

DW, Kerr KM, Nakatani Y, Petersen I, Roggli V, Thunnissen E, Tsao M. Diagnosis of Lung Adenocarcinoma in Resected Specimens: Implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society Classification. *Arch Pathol Lab Med*, 2013, 137(5):685-705.

2. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson A, Geisinger K, Yatabe Y, Ishikawa Y, Wistuba I, Flieder DB, Franklin W, Gazdar A, Hasleton PS, Henderson DW, Kerr KM, Petersen I, Roggli V, Thunnissen E, Tsao M. Diagnosis of Lung Cancer in Small Biopsies and Cytology: Implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society Classification. *Arch Pathol Lab Med*, 2013, 137(5):668-84.

3. Nakazato Y, Maeshima MA, Ishikawa Y, Yatabe Y, Fukuoka J, Yokose T, Tomita Y, Minami Y, Asamura Y, Tachibana K, Goya T, Noguchi M. Inter observer agreement in the nuclear grading of primary pulmonary adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*, 2013, 8(6):736-743

4. Kawamura T, Usui J, Kaseda K, Takeda K, Ebihara I, Ishizu T, Iitsuka T, Sakai K, Takemura K, Kobayashi M, Koyama A, Kanemoto K, Sumazaki R, Uesugi N, Noguchi M, Nagata M, Suka M, Yamagata K. Primary membranoproliferative glomerulonephritis on the decline: decreased rate from the 1970s to the 2000s Japan. *Clin Exp Nephrol*, 2013, 17 : 248-254.

5. Usui S, Minami Y, Shiosawa T, Iyama S, Sato Y, and Noguchi M. Differences in the prognostic implications of vascular invasion between lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. *Lung Cancer* , 2013, 82(3):407-12.

6. Thunnissen E, Beliën JA, Kerr KM, Chung JH, Flieder DB, Noguchi M, Yatabe Y, Hwang DM, Lely RJ, Hartemink KJ, Meijer-Jorna LB, Ysao MS. In compressed lung tissue microscopic sections of adenocarcinoma in situ may mimic papillary adenocarcinoma. *Arch Pathol Lab Med*,

2013, 137(12):1792-7.

7. Iwakawa R, Takenaka M, Kohno T, Shimada Y, Totoki Y, Shibata T, Tsuka K, Nishikawa R, Noguchi M, Sato-Otsubo A, Ogawa S, Yokota J. Genome-wide identification of genes with amplification and/or fusion in small cell lung cancer. *Genes Chromosomes Cancer*, 2013 , 52(9):802-16.

8. Yoshihiko Murata, Yuko Minami, Reika Iwakawa, Jun Yokota, Shingo Usui, Koji Tsuta, Kouya Shiraiishi, Shingo Sakashita, Kaishi Satomi, Tatsuo Iijima, and Noguchi M. ECT2 amplification and overexpression as a new prognostic biomarker for early-stage lung adenocarcinoma. *Cancer Science*[in press]

## 2. 学会発表

1. 糸口直江、中川智貴、佐藤泰樹、中村優子、薄井真悟、南優子、野口雅之. 気管支洗浄液の液状化検体細胞診を用いた免疫染色による肺癌診断の試み. 第54回日本臨床細胞学会総会(春期大会)、2013年6月2日、グランドプリンス新高輪

2. 村田佳彦、南優子、野口雅之. 肺癌における3q26領域の遺伝子増幅の意義、第102回日本病理学会総会、2013年、6月8日、ロイトン札幌

3. 糸口直江、佐藤泰樹、永田千草、南優子、野口雅之. 肺腺癌の悪性度因子としてのOCIAD2の臨床病理学的意義、第102回日本病理学会総会、2013年、6月8日、ロイトン札幌

4. 佐藤泰樹、坂下信悟、南優子、野口雅之. 進行肺腺癌におけるIGBP1の異常発現の解析、第102回日本病理学会総会、2013年、6月7日、ロイトン札幌

5. 村田佳彦、南優子、岩川麗香、横田淳、野口雅之. ECT2の遺伝子異常は早期肺腺癌における新規予後マーカーである、第72回日本癌学会学術総会、2013年10月3日、パシフィコ横浜

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：特になし

腎細胞癌の網羅的なゲノム異常解析

分担研究者 小川 誠司 京都大学大学院医学研究科腫瘍生物学講座 教授

研究要旨

腎細胞癌における分子病態の詳細を明らかにするために、全エクソンシーケンスによる網羅的な遺伝子変異の検出を行った。その結果、新規の遺伝子変異である *TCEB1* 変異を同定した。*TCEB1* 変異は VHL の不活化とは完全に排他的に生じており、両者を合わせると 95% の腎細胞癌に VHL 複合体の異常を認めた。*TCEB1* 変異により、VHL 複合体の機能が喪失し、低酸素誘導因子が蓄積することが明らかとなった。

A. 研究目的

腎細胞癌では、VHL 遺伝子の不活化が高頻度に生じることが知られている。VHL は低酸素誘導因子 (HIF) をユビキチン化することによりその分解を促しており、VHL の不活化により HIF が蓄積することが腎細胞癌の発生の主要な要因であると考えられている。一方、低頻度ながら VHL に異常の見られない腎細胞癌が存在することも知られているが、このような症例における分子病態については、これまで明らかとされていない。このように腎細胞癌の分子病態には未だ不明な点もあり、充分には解明されていない。本研究では、全エクソンシーケンスエンシングにより、腎細胞癌における新規遺伝子変異を同定し、その機能的な意義を明らかにすること試みた。

B. 研究方法

240例の腎細胞癌に対し、手術時に腫瘍および正常腎組織を採取し、DNAを抽出した。このうち106例について、SureSelect (Agilent Technologies)により全エクソン領域を濃縮し大量並列シーケンス HiSeq2000 (Illumina)にて全エクソンシーケンスエンシングを行った。また、メチル化アレイ (Infinium Human Methylation450) による網羅的なDNAメチル化解析を行いメチル化のプロファイリングを行った。

(倫理面への配慮)

本研究は東京大学倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

全エクソンシーケンスエンシングを行った106例の腎細胞癌のうち、70例が *VHL* の変異を有していた。また、メチル化アレイの結果、22例に *VHL* のプロモーター領域のメチル化を認めた。合計92例に *VHL* の不活化を認め、残りの14例には *VHL* の異常が検出されなかった。これら14例のうち、5例に *TCEB1* の変異を認めた。正確な変異頻度を測定するた

めに全240症例について *TCEB1* の変異解析を行ったところ、8例 (3.3%) に変異を認めた。*TCEB1* は8qに存在し、Elongin Cタンパクをコードしている。Elongin Cは、VHLおよびElongin BとともにVHL complexを形成し、HIFのユビキチン化を促している。*TCEB1* 変異例は常に8q LOHを伴っており、VHLの不活化とは完全に排他的に生じていた。両者を合わせると、240例中229例 (95%) にVHL complexの異常を認めた。*TCEB1* の変異はTyr79 (7例) およびAla100 (1例) の2か所のアミノ酸に対応する塩基の一塩基置換のみが見られた。これらのアミノ酸は、VHLとの結合部位付近に位置しており、変異によってVHLとの相互作用が失われるためにVHL complexの機能が喪失するものと考えられた。そこで、HEK293T細胞に野生型または変異型のElongin Cを発現させ、免疫沈降を行ったところ、野生型Elongin CはVHLとの複合体形成が確認されたものの、変異型Elongin CはVHLとの結合が阻害されていた。また、Hela細胞において、内因性に発現しているElongin Cをノックダウンしたうえで、変異型Elongin Cを発現させたところ、HIFの蓄積が観察された。これらの結果から、*TCEB1* の変異と対側アレルの欠失により、VHL complexが形成されず、HIFが蓄積して腎細胞癌が発生すると考えられた。

D. 考察

本研究により、VHL complex の機能喪失と HIF の蓄積に関する新しいメカニズムが明らかとなり、腎細胞癌の分子病態における VHL complex の重要性が一層強調される結果となった。VHL complex の異常は腎細胞癌の発生においてほぼ必須のイベントであることが分かり、HIF の蓄積という観点からは、*VHL* および *TCEB1* のどちらが変異しても同様の結果が生じることが示された。一方、*VHL* とは異なり *TCEB1* にはナンセンス変異やフレームシフト変異は1例も

見られなかった。このことから、Elongin Cの機能が完全に喪失してしまうことは、何らかの理由により腫瘍細胞にとって不利となることが推測された。変異型のElongin Cには、腫瘍細胞の生存に必須となる機能（例えば、まだ知られていない分子との相互作用）が残存しているのかどうか、さらなる検討が必要である。

#### E. 結論

VHLに異常を認めない腎細胞癌の一部に、TCEB1変異を認めた。VHLの不活化とTCEB1変異は完全に排他的に生じており、両者を合わせると95%の腎細胞癌にVHL complexの異常を認めた。TCEB1変異により、VHL complexの機能が喪失し、HIFが蓄積することが明らかとなった。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1. Yoshida K, Toki T, Okuno Y, Kanezaki R, Shiraishi Y, Sato-Otsubo A, Sanada M, Park MJ, Terui K, Suzuki H, Kon A, Nagata Y, Sato Y, Wang R, Shiba N, Chiba K, Tanaka H, Hama A, Muramatsu H, Hasegawa D, Nakamura K, Kanegane H, Tsukamoto K, Adachi S, Kawakami K, Kato K, Nishimura R, Izraeli S, Hayashi Y, Miyano S, Kojima S, Ito E, Ogawa S. The landscape of somatic mutations in Down syndrome-related myeloid disorders. *Nat Genet.* 2013
2. Yoshida K, Sanada M, Ogawa S. Deep sequencing in cancer research. *Jpn J Clin Oncol* 43(2):110-115. 2013
3. Shiraishi Y, Sato Y, Chiba K, Okuno Y, Nagata Y, Yoshida K, Shiba N, Hayashi Y, Kume H, Homma Y, Sanada M, Ogawa S, Miyano S. An empirical Bayesian framework for somatic mutation detection from cancer genome sequencing data. *Nucleic Acids Res* 41(4):e89. 2013
4. Sato Y, Yoshizato T, Shiraishi Y, Maekawa S, Okuno Y, Kamura T, Shimamura T, Sato-Otsubo A, Nagae G, Suzuki H, Nagata Y, Yoshida K, Kon A, Suzuki Y, Chiba K, Tanaka H, Niida A, Fujimoto A, Tsunoda T, Morikawa T, Maeda D, Kume H, Sugano S, Fukayama M, Aburatani H, Sanada M, Miyano S, Homma Y, Ogawa S. Integrated molecular analysis of clear-cell renal cell carcinoma. *Nat Genet.* 2013
5. Sakaguchi H, Okuno Y, Muramatsu H, Yoshida K, Shiraishi Y, Takahashi M, Kon A,

Sanada M, Chiba K, Tanaka H, Makishima H, Wang X, Xu Y, Doisaki S, Hama A, Nakanishi K, Takahashi Y, Yoshida N, Maciejewski JP, Miyano S, Ogawa S, Kojima S. Exome sequencing identifies secondary mutations of SETBP1 and JAK3 in juvenile myelomonocytic leukemia. *Nat Genet.* 2013

6. Saida S, Watanabe KI, Sato-Otsubo A, Terui K, Yoshida K, Okuno Y, Toki T, Wang R, Shiraishi Y, Miyano S, Kato I, Morishima T, Fujino H, Umeda K, Hiramatsu H, Adachi S, Ito E, Ogawa S, Ito M, Nakahata T, Heike T. Clonal selection in xenografted TAM recapitulates the evolutionary process of myeloid leukemia in Down syndrome. *Blood.* 2013

7. Nishimura R, Takita J, Sato-Otsubo A, Kato M, Koh K, Hanada R, Tanaka Y, Kato K, Maeda D, Fukayama M, Sanada M, Hayashi Y, Ogawa S. Characterization of genetic lesions in rhabdomyosarcoma using a high-density single nucleotide polymorphism array. *Cancer science.* 2013

8. Makishima H, Yoshida K, Nguyen N, Przychodzen B, Sanada M, Okuno Y, Ng KP, Gudmundsson KO, Vishwakarma BA, Jerez A, Gomez-Segui I, Takahashi M, Shiraishi Y, Nagata Y, Guinta K, Mori H, Sekeres MA, Chiba K, Tanaka H, Muramatsu H, Sakaguchi H, Paquette RL, McDevitt MA, Kojima S, Sauntharajah Y, Miyano S, Shih LY, Du Y, Ogawa S, Maciejewski JP. Somatic SETBP1 mutations in myeloid malignancies. *Nat Genet.* 2013

9. Kunishima S, Okuno Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Sanada M, Muramatsu H, Chiba K, Tanaka H, Miyazaki K, Sakai M, Ohtake M, Kobayashi R, Iguchi A, Niimi G, Otsu M, Takahashi Y, Miyano S, Saito H, Kojima S, Ogawa S. ACTN1 Mutations Cause Congenital Macrothrombocytopenia. *Am J Hum Genet* 92(3):431-438. 2013

10. Kon A, Shih LY, Minamino M, Sanada M, Shiraishi Y, Nagata Y, Yoshida K, Okuno Y, Bando M, Nakato R, Ishikawa S, Sato-Otsubo A, Nagae G, Nishimoto A, Haferlach C, Nowak D, Sato Y, Alpermann T, Nagasaki M, Shimamura T, Tanaka H, Chiba K, Yamamoto R, Yamaguchi T, Otsu M, Obara N, Sakata-Yanagimoto M, Nakamaki T, Ishiyama K, Nolte F, Hofmann WK, Miyawaki S, Chiba S, Mori H, Nakauchi H, Koefler HP, Aburatani H, Haferlach T, Shirahige K, Miyano S, Ogawa S. Recurrent mutations in multiple components of the cohesin complex in myeloid neoplasms. *Nat Genet.* 2013

## 学会発表

1. Yusuke Sato, Shigekatsu Maekawa, Yusuke Okuno, Yuichi Shiraishi, Aiko Sato, Genta Nagae, Teppei Shimamura, Yasunobu Nagata, Kenichi Yosida, Masashi Sanada, Haruki Kume, Hiroyuki Aburatani, Satoru Miyano, Yukio Homma, Seishi Ogawa. Integrative analysis of clear cell renal cell carcinoma, AACR 104nd Annual Meeting, 2013
2. Yusuke Sato, Shigekatsu Maekawa, Yusuke Okuno, Yuichi Shiraishi, Aiko Sato, Genta Nagae, Teppei Shimamura, Yasunobu Nagata, Kenichi Yosida, Masashi Sanada, Haruki Kume, Hiroyuki Aburatani, Satoru Miyano, Seishi Ogawa, Yukio Homma. Integrative analysis of clear cell renal cell carcinoma, 28th Annual EAU Congress, 2013
3. 佐藤悠佑、前川滋克、奥野友介、白石友一、佐藤亜以子、永江玄太、島村徹平、眞田昌、久米春喜、油谷浩幸、宮野悟、小川誠司、本間之夫. 淡明細胞型腎細胞癌における統合的ゲノム解析 第101回日本泌尿器科学会総会、2013
4. 佐藤悠佑、吉里哲一、白石友一、前川滋克、奥野友介、嘉村巧、永江玄太、菅野純夫、油谷浩幸、眞田昌、宮野悟、本間之夫、小川誠司. Integrated molecular analysis of clear cell renal cell carcinoma 第72回日本癌学会学術総会、2013

## H. 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。

難治性白血病を基礎とした多段階発癌機構の解明  
分担研究者 森下 和広 宮崎大学・医学部・教授

研究要旨

難治性急性骨髄性白血病(AML)の新規治療法の開発のため、網羅的遺伝子発現解析並びに統合的ゲノム解析を行い、白血病原因遺伝子の単離と分子標的遺伝子群の単離を行っている。とくに EVI1 高発現白血病は AML の10%を占め、かつ付随する monosomy 7 も原因不明な重要な難治性白血病である。今回この monosomy 7 の原因遺伝子をゲノム解析により単離し機能解析を行った。その結果 mono7 遺伝子産物は、CGRP 並びに、GM-CSFR 情報伝達系を負に制御する細胞内タンパク質である事が分かった。さらに EVI1 TG マウス由来幹細胞分画(HSC)に mono7 遺伝子 Knockdown(KD)させ、NOG マウス移植させると、それぞれの HSC を移植したマウスよりも寿命が遙かに短く白血病化した。このことから、EVI1 高発現と mono7 遺伝子 KD の組み合わせは難治性白血病の重要なステップである事がわかった。

A. 研究目的

難治性白血病はゲノム異常の蓄積が著しく、固形癌に近い複雑核型を示す。この難治性を凌駕する新規治療法の開発のためには、その原因となる遺伝子群を複数個同定する必要がある。我々は難治性急性骨髄性白血病に対する統合的ゲノム解析を行い、EVI1 高発現白血病に伴う 7 番染色体欠失に対して候補遺伝子群の単離を行なう。さらに、in vitro 並びに in vivo 実験により機能を解析し、白血病発症に及ぼす影響を明らかにし、その結果に基づいた疾患特異的診断治療法の開発につなげる。

B. 研究方法

染色体 3q26 並びに 7 番染色体異常を有する AML 患者検体 24 例、AML 細胞株 18 株を用いて SNP アレイ解析、網羅的遺伝子発現解析を行い、7 番染色体を中心としたゲノム解析、並びに遺伝子発現解析を行う。7 番染色体においてゲノム欠失領域から候補遺伝子として mono7 遺伝子を単離しており、その構造と情報伝達解析から GPCR 情報伝達系への関与を検討する。さらには、GM-CSF 情報伝達系への関与と細胞増殖能、造血幹細胞(HSC)を用いて knockdown(KD)並びに過剰発現による replating assay、遺伝子発現解析、ならびに機能解析を行う。さらに EVI1 TG マウスの作製、mono7 遺伝子欠損マウスを作製し、その掛け合わせによる白血病発症機構の解明を行う。EVI1TG マウスの HSC に mono7 遺伝子 KD を導入し、NOG 免疫不全マウスへの移植実験により白血病化の検討を進める。

(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(インフォームドコンセント)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適切に処理されている。

C. 研究結果

3q26 染色体異常に伴う EVI1 転写因子の発現亢進に加えて、monosomy7 の合併率が高く、どちらの異常があっても 5 年生存率が 10%を下回る難治性白血病である。Mono7 遺伝子発現は、7 番染色体異常を有する白血病細胞株、ならびに患者検体において発現低下が見られ、さらにこの発現低下には haploinsufficiency と共に、プロモーターメチル化等のエピゲノム異常が伴うことが分かった。さらにこの mono7 遺伝子は GPCR 情報伝達系を負に制御することが構造上で考えられるため、EVI1 高発現白血病においてその候補レセプターを網羅的遺伝子発現解析により探索し、Calcitonin receptor like receptor (CRLR)を同定した。さらに、このリガンドが CGRP であることも判り、mono7 遺伝子 KD により、CGRP 刺激による cAMP の上昇、下流の CREB リン酸化亢進が細胞増殖能の活性化に繋がることが示唆された。さらに mono7 KD 実験により、GM-CSF の細胞内タンパク質半減期が有意に延長し、GM-CSF 非依存的細胞増殖能を獲得した。In vivo 実験において EVI1 TG マウスを作製、同時に conditional mono7 遺伝子欠損マウスを作製した。EVI1TG マウス HSC に対して mono7 KD レンチウイルスを感染させ、NOG 免疫不全マウスに移植したところ、それぞれ別に移植したマウスよりも生存期間が有意に短縮し、白血病化したことから、EVI1 高発現と mono7 遺伝子発現低下の二つの組み合わせは相乗的に白血病発症に関わると考えられる。

D. 考察

EVI1 高発現に伴う monosomy7 のゲノム解析から候補がん抑制遺伝子候補として mono7 を同定した。これまでの結果から、EVI1 高発現により幹細胞維持、分化阻害などに影響するが、mono7 遺伝子異常は明らかに細胞増殖能の亢進が見られる。志賀立ってこの両者の異常の組み合わせは、所謂白血病発症の二段階説にマッチしており、確証を得るためにはさらなる検討が必要と考えられる。

## E. 結論

EV11 難治性白血病に加わる monosomy7 の原因遺伝子探索とその機能解析を行った。EV11 そのものの異常は白血病幹細胞維持に重要な役割を有し、細胞増殖には余り影響がないが、monosomy 7 が加わることで、細胞増殖に大きな役割を有することが判り、それが難治性を示す大きな原因となることが示唆された。今後この機構をさらに検討し、治療対策へと繋げる必要がある。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Nakahata S, Ichikawa T, Maneesaay P, Saito Y, Nagai K, Tamura T, Manachai N, Yamakawa N, Hamasaki M, Kitabayashi I, Arai Y, Kanai Y, Taki T, Abe T, Kiyonari H, Shimoda K, Ohshima K, Horii A, Shima H, Taniwaki M, Yamaguchi R, Morishita K.: Loss of NDRG2 expression activates PI3K-AKT signalling via PTEN phosphorylation in ATLL and other cancers *Nature Comm.* 2014 5:3393.
- 2) Kai H, Akamatsu E, Torii E, Ko-dama H, Yukizaki C, Akagi I, Ino H, Sakakibara Y, Suiko M, Yamamoto I, Okayama A, Morishita K, Kataoka H, Matsuno K.: Identification of a bioactive compound against adult T-cell leukemia from bitter melon seeds. *Plants* 2014 3:18-26.
- 3) Yamamura A, Miura K, Karasawa H, Morishita K, Abe K, Mizuguchi Y, Saiki Y, Fukushige S, Kaneko N, Sase T, Nagase H, Sunamura M, Motoi F, Egawa S, Shibata C, Unno M, Sasaki I, Horii A.: Suppressed expression of NDRG2 correlates with poor prognosis in pancreatic cancer. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013 441:102-7.
- 4) Ikebe E, Kawaguchi A, Tezuka K, Taguchi S, Hirose S, Matsumoto T, Mitsui T, Senba K, Nishizono A, Hori M, Hasegawa H, Yamada Y, Ueno T, Tanaka Y, Sawa H, Hall W, Minami Y, Jeang KT, Ogata M, Morishita K, Hasegawa H, Fujisawa J, Iha H.: Oral administration of an HSP90 inhibitor, 17-DMAG, intervenes tumor-cell infiltration into multiple organs and improves survival period for ATL model mice. *Blood Cancer J.* 2013 3:e132.
- 5) Sugie S, Mukai S, Tsukino H, Toda Y, Yamauchi T, Nishikata I, Kuroda Y, Morishita K, Kamoto T.: Increased plasma caveolin-1 levels are associated with progression of prostate cancer among Japanese men. *Anticancer Res.* 2013 33:1893-7.
- 6) Yamasaki M, Mine Y, Nishimura M, Fujita S, Sakakibara Y, Suiko M, Morishita K, Nishiyama K.:

Genistein induces apoptotic cell death associated with inhibition of the NF- $\kappa$ B pathway in adult T-cell leukemia cells. *Cell Biol Int.* 2013 37:742-7.

- 7) Saito Y, Kaneda K, Suekane A, Ichihara E, Nakahata S, Yamakawa N, Nagai K, Mizuno N, Kogawa K, Miura I, Itoh H, Morishita K.: Maintenance of the hematopoietic stem cell pool in bone marrow niches by EV11-regulated GPR56. *Leukemia.* 2013 27:1637-49.

### 2. 学会発表

- 1) Kaneda K, Morishita K.: Integrin A6 as a special marker of refractory leukemia is important for maintaining of leukemia stem cells. The 11<sup>th</sup> Stem Cell Research Symposium. (第 11 回幹細胞シンポジウム) 文京区. 2013.5.17
- 2) Nakahata S, Morishita K.: 16<sup>th</sup> International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses. CANADA (Montreal). 2013.6.26-30
- 3) 市川朝永、中畑新吾、森下和広：がん抑制遺伝子 NDRG2 による HTLV-1/Tax 誘導性 NF $\kappa$ B 活性抑制機構の解析. 第 34 回日本炎症・再生医学会. 京都. 2013.7.2
- 4) 市川朝永、中畑新吾、藤井雅寛、伊波英克、森下和広：NDRG2 は PP2A リクルーターとして PTEN 及び NIK 活性調節に関わる. 第 6 回 HTLV-1 研究会・シンポジウム. 港区. 2013.8.25
- 5) 中武彩子、小林行治、西片一朗、中畑新吾、岩永正子、相良康子、北中明、天野正宏、前田宏一、末岡榮三朗、瀬戸口充、岡山昭彦、宇都宮典、下田和哉、渡邊俊樹、森下和広：血中可溶性 CADM1/TSLC1 測定による ATL 診断法の開発. 第 6 回 HTLV-1 研究会・シンポジウム. 港区. 2013.8.25
- 6) 西片一朗、市川朝永、中畑新吾、藤井雅寛、伊波英克、白神俊幸、田中勇悦、森下和広：ATL 細胞における CADM1 高発現は HTLV-1 Tax を含む NF- $\kappa$ B 活性化に依存する. 第 6 回 HTLV-1 研究会・シンポジウム. 港区. 2013.8.24-25 (ポスター)
- 7) 市川朝永、田村知丈、中畑新吾、迫田隅男、森下和広：がん抑制遺伝子 NDRG2 欠損マウスによる 4-NQO 誘導性口腔がん発症機構の解析. 第 86 回日本生化学会大会. 横浜. 2013.9.11
- 8) 市川朝永、田村知丈、中畑新吾、迫田隅男、森下和広：がん抑制遺伝子 NDRG2 欠損マウスによる 4-NQO 誘導性口腔がん発症機構の解析. 第 86 回日本生化学会大会. 横浜. 2013.9.11 (ポスター)
- 9) 兼田(中島)加珠子、井川香織、太田智美、岡本朝久、帖佐悦男、迫田隅男、森下和広：MEL/1PR DM16 による骨分化制御機構の解明. 第 86 回日本生化学会大会. 横浜. 2013.9.12 (ポスター)
- 10) Nakahata S, Ichikawa T, Saito Y, Arai Y, Taki T, Taniwaki M, Morishita K : NDRG2 inactivation in cancer cells leads to activation of the P13 K/AKT pathway via sustained phosphorylation of PTEN. 72th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. 横浜. 2013.10.3 (ポスター)

中畑新吾、市川朝永、齋藤祐介、新井康仁、滝智彦、谷脇雅史、森下和広：癌細胞における DNRG2 の不活性化は PTEN の恒常的なリン酸化を促し、P13/AKT 経路の活性化を引き起こす。第 72 回日本癌学会学術総会。横浜。2013.10.3 (ポスター)

- 11) Ichikawa T, Nakahata S, Tamura T, Sakoda S, Morishita K : Molecular mechanisms of 4-nitroquinoline-1-oxide (4-NQO)-induced oral carcinogenesis in NDRG2-deficient mice. 72th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. 横浜 2013.10.5

市川朝永、中畑新吾、田村知丈、迫田隅男、森下和広：がん抑制遺伝子 NDRG2 欠損マウスにおける 4-NQO 誘導性口腔がん発症機構の解析。第 72 回日本癌学会学術総会。横浜。2013.10.5

- 12) Nagai K, Nakahata S, Ichikawa T, Meda K, Utsunomiya A, Kanai Y, Sueoka E, Morishita K : DNA methylation profiles of various types of ATLL associated with development of ATLL. 72th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. 横浜。2013.10.5 (ポスター)

長井健太郎、中畑新吾、市川朝永、前田宏一、宇都宮典、金井弥栄、末岡榮三朗、森下和広：ATLL の DNA メチル化は ATLL の発症に関連する。第 72 回日本癌学会学術総会。横浜。2013.10.5 (ポスター)

- 13) Kaneda K, Suekane A, Saito Y, Yamakawa N, Kurosawa J, Morishita K : Investigation of therapeutic efficacy of neutralizing antibody of integrin for AML. 72th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. 横浜。2013.10.5 (ポスター)

兼田(中島)加珠子、末金彰、齋藤祐介、山川哲生、黒澤仁、森下和広：AML に対するインテグリン中和抗体の治療効果に関する検討。第 72 回日本癌学会学術総会。横浜。2013.10.5 (ポスター)

- 14) Yamamoto H, Yokoyama K, Lu J, Oba S, Kawamura T, Yoshimi A, Morishita K, Kurokawa M, Koutani A : Identification of miRNA targeting Evi 1. 第 75 回日本血液学会学術集会。札幌。2013.10. (ポスター)

- 15) Kaneda K, Suekane A, Yamakawa N, Saito Y, Morishita K : Survival and drug resistance of LS-Cs Cell by integrin alpha 6 in EVI1<sup>high</sup> AML. 第 75 回日本血液学会学術集会。札幌。2013.10. (ポスター)

- 16) Nakahata S, Ichikawa T, Saito Y, Arai Y, Taki T, Taniwaki M, Morishita K. : Down-regulation of NDRG2 induces activation of the P13K pathway through PTEN inactivation in ATLL. 第 75 回日本血液学会学術集会。札幌。2013.10. (ポスター)

- 17) 兼田(中島)加珠子、末金彰、齋藤祐介、森下和広：GPR56 は白血病幹細胞の新規治療標的である。第 36 回日本分子生物学会年会。神戸。2013.12.3 (ポスター)

- 18) 兼田(中島)加珠子、井川加織、太田智美、黒木修司、関本朝久、帖佐悦男、迫田隅男、森下和広：骨軟骨分化制御における MEL1/PRDM16 の機能解析。第 36 回日本分子生物学会年会。神戸。2013.12.3 (ポスター)

- 19) 伊波英克、池辺詠美、川口晶、手塚健太、田口慎也、廣瀬仁志、西園晃、堀光雄、長谷川寛雄、山田恭暉、上野孝治、田中勇悦、澤洋文、Hall William W、南康文、Jeang Kuan-Teh、緒方正雄、森下和広、長谷川秀樹、藤澤順一：Oral administration of an HSP90 inhibitor, 17-DMAG, intervenes tumor-cell infiltration into multiple organs and improves survival period for ATLL model mice. 第 36 回日本分子生物学会年会。神戸。2013.12.5 (ポスター)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

## 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

胃がん検体における統合ゲノム解析の結果、新規代謝関連がん遺伝子として GLO1 遺伝子を同定した。メタボローム解析の結果から、がん細胞において GLO1 遺伝子は解糖系・ペントースリン酸経路・TCA 回路に影響を与えることが分かり、新たながん代謝標的分子候補と考えられる。EGFR/KRAS/ALK 異常全て陰性症例の解析から新たに EZR-ROS1 融合遺伝子の同定に成功した。EZR-ROS1 融合遺伝子はがん遺伝子としての能力を有し、それは低分子 ROS1 阻害剤によって抑制された。更に ROS1 融合遺伝子による世界で初めてのモデル動物の作製にも成功した。低分化胃がん検体における RNA シークエンス解析を行い、治療標的の可能性のあるキナーゼ融合遺伝子を複数同定した。成人 T 細胞性リンパ腫 10 症例について、全ゲノム解読によるゲノム異常探索を進め、HTLV 遺伝子の挿入部位等について検索を行った。

### 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、新型シーケ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網羅的な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) 胃がんにおける統合的ゲノム解析に関する研究

163 例の胃がん臨床検体を用いて、全ゲノムにおけるコピー数異常を検出する。同じ検体について遺伝子発現解析を行ない、ゲノムコピー数変化と遺伝子発現量の関連を調べ、標的となる遺伝子を絞り込む。更に細胞株を用いて、候補遺伝子の過剰発現やノックダウン実験、動物移植実験を行い、機能的スクリーニングから新たながん遺伝子の同定を行なう。更に得られた遺伝子の機能推定に関連してメタボローム解析も行った。

#### 2) 肺がん・胃がんにおける新規融合遺伝子探索と臨床応用に関する研究

難治固形がんである進行肺がん、低分化胃がん検体から RNA を抽出し、高速シーケンサーを用いて全トランスクリプトーム解読を行なう。更に当研究室で独自に開発し、すでに KIF5B-RET 融合遺伝子同定に実績のあるアルゴリズムを用いて、これらのがんにおける新規融合遺伝子の同定

を行なう。同定した遺伝子については RTPCR による確認後、NIH3T3 細胞へ導入し、軟寒天コーンアッセイや免疫不全動物への移植実験、モデル動物作製によってがん遺伝子としての活性について検討した。更に未承認薬を含めた阻害剤を用いた増殖抑制実験を施行し、新たな分子標的治療への応用について検討した。

#### 3) 成人 T 細胞性リンパ腫におけるゲノム異常の探索に関する研究

国立がん研究センターにて治療された成人 T 細胞性リンパ腫について、全ゲノム解読による体細胞ゲノム異常探索を進めた。

#### （倫理面への配慮）

本研究は疫学研究的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な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) 胃がんにおける統合的ゲノム解析

163 例の胃がん検体におけるコピー数解析の結果 ERBB2 に続いて増幅頻度の多い 6p21 領域に焦点を絞り、遺伝子発現、機能解析等から 6 つの遺伝子まで絞り込む事ができた。中でも GLO1 遺伝子は最も強い造腫瘍能を示し、また近傍の遺伝子発現増加と協調的な作用を示した。メタボローム解析の結果から、がん細胞において GLO1 遺伝子は解糖系・ペントースリン酸経路・TCA 回路に影響を与えることが分かった。

### 2) 肺がん・胃がんにおける新規融合遺伝子探索

これまでの国立がん研究センターの肺がん症例の検討から EGFR/KRAS 変異, ALK 融合遺伝子はお互い相互排他的であることが判明している。更に新たな融合遺伝子探索を目指し、既知のドライバー異常を持たない症例を濃縮し、RNA シークエンス解析を施行した。7 例の EGFR/KRAS/ALK 異常全て陰性症例の解析から EZR-ROS1 という新規融合遺伝子の同定に成功した。EZR-ROS1 融合遺伝子は NIH3T3 細胞に導入することで軟寒天コロニー形成、免疫不全動物皮下移植での腫瘍形成を示し、がん遺伝子としての能力を有し、これらの形質は低分子 ROS1 阻害剤によって抑制された。更に肺がんの発生への寄与について検討するために、肺胞上皮特異的プロモーターの発現制御下で EZR-ROS1 遺伝子を発現するトランスジェニックマウスを作製した所、無数の肺腺がんの発生を認め、ROS1 融合遺伝子による世界で初めてのモデル動物の作製にも成功した。

低分化胃がん検体 30 症例について同様に RNA シークエンス解析を行い、治療標的の可能性があるキナーゼ融合遺伝子を複数同定した。

### 3) 成人 T 細胞性リンパ腫におけるゲノム異常探索

国立がん研究センターにて治療された成人 T 細胞性リンパ腫 10 症例について、全ゲノム解読によるゲノム異常探索を進め、HTLV 遺伝子の挿入部位や新規突然変異について検索を行った。

## D. 考察

### 1) 難治がん臨床検体における新たなゲノム異常・分子マーカー探索

GLO1 遺伝子は解糖系の有害な副産物であるメチルグルコサールの分解に必須であり、GLO1 の活性上昇はがん細胞における特徴的な代謝形式として知られるワールブルグ効果の必要条件であると考えられる。低分化胃がんについては未だ有効な治療法がなく、本研究で同定した GLO1 遺伝子は、代謝経路を標的とした有望な治療標的となりうる可能性がある。肺がんで新たに同定した EZR-ROS1 融合遺伝子は、低分子 ROS1 阻害剤に対する反応が観察されることから、分子治療の標的として有望であり、分子診断による肺がん個別化医療への貢献が期待される。

### 2) 高速シーケンサー技術を導入したがんゲノム

## 解析

ATL は本邦で重要な疾患であり、ゲノム異常の全体像を解析することで、発症機構や治療法開発に結びつく可能性がある。本研究では、新型シーケンサー等の新技术を積極的に導入し、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、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して、症例の集積並びに解析を進めた。これまでの解析の結果、胃がん並びに肺がんにおいて治療標的となりうるゲノム異常やバイオマーカー候補が同定できた。ATL は本邦で重要な疾患であり、ゲノム異常の全体像を解析することで、発症機構や治療法開発に結びつく可能性がある。

## E. 結論

肺がん、胃がんといった難治がんにおける包括的なコピー数解析や RNA シークエンス解析によって、新たな治療標的を含めて、その分子病態の解明に貢献できた。ATL は本邦で重要なウイルス関連腫瘍であり、ゲノム異常の全体像から新たな治療法開発のシーズとなるような分子の同定が期待される。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- Hosoda F, Arai Y, Okada N, Shimizu H, Miyamoto M, Kitagawa N, Katai H, Taniguchi H, Yanagihara K, Imoto I, Inazawa J, Ohki M, **Shibata T**. Integrated Genomic and Functional Analyses Reveal Glyoxalase I as a Novel Metabolic Oncogene GLO1 in Human Gastric Cancer. *Oncogene*, 2014, in press.
- Yoshida A, Tsuta K, Wakai S, Arai Y, Asamura H, **Shibata T**, Furuta K, Kohno T, Kushima R. Immunohistochemical detection of ROS1 is useful for identifying ROS1 rearrangements in lung cancers. *Mod Pathol*, 2013, in press.
- Iwakawa R, Takenaka M, Kohno T, Shimada Y, Totoki Y, **Shibata T**, Tsuta K, Nishikawa R, Noguchi M, Sato-Otsubo A, Ogawa S, Yokota J. Genome-wide Identification of Genes with Amplification and/or Fusion in Small Cell Lung Cancer. *Genes, Chromosome and Cancer*, 2013, 52:802-16.
- Suzuki T, **Shibata T**, Takaya K, Shiraishi K, Kohno T, Kunitoh H, Tsuta K, Furuta K, Goto K, Hosoda F, Sakamoto H, Motohashi H, Yamamoto M. Regulatory Nexus of Synthesis and Degradation Deciphers Cellular Nrf2 Expression Levels. *Molecular and Cellular Biology*, 2013, 33:2402-12.
- Suzuki M, Makinoshima H, Matsumoto S, Suzuki A, Mimaki S, Matsushima K, Yoh K, Goto K, Suzuki Y, Ishii G, Ochiai A, Tsuta K, **Shibata T**, Kohno T, Esumi H, Tsuchihara K. Identification of a lung adenocarcinoma cell line with CCDC6-RET fusion gene and the effect of RET inhibitors in vitro and in vivo. *Cancer Sci*, 2013, 104:896-903.

- 6) Kitagawa N, Ojima H, Shirakihara T, Shimizu H, Kokubu A, Urushidate T, Totoki Y, Kosuge T, Miyagawa S, **Shibata T**. Downregulation of the microRNA biogenesis components and its association with poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci*, 2013, 104:543-51.
- 7) Gailhouste L, Gomez-Santos L, Kitagawa N, Kawaharada K, Thirion M, Kosaka N, Takahashi R, **Shibata T**, Miyajima A, Ochiya T. MiR-148a plays a pivotal role in the liver by promoting the hepatospecific phenotype and suppressing the invasiveness of transformed cells. *Hepatology*, 2013, 58:1153-65.
- 8) Arai Y, Totoki Y, Takahashi H, Nakamura H, Hama N, Kohno T, Tsuta K, Yoshida A, Asamura H, Mutoh M, Hosoda F, Tsuda H, **Shibata T**. Mouse Model for ROS1-Rearranged Lung Cancer. *PLoS One*. 2013;8(2):e56010.
- 9) Yoshida A, Kohno T, Tsuta K, Wakai S, Shimada Y, Arai Y, Asamura H, Furuta K, **Shibata T**, Tsuda H. ROS1-Rearranged Lung Cancer: Clinicopathologic and Molecular Study of 15 Surgical Cases. *Am J Surg Pathol*. 2013, 37:554-62.

## 2. 学会発表

- 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 稲澤譲治（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

高精度ゲノム一次構造解析、エピゲノム解析、網羅的発現解析とそれらの応用技術を用いて、増殖、浸潤、転移、がん肝細胞性、さらに、上皮間葉転換（EMT）などの悪性度と密接に関わるがん特異的オミックス異常を明らかにする。特に悪性度の高い小児神経芽腫、甲状腺未分化がん、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、がん抑制性マイクロRNAを含む新規がん関連遺伝子を同定し、がん悪性度診断のバイオマーカーや治療分子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し、がん個性化医療の実現に資するものとする。

（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

高精度ゲノム一次構造解析、エピゲノム解析、網羅的発現解析とそれらの応用技術に加えて、高スループットmiRNA機能アッセイ法を確立し、難治がんの統合的ゲノム・エピゲノム解析を実施することで、がん抑制性マイクロRNA（TS-miRNA）の複数を同定した。具体的には、新規TS-miRNAとして、肝がんのmiR-124, miR-203, miR-497, miR-195、子宮体がんのmiR-152、口腔癌のmiR-218などを同定した。また、400種類のmiRNAライブラリーを用いた機能アッセイより、EMT抑制性miRNAとしてmiR-655を同定した。さらに、がん関連のストレス応答性転写因子NRF2を標的とする4種のmiRNA（miR-507, -634, -450a, -129-5p）を

同定した。それらの中で、miR-507 はNRF2関連がん化パスウェイを制御し、がん抑制に関わることを明らかにした。これらマイクロRNAは予後予測バイオマーカーやがん治療核酸薬としての応用が期待される。また、がん抑制遺伝子候補としてオートファジー関連分子LC3Av1を明らかにした。

#### 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

統合的ゲノム・エピゲノム解析と高スループット miRNA 機能アッセイにより、種々の新規がん抑制マイクロ RNA 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. Uno M, Saitoh Y, Mochida K, Tsuruyama E, Kiyono T, Imoto I, Inazawa J, Yuasa Y, Kubota T, Yamaoka S: NF- $\kappa$ B Inducing Kinase, a Central Signaling Component of the Non-Canonical Pathway of NF- $\kappa$ B, Contributes to Ovarian Cancer Progression. PLoS One. 9:e88347. 2014

2. Takemura K, Kawachi H, Eishi Y, Kitagaki K, Negi M, Kobayashi M, Uchida K, Inoue J, Inazawa J, Kawano T, Board PG:  $\gamma$ -Glutamylcyclotransferase as a novel immunohistochemical biomarker for the malignancy of esophageal squamous tumors. Hum Pathol. 45:331-41. 2014
3. Dobashi Y, Sato E, Oda Y, Inazawa J, Ooi A: Significance of Akt activation and AKT gene increases in soft tissue tumors. Hum Pathol. 45:127-36. 2014
4. Yamamoto S, Inoue J, Kawano T, Kozaki K, Omura K, Inazawa J: The impact of miRNA-based molecular diagnostics and treatment of NRF2-stabilized tumors. Mol Cancer Res. 12:58-68. 2014
5. Low SK, Takahashi A, Ashikawa K, Inazawa J, Miki Y, Kubo M, Nakamura Y, Katagiri T: Genome-wide association study of breast cancer in the Japanese population. PLoS One. 8:e76463. 2013
6. Yamamoto Y, Konishi H, Ichikawa D, Arita T, Shoda K, Komatsu S, Shiozaki A, Ikoma H, Fujiwara H, Okamoto K, Ochiai T, Inoue J, Inazawa J, Otsuji E: Significance of GSTP1 for predicting the prognosis and chemotherapeutic efficacy in esophageal squamous cell carcinoma. Oncol Rep. 30:1687-94. 2013
7. Harazono Y, Muramatsu T, Endo H, Uzawa N, Kawano T, Harada K, Inazawa J, Kozaki K: miR-655 is an EMT-suppressive microRNA targeting ZEB1 and TGFBR2. PLoS One. 8:e62757. 2013
8. Furuta M, Kozaki K, Tanimoto K, Tanaka S, Arii S, Shimamura T, Niida A, Miyano S,

Inazawa J: The tumor-suppressive miR-497-195 cluster targets multiple cell-cycle regulators in hepatocellular carcinoma. PLoS One. 8:e60155. 2013

2. 学会発表

1. 永田啓明、小崎健一、谷本幸介、藤原直人、井元清哉、市川大輔、宮野悟、河野辰幸、大辻吾吾、稲澤譲治：食道扁平上皮癌におけるリンパ節転移予測マーカー同定を目指した網羅的 DNA メチル化探索. 第 72 回日本癌学会学術総会. パシフィコ横浜. 神奈川. 2013 年 10 月 3 日
2. 岩館怜子、井上純、青木大輔、稲澤譲治：オートファジー障害を持つ癌細胞における化合物スクリーニング. 第 72 回日本癌学会学術総会. パシフィコ横浜. 神奈川. 2013 年 10 月 3 日
3. 山本信祐、井上純、河野辰幸、小崎健一、小村健、稲澤譲治：NRF2 活性化癌に対する MicroRNA を基盤とした診断・治療. 第 72 回日本癌学会学術総会. パシフィコ横浜. 神奈川. 2013 年 10 月 4 日
4. Michelle Nuylan、井上純、河野辰幸、稲澤譲治：食道癌における LAPTM5 遺伝子の発現低下. 第 72 回日本癌学会学術総会. パシフィコ横浜. 神奈川. 2013 年 10 月 4 日
5. 山本正樹、西村純一、林深、大屋敷一馬、安藤潔、野地秀義、北村邦朗、衛藤徹也、安藤寿彦、増子正義、七島勉、柴山浩彦、長谷昌知、稲澤譲治、木下タロウ、金倉譲：Inherent resistance to eculizumab in PNH. 第 75 回日本血液学会学術総会. さっぽろ芸文館北海道 2013 年 10 月 13 日
6. 森田圭一、松川祥、原田浩之、島本裕彰、富岡寛文、田中香衣、林深、小崎健一、

稲澤譲治、小村健：口腔扁平上皮癌患者のゲノム構造異常解析による治療抵抗性予測. 第 51 回日本癌治療学会学術集会. 国立京都国際会館. 京都. 2013 年 10 月 24 日

7. Daniela Tiaki Uehara、林深、井本逸勢、蒔田芳男、羽田明、稲澤譲治：SNP arrays analysis of 432 patients with intellectual disability and multiple congenital anomalies of unknown etiology. 日本人類遺伝学会第 58 回大会. 江陽グランドホテル. 宮城. 2013 年 11 月 22 日
8. 林深、岡本伸彦、高梨潤一、稲澤譲治：小脳脳幹部低形成(MICPCH)の原因となる多彩な病態の探索. 日本人類遺伝学会第 58 回大会. 江陽グランドホテル. 宮城. 2013 年 11 月 23 日

(国内：ポスター)

1. 森田圭一、松川祥、原田浩之、中島雄介、島本裕彰、富岡寛文、田中香衣、林深、小崎健一、稲澤譲治、小村健：口腔扁平上皮癌患者のゲノム構造異常解析による治療抵抗性予測. 第 37 回日本頭頸部癌学会. 京王プラザホテル. 東京. 2013 年 6 月 14 日
2. 土橋洋、小田義直、稲澤譲治、大井章史：骨軟部腫瘍における Akt の活性化と遺伝子増加の意義. 第 72 回日本癌学会学術総会. パシフィコ横浜. 神奈川. 2013 年 10 月 3 日
3. 村松智輝、小崎健一、井元清哉、山口類、宮野悟、稲澤譲治：口腔がん細胞株に認められた 19 番染色体の増幅領域に座位する遺伝子は、Rho シグナル経路を介して転移に寄与している可能性がある. 第 72 回日本癌学会学術総会. パシフィコ横浜. 神奈川. 2013 年 10 月 3 日

- |  |  |
|--|--|
| <p>4. 藤原直人、井上純、河野辰幸、小崎健一、<br/><u>稲澤 譲治</u>：複数癌腫における、<br/>MicroRNA-634 による細胞死誘導機構。<br/>第 72 回日本癌学会学術総会。パシフィコ<br/>横浜。神奈川県。2013 年 10 月 5 日</p> <p>5. 森田圭一、谷本幸介、林深、小崎健一、<br/><u>稲澤 譲治</u>、小村健：次世代シーケンサー<br/>を用いた Gorlin 症候群患者における<br/>hedgehog pathway のゲノム解析。第 58 回<br/>日本口腔外科学会学術総会。福岡国際会<br/>議場・マリンメッセ福岡。福岡。2013 年<br/>10 月 12 日</p> <p>6. 森田圭一、谷本幸介、林深、小崎健一、<br/><u>稲澤 譲治</u>、小村健：次世代シーケンサー<br/>を用いた Gorlin 症候群患者における<br/>hedgehog pathway のゲノム解析。日本人<br/>類遺伝学会第 58 回大会。江陽グランドホ<br/>テル。宮城。2013 年 11 月 22 日</p> | <p>1. 2013/11/27 特許第 2253720 号；発明者、<br/>稲澤譲治、井本逸勢、小松周平、小崎健<br/>一、津田均；特許名、食道癌の検出方法<br/>及び抑制方法；2010/3/25 出願番号<br/>10157735.1；出願人、東京医科歯科大学、<br/>富士フイルム株式会社；特許公開<br/>EP2253720</p> <p>2. 2013/7/17 ZL200980130226.0；発明者、<br/>稲澤譲治、井本逸勢、林深、会津善紀；<br/>特許名、先天性異常症の染色体欠失の検<br/>出方法；2009/7/30 出願番号<br/>PCT/JP2009/063900；出願人、東京医科歯<br/>科大学、株式会社ビー・エム・エル、富<br/>士フイルム株式会社；特許公開<br/>WO2010/013842</p> <p>2. 実用新案登録</p> <p>3. その他</p> |
|--|--|

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

(国内)

1. 2013/6/14 特許第 5288456 号；発明者、稲澤譲治、井本逸勢、中村恵理奈、津田均；特許名、口腔扁平上皮癌の検出方法；2008/8/8 特願 2008-205138；出願人、東京医科歯科大学、富士フイルム株式会社；特許公開 2010-035525
2. 2013/8/2 特許第 5331404 号；発明者、稲澤譲治、井本逸勢、林深、会津善紀；特許名、先天性異常症の染色体欠失の検出方法；2008/8/1 特願 2008-199541；出願人、東京医科歯科大学、株式会社ビー・エム・エル、富士フイルム株式会社；特許公開 2010-035447

(海外)

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 雑誌

- 1) Mizukami T, Shiraishi K, Shimada Y, Ogiwara H, Tsuta K, Ichikawa H, Sakamoto H, Kato M, Shibata T, Nakano T, Kohno T. Molecular mechanisms underlying oncogenic RET fusion in lung adenocarcinoma. *J Thoracic Oncol* 2014, 9(5):622-630.
- 2) Nakaoku T, Tsuta K, Ichikawa H, Shiraishi K, Sakamoto H, Enari M, Furuta K, Shimada Y, Ogiwara H, Watanabe SI, Nokihara H, Yasuda K, Hiramoto M, Nammo T, Ishigame T, Schetter AJ, Okayama H, Harris CC, Kim YH, Mishima M, Yokota J, Yoshida T, Kohno T. Druggable Oncogene Fusions in Invasive Mucinous Lung Adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2014, in press.
- 3) Romero OA, Torres-Diz M, Pros E, Savola S, Gomez A, Moran S, Saez C, Iwakawa R, Villanueva A, Montuenga LM, Kohno T, Yokota J, Sanchez-Céspedes M. MAX inactivation in small cell lung cancer disrupts MYC-SWI/SNF programs and is synthetic lethal with BRG1. *Cancer Discov* 2014;4:292-303.
- 4) Kohno T, Tsuta K, Tsuchihara K, Nakaoku T, Yoh K, Goto K. RET fusion gene: translation to personalized lung cancer therapy. *Cancer Sci* 2013;104:1396-400.
- 5) Oike T, Ogiwara H, Tominaga Y, Ito K, Ando O, Tsuta K, Mizukami T, Shimada Y, Isomura H, Komachi M, Furuta K, Watanabe S, Nakano T, Yokota J, Kohno T. A synthetic lethality-based strategy to treat cancers harboring a genetic deficiency in the chromatin remodeling factor BRG1. *Cancer Res* 2013;73:5508-18.
- 6) Akagi I, Okayama H, Schetter AJ, Robles AI, Kohno T, Bowman ED, Kazandjian D, Welsh JA, Oue N, Saito M, Miyashita M, Uchida E, Takizawa T, Takenoshita S, Skaug V, Mollerup S, Haugen A, Yokota J, Harris CC. Combination of protein coding and noncoding gene expression as a robust prognostic classifier in stage I lung adenocarcinoma. *Cancer Res* 2013;73:3821-32.
- 7) Iwakawa R, Takenaka M, Kohno T, Shimada Y, Totoki Y, Shibata T, Tsuta K, Nishikawa R, Noguchi M, Sato-Otsubo A, Ogawa S, Yokota J. Genome-wide identification of genes with amplification and/or fusion in small cell lung cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 2013;52:802-16.
- 8) Yoshida A, Kohno T, Tsuta K, Wakai S, Shimada Y, Arai Y, Asamura H, Furuta K, Shibata T, Tsuda H. ROS1-Rearranged Lung Cancer: Clinicopathologic and Molecular Study of 15 Surgical Cases. *Am J Surg Pathol* 2013;37:554-62.
- 9) Otsubo C, Otomo R, Miyazaki M, Matsushima-Hibiya Y, Kohno T, Iwakawa R, Takeshita F, Okayama H, Ichikawa H, Saya H, Kiyono T, Ochiya T, Tashiro F, Nakagama H, Yokota J, Enari M. TSPAN2 Is Involved in Cell Invasion and Motility during Lung Cancer Progression. *Cell Rep* 2014 Apr 9. [Epub ahead of print]
- 10) Ogata-Kawata H, Izumiya M, Kurioka D, Honma Y, Yamada Y, Furuta K, Gunji T, Ohta H, Okamoto H, Sonoda H, Watanabe M, Nakagama H, Yokota J, Kohno T, Tsuchiya N. Circulating Exosomal microRNAs as Biomarkers of Colon Cancer. *PLoS One* 2014;9:e92921.
- 11) Ragin C, Obikoya-Malomo M, Kim S, Chen Z, Flores-Obando R, Gibbs D, Koriyama C, Aguayo F, Koshiol J, Caporaso NE, Carpagnano GE, Ciotti M, Dosaka-Akita H, Fukayama M, Goto A, Spandidos DA, Gorgoulis V, Heideman DA, van Boerdonk RA, Hiroshima K, Iwakawa R, Kastrinakis NG, Kinoshita I, Akiba S, Landi MT, Eugene Liu H, Wang JL, Mehra R, Khuri FR, Lim WT, Owonikoko TK, Ramalingam S, Sarchianaki E, Syrjanen K, Tsao MS, Sykes J, Hee SW, Yokota J, Zaravinos A, Taioli E. HPV-associated lung cancers: an international pooled analysis. *Carcinogenesis* 2014 Feb 26. [Epub ahead of print]
- 12) Murata Y, Minami Y, Iwakawa R, Yokota J, Usui S, Tsuta K, Shiraishi K, Sakashita S, Satomi K, Iijima T, Noguchi M. ECT2 amplification and overexpression as a new prognostic biomarker for early-stage lung adenocarcinoma. *Cancer Sci* 2014;105:490-7.
- 13) Oike T, Ogiwara H, Nakano T, Yokota J, Kohno T. Inactivating mutations in SWI/SNF chromatin remodeling genes in human cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43:849-55.
- 14) Ohata H, Miyazaki M, Otomo R, Matsushima-Hibiya Y, Otsubo C, Nagase T, Arakawa H, Yokota J, Nakagama H, Taya Y, Enari M. NuMA Is Required for the Selective Induction of p53-Target Genes. *Mol Cell Biol* 2013;33:2447-57.
- 15) Ui A, Ogiwara H, Nakajima S, Kanno S, Watanabe R, Harata M, Okayama H, Harris CC, Yokota J, Yasui A, Kohno T. Possible involvement of LKB1-AMPK signaling in non-homologous end joining. *Oncogene* 2014;33:1640-8.
- 16) Akca H, Demiray A, Yaren A, Bir F, Koseler A, Iwakawa R, Bagci G, Yokota J. Utility of serum DNA and pyrosequencing for the detection of EGFR mutations in non-small cell lung cancer. *Cancer Genet*

2013;206:73-80.

- 17) Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson A, Geisinger K, Yatabe Y, Ishikawa Y, Wistuba I, Flieder DB, Franklin W, Gazdar A, Hasleton PS, Henderson DW, Kerr KM, Nakatani Y, Petersen I, Roggli V, Thunnissen E, Tsao M. Diagnosis of Lung Adenocarcinoma in Resected Specimens: Implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society Classification. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:685-705.
- 18) Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson A, Geisinger K, Yatabe Y, Ishikawa Y, Wistuba I, Flieder DB, Franklin W, Gazdar A, Hasleton PS, Henderson DW, Kerr KM, Petersen I, Roggli V, Thunnissen E, Tsao M. Diagnosis of Lung Cancer in Small Biopsies and Cytology: Implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society Classification. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:668-84.
- 19) Nakazato Y, Maeshima MA, Ishikawa Y, Yatabe Y, Fukuoka J, Yokose T, Tomita Y, Minami Y, Asamura Y, Tachibana K, Goya T, Noguchi M. Inter observer agreement in the nuclear grading of primary pulmonary adenocarcinoma. *J Thorac Onco* 2013;8:736-43.
- 20) Kawamura T, Usui J, Kaseda K, Takeda K, Ebihara I, Ishizu T, Iitsuka T, Sakai K, Takemura K, Kobayashi M, Koyama A, Kanemoto K, Sumazaki R, Uesugi N, Noguchi M, Nagata M, Suka M, Yamagata K. Primary membranoproliferative glomerulonephritis on the decline: decreased rate from the 1970s to the 2000s Japan. *Clin Exp Nephrol* 2013;17:248-54.
- 21) Usui S, Minami Y, Shiosawa T, Iyama S, Sato Y, Noguchi M. Differences in the prognostic implications of vascular invasion between lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. *Lung Cancer* 2013;82:407-12.
- 22) Thunnissen E, Beliën JA, Kerr KM, Chung JH, Flieder DB, Noguchi M, Yatabe Y, Hwang DM, Lely RJ, Hartemink KJ, Meijer-Jorna LB, Ysao MS. In compressed lung tissue microscopic sections of adenocarcinoma in situ may mimic papillary adenocarcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:1792-7.
- 23) Yoshida K, Toki T, Okuno Y, Kanezaki R, Shiraishi Y, Sato-Otsubo A, Sanada M, Park MJ, Terui K, Suzuki H, Kon A, Nagata Y, Sato Y, Wang R, Shiba N, Chiba K, Tanaka H, Hama A, Muramatsu H, Hasegawa D, Nakamura K, Kanegane H, Tsukamoto K, Adachi S, Kawakami K, Kato K, Nishimura R, Izraeli S, Hayashi Y, Miyano S, Kojima S, Ito E, Ogawa S. The landscape of somatic mutations in Down syndrome-related myeloid disorders. *Nat Genet* 2013;45:1293-9.
- 24) Yoshida K, Sanada M, Ogawa S. Deep sequencing in cancer research. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43:110-5.
- 25) Shiraishi Y, Sato Y, Chiba K, Okuno Y, Nagata Y, Yoshida K, Shiba N, Hayashi Y, Kume H, Homma Y, Sanada M, Ogawa S, Miyano S. An empirical Bayesian framework for somatic mutation detection from cancer genome sequencing data. *Nucleic Acids Res* 2013;41:e89.
- 26) Sato Y, Yoshizato T, Shiraishi Y, Maekawa S, Okuno Y, Kamura T, Shimamura T, Sato-Otsubo A, Nagae G, Suzuki H, Nagata Y, Yoshida K, Kon A, Suzuki Y, Chiba K, Tanaka H, Niida A, Fujimoto A, Tsunoda T, Morikawa T, Maeda D, Kume H, Sugano S, Fukayama M, Aburatani H, Sanada M, Miyano S, Homma Y, Ogawa S. Integrated molecular analysis of clear-cell renal cell carcinoma. *Nat Genet* 2013;45:860-7.
- 27) Sakaguchi H, Okuno Y, Muramatsu H, Yoshida K, Shiraishi Y, Takahashi M, Kon A, Sanada M, Chiba K, Tanaka H, Makishima H, Wang X, Xu Y, Doisaki S, Hama A, Nakanishi K, Takahashi Y, Yoshida N, Maciejewski JP, Miyano S, Ogawa S, Kojima S. Exome sequencing identifies secondary mutations of SETBP1 and JAK3 in juvenile myelomonocytic leukemia. *Nat Genet* 2013;45:937-41.
- 28) Saida S, Watanabe KI, Sato-Otsubo A, Terui K, Yoshida K, Okuno Y, Toki T, Wang R, Shiraishi Y, Miyano S, Kato I, Morishima T, Fujino H, Umeda K, Hiramatsu H, Adachi S, Ito E, Ogawa S, Ito M, Nakahata T, Heike T. Clonal selection in xenografted TAM recapitulates the evolutionary process of myeloid leukemia in Down syndrome. *Blood* 2013;121:4377-87.
- 29) Nishimura R, Takita J, Sato-Otsubo A, Kato M, Koh K, Hanada R, Tanaka Y, Kato K, Maeda D, Fukayama M, Sanada M, Hayashi Y, Ogawa S. Characterization of genetic lesions in rhabdomyosarcoma using a high-density single nucleotide polymorphism array. *Cancer Sci* 2013;104:856-64.
- 30) Makishima H, Yoshida K, Nguyen N, Przychodzen B, Sanada M, Okuno Y, Ng KP, Gudmundsson KO, Vishwakarma BA, Jerez A, Gomez-Segui I, Takahashi M, Shiraishi Y, Nagata Y, Guinta K, Mori H, Sekeres MA, Chiba K, Tanaka H, Muramatsu H, Sakaguchi H, Paquette RL, McDevitt MA, Kojima S, Sauntharajah Y, Miyano S, Shih LY, Du Y, Ogawa S, Maciejewski JP. Somatic SETBP1 mutations in myeloid malignancies. *Nat Genet* 2013;45:942-6.
- 31) Kunishima S, Okuno Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Sanada M, Muramatsu H, Chiba K, Tanaka H, Miyazaki K, Sakai M, Ohtake M, Kobayashi R, Iguchi A, Niimi G, Otsu M, Takahashi Y, Miyano S, Saito H, Kojima S, Ogawa S. ACTN1 Mutations Cause Congenital Macrothrombocytopenia. *Am J Hum Genet* 2013;92:431-8.



- 32) Kon A, Shih LY, Minamino M, Sanada M, Shiraishi Y, Nagata Y, Yoshida K, Okuno Y, Bando M, Nakato R, Ishikawa S, Sato-Otsubo A, Nagae G, Nishimoto A, Haferlach C, Nowak D, Sato Y, Alpermann T, Nagasaki M, Shimamura T, Tanaka H, Chiba K, Yamamoto R, Yamaguchi T, Otsu M, Obara N, Sakata-Yanagimoto M, Nakamaki T, Ishiyama K, Nolte F, Hofmann WK, Miyawaki S, Chiba S, Mori H, Nakauchi H, Koeffler HP, Aburatani H, Haferlach T, Shirahige K, Miyano S, Ogawa S. Recurrent mutations in multiple components of the cohesin complex in myeloid neoplasms. *Nat Genet* 2013;45:1232-7.
- 33) Nakahata S, Ichikawa T, Maneesay P, Saito Y, Nagai K, Tamura T, Manachai N, Yamakawa N, Hamasaki M, Kitabayashi I, Arai Y, Kanai Y, Taki T, Abe T, Kiyonari H, Shimoda K, Ohshima K, Horii A, Shima H, Taniwaki M, Yamaguchi R, Morishita K. Loss of NDRG2 expression activates PI3K-AKT signalling via PTEN phosphorylation in ATLL and other cancers. *Nature Comm* 2014;5:3393.
- 34) Kai H, Akamatsu E, Torii E, Kodama H, Yukizaki C, Akagi I, Ino H, Sakakibara Y, Suiko M, Yamamoto I, Okayama A, Morishita K, Kataoka H, Matsuno K: Identification of a bioactive compound against adult T-cell leukemia from bitter melon seeds. *Plants* 2014;3:18-26.
- 35) Yamamura A, Miura K, Karasawa H, Morishita K, Abe K, Mizuguchi Y, Saiki Y, Fukushige S, Kaneko N, Sase T, Nagase H, Sunamura M, Motoi F, Egawa S, Shibata C, Unno M, Sasaki I, Horii A. Suppressed expression of NDRG2 correlates with poor prognosis in pancreatic cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2013;441:102-7.
- 36) Ikebe E, Kawaguchi A, Tezuka K, Taguchi S, Hirose S, Matsumoto T, Mitsui T, Senba K, Nishizono A, Hori M, Hasegawa H, Yamada Y, Ueno T, Tanaka Y, Sawa H, Hall W, Minami Y, Jeang KT, Ogata M, Morishita K, Hasegawa H, Fujisawa J, Iha H. Oral administration of an HSP90 inhibitor, 17-DMAG, intervenes tumor-cell infiltration into multiple organs and improves survival period for ATL model mice. *Blood Cancer J* 2013;3:e132.
- 37) Sugie S, Mukai S, Tsukino H, Toda Y, Yamauchi T, Nishikata I, Kuroda Y, Morishita K, Kamoto T. Increased plasma caveolin-1 levels are associated with progression of prostate cancer among Japanese men. *Anticancer Res* 2013;33:1893-7.
- 38) Yamasaki M, Mine Y, Nishimura M, Fujita S, Sakakibara Y, Suiko M, Morishita K, Nishiyama K. Genistein induces apoptotic cell death associated with inhibition of the NF- $\kappa$ B pathway in adult T-cell leukemia cells. *Cell Biol Int* 2013;37:742-7.
- 39) Saito Y, Kaneda K, Suekane A, Ichihara E, Nakahata S, Yamakawa N, Nagai K, Mizuno N, Kogawa K, Miura I, Itoh H, Morishita K. Maintenance of the hematopoietic stem cell pool in bone marrow niches by EVI1-regulated GPR56. *Leukemia* 2013;27:1637-49.
- 40) Hosoda F, Arai Y, Okada N, Shimizu H, Miyamoto M, Kitagawa N, Katai H, Taniguchi H, Yanagihara K, Imoto I, Inazawa J, Ohki M, Shibata T. Integrated Genomic and Functional Analyses Reveal Glyoxalase I as a Novel Metabolic Oncogene in Human Gastric Cancer. *Oncogene* 2013, in press.
- 41) Okusaka T, Ojima H, Morizane C, Ikeda M, Shibata T. Emerging drugs for biliary cancer. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2013 Dec 20. [Epub ahead of print]
- 42) Noro R, Honda K, Tsuta K, Ishii G, Maeshima AM, Miura N, Furuta K, Shibata T, Tsuda H, Ochiai A, Sakuma T, Nishijima N, Gemma A, Asamura H, Nagai K, Yamada T. Distinct outcome of stage I lung adenocarcinoma with ACTN4 cell motility gene amplification. *Ann Oncol* 2013;24:2594-600.
- 43) Yoshida A, Shibata T, Tsuta K, Watanabe S, Tsuda H. Inflammatory myofibroblastic tumor of the lung with a novel isoform of PPF1B1-ALK fusion gene. *Histopathology* 2013;63:881-3.
- 44) Murakami S, Chisima S, Uemoto H, Sakamoto E, Sato T, Kurabe N, Kawasaki Y, Shibata T, Akiyama H, Tashiro F. The male-specific factor Sry harbors an oncogenic function. *Oncogene* 2013 Jul 29. [Epub ahead of print]
- 45) Nakamura H, Tsuta K, Yoshida A, Shibata T, Wakai S, Asamura H, Furuta K, Tsuda H. Aberrant anaplastic lymphoma kinase expression in high-grade pulmonary neuroendocrine carcinoma. *J Clin Pathol*. 2013, 66:705-7
- 46) Suzuki T, Shibata T, Takaya K, Shiraishi K, Kohno T, Kunitoh H, Tsuta K, Furuta K, Goto K, Hosoda F, Sakamoto H, Motohashi H, Yamamoto M. Regulatory Nexus of Synthesis and Degradation Deciphers Cellular Nrf2 Expression Levels. *Mol Cell Biol* 2013;33:2402-12.
- 47) Suzuki M, Makinoshima H, Matsumoto S, Suzuki A, Mimaki S, Matsushima K, Yoh K, Goto K, Suzuki Y, Ishii G, Ochiai A, Tsuta K, Shibata T, Kohno T, Esumi H, Tsuchihara K. Identification of a lung adenocarcinoma cell line with CCDC6-RET fusion gene and the effect of RET inhibitors in vitro and in vivo. *Cancer Sci* 2013;104:896-903.
- 48) Kitagawa N, Ojima H, Shirakihara T, Shimizu H, Kokubu A, Urushidate T, Totoki Y, Kosuge T, Miyagawa S, Shibata T. Downregulation of the microRNA biogenesis components and its association with poor

- prognosis in hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2013;104:543-51.
- 49) Gailhouste L, Gomez-Santos L, Kitagawa N, Kawaharada K, Thirion M, Kosaka N, Takahashi R, Shibata T, Miyajima A, Ochiya T. MiR-148a plays a pivotal role in the liver by promoting the hepatospecific phenotype and suppressing the invasiveness of transformed cells. *Hepatology* 2013;58:1153-65.
  - 50) Arai Y, Totoki Y, Takahashi H, Nakamura H, Hama N, Kohno T, Tsuta K, Yoshida A, Asamura H, Mutoh M, Hosoda F, Tsuda H, Shibata T. Mouse Model for ROS1-Rearranged Lung Cancer. *PLoS One* 2013;8:e56010.
  - 51) Uno M, Saitoh Y, Mochida K, Tsuruyama E, Kiyono T, Imoto I, Inazawa J, Yuasa Y, Kubota T, Yamaoka S. NF- $\kappa$ B Inducing Kinase, a Central Signaling Component of the Non-Canonical Pathway of NF- $\kappa$ B, Contributes to Ovarian Cancer Progression. *PLoS One* 2014;9:e88347.
  - 52) Takemura K, Kawachi H, Eishi Y, Kitagaki K, Negi M, Kobayashi M, Uchida K, Inoue J, Inazawa J, Kawano T, Board PG.  $\gamma$ -Glutamylcyclotransferase as a novel immunohistochemical biomarker for the malignancy of esophageal squamous tumors. *Hum Pathol* 2014;45:331-41.
  - 53) Dobashi Y, Sato E, Oda Y, Inazawa J, Ooi A: Significance of Akt activation and AKT gene increases in soft tissue tumors. *Hum Pathol* 2014;45:127-36.
  - 54) Yamamoto S, Inoue J, Kawano T, Kozaki K, Omura K, Inazawa J. The impact of miRNA-based molecular diagnostics and treatment of NRF2-stabilized tumors. *Mol Cancer Res* 2014;12:58-68.
  - 55) Low SK, Takahashi A, Ashikawa K, Inazawa J, Miki Y, Kubo M, Nakamura Y, Katagiri T. Genome-wide association study of breast cancer in the Japanese population. *PLoS One* 2013;8:e76463.
  - 56) Harazono Y, Muramatsu T, Endo H, Uzawa N, Kawano T, Harada K, Inazawa J, Kozaki K. miR-655 is an EMT-suppressive microRNA targeting ZEB1 and TGFBR2. *PLoS One* 2013;8:e62757.
  - 57) Furuta M, Kozaki K, Tanimoto K, Tanaka S, Arii S, Shimamura T, Niida A, Miyano S, Inazawa J. The tumor-suppressive miR-497-195 cluster targets multiple cell-cycle regulators in hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2013;8:e60155.

