

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）

総合研究報告書

網羅的なゲノム異常解析に基づく多段階発がん過程並びに臨床病態の分子基盤の解明と
その臨床応用に関する研究

研究代表者 河野 隆志 国立がん研究センター・研究所・ゲノム生物学研究分野・分野長

研究要旨

4年間の本研究で肺がんに関しては以下の結果を得た。全トランスクリプトーム解析により肺腺がんの2%に存在するRET融合遺伝子を新規治療標的として同定し、肺腺がん個別化治療への橋渡し研究を開始した。他の新規融合遺伝子としてEZR-ROS1も同定した。全エクソーム解析により、RET、ALK、ROS1がん遺伝子の転座陽性、かつ、EGFR、KRAS、HER2、BRAF陰性の肺腺がんでは、他と比して、TP53遺伝子等のがん関連遺伝子の変異頻度が低く、専ら遺伝子融合に依存して発がんしていること、よって治療標的に適していることを明らかにした。肺小細胞がん肺小細胞がんにおいてMYCファミリー遺伝子群と相互排他的に増幅しているK11A1432遺伝子を新規治療標的分子候補として同定し、また、10%以上の頻度で変異し、且つ、発現している治療標的候補遺伝子として10遺伝子を同定した。ECT2の増幅、発現亢進は初期の肺腺がんにおける予後推測のための有用なバイオマーカーであることを見出した。肺腺がん感受性遺伝子については感受性遺伝子群の同定研究が開始した段階であり、発症高危険群の捕捉のため、さらなる遺伝子の同定を行う必要がある。

他の難治がんに関しては以下の結果を得た。腎細胞がんの全エクソンシーケンスにより新規の遺伝子変異であるTCEB1の変異とその機能的な意義を明らかとした。また、ゲノム異常のプロファイルが臨床像と密接に関連しており、分子病態に基づいた症例の分類が、予後の予測や治療方針の検討に有用となりうることを示した。白血病幹細胞の維持に細胞接着並びにGタンパク質情報伝達系異常が重要であることを見出した。Monosomy 7の原因遺伝子候補mono 7を同定した。EVI1高発現とmono 7の発現低下によって有意に白血病発症が早まり、機能的にもEVI1と協調して働くことから原因遺伝子であることが強く示唆された。低分化胃がんにおいて高頻度に観察される6p21領域増幅から体系的な機能解析によりglycolysisに必要な解毒代謝酵素であるGLO1を新たながん遺伝子として同定した。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、新規腫瘍抑制型-microRNA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を同定した。

研究分担者

- | | | |
|----------|------------|-------|
| 1. 河野 隆志 | 国立がん研究センター | 分野長 |
| 2. 横田 淳 | 国立がん研究センター | 客員研究員 |
| 3. 野口 雅之 | 筑波大学大学院 | 教授 |
| 4. 小川 誠司 | 京都大学大学院 | 教授 |
| 5. 森下 和広 | 宮崎大学医学部 | 教授 |
| 6. 柴田 龍弘 | 国立がん研究センター | 分野長 |
| 7. 稲澤 譲治 | 東京医科歯科大学 | 教授 |

A. 研究目的

がんは細胞内に遺伝子異常が蓄積することにより発生、進展していく病気なので、がんの罹患率・死亡率を減少させるためには、ゲノム異常を中心とした発がんの分子基盤を明らかにし、得られた情報を臨床へ導

入していく必要がある。本研究の目的は、多段階発がん過程でがん細胞内に蓄積するゲノム異常を様々なゲノム網羅的解析法を用いて明らかにし、更にその分子基盤を解明して、個々のがんに最適の治療法を提供する個別医療・予知医療の実現へ向けて、がんの診断や分子標的療法に有用な新たな情報を集約することである。

近年、一部のがんでは、がんの分子情報に基づいた診断法や治療法の開発により、予後の改善が見られている。しかし、まだ多くのがんでは、がんの特性である浸潤・転移や脱分化、ゲノム不安定性などの機構に関して、がん細胞内に蓄積している遺伝子異常との対応では把握されておらず、治療の標的となる特定の分子も同定されていない。一方、ヒトゲノムの情報も充実してきており、ゲノム網羅的な遺伝子の解析技術が

急速に進歩している。そんな背景の中、ヒトがんにおけるゲノム異常に関して、全ゲノムに互って網羅的に解析することが必須であると世界的にも認識されており、我が国でも申請者や研究分担者等らのグループを中心に積極的にゲノム研究が展開されている。本研究班は、国内でリーダーシップを取るがんのゲノム研究者を中心に構成し、情報、技術、材料など、すべてにおいて、世界に先駆けた研究を展開できる体制を整えている。また、ヒト細胞を用いた細胞生物学的解析や新規がん関連遺伝子の単離研究においても優れた研究歴を持つ研究者を加えたことにより、本研究で同定された新たな遺伝子の機能に関する迅速に結果を集積でき、がん細胞の特性を制御する新たな手法の開発を進めることも可能である。さらには、分子病理学研究者の参画により、がんの臨床病理学的な所見との関連性に関する解析を進め、臨床への応用研究を展開できる体制を整えている。本研究は、世界的にもその重要性が認識されているものの、研究の展開が遅れている分野であり、様々なゲノム解析で独自の研究歴を持つ構成研究者が相補的な共同研究を積極的に進めることによって飛躍的な研究の発展を目指すものである。

本研究では、難治がんを中心とした種々のがんの網羅的なゲノム異常解析を行い、その結果の中から実際にがんの診断、治療に役立つ標的分子を同定し、がんの臨床応用開発へ向けた分子基盤を構築していく。第一に、高精度なゲノム解析技術を駆使して、死亡率の高い肺がん、白血病、低分化胃がん、口腔がんなどのゲノム異常に関して網羅的な解析を行い、がん細胞のゲノム異常の全容を明らかにする。また、独自に解析技術の開発も進める。第二に、高頻度にゲノム異常を起こしている遺伝子に関しては、整備された臨床検体を用いた解析から臨床病理学的所見との関連性を明らかにし、診断法の開発に結び付ける。また、生物学的機能解析を進めることによってその発がんにおける意義を明らかにする。第三に、これらの研究成果を統合して、がんの新たな診断法、治療法の開発に向けた研究を展開する。第四に、網羅的なゲノム異常解析を行うための高品質な検体を採取保存しておくヒト組織バイオバンクを構築し、本研究に利用できる体制を整えるとともに、今後のがん研究に供するヒト組織の収集配布の公の体制を整える。がんのゲノム解析に基づいて新たな分子診断法や分子標的療法の開発が進みつつある現在、ゲノム網羅的な解析によりがんのゲノム異常の全容を明らかにすることは、今後の更なる開発に向けて必須の情報となる。

B. 研究方法

1. 肺がんのゲノム情報に基づく治療標的分子の探索

難治がんである肺がんのうち、特に発生頻度の高い肺腺がんを対象として、全トランスクリプトーム解析により融合遺伝子を、また、全エクソーム解析により変異遺伝子を、ゲノム網羅的に同定した。有望な治療標的分子に対しては、個別化治療のための分子病理学

的診断法を確立した。また、全ゲノム 100 万多型の関連解析(GWAS)を行うことにより、肺腺がん感受性遺伝子座を同定した。

2. 肺がんの診断と治療の標的分子の同定

肺がんの中で最も悪性度の高い肺小細胞がんを対象に、全ゲノムコピー数解析、全トランスクリプトームシーケンシング、全エクソームシーケンシング、発現プロファイル解析を行ない、それらの結果を組み合わせ、肺小細胞がんの発生・進展に関する遺伝子、治療標的となり得る遺伝子を抽出した。

3. 肺がんの分子病理学的分類法に関する研究

筑波大学附属病院で切除された肺上皮内腺がん(Noguchi TypeA,B)と初期浸潤がん(Noguchi Type D,E)で Array-CGH 解析を行い、qPCR と免疫染色の結果が最も相関する ECT2 を見出した。ECT2 および Ki-67 の免疫染色結果と病理学的因子(術前転移巣、TNM 因子、病理病期、静脈浸潤、リンパ管浸襲、胸膜浸潤、組織亜型、mitotic index)や予後の関係を解析した。得られた結果の Validation のために、国立がんセンターの早期肺腺がんを用いて SNP 解析、遺伝子増幅と RNA の発現解析、cDNA microarray、Prognoscan の解析を行った。

筑波大学附属病院内で「つくばヒト組織バイオバンク」を試験的に稼働させた。ヒトゲノム指針に則った細則、申請書、等の作成を行った。また外科系各臨床グループの協力を得て、実際の試料のバンキングを開始した。

4. 腎細胞がんの網羅的ゲノム解析

240 例の腎細胞がんに対し、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サー HiSeq2000(Illumina)にて全エクソンシーケンシングを行った。検出された変異のうち高頻度に変異していた遺伝子については全 240 例において変異解析を行った。また、全エクソンシーケンシングを行った 106 例については、DNA メチル化アレイを、このうち RNA を抽出できた 101 例については発現アレイを行った。また、SNP アレイによるコピー数解析を 240 例全例に行った。

5. 難治性白血病の多段階発がん機構の解明

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った。ゲノム欠失領域から候補遺伝子(群)を単離し、その構造と情報伝達解析として、GPCR 並びに 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った。さらに EVI1 TG マウス、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った。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た。

6. 難治がんにおける包括的ゲノム解析

がん臨床検体から RNA を抽出し、高速シーケンサーを用いた全トランスクリプトーム解析を行ない、融合遺伝子等のがん遺伝子検出を進めた。シーケンスデータ解析に関しては、すでに専門の生物統計家を 5 名確保して進めた。得られた候補遺伝子については細胞株並びにモデル動物を用いて機能解析を進め、未承認薬を含めた阻害剤を用いた前臨床研究も行った。

7. 諸臓器がんにおけるゲノム構造異常の網羅的解析

高精度ゲノム一次構造解析、エピゲノム解析、網羅的発現解析を行なって、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探索した。特に小児神経芽腫、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した。新規に見出された病型特異的な増幅や欠失、さらにがん特異的 DNA メチル化などをランダムに、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した。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析した。

(倫理面への配慮)

手術検体を用いた研究は、各施設の倫理委員会での承認を得て、臨床病理学的診断の後に残った組織を対象として、検体をコード化し、患者に不利益がないよう、プライバシーを厳守して行なった。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、同意を得た。遺伝子多型に関する研究は、研究計画に関して研究施設の倫理委員会の承認を得た後に、個々人に対して詳細な研究内容の説明を行い、本人からの同意を得た上で行った。

C. 研究結果

1. 肺がんのゲノム情報に基づく治療標的分子の探索

全トランスクリプトーム解析により、肺腺がんの 2% に存在する RET 融合遺伝子を新規治療標的として同定した。RET 融合陽性肺がんに対する RET キナーゼ阻害剤バンデタニブを用いた医師主導治験を行うため、Break-apart/Fusion FISH および multiplex RT-PCR による RET 融合肺がんの診断法を開発した。これまでに同定された RET 融合陽性例 10 例の臨床背景因子では、性差はなく (男女比 = 1:1) で、非喫煙者が多い (8/10: 80%) 傾向が見られた。全エクソーム解析により、RET, ALK, ROS1 がん遺伝子融合陽性、及び陰性の肺腺がんの変異遺伝子の比較解析を行った。その結

果、陽性症例では、TP53 遺伝子をはじめとするがん関連遺伝子の異常の頻度や総遺伝子の変異頻度が少ないことが分かった ($P < 0.001$ by t-test)。

日本人肺腺がん 6,000 例、非がん対照 13,000 例を対象とした全ゲノム 100 万多型の関連解析 (GWAS) を行った。その結果、日本人の肺腺がんリスクを規定する新規遺伝子座として、既知座 TERT 及び TP63 を確認するとともに、新規座として BPTF 及び BTNL2 座を同定した。新規座に関し、一つの危険アレルを持つことによるオッズ比は 1.20 (rs7216064, $P = 7.4 \times 10^{-11}$)、1.18 (rs3817963, $P = 2.7 \times 10^{-10}$) であった。

2. 肺がんの診断と治療の標的分子の同定

1) ゲノム網羅的コピー数解析

58 例の肺小細胞がんを対象に、ゲノム網羅的コピー数解析を行い、5 SNPs 以上の範囲で 6 コピー以上に増幅している領域を探索した。0.03-0.77 Mb の共通増幅領域が染色体 1p, 2p, 8q, 9p に計 8 領域同定され、34 種類の遺伝子が位置していた。3 領域は、肺小細胞がん で増幅に伴い高発現していることが報告されている MYCL1, MYCN, MYC が位置する領域であった。1p34.3 と 8q12.2 の共通増幅領域は、それぞれ MYCL1, MYC と共に増幅していたため、MYCL1, MYC の増幅の過程で生じた変化であることが示唆された。一方、9 番染色体では、9p23, 9p24.1 に新たな共通増幅領域が同定された。これら 2 領域は MYC ファミリー遺伝子と相互排他的に増幅している傾向が認められたため、MYC ファミリー遺伝子の増幅とは異なる独立したゲノム異常であることが示唆された。さらに、Real-time genomic-RT-PCR 法を行なった結果、9p23 では NF1B, 9p24.1 では KIAA1432 が増幅と発現が最も強く相関し、これらの遺伝子は肺小細胞がんにおいて、増幅によって高発現している遺伝子であると考えられた。

2) 全トランスクリプトームシーケンシング

42 例の肺小細胞がんを対象とした全トランスクリプトームシーケンス解析を行い、95 の遺伝子から成る 60 の融合遺伝子を検出した。複数の症例で発現する融合遺伝子はなかったが、PVT1 と RLF が 5' 側のパートナー遺伝子として 2 例以上の症例で融合遺伝子を形成していた。

3) 全エクソームシーケンシング

38 例の肺小細胞がん患者から得られた 44 腫瘍細胞を対象とした全エクソームシーケンス解析を行い、タンパク質に異常を起こさせると予測される体細胞変異が 5,669 遺伝子上に総計 9,729 個検出された (平均 244.2 個/症例、平均 7.4 個/Mb)。塩基置換は G/C>T/A の頻度が最も高く、喫煙によって惹起される変異が多いことが確認された。それらのうち 10% 以上の頻度で変異が検出されたのは 263 遺伝子であった。一方、2 報の先行論文 (Peifer et al. Nat Genet 2012, Rudin et al. Nat Genet 2012) においては、それぞれ 331 個、230 個の遺伝子が 10% 以上の頻度で変異している遺伝子として同定されている。そこで、次に 3 つの研究を合わせた 95 症例で共通に 10% 以上の頻度で変異している遺伝子を探索した結果、38 遺伝子が同定された。これらの遺伝子は解析法や解析した検体の地理的な違いを考慮しても共通に変異が検出されて

おり、肺小細胞がんを高頻度に変異している遺伝子と考えられた。

そこで、これら 38 遺伝子を中心に臨床病理学的因子との関連性を検討した。その結果、38 遺伝子中 22 遺伝子の変異は早期がん（I 期）でも進行がん（II～IV 期）でも、原発腫瘍、転移巣のいずれにおいても、治療前症例においても検出され、肺小細胞がんの発生および悪性形質の維持に必須と考えられた。また、38 遺伝子のうち 10 遺伝子に変異アレルの発現が RNA sequencing で確認され、最も有力な治療標的遺伝子の候補と考えられた。最も高頻度に変異している変異が検出されたのは、従来の報告通り、TP53 と RB1 であった。一方、COL11A1 と PLXNA4 の 2 遺伝子は原発腫瘍より転移巣で高頻度に変異が検出され、発がんではなく、がんの悪性化、がん細胞における転移能の獲得に寄与している可能性が強く示唆された。

3. 肺がんの分子病理学的分類法に関する研究

Array-CGH 解析を行うと肺上皮内腺がんと初期浸潤がんの間で、有意に増幅を認める領域として 3q26 が抽出された。この領域にコードされる 27 遺伝子中、qPCR でその増幅が確認された ECT2 に着目した。ECT2 は qPCR の結果と免疫染色による発現解析の結果が弱いながら相関関係が見られた（相関係数 0.40）。また Ki-67 標識率及び mitotic index とは 0.76, 0.87 と高い相関を認めた。免疫染色結果と予後、N 因子、静脈浸襲、病理病期、組織亜型で有意差を認めた。国立がんセンター病院症例を用いた validation では SNP 解析において初期浸潤がんのみ増幅(CN>3)を認め、cDNA microarray でも初期浸潤がんが発現亢進が確認されるとともに、Prognoscan の解析では、ECT2 の高発現群は有意に予後不良であった。

「つくばヒト組織バイオバンクセンター」を筑波大学附属病院内の一つの部局として立ち上げ、平成 25 年 11 月に対外的にも運用を開始する発表を行った。現在までに 1200 例を越える症例が集積されている。

4. 腎細胞がんの網羅的ゲノム解析

全エクソンシーケンシングにて 1 例あたり平均 48.8 個の変異を検出した。28 個の遺伝子が有意に変異を生じており、VHL、PBRM1、BAP1、SETD2 は特に高頻度に変異していた。BAP1 変異例は有意に全生存率が低く、SETD2 変異例は高頻度に遠隔転移を生じていた。また、VHL に異常のない症例の一部に、TCEB1 の変異を認めた。TCEB1 は Elongin C タンパクをコードしており、VHL および Elongin B とともに VHL complex を形成し、低酸素誘導因子（HIF）のユビキチン化を促している。TCEB1 変異は、VHL の変異およびメチル化とは完全に排他的に生じており、両者を合わせると、腎細胞癌の 95%に VHL complex の異常をきたしていた。TCEB1 の変異は Tyr79 および Ala100 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ことが明らかとなった。またこれにより、VHL complex の機能が喪失し HIF が蓄積することが示され

た。DNA メチル化解析では、メチル化のパターンに基づいて症例をクラスタリングしたところ、高メチル化群、中メチル化群、低メチル化群の 3 群に分類された。高メチル化群では、ホメオボックス遺伝子群などポリコム複合体（PRC2）の標的遺伝子が高度にメチル化されており、EZH2 が高発現していたことと合わせ、この群では PRC2 の機能が亢進していると考えられた。また、高メチル化群は、全エクソンシーケンシングにおける変異数が有意に多く、コピー数の多倍体化や 14q LOH、9p LOH、BAP1 変異例の頻度が高かった。また、予後不良であり、PRC2 による遺伝子サイレンシングの制御の破綻が、悪性度の高い癌の発生に関与していることが示唆された。

5. 難治性白血病の多段階発がん機構の解明

EVI1 高発現白血病細胞の性状から、細胞接着能の亢進、G0 期細胞の増加があり、骨髄ニッチ接着性の亢進と、細胞周期抑制機構の存在が疑われた。網羅的遺伝子発現解析から、細胞接着能の亢進には Integrin α 6/b4 と、GPR56 が関与し、さらに細胞周期抑制機構としての関与を同定した。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 calcitonin gene-related peptide (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-CSFR 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。

6. 難治がんにおける包括的ゲノム解析

網羅的なゲノム異常解析並びに機能解析を有機的に結合して行なった結果、複数の代謝関連分子（GL01, NRF2, IDH1）を胃がん、肺がん、悪性黒色腫の新たながん遺伝子として同定した。胃がん検体におけるコピー数解析から同定した 6p21 増幅領域に焦点を絞り、遺伝子発現、機能解析等から 6 つの遺伝子まで絞りこんだ。中でも GL01 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 GL01 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。転写因子であるがん遺伝子 NRF2 について、網羅的遺伝子発現解析からその下流標的遺伝子の同定を試みた。その結果、これまで知られていた抗酸化ストレス関連遺伝子群に加えて、新規標的遺伝子を複数同定し、更にパスウェイ解析から mTOR 経路が下流にあることを同定した。更に NRF2 変異がん細胞に対して、mTOR/PI3K 阻害剤が有効である可能性について明らかにした。悪性黒色腫を対象としてゲノム変異解析を行い、既知の BRAF/NRAS/KIT 遺伝子変異に加えて、新たに代謝酵素である IDH1 がん遺伝子の突然変異を転移病巣特異的に同定した。IDH1 変異は、BRAF あるいは KIT 変異と共存し、細胞株の解析から BRAF 変異と協調的に MAPK 経路の活性化と in vivo での造腫瘍能を増強させることを見いだした。

肺がんにおける全トランスクリプトーム解析から EZR-ROS1 並びに新規キナーゼ融合遺伝子を同定できた。EZR-ROS1 融合遺伝子トランスジェニックマウスの作製によって、この融合遺伝子が肺がんの発症の原因となるドライバー変異であることが検証できたと同時に、治療薬開発に向けた貴重なモデル動物が樹立できた。低分化胃がんでは高分化胃がん比べ融合遺伝子の数が多く、その中には治療標的としての可能性があるキナーゼやそのリガンド遺伝子が含まれていることが明らかになった。

7. 諸臓器がんにおけるゲノム構造異常の網羅的解析

ゲノム・エピゲノム解析や高スループット miRNA 機能アッセイ法を用いて難治がんの統合的オミックス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 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

1. 肺がんのゲノム情報に基づく治療標的分子の探索

RET 等のがん遺伝子融合陽性がんは、融合に強く依存して発がんしていることが示唆されたことから、特異的なキナーゼ阻害薬を用いた治療が有効であると考えられる。実際、RET 遺伝子融合陽性肺腺がんに関しては、Vandetanib を用いた医師主導第二相試験が 2013 年より開始され有望な治療効果がみら

れは始めている。今後、阻害剤に対する治療耐性の問題が浮上してくると考えられ、EGFR, ALK 阻害剤に対する耐性ととも、耐性獲得の分子機序の解明や耐性克服手法の開発を目指した研究が必要である。

肺腺がんの易罹患性に関わる遺伝子座の同定は、肺腺がん高危険度群の抽出や個別化予防のための重要な基盤情報となる。例えば、今回同定した 4 つの肺腺がん感受性遺伝子座に関しすべての危険アレルを持つ人は全体の 1%であるが、一つも持たない人と比べて約 6 倍肺腺がん発症のリスクが高いことが推察される。今後、肺腺がんの発がん経路別の解析や、他施設症例を含めた国内・国際 GWAS に参画することで、肺腺がんの遺伝的要因の解明を目指すとともに、個別化予防の実現へ向け、研究を進展させたい。

2. 肺がんの診断と治療の標的分子の同定

ゲノム網羅的コピー数解析では、過去の報告と同様に、MYC ファミリー遺伝子群が肺小細胞がんでは高頻度に増幅していることが確認された。特に近年、MYC の阻害薬に関する報告が散見され、今後、肺小細胞がんの治療標的としての検討が必要である。また、KIAA1432 遺伝子が肺小細胞がんにおいて増幅により高発現していることを新たに見出し、さらに KIAA1432 の増幅は MYC ファミリー遺伝子増幅と相互排他的に生じていることを明らかにした。したがって、KIAA1432 は MYC ファミリー遺伝子非増幅肺小細胞がんの治療標的となり得ることが示唆された。

全トランスクリプトームシーケンシングの結果、肺小細胞がんにおける遺伝子融合の多くは、MYC 遺伝子や MYCL1 遺伝子の増幅過程で形成され、遺伝子融合よりも増幅のほうが肺小細胞がんの発生・進展には重要であると考えられた。

全エクソームシーケンシングでは先行論文の結果と合わせて肺小細胞がんの高頻度変異遺伝子として 38 遺伝子を同定した。更に早期がんと進行がん、原発腫瘍と転移巣の比較解析や術前無治療症例など解析により、これらの 38 遺伝子のうち 22 遺伝子の変異はがんの発生や悪性形質の維持に重要であると考えられた。従来の報告通り、TP53 と RB1 の変異頻度は顕著に高く、これら 2 遺伝子の失活が肺小細胞がんの発生に必須であるという考え方が強く支持された。肺小細胞がんは診断時に転移が高頻度に検出される極めて悪性度の高いがんであるが、転移能の獲得に関与する可能性がある遺伝子として COL11A1 と PLXNA4 が新たに同定された。特に 38 遺伝子のうち 10 遺伝子に関しては変異遺伝子の発現も検出されたので、今後はこれらの遺伝子を中心に生物学的機能解析を行ない、発がん機構の解明を進めるとともに新たな治療法の開発研究も展開して行きたい。

3. 肺がんの分子病理学的分類法に関する研究

ECT2 遺伝子の増幅は初期の肺腺癌の悪性化の段階で起こることが推測される。また ECT2 遺伝子の発現亢進は遺伝子の増幅と関係があり、発現亢進は種々の予後不良因子と相関していた。ECT2 遺伝子は初期浸

潤肺腺癌の診断バイオマーカーとして有用であり、ECT2 遺伝子が核分裂時に核膜の折れ込みに関係することからも分子標的治療においても有望なターゲット遺伝子である可能性がある。

「つくばヒト組織バイオバンクセンター」は県レベルでのヒトがん試料のバンキングシステムとして最も有効な方法であると考えられる。今後、県内の他のがん診療拠点病院と共同して県レベルでのバンキングシステムの拡大構築を目指す。

4．腎細胞がんの網羅的ゲノム解析

本研究では多数の症例を対象とし、遺伝子変異の同定だけでなく、ゲノムコピー数、遺伝子発現、DNA メチル化も含めた網羅的かつ多方面からのアプローチにより、腎細胞癌で生じているゲノム異常のプロファイルを詳細に明らかにした。TCEB1 変異は本研究により初めて明らかとされた変異であり、その機能的な意義から、腎細胞癌の分子病態において極めて重要であると考えられた。また、ゲノム異常プロファイルが、遠隔転移の頻度や予後などの臨床像と密接に関わっていることも明らかとなり、分子病態に基づいた症例の分類が、予後の予測や治療方針の検討に有用となりうる事が示唆された。

5．難治性白血病の多段階発がん機構の解明

EVI1 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。EVI1 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。

6．難治がんにおける包括的ゲノム解析

GL01 阻害剤が多くの特異的な低分化胃がん細胞に対して効果を示すこと、また NRF2 変異がんに対して細胞エネルギー代謝にとって重要な mTOR 経路を狙った分子標的薬が有効であるという本研究の成果は、新たながんの治療戦略にとって有益である。また変異 IDH1 は、2HG というがん特異的な代謝産物を産生し、それは血中や尿中에서도測定可能であることから、この測定が悪性黒色腫の転移診断などに有効である。

我々が樹立したモデルマウスは ROS1 融合遺伝子に対する分子標的薬の治療効果検証に活用できる。胃がんと同定された新規融合遺伝子にはキナーゼあるいはそのリガンドが含まれており、低分化胃がんにおける新たな分子標的治療開発に結びつくことが期待される。

7．諸臓器がんにおけるゲノム構造異常の網羅的解析

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

1．肺がんのゲノム情報に基づく治療標的分子の探索
本研究によって同定された新規治療標的 RET 融合遺伝子に関して肺腺がん個別化治療への橋渡しが進行中である。肺腺がん感受性遺伝子については感受性遺伝子群の同定が開始した段階であり、発症高危険群の捕捉のため、さらなる遺伝子の同定を行う必要がある。

2．肺がんの診断と治療の標的分子の同定

肺小細胞がんにおいて MYC ファミリー遺伝子群と相互排他的に増幅している KIAA1432 遺伝子を新規治療標的分子候補として同定した。変異については、肺小細胞がんで 10%以上の頻度で変異し、且つ、発現している治療標的候補遺伝子として 10 遺伝子を同定した。

3．肺がんの分子病理学的分類法に関する研究

ECT2 の増幅、発現亢進は初期の肺腺癌における予後推測のための有用なバイオマーカーであることがわかった。今後の ECT2 あるいは関連遺伝子の機能解析によりこれらの遺伝子を標的とした初期肺腺がんに対する分子標的治療の開発が期待される。

県レベルのがん試料収集活用拠点として「つくばヒト組織バイオバンクセンター」の設立に成功した。

4．腎細胞がんの網羅的ゲノム解析

多数の検体を用いて網羅的なゲノム異常の検出を行い統合的に解析することによって、腎細胞がんにおける分子病態の全体像を明らかとした。

5．難治性白血病の多段階発がん機構の解明

難治性 AML の中で Monosomy 7 は重要な白血病の一つである。今回同定した遺伝子の機能解析は難治性白血病の原因究明と新規治療法の開発に繋がる重要な研究である。

6．難治がんにおける包括的ゲノム解析

網羅的・統合的なゲノム異常解析並びに機能解析の結果、難治固形がんにおいて複数の代謝関連分子 (GL01, NRF2, IDH1) を新たながん遺伝子として同定した。これらの分子は治療標的候補あるいは早期診断のためのバイオマーカーとして有望である。同定した新規融合遺伝子のマウスモデル作製は、肺がん発症の分子機構の解明と共に今後の創薬開発において重要な基盤となる。

7．諸臓器がんにおけるゲノム構造異常の網羅的解析

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) 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-Cespedes 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) Kohno T, Shiraishi K. Genetic polymorphisms underlying lung cancer susceptibility and therapeutic Response. *Genes and Environment*, 2012;34:94-100.
 - 18) Kohno T, Ichikawa H, Totoki Y, Yasuda K, Hiramoto M, Nammo T, Sakamoto H, Tsuta K, Furuta K, Shimada Y, Iwakawa R, Ogiwara H, Oike T, Enari M, Schetter AJ, Okayama H, Haugen A, Skaug V, Chiku S, Yamanaka I, Arai Y, Watanabe S, Sekine I, Ogawa S, Harris CC, Tsuda H, Yoshida T, Yokota J, Shibata T. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. *Nature Med* 2012;18:375-7.
 - 19) Chen LS, Saccone NL, Culverhouse RC, Bracci PM, Chen CH, Dueker N, Han Y, Huang H, Jin G, Kohno T, Ma JZ, Przybeck TR, Sanders AR, Smith JA, Sung YJ, Wenzlaff AS, Wu C, Yoon D, Chen YT, Cheng YC, Cho YS, David SP, Duan J, Eaton CB, Furberg H, Goate AM, Gu D, Hansen HM, Hartz S, Hu Z, Kim YJ, Kittner SJ, Levinson DF, Mosley TH, Payne TJ, Rao DC, Rice JP, Rice TK, Schwantes-An TH, Shete SS, Shi J, Spitz MR, Sun YV, Tsai FJ, Wang JC, Wrensch MR, Xian H, Gejman PV, He J, Hunt SC, Kardia SL, Li MD, Lin D, Mitchell BD, Park T, Schwartz AG, Shen H, Wiencke JK, Wu JY, Yokota J, Amos CI, Bierut LJ. Smoking and genetic risk variation across populations of European, Asian, and African American ancestry--a meta-analysis of chromosome 15q25. *Genet Epidemiol* 2012;36:340-51.
 - 20) Shiraishi K, Kunitoh H, Daigo Y, Takahashi A, Goto K, Sakamoto H, Ohnami S, Shimada Y, Ashikawa K, Saito A, Watanabe S, Tsuta K, Kamatani N, Yoshida T, Nakamura Y, Yokota J, Kubo M, Kohno T. A genome-wide association study identifies two new susceptibility loci for lung adenocarcinoma in the Japanese population. *Nat Genet* 2012;44:900-3.
 - 21) Oike T, Ogiwara H, Torikai K, Nakano T, Yokota J, Kohno T. Garcinol, a histone acetyltransferase inhibitor, radiosensitizes cancer cells by inhibiting non-homologous end joining. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:815-21.
 - 22) Okayama H, Kohno T, Ishii Y, Shimada Y, Shiraishi K, Iwakawa R, Furuta K, Tsuta K, Shibata T, Yamamoto S, Watanabe S, Sakamoto H, Kumamoto K, Takenoshita S, Gotoh N, Mizuno H, Sarai A, Kawano S, Yamaguchi R, Miyano S, Yokota J. Identification of genes up-regulated in ALK-positive and EGFR/KRAS/ALK-negative lung adenocarcinomas. *Cancer Res* 2012;72:100-11.
 - 23) Iwakawa R, Okayama H, Kohno T, Sato-Otsubo A, Ogawa S, Yokota J. Contribution of germline mutations to PARK2 gene inactivation in lung adenocarcinoma. *Genes, Chromosomes & Cancer* 2012;51:462-72.
 - 24) Yamauchi M, Yamaguchi R, Nakata A, Kohno T, Nagasaki M, Shimamura T, Imoto S, Saito A, Ueno K, Hatanaka Y, Yoshida R, Higuchi T, Nomura M, Beer DG, Yokota J, Miyano S, Gotoh N. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase defines critical prognostic genes of stage I lung adenocarcinoma. *PLoS One* 2012;7:e43923.
 - 25) Lan Q, Hsiung CA, Matsuo K, Hong YC, Seow A, Wang Z, Hosgood HD 3rd, Chen K, Wang JC, Chatterjee N, Hu W, Wong MP, Zheng W, Caporaso N, Park JY, Chen CJ, Kim YH, Kim YT, Landi MT, Shen H, Lawrence C, Burdett L, Yeager M, Yuenger J, Jacobs KB, Chang IS, Mitsudomi T, Kim HN, Chang GC, Bassig BA, Tucker M, Wei F, Yin Z, Wu C, An SJ, Qian B, Lee VH, Lu D, Liu J, Jeon HS, Hsiao CF, Sung JS, Kim JH, Gao YT, Tsai YH, Jung YJ, Guo H, Hu Z, Hutchinson A, Wang WC, Klein R, Chung CC, Oh IJ, Chen KY, Berndt SI, He X, Wu W, Chang J, Zhang XC, Huang MS, Zheng H, Wang J, Zhao X, Li Y, Choi JE, Su WC, Park KH, Sung SW, Shu XO, Chen YM, Liu L, Kang CH, Hu L, Chen CH, Pao W, Kim YC, Yang TY, Xu J, Guan P, Tan W, Su J, Wang CL, Li H, Sihoe AD, Zhao Z, Chen Y, Choi YY, Hung JY, Kim JS, Yoon HI, Cai Q, Lin CC, Park IK, Xu P, Dong J, Kim C, He Q, Pong RP, Kohno T, Kweon SS, Chen CY, Vermeulen R, Wu J, Lim WY, Chen KC, Chow WH, Ji BT, Chan JK, Chu M, Li YJ, Yokota J, Li J, Chen H, Xiang YB, Yu CJ, Kunitoh H, Wu G, Jin L, Lo YL, Shiraishi K, Chen YH, Lin HC, Wu T, Wu YL, Yang PC, Zhou B, Shin MH, Fraumeni JF. Jr, Lin D, Chanock SJ, Rothman N. Genome-wide association analysis identifies new lung cancer susceptibility loci in never-smoking women in Asia. *Nat Genet* 2012;44:1330-5.
 - 26) Ogiwara H, Kohno T. Essential factors for incompatible DNA end joining at chromosomal DNA double strand breaks in vivo. *PLoS One* 2011;6:e28756.
 - 27) Li S, Kanno S, Watanabe R, Ogiwara H, Kohno T, Watanabe G, Yasui A, Lieber MR. PALF acts as both a single-stranded DNA endonuclease

- and a single-stranded DNA 3' -exonuclease and can participate in DNA end joining in a biochemical system. *J Biol Chem* 2011;286:36368-77.
- 28) Yoshida A, Tsuta K, Nakamura H, Kohno T, Takahashi F, Asamura H, Sekine I, Fukayama M, Shibata T, Furuta K, Tsuda H. Comprehensive histological analysis of ALK-rearranged lung carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2011;35:1226-34.
 - 29) Yoshida A, Tsuta K, Nitta H, Hatanaka Y, Asamura H, Sekine I, Grogan TM, Fukayama M, Shibata T, Furuta K, Kohno T, Tsuda H. Bright-field dual color chromogenic insitu hybridization for diagnosing EML4-ALK-positive lung adenocarcinomas. *J Thoracic Oncol* 2011;6:1677-86.
 - 30) Ogiwara H, Ui A, Otsuka A, Satoh H, Yokomi I, Nakajima S, Yasui A, Yokota J, Kohno T. Histone acetylation by CBP and p300 at double strand break sites facilitates SWI/SNF chromatin remodeling and the recruitment of non-homologous end joining factors. *Oncogene* 2011;30:2135-2146.
 - 31) Iwakawa R, Kohno T, Kato M, Shiraishi K, Tsuta K, Noguchi M, Ogawa S, Yokota J. MYC amplification as a prognostic marker of early stage lung adenocarcinoma identified by whole genome copy number analysis. *Clin Cancer Res* 2011;17:1481-9.
 - 32) Akca H, Demiray A, Tokgun O, Yokota J. Invasiveness and anchorage independent growth ability augmented by PTEN inactivation through PI3K/AKT/NFkB pathway in lung cancer cells. *Lung Cancer* 2011;73:302-9.
 - 33) Saito M, Schetter AJ, Mollerup S, Kohno T, Skaug V, Bowman ED, Mathe E, Takenoshita S, Yokota J, Haugen A, Harris CC. The association of microRNA expression with prognosis and progression in early stage, non-small cell lung adenocarcinoma: a retrospective analysis of three cohorts. *Clin Cancer Res* 2011;17:1875-82.
 - 34) Yamauchi M, Yoshino I, Yamaguchi R, Shimamura T, Nagasaki M, Imoto S, Niida A, Koizumi F, Kohno T, Yokota J, Miyano S, Goto N. N-cadherin expression is a potential survival mechanism of gefitinib-resistant lung cancer cells. *Am J Cancer Res* 2011;1:823-33.
 - 35) Yano S, Yamada T, Takeuchi S, Tachibana K, Minami Y, Yatabe Y, Mitsudomi T, Tanaka H, Kimura T, Kudoh S, Nokihara H, Ohe Y, Yokota J, Uramoto H, Yasumoto K, Kiura K, Higashiyama M, Oda M, Saito H, Yoshida J, Kondoh K, Noguchi M. Hepatocyte growth factor expression in EGFR mutant lung cancer with intrinsic and acquired resistance to tyrosine kinase inhibitors in a Japanese cohort. *J Thorac Oncol* 2011;6:2011-7.
 - 36) Kohno T, Kunitoh H, Mimaki S, Shiraishi K, Kuchiba A, Yamamoto S, Yokota J. Contribution of the TP53, OGG1, CHRNA3 and HLA-DQA1 genes to the risk for lung squamous cell carcinoma. *J Thoracic Oncol* 2011;6:813-7.
 - 37) Kohno T, Otsuka A, Girard L, Sato M, Iwakawa R, Ogiwara H, Sanchez-Cespedes M, Minna JD, Yokota J. A catalog of genes homozygously deleted in human lung cancer and the candidacy of PTPRD as a tumor suppressor gene. *Genes Chromosomes Cancer* 2010;49:342-52.
 - 38) Kodama M, Otsubo C, Hirota T, Yokota J, Enari M, Taya Y. Requirement of ATM for Rapid p53 Phosphorylation at Ser46 without Ser/Thr-Gln Sequences. *Mol Cell Biol* 2010;30:1620-33.
 - 39) Kohno T, Kunitoh H, Shimada Y, Shiraishi K, Ishii Y, Goto K, Ohe Y, Nishiwaki Y, Kuchiba A, Yamamoto S, Hirose H, Oka A, Yanagitani N, Saito R, Inoko H, Yokota J. Individuals susceptible to lung adenocarcinoma defined by combined HLA-DQA1 and TERT genotypes. *Carcinogenesis* 2010;31:834-41.
 - 40) Roy BC, Kohno T, Iwakawa R, Moriguchi T, Kiyono T, Morishita K, Sanchez-Cespedes M, Akiyama T, and Yokota J. Involvement of LKB1 in epithelial-mesenchymal transition of human lung cancer cells. *Lung Cancer* 2010;70:136-45.
 - 41) Iwakawa R, Kohno T, Enari M, Kiyono T, Yokota J. Prevalence of human papilloma virus 16/18/33 infection and p53 mutation in lung adenocarcinoma. *Cancer Sci* 2010;101:1891-6.
 - 42) Kohno T, Kakinuma R, Iwasaki M, Yamaji T, Kunitoh H, Suzuki K, Shimada Y, Shiraishi K, Kasuga Y, Hamada GS, Furuta K, Tsuta K, Sakamoto H, Kuchiba A, Yamamoto S, Kanai Y, Tsugane S, Yokota J. Association of CYP19A1 polymorphisms with risks for atypical adenomatous hyperplasia and bronchioloalveolar carcinoma in the lung. *Carcinogenesis* 2010;31:1794-9.
 - 43) Shiraishi K, Kohno T, Tanai C, Goto Y, Kuchiba A, Yamamoto S, Tsuta K, Nokihara H, Yamamoto N, Sekine I, Ohe Y, Tamura T, Yokota J, Kunitoh H. Association of DNA repair gene polymorphisms with response to Platinum-based doublet chemotherapy in

- patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4945-52.
- 44) Saito M, Kumamoto K, Robles AI, Horikawa I, Furusato B, Okamura S, Goto A, Yamashita T, Nagashima M, Lee T-L, Baxendale VJ, Rennert OM, Takenoshita S, Yokota J, Sesterhenn IA, Trivers GE, Hussain SP, Harris C C. Targeted disruption of *ing2* results in defective spermatogenesis and development of soft-tissue sarcomas. *PLoS One* 2010;5:e15541.
 - 45) 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.
 - 46) 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.
 - 47) 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;8:736-43.
 - 48) 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.
 - 49) 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.
 - 50) 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.
 - 51) Tachibana K, Minami Y, Shiba-Ishii A, Kano J, Nakazato Y, Sato Y, Goya T, Noguchi M. Abnormality of the hepatocyte growth factor/MET pathway in pulmonary adenocarcinogenesis. *Lung Cancer* 2012;75:181-8.
 - 52) Shiba-Ishii A, Noguchi M. Aberrant stratifin overexpression is regulated by tumor-associated CpG demethylation in lung adenocarcinoma. *Am J Pathol* 2012;180:1653-62.
 - 53) Nakazato Y, Maeshima MA, Ishikawa Y, Yatabe Y, Fukuoka J, Yokose T, Tomita Y, Minami Y, Asamura Y, Tachibana K, Goya T, Noguchi M. Interobserver agreement in the nuclear grading of primary pulmonary adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2012;8:736-43.
 - 54) Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, Beer DG, Powell CA, Riely GJ, Van Schil PE, Garg K, Austin JH, Asamura H, Rusch VW, Hirsch FR, Scagliotti G, Mitsudomi T, Huber RM, Ishikawa Y, Jett J, Sanchez-Cespedes M, Sculier JP, Takahashi T, Tsuboi M, Vansteenkiste J, Wistuba I, Yang PC, Aberle D, Brambilla C, Flieder D, Franklin W, Gazdar A, Gould M, Hasleton P, Henderson D, Johnson B, Johnson D, Kerr K, Kuriyama K, Lee JS, Miller VA, Petersen I, Roggli V, Rosell R, Saijo N, Thunnissen E, Tsao M, Yankelewitz D. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011;6:244-85.
 - 55) Shiba-Ishii A, Kano J, Morishita Y, Sato Y, Minami Y, Noguchi M. High expression of Stratifin is a universal abnormality during the course of malignant progression of early-stage lung adenocarcinoma. *Int J Cancer* 2011;129:2445-53.
 - 56) Behjati R, Kawai K, Inadome Y, Kano J, Akaza H, Noguchi M. APAF-1 is related to an undifferentiated state in the testicular germ cell tumor pathway. *Cancer Science* 2011;102:267-74.
 - 57) Sakashita S, Li D, Nashima N, Minami M, Furuya S, Morishita Y, Tachibana K, Sato Y, Noguchi M. Overexpression of immunoglobulin (CD79a) binding protein1 (IGBP-1) in small

- lung adenocarcinomas and its clinicopathological significance. *Pathol Int* 2011;61:130-7.
- 58) Li D, Sakashita S, Morishita Y, Kano J, Shiba-Ishii A, Sato T, Noguchi M. Binding of lactoferrin to IGBP1 triggers apoptosis in a lung adenocarcinoma cell line. *Anticancer Res* 2011;31:529-34.
- 59) Sugita S, Morishita Y, Kano J, Furuya S, Shiba-Ishii A, Noguchi M. IGFBP-1 is expressed specifically in ovarian clear cell adenocarcinoma. *Histopathology* 2011;58:729-38.
- 60) Satomi K, Morishita Y, Sakashita S, Kondou Y, Furuya S, Minami Y, Noguchi M. Specific expression of ZO-1 and N-cadherin in rosette structures of various tumors: possible recapitulation of neural tube formation in embryogenesis and utility as a potentially novel immunohistochemical marker of rosette formation in pulmonary neuroendocrine tumors. *Virchows Arch* 2011;459:399-407.
- 61) Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y, Powell CA, Beer D, Riely G, Garg K, Austin JH, Rusch VW, Hirsch FR, Jett J, Yang PC, Gould M. International association for the study of lung cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society: international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma: executive summary. *Proc Am Thorac Soc* 2011;8:381-5.
- 62) Tanaka H, Kimura T, Kudoh S, Mitsuoka S, Watanabe T, Suzumura T, Tachibana K, Noguchi M, Yano S, Hirata K. Reaction of plasma hepatocyte growth factor levels in non-small cell lung cancer patients treated with EGFR-TKIs. *Int J Cancer* 2011;129:1410-6.
- 63) Nishikii H, Nakamura N, Kondo Y, Okoshi Y, Suzukawa K, Hasegawa Y, Yokoyama Y, Sakata-Yanagimoto M, Enami T, Noguchi M, Chiba S. Treatment outcome of adult burkitt lymphoma in Japanese patients with modified LMB protocol: a signal center retrospective analysis. *J Clin Exp Hematopathol*, 2011;51:109-14.
- 64) Nakazato Y, Minami Y, Kobayashi H, Satomi K, Anami Y, Tsuta K, Tanaka R, Okada M, Goya T, Noguchi M. Nuclear Grading of Primary Pulmonary Adenocarcinomas -Correlation of nuclear size with prognosis-. *Cancer* 2010;116:2011-9.
- 65) Kobayashi H, Minami Y, Anami Y, Kondou Y, Iijima T, Kano J, Morishita Y, Tsuta K, Hayashi S, Noguchi M. Expression of the GA733 gene family and its relationship to prognosis in pulmonary adenocarcinoma. *Virchows Arch* 2010;457:69-76.
- 66) Noguchi M. Stepwise progression of pulmonary adenocarcinoma - clinical and molecular implications. *Cancer Metastasis Rev* 2010;29:15-21.
- 67) 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.
- 68) Yoshida K, Sanada M, Ogawa S. Deep sequencing in cancer research. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43:110-5.
- 69) 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.
- 70) 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.
- 71) 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.
- 72) 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.
- 73) 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.
- 74) 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.
- 75) 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.
- 76) 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.
- 77) Okubo J, Takita J, Chen Y, Oki K, Nishimura R, Kato M, Sanada M, Hiwatari M, Hayashi Y, Igarashi T, Ogawa S. Aberrant activation of ALK kinase by a novel truncated form ALK protein in neuroblastoma. *Oncogene* 2012; 31:4667-76.
- 78) Takita J, Chen Y, Okubo J, Sanada M, Adachi M, Ohki K, Nishimura R, Hanada R, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S. Aberrations of NEGR1 on 1p31 and MYEOV on 11q13 in neuroblastoma. *Cancer Sci* 2011;102:1645-50.
- 79) Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, Nowak D, Nagata Y, Yamamoto R, Sato Y, Sato-Otsubo A, Kon A, Nagasaki M, Chalkidis G, Suzuki Y, Shiosaka M, Kawahata R, Yamaguchi T, Otsu M, Obara N, Sakata-Yanagimoto M, Ishiyama K, Mori H, Nolte F, Hofmann WK, Miyawaki S, Sugano S, Haferlach C, Koeffler HP, Shih LY, Haferlach T, Chiba S, Nakauchi H, Miyano S, Ogawa S. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. *Nature* 2011;478:64-9.
- 80) 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.
- 81) 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.
- 82) Yamamura A, Miura K, Karasawa H, Morishita K, Abe K, Mizuguchi Y, Saiki Y, Fukushima 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.
- 83) 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.
- 84) 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.
- 85) 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- κ B pathway in adult T-cell leukemia cells. *Cell Biol Int* 2013;37:742-7.
- 86) 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.
- 87) Yamakawa N, Kaneda K, Saito Y, Ichihara E, Morishita K. The increased expression of integrin 6 (ITGA6) enhances drug resistance in EVI1^{high} leukemia. *PLoS One* 2012;7:e30706.
- 88) Kondo Y, Nagai K, Nakahata S, Saito Y, Ichikawa T, Suekane A, Taki T, Iwakawa R, Enari M, Taniwaki M, Yokota J, Sakoda S, Morishita K. : Overexpression of the DNA sensor proteins, absent in melanoma 2 and interferon-inducible 16, contributes to tumorigenesis of oral squamous cell carcinoma with p53 inactivation. *Cancer Sci* 2012;103:782-90.
- 89) Nakahata S, Saito Y, Marutsuka K, Hidaka T, Maeda K, Hatakeyama K, Shiraga T, Goto A, Takamatsu N, Asada Y, Utsunomiya A, Okayama A, Kubuki Y, Shimoda K, Ukai Y, Kurosawa G, Morishita K. Clinical significance of CADM1/TSLC1/IgSF4 expression in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia* 2012;26:1238-46.
- 90) Nakahata S, Morishita K. CADM1/TSLC1 is a novel cell surface marker for adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Clin Exp Hematopathol* 2012;52:17-22.
- 91) Ueno S, Umeki K, Takajo I, Nagatomo Y, Kusumoto N, Umekita K, Morishita K, Okayama A.: Proviral loads of human T-lymphotropic virus Type 1 in asymptomatic carriers with different infection routes. *Int J Cancer* 2012;130:2318-26.
- 92) Takenouchi H, Umeki K, Sasaki D, Yamamoto I, Nomura H, Takajo I, Ueno S, Umekita K, Kamihira S, Morishita K, Okayama A. Defective human T-lymphotropic virus type 1 provirus in asymptomatic carriers. *Int J Cancer* 2011;128:1335-43.
- 93) Saito Y, Nakahata S, Yamakawa N, Kaneda K, Ichihara E, Suekane A, Morishita K. CD52 as a molecular target for immunotherapy to treat acute myeloid leukemia with high EVI1 expression. *Leukemia* 2011;25:921-31.
- 94) Nishikata I, Nakahata S, Saito Y, Kaneda K, Ichihara E, Yamakawa N, Morishita K. Sumoylation of MEL1S at lysine 568 and its interaction with CtBP facilitates its repressor activity and the blockade of G-CSF-induced myeloid differentiation. *Oncogene* 2011;30:4194-4207.
- 95) Ichihara E, Kaneda K, Saito Y, Yamakawa N, Morishita K. Angiopoietin1 contributes to the maintenance of cell quiescence in EVI1^{high} leukemia cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2011;416:239-45.
- 96) Shimahara A, Yamakawa N, Nishikata I, Morishita K. Acetylation of lysine 564 adjacent to the C-terminal binding protein-binding motif in EVI1 is crucial for transcriptional activation of GATA2. *J Biol Chem* 2010;285:16967-77.
- 97) Nakahata S, Yamazaki H, Nakauchi H, Morishita K. Downregulation of ZEB1 and overexpression of Smad7 contribute to resistance to TGF-1-mediated growth suppression in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Oncogene* 2010;29:4157-69.
- 98) Watanabe M, Nakahata S, Hamasaki M, Saito Y, Kawano Y, Hidaka T, Yamashita K., Umeki K, Taki T, Taniwaki M, Okayama A, Morishita K. Downregulation of CDKN1A in adult T-cell leukemia/lymphoma despite overexpression of CDKN1A in human T-lymphotropic virus 1-infected cell lines. *J Virol* 2010;84:6966-77.
- 99) Furuta H, Kondo Y, Nakahata S, Hamasaki M, Sakoda S, Morishita K. NDRG2 is a candidate tumor-suppressor for oral squamous-cell carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;391:1785-91.
- 100) Yamasaki M, Mukai A, Ohba M, Mine Y, Sakakibara Y, Suiko M, Morishita K, Nishiyama K. : Genistein induced apoptotic cell death in adult T-cell leukemia cells through estrogen receptors. *Biosci Biotechnol Biochem* 2010;74:2113-5.
- 101) Yamamoto I, Takajo I, Umeki K, Morishita K, Hatakeyama K, Kataoka H, Nomura H, Okayama A.: Multiple integrations of human T-lymphotropic virus type 1 proviruses in the engrafted cells from the asymptomatic carriers in NOD/SCID/gammacnull mice. *Intervirology* 2010;53:229-39.
- 102) 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.
- 103) 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.
- 104) 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.
- 105) 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]
- 106) 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
- 107) 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.
- 108) 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.
- 109) 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.
- 110) Gailhouse 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.
- 111) 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.
- 112) Wang L, Tsutsumi S, Kawaguchi T, Nagasaki K, Tatsuno K, Yamamoto S, Sang F, Sonoda K, Sugawara M, Hirono S, Yamaue H, Miki Y, Isomura M, Totoki Y, Nagae G, Isagawa T, Hiroki U, Murayama-Hosokawa S, Shibata T, Sakamoto H, Kanai Y, Kaneda A, Noda T, Aburatani H. Whole-exome sequencing of human pancreatic cancers and characterization of genomic instability caused by MLH1 haploinsufficiency and complete deficiency. *Genome Res* 2012;22:208-19.
- 113) Arima Y, Hayashi H, Sasaki M, Hosonaga M, Goto TM, Chiyoda T, Kuninaka S, Shibata T, Ohata H, Nakagama H, Taya Y, Sata H. Induction of ZEB by inactivation of RB is a key determinant of the mesenchymal phenotype of breast cancer. *J Biol Chem* 2012;287:7896-906.
- 114) Shibata T. Cancer genomics and pathology: All Together Now. Review (Solicited). *Patho Int* 2012;62:647-59.
- 115) Fujimoto A, Totoki Y, Abe T, Boroevich KA, Hosoda F, Nguyen HH, Aoki M, Hoshono N, Kubo M, Miya F, Arai Y, Takahashi H, Shirakihara T, Nagasaki M, Shibuya T, Nakao K, Watanabe-Makino K, Tanaka H, Nakamura H, Kusuda J, Ojima H, Shimada K, Okusaka T, Ueno M, Shigekawa Y, Kawakami Y, Arihiro K, Ohdan H, Gotoh K, Ishikawa O, Ariizumi S, Yamamoto M, Yamada T, Chayama K, Kosuge T, Yamae H, Kamatani N, Miyano S, Nakagama H, Nakamura Y, Tsunoda T, Shibata T, Nakagawa H. Whole Genome Sequencing of Liver Cancers Identifies Etiological Influences on Mutation Patterns and Recurrent Mutations in Chromatin Regulators. *Nat Genet* 2012;44:760-4.
- 116) Shibata T, Saito S, Kokubu A, Suzuki T, Yamamoto M, Hirohashi S. Global downstream pathway analysis reveals a dependence of oncogenic NRF2 mutation on the mTOR growth signaling pathway. *Cancer Res* 2010;70:9095-105.
- 117) Shibata T, Kokubu A, Miyamoto M, Sasajima Y, Yamazaki Y. Mutant IDH1 confers an in vivo growth in a melanoma cell line with BRAF mutation. *Am J Pathol* 2011;178:1395-402.
- 118) Shibata T, Kokubu A, Miyamoto M, Hosoda F, Gotoh M, Tsuta K, Asamura H, Matsuno Y, Kondo T, Imoto I, Inazawa J, Hirohashi S. DEK oncoprotein regulates transcriptional modifiers and sustains tumor initiation activity in high-grade neuroendocrine carcinoma of the lung. *Oncogene* 2010;29:4671-81.
- 119) Uno M, Saitoh Y, Mochida K, Tsuruyama E, Kiyono T, Imoto I, Inazawa J, Yuasa Y, Kubota T, Yamaoka S. NF- κ B Inducing Kinase, a Central Signaling Component of the Non-Canonical Pathway of NF- κ B, Contributes to Ovarian Cancer Progression. *PLoS One* 2014;9:e88347.
- 120) Takemura K, Kawachi H, Eishi Y, Kitagaki K, Negi M, Kobayashi M, Uchida K, Inoue J, Inazawa J, Kawano T, Board PG. -Glutamylcyclotransferase as a novel immunohistochemical biomarker for the malignancy of esophageal squamous tumors.

- Hum Pathol 2014;45:331-41.
- 121) 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.
 - 122) 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.
 - 123) 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.
 - 124) 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.
 - 125) 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.
 - 126) Takanashi J, Okamoto N, Yamamoto Y, Hayashi S, Arai H, Takahashi Y, Maruyama K, Mizuno S, Shimakawa S, Ono H, Oyanagi R, Kubo S, Barkovich AJ, Inazawa J. Clinical and radiological features of Japanese patients with a severe phenotype due to CASK mutations. Am J Med Genet A 2012;158A:3112-8.
 - 127) Gaffney CJ, Oka T, Mazack V, Hilman D, Gat U, Muramatsu T, Inazawa J, Golden A, Carey DJ, Farooq A, Tromp G, Sudol M: Identification, basic characterization and evolutionary analysis of differentially spliced mRNA isoforms of human YAP1 gene. Gene 2012; 509:215-22.
 - 128) Dobashi Y, Kimura M, Matsubara H, Endo S, Inazawa J, Ooi A: Molecular alterations in AKT and its protein activation in human lung carcinomas. Hum Pathol 2012;43:2229-40.
 - 129) Miyawaki Y, Kawachi H, Ooi A, Eishi Y, Kawano T, Inazawa J, Imoto I. Genomic copy-number alterations of MYC and FHIT genes are associated with survival in esophageal squamous-cell carcinoma. Cancer Sci 2012;103:1558-66.
 - 130) Matsumura S, Imoto I, Kozaki K, Matsui T, Muramatsu T, Furuta M, Tanaka S, Sakamoto M, Arii S, Inazawa J. Integrative array-based approach identifies MZB1 as a frequently methylated putative tumor-suppressor in hepatocellular carcinoma. Clin Cancer Res 2012;18:3541-51.
 - 131) Akamatsu S, Takata R, Haiman CA, Takahashi A, Inoue T, Kubo M, Furihata M, Kamatani N, Inazawa J, Chen GK, Le Marchand L, Kolonel LN, Katoh T, Yamano Y, Yamakado M, Takahashi H, Yamada H, Egawa S, Fujioka T, Henderson BE, Habuchi T, Ogawa O, Nakamura Y, Nakagawa H. Common variants at 11q12, 10q26 and 3p11.2 are associated with prostate cancer susceptibility in Japanese. Nat Genet 2012;44:426-9.
 - 132) Yamamoto S, Tsuda H, Honda K, Takano M, Tamai S, Imoto I, Inazawa J, Yamada T, Matsubara O: ACTN4 gene amplification and actinin-4 protein overexpression drive tumour development and histological progression in a high-grade subset of ovarian clear-cell adenocarcinomas. Histopathology 2012;60:1073-83.
 - 133) Ono H, Imoto I, Kozaki K, Tsuda H, Matsui T, Kurasawa Y, Muramatsu T, Sugihara K, Inazawa J. SIX1 promotes epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer through ZEB1 activation. Oncogene 2012;31:4923-34.
 - 134) Bai H, Inoue J, Kawano T, Inazawa J. A transcriptional variant of the LC3A gene is involved in autophagy and frequently inactivated in human cancers. Oncogene 2012;31:4397-408.
 - 135) Ooi A, Inokuchi M, Harada S, Inazawa J, Tajiri R, Sawada-Kitamura S, Ikeda H, Kawashima H, Dobashi Y. Gene amplification of ESR1 in breast cancers - Fact or fiction? A fluorescence in situ hybridization and multiplex ligation-dependent probe amplification study. J Pathol 2012;227:8-16.
 - 136) Kurasawa Y, Kozaki K, Pimkhaokham A, Muramatsu T, Ono H, Ishihara T, Uzawa N, Imoto I, Amagasa T, Inazawa J. Stabilization of phenotypic plasticity through mesenchymal-specific DNA hypermethylation in cancer cells. Oncogene 2012;31:1963-74.
 - 137) Ishihara T, Inoue J, Kozaki K, Imoto I, Inazawa J. HECT-type ubiquitin ligase ITCH targets lysosomal-associated protein multispinning transmembrane 5 (LAPTM5) and prevents LAPTM5-mediated cell death. J Biol Chem 2011;286:44086-94.
 - 138) Tsuruta T, Kozaki K, Uesugi A, Furuta M, Hirasawa A, Imoto I, Susumu N, Aoki D, Inazawa J. miR-152 is a tumor suppressor microRNA that is silenced by DNA hypermethylation in endometrial cancer. Cancer Res 2011;71:6450-62.
 - 139) Uesugi A, Kozaki K, Tsuruta T, Furuta M, Morita K, Imoto I, Omura K, Inazawa J. The

tumor suppressive microRNA miR-218 targets the mTOR component Rictor and inhibits AKT phosphorylation in oral cancer. *Cancer Res* 2011;71:5765-78.

- 140) Arai E, Wakai-Ushijima S, Fujimoto H, Hosoda F, Shibata T, Kondo T, Yokoi S, Imoto I, Inazawa J, Hirohashi S, Kanai Y. Genome-wide DNA methylation profiles in renal tumors of various histological subtypes and non-tumorous renal tissues. *Pathobiology* 2011;78:1-9.
- 141) Gotoh M, Arai E, Wakai-Ushijima S, Hiraoka N, Kosuge T, Hosoda F, Shibata T, Kondo T, Yokoi S, Imoto I, Inazawa J, Kanai Y. Diagnosis and prognostication of ductal adenocarcinomas of the pancreas based on genome-wide DNA methylation profiling by bacterial artificial chromosome array-based methylated CpG island amplification. *J Biomed Biotechnol* 2011:780836.
- 142) Nishiyama N, Arai E, Nagashio R, Fujimoto H, Hosoda F, Shibata T, Tsukamoto T, Yokoi S, Imoto I, Inazawa J, Kanai Y. Copy number alterations in urothelial carcinomas: Their clinicopathological significance and correlation with DNA methylation alterations. *Carcinogenesis* 2011;32:462-9.
- 143) Muramatsu T, Imoto I, Matsui T, Kozaki K, Haruki S, Sudol M, Shimada Y, Tsuda H, Kawano T, Inazawa J. YAP is a candidate oncogene for esophageal squamous-cell carcinoma. *Carcinogenesis* 2011;32:389-98.
- 144) Miki D, Kubo M, Takahashi A, Yoon KA, Kim J, Lee GK, Zo JI, Lee JS, Hosono N, Morizono T, Tsunoda T, Kamatani N, Chayama K, Takahashi T, Inazawa J, Nakamura Y, Daigo Y: Variation in TP63 is associated with lung adenocarcinoma susceptibility in Japanese and Korean populations. *Nat Genet*;2-010;42:893-6.
- 145) Takata R, Akamatsu S, Kubo M, Takahashi A, Hosono N, Kawaguchi T, Tsunoda T, Inazawa J, Kamatani N, Ogawa O, Fujioka T, Nakamura Y, Nakagawa H. Genome-wide association study identifies five new susceptibility loci for prostate cancer in the Japanese population. *Nat Genet* 2010;42:751-4.
- 146) Tagi T, Matsui T, Kikuchi S, Hoshi S, Ochiai T, Kokuba Y, Kinoshita-Ida Y, Kisumi-Hayashi F, Morimoto K, Imai T, Imoto I, Inazawa J, Otsuji E. Dermokine as a novel biomarker for early-stage colorectal cancer. *J Gastroenterol* 2010;45:1201-11.
- 147) Shibata T, Kokubu A, Miyamoto M, Hosoda F, Gotoh M, Tsuta K, Asamura H, Matsuno Y, Kondo T, Imoto I, Inazawa J, Hirohashi S. DEK oncoprotein regulates transcriptional modifiers and sustains tumor initiation activity in high-grade neuroendocrine carcinoma of the lung. *Oncogene* 2010;29:4671-81.
- 148) Saitoh Y, Martinez Bruyn VJ, Uota S, Hasegawa A, Yamamoto N, Imoto I, Inazawa J, Yamaoka S. Overexpression of NF-kappaB inducing kinase underlies constitutive NF-kappaB activation in lung cancer cells. *Lung Cancer* 2010;70:263-70.
- 149) Haruki S, Imoto I, Kozaki K, Matsui T, Kawachi H, Komatsu S, Muramatsu T, Shimada Y, Kawano T, Inazawa J. Frequent silencing of protocadherin 17, a candidate tumour suppressor for esophageal squamous-cell carcinoma. *Carcinogenesis* 2010;31:1027-36.
- 150) Prapinjumrune C, Morita KI, Kuribayashi Y, Hanabata Y, Shi Q, Nakajima Y, Inazawa J, Omura K: DNA amplification and expression of FADD in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2010;39:525-32.
- 151) Tanaka S, Mogushi K, Yasen M, Noguchi N, Kudo A, Nakamura N, Ito K, Miki Y, Inazawa J, Tanaka H, Arii S. Gene-expression phenotypes for vascular invasiveness of hepatocellular carcinomas. *Surgery* 2010;147:405-14.
- 152) Furuta M, Kozaki K, Tanaka S, Arii S, Imoto I, Inazawa J. miR-124 and miR-203 are epigenetically silenced tumor-suppressive microRNAs in hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 2010;31:766-76.
- 153) Inoue J, Misawa A, Tanaka Y, Ichinose S, Sugino Y, Hosoi H, Sugimoto T, Imoto I, Inazawa J. Lysosomal-associated protein multispinning transmembrane 5 gene (LAPTM5) is associated with spontaneous regression of neuroblastomas. *PLoS One* 2009;4:e7099.
- 154) Nishiyama N, Arai E, Chihara Y, Fujimoto H, Hosoda F, Shibata T, Kondo T, Tsukamoto T, Yokoi S, Imoto I, Inazawa J, Hirohashi S, Kanai Y. Genome-wide DNA methylation profiles in urothelial carcinomas and urothelia at the precancerous stage. *Cancer Sci* 2010;101:231-40.

2 . 学会発表

- 1) Kohno T, Tsuta K, Tsuchihara K, Mizukami T, Yoh K, Goto K. RET fusion gene: translation to personalized lung cancer therapy. Third AACR- IASLC Joint Conference on the Molecular Origins of Lung Cancer, 2014, January, San Diego, USA.
- 2) Kohno T, Ichikawa H, Tsuta K, Mizukami T, Shimada Y, Kato M, Sakamoto H, Tsuchihara K,

- Watanabe S, Nokihara H, Goto K, Yokota J, Yoshida T, Shibata T. RET fusion gene: translation to the therapy of lung adenocarcinoma. AACR Annual Meeting 2013, April, Washington DC, USA.
- 3) Yokota J, Iwakawa R, Takenaka M, Tsuta K, Noguchi M, Kohno T. Genome-wide Identification of Genes with Amplification and/or fusion in small cell lung cancer. 15th World Conference on Lung Cancer, 2013, October, Sydney, Australia.
 - 4) Minami Y, Murata Y, Iwakawa R, Yokota J, Noguchi M. ECT2 over-expression and gene alteration are associated with the outcome of patients with early-stage lung adenocarcinoma. 15th World Conference on Lung Cancer, 2013, October, Sydney, Australia.
 - 5) Sato Y, Maekawa S, Okuno Y, Shiraishi Y, Sato A, Nagae G, Shimamura T, Nagata Y, Yosida K, Sanada M, Kume H, Aburatani H, Miyano S, Homma Y, Ogawa S. Integrative analysis of clear cell renal cell carcinoma, AACR 104nd Annual Meeting, 2013.
 - 6) Sato Y, Maekawa S, Okuno Y, Shiraishi Y, Sato A, Nagae G, Shimamura T, Nagata Y, Yosida K, Sanada M, Kume H, Aburatani H, Miyano S, Ogawa S, Yukio Homma Y. Integrative analysis of clear cell renal cell carcinoma, 28th Annual EAU Congress, 2013.
 - 7) Nakahata S, Morishita K. 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses. 2013, June, Montreal, Canada.
 - 8) Sato Y, Maekawa S, Okuno Y, Shiraishi Y, Sato A, Nagae G, Shimamura T, Nagata Y, Yosida K, Sanada M, Kume H, Aburatani H, Miyano S, Homma Y, Ogawa S. Integrative analysis of clear cell renal cell carcinoma, AACR 104nd Annual Meeting, 2013.
 - 9) Sato Y, Maekawa S, Okuno Y, Shiraishi Y, Sato A, Nagae G, Shimamura T, Nagata Y, Yosida K, Sanada M, Kume H, Aburatani H, Miyano S, Ogawa S, Homma Y. Integrative analysis of clear cell renal cell carcinoma, 28th Annual EAU Congress, 2013.
 - 10) Harazono Y, Kozaki K, Muramatsu T, Kurasawa Y, Teruo A, Inazawa J. Exploration of EMT-related microRNAs using function-based screening with expression analysis of E-cadherin in Panc1 line. American Association for Cancer Research, 103th Annual Meeting 2012. Chicago, USA, 2012.
 - 11) Inoue J, Ishihara T, Kozaki K, Imoto I, Inazawa J. HECT-type ubiquitin ligase ITCH targets lysosomal-associated protein multispansing transmembrane 5 (LAPTM5) and prevents LAPTM5-mediated cell death. American Association for Cancer Research, 103th Annual Meeting 2012. Chicago, USA, 2012.
 - 12) Kozaki K, Kurasawa Y, Muramatsu T, Ono H, Ishihara T, Uzawa N, Pimkhaokham A, Imoto I, Teruo A, Inazawa J. Phenotypic stabilization of mesenchymal-like cancer cells through mesenchymal-specific DNA hypermethylation. American Association for Cancer Research, 103th Annual Meeting 2012. Chicago, USA, 2012.
 - 13) Yamamoto S, Inoue J, Bai H, Kawano T, Inazawa J. A transcriptional variant of the LC3A gene is involved in autophagy and frequently inactivated in human cancers. American Association for Cancer Research, 103th Annual Meeting 2012. Chicago, USA, 2012.
 - 14) Noguchi M. Molecular pathogenesis of adenocarcinoma and its precursor lesions. 14th World Conference on Lung Cancer, 4 July 2011, Amsterdam, The Netherlands.
 - 15) Shiba-Ishii A, Kano J, Noguchi M. Demethylation-induced overexpression of stratifin is a universal abnormality during the progression of lung adenocarcinoma. 14th World Conference on Lung Cancer, 6 July 2011, Amsterdam, The Netherlands.
 - 16) Thunnissen E, Beasley M, Borczuk A, Brambilla E, Chirieac LR, Dacic S, Flieder D, Gazdar AF, Geisinger K, Ishikawa Y, Kerr KM, Minami Y, Lantejoul S, Matsuno Y, Moreira AL, Motoi N, Nicholson AG, Noguchi M, Nonaka D, Pelosi G, Peterson I, Rekhtman N, Roggli VL, Travis WD, Tsao MS, Wistuba I, Xu H, Yatabe Y, Kuik DJ. Reproducibility of invasion in pulmonary adenocarcinoma. An international interobserver study. 14th World Conference on Lung Cancer, 4 July 2011, Amsterdam, The Netherlands.
 - 17) Nakazato Y, Maeshima AM, Ishikawa Y, Yatabe Y, Fukuoka J, Yokose T, Tomita Y, Minami Y, Asamura H, Tachibana K, Goya T, Noguchi M. Interobserver agreement in the nuclear grading of primary pulmonary adenocarcinoma: a collaborative microscopy project. 14th World Conference on Lung Cancer, 4 July 2011, Amsterdam, The Netherlands.
 - 18) Savic S, Glatz K, Kerr KM, Nicholson AG, Noguchi M, Popper HH, Yatabe Y, Travis WD, Bubendorf. Accuracy of histological non-small cell lung carcinoma subtyping in diagnostic lung. 14th World Conference on Lung Cancer, 5 July 2011, Amsterdam, The Netherlands.

- 19) Yoshida T, Minami Y, Shiba-Ishii A, Sakashita S, Tachibana K, Nakazato Y, Goya T, Noguchi M. Abnormal golm1 gene expression in adenocarcinoma of the lung. 14th World Conference on Lung Cancer, 4 July 2011, Amsterdam, The Netherlands.
- 20) Minami Y, Murata Y, Noguchi M. Array CGH analysis of small-sized adenocarcinoma of the lung. 14th World Conference on Lung Cancer, 5 July 2011, Amsterdam, The Netherlands.
- 21) Sakashita S, Li D, Tachibana K, Minami Y, Yoshida T, Sato T, Morishita Y, Noguchi M. Immunoglobulin binding protein 1(IGBP1) is a key protein related to anti-apoptotic activity in lung adenocarcinoma. 14th World Conference on Lung Cancer, 7 July 2011, Amsterdam, The Netherlands.
- 22) Inoue J, Misawa A, Tanaka Y, Ichinose S, Hosoi H, Sugimoto T, Imoto I, Inazawa J. Lysosomal-associated protein multispansing transmembrane 5 gene (LAPTM5) is associated with spontaneous regression of neuroblastomas. 8th Joint Conference of the American Association for Cancer Research and Japanese Cancer Association. Waikoloa, USA, 5-9/February/2010.
- 23) Tsuruta T, Kozaki K, Akira H, Banno, K, Susumu N, Imoto I, Aoki D, Inazawa J. Functional screening of tumor-suppressive microRNAs silenced by DNA hypermethylation in endometrial cancer. 8th Joint Conference of the American Association for Cancer Research and Japanese Cancer Association. Waikoloa, USA, 5-9/February/2010.
- 24) Kozaki K, Imoto I, Mogi S, Omura K, Inazawa J. Exploration of tumor-suppressive microRNAs silenced by DNA hypermethylation in oral cancer. 8th Joint Conference of the American Association for Cancer Research and Japanese Cancer Association. Waikoloa, USA. 5-9/February/2010.
- 25) Imoto I, Haruki S, Kozaki K, Matsui T, Kawachi H, Komatsu S, Muramatsu T, Shimada Y, Kawano T, Inazawa J. Frequent silencing of protocadherin 17, a candidate tumor suppressor for esophageal squamous cell carcinoma. 8th Joint Conference of the American Association for Cancer Research and Japanese Cancer Association. Waikoloa, USA, 5-9/February/2010.
- 26) Imoto I, Haruki S, Kozaki K, Matsui T, Kawachi H, Komatsu S, Muramatsu T, Shimada Y, Kawano T, Inazawa J. Frequent silencing of protocadherin 17, a candidate tumour suppressor for esophageal squamous-cell carcinoma. 101th annual meeting of American Association for Cancer Research. Washington, D.C., USA, 17-21/April/2010.
- 27) Kozaki K, Uesugi A, Furuta M, Imoto I, Inazawa J. Functional screening of tumor-suppressive microRNAs silenced by DNA hypermethylation in oral squamous cell carcinoma. 101th annual meeting of American Association for Cancer Research 2010. Washington, D.C., USA, 17-21/April/2010.
- 28) Muramatsu T, Imoto I, Matsui T, Kozaki K, Tsuda H, Shimada Y, Inazawa J. Functional significance of potential oncogene YAP and its isoforms in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). 101th annual meeting of American Association for Cancer Research 2010. Washington, D.C., USA, 17-21/April/2010.
- 29) Tanaka S, Mogushi K, Yasen M, Noguchi N, Irie T, Kubo A, Nakamura N, Inazawa J, Tanaka H, Arai S: Gene expression signature of the non-cancerous liver tissue associated with the early recurrence of hepatocellular carcinoma. 101th annual meeting of American Association for Cancer Research 2010. Washington, D.C., USA, 17-21/April/2010.
- 30) Ishihara T, Tsuda H, Hotta A, Kozaki K, Yoshida A, Yoshimura H, Ito K, Imoto I, Inazawa J. ITC is a putative target for a novel 20q11.22 amplification detected in anaplastic thyroid carcinoma cells by array-based comparative genomic hybridization. 101th annual meeting of American Association for Cancer Research 2010. Washington, D.C., USA, 17-21/April/2010.
- 31) Inoue J, Misawa A, Tanaka Y, Ichinose S, Sugino Y, Hosoi H, Sugimoto T, Imoto I, Inazawa J. Lysosomal-associated protein multispansing transmembrane 5 gene (LAPTM5) is associated with spontaneous regression of neuroblastomas. 101th annual meeting of American Association for Cancer Research 2010. Washington, D.C., USA, 17-21/April/2010.
- 32) Furuta M, Kozaki K, Tanaka S, Arai S, Imoto I, Inazawa J. miR-124 and miR-203 are epigenetically silenced tumor-suppressive microRNAs in hepatocellular carcinoma. 101th annual meeting of American Association for Cancer Research 2010. Washington, D.C., USA, 17-21/April/2010.
- H. 知的財産権の出願・登録情報
1. 特許取得
- 1) 「KIF5B遺伝子とRET遺伝子との融合遺伝子、並びに該融合遺伝子を標的としたがん治療の

有効性を判定する方法」出願番号：特願 2011-171256.

- 2) 2013/6/14 特許第 5288456 号；発明者、稲澤讓治、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.
- 3) 2013/8/2 特許第 5331404 号；発明者、稲澤讓治、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.
- 4) 2013/11/27 特許第 2253720 号；発明者、稲澤讓治、井本逸勢、小松周平、小崎健一、津田均；特許名、食道癌の検出方法及び抑制方法；2010/3/25 出願番号 10157735.1；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 EP2253720.

- 5) 2013/7/17 ZL200980130226.0；発明者、稲澤讓治、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；2009/7/30 出願番号 PCT/JP2009/063900；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 WO2010/013842.

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし