

領域略称名：システムがん
領域番号：4201

平成24年度科学研究費補助金「新学術領域研究
(研究領域提案型)」に係る研究経過等の報告書

「システムの統合理解に基づくがんの先端的診断、治療、
予防法の開発」

(領域設定期間)
平成22年～平成26年

平成24年6月

領域代表者 東京大学医科学研究所・教授・宮野 悟

目次

1. 研究領域の目的及び概要	1
2. 研究の進捗状況	2
3. 研究を推進する上での問題点と今後の対応策	3
4. 主な研究成果	4
4.1. 【A01】 システム生物学的アプローチによるがん病態の解明	5
4.1.1. スパコンと計算システム生物学で暴き出しすがんのシステム	5
4.1.2. がんの統合的ゲノム・エピゲノム解析と治療標的分子の探索ーがん抑制マイクロRNAとがんの新たな発症機構オートファジー機構変調の発見	5
4.1.3. 乳がんのシステム生物学ー乳がん細胞増殖機構の解明とそれを止めるペプチド	6
4.1.4. 進行乳がんの全エクソーム解析によるがん抑制遺伝子の探索ー転移と治療抵抗性	6
4.1.5. 肺がんのドライバー変異の探索ー肺腺がんの予後改善を目指して	7
4.1.6. ストレス応答因子が操るがんのシステム	8
4.1.7. 薬剤耐性機構の探求とシリコンシークエンサーを用いるバイオマーカー迅速探索	8
4.1.8. 次世代シークエンサーで検出するがんのタンパク質ネットワーク	9
4.1.9. 悪性神経膠腫の多様性克服に向けたシステムの解析	9
4.1.10. がん組織特異的な代謝酵素とタンパク質のリン酸化部位	9
4.1.11. がんのメタボロームとその裏側にある代謝ネットワークの結びつけ	9
4.2. 【A02】 生命システムデータに基づく革新的がん医療の開拓とその臨床展開	10
4.2.1. 骨髄異形成症候群における新規パスウェイ変異の発見	10
4.2.2. 非線形回帰ベイジアンネットワークで焙り出した肺がんの遺伝子ネットワーク	10
4.2.3. メタボローム解析に基づくがんの代謝の理解、診断法の開発	11
4.2.4. 次世代シークエンサー全ゲノム解析パイプラインの構築と日本人肝がんゲノムの変異の包括的解析	11
4.2.5. 乳がんの分子サブタイプ分類と個別化抗がん剤治療の開発	12
5. 研究成果の公表の状況	13
5.1. 主な論文等について	13
5.2. ホームページについて	23
5.3. 公開發表について	23
5.4. 「国民との科学・技術対話」について	25
5.4.1. メディア・プレスリリース	25
5.4.2. 講演等のアウトリーチ活動	25
5.4.3. 一般市民向けニュースレターの発行	26
6. 研究組織と各研究項目の連携状況	27
6.1. 研究課題と班員の構成（平成24年6月現在）	27
6.2. 研究課題が研究対象として取り扱うデータ	28
6.3. 班員間及びその他との連携状況の表	29
6.3.1. 班員間の連携内容	29
6.3.2. 班員外との連携	30
7. 研究費の使用状況	31
8. 今後の研究領域の推進方策	32
9. 総括班評価者による評価の状況	33

1. 研究領域の目的及び概要

研究領域名	システムの統合理解に基づくがんの先端的診断、治療、予防法の開発				
研究期間	平成22年度～平成26年度				
領域代表者	東京大学医科学研究所 教授 宮野 悟				
補助金交付額					

交付年度	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	平成26年度
交付額	241,700,000	241,400,000	242,200,000	188,200,000	178,900,000

◎がんオミクス研究に計算システム生物学とスパコンを融合したシステムがん研究領域

がんは、ゲノムに生じた多数の異常が複雑に組み合わさって、その異常が関わる遺伝子ネットワークやシグナル伝達・代謝などのパスウェイが、システムとしての統合的制御から逸脱し、増殖、遊走、分化、老化、細胞死の惹起などの正常な細胞の営みの進行がシステム異常を起こした細胞集団であることが明白になってきた。そして、これまで、がん研究は、少人数・小サンプルで、わかっている少数分子を対象に、増殖、浸潤、転移、薬剤耐性などの、がんの根治を困難にしている「がんの特性」を個々独立の現象として研究してきた。膨大な努力とコストをつぎ込んでゲノム上の異常箇所を探し出し、がんの分子メカニズムを明らかにしてきた。しかし、その中では、がんの分子病態の一部を垣間見て、がんを理解するしかなかった。それでも、がんの部分的な理解は進み、一部の白血病や肺がんなどに対して分子標的治療薬が実現はした。しかし、その数と効く人はあくまで限られている。

一方、最先端シーケンシング技術によるシーケンサーを初めとする先端計測機器が登場し、超大量のゲノム、エピゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームデータを計測することが可能になった。2013年には1000ドルのコスト・1時間でパーソナルゲノムのシーケンシングが可能になる。こうした中、大規模臨床サンプルの網羅的オミクス解析により、画期的な分子標的治療薬、診断薬、予防法が開発されることが大きく期待されている。しかし、ゲノムの個人差に加えて、異常を起こしているがんのシステムは、時間軸、空間軸をもった本質的に極めて複雑なシステムであり、この“システムを解く”ことが、がん研究を飛躍的に向上・強化させる鍵となっている。人海戦術的な分子生物学などのパラダイムと従前規模の計算によるデータ解析だけでは解決できず、新たな融合領域の創成が必要となった。

本領域「システムがん」(Systems Cancer Research)は、これまでの分子生物学的、遺伝学的解析が中心となっていたがん研究に、数学とスーパーコンピュータを駆使した計算システム生物学を融合させ、新たながん研究のパラダイムとなる革新的ながん研究領域の創成を目的とする。がんが関わっているシステムを構成する要素とその構成・動作原理解明のためのオミクス解析(次世代シーケンサーによるゲノム解析、エピゲノム解析、トランスクリプトーム解析、質量分析器によるプロテオーム解析、メタボローム解析など)、スーパーコンピュータを利用した大規模データ解析による生体分子ネットワークの解析・ゲノム変異解析、細胞・組織レベルでの動的モデリングとシミュレーション、これらに実験的・臨床的検証を融合した新たながん研究を展開する。新学術領域「システムがん」は、「システム生物学、バイオインフォマティクス、遺伝統計学」と「腫瘍学・がん病理学・がん生物学」という異分野を融合し、がんの多様性とダイナミズムをデジタル化するという方法論を学問の推進力とし、がんを統合的に理解しようとするものである。スーパーコンピュータを活用して初めて実現できる規模のデータ解析と数理モデリングは、がん研究において未踏の領域となっている。

「システムがん」は、現在のがん研究が直面している限界を初めて超えることを可能にする。たとえば個々の分子を追ってはい決して捉えられなかった“がんの細胞システムとしての脆弱性”を浮き彫りにし、画期的な分子標的を明らかにすることもできると考えられる。がんの分子病態のシステムの統合理解が進むことで、超早期がんマーカー、薬効や再発の高精度予測、革新的な分子標的、薬剤耐性の解明と克服、精度の高い診断法、がんの個性や個人のシステムの違いを反映した治療法・予防法の開発が推進される。このようにがんの克服のために果たす本領域の意義は大きい。また、本領域の方法論が、他の生命科学・医学研究へ波及するという効果も期待される。

2. 研究の進捗状況

本領域は、平成22年6月24日から開始し、A01とA02からなる2つの研究項目に、7つの計画研究と9つの公募研究（平成23～24年度、*情報系）を組織し研究を推進してきた。総括班が支援班を指揮し調整を行って、ヒトゲノム解析センタースーパーコンピュータ（以下、スパコン）の活用と計算システム生物学の方法論を、必要とする実験系のほとんどの研究班に導入し、領域内外での共同研究が活発に行われている。システムがん研究に対する高いモチベーションを持ち、研究の進捗状況は全般的に順調である。スパコンを使って初めて実現できる規模のゲノムデータ解析や遺伝子ネットワーク解析などに基づき、がん病態の解明、革新的ながん医療の開拓、並びに臨床展開に貢献できる期待感が高まっている。既に重要な成果も出ており、特筆すべきは、⑬小川誠司（計画）による次世代シーケンサーをフルに用いた「骨髄異形成症候群(MDS)における新規パスウェイの発見」であり、スパコンを大規模に活用した数理解析チームによるデータ解析支援のもと、RNAスプライシング関連遺伝子群の体細胞変異がMDSの原因であることを世界で初めて示したもので、がん研究の歴史に刻まれる発見となった。今後本領域を象徴する優れたさらなる成果が見込まれる。また、計算システム生物学実習による若手人材の養成、並びにアウトリーチ活動も精力的に行ってきた。

【A01】システム生物学的アプローチによるがん病態の解明（班長①稲澤謙治）

緊密な連携・共同研究体制がほぼでき、システムがん研究がそれぞれの代表者のもとで組み立てられている。がんの病態解明に関する重要な貢献があり、進捗状況はほぼ順調である。具体的には、①稲澤は、がんの統合的ゲノム・エピゲノム解析により、がんの個性診断バイオマーカーならびに治療標的分子候補の探索法の体系化をシステム生物学の方法論の導入と共に進め、難治がんの病態解明において成果を上げている。②石川俊平（計画）は、化合物耐性株の樹立を数多く進め、シリコンシーケンサーを導入し薬剤耐性のシステムの解析を開始した。③宮野*（計画）は、計算システム生物学の方式の構築・改良、スパコン利用の普及、システムの解析データ取得実験の設計など、領域全体にわたってシステムがんの方法論の導入を図り、同時に多くの共同研究を調整し立ち上げている。④片桐豊雅（公募）は、ペプチド阻害剤のシステムの統合解析により、新規エストロゲン依存性乳がん細胞増殖機構を解明しつつあり、その成果の発表が近い。⑤北嶋繁孝（公募）は、がん治療抵抗性の解明に向け、ATF3関連ネットワークの研究を展開している。⑥倉田博之*（公募）のメタボロームを代謝系へ統合する数理モデル研究は、がん研究への直接的貢献が望まれる。⑦柴田龍弘（公募）は、がん病態における分子ネットワーク異常の解明をゲノムレベルで着実に行っている。⑧杉山直幸（公募）は、がん細胞特異的シグナル伝達機構解明の基盤を準備している。⑨武笠晃丈（公募）は、悪性神経膠腫の多様性克服に向けたシステム生物学的アプローチを組み立てている。⑩横田 淳（公募）は、肺腺がんの統合的解析によりドライバー変異を起こしている遺伝子群を同定し、要因のわかっていない肺腺がんに対する治療戦略上極めて重要な情報を得ている。⑪藤森茂雄*（公募）は、インタラクトーム解析パイプラインを整備している。

【A02】生命システムデータに基づく革新的がん医療の開拓とその臨床展開（班長⑫高橋 隆）

システムがんの研究体制を仕込み、予後や治療反応性の予測等の革新的ながん診断法の開発へと結び付け、臨床へと展開するための体制を構築した。⑬小川によるMDSの原因解明など、重要な貢献もあり、進捗状況はよい。⑫高橋は、スパコンを大規模に活用し、肺腺がんの臨床検体の遺伝子発現データからmicroRNAを含む遺伝子ネットワークを推定し、予後予測に有意に関連するサブネットワークを同定した。肺腺がんの生存の鍵遺伝子TTF-1が、遺伝子ROR1を直接的に制御していることもネットワークから示唆され、薬剤耐性を獲得した肺腺がんの新たな治療法への道が拓けてきた。⑬小川は、その解析規模を大幅に拡大中である。⑭曾我朋義（計画）は、メタボローム解析に基づくがんの代謝の理解、診断法の開発を進め、領域内のメタボローム解析に貢献している。⑮角田達彦（計画）は、全ゲノム解析パイプラインをスパコンで大規模に走らせ、日本人の肝がん患者の全ゲノムシーケンサーデータを解析し、多様なゲノム変異は肝炎ウイルスや飲酒などとも関連していることを明らかにした。⑯三木義男（公募）は、乳がんの分子サブタイプ分類と個別化抗がん剤治療の開発を目的として、サブタイプを判別できる遺伝子セットを特定する方法を開発し、その有効性を検討している。

3. 研究を推進する上での問題点と今後の対応策

以下の問題点があり、本領域内だけでの解決は困難なものも上がっている。

(1) データ解析・情報系人材への負荷の増大と、人材リクルートの困難

ヒトゲノム解析センターのスーパーコンピュータの利用に関しては、講習会を開き、また情報系の研究者による訪問個別指導などにより対応し、データ解析技術の指導も精力的に行ったが、若手研究者の自らの研究時間との兼ね合いにコンフリクトが生じた。根本的に解決するには、数理モデリング、統計的データ解析、情報技術を有した人材を、本領域で雇用することが望まれるが、我が国においてはバイオインフォマティクス研究者のアカデミア等へのキャリアパスが極めて細く、新たにこの領域にはいってくる情報系人材のリクルートに困難が生じている。今後、きめの細かい人材リクルートの努力を行うことで、この問題に対応していく。

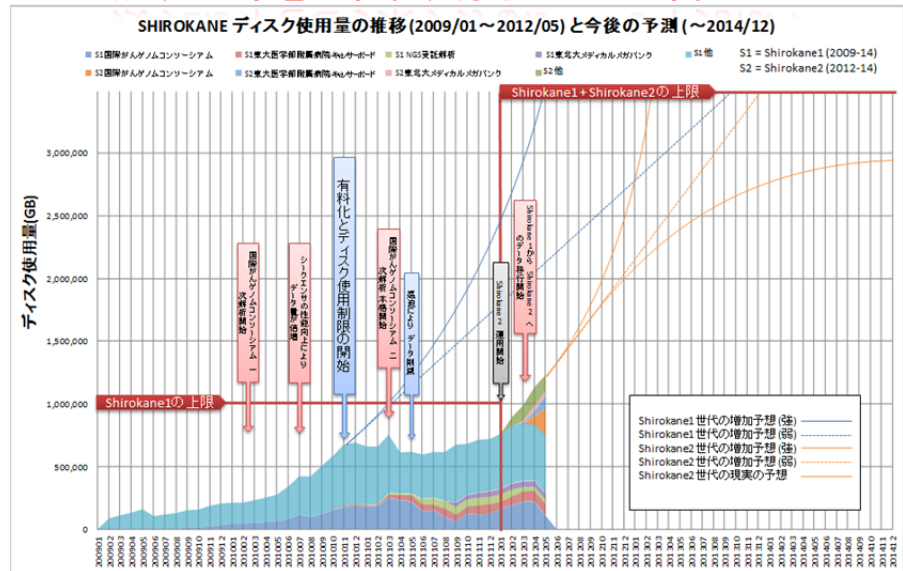
(2) シークエンス量の増大にともなうシークエンスコストの増

ヒトゲノム解析センターのスーパーコンピュータシステムとその大規模高速ストレージが利用可能であり、優れた数理解析チームの支援体制とソフトウェアを本領域では整備したため、「お金があれば」次世代シークエンサーを使ってさまざまなチャレンジが可能になり、優れた成果が出せるようになった。これは、ある意味よいことではあるが、本領域の研究者は限られた研究費を現実として認識しながら、8節で述べるようにシークエンシング量の激増のなかで、自分の位置を知らしめられている。平成23年度は、本領域に対して、900万円の追加をいただき、それをシークエンスにまわし、優れた成果を生み出すことができたが、今後こうした配慮があることを強く望む。

(3) シークエンス量の増大によるヒトゲノム解析センターのディスク容量の不足

右図にあるように、ヒトゲノム解析センターの Lustre System 下にあるディスク使用量は、次世代シークエンサーの普及により激増し、3PB の容量のままだとあと1年でフルになる。安価な低速ディスクを導入するなどして、急場をしのぐ必要があるが、そのコストは3000万円ぐらい必要で、本領域の経費ではカバーが不可能である。

シークエンサーデータによるストレージ量の増化 残り2.5年をどう乗り切るか・・・5年先は？

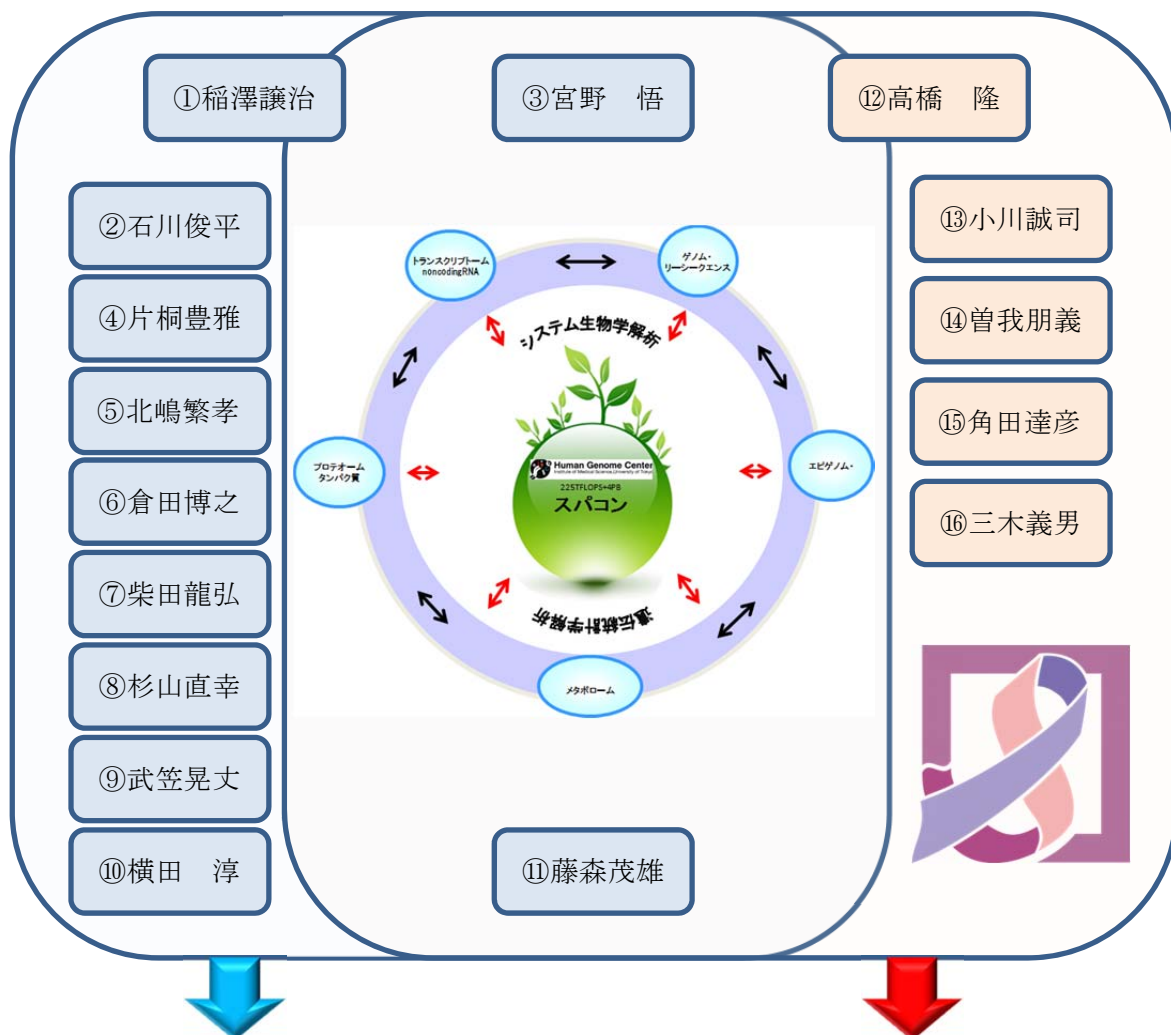


(4) 「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の見直し案の早期決着

ヒトゲノム研究全般についていえることであるが、研究をしやすい方向で早期に決着し、研究の成果を国民に返せるようになることを望む。

4. 主な研究成果

計画・公募研究の16課題は、網羅的オミクス解析（ゲノム、エピゲノム、トランスクリプトーム（mRNA, microRNA）、プロテオーム、メタボロームをカバー）とスーパーコンピュータを活用した計算システム生物学・遺伝統計学の密な連携により研究を展開している。



[A01]

大規模オミクス解析データを基盤に、複雑ながんの表現型の違いを分子の言葉で再構成し個別化医療へとつなげるには、良質の解析情報の収集と、さらに解析の結果得られた候補の生物学的・臨床病理学的な意味づけを如何に効率よく行うかが鍵を握る。本研究項目では、がんの全ゲノムスケールのゲノム・エピゲノム解析情報を基軸に、遺伝子発現、タンパク質機能、がん特異的クロマチン構造の解析やノックダウンによる機能スクリーニングなどを併せた統合的ゲノム・エピゲノム解析を実施し、新たながん関連遺伝子の探索とそのネットワーク、パスウェイの同定を、システム生物学的アプローチを用いて進める。また、個別化診断バイオマーカーや治療標的となり得る遺伝子とネットワーク・パスウェイの同定も併せて行う。

[A02]

がん細胞は、複数の遺伝子異常に起因した制御機構の破綻が相互に絡み合うことで複雑な病態を形成し、その結果、増殖、浸潤、転移などの悪性の形質を獲得している。本研究項目では、がんの機能性 RNA 特にマイクロ RNA の解析、リーシーケンスによるゲノム異常とアレル不均衡の高精度解析、さらに網羅的メタボローム解析によるがん特異的代謝経路の描出など、最新のオミクス解析を展開し、システム生物学的なアプローチとの融合によって、これまでの研究手法では不可能な、予測能を持つネットワークを用いた分子標的の同定による創薬開発の基盤の確立などを旨とする。また、予後や治療反応性の予測等の革新的ながん診断法の開発へと結び付け、それらを臨床へと展開する基盤を確立する。

4.1. 【A01】 システム生物学的アプローチによるがん病態の解明

4.1.1. スパコンと計算システム生物学で暴き出しがんのシステム

本領域におけるがん研究のデータは、ゲノムからメタボロームまでオミックスデータ全体に広がり、さらに微小環境との相互作用など時間的・空間的な統合的理解を必要としている。そこで、状態空間モデルやベイジアンネットワークなどの数理モデリングに基づいた新たなシステムの統合理解に基づくシステム解析戦略を開発し、ヒトゲノム解析センターのスパコンを活用して、予測能力をもった数千の分子ネットワークをデータから構築する技術や、分子ネットワーク推定・可視化・シミュレーションのためのソフトウェア、刺激の強さやがんの悪性を反映したシステムの変化を数万遺伝子から抽出するデータ解析技術などを開発してきた。主な成果は以下のとおりである。

1. がんの動的・静的システムを解析するために以下の技術を開発・応用した。

再発リスク・増殖・浸潤・薬剤耐性など、がんの現象に関する遺伝子セットの活性度などを特徴量として数値化したものをモジュレータとよび、このモジュレータが遺伝子AとBの条件付き従属性にどのように影響するかを捉える方法を考案し、多数のがんサンプルの遺伝子発現データから、スパコンを使ってそれぞれのサンプルのパーソナル遺伝子ネットワークを構造方程式モデルとして推定するソフトウェアNetworkProfilerの高並列化を行った。その応用として、上皮間葉転換(EMT)に関する遺伝子群を基にEMTモジュレータを定義し、762個のヒトがん細胞株の遺伝子発現プロファイルデータの解析を行い、スパコンを数週間回して計算した結果得られた遺伝子ネットワークを分析することで予測した上皮間葉転換誘導遺伝子がことごとく当たっており、⑫高橋による実験的な検証を経て、新たなEMT誘導遺伝子KLF5新規遺伝子が発見された。これはスパコンを活用したシステムがん研究の象徴的成果である。また、非線形回帰ベイジアンネットワークで全遺伝子規模まで遺伝子ネットワークを推定できる一連のソフトウェアを、ヒトゲノム解析センタースパコン、及び京コンピュータに実装した。これらの方法は、⑫高橋のマイクロRNAを含む肺腺がんネットワーク解析、④片桐の乳がんの細胞増殖機構の解明に導入・応用されている。また、異なる成長因子などの刺激に基づいた時系列遺伝子発現プロファイルデータから、その刺激に誘導される遺伝子ネットワークを同時に推定・比較するL1正則化法に基づく技術を開発した。今後②石川の薬剤耐性株の解析に応用することを計画している。

がんの多様性を特徴付けるパスウェイを探索するために、確率的主成分分析モデルに基づき、遺伝子発現プロファイルデータから各遺伝子パスウェイの活性度を求める統計的手法BEEM法を開発した。ヒト複数組織にわたる遺伝子発現を支配しているcis制御コードを見つけ出すモデルフリーな教師なし遺伝子セットスクリーニング法(Matrix Information Enrichment Analysis (MIEA))を開発した。①稲澤の研究に応用中である。システムがん研究に適した大規模データ解析・シミュレーション統合解析プラットフォームCancer integrative Pipeline(CanceriP)、及びモデリング・シミュレーションソフトウェアCell Illustrator Online 整備し、公開した。

2. がんのシステムの統合理解の基礎ソフトウェアとして、エクソームシーケンズデータ解析パイプライン GENOMON を開発し (③宮野、⑬小川の共同開発)、ヒトゲノム解析センタースーパーコンピュータに実装し公開した。これは⑬小川の「骨髄異形成症候群 (MDS) における新規パスウェイの発見」、⑩横田の肺がんエクソーム解析に応用されている。

4.1.2. がんの統合的ゲノム・エピゲノム解析と治療標的分子の探索ーがん抑制マイクロRNAとがんの新たな発症機構オートファジー機構変調の発見

①稲澤 (計画) は、「浸潤・転移」、「上皮間葉転換 (EMT)」、「がん幹細胞」などのがん特性をシステムとして理解することを目的に確立した、(1) *in vitro* neurosphere形成と*in vivo*可移植性によるがん幹細胞モデル、(2) EMT-MET形質転換口腔がん・膵がん細胞株モデル、(3)マウス移植*in vivo*転移細胞株モデルを用いて、ゲノム構造、DNAメチル化、クロマチン構造、遺伝子発現などにおいて難治がんの特異的異常の解析ならびに機能的スクリーニングを基軸とした各種の詳細な解析を行い、さらに同一の研究資源を対象に、ネットワーク解析やメタボローム解析 (⑭曾我と連携) を行っ

ている。得られる膨大なデータ・セットについては、本領域の③宮野・④角田チームと連携し、計算科学やシステム生物学的手法を用いて、新規がんバイオマーカーや治療標的分子を同定している。これまでに以下の成果を得た。

がん関連miRNAの機能的スクリーニングシステムを確立し、口腔扁平上皮がん(OSCC)抑制性miRNAのmiR-218とmiR-585 (Uesugi et al. *Cancer Res.* 2011)、子宮体がん抑制性miR-152を同定した (Tsuruta et al. *Cancer Res.* 2011)。さらに、がん抑制性miR-218、miR-152の標的遺伝子Rictorを同定し、Rictor-mTOR-AKTシグナル経路を負に制御することを明らかにした。また、網羅的オミクス解析により、がん特異的DNAメチル化により機能消失する肝がん抑制遺伝子候補MZB1を同定するとともに (Matsumura et al. *Clin Cancer Res.* 2012)、神経芽腫がん抑制遺伝子のLAPTM5がITCH (甲状腺未分化がんのがん遺伝子でHECT型ユビキチンキナーゼE3) の基質であることを明らかにした

(Ishihara et al. *J Biol Chem.* 2011)。口腔扁平上皮がん (OSCC) において、がん特異的DNA過剰メチル化により遺伝子機能を消失するEMT関連遺伝子としてWNT7AとWNT10Aを同定し、miR200 - ZEB1-WNT7A-CDH1経路を明らかにした (Kurasawa et al. *Oncogene.* 2012)。

がんの新たな発症機構として、オートファジー・リゾソーム機能の変調と発がんの関係を解明した。オートファジー機構にLC3Av1が関与することを発見し、各種がんではがん特異的DNAメチル化によるLC3Av1の機能消失を明らかにした (Bai et al. *Oncogene* 2012)。

4.1.3. 乳がんのシステム生物学—乳がん細胞増殖機構の解明とそれを止めるペプチド

日本の女性において最も多いがんである乳がんの多くはエストロゲン E2 依存性であり、その受容エストロゲン受容体 ER の活性化を通じて増殖促進する。しかしその分子機構は未だ不明な点が多い。④片桐は、これまでに乳がん特異的に発現亢進を認める新規 ER 活性化制御分子 ERAP1 を同定し、ERAP1 を介した新たな ER 活性化機構を発見していたが、本研究では、網羅的発現情報解析およびプロテオーム解析を基盤とした計算システム生物学的方法により、ERAP1 を介した新規 E2 依存性乳がん細胞増殖シグナル経路のモデル構築を行うことで、病態のシステムの統合理解を図った。最終的には革新的な治療法・診断法の開発を目指している。

1. ERAP1 遺伝子は、E2 依存性にその発現亢進が確認され、また抗エストロゲン剤であるタモキシフェンによってその発現の抑制が確認された。さらに、ERE レポーターアッセイおよび抗 ER α 抗体を用いた ChIP アッセイにより、ERAP 遺伝子のイントロン内に保存されている ERE (estrogen responsible element、E2 応答性配列) への ER α の直接的な結合を介して、ER α が転写活性化されることを証明した。このことから、ERAP1 は ER α の標的遺伝子の 1 つであり、E2 依存的に ER α の活性化が誘導されるとその発現が亢進される、ER 陽性乳がん細胞において、正のフィードバック機構により制御されていることを見いだした。
2. 新たなエストロゲンシグナルモデルおよび ERAP1-PHB2 結合阻害ペプチドの阻害効果について検証している。E2 および ERAP1-PHB2 結合阻害ペプチド (コントロールとして PBS) を ERAP1 陽性・ER 陽性乳がん細胞株 MCF-7 細胞に E2 と同時に添加後、15 分、30 分、45 分、その後毎 1 時間にて 24 時間、さらに 36 時間、48 時間後のマイクロアレイによる遺伝子発現解析を行った。③宮野は、この各時系列遺伝子発現データに基づき、状態空間モデルをこの研究用に改良し動的数理モデリング解析を進めた。さらに、同時に抽出したタンパク質についても、連携研究者の国立がん研究センター尾野雅哉が、プロテオーム解析による時系列変動データを用いて、タンパクレベルからの新規エストロゲンシグナルモデル構築を進めた。また、mRNA およびタンパクレベルでの、ER α 活性化シグナル経路との比較およびリン酸化シグナル経路の変動も調べている。

4.1.4. 進行乳がんの全エクソーム解析によるがん抑制遺伝子の探索—転移と治療抵抗性

⑦柴田は、進行性乳がんを対象として、転移と治療抵抗性というがんの悪性度を規定する生物学的特徴に焦点を絞り、その背景にあるゲノム・エピゲノムの変化を時系列の視点から包括的かつ統合的に捉える研究を展開した。最終的には、がんの病態を動的なゲノムシステム異常として理解す

るためのデータ基盤を作り、その解析から新たな治療標的の同定を目指している。次の成果を得た。

1. 進行乳がんの原発巣並びにリンパ節転移病変における全エクソン解読：進行乳がん原発腫瘍、リンパ節転移腫瘍、非腫瘍部からの全エクソーム解析の結果、複数症例で変異を起こす新規遺伝子 X を同定した。X 遺伝子は TGFβ 経路の制御分子の一つであり、ナンセンス変異などの機能喪失異常が複数同定されたことから、乳がんの転移に関連する新規がん抑制遺伝子と推定される。今後連携研究者と共同して、乳がん転移におけるゲノム異常の分子経路解析を進める。
2. ChIP シークエンス解析を用いた乳がん細胞株におけるポリコーム複合体標的探索：EZH2 はポリコーム複合体を形成し、ヒストン 3 の 27 番目のリジン残基 (H3K27) をトリメチル化してエピジェネティックな転写抑制を行う。乳がん細胞株 HCC1143 の細胞抽出液から EZH2 抗体と H3K27 トリメチル化抗体による免疫沈降を行い、濃縮された結合 DNA 断片を解読した。ゲノム配列上へマッピングされた DNA 断片から EZH2 と H3K27 トリメチル化の結合ピークを FDR (False Discovery Rate) 値 0.05 未満の条件でそれぞれ検出し、両者に共通する 1414 個の近傍遺伝子を同定した。現在それらの分子機能について GO 解析等を進めているが、細胞増殖や転移、分化制御に関連するような分子群が同定されている。今後ゲノム変異データとの統合について連携研究者と共同しながら検討を進める予定である。

4.1.5. 肺がんのドライバー変異の探索－肺腺がんの予後改善を目指して

発がんの原因となるドライバー変異とパッセンジャー変異を見極める方法は確立していない。⑩横田は、ヒトがん細胞におけるゲノムの増幅、欠失、遺伝子内コピー数変化、LOH、融合、点突然変異など、多面的なゲノム動態異常のデータと遺伝子発現のデータを組み合わせたシステムのアプローチにより、発がんドライバー遺伝子の同定法の確立の研究を展開した。まず、肺腺がんを対象として、第3次対がん総合戦略研究によって収集された臨床検体を用いて、同一症例の発現プロファイル解析、ゲノムコピー数解析、全RNAシークエンシング、全エクソーム解析を行ない、以下の結果を得た。

1. 肺腺がん 226 例の発現プロファイル解析により、ALK 変異型腺がんでは ALK 遺伝子に加えて GRIN2A 遺伝子が発現上昇していることを見出した。さらに、EGFR/KRS/ALK に変異のない腺がんは 2 群に大別され、極めて予後の悪い群は DEPDC1 遺伝子を含む 9 つの遺伝子の発現で識別できることを明らかにした。
2. 詳細な非がん細胞のゲノムコピー数解析を行うことにより、がん抑制遺伝子として報告されていた PARK2 遺伝子は胚細胞レベルで 1 段階目のゲノム内欠失が起こっており、細胞株でしばしば見られる 2 段階目の変化は臨床検体では全く起こっていないことを明らかにした。
3. EGFR/KRS/ALK に変異のない腺がんを中心に行った全 RNA シークエンシング解析により、10 番染色体の再構成によって形成された KIF5B-RET 融合遺伝子が全腺がんの約 2% に存在し、この融合遺伝子をもつ肺腺がんの増殖は RET チロシンキナーゼの阻害剤によって抑制されることを明らかにした。

これらの知見は、近年、増加傾向にあり、その要因の明らかになっていない肺腺がんの予後改善を目指す新たな治療戦略を組み立てる上で極めて貴重な情報である。③宮野、⑦柴田、⑬小川の協力を得て行われた。

さらに、臨床的に最も予後不良で分子標的治療も開発されていない肺小細胞がんを対象として、発現プロファイル解析、ゲノムコピー数解析、全 RNA シークエンシング、全エクソーム解析を進めている。ゲノムコピー数解析と全 RNA シークエンシングの結果は既に得られており、増幅によって過剰発現している遺伝子を幾つか同定できたので、その臨床病理学的意義の解明を進めている。全エクソームシークエンシングに関しては、細胞株 6 例と臨床検体 12 例の解析を③宮野との共同研究で進めている。ここでは本領域で開発した GENOMON が使われている。また、臨床病理学的解析の精度を高めるために様々な病期の臨床検体を収集している。特に、近年、がん組織内におけるがん細胞の不均一性が話題となっているので、同一症例の原発巣と転移巣の比較解析も全エクソ

ーム解析で行なう予定である。本研究によって同定される肺小細胞がん変異遺伝子群は分子標的創薬のシーズとなる可能性が極めて高い。

4.1.6. ストレス応答因子が操るがんのシステム

抗がん剤や放射線によるがん治療においては、複数のストレス応答転写因子が活性化され、DNA修復や代謝、細胞死などを制御し治療効果を決定している。⑤北嶋は、ストレス応答転写因子ATF3の下流標的遺伝子の網羅的探索を行い、ストレス反応遺伝子の多くはプロモーター上に複数の転写因子の結合サイトを有し、転写因子間の協調的活性化あるいは抑制的な相互作用がrobustなストレス応答に重要であることを見出していた。本研究では、がん細胞と正常細胞のストレス制御ネットワークの特性を、ストレス応答転写因子の動態に焦点を当てて解析し以下の成果を得た。最終的には、システム生物学の統合的視点に基づく新たながん治療戦略を確立し難治がん医療に貢献することを目指している。以下の成果を得た。

まず、ストレス応答とがんのシステムの解析によって、ストレス応答転写因子ATF3が細胞死関連遺伝子、細胞周期因子に対して相反する効果を持つことを明らかにした (Tanaka Y et al. *PLoS One* 2011)。さらに、Death Receptor5 (DR5)がATF3の標的遺伝子であることを見出し、ATF3とp53が、がん治療薬CamptothecinによるDR5誘導の重要な因子であることを報告した。難治がんのTRAIL併用療法分子基盤を明らかにした(Taketani K et al. *Oncogene* 2012)。p53非依存性DR5誘導剤の作用にもATF3が関わっており、より悪性度の高いp53変異がん細胞のがん治療への関与も明らかにしつつある。

タイプI糖尿病のヒト及びモデル豚b細胞炎症性細胞死の網羅的発現解析より、JunB/ATF3が炎症から細胞を守ることを見出し、新たな治療標的となることを報告した(Gurzov EN et al. *Oncogene* 2012)。

次に、p53/ATF3ダブルKO遺伝子改変マウスMEFの準備を終え、Doxorubicinを用いたDDRの網羅的解析を、③宮野と共同研究により進め、その解析結果を平成24年度がん学会発表予定である。同時に、microRNA応答のマイクロアレイ解析も進めている。これにより、例えばATF3が細胞のコンテキストに応じて一つの標的遺伝子に対して活性化または抑制に働く機序を明らかにできる可能性がある。一方、ヒトがん細胞の体細胞レベルでの遺伝子KOを目的にZinc Finger Nucleaseプラスミド、ATF3遺伝子targeting vectorを準備中である。また、正常細胞とがん細胞のストレス応答特性の違いをみるために、ヒト乳腺上皮細胞株と悪性度の高いトリプルネガティブ乳がん細胞のDDRの網羅的解析の準備を進めている。③宮野の開発したネットワーク比較法を応用することを計画している。

4.1.7. 薬剤耐性機構の探求とシリコンシークエンサーを用いるバイオマーカー迅速探索

②石川は、包括的ゲノミクス解析の対象となる化合物耐性株の樹立を行っている。肝がん細胞株に対するMultikinase inhibitor Sorafenib、胃癌細胞株に対してmTOR-inhibitor Eavelorimus、膵がん細胞株に対してK-ras inhibitor salirasibなど比較的新世代の薬を対象とし、耐性獲得の指標として電気的細胞毒性測定を用いて高感度に耐性獲得の評価を行っている。現在のところsalirasib においてIC50=1桁uMの株に対して180uMでの培養継続が可能な株を得ており、包括的トランスクリプトーム解析、およびエクソーム解析を行っている。Sorafenib, Eavelorimusなどの一部の薬剤は可能な薬剤濃度上昇がきわめて緩徐であり別のゲノミクスアプローチにおけるなどを検討している。また薬剤耐性の評価にかかわる周辺技術の開発については全トランスクリプトレベルの配列解読技術を構築した。参照配列となるトランスクリプト配列、SNP情報、CNV情報との比較を含め、配列異常解析、発現異常解析、異常バリエーション解析を精度よく行うアッセイ手法、アルゴリズムの開発を行った。またより高速、安価に解読するためにシリコンシークエンサーを用いたデータ取得についてもパイロット実験を開始した。免疫ゲノムレパートリーについては腫瘍に浸潤するがん組織に浸潤するTリンパ球、Bリンパ球の抗原受容体の再構成レパートリーの網羅的探索を実施し未知の部分が多い腫瘍浸潤リンパ球の獲得免疫の特徴を捉えると共に、がん免疫治療(細胞療法・ワクチン)を行っている東京大学附属病院などの臨床施設と共同研究で有効な免疫治療のバイオマーカーの特定を目指す研究を開始した。

4.1.8. 次世代シーケンサーで検出するがんのタンパク質ネットワーク

タンパク質インタラクション(PPI)は、がんのシステムを理解する上で重要であるが、⑩藤森は、IVV法と次世代シーケンサーを組み合わせた新たなPPI検出手法である「IVV high-throughput sequencing法 (IVV-HiTSeq法)」の開発を行った (関連特許: 宮本悦子, 藤森茂雄 特願2011-213424 (2011))。この方法は工程にクローニングを必要としないため、従来法より高いスループットが実現でき、その定量性能によって信頼性も大幅に向上することを確認した。③宮野、及びがん細胞のサンプルを有するがん研究者 (佐谷秀行 慶應大学医学部先端医科学研究所 遺伝子制御研究部門 教授、清水孝恒 同 助教、森泰昌 国立がん研究センター 分子病理分野 研究員) と協力し、IVV法によって得られた相互作用ドメイン情報によってPPIネットワークを「精緻化」し、スプライシングやSNPs (あるいはDNA変異) がタンパク質間相互作用に与える影響を解析するためのプラットフォームとして、タンパク質相互作用領域データベース「IRView」を開発した。

4.1.9. 悪性神経膠腫の多様性克服に向けたシステムの解析

⑨武笠は、悪性神経膠腫の治療抵抗性の一因となっている腫瘍内多様性の機序を、明らかにして、脳腫瘍の個別化治療の開発に導くことを目指している。悪性転化をきたした神経膠腫の多くにIDH遺伝子変異とTP53遺伝子に関連した異常を認めることを確認し、神経膠腫の大多数において大腸がんでみられるCIMPといわれる状態と同様のゲノムワイドなCpG islandのメチル化が生じていることを検証した。またこのゲノムワイドなメチル化とIDH遺伝子変異が顕著に相関していることが確認されたが、興味深いことにIDH変異を認めない腫瘍においてもゲノムワイドのメチル化を来している症例のあることが明らかとなった。今後、このようなメチル化機序の解析が、神経膠腫発生機序の解明の端緒になると期待される。腫瘍の悪性化に伴いメチル化のプロファイルがある一定の様式にて変化していることが確認され、さらにこれは、より高次のエピジェネティックな制御機構の変化により引き起こされていることが予測されるデータを得た。悪性転化前後にて染色体の欠失や増幅の様式はかなり一致していたが、より悪性転化した検体では、新たなゲノム異常を獲得していることが多いことが確認され、今後、これら異常に伴う特定遺伝子の発現変化の同定により、悪性化機序の解明につながることを期待される。

4.1.10. がん組織特異的な代謝酵素とタンパク質のリン酸化部位

⑧杉山は、リン酸化プロテオミクスを行うための試料調製法の開発として、組織からのタンパク質抽出の最適化を行った。さらに、測定技術の高感度化を行い、これまで測定が困難だった極微量の試料量からでも大規模なリン酸化プロファイルが得られるようになった。次に最適化した試料調製法を用いて、がん及び正常組織の代謝酵素の定量解析及びリン酸化プロテオーム解析に着手し、がん特異的に発現量やリン酸化修飾が更新しているタンパク質の同定について一定の成果を得た。

4.1.11. がんのメタボロームとその裏側にある代謝ネットワークの結びつけ

⑥倉田は、⑭曾我と協力して組織ごと、がんのタイプごとの遺伝子発現分布のデータ、プロテオーム、メタボロームのデータを収集、整理して、100種類の代謝ネットワークマップをデータベースに登録した。また、代謝システム解析のためのアプリケーション開発、代謝流束分布変化の推定法の開発を行った。これにより、がんタイプに特異的に変化する代謝反応を推定する技術の開発を目指している。

4.2. 【A02】 生命システムデータに基づく革新的がん医療の開拓とその臨床展開

4.2.1. 骨髄異形成症候群における新規パスウェイ変異の発見

がんは本質的にゲノムの変異に起因する疾患である。本領域では、がんで生じている複雑多様なゲノムの変異を明らかにし、これらに起因する生物学的な帰結としての「がん」をシステムとして理解することが重要な目的である。この観点からは、大量並列シーケンスによってがんで生じている遺伝子変異を網羅的に同定することが必須の要件となる。そこで、⑬小川と③宮野の数理解析チームは緊密な連携によって、全ゲノムシーケンス、全エクソンシーケンス、RNAシーケンス、標的シーケンスなど、大量並列シーケンスによって得られるがん試料と正常試料のシーケンスデータに基づいて、高速かつ正確にがんゲノムに生じている変異を同定するためのパイプラインをヒトゲノム解析センターのスーパーコンピュータ上に構築した。これを4.1.1述べたGENOMONというソフトウェアとして公開した。

骨髄異形成症候群(MDS)は無効造血による血球産生の異常と急性骨髄性白血病(AML)への移行を特徴とする難治生造血器腫瘍である。⑬小川は、MDSの発症に関わる遺伝学的基盤を明らかにする目的で、29症例のMDSに関する全エクソン解析を行い、ヒトゲノム解析センターのスーパーコンピュータシステムを大規模に用い、上記の解析ツールを走らせ、MDSで生じているゲノム変異の網羅的な解析を行った。その結果、1) MDSではSF3B1, SRSF2, U2AF1, ZRSR2を含む、RNAスプライシングに関わる複数の因子が45~85%という高い頻度で特異的に変異を起こしていること、変異はRNAスプライシングにおける3'スプライス部位の認識に関わる複数の因子に互いに排他的に生じていること、また、これらの変異アレルによって実際RNAスプライシングの異常が生じること、またこれらの変異アレルの導入によって細胞増殖の顕著な抑制が生じることが明らかになった。この発見は、世界で初めて、骨髄異形成症候群(MDS)の原因遺伝子を発見したという意義だけでなく、「RNAスプライシング」の異常が、がんの発症に関わることを示した世界で初めてのもので、がん研究の歴史に刻まれる発見となった(Yoshida et al. *Nature*. 2011)。この研究成果は、MDSの病態解明に関するもっとも顕著な成果の一つであり、骨髄移植以外に根本的な治療法がなかったMDSの新規診断法、予後予測、新規治療剤の開発のための重要な知的基盤となるとともに、今後、異常な「RNAスプライシング」の因子を阻害する薬剤などの新たな治療法が開発が期待される。さらに、本領域「システムがん」においては、大規模シーケンスによるがんゲノム(遺伝情報)の徹底的な解読による研究が、がんの病態解明の上で有効であること、そのためにはスーパーコンピュータの活用が不可欠である、という意義がある。

【特許】

- ・発明の名称：骨髄異形成症候群または骨髄性腫瘍素因の評価方法、そのポリペプチド及び抗体
- ・発明者：小川誠司、真田昌、吉田健一
- ・権利者：国立大学法人東京大学
- ・産業財産権の種類・番号：特願2011-169662(国内出願のみ)
- ・出願年月日：2011年8月2日 6. 国内・国外の別：国内

4.2.2. 非線形回帰ベイジアンネットワークで焙り出した肺がんの遺伝子ネットワーク

肺がんの分子病態の解明を目指して、患者腫瘍組織における遺伝子発現制御関係を焙り出すべく、⑫高橋と③宮野のグループは、腫瘍組織におけるmRNAとマイクロRNAの発現データをもとに、ヒトゲノム解析センターのスーパーコンピュータを大規模に走らせ、非線形回帰ベイジアンネットワーク推定による徹底的な解析を行った。治癒が期待できる外科切除が実施されたヒト肺非小細胞がん124症例の腫瘍組織から取得した発現プロファイルデータをもとに、ヒトの腫瘍組織中で働いている遺伝子発現制御関係の推定を進めた。その結果、当該症例群における詳細な臨床情報を活用した解析によって、外科切除後の再発・死亡と有意な関連性を示す遺伝子が濃縮された14個のサブネットワークの存在が明らかになり、それぞれのサブネットワークの中心に位置するマイクロRNAを含むハブ遺伝子を同定した。

興味深いことに、⑬高橋が肺腺がんのリネッジ生存がん遺伝子として以前に報告したTTF-1遺伝子が (Tanaka H et al. *Cancer Res.* 2007)、予後と有意に関連するサブネットワークのハブ遺伝子として抽出され、さらにTTF-1によって転写活性化を受け生存シグナルの伝達に関わるROR1遺伝子との密接な制御関係も示された (Yamaguchi T et al. *Cancer Cell.* 2012)。また、肺腺がんの予後に有意に関連するサブネットワークのハブ遺伝子の一つとして、miR-30マイクロRNAを同定した。miR-30マイクロRNAが、ネットワーク上でその近傍に推定された複数の細胞周期・細胞増殖等に関連する遺伝子群の発現制御に広く影響を及ぼすこと、また、miR-30との制御関係がネットワークの推定結果から示唆されたRRM2遺伝子が、実際に標的遺伝子であることを実験的な検証を通じて明らかにした。

一方、マイクロRNA発現プロファイルに関する種々のアプローチのバイオインフォマティクス解析は、それぞれ胎児期或いは成人期の肺における発現に類似性を示す2つのタイプの肺腺がんの存在も明らかにした。胎児肺類似のマイクロRNA発現プロファイルを示す前者には、幹細胞性や細胞周期との関連性を示唆するmRNAの発現プロファイルが観察され、より未分化で活発な増殖を伴う病態を反映すると考えられた。なお、実際それらの患者群において外科切除後の不良な予後が観察された。

肺がんの発生・進展に深く関わる複数のマイクロRNAを含む遺伝子について、任意に発現誘導可能な系の樹立を進め、すでにその一部を完了した。今後は、樹立した系を用いて取得した実験による*in vitro*の時系列データをもとに動的ネットワークの推定を図り、機能的に重要なマイクロRNAを含むハブ遺伝子の探索・同定を進める予定である。さらに得られた成果については、肺がん患者腫瘍組織における遺伝子発現制御の静的ネットワーク推定の結果と併せた解析を加えて、同定したハブ遺伝子の肺がんの分子病態形成における役割解明につなげる。

4.2.3. メタボローム解析に基づくがんの代謝の理解、診断法の開発

グルコースや酸素の供給源である血管のないところで増殖するがんはどのようにしてエネルギーを生産するか、がん細胞は酸素が存在してもエネルギー効率の悪い解糖系を優先的に使ってエネルギーを生産のかなど、がん細胞のエネルギー生産には未だ謎が多い。⑭曾我は、最先端メタボローム (代謝物の総称) 解析技術の開発とシステム生物学的解析によって、がん細胞のエネルギー生産経路を特定し、抗がん剤の新規ターゲットを探索した。これまでに、メタボローム測定法の高感度化の開発 (質量が200以上の陽イオン性代謝物質は、数倍から30倍の高感度化を達成) やデータ解析を迅速化するためのソフトの開発を行った。また3種類の腎臓がん患者から採取した正常およびがん組織のメタボロームとプロテオーム解析さらに4種類の腎臓がんの培養細胞のメタボローム解析を行い、腎臓がん特異的な代謝システムを解明した。

4.2.4. 次世代シーケンサー全ゲノム解析パイプラインの構築と日本人肝がんゲノムの変異の包括的解析

⑮角田は、次世代シーケンサーデータ解析のため、マッピング、バイズ推定によるSNVコール、ペアエンド/メイトペア間の距離とリードの深さの組合せによるコピー数多型/変異の検出、ペアエンド/メイトペア間の距離や向きによりゲノム再編成の特定、を行うアルゴリズムを開発し、一方③宮野は、次世代シーケンサーからのデータをヒトゲノム解析センタースーパーコンピュータシステムに直結して高速にデータ転送・解析するシステムを導入し、また高並列環境で必ず起こる障害に自動的に対応するため、障害耐性ソフトウェア (FTGE)を開発・導入して、円滑・効率的運用を実現した。これらを合わせて運用することで、超高効率・高精度全ゲノム解析パイプラインをヒトゲノム解析センタースーパーコンピュータシステムに実現した (Fujimoto et al. *Nature Genetics.* 2010)。⑮角田は、連携研究者である中川英刀 (理研) と⑦柴田の率いる国際がんゲノムコンソーシアム日本チームにおいて、このパイプラインを用いて25人27症例の肝臓がんの全ゲノム上の変異の包括的解析を行った (Fujimoto et al. *Nature Genetics.* 2012)。その結果、1がんゲノムあたり平均で約11,000の点変異と21ヶ所の構造異常を同定した。塩基配列の置換パターンを、主成分分析および正準相関分析を組合わせた方法によって解析を行ったところ、肝炎ウイルスや飲酒などの影響が明らかになった。統計解析により、変異の見られる遺伝子群の特徴を調べたところ、クロマチン制御に関わる遺伝子が多いことが

わかった。またB型肝炎ウイルスがTERT遺伝子の近くに頻繁に挿入されていることも突き止めた。

次世代シーケンサーデータの全ゲノム解析パイプライン構築の結果、⑮角田と⑬小川とは泌尿器腫瘍について、④片桐とは乳がんについて共同研究が展開されている。

4.2.5. 乳がんの分子サブタイプ分類と個別化抗がん剤治療の開発

⑯三木は、ゲノム・トランスクリプトーム・プロテオーム情報を応用することにより、抗がん剤感受性の予測システムを開発し、がん患者の個別化治療を実現するために、乳がん組織の遺伝子発現解析から得た mRNA情報を基に、以下の研究を行っている。

(1) 乳がんのサブタイプ分類 (intrinsic subtype) のため、現在のクラスタリング法に代わる簡便で高精度な分類システムを構築する。

(2) 分子サブタイプの生物学的機能の特徴を2万7千遺伝子の発現情報、miRNA・ゲノム構造情報から描き出し、分子病態の違いを細胞機能システムとして理解する。

課題 (1) に対し、サブタイプを判別できる遺伝子セットを特定する新規方法として、K-means法に対してLassoを適用する新規のアイデアに基づき、サブタイプを分類する遺伝子抽出法を考案した。具体的には、クラスター間での2群の判別をフィッシャー線型判別のLasso (L1正則化)で行い遺伝子選択を逐次的に行う。乳がん患者417名のマイクロアレイデータの解析結果を具体例として新規遺伝子抽出方法、及び抽出された遺伝子による分類法の検証を行っている。

また、課題(2)に対して、サブタイプ間で遺伝子発現に差のある遺伝子群を検出し、それらがどのような機能パスウェイに参与しているか解析したところ、TGF-beta signaling pathway, p53 signaling pathway, Focal adhesion, MAPK signaling pathwayなどが同定された。一方、Vogelsteinらは、がん化に寄与するドライバー変異は、12種のコアパスウェイに集約されることを報告している。先に同定したサブタイプを規定するパスウェイと、12種コアパスウェイの重なりが少ないため、12種コアパスウェイが、乳がんサブタイプの状態を主成分分析法で解析したところ、TGFb / SMAD Signaling, WNT Signaling, Hedgehog GLI Signaling, RAS/RAF Signalingなどが、サブタイプ間で発現が異なっていることを同定した。

5. 研究成果の公表の状況

5.1. 主な論文等について

【2012】

1. 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. *Nature Genetics*. 44(4):426-429, 2012.
2. 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 [Epub ahead of print]
3. Dat LT, Matsuo T, Yoshimaru T, Kakiuchi S, Goto H, Hanibuchi M, Kuramoto T, Nishioka Y, Sone S, ***Katagiri T**. Identification of genes potentially involved in bone-metastasis by genome-wide gene-expression profiling analysis of non-small cell lung cancer in mice. *Int J Oncol*. 40(5):1455-1469, 2012.
4. Endo M, Nakano M, Kadomatsu T, Fukuhara S, Kuroda H, Mikami S, Hato T, Aoi J, Horiguchi H, Miyata K, Odagiri H, Masuda T, Harada M, Horio H, Hishima T, Nomori H, Ito T Yamamoto Y, Minami T, Okada S, **Takahashi T**, Mochizuki N, Iwase H, *Oike Y. Tumor cell-derived angiopoietin-like protein ANGPTL2 is a critical driver of metastasis. *Cancer Research*. 72(7):1784-1794, 2012.
5. **Fujimori S**, Hirai N, Masuoka K, Oshikubo T, Yamashita T, Washio T, Saito A, **Nagasaki M**, **Miyano S**, *Miyamoto-Sato E. IRView: a database and viewer for protein interacting regions. *Bioinformatics*. 2012 May 15. [Epub ahead of print]
6. **Fujimoto A**, Totoki Y, Abe T, Boroevich KA, Hosoda F, Hai Nguyen H, Aoki M, Hosono N, Kubo M, **Miya F**, Arai Y, Takahashi H, Shirakihara T, **Nagasaki M**, Shibuya T, Nakano 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, Yamaue 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. *Nature Genetics*. 44: 760–764, 2012.
7. Fujiwara T, Hiramatsu M, Isagawa T, Ninomiya H, Inamura K, **Ishikawa S**, Ushijima M, Matsuura M, Jones MH, Shimane M, Nomura H, Ishikawa Y, *Aburatani H. ASCL1-coexpression profiling but not single gene expression profiling defines lung adenocarcinomas of neuroendocrine nature with poor prognosis. *Lung Cancer*. 75(1):119-25, 2012.
8. Ha Nguyen H, Takata R, Akamatsu S, Shigemizu D, **Tsunoda T**, Furihata M, Takahashi A, Kubo M, Kamatani N, Ogawa O, Fujioka T, Nakamura Y, *Nakagawa H. IRX4 at 5p15 suppresses prostate cancer growth through the interaction with vitamin D receptor, conferring prostate cancer susceptibility. *Hum Mol Genet*. 21(9):2076-2085, 2012.
9. Hurley D, Araki H, **Tamada Y**, Dunmore B, Sanders D, Humphreys S, Affara M, **Imoto S**, Yasuda K, Tomiyasu Y, Tashiro K, Savoie C, Cho V, Smith S, Kuhara S, **Miyano S**, Charnock-Jones DS, Crampin EJ, *Print CG. Gene network inference and visualization tools for biologists: application to new human transcriptome datasets. *Nucleic Acids Res*. 40(6):2377-2398, 2012.
10. Hoshii T, Tadokoro Y, Naka K, Ooshio T, Muraguchi T, **Sugiyama N**, **Soga T**, Araki K, Yamamura K, *Hirao A. mTORC1 is essential for leukemia propagation but not stem cell self-renewal. *J Clin Invest*. 122(6):2114-2129, 2012.
11. Hosono Y, Yamaguchi T, Mizutani E, Yanagisawa K, Arima C, Tomida S, Shimada Y, Hiraoka M, Kato S, Yokoi K, Suzuki M, ***Takahashi T**. MYBPH, a transcriptional target of TTF-1, inhibits ROCK1, and

- reduces cell motility and metastasis. *EMBO J*. 31: 481-493, 2012.
12. Iino K, Sugimoto M, Soga T, *Tomita M. Profiling of the charged metabolites of traditional herbal medicines using capillary electrophoresis time-of-flight mass spectrometry. *Metabolomics*. 8: 99-108, 2012.
 13. Inazuka F, Sugiyama N, Tomita M, Abe T, Shioi G and *Esumi H. Muscle-specific knockout of NUA1 prevents high-fat diet-induced glucose intolerance. *J Biol Chem*. 287(20):16379-89, 2012.
 14. Inoue K, Shimozono S, Yoshida H, *Kurata H. Application of approximate pattern matching in two dimensional spaces to grid layout for biochemical network maps. *PLoS ONE*. 7(6). 7(6): e37739, 2012.
 15. 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*. 51: 462-472, 2012.
 16. Iyevleva AG, Kuligina ESh, Mitushkina NV, Togo AV, *Miki Y, Imyanitov EN. High level of miR-21, miR-10b, and miR-31 expression in bilateral vs. unilateral breast carcinomas. *Breast Cancer Research Treat*. 131: 1049-59, 2012.
 17. Kawano S, Shimamura T, Niida A, Imoto S, Yamaguchi R, Nagasaki M, Yoshida R, Print C, *Miyano S. Identifying gene pathways associated with cancer characteristics via sparse statistical methods. *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics* . 9(4): 966-972, 2012.
 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*. 18: 375-377, 2012.
 19. Kojima K, Imoto S, Yamaguchi R, Fujita A, Yamauchi M, Gotoh N, *Miyano S. Identifying regulational alterations in gene regulatory networks by state space representation of vector autoregressive models and variational annealing. *BMC Genomics*. 13(Suppl 1):S6, 2012.
 20. Kozaki K, *Inazawa J. Tumor-suppressive microRNAs silenced by tumor-specific DNA hypermethylation in cancer cells. *Cancer Sci*. 103(5):837-45, 2012.
 21. Kuramitsu M, Sato-Otsubo A, Morio T, Takagi M, Toki T, Terui K, Wang R, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Kitoh T, Goi K, Kudo K, Matsubayashi T, Mizue N, Ozeki M, Masumi A, Momose H, Takizawa K, Mizukami T, Yamaguchi K, Ogawa S, Ito E, *Hamaguchi I. Extensive gene deletions in Japanese patients with Diamond-Blackfan anemia. *Blood*. 119(10):2376-84, 2012.
 22. 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*. 31:1963-74. 2012.
 23. 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 Research*. 2012. [Epub ahead of print]
 24. *Mukasa A, Takayanagi S, Saito K, Shibahara J, Tabei Y, Furuya K, Ide T, Narita Y, Nishikawa R, Ueki K, Saito N. Significance of IDH mutations varies with tumor histology, grade, and genetics in Japanese glioma patients. *Cancer Sci*. 103:587-592, 2012.
 25. Murase K, Yanai A, Saito M, Imamura M, Miyagawa Y, Takatsuka Y, Inoue N, Ito T, Hirota S, Sasa M, Katagiri T, Fujimoto Y, Hatada T, Ichii S, Nishizaki T, Tomita N, *Miyoshi Y. Biological characteristics of luminal subtypes in pre- and postmenopausal estrogen receptor-positive and HER2-negative breast cancers. *Breast Cancer*. In press. DOI: 10.1007/s12282-012-0348-z.
 26. Niida A, Imoto S, Shimamura T, *Miyano S. Statistical model-based testing to evaluate the recurrence of genomic aberrations. *Bioinformatics*. In press.
 27. Okayama H, Kohno T, Ishii Y, Shimada Y, Shiraiishi 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 Research*. 72: 100-111, 2012.

28. 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. Jan 16. doi: 10.1038/onc.2011.616. [Epub ahead of print]
29. 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. Jan 30. doi: 10.1038/onc.2011.646. [Epub ahead of print]
30. Ota S, ***Ishikawa S**, Takazawa Y, Goto A, Fujii T, Ohashi K, *Fukayama M. Quantitative analysis of viral load per haploid genome revealed the different biological features of Merkel cell polyomavirus infection in skin tumor. *PLoS One*. In press.
31. Sharma, A., **Imoto S**, ***Miyano S**. A between-class overlapping filter-based method for transcriptome data analysis, *J Bioinform Comput Biol*. 2012. In press. DOI: 10.1142/S0219720012500102.
32. Shiba N, Hasegawa D, Park MJ, Murata C, Matsubara A, Ogawa C, Manabe A, Arakawa H, **Ogawa S**, *Hayashi Y. CBL mutation in chronic myelomonocytic leukemia secondary to familial platelet disorder with propensity to develop acute myeloid leukemia (FPD/AML). *Blood*. 119(11):2612-2614, 2012.
33. Sugimoto M, Ikeda S, Niigata K, Tomita M, Sato H, ***Soga T**. MMDDB: Mouse Multiple Tissue Metabolome Database. *Nucleic Acids Res*. 40(D1): D809–D814, 2012.
34. Sugimoto M, Kawakami M, Robert M, **Soga T**, *Tomita M. Bioinformatics Tools for Mass Spectroscopy-Based Metabolomic Data Processing and Analysis. *Curr Bioinf*. 7: 96-108, 2012.
35. Sugimoto M, Sakagami H, Yokote Y, Onuma H, Kaneko M, Mori M, Sakaguchi Y, **Soga T**, *Tomita M. Non-targeted metabolite profiling in activated macrophage secretion. *Metabolomics*. in press. DOI: 10.1007/s11306-011-0353-9.
36. Taketani K, Kawauchi J, Tanaka-Okamoto M, Ishizaki H, Tanaka Y, Sakai T, Miyoshi J, Maehara Y, ***Kitajima S**. Key role of ATF3 in p53 dependent DR5 induction upon DNA damage of human colon cancer cells. *Oncogene*. 31(17):2210-2221, 2012.
37. Takita J, Yoshida K, Sanada M, Nishimura R, Okubo J, Motomura A, Hiwatari M, Oki K, Igarashi T, Hayashi Y, ***Ogawa S**. Novel splicing-factor mutations in juvenile myelomonocytic leukemia. *Leukemia*. 2012 Feb 20. doi: 10.1038/leu.2012.45. [Epub ahead of print]
38. Wang L, Hurley D, Watkins W, Araki H, **Tamada Y**, Muthukaruppan A, Ranjard L, Derkac E, **Imoto S**, **Miyano S**, Crampin E, *Print C. Cell cycle gene networks are associated with melanoma prognosis. *PLoS One*. 7(4): e34247, 2012.
39. Wang L, Tsutsumi S, Kawaguchi T, Nagasaki K, Tatsuno K, Yamamoto S, Sang F, Sonoda K, Sugawara M, Saiura A, Hirono S, Yamaue H, **Miki Y**, Isomura M, Totoki Y, Nagae G, Isagawa T, Ueda H, 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*. 22: 208-19, 2012.
40. Yamagishi M, Nakano K, Miyake A, Yamochi T, Kagami Y, Tsutsumi A, Matsuda Y, Sato-Otsubo A, Muto S, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimaru K, **Ogawa S**, *Watanabe T. Polycomb-mediated loss of miR-31 activates NIK-dependent NF-κB pathway in adult T cell leukemia and other cancers. *Cancer Cell*. 21 (1):121-135, 2012.
41. Yamaguchi T, Yanagisawa K, Sugiyama R, Hosono Y, Shimada Y, Arima C, Kato S, Tomida S, Suzuki M, **Osada H**, ***Takahashi T**. NKX2-1/TITF1/TTF-1-induced ROR1 is required to sustain EGFR survival signaling in lung adenocarcinoma. *Cancer Cell*. 21 (3): 348-361, 2012.
42. Yoshihara K, **Tsunoda T**, Shigemizu D, Fujiwara H, Hatae M, Fujiwara H, Masuzaki H, Katabuchi H, Kawakami Y, Okamoto A, Nogawa T, Matsumura N, Udagawa Y, Saito T, Itamochi H, Takano M, Miyagi E, Sudo T, Ushijima K, Iwase H, Seki H, Terao Y, Enomoto T, Mikami M, Akazawa K, Tsuda H, Moriya T, Tajima A, Inoue I, Tanaka K; for The Japanese Serous Ovarian Cancer Study Group. High-risk ovarian cancer based on 126-gene expression signature is uniquely characterized by downregulation of antigen

presentation pathway. *Clinical Cancer Research*. 18(5): 1374-1385, 2012.

他 18 報

【2011】

61. Adam J, Hatipoglu E, O'Flaherty L, Ternette N, Sahgal N, Lockstone H, Baban D, Nye E, Stamp GW, Wolhuter K, Stevens M, Fischer R, Carmeliet P, Maxwell PH, Pugh CW, Frizzell N, Soga T, Kessler BM, El-Bahrawy M, Ratcliffe PJ, *Pollard PJ. Renal cyst formation in Fh1-deficient mice is independent of the Hif/Phd pathway: roles for fumarate in KEAP1 succination and Nrf2 signaling. *Cancer Cell*. 20: 524-537, 2011.
62. 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*. 78:1-9, 2011.
63. Chalkidis G, Nagasaki M, *Miyano S. High performance hybrid functional Petri net simulations of biological pathway models on CUDA. *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*. 8(6):1545-56, 2011.
64. Deng L, Shoji I, Ogawa W, Kaneda S, Soga T, Jiang DP, Ide YH, *Hotta H. Hepatitis C virus infection promotes hepatic gluconeogenesis through an NS5A-mediated, FoxO1-dependent pathway. *J Virol*. 85: 8556-8568, 2011.
65. Furu M, Kajita Y, Nagayama S, Ishibe T, Shima Y, Uejima D, Aoyama T, Nakayama T, Nakamura T, Nakashima Y, Ikegawa M, Imoto S, Katagiri T, Nakamura Y, *Toguchida J. Identification of AFAP1L1 as a prognostic marker for spindle cell sarcomas. *Oncogene*. 30: 4015-4025, 2011.
66. 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, 2011.
67. Gurzov EN, Barthson J, Marhfour I, Ortis F, Naamane N, Estevel I, Gysemans C, Mathieu C, Kitajima S, Marchetti P, Orntoft T, Bakiri L, Wagner EF, *Eiziril DL. Pancreatic b-cells activate a JunB/ATF3-dependent survival pathway during inflammation. *Oncogene*. 31:1723-32, 2011.
68. Gustavsson C, Soga T, Wahlström E, Vesterlund M, Azimi A, Norstedt G, *Tollet-Egnell P. Sex-dependent hepatic transcripts and metabolites in the development of glucose intolerance and insulin resistance in Zucker diabetic fatty rats. *J Mol Endocrinol*. 47(2):129-43, 2011.
69. Hasebe T, Iwasaki M, Akashi-Tanaka S, Hojo T, Shibata T, Sasajima Y, Kinoshita T, *Tsuda H. Modified primary tumour/vessel tumour/nodal tumour classification for patients with invasive ductal carcinoma of the breast. *Br J Cancer*. 105:698-708, 2011.
70. Hasebe T, Iwasaki M, Akashi-Tanaka S, Hojo T, Shibata T, Sasajima Y, Kinoshita T, *Tsuda H. Prognostic significance of mitotic figures in metastatic mammary ductal carcinoma to the lymph nodes. *Hum Pathol*. 42:1823-1832, 2011.
71. Hasebe T, Iwasaki M, Akashi-Tanaka S, Hojo T, Shimizu S, Andoh M, Shibata T, Sasajima Y, Kinoshita T, *Tsuda H. Atypical tumor-stroma fibroblasts in the invasive ductal carcinomas of the breast. *Am J Surg Pathol*. 35:325-336, 2011.
72. Hasegawa T, Yamaguchi R, Nagasaki M, Imoto S, *Miyano S. Comprehensive pharmacogenomic pathway screening by data assimilation. *Lecture Notes in Computer Science*. 6674: 160-171, 2011.
73. Hayami S, Kelly JD, Cho HS, Yoshimatsu M, Unoki M, Tsunoda T, Field HI, Neal DE, Yamaue H, Ponder BA, Nakamura Y, *Hamamoto R. Overexpression of LSD1 contributes to human carcinogenesis through chromatin regulation in various cancers. *Int J Cancer*. 128(3): 574-586, 2011.
74. Hayashi K, Sasamura H, Hishiki T, Suematsu M, Ikeda S, Soga T, *Itoh H. Use of serum and urine metabolome analysis for the detection of metabolic changes in patients with stage 1-2 chronic kidney disease.

Nephro-Urol Mon. 3:164-171, 2011.

75. Hew HC, Liu H, Miki Y, *Yoshida K. PKC δ regulates Mdm2 independently of p53 in the apoptotic response to DNA damage. *Mol Carcinog.* 50:719-731, 2011.
76. Imoto S, Kojima K, Perrier E, Tamada Y, *Miyano S. Searching optimal Bayesian network structure on constraint search space: super-structure approach. *Lecture Notes in Computer Science.* 6797: 210-218, 2011.
77. Isagawa T, Nagae G, Shiraki N, Fujita T, Sato N, Ishikawa S, Kume S, *Aburatani H. DNA methylation profiling of embryonic stem cell differentiation into the three germ layers. *PLoS One.* 6(10):e26052, 2011.
78. Ishihara T, Inoue J, Kozaki K, Imoto I, *Inazawa J. The HECT-type ubiquitin ligase ITCH targets lysosomal-associated protein multispinning transmembrane 5 (LAPTM5) and prevents LAPTM5-mediated cell death. *J Biol Chem.* 286:44086-94. 2011.
79. Ito Y, Nagasaki K, Miki Y, Iwase T, Akiyama F, Matsuura M, Horii R, Makita M, Tokudome N, Ushijima M, Yoshimoto M, Takahashi S, Noda T, *Hatake K. Prospective randomized phase II study determines the clinical usefulness of genetic biomarkers for sensitivity to primary chemotherapy with paclitaxel in breast cancer. *Cancer Sci.* 102:130-136, 2011.
80. 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 Research.* 17: 1481-1489, 2011.
81. Jeong E, Nagasaki M, Ikeda E, Saito A, *Miyano S. CSO validator: Improving manual curation workflow for biological pathways. *Bioinformatics.* 27(17): 2471-2472, 2011.
82. Jeong E, Nagasaki M, Ueno K, *Miyano S. Ontology-based instance data validation for high-quality curated biological pathways. *BMC Bioinformatics.* 12(Suppl 1):S8, 2011.
83. Johnson TA, Niimura Y, Tanaka H, Nakamura Y, *Tsunoda T. hzAnalyzer: detection, quantification, and visualization of contiguous homozygosity in high-density genotyping datasets. *Genome Biol.* 12(3):R21, 2011.
84. Katagiri T, Sato-Otsubo A, Kashiwase K, Morishima S, Sato Y, Mori Y, Kato M, Sanada M, Morishima Y, Hosokawa K, Sasaki Y, Ohtake S, Ogawa S, *Nakao S. Frequent loss of HLA alleles associated with copy number-neutral 6pLOH in acquired aplastic anemia. *Blood.* 118(25):6601-6609, 2011
85. Kato M, Yoon S, Hosono N, Leotta A, Sebat J, Tsunoda T, *Zhang MQ. Inferring haplotypes of copy number variations from high-throughput data with uncertainty. *G3: Genes, Genomes, Genetics.* 1(1): 35-42, 2011.
86. Kawai T, Caaveiro JM, Abe R, Katagiri T, *Tsumoto K. Catalytic activity of MsbA reconstituted in nanodisc particles is modulated by remote interactions with the bilayer. *FEBS Lett.* 585: 3533-3537, 2011.
87. Kimura T, Takabatake Y, Takahashi A, Kaimori J, Matsui I, Namba T, Kitamura H, Niimura F, Matsusaka T, Soga T, Rakugi H, *Isaka Y. Autophagy protects the proximal tubule from degeneration and acute ischemic injury. *J Am Soc Nephrol.* 22:902-913, 2011.
88. Kitagawa D, Gouda M, Kirii Y, Sugiyama N, Ishihama Y, Fujii I, Narumi Y, Akita K and *Yokota K. Characterization of kinase inhibitors using different phosphorylation states of colony stimulating factor-1 receptor tyrosine kinase. *J Biochem.* 151: 47-55, 2011.
89. Koh CH, Nagasaki M, Saito A, Li C, Wong L, *Miyano S. MIRACH: Efficient model checker for quantitative biological pathway models. *Bioinformatics.* 27(5): 734-735, 2011.
90. Kogo R, Shimamura T, Mimori K, Kawahara K, Imoto S, Sudo T, Tanaka F, Shibata K, Suzuki A, Komune S, Miyano S, *Mori M. Long non-coding RNA HOTAIR regulates Polycomb-dependent chromatin modification and is associated with poor prognosis in colorectal cancers. *Cancer Research.* 71(20):6320-6326, 2011.
91. Koren-Michowitz M, Sato-Otsubo A, Nagler A, Haferlach T, Ogawa S, *Koeffler HP. Older patients with normal karyotype acute myeloid leukemia have a higher rate of genomic changes compared to young patients as determined by SNP array analysis. *Leuk Res.* 36(4):467-473, 2011.

92. 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*. 31(15):1963-74, 2011.
93. Li M, Mukasa A, Inda MM, Zhang J, Chin L, Cavenee WK, *Furnari F. Guanylate binding protein-1 is a novel effector of EGFR-driven invasion in glioblastoma. *J Exp Med*. 208:2657-73, 2011.
94. Maeda D, Shibahara J, Sakuma T, Isobe M, Teshima S, Mori M, Oda K, Nakagawa S, Taketani Y, Ishikawa S, *Fukayama M. β -catenin (CTNNB1) S33C mutation in ovarian microcystic stromal tumors. *Am J Surg Pathol*. 35(10):1429-40, 2011.
95. Maeda K, Fukano Y, Yamamichi S, Nitta D, *Kurata H. An integrative and practical evolutionary optimization for a complex, dynamic model of biological networks. *Bioprocess Biosyst Eng*. 34(4):433-446, 2011.
96. Masuda T, Sugiyama N, Tomita M, *Ishihama Y. Microscale phosphoproteome analysis of 10,000 cells from human cancer cell lines. *Anal Chem*. 83: 7698-703, 2011.
97. Matsui T, Miyamoto K, Kubo A, Kawasaki H, Ebihara T, Hata K, Tanahashi S, Ichinose S, Imoto I, Inazawa J, Kudoh J, *Amagai M. SASPase regulates stratum corneum hydration through profilaggrin-to-filaggrin processing. *EMBO Mol Med*. 3(6):320-333, 2011.
98. Matsuno H, Nagasaki M, *Miyano S. Hybrid Petri net based modeling for biological pathway simulation. *Natural Computing*. 10(3):1099-1120, 2011.
99. Matsuyama Y, Suzuki M, Arima C, Huang QM, Tomida S, Takeuchi T, Sugiyama R, Itoh Y, Yatabe Y, Goto H, *Takahashi T. Proteasomal non-catalytic subunit PSMD2 as a potential therapeutic target in association with various clinicopathologic features in lung adenocarcinomas. *Mol Carcinogenesis*. 50: 301-309, 2011.
100. Miki D, Ochi H, Hayes CN, Abe H, Yoshima T, Aikata H, Ikeda K, Kumada H, Toyota J, Morizono T, Tsunoda T, Kubo M, Nakamura Y, Kamatani N, *Chayama K. Variation in the DEPDC5 locus is associated with progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus carriers. *Nature Genetics*. 43:797-800, 2011.
101. Miyamoto M, Ojima H, Iwasaki M, Shimizu H, Kokubu A, Hiraoka N, Kosuge T, Yoshikawa D, Kono T, Furukawa H, *Shibata T. Prognostic significance of overexpression of c-Met oncoprotein in cholangiocarcinoma. *Br J Cancer*. 105:131-138, 2011.
102. Muramatsu T, Imoto I, Matsui T, Kzsaki K, Haruki S, Sudol M, Shimada Y, Tsuda H, Kawano T, *Inazawa J. YAP is a candidate oncogene for esophageal squamous-cell carcinoma. *Carcinogenesis*. 32:389-398, 2011.
103. Nishikawa E, Osada H, Okazaki Y, Arima C, Tomida S, Tatematsu Y, Taguchi A, Shimada Y, Yanagisawa K, Yatabe Y, Toyokuni S, Sekido Y, *Takahashi T. miR-375 is activated by ASH1 and inhibits YAP1 in a lineage-dependent manner in lung cancer. *Cancer Research*. 71:6165-6173, 2011.
104. 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*. 32:462-469, 2011.
105. Ogawa S, Takita J, Sanada M, *Hayashi Y. Oncogenic mutations of ALK in neuroblastoma. *Cancer Sci*. 102:302-308, 2011.
106. Ogawa Y, Koike N, Kurisawa G, Soga T, Tomita M, *Tei H. Positive autoregulation delays the expression phase of mammalian clock gene Per2. *PLoS One*. 6(4): e18663, 2011.
107. Okamoto N, Yasukawa M, Nguyen C, Kasim V, Maida Y, Possemato R, Shibata T, Ligon K, Fukami K, Hahn W, *Masutomi K. Maintenance of tumor initiating cells of defined genetic composition by a complex composed of nucleostemin, hTERT and BRG1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 108:20388-20393, 2011.
108. Oki K, Takita J, Hiwatari M, Nishimura R, Sanada M, Okubo J, Adachi M, Sotomatsu M, Kikuchi A, Igarashi T, Hayashi Y, *Ogawa S. IDH1 and IDH2 mutations are rare in pediatric myeloid malignancies. *Leukemia*. 25:382-384, 2011.
109. Osada H, *Takahashi T. let-7 and miR-17-92: Small-sized major players in lung cancer development.

Cancer Sci. 102:9-17, 2011.

110. 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 Research.* 17: 1875-1882, 2011.
111. Sakata-Yanagimoto M, Sakai T, Miyake Y, Saito TI, Maruyama H, Morishita Y, Nakagami-Yamaguchi E, Kumano K, Yagita H, Fukayama M, Ogawa S, Kurokawa M, Yasutomo K, *Chiba S. Notch2 signaling is required for proper mast cell distribution and mucosal immunity in the intestine. *Blood.* 117:128-134, 2011.
112. Shiba N, Park MJ, Taki T, Takita J, Hiwatari M, Kanazawa T, Sotomatsu M, Ishii E, Arakawa H, Ogawa S, *Hayashi Y. CBL mutations in infant acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 156(5):672-674, 2011.
113. *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.* 178:1395-1402, 2011.
114. Shimamura T, Imoto S, Shimada Y, Hosono Y, Niida A, Nagasaki M, Yamaguchi R, Takahashi T, *Miyano S. A novel network profiling analysis reveals system changes in epithelial-mesenchymal transition. *PLoS One.* 6(6): e20804, 2011.
115. Shiraishi Y, Okada-Hatakeyama M, *Miyano S. A rank-based statistical test for measuring synergistic effects between two gene sets. *Bioinformatics.* 27 (17): 2399-2405, 2011.
116. Shirakihara T, Horiguchi K, Miyazawa K, Ehata S, Shibata T, Morita I, Miyazono K, *Saitoh M. TGF- β regulates isoform switching of FGF receptors and epithelial-mesenchymal transition. *EMBO J.* 30:783-795, 2011.
117. *Soga T, Sugimoto M, Honma M, Mori M, Igarashi K, Kashikura K, Ikeda S, Hirayama A, Yamamoto T, Yoshida H, Otsuka M, Tsuji S, Yatomi Y, Sakuragawa T, Watanabe H, Nihei K, Saito T, Kawata S, Suzuki H, Tomita M, Suematsu M. Serum metabolomics reveals γ -glutamyl dipeptides as biomarkers for differentiation among different forms of liver disease. *J Hepatol.* 55: 896-905, 2011.
118. Suzuki S, Yasuda T, Shiraishi Y, Miyano S, *Nagasaki M. ClipCrop: a tool for detecting structural variations with single-base resolution using soft-clipping information. *BMC Bioinformatics.* 12:S7, 2011.
119. 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.* 102(9):1645-1650, 2011.
120. Tamada Y, Imoto S, Araki H, Nagasaki M, Print C, Charnock-Jones DS, *Miyano S. Estimating genome-wide gene networks using nonparametric Bayesian network models on massively parallel computers. *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics.* 8(3): 683-97, 2011.
121. Tamada Y, Shimamura T Yamaguchi R, Imoto S, Nagasaki M, *Miyano S. SiGN: large-scale gene network estimation environment for high performance computing. *Genome Informatics.* 25: 40-52, 2011.
122. Tamada Y, Yamaguchi R, Imoto S, Hirose O, Yoshida R Nagasaki M, *Miyano S. SiGN-SSM: open source parallel software for estimating gene networks with state space models. *Bioinformatics.* 27: 1172-3, 2011.
123. Tanaka Y, Nakamura A, Suimye Morioka M, Inoue S, Adachi M, Yamada K, Taketani K, Kawauchi J, Tanaka H, *Kitajima S. Systems analysis of ATF3 in stress response and cancer reveals opposing effects on pro-apoptotic genes in p53 pathway. *PLoS One.* 6(10):e26848, 2011.
124. Totoki Y, Tatsuno K, Yamamoto S, Arai Y, Hosoda F, Ishikawa S, Tsutsumi S, Sonoda K, Totsuka H, Shirakihara T, Sakamoto H, Wang L, Ojima H, Shimada K, Kosuge T, Okusaka T, Kato K, Kusuda J, Yoshida T, Aburatani H, *Shibata T. High-resolution characterization of a hepatocellular carcinoma genome. *Nature Genetics.* 43(5):464-469, 2011.
125. Tsuda H, Seki K, Hasebe T, Sasajima Y, Shibata T, Iwamoto E, *Kinoshita T. A histopathological study for evaluation of therapeutic effects of radiofrequency ablation in patients with breast cancer. *Breast Cancer.* 18:24-32, 2011.
126. 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 Research*. 71:6450-62. 2011.
127. 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 Research*. 71:5765-78. 2011.
128. Wang HF, Takenaka K, Nakanishi A, *Miki Y. BRCA2 and nucleophosmin coregulate centrosome amplification and form a complex with the Rho effector kinase ROCK2. *Cancer Research*. 71: 68-77, 2011.
129. Watanabe A, Ogiwara H, Ehata S, Mukasa A, Ishikawa S, Maeda D, Ueki K, Ino Y, Todo T, Yamada Y, Fukayama M, Saito N, Miyazono K, *Aburatani H. Homozygously deleted gene DACH1 regulates tumor-initiating activity of glioma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 108(30):12384-12389, 2011.
130. Watanabe T, Tomizawa S, Mitsuya K, Totoki Y, Yamamoto Y, Kuramochi-Miyagawa S, Iida N, Hoki Y, Murphy PJ, Toyoda A, Gotoh K, Hiura H, Arima T, Fujiyama A, Sado T, Shibata T, Nakano T, Lin H, Ichianagi K, Soloway PD, *Sasaki H. Role for piRNAs and a novel non-coding RNA in de novo DNA methylation of the imprinted mouse Rasgrf1 locus. *Science*. 332:848-852, 2011.
131. Yamaguchi K, Sakai M, Kim J, Tsunesumi SI, Fujii T, Ikenoue T, Yamada Y, Akiyama Y, Muto Y, Yamaguchi R, Miyano S, Nakamura Y, *Furukawa Y. MRG-binding protein contributes to development of colorectal cancer. *Cancer Sci*. 102 (8): 1486-1492, 2011.
132. 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 Research*. 1: 823-833, 2011.
133. 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*. 478:64-69, 2011.
134. Yoshimatsu M, Toyokawa G, Hayami S, Unoki M, Tsunoda T, Field HI, Kelly JD, Neal DE, Maehara Y, Ponder BA, Nakamura Y, *Hamamoto R. Dysregulation of PRMT1 and PRMT6, Type I arginine methyltransferases, is involved in various types of human cancers. *Int J Cancer*. 128(3):562-573, 2011.

他 38 報

【2010】

173. Alifano M, Souaze F, Dupouy S, Camilleri-Broet S, Takahashi T, Ahmed-Zaid S, Cancellieri A, Damiani S, Boaron M, Broet P, Miller LD, Gespach G, Regnard JF, *Forgez P. Neurotensin receptor 1 determines the outcome of non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 16: 4401-4410, 2010.
174. Bryant CM, Albertus DL, Kim S, Guedj M, Travis WD, Yatabe Y, Takahashi T, Brambilla E, *Beer DG. Clinically relevant characterization of lung adenocarcinoma subtypes based on cellular pathways. *PLoS One*. 5:e11712, 2010.
175. Fujimoto A, Nakagawa H, Hosono N, Nakano K, Abe T, Boroevich KA, Nagasaki M, Yamaguchi R, Shibuya T, Kubo M, Miyano S, Nakamura Y, *Tsunoda T. Whole-genome sequencing and comprehensive variant analysis of a Japanese individual using massively parallel sequencing. *Nature Genetics*. 42(11):931-936, 2010.
176. Furuta M, Kozsaki KI, Tanaka S, Arie S, Imoto I, *Inazawa J. miR-124 and miR-203 are epigenetically silenced tumor-suppressive microRNAs in hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis*. 31:766-776, 2010.
177. Heishi T, Hosaka T, Suzuki H, Suzuki Y, Miyashita H, Oike Y, Takahashi T, Nakamura T, Arioka S, Mitsuda Y, Takakura T, Hojo K, Matsumoto M, Yamauchi C, Ohta H, Sonoda H, *Sato Y. Endogenous angiogenesis inhibitor vasohibin1 exhibits a broad-spectrum anti-lymphangiogenic activity and suppresses lymph node metastasis. *Am J Pathol*. 176:1950-1958, 2010.

178. Higashigaki T, Kojima K, Yamaguchi R, Inoue M, Imoto S, *Miyano S. Identifying hidden confounders in gene networks by Bayesian networks. *Proc. 10th IEEE International Symposium on Bioinformatics and Bioengineering*. IEEE Computer Society Press. 168-173, 2010.
179. Horio Y, Osada H, Shimizu J, Ogawa S, Hida T, *Sekido Y. Relationship of mRNA expressions of RanBP2 and topoisomerase II isoforms to cytotoxicity of amrubicin in human lung cancer cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol*. 66:237-243, 2010.
180. Huang QA, Tomida S, Masuda Y, Arima C, Cao K, Kisahara T, Osada H, Yatabe Y, Kamiya K, Takahashi T, *Suzuki M. Regulation of DNA polymerase POLD4 influences genomic instability in lung cancer. *Cancer Res*. 70:8407-8416, 2010.
181. Kawano S, Shimamura T, Niida A, Imoto S, Yamaguchi R, Nagasaki M, Yoshida R, Print C, *Miyano S. Discovering functional gene pathways associated with cancer heterogeneity via sparse supervised learning. *Proc. 10th IEEE International Symposium on Bioinformatics and Bioengineering*. IEEE Computer Society Press. 253-258, 2010.
182. Kiyotani K, Mushiroda T, Hosono N, Tsunoda T, Kubo M, Aki F, Okazaki Y, Hirata K, Takatsuka Y, Okazaki M, Ohsumi S, Yamakawa T, Sasa M, Nakamura Y, *Zembutsu H. Lessons for pharmacogenomics studies: association study between CYP2D6 genotype and tamoxifen response. *Pharmacogenet Genomics*. 20(9):565-568, 2010.
183. Koh CH, Nagasaki M, Saito A, Wong L, *Miyano S. DA 1.0: parameter estimation of biological pathways using data assimilation approach. *Bioinformatics*. 26(14):1794-1796, 2010.
184. Li C, Nagasaki M, Saito A, *Miyano S. Time-dependent structural transformation analysis to high-level Petri net model with active state transition diagram. *BMC Systems Biology*. 4:39, 2010.
185. Miki D, Kubo M, Takahashi A, Yoon K-A, 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. *Nature Genetics*. 42:893-896, 2010.
186. Morishima S, Ogawa S, Matsubara A, Kawase T, Nannya Y, Kashiwase K, Satake M, Saji H, Inoko H, Kato S, Kodera Y, Sasazuki T, *Morishima Y. Impact of highly conserved HLA haplotype on acute graft-versus-host disease. *Blood*. 115:4664-4670, 2010.
187. Nagasaki M, Saito A, Jeong E, Li C, Kojima K, Ikeda E, *Miyano S. Cell Illustrator 4.0: A computational platform for systems biology. *In Silico Biol*. 10: 0002, 2010.
188. Niida A, Imoto S, Yamaguchi R, Nagasaki M, *Miyano S. Gene set-based module discovery decodes cis-regulatory codes governing diverse gene expression across human multiple tissues. *PLoS One*. 5(6):e10910, 2010.
189. Niida A, Imoto S, Yamaguchi R, Nagasaki M, Fujita A, Shimamura T, *Miyano S. Model-free unsupervised gene set screening based on information enrichment in expression profiles. *Bioinformatics*. 26(24):3090-3097, 2010.
190. 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*. 101:231-240, 2010.
191. Nowak D, Ogawa S, Muschen M, Kato M, Kawamata N, Meixel A, Nowak V, Kim HS, Kang S, Paquette R, Chang MS, Thoenissen NH, Mossner M, Hofmann WK, Kohlmann A, Weiss T, Haferlach T, Haferlach C, *Koeffler HP. SNP array analysis of tyrosine kinase inhibitor-resistant chronic myeloid leukemia identifies heterogeneous secondary genomic alterations. *Blood*. 115:1049-1053, 2010.
192. *Ogawa S, Shih LY, Suzuki T, Otsu M, Nakauchi H, Koeffler HP, Sanada M. Deregulated Intracellular Signaling by Mutated c-CBL in Myeloid Neoplasms. *Clin Cancer Res*. 16:3825-3831, 2010.
193. Sadej R, Romanska H, Kavanagh D, Baldwin G, Takahashi T, *Kalia N, Berditschevski F. Tetraspanin CD151 regulates TGF-beta signalling: implication in tumour metastasis. *Cancer Res*. 70:6059-6070, 2010.

194. 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*. 70:263-270, 2010.
195. Sherborne AL, Hosking FJ, Prasad RB, Kumar R, Koehler R, Vijaykrishnan J, Papaemmanuil E, Bartram CR, Stanulla M, Schrappe M, Gast A, Dobbins SE, Ma Y, Sheridan E, Taylor M, Kinsey SE, Lightfoot T, Roman E, Irving JA, Allan JM, Moorman AV, Harrison CJ, Tomlinson IP, Richards S, Zimmermann M, Szalai C, Semsei AF, Erdelyi DJ, Krajcinovic M, Sinnett D, Healy J, Neira AG, Kawamata N, **Ogawa S**, Koeffler HP, Hemminki K, Greaves M, *Houlston RS. Variation in CDKN2A at 9p21.3 influences childhood acute lymphoblastic leukemia risk. *Nature Genetics*. 42:492-494, 2010.
196. **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*. 29:4671-4681, 2010.
197. Shimamura T, Imoto S, Yamaguchi R, Nagasaki M, ***Miyano S**. Inferring dynamic gene networks under varying conditions for transcriptomic network comparison. *Bioinformatics*. 26(8):1064-1072, 2010.
198. Shimamura T, Imoto S, Nagasaki M, Yamauchi M, Yamaguchi R, Fujita A, Tamada Y, Gotoh N, ***Miyano S**. Collocation-based sparse estimation for constructing dynamic gene networks. *Genome Informatics*. 24:164-178, 2010.
199. 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*. 45:1201-1211. 2010.
200. 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. *Nature Genetics*. 42(9):751-754, 2010.
201. 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*. 147:405-414, 2010.
202. Tasaki S, **Nagasaki M**, Kozuka-Hata H, Semba K, Gotoh N, Hattori S, Inoue J, Yamamoto T, **Miyano S**, Sugano S, *Oyama M. Phosphoproteomics-based modeling defines the regulatory mechanism underlying aberrant EGFR signaling. *PLoS One*. 5(11): e13926, 2010.
203. Villalobos IB, Takahashi Y, Akatsuka Y, Muramatsu H, Nishio N, Hama A, Yagasaki H, Saji H, Kato M, **Ogawa S**, *Kojima S. Relapse of leukemia with loss of mismatched HLA resulting from uniparental disomy after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 115:3158-3161, 2010.
204. Yamaguchi-Kabata Y, **Tsunoda T**, Takahashi A, Hosono N, Kubo M, Nakamura Y, *Kamatani N. Making a haplotype catalog with estimated frequencies based on SNP homozygotes. *J Hum Gen*. 55(8):500-506, 2010.
205. Yanagisawa K, Konishi H, Arima C, Tomida S, Takeuchi T, Shimada Y, Yatabe Y, Mitsudomi T, Osada H, ***Takahashi T**. Novel metastasis-related gene CIM functions in the regulation of multiple cellular stress response pathways. *Cancer Res*. 70:9949-9958, 2010.

他 26 報

英文総説2011～2012

1. Nakagami H, **Sugiyama N**, Ishihama Y and Shirasu K, Shotguns in the front line: phosphoproteomics in plants. *Plant Cell Physiol*. 53: 118-24, 2012.
2. Imoto S, Tamada Y, Araki H, **Miyano S**. Computational Drug Target Pathway Discovery: A Bayesian Network Approach. Lu H, Schokop B, Zhao H (Eds.) *Handbook of Computational Statistics: Statistical Bioinformatics*. Springer. 501-532, 2011

5.2. ホームページについて

	文部科学省新学術領域研究 システムがん	システムがんホームページ (平均1000アクセス/月)	http://systems-cancer.hgc.jp/
	システムがん	システムがんTwitter	http://twitter.com/SystemsCancer/
	GENOMON FOR ANALYZING EXOME SEQUENCE DATA	エクソーム解析ソフトウェア GENOMON	http://genomon.hgc.jp/exome/
	IRVIEW	タンパク質相互作用領域のデータベース IRView	http://ir.hgc.jp/
	Cell Illustrator	パスイメージモデリング・シミュレーションツール Cell Illustrator Online	https://cionline.hgc.jp/
	SiGN-SSM GENE NETWORK ESTIMATION WITH STATE SPACE MODEL FOR ANALYZING TIME SERIES GENE EXPRESSION DATA	状態空間モデルによる遺伝子ネットワーク推定ソフトウェア SiGN-SSM	http://sign.hgc.jp/signssm/
	Welcome to CADLIVE	CADLIVE (Computer-Aided Design of LIVING systems)	http://www.cadlive.jp/

5.3. 公開発表について

【招待講演】

- ① 稲澤讓治 (計21招待・基調講演) (計画)
 - ・ 「がんの統合的ゲノム・エピゲノム解析の最近の進歩」、第70回日本癌学会学術総会、名古屋国際会議場、愛知、2011年10月5日
 - ・ “Exploring of tumor suppressor micro RNAs silenced by DNA methylation”, 9th China-Japan Joint Conference of Cancer, Shanghai, China, 21-23, December, 2011
- ② 石川俊平 (計5招待・基調講演) (計画)
 - ・ 「Systematic profiling of cellular interactome in cancer tissue.」、第34回日本分子生物学会年会、パシフィコ横浜、横浜、2011年12月13日
 - ・ “Systematic profiling of druggable cancer interactome”, JCA-AACR Joint Symposium, Nagoya, October 3, 2011
- ③ 宮野 悟 (計15招待・基調講演) (計画)
 - ・ Uncovering Systems in Cancer by Supercomputer. JCA-AACR Joint Symposium at the 70th Annual Meeting of JCA “Understanding Cancer through Systems Biology Approaches”. Nagoya Congress Center, October 3, 2011
 - ・ Breaking the keys to cancer systems by supercomputer. The 21st International Conference on Genome Informatics. The First World Hotel, Hangzhou, December 16, 2010
- ④ 片桐豊雅 (計2招待・基調講演) (公募)
 - ・ 「Novel targeting therapeutic strategy for treatment of estrogen-dependent breast cancer : エストロゲン依存性乳癌における新規標的治療戦略」、第70回日本癌学会総会、名古屋国際会議場、名古屋、2011年10月4日
- ⑤ 北嶋繁孝 (計2招待・基調講演) (公募)
 - ・ “Stress Code of P53-Atf3 Axis in Cancer and Anti-cancer Treatment”, BIT's 5th Annual World Congress of Cancer. Beijing, China, May 19, 2012

- ⑥倉田博之（計2招待・基調講演）（公募）
- ・ “Dynamic modeling of gene regulatory and metabolic networks in E. coli. UK-Japan Workshop on Systems Biology”, Tsuruoka, JAPAN, 25 October, 2011
- ⑦柴田龍弘（計8招待・基調講演）（公募）
- ・ “Integrated genome and transcriptome sequencing analyses of virus-associated hepatocellular carcinoma”, EMBO/EMBL Symposium, Heidelberg, Germany, October 19, 2011
- ⑧杉山直幸（計1招待・基調講演）（公募）
- ・ “Plant Phosphoproteomics Using Hydroxy Acid Modified Metal Oxide Chromatography (HAMMOC)”, 12th International Symposium on Plant Protein Phosphorylation, Tubingen, Germany, Sep 16, 2011
- ⑨武笠晃丈（計3招待・基調講演）（公募）
- ・ “Genetic and Molecular Profiling of Malignant Gliomas”, 9th Meeting of Asian Society for Neuro-Oncology, Taipei, Taiwan, April 22, 2012
- ⑩横田 淳（計1招待・基調講演）（公募）
- ・ “Lung Cancer Genetics, IMPPC Workshop”, Barcelona, Spain, April 23, 2012
- ⑪高橋 隆（計5招待・基調講演）（計画）
- ・ “Metastasis-suppressing MYBPH as a novel transcriptional target of TTF-1 lineage-survival oncogene in lung adenocarcinoma”, US-Japan Cancer Genomics Workshop, Kyoto, Japan, October 24-26, 2011
 - ・ “MicroRNA alterations in the pathogenesis of lung cancers”, 8th American Association for Cancer Research (AACR)-Japanese Cancer Association (JCA) Joint Conference, Waikoloa, USA, February 5-9, 2010
- ⑫小川誠司（計14招待・基調講演）（計画）
- ・ “Deregulated RNA splicing Machinery in Myelodysplastic Syndromes”, 2012 AACR Meeting, Chicago, IL, USA, 2012
 - ・ “Spliceosome mutations in different subtypes of MDS”, ESH INTERNATIONAL CONFERENCE ON MYELODYSPLASTIC SYNDROMES, Dublin, Ireland, 2012
 - ・ 「がんにおけるゲノム異常の網羅的な解析」、第70回日本癌学会学術総会、名古屋、2011
- ⑬曾我朋義（計23招待・基調講演）（計画）
- ・ “CE-MS Metabolomic in Biomedical Research”, 27th International Symposium on MicroScale Bioseparations and Analyses, MSB2012, Starling Hotel and Conference Center, Geneva, Switzerland, Feb 13, 2012
 - ・ 「メタボロミクスによるがんの代謝解明」、第84回日本生化学会大会 シンポジウム：がんの代謝制御、国立京都国際会館、2011年9月24日
- ⑭角田達彦（計12招待・基調講演）（計画）
- ・ "COMPREHENSIVE WHOLE-GENOME SEQUENCE ANALYSIS OF CANCER", U.S.-Japan Cooperative Cancer Research Program Workshop: Cancer Genomics and Epigenomics: Towards Personalized Cancer Medicine, Kyoto, October 26, 2011
 - ・ 「疾患の未解明の遺伝力の問題に対する日本とアジアでのアプローチ」、第70回日本癌学会学術総会、名古屋、2011年10月5日
- ⑮三木義男（計4招待・基調講演）（公募）
- ・ “New insights into the cellular function of BRCA2”, 70th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, (oral presentation) Nagoya, Japan, October 3-5, 2011

5.4. 「国民との科学・技術対話」について

5.4.1. メディア・プレスリリース

- 2012年5月28日：肝がんゲノム解読プレスリリース（角田達彦、中川英刀）
<http://www.riken.jp/r-world/info/release/press/2012/120528/index.html>
 読売新聞，日経新聞，日経産業新聞
 Yahoo ニュース・ヘッドライン（時事通信 5月28日(月)2時3分配信）
 Yahoo ニュース・ヘッドライン（読売新聞 5月28日(月)12時12分配信）
 Google ニュース・ビジネス（読売新聞 5月28日(月)12時頃配信）
- 2012年3月20日：NHK 報道「名大、受容体型チロシンキナーゼ「ROR1」が肺腺がんのアキレス腱と究明」（高橋 隆）
 まいなびニュース：<http://news.mynavi.jp/news/2012/03/22/117/>
- 2011年9月11日：報道「世界で初めて「骨髄異形成症候群」（血液がんの一種）の原因遺伝子を発見」（小川誠司）

掲載・放送日	媒体	番組名	内容
2011/9/12	TBS	ニュースバード	
2011/9/12	TBS	みのもんたの朝ズバ!	
2011/9/12	フジテレビ	FNN Headline news	記者発表「世界で初めて「骨髄異形成症候群」（血液がんの一種）の原因遺伝子を発見」を受けての報道
2011/9/12	化学工業日報		
2011/9/12	日経新聞 夕刊		
2011/9/13	産経新聞 東京朝刊		
2011/9/14	日経産業新聞		次世代シーケンサーを使って得られた最近の成果として記事内の表に掲載
2011/9/15	中国新聞 夕刊		
2011/9/16	薬事日報		記者発表「世界で初めて「骨髄異形成症候群」（血液がんの 種）の原因遺伝子を発見」を受けての報道
2011/9/26	朝日新聞 朝刊		
2011/10/6	沖縄タイムス 朝刊		

- 2010年8月24日：毎日新聞朝刊科学欄に「システムがん」が紹介される。『スパコンの活用で拓くがん克服の扉—遺伝子異常の仕組みをシミュレーション』。日本人の3人に1人が命を奪われる「がん」。克服に向けた闘いが新局面を迎えている。スーパーコンピュータ（スパコン）を使って、増殖、転移、薬剤耐性化などがん細胞が起こすさまざまな現象をシミュレーションし、弱点を見つけてたたく戦略だ。【奥野敦史】

5.4.2. 講演等のアウトリーチ活動

- 2012年8月24日：北嶋繁孝（東京医科歯科大・難治疾患研究所長）：全国共同利用・共同研究拠点「知の拠点セミナー」（一般市民対象）
- 2012年7月29日：公開フォーラム「がんの最先端研究とスーパーコンピュータ」（一般対象）
 主催：文部科学省科学研究費新学術領域「システムがん」
 日時：2012年7月29日日曜日午後1時～5時
 場所：東京国際フォーラム ホール D5（定員 200名）
<http://www.t-i-forum.co.jp/function/map/index.html>
 「血液がんとゲノム解析—難治性血液がんの克服に向けて—」
 小川 誠司（東京大学医学部附属病院）
 「がんの全ゲノムの解読とオーダーメイド医療」
 中川 英刀（理化学研究所ゲノム医科学研究センター）
 「パーソナルゲノム時代の私たち—がんとスーパーコンピュータ—」
 宮野 悟（東京大学医科学研究所）
- 2012年6月16日～17日：高橋 隆（名古屋大学医学研究科）と宮野 悟（東大・医科学研究所）が、「がんとスーパーコンピュータ」についての、一般を対象にした研究紹介イベントを名大医学部「鶴舞祭」の中で開催（参加者：約30名）
- 2011年11月19日：徳島大学医学部青藍会館1階会議室において「システムがん」共催の「乳

がん講演会」が開催されました。『スパコンでひもとく「がん」～乳がんの新規治療薬開発に向けての取り組み～（徳島大学教授 片桐豊雅）』、『乳がんはなぜおこるの？（東京医科歯科大学教授 三木義男）』、『乳がんの放射線治療（とくしまブレストケアクリニック 医師 高橋 雅子）』、など。（参加者約 90 名）

http://dep.toku-gantaisaku.jp/event_detail.html?_cid=event&news_id=13189826058001

5. 2011 年 7 月 28 日：宮野 悟（東大・医科学研究所）が、「パーソナルゲノム時代の私たち」と題して、高校生を対象とした模擬授業を稲澤譲治（東京医科歯科大・難治疾患研究所）の協力により東京医科歯科大学で開催（参加者：約 35 名）
6. 2011 年 7 月 12 日：小川誠司（東大・医学部附属病院・特任准教授）が、名古屋大学医学研究科において大学院生・大学生を対象にして、「がんの分子遺伝学（近年の進歩と展望）」と題して講演（参加者：約 40 名）
7. 2011 年 6 月 23 日：井元清哉准教授（宮野班研究分担者）が、東京女子大学公開連続講演会において、一般を対象にして「ヒトゲノムと医療とスーパーコンピュータ」と題して講演（参加者：約 80 名）
8. 2011 年 6 月 11 日～12 日：高橋 隆（名古屋大学医学研究科）と宮野 悟（東大・医科学研究所）が、「がんとスーパーコンピュータ」についての、一般を対象にした研究紹介イベントを名大医学部「鶴舞祭」の中で開催（参加者：約 35 名）
9. 2011 年 4 月 28 日：井元清哉准教授（宮野班研究分担者）の協力により、名古屋大学医学研究科において大学院生・大学生を対象にして、「がんのシステム生物学」と題して講演（参加者：約 55 名）

5.4.3. 一般市民向けニュースレターの発行

- **2012年6月30日（土）** [システムがんニュースレターno5.pdf](#)

- **2012年3月31日（土）** [システムがんニュースレターno4.pdf](#)

- **2012年2月16日（木）** [システムがんニュースレターno3.pdf](#)

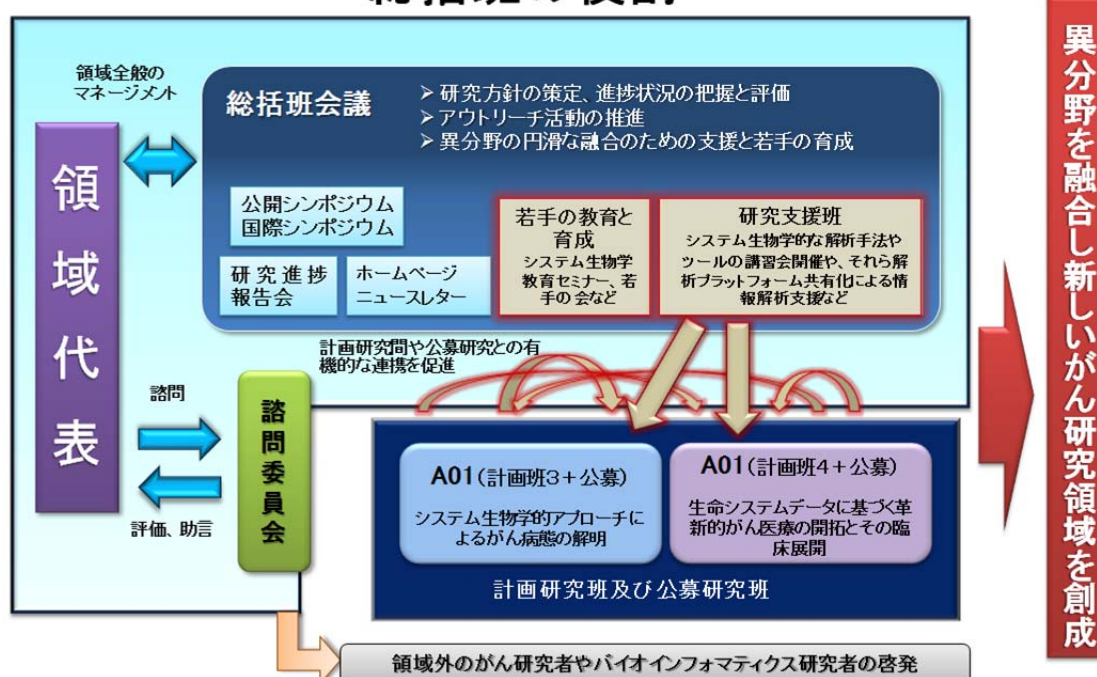
- **2011年11月19日（土）** [システムがんニュースレターno2.pdf](#)

- **2011年3月31日（木）** [システムがんニュースレターno1.pdf](#)

6. 研究組織と各研究項目の連携状況

本領域は、領域代表者・宮野 悟（東大・医科学研究所・教授）、A01班長・稲澤譲治（東京医科歯科大・教授）、A02班長・高橋 隆（名大・医学研究科・教授）の3人が主導的に動き、領域の運営に関して合議を重ねながら、総括班員である石川俊平（東大・医学系研究科・准教授）、小川誠司（東大・医学部附属病院・特任准教授）、曾我朋義（慶応大・環境情報学部・教授）、角田達彦（理研・ゲノム医科学研究センター・グループリーダー）と連絡をとりながら、研究の連携・協力体制を構築してきた。また外部諮問委員会を設け、助言をいただいている。その構造については次の図に示している。領域全体の班会議を年1回開催している（第1回 2010年7月24日 東大医科学研究所、第2回 2011年8月19日 東京国際フォーラム、第3回 2012年7月21日 国際湘南村）。また、第3回班会議の前日の2012年7月20日に国際湘南村において、本領域関係者による「若いと思っている人の会」という、シンポジウム・ポスター発表会、及び交流会を開催している。

総括班の役割



班員間の大変密な連携・共同研究体制が構築されており、具体的内容については研究成果の説明の中で触れているので、ここでは班員間の連携を表した表を示すことに留める（6.2）。

6.1. 研究課題と班員の構成（平成24年6月現在）

【A01】システム生物学的アプローチによるがん病態の解明

- ① 稲澤譲治（班長：計画）東京医科歯科大・難治疾患研究所・教授
がんの統合的ゲノム・エピゲノム解析と治療標的分子シーズの探索
研究分担者 小崎健一（東京医科歯科大・難治疾患研究所・准教授）
井上 純（東京医科歯科大・難治疾患研究所・助教）
- ② 石川俊平（計画）東大・医学系研究科・准教授
治療によって修飾されるがんのゲノミクス解析とバイオマーカー探索
研究分担者 前田大地（東大・医学部附属病院・病理科・助教）
- ③ 宮野 悟（計画）東大・医科学研究所・教授
計算とシミュレーションによるがんシステム学の創成

研究分担者 井元清哉（東大・医科学研究所・ヒトゲノム解析センター・准教授）
 山口 類（東大・医科学研究所・ヒトゲノム解析センター・講師）
 玉田嘉紀（東大・情報理工学系研究科・コンピュータ科学専攻・助教）

- ④ 片桐豊雅（公募）徳島大・疾患ゲノム研究センター・教授
新規エストロゲン依存性乳癌細胞増殖機構のシステムの統合理解
- ⑤ 北嶋繁孝（公募）東京医科歯科大・難治疾患研究所・教授・所長
がん治療抵抗性のシステムの解析
- ⑥ 倉田博之（公募）九工大・情報工学部・教授
メタボロームを代謝ネットワークへ統合する数理モデルの開発
- ⑦ 柴田龍弘（公募）国立がん研究センター・がんゲノミクス研究分野・分野長
動的なゲノムシステムとしてのがん病態における分子ネットワーク異常の解明
- ⑧ 杉山直幸（公募）慶應義塾大学・政策・メディア研究科・特任講師
リン酸化プロテオミクスを用いたがん細胞特異的シグナル伝達機構の解明
- ⑨ 武笠晃丈（公募）東大・医学部附属病院・脳神経外科・特任講師
悪性神経膠腫の多様性克服に向けたシステム生物学的アプローチ
- ⑩ 横田 淳（公募）国立がん研究センター・多段階発がん研究分野・分野長
がん細胞でドライバー変異を起こしている遺伝子の同定法の確立
- ⑪ 藤森茂雄（公募）東大・医科学研究所・イタクトーム医科学社会連携研究部門・特任研究員
タンパク質間相互作用ネットワーク解析によるがん個性の理解

【A02】生命システムデータに基づく革新的がん医療の開拓とその臨床展開

- ⑫ 高橋 隆（班長：計画）名大・医学研究科・分子腫瘍学分野・教授
ノンコーディング RNA による発現統御ネットワークの解明に基づくがんの個性の描出
研究分担者 長田啓隆（愛知県がんセンター研究所・分子腫瘍学部・室長）
- ⑬ 小川誠司（計画）東大・医学部附属病院・特任准教授
SNP アレイ解析に基づく癌の個性の理解と分子標的の探索
研究分担者 真田 昌（東大・医学部附属病院・助教）
松原亜以子（東大・医学部附属病院・研究員）
- ⑭ 曾我朋義（計画）慶應義塾大学・環境情報学部・教授
メタボローム解析に基づくがんの代謝の理解、診断法の開発
- ⑮ 角田達彦（計画）理研・ゲノム医科学研究所・統計解析・技術開発グループディレクター
がんのバイオインフォマティクスと遺伝統計学的解析
研究分担者 藤本明洋（理研・ゲノム医科学研究所情報解析研究チーム・研究員）
宮 冬樹（理研・ゲノム医科学研究所情報解析研究チーム・研究員）
トッド A ジョンソン（理研・ゲノム医科学研究所情報解析研究チーム・リサーチアソシエイト）
- ⑯ 三木義男（公募）東京医科歯科大・難治疾患研究所・分子遺伝分野・教授
乳がんの分子サブタイプ分類と個別化抗がん剤治療の開発

6.2. 研究課題が研究対象として取り扱うデータ

班番号	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	⑫	⑬	⑭	⑮	⑯
解析対象	GE	GE	GETP	GET	ET	TM	GET	P	GE	GE	GP	GE	GET	PM	GT	GT
	TPC	TC	MCS	PC	PC	C	PCS	M	TCS	TCS	C	TPC	MCS	C	S	PS

- ・ 解析対象：ゲノム(G)、エピゲノム(E)、トランスクリプトーム(T)、プロテオーム(P)、メタボローム(M)、計算システム生物学(C)、遺伝統計学(S)

6.3. 班員間及びその他との連携状況の表

班員名	三木義男	角田達彦	曾我朋義	小川誠司	高橋 隆	藤森茂雄	横田 淳	武笠晃丈	杉山直幸	柴田龍弘	倉田博之	北嶋繁孝	片桐豊雅	宮野 悟	石川俊平	他の連携
稲澤譲治		[4]	[3]											[2]	[1]	A)
石川俊平								[19]						[5]		B)
宮野 悟	[24]	[14]	[13]	[12]	[11]	[10]	[9]			[8]		[7]	[6]			C)
片桐豊雅		[15]														D)
北嶋繁孝																E)
倉田博之			[16]													
柴田龍弘		[17]					[21]									
杉山直幸			[18]													F)
武笠晃丈																G)
横田 淳				[20]												
藤森茂雄																H)
高橋 隆																I)
小川誠司		[22]	[23]													J)
曾我朋義																K)
角田達彦																L)

6.3.1. 班員間の連携内容

● 共著論文が既にある。

● 共同研究を行っている。

[1] がん浸潤間質細胞（がんの微小環境）のトランスクリプトーム解析依頼

[2] システム生物学的解析で協力・プログラム開発・データ解析

[3] メタボローム解析

[4] システム生物学的解析

[5] 胃腫瘍データ解析

[6] 時系列遺伝子発現データ解析とERAP1パスウェイモデリング

[7] トランスクリプトーム(mRNA, microRNA)データ解析

[8] スパコンによるがんゲノム解析

[9] ALK-positive, EGFR/KRAS/ALK-negative lung adenocarcinomasの遺伝子発現データ解析

[10] インタラクトームデータベースIRView構築

[11] スパコンを活用したmicroRNAを含む遺伝子ネットワーク解析

[12] スパコンを活用したがんゲノム解析拠点の構築と数理解析

[13] メタボロームのシステム生物学

[14] スパコンによる肝がんゲノム解析、全ゲノム解析パイプライン構築

[15] がんゲノムデータ解析

[16] がんメタボロームデータ提供

[17] がんゲノムデータ解析及びChIPデータ解析、肝がんゲノム解析

[18] 腎がん及び正常細胞のメタボローム解析、プロテオーム解析、リン酸化プロテオーム解析、
合可能なマルチオミクスデータの可視化法

[19] オミクスデータ解析

[20] SNPアレイ解析

[21] トランスクリプトーム・エクソーム解析

[22] 腎がんの全ゲノム解析

[23] Isocitrate Dehydrogenase 1 及び2のgermline変異患者検体のメタボローム解析

[24] 遺伝子ネットワーク解析

6.3.2. 班員外との連携

A) 谷本幸介（東京医科歯科大・難治疾患研究所・助教）エピゲノム解析で協力

B) 堤修一（東大・先端科学技術研究センター・特任准教授）

C) 三森功士（九大別府病院：胃がん、大腸がん）、森正樹（阪大医：食道がん）、佐谷秀行（慶應義塾大学・医学部：がん幹細胞のシステム生物学）、河野隆志（国立がん研究センター：肺腺がんの遺伝子発現解析）、後藤典子（東大・医科学研究所・特任准教授：肺腺がんの遺伝子ネットワーク）、他10研究室

D) 尾野雅哉（国立がん研究センター：プロテオーム解析）、他乳がん検体収集協力者

E) 田中裕二郎（東京医科歯科大・難治疾患研究所・准教授）、川内潤也（同・助教）トランスクリプトーム解析（mRNA, microRNA発現アレイ解析）

F) 石濱 泰（京大・薬学研究科・特命准教授）

G) 齊藤邦昭（東大・医学部附属病院脳神経外科・助教）、高柳俊作（同・大学院博士課程学生）、相原巧輝（同・大学院博士課程学生）、大谷亮平（同・大学院博士課程学生）

H) 宮本悦子（東大・医科学研究所・インタラクティブ医科学社会連携研究部門・特任准教授）タンパク質相互作用検出手法の開発およびデータ取得

佐谷秀行（慶應義塾大学・医学部先端医科学研究所・遺伝子制御研究部門・教授）、森泰 昌（国立がん研究センター・分子病理分野・研究員）がん幹細胞のサンプル提供、遺伝子発現データ取得、がん研究に関する助言

I) 柳澤聖（名大・医学研究科・分子腫瘍学分野・講師）プロテオーム解析

有馬千夏（名大・医学研究科・分子腫瘍学分野・特任助教）遺伝子ネットワーク推定

J) 滝田順子（東大・医学部附属病院・講師）、坂田麻実子（筑波大学・医学部・講師）

K) 平山明由（慶應義塾大学・先端生命科学研究所・研究員）、北川光洋（慶應義塾大学・政策・メディア研究科・研究員）

L) 中川英刀（理研・ゲノム医科学研究センター・バイオマーカー探索・開発チーム・チームリーダー）国際がんゲノムコンソーシアム日本チーム（肝がん全ゲノム解析）

7. 研究費の使用状況

7.1. スーパーコンピュータによるデータ解析、システム生物学研究支援、研究員等の人件費

総括班に支援班を置き、ヒトゲノム解析センタースーパーコンピュータシステムの利用のための課金費用を負担し、並びに情報系③宮野の計画研究で雇用した研究員・教員・学術支援員（合計5名）を支援に当て、個々の研究でバラバラに情報系の人材が特定の作業・研究に萎んだ形で雇用されないようにしており、これはシステムがん研究における情報系人材養成の方針である。③宮野のほうでデータ解析、及びシステム生物学関連ソフトウェアのトレーニングの場を設けることにより、若手の研究者の育成を行っている。特に、計画・公募研究が3件ある東京医科歯科大学難治疾患研究所へは、ほぼ毎週の頻度で研究相談会、及びセミナーを開催し、効率的にシステムがん研究を広げている。次世代シーケンサーデータのエクソーム解析については、GENOMONというシステムを開発し、ヒトゲノム解析センタースーパーコンピュータシステムに導入し、支援体制とともにだれもが自由に使えるようにした。

7.2. 大型設備等の有効活用について

上述のように計算資源はヒトゲノム解析センターのスーパーコンピュータシステムを非常に安価に利用し、しかも総括班内の支援班からサポートする仕組みにしているため、少額のパソコンの導入に留まっており、⑮角田を除いてPCクラスターなどの大型の計算リソースの導入はない。このような計算リソースはヒトゲノム解析センターから提供されるため、本質的に必要ではなく、今後経費の効率的な使い方を検討したい。また、計算資源以外では、費用が比較的大きい設備は、②石川のシリコンシーケンサー（Ion Torrent社製 PGM）の導入、⑬小川のIllumina社HiSeq2000（GAIIxからのアップグレード。ただしリリース）、⑭曾我のメタボローム解析のための一連の機器（1. イオンクロマトグラフシステム（DIONEX ICS-500システム）、使用目的：未知の代謝物を分取してNMRなどの装置にかけて同定するため。2. 液体クロマトグラフシステム（AGILENT 1260）、使用目的：グルコースなどの糖の分析）などである。②石川及び⑬小川のシーケンサーの整備は、本領域の研究を加速するもので不可欠であり、班員間の協力体制のもと、有効に活用されていると考えている。同様に⑭の装置も班員のメタボローム解析依頼を受けながら利用しており有効に経費が使われている。また、班員の多くは、それぞれの研究機関に整備されているシーケンサーやコアファシリティにある大型機器を効率よく活用しており、本新学術領域「システムがん」の限られた経費のなかで、効率的・かつ有効に活用されている。

7.3. 研究消耗品経費、及び旅費、論文発表経費の利用状況について

実験系研究班員の大きな支出は、試薬品等の研究物品消耗品となっており、「5. 研究成果の公表の状況」からも判断できるように、データに比例して多くの成果を出しており、有効に活用されていると考える。また、情報系では、パソコン関連消耗品などに用いられている。多くの研究成果がでており、研究打合せ、研究発表、論文発表経費などに有効に活用されていると考える。

7.4. 他の大型研究費との関連

班員の中には、他の大型研究費を得ているものがあるが、全員に対してその「システムがん」の研究目的との相違についての説明、および、相乗効果が出ているかについて文書で調査を行った。その結果、この新たな学術領域に大きな相乗効果もあることがわかった。その一つに、京コンピュータの利用があるが、③宮野が文部科学省からの委託研究として実施している「次世代生命体統合シミュレーションシステムの研究開発」（委託業務：大規模遺伝子ネットワークの推定とその応用）では、京で利用できる超高並列のソフトウェア開発を目的とするが、そこで開発されたソフトウェアを本領域に有効に活用しており、また、京コンピュータ利用の社会への還元という点から、大きな相乗効果を生み出している。領域代表は、本領域で京コンピュータの利用が可能になるようにがん研究のための一般利用課題の申請を行っている。

8. 今後の研究領域の推進方策

8.1. 背景

平成22年6月に本新学術領域「システムがん」を開始し、この2年間で、これまでのがん研究の方法論に重ね、計画・公募のほぼすべての研究に計算システム生物学による方法論、スーパーコンピュータの活用、次世代シーケンサーによるシステム解析とその数理的データ解析を、高いモチベーションとともに、仕込むことができた。世界的には、2008年に始まった“The International Cancer Genome Consortium”から、50種の主ながんについて、そのゲノム異常のカタログが、2万5千検体の全ゲノムシーケンス解析によりやがて明らかになる。我が国は肝がんを担当しているが、その中心となっている研究者すべてが「システムがん」の研究代表者・連携研究者として加わっている（③宮野、⑦柴田、⑩角田、そして連携研究者の中川英刀（理研・ゲノム医科学研究センター））。また、米国ではNational Institute of Health、National Cancer Instituteのプログラム“The Cancer Genome Project”からは、大量の臨床サンプルを用いたエクソーム解析、トランスクリプトーム解析により大規模なデータと画期的な成果が次々と出ている。さらに、2010年に始まり、12ほどの拠点を設置したNational Cancer Instituteのプログラム“Centers for Cancer Systems Biology”からは、遺伝子ネットワーク推定によるがん抑制遺伝子の発見など、本領域が目指していたことと合致するように、これまでとは異なった方法論に基づく研究成果が続々と出ようとしている。Cell系、Nature系、Science系などの生命系のトップジャーナルには、数式やコンピュータを使ったシステム解析の論文が現れ始め、若い世代の研究者は、生命科学研究が質的に変わろうとしていると感じ取っている。

こうした世界的変化は、この2年ほどの間に劇的に進んだ最先端のシーケンシング技術とその実用化が大きく影響している。現在、次世代シーケンサーのひとつであるHiSeq2500は1ラン27時間で600Gbのショートリードシーケンスを出すようになったが、今年から来年にかけて販売されるシリコンシーケンサーIon ProtonやOxford Nanopore Technologiesの「掌に乗るUSB付シーケンサー」では、1000ドル以内で1時間以内にヒトゲノムを決めるためのシーケンスを出すようになる。さらに、Genia Technologies社は、ナノポアの集積度を100万個にまで上げ、100ドルゲノムの装置を販売する。リード長は50K~1Mである。こうしたシーケンサーを利用して、ゲノムDNAばかりでなく、エピゲノム、トランスクリプトーム、さらには⑩藤森の研究のようにタンパク相互作用まで解析できる。統合的オミクス解析が劇的に急速に進むと考えられる。

パーソナルゲノム時代が始まった。米国では（ゲノムを翻訳・解釈して患者さんに返す）「臨床シーケンス」にむけて、検査会社、保険会社、クラウドコンピューティング会社、シーケンス技術会社、FDA、NIH、法律、倫理、病院、医療機器、臨床、研究者が、国をあげて既に“Personalized Medicine”（個別化医療）に取り組んでいる。2009年~2011年にかけて米国The Medical College of Wisconsinで、全遺伝子解析に基づく世界で初めての医療が実施され、6歳のNick Volker君という男の子が元気になっている。カナダでも、2012年2月2日にOntario Institute for Cancer Researchは、ICGCの成果に基づき、がんの臨床シーケンスに基づく個別化医療の研究開始を発表し、Toronto's Hospital for Sick Childrenは、2012年6月20日に「将来的に1年に1万人分の全ゲノムシーケンスを行う医療を行う」と発表している。本領域の提案書を書いてから3年ほどの間に世界は大きく変わった。

8.2. 新たな推進方策の提言

本領域「システムがん」は、この急激な技術と社会の変化に鑑み、残りの2年半の間に「真に次世代のがん研究」の領域となるべく、次のように研究を推進する。

- (1) シリコンシーケンサーなどの発展を見据え、個々人のゲノム・エピゲノムとがんの病態の間にある「パーソナルがんシステム」を解く個別化医療のための基礎と応用研究を推進する。
- (2) がん研究におけるスーパーコンピュータの活用をさらに推進する。
- (3) 実験系研究室におけるシステム・情報系の人材育成を推進する。
- (4) パーソナルがん医療の未来に関するアウトリーチ活動に力をいれる。

9. 総括班評価者による評価の状況

外部諮問員

中村祐輔	Professor, The University of Chicago	がん研究・ゲノム研究の有識者
北川源四郎	情報・システム研究機構長	数理統計学の有識者
鎌田直之	(株) スタージェン 情報研究所 所長	ゲノム研究の有識者

2011年8月19日（金）東京国際フォーラムにおいて計画研究・公募研究の全ての班員からの研究進捗状況報告が行われ、報告会中、および同日の外部諮問委員会において中村祐輔 外部諮問委員（東京大学医科学研究所・教授）、北川源四郎 外部諮問委員（情報・システム研究機構・機構長）、今中康貴 文部科学省学術調査官より以下の評価・助言を頂いた。鎌谷直之 外部諮問委員は欠席であった。

・個々の研究に関する助言

- 【杉山班に対して】リン酸化プロテオームが重要なのは疑いようもない事実であるが、世界的に非常に多くの研究グループがさまざまなオリジナリティのもとで研究を精力的に進めている。この研究においての強いオリジナリティを出さないと競争にならない（中村委員）
- 【倉田班に対して】ヒトのメタボリックパスウェイのシミュレーションは大腸菌に比べると極めて困難に思われるが、そこが出来ないとシステムがん研究に繋がらない。その壁をどのように超えていくか具体的な方策を立てるべき（中村委員）
- 【曾我班に対して】現在定常状態においてのメタボロームの計測が行われていますが、低酸素や低栄養などパータベーションに対してメタボロームが変化していく様相を捉えることが出来るようメタボローム計測技術のさらなる発展を期待している（中村委員）

・人材養成について

若手の班員を対象とした人材養成については、研究を通したトレーニングが望ましい。組織的に人材養成を行うような仕組みを作してほしい（北川委員）

・広報活動について

ニュースレターを紙媒体で出さない利点を活かし、少しずつ頻繁に出してはどうか（北川委員）

外部諮問委員会日程

2011年度：2011年8月19日（金）東京国際フォーラム

2012年度：2012年7月21日（土）国際湘南村

外部諮問委員会での評価等に基づく進捗状況評価を下表にまとめている。

班番号	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	⑫	⑬	⑭	⑮	⑯
進捗状況	◎	◎	◎	◎	◎	△	◎	○	○	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎

- ・ 進捗状況：◎（既に大きな成果）、○（順調）、△（ほぼ順調）

研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）

平成 22 年度に発足した新学術領域研究（研究領域提案型）としての研究成果の公表状況は以下のとおりであるので、一部修正して再掲する。

5. 研究成果の公表の状況

5.1. 主な論文等について

【2012】

1. 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. *Nature Genetics*. 44(4):426-429, 2012.
2. 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 [Epub ahead of print]
3. Dat LT, Matsuo T, Yoshimaru T, Kakiuchi S, Goto H, Hanibuchi M, Kuramoto T, Nshioka Y, Sone S, ***Katagiri T**. Identification of genes potentially involved in bone-metastasis by genome-wide gene-expression profiling analysis of non-small cell lung cancer in mice. *Int J Oncol*. 40(5):1455-1469, 2012.
4. Endo M, Nakano M, Kadomatsu T, Fukuhara S, Kuroda H, Mikami S, Hato T, Aoi J, Horiguchi H, Miyata K, Odagiri H, Masuda T, Harada M, Horio H, Hishima T, Nomori H, Ito T Yamamoto Y, Minami T, Okada S, **Takahashi T**, Mochizuki N, Iwase H, *Oike Y. Tumor cell-derived angiopoietin-like protein ANGPTL2 is a critical driver of metastasis. *Cancer Research*. 72(7):1784-1794, 2012.
5. **Fujimori S**, Hirai N, Masuoka K, Oshikubo T, Yamashita T, Washio T, Saito A, **Nagasaki M**, **Miyano S**, *Miyamoto-Sato E. IRView: a database and viewer for protein interacting regions. *Bioinformatics*. 2012 May 15. [Epub ahead of print]
6. **Fujimoto A**, Totoki Y, Abe T, Boroevich KA, Hosoda F, Hai Nguyen H, Aoki M, Hosono N, Kubo M, **Miya F**, Arai Y, Takahashi H, Shirakihara T, **Nagasaki M**, Shibuya T, Nakano 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, Yamaue 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. *Nature Genetics*. 44: 760–764, 2012.
7. Fujiwara T, Hiramatsu M, Isagawa T, Ninomiya H, Inamura K, **Ishikawa S**, Ushijima M, Matsuura M, Jones MH, Shimane M, Nomura H, Ishikawa Y, *Aburatani H. ASCL1-coexpression profiling but not single gene expression profiling defines lung adenocarcinomas of neuroendocrine nature with poor prognosis. *Lung Cancer*. 75(1):119-25, 2012.
8. Ha Nguyen H, Takata R, Akamatsu S, Shigemizu D, **Tsunoda T**, Furihata M, Takahashi A, Kubo M, Kamatani N, Ogawa O, Fujioka T, Nakamura Y, *Nakagawa H. IRX4 at 5p15 suppresses prostate cancer growth through the interaction with vitamin D receptor, conferring prostate cancer susceptibility. *Hum Mol Genet*. 21(9):2076-2085, 2012.
9. Hurley D, Araki H, **Tamada Y**, Dunmore B, Sanders D, Humphreys S, Affara M, **Imoto S**, Yasuda K,

- Tomiyasu Y, Tashiro K, Savoie C, Cho V, Smith S, Kuhara S, Miyano S, Charnock-Jones DS, Crampin EJ, *Print CG. Gene network inference and visualization tools for biologists: application to new human transcriptome datasets. *Nucleic Acids Res.* 40(6):2377-2398, 2012.
10. Hoshii T, Tadokoro Y, Naka K, Ooshio T, Muraguchi T, Sugiyama N, Soga T, Araki K, Yamamura K, *Hirao A. mTORC1 is essential for leukemia propagation but not stem cell self-renewal. *J Clin Invest.* 122(6):2114-2129, 2012.
 11. Hosono Y, Yamaguchi T, Mizutani E, Yanagisawa K, Arima C, Tomida S, Shimada Y, Hiraoka M, Kato S, Yokoi K, Suzuki M, *Takahashi T. MYBPH, a transcriptional target of TTF-1, inhibits ROCK1, and reduces cell motility and metastasis. *EMBO J.* 31: 481-493, 2012.
 12. Iino K, Sugimoto M, Soga T, *Tomita M. Profiling of the charged metabolites of traditional herbal medicines using capillary electrophoresis time-of-flight mass spectrometry. *Metabolomics.* 8: 99-108, 2012.
 13. Inazuka F, Sugiyama N, Tomita M, Abe T, Shioi G and *Esumi H. Muscle-specific knockout of NUA1 prevents high-fat diet-induced glucose intolerance. *J Biol Chem.* 287(20):16379-89, 2012.
 14. Inoue K, Shimozono S, Yoshida H, *Kurata H. Application of approximate pattern matching in two dimensional spaces to grid layout for biochemical network maps. *PLoS ONE.* 7(6). 7(6): e37739, 2012.
 15. 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.* 51: 462-472, 2012.
 16. Iyevleva AG, Kuligina ESh, Mitiushkina NV, Togo AV, *Miki Y, Imyanitov EN. High level of miR-21, miR-10b, and miR-31 expression in bilateral vs. unilateral breast carcinomas. *Breast Cancer Research Treat.* 131: 1049-59, 2012.
 17. Kawano S, Shimamura T, Niida A, Imoto S, Yamaguchi R, Nagasaki M, Yoshida R, Print C, *Miyano S. Identifying gene pathways associated with cancer characteristics via sparse statistical methods. *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics.* 9(4): 966-972, 2012.
 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.* 18: 375-377, 2012.
 19. Kojima K, Imoto S, Yamaguchi R, Fujita A, Yamauchi M, Gotoh N, *Miyano S. Identifying regulational alterations in gene regulatory networks by state space representation of vector autoregressive models and variational annealing. *BMC Genomics.* 13(Suppl 1):S6, 2012.
 20. Kuramitsu M, Sato-Otsubo A, Morio T, Takagi M, Toki T, Terui K, Wang R, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Kitoh T, Goi K, Kudo K, Matsubayashi T, Mizue N, Ozeki M, Masumi A, Momose H, Takizawa K, Mizukami T, Yamaguchi K, Ogawa S, Ito E, *Hamaguchi I. Extensive gene deletions in Japanese patients with Diamond-Blackfan anemia. *Blood.* 119(10):2376-84, 2012.
 21. 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.* 31:1963-74. 2012.
 22. 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 Research.* 2012. [Epub ahead of print]
 23. *Mukasa A, Takayanagi S, Saito K, Shibahara J, Tabei Y, Furuya K, Ide T, Narita Y, Nishikawa R, Ueki K, Saito N.

- Significance of IDH mutations varies with tumor histology, grade, and genetics in Japanese glioma patients. *Cancer Sci.* 103:587-592, 2012.
24. Murase K, Yanai A, Saito M, Imamura M, Miyagawa Y, Takatsuka Y, Inoue N, Ito T, Hirota S, Sasa M, Katagiri T, Fujimoto Y, Hatada T, Ichii S, Nishizaki T, Tomita N, *Miyoshi Y. Biological characteristics of luminal subtypes in pre- and postmenopausal estrogen receptor-positive and HER2-negative breast cancers. *Breast Cancer*. In press. DOI: 10.1007/s12282-012-0348-z.
 25. Niida A, Imoto S, Shimamura T, *Miyano S. Statistical model-based testing to evaluate the recurrence of genomic aberrations. *Bioinformatics*. In press.
 26. Okayama H, Kohno T, Ishii Y, Shimada Y, Shiraiishi 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 Research*. 72: 100-111, 2012.
 27. 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. Jan 16. doi: 10.1038/onc.2011.616. [Epub ahead of print]
 28. 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. Jan 30. doi: 10.1038/onc.2011.646. [Epub ahead of print]
 29. Ota S, *Ishikawa S, Takazawa Y, Goto A, Fujii T, Ohashi K, *Fukayama M. Quantitative analysis of viral load per haploid genome revealed the different biological features of Merkel cell polyomavirus infection in skin tumor. *PLoS One*. In press.
 30. Sharma, A., Imoto S, *Miyano S. A between-class overlapping filter-based method for transcriptome data analysis, *J Bioinform Comput Biol*. 2012. In press. DOI: 10.1142/S0219720012500102.
 31. Shiba N, Hasegawa D, Park MJ, Murata C, Matsubara A, Ogawa C, Manabe A, Arakawa H, Ogawa S, *Hayashi Y. CBL mutation in chronic myelomonocytic leukemia secondary to familial platelet disorder with propensity to develop acute myeloid leukemia (FPD/AML). *Blood*. 119(11):2612-2614, 2012.
 32. Sugimoto M, Ikeda S, Niigata K, Tomita M, Sato H, *Soga T. MIMDB: Mouse Multiple Tissue Metabolome Database. *Nucleic Acids Res*. 40(D1): D809–D814, 2012.
 33. Sugimoto M, Kawakami M, Robert M, Soga T, *Tomita M. Bioinformatics Tools for Mass Spectroscopy-Based Metabolomic Data Processing and Analysis. *Curr Bioinf*. 7: 96-108, 2012.
 34. Sugimoto M, Sakagami H, Yokote Y, Onuma H, Kaneko M, Mori M, Sakaguchi Y, Soga T, *Tomita M. Non-targeted metabolite profiling in activated macrophage secretion. *Metabolomics*. in press. DOI: 10.1007/s11306-011-0353-9.
 35. Taketani K, Kawauchi J, Tanaka-Okamoto M, Ishizaki H, Tanaka Y, Sakai T, Miyoshi J, Maehara Y, *Kitajima S. Key role of ATF3 in p53 dependent DR5 induction upon DNA damage of human colon cancer cells. *Oncogene*. 31(17):2210-2221, 2012.
 36. Takita J, Yoshida K, Sanada M, Nishimura R, Okubo J, Motomura A, Hiwatari M, Oki K, Igarashi T, Hayashi Y, *Ogawa S. Novel splicing-factor mutations in juvenile myelomonocytic leukemia. *Leukemia*. 2012 Feb 20. doi: 10.1038/leu.2012.45. [Epub ahead of print]
 37. Wang L, Hurley D, Watkins W, Araki H, Tamada Y, Muthukaruppan A, Ranjard L, Derkac E, Imoto S, Miyano S, Crampin E, *Print C. Cell cycle gene networks are associated with melanoma prognosis. *PLoS One*. 7(4): e34247, 2012.
 38. Wang L, Tsutsumi S, Kawaguchi T, Nagasaki K, Tatsuno K, Yamamoto S, Sang F, Sonoda K, Sugawara M, Saiura A,

Hirono S, Yamaue H, Miki Y, Isomura M, Totoki Y, Nagae G, Isagawa T, Ueda H, 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.* 22: 208-19, 2012.

39. Yamagishi M, Nakano K, Miyake A, Yamochi T, Kagami Y, Tsutsumi A, Matsuda Y, Sato-Otsubo A, Muto S, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimaruk K, Ogawa S, *Watanabe T. Polycomb-mediated loss of miR-31 activates NIK-dependent NF- κ B pathway in adult T cell leukemia and other cancers. *Cancer Cell.* 21 (1):121-135, 2012.
40. Yamaguchi T, Yanagisawa K, Sugiyama R, Hosono Y, Shimada Y, Arima C, Kato S, Tomida S, Suzuki M, Osada H, *Takahashi T. NKX2-1/TITF1/TTF-1-induced ROR1 is required to sustain EGFR survival signaling in lung adenocarcinoma. *Cancer Cell.* 21 (3): 348-361, 2012.
41. Yoshihara K, Tsunoda T, Shigemizu D, Fujiwara H, Hatae M, Fujiwara H, Masuzaki H, Katabuchi H, Kawakami Y, Okamoto A, Nogawa T, Matsumura N, Udagawa Y, Saito T, Itamochi H, Takano M, Miyagi E, Sudo T, Ushijima K, Iwase H, Seki H, Terao Y, Enomoto T, Mikami M, Akazawa K, Tsuda H, Moriya T, Tajima A, Inoue I, Tanaka K; for The Japanese Serous Ovarian Cancer Study Group. High-risk ovarian cancer based on 126-gene expression signature is uniquely characterized by downregulation of antigen presentation pathway. *Clinical Cancer Research.* 18(5): 1374-1385, 2012.

他 17 報

【2011】

59. Adam J, Hatipoglu E, O'Flaherty L, Ternette N, Sahgal N, Lockstone H, Baban D, Nye E, Stamp GW, Wolhuter K, Stevens M, Fischer R, Carmeliet P, Maxwell PH, Pugh CW, Frizzell N, Soga T, Kessler BM, El-Bahrawy M, Ratcliffe PJ, *Pollard PJ. Renal cyst formation in Fh1-deficient mice is independent of the Hif/Phd pathway: roles for fumarate in KEAP1 succination and Nrf2 signaling. *Cancer Cell.* 20: 524-537, 2011.
60. 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.* 78:1-9, 2011.
61. Chalkidis G, Nagasaki M, *Miyano S. High performance hybrid functional Petri net simulations of biological pathway models on CUDA. *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics.* 8(6):1545-56, 2011.
62. Deng L, Shoji I, Ogawa W, Kaneda S, Soga T, Jiang DP, Ide YH, *Hotta H. Hepatitis C virus infection promotes hepatic gluconeogenesis through an NS5A-mediated, FoxO1-dependent pathway. *J Virol.* 85: 8556-8568, 2011.
63. Furu M, Kajita Y, Nagayama S, Ishibe T, Shima Y, Uejima D, Aoyama T, Nakayama T, Nakamura T, Nakashima Y, Ikegawa M, Imoto S, Katagiri T, Nakamura Y, *Toguchida J. Identification of AFAP1L1 as a prognostic marker for spindle cell sarcomas. *Oncogene.* 30: 4015-4025, 2011.
64. 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, 2011.
65. Gurzov EN, Barthson J, Marhfour I, Ortis F, Naamane N, Estevel I, Gysemans C, Mathieu C, Kitajima S, Marchetti P, Orntoft T, Bakiri L, Wagner EF, *Eiziril DL. Pancreatic b-cells activate a JunB/ATF3-dependent survival pathway during inflammation. *Oncogene.* 31:1723-32, 2011.
66. Gustavsson C, Soga T, Wahlström E, Vesterlund M, Azimi A, Norstedt G, *Tollet-Egnell P. Sex-dependent hepatic

transcripts and metabolites in the development of glucose intolerance and insulin resistance in Zucker diabetic fatty rats. *J Mol Endocrinol.* 47(2):129-43, 2011.

67. Hasebe T, Iwasaki M, Akashi-Tanaka S, Hojo T, Shibata T, Sasajima Y, Kinoshita T, *Tsuda H. Modified primary tumour/vessel tumour/nodal tumour classification for patients with invasive ductal carcinoma of the breast. *Br J Cancer.* 105:698-708, 2011.
68. Hasebe T, Iwasaki M, Akashi-Tanaka S, Hojo T, Shibata T, Sasajima Y, Kinoshita T, *Tsuda H. Prognostic significance of mitotic figures in metastatic mammary ductal carcinoma to the lymph nodes. *Hum Pathol.* 42:1823-1832, 2011.
69. Hasebe T, Iwasaki M, Akashi-Tanaka S, Hojo T, Shimizu S, Andoh M, Shibata T, Sasajima Y, Kinoshita T, *Tsuda H. Atypical tumor-stroma fibroblasts in the invasive ductal carcinomas of the breast. *Am J Surg Pathol.* 35:325-336, 2011.
70. Hasegawa T, Yamaguchi R, Nagasaki M, Imoto S, *Miyano S. Comprehensive pharmacogenomic pathway screening by data assimilation. *Lecture Notes in Computer Science.* 6674: 160-171, 2011.
71. Hayami S, Kelly JD, Cho HS, Yoshimatsu M, Unoki M, Tsunoda T, Field HI, Neal DE, Yamaue H, Ponder BA, Nakamura Y, *Hamamoto R. Overexpression of LSD1 contributes to human carcinogenesis through chromatin regulation in various cancers. *Int J Cancer.* 128(3): 574-586, 2011.
72. Hayashi K, Sasamura H, Hishiki T, Suematsu M, Ikeda S, Soga T, *Itoh H. Use of serum and urine metabolome analysis for the detection of metabolic changes in patients with stage 1-2 chronic kidney disease. *Nephro-Urol Mon.* 3:164-171, 2011.
73. Hew HC, Liu H, Miki Y, *Yoshida K. PKC δ regulates Mdm2 independently of p53 in the apoptotic response to DNA damage. *Mol Carcinog.* 50:719-731, 2011.
74. Imoto S, Kojima K, Perrier E, Tamada Y, *Miyano S. Searching optimal Bayesian network structure on constraint search space: super-structure approach. *Lecture Notes in Computer Science.* 6797: 210-218, 2011.
75. Isagawa T, Nagae G, Shiraki N, Fujita T, Sato N, Ishikawa S, Kume S, *Aburatani H. DNA methylation profiling of embryonic stem cell differentiation into the three germ layers. *PLoS One.* 6(10):e26052, 2011.
76. Ishihara T, Inoue J, Kozaki K, Imoto I, *Inazawa J. The HECT-type ubiquitin ligase ITCH targets lysosomal-associated protein multispinning transmembrane 5 (LAPTM5) and prevents LAPTM5-mediated cell death. *J Biol Chem.* 286:44086-94. 2011.
77. Ito Y, Nagasaki K, Miki Y, Iwase T, Akiyama F, Matsuura M, Horii R, Makita M, Tokudome N, Ushijima M, Yoshimoto M, Takahashi S, Noda T, *Hatake K. Prospective randomized phase II study determines the clinical usefulness of genetic biomarkers for sensitivity to primary chemotherapy with paclitaxel in breast cancer. *Cancer Sci.* 102:130-136, 2011.
78. 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 Research.* 17: 1481-1489, 2011.
79. Jeong E, Nagasaki M, Ikeda E, Saito A, *Miyano S. CSO validator: Improving manual curation workflow for biological pathways. *Bioinformatics.* 27(17): 2471-2472, 2011.
80. Jeong E, Nagasaki M, Ueno K, *Miyano S. Ontology-based instance data validation for high-quality curated biological pathways. *BMC Bioinformatics.* 12(Suppl 1):S8, 2011.
81. Johnson TA, Niimura Y, Tanaka H, Nakamura Y, *Tsunoda T. hzAnalyzer: detection, quantification, and visualization of contiguous homozygosity in high-density genotyping datasets. *Genome Biol.* 12(3):R21, 2011.
82. Katagiri T, Sato-Otsubo A, Kashiwase K, Morishima S, Sato Y, Mori Y, Kato M, Sanada M, Morishima Y, Hosokawa K,

- Sasaki Y, Ohtake S, Ogawa S, *Nakao S. Frequent loss of HLA alleles associated with copy number-neutral 6pLOH in acquired aplastic anemia. *Blood*. 118(25):6601-6609, 2011
83. Kato M, Yoon S, Hosono N, Leotta A, Sebat J, Tsunoda T, *Zhang MQ. Inferring haplotypes of copy number variations from high-throughput data with uncertainty. *G3: Genes, Genomes, Genetics*. 1(1): 35-42, 2011.
84. Kawai T, Caaveiro JM, Abe R, Katagiri T, *Tsumoto K. Catalytic activity of MsbA reconstituted in nanodisc particles is modulated by remote interactions with the bilayer. *FEBS Lett*. 585: 3533-3537, 2011.
85. Kimura T, Takabatake Y, Takahashi A, Kaimori J, Matsui I, Namba T, Kitamura H, Niimura F, Matsusaka T, Soga T, Rakugi H, *Isaka Y. Autophagy protects the proximal tubule from degeneration and acute ischemic injury. *J Am Soc Nephrol*. 22:902-913, 2011.
86. Kitagawa D, Gouda M, Kirii Y, Sugiyama N, Ishihama Y, Fujii I, Narumi Y, Akita K and *Yokota K. Characterization of kinase inhibitors using different phosphorylation states of colony stimulating factor-1 receptor tyrosine kinase. *J Biochem*. 151: 47-55, 2011.
87. Koh CH, Nagasaki M, Saito A, Li C, Wong L, *Miyano S. MIRACH: Efficient model checker for quantitative biological pathway models. *Bioinformatics*. 27(5): 734-735, 2011.
88. Kogo R, Shimamura T, Mimori K, Kawahara K, Imoto S, Sudo T, Tanaka F, Shibata K, Suzuki A, Komune S, Miyano S, *Mori M. Long non-coding RNA HOTAIR regulates Polycomb-dependent chromatin modification and is associated with poor prognosis in colorectal cancers. *Cancer Research*. 71(20):6320-6326, 2011.
89. Koren-Michowitz M, Sato-Otsubo A, Nagler A, Haferlach T, Ogawa S, *Koeffler HP. Older patients with normal karyotype acute myeloid leukemia have a higher rate of genomic changes compared to young patients as determined by SNP array analysis. *Leuk Res*. 36(4):467-473, 2011.
90. 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*. 31(15):1963-74, 2011.
91. Li M, Mukasa A, Inda MM, Zhang J, Chin L, Cavenee WK, *Furnari F. Guanylate binding protein-1 is a novel effector of EGFR-driven invasion in glioblastoma. *J Exp Med*. 208:2657-73, 2011.
92. Maeda D, Shibahara J, Sakuma T, Isobe M, Teshima S, Mori M, Oda K, Nakagawa S, Taketani Y, Ishikawa S, *Fukayama M. β -catenin (CTNNB1) S33C mutation in ovarian microcystic stromal tumors. *Am J Surg Pathol*. 35(10):1429-40, 2011.
93. Maeda K, Fukano Y, Yamamichi S, Nitta D, *Kurata H. An integrative and practical evolutionary optimization for a complex, dynamic model of biological networks. *Bioprocess Biosyst Eng*. 34(4):433-446, 2011.
94. Masuda T, Sugiyama N, Tomita M, *Ishihama Y. Microscale phosphoproteome analysis of 10,000 cells from human cancer cell lines. *Anal Chem*. 83: 7698-703, 2011.
95. Matsui T, Miyamoto K, Kubo A, Kawasaki H, Ebihara T, Hata K, Tanahashi S, Ichinose S, Imoto I, Inazawa J, Kudoh J, *Amagai M. SASPase regulates stratum corneum hydration through profilaggrin-to-filaggrin processing. *EMBO Mol Med*. 3(6):320-333, 2011.
96. Matsuno H, Nagasaki M, *Miyano S. Hybrid Petri net based modeling for biological pathway simulation. *Natural Computing*. 10(3):1099-1120, 2011.
97. Matsuyama Y, Suzuki M, Arima C, Huang QM, Tomida S, Takeuchi T, Sugiyama R, Itoh Y, Yatabe Y, Goto H, *Takahashi T. Proteasomal non-catalytic subunit PSMD2 as a potential therapeutic target in association with various clinicopathologic features in lung adenocarcinomas. *Mol Carcinogenesis*. 50: 301-309, 2011.
98. Miki D, Ochi H, Hayes CN, Abe H, Yoshima T, Aikata H, Ikeda K, Kumada H, Toyota J, Morizono T, Tsunoda T, Kubo

- M, Nakamura Y, Kamatani N, *Chayama K. Variation in the DEPDC5 locus is associated with progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus carriers. *Nature Genetics*. 43:797-800, 2011.
99. Miyamoto M, Ojima H, Iwasaki M, Shimizu H, Kokubu A, Hiraoka N, Kosuge T, Yoshikawa D, Kono T, Furukawa H, *Shibata T. Prognostic significance of overexpression of c-Met oncoprotein in cholangiocarcinoma. *Br J Cancer*. 105:131-138, 2011.
100. Muramatsu T, Imoto I, Matsui T, Kzsaki K, Haruki S, Sudol M, Shimada Y, Tsuda H, Kawano T, *Inazawa J. YAP is a candidate oncogene for esophageal squamous-cell carcinoma. *Carcinogenesis*. 32:389-398, 2011.
101. Nishikawa E, Osada H, Okazaki Y, Arima C, Tomida S, Tatematsu Y, Taguchi A, Shimada Y, Yanagisawa K, Yatabe Y, Toyokuni S, Sekido Y, *Takahashi T. miR-375 is activated by ASH1 and inhibits YAP1 in a lineage-dependent manner in lung cancer. *Cancer Research*. 71:6165-6173, 2011.
102. 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*. 32:462-469, 2011.
103. Ogawa S, Takita J, Sanada M, *Hayashi Y. Oncogenic mutations of ALK in neuroblastoma. *Cancer Sci*. 102:302-308, 2011.
104. Ogawa Y, Koike N, Kurisawa G, Soga T, Tomita M, *Tei H. Positive autoregulation delays the expression phase of mammalian clock gene Per2. *PLoS One*. 6(4): e18663, 2011.
105. Okamoto N, Yasukawa M, Nguyen C, Kasim V, Maida Y, Possemato R, Shibata T, Ligon K, Fukami K, Hahn W, *Masutomi K. Maintenance of tumor initiating cells of defined genetic composition by a complex composed of nucleostemin, hTERT and BRG1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 108:20388-20393, 2011.
106. Oki K, Takita J, Hiwatari M, Nishimura R, Sanada M, Okubo J, Adachi M, Sotomatsu M, Kikuchi A, Igarashi T, Hayashi Y, *Ogawa S. IDH1 and IDH2 mutations are rare in pediatric myeloid malignancies. *Leukemia*. 25:382-384, 2011.
107. Osada H, *Takahashi T. let-7 and miR-17-92: Small-sized major players in lung cancer development. *Cancer Sci*. 102:9-17, 2011.
108. 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 Research*. 17: 1875-1882, 2011.
109. Sakata-Yanagimoto M, Sakai T, Miyake Y, Saito TI, Maruyama H, Morishita Y, Nakagami-Yamaguchi E, Kumano K, Yagita H, Fukayama M, Ogawa S, Kurokawa M, Yasutomo K, *Chiba S. Notch2 signaling is required for proper mast cell distribution and mucosal immunity in the intestine. *Blood*. 117:128-134, 2011.
110. Shiba N, Park MJ, Taki T, Takita J, Hiwatari M, Kanazawa T, Sotomatsu M, Ishii E, Arakawa H, Ogawa S, *Hayashi Y. CBL mutations in infant acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 156(5):672-674, 2011.
111. *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*. 178:1395-1402, 2011.
112. Shimamura T, Imoto S, Shimada Y, Hosono Y, Niida A, Nagasaki M, Yamaguchi R, Takahashi T, *Miyano S. A novel network profiling analysis reveals system changes in epithelial-mesenchymal transition. *PLoS One*. 6(6): e20804, 2011.
113. Shiraishi Y, Okada-Hatakeyama M, *Miyano S. A rank-based statistical test for measuring synergistic effects between two gene sets. *Bioinformatics*. 27 (17): 2399-2405, 2011.
114. Shirakihara T, Horiguchi K, Miyazawa K, Ehata S, Shibata T, Morita I, Miyazono K, *Saitoh M. TGF- β regulates isoform switching of FGF receptors and epithelial-mesenchymal transition. *EMBO J*. 30:783-795, 2011.

115. ***Soga T.** Sugimoto M, Honma M, Mori M, Igarashi K, Kashikura K, Ikeda S, Hirayama A, Yamamoto T, Yoshida H, Otsuka M, Tsuji S, Yatomi Y, Sakuragawa T, Watanabe H, Nihei K, Saito T, Kawata S, Suzuki H, Tomita M, Suematsu M. Serum metabolomics reveals γ -glutamyl dipeptides as biomarkers for differentiation among different forms of liver disease. *J Hepatol.* 55: 896-905, 2011.
116. Suzuki S, Yasuda T, Shiraiishi Y, **Miyano S.** ***Nagasaki M.** ClipCrop: a tool for detecting structural variations with single-base resolution using soft-clipping information. *BMC Bioinformatics.* 12:S7, 2011.
117. 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.* 102(9):1645-1650, 2011.
118. **Tamada Y.** **Imoto S.** Araki H, **Nagasaki M.** Print C, Charnock-Jones DS, ***Miyano S.** Estimating genome-wide gene networks using nonparametric Bayesian network models on massively parallel computers. *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics.* 8(3): 683-97, 2011.
119. **Tamada Y.** Shimamura T **Yamaguchi R.** **Imoto S.** **Nagasaki M.** ***Miyano S.** SiGN: large-scale gene network estimation environment for high performance computing. *Genome Informatics.* 25: 40-52, 2011.
120. **Tamada Y.** **Yamaguchi R.** **Imoto S.** Hirose O, Yoshida R **Nagasaki M.** ***Miyano S.** SiGN-SSM: open source parallel software for estimating gene networks with state space models. *Bioinformatics.* 27: 1172-3, 2011.
121. Tanaka Y, Nakamura A, Suimye Morioka M, Inoue S, Adachi M, Yamada K, Taketani K, Kawauchi J, Tanaka H, ***Kitajima S.** Systems analysis of ATF3 in stress response and cancer reveals opposing effects on pro-apoptotic genes in p53 pathway. *PLoS One.* 6(10):e26848, 2011.
122. Totoki Y, Tatsuno K, Yamamoto S, Arai Y, Hosoda F, **Ishikawa S.** Tsutsumi S, Sonoda K, Totsuka H, Shirakihara T, Sakamoto H, Wang L, Ojima H, Shimada K, Kosuge T, Okusaka T, Kato K, Kusuda J, Yoshida T, Aburatani H, ***Shibata T.** High-resolution characterization of a hepatocellular carcinoma genome. *Nature Genetics.* 43(5):464-469, 2011.
123. Tsuda H, Seki K, Hasebe T, Sasajima Y, **Shibata T.** Iwamoto E, *Kinoshita T. A histopathological study for evaluation of therapeutic effects of radiofrequency ablation in patients with breast cancer. *Breast Cancer.* 18:24-32, 2011.
124. 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 Research.* 71:6450-62. 2011.
125. 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 Research.* 71:5765-78. 2011.
126. Wang HF, Takenaka K, Nakanishi A, ***Miki Y.** BRCA2 and nucleophosmin coregulate centrosome amplification and form a complex with the Rho effector kinase ROCK2. *Cancer Research.* 71: 68-77, 2011.
127. Watanabe A, Ogiwara H, Ehata S, **Mukasa A.** **Ishikawa S.** **Maeda D.** Ueki K, Ino Y, Todo T, Yamada Y, Fukayama M, Saito N, Miyazono K, *Aburatani H. Homozygously deleted gene DACH1 regulates tumor-initiating activity of glioma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 108(30):12384-12389, 2011.
128. Watanabe T, Tomizawa S, Mitsuya K, Totoki Y, Yamamoto Y, Kuramochi-Miyagawa S, Iida N, Hoki Y, Murphy PJ, Toyoda A, Gotoh K, Hiura H, Arima T, Fujiyama A, Sado T, **Shibata T.** Nakano T, Lin H, Ichianagi K, Soloway PD, *Sasaki H. Role for piRNAs and a novel non-coding RNA in de novo DNA methylation of the imprinted mouse Rasgrfl locus. *Science.* 332:848-852, 2011.
129. Yamaguchi K, Sakai M, Kim J, Tsunesumi SI, Fujii T, Ikenoue T, Yamada Y, Akiyama Y, Muto Y, **Yamaguchi R.** **Miyano S.** Nakamura Y, *Furukawa Y. MRG-binding protein contributes to development of colorectal cancer. *Cancer*

Sci. 102 (8): 1486-1492, 2011.

130. 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 Research*. 1: 823-833, 2011.
131. 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*. 478:64-69, 2011.
132. Yoshimatsu M, Toyokawa G, Hayami S, Unoki M, Tsunoda T, Field HI, Kelly JD, Neal DE, Maehara Y, Ponder BA, Nakamura Y, *Hamamoto R. Dysregulation of PRMT1 and PRMT6, Type I arginine methyltransferases, is involved in various types of human cancers. *Int J Cancer*. 128(3):562-573, 2011.

他 38 報

【2010】

171. Alifano M, Souaze F, Dupouy S, Camilleri-Broet S, Takahashi T, Ahmed-Zaid S, Cancellieri A, Damiani S, Boaron M, Broet P, Miller LD, Gespach G, Regnard JF, *Forgez P. Neurotensin receptor 1 determines the outcome of non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 16: 4401-4410, 2010.
172. Bryant CM, Albertus DL, Kim S, Guedj M, Travis WD, Yatabe Y, Takahashi T, Brambilla E, *Beer DG. Clinically relevant characterization of lung adenocarcinoma subtypes based on cellular pathways. *PLoS One*. 5:e11712, 2010.
173. Fujimoto A, Nakagawa H, Hosono N, Nakano K, Abe T, Boroevich KA, Nagasaki M, Yamaguchi R, Shibuya T, Kubo M, Miyano S, Nakamura Y, *Tsunoda T. Whole-genome sequencing and comprehensive variant analysis of a Japanese individual using massively parallel sequencing. *Nature Genetics*. 42(11):931-936, 2010.
174. Fujita A, Kojima K, Patriota AG, Sato JR, Severino P, Miyano S. A fast and robust statistical test based on likelihood ratio with Bartlett correction to identify Granger causality between gene sets. *Bioinformatics*. 26(18):2349-2351, 2010.
175. Fujita A, Nagasaki M, Imoto S, Saito A, Ikeda E, Shimamura T, Yamaguchi R, Hayashizaki Y, Miyano S. Comparison of gene expression profiles produced by CAGE, illumina microarray and Real Time RT-PCR. *Genome Informatics*. 24: 56-68, 2010.
176. Fujita A, Sato JR, Kojima K, Gomes LR, Sogayar MC, Miyano S. Identification of Granger causality between gene sets. *J Bioinformatics and Computational Biology*. 8(4): 679-701, 2010.
177. Huang QA, Tomida S, Masuda Y, Arima C, Cao K, Kishihara T, Osada H, Yatabe Y, Kamiya K, Takahashi T, *Suzuki M. Regulation of DNA polymerase POLD4 influences genomic instability in lung cancer. *Cancer Res*. 70:8407-8416, 2010.
178. Kawano S, Shimamura T, Niida A, Imoto S, Yamaguchi R, Nagasaki M, Yoshida R, Print C, *Miyano S. Discovering functional gene pathways associated with cancer heterogeneity via sparse supervised learning. *Proc. 10th IEEE International Symposium on Bioinformatics and Biomedicine*. IEEE Computer Society Press. 253-258, 2010.
179. Kiyotani K, Mushiroda T, Hosono N, Tsunoda T, Kubo M, Aki F, Okazaki Y, Hirata K, Takatsuka Y, Okazaki M, Ohsumi S, Yamakawa T, Sasa M, Nakamura Y, *Zembutsu H. Lessons for pharmacogenomics studies: association study between CYP2D6 genotype and tamoxifen response. *Pharmacogenet Genomics*. 20(9):565-568, 2010.
180. Kojima K, Imoto S, Nagasaki M, Miyano S. Gene regulatory network clustering for graph layout based on microarray gene expression data. *Genome Informatics*. 24: 84-95, 2010.

181. Miki D, Kubo M, Takahashi A, Yoon K-A, 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. *Nature Genetics*. 42:893-896, 2010.
182. Miwa Y, Murakami Y, Ge QW, Li C, Matsuno H, Miyano S. Delay time determination for the timed Petri net model of a signaling pathway based on its structural information. *IEICE Trans. Fundamentals of Electronics, Communications and Computer Sciences*. E93-A(12), 2717-2729, 2010.
183. Niida A, Imoto S, Yamaguchi R, Nagasaki M, Fujita A, Shimamura T, *Miyano S. Model-free unsupervised gene set screening based on information enrichment in expression profiles. *Bioinformatics*. 26(24):3090-3097, 2010.
184. 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*. 70:263-270, 2010.
185. 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*. 29:4671-4681, 2010.
186. Shimamura T, Imoto S, Nagasaki M, Yamauchi M, Yamaguchi R, Fujita A, Tamada Y, Gotoh N, *Miyano S. Collocation-based sparse estimation for constructing dynamic gene networks. *Genome Informatics*. 24: 164-178, 2010.
187. Shimizu T, Ishikawa T, Sugihara E, Kuninaka S, Miyamoto T, Mabuchi Y, Matsuzaki Y, Tsunoda T, Miya F, Morioka H, Nakayama R, Kobayashi E, Toyama Y, Kawai A, Ichikawa H, Hasegawa T, Okada S, Ito T, Ikeda Y, Suda T, *Saya H. c-MYC overexpression with loss of Ink4a/Arf transforms bone marrow stromal cells into osteosarcoma accompanied by loss of adipogenesis. *Oncogene*. 29(42):5687-5699, 2010.
188. Suda K, Murakami I, Katayama T, Tomizawa K, Osada H, Sekido Y, Maehara Y, Yatabe Y, *Mitsudomi T. Reciprocal and complementary role of MET amplification and EGFR T790M mutation in acquired resistance to kinase inhibitors in lung cancer. *Clin Cancer Res*. 16:5489-98, 2010.
189. 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. *Nature Genetics*. 42(9):751-754, 2010.
190. Tasaki S, Nagasaki M, Kozuka-Hata H, Semba K, Gotoh N, Hattori S, Inoue J, Yamamoto T, Miyano S, Sugano S, *Oyama M. Phosphoproteomics-based modeling defines the regulatory mechanism underlying aberrant EGFR signaling. *PLoS One*. 5(11): e13926, 2010.
191. Yanagisawa K, Konishi H, Arima C, Tomida S, Takeuchi T, Shimada Y, Yatabe Y, Mitsudomi T, Osada H, *Takahashi T. Novel metastasis-related gene CIM functions in the regulation of multiple cellular stress response pathways. *Cancer Res*. 70:9949-9958, 2010.

英文総説 2011~2012

- Kozaki K, *Inazawa J. Tumor-suppressive microRNAs silenced by tumor-specific DNA hypermethylation in cancer cells. *Cancer Sci*. 103(5):837-45, 2012.
- Nakagami H, Sugiyama N, Ishihama Y and Shirasu K, Shotguns in the front line: phosphoproteomics in plants. *Plant Cell Physiol*. 53: 118-24, 2012.
- Imoto S, Tamada Y, Araki H, Miyano S. Computational Drug Target Pathway Discovery: A Bayesian Network Approach. Lu H, Schokop B, Zhao H (Eds.) *Handbook of Computational Statistics: Statistical Bioinformatics*. Springer. 501-532, 2011

5.2. ホームページについて



文部科学省新学術領域研究
システムがん

システムがんホームページ
(平均 1000 アクセス/月)

<http://systemscancer.hgc.jp/>



システムがん Twitter

<http://twitter.com/SystemsCancer/>



エクソーム解析ソフトウェア
GENOMON

<http://genomon.hgc.jp/exome/>



タンパク質相互作用領域の
データベース IRView

<http://ir.hgc.jp/>



パスウェイモデリング・シ
ミュレーションツール

<https://cionline.hgc.jp/>

Cell Illustrator Online



状態空間モデルによる遺伝
子ネットワーク推定ソフト
ウェア SiGN-SSM

<http://sign.hgc.jp/signssm/>



CADLIVE

(Computer-Aided Design
of LIVing systEms) <http://www.cadlive.jp/>

5.3. 公开发表について

【招待講演】

① 稲澤讓治 (計 21 招待・基調講演) (計画)

- ・ 「がんの統合的ゲノム・エピゲノム解析の最近の進歩」、第 70 回日本癌学会学術総会、名古屋国際会議場、愛知、2011 年 10 月 5 日
- ・ “Exploring of tumor suppressor micro RNAs silenced by DNA methylation”, 9th China-Japan Joint Conference of Cancer, Shanghai, China, 21-23, December, 2011

② 石川俊平 (計 5 招待・基調講演) (計画)

- ・ 「Systematic profiling of cellular interactome in cancer tissue.」、第 34 回日本分子生物学会年会、パシフィコ横浜、横浜、2011 年 12 月 13 日
- ・ “Systematic profiling of druggable cancer interactome”, JCA-AACR Joint Symposium, Nagoya, October 3, 2011

③ 宮野 悟 (計 15 招待・基調講演) (計画)

- ・ Uncovering Systems in Cancer by Supercomputer. JCA-AACR Joint Symposium at the 70th Annual Meeting of JCA “Understanding Cancer through Systems Biology Approaches”. Nagoya Congress Center, October 3, 2011
- ・ Breaking the keys to cancer systems by supercomputer. The 21st International Conference on Genome Informatics. The First World Hotel, Hangzhou, December 16, 2010

④ 片桐豊雅 (計 2 招待・基調講演) (公募)

- ・ 「Novel targeting therapeutic strategy for treatment of estrogen-dependent breast cancer : エストロゲン依存性乳癌における新規標的治療戦略」、第 70 回日本癌学会総会、名古屋国際会議場、名古屋、2011 年 10 月 4 日
- ⑤北嶋繁孝 (計 2 招待・基調講演) (公募)
 - ・ “Stress Code of P53-Atf3 Axis in Cancer and Anti-cancer Treatment”, BIT's 5th Annual World Congress of Cancer. Beijing, China, May 19, 2012
- ⑥倉田博之 (計 2 招待・基調講演) (公募)
 - ・ “Dynamic modeling of gene regulatory and metabolic networks in E. coli. UK-Japan Workshop on Systems Biology”, Tsuruoka, JAPAN, 25 October, 2011
- ⑦柴田龍弘 (計 8 招待・基調講演) (公募)
 - ・ “Integrated genome and transcriptome sequencing analyses of virus-associated hepatocellular carcinoma”, EMBO/EMBL Symposium, Heidelberg, Germany, October 19, 2011
- ⑧杉山直幸 (計 1 招待・基調講演) (公募)
 - ・ “Plant Phosphoproteomics Using Hydroxy Acid Modified Metal Oxide Chromatography (HAMMOC)”, 12th International Symposium on Plant Protein Phosphorylation, Tübingen, Germany, Sep 16, 2011
- ⑨武笠晃丈 (計 3 招待・基調講演) (公募)
 - ・ “Genetic and Molecular Profiling of Malignant Gliomas”, 9th Meeting of Asian Society for Neuro-Oncology, Taipei, Taiwan, April 22, 2012
- ⑩横田 淳 (計 1 招待・基調講演) (公募)
 - ・ “Lung Cancer Genetics, IMPPC Workshop”, Barcelona, Spain, April 23, 2012
- ⑫高橋 隆 (計 5 招待・基調講演) (計画)
 - ・ “Metastasis-suppressing MYBPH as a novel transcriptional target of TTF-1 lineage-survival oncogene in lung adenocarcinoma”, US-Japan Cancer Genomics Workshop, Kyoto, Japan, October 24-26, 2011
 - ・ “MicroRNA alterations in the pathogenesis of lung cancers”, 8th American Association for Cancer Research (AACR)-Japanese Cancer Association (JCA) Joint Conference, Waikoloa, USA, February 5-9, 2010
- ⑬小川誠司 (計 14 招待・基調講演) (計画)
 - ・ “Deregulated RNA splicing Machinery in Myelodysplastic Syndromes”, 2012 AACR Meeting, Chicago, IL, USA, 2012
 - ・ “Spliceosome mutations in different subtypes of MDS”, ESH INTERNATIONAL CONFERENCE ON MYELODYSPLASTIC SYNDROMES, Dublin, Ireland, 2012
 - ・ 「がんにおけるゲノム異常の網羅的な解析」、第 70 回日本癌学会学術総会、名古屋、2011
- ⑭曾我朋義 (計 23 招待・基調講演) (計画)
 - ・ “CE-MS Metabolomic in Biomedical Research”, 27th International Symposium on MicroScale Bioseparations and Analyses, MSB2012, Starling Hotel and Conference Center, Geneva, Switzerland, Feb 13, 2012
 - ・ 「メタボロミクスによるがんの代謝解明」、第 84 回日本生化学会大会 シンポジウム:がんの代謝制御、国立京都国際会館、2011 年 9 月 24 日
- ⑮角田達彦 (計 12 招待・基調講演) (計画)

- ・ "COMPREHENSIVE WHOLE-GENOME SEQUENCE ANALYSIS OF CANCER", U.S.-Japan Cooperative Cancer Research Program Workshop: Cancer Genomics and Epigenomics: Towards Personalized Cancer Medicine, Kyoto, October 26, 2011
 - ・ 「疾患の未解明の遺伝力の問題に対する日本とアジアでのアプローチ」、第70回日本癌学会学術総会、名古屋、2011年10月5日
- ⑩三木義男（計4招待・基調講演）（公募）
- ・ “New insights into the cellular function of BRCA2”, 70th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, (oral presentation) Nagoya, Japan, October 3-5, 2011

5.4. 「国民との科学・技術対話」について

5.4.1. メディア・プレスリリース

1. 2012年5月28日：肝がんゲノム解読プレスリリース（角田達彦、中川英刀）
<http://www.riken.jp/r-world/info/release/press/2012/120528/index.html>
 読売新聞，日経新聞，日経産業新聞
 Yahoo ニュース・ヘッドライン（時事通信 5月28日(月)2時3分配信）
 Yahoo ニュース・ヘッドライン（読売新聞 5月28日(月)12時12分配信）
 Google ニュース・ビジネス（読売新聞 5月28日(月)12時頃配信）
2. 2012年3月20日：NHK報道「名大、受容体型チロシンキナーゼ「ROR1」が肺腺がんのアキレス腱と究明」（高橋 隆）
 まいなびニュース：<http://news.mynavi.jp/news/2012/03/22/117/>
3. 2011年9月11日：報道「世界で初めて「骨髄異形成症候群」（血液がんの一種）の原因遺伝子を発見」（小川誠司）

掲載・放送日	媒体	番組名	内容
2011/9/12	TBS	ニュースバード	
2011/9/12	TBS	みのもんたの朝ズバ!	
2011/9/12	フジテレビ	FNN Headline news	
2011/9/12	化学工業日報		記者発表「世界で初めて「骨髄異形成症候群」（血液がんの一種）の原因遺伝子を発見」を受けての報道
2011/9/12	日経新聞 夕刊		
2011/9/13	産経新聞 東京朝刊		
2011/9/14	日経産業新聞		次世代シーケンサーを使って得られた最近の成果として記事内の表に掲載
2011/9/15	中国新聞 夕刊		
2011/9/16	薬事日報		記者発表「世界で初めて「骨髄異形成症候群」（血液がんの 種）の原因遺伝子を発見」を受けての報道
2011/9/26	朝日新聞 朝刊		
2011/10/6	沖縄タイムス 朝刊		

4. 2010年8月24日：毎日新聞朝刊科学欄に「システムがん」が紹介される。『スパコンの活用で拓くがん克服の扉—遺伝子異常の仕組みをシミュレーション』。日本人の3人に1人が命を奪われる「がん」。克服に向けた闘いが新局面を迎えている。スーパーコンピュータ（スパコン）を使って、増殖、転移、薬剤耐性化などがん細胞が起こすさまざまな現象をシミュレーションし、弱点を見つけてたたく戦略だ。【奥野敦史】

5.4.2. 講演等のアウトリーチ活動

1. 2012年8月24日：北嶋繁孝（東京医科歯科大・難治疾患研究所長）：全国共同利用・共同研究拠点「知の拠点セミナー」（一般市民対象）
2. 2012年7月29日：公開フォーラム「がんの最先端研究とスーパーコンピュータ」（一般対象）

主催：文部科学省科学研究費新学術領域「システムがん」

日時：2012年7月29日 日曜日午後1時～5時

場所：東京国際フォーラム ホールD5（定員200名）

<http://www.t-i-forum.co.jp/function/map/index.html>

「血液がんとゲノム解析－難治性血液がんの克服に向けて－」

小川 誠司（東京大学医学部附属病院）

「がんの全ゲノムの解読とオーダーメイド医療」

中川 英刀（理化学研究所ゲノム医科学研究センター）

「パーソナルゲノム時代の私たち－がんとスーパーコンピュータ－」

宮野 悟（東京大学医科学研究所）

3. 2012年6月16日～17日：高橋 隆（名古屋大学医学研究科）と宮野 悟（東大・医科学研究所）が、「がんとスーパーコンピュータ」についての、一般を対象にした研究紹介イベントを名大医学部「鶴舞祭」の中で開催（参加者：約30名）
4. 2011年11月19日：徳島大学医学部青藍会館1階会議室において「システムがん」共催の「乳がん講演会」が開催されました。『スパコンでひもとく「がん」～乳がんの新規治療薬開発に向けての取り組み～（徳島大学教授 片桐豊雅）』、『乳がんはなぜおこるの？（東京医科歯科大学教授 三木義男）』、『乳がんの放射線治療（とくしまプレストケアクリニック 医師 高橋 雅子）』、など。（参加者約90名）
http://dep.toku-gantaisaku.jp/event_detail.html?_cid=event&news_id=13189826058001
5. 2011年7月28日：宮野 悟（東大・医科学研究所）が、「パーソナルゲノム時代の私たち」と題して、高校生を対象とした模擬授業を稲澤譲治（東京医科歯科大・難治疾患研究所）の協力により東京医科歯科大学で開催（参加者：約35名）
6. 2011年7月12日：小川誠司（東大・医学部附属病院・特任准教授）が、名古屋大学医学研究科において大学院生・大学生を対象にして、「がんの分子遺伝学－近年の進歩と展望－」と題して講演（参加者：約40名）
7. 2011年6月23日：井元清哉准教授（宮野班研究分担者）が、東京女子大学公開連続講演会において、一般を対象にして「ヒトゲノムと医療とスーパーコンピュータ」と題して講演（参加者：約80名）
8. 2011年6月11日～12日：高橋 隆（名古屋大学医学研究科）と宮野 悟（東大・医科学研究所）が、「がんとスーパーコンピュータ」についての、一般を対象にした研究紹介イベントを名大医学部「鶴舞祭」の中で開催（参加者：約35名）
9. 2011年4月28日：井元清哉准教授（宮野班研究分担者）の協力により、名古屋大学医学研究科において大学院生・大学生を対象にして、「がんのシステム生物学」と題して講演（参加者：約55名）

5.4.3. 一般市民向けニュースレターの発行

- | | |
|----------------|--------------------------------------|
| ■2012年6月30日（土） | システムがんニュースレターno5.pdf |
| ■2012年3月31日（土） | システムがんニュースレターno4.pdf |
| ■2012年2月16日（木） | システムがんニュースレターno3.pdf |

■2011年11月19日(土)

[システムがんニュースレターno2.pdf](#)

■2011年3月31日(木)

[システムがんニュースレターno1.pdf](#)