtake S, Emi N, Yagasaki F, Mitani K, Matsuda S, Kishimoto Y, Miyazaki Y, Asou N, Takahashi M, Ogawa Y, Honda S, Ohno R.	Allogeneic stem cell transplantation versus chemotherapy as post-remission therapy for intermediate or poor risk adult acute myeloid leukemia: results of the JALSG AML97 study	Int J Hematol		91 284-292	2010
Ohtake S, Miyawaki S, Kiyoi H, Miyazaki Y, Okumura H, Matsuda S, Nagai T, Kishimoto Y, Okada M, Takahashi M, Handa H, Takeuchi J, Kageyama S, Asou N, Yagasaki F, Maeda Y, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R.	Randomized trial of response-oriented individualized versus fixed-schedule induction chemotherapy with idarubicin and cytarabine in adult acute myeloid leukemia: the JALSG AML95 study	Int J Hematol		91 276-283	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
Nagai T, Takeuchi J, Dobashi N, Kanakura Y, Taniguchi S, Ezaki K, Nakaseko C, Hiraoka A, Okada M, Miyazaki Y, Motoji T, Higashihara M, Tsukamoto N, Kiyoi H, Nakao S, Shinagawa K, Ohno R, Naoe T, Ohnishi K, Usui N.	Imatinib for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results of a prospective study in Japan	Int J Hematol		92 111-117	2010
Jinnai I, Sakura T, Tsuzuki M, Maeda Y, Usui N, Kato M, Okumura H, Kyo T, Ueda Y, Kishimoto Y, Yagasaki F, Tsuboi K, Horiike S, Takeuchi J, Iwanaga M, Miyazaki Y, Miyawaki S, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R.	Intensified consolidation therapy with dose-escalated doxorubicin did not improve the prognosis of adults with acute lymphoblastic leukemia: the JALSG-ALL97 study	Int J Hematol		92 490-502	2010
Takahashi N, Wakita H, Miura M, Scott SA, Nishii K, Masuko M, Sakai M, Maeda Y, Ishige K, Kashimura M, Fujikawa K, Fukazawa M, Katayama T, Monma F, Narita M, Urase F, Furukawa T, Miyazaki Y, Katayama N, Sawada K.	Correlation between imatinib pharmacokinetics and clinical response in Japanese patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia	Clin Pharmacol Ther		88 809-813	2010

Hasegawa H, Yamada Y, Tsukasaki K, Mori N, Tsuruda K, Sasaki D, Usui T, Osaka A, Atogami S, Ishikawa C, Machijima Y, Sawada S, Hayashi T, Miyazaki Y, Kamihira S.	LBH589, a deacetylase inhibitor, induces apoptosis in adult T-cell leukemia/lymphoma cells via activation of a novel RAIDD-caspase-2 pathway	Leukemia	25	575-587	2011
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	96	712-719	2011
Tominaga-Sato S, Tsushima H, Ando K, Itonaga H, Imaizumi Y, Imanishi D, Iwanaga M, Taguchi J, Fukushima T, Yoshida S, Hata T, Moriuchi Y, Kuriyama K, Mano H, Tomonaga M, Miyazaki Y.	Expression of myeloperoxidase and gene mutations in AML patients with normal karyotype: double CEBPA mutations are associated with high percentage of MPO positivity in leukemic blasts	Int J Hematol	94	81-89	2011
Usui N, Takeshita A, Nakaseko C, Dobashi N, Fujita H, Kiyoi H, Kobayashi Y, Sakura T, Yahagi Y, Shigeno K, Ohwada C, Miyazaki Y, Ohtake S, Miyawaki S, Naoe T, Ohnishi K; for the Japan Adult Leukemia Study Group	Phase I trial of gemtuzumab ozogamicin in intensive combination chemotherapy for relapsed or refractory adult acute myeloid leukemia (AML): Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)-AML206 study	Cancer Sci	102	1358-1365	2011
Miyawaki S, Ohtake S, Fujisawa S, Kiyoi H, Shinagawa K, Usui N, Sakura T, Miyamura K, Nakaseko C, Miyazaki Y, Fujieda A, Nagai T, Yamane T, Taniwaki M, Takahashi M, Yagasaki F, Kimura Y, Asou N, Sakamaki H, Handa H, Honda S, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R.	A randomized comparison of four courses of standard-dose multiagent chemotherapy versus three courses of high-dose cytarabine alone in post-remission therapy for acute myeloid leukemia in adults: the JALSG AML201 study	Blood	117	2366-2372	2011
Ohtake S, Miyawaki S, Fujita H, Kiyoi H, Shinagawa K, Usui N, Okumura H, Miyamura K, Nakaseko C, Miyazaki Y, Fujieda A, Nagai T, Yamane T, Taniwaki M, Takahashi M, Yagasaki F, Kimura Y, Asou N, Sakamaki H, Handa H, Honda S, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R.	Randomized study of induction therapy comparing standard-dose idarubicin with high-dose daunorubicin in adult patients with previously untreated acute myeloid leukemia: JALSG AML201 Study	Blood	117	2358-2365	2011
Kako S, Morita S, Sakamaki H, Ogawa H, Fukuda T, Takahashi S, Kanamori H, Onizuka M, Iwato K, Suzuki R, Atsuta Y, Kyo T, Sakura T, Jinnai I, Takeuchi J, Miyazaki Y, Miyawaki S, Ohnishi K, Naoe T, Kanda Y.	A decision analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission who have an HLA-matched sibling donor	Leukemia	25	259-265	2011

栃木県立がんセンター 加納康彦 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
Kikuchi J, Wada T, Shimizu R, Izumi T, Akutsu M, Mitsunaga K, Noborio-Hatano K, Nobuyoshi M, Ozawa K, Kano Y, Furukawa Y.	Histone deacetylases are critical targets of bortezomib-induced cytotoxicity in multiple myeloma.	Blood	116	406-417	2010
Odgerel T, Kikuchi J, Wada T, Shimizu R, Kano Y, Furukawa Y.	MSK1 activation in acute myeloid leukemia cells with FLT3 mutations.	Leukemia	24	1087-1090	2010
Shimizu R, Kikuchi J, Wada T, Ozawa K, Kano Y, Furukawa Y.	HDAC inhibitors augment cytotoxic activity of rituximab by upregulating CD20 expression on lymphoma cells.	Leukemia	24	1760-1768	2010