

平成 22 年 6 月 29 日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005-2009

課題番号：17015046

研究課題名（和文） 小児固形腫瘍の個別化診断と治療法の開発

研究課題名（英文） Development of personalized medicine and therapeutic strategies for pediatric solid tumors

研究代表者

中川原 章 (NAKAGAWARA AKIRA)

千葉県がんセンター・センター長

研究者番号：50117181

研究成果の概要 和文 小児悪性固形腫瘍、なかでも現在もなお 治性である神経芽腫と肝芽腫を対象とし、網羅的ゲノム解析およびプロテオミクス的手法を用いた新規診断法および臨床リスク分類の作製を行った。具体的には、小児がんに特化して作製した独自の cDNA libraries から 11,000 個の 伝子を抽出し、神経芽腫においては、発現プロファイルによる新しい予後予測システムとして診断用実用化ミニチップの作製に成功した。また、BAC アレイを基本としたアレイ CGH 法を用いて、神経芽腫の新しいゲノムリスク分類を確立し、臨床応用へ展開した。さらに、新規血中予後予測マーカーを見いだした。一方、肝芽腫については、アレイ CGH に基づく新しいサブタイプ分類が可能となった。このように、手術摘出組織の網羅的な解析から臨床に応用可能な実用的診断および予後予測システムを確立したほか、神経芽腫の発がんに関与する新規 KIF1Bbeta, RUNX3, ALK 伝子などを見いだし、これらのうち ALK の増幅および点突然変異は臨床的悪性度とも相関していることを明らかにした。

研究成果の概要 英文 We have aimed to establish new diagnostic systems to predict prognosis of neuroblastoma and hepatoblastoma, which are typical childhood solid tumors, by using comprehensive methodology including genomics and proteomics. The childhood cancers-proper cDNA libraries we generated previously and the BAC clones-based array-CGH methods were introduced. We could successfully generate a practically usable mini-chip carrying top ranked 200 genes to predict the prognosis of neuroblastoma. In addition, our array-CGH analysis made it possible to generate a genome-based risk classification of neuroblastoma which is now applicable to the clinical study. The novel serum prognostic factors have also been identified. Furthermore, we found new neuroblastoma genes including KIF1Bbeta, RUNX3 and ALK which is often amplified and mutated in primary neuroblastomas.

交付決定

単位 円

	直接経費	接経費	合計
2005 年度	13,200,000	0	13,200,000
2006 年度	13,400,000	0	13,400,000
2007 年度	13,400,000	0	13,400,000
2008 年度	13,400,000	0	13,400,000
2009 年度	13,400,000	0	13,400,000
総計	66,800,000	0	66,800,000

研究分

科研費の分科・細目

キーワード 小児がん、個別化診断、個別化治療、神経芽腫、DNA チップ

研究 始当初の背景

近年、小児がんの治療成績は著しく向上した。しかしながら、小児固形腫瘍については、現行の治療によって治る腫瘍と治らない腫瘍がほぼ明確に分かれるようになってきた。なかでも、最も発生度の高い神経芽腫など複数の小児固形腫瘍においては、生物学的特性の異なるサブセットが存在し、それらは多様な臨床像と異なる予後を示すことが明らかになってきた。さらに、治療に抵抗する腫瘍サブセットは、常多くの染色体や伝子の異常を有する。したがって、現在の学的治療法に抵抗する小児固形腫瘍は、より篤な伝子・ゲノム異常を有しており、それらの異常を迅速かつ簡便に特定する診断法の発明と、その異常をターゲットにした個別化治療法の発明することにより、小児がんのオーダーメイド医療を実現できるものと思われる。我々はこれまでに、ポストゲノム時代の新しい小児がん克服のための戦略を想定して、まず、神経芽腫と肝芽腫を中心にした全国規模組織バンクの確立を試み、両者ともに全国の約1割に相当する手術摘出腫瘍組織が蓄まるシステムを作り上げた。また、最も治療性の神経芽腫を中心に、小児がん研究戦略、すなわち、小児がんゲノム異常の同定、神経芽腫伝子の機能解析、神経芽腫伝子の網羅的解析と診断法の発明を進めてきた。その結果、神経芽腫においては、MYCN増幅、番染色体短腕1p36領域の欠失、およびDNA ploidyが予後と強く相関すること、小児がん伝子として*TrkA*, *TrkB*, *p73*, *p53*, *p33ING1*, *Survivin*などが予後の決定に重要な要素であること、神経芽腫組織から無作為に抽出した5,500個の伝子から新規予後因子および発がんに関与する伝子を大規模に同定し、かつ、網羅的な方法で予後診断が可能になることなどを明らかにした。また、欧米に比べて約2倍の発生度を有する我が国の肝芽腫については、約1割以上の割合で β -catenin伝子の変異が見られることを見出し、さらに、肝芽腫および腎芽腫ウィルムス腫瘍組織からも無作為にそれぞれ5,000個の伝子を抽出し、網羅的診断法の発明と新規肝芽腫または腎芽腫伝子の大規模同定とその基盤作りを行ってきた。

研究の目的

上記のような背景をもとに、本研究におい

ては、小児固形腫瘍のオーダーメイド医療を実現するために、我が国で確立されつつある小児固形腫瘍の各グループスタディと連携し、我々が発見した小児がんの特化されたcDNAマイクロアレイを用いて、各腫瘍および腫瘍内サブセットの個別化診断法を確立するとともに、臨床的実用化を目指した個別化予後予測用DNAチップによる新しいリスク分類の発明、さらには新規予後予測因子の発明を行うことを目的とした。

研究の方法

(1) in house cDNA microarray の作製と実用化チップの発明

小児がん組織、神経芽腫、肝芽腫、腎芽腫から作製したcDNA librariesから無作為に11,000個の個別伝子を同定し、それらをインクジェット方式によって固定し、独自のDNAチップを作製した。腫瘍組織中の発現は、mRNAを抽出し、コントロールと共に色傾向ラベルした後hybridizeし、アジレント社のreaderを用いて発現強度を測定した。

(2) アレイCGH法によるゲノム異常の解析

米国カリフォルニア大学サンフランシスコがんセンターのDan Pinkelらのグループと共同し、彼らが発見したBACアレイを用いて、神経芽腫および肝芽腫の網羅的ゲノム異常パターンを解析した。

(3) 伝子変異解析

同定した発がん候補伝子の変異解析は、そのcDNAあるいはゲノムDNAのシーケンシングにより明らかにした。

研究成果

(1) 神経芽腫予後予測用実用化DNAミニチップの発明とバリデーション

我々が独自に発見した神経芽腫の予後予測用実用化DNAミニチップ上位ランク200個の伝子を搭載したチップに基き、作製したclassifierを用いて行った新たな50例の追加症例による第1相validationを終わり、すべての技術を株SRLに移管し、カスタム化による第2相validationを行った。従来の病期、年齢、MYCN増幅、DNA ploidyなどの予後因子との相関から、ほぼ良好なposterior値が示されている。これまでに150例の神経芽腫症例を対象に前向き評価を行

い、ハイブリダイゼーション等のクオリティ評価を行ったが、腫瘍組織からのRNA抽出法によりデータの分布にばらつきがあり、そのばらつきが予後評価に微妙に影響を与えていることが判明した。そこで、RNA抽出法を比較検討し、さらに精度の高いDNAチップ診断が可能になった。現在、症例のフォローアップを行っており、年齢観察データが改修出来た時点で最終分析結果を出す予定である。

(2) 神経芽腫の血清中新規マーカーの同定

神経芽腫患児の血液中に分泌される蛋白質による予後予測法の開発として、これまでに我々が報告してきた pleiotrophin, midkine, BDNF の他に、新たに血中 neurexophilin のレベルが予後と相関することを見いだした。現在、多検体を用いた臨床的解析を進めている。

(3) アレイ CGH 法を用いた神経芽腫の新しいゲノムリスク分類の作製と臨床応用

カリフォルニア大学がんセンターと共同で行ったゲノムアレイ アレイ CGH 270 例のデータを解析し、ゲノム構造異常による神経芽腫の新しいリスク分類を作製した。ゲノム異常パターンは大きく 3 つのグループ Silent group, partial gains and losses group, whole chromosomal gains and losses group に分けられ、それぞれが神経芽腫の予後と深く相関していた。さらに、それぞれのグループは、1p loss, MYCN 増幅、11q loss、17q gain の組み合わせで予後と相関するサブグループに分けられることが明らかになった。これにより、層別化から個別化へ展開する神経芽腫の予後予測システムを完成させることができた。現在、このシステムの検証をグループスタディとの連携を進めていく作業を進めている。

(4) 肝芽腫の遺伝子発現プロファイルと網羅的ゲノム異常パターンによる予後予測可能な層別化

肝芽腫 60 例の凍結組織から DNA と RNA を抽出し、前者については BAC アレイを用いたアレイ CGH、後者については in-house cDNA microarray を用いて、肝芽腫のゲノム異常および発現プロファイルを策定した。その結果、肝芽腫には大きく 3 つのゲノム異常パターンがあり予後と相関していること、予後の悪いゲノム異常の群は、さらに発現プロファイルにより層別化されることが明らかになった。そのパターンは、予後が通常に良く組織学的に fetal type と相関する silent aberration 群と、予後が比較的悪く組織学的に embryonal type と相関する aberrant 群の群に分けられた。

(5) 神経芽腫候補 伝子 ALK, KIF1Bbeta、RUNX3 の同定

番染色体短腕 1p36 にマップされるがん抑制 伝子である RUNX3 の神経芽腫における臨床的意義を検討したところ、行例、とくに MYCN が増幅した悪性例においてその発現が著しく低下していることを見出した。また、興味深いことに、MYCN の増幅があっても RUNX3 の発現が低い症例には 1 期生存例が見られた。さらに、KIF1Bbeta を新規がん抑制 伝子として同定した。現在、それらの分子生物学的な意味について解析を進めている。また、神経芽腫において、ALK チロシンキナーゼ 伝子の増幅および点突然変異を発見した。さらに、343 例の神経芽腫を用いて、ALK 伝子異常の解析を行い、日本人における変異は 6.1%であることを明らかにした。この度は、欧米のそれよりやや低かった。

主な発表論文等

研究代表者、研究分担者及び 携研究者には下線

[誌論文] 計 80 件

1. Kramer S, Ozaki T, Miyazaki K, Kato C, Hanamoto T, Nakagawara A. Protein stability and function of p73 are modulated by a physical interaction with RanBPM in mammalian cultured cells. *Oncogene* 24:938-944, 2005. 査読有
2. Abe M, Ohira M, Kaneda A, Yagi Y, Yamamoto S, Kitano Y, Takato T, Nakagawara A, Ushijima T. CpG island methylator phenotype is a strong determinant of poor prognosis in neuroblastomas. *Cancer Res.* 65:828-834, 2005. 査読有
3. Ohira M, Oba S, Nakamura Y, Hirata T, Ishii S, Nakagawara A. A review of DNA microarray analysis of human neuroblastomas. *Cancer Lett.* 228:5-11, 2005. 査読有
4. Lin L, Ozaki T, Takada Y, Kageyama H, Nakamura Y, Hata A, Zhang J-H, Simonds W, Nakagawara A, Koseki H. Topors, a p53 and topoisomerase I-binding RING finger protein, is a co-activator of p53 in growth suppression induced by DNA damage. *Oncogene* 24:3385-3396, 2005. 査読有
5. Ozaki T, Hosoda M, Miyazaki K, Hayashi S, Watanabe K, Nakagawa T, Nakagawara A. Functional implication of p73 protein stability in neuronal cell survival and death. *Cancer Lett.*

- 228:29-35, 2005. 査読有
6. Ohira M, Oba S, Nakamura Y, Isogai E, Kaneko S, Nakagawa A, Hirata T, Kubo H, Goto T, Yamada S, Yoshida Y, Fuchioka M, Ishii S, Nakagawara A. Expression profiling using a tumor-specific cDNA microarray predicts the prognosis of intermediate risk neuroblastomas. *Cancer Cell* 7:337-350, 2005. 査読有
 7. Hanamoto T, Ozaki T, Furuya K, Hosoda M, Hayashi S, Nakanishi M, Yamamoto H, Kikuchi H, Todo S, Nakagawara A. Identification of protein kinase A catalytic subunit β as a novel binding partner of p73 and regulation of p73 function. *J. Biol. Chem.* 280:16665-16675, 2005. 査読有
 8. Gotoh T, Hosoi H, Iehara T, Kuwahara Y, Osone S, Tsuchiya K, Ohira M, Nakagawara A, Kuroda H, Sugimoto T. Prediction of MYCN amplification in neuroblastoma using serum DNA and real-time quantitative polymerase chain reaction. *J. Clin. Oncol.* 23:5205-5210, 2005. 査読有
 9. Osajima-Hakomori Y, Miyake I, Ohira M, Nakagawara A, Nakagawa A, Sakai R. Biological role of anaplastic lymphoma kinase in neuroblastoma. *Am J Pathol.* 167:213-222, 2005. 査読有
 10. Aoyama M, Ozaki T, Inuzuka H, Tomotsune D, Hirato J, Okamoto Y, Tokita H, Ohira M, Nakagawara A. LM03 interacts with neuronal transcription factor, HEN2, and acts as an oncogene in neuroblastoma. *Cancer Res.* 65:4587-4597, 2005. 査読有
 11. Chen H, Suzuki M, Nakamura Y, Ohira M, Ando S, Iida T, Nakajima T, Nakagawara A, Kimura H. Aberrant methylation of *FBN2* in human non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 50:43-49, 2005. 査読有
 12. Okabe-Kado J, Kasukabe T, Honma Y, Hanada R, Nakagawara A, Kaneko Y. Clinical significance of serum NM23-H1 protein in neuroblastoma. *Cancer Sci.* 96:653-660, 2005. 査読有
 13. Ozaki T, Nakagawara A. p73, a sophisticated p53 family member in the cancer world. *Cancer Sci.* 96:729-737, 2005. 査読有
 14. Hosoda M, Ozaki T, Miyazaki K, Hayashi S, Furuya K, Watanabe K, Nakagawa T, Hanamoto T, Todo S, Nakagawara A. UFD2a mediates the proteasomal turnover of p73 without promoting p73 ubiquitination. *Oncogene* 24:7156-7169, 2005. 査読有
 15. Koshikawa N, Maejima C, Miyazaki K, Nakagawara A, Takenaga K. Hypoxia selects for high-metastatic Lewis lung carcinoma cells overexpressing Mcl-1 and exhibiting reduced apoptotic potential in solid tumors. *Oncogene* 25:917-928, 2006. 査読有
 16. Kaneko Y, Kobayashi H, Watanabe N, Tomioka N, Nakagawara A. Biology of neuroblastomas that were found by mass screening at 6 months of age in Japan. *Pediatr. Blood Cancer* 46:285-291, 2006. 査読有
 17. Inamori K, Gu J, Ohira M, Kawasaki A, Nakamura Y, Nakagawa T, Kondo A, Miyoshi E, Nakagawara A, Taniguchi N. High expression of *N*-acetylglucosaminyltransferase V in favorable neuroblastomas: Involvement of its effect on apoptosis. *FEBS Lett.* 580:627-632, 2006. 査読有
 18. Isono K, Nemoto K, Li Y, Takada Y, Suzuki R, Katsuki M, Nakagawara A, Koseki H. Overlapping roles for homeodomain-interacting protein kinases Hipk1 and Hipk2 in the mediation of cell growth in response to morphogenetic and genotoxic signals. *Mol. Cell. Biol.* 26:2758-2771, 2006. 査読有
 19. Machida T, Fujita T, Ooo M L, Ohira M, Isogai E, Mihara M, Hirato J, Tomotsune D, Hirata T, Fujimori M, Adachi W, Nakagawara A. Increased expression of proapoptotic *BMCC1*, a novel gene with the *BNIP2* and *Cdc42GAP* homology (BCH) domain, is associated with favorable prognosis in human neuroblastomas. *Oncogene* 25:1931-1942, 2006. 査読有
 20. Niizuma H, Nakamura Y, Ozaki T, Nakanishi H, Ohira M, Isogai E, Kageyama H, Imaizumi M, Nakagawara A. Bcl-2 is a key regulator for the retinoic acid-induced apoptotic cell death in neuroblastoma. *Oncogene* 25:5046-5055, 2006. 査読有
 21. Chen H, Suzuki M, Nakamura Y, Ohira M, Ando S, Iida T., Nakajima T, Nakagawara A, Kimura H. Aberrant methylation of *RASGRF2* and *RASSF1A* in human non-small cell lung cancer.

- Oncol. Rep.* 15:1281-1285, 2006. 査読有
22. Sang M, Li Y, Ozaki T, Ono S, Ando K, Yamamoto H, Koda T, Geng C, Nakagawara A. p73-dependent induction of 14-3-3s increases the chemo-sensitivity of drug-resistant human breast cancers. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 347:327-333, 2006. 査読有
 23. Hayashi S, Ozaki T, Yoshida K, Hosoda M, Todo S, Akiyama S, Nakagawara A. p73 and MDM2 confer the resistance of epidermoid carcinoma to cisplatin by blocking p53. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 347:60-66, 2006. 査読有
 24. Ozaki T, Li Y, Kikuchi H, Tomita T, Iwatsubo T, Nakagawara A. The intracellular domain of the amyloid precursor protein (AICD) enhances the p53-mediated apoptosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 351:57-63, 2006. 査読有
 25. Kikuchi H, Ozaki T, Furuya K, Hanamoto T, Nakanishi M, Yamamoto H, Yoshida K, Todo S, Nakagawara A. NF- κ B regulates the stability and activity of p73 by inducing its proteolytic degradation through a ubiquitin-dependent proteasome pathway. *Oncogene* 25:7608-7617, 2006. 査読有
 26. Okahara F, Itoh K, Nakagawara A, Murakami M, Kanaho Y, Maehama T. Critical role of PICT1, a tumor suppressor candidate, in phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate signals and tumorigenic transformation. *Mol. Biol. Cell* 17:4888-4895, 2006. 査読有
 27. Abe M, Westermann F, Nakagawara A, Takato T, Schwab M, Ushijima T. Marked and independent prognostic significance of the CpG island methylator phenotype in neuroblastomas. *Cancer Lett.* 247:253-258, 2007. 査読有
 28. Tomizawa M, Horie H, Yamamoto H, Matsunaga T, Sasaki F, Hashizume K, Hiyama E, Kaneko M, Suita S, Ando H, Hayashi Y, Ohnuma N, Nakagawara A. Reciprocal expression of CCAAT/enhancer binding proteins a and b in hepatoblastomas and its prognostic significance. *Oncol. Rep.* 17:341-344, 2007. 査読有
 29. Kaneko S, Ohira M, Nakamura Y, Isogai E, Nakagawara A, Kaneko M. Relationship of DDX1 and NAG gene amplification/overexpression to the prognosis of patients with MYCN-amplified neuroblastoma. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 133:185-192, 2007. 査読有
 30. Antonelli A, Lenzi L, Nakagawara A, Ozaki T, Chiaretti A, Aloe L. Tumor suppressor proteins are differentially affected in human ependyoblastoma and medulloblastoma cells exposed to nerve growth factor. *Cancer Investigation* 25:94-101, 2007. 査読有
 31. Yamamoto H, Ozaki T, Nakanishi M, Kikuchi H, Yoshida K, Horie H, Kuwano H, Nakagawara A. Oxidative stress induces p53-dependent apoptosis in hepatoblastoma cell through its nuclear translocation. *Genes to Cells* 12:461-471, 2007. 査読有
 32. Nakamura Y, Ozaki T, Niizuma H, Ohira M, Kamiyo T, Nakagawara A. Functional characterization of a new p53 mutant generated by homozygous deletion in a neuroblastoma cell line. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 354:892-898, 2007. 査読有
 33. Nakanishi H, Ozaki T, Nakamura Y, Hashizume K, Iwanaka T, Nakagawara A. Purification of human primary neuroblastomas by magnetic beads and their in vitro culture. *Oncol. Rep.* 17:1315-1320, 2007. 査読有
 34. Nimura Y, Kawata T, Uzawa K, Okamura J, Liu C, Saito M, Shimada H, Seki N, Nakagawara A, Ito H, Ochiai T, Tanzawa H. Silencing Ku80 using small interfering RNA enhanced radiation sensitivity in vitro and in vivo. *Int. J. Oncol.* 30:1477-1484, 2007. 査読有
 35. Takahashi M, Ozaki T, Takahashi A, Miyauchi M, Ono S, Takada N, Koda T, Todo S, Kamiyo T, Nakagawara A. DFF45/ICAD restores cisplatin-induced nuclear fragmentation but not DNA cleavage in DFF45-deficient neuroblastoma cells. *Oncogene* 26:5669-5673, 2007. 査読有
 36. Furuya K, Ozaki T, Hanamoto T, Hosoda M, Hayashi S, Barker PA, Takano K, Matsumoto M, Nakagawara A. Stabilization of p73 by nuclear I κ B kinase- α mediates cisplatin-induced apoptosis. *J. Biol. Chem.* 282:18365-18378, 2007. 査読有
 37. Nakanishi M, Ozaki T, Yamamoto H,

- Hanamoto T, Kikuchi H, Furuya K, Asaka M, Delia D, Nakagawara A. NFBD1/MDC1 associates with p53 and regulates its function at the crossroad between cell survival and death in response to DNA damage. *J. Biol. Chem.* 282:22993-23004, 2007. 査読有
38. Iwao-Koizumi K, Maekawa K, Nakamura Y, Saito S, Kawamoto S, Nakagawara A, Kato K. A novel technique for measuring variations in DNA copy-number: competitive genomic polymerase chain reaction. *BMC Genomics* 8:206, 2007. 査読有
39. Ichikawa T, Suenaga Y, Koda T, Ozaki T, Nakagawara A. TAp63-dependent induction of growth differentiation factor 15 (GDF15) plays a critical role in the regulation of keratinocyte differentiation. *Oncogene* 27:409-420, 2008. 査読有
40. Tomioka N, Oba S, Ohira M, Misra A, Fridlyand J, Ishii S, Nakamura Y, Isogai E, Hirata T, Yoshida Y, Todo S, Kaneko Y, Albertson DG, Pinkel D, Feuerstein BG, Nakagawara A. Novel risk stratification of patients with neuroblastoma by genomic signature, which is independent of molecular signature. *Oncogene* 27:441-449, 2008. 査読有
41. Yoshida K, Ozaki T, Furuya K, Nakanishi M, Kikuchi H, Yamamoto H, Ono S, Koda T, Omura K, Nakagawara A. ATM-dependent nuclear accumulation of IKK- α plays an important role in the regulation of p73-mediated apoptosis in response to cisplatin. *Oncogene* 27:1183-1188, 2008. 査読有
42. Arai H, Ozaki T, Niizuma H, Nakamura Y, Ohira M, Takano K, Matsumoto M, Nakagawara A. ERAP140/Nbla10993 is a novel favorable prognostic indicator for neuroblastoma induced in response to retinoic acid. *Oncol. Rep.* 19:1381-1388, 2008. 査読有
43. Kurata K, Yanagisawa R, Ohira M, Kitagawa M, Nakagawara A, Kamiyo T. Stress via p53 pathway causes apoptosis by mitochondrial Noxa upregulation in doxorubicin-treated neuroblastoma cells. *Oncogene* 27:741-754, 2008. 査読有
44. Bu Y, Suenaga Y, Ono S, Koda T, Song F, Nakagawara A, Ozaki T. Sp1-mediated transcriptional regulation of NFBD1/MDC1 plays a critical role in DNA damage response pathway. *Genes to Cells* 13:53-66, 2008. 査読有
45. Okoshi R, Ozaki T, Yamamoto H, Ando K, Koida N, Ono S, Koda T, Kamiyo T, Nakagawara A, Kizaki H. Activation of AMP-activated protein kinase induces p53-dependent apoptotic cell death in response to energetic stress. *J. Biol. Chem.* 283:3979-3987, 2008. 査読有
46. Li Y, Ozaki T, Kikuchi H, Yamamoto H, Ohira M, Nakagawara A. A novel HECT-type E3 ubiquitin protein ligase NEDL1 enhances the p53-mediated apoptotic cell death in its catalytic activity-independent manner. *Oncogene* 27:3700-3709, 2008. 査読有
47. Ichikawa T, Suenaga Y, Koda T, Ozaki T, Nakagawara A. DNP63/BMP-7-dependent expression of matrilin-2 is involved in keratinocyte migration in response to wounding. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 369:994-1000, 2008. 査読有
48. Honda S, Haruta M, Sugawara W, Sasaki F, Ohira M, Matsunaga T, Yamaoka H, Horie H, Ohnuma N, Nakagawara A, Hiyama E, Todo S, Kaneko Y. The methylation status of RASSF1A promoter predicts responsiveness to chemotherapy and eventual cure in hepatoblastoma patients. *Int. J. Cancer* 123:1117-1125, 2008. 査読有
49. Wang H, Ozaki T, Shamim Hossain M, Nakamura Y, Kamiyo T, Xue X, Nakagawara A. A newly identified dependence receptor UNC5H4 is induced during DNA damage-mediated apoptosis and transcriptional target of tumor suppressor p53. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 370:594-598, 2008. 査読有
50. Abe M, Watanabe N, McDonnell N, Takato T, Ohira M, Nakagawara A, Ushijima T. Identification of genes targeted by CpG island methylator phenotype in neuroblastomas, and their possible integrative involvement in poor prognosis. *Oncology* 74:50-60, 2008. 査読有
51. Koida N, Ozaki T, Yamamoto H, Ono S, Koda T, Ando K, Okoshi R, Kamiyo T, Omura K, Nakagawara A. Inhibitory role of Plk1 in the regulation of p73-dependent apoptosis through physical interaction and phosphorylation. *J. Biol. Chem.* 283:8555-8563, 2008. 査読有

52. Inoue K, Nakanjishi M, Kikuchi H, Yamamoto H, Todo S, Nakagawara A, Ozaki T. NFB1/MDC1 stabilizes oncogenic MDM2 to contribute to cell fate determination in response to DNA damage. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 371:829-833, 2008. 査読有
53. Nakagawa H, Ohira M, Hayashi S, Abe S, Saito S, Nagahori N, Monde K, Shinohara Y, Fujitani N, Kondo H, Akiyama S, Nakagawara A, Nishimura S. Alterations in the glycoform of cisplatin-resistant human carcinoma cells are caused by defects in the endoplasmic reticulum-associated degradation system. *Cancer Lett.* 270:295-301, 2008. 査読有
54. Hossain MS, Ozaki T, Wang H, Nakagawa A, Takenobu H, Ohira M, Kamiyo T, Nakagawara A. N-MYC promotes cell proliferation through a direct transactivation of neuronal leucine-rich repeat protein-1 (NLRR1) gene in neuroblastoma. *Oncogene* 27:6075-6082, 2008. 査読有
55. Ando K, Ohira M, Ozaki T, Nakagawa A, Akazawa K, Suenaga Y, Nakamura Y, Koda T, Kamiyo T, Murakami Y, Nakagawara A. Expression of TSLC1, a candidate tumor suppressor gene mapped to chromosome 11q23, is downregulated in unfavorable neuroblastoma without promoter hypermethylation. *Int. J. Cancer* 123:2087-2094, 2008. 査読有
56. Munirajan AK, Ando K, Mukai A, Takahashi M, Suenaga Y, Ohira M, Koda T, Hirota T, Ozaki T, Nakagawara A. KIF1Bb functions as a haploinsufficient tumor suppressor gene mapped to chromosome 1p36.2 by inducing apoptotic cell death. *J. Biol. Chem.* 283:24426-24434, 2008. 査読有
57. Chen Y, Takita J, Choi YL, Kato M, Ohira M, Sanada M, Wang L, Soda M, Kikuchi A, Igarashi T, Nakagawara A, Hayashi Y, Mano H, Ogawa S. Oncogenic mutations of ALK kinase in neuroblastoma. *Nature* 455:971-974, 2008. 査読有
58. Ikematsu S, Nakagawara A, Nakamura Y, Ohira M, Shinjo M, Kishida S, Kadomatsu K. Plasma midkine level is a prognostic factor for human neuroblastoma. *Cancer Sci.* 99:2070-2074, 2008. 査読有
59. Honda S, Arai Y, Haruta M, Sasaki F, Ohira M, Yamaoka H, Horie H, Nakagawara A, Hiyama E, Todo S, Kaneko Y. Loss of imprinting of IGF2 correlates with hypermethylation of the H19 differentially methylated region in hepatoblastoma. *Br. J. Cancer* 99:1891-1899, 2008. 査読有
60. Yu M, Ohira M, Li Y, Niizuma H, Oo ML, Zhu Y, Ozaki T, Isogai E, Nakamura Y, Koda T, Oba S, Yu B, Nakagawara A. High expression of ncRAN, a novel non-coding RNA mapped to chromosome 17q25.1, is associated with poor prognosis in neuroblastoma. *Int. J. Oncol.* 34:931-938, 2008. 査読有
61. Fujita T, Ikeda H, Kawasaki K, Taira N, Ogasawara Y, Nakagawara A, Doihara H. Clinicopathological relevance of UbcH10 in breast cancer. *Cancer Sci.* 100:238-248, 2009. 査読有
62. Miyake I, Ohira M, Nakagawara A, Sakai R. Distinct role of ShcC docking protein in the differentiation of neuroblastoma. *Oncogene* 28:662-673, 2009. 査読有
63. Ambros PF, Ambros IM, Brodeur GM, Haber M, Khan J, Nakagawara A, Schleiermacher G, Speleman F, Spitz R, London WB, Cohn SL, Pearson ADJ, Maris JM. International consensus for neuroblastoma molecular diagnostics: Report from the international neuroblastoma risk group (INRG) biology committee. *Br. J. Cancer* 100:1471-1482, 2009. 査読有
64. Delloye-Bourgeois C, Fitamant J, Paradisi A, Cappellen D, Douc-Rasy S, Raquin MA, Stupack D, Nakagawara A, Rousseau R, Combaret V, Puisieux A, Valteau-Couanet D, Bénard J, Bernet A, Mehlen P. Netrin-1 acts as a survival factor for aggressive neuroblastoma. *J. Exp. Med.* 206:833-847, 2009. 査読有
65. Komatsu S, Takenobu H, Ozaki T, Ando K, Koida N, Suenaga Y, Ichikawa T, Hishiki T, Chiba T, Iwama A, Yoshida H, Ohnuma N, Nakagawara A, Kamiyo T. Plk1 regulates liver tumor cell death by phosphorylation of TAp63. *Oncogene* 28:3631-3641, 2009. 査読有
66. Ozaki T, Okoshi R, Sang M, Kubo N, Nakagawara A. Acetylation status of E2F-1 has an important role in the regulation of E2F-1-mediated transactivation of tumor suppressor p73. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*

- 386:207-211, 2009. 査読有
67. Ozaki T, Okoshi R, Ono S, Kubo N, Nakagawara A. Dereglated expression of E2F1 promotes proteolytic degradation of tumor suppressor p73 and inhibits its transcriptional activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 387:143-148, 2009. 査読有
68. Sang M, Ando K, Okoshi R, Koida N, Li Y, Zhu Y, Shimozato O, Geng C, Shan B, Nakagawara A, Ozaki T. Plk3 inhibits pro-apoptotic activity of p73 through physical interaction and phosphorylation. *Genes Cells* 14:775-788, 2009. 査読有
69. Haraguchi S, Nakagawara A. A simple PCR method for rapid genotype analysis of the TH-MYCN transgenic mouse. *PLoS ONE* 4:e6902, 2009. 査読有
70. Suenaga Y, Kaneko Y, Matsumoto D, Hossain MS, Ozaki T, Nakagawara A. Positive auto-regulation of MYCN in human neuroblastoma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 390:21-26, 2009. 査読有
71. Wetterskog D, Ozaki T, Nakagawara A, Funa K. Dysregulation of PDGFb-receptor expression by DNp73 in neuroblastoma. *Mol. Cancer Res.* 7:2031-2039, 2009. 査読有
72. Koshikawa N, Hayashi J-I, Nakagawara A*, Takenaga K*. ROS-generating mitochondrial DNA mutation upregulates hypoza-inducible factor-1a gene transcription via PI3K-Akt/PKC/HDAC pathway. *J. Biol. Chem.* 284:33185-33194, 2009. 査読有
73. Okoshi R, Ando K, Suenaga Y, Kizaki H, Nakagawara A, Ozaki T. Transcriptional regulation of tumor suppressor p53 by CREB/AMPK complex in response to glucose deprivation. *Genes to Cells* . 14:1429-1440, 2009. 査読有
74. Suenaga Y, Ozaki T, Tanaka Y, Bu Y, Kamijo T, Suzuki M, Kimura H, Tokuhisa T, Nakagawara A*, Tamura T*. TBP-like protein (TLP/TRF2/TLF) is engaged in etoposide-induced apoptosis through transcriptional activation of human TAp63 gene. *J. Biol. Chem.* 284:35433-35440, 2009. 査読有
75. Kojima S, Hyakutake A, Koshikawa N, Nakagawara A, Takenaga K. MCL-IV, a novel mouse antiapoptotic MCL-I variant, generated by RNA splicing at a non-canonical splicing pair. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 391:492-497, 2010. 査読有
76. Larsen S, Yokochi T, Isogai E, Nakamura Y, Ozaki T, Nakagawara A. LM03 interacts with p53 and inhibits its transcriptional activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 392:252-257, 2010. 査読有
77. De Katleen P, Vermeulen J, Brors B, Delattre O, Eggert A, Fischer M, Janoueix-Lerosey I, Lavarino C, Maris JM, Mora J, Nakagawara A, Oberthuer A, Ohira M, Schleiermacher G, Schramm A, Schulte JH, Wang Q, Westermann F, Speleman F, Vandesompele J. Accurate Outcome Prediction in Neuroblastoma across Independent Data Sets Using a Multigene Signature. *Clin. Cancer Res.* 16:1532-1541, 2010. 査読有
78. Ochiai H, Takenobu H, Nakagawa A, Yamaguchi Y, Kimura M, Ohira M, Okimoto Y, Fujimura Y, Koseki H, Kohno Y, Nakagawara A, Kamijo T. Bmil is a MYCN target gene and regulates tumorigenesis via repression of KIF1B β and TSLC1 in neuroblastoma. *Oncogene* 29:2681-2690, 2010. 査読有
79. Yamada C, Ozaki T, Ando K, Suenaga Y, Inoue KI, Ito Y, Okoshi R, Kageyama H, Kimura H, Miyazaki M, Nakagawara A. RUNX3 modulates DNA damage-mediated phosphorylation of tumor suppressor p53 at Ser-15 and acts as a Co-activator for p53. *J. Biol. Chem.* 2010. 285:16693-166703, 2010. 査読有
80. De Brouwer S, De Preter K, Kumps C, Westerhout E, Lakeman A, Hoebeeck J, Van Maerken T, Laureys G, Schulte JH, Noguera R, Delattre O, Janoueix-Lerosey I, Kogner P, Martinsson T, Nakagawara A, Ohira M, Caron H, Eggert A, Versteeg R, Speleman F. Meta-analysis of neuroblastomas reveals a skewed ALK mutations spectrum in tumors with MYCN amplification. *J. Clin. Oncol.* (Accepted). 査読有

[学会発表] 計 0 件

[図書] 計 1 件

1. Nakagawara A. Chapter 5. Molecular and developmental biology of neuroblastoma. In Neuroblastoma, Eds. N-K. Cheung & S.

Cohn, 2005, *Springer-Verlag, Heidelberg*, pp41-53.

[産業財産権]

○出 状況 計 0 件

名称
発明者
権利者
種
番号
出 年月日
国内外の別

○取得状況 計 0 件

名称
発明者
権利者
種
番号
取得年月日
国内外の別

[その他]

ホームページ等

研究組織

(1) 研究代表者

中川原 章 NAKAGAWARA AKIRA

千葉県がんセンター・センター

研究者番号 50117181