

がん研究分野の

特性等を踏まえた支援活動

221S0001

平成 22 年度～平成 27 年度

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）

（新学術領域研究（研究領域提案型））

研究成果報告書

平成 29 年 3 月

研究代表者 今井 浩三

東京大学 医科学研究所 特任研究員

目 次

第1章 【緒言】

今井 浩三（研究代表者）	1
井上 純一郎（研究代表補佐）	4

第2章 【研究組織】

第3章 【科学研究費補助金 交付決定額】

第4章 【研究成果、研究分担者紹介】

総括支援活動	11
個体レベルでのがん研究支援活動	21
がん疫学・予防支援活動	34
がん疫学・予防支援活動 HTLV-I 分野	48
臨床診断研究支援活動	56
化学療法基盤支援活動	62
ゲノム・エピゲノム解析支援活動	74

第5章 【研究発表：雑誌論文、学会発表、図書】

研究代表	79
総括支援活動	88
個体レベルでのがん研究支援活動	93
がん疫学・予防支援活動	108
がん疫学・予防支援活動 HTLV-I 分野	130
臨床診断研究支援活動	139
化学療法基盤支援活動	143

ゲノム・エピゲノム解析支援活動	・・・・・・・・・・・・・・・・	158
-----------------	------------------	-----

第6章 【研究成果による産業財産権の出願・取得状況】	・・・・・・・・・・・・・・・・	162
----------------------------	------------------	-----

緒言



「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動」を終了して

研究代表者 今井 浩三（東京大学 医科学研究所）

1981年以降がんはわが国の死亡原因の1位を占める疾患で、現在がん罹患する生涯リスクは、男性では2人に1人、女性では3人に1人となっており、2016年のがん罹患数は、100万人を超え、死亡予測数は約37.4万人とされております。したがって、がんという病気の予防・早期診断・個別化治療・新規の画期的治療法の開発を初めとするがん研究に寄せる国民の期待は非常に大きいものがあります。

新学術領域研究「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動」は、中村祐輔教授を研究代表者として、平成22年度より活動を開始しました。その後、中村教授のアメリカ・シカゴ大学への転出に伴い、今井浩三が平成24年度から研究代表者を引き継ぎました。平成27年度までの合計6年間にわたり、がん研究の支援ならびに、それを通じた国民への貢献を考え、支援活動を展開してまいりました。

本支援活動は、これまでがん特別研究・がん特定領域研究が果たしてきた活動の中で、国内のがん研究者の連携と交流を図るとともに、共通基盤的な分野での支援を行うもので、バーチャルな研究所という理念を堅持しながら運営を行ってまいりました。新学術領域研究、基盤研究、若手研究、萌芽研究等で、がんや腫瘍をキーワードとして採択された研究者間の連携を図るとともに、個別研究として国際的な最先端の研究成果を生み出すための支援の仕組みを構築してきました。また、ボトムアップの研究成果を予防・診断・治療へと社会に還元するためのバックアップを行い、さらに、活動期間の後半は、がん研究のみならず、ゲノム支援の方々並びに脳研究支援の方々とともに、広く生命科学基盤研究に携わる研究者にも支援をさせていただきました。その結果、世界に誇れる成果が挙がり、この報告書に収めることができました。

支援活動を展開するにあたり、下記の5項目を主要目的といたしました。

1. 幅広くボトムアップ型個人研究を要素としつつも、機動的に連携を図り、バーチャルな研究所のように機能し、世界的な成果をあげる仕組みを構築する。
2. 新学術領域や基盤研究などに採択された生命科学研究者の交流・連携を図る。若手研究者、次世代の研究者の育成事業を積極的に推進する。海外のがん研究者との交流を積極的に支援する。
3. 国民の皆様は、がん並びに生命科学に対する理解を深めるような広報活動を行う。
4. 長期的な視野に立ち、わが国にとって重要な研究領域の支援・育成を行う。たとえば、がんなどの疾病の予防に向け、疫学研究などの長期間の一貫した活動が必要な研究領域を支援する。

5. 基礎研究の成果が、疾病の予防・診断・治療に速やかにつながるような研究体制を構築する。

また、本活動は以下 6 つの支援活動から構成され、活動を展開してまいりました。

1. 総括支援：個々のがん研究者が国際競争力を保持しつつより効率的な研究を行うため企画・国際交流・広報委員会において研究者間の情報交換や人的交流を促進する。がん若手ワークショップの実績を踏まえ若手支援委員会の活動も更に促進し次代を担う若手研究者の育成基盤を構築する。がん研究を広報する出版事業や公開講座等も実施し社会への発信を一段と進める。
2. 個体レベルでのがん研究支援：主にマウスを用いた研究の推進に向け質の高い技術的支援を行うため CRISPR/Cas9 法等を用いた遺伝子改変マウス作製、各種モニタリング、凍結保存・供給・クリーニング、病理形態学研究に関する支援やワークショップ開催を分担して実施し生命科学研究の国際的優位性を維持する。
3. がん疫学・予防支援：分子疫学コホート研究は生体試料等を用いた外部のがん研究支援を強化する。他の先進国では感染者が少なく組織的研究が行われていない ATL 研究を我国でさらに発展させるため、長年蓄積されて来た研究試料と技術を国内研究者に提供する。
4. 臨床診断研究支援：がんの基礎研究により得られた臨床応用（臨床診断）への可能性を示唆する成果を速やかに社会還元する為に組織・血液バンクや情報の収集・提供支援の拡充、各種診断アッセイ系の構築支援と先端的技術の開発、検証試験に向けた他分野連携・啓発を引続き行い研究者間ネットワークの迅速かつ動的な構築と普及を介した検証研究支援を行う。
5. 化学療法基盤支援：研究者による新規抗がん物質発見の効率を高めることを目的とし、がん細胞パネル・各種分子標的阻害系による抗がん剤スクリーニング、化合物ライブラリーの構築・整備・配布を行う。これらの化合物の活性・構造情報に加え、がん分子標的薬開発情報や薬剤の制がん作用と関連する遺伝子発現変化をデータベース化し、ホームページ上で情報提供を行う。
6. ゲノム・エピゲノム解析支援：がんゲノム解析の飛躍的な進歩に伴い 400 種類以上の遺伝子の異常が顕然となったことを受け、半導体シークエンサーを用いたがん関連遺伝子の体系的な変異解析の結果をがんの存在診断や病態診断に活用するための支援活動を行う。また DNA メチル化、マイクロ RNA などのエピゲノム異常との関連を解明する研究も支援する。

がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動

総括支援活動	班長 中村 卓郎 公益財団法人がん研究会がん研究所 副所長	▶
企画委員会	委員長 宮園 浩平 東京大学大学院 医学系研究科 分子病理学分野 教授	▶
国際交流委員会	委員長 石川 冬木 京都大学大学院 生命科学研究所 遺伝機構学講座 細胞周期学分野 教授	▶
若手支援委員会	委員長 広田 亨 公益財団法人がん研究会がん研究所 実験病理部 部長	▶
青少年支援委員会	委員長 石川 冬木 京都大学大学院 生命科学研究所 遺伝機構学講座 細胞周期学分野 教授	▶
広報委員会	委員長 中村 卓郎 公益財団法人がん研究会がん研究所 副所長	▶
個人レベルでのがん研究支援活動	班長 山村 研一 熊本大学 生命資源研究 支援センター 疾患モデル分野 シニア教授	▶
がん疫学・予防支援活動	班長 田中 英夫 愛知県がんセンター研究所 疫学 予防部 部長	▶
がん疫学・予防支援活動 HTLV-I 分野	班長 神奈木 真理 東京医科歯科大学 大学院歯医学総合研究科 免疫治療学分野 教授	▶
臨床診断研究支援活動	班長 醍醐 弥太郎 滋賀医科大学医学部 教授・東京大学医科学研究所 教授	▶
化学療法基盤支援活動	班長 清宮 啓之 公益財団法人がん研究会がん化学療法センター 分子生物治療研究所 部長	▶
ゲノム・エピゲノム解析支援活動	班長 時野 隆至 札幌医科大学 医学部 フロンティア医学研究所 ゲノム医学部門 教授	▶

本支援活動は平成 28 年度より、新学術領域研究に新たに創設された「学術研究支援基盤形成」に、発展強化された形で引き継がれました。これは、科研費により助成されている「学術研究」に関し、研究者の多様なニーズに効果的に対応するため、大学共同利用機関、共同利用・共同研究拠点を中核機関とする関係機関の緊密な連携の下、学術研究支援基盤の形成を図る制度です。がん、あるいは生命科学を研究される皆様には、引き続き新たな本支援活動を積極的に活用されることで、ご自身やグループの活動のさらなる発展に役立てるとともに、一般社会に対して研究の成果や内容を発信し啓発活動を行うことで、国民の皆様との科学・技術に対する対話を推進して頂くようお願い致します。

最後になりますが、文部科学省研究振興局学術研究助成課の方々、ならびに学術調査官の先生方をはじめ、ご協力いただきましたすべての皆様に心より感謝申し上げます。



がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動

研究代表補佐 / 研究分担者

井上 純一郎（東京大学 医科学研究所）

私が総括支援班に研究代表補佐として参加させていただいたのは平成27年度の1年間で、それ以前の5年間は新学術領域研究「修飾シグナル病」の領域代表として連絡会議に参加するとともに企画委員としてシンポジウムの講演者の推薦や座長を担当させていただきました。

利用者であった期間では、支援説明会に参加することで支援内容全体を把握することができ研究を進める上で大いに役立ちましたし、公開シンポジウムやホームページの研究紹介インタビューでは自身の研究成果を多くのがん研究者に紹介させていただき貴重なご意見やコメントをいただくことができました。さらに日仏ワークショップに毎年参加させていただき国際的な研究者ネットワークを拡大することもできました。また、私自身ばかりでなく、私の研究室の若手が蓼科で開催されたがん若手研究者ワークショップに参加させていただき同年代の研究者のアクティビティを直に感じることで大きな刺激を受けましたし、国際交流委員会の海外研究者派遣事業からのご援助により海外で開催される国際学会に参加させていただき、世界最先端の研究者との交流からグローバルな視点を養うことができました。すなわち、本支援活動の一つ一つがシニア研究者と若手研究者の両方において研究の発展を後押しし、特に若手の場合には将来のがん研究を担う人材の育成に多大な貢献をしていることを利用者として実感いたしました。

その後、平成27年4月より本支援活動で今井代表の補佐をする役割を担当させていただくことになり、その重責を感じながら暗中模索で学んだ1年間を過ごしました。総括班として最も重要な任務は名の通り本活動全体の総括ですが、支援説明会、公開シンポジウム、市民公開講演会、領域内の各種会議等の重要なイベントの企画開催を統括しながらも同時に本支援活動に参加されている先生方と連絡を密にとり、活動全体を俯瞰的に調整する今井代表の手腕を傍で拝見しながら可能なところは補助するよう努めました。特に「生命科学系3分野（がん・ゲノム・脳）支援活動合同シンポジウム」の開催等を通じて他分野（ゲノム・脳）と連携して支援体制の充実を図ることに努力いたしました。

私の場合、支援活動期間としては短期間でしたが、支援される側と支援する側の二つの立場から本支援活動に携わることを経験することで支援活動の意義や将来像について自分なりの考えを持つことができました。これはおそらく本支援活動に参加された多くの先生方も内容は多少異なるにしても同様かと思えます。今後はがんに限らず生命科学全般に対する支援活動が整備されていくことが想定されますが、その運営には本支援活動で培われた多くの先生方のノウハウが貢献することが期待されます。このようなノウハウの伝承が日本の生命科学の発展を大きく促進することを祈念しております。

研究組織

【研究組織】

研究組織

所属・職名は2016年3月現在、部分参加の場合、参加期間の最終年度のものとした。
年度表記のないものは全期間（H22-H27）参加。

【代表】

研究代表者・研究分担者：今井 浩三（東京大学・医科学研究所・特任研究員）H23 分担, H24-H27 代表

研究代表者：中村 祐輔（東京大学・医科学研究所・教授）H22-H23

研究代表補佐／研究分担者：井上 純一郎（東京大学・医科学研究所・教授）H27

【総括支援活動】

研究分担者：中村 卓郎（公益財団法人がん研究会・がん研究所・発がん研究部・副所長）

研究分担者・連携研究者：石川 冬木（京都大学・大学院生命科学研究科・教授）H23 分担, H22, H24-H27 連携

連携研究者：宮園 浩平（東京大学・医学系研究科・教授）

連携研究者：稲澤 譲治（東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授）H22-H26

連携研究者：広田 亨（公益財団法人がん研究会・がん研究所・実験病理部・部長）H27

連携研究者：野田 哲生（公益財団法人がん研究会・がん研究所・所長）

【個体レベルでのがん研究支援活動】

研究分担者：山村 研一（熊本大学・生命資源研究・支援センター・シニア教授）

研究分担者：八尾 良司（公益財団法人がん研究会・がん研究所・細胞生物部・主任研究員）

研究分担者：高野 洋志（公益財団法人がん研究会・がん研究所・細胞生物部・特任研究員）

研究分担者・連携研究者：荒木 喜美（熊本大学・生命資源研究・支援センター・教授）H22-H26 連携, H27 分担

研究分担者：高倉 彰（公益財団法人実験動物中央研究所・ICLAS モニタリングセンター・事業部門長）

研究分担者：加藤 秀樹（浜松医科大学・動物実験施設・准教授）

研究分担者：中潟 直己（熊本大学・生命資源研究・支援センター・教授）

研究分担者：豊國 伸哉（名古屋大学・大学院医学系研究科・教授）

研究分担者：二口 充（名古屋市立大学・大学院医学研究科・准教授）

研究分担者：今井田 克己（香川大学・医学部・教授）

研究分担者：神田 浩明（公益財団法人がん研究会・がん研究所・病理部・主任研究員）

研究分担者：渋谷 淳（東京農工大学・大学院農学研究院・教授）H24-H27

研究分担者：鱈淵 英機（大阪市立大学・大学院医学研究科・教授）

研究分担者：山田 泰広（京都大学・iPS 細胞研究所・教授）H26-H27

研究分担者：小川 勝洋（旭川医科大学・医学部・名誉教授）H22-H25

研究分担者：三森 国敏（東京農工大学・農学研究院・教授）H22-H24

連携研究者：鈴木 操（熊本大学・生命資源研究・支援センター・准教授）H22

【研究組織】

連携研究者：竹田 直樹（熊本大学・生命資源研究支援センター・助教）

連携研究者：柳沼 克幸（公益財団法人がん研究会・がん研究所・細胞生物部・研究員） H22-H25,H27

連携研究者：杉谷 善信（公益財団法人がん研究会・がん研究所・細胞生物部・研究員） H22-H25,H27

【がん疫学・予防支援活動】

研究分担者：田中 英夫（愛知県がんセンター研究所・疫学・予防部・部長）

研究分担者：若井 建志（名古屋大学・大学院医学系研究科・教授）

研究分担者：三上 春夫（千葉県がんセンター研究所・がん予防センター・部長）

研究分担者：鈴木 貞夫（名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授）

研究分担者：三浦 克之（滋賀医科大学・医学部・教授） H26-H27

研究分担者：渡邊 能行（京都府立医科大学・大学院医学研究科・教授）

研究分担者：有澤 孝吉（徳島大学・大学院医歯薬学研究部・教授）

研究分担者：田中 恵太郎（佐賀大学・医学部・教授）

研究分担者：嶽崎 俊郎（鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・教授）

研究分担者：古庄 憲浩（九州大学・大学院医学研究院・准教授）

研究分担者：内藤 真理子（名古屋大学・大学院医学系研究科・准教授） H25-H27

研究分担者：大中 佳三（九州大学・大学院医学研究院・講師）

研究分担者：喜多 義邦（敦賀市立看護大学・看護学部・准教授） H22-H25,H27

研究分担者：栗木 清典（静岡県立大学・食品栄養科学部・准教授） H27

研究分担者：玉腰 暁子（北海道大学・大学院医学研究科・教授）

研究分担者：江口 英孝（埼玉医科大学・医学部・准教授）

研究分担者：久保 充明（国立研究開発法人理化学研究所・統合生命医科学研究センター・副センター長）

研究分担者・連携研究者：浜島 信之（名古屋大学・大学院医学系研究科・教授） H22-H24 分担, H25-27 連携

研究分担者：永田 知里（岐阜大学・大学院医学系研究科・教授）

研究分担者：樋野 興夫（順天堂大学・医学部・教授）

研究分担者：田原 栄俊（広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・教授）

研究分担者：相村 春彦（浜松医科大学・医学部・教授）

研究分担者：津金 昌一郎（国立研究開発法人国立がん研究センター・がん予防・検診研究センター・センター長）

研究分担者：中枋 昌弘（名古屋大学・医学部附属病院・病院助教） H27

研究分担者：高山 哲治（徳島大学・大学院医歯薬学研究部・教授）

研究分担者：赤座 英之（東京大学・大学院情報学環・特任教授）

研究分担者：高橋 悟（日本大学・医学部・主任教授）

研究分担者：塚本 泰司（札幌医科大学・医学部・教授） H22-H24

研究分担者：内藤 誠二（九州大学・大学院医学研究院・教授） H22-H26

研究分担者：舛森 直哉（札幌医科大学・医学部・教授） H25-H27

研究分担者：横溝 晃（九州大学・大学院医学研究院・准教授） H27

研究分担者：並木 幹夫（金沢大学・医学系・教授）

研究分担者：藤本 清秀（奈良県立医科大学・医学部・教授）

【研究組織】

研究分担者：藤岡 知昭（岩手医科大学・医学部・教授） H22-H25
研究分担者：堀江 重郎（順天堂大学・大学院医学系研究科・教授）
研究分担者：森 満（札幌医科大学・医学部・教授）
研究分担者：森脇 久隆（岐阜大学・大学院医学系研究科・教授） H22-H25
研究分担者：清水 雅仁（岐阜大学・大学院医学系研究科・教授） H26-H27
連携研究者：伊藤 秀美（愛知県がんセンター研究所・疫学・予防部・室長）
連携研究者：細野 覚代（愛知県がんセンター研究所・疫学・予防部・主任研究員）
連携研究者：岩崎 基（独立行政法人国立がん研究センター・がん予防・検診研究センター・室長） H22-H25
連携研究者：永瀬 浩喜（千葉県がんセンター研究所・がん遺伝創薬研究室・研究所長） H26-H27
連携研究者：新津 洋司郎（札幌医科大学・医学部・分子標的探索講座・特任教授） H22-H25
連携研究者：西寿 裕樹（札幌医科大学・医学部・分子標的探索講座・特任助教） H22-H25
連携研究者：古野 純典（九州大学・大学院医学研究院・教授） H22-H24
連携研究者：橋本 修二（藤田保健衛生大学・医学部・衛生学講座・教授）

【がん疫学・予防支援活動 HTLV-I 分野】

研究分担者：神奈木 真理（東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授）
研究分担者：石田 高司（名古屋市立大学・大学院医学研究科・准教授）
研究分担者：松岡 雅雄（京都大学・ウイルス研究所・教授）
研究分担者：山岡 昇司（東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授）
研究分担者：田中 勇悦（琉球大学・大学院医学研究科・教授）
研究分担者：渡邊 俊樹（東京大学・大学院新領域創成科学研究科・教授）
研究分担者：安井 寛（東京大学・医科学研究所・特任准教授） H26-H27
研究分担者：土屋 永寿（神奈川県立がんセンター・臨床研究所・特任研究員） H22
連携研究者：山口 一成（熊本大学・発生医学研究所・幹細胞誘導分野・特別研究員） H22-H25

【臨床診断研究支援活動】

研究分担者：醍醐 弥太郎（東京大学・医科学研究所・特任教授）
研究分担者：高橋 隆（名古屋大学・大学院医学系研究科・教授）
研究分担者・連携研究者：宮城 洋平（地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立がんセンター・臨床研究所・がん分子病態学部・部長） H22 連携, H23-H27 分担
連携研究者：高野 淳（東京大学・医科学研究所・特任講師） H27
連携研究者：寺本 晃治（滋賀医科大学・医学部・特任講師） H27
連携研究者：松田 浩一（東京大学・大学院新領域創成科学研究科・教授）
連携研究者：土屋 永寿（湯沢町保健医療センター・特任研究員） H23-H27
連携研究者：田中 祐吉（神奈川県立こども医療センター・臨床研究所・所長）
連携研究者：青木 一郎（横浜市立大学・大学院医学研究科・教授）
連携研究者：長村 義之（国際福祉大学三田病院・病理診断センター・センター長） H22
連携研究者：中村 直哉（東海大学・医学部・教授） H23-H27

【研究組織】

連携研究者：鈴木 登（聖マリアンナ医科大学・医学部・教授）
連携研究者：田尻 道彦（神奈川県立循環器呼吸器病センター・呼吸器外科・部長） H23-H27
連携研究者：川崎 隆（新潟県立がんセンター新潟病院・病理部・部長） H23-H27
連携研究者：横瀬 智之（神奈川県立がんセンター・病理診断科・部長） H25-H27
連携研究者：柳澤 聖（名古屋大学・大学院医学系研究科・講師） H27
連携研究者：平川 晃弘（名古屋大学・医学部附属病院先端医療・臨床研究支援センター・講師） H27
連携研究者：中枋 昌弘（名古屋大学・医学部附属病院・助教） H26-H27
連携研究者：飯島 祥彦（名古屋大学・大学院医学系研究科・特任准教授） H27
連携研究者：前佛 均（東京大学・医科学研究所・助教） H22-H23

【化学療法基盤支援活動】

研究分担者：清宮 啓之（公益財団法人がん研究会・がん化学療法センター・分子生物治療研究部・部長）
研究分担者：上原 至雅（岩手医科大学・薬学部・教授）
研究分担者：吉田 稔（国立研究開発法人理化学研究所・吉田化学遺伝学研究室・主任研究員）
研究分担者：井本 正哉（慶應義塾大学・理工学部・教授）
研究分担者：深澤 秀輔（国立感染症研究所・真菌部・室長）
研究分担者・連携研究者：掛谷 秀昭（京都大学・大学院薬学研究科・教授） H22, H26-H27 分担、H23-H25 連携
研究分担者：旦 慎吾（公益財団法人がん研究会・がん化学療法センター・分子薬理部・副部長）
研究分担者・連携研究者：富田 章弘（公益財団法人がん研究会・がん化学療法センター・ゲノム研究部・部長） H22-H23 分担, H24-H27 連携
研究分担者：川田 学（公益財団法人微生物化学研究会・微生物化学研究所・沼津支所・支所長）
研究分担者：長田 裕之（国立研究開発法人理化学研究所・環境資源科学研究センター・副センター長）
研究分担者：松浦 正明（帝京大学・大学院公衆衛生学研究科・教授）
研究分担者：水上 民夫（長浜バイオ大学・バイオサイエンス学部・教授）
研究分担者：馬島 哲夫（公益財団法人がん研究会・がん化学療法センター・分子生物治療研究部・主任研究員） H24-H27
研究分担者・連携研究者：牛嶋 大（公益財団法人がん研究会・ゲノムセンター・研究員） H26 連携, H27 分担
研究分担者・連携研究者：矢守 隆夫（独立行政法人医薬品医療機器総合機構・審査センター・審査センター長） H22-H24 分担, H25-27 連携

【ゲノム・エピゲノム解析支援活動】

研究分担者：時野 隆至（札幌医科大学・医学部・教授） H25-H27
研究分担者：鈴木 拓（札幌医科大学・医学部・教授） H25-H27
研究分担者：篠村 恭久（札幌医科大学・医学部・教授） H26
研究分担者：能正 勝彦（札幌医科大学・医学部・講師） H27
連携研究者：佐々木 泰史（札幌医科大学・医学部フロンティア医学研究所・准教授） H25-H27

【研究組織】

連携研究者：井戸川 雅史（札幌医科大学・医学部フロンティア医学研究所・講師）H25-H27

連携研究者：丸山 玲緒（札幌医科大学・医学部・分子生物学講座・准教授）H25-H27

連携研究者：甲斐 正広（札幌医科大学・医学部・分子生物学講座・講師）H25-H27

科学研究費補助金
交付決定額

【交付決定額（配分額）】

（金額単位：円）

年 度	直接経費	間接経費	合 計
平成22年度	860,000,000	258,000,000	1,118,000,000
平成23年度	860,000,000	258,000,000	1,118,000,000
平成24年度	890,300,000	267,090,000	1,157,390,000
平成25年度	919,800,000	275,940,000	1,195,740,000
平成26年度	868,610,000	258,000,000	1,126,610,000
平成27年度	760,950,000	228,285,000	989,235,000
総 計	5,159,660,000	1,545,315,000	6,704,975,000

研 究 成 果 研 究 分 担 者 紹 介

※研究分担者の所属・職名はすべて 2016 年 3 月現在

総括支援活動

【研究支援成果】



総括支援活動

班長 / 研究分担者 中村 卓郎

(公益財団法人がん研究会 がん研究所)

総括支援活動では、科研費により支援される個々のがん研究者が、国際的競争力を保持しながら、より効率的な研究推進を行うため、研究者間の情報交換や人的交流を促進し、成果の積極的発信の推進を支援した。さらに、次代を担う若手研究者の育成に力を注いだ。具体的には、以下の項目を設定して活動を行った。

1. 公開シンポジウム開催
2. 国際交流活動
3. 若手支援活動
4. 青少年に対する啓発活動
5. 広報活動

この活動を推進する目的で、総括支援班には、企画・国際交流・若手支援・青少年市民公開講座・広報の各委員会を設置し、個々の活動を効率良く運営した。各委員会を統括する委員長は、次の通り。

企画委員長：宮園浩平（東京大学）

国際交流委員長：石川冬木（京都大学）

若手支援委員長：稲澤譲治（東京医科歯科大学、平成22～26年度）、広田亨（がん研究会、平成27年度）

青少年市民公開講座実行委員長：石川冬木（京都大学）

広報委員長：中村卓郎（がん研究会）

以下に、個々の活動内容を年度毎にまとめて報告する。

1. 公開シンポジウム

企画委員会が、毎年度テーマを決定し、選ばれたテーマに相応しい研究者の講演を軸に据えたシンポジウムを開催した。また、招待講演に加えて、平成24年度からは若手研究者のポスター発表の場も設けた。

平成22年度公開シンポジウム 平成23年2月8～9日 学術総合センター（東京）

参加者：230名 テーマ：ATLミニワークショップ、若手研究者Cutting edge、がん研究最近のトピック

平成23年度第1回公開シンポジウム 平成23年8月9日 千里ライフサイエンスセンター（大阪）

【研究支援成果】

参加者：278名 テーマ：がんの蛍光生体イメージング

平成23年度第2回公開シンポジウム 平成24年1月30～31日 学術総合センター（東京）

参加者：256名 テーマ：がん研究の最先端、若手研究者Cutting edge、がんの基礎研究からTRへ

平成24年度第1回公開シンポジウム 平成24年8月8日 学術総合センター（東京）

参加者：230名 テーマ：若手シンポジウム

平成24年度第2回公開シンポジウム 平成25年1月29～30日 学術総合センター（東京）

参加者：213名 テーマ：炎症とがん、若手研究者Cutting edge、がん研究の最先端

平成25年度第1回公開シンポジウム 平成25年8月22日 学術総合センター（東京）

参加者：191名 テーマ：若手シンポジウム、特別講演2題

平成25年度第2回公開シンポジウム 平成26年1月30～31日 学術総合センター（東京）

参加者：373名 テーマ：がん幹細胞、若手研究者Cutting edge、Tumor heterogeneity

平成26年度第1回公開シンポジウム 平成26年8月21日 学術総合センター（東京）

参加者：329名 テーマ：ゲノム編集によるノックアウト、エクソソーム

平成26年度第2回公開シンポジウム 平成27年1月27～28日 学術総合センター（東京）

参加者：320名 テーマ：細胞運命制御、ゲノム普遍的制御、修飾シグナル病、発がんスパイラル、システムがん、癌幹細胞、がん微小環境、若手ワークショップ

平成27年度第1回公開シンポジウム 平成27年9月9日 学術総合センター（東京）

参加者：261名 テーマ：がん研究最近の話題

平成27年度第2回公開シンポジウム 平成28年2月8～9日 学術総合センター（東京）

参加者：276名 テーマ：上皮管腔形成、若手研究者 Cutting edge、がん研究最前線、特別講演1題



平成26年度 文部科学省 新学術領域研究
がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動
公開シンポジウム

1月27日(火)・28日(水)
 一橋講堂 学術総合センター2F
 東京都千代田区一ツ橋2-1-2

企画：がん支援企画委員会
<http://mos-jp.com/shien/201501/>

1月27日(火) 1月28日(水)

開会挨拶	ミニシンポジウム 1	ミニシンポジウム 2	ミニシンポジウム 3	若手シンポジウム	ポスター発表	ミニシンポジウム 4	閉会挨拶
18:00	18:00	18:00	18:00	18:00	18:00	18:00	18:00
18:05	18:05	18:05	18:05	18:05	18:05	18:05	18:05
18:10	18:10	18:10	18:10	18:10	18:10	18:10	18:10
18:15	18:15	18:15	18:15	18:15	18:15	18:15	18:15
18:20	18:20	18:20	18:20	18:20	18:20	18:20	18:20
18:25	18:25	18:25	18:25	18:25	18:25	18:25	18:25
18:30	18:30	18:30	18:30	18:30	18:30	18:30	18:30
18:35	18:35	18:35	18:35	18:35	18:35	18:35	18:35
18:40	18:40	18:40	18:40	18:40	18:40	18:40	18:40
18:45	18:45	18:45	18:45	18:45	18:45	18:45	18:45
18:50	18:50	18:50	18:50	18:50	18:50	18:50	18:50
18:55	18:55	18:55	18:55	18:55	18:55	18:55	18:55
19:00	19:00	19:00	19:00	19:00	19:00	19:00	19:00
19:05	19:05	19:05	19:05	19:05	19:05	19:05	19:05
19:10	19:10	19:10	19:10	19:10	19:10	19:10	19:10
19:15	19:15	19:15	19:15	19:15	19:15	19:15	19:15
19:20	19:20	19:20	19:20	19:20	19:20	19:20	19:20
19:25	19:25	19:25	19:25	19:25	19:25	19:25	19:25
19:30	19:30	19:30	19:30	19:30	19:30	19:30	19:30
19:35	19:35	19:35	19:35	19:35	19:35	19:35	19:35
19:40	19:40	19:40	19:40	19:40	19:40	19:40	19:40
19:45	19:45	19:45	19:45	19:45	19:45	19:45	19:45
19:50	19:50	19:50	19:50	19:50	19:50	19:50	19:50
19:55	19:55	19:55	19:55	19:55	19:55	19:55	19:55
20:00	20:00	20:00	20:00	20:00	20:00	20:00	20:00

■お問い合わせ先
 新学術領域研究
 がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動
 研究代表者 今井浩三
 代表事務局：東京大学 医科学研究所 附属施設 放射線・ワクチンセンター 〒108-8639 東京都港区白金4-6-1
 TEL: 03-6409-2424 FAX: 03-6409-2427 E-mail: 2gsar@hems.u-tokyo.ac.jp 事務局担当 渡部 じゅん
<http://ganshien.umin.jp>

【研究支援成果】

2. 国際交流支援活動

国際交流支援活動は、二国間ワークショップの開催と研究者の海外派遣の二つの支援事業から成る。

1) 二国間ワークショップ

フランス、ドイツ、韓国、中国との間で二国間ワークショップを開催した。原則として、日本・相手国で交互開催とした。毎回テーマを決め、参加者は公募制でテーマに相応しい研究を行っている研究者を中心に参加を決定した。

平成 22 年度日韓がんワークショップ 平成 22 年 12 月 21～22 日 仁川（韓国）

日本側参加者 11 名 テーマ：がん微小環境と乳がん研究の進展

平成 23 年度日独がんワークショップ 平成 23 年 9 月 18～20 日 広島

日本側参加者 13 名 テーマ：マイクロ RNA とがん幹細胞

平成 23 年度日仏がんワークショップ 平成 23 年 11 月 22～25 日 モンペリエ（フランス）

日本側参加者 24 名 テーマ：がんゲノム・エピゲノム

平成 23 年度日韓がんワークショップ 平成 23 年 12 月 9～10 日 札幌

日本側参加者 14 名 テーマ：炎症と免疫の作用

平成 23 年度日中がんワークショップ 平成 23 年 12 月 21～23 日 上海（中国）

日本側参加者 8 名 テーマ：癌と炎症

平成 24 年度日仏がんワークショップ 平成 24 年 11 月 29～12 月 1 日 鳴門

日本側参加者 26 名 テーマ：DNA 複製・修復と癌

平成 24 年度日韓がんワークショップ 平成 24 年 11 月 30～12 月 1 日 釜山（韓国）

日本側参加者 10 名 テーマ：肝がん

平成 25 年度日仏がんワークショップ 平成 25 年 11 月 20～23 日 トゥールーズ（フランス）

日本側参加者 23 名 テーマ：ゲノム・エピゲノムと腫瘍増殖

平成 25 年度日韓がんワークショップ 平成 25 年 11 月 29～12 月 1 日 岐阜

日本側参加者 17 名 テーマ：前立腺癌・癌転移の研究の発展

平成 26 年度日独がんワークショップ 平成 26 年 11 月 14～16 日 ベルリン（ドイツ）

日本側参加者 10 名 テーマ：がんゲノム、がん幹細胞、免疫と炎症、細胞内シグナル

平成 26 年度日仏がんワークショップ 平成 26 年 11 月 19～21 日 京都

日本側参加者 17 名 テーマ：白血病、複製・修復と細胞回転、がんのシグナリング、がん
とクロマチン・エピジェネティクス、がん感染症、

平成 26 年度日韓がんワークショップ 平成 26 年 11 月 28～29 日 済州島（韓国）

日本側参加者 14 名：テーマ：婦人科がん、新規診断技術・マーカー

平成 27 年度日韓がんワークショップ 平成 27 年 11 月 30～12 月 1 日 東京

日本側参加者 27 名 テーマ：がん予防・診断・治療の新規標的～20 年にわたる日韓共同研究を通じて～

【研究支援成果】



平成 25 年度日仏がんワークショップの開催地トゥールーズ



平成 27 年度日韓がんワークショップ

2) 研究者海外派遣

若手研究者を主な対象として、海外で開催される国際学会への参加や、共同研究打合せを目的とした短期の海外派遣を支援した。

平成 22 年度 派遣者数：4 名 派遣先：米国 3、中国 1

平成 23 年度 派遣者数：4 名 派遣先：米国 2、オランダ 1、韓国 1

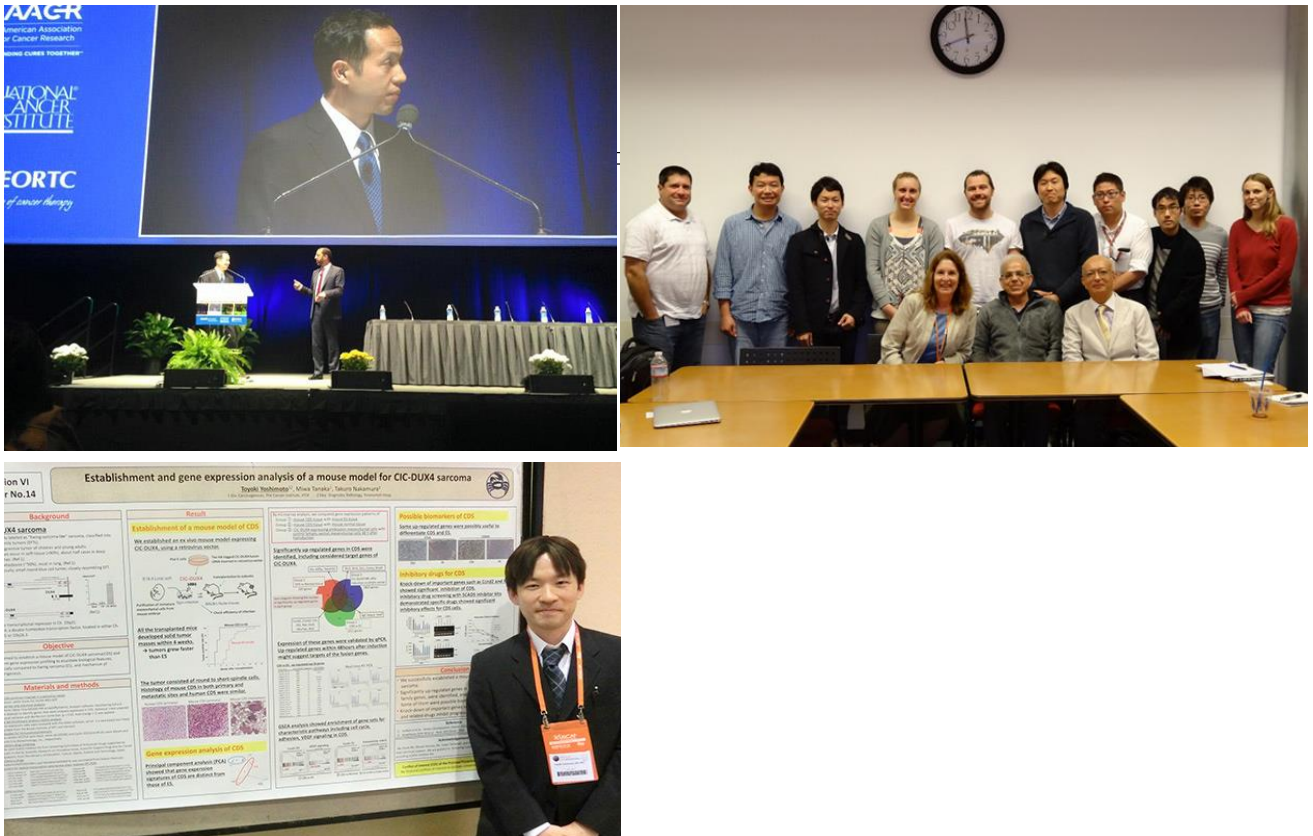
平成 24 年度 派遣者数：5 名 派遣先：米国 4、中国 1

平成 25 年度 派遣者数：8 名 派遣先：米国 6、オーストラリア 1、英国 1

平成 26 年度 派遣者数：10 名 派遣先：米国 8、プエルトリコ 1、マレーシア 1

平成 27 年度 派遣者数：21 名 派遣先：米国 20、ドイツ 1

【研究支援成果】



派遣研究者の活動風景

3. 若手支援活動

若手支援活動は、毎年度夏に開催する「がん若手ワークショップ」と、若手研究者に対する共同研究支援から成る。

1) がん若手ワークショップ

がん若手ワークショップは、がん特定領域研究当時からの企画を引き継ぎ、科研費の若手研究の研究代表者や、科研費で支援される研究者の研究室に所属する大学院生・ポスドク等が参加した。長野県茅野市蓼科で3泊4日の日程で開催される期間内に、全員が発表をするとともに、座長や質疑応答も若手が主体となって運営した。研究内容に関する議論は勿論のこと、若手同士の意見交換・人脈形成の場として有意義に活用される機会を提供した。また、このワークショップが契機となって立ち上がる共同研究の中から、優れた内容の課題に対しては、本支援活動からサポートを行った。

平成 22 年度 平成 22 年 9 月 1～4 日 アートランドホテル蓼科 参加者 72 名（口演 32、ポスター40）特別講演 4 演題

平成 23 年度 平成 23 年 8 月 31～9 月 3 日 アートランドホテル蓼科 参加者 83 名（口演 41、ポスター42）特別講演 2 演題、がん研究基礎セミナー 2 演題

平成 24 年度 平成 24 年 9 月 5～8 日 蓼科グランドホテル 参加者 78 名（口演 33、ポスター45）特別講演 4 演題、がん研究基礎セミナー 1 演題

平成 25 年度 平成 25 年 9 月 4～7 日 蓼科グランドホテル 参加者 95 名（口演 33、ポス

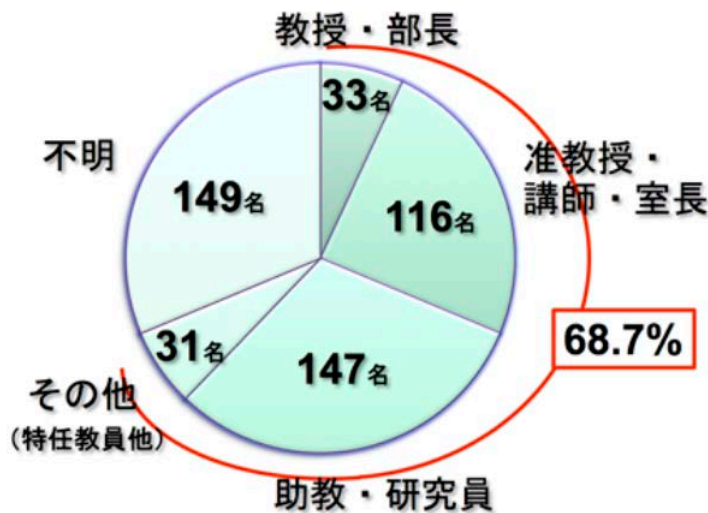
【研究支援成果】

ター62) 特別講演 4 演題、がん研究基礎セミナー 1 演題
 平成 26 年度 平成 26 年 9 月 3～6 日 蓼科グランドホテル 参加者 82 名 (口演 33、ポスター49) 特別講演 4 演題、がん研究基礎セミナー 1 演題
 平成 27 年度 平成 27 年 9 月 2～5 日 蓼科グランドホテル 参加者 77 名 (口演 37、ポスター40) 特別講演 4 演題、がん研究基礎セミナー 1 演題



がん若手ワークショップの開催風景

第1-5回 がん若手WS (がん特 H12-16)参加者の
 現在の活動状況(実質参加者総数 476人)



過去の若手ワークショップ参加者の活動状況。多くの参加者が第一線の研究者として活躍している。

【研究支援成果】

2) 若手研究者共同研究支援

若手研究者間の共同研究の企画募集を行い、公募課題を若手支援委員会において審査して、優秀課題が年度毎に選ばれた。

平成 22 年度 7 課題、平成 23 年度 6 課題、平成 24 年度 6 課題、平成 25 年度 6 課題、平成 26 年度 8 課題、平成 27 年度 7 課題

4. 青少年に対する啓発活動

次世代のがん研究を担う高校生を主たる対象者として、最先端のがん研究の成果を分かりやすく発信し、がん研究の意義を理解してもらう目的で、公開講座を各年度に日本各地の地方都市で現地オーガナイザーの協力を得て開催した。参加した高校生にがんのがん研究に対する興味をもってもらうだけでなく、高校の先生方にも関心と理解を頂けるよう心がけた。

平成 22 年度 平成 22 年 10 月 9 日 開催地：秋田大学（秋田市） 参加者 252 名 テーマ：「がん」を知って大切な人を守ろう

平成 23 年度 平成 23 年 9 月 17 日 開催地：福島県立医科大学（福島市） 参加者 230 名
テーマ：いま知っておきたい「がん」のこと

平成 24 年度 平成 24 年 11 月 17 日 開催地：金沢歌劇座（金沢市） 参加者 270 名
テーマ：がん研究の現在・未来

平成 25 年度 平成 25 年 10 月 19 日 開催地：九州大学（福岡市） 参加者 343 名
テーマ：がん研究の最前線

平成 26 年度 平成 27 年 2 月 21 日 開催地：岩手医科大学（盛岡市） 参加者 80 名
テーマ：高校生がんセミナー

平成 27 年度 平成 28 年 2 月 27 日 開催地：北海道大学（札幌市） 参加者 197 名
テーマ：高校生のためのがんセミナー



平成 25 年度福岡市での開催風景

【研究支援成果】

2011年度文部科学省科学研究費補助金新学術領域研究
「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動」青少年・市民公開講座

今、高校生のキミへ!

いま知っておきたい「がん」のこと

講演と質疑応答
若人たちのためのがん研究入門
石川冬木
乳がんについて
高校生が知っておきたいこと
大竹徹
子宮頸がんとウイルス感染について
西山浩
タバコと肺がんについて知ろう
石田卓
低線量被ばくと発がん
宮崎真

日時 平成23年 9月17日(土)
午後1時30分～4時30分

会場 福島県立医科大学講堂

入場料 高校生対象 無料
一般の方も事前予約に入場ください

主催 文部科学省科学研究費補助金新学術領域研究「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動」青少年・市民公開講座実施委員会
共催 福島県立医科大学

～純度の高い がん教育～
高校生のためのがんセミナー

2016年 2月27日(土)
14:30～14時開場 17時終了

定員 260名
要事前予約
一斉・親子での参加OK!

会場 北海道大学 医学部学友会館 フラテ大ホール
札幌市北区北15条西7丁目
南15条北12条交差点から徒歩10分

14:30 セミナー開催のご挨拶 北海道大学大学院医学研究科長 菅原正典

【がんの基礎を学ぼう!】

14:35～

- 発がんの仕組みを研究する
中村 卓哉 先生 (公益財団法人がん研究協会がん研究所 発がん研究部)
- 感染症が引き起こすがん
高山 昌樹 先生 (東京大学大学院医学系研究科 微生物学講座)
- がんの遺伝子診断:がんの個性を知ろう!
西原 広史 先生 (北海道大学大学院医学研究科 探索病理学講座)

休憩 (15:50～16:10)

【がんの臨床を知ろう!】

16:10～

- がん治療の革命:免疫力でがんを消す時代が到来した
坂崎 俊康 先生 (札幌医科大学医学部 病理学第一講座)
- 白血球を治そう!
鎌本 謙世 先生 (北海道大学大学院医学研究科 血液内科学分野)
- がん治療:がん細胞に起こることは人間社会にも起こる
磯野 真央 先生 (徳島大学大学院医学部 腫瘍学講座)

お申込みお問合せ 参加ご希望の方は、郵便番号・住所(氏名)・年齢・性別も電話番号・学校名・学年(学生の場合のみ)を明記の上、下記FAX又はメールアドレスでお申し込みください。

FAX 011-614-3943 メール seminar@doshin-sc.co.jp
締め切り 2月13日 お問い合わせ TEL011-614-3944 (高校生のためのがんセミナー事務局)

開催ポスターは、参加高校生の協力を得て作成した。

5. 広報活動

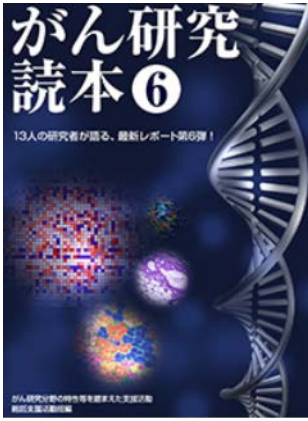
がん支援活動のホームページ (<http://ganshien.umin.jp/index.html>) を作成・運営して、がん研究ネットワークの活動について広報した。この活動は、研究者に対する各種公募情報や支援受け付け等の広報支援活動と、一般社会に向けたがん研究を紹介する広報活動を含む。研究者向け活動には、ホームページに加えてメール通信も活用した。

一般社会向けの広報としては、我が国におけるがん研究の現状・成果を紹介し、国民に対して研究内容の十分な理解を得てもらい、科学に対する興味・関心を向上させること、がんの基礎研究から得られた成果が、未来のがんの診断・治療に役立てられるまでの道筋をわかりやすく理解してもらえらることを目的として、研究紹介記事を作成して掲載した。平成 23 年度から 27 年度までに、67 名のがん研究者の研究成果や進捗状況を記事にした。また、この記事を基に「がん研究読本①～⑥」を編集・作成し、ネット出版した。さらに、この研究紹介のエッセンスと、個々の研究を支える本支援活動の内容を紹介する目的で、「がん研究マップ」を作成し、スーパーサイエンス校を中心とする全国の高等学校に配布した。

<図書> (計 6 件)

がん研究読本①～⑥ がん研究の特性等を踏まえた支援活動編 (2015～2016)

【研究支援成果】



がん研究読本⑥表紙



がん幹細胞の自己複製はどのような分子で誘導されるのか——

腫瘍周辺の血管領域を解明して、がん幹細胞の分子標的薬剤の開発を行う。

そして、ニッチの破綻と、がん幹細胞の細胞死の誘導で、がんを根治する治療の開発をめざす。

がん研究紹介の1例（大阪大学 高倉教授篇）

【研究支援成果】

がん研究マップ

わが国の死亡原因の1位を占めるがん。がんの正体をつきとめ、効果的な予防法とよりよい診断法・治療法を実現するための研究が、国をあげて行われています。このマップでは、最先端の研究者がどのようなテーマに取り組んでいるのかを紹介します。

発生・進展メカニズム

- p53の多様な機能** (多様性大学 医学部)
- ゲノムエピゲノム** (慶応義塾大学 医学部)
- 乳がん肺がんバイオマーカー** (慶応義塾大学 医学部)
- 胃がんバイオマーカー** (慶応義塾大学 医学部)
- 細胞パネル** (慶応義塾大学 医学部)
- スバコン解析** (慶応義塾大学 医学部)
- 核酸医薬** (慶応義塾大学 医学部)
- 分子標的治療** (慶応義塾大学 医学部)
- 骨転移モデル** (慶応義塾大学 医学部)
- DNA損傷** (慶応義塾大学 医学部)
- 成人T細胞白血病(ATL)の免疫療法** (慶応義塾大学 医学部)
- 血管領域** (慶応義塾大学 医学部)
- 過剰鉄発がんモデル** (慶応義塾大学 医学部)
- 放射線とがん** (慶応義塾大学 医学部)
- 乳がん感受性** (慶応義塾大学 医学部)
- アスベストと中皮腫** (慶応義塾大学 医学部)
- ヒロリ菌** (慶応義塾大学 医学部)

先進的な診断・治療

予防

がん研究が切り拓くがん治療の未来

がん支援活動について

「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動」は、文部科学省の科学研究費を受けているがん研究者が研究を進めやすくするために、以下の支援活動を行っています。

- 化学療法基盤支援活動**
国立がん研究センター がん医療支援センター
- 臨床診断研究支援活動**
国立がん研究センター がん医療支援センター
- 個別レベルでのがん研究支援活動**
国立がん研究センター がん医療支援センター
- がん疫学・予防支援活動 HTLV-1 分野**
国立がん研究センター がん医療支援センター
- がん疫学・予防支援活動**
国立がん研究センター がん医療支援センター
- ゲノム・エピゲノム解析支援活動**
国立がん研究センター がん医療支援センター

がん研究マップ

個体レベルでのがん研究支援活動

【研究支援成果】



個体レベルでのがん研究支援活動

班長 / 研究分担者 山村 研一

(熊本大学 生命資源研究・支援センター)

【研究成果】

研究支援の目的

種々の生命現象は、本来個体レベルで生じる現象であることから、生命科学の研究の推進において遺伝子改変マウスは非常に重要な役割を果たしている。しかし、遺伝子改変マウス関連の技術においては、高度な修練と技術を必要とすることも多いため、それが可能な施設で集中的に行うことが望まれる。そこで、遺伝子改変マウスを用いて生命科学を推進するため、作製技術のみならずその周辺技術についても包含し、トータルな総合支援を行うことを目的とした。具体的には、遺伝子改変マウスの作製、微生物学的モニタリング、遺伝学的モニタリング、凍結保存・クリーニング、病理形態学的支援、ワークショップ開催を行った。また、本支援で作製された遺伝子改変マウスの積極的な活用を促進するため、熊本大学生命資源研究・支援センターや理研バイオリソースセンターなど公的機関へのバンク化を進めた。

研究支援の成果

1. 遺伝子改変マウス作製

遺伝子導入マウスと遺伝子破壊マウスの作製においては、ベクター作製、受精卵への遺伝子導入、ES細胞へのエレクトロポレーション、ES細胞の選別、キメラマウス作製、F1作製、FLPあるいはCreによるアレル変換等、細かいステップがある。近年の研究者の要望は、これらのステップのうち一つのステップだけの依頼も多くなり、要望が多岐にわたりこととなっている。また、遺伝子導入マウスと遺伝子破壊マウスの明確な仕分が、以下のような理由で困難となっている。すなわち、①遺伝子改変マウス作製は時間がかかり複数年度にまたがることが多いこと、②依頼内容が各ステップごと、例えば相同組換えベクター作製、ES細胞を用いた相同組換え、キメラ作製というステップごとの支援依頼が多くなり、多様化していること、④既知の遺伝子座にノックインして遺伝子導入マウスを作製するという依頼もあること、⑤CRISPR/Cas9法の登場等で、導入マウスと破壊マウスを明確に区別して件数を算出することが困難となったこと、⑥ベクターやES細胞の供与、その他相同組換えやCRISPR/Cas9法等の相談が頻繁に来るようになったことである。そこで、遺伝子導入マウスでは「Tg用コンストラクト作製」「Tg作製」「TALENによる作製」「ESによるTg作製」に分け、遺伝子破壊マウスでは、「相同組換えベクター作製」「エレクトロポレーション」「相同組換えESの単離」「キメラ作製」「F1作製」「FLPあるいはCreによるアレル変換」「ESでのアレル変換」「CRISPR/Cas9による作製」「その他：ES細胞・ベクター分用等」に分け、それぞれのステップを、ポイントで換算し、毎年の進捗状況の把握を行った。その結果、ステップごとの件数と系統数への換算数は、平成22年度90件、31系統、平成23年

【研究支援成果】

度 119 件、52 系統、平成 24 年度 143 件、61 系統、平成 25 年度 162 件、74 系、平成 26 年度 203 件、161 系統、平成 27 年度 120 件、72 系統となった。したがって、総合計は 826 件となり、系統数に換算すると 463 系統、年平均は 77 系統に匹敵する遺伝子改変マウスの作製を行ったこととなる。当初の目標は、遺伝子改変マウスが年間 40 件、遺伝子破壊マウスが 30 件の合計 70 件であり、その目標を上回ることができた。

上記の支援を通して、ルーチンの遺伝子改変マウス作製のみならず、新規マウス系統由来の ES 細胞の樹立とそれを用いた解析、特殊な系統のマウス由来の ES 細胞を用いた解析、iPS 細胞を用いたキメラマウス作製、CRISPR/Cas9 法を用いたノックアウトマウス作製等、先端的なマウスの作製支援も行ない、生命科学研究領域の発展に貢献した。

なお、支援班で作製された変異マウスは、原則として論文発表と同時に、公共のリソースセンターに寄託すること、ただし、論文発表に時間がかかる事が見込まれる場合には、2 年を目処に寄託を行うこととした。また、譲渡依頼があった場合には、分与条件を決めた後、マウスの提供を行うことを決めた。さらに、ES 細胞相同組換え体を海外のリソースから入手した場合でも、マウスが作製できたときは日本国内の公共リソースセンターに寄託してもよいとの許諾を得ることができた。また、変異マウス作製作業をはじめめる前に、領域間での情報交換を行い、標的遺伝子の重複がないようにした。

2. 微生物学的モニタリング

動物実験室において、微生物汚染が起これると、信用できるデータが得られなくなるとともに、マウスは時に死亡する。したがって、微生物統御は重要な課題である。微生物学的モニタリングを実施し、適宜生殖学技術を用いてクリーニングする方法が、微生物の撲滅に効果的である。したがって、本支援では、微生物学的モニタリングとマウスのクリーニングを一体化して支援を行った。微生物学的モニタリングにおける実施項目は、①血清を用いた抗体検査：エクトロメリアウイルス、マウス肝炎ウイルス、センダイウイルス (HVJ)、マウスアデノウイルス、肺マイコプラズマ、ティザー菌、ネズミコリネ菌、ネズミチフス菌、②動物を用いた検査（動物検査を依頼する場合）：培養検査（腸粘膜肥厚症菌、緑膿菌、ネズミチフス菌、肺パスツレラ、肺マイコプラズマ、寄生虫検査（スピロヌクレウス、ジアルジア、ギョウ虫）、③腫瘍細胞株などの病原体検査（培養・PCR）：マウス肝炎ウイルス、マイコプラズマ、である。平成 22 年度 1,845 検体、平成 23 年度 400 検体、平成 24 年度 385 検体、平成 25 年度 770 検体、平成 26 年度 427 検体、平成 27 年度 201 検体を実施した。したがって、総合計は 4,028 件となり、年平均 671 検体となった。当初の目標は、年間 200 系統で 400 検体であり、その目標を上回ることができた。

上記の支援を通して、各研究機関では、日和見病原体や消化管内原虫汚染が散見されるものの、実験に大きな影響を及ぼす重度な感染症の発生は認められず、高い微生物環境下で精度の高い動物実験が行われていることが確認できた。

3. 遺伝学的モニタリング

近年多数の遺伝子改変マウスが作製されているが、交配途中に他の系統が混じる事故が多数報告されている。一方、交配途中でしばしば元の変異を見逃す事態も生じている。系統や遺伝子変異により表現型は異なるので、オリジナルの遺伝子変異とその系統を維持することは極めて重要である。このため、その背景となる系統のモニタリング及び変異遺伝子のモニ

【研究支援成果】

タリングの2項目を実施することとした。系統のモニタリングは、第1番染色体上のD1Mit21, D1Mit416, D1Mit36、第2番染色体上のD2Mit61、第3番染色体上のD3Mit54、第4番染色体上のD4Mit53, D4Mit33、第5番染色体上のD5Mit18、第6番染色体上のD6Mit15、第7番染色体上のD7Mit77、第8番染色体上のD8Mit50, D8Mit88、第9番染色体上のD9Mit22, D9Mit9, D9Mit51、第11番染色体上のD11Mit03、第17番染色体上のD17Mit16を用いた。系統のモニタリングについては、平成22年度151検体、平成23年度160検体、平成24年度1,600検体、平成25年度1,770検体、平成26年度1,370検体、平成27年度1,240検体、合計6,300検体で実施した。変異遺伝子のモニタリングは、平成22年度667検体、平成23年度1,004検体、平成24年度680検体、平成25年度818検体、平成26年度1,362検体、平成27年度447検体、合計4,978検体であった。合計としては、平成22年度818検体、平成23年度1,173検体、平成24年度2,280検体、平成25年度2,588検体、平成26年度2,732検体、平成27年度1,687検体、総合計では11,278検体で、年平均1,880検体を実施したことになる。当初の目標は、年間1000検体分であり、その目標を上回ることができた。

上記の支援の結果、表現型解析においてオリジナルの系統と変異を維持することの重要性を再認識してもらうことができた。

4. 凍結保存・供給・クリーニング

本支援で作製された遺伝子改変マウスは、貴重な研究資源となる。このため、依頼した研究者のみならず、希望があれば他の研究者にも供与することが望ましい。そこで、遺伝子改変マウスの凍結胚及び精子を保存し、供給体制を構築することとした。胚の場合はVitrification法、精子の場合は中濁法を用いて凍結保存を実施した。また、微生物学的モニタリングと連携し、汚染マウスのクリーニングも実施した。凍結保存については、平成22年度10系統、平成23年度42系統、平成24年度33系統、平成25年度30系統、平成26年度27系統、平成27年度36系統を実施した。また、クリーニングについては、平成22年度1系統、平成23年度8系統、平成24年度17系統、平成25年度20系統、平成26年度23系統、平成27年度14系統を実施した。合計としては、平成22年度11系統、平成23年度50系統、平成24年度50系統、平成25年度50系統、平成26年度50系統、平成27年度50系統検体、総合計では262系統で、年平均43.7検体を実施したことになる。当初の目標は、年間50系統であり、初年度こそ本支援がまだ浸透しておらず、要望が少なかったが、その後は目標通りの支援を行うことができた。

上記の支援を通して、貴重な遺伝子改変マウスを、東日本大震災のような大災害により失われる危険性から防ぐことができるとともに、災害時にマウスバンクで保存している凍結胚から産子を作製し、研究者に迅速に供給することにより、研究の継続を図ることができた。また、クリーニングにより、それぞれの実験動物施設でマウスの適正な飼育管理が可能となり、信頼性のある多くの実験データが得られるようになった。

5. 病理形態学研究支援

遺伝子改変マウスの表現型解析は、遺伝子機能の解析や疾患モデルとしての有用性の検討のため、極めて重要である。しかし、モデルマウスに生じた病変の解析には病理医の専門の知識が不可欠である。そこで、マウスおよびラットの解剖、ヘマトキシリン・エオジン染色

【研究支援成果】

による通常の病理標本の作製、複数の免疫染色、電子顕微鏡による解析、in situ hybridization（プローブの作成も含む）、レーザーマイクロダイセクション法を用いて病理形態学支援を行った。平成 22 年度 17 件、平成 23 年度 25 件、平成 24 年度 28 件、平成 25 年度 26 件、平成 26 年度 31 件、平成 27 年度 29 件の合計 156 件、年間平均 26 件を実施した。当初目標は年間 20 件であり、その目標を上回ることができた。

上記の支援を通して、ヒトとは異なる点も多い実験動物の形態学的診断を行い、重要な所見を見逃すことなく、研究の進展に貢献した。また、肥満による肝がん発生の増加は、腸内細菌によるデオキシコロール酸の産生を介するものであることを明らかにすることができた。

6. ワークショップ開催

個体レベルでのがん研究・生命科学研究に関するワークショップを開催し、研究の推進を支援することを目的として毎年ワークショップを開催した。平成 22 年度「個体レベルのがん研究の魅力：培養細胞と臨床研究をつなぐマトリクス」と題し、培養細胞と臨床研究をつなぐマトリクスに焦点を当てた（参加者 104 名）。平成 23 年度「個体レベルのがん研究のパラダイム—動物発がんモデルと分子機構の解明—」と題し、動物発がんモデルと分子機構の解明を中心に据えた（参加者 103 名）。平成 24 年度「個体レベルのがん研究による相乗効果」と題し、学際的インタラクションが創造へと繋がる研究を狙った（参加者 109 名）。平成 25 年度「個体レベルからみた炎症とがん —がん発生・進展における個体内相互作用—」と題し、がん発生・進展における個体内相互作用に焦点を絞った（参加者 100 名）。平成 26 年度「個体レベルでのがん研究の新展開」と題し、がんの発生におけるエピゲノムの変化、がん幹細胞の特徴に焦点を当てた（参加者 88 名）。平成 27 年度「動物モデル研究の新たな可能性」と題し、ゲノム編集やバイオイメージング技術の紹介など、次期支援活動につながる研究を紹介した（参加者 91 名）。



【研究支援成果】

研究支援の意義

1. 遺伝子改変マウス作製

(1) 遺伝子改変マウスの経験のない研究者に対しての支援により、より高レベルの研究を展開できるようになり、個々の研究の質の向上を図ることができた。

(2) 現在までに作製した Cre や Dre のノックインマウスは、様々なコンディショナルノックアウトマウスへの応用が可能で、幅広い研究に利用され、高い意義を持つ。

(3) TALEN や CRISPR/Cas9 等の人工ヌクレアーゼを用いたゲノム編集により、迅速にノックアウトマウスが作製できることが示されたので、生命科学研究の進展が加速される。

(4) この支援により作製された遺伝子改変マウス系統が寄託され、それらを供給することにより、生命科学研究全般の推進に役立つことが期待される。

2. 微生物モニタリング

本支援活動における微生物モニタリングは、わが国の実験動物の微生物学的な品質向上および啓発活動の一つでもある。本活動により、各研究者が行っている動物実験の精度の高さを保証できると考えられる。また、実験動物の微生物学的品質向上により、実験動物を感染症という苦痛から解放できることも意味し、動物福祉にも貢献した。

3. 遺伝モニタリング

遺伝的モニタリングは、遺伝背景を検査することにより系統の品質を保証するものである。遺伝子改変マウスの登場で、その重要性が増し、間違った結論に到達する可能性を低くすることができ、意義が高い。

4. 凍結保存・クリーニング

遺伝子改変マウスの胚や精子を凍結保存しておけば、他の研究者への供与がいつでも可能であり、また、自然災害によるマウスリソースの喪失を防止できる利点があり、他の研究分野へも大きな波及効果がある。

5. 病理形態学支援

病理形態学的な解析の特徴は、効率的に全身の病態を俯瞰できる所にある。しかし、評価者には病理形態学的診断の経験が必要であり、本支援班で構成しているメンバーを揃えたところはなく、広く生命科学研究、ことに近年急速な発展を示している再生医学研究領域等における質の向上に貢献した。

6. ワークショップ

ワークショップでは、異分野の研究者との交流の場を設け、本支援班が大きな波及効果を上げるよう努力を重ねている。

今後の展開・計画等

質の高い研究を推進するには、研究者だけではなく、支援体制を充実させ、研究者自身がやる必要のない実験を、代行することが必要である。我が国は、この「後方支援」という観点が欠落している。幸い平成28年度より、平成28年度文科省新学術領域研究学術研究支援基盤形成【先端モデル動物支援プラットフォーム】が開始され、支援が引き継がれることになった。その一方で、大学等の研究機関でも、独自に支援活動が続けられている。しかし、大学への運営費交付金が削減される中、支援活動は今後縮小し、その結果として研究自体が

【研究支援成果】

先細りとなることが危惧される。これを避けるため、研究支援だけでなく、研究リソースの開発に関わる科学研究費補助金等を開始することが望まれる。

【研究分担者紹介】



個体レベルでのがん研究支援活動

研究分担者 山村 研一

(熊本大学 生命資源研究 支援センター)

【研究支援の背景】

生命科学の分野において、技術革新は時に大きなブレークスルーをもたらす。したがって、新規技術の開発は非常に重要である。新たに開発された技術を用いた研究は、新たな知見を生むが、その技術はどこでもできるものではなく、専門家に頼る必要がある。生命科学研究を加速するには、ルーチン化した技術のみならず先端の技術支援は不可欠で、支援集団が担うことが必須となっている。このような背景で、個体レベルの支援活動が開始された。

【目的】

個体レベルでの遺伝子破壊を行う上で、どの部位を破壊すればよいのか等に関する知識の提供、ベクター作製の際の注意点、遺伝子導入マウス作製、ES細胞の樹立、培養、相同組換え、キメラ作製、genotyping等の、種々の支援を、研究者の要望に応じて提供することを目的とした。

【成果】

新規マウス系統由来のES細胞の樹立とそれを用いた解析、特殊な系統のマウス由来のES細胞を用いた解析、iPS細胞を用いたキメラマウス作製、CRISPR/Cas9法を用いたノックアウトマウス作製等、多数の遺伝子改変マウスの作製支援を行ない、生命科学研究領域の発展に貢献した。



個体レベルでのがん研究支援活動

研究分担者 八尾 良司

(公益財団法人がん研究会 がん研究所 細胞生物部)

【研究支援の背景】

本研究分担者は、これまでに多くの遺伝子改変マウスを作製し、それらの解析を行なってきた。特に、がんモデルマウスでは、複数のがん関連遺伝子の複合変異マウスに加えて、様々なdeletor/indicatorマウスを用いてがんの発生・進展機構の解明や治療標的分子の検証を行ってきた。さらに、作製された遺伝子改変マウスから培養細胞や3次元組織培養を樹立し、*in vitro*での細胞生物学的、生化学的な解析を行なっている。

【目的】

本支援活動では、研究分担者の経験を活かして、依頼者の要望に応じた様々な遺伝子改変マウスを作製、提供することを目的とした。当初は、がん研究を対象とした支援を行なってきたが、その後生命科学領域全般に拡大した。また、単純な遺伝子改変マウスを提供することに加えて、多段階の操作を行うことにより、依頼者の研究目的に応じた最適な遺伝子改変マウスの作製も含まれる。

【成果等】

本支援活動では、相同組み換えによるノックアウトマウス、コンディショナルノックアウトマウスに加えて、点変異導入、ノックインなど様々な遺伝子改変マウスを作成し、依頼者に提供することができた。また、必要と判断された場合には、作成された遺伝子改変マウスから培養細胞を樹立し、これらはマウス個体とともに、提供した。

【研究分担者紹介】



個体レベルでのがん研究支援活動

研究分担者 高野 洋志

(公益財団法人がん研究会 がん研究所 細胞生物部)

1983年のがん研細胞生物部でノックアウトマウスの作製に携わって以来、ジーンターゲティング法により数多くの遺伝子改変マウスを作製し、がん関連遺伝子の機能解析を行ってきた。本研究支援の目的は、これまでに培ってきたノウハウを生かして、遺伝子改変マウスを用いたがん研究を希望する研究者に対して、遺伝子改変マウスの作製支援を行うことである。支援活動として、ジーンターゲティング法により作製された遺伝子改変 ES 細胞を用いて、22 遺伝子 52 系統の遺伝子改変マウスの作製を行った。Knockout mouse project (KOMP)で作製された ES 細胞を用いた場合でも 81%と高率に germline transmission が確認された (KOMP の公表データでは 50~60%)。また、FLP マウスや Cre マウスとの交配により、コンディショナルアレルやノックアウトアレルをもつマウスを作製するなど、研究者の要望に添った支援活動を行った。



個体レベルでのがん研究支援活動

研究分担者 荒木 喜美

(熊本大学 生命資源研究・支援センター)

近年のゲノム解析技術の目覚ましい発展により、遺伝子配列情報については容易に手に入り、また、その機能についても予測できるようになってきた。しかし、生体内で実際どう機能しているのかは、その遺伝子を操作した生物がどのような変化を起こすのかという実験を行わなければ分からない。マウスは哺乳類の実験動物として最も良く利用されており、特に、マウスにおける胚操作技術や遺伝子操作技術の発展は目覚ましく、ゲノム機能を生体内において解析するためには、今や遺伝子改変マウスはなくてはならない存在である。

遺伝子改変マウス作製のための技術の発展は目覚ましいとはいえ、一般の研究者誰もが自由に使いこなせる技術では無い。また、受託作製を行なう会社も存在するが、そこを利用するには、費用もかかる上に、まず、自分自身が「どのような遺伝子操作を行ってどのようなマウスを作製すべきか」を明確に分かっていないといけない。この支援活動では、「このようなマウスを作製するにはどうしたら良いか」という漠然とした希望の段階からでも相談を受け付け、依頼書の希望に応じたマウス作製を行ってきた。特に、部位特異的組換えを用いた遺伝子置換システム、特殊な系統からの ES 細胞株樹立、最近爆発的に普及したゲノム編集技術など、最新技術を駆使し、効率よく目的通りの遺伝子操作を行うことに加え、依頼者の希望以上に有効利用できる遺伝子改変マウス作製を目指し、支援活動を行った。

今後、ゲノム編集技術がさらに普及し効率や利便性が向上することで、多数の遺伝子の同時改変も可能となり、病態をより正確に反映するモデルもできると期待され、支援活動の重要性もましていくと考えている。

【研究分担者紹介】



個体レベルでのがん研究支援活動「微生物モニタリング」

研究分担者 高倉 彰

(公益財団法人実験動物中央研究所 ICLAS モニタリングセンター)

「研究支援の背景」

生命科学研究においても遺伝子改変マウスは非常に重要な役割を果たしている。しかし、遺伝子改変マウス関連の技術においては、高度な修練を必要とすることも多いため、遺伝子改変マウスに関連する種々の支援を集中的に行う。

「目的」

がん研究における動物実験の精度の高さを保証するため、微生物モニタリングに関する支援を行う。

「成果」

平成 22 年度～平成 27 年度に延べ、298 機関、4,035 検体の微生物検査をがん研究者から受入れた。その結果、各研究機関では、日和見病原体や消化管内原虫汚染が散見されるものの、実験に大きな影響を及ぼす重度な感染症の発生は認められず、高い微生物環境下で精度の高い動物実験が行われていることが確認できた。



遺伝的モニタリング支援活動

研究分担者 加藤 秀樹

(浜松医科大学 動物実験施設)

背景と目的

実験動物の代表であるマウスは、長年、系統（近交系）が持つ遺伝的特性（免疫応答、発がん感受性など）に焦点が当てられた。1980 年代以降はトランスジェニック、ノックアウトと言った遺伝子操作マウスが出現し、医学・生物学研究の進展に大きく貢献すると共に実験動物学にも大きなインパクトを与えた。一方、遺伝子マッピングにより生体の様々な物質が遺伝子としてとらえられるようになり、また、近年では遺伝背景（ジェネティックバックグラウンド≒系統）と同義と考えられるエピジェネティクスにも注目が集まっている。こうした状況にあって、遺伝背景の検査および個々の変異遺伝子の検査は実験結果の信頼性を確保するため一層重要になっている。遺伝的モニタリングは、系統の遺伝背景（ジェネティックバックグラウンド≒系統）を調べることで、すなわち、C57BL/6 や DBA/2、C3H/He といった近交系を遺伝的に保障するための方法である一方、遺伝的に操作され、改変された変異遺伝子を保証する目的でも実施されるのである。

成果

本支援活動における対象系統は、主に我々が開発したミュータントマウスを始め、熊本大学 CARD に寄託されているマウス系統であり、年度平均 67 系統（平均 160 頭）について 10 種類のマイクロサテライトマーカー検査を、また、年度平均 10 変異遺伝子（平均延べ 906 遺伝子）の検査を行った。支援活動を行った期間中、遺伝的コンタミネーションなどは見られず、検査結果は良好な結果であった。

【研究分担者紹介】



個体レベルでのがん研究支援活動

研究分担者 中潟 直己

(熊本大学 生命資源研究・支援センター)

生命科学研究においても遺伝子改変マウスは非常に重要な役割を果たしている。しかし、遺伝子改変マウス関連の技術においては、高度な修練を必要とすることも多いため、遺伝子改変マウスに関連する種々の支援を集中的に行うことが望まれる。そこで、本研究支援活動では、遺伝子改変マウスの胚と精子の凍結あるいはクリーニングを行った（50件/年）。

以下の通り、初年度（平成22年度）を除き（予算が決定したのが遅く、年度途中から開始したため、10系統にとどまった）、すべて目標の年間50系統の凍結あるいはクリーニングを達成した。

平成22年：A（9）件、B（1）件

平成23年：A（44）件、B（6）件

平成24年：A（34）件、B（16）件

平成25年：A（27）件、B（23）件

平成26年：A（27）件、B（23）件

平成27年：A（36）件、B（14）件

合計：A（177）件、B（83）件（A+Bの合計260件）

* A：遺伝子改変マウスの胚と精子の凍結件数、B：クリーニング件数



病理形態解析支援活動

研究分担者 豊國 伸哉

(名古屋大学 大学院医学系研究科)

病理学はすべての医学部の創設時から存在し、未知の病気の原因を明らかにする講座です。大正時代には東京大学の山極勝三郎教授がコールドタールをウサギの耳に反復塗布することにより世界で初めて皮膚がんを人工的につくったのは有名な話です。がん細胞は顕微鏡で観察すると、正常の細胞に似たところがある一方、核や細胞自体は大きくなりしかも変形し、細胞集団の立体構造も大きく崩れて、周囲結合織や血管のなかへ無目的に広がっていくようになります。現在、ヒトにおけるがんの最終診断はすべて、病理学を専門とする医師が顕微鏡でおこなっており、正常細胞への類似性により詳細に分類され、治療の基盤データとなっています。

化合物の投与や遺伝子改変による動物モデルは、がんの発生機序やその治療法・予防法を考えるうえでとても貴重なデータを提供してくれます。私たちは、全国のがん研究者が作り出すさまざまな動物モデルにおいて、病理標本作製とその形態学的診断を支援活動として提供しており、ヒト疾患への類似性などの報告をおこなっています。このような共同研究を通じて、日本からの新たな科学的知見の発信に貢献しています。

本分担者は、過剰鉄が発がんに密接に関係があることを示してきました。最近では、白石綿による中皮腫発がんにも鉄過剰が主要病態であることが明らかにし、フェントン反応を開始すると考えられる触媒性2価鉄を可視化する方法の開発に関わってきました。

【研究分担者紹介】



病理形態支援班

研究分担者 二口 充

(名古屋市立大学 大学院医学研究科)

【研究支援の背景】

がんなどの疾病の進展には、病変の進展先進部に相当する微小環境が重要な役割を果たしている。がんが増殖する微小環境を病理組織学的に解析すると、がん細胞だけではなく間質細胞も混在している。したがってがん細胞自身の変化のみならず、間質細胞も病変の進展に重要な役割を果たしていると考えられる。

【研究支援の目的】

本支援では病変の進展メカニズムの解析を支援する目的で、特定の因子を発現する細胞を同定することを目的とする。免疫染色を使用することで、微小環境において発現上昇していた因子を発現する細胞を同定する。さらに、半定量的に画像解析を実施できるように画像も提供した。

【研究支援の成果など】

肉眼的に観察された脾臓の腫大の原因が、**T-cell type** のリンパ腫であることを同定した。またマウスの顎下に肉眼的に観察された結節性病変が、顎下腺由来の腫瘍ではなく、舌由来の扁平上皮癌の転移であることを同定した。さらにマウス肺に肉眼的に観察された結節性病変が、白色の結節性病変は肝臓がんの、黄白色の結節性病変はリンパ腫の肺転移であったことを明らかにした。一方、虚血性腸炎の再灌流障害には、**HIF1 α** を分泌する特定のマクロファージが腸管上皮を破壊することも明らかにした。



個体レベルでのがん研究支援活動

研究分担者 今井田 克己

(香川大学 医学部)

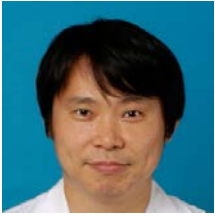
個体レベルでのがん研究支援活動で、特に病理形態学的研究支援を担当し、発がんモデル動物や各種ノックアウトマウスなど遺伝子改変動物（ラットやマウス）に発生する病変、特に腫瘍性病変の病理形態学的解析を行うことにより、発生した病変の病理学的な診断を行っています。

これまで、動物発がんモデルを用いた研究や医薬品など化学物質の毒性評価に関する研究を行ってきましたので、多くの動物に発生する病変を病理形態学的に検討してきました。特に私は肺発がんの研究を行ってきたこともあり、この経験を活かして、肺の腫瘍性病変に関しての研究支援を行っています。

動物に発生する病変には、ヒトの病変とは形態学的に類似するものも多くありますが、中にはそれぞれの動物固有の病変が発生することがあり、実験動物の病変の診断には注意が必要です。現在、次々と新しい遺伝子改変動物が作られています。その動物に発生した病変が遺伝子改変操作に伴って発生したものなのか、あるいはそれとは別の機序で発生したものであるか、そもそも発生した病変が何であるかを確定する必要があります。病変の確定診断を付けることは、ヒトの病理診断と同様です。

動物発がんモデルで発がん物質を投与することにより発生する病変、自然発生する病変、更にはヒトの細胞株をマウスに皮下移植して評価する場合等、様々なケースがありますが、ラットやマウスなどの齧歯類以外の動物に発生する病変についても、適切な病理形態学的な検討を行っており、この研究支援活動を通して新たな研究の方向性のヒントが生まれることを期待しています。

【研究分担者紹介】



病理形態支援活動

研究分担者 神田 浩明

(公益財団法人がん研究会 がん研究所 病理部)

研究支援の背景

現在、生物学の研究は非常に進歩しています。その中で細胞株などを使って見いだされた発見が、実際の体の中で本当に起こっているのか調べることは重要です。体の中で起こっている変化をその姿から見つけることは経験が必要なので、専門家と共同で行う必要があります。この活動でそのお手伝いをしています。

目的

私は自分の研究としてネズミ(マウス、ラット)に誘発した肝がんを調べてきました。この活動においては肝がんだけでなく、他のがんや免疫疾患あるいは代謝疾患の解析も行っています。さらに、ネズミだけでなく、メダカなどにできた腫瘍、異常も解析対象として活動を行っています。

成果

肝がんの原因としてかつてはウイルスがその主な原因でしたが、予防法が発達し、現在では肥満がウイルスに匹敵するほど重要な原因となっています。この活動の支援の成果の一つとして、肥満患者が肝がんを発生する原因の一つとして、腸内細菌叢の変化が大きな役割を果たしていることが明らかになりました。この論文はその後多数の研究者によって引用され、研究が発展し、将来肝がんの予防につながることを期待されています。また、胃がんの原因であるヘリコバクターという細菌の発がんメカニズムを調べる研究や、クルクミンという物質ががんの治療に役立つか検証する実験のお手伝いも行っており成果を発表しました。



病理形態支援活動

研究分担者 渋谷 淳

(東京農工大学 大学院農学研究院)

研究分担者は、実験動物の自然発生病変に関する病理組織診断のみならず、発がんや各種の臓器障害に関して、その予測系の開発も含めて、免疫染色や各種分子解析を含んだ実験病理学的なアプローチによる研究に長年にわたり従事してきた。その様な研究背景の元に、病理形態支援活動として、各種のトランスジェニックマウスに誘発された種々の病変について、病理組織学的解析を通じての病態解明に関する支援を実施してきた。また、支援に当たり、マウスの解剖と組織サンプリングの指導も行ってきた。この活動を通じて、concanavalin A 投与により肝炎を誘発させた Balb/c マウスおよび Apolipoprotein (Apo) A-II^{-/-}マウスにおける病理学的解析の形態学的評価を支援し、ApoA-II^{-/-}マウスは活性化 CD4⁺T 細胞の働きとともに肝臓における炎症細胞浸潤を抑えることで、肝炎を軽減することを見出している(Yamashita et al., 2011)。また、Schnurri (Shn)-2 は大型の zinc finger 含有蛋白であり、細胞増殖やリンパ球の分化に寄与することが知られているが、Shn-2^{-/-}マウスに多発した腫瘍の病理学的解析による形態学的評価を支援し、このマウスは CD3 陽性リンパ腫を自然発生することを明らかにした(Yamashita et al., 2012)。更に、自己免疫疾患にかかわる AIRE 遺伝子導入 Tg マウスにおける全身諸臓器の病理組織学的解析を支援し、このマウスは多発性筋炎誘発モデルになり得ることを明らかにした (Matsumoto et al., 論文投稿中)。

【研究分担者紹介】



個体レベルでのがん研究支援活動

研究分担者 鰐淵 英機

(大阪市立大学 大学院医学研究科)

我々の研究室は病理学を基盤にして、分子生物学的手法を駆使してがんの研究に取り組んでいる。今回は個体レベルでのがん研究支援活動に参画する機会を得て、様々な分野のがん研究者に病理診断支援を提供させていただいた。これまでに支援先としては8施設、15の研究課題に対して多岐にわたる支援活動を行ってきた。主な支援活動内容としては、短期毒性試験、実験動物の解剖（ラット、マウス）、標本の作製、病理診断（肝臓、肺、消化管、膀胱など）などであった。また、支援内容に伴う解剖や標本作成の手技や手順、診断の基本的知識や染色方法等についての指導に積極的に取り組んだ。平成22年度「個体レベルでのがん研究支援活動」ワークショップを開催したことにより、様々な分野の研究者に専門的な知識を提供・共有することができた。これらの支援活動により、支援を受けた研究者らが円滑に研究を進むことに貢献できただけでなく、我々も新しい視点を得ることができた。さらに、日本毒性病理学会、発がん病理研究会などで、本研究支援班の活動を広告し、がん研究における個体レベルでの病理組織学的解析の重要性を若手がん研究者に広めた。今後は、引き続き病理診断支援が必要な研究者に対して積極的にサポートしていくと共に、ワークショップや研究会を通じて、病理学的解析に関する専門知識の普及に貢献したい。



病理形態支援活動

研究分担者 山田 泰広

(京都大学 iPS 細胞研究所)

ゲノム編集技術の進歩により、様々な遺伝子改変マウスの作製が容易となった。遺伝子改変マウスは、がんをはじめとする病態研究において、非常に強力な研究ツールとなっている。これら遺伝子改変疾患モデルマウスにおいて、個体レベルでの病態の評価には、高度の専門性を要する病理形態学的解析が必須である。本支援活動では、遺伝子改変マウスの作製のみならず、その病理形態解析を介して、がん研究支援を行うことを目的とした。特に、ES細胞やiPS細胞などの多能性幹細胞においてゲノム編集技術を応用し、時期特異的、部位特異的な遺伝子破壊および遺伝子誘導が可能なマウス作製の支援を行った。作製したマウスに対して、胎仔期および成体での組織学的解析を行い、その形態変化を同定した。さらに免疫組織学的検討により、形態変化とタンパク発現変化の関連を検討した。遺伝子破壊／誘導によりもたらされた組織形態変化については、病理専門医としての経験に基づき、がんをはじめとする各種ヒト疾患との関連性を評価することで、研究者の支援活動を行った。平成26年2月5～6日には「個体レベルでのがん研究の新展開～細胞の可塑性と発がん～」と題した「個体レベルでのがん研究支援活動」ワークショップの代表世話人を務めた。病理形態学的解析を応用した個体レベルでのがん研究に関する情報交換を促進させるとともに、国内外の有名研究者の特別講演を企画し、当該領域の最先端の研究動向を紹介する場を提供した。

がん疫学・予防支援活動

【研究支援成果】



がん疫学・予防支援活動

班長 / 研究分担者 田中 英夫

(愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部)

1. 目的

「がん疫学・予防支援活動班」は、がんなどの生活習慣病の予防・克服に向けた研究の支援を推進することが活動の目的である。そこで、生体試料等を用いた外部の研究を支援するため、全国 12 の府県において、一般健常人を対象とした 10 万人規模の大規模ゲノムコホート（日本多施設共同コホート（J-MICC））研究を立ち上げ、研究支援インフラとして整備を行った。また同時に、がんなどの生活習慣病の個別化予防に向けたリスク予測法の確立のための遺伝子環境相互作用の分析を可能にするインフラとして、生活習慣等のいわゆる疫学情報を十分に対象者から把握した。そして、がん罹患や死因把握などの追跡調査を対象者全員に対して継続的に行う。また、リクルートから約 5～7 年後に再び対象者に採血および調査票による情報把握を実施する第 2 次調査を行い、これらによる総合的、多目的な研究支援機能を保持するコホートを構築し、実際に支援に用いられる体制を整備することとした。

その他のコホート研究支援活動以外の支援活動としては、コホート活動の基盤を支えるための、生体試料の安全な長期保存法の開発、コホート活動全般に渡る社会的・倫理的諸問題の検討、日系ブラジル移民と国内の日本人のがん比較疫学研究試資料を用いた支援、2 型糖尿病の分子疫学、テロメア長測定支援、アスベスト曝露作業員集団の観察研究による中皮腫早期診断マーカーの開発、aberrant crypt foci をバイオマーカーとした大腸癌予防介入試験支援、非環式レチノイドによる肝臓再発予防の介入試験の支援などを活動目的とした。

2. 成果

- (1) がん疫学・予防支援活動班に属する研究分担者が所属する 12 の大学・研究施設において、統一のプロトコールにより一般健常人を対象に研究参加者を募集し、累計で約 101,000 名の調査を終了、研究支援のための生体試料（1 人 14cc の採血による）および生活習慣等のデータを蓄積した（J-MICC 研究）。生体試料（血清、血漿、DNA）は、大規模災害に備えて、分散保管する体制を取った。
- (2) J-MICC 研究参加者のうち 14,558 名については GWAS 用のタイピングを実施し、生活習慣情報と連結してがん等の生活習慣病の関連 SNP 同定研究を行う際の研究支

【研究支援成果】

援データセットを構築した。

- (3) 日本国内の後続のゲノムコホート研究が、将来のコホートデータの統合解析に参加し、同研究活動がオールジャパン体制を取れるようにするため J-MICC 調査票の導入を支援し、ロジカルチェックプログラムの提供を図った。この活動により、山形県コホート（山形大学）約 2 万人、鶴岡メタボロームコホート（慶應大学）約 1 万 5 千人が、J-MICC 研究と同じプロトコールでの研究参加者のリクルートを完了した。また、2014~15 年に、この 2 つのコホートから合計 2,500 人について GWAS 解析を行い、上記の 1 万 4 千人の GWAS 解析における validation 用データセットを別途構築した。
- (4) J-MICC 研究活動のがん罹患追跡調査により、4,252 人のがん罹患者を把握した。多い順に胃 645 人、大腸 580 人、乳房 563 人、肺 502 人、前立腺 392 人となった（2015 年 6 月時点）。また、住民票照会および死亡者の人口動態死亡情報による死因確認調査により、2,726 人の死亡者とその死因を把握した（2015 年 6 月時点）。これらの追跡データは、がんなどの疾患の発症や重篤度に関連する遺伝的要因および遺伝子環境交互作用を分析する際のデータ源となり得るものである。
- (5) 以上のような生体試料やデータを使った研究支援が、公平かつ効果的に国内で実施されることを企図して、J-MICC 研究組織内に「共同研究促進委員会」を 2012 年度に設置した。同委員会において、がん研究ネットワーク等の外部からの研究支援依頼計画書を元に、これに協力できる J-MICC 側の研究候補サイトを選定し、斡旋する役割を持たせた。この手続きを通して、4 研究グループに必要な生体試料、データを提供し、その成果として研究支援先より 7 編の英文論文が出版された。
- (6) 上記の共同研究促進委員会とは別に、J-MICC 研究の参加サイトが自施設でリクルートした研究参加者の生体試料を用いて独自に研究支援を行う場合もあった。そして、その研究支援は、コホート研究の多目的性を生かし、がんに限らず、広く慢性疾患に対象を拡大して行った。がん以外の疾患の発症に関連する遺伝子型の同定として、日本人の慢性関節リウマチ（Okada et al. Nat Gent. 2012）、日本人の十二指腸潰瘍（Matsuda et al. Nat Genet. 2012）、日本人の高尿酸血症（Nakayama A. et al. Sci Rep. 2014）、2 型糖尿病（Mahajan A. et al. Diabetes 2014）、血中グリコヘモグロビン濃度（Chen P. et al. Diabetes 2014）、および高血圧に関する DNA メチル化の重要性（Kato N. et al. Nat Genet. 2015）の研究支援に貢献した。
- (7) 研究分担者（高山）らが、病理学的意義を見出した大腸微小前癌病変である aberrant crypt foci(ACF)の生検組織を用いて短期培養やオルガノイド培養を行い、eicosapentaenoic acid1、polyphenon、phospho-sulinda、thymidine phosphorylase inhibitor、tipifarnib などの大腸癌予防候補物質のアポトーシス誘導効果や細胞増殖

【研究支援成果】

抑制効果を明らかにする研究を支援した。

- (8) 新規レチノイド化合物 **peretinoin** による肝発癌予防臨床試験を支援した。この支援により、同剤が初発および初回再発肝癌根治的治療後の再発を抑制し、特に初発時 **Child-Pugh A** かつ腫瘍サイズ **2 cm**未満の症例では、全生存期間も改善することが明らかとなった（清水班員、全国多施設共同試験）
- (9) 大腸がん患者と一般健常人の生体試料等を用いて、大腸がん発症に関しての遺伝子環境交互作用を引き起こす **candidate** を探索する研究を行った。症例対照研究により **ビタミン D** 受容体遺伝子多型と大腸がん発症との間に食事カルシウム摂取量に依存した負の関連が見出された（**Takeshige N, et al. Asian Pac J Cancer Prev 2015**）。また、高血圧に関する国際共同研究に **DNA** 試料を提供した。**GWAS** 解析により血圧に影響する **12** の遺伝子座位を同定し、**DNA** メチル化の重要性を示した（**Kato N, et al. Nat Genet. 2015**）。
- (10) 2012 年 3 月（平成 23 年度末）まで、日本多施設共同コーホート研究（**J-MICC Study**）全体の研究計画、さらに各サイトでの調査実施にあたって生じうる問題点などに対し、研究者とのディスカッションやサイトビジットを通じ、よりよい形で調査が実施できるよう支援した。2012 年 4 月（平成 24 年度）以降は、さらに広い視点から、人を長期に亘り研究対象とするコーホート研究、特にがん・ゲノムを取り扱う研究を中心に、倫理的・法的・社会的課題を整理し、今後のあり方の提言を行ってきた。また、がん支援班広報委員会を通じて、がん支援班内研究者に本支援活動をアナウンスし、支援を行う体制を構築した。
- (11) 順天堂大学に「アスベスト、中皮腫外来」を開設し、2015 年までの外来受診者はのべ **5000** 人を超える。さらに、「中皮腫診断キット」（特許第 **5143018** 号）を開発し、そのキット化にも成功した。

3. 意義

多くの基礎研究者にとって、一般健常人の生体試料を入手することは必ずしも容易ではないが、疾患患者との比較等の目的で必要となる。「がん疫学・予防支援活動」では、大規模ゲノムコホート研究を設立、継続することにより、一般健常人の生体試料、遺伝的多型データ提供による研究支援の体制を整えることができた。とくに生体試料、遺伝的多型データには、疫学者により詳細に調査された生活習慣や病歴、健診データ、がん罹患・死因データなどがリンクされており、遺伝子環境交互作用や、がんの早期診断マーカーの検討にも非常に有用と考えられる。

4. 今後の展開・計画

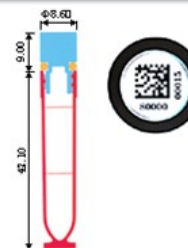
【研究支援成果】

「がん疫学・予防支援活動」

今後もゲノムコホート研究の第二次調査（参加者への2回目の調査）、追跡調査、新規参加者募集、コホート研究間の連携を通じ、研究支援のための生体試料、遺伝的多型データ、疫学データ（とくに疾病罹患データ）の充実を図る。本支援活動では、対象疾患を主にがんとしてきたが、コホート研究を基礎とした生体試料や遺伝子型データの提供は、がん以外の疾患を対象とした研究の支援にも有用であることから、今後は生活習慣病を中心に、幅広い疾患の研究に支援の対象を拡大する。また、これまでの研究支援は個別の照会によるものが中心であったが、既存プロジェクトデータの再解析、早期がん診断マーカーの探索等で、テーマごとの研究課題公募も導入し、「がん疫学・予防支援活動」で整備された基盤を、より広汎な研究に活用していただくことを目標とする。

血液試料の保管

- 血液試料の保管には2Dバーコードチューブを使用
- チューブは1Dバーコード付きラック、アルミケースに入れ、超低温冷凍庫（29台）にて -80°C で保管
- バーコード番号で試料管理



【研究分担者紹介】



田中 英夫 (愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部)

がん疫学・予防支援活動班班長として全体を取りまとめると共に、同班内にある日本多施設共同コホート (J-MICC) 研究の主任研究者 (2010 年～) として、10 万人の一般健常人のコホートインフラの構築 (2015 年完成) に貢献した。また、そのインフラを用いた外部研究支援体制 (共同研究促進委員会の設置、バイオバンクジャパンとの連携など) を整備した。また、国内の他の健常人コホート (山形県コホート、鶴岡メタボロームコホート) と、将来の統合解析を可能とする連携体制を構築した。多くのがん分子疫学研究を支援した。



若井 建志 (名古屋大学 大学院医学系研究科 予防医学分野)

主な研究分野は、がんの疫学、栄養疫学、口腔と全身の関連についての研究。近年はコホート研究 (JACC Study、LEMONADE Study、NISSIN Project) を研究の中心としてきた。2006 年からは中央事務局長として、日本多施設共同コホート (研究を運営し、参加研究グループのベースライン調査、第二次調査、追跡調査の推進、データベースや生体試料の整備に従事した。現在、収集されたデータ・生体試料を、がんの早期診断マーカー検証に活用するための準備を進めている。



三上 春夫 (千葉県がんセンター研究所 がん予防センター)

日本多施設共同コホート (J-MICC) 研究の分担研究者 (2006 年～) として、千葉地区において 8,000 人の研究協力者をリクルートし、10 万人の一般健常人のコホートインフラの構築 (2015 年完成) に貢献した。さらに、がん予防、治療、予後予測に結びつく分子診断技術開発等のがん分子疫学研究を行った。



鈴木 貞夫 (名古屋市立大学 大学院医学研究科 公衆衛生学分野)

公衆衛生の名前で、比較的一般的な疫学研究を行っている。20 代のころに JACC 研究の立ち上げのお手伝いをして以来、コホートに関係しているが、J-MICC 研究を経て、次のコホート研究の実施や運営について、今までに培ったノウハウをもとに、若い研究者たちの研究立ち上げの支援を行っている。

【研究分担者紹介】



三浦 克之 (滋賀医科大学 社会医学講座公衆衛生学部門)

NIPPON DATA 研究をはじめとする循環器疾患を中心とした生活習慣病の予防のための疫学研究を実施しており、厚生労働省 NIPPON DATA 研究班の主任研究者(2010 年～)を務めている。大規模な人間集団を対象とする疫学研究は多大な労力と長い時間を要するもので、日本多施設共同コホート (J-MICC) 研究に参加する高島コホート研究は前任の上島弘嗣教授の時代に開始され、これを引き継ぎ、J-MICC 研究の一調査サイトとしてではあるが 10 万人の一般健常人のコホートインフラの構築に貢献した。



渡邊 能行 (京都府立医科大学 大学院医学研究科 地域保健医療疫学)

生活習慣とがんや循環器疾患の関連性を明らかにすることを目的として昭和の最後の 3 年間にベースライン調査が行われた約 12 万人のコホート研究 (JACC study) の分担研究者として京都府内において約 1 万人のリクルートに参画した。その後継コホート研究とも位置付けられるがんを中心とした生活習慣病発生に対する遺伝子と生活習慣の交互作用を明らかにすることを目的にした約 10 万人のコホート研究 (J-MICC study) の中の京都フィールドにおいて約 6500 人のリクルートを分担した。



有澤 孝吉 (徳島大学 大学院医歯薬学研究部 予防医学分野)

日本多施設共同コホート (J-MICC) 研究徳島地区の責任者として、研究協力者の募集とベースライン調査 (2008～2013 年) を行った。現在、追跡調査および第二次調査 (2013 年～) を実施している。外部研究支援活動としては、防衛医科大学の高尿酸・低尿酸血症に関わる遺伝子多型の研究に試料・資料を提供した。



田中 恵太郎 (佐賀大学 医学部 社会医学講座 予防医学分野)

日本多施設共同コホート (J-MICC) 研究佐賀地区では 40～69 歳の佐賀市民 12,078 名の参加者を得た。平成 22～27 年度の活動として、第二次調査を平成 22 年 11 月から平成 24 年 11 月にかけて実施し、8,454 名 (約 70%) の参加者を得た。この調査では生体試料を収集して、将来の支援活動の基盤を構

【研究分担者紹介】

築した。また、全期間にわたってがん、循環器疾患、糖尿病などの罹患・死亡を継続して把握した。さらに「痛風・高尿酸血症及び尿酸関連疾患の病態解明に関する研究」（防衛医大）、「遺伝子多型情報と DNA メチル化情報を用いた疾患リスク予測モデルの構築」（いわて東北メディカル・メガバンク機構）に対して DNA・臨床情報を提供するなどの支援活動を行った。



嶽崎 俊郎 (鹿児島大学 大学院医歯学総合研究科 国際島嶼医療学講座)

鹿児島の離島および本土フィールドの日本多施設共同コホート (J-MICC) 研究の資料収集を行うとともに、収集した資料を複数の研究に対して提供し、支援に貢献した。鹿児島のあまみ島嶼地域における循環器疾患の背景特性を明らかにし、動脈硬化を有する住民の割合が日本人健常集団に比し、男性で同程度、女性で低いことを報告した。さらに、同地域における動脈硬化と炎症性遺伝子多型や血中ホモステイン値との関連を解析し、報告した。



古庄 憲浩 (九州大学 大学院医学研究院 感染制御医学)

疫学研究として、1970 年代より九州、沖縄県石垣市から始まり、福岡県星野村、長崎県壱岐市、福岡県粕屋町と 4 地区のコホート研究を継続している(18,762 例)。感染症、胃癌、動脈硬化症、糖尿病、脂質異常症のエビデンスを構築し、JMICC 研究に参画した。JMICC 研究に 12,516 例の生体試料等を取得し、科研費取得者に対する支援事業に協力する。



内藤 真理子 (名古屋大学 大学院医学系研究科 予防医学分野)

日本多施設共同コホート (J-MICC) 研究の研究分担者 (2013 年～) として、2 つのコホート地区 (静岡地区、大幸研究: 参加者計 1 万人) の運営管理に従事した。両地区の第二次調査 (2012~2015 年) ならびに追跡調査を実施した。両地区で収集されているデータ・生体試料を用いて、がん分子疫学研究を支援した。中央事務局業務において、主に広報を担当し、ホームページによる情報発信や社会への研究成果還元に貢献した。

【研究分担者紹介】



大中 佳三 (九州大学 大学院医学研究院 老年医学)

福岡市東区在住の地域一般住民（50歳～74歳）12,948名からなるコホート（福岡コホート）を構築し、がん、脳血管疾患、循環器疾患、糖尿病などの生活習慣病の追跡調査を行った。福岡コホートは日本多施設共同コホート（J-MICC）研究に J-MICC 連合として参加し、支援活動をサポートした。また、高血圧や2型糖尿病に関する国際共同研究に DNA 試料を提供し、GWAS 解析およびそのメタ解析により高血圧や2型糖尿病の感受性に関連する東アジア人に特有の遺伝子座位を同定し、報告した。



喜多 義邦 (敦賀市立看護大学 看護学部)

日本多施設共同コホート研究に参加する高島コホート研究の実施責任者として 2006 年の開始当初から従事してきた。本コホートの立ち上げに際し、コホートの追跡および維持に必要な関係機関（県および市等の行政機関、医療機関、健診事業者等）との共同研究契約等を取り交わし、研究の実施・継続環境を整備した。この環境は現在も有効に機能している。現在 4594 名の研究力者を得、第一次ベースライン調査を終了し、現在、第 2 次ベースライン調査を実施しているところである。また、支援活動として東北メガバンクが実施している循環器疾患の遺伝子研究へ試料を提供した。



栗木 清典 (静岡県立大学 食品栄養科学部 公衆衛生学研究室)

2015 年度より、日本多施設共同コホート（J-MICC）研究分担者として参画。2016 年からの第二次調査（追跡 5 年後）で鶴岡メタボロームコホートの replication study への支援を含む独自研究を開始するにあたり、生体試料の収集方法について綿密な（生体試料の受け渡しなど）研究打合せを行って人的交流を深め、また、測定データの解析については専用の解析ソフトを用いた技術講習会を開催いただくことで、相互協力の体制が構築された。これより支援の準備が整った。



玉腰 暁子 (北海道大学 大学院医学研究科 公衆衛生学分野)

1980 年代後半に開始された大規模なコホート研究 JACC Study の代表として取りまとめを行うとと

【研究分担者紹介】

もに、疫学研究の倫理的・法的・社会的側面につき、専門家と討議を重ね、人を対象とした研究を適切に行うための方策を検討している。研究組織の在り方や持続的に研究を行うためのガバナンスや人材育成につき、提言を行った。



江口 英孝 (埼玉医科大学 医学部 ゲノム医学研究センター
トランスレーショナルリサーチ部門)

コホート研究における生体試料の保管方法ならびに分子生物学的解析法について助言を行うとともに、国内の機関と共同して東アジア人に特徴的とされる女性非喫煙者肺腺癌の発症リスクと関連する低酸素誘導性転写因子 *EPAS1* の遺伝子多型を見だし、また、リンチ症候群など遺伝性消化管腫瘍症候群における生殖細胞系列・体細胞変異の同定を行い、将来の遺伝的高リスク群における、発症に関連する生活習慣等の環境因子探索ならびに予防研究への展開の可能性を挙げた。



久保 充明 (理化学研究所 総合生命医科学研究センター)

日本多施設共同コホート (J-MICC) 研究の分担研究者として、J-MICC 研究で収集された一般健康人のゲノム解析を担当した。4,658 名について、生活習慣病と関連する候補遺伝子を選出し、465 か所の一塩基多型 (SNP) を測定した。測定した SNP データを基に、遺伝子・環境相互作用を解析した 26 報の論文成果に貢献した。また、自身がプログラムリーダーを務めるオーダーメイド医療の実現プログラムとの連携を行い、14,625 名について 1 例当たり 90 万か所を超えるゲノムワイド SNP データを共有した。



永田 知里 (岐阜大学 大学院医学系研究科 疫学・予防医学分野)

日本多施設共同コホート (J-MICC) 研究では生体指標研究の担当として、乳がん発症に中心的な役割を果たすエストロゲンの規定要因解明に努めた。研究期間中にカドミウム暴露、尿中アミノ酸プロファイル、尿中メラトニン値、染毛剤使用歴、イソフラボン代謝物の一種であるエクオール産生能、遺伝子多型とエストロゲン値との関連を明らかにし論文化した。また、コホート研究に応用できる小児用食物摂取頻度調査票を開発し、他の研究者の支援に用いた。

【研究分担者紹介】



樋野 興夫 (順天堂大学 医学部 病理・腫瘍学)

癌研で、『化学発癌』、『B型肝炎ウイルスと肝癌』、その後、『遺伝がんの父』といわれる Knudson 博士のもとで『遺伝性癌』を学んだ。2005年の「クボタショック」の直後、日本で初めて「アスベスト・中皮腫外来」を開設し、早期発見・治療を目的とした検診体制の構築を行ってきた。一方で、医療現場と患者の間にある「隙間」を埋める「哲学的なアプローチ」実践、そして「対話の場」として2008年に「がん哲学外来」を開設した。



田原 栄俊 (広島大学 大学院医歯薬保健学研究院 細胞分子生物学研究室)

テロメア長およびテロメア G テール長測定支援、マイクロ RNA の次世代シーケンス解析支援をがん研究者の他加齢疾患領域の研究者に対して行なった。さらに、テロメア G テール長を測定することで、認知症リスク、新血管イベントリスク、がんのリスクを評価できることを明らかにした。また、マイクロ RNA を用いた膵癌などのがん及びアルツハイマー型認知症のバイオマーカー開発と共に、マイクロ RNA および siRNA を用いた核酸医薬の開発を実施し、一部実用化した。



梶村 春彦 (浜松医科大学 医学部 腫瘍病理学)

tissue microarray と kinase FISH、PD-L1 probe などによる FISH 法をひろく応用し、胃がん、肺がんの予後や治療標的に関連する遺伝子領域を同定するとともに、それを診断 kit として実用化できるレベルにまで整備した。また喫煙行動の詳細な scaling を行い、その遺伝的要因を明らかにした。



津金 昌一郎 (国立がん研究センター がん予防・検診研究センター)

サンパウロ在住日系人、非日系人、日本在住日本人の 3 集団より構成される乳がんの症例対照研究の既存データ (約 870 ペア) を用いた共同研究・支援活動の一環として Medical University of South Carolina の Janardan P. Pandey 教授との研究を実施した。サンパウロ在住日系人を対象とした大腸腺腫の断面研究の調査を終え、大腸腺腫・がん 319 症例を含む 1005 人分の疫学情報および生体試料を含む

【研究分担者紹介】

研究用データセットを確定した。またこのうち約 90 人について詳細な 4 日間の食事記録調査情報を含む食物摂取頻度調査票の妥当性研究のデータセットも確保し、広く解析研究を実施している。



中枋 昌弘 (名古屋大学 医学部附属病院
先端医療・臨床研究支援センター)

H27 年から日本多施設共同コホート(J-MICC)研究の中央事務局としてゲノムデータ解析者を担当し、本コホートにおけるゲノムデータ解析のための基盤を整備した。さらに、これまで培ってきた生物情報解析のスキルを活用して、様々ながん関連データの情報解析支援を行った。



高山 哲治 (徳島大学 大学院医歯薬学研究部 消化器内科学)

消化器がんの予防に関する基礎及び臨床研究を積極的に行っている。特に大腸がんの分子生物学な発生機序を解析し、大腸微小病変である **Aberrant crypt foci (ACF)** がヒトにおいても前がん病変であることを明らかにした。ヒト ACF を拡大内視鏡を用いて観察し得ることを報告し、ACF を標的とした大腸がん予防の臨床試験を多数立ち上げ、大腸がんの予防研究を推進している。一方、大腸がん予防薬の基礎研究を積極的に行い、**Glutathione S-transferase- π (GST- π)** を標的とした予防薬、**RAS** を標的とした予防薬などの開発を進めている。



赤座 英之 (東京大学 大学院情報学環 学際情報学府)

がん疫学・予防支援活動班において「前立腺癌の予防介入研究」に関する各研究分担者の取りまとめをした。一連の研究の結果、前立腺癌の介入予防の方法として、大豆イソフラボンの一つダイゼインが腸内で **NATTS** 菌によって代謝されてできるエコール(**equol**)が有力であることを明らかにした。**NATTS** 菌は、本研究の中で見出したものであり、その変換酵素の **DNA** 配列も明らかにしている。エコール非産生者に対して常に血中にエコールを保持できる状況を整備することにより、世界的レベルでの前立腺癌の予防戦略を構築できる可能性を提唱した。

【研究分担者紹介】



高橋 悟 (日本大学 医学部 泌尿器科学系泌尿器科学分野)

平成 5 年より米国メイヨークリニックで前立腺癌における染色体欠失に関する研究に従事し、その後東京大学でエストロゲン受容体とその応答遺伝子の前立腺肥大症・前立腺癌における機能解析を行った。平成 17 年より現職に就任し、前立腺癌におけるアンドロゲン応答機構の解析を行っている。その成果として前立腺癌細胞の全ゲノム解析により、発癌・進行に関与する新規のアンドロゲン受容体標的遺伝子群を同定した。さらに同遺伝子群を特異的に抑制する低分子化合物を合成・開発し、国内ならびに海外へ特許出願中である。これらを活用することで新規診断マーカー及び治療標的の分野での応用を目指している。



舛森 直哉 (札幌医科大学 医学部泌尿器科学講座)

前立腺癌における幹細胞や神経内分泌細胞の役割についての基礎的研究の指導を行ってきた。また、前立腺癌に対するこれまでの成績をまとめてリファレンスを作成するとともに、去勢抵抗性前立腺癌における新規ホルモン製剤や化学療法製剤に関する臨床研究を行い、テストステロンをバイオマーカーとする当科における現時点での治療アルゴリズムを確立した。また、ロボット支援下前立腺摘除術の導入に勢力を注ぎ、現在、術前尿流動態所見と術後長期の下部尿路機能に関する前向き試験を進めている。



横溝 晃 (九州大学 大学院医学研究院 泌尿器科学分野)

前立腺がんの化学予防薬として知られているスタチン、アスピリン、エコールについて、アンドロゲン受容体 (AR) の活性低下に繋がる薬理作用を明らかにした。また、去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) への進展にホルモン治療によって生じる酸化ストレスが転写因子の **Twist-1**、**YB-1** を誘導し、**AR** の転写を促進している機構を明らかにした。さらに、前立腺全摘後の **PSA** 再発のリスク因子の解析、メタボリック症候群の関与、さらに **CRPC** に対するドセタキセル治療の治療予測因子や、有熱性好中球減少症のリスク因子、骨転移を有する泌尿器癌患者の骨関連事象 (**SRE**) の頻度と内容について研究を行い報告してきた。

【研究分担者紹介】



並木 幹夫 (金沢大学 医学系)

前立腺癌の罹患率には明らかな地域差があり、その原因医食事が関与しているといわれている。特に大豆由来イソフラボンが前立腺癌の罹患予防に役立っているという疫学的な調査結果がある。そこで、前立腺癌への罹患だけでなく、ホルモン療法中の再燃予防にもフラボノイドが有効であるという仮説を立てて研究を行っている。そこで様々なフラボノイドをホルモン感受性前立腺癌細胞やホルモン非感受性前立腺癌細胞に添加し、抗腫瘍効果や、遊走能・浸潤能の抑制の有無を確認するとともに、アンドロゲン応答性への影響を明らかにしてきた。



藤本 清秀 (奈良県立医科大学 医学部 泌尿器科学講座)

がん疫学・予防支援活動班の研究分担者として、同班の研究課題のひとつである前立腺がん患者の腸内細菌 (NATTS 菌) のコホート研究を担当した。前立腺疾患 (前立腺がんと前立腺肥大症) 患者における equol 産生能と NATTS 菌保有や daidzein-equol 変換酵素遺伝子の関連を解析し、イソフラボンと equol の上皮間葉移行に与える影響ならびにがん発症に対する予防効果を検証した。また、前立腺がん治療に関する疫学調査と QOL 調査を実施し、奈良・大阪・三重の関連施設から年間約 1000 人の前立腺がん患者のデータ収集を行い、前立腺がん患者の診療実態と患者 QOL のデータバンク構築を支援した。



堀江 重郎 (順天堂大学 大学院医学研究科 泌尿器外科学)

前立腺癌の自然史と進展メカニズムの疫学、分子生物学的解析では、テストステロンに注目し、血清テストステロン値と前立腺癌の悪性度の関連性、腫瘍進展における DNA damage response の機序と、テストステロンの関与を検討している。機能性食品因子の抗がん薬理作用の解明では、クルクミンの薬理作用を解析し、クルクミンが AhR 受容体に結合し、cytosolic な作用を持つ反面、AhR の転写因子としての活性を抑制することを見出している。クルクミンは PSA を低下させ前立腺内のステロイド代謝に関与することを検討している。

循環腫瘍細胞 (CTC) の解析による治療効果予測マーカーの開発を行っている。

CTC におけるアンドロゲン受容体の変異の検索、および前立腺癌治療戦略の構築を行っている。

【研究分担者紹介】



森 満 (札幌医科大学 医学部 公衆衛生学講座)

前立腺がんの症例対照研究を行った。その際、前立腺がん症例群と対照群の血中イソフラボン濃度や過去の食習慣におけるイソフラボン摂取量を調べて比較した。さらに、ヤクルト中央研究所（辻 浩和博士）と共同して、前立腺がん症例群と対照群の腸内細菌叢中の NATTS 菌の有無の比較も行った。



清水 雅仁 (岐阜大学 大学院医学系研究科 消化器病態学)

レチノイド核内受容体シグナル異常が肝発癌に及ぼす影響を明らかにし、新規レチノイド化合物を用いた肝発癌予防に関する基礎研究および臨床介入試験を推進・支援している。臨床試験は第 III 相臨床試験（プラセボ対象、無作為化二重盲検試験）が終了（2016 年）しており、その結果（肝癌根治的治療後の再発抑制効果と生存期間の改善効果）が期待されている。肝発癌および肝不全の予防をめざした肝硬変のトータルマネジメントに関する研究・診療を積極的に行い、これらの業績は診療ガイドラインの作成等に貢献している。

がん疫学・予防支援活動
HTLV-I 分野

【研究支援成果】



がん疫学・予防支援活動 HTLV-1 分野

班長 / 研究分担者 神奈木 真理

(東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科)

【背景と目的】

我が国は、成人 T 細胞白血病 (ATL) の病因であるヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) の流行地であり、これまで我が国の研究者が中心となって世界の ATL 研究をリードしてきた。これまでがん特定研究事業で継続的に行われてきた HTLV-1 感染の疫学研究によると、国内には 100 万人以上の HTLV-1 感染者が存在し、流行地域の若年層では減少傾向にあるが、都市部ではむしろ増加しており、ATL 患者数は年間 1000 人ほどで横ばい状態である。この事態を受けて、本研究支援活動発足後の 2010 年に、妊婦健診における HTLV-1 抗体検査の推奨レベルが上げられ、陽性者に対して感染告知が始められている。このため ATL の治療はもとより、発症リスク診断、発症予防を視野に入れた早急な対策が必要である。

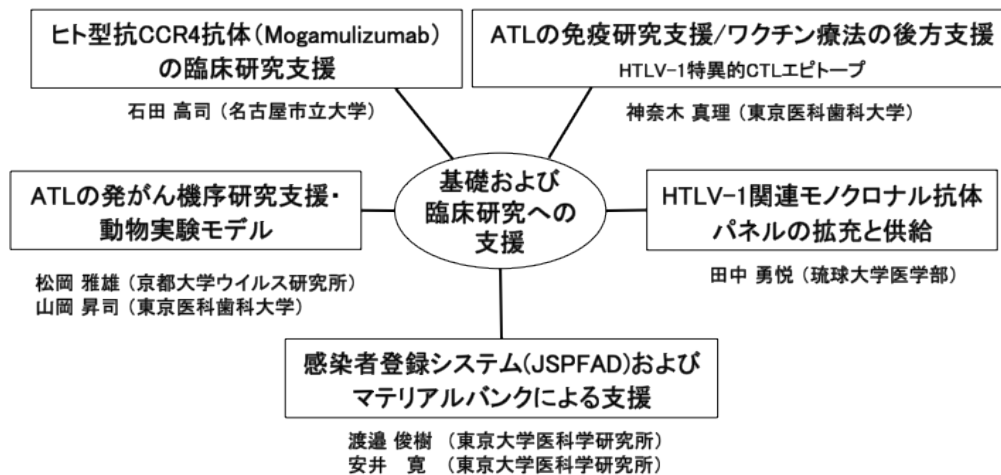
ATL は化学療法に抵抗性を示し最新の多剤併用療法によっても依然として予後不良である。しかし、本研究支援活動開始時点までに、いくつかの免疫研究および臨床研究の結果、ATL に対する治療に期待できる知見が得られてきた。一つは、ATL 細胞の表面抗原 CCR4 に対する抗体による治療方法の開発であり、これはがん特定研究における基礎研究成果に由来する。もう一つは ATL に対する造血幹細胞移植で、時に重篤な副作用の問題は残るものの長期寛解例が報告された。この治療には免疫学的な機作が関与していることからワクチン療法への発展の可能性が示唆された。

一方、HTLV-1 の基礎研究では、これまで詳細に研究されてきた調節蛋白 Tax だけでは説明できない ATL の発癌機序は未解明のまま残されており、特に ATL 発癌の重要因子と考えられる NFκB 活性化機序や、ほぼ全ての HTLV-1 感染細胞に発現していることが判明した HBZ 遺伝子の機能が注目された。

発足時のこのような状況を踏まえ、HTLV-1 研究支援活動では、患者登録および検体蓄積をおこなっている従来の疫学研究に加え、開発中の抗 CCR4 抗体療法に関する臨床研究、ATL に対する新規ワクチン療法の開発を行う免疫研究、発がん機序に進展の認められた分子生物学研究を推進することを目的として、疫学 (渡邊俊樹、安井)、免疫 (神奈木真理、田中勇悦)、臨床 (石田高司)、分子生物学 (山岡昇司、松岡雅雄) の混合チームを作り、より安全で効果の高い ATL 治療とともにリスク診断と発症予防の実現をめざす総合的支援活動を行った。

【研究支援成果】

がん疫学・予防支援活動【HTLV-1 研究分野】



【成果】

疫学研究支援では、渡邊の統括する **HTLV-1 感染者登録システム(JSPFAD)およびマテリアルバンク**に全国から 9500 を超える検体が蓄積され、累積症例数は 2661 症例に達した(キャリア 2200 例、ATL523 例、HAM53 例、ぶどう膜炎 107 例)。キャリアから 26 名が既に ATL を発症し、全体として重要なコホートおよび検体バンクとして機能した。主治医へは、検体の sIL-2R とプロウイルス量 (PVL) 測定結果をフィードバックするとともに、要請に応じて検体を提供し (国内 20 件、海外 5 件)、診断薬開発、測定系の確立を含む多くの共同研究に貢献した。コホート研究 (10 年間約 1500 名) では、ATL 発症者の解析を元に、4 つの発症リスク (男性、40 才以上、家族歴、プロウイルス量) が同定され、その中で末梢血の高ウイルスロード(4%以上)がリスク因子であることを証明した(*Blood* 116:1211, 2010)。また、臨床検体バンク検体を用いた網羅的遺伝子解析では、新たな治療標的となり得る分子が複数見つかった (*Nat Genet.* 47:1304-15, 2015)。その他 ATL 細胞に関する包括的遺伝子発現解析とゲノムコピー数解析のデータベースとしての登録、多施設での PVL 測定系の標準化作業、感染細胞と腫瘍細胞を同定するマルチカラーFACS 解析系(HAS-Flow 法)の開発に貢献した。

免疫研究支援では、神奈木がこれまでに同定した **HTLV-1 Tax 特異的細胞傷害性 T 細胞 (CTL)** のエピトープを用いて依頼に応じて臨床検体の免疫解析を行うとともに、エピトープペプチドを抗原とする抗 ATL ワクチン療法の開発および臨床への橋渡し研究支援を行った。その成果の一つである Tax ペプチドパルス樹状細胞療法が臨床試験レベルに到達し、造血幹細胞移植の適応外であった 3 名の既治療の ATL 患者に対して行われた小規模試験では、2 名がワクチン接種後 2 年以上無治療生存の好成績を示した (*Br. J. Haematol.* 169: 356-367, 2015)。これは、世界初の ATL に対するワクチン療法の臨床試験であり、今後の臨床試験で安全性と効果が確認されれば、発症予防につながるブレークスルーとなる可能性がある。また、ATL 患者のみならず無症候キャリアの一部にも Tax 特異的 CTL 応答低下が見つかり、免疫学的な ATL 発症リスクの存在が示唆された (*Retrovirology*, 8: 100, 2011)。このほか、欧米で機序不明のまま経験的治療として ATL に用いられ、国内でも治

【研究支援成果】

験中である AZT/Interferon- α 併用療法の作用機序を解明し本療法に医学的根拠を与えた (*Retrovirology*, 10 : 52, 2013)。

田中は、種々の HTLV-1 抗原ならびに感染細胞上の抗原に対するモノクロナル抗体を数多く作成し、精製した HTLV-1 関連単クロン抗体パネルを用いて HTLV-1 の中和や抗原定量のアッセイ系を開発するとともに、国内外の研究者にこれらの有体物やノウハウを提供した(国内研究施設 18 件、海外研究施設 20 件)。中でも anti-Tax 単クロン抗体 Lt-4 は HTLV-1 研究における Tax 反応性標準抗体となっており、日本国内外の HTLV-1 研究では不可欠になっている。これらの抗体パネルは ATL 研究の基盤として重要であり、32 件の発表論文の全てで、本支援活動より供与された HTLV-1 抗体が有効に使われた。

臨床研究支援では、ヒト型抗 CCR4 抗体医薬 (Mogamulizumab) の開発段階から研究に携わっていた石田が、その効果に関する臨床-基礎双方向の研究を支援した。Mogamulizumab は第 II 相試験における奏効率 50% の好成績 (*J Clin Oncol*, 30: 837, 2012) を示し、日本初の ATL 治療薬として平成 24 年 3 月、再発または難治性 ATL に対して承認された。石田は、全国規模で治療前後の ATL 患者の免疫解析研究を展開し、この中で薬効機序として判明していた抗体依存性細胞傷害 (ADCC) の他に、制御性 T 細胞の減少に伴う腫瘍認識 CTL の増加を示す知見が得られた (*Cancer Sci*, 103: 1764-73, 2012)。症例数の蓄積により、本治療薬の最適化だけでなく、今後の腫瘍免疫研究全体に貢献する貴重な基盤データとなることが期待される。また、ATL で高頻度に NY-ESO1 などの腫瘍抗原発現があることが分かり、新たな分子標的と考えられた (*Blood*, 119: 3097, 2012)。

分子生物学研究支援では、渡邊が ATL 細胞の特徴である NF κ B 恒常的活性化に Polycomb 蛋白と miRNA が関与することを見だし (*Cancer Cell* 21: 121, 2012)、ATL 細胞における EZH 依存的なエピジェネティクス異常の全体像を明らかにし、新規抗 EZH 薬開発に貢献した (*Blood* 127:1790-1802, 2016)。山岡は NF κ B 活性化により発現する A20 が ATL 細胞の生存に必須であることを見いだした (*Leukemia*, 30, 716-727, 2016)。松岡は HTLV-1 のアンチセンス鎖にコードされる HBZ が発がんに重要であることを世界に先駆けて明らかにするとともに (*PLoS Pathogens* 7: e1001274, 2011)、臨床研究者の依頼に応じて ATL 症例のプロウイルス解析を行った。さらに、サル T 細胞白血病ウイルス (STLV) 感染ニホンザルが有用な霊長類モデルとして ATL 研究基盤となり得ることを示した (*Retrovirology*, 10:118, 2013; *Sci Rep.* 6:27150, 2016)。また、HTLV-1 の末梢性 T リンパ球指向性の分子機構を明らかにした (*PNAS*, 112:2216-21, 2015)。

【意義】

本事業で後方支援を続けて来た抗 ATL ワクチン療法の一つ (Tax ペプチドパルス樹状細胞療法) が臨床試験段階に到達し安全に実施されたことは極めて大きな前進である。九州がんセンターで行われた Pilot study の良好な結果を受けて (*Br. J. Haematol*, 169: 356-367, 2015)、このワクチン療法は厚生労働省の実用化研究課題に採択され第 I 相試験が行われて

【研究支援成果】

いる。安全性と効果が確認されれば、**proof-of-concept** となり、今後同様の **concept** を持つ様々な免疫療法の開発、さらにその延長線上には発症予防ワクチンへの発展が期待される。

Mogamulizumab が、基礎研究から発展し遂にATL治療薬として認可されたことは、日本の癌研究にとって誇るべき成果である。これは基礎から臨床への医学研究開発の成功モデルであると同時に、臨床から基礎への**Reverse translational research**の研究モデルでもある。基礎と臨床の間の双方向の研究形態は、「癌」のような医学的課題を解決するためには理想的な形といえるが、このような形態をとれる研究は国内でも希有であり、**CCR4**抗体医薬の事例は今後の医学研究モデルとしても貴重である。既に、**CCR4**抗体療法後に免疫抑制が解除されたと考えられる現象が認められており、**PD-1/PD-L1**や**CTLA4**に対する免疫チェックポイント阻害抗体と同様、他の悪性腫瘍の治療への応用研究に波及してきている。

一方、**HTLV-1** 感染者登録システム(**JSPFAD**)に登録された検体は貴重な研究試料として活用され多くの論文成果に貢献した。特に、種々の段階の **ATL** 患者における大規模な網羅的遺伝子解析データの日本からの発信に貢献できたことは意義深い (*Nat. Genet, 2015, Blood, 2016*)。これは、**NFκB** 活性化、**HBZ** の機能に関する新知見とともに、標的特異的創薬の基盤を提供するものである。実際に、エピジェネティクス異常の分子機構を基盤に新規 **EZH1/2** 二重阻害剤が開発され、**ATL** 患者を中心に世界で初の **first-in-man** の第一相臨床治験が開始されている。

【今後の展開・計画】

本支援活動の貢献により、**ATL**の研究は大きく前進し新たな段階に入った。本活動終了後も、疾患機序をより深く掘り下げ、治療研究をより先へ進めることにより、治療からさらに発症予防の実現が可能となるよう個々の研究者の活躍を期待したい。**HTLV-1**感染者登録システム(**JSPFAD**)は今後も**ATL**の研究基盤として維持される予定である。

【研究分担者紹介】



HTLV-1 研究支援活動

研究分担者 神奈木 真理

(東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科)

我が国は、成人 T 細胞白血病 (ATL) の原因ウイルス HTLV-1 の流行地であり、これまで我が国の研究者が中心となって世界の ATL 研究をリードしてきました。ATL は化学療法に抵抗性を示し依然として予後不良ですが、本支援活動発足までに、新たな治療への期待が持てる研究がいくつか出はじめていました。また、感染告知されたキャリアへの発症リスク診断や発症予防への必要性も高まりました。ATL 研究をさらに次の段階へステップアップするためには集学的に行うべき時期に来ているとの認識から、疫学、免疫、臨床、分子生物学分野各 1-2 名の研究者から成る小さなユニットとして HTLV-1 研究支援活動班が構成され私が班長を務めることになりました。私の専門分野は免疫で、これまでに同定した HTLV-1 Tax 特異的細胞傷害性 T 細胞 (CTL) のメジャーエピトープを用いて抗腫瘍ワクチンの開発を行ってきました。その一つである Tax ペプチドパルス樹状細胞療法の臨床研究が、九州がんセンターを中心とする臨床グループにより 2012 年頃から既治療 ATL 患者に対して施行され、我々はその後方支援を行いました。これは、世界で初めての抗 ATL ワクチン療法の臨床試験であり、結果は 2/3 症例で部分寛解以上と良好であったため現在治験段階へと移行しています。今後、安全性と効果が確認できれば発症予防への発展も期待されます。これらとは別に、我々は長年不明であった AZT/IFN α 併用療法の抗 ATL 機序を明らかにし、ATL 研究における自然免疫の重要性を指摘しました。本支援活動期間に ATL の治療研究は、CCR4 抗体医薬の承認、ワクチン療法の臨床試験等で大きく進展しました。今後、ATL 研究がさらに発症予防の方向へ発展し、日本発の研究によって ATL が克服されることを期待しています。



HTLV-1 研究支援活動

研究分担者 石田 高司

(名古屋市立大学 大学院医学研究科)

日本発のモガムリズマブ(ポテリジオ®)は、2012 年 3 月、再発又は難治性の CCR4 陽性の ATL を適応症として国内医薬品製造販売承認を取得し、同年 5 月に発売開始となった。本剤は基礎研究から臨床開発研究に至るまで、日本が先導しており、私は本剤のトランスレーショナル及びリバーstransレーショナルリサーチの支援を担当した。本活動の成果を、以下にあげる。

- ・モガムリズマブの抗腫瘍作用機序解明の支援。 (*Clin Cancer Res.* 2010;16:1520-1531)
- ・モガムリズマブの臨床試験(企業治験)へのアカデミアとしての支援。 (*J Clin Oncol.* 2010;28:1591-8., *J Clin Oncol.* 2012; 30:837-42., *J Clin Oncol.* 2014;32:1157-63., *Br J Haematol.* 2015;169:672-82.)
- ・モガムリズマブの制御性 T 細胞(Treg)除去作用が引きおこし得る病態理解の支援。
(*Cancer Sci.* 2011;102:44-50., *Int J Hematol*,2011;94:443-452.)
- ・モガムリズマブ Treg 除去作用の関与が考えられる免疫関連有害事象解明の支援。
(*Cancer Sci.* 2013; 104:647-50., *Hepatol Res.* 2014 Mar;44:354-7, *Hepatol Res.* 2015;101:398-404.)
- ・ATL に対する同種造血細胞移植療法の現状把握に対する支援。
(*Blood.* 2012;120:1734-41., *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19:1731-9.)
- ・ATL 患者における HTLV-1 関連抗原に対する免疫応答解明の支援。
(*Cancer Sci.* 2012;103:1764-73., *J Immunol.* 2013;191:135-44., *J Immunol.* 2014;192:940-7.)

【研究分担者紹介】



HTLV-1 研究支援活動

研究分担者 松岡 雅雄

(京都大学 ウイルス研究所)

ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) は成人 T 細胞白血病、HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) を引き起こすが、その発症機構の全貌は明らかではない。また、宿主免疫機構が HTLV-1 感染症の病態に重要な役割を果たしていることが明らかであるが、*in vivo* における解析は進んでいない。HTLV-1 は末梢性 T リンパ球に指向性を有しているが、その分子機構も未解明なままとなっていた。本支援では、HTLV-1 研究支援 (細胞株、トランスジェニックマウスを使った共同研究)、ATL の診断支援、サル T 細胞白血病ウイルス 1 型 (STLV-1) 感染ニホンザルをモデルとした *in vivo* 解析の支援を行った。

HBZ が HTLV-1 感染症の病態において重要な役割を果たしていることを明らかにした。HBZ, tax トランスジェニックマウスの提供により HAM 病原性、ATL 幹細胞研究の進展に貢献した。STLV-1 感染ニホンザルの解析によりワクチン効果の解析、感染様式に解明に貢献した。また、診断困難な ATL 症例における HTLV-1 プロウイルスの解析を行い、その臨床研究に貢献した。



ATL 支援活動

研究分担者 山岡 昇司

(東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科)

難治性疾患である成人 T 細胞白血病(ATL)の治療は、造血幹細胞移植、抗体医薬の開発などにより格段の進歩が得られたが、移植の適応が限られていることや副作用、治療抵抗性などの点から、多くの ATL 患者が腫瘍細胞を標的とする新たな治療法の開発を待ち望んでいる。そのためには、いまだに不明な点が多い ATL 細胞の生存・増殖を支えるメカニズムの分子レベルでの解明が必要である。その中で山岡は、原因ウイルス HTLV-I の遺伝子発現の有無にかかわらず ATL 細胞に顕著にみられる転写因子 NF- κ B の恒常的活性化とその標的遺伝子産物の機能の重要性に焦点を当て、新規治療法開発の基盤となる研究を支援・推進してきた。6年間をとおして ATL 細胞株、研究用 DNA、研究用抗体などの分与に努め、他の研究者の研究論文 7 件を支援して、原因ウイルス HTLV-I が発現する RNA や発癌性タンパク質 Tax による NF- κ B 活性化メカニズム解析と細胞腫瘍化における意義、Tax による細胞遺伝子発現調節機構などについての重要な発見に貢献した。またこの間、責任著者として 4 件の学術論文を発表し、恒常的 NF- κ B 活性化を司るリン酸化酵素 IKK の阻害剤を ATL 細胞に作用させることによって細胞死が誘導されること、ATL 細胞で見出した IKK を活性化するリン酸化酵素 NIK の異常高発現が他の悪性腫瘍でも重要な役割を果たしていること、NF- κ B の転写活性化標的遺伝子であるユビキチン化修飾酵素 A20 が ATL 細胞において高発現しており、その発現を減少させると細胞死を誘導できること、多機能性タンパク質である A20 の脱ユビキチン化酵素活性は ATL 細胞の生存に必須ではないことなどを明らかにした。

【研究分担者紹介】



ATL 研究支援活動

研究分担者 田中 勇悦

(琉球大学 大学院医学研究科)

ATL を含む HTLV-I 感染症研究において、研究試薬としての単クロン抗体ライブラリーが果たす役割は大きい。本支援活動において分担者の田中は、これまで樹立してきた HTLV-I 抗原および関連抗原に対する特異的単クロン抗体ライブラリーを国内の研究者に提供すること、及び新たな単クロン抗体の作製によりライブラリーの充実を図りながら独自の研究を行うことを目的とした。

国内の抗体供与先は大学や研究所を含めて 20 余りの機関である。特に Tax に対する抗体 Lt-4 は最も多用され、現在では Tax 研究におけるスタンダード抗体となった。この他に、HTLV-I Rex 抗原、Envelope gp46 抗原や Gag 抗原に対する単クロン抗体も供与され、その成果は既に論文や学会で発表された。また、ATL 関連 host 抗原である OX40 抗原に対する抗体は、ATL 治療法の開発を目的とする研究に応用されている。

独自の研究成果としては、HTLV-I 感染中和抗体である LAT-27 の受動免疫による実験動物レベルでの感染防御能の証明、抗体の *in vitro* での ADCC を介する感染細胞の排除機能を証明することができた。これらは、将来へ向けての HTLV-I 感染防御ワクチン開発の支援となることが期待される。また、樹状細胞抗原の一種である CD83 抗原が HTLV-I 感染 T 細胞に選択的に発現することを明らかとし、新規の単クロン抗体群の作製にも成功しており、自作の抗体の供与も可能となった。

ATL 対策研究は日本において解決すべき重要課題の一つであることから、今後も、このような支援活動を継続してゆく考えである。



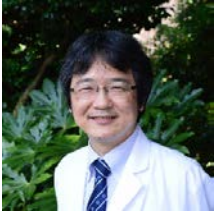
HTLV-1 感染者登録システム(JSPFAD)およびマテリアルバンクによる支援活動

研究分担者 渡邊 俊樹

(東京大学 大学院新領域創成科学研究科)

我が国は世界の先進国中唯一 HTLV-1 の侵淫国であり 100 万人以上の感染者数から、年間 1100 人の ATL 患者が発症して、ほぼ同数が 1 年以内に死亡している。キャリアから発症に至る分子機構の解明とそれに基づく診断法・発症予防法・治療法の開発は我が国が主導することが世界的に期待されている。そのためには、全国の協力施設を組織し、基礎的情報の収集と管理・検体の提供を行い、研究基盤を整備する必要がある。分担者の統括する JSPFAD は、2002 年に発足した全国共同研究組織であり、2015 年度までに累積症例数 2661 症例（キャリア 2200 例、ATL523 例、HAM53 例、ぶどう膜炎 107 例）、総検体数で 9500 以上が蓄積されている。協力主治医へは、検体の sIL-2R とプロウイルス量（PVL）測定結果をフィードバックしている。これまでにキャリアから 36 名が ATL を発症し、重要なコホートおよび検体バンクとして機能している。要請に応じて審査の上で検体を提供し（申請数：国内 20 件、海外 5 件）、以下のように診断薬開発、測定系の確立を含む多くの共同研究に貢献した（企業等 3 件、他研究班 1 件）。具体的には、新規抗体検出法の開発、感染の核酸検査の標準化、コピー数測定系の標準化作業等にご貢献した。ATL 細胞に関する包括的遺伝子発現解析とゲノムコピー数解析の結果をデータベースとして登録した。これに基づき、生体内の感染細胞と腫瘍細胞を同定する解析系(HAS-Flow 法)の開発、不死化感染細胞と ATL 細胞のエピジェネティック異常の包括的記載、ATL 細胞におけるゲノム異常の包括的解析など、遺伝子異常の全体像を明らかにする研究の基盤情報整備にご貢献した。これらに基づき新規治療薬の開発や発症予防法の開発が進展している。

【研究分担者紹介】



HTLV-I 感染者の追跡調査とバイオマテリアルバンク材料による支援活動

研究分担者 安井 寛

(東京大学 医科学研究所)

【研究支援の背景、目的、成果等】

HTLV-1 (ヒト T 細胞白血病ウイルス) は、国内に約 108 万人、世界で推定 3,000 万人以上の感染者がいるとされ、その感染者の一部は、数十年かけて成人 T 細胞性白血病 (ATL) という血液がんや、HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) という炎症性の神経難病を発症いたします。

わたくしは、1999 年に医師となり 1 年目に初めて ATL の患者さんを診させて頂きました。早期に抗がん剤が効きづらくなり、感染症の合併にも苦勞致しました。以降、医科学の進歩に合わせて、NF- κ B 阻害効果のある医薬を試したり、同種造血幹細胞移植を行い長期生存例もでており着実に治療は進歩しております。しかしながら、感染者における発症機序解明はまだこれからです。

本支援活動では、先進国の中でも唯一の HTLV-1 流行地域である我が国において、HTLV-1 感染者および関連疾患患者の末梢血検体を集積された検体を管理し提供支援することで、関連疾患の発症リスクを示すバイオマーカーや治療薬の研究支援に取り組んでまいりました。その成果は、ATL の遺伝子異常の解明や、あたらしい創薬への期待へとつながっております。わたくしは、これまでの血液内科医としての臨床と研究、さらに、基礎研究の成果を臨床に届け、臨床での問題点をもとに基礎研究を進めるトランスレーショナルリサーチの経験とスキルを活かして、この領域の発展に取り組んでまいりたいと思います。今後ともどうぞよろしくお願い致します。

臨床診断研究支援活動

【研究支援成果】



臨床診断研究支援活動

班長 / 研究分担者 醍醐 弥太郎

(東京大学 医科学研究所)

研究支援の目的

がんの基礎研究により得られた臨床診断・治療への可能性を示唆する成果を速やかに社会還元するために組織・血液バンクや情報の収集・提供支援の拡充、各種診断アッセイ系の構築支援と先端技術の開発、検証試験に向けた他分野連携を行い、研究者間ネットワークの迅速かつ動的な構築と普及を介した検証研究支援を行う。

研究成果

(1) 研究者の基盤的研究成果（新規がん臨床診断法）の臨床的有用性の科学的評価に必要な正確な臨床情報を伴う大規模がん臨床試料の収集と提供（がん臨床試料収集・提供活動）：

研究者の基盤的研究成果（新規がん臨床診断法）の実社会への還元を推進、活発化するためには、その臨床的な有用性の科学的評価が不可欠である。これは、統計学的な解析を可能にする数の、正確な診療（臨床）情報を伴う臨床試料を用いて行う実証研究として実施されるが、そのためには、日常的に試料の収集を行い、様々な実証研究に向けた試料を収集・保管し、それを必要とする研究者に提供するシステムが必要となる。がん臨床試料収集・提供活動では、神奈川県立がんセンター腫瘍組織センターに連携施設である神奈川県立病院機構の循環器呼吸器病センター（肺／胸膜／縦隔腫瘍）及び、こども医療センター（小児腫瘍）、神奈川県下の東海大学医学部病院、聖マリアンナ医科大学病院に新潟県立がんセンター新潟病院を加えて、がん臨床試料収集と研究者の要望に応じた試料提供を継続的に実施するシステムを構築した。また、横浜市立大学先端医科学研究所バイオバンクを連携施設として、「がん支援活動」がめざす、バーチャルがん研究所としての機能をがん試料収集・提供支援の分野で試みた。

収集した臨床試料は、活動開始の平成 22 年度より平成 27 年度までの 6 年間で、成人がんでは 30 種類以上のがん種で凍結組織、血液（全血，血清，末梢血白血球ゲノム DNA）を各 5000 症例以上、ホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）ブロックを 2000 症例以上、小児がんでは凍結組織及び FFPE ブロックをのべ 100 症例以上の規模で収集した。加えて、連携施設である横浜市大バイオバンクでは、本支援活動と研究試料の提供を提携しており腫瘍関連検体として 4000 件を超える検体が共同研究で利用できる状態になっている。

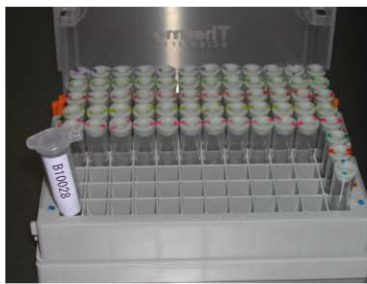
収集試料の提供支援については、延べ 49 の研究組織（研究課題）に対して、凍結組織片 2308 症例分、血清 2844 症例分（1 回の提供で、1 症例につき血清 500 μ L～250 μ L）、末梢血白血球から抽出したゲノム DNA 2598 症例分、FFPE 組織薄切切片 969 症例分（1 回の提供で、1 症例につき 5～20 枚の薄切切片）、凍結組織薄切切片 81 症例分（FFPE と同じ）、延べ 8800 症例分の検体提供を実施した。

【研究支援成果】

(2) 新規がん臨床診断法の臨床的有用性の迅速評価系の構築支援（検証研究支援活動）と新規がん臨床診断法の実用化に向けた多施設大規模評価・検証研究の支援（連携構築支援活動）：

検証研究支援活動と連携構築支援活動における検証研究支援に向けたアッセイ系の構築においては、詳細な臨床情報を備えた大規模症例の迅速な発現解析が可能な組織マイクロアレイシステムを構築した。また、国内のがん研究者の同定したがんバイオマーカー候補につき依頼を受け、臨床診断研究支援活動班の臨床試料とアッセイ系で臨床的有用性を検証して短期間のうちにデータを提供し、熾烈な競争の中で研究成果が世界に先駆けて国際学術雑誌に掲載された。

東京大学医科学研究所、滋賀医科大学と神奈川県立がんセンターで、平成 22 年度から 27 年度末までに成人 5 大がんを含む 13 がん種 4827 症例の組織マイクロアレイ（胃がん 500 例、大腸がん 600 例、肺がん 1300 例、乳がん 520 例、肝臓がん 110 例、食道がん 400 例、頭頸部がん 200 例、子宮がん 337 例（頸部がん・体がん）、腎がん 257 例、胸膜中皮腫・胸腺腫 200 例、卵巣がん 145 例、膵がん 258 例）を作製し、神奈川県立こども医療センターで小児がんの組織アレイを作製し、臨床診断研究支援活動での実証支援に供した。

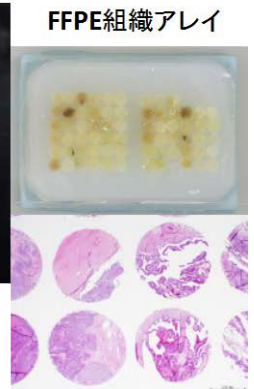


マイクロチューブに分注された血清試料

- 血清
- 凍結組織
- FFPE
- ゲノムDNA
- 組織アレイ
- 臨床情報



細切後、マイクロチューブに入れ液体窒素で凍結された凍結組織片試料



FFPE組織アレイ

また東京大学医科学研究所、滋賀医科大学、名古屋大学、神奈川県立がんセンターにおいて、国内のがん研究者が新規に同定したがん診断バイオマーカー候補について、臨床的有用性に関する検証支援の依頼を受け付けた。がんの発生・進展に関わる oncoantigen や融合遺伝子、転移関連遺伝子、がん関連蛋白や、マイクロ RNA とその標的遺伝子を、多種類のがんの患者由来組織と血液試料のパネルを用いて、がんの検出感度や特異性等に関する検討を行って、有用性に関するデータを研究者に提供する支援を進めた。また、がん発症リスクに有意に関連する良性疾患の血液試料を対象に、質量分析器を用いた網羅的な蛋白質発現解析による解析支援と、臨床情報との関連性の情報解析を併せた研究支援を進めて、疾患の重症度と関連する候補バイオマーカー蛋白質群の同定につながる成果を得た。また、ゲノム上の SNP や生活習慣の個人差と、血液中の蛋白質或いはマイクロ RNA 量との関連性や、その発がんリスクに関連した相互作用の研究に対する質量分析器や低密度アレイ PCR 法を用いた網羅的解析による研究支援について基盤的検討を行って情報を提供した。この間、95 件の解析結果が、臨床診断研究支援活動班の支援を受けた研究者の成果として国際学術誌に発表されている。また、がんのリスク診断に関わる SNP の検証研究支援においては、国内外の

【研究支援成果】

当該研究の拠点研究施設の連携を拡大構築して、国際的に高い評価を受けた多施設共同試験を実現し、大規模検証試験を進めた。その結果、がんのリスク診断においては、4種類の肺がん遺伝素因 (SNP) マーカーの有用性をゲノムワイド関連解析で検証し、がん予防法の開発が進められている (**Nature Genetics** 42: 893-6, 2010, **Nature Genetics** 44: 900-3, 2012)。また、分子病態の解明研究から得られた診断シーズの検証支援の成果も得られており、ヒトのがんの 50%以上の発生に関わる p53 遺伝子の下流分子 PADI4 のがん組織での発現低下もしくは oncoantigen であるヒストンメチルトランスフェラーゼ経路の活性化 (**Nature Communications** 3: 676, 2012, **Nature Communications** 3: 1072, 2012, **Nature Communications** 5: 5691, 2014) や肺腺がんに関わるがん遺伝子 TTF-1 の下流分子である ROR1 が、新規分子標的薬や治療選択法の開発につながる研究成果に結びついた (**Cancer Cell** 21: 348-61, 2012, **Cancer Cell** 23: 718-723, 2013)。また、アカデミア発の新規分子標的薬候補であるキナーゼ阻害剤の標的分子をがん組織中で検出するコンパニオン診断薬や新規がん免疫療法の個別化医療を可能とするリンパ球マーカーの開発支援を行い研究成果が論文発表された (**J Med Chem** 58: 1760-75, 2015, **Oncoimmunology** 3: e28100, 2014, **OncoImmunology**, 3: e968467, 2015)。この他に、難治がんである肺がん、膵がん、胸膜悪性中皮腫、頭頸部がんの新規診断バイオマーカーや次世代シーケンスを用いて同定された遺伝子再構成によって活性化を受ける新規のがん遺伝子候補について、集積した多数例のがん患者試料パネルを用いた検証支援を進めた。また、疫学コホートと連携してゲノム上の SNP や生活習慣の個人差と、血液中の蛋白或いはマイクロ RNA 量との関連性や、発がんリスクに関連する相互作用についての研究支援を進めた。

一方、解析技術普及支援の観点から、東京大学医科学研究所、滋賀医科大学、名古屋大学および連携研究者施設が独自に持つ高速 SNP タイピングによるゲノムワイド関連解析、網羅的遺伝子発現解析、質量分析、バイオインフォマティクス解析に関わる種々の技術情報支援 (技術情報の提供・講習や、新規がん診断マーカーの探索研究に資する組織及び血液試料並びに臨床情報の収集を有効かつ円滑に行うにあたって必要な技術情報等の提供等) を国内の各種生命科学分野の研究者に対して行い、我が国におけるがん診断研究分野の裾野を広げ、網羅的解析技術を用いた診断技術の開発に寄与した。

研究の意義

長年をかけて集積した多数例のがん患者由来試料の大規模パネルを用いた検証解析は、個々の研究者が実施するには多大な時間と労力を要するため、支援活動による支援を得られなかった場合には結果的に知財確保や論文発表における国際的な競争に敗れる要因ともなり得たと考えられ、本支援活動が基礎研究成果の次相移行や臨床応用研究の加速に果たしてきた意義は大きい。本支援活動を通じて得られた新規がん関連分子の同定・機能解析と診断バイオマーカーとしての有用性に関する成果は、新たな分子標的薬候補の創薬開発や、それに伴うコンパニオン診断薬の研究開発などにつながっている。実際、本支援活動を受けて開発された肺がん、膵がん、悪性中皮腫診断法は、難治がんの早期診断に向けて実用化が期待される。また、現在、臨床応用が期待されているキナーゼ阻害剤の標的分子をがん組織中で

【研究支援成果】

検出するコンパニオン診断薬の開発の基盤となる支援の成果が出つつあり、将来、これらの新薬が上市された場合のコンパニオン診断薬の開発に直結する成果として期待される。

今後の展開・計画等

臨床診断研究支援活動の試料収集体制は、いわゆる「試料収集型」と「患者コホート型」の両方の機能を兼ね備えており、がん試料バンクとしては国際的にも類似のものがなく画期的な体制といえ、がん以外の疾患情報を含む患者追跡情報の収集強化を図っている。今後、これらの情報が他の分野のブレークスルーに資することは想定される。本支援活動が構築している基礎研究成果の臨床展開に向けた支援体制は、実際、がん以外の分野にも軸足を置く研究者の要請にも対応しており、年々その需要は高まっている。試料収集では、臨床情報の評価が可能な試料収集を重視し、連結可能匿名化でゲノム解析研究を含む研究の実施を許可する包括的同意を得て試料を収集・提供している。この手法はがん研究分野にとどまらず他の生命科学研究分野において同様のシステムを構築する先駆けになるものである。本支援活動の意義については十分に確立されているので、引き続き試料の収集・提供活動を継続する。その中で、試料収集施設を **high volume center** に集約する方が、人的、経済的な収集効率が高いことも判明したので、収集連携施設の再編成を考慮する。また、解析技術や **regulatory science** の進歩・変遷で、実証研究に使用する検体試料の質の担保が極めて重要となり、また、使用する検体も、**FFPE** 検体の利用価値が高まるなどの変化が見られる。そこで、試料収集に関しては国際的な潮流である「タイムスタンプ」の概念を導入するなど質の担保に努めると共に、実証研究における病理組織学的解析支援にも注力し、形態学的な解析結果の評価、提供システムの構築を進め、我が国の基盤研究を支えるバーチャル・ラボを確立していく計画である。また、網羅的な分子解析やバイオインフォマティクス解析等を含む技術的な研究支援を通じて得られた新たな分子標的薬の創薬候補とそのコンパニオン診断薬の開発手法は、基礎研究成果を様々な疾患の革新的医薬品の開発に効率的に結び付けることに寄与するものと期待される。分子解析支援及び連携構築支援においては、引き続き各種解析基盤の拡充と支援対象者の生命科学分野全般への拡大ならびに様々な臨床診断法の実用化に向けた多施設における大規模評価・検証研究の支援を有機的に連携して進める。とりわけ生体機能分子の高度な研究展開に際して、研究者からの支援要望の多い多彩なヒト生体試料を用いた生体内分子動態の解析支援について、豊富な生体試料と情報の収集・提供と最先端の多分子超高感度解析技術の基盤整備と技術革新を通じて行う。

【研究分担者紹介】



臨床診断研究支援活動

研究分担者 醍醐 弥太郎

(東京大学 医科学研究所)

私は、東京大学医科学研究所と滋賀医科大学において、がんの新しい診断法と治療薬の開発に貢献することを目的に、がんの臨床試料（がん組織・細胞、血液）の遺伝子・タンパク質の解析を行い、がんの発原因の分子レベルの解明と新しい予防、診断、治療法の開発に取り組んでいます。今日、ゲノム研究の進展により、がん細胞の中の遺伝子やタンパク質の量や質の変化に加えて、個人ごとに異なる遺伝子配列の多様性（遺伝素因）に基づき、がんが発生するメカニズムの全体像をより網羅的に把握することが可能となっています。ゆえにがんの基礎研究から、がんを克服するための診断、治療法の開発を迅速に進めていく研究基盤の強化がこれまで以上に求められています。私たちは、ゲノミクス及びプロテオミクス解析技術を用いて数千件以上の臨床試料の網羅的な遺伝子・タンパク質の解析を行ってきました。これまでに、数十種類のがんの発生や進行等に関わる分子を同定して、がんに対する新規の分子標的薬や免疫療法といった新薬のスクリーニングを行い、その一部については臨床試験を開始して安全性や有効性の科学的検証を目指しています。臨床診断研究支援活動班においては、支援班長として活動してきましたが、これまでに、がん組織・血液試料約 20,000 検体を収集し、国内の研究者の要望に応じて検体の提供を実施してきました。また、研究者から支援要請のあったがんの分子解析を実施しデータ提供することで、95 報の国際学術誌での被支援者による研究成果の発出に貢献しています。今後は、支援要望が多くかつ拡大している多彩なヒト生体試料を用いた生体内分子の高度解析技術支援を豊富な生体試料で行い、我が国発の画期的な研究成果の発出と実用化を支援したいと考えています。



臨床診断研究支援活動

研究分担者 高橋 隆

(名古屋大学 大学院医学系研究科)

本分担研究者は、数年間に及ぶ（胸部）外科医としての臨床トレーニングを受けた後に基礎研究の道へと進み、米国国立癌研究所、愛知県がんセンター研究所を経て、現所属の名古屋大学大学院医学系研究科へ異動した基礎と臨床にまたがる経歴を持つ。また、本分担研究者の研究室が取り組んでいる研究内容も、がんの発生・進展に関わる分子機構の解明を目指した基礎的な研究から、がんの新たな診断法や治療法の研究開発と臨床応用を直接的に志向したトランスレーショナル研究まで、非常に多岐にわたり幅広い。このようなバックグラウンドから、大学或いは研究所のそれぞれに属する研究者を取り巻いている研究環境と、基礎医学研究者と臨床医の双方が持っている要望や期待等を、これまでに肌で感じる機会を得てきた。臨床診断に関連した研究に対する支援活動を進めるにあたっては多様な期待に応えるべく、本分担研究者が持つ上述のバックグラウンドを生かしつつ、また当該研究グループの持つゲノミクス、プロテオミクス、バイオインフォマティクス解析等に関する研究基盤を最大限に活用して進めた。

【研究分担者紹介】



臨床診断研究支援活動

研究分担者 宮城 洋平

(地方独立行政法人神奈川県立病院機構

神奈川県立がんセンター 臨床研究所)

私は、神奈川県立がんセンターの臨床研究所で、病理学的、分子生物学的な手法を基盤として、がんの分子診断／遺伝子診断，特に患者さんの治療法選択に有用な情報をもたらすことの出来る診断法の研究や、そのために必要な標的となる分子の探索研究を進めています。研究者の基盤的な研究の成果、特に、新規のがんの診断法や治療法に関する研究の成果を、積極的に活発に実社会へ還元するためには、その臨床的な有用性の科学的評価が不可欠です。これには、評価結果を統計学的な「有意差」として客観的に示す為に必要な検体試料の「数」と、検体試料に付随する正確な診療（臨床）情報が揃っていないとなりません。これを可能にするためには、日常的に検体試料の収集を行い、様々な実証研究に対応できる試料を収集・保管し、それを必要とする研究者に提供するシステム、更には、検体試料を使って検証研究を進めるシステムがとても重要になります。この支援活動では、神奈川県立がんセンターを中心に、神奈川県立病院機構の循環器呼吸器病センター、及び、こども医療センター，神奈川県下の東海大学医学部病院、聖マリアンナ医科大学病院，新潟県がんセンター新潟病院を加えて、がんの臨床試料収集とがん研究者の要望に応じた試料提供を継続的に実施するシステムを構築しました。また、横浜市立大学先端医科学研究所バイオバンクとは、試料提供の連携関係を構築しました。平成 22 年度から 27 年度末まで、延べ 49 の研究組織に、凍結組織片、血清、末梢血白血球から抽出した DNA、病理組織薄など、延べ 8800 例の検体試料を提供し、研究の発展、社会への還元に貢献しています。引き続き、国際標準に見合う、質の高い試料の収集と実証研究の支援を進めていきたいと考えています。

化学療法基盤支援活動

【研究支援成果】



化学療法基盤支援活動

班長 / 研究分担者 清宮 啓之

(公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター)

【目的】化学療法基盤支援活動は、新規抗がん剤開発を行う研究者に対し、細胞レベルから *in silico* まで、多彩な化合物評価系（支援項目 I）、化合物ライブラリー（支援項目 II）、情報ツール（支援項目 III）を無償で提供することにより、革新的創薬シーズの探索・開発研究の効率を高めることを目的とする（図 1）。加えて、ケミカルバイオロジーを動員したがん研究の推進にも広く貢献することを目指したものである。その起源は、旧「化学療法基盤情報支援班」（以下、旧支援班）、およびその前身である文部科学省がん特定領域研究「制がん剤スクリーニング委員会」、さらに古くは、昭和 48 年に開始されたがん研究会と米国立がん研究所の抗がん剤スクリーニング共同事業にまで遡る。班長は、平成 26 年度まではがん研究会（現・医薬品医療機器総合機構審査センター長）の矢守隆夫が務め、平成 27 年度のみ、清宮が担当した。本支援活動が実施した具体的な支援項目は、以下の 3 つである。



図 1. 化学療法基盤支援活動の3本柱

支援項目 I. 抗がん剤のシードとなる分子標的阻害物質の探索と評価（化合物評価）

抗がん剤の候補となる物質を探索しようとする研究者を支援するために、研究者（被支援者）から化合物を預かり、抗がん効果を評価するサービスを実施した。具体的には、ヒトがん細胞パネル JFCR39 による分子標的予測評価系に加え、がんの有望な分子標的と考えられている様々な評価系を用意し、評価依頼化合物をそれらの系で解析し、結果を報告した。

支援項目 II. 標準阻害剤キット・化合物ライブラリーの構築・整備とその提供

化合物評価系を所有する研究者に対して、創薬シードの発見ないしケミカルバイオロジー研究の実践を支援するために、種々の化合物をライブラリー化して配付した。また、上記 I で研究者より寄託された化合物をライブラリー化し、他の研究者に配付することにより、化合物寄託者とライブラリー利用者との共同研究を促し、創薬研究を活性化した。

支援項目 III. 化学療法関連情報の提供

本支援活動によって収集された化合物に関する各種情報を整理し、ホームページ（以下、HP：<http://scads.jfcr.or.jp>）上で提供した。また、がん分子標的薬開発状況に関する情報提供や、化合物の制がん作用と関連する遺伝子発現情報の提供、抗がん剤創薬に関するシンポジウムの企画・開催を行った。これらの活動を通じて、創薬を目指す研究者に有用な情報を提供し、

【研究支援成果】

創薬研究支援を行った。

【成果】

支援項目 I. 抗がん剤のシードとなる分子標的阻害物質の探索と評価（化合物評価）

ヒトがん細胞パネル JFCR39（且担当）に加え、がんの治療標的として有望と考えられる、様々なプロテインキナーゼ（上原・深澤担当）、ヒストンデアセチラーゼ（吉田担当）、アンドロゲン受容体シグナル（清宮担当）、上皮間葉転移（井本担当）、低酸素誘導シグナル（掛谷担当）の 5 つの阻害評価系を構築した（図 2）。化合物評価の申し込みから結果報告までを一元的に行うデータベース・ウェブシステムを開発し（松浦・牛嶋担当）、平成 22 年 9 月より運用を開始した。6 年間で、980 化合物（本支援活動での新規受付 618 化合物および旧支援班時代に「寄託ライブラリー」に寄託された 362 化合物）の評価を実施し、評価依頼者に結果を報告した。

いずれの評価系においても興味深いヒット化合物が同定され、特に有望な化合物についてはさらに詳しい機能解析や開発研究（共同研究含む）へと進展した。本支援項目で得られる個々の成果は、新規化合物の知的財産性を確保する目的からコンフィデンシャルなものとして取り扱っているが、科研費すなわち公的資金を原資とした研究支援事業によるものであることを鑑み、支援実施の原則 2 年後には被支援者の承諾のもと、結果の概要を「癌と化学療法」誌の特集冊子に出版するとともに、当支援活動の HP 上で公開した。

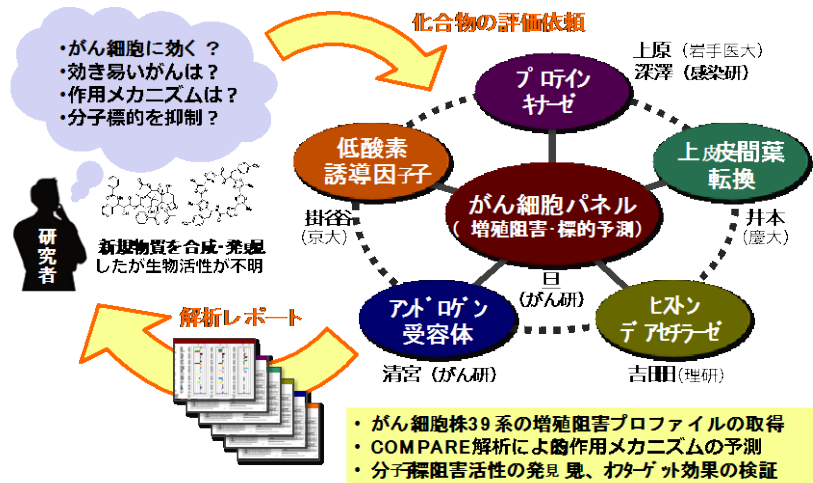


図 2. 化合物の評価(抗がん剤のシードとなる分子標的阻害物質の探索と評価)

興味深いヒット化合物が同定され、特に有望な化合物についてはさらに詳しい機能解析や開発研究（共同研究含む）へと進展した。本支援項目で得られる個々の成果は、新規化合物の知的財産性を確保する目的からコンフィデンシャルなものとして取り扱っているが、科研費すなわち公的資金を原資とした研究支援事業によるものであることを鑑み、支援実施の原則 2 年後には被支援者の承諾のもと、結果の概要を「癌と化学療法」誌の特集冊子に出版するとともに、当支援活動の HP 上で公開した。

支援項目 II. 標準阻害剤キット・化合物ライブラリーの構築・整備とその提供（図 3）

1. 標準阻害剤キット（I～IV）

（川田担当）…既知の抗がん剤や各種阻害剤を体系的に、のべ 361 種類集めた化合物ライブラリーであり、バイオロジストがケミカルバイオロジー研究を導入するのに有用なキットである。旧支援班で作製したキット I～III に加え、平成 23 年度に新たにキット IV を作製し、配付を開始した。現支援班としての総配付数は 1,066 枚、およそ 270

図 3. 標準阻害剤キット・化合物ライブラリーの構築・整備とその提供

【研究支援成果】

名（旧支援班を含めると 1,860 枚、のべ 500 名以上）の被支援者（ユーザー）に配付し、旧支援班時代を含めて 306 通のレポートを受領した。これらの成果は 70 報以上の原著論文として出版された。

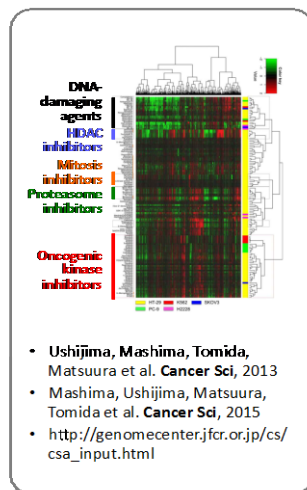
2. 寄託化合物ライブラリー（プレート 1~5）（川田担当）・・・被支援者が本支援活動班に寄託した化合物をライブラリー化し、使用を希望する研究者に配付した。化合物寄託者の権利を守るため、化合物名は非開示で配付し、ユーザーには個々の化合物についての簡単な評価結果の提出を求めた。旧支援班を含めて 27 名のユーザーに配付し、それぞれの系でヒットした化合物の寄託者とのマッチングを行った。

3. 化学療法パイロットライブラリー（プレート 1~4）（長田担当）・・・理化学研究所・天然化合物バンク (NPDepo) の提供により、本支援活動班から配付されたライブラリーである。構造多様性に着目して選択した生物活性未知の化合物で構成され、パイロットスクリーニングに適している。化合物名は非開示としており、ヒット化合物が得られた場合、同じ化学構造クラスターに分類された数十から数百の類縁化合物が用意された。11 名のユーザーに本ライブラリーを配布し、このうちの 3 ユーザーから各人のスクリーニング系でヒットした化合物の再提供依頼があったので、ヒット化合物およびその構造類縁体を 131 種提供した。

支援項目 III. 化学療法関連情報の提供

1. 評価化合物の構造と活性情報の公開（松浦・牛嶋担当）・・・被支援者の承諾のもと、支援項目 I で評価した化合物の構造と活性情報を「癌と化学療法」誌上および HP 上で公開した。支援項目 II で配付した標準阻害剤キットのユーザーレポートについて、被支援者（ユーザー）の承諾のもと、HP 上で公開した。同キット収載化合物の構造と既知の活性情報をデータベース化し、これにユーザーによる活性評価の結果を順次加え、HP 上で公開した。

2. 薬剤の制がん作用と関連する遺伝子発現変化の DB 化と公開（馬島・富田担当）・・・抗がん剤スクリーニング支援のための基盤情報として、マイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現解析により、有望な分子標的薬、抗がん剤などを処理したがん細胞の発現プロファイルを取得し、制がん作用と関連する遺伝子発現変化をデータベース化した（図 4）。具体的には、標準治療で使用される化学療法剤、認可されたがん分子標的薬の大部分を含む計 83 化合物のデータを取得し、HP 上で公開した。被検化合物と抗がん剤の作用類似性を評価するプログラム JFCR_LinCAGE（database of link between chemotherapeutic agents and gene expression）を構築し、HP 上で公開した。

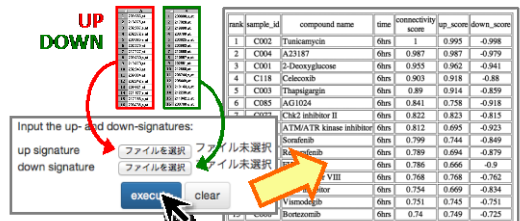


「抗がん剤」と「作用機」の発現変動遺伝子プロトタイプ

Mode of action	up-regulated	down-regulated
Classical DNA damaging agents (16化合物)	DNA damage_up.csv	DNA damage_down.csv
HDAC inhibitors (5)	HDAC_up.csv	

83化合物のDB公開
(129処理サンプル)

Connectivityスコア解析による作用機予測



作用機が未知の抗がん剤化合物について、既存の抗がん剤との作用類似性・新規性を予測評価

馬島・富田・牛嶋がん研、松浦（帝京大）

図4. 薬剤の制がん作用と関連する遺伝子発現変化のDB化
→オンライン解析ツールの提供

を評価するプログラム JFCR_LinCAGE（database of link between chemotherapeutic agents and gene expression）を構築し、HP 上で公開した。

【研究支援成果】

3. がん分子標的薬開発状況に関する情報の公開（水上担当）・・・世界の抗がん剤・分子標的薬の開発状況を調査・収集し、HP上で公開した。最新情報を提供するため、4か月に1回の頻度で計18回のアップデートを行った。2016年2月9日の時点で、国内および欧米における承認薬70剤、臨床開発中の化合物641剤(標的数127)の情報が掲載された(図5)。



図5. がん分子標的薬開発状況に関する情報の公開

4. シンポジウムの開催・・・アカデミア創薬に関するシンポジウムを4回開催した(平成23年3月9日・参加者約130名、平成24年2月22日・参加者約100名、平成25年11月2日・参加者約300人、平成26年5月12日・参加者約160名)。また、「がん治療の早期開発試験およびその研究体制確立に関する研究」班(代表:大津敦、国立がん研究センター)との共催で、本邦発の抗がん剤開発をテーマとしたシンポジウムを5回開催した(平成23年11月18日・平成24年11月16日・平成25年11月29日・平成26年11月28日・平成27年11月13日・参加者各回約350名)。

【意義】

支援項目 I. 抗がん剤のシードとなる分子標的阻害物質の探索と評価 (化合物評価)

本系はとりわけ、新規化合物を所有しながらもその生物活性を測定することが困難な、合成化学者や天然物化学者による抗がん物質の発見を加速した。「特に有望な化合物」と判定されたものの多くは、被支援者によるさらなる自主研究、支援分担者との共同研究へと進展している。そもそも抗がん剤の開発には、通常10年以上の歳月が必要とされる。ヒトがん細胞パネルによる抗がん物質の探索評価は、平成7年度より文科省(旧文部省)の継続的なサポートにより運営されてきたが、これまでの被検化合物とその類縁体のうち、2剤が抗がん剤としての臨床試験に進んでいる。このうちZSTK474は、平成10年にパネルで評価され、PI3キナーゼ阻害剤であることが明らかにされたのち、平成23年より米国、その翌年より本邦で臨床試験が開始された。このように、抗がん剤の開発には長年の継続的なサポートが必要であり、本支援活動が果たした役割は大きい。また、本評価系はバイオプローブとなるような阻害剤の探索・同定にも威力を発揮し、新規阻害剤を複数見出した。

支援項目 II. 標準阻害剤キット・化合物ライブラリーの構築・整備とその提供

標準阻害剤キットの無償配付は、ケミカルバイオロジーに馴染みのなかった研究者からも好評を博し、ユーザーレポート(306件)の80%以上で「大変有用である」との評価を得た。利用者の専門分野は腫瘍学・神経内科学・免疫学・ウイルス学など幅広く、その成果は70報以上の学術論文として発表された。仮にキット化合物を独自に購入すると600万円以上、

【研究支援成果】

100名が個別に購入すると合計6億円以上かかるため、費用対効果も大きかった。寄託化合物ライブラリーは、旧支援班も含めて化合物の寄託者と利用者の共同研究36件の立ち上げに貢献した。このような異分野ネットワークの誕生は本支援なしでは生じ得なかった成果であり、今後これらの共同研究の進展も期待される。化学療法パイロットライブラリーは、構造多様性に着目して選択した活性未知の化合物を収載しており、大規模なハイスループット探索が困難な研究者であっても、自作のスクリーニング系のパイロット試験などに利用することができた。理化学研究所との共同研究に進展した例も見られ、今後の進展が期待される。

支援項目 III. 化学療法関連情報の提供

JFCR_LinCAGEは、発現変動する遺伝子セットの類似性を評価することで、被検化合物の標的分子経路を推測することを可能とした。本系は、がん細胞パネルでは検出できない標的分子経路を同定したり、被検化合物のオフターゲット活性を検出したりする手段としても有効であり、HP上で誰でも容易に利用することができる。一方、がん分子標的薬開発状況に関する情報を公開することで、これまでに日米欧で上市された分子標的薬、開発が進んでいる分子標的薬のトレンドを瞬時に把握することを可能とした。これらの情報はマスコミ誌でも引用され、がん分子標的治療学会のニュースレターにも連載記事として採用されるなど、多方面で好評を博した。アカデミア創薬をテーマとして開催したシンポジウムは、本支援活動班員と被支援者、あるいは被支援者間の異分野交流、共同研究の契機づくりに貢献した。

【今後の展開】

以上のように、化学療法基盤支援活動は、研究者による新規抗がん物質発見の効率を高めることを当初の目的としたが、そのような所期の目標を達成するにとどまらず、がん研究分野以外の研究分野にも思いがけない波及効果を与えた。技術的アプローチとしては、かつての細胞毒性探索系から、分子活性・機能プロファイリング解析支援、ハイコンテンツな化合物・情報提供プラットフォームへと変貌を遂げ、多くの支援実績を残すことに成功した。がんゲノムのビッグデータ解析が可能となった現在、ドライバーが不明瞭ながんの標的分子、がん抑制遺伝子の「不在性」や non-druggable な標的に対する合成致死因子、臨床著効例に内在する効果予測バイオマーカーなど、新たな開発シーズの創出が期待されている。今後は、新規標的分子の働きを制御する薬剤の探索・設計と性能検証に向けて、より迅速で柔軟な基盤体制の整備が求められるであろう。また、がんの治癒を阻む要因として腫瘍組織の可塑性・不均一性が注目されており、今後これらにどのように対処すべきかが課題である。基礎研究の長い歴史に裏打ちされたがん免疫療法に大きな期待が見出されたいま、さらなる疾患概念・創薬概念の創出に向け、より基礎的な研究を推進する継続的な支援体制も必要であろう。一方、創薬シーズ探索・非臨床試験のあり方、諸技術の利点と限界が議論されている。探索系・再現系・検出系などの先端技術の開発を加速させ、さらにこれらの同時進行的な利活用を促進する、新たな支援体制が必要である。なお、本支援活動そのものは、平成28年度より生命科学一般を対象とした「分子プロファイリング支援活動」へと発展改組され、優れたバイオプローブの創出および生命現象の機能制御分子の探索を支援することとなった。

【研究分担者紹介】



化学療法基盤支援活動

研究分担者 清宮 啓之

(公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター)

前立腺がんの発生および生育は、男性ホルモンであるアンドロゲンとその受容体 (androgen receptor, AR) を介した細胞内シグナル伝達に依存する。アンドロゲン産生阻害薬や抗アンドロゲン薬を用いた内分泌療法 (ホルモン療法) は、前立腺がん細胞内の AR シグナル伝達を遮断することにより、すぐれた制がん効果を発揮する。しかしながら、これらの治療薬に耐性の予後不良がんが数年後に再発することが多く、根治療法の確立が急務とされている。再燃性前立腺がんでは、抗アンドロゲン薬で活性化してしまう変異型 AR や、アンドロゲン非依存的な AR シグナルが作動していることが多い。このように、前立腺がんの発生・進展・再燃のすべての段階に AR シグナルが関与しており、従来の内分泌療法薬とは異なる、新たな AR シグナル阻害薬の開発が望まれている。我々はこれらの背景を踏まえ、化学療法基盤支援活動における化合物評価支援の 1 項目として、「アンドロゲン受容体 (AR) シグナル伝達阻害活性の評価」を担当した。本系は化学療法基盤支援活動のなかで唯一、臓器特異的ながん治療標的シグナル経路に着目した点が大きな特色である。具体的には、前立腺腫瘍マーカーである PSA (prostate specific antigen) 遺伝子のプロモーター活性を指標に、検体の AR シグナル阻害活性を細胞レベルで測定した。6 年間の実績として、標準阻害剤キット収載化合物の AR シグナル阻害活性プロファイルを取得し、データを原著論文および当支援活動のホームページ上で公開するとともに、全国から依頼された総計 883 の化合物の AR シグナル阻害活性を評価し、43 のヒット化合物を同定した。これらの解析結果は各評価依頼者に無償で提供され、一部は共同研究に発展している。



化学療法基盤支援活動

研究分担者 上原 至雅

(岩手医科大学 薬学部)

分担者はプロテインキナーゼ (PK) 阻害活性の評価を担当した。PK 阻害剤はがん分子標的治療薬の草分け的存在であり、Bcr-Abl 阻害剤イマチニブや EGF 受容体阻害剤ゲフィチニブはがん化学療法に革新的な進歩をもたらした。しかし、臨床での使用の広がりに伴い、これらの分子標的薬に対する耐性化が問題となってきた。がん分子標的治療のさらなる進展のためには、耐性克服は乗り越えなければならない課題の一つである。本評価系では、阻害剤感受性 EGF 受容体 (EGFR) 及び L858R 変異体、阻害剤感受性 Abl に加え、阻害剤耐性変異体 (EGFR T790M/L858R、Abl T315I)、EGFR シグナルをバイパスする HGF 受容体 (Met)、VEGF 受容体 (Flt-1) の全 7 種類のキナーゼに対する阻害活性を *in vitro* キナーゼ反応系によって評価した。そのために、これら PK に対する阻害活性を評価する ELISA アッセイ系を構築し、初年度は本支援班で配布した標準阻害剤キット化合物 (約 300) の活性評価を行った。2 年目以降は本支援班で配布した寄託化合物ライブラリー (約 300) 及び通常の評価サンプルの活性評価を行い、2 次評価で IC₅₀ が 1 μ M 以下を示した化合物をポジティブと判定した。全期間を通して評価サンプル 691 検体の活性評価を行い、40 検体のポジティブ化合物が得られた。また、EGFR 耐性変異体に有効な海洋天然物ラメラリン誘導体の開発について、長崎大学岩尾教授らと共同研究を継続している。さらに、新たな評価系として構築したゼブラフィッシュ胚を用いた毒性予測系をラメラリン誘導体に応用し、誘導体の展開に利用した。

【研究分担者紹介】



化学療法基盤支援活動

研究分担者 吉田 稔

(国立研究開発法人理化学研究所 吉田化学遺伝学研究室)

細胞のがん化には、がん遺伝子やがん抑制遺伝子などの遺伝子の変異が深く関わると考えられている。一方で遺伝子の塩基配列の変化を伴わない遺伝子の発現異常、すなわちエピジェネティックな変化も発がんに大きく寄与していることが近年明らかになってきた。その中でクロマチンの活性を調節するヒストンアセチル化は重要な役割を果たすと考えられており、ヒストンアセチル化レベルを調節するヒストンデアセチラーゼ (HDAC) は、抗がん剤の分子標的として大きな注目を集めている。ヒストンのアセチル化はコアヒストン N-末端領域に存在するいくつかのリジン残基の ϵ -アミノ基で起こり、クロマチン構造の調節を通じて転写活性に影響を与えると考えられている。HDACはこのアセチル化リジンを加水分解する酵素で、発がん過程で生ずる遺伝子発現異常の多くに関与することが知られている。HDAC はがん以外にも、糖尿病や、神経変性疾患などの疾患にも密接に関与することが最近示されており、異なる HDAC サブクラスがそれら疾患に関わることで示唆されている。したがって、HDAC を標的としたがん分子治療薬の開発のためには、クラス選択性を有する HDAC 阻害剤の開発が重要である。そこでクラス選択的な HDAC 阻害剤探索の支援を目的として、クラス I の代表的な HDAC として HDAC1、クラス II の代表的な HDAC として HDAC6、クラス III の代表的な HDAC として SIRT1 の阻害活性の検定を行った。2015 年度までに 613 個の化合物について評価を行い、62 個のヒット化合物について、IC₅₀ 値の算出を行った。支援を実施したもののうち 3 名の研究者とは共同研究に発展し、そのうち 2 名とは共同で学会発表を、1 名とは論文発表を行った。



化学療法基盤支援活動

研究分担者 井本 正哉

(慶應義塾大学 理工学部)

EMT (上皮間葉転換) は、上皮由来の細胞特有な強固な細胞・細胞間接着が失われて希薄な細胞・細胞間接着となり、間葉細胞としての形質を獲得する現象である。EMT は、細胞外基質の分解に伴い高い運動能を獲得するため、近年、がんの浸潤や転移に関連することが明らかとなってきた。さらに EMT は、制がん剤に対する抵抗性獲得やがん幹細胞との関連も報告され、EMT は新たな制がん剤創薬の標的として期待されている。これまでの EMT 研究に於いては TGF- β を中心とした EMT 誘導の検出系が知られており、TGF- β シグナルを制御する様々な物質に EMT 阻害活性が報告されている。そこで本評価系では、EMT をおこしたがん細胞の形質を上皮細胞の表現型に戻す活性 (MET 促進活性) に着目し、テスト化合物の MET 促進活性を評価した。

ヒト大腸がん LoVo 細胞に TGF- β を 48 時間処理すると、細胞間接着の消失および上皮細胞マーカー E-cadherin の発現減少がおこることから EMT が誘導される。そこでここにテスト化合物を添加し、48 時間後に細胞間接着の消失を回復させるかを顕微鏡観察により評価、さらに細胞間接着を回復させた陽性サンプルについては E-cadherin 発現減少を回復させるかを Western Blotting にて評価することで MET 促進活性を検出した。ユーザーからの依頼サンプル、本活動班への寄託化合物、ならびに化学療法パイロットライブラリーに含まれる化合物、合わせおよそ 1100 化合物を評価した結果、東北薬科大・加藤正教授からの依頼サンプル 2 化合物に MET 促進活性を見出した。この 2 化合物については本支援活動・吉田らによって HDAC 阻害性も見出されており、今後、MET 促進活性と HDAC 阻害活性の関連についてさらなる解析が望まれる。

【研究分担者紹介】



化学療法基盤支援活動

研究分担者 深澤 秀輔

(国立感染症研究所 真菌部)

チロシンキナーゼからのシグナル伝達経路は、多くのがん細胞で活性化しており、抗がん剤の有力な分子標的である。当支援班で我々は、細胞を使った2種類のアッセイ系を用意し、チロシンキナーゼとその下流のシグナル伝達系に対する化合物の阻害活性を評価した。一つはラット繊維芽細胞 (NRK) を PDGF で刺激し、リン酸化されるシグナル伝達分子に対する抗体の混合溶液を用いたウエスタンブロットを行い、細胞内シグナル伝達に対する影響を解析する。この系では現在がん治療の有効な分子標的として期待されている RAS-RAF-MEK-ERK 経路および PI3K-AKT-mTOR 経路に対する阻害効果を評価できる (評価系 1)。もう一つのアッセイは HEK293T 細胞にチロシンキナーゼを一過性に発現させ、cell-based ELISA により細胞内ホスホチロシンレベルを測定する。この系は精製キナーゼも外部基質も不要であり、使用バッファー、pH、温度、反応時間、ATP 濃度などを酵素毎に検討する必要もなく、多数のチロシンキナーゼに対する阻害剤の影響を同一の条件で評価できる。原理的にはあらゆるチロシンキナーゼのアッセイに利用可能であり、支援班では ALK、IGF1-R、MET、TRKA の 4 種の受容体型チロシンキナーゼに対する阻害活性を評価した (評価系 2)。評価系 1 では PDGFR、PI3K、mTOR、p70S6K や MEK を選択的に阻害する物質、また PKC を活性化する物質等、様々な活性物質がヒットした。評価系 2 はヒット率はやや低かったが、特定のキナーゼに選択的阻害活性を示す化合物がいくつか得られた。これらの活性物質に関して、現在複数のサプライヤーとの共同研究が進行中である。



化学療法基盤支援活動

研究分担者 掛谷 秀昭

(京都大学 大学院薬学研究科)

乳がんや腎がんをはじめとして様々な固形がんの内部には低酸素環境が存在する。がん細胞の低酸素ストレス応答を担っているのが低酸素誘導因子 HIFs (Hypoxia-inducible factor 1-3 の総称) であり、様々ながん種においてその主要サブユニット HIF- α の発現量と予後不良との相関が報告されている。HIF- α は酸素濃度依存的に安定性が制御されており、特に HIF-1 α はがん化学療法の有望な分子標的として注目されている。

そこで我々は、HIFs の活性を細胞レベルで制御する抗がん剤リード化合物の開拓を目指して、表現型スクリーニングに適した細胞株の樹立、スクリーニング系の構築・実施を展開した。具体的には、ヒト繊維肉腫細胞株 HT1080 に HRE (hypoxia response element) 配列の下流にルシフェラーゼ遺伝子を組み込んだレポータープラスミドを安定的に発現させた 5xHRE-Luc/HT1080 細胞株を樹立した。続いて、低酸素下において高感度なハイスループットスクリーニング系を構築し、本支援活動班に供された多くの寄託化合物 (合成化合物及び天然化合物) の HIFs 制御活性の評価を行った。ヒット化合物に関してはより高度な活性評価、ならびに本支援活動班の他の評価結果と照らし合わせて作用点の検討などを行った。その結果、例えば、トポイソメラーゼ I 阻害活性を有する新規化合物群の HIFs 阻害活性を明らかにし、多くの構造活性相関データを取得することで、今後の効率的な創薬化学的展開に寄与した。また、HIFs 阻害活性を有する新しいケモタイプである 1-alkylpyrazole-3-carboxamide 群を見出した。作用標的未同定のヒット化合物に関しては、今後、ケミカルバイオロジー的手法などを駆使することで、新しい HIFs 活性制御因子の解明・発見も期待される。

【研究分担者紹介】



化学療法基盤支援活動

研究分担者 且 慎吾

(公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター 分子薬理部)

且班員は、化学療法基盤支援活動がスタートした2010年より化合物情報管理を担当し、データベース(DB)担当の松浦班員、牛嶋博士(連携研究者)と連携して、被支援者より提出された機能未知の化合物情報を収集してDB化を進めた。また、化合物評価担当者より提出された評価結果結果も併せてDB化し、インターネット経由で被支援者が結果を閲覧するユーザーインターフェイスを整備した(運用は松浦班員・牛嶋博士担当)。当支援活動の支援実績として被支援者に化合物評価結果を報告した化合物は、一定期間経過後に被支援者の了解の下、その構造と活性情報を「癌と化学療法」誌上およびインターネット上で公開した。

2011年度からは、矢守班員が連携研究者(総括補佐)となるのに伴い、がん細胞パネルによる化合物評価も併せて担当した。がん細胞パネル法は、作用メカニズムが既知の抗がん剤について39種のヒトがん細胞株(JFCR39)に対する感受性スペクトル(フィンガープリントと呼ぶ)を測定してレファレンスDBを準備しておき、作用メカニズムが共通な化合物のフィンガープリントが互いに類似する経験則を利用して、測定した新規化合物の作用メカニズムの新規性評価、メカニズム予測を行うものである。2010~2015年度に新規に評価した617化合物のうち、15化合物をユニークなメカニズムを持つ抗がん物質として被支援者に報告した。その他の化合物についても既存の抗がん剤へのメカニズム類似性を予測してレポートした。その結果、2010年から2015年の成果として13報の学術論文として発表された。以上のように、がん細胞パネルによる化合物評価は、被支援者の研究推進に多大な貢献をなしたと考えられる。



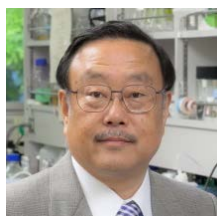
化学療法基盤支援活動

研究分担者 川田 学

(公益財団法人微生物化学研究会 微生物化学研究所 沼津支所)

化合物の評価を希望する研究者から送付されたサンプルを受け、支援班スクリーニングで評価するために支援活動班員に再配布する業務およびがん研究におけるケミカルバイオロジー研究推進のため、化合物ライブラリーを整備し無償で配布する業務を行った。化合物ライブラリーは、目的に応じて次の2つのライブラリーを整備した。一つは標準阻害剤キットで、200種類以上の分子標的に対して作用が明らかかな市販の阻害剤、約400化合物で構成した。もう一つは寄託化合物ライブラリーで、国内の研究者から当支援活動に寄託された新規化合物約500化合物で整備した。標準阻害剤キットは、利用する研究者が興味をもった生命現象にどんな分子標的が関与しているのかや、新しい実験系に作用する化合物のスクリーニングなど、旧がん支援班を通してのべ500人以上の研究者に利用され、研究論文は70報以上報告された。一方、寄託化合物ライブラリーは、創薬候補化合物のスクリーニングに適したライブラリーであり、化合物を寄託した研究者と化合物を利用した研究者との新しい連携を生み出すことに繋がった。

【研究分担者紹介】



化学療法基盤支援活動

研究分担者 長田 裕之

(国立研究開発法人理化学研究所 環境資源科学研究センター)

本分担者は、化学療法基盤支援活動において、ケモインフォマティクスの観点から「化合物評価受入の可否判定」と「化学療法パイロットライブラリー提供」を分担した。

「化合物評価受入の可否判定」では、本活動班に化合物評価の申し込みがあったすべての化合物について、①依頼者が本支援活動の利用条件を満たしているか、②化合物の構造や活性に新規性を有しているか、を調査して化合物評価の受入可否を判定した。

化合物ライブラリーは、新規抗がん剤の開発研究を行ううえで重要な探索源となるが、アカデミアが自前で整備するのは容易ではない。そこで、理化学研究所・天然化合物バンク NPDepo に収蔵されている化合物を用いて構造の多様性を重視したコンパクトな「化学療法パイロットライブラリー」を作製して無償提供を行った。NPDepo 化合物ライブラリーの約 15,000 種の化合物について、構造の類似性に基づくクラスタリング (Ward クラスタリング法) を行った。400 グループにクラスター化された化合物群について、さらに共通部分構造に着目したクラスタリングにより、それぞれの代表化合物をピックアップして、最終的に 160 化合物に絞り込んだ。それらを溶液化して 96 ウェルプレートに搭載し、化学療法パイロットライブラリープレートを作製した。このように構造クラスタリングに基づいた本ライブラリーは、ヒット化合物が得られた場合、同じ化学構造クラスターに分類された数十から数百の類縁化合物をすぐに用意することができる。これまでに ver.1 から ver.3 まで作製し、14 件の使用依頼に対応した。



化学療法基盤支援活動

研究分担者 松浦 正明

(帝京大学 大学院公衆衛生学研究科)

化学療法基盤支援活動において、抗がん剤のシードとなる分子標的阻害物質の探索を行うため、当支援班の各分担者が行った新規化合物についての活性評価結果の包括的データベースの構築を行ってきた。これら評価した化合物の構造と活性情報については整理を行い、理化学研究所 NPEDIA とリンクさせ、利用者がウェブ上で容易に構造式検索が行えるシステムを構築した。また、過去の化合物評価結果、標準阻害剤キットの新たな生物活性情報一覧と共に、ウェブ上 (<https://scads.jfcr.or.jp/db/index.html>) および印刷物で一般に情報公開してきた。さらに、抗がん剤スクリーニングのための基盤情報として、化合物の制がん作用と関連する遺伝子発現変化のデータベース (JFCR_LinCAGE : database of link between chemotherapeutic agents and gene expression) に対して、バイオインフォマティクス・統計解析を行った結果と解析ツールを含め、遺伝子発現パターンから化合物を探索するシステムを当支援活動のホームページで公開した。分子標的薬を中心とした新薬の開発状況に関しても公開更新作業を継続した。このようなケミカルバイオロジー研究・創薬シードの探索研究を支援するためのデータベース・バイオインフォマティクスによるスクリーニング支援のみならず、ウェブを用いたアッセイの受付業務、データベースシステムとの連携をはかった各種アッセイ結果のメール連絡業務、当支援班のホームページの作成・維持なども継続して行ってきた。

以上より、本支援活動により構築されたこれら包括的データベースおよびウェブ上での公開情報は、今後の制がん化合物の活性評価や活性予測においても有用であると考えられる。

【研究分担者紹介】



化学療法基盤支援活動

研究分担者 水上 民夫

(長浜バイオ大学 バイオサイエンス学部)

(1) がん分子標的薬開発状況に関する情報の公開：現在、がんの分子標的薬は、抗がん剤の世界において、DNA作用薬、チューブリン作用薬、代謝拮抗剤などのクラシカルな化学療法剤をはるかに凌ぐまでに成長している。本支援活動では、世界で承認された、また臨床試験ステージにある分子標的抗がん剤の開発状況を調査・収集し、ホームページ上で公開した (<http://scads.jfcr.or.jp/db/table.html>)。最新情報を提供するため、4か月に1回の頻度で計18回のアップデートを行った。2016年2月9日時点で、国内および欧米における承認薬70剤、臨床開発中の化合物641剤(標的数127)の情報が掲載されており、新薬開発トレンドの全体像から個々の化合物の開発状況までを一望することができる。これらの情報はマスコミ記事を含め多数引用され、日本がん分子標的治療学会のニュースレターにも連載されてきた。

(2) ヒストン脱メチル化酵素阻害活性の評価：最近、ヒストン脱メチル化酵素とがんとの関連が広く知られるようになり、エピゲノム薬の新規分子標的としての重要性が認識されている。そこで、ヒストン脱メチル化酵素のうち、がんとの関連が示されている LSD1、JARID1A、GASC1、PHF8 を選択し、酵素アッセイ系を構築した。酵素阻害活性の評価を探索的に開始し、標準阻害剤キット中の化合物の阻害活性を調べた結果、ポジティブコントロールとなる S2101(LSD1 inhibitor II)が LSD1 選択的な阻害活性を示した他、アポトーシスインヒビタータンパク質である IAP ファミリーの Survivin の発現を阻害する事が知られている YM155 が JARID1A、GASC1、PHF8 の酵素阻害活性を示すことを見出した。



化学療法基盤支援活動

研究分担者 馬島 哲夫

(公益財団法人がん研究会

がん化学療法センター 分子生物治療研究部)

新しい制がん剤の開発を目的とした化合物の探索や同定された化合物の活性評価においては、化合物の細胞内標的分子経路を明らかにし、その抗腫瘍効果やがん選択性を裏付ける作用機序を明確にすることが重要である。近年、網羅的な遺伝子発現解析の普及により、遺伝子発現パターン(遺伝子シグネチャー)の解析が薬剤の標的分子経路や作用機序の予測・同定にも有用であることがわかってきた。そこで本支援活動では、抗がん剤スクリーニングのための基盤情報として、化合物の制がん作用と関連する遺伝子発現変化のデータベースを構築し、その情報を、関連研究者にむけて提供することを目的とした。具体的には、すでに承認され臨床で広く用いられている制がん剤、がん分子標的薬に加え、有望ながん分子標的の阻害剤など計83化合物について、マイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現解析を行い、化合物処理した際のがん細胞の遺伝子発現変動プロファイルを取得した。細胞としてはヒト大腸がん HT-29 細胞を中心とし、これに加え、ドライバーがん遺伝子である BCR-ABL、EGFR、HER2、EML4-ALK 陽性のがん細胞においても適宜データを取得した。これにより、計129の発現データによるデータベース JFCR_LinCAGE (database of link between chemotherapeutic agents and gene expression) を構築し、当支援活動のホームページ (http://scads.jfcr.or.jp/db/cs/index_j.html) 上で公開した。我々はさらに、得られたデータが化合物の作用機序をよく反映することをクラスター解析等により確認した。以上より、本支援活動により構築された遺伝子発現データベースは、制がん化合物の活性評価や活性予測に有用であると考えられる。

【研究分担者紹介】



化学療法基盤支援活動

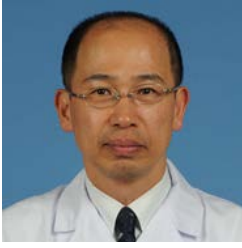
研究分担者 牛嶋 大

(公益財団法人がん研究会 ゲノムセンター)

2015年度の1年間だけ班員としてシステム及びデータベース管理を担当した。一つは過去の化合物評価結果の公開データベースおよび検索サイトの構築で、それまでの化学療法基盤支援活動において提供者から受け付けた化合物に対して行った評価結果をデータベース化し、簡単な検索機能をつけて公開データベースの構築と検索プログラムの開発を行った。もう一つは遺伝子発現変動データベース JFCR_LinCAGE の構築及び関連化合物の探索プログラムの開発で、抗がん剤スクリーニング支援のための基盤情報として、化合物の制がん作用と関連する遺伝子発現変化の情報を提供することを目的としたものである。マイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現解析により、化合物処理した際のがん細胞の発現プロファイルを取得し、制がん作用と関連する遺伝子発現変化のデータベース化を行った。最終的に抗がん剤、分子標的薬など計 83 種の化合物、細胞はヒト大腸がん HT29 細胞株を中心に 5 種類のがん細胞株、合計 129 の処理サンプルに対する発現変動をデータベース JFCR_LinCAGE (database of link between chemotherapeutic agents and gene expression) として当支援活動のホームページ上で公開した。さらに、ユーザーが遺伝子リストをクエリーとして入力すると、発現変動の類似した化合物を探索して類似度で順位付けしたものが得られるプログラムを開発し、同ページ上で公開した。これを用いることで研究対象の化合物の作用機序を予測したり、活性の予測に役立てることができると考えられる。

ゲノム・エピゲノム
解析支援活動

【研究支援成果】



ゲノム・エピゲノム解析支援活動

班長 / 研究分担者 時野 隆至 (札幌医科大学 医学部)

【研究支援の目的】

がんという疾患の本態解明にはがんゲノム・エピゲノム解析技術が不可欠である。

(1) がん関連遺伝子変異解析支援：がんゲノム解析の飛躍的な進歩に伴い 400 種類以上の遺伝子の変異が顕然となった。本支援活動では、半導体シーケンサを利用したがん関連遺伝子の網羅的な変異解析を行い、その成果をがんの存在診断や病態診断への活用を目指す基礎研究のための支援活動を行う。

(2) エピゲノム解析支援：DNA メチル化解析やヒストン修飾などのクロマチンリモデリングによるエピゲノム異常とがんの病態との関連の解明する目的で、がんエピゲノム研究の支援活動も行う。

(3) microRNA 発現解析：microRNA による制御システムに生じた異常は、がんの発生や進展とも大きくかかわることが明らかになってきた。したがって、本支援活動では microRNA の発現解析を行い、がんにおける発現異常を検出し、バイオマーカーとして病態の把握や予後予測への利用を図る。

【成果】

1. がん関連遺伝子変異解析支援

409 種類のがん関連遺伝子の全エクソン領域 (CCP)、あるいは 50 種類のがん関連遺伝子の変異ホットスポット領域 (CHP) をマルチプレックス PCR で増幅し、そのアンプリコンを高深度にリシーケンスすることにより体細胞変異を高解像度に捉える。カスタムパネルとして、*TP53* 遺伝子の全エクソン領域、扁平上皮がんパネル (31 遺伝子) 全エクソン領域、マウスがん関連遺伝子 (41 種類) 全エクソン領域を独自に設計・作成し変異解析を行った。微量 DNA からの解析も可能で、ホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 検体などにも対応した。申請件数 平成 25 年度 10 件；平成 26 年度 11 件；平成 27 年度 16 件の支援を行った。主な変異解析支援として、CHP は平成 25 年度 117 検体；平成 26 年度 102 検体；平成 27 年度 116 検体、CCP は平成 25 年度 62 検体；平成 26 年度 96 検体；平成 27 年度 106 検体の支援を行った。

2. エピゲノム解析支援 エピゲノム解析支援では、研究者が標的とする遺伝子について、バイサルファイト・パイロシーケンス法による DNA メチル化解析を行い、またそれ以外の解析法についても個別に相談に応じた。解析対象は、ヒト臨床検体および実験動物モデル (マウス) であり、支援対象者の希望に応じてそれぞれ最適な解析対象領域の設定、プライマー設計および解析を行った。本支援によって、多検体における遺伝子メチル化の検証や、

【研究支援成果】

動物モデルを用いた発がんメカニズム仮説の検証実験を行うことができた。また 4 件については、本支援を受けることで研究を完成させ、論文投稿を行うことができた。申請件数 平成 25 年度 3 件；平成 26 年度 7 件；平成 27 年度 5 件の支援を行った。主な支援活動として、パイロシーケンス解析用プライマー設計・作成は平成 25 年度 54 遺伝子；平成 26 年度 16 遺伝子；平成 27 年度 32 遺伝子、パイロシーケンス解析は平成 25 年度 216 検体 2600 解析、平成 26 年度 232 検体 1490 解析、平成 27 年度 121 検体 1400 解析の支援を行った。

3. microRNA 発現解析

microRNA 発現解析では癌細胞株や癌組織の臨床検体（凍結標本またはホルマリン固定標本など）から RNA を抽出し、Real-time PCR 法を用いて依頼のあった microRNA 発現解析を行った。使用するプライマーは Applied Biosystems 社で製品化されているものを購入して使用したが、できるだけ多くの種類の microRNA 遺伝子解析に対応できる相談に応じた。

また microRNA だけでなく、がん遺伝子等の遺伝子変異解析も札幌医科大学の実験室に常備しているパイロシーケンサーを用いて解析を行った。プライマー設計も札幌医科大学で行えることから、遺伝子や解析対象領域の選択についても相談に応じた。6 件については、本支援を受けることで研究を完成させ、論文投稿を行うことができた。申請件数は平成 26 年度 5 件；平成 27 年度 8 件の支援を行った。主な支援活動として、microRNA 発現解析は平成 26 年度 312 検体 1248 解析、平成 27 年度 520 検体 1560 解析。パイロシーケンス解析は、平成 26 年度 10 検体 50 解析、平成 27 年度 12 検体 60 解析の支援を行った。

【意義】

審査部会による中間評価結果の所見を受け、より広く「がん」を対象にしている研究者を支援するための技術支援の検討を行った。その結果、がん支援領域独自のゲノム・エピゲノム支援活動を平成 25 年度から開始した。がん関連遺伝子変異などのゲノム異常と DNA メチル化・ヒストン修飾などのエピゲノム異常との関係を明らかにする基礎研究に対する技術支援を行った。さらに、平成 26 年度から microRNA 発現解析を開始した。

単純なシーケンスだけであれば、他の研究機関や民間企業等において受託サービスもあるが、本支援活動のようなシーケンシングから変異アノテーションまで一貫した支援は他では不可能である。また臨床検体の要である微量サンプルから信頼性の高い解析およびその解析結果の評価は、民間のサービスでは難しい。また、個々の研究者のニーズに応じてきめ細かい対応をしており、遺伝子変異・DNA メチル化解析ではシーケンス技術支援のみならず、その変異・メチル化の生物学的および医学的意義付けが最も重要である。このためにも十分に高い技術と知識を有しているので、研究費の有効活用においても大きく貢献してきた。また、ヒトゲノム変異解析については AMED において大規模に行われることが決定しているが、個々の科研費課題が利用できる可能性は極めて低いことから、本支援活動はそのような研究課題に対しても意義があったと考えている。

【研究支援成果】

【今後の展開・計画】

「生命科学系 3 分野 がん・ゲノム・脳 支援活動」終了後に、本支援活動は新学術領域研究「学術研究支援基盤形成」先進ゲノム解析研究推進プラットフォーム（研究期間 平成 28 年度～平成 33 年度）に移行し、今後は幅広い生命科学分野の利用者のニーズに応じた支援をめざす。「大規模配列解析拠点ネットワーク支援活動」のうちで（1）がん関連遺伝子変異解析支援は「変異解析の支援と高度化」に、（2）エピゲノム解析支援は「修飾解析の支援と高度化」、（3）microRNA 発現解析は「RNA 解析の支援と高度化」にそれぞれ移行する。今後の計画として、

（1）がん関連遺伝子変異解析支援：血中循環腫瘍 DNA (ctDNA: circulating tumor DNA) 等の低頻度の体細胞変異の簡便で信頼性の高い次世代シーケンサを利用した検出法の開発を行い他生物でも提供をめざす。

（2）エピゲノム解析支援：DNA メチル化解析に加え、クロマチン免疫沈降法(ChIP)によるヒストン修飾解析にも対応することで、より幅広いエピゲノム解析の提供を目指す。またそれらのエピゲノムと遺伝子発現の相関についても解析支援を行う。

（3）microRNA 発現解析：癌における個々の microRNA 遺伝子の発現解析だけでなく、最新の microRNA アレイを用いた網羅的な発現解析にも対応する。さらには同定された microRNA と発現が相関する蛋白の解析依頼もあれば癌組織を利用して免疫組織染色法を行い、支援対象者にそれら総合的なデータ提供を目指す。

【研究分担者紹介】



ゲノム・エピゲノム解析支援活動

研究分担者 時野 隆至

(札幌医科大学 医学部)

がんという疾患の本態解明にはがんゲノム・エピゲノム解析技術が不可欠である。ゲノム・エピゲノム支援活動では、平成 25 年度から、がん関連遺伝子変異解析、エピゲノム解析、microRNA 発現解析の支援を開始した。

がんゲノム解析の飛躍的な進歩に伴い 400 種類以上の遺伝子の変異が顕然となった。がん関連遺伝子変異解析支援では、半導体シーケンサを利用したがん関連遺伝子の網羅的な変異解析を行い、その成果ががんの存在診断や病態診断への活用を目指す基礎研究のための支援活動を行った。具体的には、409 種類のがん関連遺伝子の全エクソン領域 (CCP)、あるいは 50 種類のがん関連遺伝子の変異ホットスポット領域 (CHP) をマルチプレックス PCR で増幅し、そのアンプリコンを高深度にリシーケンスすることにより体細胞変異を高解像度に捉える。また臨床検体の要であるホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 検体など微量サンプルから信頼性の高い解析およびその解析結果の評価も、支援のニーズが大きい。さらに支援対象者の希望に応じて、*TP53* 遺伝子の全エクソン領域、扁平上皮がんパネル (31 遺伝子) 全エクソン領域、マウスがん関連遺伝子(41 種類)全エクソン領域のカスタムパネルを独自に設計・作成し変異解析を行った。主な変異解析支援として、CHP は平成 25 年度 117 検体；平成 26 年度 102 検体；平成 27 年度 116 検体、CCP は平成 25 年度 62 検体；平成 26 年度 96 検体；平成 27 年度 106 検体の支援活動を行った。



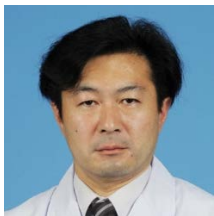
ゲノム・エピゲノム支援活動

研究分担者 鈴木 拓

(札幌医科大学 医学部)

DNA メチル化異常はほぼあらゆるがんに見られる現象であり、その生物学的・臨床的意義の解明と応用と目指す研究が多数行われている。バイサルファイト・シーケンスによる DNA メチル化解析がスタンダードな手法であるが、任意の領域を解析するためのプライマー設計や PCR 条件検討はしばしば専門の知識と経験を要するため、支援のニーズがある。エピゲノム解析支援では、研究対象とする遺伝子について、バイサルファイト・パイロシーケンス法による DNA メチル化解析を行った。また、希望者には PCR 産物のクローニングとシーケンスによるバイサルファイト・シーケンス解析にも対応した。解析対象は、ヒト臨床検体および実験動物モデル (マウス) であり、支援対象者の希望に応じてそれぞれ最適な解析対象領域の設定、プライマー設計および解析を行った。本支援によって、多検体における遺伝子メチル化の検証や、動物モデルを用いた発がんメカニズム仮説の検証実験を行うことができた。また 4 件については、本支援を受けることで研究を完成させ、論文投稿を行うことができた。申請件数 平成 25 年度 3 件；平成 26 年度 7 件；平成 27 年度 5 件の支援を行った。主な支援活動として、パイロシーケンス解析用プライマー設計・作成は平成 25 年度 54 遺伝子；平成 26 年度 16 遺伝子；平成 27 年度 32 遺伝子、パイロシーケンス解析は平成 25 年度 216 検体 2600 解析、平成 26 年度 232 検体 1490 解析、平成 27 年度 121 検体 1400 解析の支援を行った。

【研究分担者紹介】



ゲノム・エピゲノム支援活動

研究分担者 能正 勝彦

(札幌医科大学 医科部)

microRNA による制御システムに生じた異常は、がんの発生や進展とも大きくかかわることが明らかになってきた。したがって、本支援活動では microRNA の発現解析を行い、がんにおける発現異常を検出し、バイオマーカーとして病態の把握や予後予測や分子標的薬剤の感受性予測への利用を図ることを目的とした。

microRNA 発現解析では癌細胞株や癌組織の臨床検体から RNA を抽出し、Real-time PCR 法を用いて依頼のあった microRNA 発現解析を行った。また microRNA だけでなく、がん遺伝子等の変異解析もパイロシーケンサーを用いて解析を行った。プライマー設計も札幌医科大学で行えることから、遺伝子や解析対象領域の選択についても相談に応じた。

その結果、要請のあった 6 件については、本支援によって研究を完遂させ、論文投稿を行い、いずれも国際医学雑誌に採用された。申請件数は平成 26 年度 5 件；平成 27 年度 8 件の支援を行ってきた。主な支援活動としては、microRNA 発現解析は平成 26 年度 312 検体 1248 解析、平成 27 年度 520 検体 1560 解析を施行。またパイロシーケンスを用いた解析は、平成 26 年度 10 検体 50 解析、平成 27 年度 12 検体 60 解析を支援した。

特に大腸癌症例を対象に行った microRNA 解析においては BRAF 遺伝子変異と有意な相関を示す microRNA-31 の同定に世界で初めて成功。さらには同分子の癌組織での発現レベルが転移性大腸癌における抗 EGFR 抗体薬の効果予測因子となることも今回の支援活動で明らかにしている。

研究発表

雑誌論文

学会発表

図書

【研究発表】

研究代表

【雑誌論文】

1. Taniguchi H, Moriya C, Igarashi H, Saitoh A, Yamamoto H, Adachi Y, Imai K. Cancer stem cells in human gastrointestinal cancer. **Cancer Science**, 査読有, 107(11):1556-1562, 2016.
2. Matsunaga Y, Adachi Y, Sasaki Y, Koide H, Motoya M, Noshō K, Takagi H, Yamamoto H, Sasaki S, Arimura Y, Tokino T, Carbone DP, Imai K, Shinomura Y. The effect of forced expression of mutated K-RAS gene on gastrointestinal cancer cell lines and the IGF-1R targeting therapy. **Molecular Carcinogenesis**, 査読有, 56(2):515-526, 2016.
3. Shimada N, Ishiki H, Iwase S, Chiba T, Fujiwara N, Watanabe A, Kinkawa J, Nojima M, Tojo A, Imai K. Cancer transitional care for terminally ill cancer patients can reduce the number of emergency admissions and emergency department visits. **Am J Hosp and Palliat Med**, 査読有, Epub ahead of print, 2016.
4. Kumegawa K, Maruyama R, Yamamoto E, Ashida M, Kitajima H, Tsuyada A, Niinuma T, Kai M, Yamano H, Sugai T, Tokino T, Shinomura Y, Imai K, Suzuki H. A genomic screen for long noncoding RNA genes epigenetically silenced by aberrant DNA methylation in colorectal cancer. **Scientific Reports**, 査読有, 6:26699, 2016.
5. Kurihara H, Maruyama R, Ishiguro K, Kanno S, Yamamoto I, Ishigami K, Mitsushashi K, Igarashi H, Ito M, Tanuma T, Sukawa Y, Okita K, Hasegawa T, Imai K, Yamamoto H, Shinomura Y, Noshō K. The relationship between EZH2 expression and microRNA-31 in colorectal cancer and the role in evolution of the serrated pathway. **Oncotarget**, 査読有, 7(11): 12704-17, 2016.
6. Noshō K, Sukawa Y, Adachi Y, Ito M, Mitsushashi K, Kurihara H, Kanno S, Yamamoto I, Ishigami K, Igarashi H, Maruyama R, Imai K, Yamamoto H, Shinomura Y. Association of Fusobacterium nucleatum with immunity and molecular alterations in colorectal cancer. **World J Gastroenterol**, 査読有, 22:557-66, 2016.
7. Yamamoto M, Takahashi H, Shimizu Y, Yajima H, Suzuki C, Naishiro Y, Imai K, Shinomura Y. Seasonal allergies and serial changes of serum levels of IgG4 in cases treated with maintenance therapy for IgG4-related disease. **Modern Rheumatology**. 査読有, 26(1):161-2, 2016.
8. Goto A, Noto H, Noda M, Ueki K, Kasuga M, Tajima N, Ohashi K, Sakai R, Tsugane S, Hamajima N, Tajima K, Imai K, Nakagama H. Report of the Japan diabetes society/Japanese cancer association joint committee on diabetes and cancer, Second report. **Cancer Science**, 査読有, 107(3):369-71, 2016.
9. Goto A, Noto H, Noda M, Ueki K, Kasuga M, Tajima N, Ohashi K, Sakai R, Tsugane S, Hamajima N, Tajima K, Imai K, Nakagama H. Report of the Japan Diabetes Society (JDS)/Japanese Cancer Association (JCA) Joint Committee on Diabetes and Cancer, Second Report. **Diabeto Int**. 査読有, 7:12-15, 2016.
10. Kamimae S, Yamamoto E, Kai M, Niinuma T, Yamano HO, Nojima M, Yoshikawa K, Kimura T, Takagi R, Harada E, Harada T, Maruyama R, Sasaki Y, Tokino T, Shinomura Y, Sugai T, Imai K, Suzuki H. Epigenetic silencing of NTSR1 is associated with lateral and noninvasive growth of colorectal tumors. **Oncotarget**, 査読有, 6(30):29975-90, 2015.
11. Chijiwa T, Kawai K, Noguchi A, Sato H, Hayashi A, Cho H, Shiozawa M, Kishida T, Morinaga S, Yokose T, Katayama M, Takenaka N, Suemizu H, Yamada R, Nakamura Y, Ohtsu T, Takano Y, Imai K, Miyagi Y, Nakamura M. Establishment of patient-derived cancer xenografts in immunodeficient NOG mice. **Int J Oncol**, 査読有, 47:61-70, 2015.
12. Ito M, Kanno S, Noshō K, Sukawa Y, Mitsushashi K, Kurihara H, Igarashi H, Takahashi T, Tachibana M, Takahashi H, Yoshii S, Takenouchi T, Hasegawa T, Okita K, Hirata K, Maruyama R, Suzuki H, Imai K, Yamamoto H, Shinomura Y. Association of Fusobacterium nucleatum with clinical and molecular features in colorectal serrated pathway. **Int J Cancer**, 査読有, 137:1258-1268, 2015.

【研究発表】

13. Mitsuhashi K, Yamamoto I, Kurihara H, Kanno S, Ito M, Igarashi H, Ishigami K, Sukawa Y, Tachibana M, Takahashi H, Tokino T, Maruyama R, Suzuki H, Imai K, Shinomura Y, Yamamoto H, Nosho K. Analysis of the molecular features of rectal carcinoid tumors to identify new biomarkers that predict biological malignancy. **Oncotarget**. 査読有, 6(26):22114-25, 2015.
14. Ishiki H, Iwase S, Shimada N, Chiba T, Imai K. Panitumumab for locally advanced head and neck squamous-cell carcinoma. **Lancet Oncology**. 査読有, e156-156, 2015.
15. Shimizu Y, Yamamoto M, Yajima H, Suzuki C, Naishiro Y, Takahashi H, Imai K, Shinomura Y. Role of interleukin-32 in the mechanism of chronic inflammation in IgG4-related disease and as a predictive biomarker for drug-free remission. **Rheumatology**. 査読有, 26(3): 391-7, 2015.
16. Onodera K, Arimura Y, Issiki K, Kawakami K, Nagaishi K, Yamashita K, Yamamoto E, Niinuma T, Naishiro Y, Suzuki H, Imai K, Shinomura Y. Low-frequency IL23R coding variant associated with Crohn's disease susceptibility in Japanese subjects identified by personal genomics analysis. **Plos One**. 査読有, Sep 16;10(9):e0137801, 2015.
17. Nakagaki S, Arimura Y, Nagaishi K, Isshiki H, Nasuno M, Watanabe S, Idogawa M, Yamashita K, Naishiro Y, Adachi Y, Suzuki H, Fujimiya M, Imai K, Shinomura Y. Contextual niche signals towards colorectal tumor progression by mesenchymal stem cell in the mouse xenograft model. **J Gastroenterol**, 査読有, Sep;50(9):962-74., 2015.
18. Yamamoto H, Imai K. Microsatellite instability: an update. **Archives of Toxicology**. 査読有, 89(6):899-921, 2015.
19. Nosho K, Igarashi H, Ito M, Mitsuhashi K, Kurihara H, Kanno S, Yoshii S, Mikami M, Takahashi H, Kusumi T, Hosokawa M, Sukawa Y, Adachi Y, Hasegawa T, Okita K, Hirata K, Maruyama R, Suzuki H, Imai K, Yamamoto H, Shinomura Y. Clinicopathological and molecular characteristics of serrated lesions in Japanese elderly patients. **Digestion**. 査読有, 91(1):57-63. 2015.
20. Yamamoto M, Nojima M, Takahashi H, Yokoyama Y, Ishigami K, Yajima H, Shimizu Y, Tabeya T, Matsui M, Suzuki C, Naishiro Y, Takano KI, Himi T, Imai K, Shinomura Y. Identification of relapse predictors in IgG4-related disease using multivariate analysis of clinical data at the first visit and initial treatment. **Rheumatology**. 査読有, 54(1):45-9, 2015.
21. Yamamoto M, Yajima H, Takahashi H, Yokoyama Y, Ishigami K, Shimizu Y, Tabeya T, Suzuki C, Naishiro Y, Takano K, Yamashita K, Hashimoto M, Keira Y, Honda S, Abe T, Suzuki Y, Mukai M, Himi T, Hasegawa T, Imai K, Shinomura Y. Everyday clinical practice in IgG4-related dacryoadenitis and/or sialadenitis: Result from the SMART database. **Modern Rheumatology**. 査読有, 25(2):199-204, 2015.
22. Yamamoto S, Otsu M, Matsuzaka E, Konishi C, Takagi H, Hanada S, Mochizuki S, Nakauchi H, Imai K, Tsuji K, Ebihara Y. Screening of drugs to treat 8p11 myeloproliferative syndrome using patient-derived induced pluripotent stem cells with fusion gene CEP110-FGFR1. **Plos One**, 査読有, 10(3):e0120841, 2015.
23. Mitsuhashi K, Nosho K, Sukawa Y, Matsunaga Y, Ito M, Kurihara H, Kanno S, Igarashi H, Naito T, Adachi Y, Tachibana M, Tanuma T, Maguchi H, Shinohara T, Hasegawa T, Imamura M, Kimura Y, Hirata K, Maruyama R, Suzuki H, Imai K, Yamamoto H, Shinomura Y. Association of Fusobacterium species in pancreatic cancer tissues with molecular features and prognosis. **Oncotarget**. 査読有, 6(9):7209-20, 2015.
24. Igarashi H, Kurihara H, Mitsuhashi K, Ito M, Okuda H, Kanno S, Naito T, Yoshii S, Takahashi H, Kusumi T, Hasegawa T, Sukawa Y, Adachi Y, Okita K, Hirata K, Imamura Y, Baba Y, Imai K, Suzuki H, Yamamoto H, Nosho K, Shinomura Y. Association of microRNA-31-5p with clinical efficacy of anti-EGFR therapy in patients with metastatic colorectal cancer. **Annals of Surgical Oncology**. 査読有, 22(8):2640-8, 2015.
25. Shinzawa. M., Konno, H., Qin, J., Akiyama, N., Miyauchi, M., Ohashi, H., Miyamoto-Sato, E., Yanagawa, H., Akiyama, T.* and Inoue, J.* Catalytic subunits of the phosphatase calcineurin interact with NF- κ B-inducing kinase (NIK) and attenuate NIK-dependent gene expression. **Sci. Rep.** 査読有 5:10758. 2015.

【研究発表】

26. Seki, T., Yamamoto, M., Taguchi, Y., Miyauchi, M., Akiyama, N., Yamaguchi, N., Gohda, J., Akiyama, T. and Inoue, J.* Visualization of RelB expression and activation at the single-cell level during dendritic cell maturation in Relb-Venus knock-in mice. **J. Biochem.** 査読有, 158, 485-495. 2015.
27. Varney, M.E., Niederkorn, M., Konno, H., Matsumura, T., Gohda, J., Yoshida, N., Akiyama, T., Christie, S., Fang, J., Miller, D., Jerez, A., Karsan, A., Maciejewski, J.P., Inoue, J. and Starczynowski, D.T.* Loss of Tifab, a del(5q) MDS gene, alters hematopoiesis through derepression of Toll-like receptor-TRAF6 signaling **J. Exp. Med.** 査読有, 212, 1967-1985. 2015.
28. Ohshima, D., Inoue, J. and Ichikawa, K. Potential Roles of Spatial Parameters in the Regulation of NF- κ B Oscillations, as Revealed by Computer Simulations. In “**Protein Modifications in Pathogenic Dysregulation of Signaling**” edited by Jun-ichiro Inoue and Mutsuhiro Takekawa, Springer Press p63-75. 2015.
29. Taguchi, Y., Gohda, J. and Inoue, J. NF- κ B Signaling in Osteoclastogenesis. In “**Protein Modifications in Pathogenic Dysregulation of Signaling**” edited by Jun-ichiro Inoue and Mutsuhiro Takekawa, Springer Press p197-210. 2015.
30. Tateishi, R., Akiyama, N., Miyauchi, M., Yoshinaga, R., Sasanuma, H., Kudo, T., Shimbo, M., Shinohara, M., Obata, K., Inoue, J., Shirakawa, M., Shiba, D., Asahara, H., Yoshida, N., Takahashi, S., Morita, M. and Akiyama, T.* Hypergravity provokes a temporary reduction of CD4⁺CD8⁺ thymocytes and a persistent decrease in medullary thymic epithelial cell frequency in mice. **PLoS ONE** 10(10): e0141650. 2015.
31. Yamamoto M, Shimizu Y, Takahashi H, Yajima H, Yokoyama Y, Ishigami K, Tabeya T, Suzuki C, Matsui M, Naishiro Y, Imai K, Shinomura Y. CCAAT/enhancer binding protein α (C/EBP α)+ M2 macrophages contribute to fibrosis in IgG4-related disease? **Mod Rheumatol**, 査読有, 25(3):484-486, 2014.
32. Tabeya T, Yamamoto M, Naishiro Y, Ishigami K, Shimizu Y, Yajima H, Suzuki C, Seki N, Takano K, Himi T, Imai K, Takahashi H, Shinomura Y. The role of cytotoxic T cells in IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis, the so-called Mikulicz’s disease. **Mod Rheumatol**, 査読有, 24:953-960, 2014.
33. Naito T, Noshio K, Ito M, Igarashi H, Mitsuhashi K, Yoshii S, Aoki H, Nomura M, Sukawa Y, Yamamoto E, Adachi Y, Takahashi H, Hosokawa M, Fujita M, Takenouchi T, Maruyama R, Suzuki H, Baba Y, Imai K, Yamamoto H, Ogino S, Shinomura Y. IGF2 differentially methylated region hypomethylation in relation to pathological and molecular features of serrated lesions. **World Journal of Gastroenterol.** 査読有, 20(29): 10050-61, 2014.
34. Harada T, Yamamoto E, Yamano H, Nojima M, Maruyama R, Kumegawa K, Ashida M, Yoshikawa K, Kimura T, Harada E, Takagi R, Tanaka Y, Aoki H, Nishizono M, Nakaoka M, Tuyada A, Niinuma T, Kai M, Shimoda K, Shinomura Y, Sugai T, Imai K, Suzuki H. Analysis of DNA methylation in bowel lavage fluid for detection of colorectal cancer. **Cancer Prevention Research** (Philadelphia, Pa.), 査読有, 7(10):1002-10, 2014.
35. Kagami H, Agata H, Inoue M, Asahina I, Tojo A, Yamashita N, Imai K. The Use of Bone Marrow Stromal Cells (Bone Marrow-Derived Multipotent Mesenchymal Stromal Cells) for Alveolar Bone Tissue Engineering: Basic Science to Clinical Translation. **Tissue Engineering Part B: Reviews.** 査読有, 20(3): 229-232, 2014.
36. Ito M, Mitsuhashi K, Igarashi H, Noshio K, Naito T, Yoshii S, Takahashi H, Fujita M, Sukawa Y, Yamamoto E, Takahashi T, Adachi Y, Nojima M, Sasaki Y, Tokino T, Baba Y, Maruyama R, Suzuki H, Imai K, Yamamoto H, Shinomura Y. MicroRNA-31 expression in relation to BRAF mutation, CpG island methylation and colorectal continuum in serrated lesions. **Int J Cancer.** 査読有, 135(11):2507-15, 2014.
37. Adachi Y, Ohashi H, Imsumran A, Yamamoto H, Matsunaga Y, Taniguchi H, Noshio K, Suzuki H, Sasaki Y, Arimura Y, Carbone DP, Imai K, Shinomura Y. The effect of IGF-I receptor blockade for human esophageal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. **Tumor Biol.** 査読有, 35(2): 973-85, 2014.
38. Nasuno M, Arimura Y, Nagaishi K, Isshiki H, Onodera K, Nakagaki S, Watanabe S, Idogawa M,

【研究発表】

- Yamashita K, Naishiro Y, Adachi Y, Suzuki H, Fujimiya M, Imai K, Shinomura Y. Mesenchymal stem cells cancel azoxymethane-induced tumor initiation. **Stem Cells**. 査読有, 32(4):913-25, 2014.
39. Yasui H, Tsurita G, Imai K. DNA synthesis inhibitors for the treatment of gastrointestinal cancer. **Expert Opin Pharmacother**. 査読有, 15(16):2361-72, 2014.
40. Suzuki R, Yamamoto E, Nojima M, Maruyama R, Yamano HO, Yoshikawa K, Kimura T, Harada T, Ashida M, Niinuma T, Sato A, Noshio K, Yamamoto H, Kai M, Sugai T, Imai K, Suzuki H, Shinomura Y. Aberrant methylation of microRNA-34b/c is a predictive marker of metachronous gastric cancer risk. **J Gastroenterol**. 査読有, 49(7):1135-44, 2013.
41. Shimizu T, Suzuki H, Nojima M, Kitamura H, Yamamoto E, Maruyama R, Ashida M, Hatahira T, Kai M, Masumori N, Tokino T, Imai K, Tsukamoto T, Toyota M. Methylation of a panel of microRNA genes is a novel biomarker for detection of bladder cancer. **Eur Urol**. 査読有, 63:1091-1100, 2013.
42. Sawada T, Yamamoto E, Suzuki H, Nojima M, Maruyama R, Shioi Y, Akasaka R, Kamimae S, Harada T, Ashida M, Kai M, Adachi Y, Yamamoto H, Imai K, Toyota M, Itoh F, Sugai T. Association between genomic alterations and metastatic behavior of colorectal cancer identified by array-based comparative genomic hybridization. **Genes Chromosomes Cancer**. 査読有, 52(2):140-149, 2013.
43. Kato N, Yamamoto H, Adachi Y, Ohashi H, Taniguchi H, Suzuki H, Nakazawa M, Kaneto H, Sasaki S, Imai K, Shinomura Y. Cancer detection by ubiquitin carboxyl-terminal esterase L1 methylation in pancreatobiliary fluids. **World J Gastroenterol**. 査読有, 19(11):1718-1727, 2013.
44. Watanabe S, Arimura Y, Nagaishi K, Isshiki H, Onodera K, Nasuno M, Yamashita K, Idogawa M, Naishiro Y, Murata M, Adachi Y, Fujimiya M, Imai K, Shinomura Y. Conditioned mesenchymal stem cells produce pleiotropic gut trophic factors. **J Gastroenterol**, 査読有, 49(2):270-82, 2013.
45. Arimura Y, Isshiki H, Onodera K, Nagaishi K, Yamashita K, Sonoda T, Matsumoto T, Takahashi A, Takazoe M, Yamazaki K, Kubo M, Fujimiya M, Imai K, Shinomura Y. Characteristics of Japanese inflammatory bowel disease susceptibility loci. **J Gastroenterol**, 査読有, 49(8):1217-30. 2013.
46. Adachi E, Kogayu M, Fjii T, Mae H, Shimizu H, Iwai Y, Shibata H, Suzuki M, Imai K, Koibuchi T. Tuberculosis examination using whole blood interferon-gamma release assay among health care workers in a Japanese hospital without tuberculosis-specific wards: **SpringerPlus**. 査読有, 2:440 (05 Sep) 2013.
47. Adachi E, Kogayu M, Fjii T, Mae H, Shimizu S, Shibata H, Suzuki M, Iwamoto A, Imai K, Koibuchi T. Tuberculosis examination using Quantiferon-TB Gold in Tube among health care workers in a Japanese hospital. **Int J Antimicrobial Agents**. 査読有, 42 : S112, 2013.
48. Shimizu Y, Yamamoto M, Naishiro Y, Sudoh G, Ishigami K, Yajima H, Tabeya T, Matsui M, Suzuki C, Takahashi H, Seki N, Himi T, Yamashita K, Noguchi H, Hasegawa T, Suzuki Y, Honda S, Abe T, Imai K, Shinomura Y. Necessity of early intervention for IgG4-related disease – delayed treatment induces fibrosis progression. **Rheumatology**. 査読有, 52:679-683, 2013.
49. Kasuga M, Ueki K, Tajima N, Noda M, Ohashi K, Noto H, Goto A, Ogawa W, Sakai R, Tsugane S, Hamajima N, Nakagama H, Tajima K, Miyazono K, Imai K. Report of the JDS/JCA Joint Committee on Diabetes and Cancer. **Diabetology International**. 査読有, Volume 4, Issue 2, pp 81-96, 2013.
50. Kasuga M, Ueki K, Tajima N, Noda M, Ohashi K, Noto H, Goto A, Ogawa W, Sakai R, Tsugane S, Hamajima N, Nakagama H, Tajima K, Miyazono K, Imai K. Report of the Japan Diabetes Society/Japanese Cancer Association joint committee on diabetes and cancer. **Cancer Science**. 査読有, 104:965-976, 2013.

【学会発表：国際】

1. 柴田佑里、井上純一郎. Analysis of HTLV-1 Tax-induced IKK activation pathway. ポスター, Keystone Symposium, 2016年3月13日-17日, Whistler Conference Centre. カナダ ブリティッシュコロンビア.

【研究発表】

2. 関崇生、山本真実、田口祐、宮内真紀、秋山伸子、山口憲孝、合田仁、秋山泰身、井上純一郎. Visualization of RelB expression and activation at the single-cell level during dendritic cell maturation in RelB-Venus knock-in mice. ポスター, Keystone Symposium, 2016年3月13日-17日, Whistler Conference Centre. カナダ ブリティッシュコロンビア.
3. 山本瑞生、井上純一郎, TRAF6 regulates pregnancy-induced mammary gland development and maintenance of epithelial stem cells, ポスター, Keystone symposia Stem Cells and Cancer (C1), 2016年3月6日-10日, Beaver Run Resort, 米国 コロラド.
4. 田口祐、井上純一郎. Stimulation-dependent internalization of RANK is crucial for differentiation of osteoclast involved in bone metastasis. ポスター, Breakthroughs in Cancer Research:from Biology to Therapeutics. 2016年2月16日-20日, Hyatt Regency Maui, 米国 マウイ.
5. Kato Y, Hirata H, Tsujisaki M, Matsune T, Adachi Y, Hinoda Y, Sasaki S, Imai K. A new approach to the tumor suppression by an anti-erbB-2 trifunctional antibody. 10th Joint Conference of the American Association for Cancer Research (AACR) and the Japanese Cancer Association (JCA) . Feb. 17th, 2016, Maui, Hawaii, U.S.A.
6. Gunji H, Taniguchi H, Imai K, Kutomi G, Shima H, Miyagi Y, Zembutsu H. Serum biomarker screening for BRCTF1-targeted therapy. Poster Session. 10th Joint Conference of the American Association for Cancer Research (AACR) and the Japanese Cancer Association (JCA) . Feb. 17th, 2016, Maui, Hawaii, U.S.A.
7. Kato Y, Hirata H, Tsujisaki M, Matsune T, Sasaki S, Hinoda Y, Imai K. Tumor suppressive effect of anti-erbB-2 trifunctional antibody. 42nd Congress of the International Society of Oncology and Biomarkers. Oct 3-7, 2015, Zakopane, Poland.
8. Kato Y, Hiromi H, Tujisaki M, Matsune T, Sasaki S, Hinoda Y, Shinomura Y, Imai K. A combination of the anti-fibroblast growth factor receptor 1 monoclonal antibody and interferon-a/b suppresses human hepatic cancer cells in vitro and in vivo. 41st Congress of the International Society of Oncology and Biomarkers. 2014, Barcelona.
9. Yamamoto M, Takahashi H, Yajima H, Shimizu Y, Tabeya T, Yokoyama Y, Ishigami K, Matsui M, Suzuki C, Naishiro Y, Imai K, Shinomura Y. Can only the monitoring serum levels of IgG4 prevent the relapse in IgG4-RD? 2nd International Symposium on IgG4-related disease. Feb16-19, 2014. Honolulu.
10. Isshiki H, Arimura Y, Nasuno M, Nakagaki S, Nagaishi K, Naishiro Y, Yamashita K, Shinomura Y, Imai K. Mesenchymal stem cells partially cancel azoxymethane-induced tumor initiation. (Best Poster Award) The 1st Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis (AOCC). Jun13-14, 2013. Tokyo.
11. Nagaishi K, Isshiki H, Arimura Y, Naishiro Y, Fujimiya M, Imai K, Shinomura Y. Mesenchymal stem cell therapy ameliorates dextran sodium sulfate-induced colitis in mice by regulating bone marrow niche cells and hematopoietic stem cells. 11th Annual Meeting of the International Society for Stem Cell Research. Jun12-15, 2013. Boston.
12. Isshiki H, Arimura Y, Nasuno M, Nagaishi K, Naishiro Y, Yamashita K, Shinomura Y, Imai K. Mesenchymal stem cells partially cancel azoxymethane-induced tumor initiation. Digestive Disease Week 2013. May18-21, 2013. Orlando.
13. Noshō K, Yoshii S, Baba Y, Igarashi H, Ito M, Naito T, Sukawa Y, Mikami M, Takahashi T, Nakazawa M, Sumioka W, Takahashi H, Hosokawa M, Suzuki H, Adachi Y, Yamamoto H, Imai K, Ogino S, Shinomura Y. Analysis of the insulin-like growth factor 2 (IGF2) differentially methylated region (DMR) 0 hypomethylation in carcinogenesis of colorectal serrated lesions. Digestive Disease Week 2013. May18-21, 2013. Orlando.
14. Noshō K, Igarashi H, Ito M, Naito T, Mitsuhashi K, Sukawa Y, Nakazawa M, Sumioka W, Yoshii S, Fujita M, Yamamoto E, Adachi Y, Baba Y, Nojima M, Maruyama R, Suzuki H, Yamamoto H, Imai K, Shinomura Y. Analysis of the genome-wide DNA methylation level in colorectal adenoma for detecting the precursor lesion of line extreme hypomethylated colorectal cancer. Digestive Disease Week 2013. May18-21, 2013. Orlando.
15. Adachi Y, Yamamoto H, Ohashi H, Matsunaga Y, Noshō K, Suzuki H, Taniguchi H, Arimura Y, Endo

【研究発表】

- T, Kato Y, Imai K, Carbone DP, Shinomura Y. IGF-I receptor targeting therapy for esophageal carcinomas. 104th Annual Meeting American Association for Cancer Research. Apr6-10, 2013. Washington.
16. Kato Y, Hirata H, Tsujisaki M, Matsune T, Sasaki S, Hinoda Y, Shinomura Y, Imai K. A combination of the anti-fibroblast growth factor receptor 1 monoclonal antibody and interferon- α/β suppresses human hepatic cancer cells in vitro and in vivo. 9th AACR-Japanese Cancer Association Joint Conference. Feb21-25, 2013. Hawaii.
17. Adachi Y, Yamamoto H, Matsunaga Y, Nosho K, Taniguchi H, Suzuki H, Arimura Y, Endo T, Kato Y, Imai K, Shinomura Y. Targeting IGF-I receptor for human pancreatic carcinoma with K-ras mutation. 9th AACR-Japanese Cancer Association Joint Conference. Feb21-25, 2013. Hawaii.

【学会発表：国内】

1. 森谷千春、谷口博昭、今井浩三. PRDM14 標的 siRNA は膵管癌のがん幹細胞様形質を抑制し、肝転移を減少させる, ポスター, 第 75 回日本癌学会学術総会, パシフィコ横浜, 2016/10/6-8, 国内
2. 谷口博昭、森谷千春、山本博幸、今井浩三. PRDM14 分子のがん形質への関与と核酸製剤による分子標的治療法, ポスター. 第 25 回日本がん転移学術集会・総会, 米子コンベンションセンター, 2016/7/21.
3. 森谷千春、谷口博昭、今井浩三. PRDM14 を標的とした siRNA 投与による膵臓癌悪性形質抑制と miRNA 発現調整の関与, 口頭. 第 25 回日本がん転移学術集会・総会, 米子コンベンションセンター, 2016/7/21.
4. 展天承、長門石暁、井上純一郎、津本浩平. TRAF6-Ubc13 タンパク質相互作用の低分子阻害剤スクリーニングに向けた相互作用解析. ポスター, 日本薬学会第 136 年会, 平成 28 年 3 月 26 日-29 日, パシフィコ横浜, 横浜市.
5. 大崎翔平、小嶋絢、玉城裕也、山村広斗、合田仁、井上純一郎、谷口将済、小西元美、豊田英尚、秋澤俊史. ペプチドカラムを用いた Lys63 型ポリユビキチン化タンパク質の精製. ポスター, 日本薬学会第 136 年会, 平成 28 年 3 月 26 日-29 日, パシフィコ横浜, 横浜市.
6. 山本瑞生、井上純一郎. 妊娠期の乳癌成熟および幹細胞維持における TRAF6 の役割. ポスター, 第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会大会 合同大会, 2015 年 12 月 1 日-4 日, 神戸ポートアイランド, 神戸市.
7. 成島悠太、秦裕子、那須亮、津本浩平、井上純一郎、秋山徹、尾山大明. 高精度定量リン酸化プロテオミクスに基づく統合ネットワーク解析による膠芽幹細胞分化制御因子の同定. ポスター, 第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会大会 合同大会, 2015 年 12 月 1 日-4 日, 神戸ポートアイランド, 神戸市.
8. 秦裕子、廣木朋子、那須亮、津本浩平、井上純一郎、秋山徹、尾山大明. mTOR 阻害剤を用いた膠芽腫幹細胞プロテオーム及びリン酸化プロテオームに関する統合摂動解析. ポスター, 第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会大会 合同大会, 2015 年 12 月 1 日-4 日, 神戸ポートアイランド, 神戸市.
9. 関崇生、田口祐、秋山泰身、井上純一郎. 非古典的 NF- κ B 経路の振動は標的遺伝子の転写を制御する. ポスター, 第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会大会 合同大会, 2015 年 12 月 1 日-4 日, 神戸ポートアイランド, 神戸市.
10. 梶川修平、田口祐、早田匡芳、江面陽一、有村純暢、井上純一郎、野田政樹、山梨裕司. Dok アダプターによる破骨細胞の分化制御機構. ポスター, 第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会大会 合同大会, 2015 年 12 月 1 日-4 日, 神戸ポートアイランド, 神戸市.
11. 梶川修平、田口祐、早田匡芳、江面陽一、有村純暢、井上純一郎、野田政樹、山梨裕司. Dok アダプターによる破骨細胞の分化制御機構. 口頭, 第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会大会 合同大会, 2015 年 12 月 1 日-4 日, 神戸ポートアイランド, 神戸市.
12. 井上純一郎. 転写因子 NF- κ B の制御メカニズムとその生理機能. 招待講演, 数理医学研究会 第 51 回数理医学セミナー, 2015/11/25, 大阪大学, 大阪市.
13. 立石涼介、秋山伸子、井上純一郎、秋山泰身. Analysis of the molecular mechanism regulating

【研究発表】

- regeneration of medullary thymic epithelial cells. ポスター, 日本免疫学会総会・学術集会. 2015年11月18日-20日, 札幌コンベンションセンター, 札幌市.
14. 井上純一郎. Regulation of the TRAF-NF- κ B and the Calcineurin-NFATc1 pathways in RANK signal-induced osteoclastogenesis. 口頭, East Asia joint symposium. 2015年11月11日-14日, Oist Campus. 恩納村.
 15. 谷口博昭、森谷千春、山本博幸、今井浩三. 転写因子 PRDM14 は乳がんの悪性形質を促進し、その RNAi による発現抑制はマウスモデルの腫瘍形成を抑制する, 口頭, 第 74 回日本癌学会学術総会, 名古屋国際会議場. 2015/10/10.
 16. 今井浩三. がんの新規分子診断・治療を目指したトランスレーショナル研究の展開, 口頭, 第 74 回日本癌学会学術総会・長興賞受賞記念講演 (招待講演), 名古屋国際会議場, 名古屋市, 2015/10/10.
 17. 谷口博昭、今井浩三. PRDM14 発現抑制は microRNA を介して膵管癌のがん幹細胞様形質を抑制する, ポスター, 森谷千春、第 74 回日本癌学会学術総会, 名古屋国際会議場, 名古屋市, 2015/10/9.
 18. 山本瑞生、井上純一郎. 乳癌における細胞間相互作用による上皮的葉転換の制御, ポスター, 第 74 回日本癌学会学術総会. 2015年10月8日-10日, 名古屋国際センター, 名古屋市.
 19. 斎藤杏里、森谷千春、谷口博昭、今井浩三. 肺癌における分子 X の診断マーカーとしての有用性および非侵襲性診断マーカーとしての展望. ポスター. 第 35 回日本分子腫瘍マーカー研究会, 名古屋国際会議場, 名古屋市, 2015/10/7.
 20. 斎藤杏里、森谷千春、谷口博昭、今井浩三. 肺癌における分子 X の診断マーカーとしての有用性および非侵襲性診断マーカーとしての展望, ポスター, 第 66 回日本電気泳動学会総会, 東京工科大学, 2015/9/5.
 21. 山本瑞生、井上純一郎. Basal-like 乳癌悪性化における上皮間葉転換の役割. ポスター, がん若手研究者ワークショップ. 2015年9月2日-5日, 蓼科グランドホテル, 長野県茅野市.
 22. 柴田佑里、井上純一郎. HTLV-1Tax 誘導性の IKK 複合体活性化におけるポリユビキチン鎖の機能解析. ポスター, 日本 HTLV-1 学会学術集会, 2015年8月22日-23日, 東京大学医科学研究所, 東京都港区.
 23. 弓桁洋、田口祐、井上純一郎. 破骨細胞の分化成熟における TRAF6 の役割. ポスター. 日本骨代謝学会学術集会, 2015年7月23日-25日, 京王プラザホテル, 東京都新宿区.
 24. 田口祐、井上純一郎. 刺激依存的な受容体 RANK の細胞質内局在化が果たす破骨細胞分化における役割. ポスター. 日本骨代謝学会学術集会, 2015年7月23日-25日, 京王プラザホテル, 東京都新宿区.
 25. 谷口博昭、森谷千春、山本博幸、今井浩三. 転写因子 PRDM14 分子の乳がん形質への関与と核酸製剤による分子標的治療法, 口頭, 第 24 回日本がん転移学会学術総会, シティプラザ大阪, 2015/7/23.
 26. 谷口博昭、今井浩三. 膵管癌における PRDM14 発現亢進と腫瘍悪性形質への関与, ポスター, 森谷千春、第 24 回日本がん転移学会学術総会, シティプラザ大阪, 2015/7/23.
 27. 能正勝彦, 伊藤美樹, 五十嵐央祥, 三橋 慧, 栗原弘義, 菅野伸一, 足立 靖, 野島正寛, 丸山玲緒, 鈴木 拓, 今井浩三, 山本博幸, 篠村恭久. 大腸 serrated pathway における miR-31-5p 発現と BRAF 遺伝子変異、CIMP、colorectal continuum の関連. 第 73 回日本癌学会学術集会. 2014, 9, 25-27. 横浜.
 28. 栗原弘義, 能正勝彦, 五十嵐央祥, 伊藤美樹, 三橋 慧, 菅野伸一, 奥田博介, 久須美貴哉, 平田公一, 今井浩三, 鈴木 拓, 山本博幸, 篠村恭久. MicroRNA-31-5p は転移性大腸癌に対する抗 EGFR 抗体治療の効果予測因子となりうる. 第 73 回日本癌学会学術集会. 2014, 9, 25-27. 横浜.
 29. 鈴木 拓, 丸山玲緒, 津矢田明泰, 新沼 猛, 山本英一郎, 伊早坂 舞, 甲斐正広, 篠村恭久, 今井浩三. 大腸がんの DNA メチル化異常における TET1 関与の可能性. 第 73 回日本癌学会学術集会. 2014, 9, 25-27. 横浜.
 30. 矢島秀教, 山本元久, 高橋裕樹, 清水悠以, 鈴木知佐子, 苗代康可, 今井浩三, 篠村恭久. IgG4 関連疾患とキャッスルマン病における臨床病態及び免疫関連分子比較. 第 42 回日本臨床免疫学会総会. 2014, 9, 25-27. 東京.

【研究発表】

31. 山本元久, 高橋裕樹, 篠村恭久. IgG4. 第 42 回日本臨床免疫学会総会. 2014, 9, 25-27. 東京.
32. 今井浩三. 東京大学医科学研究所における橋渡し研究の現状とその展開. 東京理科大学生命医科学研究所シンポジウム, 東京理科大学ヒト疾患モデル研究センター, 2014, 7, 12, 千葉
33. 今井浩三. 特別講演「最先端医療の開発と DNA 情報に基づく新たな社会」. 多摩大学寺島実郎監修リレー講座. 2014, 6, 26, 東京
34. 今井浩三. 招聘講演「東大医科研における橋渡し研究とその発展」第 103 回日本病理学会総会 特別企画, 広島国際会議場フェニックスホール. 2014, 4, 24-26, 広島
35. 今井浩三. 東京大学医科学研究所における TR の現状と展望. スポンサー・シンポジウム 2 「我が国におけるトランスレーショナルリサーチの現状とこれからの展望」第 51 回日本臨床分子医学会学術集会, 東京国際フォーラム. 2014, 4, 11-12, 東京
36. 山本元久, 矢島秀教, 石上敬介, 清水悠以, 田邊谷徹也, 松井美琴子, 鈴木知佐子, 苗代康可, 高橋裕樹, 今井浩三, 篠村恭久. IgG4 関連疾患における血清 IgG4 値モニタリングの意義. 第 22 回日本シェーグレン症候群学会学術集会. 2013, 9, 13-14, 大阪
37. 春日雅人, 今井浩三, 浜島信行, 清原裕, 岡上武, 中釜斉, 鈴木亮. 糖尿病学会と癌学会の合同シンポジウム. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会. 2013, 5, 16-18, 熊本
38. 山本元久, 清水悠以, 矢島秀教, 石上敬介, 田邊谷徹也, 松井美琴子, 鈴木知佐子, 苗代康可, 高橋裕樹, 今井浩三, 篠村恭久. 日常診療における IgG4 関連疾患データベースの構築—SMART データベース. 第 41 回日本臨床免疫学会総会. 2013, 11, 27-29. 下関.
39. 一色裕之, 有村佳昭, 永石歆和, 苗代康可, 篠村恭久, 今井浩三. 骨髄間葉系幹細胞依存性の大腸癌細胞増殖の機序. 第 55 回日本消化器病学会大会. 2013, 10, 9-12. 東京
40. 小野寺馨, 有村佳昭, 一色裕之, 永石歆和, 山下健太郎, 苗代康可, 松本主之, 山崎慶子, 久保充明, 今井浩三, 篠村恭久. 日本人における炎症性腸疾患関連遺伝子のメタアナリシス. 第 63 回日本体質医学会総会. 2013, 10, 5-6. 久留米.
41. 野島正寛, 青木由佳, 安井 寛, 丸山玲緒, 山本英一郎, 麻奥英毅, 時野隆至, 長村文孝, 石田禎夫, 今井浩三, 篠村恭久, 鈴木 拓. 多発性骨髄腫における LINE-1 異常低メチル化と臨床遺伝子学的特徴の相関. 第 72 回日本癌学会学術総会. 2013, 10, 3-5. 横浜.
42. 松永康孝, 足立 靖, 山本博幸, 大橋広和, 能正勝彦, 谷口博昭, 鈴木 拓, 佐々木泰史, 有村佳昭, 遠藤高夫, 今井浩三, 篠村恭久. 食道癌における IGF-1 受容体の発現と分子標的としての可能性. 第 72 回日本癌学会学術総会. 2013, 10, 3-5. 横浜
43. 鈴木 拓, 山本英一郎, 丸山玲緒, 鈴木 亮, 清水 崇, 原田 拓, 山野泰穂, 野島正寛, 高塚伸太郎, 新沼 猛, 甲斐正広, 篠村恭久, 今井浩三. マイクロ RNA 遺伝子のエピジェネティクス異常と臨床応用. 第 72 回日本癌学会学術総会. 2013, 10, 3-5. 横浜.
44. 原田 拓, 山本英一郎, 鈴木 拓, 甲斐正広, 丸山玲緒, 高橋秀明, 澤田 武, 山野泰穂, 菅井 有, 今井浩三. 腸管洗浄液中の DNA メチル化を用いた大腸癌スクリーニングの有用性の検討. 第 72 回日本癌学会学術総会. 2013, 10, 3-5. 横浜.
45. 能正勝彦, 五十嵐央祥, 伊藤美樹, 内藤崇史, 三橋 慧, 須河恭敬, 丸山玲緒, 山本英一郎, 荻野周史, 鈴木 拓, 今井浩三, 山本博幸, 篠村恭久. 大腸鋸歯状病変における microRNA-31 の役割. 第 72 回日本癌学会学術総会. 2013, 10, 3-5. 横浜.
46. 山本博幸, 須河恭敬, 能正勝彦, 前畑忠輝, 谷口博昭, 五十嵐央祥, 伊藤美樹, 内藤崇史, 足立 靖, 鈴木 拓, 伊東文生, 今井浩三, 篠村恭久. 胃癌におけるトラスツズマブ治療の効果予測因子となりうる HER2 シグナル関連分子異常 の関連の解析. 第 72 回日本癌学会学術総会. 2013, 10, 3-5. 横浜.
47. 一色裕之, 有村佳昭, 永石歆和, 苗代康可, 篠村恭久, 今井浩三. 骨髄間葉系幹細胞依存性の大腸癌細胞増殖の機序. 第 50 回日本消化器免疫学会総会. 2013, 8, 1-2. 東京.
48. 足立 靖, 松永康孝, 須河恭敬, 中澤真由美, 谷口博昭, 能正勝彦, 鈴木 拓, 山本博幸, 有村佳昭, 今井浩三, 篠村恭久. IGF-I 受容体を分子標的とした K-ras 変異を伴う膵臓癌に対する治療. 第 22

【研究発表】

回日本癌病態治療研究会. 2013, 6, 27-28. 東京.

【図書】

1. Jun-ichiro Inoue · Mutsuhiro Takekawa Editors, **Springer**, Protein Modifications in Pathogenic Dysregulation of Signaling. 2015, 総ページ数 343.
2. Yasui H, Ishida T, Imai K. The role of DNA methylation in the genetics and epigenetics of multiple myeloma. In: Steve Holt, editors. Multiple myeloma: risk factors, diagnosis and treatments. :Series: **Cancer Etiology, Diagnosis and Treatments**. Hauppauge NY: Nova Science Publishers. 147-156, 2014
3. Sohma H, Sawada I, Konno M, Akashi H, Sato J. T, Maruyama T, Tohse N, Imai K. Community health care training beyond the university hospital for mutual understanding between medical students and the community. In: Watanabe H, Koizumi M, editors. **Advanced Initiatives in Interprofessional Education in Japan**, Springer Japan, Tokyo. 1-12, 2010.

【研究発表】

総括支援活動

【雑誌論文】

2016年

1. Hiratsuka T, Takei Y, Ohmori R, Imai Y, Ozeki M, Tamaki K, Nakamura T, Tsuruyama T. ZFP521 contributes to pre-B-cell lymphomagenesis through modulation of the pre-B-cell receptor signaling pathway. **Oncogene**, 査読有, 35:3227-3238, 2016.
2. Yokoyama T, Nakatake M, Kuwata T, Couzinet A, Goitsuka R, Tsutsumi S, Aburatani H, Valk PJM, Delwel R, Nakamura T. MEIS1-mediated transactivation of synaptotagmin like 1 promotes CXCL12/CXCR4 signaling and leukemogenesis. **J Clin Invest**, 査読有, 126:1664-1678, 2016.
3. Tsuruyama T, Hiratsuka T, Aini W, Nakamura T. STAT5A modulates chemokine receptor CCR6 expression and enhances pre-B cell growth in a CCL20-dependent manner. **J Cell Biochem**, 査読有, 117:2630-2642, 2016.
4. Keeshan K, Vieugue P, Chaudhury S, Rishi L, Gallard C, Liang L, Garcia E, Nakamura T, Omidvar N, Kogan SC. Cooperative leukaemogenesis in acute myeloid leukaemia and acute promyelocytic leukaemia reveal C/EBPa as a common target of TRIB1 and PML/RARA. **Haematologica**, 査読有, 101:1228-1236, 2016.
5. Minas TZ, Surdez D, Tahereh J, Tanak M, Howarth M, Kang HJ, Han J, Han ZY, Sax B, Kream BE, Hong SH, Tirode F, Tuckermann J, Toretsky JA, Kenner L, Kovar H, Lee S, Sweet-Cordero A, Nakamura T, Moriggi R, Delattre O, Uren A. Combined experience of six independent laboratories attempting to create an Ewing sarcoma mouse model. **Oncotarget**, 査読有, in press.

2015年

1. Tanaka M, Yamaguchi S, Yamazaki Y, Kinoshita H, Kuwahara K, Nakao K, Jay PY, Noda T, Nakamura T. Somatic chromosomal translocation between Ewsr1 and Fli1 loci leads to dilated cardiomyopathy in a mouse model. **Sci Rep**, 査読有, 5:7826, 2015.
2. Nakamura T. The role of Trib1 in myeloid leukaemogenesis and differentiation. **Biochem Soc Trans**, 査読有, 43:1104-1107, 2015.
3. Yoshioka K, Oda A, Notsu C, Ohtsuka T, Kawai Y, Suzuki S, Nakamura T, Mabuchi Y, Matsuzaki Y, Goitsuka R. Loss of homeodomain transcription factor Prep1 perturbs adult hematopoiesis in the bone marrow. **PLoS One**, 査読有, 10:e0136107, 2015.

2014年

1. Ariki R, Morikawa S, Mabuchi Y, Suzuki S, Nakatake M, Yoshioka K, Hidano S, Nakauchi H, Matsuzaki Y, Nakamura T, Goitsuka R. Homeodomain transcription factor Meis1 is a critical regulator of adult bone marrow hematopoiesis. **PLoS One**, 査読有, 9:e87646, 2014.
2. Hirayama T, Asano Y, Iida H, Watanabe T, Nakamura T, Goitsuka R. Meis1 is required for the maintenance of postnatal thymic epithelial cells. **PLoS One**, 査読有, 9:e89885, 2014.
3. Tanaka M, Yamazaki Y, Kanno Y, Igarashi K, Aisaki K, Kanno J, Nakamura T. Ewing's sarcoma precursors are highly enriched in embryonic osteochondrogenic progenitors. **J Clin Invest**, 査読有, 121:3061-3074, 2014.
4. Okumura K, Saito M, Isogai E, Aoto Y, Hachiya T, Sakakibara Y, Katsuragi Y, Hirose S, Kominami R, Goitsuka R, Nakamura T, Wakabayashi Y. Meis1 regulates epidermal stem cells and is required for skin tumorigenesis. **PLoS One**, 査読有, 9:e102111, 2014.
5. Tanaka M, Aisaki K, Kitajima S, Igarashi K, Kanno J, Nakamura T. Gene expression response to EWS-FLI1 in mouse embryonic cartilage. **Genomics Data**, 査読有, 2:296-298, 2014.

2013年

1. Kon S, Minegishi N, Tanabe K, Watanabe T, Funaki T, Wong WF, Sakamoto D, Higuchi Y, Kiyonari H, Asano K, Iwakura Y, Fukumoto M, Osato M, Sanada M, Ogawa S, Nakamura T, Satake M. Smap1 deficiency perturbs receptor trafficking and predisposes mice to myelodysplasia. **J Clin Invest**, 査読有, 123: 1123-1137, 2013.

【研究発表】

2. Nagamachi A, Matsui H, Asou H, Ozaki Y, Aki D, Kanai A, Takubo K, Suda T, Nakamura T, Wolff L, Honda H, Inaba T. Haploinsufficiency of SAMD9L, an endosome fusion facilitator, causes myeloid malignancies in mice mimicking human diseases with monosomy 7. **Cancer Cell**, 査読有, 24: 305-317, 2013.

2012 年

1. Yokoyama T, Toki T, Aoki Y, Kanezaki R, Park M, Kanno Y, Takahara T, Yamazaki Y, Ito E, Hayashi Y, Nakamura T. Identification of TRIB1 R107L gain-of-function mutation in human acute megakaryocytic leukemia. **Blood**, 査読有, 119: 2608-2611, 2012.

2011 年

1. Okada Y, Kamata S, Akashi T, Kurata M, Nakamura T, Kihara K. Primitive neuroectodermal tumor/Ewing's sarcoma of the urinary bladder: a case report and its molecular diagnosis. **Int J Clin Oncol**, 査読有, 16: 435-438, 2011.
2. Tsuruyama T, Hiratsuka T, Jin G, Imai Y, Takeuchi H, Maruyama Y, Kanaya K, Ozeki M, Takakuwa T, Haga H, Tamaki K, Nakamura T. MLV integration induces the formation of transcription factor complexes on palindromic sequences in the Stat5a gene during the development of pre-B lymphomagenesis. **Am J Pathol**, 査読有, 178: 1374-1386, 2011.
3. Kurata M, Yamazaki Y, Kanno Y, Ishibashi S, Takahara T, Kitagawa M, Nakamura T. Anti-apoptotic function of Xbp1 as an Il-3 signaling molecule in hematopoietic cells. *Cell Death Dis*, 査読有, 2, e118, 2011.
4. Yokoyama T, Nakamura T. Tribbles in disease: signaling pathways important for cellular function and neoplastic transformation. **Cancer Sci**, 査読有, 102: 1115-1122, 2011.
5. Funasaka T, Nakano H, Wu Y, Hashizume C, Gu L, Nakamura T, Wang W, Zhou P, Moore MAS, Sato H, Wong RW. RNA export factor RAE1 contributes to NUP98-HOXA9-mediated leukemogenesis. **Cell Cycle**, 査読有, 10: 1456-1467, 2011.

2010 年

1. Kaszynski RH, Akatsuka S, Hiratsuka T, Jin G, Ozeki M, Okuno T, Nakamura T, Manabe T, Takakuwa T, Hiai H, Toyokuni S, Tamaki K, Tsuruyama T. A quantitative trait locus responsible for inducing B-cell lymphoblastic lymphoma is a hotspot for microsatellite instability. **Cancer Sci**, 査読有, 101, 800-805, 2010.
2. Fujino T, Nomura K, Ishikawa Y, Makino H, Umezawa A, Aburatani H, Nagasaki K, Nakamura T. Function of EWS-POU5F1 in sarcomagenesis and tumor cell maintenance. **Am J Pathol**, 査読有, 176, 1973-1982, 2010.
3. Tsuruyama T, Imai Y, Takeuchi H, Hiratsuka T, Maruyama Y, Kanaya K, Kaszynski R, Jin G, Okuno T, Ozeki M, Nakamura T, Takakuwa T, Manabe T, Tamaki K, Hiai H. Dual retrovirus integration tagging: identification of new signaling molecules Fiz1 and Hipk2 that are involved in IL-7 signaling pathway in B lymphoblastic lymphomas. **J Leukocyte Biol**, 査読有, 88, 107-116, 2010.
4. Yokoyama T, Kanno Y, Yamazaki Y, Takahara T, Miyata S, Nakamura T. Trib1 links the MEK1/ERK pathway in myeloid leukemogenesis. **Blood**, 査読有, 116, 2768-2775, 2010.
5. Taketani T, Taki T, Nakamura T, Kobayashi Y, Ito E, Fukuda S, Yamaguchi S, Hayashi Y. High frequencies of simultaneous FLT3-ITD, WT1, and KIT mutations in hematologic malignancies with NUP98-fusion genes. **Leukemia**, 査読有, 24, 1975-1977, 2010.
6. Tsuruyama T, Nakai T, Hiratsuka T, Jin G, Nakamura T, Yoshikawa K. In vitro HIV-1 selective integration into the target sequence and decoy-effect of the modified sequence. **PLoS ONE**, 査読有, 5, e13841, 2010.

【研究発表】

【学会発表】

2016年

1. 中村卓郎: 融合遺伝子発現とマウスモデルが明らかにする肉腫の発生進展機構 第105回日本病理学会総会 2016年5月13日 仙台国際センター、仙台
2. Takuro Nakamura. Signaling and transcriptional networks in myeloid leukemogenesis. The 5th JCA-AACR Special Joint Conference 2016年7月13日 東京ベイ舞浜ホテルクラブリゾート、浦安
3. 中村卓郎: 骨軟部肉腫モデルを用いたがん転移研究の新機軸 第75回日本癌学会学術総会 2016年10月7日 パシフィコ横浜、横浜
4. Takuro Nakamura. Modeling soft part sarcoma to clarify interaction between sarcoma cells and microenvironment. The JSA and JSCS Joint Annual Meeting 2016 2016年12月1日 京都平安ホテル、京都
5. 中村卓郎: Ewing 肉腫の発生と悪性化における ETS 融合遺伝子の役割 第39回日本分子生物学会年会 2016年12月2日 パシフィコ横浜、横浜

2015年

1. Takuro Nakamura. Molecular dissection of leukemic cell expansion in vivo. SNUCRI Cancer Symposium. 2015年4月3日 Hwasun Kumho Resort、韓国
2. Takuro Nakamura. The role of Trib1 in myeloid leukemogenesis and differentiation. Tribbles pseudokinases at the crossroads of metabolism, cancer, immunity and development. 2015年4月22日 ブダペスト、ハンガリー
3. Takuro Nakamura. Osteochondrogenic progenitors of mouse embryo as Ewing sarcoma cell-of-origin. ASSET-ENCCA Ewing Meeting. 2015年5月15日 キュリー研究所、パリ、フランス
4. 中村卓郎: マウスモデルを用いた肉腫転移機構の解析 in vivo イメージングフォーラム 2015 2015年9月18日 コクヨホール、東京
5. 中村卓郎: Mouse models for fusion gene-associated sarcoma: a comprehensive approach 第74回日本癌学会学術総会 2015年10月9日 名古屋国際会議場、名古屋
6. Takuro Nakamura. Modeling Ewing's sarcoma and fusion gene-associated sarcoma. The JSA Annual Meeting. 2015年12月3日 京都平安ホテル、京都

2014年

1. Takuro Nakamura. Modeling fusion gene-related bone and soft tissue sarcomas. 2014 SNUCRI Cancer Symposium 2014年4月18日 木浦、韓国
2. Takuro Nakamura. The role of Sytl1, a downstream target gene of Meis1, in myeloid leuekemogenesis. Tenth Annual Myeloid Meeting. 2014年5月5日 シンシナティ、米国
3. Takuro Nakamura. Modeling the cancer gene network and disease progression in vivo. 第73回日本癌学会学術総会 JCA-AACR Joint Symposium 2014年9月26日 パシフィコ横浜、横浜
4. Takuro Nakamura. Modeling fusion gene-associated bone and soft tissue sarcoma. The 4th Japan-France Cancer Workshop. 2014年11月19日 京都
5. Takuro Nakamura. Histogenesis of Ewing's sarcoma. The Japan-United States International Workshop on Sarcoma Research and Therapy. 2014年12月4日 ホノルル、米国

2013年

1. 中村卓郎、田中美和、元井紀子、町並陸生、松本誠一: 骨軟部腫瘍における融合遺伝子: 診断と治療応用を目指して 第102回日本病理学会総会 2013年6月6日 札幌.
2. 中村卓郎: A novel mouse model for Ewing's sarcoma using EWS-ETS and embryonic progenitor cells. 第46回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会 2013年7月11日 東京ドームホテル、東京
3. 中村卓郎: 白血病細胞の骨髄内定着と進展に対する Meis1 の役割 第72回日本癌学会学術総会 2013

【研究発表】

年 10 月 4 日 パシフィコ横浜、横浜

4. Takuro Nakamura. Leukemic gene network: from genetic interaction to in vivo function. 3rd GDRI French Japanese Cancer Meeting 2013 年 11 月 23 日 トゥールーズ、フランス
5. Takuro Nakamura. Mouse models for bone and soft tissue sarcoma: from cell-of-origin to pre-clinical platform. The 18th Korea-Japan Cancer Research Workshop. 2013 年 11 月 30 日 岐阜

2012 年

1. 中村卓郎: Ewing 肉腫モデル: ジーンターゲティングからセルターゲティングへ 平成 23 年度「個体レベルでのがん研究支援活動」ワークショップ 2012 年 1 月 18 日 琵琶湖ホテル、大津
2. 中村卓郎: 白血病と骨軟部腫瘍の発生機構: 遺伝子変異とそのネットワーク、発生源の理解に向けて 第 101 回日本病理学会総会宿題報告 2012 年 4 月 27 日 京王プラザホテル、東京
3. Takuro Nakamura. Gene pathways around Hoxa9/Meis1 in myeloid leukemogenesis. Ninth International Workshop on Molecular Aspects of Myeloid Stem Cell Development and Leukemia. 2012 年 5 月 7 日 シンシナティ、米国
4. 中村卓郎: 発がん刺激と腫瘍の起源 第 71 回日本癌学会学術総会 2012 年 9 月 20 日 札幌
5. Takuro Nakamura. The role of Meis1 in AML expansion in vivo. 第 2 回日仏癌ワークショップ 2012 年 11 月 29 日 鳴門

2011 年

1. Takuro Nakamura. Tribbles and C/EBP transcription factors in leukemogenesis. USA-Japan Cooperative Cancer Research Workshop on molecular targeted therapy for cancer stem cell. 2011 年 2 月 27 日 湘南国際村、葉山
2. 中村卓郎: Mouse models for cancer research innovation. 平成 23 年度がん若手研究者ワークショップ 2011 年 9 月 3 日 蓼科グランドホテル滝之湯、茅野
3. 中村卓郎、田中美和、五十嵐勝秀、菅野純: EWS-ETS キメラ遺伝子による細胞分化プログラムの破綻と Ewing 肉腫の形成 第 70 回日本癌学会学術総会 2011 年 10 月 3 日 名古屋国際センター、名古屋
4. Takuro Nakamura. Animal models for sarcoma development: Relationship between genetic abnormalities and cellular context. 日仏がんワークショップ 2011 年 11 月 24 日 モンペリエ、フランス
5. Takuro Nakamura. Sarcoma models using mesenchymal progenitor and chimeric transcription factor. 第 34 回日本分子生物学会年会 2011 年 12 月 14 日 パシフィコ横浜、横浜
6. Takuro Nakamura. Leukemia disease gene network: crosslink between transcription and signaling. 第 9 回日中がんワークショップ 2011 年 12 月 22 日 上海、中国

2010 年

1. 中村卓郎: 発がん誘導と細胞環境 第 69 回日本癌学会学術総会 2010 年 9 月 24 日 大阪

【図書】

1. がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動 総括支援活動班. 文部科学省科学研究費新学術領域研究「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動」、がん研究読本⑥. 2016 年、総ページ数 159 ページ.
2. がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動 総括支援活動班. 文部科学省科学研究費新学術領域研究「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動」、がん研究読本⑤. 2015 年、総ページ数 155 ページ.
3. がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動 総括支援活動班. 文部科学省科学研究費新学術領域研究「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動」、がん研究読本④. 2014 年、総ページ数 134 ページ.

【研究発表】

4. がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動 総括支援活動班. 文部科学省科学研究費新学術領域研究「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動」、がん研究読本③. 2013 年、総ページ数 134 ページ.
5. がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動 総括支援活動班. 文部科学省科学研究費新学術領域研究「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動」、がん研究読本②. 2012 年、総ページ数 135 ページ.
6. がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動 総括支援活動班. 文部科学省科学研究費新学術領域研究「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動」、がん研究読本①. 2012 年、総ページ数 132 ページ.
7. 中村卓郎編集 (2012) (Series モデル動物利用マニュアル) 疾患モデルの作製と利用：がん. *Book (Series モデル動物利用マニュアル) 疾患モデルの作製と利用：がん*, 東京, エル・アイ・シー, 633p.

【研究発表】

個体レベルでのがん研究支援活動

【雑誌論文】

2016年

1. Yamazaki, T., Sugisawa, R., Hiramoto, E., Takai, R., Matsumoto, A., Senda, Y., Nakashima, K., Nelson2, P.S., Lucas, J.M., Morgan, A., Li, Z., Yamamura, K., Arai, S., Miyazaki, T. A proteolytic modification of AIM promotes its renal excretion. **Sci. Rep.** 査読有, in press.
2. Sakata, K., Araki, K., Nakano, H., Nishina, T., Komazawa-Sakon, S., Murai, S., Lee, G.E., Hashimoto, D., Suzuki, C., Uchiyama, Y., Notohara, K., Gukovskaya, A.S. Gukovsky⁴, I., Yamamura, K., Baba, H. and Ohmuraya, M. Novel method to rescue a phenotype: integration of *SPINK1* gene on X chromosome rescues *Spink3*-deficient mice from lethality and creates a new genetic model of chronic pancreatitis. **Sci. Rep.** 査読有, in press.
3. Shen, J., Shi, D., Suzuki, T., Xia, Z., Zhang, H., Araki, K., Wakana, S., Takeda, N., Yamamura, K., Jin, S. and Li, Z. Severe ocular phenotypes in *Rbp4*-deficient mice in the C57BL/6 genetic background. **Lab. Invest.** 査読有, 96, (2016), 680-691.
4. Takeda, N., Yoshinaga, K., Furushima, K., Takamune, K., Li, Z., Abe, S., Aizawa, S., Yamamura, K. Viable offspring obtained from Prm1-deficient sperm in mice. **Sci. Rep.** 査読有, 6, (2016), 27409.
5. Yao, R., Oyanagi, J., Natsume, Y., Kusama, D., Kato, Y., Nagayama, S. & Noda, T. Suppression of intestinal tumors by targeting the mitotic spindle of intestinal stem cells. **Oncogene**, 35(47):6109-6119, 査読有.
6. Kobayashi, M., Oshima, S., Maeyashiki, C., Nibe, Y., Otsubo, K., Matsuzawa, Y., Nemoto, Y., Nagaishi, T., Okamoto, R., Tsuchiya, K., Nakamura, T. & Watanabe, M. The ubiquitin hybrid gene UBA52 regulates ubiquitination of ribosome and sustains embryonic development. **Sci. Rep.** 査読有, 6, (2016), 36780.
7. Ishida C, Mori M, Nakamura K, Tanaka H, Mizuno M, Hori M, Iwase A, Kikkawa F and Toyokuni S. Non-thermal plasma prevents progression of endometriosis in mice. **Free Radic. Res.** 査読有, in press
8. Futakuchi, M., Fukamachi, K., and Suzui, M., Heterogeneity of tumor cells in the bone microenvironment: Mechanisms and therapeutic targets for bone metastasis of prostate or breast cancer. **Advanced Drug Delivery Reviews.** 査読有, 99, (2016) 206-211.
9. Tuboly, E., Futakuchi, M., Varga, G., Erces, D., Tokes, T., Meszaros, A., Kaszaki, J., Suzui, M., Imai, M., Okada, A., Okada, N., Boros, M., and Okada, H. C5a inhibitor protects against ischemia/reperfusion injury in rat small intestine. **Microbiol. Immunol.** 査読有, 60, (2016) 35-46.1
10. Yokohira M, Nakano-Narusawa Y, Yamakawa K, Hashimoto N, Yoshida S, Kanie S, Imaida K. Chronic mesothelial reaction and toxicity of potassium octatitanate fibers in the pleural cavity in mice and F344 rats. **Cancer Sci.** 査読有, 107, (2016), 1047-1054.
11. Yamakawa K, Yokohira M, Nakano Y, Kishi S, Kanie S, Imaida K. Activation of MEK1/2-ERK1/2 signaling during NNK-induced lung carcinogenesis in female A/J mice. **Cancer Med.**, 査読有, 5, (2016), 903-913.
12. Fukuda, K, Uehara, Y, Nakata, E, Inoue, M, Shimazu, K, Yoshida, T, Kanda, H., Nanjo, H, Hosoi, Y, Yamakoshi, H, Iwabuchi, Y, Shibata, H A diarylpentanoid curcumin analog exhibits improved radioprotective potential in the intestinal mucosa **Int. J. Radiat. Biol.** 査読有, 92(7), (2016), 388-394.
13. Komura S, Semi K, Itakura F, Shibata H, Ohno T, Hotta A, Woltjen K, Yamamoto T, Akiyama H, Yamada Y. EWS-FLI1-induced osteosarcoma model unveiled a crucial role of impaired osteogenic differentiation on osteosarcoma development. **Stem Cell Rep.** 査読有 6(4), (2016), 592-606.
14. Ameku T, Taura D, Sone M, Numata T, Nakamura M, Shiota F, Toyoda T, Matsui S, Araoka T, Yasuno T, Mae S, Kobayashi H, Kondo N, Kitaoka F, Amano N, Arai S, Ichisaka T, Matsuura N, Inoue S, Yamamoto T, Takahashi K, Asaka I, Yamada Y. Ubara Y, Muso E, Fukatsu A, Watanabe A, Sato Y, Nakahata T, Mori Y, Koizumi A, Nakao K, Yamanaka S, Osafune K. Identification of MMP1 as a novel risk factor for intracranial aneurysms in ADPKD using iPSC models. **Sci. Rep.** 査読有 6, (2016), 30013

【研究発表】

2015 年

1. Murakami, T., Sango, K., Watabe, K., Niimi, N., Takaku, S., Li, Z, Yamamura, K., Sunada, Y. Schwann cells contribute to neurodegeneration of transthyretin amyloidosis. **J. Neurochem.** 査読有, 134, (2015), 66-74.
2. Mu, Y., Jin, S., Shen, J., Sugano, A., Takaoka, Y., Qiang, L., Imbimbo, B. P., Yamamura, K. and Li, Z. CHF5074 (CSP-1103) stabilizes human transthyretin in mice humanized at the transthyretin and retinol-binding protein loci. **FEBS Lett.** 査読有, 589, (2015), 849-856.
3. Ida, S., Ozaki, N., Araki, K., Hirashima, K., Zaitzu, Y., Taki, K., Sakamoto, Y., Miyamoto, Y., Oki, E., Morita, M., Watanabe, M., Maehara, Y., Yamamura, K., Baba, H. and Ohmuraya, M. SPINK1 status in colorectal cancer, impact on proliferation, and role in colitis-associated cancer. **Mol. Cancer Res.** 査読有, 13, (2015), 1130-1138.
4. Moriyama, M., Fujimoto, Y., Rikimaru, S., Ushikai, M., Kuroda, E., Kawabe, K., Takano, K., Asakawa, A., Inui, A., Eto, K., Kadowaki, T., Sinasac, DS., Okano, Y., Yazaki, M., Ikeda, SI., Zhang, C., Song, YZ., Sakamoto, O., Kure, S., Mitsubuchi, H., Endo, F., Horiuchi, M., Nakamura, Y., Yamamura, K., Saheki, T. :Mechanism for increased hepatic glycerol synthesis in the citrin/mitochondrial glycerol-3-phosphate dehydrogenase double-knockout mouse: Urine glycerol and glycerol 3-phosphate as potential diagnostic markers of human citrin deficiency. **Biochim. Biophys. Acta.** 査読有, 1852, (2015), 1787-1795.
5. Iwawaki, T., Akai, R., Oikawa, D., Toyoshima, T., Yoshino, M., Suzuki, M., Takeda, N., Ishikawa, T., Kataoka, Y. and Yamamura, K. Transgenic mouse model for imaging of interleukin-1 β -related inflammation *in vivo*. **Sci. Rep.** 査読有, 5, (2015), 17205.
6. Izuta, T., Kamiya, K., Gotoh, S., Sugitani, Y., Suzuki, M., Noda, T., Minowa, O. & Ikeda, K. Perinatal Gjb2 gene transfer rescues hearing in a mouse model of hereditary deafness. **Hum. Mol. Genet.** 査読有, 24, (2015), 3651-61.
7. Taki, K., Ohmuraya, M., Tanji, E., Komatsu, H., Hashimoto, D., Semba, K., Araki, K., Kawaguchi, Y., Baba, H. and Furukawa, T. GNAS and Kras cooperate to promote murine pancreatic tumorigenesis recapitulating human intraductal papillary mucinous neoplasm. **Oncogene** 査読有 35 (2015) 2407-12.
8. Nakakura, S., Matsui, M., Sato, A., Ishii, M., Endo, K., Muragishi, S., Murase, M., Kito, H., Niguma, H., Kurokawa, N., Fujii, M., Araki, M., Araki, K. and Ohya, S. Pathophysiological significance of the two-pore domain K⁺ channel K2P5.1 in splenic CD4⁺CD25⁻ T cell subset from a chemically-induced murine inflammatory bowel disease model. **Front. Physiol.** 査読有 6 (2015) 299.
9. 加藤秀樹. 研究者と技術者が支える実験動物科学の柱を再考する : 遺伝育種の立場から. 実験動物技術、査読無、50、2015、57-66
10. Takeo T, Horikoshi Y, Nakao S, Sakoh K, Ishizuka Y, Tsutsumi A, Fukumoto K, Kondo T, Haruguchi Y, Takeshita Y, Nakamuta Y, Tsuchiyama S, Nakagata N. Cysteine analogs with a free thiol group promote fertilization by reducing disulfide bonds in the zona pellucida of mice. **Biol. Reprod.** 査読有, 92(4):90, (2015), 1-7.
11. Nakagawa Y, Sakuma T, Sakamoto T, Ohmuraya M, Nakagata N., Yamamoto T. Production of knockout mice by DNA microinjection of various CRISPR/Cas9 vectors into freeze-thawed fertilized oocytes. **BMC Biotechnol.** 査読有, 15:33, (2015),1-10.
12. Tanaka Y, Yamada Y, Ishitsuka Y, Matsuo M, Shiraiishi K, Wada K, Uchio Y, Kondo Y, Takeo T, Nakagata N., Higashi T, Motoyama K, Arima H, Mochinaga S, Higaki K, Ohno K, Irie T. Efficacy of 2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin in Niemann-Pick Disease Type C Model Mice and Its Pharmacokinetic Analysis in a Patient with the Disease. **Biol. Pharm. Bull.** 査読有, 38(6), (2015), 844-851.
13. Maeda Y, Motoyama K, Higashi T, Horikoshi Y, Takeo T, Nakagata N., Kurauchi Y, Katsuki H, Ishitsuka Y, Kondo Y, Irie T, Furuya H, Era T, Arima H. Effects of cyclodextrins on GM1-gangliosides in fibroblasts from GM1-gangliosidosis patients. **J. Pharm. Pharmacol.** 査読有, 67(8), (2015), 1133-1142.

【研究発表】

14. Asano T, Koike M, Sakata S, Takeda Y, Nakagawa T, Hatano T, Ohshi S, Funayama M, Yoshimi K, Sanuma M, Toyokuni S, Mochizuki H, Uchiyama Y, Hattori N and Iwai K. Possible involvement of iron-induced oxidative insults in neurodegeneration. **Neurosci. Lett.** 査読有 588, (2015), 29-35.
15. Imai K, Kotani T, Tsuda H, Mano Y, Nakano T, Ushida T, Li H, Miki R, Sumigama S, Iwase A, Hirakawa A, Ohno K, Toyokuni S, Takeuchi H, Mizuno T, Suzumura A, Kikkawa F. Neuroprotective potential of molecular hydrogen against perinatal brain injury via suppression of activated microglia. **Free Radic. Biol. Med.** 査読有91, (2015), 154-163.
16. Xu, J., Alexander, D. B., Iigo, M., Hamano, H., Takahashi, S., Yokoyama, T., Kato, M., Usami, I., Tokuyama, T., Tsutsumi, M., Tamura, M., Oguri, T., Niimi, A., Hayashi, Y., Yokoyama, Y., Tonegawa, K., Fukamachi, K., Futakuchi, M., Sakai, Y., Suzui, M., Kamijima, M., Hisanaga, N., Omori, T., Nakae, D., Hirose, A., Kanno, J., and Tsuda, H., Chemokine (C-C motif) ligand 3 detection in the serum of persons exposed to asbestos: A patient-based study. **Cancer Sci.** 査読有, 106, (2015), 825-832.
17. Arimoto, K., Hishiki, T., Kiyonari, H., Abe, T., Cheng, C., Yan, M., Fan, J. B., Futakuchi, M., Tsuda, H., Murakami, Y., Suzuki, H., Zhang, D. E., and Shimotohno, K., Murine Herc6 Plays a Critical Role in Protein ISGylation In Vivo and Has an ISGylation-Independent Function in Seminal Vesicles. **J. Interferon Cytokine Res.** 査読有, 35, (2015) 351-358.
18. Yokohira M, Hashimoto N, Nakagawa T, Nakano Y, Yamakawa K, Kishi S, Kanie S, Ninomiya F, Saoo K, Imaida K. Long-term chronic toxicity and mesothelial cell reactions induced by potassium octatitanate fibers (TISMO) in the left thoracic cavity in A/J female mice. **Int. J. Toxicol.**, 査読有, 34, (2015), 325-35.
19. Sato S, Kawamata Y, Takahashi A, Imai Y, Hanyu A, Okuma A, Takasugi M, Yamakoshi K, Sorimachi H, Kanda, H, Ishikawa Y, Sone S, Nishioka Y, Ohtani N, Hara E Ablation of the p16(INK4a) tumor suppressor reverses ageing phenotypes of klotho mice. **Nat. Commun.** 査読有, 6, (2015), 7035, 2015
20. Suzuki N, Murata-Kamiya N, Yanagiya K, Suda W, Hattori M, Kanda H, Bingo A, Fujii Y, Maeda S, Koike K, Hatakeyama M. Mutual reinforcement of inflammation and carcinogenesis by the Helicobacter pylori CagA oncoprotein. **Sci. Rep.** 査読有, 5, (2015), 10024.
21. Uehara, Y., Inoue, M., Fukuda, K., Yamakoshi, H., Hosoi, Y., Kanda, H., Oshima, M., Iwabuchi, Y., Shibata, H. Inhibition of β -catenin and STAT3 with curcumin analog suppresses gastric carcinogenesis in vivo: a novel candidate for gastric cancer treatment, **Gastric Cancer** 査読有, 18(4), (2015), 774-783.
22. Kuwae Y, Kakehashi A, Wakasa K, Wei M, Yamano S, Ishii N, Ohsawa M, Wanibuchi H. Paraneoplastic Ma Antigen-Like 1 as a Potential Prognostic Biomarker in Human Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. **Pancreas** 査読有 44, (2015), 106-115.
23. Gi M, Fujioka M, Yamano S, Shimomura E, Ishii N, Kakehashi A, Takeshita M, Wanibuchi H. Determination of Hepatotoxicity and Its Underlying Metabolic Basis of 1,2-Dichloropropane in Male Syrian Hamsters and B6C3F1 Mice. **Toxicol. Sci.** 査読有 145, (2015), 196-208.
24. Kakehashi, A., Hagiwara, A., Imai, N., Wei, M., Fukushima, S., and Wanibuchi, H. Induction of cell proliferation in the rat liver by the short-term administration of ethyl tertiary-butyl ether. **J. Toxicol. Pathol.** 査読有, 28 (1), (2015), 27-32.
25. Fukunaga S, Kakehashi A, Sumida K, Kushida M, Asano H, Gi M, and Wanibuchi H. Integrative analyses of miRNA and proteomics identify potential biological pathways associated with onset of pulmonary fibrosis in the bleomycin rat model. **Toxicol. Appl. Pharmacol.** 査読有, 286 (3), (2015), 188-197.
26. Semi K, Yamada Y. Induced pluripotent stem cell technology for dissecting the cancer epigenome. **Cancer Sci.** 査読有, 106(10), (2015), 1251-1256.
27. Hatano Y, Semi K, Hashimoto K, Lee MS, Hirata A, Tomita H, Kuno T, Takamatsu M, Aoki K, Taketo MM, Kim YJ, Hara A, Yamada Y. Reducing DNA methylation suppresses colon carcinogenesis by inducing tumor cell differentiation. **Carcinogenesis.** 査読有, 36(7), (2015), 719-729.

【研究発表】

28. Kim SI, Ocegüera-Yanez F, Hirohata R, Linker S, Okita K, Yamada Y, Yamamoto T, Yamanaka S, Woltjen K. KLF4 N-terminal variance modulates induced reprogramming to pluripotency. **Stem Cell Rep.** 査読有14(4), (2015), 535-48.

2014年

1. Hoshii, T., Kasada, A., Hatakeyama, N., Ohtani, M., Tadokoro, Y., Naka, K., Ikenoue, T., Ikawa, T., Kawamoto, H., Araki, K., Yamamura, K., Matsuda, S. and Hirao, A. mTORC1 controls the cell cycle of the earliest T-lineage-committed cells and its inactivation eradicates acute lymphoblastic T-cell leukemia in mice. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** 査読有, 111, (2014), 3805-3810.
2. Maehara, N., Arai, S., Mori, M., Iwamura, Y., Kurokawa, J., Kai, T., Kusunoki, S., Taniguchi, K., Ikeda, K., Ohara, O., Yamamura, K. and Miyazaki, T. Circulating AIM prevents hepatocellular carcinoma through complement activation. **Cell Rep.** 査読有, 9 (2014), 1-14.
3. Toki, H., Inoue, M., Minowa, O., Motegi, H., Saiki, Y., Wakana, S., Masuya, H., Gondo, Y., Shiroishi, T., Yao, R. & Noda, T. Novel retinoblastoma mutation abrogating the interaction to E2F2/3, but not E2F1, led to selective suppression of thyroid tumors. **Cancer Sci.** 査読有, 105, (2014), 1360-8.
4. Yao, R. (corresponding author), Kondoh, Y., Natsume, Y., Yamanaka, H., Inoue, M., Toki, H., Takagi, R., Shimizu, T., Yamori, T., Osada, H. & Noda, T. A small compound targeting TACC3 revealed its different spatiotemporal contributions for spindle assembly in cancer cells. **Oncogene**, 査読有, 33, (2014), 4242-52.
5. Kidokoro, Y., Karasawa, K., Minowa, O., Sugitani, Y., Noda, T., Ikeda, K. & Kamiya, K. Deficiency of Transcription Factor Brn4 Disrupts Cochlear Gap Junction Plaques in a Model of DFN3 Non-Syndromic Deafness. **PLoS One**, 査読有, 9, (2014), e108216.
6. Kamiya, K., Yum, S.W., Kurebayashi, N., Muraki, M., Ogawa, K., Kurasawa, K., Miwa, A., Guo, X., Gotoh, S., Sugitani, Y., Yamanaka, H., Ito-Kawashima, S., Iizuka, T., Sakurai, T., Noda, T., Minowa, O. & Ikeda, K. Assembly of the cochlear gap junction macromolecular complex requires connexin 26. **J. Clin. Invest.** 査読有, 124, (2014), 1598-607.
7. Sakano, D., Shiraki, N., Kikawa, K., Yamazoe, T., Kataoka, M., Umeda, K., Araki, K., Mao, D., Matsumoto, S., Nakagata, N., Andersson, O., Stainier, D., Endo, F., Kume, K., Uesugi, M. and Kume, S. VMAT2 identified as a regulator of late-stage beta cell differentiation. **Nat. Chem. Biol.** 査読有 10 (2014) 141-148.
8. Araki, M., Nakahara, M., Muta, M., Itou, M., Yanai, C., Yamazoe, F., Miyake, M., Morita, A., Araki, M., Okamoto, Y., Nakagata, M., Yoshinobu, K., Yamamura, K. and Araki, K. Database for exchangeable gene trap clones: Pathway and gene ontology analysis of exchangeable gene trap clone mouse lines. **Dev. Growth Differ.** 査読有 56 (2014) 161-74.
9. Tomonoh, Y., Deshimaru, M., Araki, K., Miyazaki, Y., Arasaki, T., Tanaka, Y., Kitamura, H., Mori, F., Wakabayashi, K., Yamashita, S., Saito, R., Itoh, M., Uchida, T., Yamada, J., Migita, K., Ueno, S., Kitaura, H., Kakita, A., Lossin, C., Takano, Y., Hirose, S. The kick-in system: a novel rapid knock-in strategy. **PLoS One**. 査読有 9 (2014) e88549.
10. Nakagawa, Y., Yamamoto, T., Suzuki, K., Araki, K., Takeda, N., Ohmuraya, M. and Sakuma, T. Screening Methods to Identify TALEN-Mediated Knockout Mice. **Exp. Anim.** 査読有 63 (2014) 79-84.
11. Mishima, E., Inoue, C., Saigusa, D., Inoue, R., Ito, K., Suzuki, Y., Jinno, D., Tsukui, Y., Akamatsu, Y., Araki, M., Araki, K., Shimizu, R., Shinke, H., Suzuki, T., Takeuchi, Y., Shima, H., Akiyama, Y., Toyohara, T., Suzuki, C., Saiki, Y., Tominaga, T., Miyagi, S., Kawagishi, N., Soga, T., Ohkubo, T., Yamamura, K., Imai, Y., Masuda, S., Sabbisetti, V., Ichimura, T., Mount, D. B., Bonventre, J. V., Ito, S., Tomioka, Y., Itoh, K. and Abe, T. Conformational change in transfer RNA is an early indicator of acute cellular damage. **J. Am. Soc. Nephrol.** 査読有 25 (2014) 2316-26.
12. Horie, M., Watanabe, K., Bepari, A. K., Nashimoto, J., Araki, K., Sano, H., Chiken, S., Nambu, A., Ono, K., Ikenaka, K., Kakita, A., Yamamura, K. and Takebayashi, H. Disruption of actin-binding domain-containing Dystonin protein causes dystonia musculorum in mice. **Eur. J. Neurosci.** 査読有 40 (2014) 3458-71.

【研究発表】

13. Miyazaki, T., Ikeda, Y., Kubo, I., Suganuma, S., Fujita, N., Itakura, M., Hayashi, T., Takabayashi, S., Katoh, H., Ohira, Y., Sato, M., Noguchi, M., Tokumoto, T. Identification of genomic locus responsible for experimentally induced testicular teratoma 1 (ett1) on mouse Chr 18. **Mamm. Genome** 査読有, 25, (2014), 317-326.
14. Nakagata, N., Takeo, T., Fukumoto, K., Haruguchi, Y., Kondo, T., Takeshita, Y., Nakamura, Y., Umeno, T. and Tsuchiyama, S. Rescue in vitro fertilization method for legacy stock of frozen mouse sperm. **J. Reprod. Dev.** 査読有, 60(2), (2014), 168-171.
15. Mano Y, Kotani T, Ito M, Nagai T, Ichinohashi Y, Yamada K, Ohno K, Kikkawa F and Toyokuni S. Maternal molecular hydrogen administration ameliorates rat fetal hippocampal damage by in utero ischemia-reperfusion. **Free Radic. Biol. Med.** 査読有 69, (2014), 324-30.
16. Mukaide T, Hatori Y, Misawa N, Funahashi S, Jiang L, Hirayama T, Nagasawa H and Toyokuni S. Histological detection of catalytic ferrous iron with the selective turn-on fluorescent probe RhoNox-1 in a Fenton reaction-based rat renal carcinogenesis model. **Free Radic. Res.** 査読有 48, (2014), 990-995.
17. Tsujiuchi T, Natsume A, Motomura K, Kondo G, Ranjit M, Hachisu R, Sugimura I, Tomita S, Takehara I, Woolley M, Barua NU, Gill SS, Bienemann AS, Yamashita Y, Toyokuni S., Wakabayashi T. Preclinical evaluation of an *O(6)*-methylguanine-DNA methyltransferase-siRNA/liposome complex administered by convection-enhanced delivery to rat and porcine brains. **Am. J. Transl. Res.** 査読有 6(2), (2014), 169-178.
18. Yoshihara M, Jiang L, Akatsuka S, Suyama M and Toyokuni S. Genome-wide profiling of 8-oxoguanine reveals its association with spatial positioning in nucleus. **DNA Res.** 査読有, 21, (2014), 603-612.
19. Xu, J., Futakuchi, M., Alexander, D. B., Fukamachi, K., Numano, T., Suzui, M., Shimizu, H., Omori, T., Kanno, J., Hirose, A., and Tsuda, H., Nanosized zinc oxide particles do not promote DHPN-induced lung carcinogenesis but cause reversible epithelial hyperplasia of terminal bronchioles. **Arch. Toxicol.** 査読有, 88, (2014) 65-75.
20. Xu, J., Alexander, D. B., Futakuchi, M., Numano, T., Fukamachi, K., Suzui, M., Omori, T., Kanno, J., Hirose, A., and Tsuda, H., Size- and shape-dependent pleural translocation, deposition, fibrogenesis, and mesothelial proliferation by multiwalled carbon nanotubes. **Cancer Sci.** 査読有, 105, (2014) 763-769.
21. Igo, M., Alexander, D. B., Xu, J., Futakuchi, M., Suzui, M., Kozu, T., Akasu, T., Saito, D., Kakizoe, T., Yamauchi, K., Abe, F., Takase, M., Sekine, K., and Tsuda, H., Inhibition of intestinal polyp growth by oral ingestion of bovine lactoferrin and immune cells in the large intestine. **Biometals**, 査読有, 27, (2014) 1017-1029.
22. Fukamachi, K., Igo, M., Hagiwara, Y., Shibata, K., Futakuchi, M., Alexander, D. B., Hino, O., Suzui, M., and Tsuda, H., Rat N-ERC/mesothelin as a marker for in vivo screening of drugs against pancreas cancer. **PLoS One**, 査読有, 9, (2014), e111481.
23. Nakano Y, Yokohira M, Hashimoto N, Yamakawa K, Kishi S, Ninomiya F, Kanie S, Saoo K, Imaida K. Rat strain differences in levels and effects of chronic inflammation due to intratracheal instillation of quartz on lung tumorigenesis induced by DHPN. **Exp. Toxicol. Pathol.**, 査読有, 66, (2014), 391-401.
24. Mitani M, Miyamoto M, Tsuda H, Nishiwaki K, Kagawa I, Matsumoto Y, Kishi S, Yokohira M, Imaida K., Saoo K. A case of advanced gastric cancer with multiple liver metastases treated with preoperative TS-1/CDDP chemotherapy and resection, with a complete response and survival for 7 years. **Gan To Kagaku Ryoho.** 査読有, 41, (2014), 1009-1012.
25. Yokohira M, Yamakawa K, Nakano Y, Numano T, Furukawa F, Kishi S, Ninomiya F, Kanie S, Hitotsumachi H, Saoo K, Imaida K. Immunohistochemical characteristics of surfactant proteins-A, -B, -C and -D in inflammatory and tumorigenic lung lesions of F344 rats. **J. Toxicol. Pathol.**, 査読有, 27, (2014), 175-182.
26. Ohnishi K†, Semi K†, Yamamoto T, Shimizu M, Tanaka A, Mitsunaga K, Okita K, Osafune K, Arioka Y, Maeda T, Soejima H, Moriwaki H, Yamanaka S, Woltjen K, Yamada Y. Premature termination of reprogramming in vivo leads to cancer development through altered epigenetic regulation. †These

【研究発表】

authors are equally contributed to this work. **Cell**, 査読有, 156, (2014), 663-77.

27. Yamada Y, Haga H, Yamada Y. Concise Review: Dedifferentiation Meets Cancer Development: Proof of Concept for Epigenetic Cancer. **Stem Cells Transl. Med.** 査読有 3(10), (2014), 1182-1187.
28. Matsuda Y, Semi K, Yamada Y. Application of iPS cell technology to cancer epigenome study: uncovering the mechanism of cell status conversion for drug resistance in tumor. **Pathol. Int.** 査読有, (2014), 64(7), 299-308.
29. Ohnishi K, Semi K, Yamada Y. Epigenetic regulation leading to induced pluripotency drives cancer development in vivo. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 査読有 455(1-2), (2014), 10-15.
30. Aoki H, Hara A, Oomori Y, Shimizu Y, Yamada Y, Kunisada T. Neonatal lethality of neural crest cell-specific Rest knockout mice is associated with gastrointestinal distension caused by aberrations of myenteric plexus. **Genes Cells**, 査読有, 19, (2014), 723-742.

2013 年

1. Semba, K., Araki, K., Matsumoto, K., Suda, H., Ando, T., Sei, A., Mizuta, H., Takagi, K., Mai Nakahara, M., Muta, M., Yamada, G., Nakagata, N., Iida, A., Ikegawa, S., Nakamura, Y., Araki, M., Abe, K. and Yamamura, K. Ectopic expression of *Ptf1a* induces spinal defects, urogenital defects, and anorectal malformations in *Danforth's short tail* mice. **PLoS Genet.** 査読有, (2013), e1003204.
2. Nakashima, K., Arai, S., Suzuki, A., Nariai, Y., Urano, T., Nakayama, M., Ohara, O., Yamamura, K., Yamamoto, K. and Miyazaki, T. PADI4 regulates proliferation of hematopoietic stem/multipotent cells via controlling c-Myc expression. **Nat. Comm.** 査読有, 4, (2013), 1836.
3. Arai, A., Morita, K., Maehara, K., Iwamura, Y., Honda, S., Nakashima, K., Kurokawa, J., Mori, M., Motoi, Y., Miyake, K., Yamamura, K., Ohara, O., Shibuya, A., Wakeland, E. K., Li, Q.-Z. and Miyazaki, T. Obesity-associated autoantibody production requires AIM to retain IgM immune complex on follicular dendritic cells. **Cell Report** 査読有, 3, (2013), 1187-1198.
4. Toki, H., Inoue, M., Motegi, H., Minowa, O., Kanda, H., Yamamoto, N., Ikeda, A., Karashima, Y., Matsui, J., Kaneda, H., Miura, I., Suzuki, T., Wakana, S., Masuya, H., Gondo, Y., Shiroishi, T., Akiyama, T., Yao, R. & Noda, T. Novel mouse model for Gardner syndrome generated by a large-scale N-ethyl-N-nitrosourea mutagenesis program. **Cancer Sci.** 査読有, 104, (2013), 937-44.
5. Yumoto, T., Nakadate, K., Nakamura, Y., Sugitani, Y., Sugitani-Yoshida, R., Ueda, S. & Sakakibara, S. Radmis, a novel mitotic spindle protein that functions in cell division of neural progenitors. **PLoS One**, 査読有, 8, (2013), e79895.
6. Massa, F., Garbay, S., Bouvier, R., Sugitani, Y., Noda, T., Gubler, M.C., Heidet, L., Pontoglio, M. & Fischer, E. Hepatocyte nuclear factor 1b controls nephron tubular development. **Development**, 査読有, 140, (2013), 886-96.
7. Tian, Z., Miyata, K., Tazume, H., Sakauguchi, H., Kadomatsu, T., Horio, E., Takahashi, O., Komohara, Y., Araki, K., Hirata, Y., Tabata, M., Takanashi, S., Takeya, M., Hao, H., Shimabukuro, M., Sata, M., Kawasuji, M. and Oike, Y. Perivascular adipose tissue-secreted angiopoietin-like protein2 (Angptl2) accelerates neointimal hyperplasia after endovascular injury. **J. Mol. Cell. Cardiol.** 査読有 57 (2013) 1-12.
8. Nakahara, M., Tateyama, H., Araki, M., Nakagata, M., Yamamura, K. and Araki, K. Gene trap mutagenesis using Mol/MSM-1 ES cells established from MSM/Ms strain. **Mamm. Genome.** 査読有 24 (2013) 228-239.
9. Nakagata, N., Takeo, T., Fukumoto, K., Kondo, T., Haruguchi, Y., Takeshita, Y., Nakamura, Y., Matsunaga, H., Tsuchiyama, S., Ishizuka, Y. and Araki, K. Applications of cryopreserved unfertilized mouse oocytes for in vitro fertilization. **Cryobiology.** 査読有 67 (2013) 188-192.
10. Amada, T., Yoshimatsu, K., Yasuda, S.P., Shimizu, K., Koma, T., Hayashimoto, N., Gamage, CD., Nishio, S., Takakura, A. and Arikawa, J. Rapid whole Blood diagnostic test for detecting anti-hantavirus antibody in rats. **J. Virol, Method.** 査読有 193:42-49.2013.

【研究発表】

11. Hayashimoto, N., Morita, H., Ishida, T., Yasuda, M., Kameda, S., Uchida, R., Tanaka, M., Ozawa, M., Sato, A., Takakura, A., Itoh, T. and Kagiya, N. Current microbiological status of laboratory mice and rats in experimental facilities in Japan. **Exp. Anim.** 査読有 62:41-48.2013.
12. Nakagata, N., Takeo, T., Fukumoto, K., Kondo, T., Haruguchi, Y., Takeshita, Y., Nakamuta, Y., Matsunaga, H., Tsuchiyama, S., Ishizuka, Y. and Araki, K. Applications of cryopreserved unfertilized mouse oocytes for in vitro fertilization. **Cryobiology.** 査読有, 67(2), (2013),188-192.
13. Okazaki Y, Nagai H, Chew SH, Jiang L, Funahashi S, Tsujimura T and Toyokuni S. CD146 and IMP3 predict prognosis of asbestos-induced rat mesothelioma. **Cancer Sci.** 査読有 104, (2013), 989-995.
14. Hamakawa M, Ishida A, Tamakoshi K, Shimada H, Nakashima H, Noguchi T, Toyokuni S and Ishida K. Repeated short-term daily exercise ameliorates oxidative cerebral damage and the resultant motor dysfunction after transient ischemia in rats. **J. Clin. Biochem. Nutr.** 査読有 53, (2013), 8-14.
15. Sakai, Y., Fukamachi, K., Futakuchi, M., Hayashi, H., and Suzui, M., Promotive effects of cell proliferation and chromosomal instability induced by tribbles-related protein 3 in mouse mammary tumor cells. **Oncology Rep.** 査読有, 30, (2013) 64-70.
16. Fukamachi, K., Tanaka, H., Sakai, Y., Alexander, D. B., Futakuchi, M., Tsuda, H., and Suzui, M., A novel reporter rat strain that expresses LacZ upon Cre-mediated recombination. **Genesis,** 査読有, 51, (2013), 268-274.
17. Ninomiya F, Yokohira M, Kishi S, Nakano Y, Yamakawa K, Inoue T, Kuno T, Imaida K. Gender-dependent effects of gonadectomy on lung carcinogenesis by 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) in female and male A/J mice. **Oncol. Rep.** 査読有, 30, (2013), 2632-2638.
18. Yokohira M, Nakano Y, Yamakawa K, Kishi S, Ninomiya F, Saoo K, Imaida K. Strain differences in pleural mesothelial cell reactions induced by potassium octatitanate fibers (TISMO) infused directly into the thoracic cavity. *Exp. Toxicol. Pathol.* 査読有, 65, (2013), 925-932.
19. Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, Kanda H., Sato S, Oyadomari S, Iwakura Y, Oshima K, Morita H, Hattori M, Honda K, Ishikawa Y, Hara E, Ohtani N. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. **Nature,** 査読有, 499(7456), (2013), 97-101.
20. Toki, H, Inoue, M, Motegi, H, Minowa, O, Kanda, H., Yamamoto, N, Ikeda, A, Karashima, Y, Matsui, J, Kaneda, H, Miura, I, Suzuki, T, Masuya, H, Wakana, S, Gondo, Y, Shiroishi, T, Akiyama, T, Yao, R, Noda, T. Novel mouse model for Gardner syndrome generated by a large-scale ENU mutagenesis program. **Cancer Sci.** 査読有, 104, (2013), 937-944.
21. Toba S, Tamura Y, Kumamoto K, Yamada M, Takao K, Hattori S, Miyakawa T, Kataoka Y, Azuma M, Hayasaka K, Amamoto M, Tominaga K, Wynshaw-Boris A, Wanibuchi H., Oka Y, Sato M, Kato M and Hirotsune S. Post-natal treatment by a blood-brain-barrier permeable calpain inhibitor, SNJ1945 rescued defective function in lissencephaly. **Sci. Rep.** 査読有, 3, (2013), 1224.
22. Yamada K, *Ohno T, Aoki H, Semi K, Watanabe A, Moritake H, Shiozawa S, Kunisada T, Kobayashi Y, Toguchida J, Shimizu K, Hara A, Yamada Y. EWS/ATF1 expression induces sarcomas from neural crest-derived cells in mice. **J. Clin. Invest.** 査読有 123, (2013), 600-610.
23. Semi K, Matsuda Y, Ohnishi K, Yamada Y. Cellular reprogramming and cancer development. **Int. J. Cancer,** 査読有 132, (2013), 1240-1248.
24. Hirata A, Utikal J, Yamashita S, Aoki H, Watanabe A, Yamamoto T, Okano H, Bardeesy N, Kunisada T, Ushijima T, Hara A, Jaenisch R, Hochedlinger K, Yamada Y. Dose-dependent roles for canonical Wnt signaling in de novo crypt formation and cell cycle properties of the colonic epithelium. **Development,** 査読有 140, (2013), 66-75.
25. Yamaji M, Ueda J, Hayashi K, Ohta H, Yabuta Y, Kurimoto K, Nakato R, Yamada Y. Shirahige K, Saitou M. PRDM14 ensures naive pluripotency through dual regulation of signaling and epigenetic pathways in mouse embryonic stem cells. **Cell Stem Cell,** 査読有 12, (2013), 368-82,.
26. Koyanagi-Aoi M, Ohnuki M, Takahashi K, Okita K, Noma H, Sawamura Y, Teramoto I, Narita M, Sato

【研究発表】

Y, Ichisaka T, Amano N, Watanabe A, Morizane A, Yamada Y, Sato T, Takahashi J, Yamanaka S. Differentiation-defective phenotypes revealed by large-scale analyses of human pluripotent stem cells. **Proc. Natl. Acad. Sci. U S A**, 査読有 110, (2013), 20569-20574.

2012 年

1. Hoshii, T., Tadokoro, Y., Naka, K., Ooshio, T., Muraguchi, T., Sugiyama, N., Soga, T., Araki, K., Yamamura, K. and Hirao, A. mTORC1 is essential for leukemia-propagation but not stem cell self-renewal. **J. Clin. Invest.** 査読有, 122, (2012), 21124-21129.
2. Sakai, D., Nakamura, Y., Nakai, T., Mishina, T., Kato, S., Grad, S., Alini, M., Risbud, A.V., Chan, D., Cheath, K.S.E., Yamamura, K., Masuda, K., Okano, H., Anod, K. and Mochida, J. Exhaustion of nucleus pulposus progenitor cells with ageing and degeneration of the intervertebral disc. **Nat. Comm.** 査読有, 3, (2012), 1264.
3. Yao, R. (corresponding author), Natsume, Y., Saiki, Y., Shioya, H., Takeuchi, K., Yamori, T., Toki, H., Aoki, I., Saga, T. & Noda, T. Disruption of Tacc3 function leads to in vivo tumor regression. **Oncogene**, 査読有, 31, (2012), 135-48.
4. Abe, K., Araki, K., Tanigawa, M., Semba, K., Ando, T., Sato, M., Sakai, D., Hiyama, A., Mochida, M. and Yamamura, K. A Cre Knock-in Mouse Line on the Sickie Tail Locus Induces Recombination in the Notochord and Intervertebral Discs. **Genesis J. Genet. Dev.** 査読有,50, (2012), 758-765.
5. Hayashimoto, N., Morita, H., Ishida, T., Kameda, S., Takakura, A. and Itoh, T. Prevalence of *Bordetella hinzii* in mice in experimental facilities in Japan, **Res. Vet. Sci.** 査読有 93, (2012), 624-626.
6. Takabayashi, S., Nishikawa, T., Katoh, H. A novel Kit gene mutation in CF1 mice involved in the extracellular domain of the KIT protein. **Exp. Anim.** 査読有, 61, (2012), 435-444.
7. Takeo, T., Tsutsumi, A., Omaru, T., Fukumoto, K., Haruguchi, Y., Kondo, T., Nakamura, Y., Takeshita, Y., Matsunaga, H., Tsuchiyama, S., Sakoh, K., Nakao, S., Yoshimoto, H., Shimizu, N. and Nakagata, N. Establishment of a transport system for mouse epididymal sperm at refrigerated temperatures. **Cryobiology.** 査読有,65(3), (2012),163-168.
8. Morimoto H, Lee J, Tanaka T, Ishii K, Toyokuni S, Kanatsu-Shinohara M and Shinohara T. In vitro transformation of mouse testis cells by oncogene transfection. **Biol. Reprod.** 査読有, 86, (2012), 148.
9. Ishii K, Kanatsu-Shinohara M, Toyokuni S and Shinohara T. FGF2 mediates mouse spermatogonial stem cell self-renewal via upregulation of Etv5 and Bcl6b genes through MAP2K1 activation. **Development** 査読有 139, (2012), 1734-1743.
10. Jiang L, Akatsuka S, Nagai H, Chew SH, Ohara H, Okazaki Y, Yamashita Y, Yoshikawa Y, Yasui H, Ikuta K, Sasaki K, Kohgo Y, Hirano S, Shinohara Y, Kohyama N, Takahashi T and Toyokuni S. Iron overload signature in chrysotile-induced malignant mesothelioma. **J Pathol.** 査読有 228, (2012), 366-377.
11. Akatsuka S, Yamashita Y, Ohara H, Liu YT, Izumiya M, Abe K, Ochiai M, Jiang L, Nagai H, Okazaki Y, Murakami H, Sekido Y, Arai E, Kanai Y, Hino O, Takahashi T, Nakagama H and Toyokuni S. Fenton reaction induced cancer in wild type rats recapitulates genomic alterations observed in human cancer. **PLoS One.** 査読有 7(8), (2012), e43403.
12. Xu, J., Futakuchi, M., Shimizu, H., Alexander, D. B., Yanagihara, K., Fukamachi, K., Suzui, M., Kanno, J., Hirose, A., Ogata, A., Sakamoto, Y., Nakae, D., Omori, T., and Tsuda, H., Multi-walled carbon nanotubes translocate into the pleural cavity and induce visceral mesothelial proliferation in rats. **Cancer Sci.** 査読有, 103, (2012), 2045-2050.
13. Takagi, A., Hirose, A., Futakuchi, M., Tsuda, H., and Kanno, J., Dose-dependent mesothelioma induction by intraperitoneal administration of multi-wall carbon nanotubes in p53 heterozygous mice. **Cancer Sci.** 査読有, 103, (2012), 1440-1444.
14. Ueno T, Imaida K, Yoshimoto M, Hayakawa T, Takahashi M, Imai T, Yanaka A, Tsuta K, Komiya M, Wakabayashi K and Mutoh M. Non-invasive X-ray Micro-computed Tomographic Evaluation of Indomethacin on Urethane-induced Lung Carcinogenesis in Mice. **Anticancer Res.**, 査読有, 31, (2012),

【研究発表】

4773-4780.

15. Yokohira M, Nakano Y, Hashimoto N, Yamakawa K, Ninomiya F, KIshi S, Saoo K, Imaida K. Toxicity of nicotine by repeated intratracheal instillation to F344 rats. **J. Toxicol. Pathol.**, 査読有, 25, (2012), 257-263.
16. Nakada T, Kiyotani K, Iwano S, Uno T, Yokohira M, Yamakawa K, Fujieda M, Saito T, Yamazaki H, Imaida K, Kamataki T. Lung tumorigenesis promoted by anti-apoptotic effects of cotinine, a nicotine metabolite through activation of PI3K/Akt pathway. **J. Toxicol. Sci.**, 査読有, 37, (2012), 555-563.
17. Hasegawa S, Morokoshi Y, Kanda H, Tsukamoto S, Zheng J, Tsuji AB, Furukawa T, Kakinuma S, Shimada Y, Saga T. H-ferritin overexpression promotes radiation-induced leukemia/lymphoma in mice. **Carcinogenesis**. 査読有, 33(11), (2012), 2269-2275.
18. Yamashita J, Iwamura C, Mitsumori K, Hosokawa H, Sasaki T, Takahashi M, Tanaka H, Kaneko K, Hanazawa A, Watanabe Y, Shinoda K, Tumes D, Motohashi S, Nakayama T. Murine Schnurri-2 controls natural killer cell function and lymphoma development. **Leuk. Lymphoma** 査読有, 53, (2012), 479-486.
19. Kawai K, Li Y-S, Song M-F, Ootsuyama Y, Kakehashi A, Wanibuchi H, Ootsuyama A, Norimura T, and Kasai H. Methionine sulfoxide stimulates hepatocarcinogenesis in non-alcoholic steatohepatitis (NASH) mouse: possible role of free radical-mediated DNA methylation. **Gene Environ.** 査読有, 34 (3), (2012), 123-1282.
20. Fujii Y, Shiota M, Ohkawa Y, Baba A, Wanibuchi H, Kinashi T, Kurosaki T, and Baba Y. Surf4 modulates STIM1-dependent calcium entry. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 査読有, 422, (2012), 615-20.
21. Kato M, Wei M, Yamano S, Kakehashi A, Tamada S, Nakatani T, Wanibuchi H. DDX39 acts as a suppressor of invasion for bladder cancer. **Cancer Sci.** 査読有, 103, (2012), 1363-1369.
22. Arioka Y, Watanabe A, Saito K, Yamada Y. Activation-induced cytidine deaminase alters the subcellular localization of Tet family proteins. **PLoS One**, 査読有, 7, (2012), e45031.
23. Aoki H, Hara A, Era T, Kunisada T and Yamada Y. Genetic ablation of Rest leads to in vitro-specific derepression of neuronal genes during neurogenesis. **Development**, 査読有, 139, (2012), 667-77.
24. Egawa N, Kitaoka S, Tsukita K, Naitoh M, Takahashi K, Yamamoto T, Adachi F, Kondo T, Okita K, Asaka I, Aoi T, Watanabe A, Yamada Y, Morizane A, Takahashi J, Ayaki T, Ito H, Yoshikawa K, Yamawaki S, Suzuki S, Watanabe D, Hioki H, Kaneko T, Makioka K, Okamoto K, Takuma H, Tamaoka A, Hasegawa K, Nonaka T, Hasegawa M, Kawata A, Yoshida M, Nakahata T, Takahashi R, Marchetto MC, Gage FH, Yamanaka S, Inoue H. Drug screening for ALS using patient-specific induced pluripotent stem cells. **Sci. Transl. Med.** 査読有, 4, (2012), 145ra104.

2011 年

1. Kim, Y.D., Lee, J.Y., Oh, K.M., Araki, M., Araki, K., Yamamura, K. and Jun, C. D. NSrp70 is a novel nuclear speckle-related protein that modulates alternative pre-mRNA splicing in vivo. **Nucleic Acids Res.** 査読有, 39: 4300-14, 2011.
2. Kim, H. R., Jeon, B. H., Lee, H. S., Im, S. H., Araki, M., Araki, K., Yamamura, K., Choi, S. C., Park, D. S. and Jun, C. D., IGSF4 is a novel TCR zeta-chain-interacting protein that enhances TCR-mediated signaling. **J. Exp. Med.** 査読有, 208, (2011), 2545-2560.
3. Asada, N., Takase, M., Nakamura, J., Oguchi, A., Asada, M., Suzuki, N., Yamamura, K., Nagoshi, N., Shibata, S., Rao, T. N., Fehling, H. J., Fukatsu, A., Minegishi, N., Kita, T., Kimura, T., Okano, H., Yamamoto, M. and Yanagita, M. Dysfunction of fibroblasts of extra-renal origin underlies renal fibrosis and renal anemia in mice. **J. Clin. Invest.** 査読有, 121, (2011), 3981-3990.
4. Lüth, S., Schrader, J., Zander S., Carambia, A., Buchkremer, J., Huber, S., Reifenberg, K., Yamamura, K., Schirmacher, P., Lohse, A.W., Herkel, J. Chronic inflammatory interferon γ -signaling suppresses hepatocarcinogenesis in mice by sensitizing hepatocytes for apoptosis. **Cancer Res.** 査読有, 71, (2011), 3763-3771.

【研究発表】

5. Ishizawa, J., Kuninaka, S., Sugihara, E., Naoe, H., Kobayashi, Y., Chiyoda, T., Ueki, A., Araki, K., Yamamura, K., Matsuzaki, Y., Nakajima, H., Ikeda, Y., Okamoto, S. and Saya, H. The cell cycle regulator Cdh1 controls the pool sizes of hematopoietic stem cells and mature lineage progenitors by protecting from genotoxic stress. **Cancer Sci.** 査読有 102 (2011) 967-974.
6. Murashima, A., Miyagawa, S., Ogino, Y., Nishida-Fukuda, H., Araki, K., Matsumoto, T., Kaneko, T., Yoshinaga, K., Yamamura, K., Kurita, T., Kato, S., Moon, A. M. and Yamada, G. Essential roles of androgen signaling in wolffian duct stabilization and epididymal cell differentiation. **Endocrinology.** 査読有 152 (2011) 1640-1651.
7. Aoi, J., Endo, M., Kadomatsu, T., Miyata, K., Nakano, M., Horiguchi, H., Ogata, A., Odagiri, H., Yano, M., Araki, K., Jinnin, M., Ito, T., Hirakawa, S., Ihn, H. and Oike, Y. Angiopoietin-like Protein 2 Is an Important Facilitator of Inflammatory Carcinogenesis and Metastasis. **Cancer Res.** 査読有 24 (2011) 7502-12.
8. Kawamoto E., Sasaki H., Okiyama E., Kanai T., Ueshiba H., Ohnishi N., Sawada T., Hayashimoto N., Takakura A. and Itoh T. Pathogenicity of Pasteurella pneumotropica in immunodeficient NOD/ShiJic-scid/Jcl and immunocompetent Crlj:CD1 (ICR) mice. **Exp. Anim.** 査読有 60:463-70. 2011.
9. Kunita S., Kato K., Ishida M., Hagiwara K., Kameda S., Ishida T., Takakura A., Goto K., Sugiyama F. and Yagami K. Simultaneous detection of antibodies to mouse hepatitis virus recombinant structural proteins by a microsphere-based multiplex fluorescent immunoassay. **Clin Vaccine Immunol.** 査読有 18:758-66. 2011.
10. Nagai Y., Takakura A., Irie T., Yonemitsu Y. and Gotoh B. Evolution of Sendai Virus: The Journey from Mouse Pathogen to a State-of-the-Art Tool in Virus Research and Biotechnology. **The Biology of Paramyxoviruses (Book).** 115-173. 2011.
11. Yasuda M., Inoue T., Takakura A. and Itoh T. A Case of Intestinal Mucormycosis in a Common Marmoset (Callithrix jacchus). **J. Vet. Med. Sci.** 査読有 74:357-359. 2011
12. Takeo, T. and Nakagata, N. Reduced glutathione enhances fertility of frozen/thawed C57BL/6 mouse sperm after exposure to methyl-beta-cyclodextrin. **Biol. Reprod.** 査読有, 85, (2011), 1066-1072.
13. Nagai H, Okazaki Y, Chew SH, Misawa N, Yamashita Y, Akatsuka S, Ishihara T, Yamashita K, Yoshikawa Y, Yasui H, Jiang L, Ohara H, Takahashi T, Ichihara G, Kostarelos K, Miyata Y, Shinohara H and Toyokuni S. Diameter and rigidity of multi-walled carbon nanotubes are critical factors in mesothelial injury and carcinogenesis. **Proc. Natl. Acad Sci. USA.** 査読有, 108, (2011) : E1330-1338.
14. Yokohira M, Hashimoto N, Yamakawa K, Saoo K, Kuno T, Imaida K. Lack of promoting effects from physical pulmonary collapse in a female A/J mouse lung tumor initiated with 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) with remarkable mesothelial cell reactions in the thoracic cavity by the polymer. **Exp. Toxicol. Pathol.**, 査読有, 63, (2011), 181-185.
15. Yamashita J, Iwamura C, Sasaki T, Mitsumori K., Ohshima K, Hada K, Hara N, Takahashi M, Kaneshiro Y, Tanaka H, Kaneko K, Nakayama T.: Apolipoprotein A-II suppressed concanavalin A-induced hepatitis via the inhibition of CD4 T cell function. **J. Immunol.** 査読有, 186, (2011), 3410-3420.
16. Kohata Y, Fujiwara Y, Machida H, Okazaki H, Yamagami H, Tanigawa T, Watanabe K, Watanabe T, Tominaga K, Wei M, Wanibuchi H., and Arakawa T. Role of Th-2 cytokines in the development of Barrett's esophagus in rats. **J. Gastroenterol.** 査読有, 46, (2011), 883-893.
17. Tanaka-Okamoto M, Hori K, Ishizaki H, Itoh Y, Onishi S, Yonemura S, Takai Y, and Miyoshi J. Involvement of afadin in barrier function and homeostasis of mouse intestinal epithelia. **J. Cell Sci.** 査読有, 124 (13), (2011), 2231-2240.

2010 年

1. Ito, C., Yamatoya, K., Yoshida, K., Kyono, K., Yao, R., Noda, T. & Toshimori, K. Appearance of an oocyte activation-related substance during spermatogenesis in mice and humans. **Hum. Reprod.** 査読有, 25, (2010), 2734-44.
2. Takeo, T. and Nakagata, N. Combination medium of cryoprotective agents containing L-glutamine and

【研究発表】

- methyl- β -cyclodextrin in a preincubation medium yields a high fertilization rate for cryopreserved C57BL/6J mouse sperm. **Lab. Anim.** 査読有, 44, (2010),132-137.
- Ishino, K., Wakita, C., Shibata, T., Toyokuni, S., Machida, S., Matsuda, S., Matsuda, T. and Uchida, K. Lipid peroxidation generates a body odor component trans-2-nonenal covalently bound to protein in vivo. **J. Biol. Chem.** 査読有, 285, (2010), 15302-15313.
 - Endharti, A.T., Okuno, Y., Shi, Z., Misawa, N., Toyokuni, S., Ito, M., Isobe, K.I. and Suzuki, H. CD8+CD122+ Regulatory T Cells and CD4+ Treg Cooperatively Prevent and Cure CD4+ cell-induced Colitis. **J. Immunol.** 査読有, 186, (2010), 41-52.
 - Xu, J., Futakuchi, M., Iigo, M., Fukamachi, K., Alexander, D. B., Shimizu, H., Sakai, Y., Tamano, S., Furukawa, F., Uchino, T., Tokunaga, H., Nishimura, T., Hirose, A., Kanno, J., and Tsuda, H., Involvement of macrophage inflammatory protein 1alpha (MIP1alpha) in promotion of rat lung and mammary carcinogenic activity of nanoscale titanium dioxide particles administered by intra-pulmonary spraying. **Carcinogenesis**, 査読有, 31, (2010) 927-935.
 - Tanaka, H., Fukamachi, K., Futakuchi, M., Alexander, D. B., Long, N., Tamamushi, S., Minami, K., Seino, S., Ohara, H., Joh, T., and Tsuda, H., Mature acinar cells are refractory to carcinoma development by targeted activation of Ras oncogene in adult rats. **Cancer Sci**, 査読有, 101, (2010) 341-346.
 - Nannuru, K. C., Futakuchi, M., Varney, M. L., Vincent, T. M., Marcusson, E. G., and Singh, R. K., Matrix metalloproteinase (MMP)-13 regulates mammary tumor-induced osteolysis by activating MMP9 and transforming growth factor-beta signaling at the tumor-bone interface. **Cancer Res**, 査読有, 70, (2010) 3494-3504.
 - Yachida S, Imaida K, Yokohira M, Hashimoto N, Suzuki S, Okano K, Wakabayashi H, Maeta H, Suzuki Y. Jun activation domain binding protein 1 is overexpressed from the very early stages of hepatocarcinogenesis. **Surgical Oncol.** 査読有, 17, (2010), 3386-3393.
 - Kohno M, Haramoto M, Nakajima O, Yang L, Hinotsu S, Yokohira M, Imaida K, Kawakami K. Antedrug budesonide by intrapulmonary treatment attenuates bleomycin-induced lung injury in rats with minimal systemic adverse effects. **Biol. Pharm. Bull.**, 査読有, 33, (2010), 1206-1211.
 - Imaida K, Yokohira M, Hashimoto N, Kuno T. Risk analysis of environmental chemicals on lung carcinogenesis. **Asian Pac. J. Cancer Prev.**, 査読有, 11, (2010), 9-12.
 - Yokohira M, Hashimoto N, Yamakawa K, Saoo K, Kuno T, Imaida K. Lack of promoting effects from physical pulmonary collapse in a female A/J mouse lung tumor initiated with 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) with remarkable mesothelial cell reactions in the thoracic cavity by the polymer. **Exp. Toxicol. Pathol.**, 査読有, 63, (2010), 181-185.
 - Yamakawa K, Kuno T, Hashimoto N, Yokohira M, Suzuki S, Nakano Y, Saoo K, Imaida K. Molecular analysis of carcinogen induced rodent lung tumors-Involvement of microRNA expression and Kras or EGFR mutation. **Mol. Med. Rep.**, 査読有, 3, (2010), 141-147.
 - Takeuchi H, Saoo K, Yamakawa K, Matsuda Y, Yokohira M, Zeng Y, Kuno T, Totsuka Y, Takahashi M, Wakabayashi K and Imaida K. Tumorigenesis of 2-Amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline (MeIQx), but not enhancing effects of concomitant high fat diet, on lung carcinogenesis in female A/J mice. **Oncol. Lett.** 査読有, 1, (2010), 137-142.
 - Suzuki S, Yokohira M, Hashimoto N, Saoo K, Matsuda Y, Yamakawa K, Nakano Y, Kuno T, Imaida K. Different threshold levels for 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline (MeIQx) initiation of lung and colon carcinogenesis and the effects of an additional initiation by 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) in A/J mice. **Mol. Med. Rep.**, 査読有, 3, (2010), 301-307.
 - Kakehashi A, Kato A, Inoue M, Ishii N, Okazaki E, Wei M, Tachibana T, and Wanibuchi H. Cytokeratin 8/18 as a new marker of mouse liver preneoplastic lesions. **Toxicol. Appl. Pharmacol.** 査読有, 242 (1), (2010), 47-55.

【研究発表】

【学会発表】

2016 年

1. 八尾良司：「消化管腫瘍モデルマウスを用いたがん治療法の開発」平成 27 年度文部科学省科学研究費「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動」「個体レベルでのがん研究支援活動」ワークショップ、2016 年 2 月 3 日～4 日、琵琶湖ホテル・滋賀県
2. 川崎夏実、磯谷一暢、且慎吾、矢守隆夫、高野洋志、八尾良司、田口瑠奈、森川真大、野田哲生、江幡正吾、宮園浩平、鯉沼代造「TUFT1 activates mTORC1 signaling by altering the endo-lysosomal positioning」(口演) 第 75 回日本癌学会学術総会、2016 年 10 月 7 日、パシフィコ横浜・神奈川県
3. Toru Takeo, Naomi Nakagata CARD method leads a global network of mouse resource bank International Symposium on Pharmaceutical and Veterinary Sciences, Kumamoto 2016, 2016 年 1 月 7 日、熊本大学薬学部、熊本
4. Toru Takeo, Ayumi Mukunoki, Naomi Nakagata A novel superovulation technique using inhibin antiserum and equine chorionic gonadotropin in C57BL/6 mice, 13th Transgenic Technology Meeting, 2016 年 3 月 22 日、クラリオン・コンgresホテル、プラハ、チェコ共和国
5. Julia Fernández, María Jesús del Hierro, Marta Castrillo, Isabel Martín-Dorado, Toru Takeo, Naomi Nakagata and Lluís Montoliu Testing the CARD ultra-superovulation IASe protocol for EMMA archiving purposes, 13th Transgenic Technology Meeting 2016 年 3 月 22 日、クラリオン・コンgresホテル、プラハ、チェコ共和国
6. Yamakawa K, Yokohira M, Narusawa Y, Hashimoto N, Kanie S, Yoshida S, Saoo K, Imaida K, Involvement of ERK1/2 activation in DHPN-induced rat lung adenocarcinoma., 第 75 回日本癌学会学術総会、2016 年 10 月 6 日、パシフィコ横浜、横浜

2015 年

1. 高倉彰：ワークショップ 3、研究者と技術者が支える実験動物科学を再考する：感染症コントロールの立場から、第 62 回日本実験動物学会 2015 年 5 月 28 日～30 日、京都市
2. 加藤秀樹：遺伝育種学からみた過去と将来の実験動物。第 49 回日本実験動物技術者協会総会、2015 年 10 月 10 日、静岡市(静岡県コンベンションアーツセンター、静岡県)
3. Yuka Horikoshi, Kenji Takemoto, Satohiro Nakao, Kazuhito Sakoh, Toru Takeo, Naomi Nakagata Mechanisms of sperm activation by various cyclodextrins in mice, 8th Asian Cyclodextrin Conference 2015 年 5 月 14 日、熊本県民交流館パレア、熊本
4. Hidetaka Yoshimoto, Shiori Takeuji, Toru Takeo, Naomi Nakagata Methyl- β -cyclodextrin recovered the fertilizing ability of the cold-stored mouse sperm, 8th Asian Cyclodextrin Conference 2015 年 5 月 14 日、熊本県民交流館パレア、熊本
5. 竹尾透、堀越裕佳、中尾聡宏、椋木歩、福本紀代子、近藤朋子、春口幸恵、竹下由美、中牟田裕子、梅野智子、土山修治、中瀬直己 各種システイン類似体がマウス精子および卵子の受精能に及ぼす影響 第 62 回日本実験動物学会総会 2015 年 5 月 28 日 京都テルサ、京都
6. 堀越 裕佳、中尾聡宏、吉本英高、椋木 歩、竹尾 透、中瀬直己 マウス二細胞期胚の冷蔵保存における N-アセチルシステインの有用性 第 62 回日本実験動物学会総会 2015 年 5 月 28 日 京都テルサ、京都
7. 高橋郁、岩本まり、福本紀代子、春口幸恵、近藤朋子、竹下由美、中牟田裕子、梅野智子、宮川あい、土山修治、竹尾透、中瀬直己 熊本大学 CARD マウスバンクにおける寄託システムの効率化 第 62 回日本実験動物学会総会 2015 年 5 月 28 日、京都テルサ、京都
8. 岩本まり、福本紀代子、春口幸恵、近藤朋子、竹下由美、中牟田裕子、梅野智子、高橋郁、土山修治、竹尾透、中瀬直己 熊本大学 CARD マウスバンクの活用 第 62 回日本実験動物学会総会 2015 年 5 月 28 日、京都テルサ、京都
9. 豊國伸哉 宿題報告 3：酸化ストレス病理学の確立とその疾患予防への展望 第 104 回日本病理学会総会 (2015 年 4 月 30 日～5 月 2 日、名古屋国際会議場、愛知県名古屋市熱田区、日本病理学賞受賞)

【研究発表】

10. Toyokuni S. Non-thermal plasma and oxidative stress. Session AM1: Challenge of plasma science towards future medicine workshop I. 68th Annual Gaseous Electronics Conference held jointly with 9th Annual International Conference on Reactive Plasma & 33rd Symposium on Plasma Processing (October 12-16, 2015; Hawaii Convention Center, Honolulu, Hawaii, USA; invited speaker).
11. Futakuchi, M. Cancer stem cell in the bone microenvironment; therapeutic targets for bone metastasis of breast cancer. The 20th Korea- Japan Cancer Research Workshop 2015 Nov. 30- Dec.1, 2015 Tokyo
12. 神田浩明、肝臓癌の病理、明治薬科大学シンポジウム 2015 招待講演 October 21, 2015、明治薬科大学清瀬キャンパス、東京

2014 年

1. 高野洋志、八尾良司、野田哲生「消化管腫瘍形成における APC1309 の機能解析」(ポスター) 第 73 回日本癌学会学術総会、2014 年 9 月 27 日、パシフィコ横浜、神奈川県
2. 土岐秀明、井上麻紀、美野輪治、齋木由利子、若菜茂晴、権藤洋一、八尾良司、野田哲生「新規 Rb1 変異発がんモデルマウスにおける下垂体腫瘍発生と甲状腺腫瘍抑制の機構」(ポスター) 第 73 回日本癌学会学術総会、2014 年 9 月 26 日、パシフィコ横浜、神奈川県
3. 高倉彰: LAS セミナー「微生物モニタリング」、第 61 回日本実験動物学会 (日本実験動物科学技術さっぽろ 2014)、2014 年 5 月 15~17 日、札幌
4. 加藤秀樹: 遺伝的モニタリング: 過去・現在・未来. 日本実験動物科学技術 2014、2014 年 5 月 16 日、札幌市 (札幌コンベンションセンター、北海道)
5. Katoh H. Do you know how to maintain genetic quality of outbred colonies? 65th AALAS National Meeting. 22 October 2014, San Antonio (San Antonio Convention Center, TX, USA).
6. 梅野智子、福本紀代子、春口幸恵、近藤朋子、竹下由美、中牟田裕子、岩本まり、高橋郁、古波蔵恵里、土山修治、竹尾透、中潟直己 遺伝子改変マウス凍結精子と C57BL/6J 凍結未受精卵子間での体外受精 日本実験動物科学技術さっぽろ 2014 2014 年 5 月 15 日、札幌コンベンションセンター、北海道
7. 竹尾透、酒匂一仁、中尾聡宏、石束祐太、吉本英高、堀越裕佳、鹿瀬優美子、武氏志保里、椋木歩、中潟直己 生体膜脂質の漏出がマウス精子の受精能に及ぼす影響 日本実験動物科学技術さっぽろ 2014 2014 年 5 月 15 日、札幌コンベンションセンター、北海道
8. Toyokuni S. Cancer as a ferrotoxic disease. Symposium 1: Redox-active ion in disease pathology and treatment. 17th Biennial Meeting of the Society for Free Radical Research International (March 23-26, 2014; Kyoto International Conference Center, Kyoto, Japan; invited speaker).
9. 二口充: 骨微小環境における腫瘍細胞増殖メカニズム: 動物モデルを用いた解析. 平成 25 年度「個体レベルでのがん支援活動」ワークショップ 2014 年 2 月 17 日-18 日 滋賀県
10. Futakuchi, M. Growth of malignant tumor in the bone microenvironment. 2014 Seoul National University Cancer Research Institute, Cancer Symposium 2014 April 16-19, 2014, Mokpo, Korea

2013 年

1. 高倉彰: LAS セミナー「微生物モニタリング」第 60 回日本実験動物学会、2013 年 5 月 15~17 日、つくば市
2. 高倉彰: 動物実験における実験結果の信頼性を確保するために - 統御の重要性の再考 -、第 47 回日本実験動物技術者協会総会シンポジウム、2013 年 9 月 28 日~28 日、岡山
3. 中潟直己、福本紀代子、近藤朋子、竹下由美、中牟田裕子、松永寛子、岩本まり、高橋郁、古波蔵恵里、土山修治、石束裕太、竹尾透 マウス凍結未受精卵を用いた産子作製システムの確立 第 60 回日本実験動物学会総会 2013 年 5 月 15 日、つくば国際会議場、茨城
4. Futakuchi, M. Growth of malignant tumor in the bone microenvironment. The 18th Korea- Japan Cancer Research Workshop 2013 Nov. 29- Dec.21 2013, 岐阜県

【研究発表】

5. Futakuchi, M., Fukamachi, K., and Suzui, M. Growth of malignant tumor in the bone microenvironment; mechanism of bone metastasis and its therapeutic targets. 72nd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association 2013 3-5 Oct, Yokohamam, 神奈川県

2012年

1. 高倉彰：シンポジウムI「実験動物感染症の現状」1) マウス・ラットにおける微生物汚染の現状、第59回日本実験動物学会、2012年5月24日～26日、別府市
2. 高倉彰：シンポジウムVII「マウス・ラットのSPF項目の見直し」1) ICLASモニタリングセンターにおけるSPF項目見直しに関する経緯の説明 第59回日本実験動物学会、2012年5月24日～26日、別府
3. 古波蔵恵里、福本紀代子、春口幸恵、竹下由美、中牟田裕子、松永寛子、岩本まり、高橋郁、土山修治、竹尾透、中潟直己：マウス凍結配偶子（未受精卵と凍結精子）間の体外受精で作製した胚からの産子作出 2012 日本実験動物科学・技術 九州 2012年5月24日、別府国際コンベンションセンター、大分
4. 土山修治、福本紀代子、春口幸恵、近藤朋子、竹下由美、中牟田裕子、松永寛子、浦川真由子、岩本まり、高橋郁、古波蔵恵里、竹尾透、中潟直己：1匹のC57BL/6J雄マウスから得られた凍結精子による大量産子作出の試み、2012 日本実験動物科学・技術 九州 2012年5月24日、別府国際コンベンションセンター、大分

2011年

1. 八尾良司「Disruption of TACC3 function leads to tumor regression in vivo」平成23年度文部科学省科学研究費「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動」日独がんワークショップ 13th Japanese-German Cancer Workshop、2011年9月20日、グランドプリンスホテル・広島県
2. 竹尾透、喜多章太、堤晶、大丸泰知、福本紀代子、春口幸恵、中牟田裕子、竹下由美、松永寛子、土山修治、中潟直己 C57BL/6 マウス凍結/融解精子を用いた体外受精におけるメチル-β-シクロデキストリンと還元型グルタチオンの併用効果 第58回日本実験動物学会総会 2011年5月12日、京都テルサ、京都
3. 福本紀代子、春口幸恵、近藤朋子、竹下由美、中牟田裕子、松永寛子、古波蔵恵里、岩本まり、高橋郁、土山修治、竹尾透、中潟直己 マウス精巣上体尾部の冷蔵輸送 第58回日本実験動物学会総会 2011年5月12日、京都テルサ、京都

2010年

1. 八尾良司、野田哲生「マウス個体を用いた細胞分裂機構の解析」第24回モロシヌス研究会、2010年9月18日、グリーンピア南阿蘇・熊本県
2. 八尾良司、野田哲生「TACC3 as a molecular target for cancer therapy」（口演）第69回日本癌学会学術総会、2010年9月23日、大阪会議場、大阪府

【図書】

1. 高倉彰：実験動物の感染症と微生物モニタリング、公益社団法人日本実験動物協会編、アドスリー、2015.
2. 藤岡正喜、山野荘太郎、魏 民、鰐渕英機：免疫組織染色の定量法. 細胞工学, 学研メディカル秀潤社, 33(3), (2014), 316-322.
3. Araki, K. and Yamamura, K. Humana Press. Genetic manipulations using Cre and mutant loxP sites. (ed. Alexei Morozov), in Controlled genetic manipulations. Neuromethods. Vol 65, (2012) 29-45.
4. 神田浩明(分担執筆) 骨転移の病理 松本俊夫、米田俊之編 癌と骨 pp35-45 メディカルレビュー社 2013年
5. 岡崎泰昌、豊國伸哉 第4章呼吸器系 第2項 中皮腫 Series モデル動物利用マニュアル 疾患動物の作成と利用 がん 編集委員 中村卓郎 エル・アイ・シー 2012年 383-392
6. 神田浩明(分担執筆) 病理から見た骨転移のメカニズム 米田俊之編 がん骨転移のバイオロジーとマネージメント pp76-85 医薬ジャーナル社 2012年

【研究発表】

7. 神田浩明(分担執筆) 骨転移の病理・組織 米田俊之編 がん骨転移のバイオロジーとマネジメント pp107-115 医薬ジャーナル社 2012年

【研究発表】

がん疫学・予防支援活動

【雑誌論文】

1. Yamada N, Shibata K, Fuku M, Kuriki K, Goto C, Tokudome Y, Miyata M, Maeda K, Hoshino H, Suzuki S. Changes of tryptophan metabolism in Japanese runners during an ultra-marathon race. **Sport Sciences for Health**, 査読有,12(1), 2016,77-83.
2. Wen W, Kato N, Hwang JY, Guo X, Tabara Y, Li H, Dorajoo R, Yang X, Tsai FJ, Li S, Wu Y, Wu T, Kim S, Guo X, Liang J, Shungin D, Adair LS, Akiyama K, Allison M, Ohnaka K, et al. Genome-wide association studies in East Asians identify new loci for waist-hip ratio and waist circumference. **Sci Rep**, 査読有,6, 2016,17958.
3. Watanabe H, Atsuta N, Hirakawa A, Nakamura R, Nakatochi M, Ishigaki S, Iida A, Ikegawa S, Kubo M, Yokoi D, Watanabe H, Ito M, Katsuno M, Izumi Y, Morita M, Kanai K, Taniguchi A, Aiba I, Abe K, Mizoguchi K, et al. A rapid functional decline type of amyotrophic lateral sclerosis is linked to low expression of TTN. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 査読有, 87(8), 2016,851-8
4. Uemura H, Katsuura-Kamano S, Yamaguchi M, Arisawa K, Hamajima N, Hishida A, Kawai S, Oze I, Shinchi K, Takashima N, Suzuki S, Nakahata N, Mikami H, Ohnaka K, Kuriyama N, Kubo M, Tanaka H. Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study G. Variant of the clock circadian regulator (CLOCK) gene and related haplotypes are associated with the prevalence of type 2 diabetes in the Japanese population. **J Diabetes**, 査読有,8(5), 2016,667-76.
5. Shiwa Y, Hachiya T, Furukawa R, Ohmomo H, Ono K, Kudo H, Hata J, Hozawa A, Iwasaki M, Matsuda K, Minegishi N, Satoh M, Tanno K, Yamaji T, Wakai K, Hitomi J, Kiyohara Y, Kubo M, Tanaka H, Tsugane S, et al. Adjustment of Cell-Type Composition Minimizes Systematic Bias in Blood DNA Methylation Profiles Derived by DNA Collection Protocols. **PLoS One**, 査読有,11(1), 2016,e0147519.
6. Shirakami Y, Shimizu M, Kubota M, Ohno T, Kochi T, Nakamura N, Sumi T, Tanaka T, Moriwaki H, Seishima M. Pentoxifylline prevents nonalcoholic steatohepatitis-related liver pre-neoplasms by inhibiting hepatic inflammation and lipogenesis. **European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation**, 査読有,25(3), 2016,206-15.
7. Shirai Y, Kuriki K, Endoh K, Miyauchi R, Kasezawa N, Tohyama K, Goda T. Positive linear dose-response relationships, but no J-shaped relationship, between drinking habits and estimated glomerular filtration rate in middle-aged Japanese men. **Alcohol**, 査読有,51, 2016,71-7.
8. Shinmura K, Kato H, Goto M, Yamada H, Tao H, Nakamura S, Sugimura H. Functional Evaluation of Nine Missense-Type Variants of the Human DNA Glycosylase Enzyme MUTYH in the Japanese Population. **Hum Mutat**, 査読有,37(4), 2016,350-3.
9. Shimizu M, Furusyo N, Tanaka Y, Kato Y, Mitsumoto-Kaseida F, Takayama K, Ura K, Hiramane S, Hayashi T, Ikezaki H, Ihara T, Mukae H, Ogawa E, Toyoda K, Kainuma M, Murata M, Hayashi J. The relation of postprandial plasma glucose and serum endostatin to the urinary albumin excretion of residents with prediabetes: results from the Kyushu and Okinawa Population Study (KOPS). **Int Urol Nephrol**, 査読有,48(6), 2016,851-7.
10. Shimada K, Shimada S, Sugimoto K, Nakatochi M, Suguro M, Hirakawa A, Hocking TD, Takeuchi I, Tokunaga T, Takagi Y, Sakamoto A, Aoki T, Naoe T, Nakamura S, Hayakawa F, Seto M, Tomita A, Kiyoi H. Development and analysis of patient-derived xenograft mouse models in intravascular large B-cell lymphoma. **Leukemia**, 査読有,30(7), 2016,1568-79.
11. Shibata Y, Hara T, Nagano J, Nakamura N, Ohno T, Ninomiya S, Ito H, Tanaka T, Saito K, Seishima M, Shimizu M, Moriwaki H, Tsurumi H. The Role of Indoleamine 2,3-Dioxygenase in Diethylnitrosamine-Induced Liver Carcinogenesis. **PLoS One**, 査読有,11(1), 2016,e0146279.
12. Sakiyama M, Matsuo H, Shimizu S, Nakashima H, Nakamura T, Nakayama A, Higashino T, Naito M, Suma S, Hishida A, Satoh T, Sakurai Y, Takada T, Ichida K, Ooyama H, Shimizu T, Shinomiya N. The effects of URAT1/SLC22A12 nonfunctional variants, R90H and W258X, on serum uric acid levels and gout/hyperuricemia progression. **Sci Rep**, 査読有, 6, 2016,20148.

【研究発表】

13. Sakai H, Shirakami Y, Shimizu M. Chemoprevention of obesity-related liver carcinogenesis by using pharmaceutical and nutraceutical agents. **World J Gastroenterol**, 査読有,22(1), 2016,394-406.
14. Qin X-Y, Tatsukawa H, Hitomi K, Shirakami Y, Ishibashi N, Shimizu M, Moriwaki H, Kojima S. Metabolome analyses uncovered a novel inhibitory effect of acyclic retinoid on aberrant lipogenesis in a mouse diethylnitrosamine-induced hepatic tumorigenesis model. **Cancer Prevention Research**, 査読有,9(3), 2016,205-14.
15. Okada R, Naito M, Hattori Y, Seiki T, Wakai K, Nanri H, Watanabe M, Suzuki S, Kairupan TS, Takashima N, Mikami H, Ohnaka K, Watanabe Y, Katsuura-Kamano S, Kubo M, Hamajima N, Tanaka H, Japan Multi-institutional Collaborative Cohort Study G. Matrix metalloproteinase 9 gene polymorphisms are associated with a multiple family history of gastric cancer. **Gastric Cancer**, 査読有,2016.
16. Obayashi M, Yoshida M, Tsunematsu T, Ogawa I, Sasahira T, Kuniyasu H, Imoto I, Abiko Y, Xu D, Fukunaga S, Tahara H, Kudo Y, Nagao T, Takata T. microRNA-203 suppresses invasion and epithelial-mesenchymal transition induction via targeting NUA1 in head and neck cancer. **Oncotarget**, 査読有,7(7), 2016,8223-39.
17. Nishida Y, Hara M, Sakamoto T, Shinchi K, Kawai S, Naito M, Hamajima N, Kadota A, Suzuki S, Ibusuki R, Hirata A, Yamaguchi M, Kuriyama N, Oze I, Mikami H, Kubo M, Tanaka H, Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study G. Influence of cigarette smoking and inflammatory gene polymorphisms on glycated hemoglobin in the Japanese general population. **Prev Med Rep**, 査読有,3, 2016,288-95.
18. Nakamura R, Sone J, Atsuta N, Tohnai G, Watanabe H, Yokoi D, Nakatochi M, Watanabe H, Ito M, Senda J, Katsuno M, Tanaka F, Li Y, Izumi Y, Morita M, Taniguchi A, Kano O, Oda M, Kuwabara S, Abe K, et al. Next-generation sequencing of 28 ALS-related genes in a Japanese ALS cohort. **Neurobiol Aging**, 査読有,39, 2016,219 e1-8.
19. Nakahata NT, Takada AN, Imaeda N, Goto C, Kuwabara KH, Niimura H, Arai Y, Yoshita K, Takezaki T. Validity of a food frequency questionnaire in a population with high alcohol consumption in Japan. **Asia Pac J Clin Nutr**, 査読有,25(1), 2016,195-201.
20. Miyazaki T, Shirakami Y, Kubota M, Ideta T, Kochi T, Sakai H, Tanaka T, Moriwaki H, Shimizu M. Sodium alginate prevents progression of non-alcoholic steatohepatitis and liver carcinogenesis in obese and diabetic mice. **Oncotarget**, 査読有,7(9), 2016,10448-58.
21. Matsuo H, Yamamoto K, Nakaoka H, Nakayama A, Sakiyama M, Chiba T, Takahashi A, Nakamura T, Nakashima H, Takada Y, Danjoh I, Shimizu S, Abe J, Kawamura Y, Terashige S, Ogata H, Tatsukawa S, Yin G, Okada R, Morita E, et al. Genome-wide association study of clinically defined gout identifies multiple risk loci and its association with clinical subtypes. **Annals of the rheumatic diseases**, 査読有,75(4), 2016,652-9.
22. Masaoka H, Ito H, Soga N, Hosono S, Oze I, Watanabe M, Tanaka H, Yokomizo A, Hayashi N, Eto M, Matsuo K. Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) and alcohol dehydrogenase 1B (ADH1B) polymorphisms exacerbate bladder cancer risk associated with alcohol drinking: gene-environment interaction. **Carcinogenesis**, 査読有,37(6), 2016,583-8.
23. Mantjoro EM, Toyota K, Kanouchi H, Kheradmand M, Niimura H, Kuwabara K, Nakahata N, Ogawa S, Shimatani K, Kairupan TS, Nindita Y, Ibusuki R, Nerome Y, Owaki T, Maenohara S, Takezaki T. Positive Association of Plasma Homocysteine Levels with Cardio-Ankle Vascular Index in a Prospective Study of Japanese Men from the General Population. **J Atheroscler Thromb**, 査読有,23(6), 2016,681-91.
24. Liu Y, Guo S, Wang L, Suzuki S, Sugimura H, Li Y. Uterine Angiosarcoma: A Case Report and Literature Review. **Int J Gynecol Pathol**, 査読有,35(3), 2016,264-8.
25. Kumondai M, Hosono H, Orikasa K, Arai Y, Arai T, Sugimura H, Ozono S, Sugiyama T, Takayama T, Sasaki T, Hirasawa N, Hiratsuka M. Genetic Polymorphisms of CYP2A6 in a Case-Control Study on Bladder Cancer in Japanese Smokers. **Biol Pharm Bull**, 査読有,39(1), 2016,84-9.
26. Kumamoto K, Ishida H, Suzuki O, Tajima Y, Chika N, Kuwabara K, Ishibashi K, Saito K, Nagata K,

【研究発表】

- Eguchi H, Tamaru J, Iwama T. Lower prevalence of Lynch syndrome in colorectal cancer patients in a Japanese hospital-based population. **Surg Today**, 査読有,46(6), 2016,713-20.
27. Koyanagi YN, Ito H, Oze I, Hosono S, Tanaka H, Abe T, Shimizu Y, Hasegawa Y, Matsuo K. Development of a prediction model and estimation of cumulative risk for upper aerodigestive tract cancer on the basis of the aldehyde dehydrogenase 2 genotype and alcohol consumption in a Japanese population. **European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation**, 査読有,2016.
28. Kohda M, Kumamoto K, Eguchi H, Hirata T, Tada Y, Tanakaya K, Akagi K, Takenoshita S, Iwama T, Ishida H, Okazaki Y. Rapid detection of germline mutations for hereditary gastrointestinal polyposis/cancers using HaloPlex target enrichment and high-throughput sequencing technologies. **Fam Cancer**, 査読有,15(4), 2016,553-62.
29. Kawakita D, Oze I, Hosono S, Ito H, Watanabe M, Yatabe Y, Hasegawa Y, Murakami S, Tanaka H, Matsuo K. Prognostic Value of Drinking Status and Aldehyde Dehydrogenase 2 Polymorphism in Patients With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. **J Epidemiol**, 査読有,26(6), 2016,292-9.
30. Iwasaki M, Le Marchand L, Franke AA, Hamada GS, Miyajima NT, Sharma S, Yamaji T, Tsugane S. Comparison of plasma levels of obesity-related biomarkers among Japanese populations in Tokyo, Japan, São Paulo, Brazil, and Hawaii, USA. **European journal of cancer prevention: the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)**, 査読有,25(1), 2016,41.
31. Inoue Y, Yoshimura K, Mori K, Kurabe N, Kahyo T, Mori H, Kawase A, Tanahashi M, Ogawa H, Inui N, Funai K, Shinmura K, Niwa H, Suda T, Sugimura H. Clinical significance of PD-L1 and PD-L2 copy number gains in non-small-cell lung cancer. **Oncotarget**, 査読有,7(22), 2016,32113-28.
32. Ikezaki H, Nomura H, Furusyo N, Ogawa E, Kajiwara E, Takahashi K, Kawano A, Maruyama T, Tanabe Y, Satoh T, Nakamuta M, Kotoh K, Azuma K, Dohmen K, Shimoda S, Hayashi J, Kyushu University Liver Disease Study G. Efficacy of interferon-beta plus ribavirin combination treatment on the development of hepatocellular carcinoma in Japanese patients with chronic hepatitis C. **Hepatol Res**, 査読有, 46(3), 2016,E174-80.
33. Hosono S, Ito H, Oze I, Watanabe M, Komori K, Yatabe Y, Shimizu Y, Tanaka H, Matsuo K. A risk prediction model for colorectal cancer using genome-wide association study-identified polymorphisms and established risk factors among Japanese: results from two independent case-control studies. **European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation**, 査読有,25(6), 2016,500-7.
34. Hanai T, Shiraki M, Ohnishi S, Miyazaki T, Ideta T, Kochi T, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Moriwaki H, Shimizu M. Rapid skeletal muscle wasting predicts worse survival in patients with liver cirrhosis. **Hepatol Res**, 査読有,46(8), 2016,743-51.
35. Gurzu S, Orłowska J, Sugimura H, Bara T, Szentirmay Z, Januszewicz W, Tivadar Jr Bara JS, Jung I. Immunohistochemical features and staging of early gastric cancer. 査読有,2016.
36. Gurzu S, Kadar Z, Sugimura H, Orłowska J, Bara T, Bara T, Jr., Szederjesi J, Jung I. Maspin-related Orchestration of Aggressiveness of Gastric Cancer. **Appl Immunohistochem Mol Morphol**, 査読有,24(5), 2016,326-36.
37. Eguchi H, Kumamoto K, Suzuki O, Kohda M, Tada Y, Okazaki Y, Ishida H. Identification of a Japanese Lynch syndrome patient with large deletion in the 3' region of the EPCAM gene. **Japanese journal of clinical oncology**, 査読有, 46(2), 2016,178-84.
38. 瀬古千佳子, 松井大輔, 松川泰子, 小山晃英, 渡邊功, 尾崎悦子, 栗山長門, 水野成人, 渡邊能行. ヘリコバクター・ピロリ感染者における慢性萎縮性胃炎の進展に及ぼす因子— 摂取栄養素分析による検討—. **日本消化器がん検診学会雑誌**, 査読有,54(1), 2016,30-41.
39. 松川泰子, 瀬古千佳子, 松井大輔, 渡邊功, 小山晃英, 尾崎悦子, 栗山長門, 水野成人, 渡邊能行. ペプシノゲン法によって判定した萎縮性胃炎の背景因子の検討. **日本消化器がん検診学会雑誌**, 査読有,54(2), 2016,248-58.
40. Nakahata TN, Takada NA, Imaeda N, Goto C, Kuwabara HK, Niimura H, Arai H, Yoshita Y, Takezaki

【研究発表】

- TK. Validity of the food frequency questionnaire in a population with high alcohol consumption in Japan. **Asia Pac J Clin Nutr**, 査読有, 2015
41. Yuyama K, Sun H, Usuki S, Sakai S, Hanamatsu H, Mioka T, Kimura N, Okada M, Tahara H, Furukawa J, Fujitani N, Shinohara Y, Igarashi Y. A potential function for neuronal exosomes: sequestering intracerebral amyloid-beta peptide. **FEBS letters**, 査読有, 589(1), 2015, 84-8.
 42. Yamaguchi M, Uemura H, Arisawa K, Katsuura-Kamano S, Hamajima N, Hishida A, Suma S, Oze I, Nakamura K, Takashima N, Suzuki S, Ibusuki R, Mikami H, Ohnaka K, Kuriyama N, Kubo M, Tanaka H, Japan Multi-institutional Collaborative Cohort Study G. Association between brain-muscle-ARNT-like protein-2 (BMAL2) gene polymorphism and type 2 diabetes mellitus in obese Japanese individuals: A cross-sectional analysis of the Japan Multi-institutional Collaborative Cohort Study. **Diabetes Res Clin Pract**, 査読有, 110(3), 2015, 301-8.
 43. Watanabe M, Ito H, Hosono S, Oze I, Ashida C, Tajima K, Katoh H, Matsuo K, Tanaka H. Declining trends in prevalence of Helicobacter pylori infection by birth-year in a Japanese population. **Cancer science**, 査読有, 106(12), 2015, 1738-43.
 44. Tanno Y, Susumu H, Kawamura M, Sugimura H, Honda T, Watanabe Y. The inner centromere-shugoshin network prevents chromosomal instability. **Science**, 査読有, 349(6253), 2015, 1237-40.
 45. Tanaka N, Asakawa I, Hasegawa M, Fujimoto K. Urethral toxicity after LDR brachytherapy: experience in Japan. **Brachytherapy**, 査読有, 14(2), 2015, 131-5.
 46. Tamura T, Morita E, Kawai S, Sasakabe T, Sugimoto Y, Fukuda N, Suma S, Nakagawa H, Okada R, Hishida A, Naito M, Hamajima N, Wakai K. No association between Helicobacter pylori infection and diabetes mellitus among a general Japanese population: a cross-sectional study. **SpringerPlus**, 査読有, 4, 2015, 602.
 47. Takeuchi S, Esaki H, Furusyo N, Hayashida S, Yamamura K, Tsuji G, Takemura M, Hayashi J, Furue M. Incidence, serum IgE and TARC/CCL17 levels in atopic dermatitis associated with other allergic diseases: an update from the Ishigaki cohort. **Acta Derm Venereol**, 査読有, 95(4), 2015, 480-4.
 48. Takayama K, Misawa A, Suzuki T, Takagi K, Hayashizaki Y, Fujimura T, Homma Y, Takahashi S, Urano T, Inoue S. Corrigendum: TET2 repression by androgen hormone regulates global hydroxymethylation status and prostate cancer progression. **Nat Commun**, 査読有, 6, 2015, 10265.
 49. Takayama K, Furusyo N, Ogawa E, Ikezaki H, Shimizu M, Murata M, Hayashi J. Direct-acting antiviral-based triple therapy on alpha-fetoprotein level in chronic hepatitis C patients. **World J Gastroenterol**, 査読有, 21(15), 2015, 4696-706.
 50. Tai MC, Kajino T, Nakatochi M, Arima C, Shimada Y, Suzuki M, Miyoshi H, Yatabe Y, Yanagisawa K, Takahashi T. miR-342-3p regulates MYC transcriptional activity via direct repression of E2F1 in human lung cancer. **Carcinogenesis**, 査読有, 36(12), 2015, 1464-73.
 51. Suzuki S, Kurabe N, Ohnishi I, Yasuda K, Aoshima Y, Naito M, Tanioka F, Sugimura H. NSD3-NUT-expressing midline carcinoma of the lung: first characterization of primary cancer tissue. **Pathology Research and Practice**, 査読有, 211(5), 2015, 404-8.
 52. Suma S, Naito M, Wakai K, Sasakabe T, Hattori Y, Okada R, Kawai S, Hishida A, Morita E, Nakagawa H, Tamura T, Hamajima N. Effects of IL6 C-634G polymorphism on tooth loss and their interaction with smoking habits. **Oral Dis**, 査読有, 21(6), 2015, 807-13.
 53. Sugiura H, YS, Katsurabayashi S., Kawano H., Endo K., Takasaki K., Iwasaki K., Ichikawa M., Kobayashi T., Hino O. and Yamagata K. Rheb activation disrupts spine synapse formation through accumulation of syntenin in tuberous sclerosis complex. **Nature Communications**, 査読有, 2015.
 54. Sugimoto Y, Wakai K, Nakagawa H, Suma S, Sasakabe T, Sakamoto T, Takashima N, Suzuki S, Ogawa S, Ohnaka K, Kuriyama N, Arisawa K, Mikami H, Kubo M, Hosono S, Hamajima N, Tanaka H, Group JMS. Associations between polymorphisms of interleukin-6 and related cytokine genes and serum liver damage markers: a cross-sectional study in the Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort (J-MICC) Study. **Gene**, 査読有, 557(2), 2015, 158-62.

【研究発表】

55. Shirakami Y, Sakai H, Shimizu M. Retinoid roles in blocking hepatocellular carcinoma. **Hepatobiliary Surg Nutr**, 査読有,4(4), 2015,222-8.
56. Saeki H, Suzuki C, Yamasaki S, Hashizume A, Izumi H, Suzuki F, Ishi K, Nojima M, Hino O. Cotyledonoid dissecting leiomyoma of the uterus: report of two cases. **Arch Gynecol Obstet**, 査読有,291(2), 2015,357-61.
57. Shiota M, Yokomizo A, Takeuchi A, Imada K, Kiyoshima K, Inokuchi J, Tatsugami K, Naito S. The oncological outcome and validation of Japan Cancer of the Prostate Risk Assessment score among men treated with primary androgen-deprivation therapy. **Journal of cancer research and clinical oncology**, 査読有,141(3), 2015,495-503.
58. Ogawa E, Furusyo N, Kajiwarara E, Nomura H, Kawano A, Takahashi K, Dohmen K, Satoh T, Azuma K, Nakamuta M, Koyanagi T, Kotoh K, Shimoda S, Hayashi J. Comparative effectiveness and safety study of triple therapy with simeprevir or telaprevir for non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C virus genotype 1b infection. **J Gastroenterol Hepatol**, 査読有,30(12), 2015,1759-67.
59. Shiota M, Itsumi M, Takeuchi A, Imada K, Yokomizo A, Kuruma H, Inokuchi J, Tatsugami K, Uchiyama T, Oda Y, Naito S. Crosstalk between epithelial-mesenchymal transition and castration resistance mediated by Twist1/AR signaling in prostate cancer. **Endocrine-related cancer**, 査読有,22(6), 2015,889-900.
60. Shiota M, Fujimoto N, Yokomizo A, Takeuchi A, Itsumi M, Inokuchi J, Tatsugami K, Uchiyama T, Naito S. SRD5A gene polymorphism in Japanese men predicts prognosis of metastatic prostate cancer with androgen-deprivation therapy. **European Journal of Cancer**, 査読有,51(14), 2015,1962-9.
61. Shinmura K, Kato H, Kawanishi Y, Nagura K, Kamo T, Okubo Y, Inoue Y, Kurabe N, Du C, Iwaizumi M, Kurachi K, Nakamura T, Sugimura H. SASS6 overexpression is associated with mitotic chromosomal abnormalities and a poor prognosis in patients with colorectal cancer. **Oncol Rep**, 査読有,34(2), 2015,727-38.
62. Shinmura K, Kato H, Kawanishi Y, Goto M, Tao H, Inoue Y, Nakamura S, Sugimura H. NEIL1 p.Gln282Stop variant is predominantly localized in the cytoplasm and exhibits reduced activity in suppressing mutations. **Gene**, 査読有, 571(1), 2015,33-42.
63. Shinmura K, Kato H, Igarashi H, Inoue Y, Nakamura S, Du C, Kurachi K, Nakamura T, Ogawa H, Tanahashi M, Niwa H, Sugimura H. CD44-SLC1A2 fusion transcripts in primary colorectal cancer. **Pathol Oncol Res**, 査読有,21(3), 2015,759-64.
64. Shinmura K, Igarashi H, Kato H, Koda K, Ogawa H, Takahashi S, Otsuki Y, Yoneda T, Kawanishi Y, Funai K, Takayama T, Ozono S, Sugimura H. BSND and ATP6V1G3: Novel Immunohistochemical Markers for Chromophobe Renal Cell Carcinoma. **Medicine**, 査読有,94(24), 2015,e989.
65. Shimizu M, Shirakami Y, Sakai H, Kubota M, Kochi T, Ideta T, Miyazaki T, Moriwaki H. Chemopreventive potential of green tea catechins in hepatocellular carcinoma. **Int J Mol Sci**, 査読有,16(3), 2015,6124-39.
66. Shimizu M, Furusyo N, Ikezaki H, Ogawa E, Hayashi T, Ihara T, Harada Y, Toyoda K, Murata M, Hayashi J. Predictors of kidney tubular dysfunction induced by adefovir treatment for chronic hepatitis B. **World J Gastroenterol**, 査読有,21(7), 2015,2116-23.
67. Shimano C, Hara M, Nishida Y, Nanri H, Otsuka Y, Nakamura K, Higaki Y, Imaizumi T, Taguchi N, Sakamoto T, Horita M, Shinchi K, Tanaka K. Perceived stress and coping strategies in relation to body mass index: cross-sectional study of 12,045 Japanese men and women. **PLoS One**, 査読有,10(2), 2015,e0118105.
68. Shimamoto A, Yokote K, Tahara H. Werner Syndrome-specific induced pluripotent stem cells: recovery of telomere function by reprogramming. **Frontiers in genetics**, 査読有,6, 2015,10.
69. Sapkota Y, Low SK, Attia J, Gordon SD, Henders AK, Holliday EG, MacGregor S, Martin NG, McEvoy M, Morris AP, Takahashi A, Scott RJ, Kubo M, Zondervan KT, Montgomery GW, Nyholt DR. Association between endometriosis and the interleukin 1A (IL1A) locus. **Human reproduction**, 査読有, 30(1), 2015,239-48.

【研究発表】

70. Ranieri D, Avitabile D, Shiota M, Yokomizo A, Naito S, Bizzarri M, Torrisi MR. Nuclear redox imbalance affects circadian oscillation in HaCaT keratinocytes. **The international journal of biochemistry & cell biology**, 査読有,65, 2015,113-24.
71. Putra AC, Eguchi H, Lee KL, Yamane Y, Gustine E, Isobe T, Nishiyama M, Hiyama K, Poellinger L, Tanimoto K. The A Allele at rs13419896 of EPAS1 Is Associated with Enhanced Expression and Poor Prognosis for Non-Small Cell Lung Cancer. **PLoS One**, 査読有,10(8), 2015,e0134496.
72. Pandey JP, Gao G, Namboodiri AM, Iwasaki M, Kasuga Y, Hamada GS, Tsugane S. Humoral Immunity to Cytomegalovirus Glycoprotein B in Breast Cancer Patients and Matched Controls: Contribution of Immunoglobulin γ , κ and Fc γ Receptor Genes. **Journal of Infectious Diseases**, 査読有,2015,jiv472.
73. Otsuji K, Takai K, Nishigaki Y, Shimizu S, Hayashi H, Imai K, Suzuki Y, Hanai T, Ideta T, Miyazaki T, Tomita E, Shimizu M, Moriwaki H. Efficacy and safety of cisplatin versus miriplatin in transcatheter arterial chemoembolization and transarterial infusion chemotherapy for hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial. **Hepatol Res**, 査読有, 45(5), 2015,514-22.
74. Okita K, Izumi N, Matsui O, Tanaka K, Kaneko S, Moriwaki H, Ikeda K, Osaki Y, Numata K, Nakachi K, Kokudo N, Imanaka K, Nishiguchi S, Okusaka T, Nishigaki Y, Shiomi S, Kudo M, Ido K, Karino Y, Hayashi N, et al. Peretinoin after curative therapy of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: a randomized double-blind placebo-controlled study. **Journal of gastroenterology**, 査読有, 50(2), 2015,191-202.
75. Mizuno S, Matsui D, Watanabe I, Ozaki E, Kuriyama N, Watanabe Y. Serologically Determined Gastric Mucosal Condition Is a Predictive Factor for Osteoporosis in Japanese Men. **Dig Dis Sci**, 査読有,2015.
76. Ohno T, Shimizu M, Shirakami Y, Baba A, Kochi T, Kubota M, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H. Metformin suppresses diethylnitrosamine-induced liver tumorigenesis in obese and diabetic C57BL/KsJ-+Leprdb/+Leprdb mice. **PLoS One**, 査読有,10(4), 2015,e0124081.
77. Ohmoto T, Yoshitani N, Nishitsuji K, Takayama T, Yanagisawa Y, Takeya M, Sakashita N. CD44-expressing undifferentiated carcinoma with rhabdoid features of the pancreas: Molecular analysis of aggressive invasion and metastasis. **Pathology international**, 査読有,2015.
78. Ogawa E, Furusyo N, Shimizu M, Ihara T, Hayashi T, Harada Y, Toyoda K, Murata M, Hayashi J. Non-invasive fibrosis assessment predicts sustained virological response to telaprevir with pegylated interferon and ribavirin for chronic hepatitis C. **Antivir Ther**, 査読有,20(2), 2015,185-92.
79. Ogawa E, Furusyo N, Kajiwara E, Nomura H, Kawano A, Takahashi K, Dohmen K, Satoh T, Azuma K, Nakamuta M, Koyanagi T, Kotoh K, Shimoda S, Hayashi J, Kyushu University Liver Disease Study G. Comparative safety study on severe anemia by simeprevir versus telaprevir-based triple therapy for chronic hepatitis C. **J Gastroenterol Hepatol**, 査読有,30(8), 2015,1309-16.
80. Ogawa E, Furusyo N, Dohmen K, Kajiwara E, Kawano A, Nomura H, Takahashi K, Satoh T, Azuma K, Nakamuta M, Koyanagi T, Kotoh K, Shimoda S, Hayashi J, Kyushu University Liver Disease Study G. Effectiveness of triple therapy with simeprevir for chronic hepatitis C genotype 1b patients with prior telaprevir failure. **J Viral Hepat**, 査読有, 22(12), 2015,992-1001.
81. Nishizawa D, Kasai S, Hasegawa J, Sato N, Yamada H, Tanioka F, Nagashima M, Katoh R, Satoh Y, Tagami M, Ujike H, Ozaki N, Inada T, Iwata N, Sora I, Iyo M, Yamada M, Kondo N, Won MJ, Sugimura H, et al. Associations between the orexin (hypocretin) receptor 2 gene polymorphism Val308Ile and nicotine dependence in genome-wide and subsequent association studies. **Mol Brain**, 査読有,8, 2015,50.
82. Nishizawa D, Kasai S, Hasegawa J, Sato N, Tanioka F, Sugimura H, Ikeda K, Dobashi Y. Association between AKT1 Gene Polymorphism rs2498794 and Smoking-Related Traits with reference to Cancer Susceptibility. **Biomed Res Int**, 査読有,2015, 2015,316829.
83. Nezu T, Hosomi N, Takahashi T, Anno K, Aoki S, Shimamoto A, Maruyama H, Hayashi T, Matsumoto M, Tahara H. Telomere G-tail Length is a Promising Biomarker Related to White Matter Lesions and Endothelial Dysfunction in Patients With Cardiovascular Risk: A Cross-sectional Study. **EBioMedicine**, 査読有,2(8), 2015,960-7.
84. Nanri H, Hara M, Nishida Y, Shimanoe C, Nakamura K, Higaki Y, Imaizumi T, Taguchi N, Sakamoto

【研究発表】

- T, Horita M, Shinchu K, Kokaze A, Tanaka K. Dietary Patterns and Serum Gamma-Glutamyl Transferase in Japanese Men and Women. **J Epidemiol**, 査読有,2015.
85. Nakatochi M, Ichihara S, Yamamoto K, Ohnaka K, Kato Y, Yokota S, Hirashiki A, Naruse K, Asano H, Izawa H, Matsubara T, Yokota M. Epigenome-wide association study suggests that SNPs in the promoter region of RETN influence plasma resistin level via effects on DNA methylation at neighbouring sites. **Diabetologia**, 査読有,58(12), 2015,2781-90.
86. Nakane H, Hirano M, Ito H, Hosono S, Oze I, Matsuda F, Tanaka H, Matsuo K. Impact of metallothionein gene polymorphisms on the risk of lung cancer in a Japanese population. **Molecular carcinogenesis**, 査読有,54 Suppl 1, 2015,E122-8.
87. Nakamura S, Kahyo T, Tao H, Shibata K, Kurabe N, Yamada H, Shinmura K, Ohnishi K, Sugimura H. Novel roles for LIX1L in promoting cancer cell proliferation through ROS1-mediated LIX1L phosphorylation. **Sci Rep**, 査読有,5, 2015,13474.
88. Nagata C, Wada K, Tsuji M, Hayashi M, Takeda N, Yasuda K. Association of hair dye use with circulating levels of sex hormones in premenopausal Japanese women. **Eur J Public Health**, 査読有,25(5), 2015,895-9.
89. Mokuno J, Hishida A, Morita E, Sasakabe T, Hattori Y, Suma S, Okada R, Kawai S, Naito M, Wakai K. ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) R219K (G1051A, rs2230806) polymorphism and serum high-density lipoprotein cholesterol levels in a large Japanese population: cross-sectional data from the Daiko Study. **Endocr J**, 査読有,62(6), 2015,543-9.
90. Miyatani F, Kuriyama N, Watanabe I, Nomura R, Nakano K, Matsui D, Ozaki E, Koyama T, Nishigaki M, Yamamoto T, Mizuno T, Tamura A, Akazawa K, Takada A, Takeda K, Yamada K, Nakagawa M, Ihara M, Kanamura N, Friedland, Watanabe Y, et al. Relationship between Cnm-positive Streptococcus mutans and cerebral microbleeds in humans. **Oral Dis**, 査読有, 21(7), 2015,886-93.
91. Mitsumoto F, Murata M, Ura K, Takayama K, Hiramane S, Shimizu M, Toyoda K, Ogawa E, Furusyo N, Hayashi J. The kinetics of the hepatitis B surface antigen level after the initiation of antiretroviral therapy for hepatitis B virus and human immunodeficiency virus coinfecting patients. **J Infect Chemother**, 査読有,21(4), 2015,264-71.
92. Matsuo H, Yamamoto K, Nakaoka H, Nakayama A, Sakiyama M, Chiba T, Takahashi A, Nakamura T, Nakashima H, Takada Y, Danjoh I, Shimizu S, Abe J, Kawamura Y, Terashige S, Ogata H, Tatsukawa S, Yin G, Okada R, Kubo M, et al. Genome-wide association study of clinically defined gout identifies multiple risk loci and its association with clinical subtypes. **Annals of the rheumatic diseases**, 査読有,2015.
93. Matsuda K, Takahashi A, Middlebrooks CD, Obara W, Nasu Y, Inoue K, Tamura K, Yamasaki I, Naya Y, Tanikawa C, Cui R, Figueroa JD, Silverman DT, Rothman N, Namiki M, Tomita Y, Nishiyama H, Kohri K, Deguchi T, Kubo M, et al. Genome-wide association study identified SNP on 15q24 associated with bladder cancer risk in Japanese population. **Human molecular genetics**, 査読有,24(4), 2015,1177-84.
94. Kuroda S, Suzuki S, Kurita A, Muraki M, Aoshima Y, Tanioka F, Sugimura H. Cytological Features of a Variant NUT Midline Carcinoma of the Lung Harboring the NSD3-NUT Fusion Gene: A Case Report and Literature Review. **Case reports in pathology**, 査読有, 2015, 2015,572951.
95. Koyama T, Matsui D, Kuriyama N, Ozaki E, Tanaka K, Oze I, Hamajima N, Wakai K, Okada R, Arisawa K, Mikami H, Shimatani K, Hirata A, Takashima N, Suzuki S, Nagata C, Kubo M, Tanaka H. Genetic variants of SLC17A1 are associated with cholesterol homeostasis and hyperhomocysteinaemia in Japanese men. **Sci Rep**, 査読有,5, 2015,15888.
96. Kim DK, Lee J, Kim SR, Choi DS, Yoon YJ, Kim JH, Go G, Nhung D, Hong K, Jang SC, Kim SH, Park KS, Kim OY, Park HT, Seo JH, Aikawa E, Baj-Krzyworzeka M, van Balkom BW, Belting M, Tahara H, et al. EVpedia: a community web portal for extracellular vesicles research. **Bioinformatics**, 31(6), 査読有,2015,933-9.
97. Kawano A, Ogawa E, Furusyo N, Nakamura M, Kajiwara E, Dohmen K, Nomura H, Takahashi K, Satoh T, Azuma K, Tanabe Y, Shimoda S, Kotoh K, Hayashi J, Kyushu University Liver Disease Study

【研究発表】

- G. Bacterial infection as an adverse effect of telaprevir-based triple therapy for chronic hepatitis C infection. **Intern Med**, 査読有,54(6), 2015,567-72.
98. Kawai S, Naito M, Morita E, Okada R, Hishida A, Wakai K, Hamajima N. GGT1Intronic A> G Polymorphism Affects Serum Concentration of γ -glutamyl transpeptidase Among Japanese Healthy Adults. **Ningen Dock International**, 査読有,2015,7.
99. Kato N, Loh M, Takeuchi F, Verweij N, Wang X, Zhang W, Kelly TN, Saleheen D, Lehne B, Mateo Leach I, Drong AW, Abbott J, Wahl S, Tan ST, Scott WR, Campanella G, Chadeau-Hyam M, Afzal U, Ahluwalia TS, Bonder MJ, et al. Trans-ancestry genome-wide association study identifies 12 genetic loci influencing blood pressure and implicates a role for DNA methylation. **Nat Genet**, 査読有,47(11), 2015,1282-93.
100. Kadar Z, Jung I, Orłowska J, Szentirmay Z, Sugimura H, Turdean S, Simona G. Geographic particularities in incidence and etiopathogenesis of sporadic gastric cancer. **Polish journal of pathology: official journal of the Polish Society of Pathologists**, 査読有, 66(3), 2015,254-9.
101. Iwasaki M, Le Marchand L, Franke AA, Hamada GS, Miyajima NT, Sharma S, Yamaji T, Tsugane S. Comparison of plasma levels of obesity-related biomarkers among Japanese populations in Tokyo, Japan, Sao Paulo, Brazil, and Hawaii, USA. **European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation**, 査読有,2015.
102. Iwasaki M, Franke AA, Hamada GS, Miyajima NT, Sharma S, Ishihara J, Takachi R, Tsugane S, Le Marchand L. Comparison of plasma levels of nutrient-related biomarkers among Japanese populations in Tokyo, Japan, Sao Paulo, Brazil, and Hawaii, USA. **European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation**, 査読有,24(2), 2015,155-61.
103. Ito Y, Kawano H, Kanai F, Nakamura E, Tada N, Takai S, Horie S, Arai H, Kobayashi T, Hino O. Establishment of Tsc2deficient rat embryonic stem cells. **Int J Oncol**, 査読有,46(5), 2015,1944-52.
104. Iritani S, Imai K, Takai K, Hanai T, Ideta T, Miyazaki T, Suetsugu A, Shiraki M, Shimizu M, Moriwaki H. Skeletal muscle depletion is an independent prognostic factor for hepatocellular carcinoma. **Journal of gastroenterology**, 査読有,50(3), 2015,323-32.
105. Inoue Y, Matsuura S, Kurabe N, Kahyo T, Mori H, Kawase A, Karayama M, Inui N, Funai K, Shinmura K, Suda T, Sugimura H. Clinicopathological and Survival Analysis of Japanese Patients with Resected Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring NKX2-1, SETDB1, MET, HER2, SOX2, FGFR1, or PIK3CA Gene Amplification. **J Thorac Oncol**, 査読有,10(11), 2015,1590-600.
106. Inoue A, Okamoto K, Fujino Y, Nakagawa T, Muguruma N, Sannomiya K, Mitsui Y, Takaoka T, Kitamura S, Miyamoto H, Okahisa T, Fujimori T, Imoto I, Takayama T. B-RAF mutation and accumulated gene methylation in aberrant crypt foci (ACF), sessile serrated adenoma/polyp (SSA/P) and cancer in SSA/P. **Br J Cancer**, 査読有,112(2), 2015,403-12.
107. Imai M, Hino O. Environmental carcinogenesis - 100th anniversary of creating cancer. **Cancer science**, 査読有, 106(11), 2015,1483-5.
108. Imai K, Takai K, Hanai T, Ideta T, Miyazaki T, Kochi T, Suetsugu A, Shiraki M, Shimizu M. Skeletal muscle depletion predicts the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. **Int J Mol Sci**, 査読有,16(5), 2015,9612-24.
109. Ikezaki H, Furusyo N, Ihara T, Hayashi T, Ura K, Hiramane S, Mitsumoto F, Takayama K, Murata M, Kohzuma T, Ai M, Schaefer EJ, Hayashi J. Glycated albumin as a diagnostic tool for diabetes in a general Japanese population. **Metabolism**, 査読有, 64(6), 2015,698-705.
110. Ideta T, Shirakami Y, Miyazaki T, Kochi T, Sakai H, Moriwaki H, Shimizu M. The Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Teneligliptin Attenuates Hepatic Lipogenesis via AMPK Activation in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Model Mice. **Int J Mol Sci**, 査読有, 16(12), 2015,29207-18.
111. Kainuma M, Furusyo N, Urita Y, Nagata M, Ihara T, Oji T, Nakaguchi T, Namiki T, Hayashi J. The association between objective tongue color and endoscopic findings: results from the Kyushu and Okinawa population study (KOPS). **BMC Complement Altern Med**, 査読有,15, 2015,372.

【研究発表】

112. Endoh K, Kuriki K, Kasezawa N, Tohyama K, Goda T. Interactions between psychological stress and drinking status in relation to diet among middle-aged men and women: a large-scale cross-sectional study in Japan. **Journal of nutritional science and vitaminology**, 査読有,61(1), 2015,64-72.
113. Hwang JY, Sim X, Wu Y, Liang J, Tabara Y, Hu C, Hara K, Tam CH, Cai Q, Zhao Q, Jee S, Takeuchi F, Go MJ, Ong RT, Ohkubo T, Kim YJ, Zhang R, Yamauchi T, So WY, Kita Y, et al. Genome-wide association meta-analysis identifies novel variants associated with fasting plasma glucose in East Asians. **Diabetes**, 査読有,64(1), 2015,291-8.
114. Hosono S, Ito H, Oze I, Higaki Y, Morita E, Takashima N, Suzuki S, Shimatani K, Mikami H, Ohnaka K, Ozaki E, Katsuura-Kamano S, Kubo M, Nagata C, Naito M, Hamajima N, Tanaka H, Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study G. Polymorphisms in CYP19A1, HSD17B1 and HSD17B2 genes and serum sex hormone level among postmenopausal Japanese women. **Maturitas**, 査読有, 82(4), 2015,394-401.
115. Hosono H, Kumondai M, Arai T, Sugimura H, Sasaki T, Hirasawa N, Hiratsuka M. CYP2A6 genetic polymorphism is associated with decreased susceptibility to squamous cell lung cancer in Japanese smokers. **Drug Metab Pharmacokinet**, 査読有,30(4), 2015,263-8.
116. Horimoto Y, Arakawa A, Harada-Shoji N, Sonoue H, Yoshida Y, Himuro T, Igari F, Tokuda E, Mamat O, Tanabe M, Hino O, Saito M. Low FOXA1 expression predicts good response to neo-adjuvant chemotherapy resulting in good outcomes for luminal HER2-negative breast cancer cases. **Br J Cancer**, 査読有, 112(2), 2015,345-51.
117. Hisada T, Endoh K, Kuriki K. Inter- and intra-individual variations in seasonal and daily stabilities of the human gut microbiota in Japanese. **Arch Microbiol**, 査読有,197(7), 2015,919-34.
118. Hirokawa M, Morita H, Tajima T, Takahashi A, Ashikawa K, Miya F, Shigemizu D, Ozaki K, Sakata Y, Nakatani D, Suna S, Imai Y, Tanaka T, Tsunoda T, Matsuda K, Kadowaki T, Nakamura Y, Nagai R, Komuro I, Kubo M. A genome-wide association study identifies PLCL2 and AP3D1-DOT1L-SF3A2 as new susceptibility loci for myocardial infarction in Japanese. **European journal of human genetics : EJHG**, 査読有,23(3), 2015,374-80.
119. Hiramine S, Sugiyama M, Furusyo N, Uto H, Ido A, Tsubouchi H, Watanabe H, Ueno Y, Korenaga M, Murata K, Masaki N, Hayashi J, Thomas DL, Mizokami M. A thymine-adenine dinucleotide repeat polymorphism near IL28B is associated with spontaneous clearance of hepatitis C virus. **Journal of gastroenterology**, 査読有,50(10), 2015,1069-77.
120. Hiramine S, Furusyo N, Ogawa E, Nakamuta M, Kajiwarra E, Nomura H, Dohmen K, Takahashi K, Satoh T, Azuma K, Kawano A, Koyanagi T, Kotoh K, Shimoda S, Hayashi J. Importance of virological response in the early stage of telaprevir-based triple therapy for hepatitis C. **World J Hepatol**, 査読有, 7(26), 2015,2688-95.
121. Hira A, Yoshida K, Sato K, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Shimamoto A, Tahara H, Ito E, Kojima S, Kurumizaka H, Ogawa S, Takata M, Yabe H, Yabe M. Mutations in the gene encoding the E2 conjugating enzyme UBE2T cause Fanconi anemia. **American journal of human genetics**, 査読有, 96(6), 2015,1001-7.
122. He M, Xu M, Zhang B, Liang J, Chen P, Lee JY, Johnson TA, Li H, Yang X, Dai J, Liang L, Gui L, Qi Q, Huang J, Li Y, Adair LS, Aung T, Cai Q, Cheng CY, Kubo M, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of adult height in East Asians identifies 17 novel loci. **Human molecular genetics**, 査読有,24(6), 2015,1791-800.
123. Hara M, Shimanoe C, Otsuka Y, Nishida Y, Nanri H, Horita M, Yasukata J, Miyoshi N, Yamada Y, Higaki Y, Tanaka K. Factors Associated With Non-participation in a Face-to-Face Second Survey Conducted 5 Years After the Baseline Survey. **J Epidemiol**, 査読有,25(2), 2015,117-25.
124. Gurzu S, Sugimura H, Orłowska J, Szentirmay Z, Jung I. New Insights in Histogenetic Pathways of Gastric Cancer. **Medicine**, 査読有,94(42), 2015,e1810.
125. Gurzu S, Kadar Z, Sugimura H, Bara T, Bara T, Jr., Halmaciu I, Jung I. Gastric cancer in young vs old Romanian patients: immunoprofile with emphasis on maspin and mena protein reactivity. **APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica**, 査読有,123(3), 2015,223-33.

【研究発表】

126. Gurzu S, Jung I, Orłowska J, Sugimura H, Kadar Z, Turdean S, Bara T, Jr. Hereditary diffuse gastric cancer--An overview. **Pathology, research and practice**, 査読有,211(9), 2015,629-32.
127. Glubb DM, Maranian MJ, Michailidou K, Pooley KA, Meyer KB, Kar S, Carlebur S, O'Reilly M, Betts JA, Hillman KM, Kaufmann S, Beesley J, Canisius S, Hopper JL, Southey MC, Tsimiklis H, Apicella C, Schmidt MK, Broeks A, Tanaka H, et al. Fine-scale mapping of the 5q11.2 breast cancer locus reveals at least three independent risk variants regulating MAP3K1. **American journal of human genetics**, 査読有,96(1), 2015,5-20.
128. Fukumoto K, Ito H, Matsuo K, Tanaka H, Yokoi K, Tajima K, Takezaki T. Cigarette smoke inhalation and risk of lung cancer: a case-control study in a large Japanese population. **European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation**, 査読有,24(3), 2015,195-200.
129. Fujita H, Takayama T, Takaoka N, Tan C, Igarashi H, Sugimura H, Ozono S. Validity of Tissue Microarray by Immunohistochemistry. **Clin. Lab**, 査読有,5(6), 2015,569.
130. Fujimura T, Takahashi S, Kume H, Urano T, Takayama K, Yamada Y, Suzuki M, Fukuhara H, Nakagawa T, Inoue S, Homma Y. Toremifene, a selective estrogen receptor modulator, significantly improved biochemical recurrence in bone metastatic prostate cancer: a randomized controlled phase II a trial. **BMC Cancer**, 査読有,15, 2015,836.
131. Fujii T, Shimada K, Tatsumi Y, Fujimoto K, Konishi N. Syndecan-1 responsive microRNA-126 and 149 regulate cell proliferation in prostate cancer. **Biochemical and biophysical research communications**, 査読有,456(1), 2015,183-9.
132. Emura T, Nakatochi M, Murotani K, Rondeau V. A joint frailty-copula model between tumour progression and death for meta-analysis. **Stat Methods Med Res**, 査読有,2015.
133. Chin YM, Mushiroda T, Takahashi A, Kubo M, Krishnan G, Yap LF, Teo SH, Lim PV, Yap YY, Pua KC, Kamatani N, Nakamura Y, Sam CK, Khoo AS, Malaysian NPCSG, Ng CC. HLA-A SNPs and amino acid variants are associated with nasopharyngeal carcinoma in Malaysian Chinese. **International journal of cancer. Journal international du cancer**, 査読有,136(3), 2015,678-87.
134. Chiba T, Matsuo H, Sakiyama M, Nakayama A, Shimizu S, Wakai K, Suma S, Nakashima H, Sakurai Y, Shimizu T, Ichida K, Shinomiya N. Common variant of ALPK1 is not associated with gout: a replication study. **Hum Cell**, 査読有,28(1), 2015,1-4.
135. Chiba T, Matsuo H, Kawamura Y, Nagamori S, Nishiyama T, Wei L, Nakayama A, Nakamura T, Sakiyama M, Takada T, Taketani Y, Suma S, Naito M, Oda T, Kumagai H, Moriyama Y, Ichida K, Shimizu T, Kanai Y, Shinomiya N. NPT1/SLC17A1 is a renal urate exporter in humans and its common gain-of-function variant decreases the risk of renal underexcretion gout. **Arthritis & rheumatology**, 査読有, 67(1), 2015,281-7.
136. Bara T, Jr., Gurzu S, Jung I, Kadar Z, Sugimura H, Bara T. Single skip metastasis in sentinel lymph node: In an early gastric cancer. **World J Gastroenterol**, 査読有, 21(33), 2015,9803-7.
137. 清水雅仁, 森脇久隆. 【最新肝臓学-基礎と臨床の最新研究動向-】 臨床応用を目指した基礎研究 遺伝子発現抑制 非環式レチノイドの発癌抑制. **日本臨床**, 73(増刊 1 最新肝臓学), 査読有,2015,418-21.
138. 山中弥太郎, 高田将吾, 伊藤亜希子, 芦荻大作, 村田保貴, 大日方大亮, 松井強, 佐藤克彦, 持田淳一, 山口健哉, 高橋悟. 5 α 還元酵素阻害薬(デュタステリド)内服症例における前立腺生検の検討. **日本腎泌尿器疾患予防医学研究会誌**, 査読有,23(1), 2015,69-71.
139. Wang Z, Zhu B, Zhang M, Parikh H, Jia J, Chung CC, Sampson JN, Hoskins JW, Hutchinson A, Burdette L, Ibrahim A, Hautman C, Raj PS, Abnet CC, Adjei AA, Ahlbom A, Albanes D, Allen NE, Ambrosone CB, Ito H, et al. Imputation and subset-based association analysis across different cancer types identifies multiple independent risk loci in the TERT-CLPTM1L region on chromosome 5p15.33. **Human molecular genetics**, 査読有,23(24), 2014,6616-33.
140. Suzuki S, Tanioka F, Minato H, Ayhan A, Kasami M, Sugimura H. Breakages at YWHAE, FAM22A, and FAM22B loci in uterine angiosarcoma: a case report with immunohistochemical and genetic analysis. **Pathology, research and practice**, 査読有,210(2), 2014,130-4.

【研究発表】

141. 井手久満, 陸彦, 杉浦正一郎, 堀内明, 古謝将之, 中島晶子, 井上正浩, 野間康央, 北村香介, 常盤紫野, 齋藤恵介, 吉井隆, 磯谷周治, 山口雷蔵, 武藤智, 堀江重郎. クルクミンによる aryl hydrocarbon receptor(AhR)を介した発癌抑制機構. *日本腎泌尿器疾患予防医学研究会誌*, 査読有,22(1), 2014,35-7.
142. Zheng W, McLerran DF, Rolland BA, Fu Z, Boffetta P, He J, Gupta PC, Ramadas K, Tsugane S, Irie F, Tamakoshi A, Gao YT, Koh WP, Shu XO, Ozasa K, Nishino Y, Tsuji I, Tanaka H, Chen CJ, Yuan JM, et al. Burden of total and cause-specific mortality related to tobacco smoking among adults aged \geq 45 years in Asia: a pooled analysis of 21 cohorts. *PLoS medicine*, 査読有,11(4), 2014,e1001631.
143. Zhang B, Jia WH, Matsuo K, Shin A, Xiang YB, Matsuda K, Jee SH, Kim DH, Cheah PY, Ren Z, Cai Q, Long J, Shi J, Wen W, Yang G, Ji BT, Pan ZZ, Matsuda F, Gao YT, Kubo M, et al. Genome-wide association study identifies a new SMAD7 risk variant associated with colorectal cancer risk in East Asians. *International journal of cancer. Journal international du cancer*, 査読有,135(4), 2014,948-55.
144. Zhang B, Jia WH, Matsuda K, Kweon SS, Matsuo K, Xiang YB, Shin A, Jee SH, Kim DH, Cai Q, Long J, Shi J, Wen W, Yang G, Zhang Y, Li C, Li B, Guo Y, Ren Z, Kubo M, et al. Large-scale genetic study in East Asians identifies six new loci associated with colorectal cancer risk. *Nat Genet*, 査読有, 46(6), 2014,533-42.
145. Yuyama K, Sun H, Sakai S, Mitsutake S, Okada M, Tahara H, Furukawa J, Fujitani N, Shinohara Y, Igarashi Y. Decreased amyloid-beta pathologies by intracerebral loading of glycosphingolipid-enriched exosomes in Alzheimer model mice. *The Journal of biological chemistry*, 査読有,289(35), 2014,24488-98.
146. Yasuda S, Sugiura H, Katsurabayashi S, Shimada T, Tanaka H, Takasaki K, Iwasaki K, Kobayashi T, Hino O, Yamagata K. Activation of Rheb, but not of mTORC1, impairs spine synapse morphogenesis in tuberous sclerosis complex. *Sci Rep*, 査読有,4, 2014,5155.
147. Yamasaki S, Taguchi Y, Shimamoto A, Mukasa H, Tahara H, Okamoto T. Generation of human induced pluripotent stem (Ips) cells in serum- and feeder-free defined culture and TGF-Beta1 regulation of pluripotency. *PLoS One*, 査読有, 9(1), 2014,e87151.
148. Yamamoto Y, Miyamoto M, Tatsuda D, Kubo M, Nakagama H, Nakamura Y, Satoh H, Matsuda K, Watanabe T, Ohta T. A rare polymorphic variant of NBS1 reduces DNA repair activity and elevates chromosomal instability. *Cancer research*, 査読有,74(14), 2014,3707-15.
149. Yamada H, Sakamoto H, Sugimura H. Sexy Small Copy Numbers in Hereditary Gastric Carcinogenesis. *J of Gastrointestinal & Digestive System*, 査読有,2014.
150. Wen W, Zheng W, Okada Y, Takeuchi F, Tabara Y, Hwang JY, Dorajoo R, Li H, Tsai FJ, Yang X, He J, Wu Y, He M, Zhang Y, Liang J, Guo X, Sheu WH, Delahanty R, Guo X, Kubo M, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies in East Asian-ancestry populations identifies four new loci for body mass index. *Human molecular genetics*, 査読有,23(20), 2014,5492-504.
151. Wang Z, Uchida K, Ohnaka K, Morita M, Toyomura K, Kono S, Ueki T, Tanaka M, Kakeji Y, Maehara Y, Okamura T, Ikejiri K, Futami K, Maekawa T, Yasunami Y, Takenaka K, Ichimiya H, Terasaka R. Sugars, sucrose and colorectal cancer risk: the Fukuoka colorectal cancer study. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 査読有,49(5), 2014,581-8.
152. Wada K, Nagata C, Tamakoshi A, Matsuo K, Oze I, Wakai K, Tsuji I, Sugawara Y, Mizoue T, Tanaka K, Iwasaki M, Inoue M, Tsugane S, Sasazuki S, Research Group for the D, Evaluation of Cancer Prevention Strategies in J. Body mass index and breast cancer risk in Japan: a pooled analysis of eight population-based cohort studies. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 査読有,25(2), 2014,519-24.
153. Toriyama A, Mori T, Sekine S, Yoshida A, Hino O, Tsuta K. Utility of PAX8 mouse monoclonal antibody in the diagnosis of thyroid, thymic, pleural and lung tumours: a comparison with polyclonal PAX8 antibody. *Histopathology*, 査読有, 65(4), 2014,465-72.
154. Tomioka A, Tanaka N, Yoshikawa M, Miyake M, Anai S, Chihara Y, Okajima E, Hirayama A, Hirao Y, Fujimoto K. Nadir PSA level and time to nadir PSA are prognostic factors in patients with metastatic prostate cancer. *BMC urology*, 査読有,14, 2014,33.

【研究発表】

155. Tanaka N, Torimoto K, Asakawa I, Miyake M, Anai S, Hirayama A, Hasegawa M, Konishi N, Fujimoto K. Use of alpha-1 adrenoceptor antagonists in patients who underwent low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer - a randomized controlled trial of silodosin versus naftopidil. **Radiation oncology**, 査読有, 9(1), 2014,1163.
156. Tanaka N, Asakawa I, Katayama E, Hirayama A, Hasegawa M, Konishi N, Fujimoto K. The biochemical recurrence-free rate in patients who underwent prostate low-dose-rate brachytherapy, using two different definitions. **Radiation oncology**, 査読有, 9, 2014,107.
157. Tanaka H. Advances in cancer epidemiology in Japan. **International journal of cancer. Journal international du cancer**, 査読有,134(4), 2014,747-54.
158. Takayama T, Takaoka N, Nagata M, Johnin K, Okada Y, Tanaka S, Kawamura M, Inokuchi T, Ohse M, Kuhara T, Tanioka F, Yamada H, Sugimura H, Ozono S. Ethnic differences in GRHPR mutations in patients with primary hyperoxaluria type 2. **Clinical genetics**, 査読有,86(4), 2014,342-8.
159. Tajima S, Mochizuki R, Sugimura H, Hoshi S. Radiation-induced breast angiosarcoma with a confirmative feature of c-MYC amplification. **Japanese journal of clinical oncology**, 査読有,44(7), 2014,702-3.
160. Tajima S, Kurabe N, Okudela K, Yajima K, Takahashi T, Neyatani H, Sugimura H, Koda K. Extensive goblet cell metaplasia of the peripheral lung may harbor precancerous molecular changes: comparison of two cases. **Pathology international**, 査読有,64(10), 2014,533-8.
161. Suzuki S, Toyoshima M, Nihashi F, Tsukui H, Baba S, Sugimura H, Suda T. An autopsy case of malignant pleural mesothelioma associated with nephrotic syndrome. **Intern Med**, 査読有, 53(3), 2014,243-6.
162. Suzuki S, Kurabe N, Ohnishi I, Yasuda K, Aoshima Y, Naito M, Tanioka F, Sugimura H. NSD3-NUT-expressing midline carcinoma of the lung: First characterization of primary cancer tissue. **Pathology, research and practice**, 査読有,2014.
163. Suzuki S, Kurabe N, Minato H, Ohkubo A, Ohnishi I, Tanioka F, Sugimura H. A rare Japanese case with a NUT midline carcinoma in the nasal cavity: a case report with immunohistochemical and genetic analyses. **Pathology, research and practice**, 査読有,210(6), 2014,383-8.
164. Sugiyama Y, Nagata Y, Fukuta F, Takayanagi A, Masumori N, Tsukamoto T, Akasaka H, Ohnishi H, Saito S, Miura T, Moriyama K, Tsuji H, Akaza H, Mori M. Counts of *Slackia* sp. strain NATTS in intestinal flora are correlated to serum concentrations of equol both in prostate cancer cases and controls in Japanese men. **Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP**, 査読有,15(6), 2014,2693-7.
165. Sugimura H. TCGA output and practice of gastric cancer. **Translational Gastrointestinal Cancer**, 査読有, 2014.
166. Sogabe M, Okahisa T, Yamanoi A, Takayama T. Subtypes of metabolic syndrome and of other risk factors in Japanese women with erosive esophagitis. **Medicine**, 査読有,93(28), 2014,e276.
167. Sinner MF, Tucker NR, Lunetta KL, Ozaki K, Smith JG, Trompet S, Bis JC, Lin H, Chung MK, Nielsen JB, Lubitz SA, Krijthe BP, Magnani JW, Ye J, Gollob MH, Tsunoda T, Muller-Nurasyid M, Lichtner P, Peters A, Kubo M, et al. Integrating genetic, transcriptional, and functional analyses to identify 5 novel genes for atrial fibrillation. **Circulation**, 査読有,130(15), 2014,1225-35.
168. Shiraishi Y, Fujimoto A, Furuta M, Tanaka H, Chiba K, Boroevich KA, Abe T, Kawakami Y, Ueno M, Gotoh K, Ariizumi S, Shibuya T, Nakano K, Sasaki A, Maejima K, Kitada R, Hayami S, Shigekawa Y, Marubashi S, Yamada T, et al. Integrated analysis of whole genome and transcriptome sequencing reveals diverse transcriptomic aberrations driven by somatic genomic changes in liver cancers. **PLoS One**, 査読有, 9(12), 2014,e114263.
169. Shiota M, Yokomizo A, Takeuchi A, Kiyoshima K, Inokuchi J, Tatsugami K, Naito S. Risk factors for febrile neutropenia in patients receiving docetaxel chemotherapy for castration-resistant prostate cancer. **Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer**, 査読有,22(12), 2014,3219-26.

【研究発表】

170. Shiota M, Yokomizo A, Takeuchi A, Imada K, Kiyoshima K, Inokuchi J, Tatsugami K, Naito S. The feature of metabolic syndrome is a risk factor for biochemical recurrence after radical prostatectomy. **Journal of surgical oncology**, 査読有,110(4), 2014,476-81.
171. Shiota M, Yokomizo A, Adachi T, Koga H, Yamaguchi A, Imada K, Takeuchi A, Kiyoshima K, Inokuchi J, Tatsugami K, Naito S. The oncological outcomes and risk stratification in docetaxel chemotherapy for castration-resistant prostate cancer. **Japanese journal of clinical oncology**, 査読有, 44(9), 2014,860-7.
172. Shinmura K, Kurabe N, Goto M, Yamada H, Natsume H, Konno H, Sugimura H. PLK4 overexpression and its effect on centrosome regulation and chromosome stability in human gastric cancer. **Molecular biology reports**, 査読有, 41(10), 2014,6635-44.
173. Shinmura K, Kiyose S, Nagura K, Igarashi H, Inoue Y, Nakamura S, Maeda M, Baba M, Konno H, Sugimura H. TNK2 gene amplification is a novel predictor of a poor prognosis in patients with gastric cancer. **Journal of surgical oncology**, 査読有,109(3), 2014,189-97.
174. Shinmura K, Kato H, Matsuura S, Inoue Y, Igarashi H, Nagura K, Nakamura S, Maruyama K, Tajima M, Funai K, Ogawa H, Tanahashi M, Niwa H, Sugimura H. A novel somatic FGFR3 mutation in primary lung cancer. **Oncol Rep**, 査読有,31(3), 2014,1219-24.
175. Shinmura K, Kahyo T, Kato H, Igarashi H, Matsuura S, Nakamura S, Kurachi K, Nakamura T, Ogawa H, Funai K, Tanahashi M, Niwa H, Sugimura H. RSPO fusion transcripts in colorectal cancer in Japanese population. **Molecular biology reports**, 査読有, 41(8), 2014,5375-84.
176. Shinmura K, Goto M, Tao H, Kato H, Suzuki R, Nakamura S, Matsuda T, Yin G, Morita M, Kono S, Sugimura H. Impaired 8-hydroxyguanine repair activity of MUTYH variant p.Arg109Trp found in a Japanese patient with early-onset colorectal cancer. **Oxidative medicine and cellular longevity**, 査読有,2014, 2014,617351.
177. Shimizu M, Shirakami Y, Hanai T, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Shiraki M, Moriwaki H. Pharmaceutical and nutraceutical approaches for preventing liver carcinogenesis: chemoprevention of hepatocellular carcinoma using acyclic retinoid and branched-chain amino acids. **Molecular nutrition & food research**, 査読有,58(1), 2014,124-35.
178. Shimano C, Otsuka Y, Hara M, Nanri H, Nishida Y, Nakamura K, Higaki Y, Imaizumi T, Taguchi N, Sakamoto T, Horita M, Shinchi K, Tanaka K. Gender-specific associations of perceived stress and coping strategies with C-reactive protein in middle-aged and older men and women. **Int J Behav Med**, 査読有,21(5), 2014,821-32.
179. Shimamoto A, Kagawa H, Zensho K, Sera Y, Kazuki Y, Osaki M, Oshimura M, Ishigaki Y, Hamasaki K, Kodama Y, Yuasa S, Fukuda K, Hirashima K, Seimiya H, Koyama H, Shimizu T, Takemoto M, Yokote K, Goto M, Tahara H. Reprogramming suppresses premature senescence phenotypes of Werner syndrome cells and maintains chromosomal stability over long-term culture. **PLoS One**, 査読有, 9(11), 2014,e112900.
180. Shigemizu D, Abe T, Morizono T, Johnson TA, Boroevich KA, Hirakawa Y, Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, Nakamura Y, Maeda S, Tsunoda T. The construction of risk prediction models using GWAS data and its application to a type 2 diabetes prospective cohort. **PLoS One**, 査読有, 9(3), 2014,e92549.
181. Sato T, Suzuki Y, Mori T, Maeda M, Abe M, Hino O, Takahashi K. Newly established ELISA for N-ERC/mesothelin improves diagnostic accuracy in patients with suspected pleural mesothelioma. **Cancer Med**, 査読有,3(5), 2014,1377-84.
182. Sakiyama M, Matsuo H, Takada Y, Nakamura T, Nakayama A, Takada T, Kitajiri S, Wakai K, Suzuki H, Shinomiya N. Ethnic Differences in ATP-binding Cassette Transporter, Sub-family G, Member 2 (ABCG2/BCRP): Genotype Combinations and Estimated Functions. **Drug Metab Pharmacokin**, 査読有, 29(6), 2014,490-2.
183. Sakiyama M, Matsuo H, Shimizu S, Nakashima H, Nakayama A, Chiba T, Naito M, Takada T, Suzuki H, Hamajima N, Ichida K, Shimizu T, Shinomiya N. A common variant of organic anion transporter 4 (OAT4/SLC22A11) gene is associated with renal underexcretion type gout. **Drug Metab Pharmacokin**, 査読有,29(2), 2014,208-10.

【研究発表】

184. Sakiyama M, Matsuo H, Shimizu S, Chiba T, Nakayama A, Takada Y, Nakamura T, Takada T, Morita E, Naito M, Wakai K, Inoue H, Tatsukawa S, Sato J, Shimono K, Makino T, Satoh T, Suzuki H, Kanai Y, Hamajima N, et al. A common variant of leucine-rich repeat-containing 16A (LRRC16A) gene is associated with gout susceptibility. **Hum Cell**, 査読有,27(1), 2014,1-4.
185. Rumana N, Kita Y, Turin TC, Nakamura Y, Takashima N, Ichikawa M, Sugihara H, Morita Y, Hirose K, Kawakami K, Okayama A, Miura K, Ueshima H. Acute case-fatality rates of stroke and acute myocardial infarction in a Japanese population: Takashima stroke and AMI registry, 1989-2005. **Int J Stroke**, 査読有,9 Suppl A100, 2014,69-75.
186. Park HW, Dahlin A, Tse S, Duan QL, Schuemann B, Martinez FD, Peters SP, Szeffler SJ, Lima JJ, Kubo M, Tamari M, Tantisira KG. Genetic predictors associated with improvement of asthma symptoms in response to inhaled corticosteroids. **The Journal of allergy and clinical immunology**, 査読有,133(3), 2014,664-9 e5.
187. Pandey JP, Kistner-Griffin E, Namboodiri AM, Iwasaki M, Kasuga Y, Hamada GS, Tsugane S. Higher levels of antibodies to the tumour-associated antigen cyclin B1 in cancer-free individuals than in patients with breast cancer. **Clinical and experimental immunology**, 査読有,178(1), 2014,75-8.
188. Pandey JP, Kistner-Griffin E, Black L, Namboodiri AM, Iwasaki M, Kasuga Y, Hamada GS, Tsugane S. IGKC and FcγR2b genotypes and humoral immunity to HER2 in breast cancer. **Immunobiology**, 査読有, 219(2), 2014,113-7.
189. Oze I, Matsuo K, Kawakita D, Hosono S, Ito H, Watanabe M, Hatooka S, Hasegawa Y, Shinoda M, Tajima K, Tanaka H. Coffee and green tea consumption is associated with upper aerodigestive tract cancer in Japan. **International journal of cancer. Journal international du cancer**, 査読有,135(2), 2014,391-400.
190. Okita K, Izumi N, Ikeda K, Osaki Y, Numata K, Ikeda M, Kokudo N, Imanaka K, Nishiguchi S, Kondo S, Nishigaki Y, Shiomi S, Ueshima K, Isoda N, Karino Y, Kudo M, Tanaka K, Kaneko S, Moriwaki H, Makuuchi M, et al. Survey of survival among patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma treated with peretinoin, an acyclic retinoid, after the completion of a randomized, placebo-controlled trial. **Journal of gastroenterology**, 査読有, 2014.
191. Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, Kochi Y, Ohmura K, Suzuki A, Yoshida S, Graham RR, Manoharan A, Ortmann W, Bhangale T, Denny JC, Carroll RJ, Eyler AE, Greenberg JD, Kremer JM, Kubo M, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. **Nature**, 査読有,506(7488), 2014,376-81.
192. Ochi H, Miki D, Hayes CN, Abe H, Hayashida Y, Kubo M, Chayama K. IFNL4/IL-28B haplotype structure and its impact on susceptibility to hepatitis C virus and treatment response in the Japanese population. **The Journal of general virology**, 査読有, 95(Pt 6), 2014,1297-306.
193. Obinata D, Ito A, Fujiwara K, Takayama K, Ashikari D, Murata Y, Yamaguchi K, Urano T, Fujimura T, Fukuda N, Soma M, Watanabe T, Nagase H, Inoue S, Takahashi S. Pyrrole-imidazole polyamide targeted to break fusion sites in TMPRSS2 and ERG gene fusion represses prostate tumor growth. **Cancer science**, 査読有,105(10), 2014,1272-8.
194. Nishizawa D, Fukuda K, Kasai S, Ogai Y, Hasegawa J, Sato N, Yamada H, Tanioka F, Sugimura H, Hayashida M, Ikeda K. Association between KCNJ6 (GIRK2) gene polymorphism rs2835859 and post-operative analgesia, pain sensitivity, and nicotine dependence. **Journal of pharmacological sciences**, 査読有,126(3), 2014,253-63.
195. Nishida Y, Higaki Y, Taguchi N, Hara M, Nakamura K, Nanri H, Imaizumi T, Sakamoto T, Horita M, Shinchi K, Tanaka K. Objectively measured physical activity and inflammatory cytokine levels in middle-aged Japanese people. **Prev Med**, 査読有, 64, 2014,81-7.
196. Nakayama A, Matsuo H, Nakaoka H, Nakamura T, Nakashima H, Takada Y, Oikawa Y, Takada T, Sakiyama M, Shimizu S, Kawamura Y, Chiba T, Abe J, Wakai K, Kawai S, Okada R, Tamura T, Shichijo Y, Akashi A, Suzuki H, et al. Common dysfunctional variants of ABCG2 have stronger impact on hyperuricemia progression than typical environmental risk factors. **Sci Rep**, 査読有,4, 2014,5227.
197. Nakane H, Hirano M, Ito H, Hosono S, Oze I, Matsuda F, Tanaka H, Matsuo K. Impact of

【研究発表】

- metallothionein gene polymorphisms on the risk of lung cancer in a Japanese population. **Molecular carcinogenesis**, 査読有,2014.
198. Nakajima M, Takahashi A, Tsuji T, Karasugi T, Baba H, Uchida K, Kawabata S, Okawa A, Shindo S, Takeuchi K, Taniguchi Y, Maeda S, Kashii M, Seichi A, Nakajima H, Kawaguchi Y, Fujibayashi S, Takahata M, Tanaka T, Kubo M, et al. A genome-wide association study identifies susceptibility loci for ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. **Nat Genet**, 46(9), 査読有,2014,1012-6.
199. Nakai Y, Anai S, Kuwada M, Miyake M, Chihara Y, Tanaka N, Hirayama A, Yoshida K, Hirao Y, Fujimoto K. Photodynamic diagnosis of shed prostate cancer cells in voided urine treated with 5-aminolevulinic acid. **BMC urology**, 査読有,14, 2014,59.
200. Nakagawa H, Tamura T, Mitsuda Y, Goto Y, Kamiya Y, Kondo T, Wakai K, Hamajima N. Inverse correlation between serum interleukin-6 and iron levels among Japanese adults: a cross-sectional study. **BMC hematology**, 査読有,14(1), 2014,6.
201. Nagata C, Wada K, Tsuji M, Hayashi M, Takeda N, Yasuda K. Plasma amino acid profiles are associated with biomarkers of breast cancer risk in premenopausal Japanese women. **Cancer causes & control : CCC**, 査読有,25(2), 2014,143-9.
202. Miyagi T, Shiotani B, Miyoshi R, Yamamoto T, Oka T, Umezawa K, Ochiya T, Takano M, Tahara H. DSE-FRET: A new anticancer drug screening assay for DNA binding proteins. **Cancer science**, 査読有, 105(7), 2014,870-4.
203. Matsuo H, Nakayama A, Sakiyama M, Chiba T, Shimizu S, Kawamura Y, Nakashima H, Nakamura T, Takada Y, Oikawa Y, Takada T, Nakaoka H, Abe J, Inoue H, Wakai K, Kawai S, Guang Y, Nakagawa H, Ito T, Niwa K, et al. ABCG2 dysfunction causes hyperuricemia due to both renal urate underexcretion and renal urate overload. **Sci Rep**, 査読有, 4, 2014,3755.
204. Morita E, Aoyama K, Tamura T, Okada R, Kawai S, Ito Y, Naito M, Wakai K, Hamajima N. Large-scale survey of frequency of forest walking and related factors in a Japanese population inhabiting a large city, and comparison of an urban area and a rural area. **Journal of Forest Research**, 査読有,18(6), 2013,454-61.
205. Lubitz SA, Lunetta KL, Lin H, Arking DE, Trompet S, Li G, Krijthe BP, Chasman DI, Barnard J, Kleber ME, Dorr M, Ozaki K, Smith AV, Muller-Nurasyid M, Walter S, Agarwal SK, Bis JC, Brody JA, Chen LY, Kubo M, et al. Novel genetic markers associate with atrial fibrillation risk in Europeans and Japanese. **Journal of the American College of Cardiology**, 査読有,63(12), 2014,1200-10.
206. Low SK, Takahashi A, Mushiroda T, Kubo M. Genome-wide association study: a useful tool to identify common genetic variants associated with drug toxicity and efficacy in cancer pharmacogenomics. **Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research**, 20(10), 査読有,2014,2541-52.
207. Lotvall J, Hill AF, Hochberg F, Buzas EI, Di Vizio D, Gardiner C, Gho YS, Kurochkin IV, Mathivanan S, Quesenberry P, Sahoo S, Tahara H, Wauben MH, Witwer KW, Thery C. Minimal experimental requirements for definition of extracellular vesicles and their functions: a position statement from the International Society for Extracellular Vesicles. **Journal of extracellular vesicles**, 査読有, 3, 2014,26913.
208. Liu M, Goss PE, Ingle JN, Kubo M, Furukawa Y, Batzler A, Jenkins GD, Carlson EE, Nakamura Y, Schaid DJ, Chapman JA, Shepherd LE, Ellis MJ, Khosla S, Wang L, Weinshilboum RM. Aromatase inhibitor-associated bone fractures: a case-cohort GWAS and functional genomics. **Molecular endocrinology**, 査読有, 28(10), 2014,1740-51.
209. Kubota M, Shimizu M, Baba A, Ohno T, Kochi T, Shirakami Y, Moriwaki H. Combination of bevacizumab and acyclic retinoid inhibits the growth of hepatocellular carcinoma xenografts. **Journal of nutritional science and vitaminology**, 査読有,60(5), 2014,357-62.
210. Kolek MJ, Edwards TL, Muhammad R, Balouch A, Shoemaker MB, Blair MA, Kor KC, Takahashi A, Kubo M, Roden DM, Tanaka T, Darbar D. A genome-wide association study to identify genomic modulators of rate control therapy in patients with atrial fibrillation. **The American journal of cardiology**, 査読有,114(4), 2014,593-600.

【研究発表】

211. Keller MF, Reiner AP, Okada Y, van Rooij FJ, Johnson AD, Chen MH, Smith AV, Morris AP, Tanaka T, Ferrucci L, Zonderman AB, Lettre G, Harris T, Garcia M, Bandinelli S, Qayyum R, Yanek LR, Becker DM, Becker LC, Kubo M, et al. Trans-ethnic meta-analysis of white blood cell phenotypes. **Human molecular genetics**, 査読有,23(25), 2014,6944-60.
212. Kawamata F, Homma S, Kamachi H, Einama T, Kato Y, Tsuda M, Tanaka S, Maeda M, Kajino K, Hino O, Takahashi N, Kamiyama T, Nishihara H, Taketomi A, Todo S. C-ERC/mesothelin provokes lymphatic invasion of colorectal adenocarcinoma. **Journal of gastroenterology**, 査読有,49(1), 2014,81-92.
213. Katsuura-Kamano S, Uemura H, Arisawa K, Yamaguchi M, Hamajima N, Wakai K, Okada R, Suzuki S, Taguchi N, Kita Y, Ohnaka K, Kairupan TS, Matsui D, Oze I, Mikami H, Kubo M, Tanaka H. A polymorphism near MC4R gene (rs17782313) is associated with serum triglyceride levels in the general Japanese population: the J-MICC Study. **Endocrine**, 査読有,47(1), 2014,81-9.
214. Kashiwagi E, Shiota M, Yokomizo A, Inokuchi J, Uchiumi T, Naito S. EP2 signaling mediates suppressive effects of celecoxib on androgen receptor expression and cell proliferation in prostate cancer. **Prostate cancer and prostatic diseases**, 査読有,17(1), 2014,10-7.
215. Ji Y, Schaid DJ, Desta Z, Kubo M, Batzler AJ, Snyder K, Mushiroda T, Kamatani N, Ogburn E, Hall-Flavin D, Flockhart D, Nakamura Y, Mrazek DA, Weinshilboum RM. Citalopram and escitalopram plasma drug and metabolite concentrations: genome-wide associations. **British journal of clinical pharmacology**, 査読有, 78(2), 2014,373-83.
216. Iwamoto S, Tanimoto K, Nishio Y, Putra AC, Fuchita H, Ohe M, Sutani A, Kuraki T, Hiyama K, Murakami I, Eguchi H, Isobe T. Association of EPAS1 gene rs4953354 polymorphism with susceptibility to lung adenocarcinoma in female Japanese non-smokers. **J Thorac Oncol**, 査読有,9(11), 2014,1709-13.
217. Ito T, Kajino K, Abe M, Sato K, Maekawa H, Sakurada M, Orita H, Wada R, Kajiyama Y, Hino O. ERC/mesothelin is expressed in human gastric cancer tissues and cell lines. **Oncol Rep**, 査読有,31(1), 2014,27-33.
218. Imai M, Hino O. Asbestos-related mesothelioma: Prevention, early detection, treatment. **JSM Clinical Oncology and Research**,, 査読有,2(3), 2014,1018.
219. Ide H, Lu Y, Tanaka T, Wakumoto Y, Kitamura K, Muto S, Yamaguchi R, Masumori N, Horie S. Circulating tumor cell count during zoledronic acid treatment in men with metastatic prostate cancer: a pilot study. **Prostate international**, 査読有,2(3), 2014,147-51.
220. Hosoi T, Inoue Y, Nakatsu K, Matsushima N, Kiyose N, Shimamoto A, Tahara H, Ozawa K. TERT attenuated ER stress-induced cell death. **Biochemical and biophysical research communications**, 査読有,447(2), 2014,378-82.
221. Hishida A, Takashima N, Turin TC, Kawai S, Wakai K, Hamajima N, Hosono S, Nishida Y, Suzuki S, Nakahata N, Mikami H, Ohnaka K, Matsui D, Katsuura-Kamano S, Kubo M, Tanaka H, Kita Y. GCK, GCKR polymorphisms and risk of chronic kidney disease in Japanese individuals: data from the J-MICC Study. **Journal of nephrology**, 査読有,27(2), 2014,143-9.
222. Hirokawa T, Shiotani B, Shimada M, Murata K, Johmura Y, Haruta M, Tahara H, Takeyama H, Nakanishi M. CBP-93872 inhibits NBS1-mediated ATR activation, abrogating maintenance of the DNA double-strand break-specific G2 checkpoint. **Cancer research**, 査読有,74(14), 2014,3880-9.
223. Hirohashi T, Igarashi K, Abe M, Maeda M, Hino O. Retrospective analysis of large-scale research screening of construction workers for the early diagnosis of mesothelioma. **Mol Clin Oncol**, 査読有, 2(1), 2014,26-30.
224. Hirashio S, Nakashima A, Doi S, Anno K, Aoki E, Shimamoto A, Yorioka N, Kohno N, Masaki T, Tahara H. Telomeric g-tail length and hospitalization for cardiovascular events in hemodialysis patients. **Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN**, 査読有, 9(12), 2014,2117-22.
225. Hino O. Cancer Philosophy ~Thinking “Cancer Cells” Deeply. **Juntendo Medical Journal**, 査読有, 60, 2014,200-9.
226. Hara M, Nakamura K, Nanri H, Nishida Y, Hishida A, Kawai S, Hamajima N, Kita Y, Suzuki S,

【研究発表】

- Mantjoro EM, [Ohnaka K](#), Uemura H, Matsui D, Oze I, [Mikami H](#), [Kubo M](#), [Tanaka H](#), Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study G. Associations between hOGG1 Ser326Cys polymorphism and increased body mass index and fasting glucose level in the Japanese general population. **J Epidemiol**, 査読有, 24(5), 2014,379-84.
227. Hamatani K, [Eguchi H](#), Koyama K, Mukai M, Nakachi K, Kusunoki Y. A novel RET rearrangement (ACBD5/RET) by pericentric inversion, inv(10)(p12.1;q11.2), in papillary thyroid cancer from an atomic bomb survivor exposed to high-dose radiation. **Oncol Rep**, 査読有,32(5), 2014,1809-14.
228. Goswami S, Yee SW, Stocker S, Mosley JD, [Kubo M](#), Castro R, Mefford JA, Wen C, Liang X, Witte J, Brett C, Maeda S, Simpson MD, Hedderson MM, Davis RL, Roden DM, Giacomini KM, Savic RM. Genetic variants in transcription factors are associated with the pharmacokinetics and pharmacodynamics of metformin. **Clinical pharmacology and therapeutics**, 査読有,96(3), 2014,370-9.
229. Fukamachi K, Iigo M, Hagiwara Y, Shibata K, Futakuchi M, Alexander DB, [Hino O](#), Suzui M, Tsuda H. Rat N-ERC/mesothelin as a marker for in vivo screening of drugs against pancreas cancer. **PLoS One**, 査読有, 9(10), 2014,e111481.
230. Endoh K, [Kuriki K](#), Kasezawa N, Tohyama K, Goda T. Association between Smoking Status and Food and Nutrient Consumption in Japanese: a Large-Scale Cross-Sectional Study. **Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP**, 査読有,16(15), 2014,6527-34.
231. Chhibber A, Mefford J, Stahl EA, Pendergrass SA, Baldwin RM, Owzar K, Li M, Winer EP, Hudis CA, Zembutsu H, [Kubo M](#), Nakamura Y, McLeod HL, Ratain MJ, Shulman LN, Ritchie MD, Plenge RM, Witte JS, Kroetz DL. Polygenic inheritance of paclitaxel-induced sensory peripheral neuropathy driven by axon outgrowth gene sets in CALGB 40101 (Alliance). **The pharmacogenomics journal**, 査読有,14(4), 2014,336-42.
232. Chen P, Takeuchi F, Lee JY, Li H, Wu JY, Liang J, Long J, Tabara Y, Goodarzi MO, Pereira MA, Kim YJ, Go MJ, Stram DO, Vithana E, Khor CC, Liu J, Liao J, Ye X, Wang Y, [Ohnaka K](#), et al. Multiple nonglycemic genomic loci are newly associated with blood level of glycated hemoglobin in East Asians. **Diabetes**, 査読有,63(7), 2014,2551-62.
233. Cai Q, Zhang B, Sung H, Low SK, Kweon SS, Lu W, Shi J, Long J, Wen W, Choi JY, Noh DY, Shen CY, Matsuo K, Teo SH, Kim MK, Khoo US, Iwasaki M, Hartman M, Takahashi A, [Tsugane S](#), et al. Genome-wide association analysis in East Asians identifies breast cancer susceptibility loci at 1q32.1, 5q14.3 and 15q26.1. **Nat Genet**, 査読有,46(8), 2014,886-90.
234. Boonyarit H, Mahasirimongkol S, Chavalvechakul N, Aoki M, Amitani H, Hosono N, Kamatani N, [Kubo M](#), Lertrit P. Development of a SNP set for human identification: A set with high powers of discrimination which yields high genetic information from naturally degraded DNA samples in the Thai population. **Forensic science international. Genetics**, 査読有,11, 2014,166-73.
235. [Arisawa K](#), Uemura H, Yamaguchi M, Nakamoto M, Hiyoshi M, Sawachika F, Katsuura-Kamano S. Associations of dietary patterns with metabolic syndrome and insulin resistance: a cross-sectional study in a Japanese population. **J Med Invest**, 査読有, 61(3-4), 2014,333-44.
236. Ao M, Miyauchi M, Inubushi T, Kitagawa M, Furusho H, Ando T, Ayuningtyas NF, Nagasaki A, Ishihara K, [Tahara H](#), Kozai K, Takata T. Infection with Porphyromonas gingivalis exacerbates endothelial injury in obese mice. **PLoS One**, 査読有,9(10), 2014,e110519.
237. Al Olama AA, Kote-Jarai Z, Berndt SI, Conti DV, Schumacher F, Han Y, Benlloch S, Hazelett DJ, Wang Z, Saunders E, Leongamornlert D, Lindstrom S, Jugurnauth-Little S, Dadaev T, Tymrakiewicz M, Stram DO, Rand K, Wan P, Stram A, [Kubo M](#), et al. A meta-analysis of 87,040 individuals identifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer. **Nat Genet**, 査読有,46(10), 2014,1103-9.
238. [Akaza H](#), Kawahara N, Roh JK, Inoue H, Park EC, Lee KS, Kim S, Hayre J, Naidoo B, Wilkinson T, Fukuda T, Jang WI, Nogimori M. Japanese Cancer Association Meeting UICC International session--what is cost-effectiveness in cancer treatment? **Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP**, 査読有,15(1), 2014,3-10.
239. [Akaza H](#), Kawahara N. Cross-boundary cancer studies at the University of Tokyo: Surviving cancer in Asia: introduction. **Japanese journal of clinical oncology**, 査読有,44 Suppl 1, 2014,i1-2.

【研究発表】

240. Akaza H. Cross-boundary Cancer Studies at the University of Tokyo: View from the world of science and reason. **Japanese journal of clinical oncology**, 査読有,44 Suppl 1, 2014,i3-5.
241. 松井健志, 會澤久仁子, 玉腰暁子. バイオバンクにおける同意撤回の自由と不帰投点 (Point of No Return). **臨床薬理**, 査読有,45(1), 2014,17-23.
242. 尾崎悦子, 栗山長門, 松井大輔, 渡邊功, 稲葉雅章, 今西康康雄, 水野成人, 宮谷史太郎, 山本俊郎, 金村成智, 堀井基行, 渡邊能行. 日本人閉経女性における肥満と骨質に関する検討. **Osteoporosis Japan**, 査読有,22(3), 2014,465-8.
243. Yamaguchi M, Uemura H, Katsuura-Kamano S, Nakamoto M, Hiyoshi M, Takami H, Sawachika F, Juta T, Arisawa K. Relationship of dietary factors and habits with sleep-wake regularity. **Asia Pac J Clin Nutr**, 査読有,22(3), 2013,457-65.
244. Williams S, Chiong E, Lojanapiwat B, Umbas R, Akaza H, Asian Oncology S. Management of prostate cancer in Asia: resource-stratified guidelines from the Asian Oncology Summit 2013. **The lancet oncology**, 査読有, 14(12), 2013,e524-34.
245. Wang ZJ, Ohnaka K, Morita M, Toyomura K, Kono S, Ueki T, Tanaka M, Kakeji Y, Maehara Y, Okamura T, Ikejiri K, Futami K, Maekawa T, Yasunami Y, Takenaka K, Ichimiya H, Terasaka R. Dietary polyphenols and colorectal cancer risk: the Fukuoka colorectal cancer study. **World J Gastroenterol**, 査読有,19(17), 2013,2683-90.
246. Wakai K, Matsuo K, Matsuda F, Yamada R, Takahashi M, Kawaguchi T, Yatabe Y, Ito H, Hosono S, Tajima K, Naito M, Morita E, Yin G, Sakamoto T, Takashima N, Suzuki S, Nakahata N, Mikami H, Ohnaka K, Watanabe Y, et al. Genome-wide association study of genetic factors related to confectionery intake: potential roles of the ADIPOQ gene. **Obesity**, 査読有, 21(11), 2013,2413-9.
247. Uemura H, Katsuura-Kamano S, Yamaguchi M, Nakamoto M, Hiyoshi M, Sawachika F, Arisawa K. A family history of diabetes is not associated with arterial stiffness in non-diabetic Japanese population. **Open J Epidemiol**, 査読有,3, 2013,177-83.
248. Uemura H, Katsuura-Kamano S, Yamaguchi M, Nakamoto M, Hiyoshi M, Arisawa K. Consumption of coffee, not green tea, is inversely associated with arterial stiffness in Japanese men. **European journal of clinical nutrition**, 査読有,67(10), 2013,1109-14.
249. Uemura H, Katsuura-Kamano S, Yamaguchi M, Nakamoto M, Hiyoshi M, Arisawa K. Abundant daily non-sedentary activity is associated with reduced prevalence of metabolic syndrome and insulin resistance. **Journal of endocrinological investigation**, 査読有, 36(11), 2013,1069-75.
250. Turin TC, Kita Y, Rumana N, Nakamura Y, Takashima N, Ichikawa M, Sugihara H, Morita Y, Hirose K, Okayama A, Miura K, Ueshima H. Wake-up stroke: incidence, risk factors and outcome of acute stroke during sleep in a Japanese population. Takashima Stroke Registry 1988-2003. **European neurology**, 査読有,69(6), 2013,354-9.
251. Tsuda M, Okamoto K, Muguruma N, Sannomiya K, Nakagawa T, Miyamoto H, Kitamura S, Goji T, Kimura T, Okahisa T, Izumi K, Takayama T. Suppressive effect of RAS inhibitor manumycin A on aberrant crypt foci formation in the azoxymethane-induced rat colorectal carcinogenesis model. **J Gastroenterol Hepatol**, 査読有,28(10), 2013,1616-23.
252. Tanaka M, Budhathoki S, Hirata A, Morita M, Kono S, Adachi M, Kawate H, Ohnaka K, Takayanagi R. Behavioral and clinical correlates of serum bilirubin concentrations in Japanese men and women. **BMC endocrine disorders**, 査読有,13(1), 2013,39.
253. Suzuki S, Kojima M, Tokudome S, Mori M, Sakauchi F, Wakai K, Fujino Y, Lin Y, Kikuchi S, Tamakoshi K, Tamakoshi A. Obesity/weight gain and breast cancer risk: findings from the Japan collaborative cohort study for the evaluation of cancer risk. **J Epidemiol**, 査読有, 23(2), 2013,139-45.
254. Sumi T, Shirakami Y, Shimizu M, Kochi T, Ohno T, Kubota M, Shiraki M, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H. (-)-Epigallocatechin-3-gallate suppresses hepatic preneoplastic lesions developed in a novel rat model of non-alcoholic steatohepatitis. **SpringerPlus**, 査読有, 2, 2013,690.

【研究発表】

255. [Sugimura H](#). Editorial: an obsession with subtyping gastric cancer. **Gastric Cancer**, 査読有, 16(4), 2013,451-3.
256. Sugimoto S, Yamada H, Takahashi M, Morohoshi Y, Yamaguchi N, Tsunoda Y, Hayashi H, [Sugimura H](#), Komatsu H. Early-onset diffuse gastric cancer associated with a de novo large genomic deletion of CDH1 gene. **Gastric Cancer**, 査読有,2013.
257. Shiotani B, Nguyen HD, Hakansson P, Marechal A, Tse A, [Tahara H](#), Zou L. Two distinct modes of ATR activation orchestrated by Rad17 and Nbs1. **Cell reports**, 査読有,3(5), 2013,1651-62.
258. [Shimizu M](#), Tanaka T, Moriwaki H. Obesity and hepatocellular carcinoma: targeting obesity-related inflammation for chemoprevention of liver carcinogenesis. **Seminars in immunopathology**, 査読有,35(2), 2013,191-202.
259. Shimizu K, Funai K, [Sugimura H](#), Sekihara K, Kawase A, Shiiya N. D2-40-positive lymphatic vessel invasion is not a poor prognostic factor in stage I lung adenocarcinoma. **Pathology international**, 査読有, 63(4), 2013,201-5.
260. Qin XY, Wei F, Tanokura M, Ishibashi N, [Shimizu M](#), Moriwaki H, Kojima S. The effect of acyclic retinoid on the metabolomic profiles of hepatocytes and hepatocellular carcinoma cells. **PLoS One**, 査読有, 8(12), 2013,e82860.
261. Osawa Y, Suetsugu A, Matsushima-Nishiwaki R, Yasuda I, Saibara T, [Moriwaki H](#), Seishima M, Kozawa O. Liver acid sphingomyelinase inhibits growth of metastatic colon cancer. **The Journal of clinical investigation**, 査読有,123(2), 2013,834-43.
262. Osawa Y, Hoshi M, Yasuda I, Saibara T, [Moriwaki H](#), Kozawa O. Tumor necrosis factor-alpha promotes cholestasis-induced liver fibrosis in the mouse through tissue inhibitor of metalloproteinase-1 production in hepatic stellate cells. **PLoS One**, 査読有,8(6), 2013,e65251.
263. Okamoto K, Takaoka T, Muguruma N, [Takayama T](#), Niitsu Y. Endoscopy of Aberrant Crypt Foci: The Expert Approach. **Video Journal and Encyclopedia of GI Endoscopy**, 査読有,1(2), 2013,357-8.
264. Ofude M, Mizokami A, Kumaki M, Izumi K, Konaka H, Kadono Y, Kitagawa Y, Shin M, Zhang J, Keller ET, [Namiki M](#). Repression of cell proliferation and androgen receptor activity in prostate cancer cells by 2'-hydroxyflavanone. **Anticancer research**, 査読有,33(10), 2013,4453-61.
265. Nomura R, Fujii H, Abe M, Sugo H, Ishizaki Y, Kawasaki S, [Hino O](#). Mesothelin expression is a prognostic factor in cholangiocellular carcinoma. **International surgery**, 査読有,98(2), 2013,164-9.
266. Nishida S, Hirohashi Y, Torigoe T, Inoue R, Kitamura H, Tanaka T, Takahashi A, Asanuma H, Masumori N, [Tsukamoto T](#), Sato N. Prostate cancer stem-like cells/cancer-initiating cells have an autocrine system of hepatocyte growth factor. **Cancer science**, 査読有,104(4), 2013,431-6.
267. Nakayama A, Matsuo H, Shimizu T, Ogata H, Takada Y, Nakashima H, Nakamura T, Shimizu S, Chiba T, Sakiyama M, Ushiyama C, Takada T, Inoue K, Kawai S, Hishida A, [Wakai K](#), Hamajima N, Ichida K, Sakurai Y, Kato Y, et al. A common missense variant of monocarboxylate transporter 9 (MCT9/SLC16A9) gene is associated with renal overload gout, but not with all gout susceptibility. **Hum Cell**, 査読有, 26(4), 2013,133-6.
268. Nakamura A, Niimura H, Kuwabara K, [Takezaki T](#), Morita E, [Wakai K](#), Hamajima N, Nishida Y, Turin TC, [Suzuki S](#), [Ohnaka K](#), Uemura H, Ozaki E, Hosono S, [Mikami H](#), [Kubo M](#), [Tanaka H](#). Gene-gene combination effect and interactions among ABCA1, APOA1, SR-B1, and CETP polymorphisms for serum high-density lipoprotein-cholesterol in the Japanese population. **PLoS One**, 査読有, 8(12), 2013,e82046.
269. Nagano J, [Shimizu M](#), Hara T, Shirakami Y, Kochi T, Nakamura N, Ohtaki H, Ito H, Tanaka T, Tsurumi H, Saito K, Seishima M, Moriwaki H. Effects of indoleamine 2,3-dioxygenase deficiency on high-fat diet-induced hepatic inflammation. **PLoS One**, 査読有, 8(9), 2013,e73404.
270. Muguruma N, Miyamoto H, Okahisa T, [Takayama T](#). Endoscopic Molecular Imaging: Status and Future Perspective. **Clinical endoscopy**, 査読有, 46(6), 2013,603-10.

【研究発表】

271. Mori T, Tajima K, Hiramatsu M, Sato T, Kido K, Iwakami S, Sasaki S, Iwase A, Shiomi K, Maeda M, Hino O, Takahashi K. The N-ERC index is a novel monitoring and prognostic marker for advanced malignant pleural mesothelioma. **Journal of thoracic disease**, 査読有,5(2), 2013,145-8.
272. Matsuura S, Shinmura K, Kamo T, Igarashi H, Maruyama K, Tajima M, Ogawa H, Tanahashi M, Niwa H, Funai K, Kohno T, Suda T, Sugimura H. CD74-ROS1 fusion transcripts in resected non-small cell lung carcinoma. **Oncol Rep**, 査読有,30(4), 2013,1675-80.
273. Matsuura S, Kahyo T, Shinmura K, Iwaizumi M, Yamada H, Funai K, Kobayashi J, Tanahashi M, Niwa H, Ogawa H, Takahashi T, Inui N, Suda T, Chida K, Watanabe Y, Sugimura H. SGOL1 variant B induces abnormal mitosis and resistance to taxane in non-small cell lung cancers. **Sci Rep**, 査読有, 3, 2013,3012.
274. Kurabe N, Hayasaka T, Ogawa M, Masaki N, Ide Y, Waki M, Nakamura T, Kurachi K, Kahyo T, Shinmura K, Midorikawa Y, Sugiyama Y, Setou M, Sugimura H. Accumulated phosphatidylcholine (16:0/16:1) in human colorectal cancer; possible involvement of LPCAT4. **Cancer science**, 査読有,104(10), 2013,1295-302.
275. Kurabe N, Hayasaka T, Igarashi H, Mori H, Sekihara K, Tao H, Yamada H, Kahyo T, Onishi I, Tsukui H, Kawase A, Matsuura S, Inoue Y, Shinmura K, Funai K, Setou M, Sugimura H. Visualization of phosphatidylcholine (16:0/16:0) in type II alveolar epithelial cells in the human lung using imaging mass spectrometry. **Pathology international**, 査読有,63(4), 2013,195-200.
276. Kheradmand M, Niimura H, Kuwabara K, Nakahata N, Nakamura A, Ogawa S, Mantjoro EM, Shimatani K, Nerome Y, Owaki T, Kusano K, Takezaki T. Association of inflammatory gene polymorphisms and conventional risk factors with arterial stiffness by age. **J Epidemiol**, 査読有, 23(6), 2013,457-65.
277. Kelly TN, Takeuchi F, Tabara Y, Edwards TL, Kim YJ, Chen P, Li H, Wu Y, Yang CF, Zhang Y, Gu D, Katsuya T, Ohkubo T, Gao YT, Go MJ, Teo YY, Lu L, Lee NR, Chang LC, Kita, Y, et al. Genome-wide association study meta-analysis reveals transethnic replication of mean arterial and pulse pressure loci. **Hypertension**, 査読有,62(5), 2013,853-9.
278. Kahyo T, Tao H, Shinmura K, Yamada H, Mori H, Funai K, Kurabe N, Suzuki M, Tanahashi M, Niwa H, Ogawa H, Tanioka F, Yin G, Morita M, Matsuo K, Kono S, Sugimura H. Identification and association study with lung cancer for novel insertion polymorphisms of human endogenous retrovirus. **Carcinogenesis**, 査読有, 34(11), 2013,2531-8.
279. Kahyo T, Sugimura H. Establishment and characterization of a mutagenized cell line exhibiting the 'cell-in-cell' phenotype at a high frequency. **Genes to cells : devoted to molecular & cellular mechanisms**, 査読有, 18(11), 2013,1042-52.
280. Hishida A, Wakai K, Naito M, Tamura T, Kawai S, Hamajima N, Oze I, Imaizumi T, Turin TC, Suzuki S, Kheradmand M, Mikami H, Ohnaka K, Watanabe Y, Arisawa K, Kubo M, Tanaka H. Polymorphisms in PPAR Genes (PPAR α , PPAR γ , and PPAR γ C1A) and the Risk of Chronic Kidney Disease in Japanese: Cross-Sectional Data from the J-MICC Study. **PPAR research**, 査読有,2013, 2013,980471.
281. Hishida A, Okada R, Naito M, Morita E, Wakai K, Hamajima N, Hosono S, Nanri H, Turin TC, Suzuki S, Kuwabara K, Mikami H, Budhathoki S, Watanabe I, Arisawa K, Kubo M, Tanaka H. Polymorphisms in genes encoding antioxidant enzymes (SOD2, CAT, GPx, TXNRD, SEPP1, SEP15 and SELS) and risk of chronic kidney disease in Japanese - cross-sectional data from the J-MICC study. **Journal of clinical biochemistry and nutrition**, 査読有,53(1), 2013,15-20.
282. Hishida A, Okada R, Guang Y, Naito M, Wakai K, Hosono S, Nakamura K, Turin TC, Suzuki S, Niimura H, Mikami H, Otonari J, Kuriyama N, Katsura S, Kubo M, Tanaka H, Hamajima N. MTHFR, MTR and MTRR polymorphisms and risk of chronic kidney disease in Japanese: cross-sectional data from the J-MICC Study. **Int Urol Nephrol**, 査読有, 45(6), 2013,1613-20.
283. Hiramatsu T, Tajima O, Uezono K, Tabata S, Abe H, Ohnaka K, Kono S. Coffee consumption, serum gamma-glutamyltransferase, and glucose tolerance status in middle-aged Japanese men. **Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC**, 査読有,51(6), 2013,1233-9.

【研究発表】

284. Hamachi T, Tajima O, Uezono K, Tabata S, Abe H, Ohnaka K, Kono S. CYP1A1, GSTM1, GSTT1 and NQO1 polymorphisms and colorectal adenomas in Japanese men. **World J Gastroenterol**, 査読有,19(25), 2013,4023-30.
285. Akaza H, Kawahara N, Masui T, Takeyama K, Nogimori M, Roh JK. Union for International Cancer Control International Session: healthcare economics: the significance of the UN Summit non-communicable diseases political declaration in Asia. **Cancer science**, 査読有,104(6), 2013,773-8.
286. Akaza H. Challenges and outlook for the UICC-Asian Regional Office. **Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP**, 査読有, 14(8), 2013,4935-7.

【学会発表】

1. 中川弘子、伊藤秀美、細野覚代、尾瀬功、松尾恵太郎、田中英夫. Coffee and the risk of colorectal : a pooled analysis from two case-control studies in Japan (ポスター) . 第 26 回日本疫学会学術総会, 2016/1/22, 米子コンベンションセンター, 鳥取県米子市.
2. Oze I, Nakagawa H, Shimada S, Akiyama Y, Yatabe Y, Ito H, Tanaka H, Matsuo K, Yuasa Y. . Comparison of circulating miRNA levels between gastric cancer patients and non-cancer controls (ポスター) . The 34th Sapporo International Cancer Symposium. 2015/06/26, ロイトン札幌, 北海道札幌市.
3. 細野覚代、伊藤秀美、尾瀬功、松尾恵太郎、田中英夫. 多因子疾患としての乳がん個別予防実用化への試み～正しい保健行動につなげるために研究者は何を伝えるべきか～ (シンポジウム) .がん予防学術大会 2015 さいたま, 2015/6/5, ラフレさいたま, 埼玉県さいたま市.
4. 渡邊美貴、伊藤秀美、細野覚代、尾瀬功、松尾恵太郎、田中英夫. Trends in prevalence of Helicobacter pylori infection by serology by birth year in a Japanese population (口演) . 第 25 回日本疫学会学術総会, 2015/1/23, ウィンク愛知, 愛知県名古屋市.
5. 伊藤秀美、尾瀬功、細野覚代、渡邊美貴、田中英夫、松尾恵太郎. 飲酒、喫煙、ALDH2、ADH1B 遺伝子多型による食道がんリスク予測 (口演) . 第 73 回日本癌学会学術総会, 2014/9/25, パシフィコ横浜, 神奈川県横浜市.
6. 細野覚代、松尾恵太郎、伊藤秀美、尾瀬功、渡邊美貴、田島和雄、田中英夫、J-MICC Study Group. エストロゲン代謝関連遺伝子多型と閉経女性性ホルモン濃度との関連 : 日本多施設コーホート研究 (J-MICC study) 横断研究 (口演) . 第 24 回日本疫学会学術総会, 2014/1/25, 日立システムズホール仙台, 宮城県仙台市.
7. Nakagawa H, Tamura T, Mitsuda Y, Goto Y, Kamiya Y, Kondo T, Tanaka H, Wakai K, Hamajima N. The association between serum ferritin levels and atrophic gastritis among Japanese adults. International Association of Cancer Registries in Ottawa, Canada. Jun. 26, 2014. Ottawa.
8. Ito H, Oze I, Hosono S, Watanabe M, Tanaka H, Matsuo K. Cumulative risks of gastric cancer by PSCA polymorphism, Helicobacter Pylori infection and smoking history in Japan. American Association for Cancer Research ANNUAL MEETING 2014. Apr. 07, 2013. SsanFransisco.
9. Fukumoto K, Ito H, Park C, Tanaka H, Matsuo K, Tajima K, Takezaki T. Cigarette smoke inhalation and lung cancer risk: Case-control study in Japan. 12th Annual AACR International Conference on Frontiers in Cancer Prevention Research. Oct. 02, 2013. Washington.
10. 尾瀬功、松尾恵太郎、細野覚代、伊藤秀美、渡邊美貴、田島和雄、田中英夫. 葉酸摂取・MTHFR 遺伝子多型と胃がんリスク (口演) . 第 71 回日本癌学会学術総会, 2012.09.19, ホテルロイトン札幌, 北海道札幌市.
11. 渡邊美貴、松尾恵太郎、細野覚代、伊藤秀美、加藤久登、田中英夫. 検査結果の通知による研究参加率・血液提供率への影響についての検討 (ポスター) . がん予防大会 2011 京都, 2011.06.20, 京都府立医科大学図書館ホール, 京都市上京区.
12. Hosono S, Matsuo K, Ito H, Hirose K, Watanabe M, Nakanishi T, Tajima K, Tanaka H. Polymorphisms in DNA repair genes are associated with endometrial cancer risk among Japanese women (ポスター) . 102nd Annual Meeting of the American Association for Cancer Research. Apr. 06, 2011. Orland.

【研究発表】

13. 川北大介、松尾恵太郎、中尾心人、尾瀬功、渡邊美貴、細野覚代、伊藤秀美、長谷川泰久、田島和雄、田中英夫. 葉酸摂取量、Methylenetetrahydrofolate (MTHFR) polymorphism Thymidrate synthase (TYMS) polymorphism の頭頸部癌患者における予後への影響（口演）. 第 21 回日本疫学会学術総会, 2011.01.21, 北海道立道民活動センター, 北海道札幌市.
14. 朴智栄、嶽崎俊郎、伊藤秀美、中村昭彦、松尾恵太郎、田中英夫、小川浩、田島和雄、青木國雄. フィルターのないたばこからあるたばこへの移行は肺がんのリスクを減らすのに貢献するか？（ポスター）. 第 69 回日本癌学会学術総会, 2010.09.23, 大阪国際会議場、リーガロイヤルホテル大阪, 大阪府大阪市.

【研究発表】

がん疫学・予防支援活動 HTLV-I 分野

【雑誌論文】

1. Kinpara, S., Ito, S., Takahata, T., Saitoh, Y., Hasegawa, A., Kijiyama, M., Utsunomiya, A., Masuda, M., Miyazaki, Y., Matsuoka, M., Nakamura, M., Yamaoka, S., Masuda, T. and Kannagi, M. Involvement of double-stranded RNA-dependent protein kinase and antisense viral RNA in the constitutive NFkappaB activation in adult T-cell leukemia/lymphoma cells. **Leukemia**, 査読有 29: 1425-1429, 2015. doi: 10.1038/leu.2015.1
2. Suehiro, Y., Hasegawa, A., Iino, T., Sasada, A., Watanabe, N., Matsuoka, M., Takamori, A., Tanosaki, R., Utsunomiya, A., Choi, I., Fukuda, T., Miura, O., Takaishi, S., Teshima, T., Akashi, K., Kannagi, M. (Corresponding), Uike, N. & Okamura, J. Clinical outcomes of a novel therapeutic vaccine with Tax peptide-pulsed dendritic cells for adult T cell leukaemia/lymphoma in a pilot study. **British Journal of Haematology**, 査読有 169: 356-367, 2015. doi: 10.1111/bjh.13302
3. N. Araya, T. Sato, H. Ando, U. Tomaru, M. Yoshida, A. Coler-Reilly, N. Yagishita, J. Yamauchi, A. Hasegawa, M. Kannagi, Y. Hasegawa, K. Takahashi, Y. Kunitomo, Y. Tanaka, T. Nakajima, K. Nishioka, A. Utsunomiya, S. Jacobson, Y. Yamano. HTLV-1 induces a Th1-like state in CD4+CCR4+ T cells. **J Clin Invest**, 査読有 124: 3431-3442, 2014.
4. Y. Tanaka, Y. Takahashi, R. Tanaka, A. Kodama, H. Fujii, A. Hasegawa, M. Kannagi, A. A. Ansari, M. Saito. Elimination of Human T Cell Leukemia Virus Type-1-Infected Cells by Neutralizing and Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity-Inducing Antibodies Against Human T Cell Leukemia Virus Type-1 Envelope gp46. **AIDS Res Hum Retroviruses**, 査読有 30, 542-552, 2014.
5. Kinpara S, Kijiyama M, Takamori A, Hasegawa A, Sasada A, Masuda T, Tanaka Y, Utsunomiya A, Kannagi, M. Interferon-alpha (IFN-alpha) suppresses HTLV-1 gene expression and cell cycling, while IFN-alpha combined with zidovudine induces p53 signaling and apoptosis in HTLV-1-infected cells. **Retrovirology**, 査読有 2013, 10:52.
6. Tamai Y, Hasegawa A, Takamori A, Sasada A, Tanosaki R, Choi I, Utsunomiya A, Maeda Y, Yamano Y, Eto T, Koh KR, Nakamae H, Suehiro Y, Kato K, Takemoto S, Okamura J, Uike N, and Kannagi, M. Potential Contribution of a Novel Tax Epitope-Specific CD4+ T Cells to Graft-versus-Tax Effect in Adult T Cell Leukemia Patients after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **Journal of Immunology**, 査読有 2013, 190:4382-4392.
7. Kannagi, M., Hasegawa A, Takamori A, Kinpara S, Utsunomiya A: The roles of acquired and innate immunity in human T-cell leukemia virus type 1-mediated diseases. **Frontiers in Microbiology**, 査読有 2012, 3:323.
8. Takamori A, Hasegawa A, Utsunomiya A, Maeda Y, Yamano Y, Masuda M, Shimizu Y, Tamai Y, Sasada A, Zeng N, Choi I, Uike N, Okamura J, Watanabe T, Masuda T, and Kannagi, M. Functional impairment of Tax-specific but not cytomegalovirus-specific CD8+ T lymphocytes in a minor population of asymptomatic human T-cell leukemia virus type 1-carriers. **Retrovirology**, 査読有 2011, 8:100.
9. Kannagi, M., Hasegawa A, Kinpara S, Shimizu Y, Takamori A, Utsunomiya A: Double control systems for human T-cell leukemia virus type 1 by innate and acquired immunity. **Cancer Science**, 査読有 2011, 102:670-676.
10. Yamamoto K, Utsunomiya A, Tobinai K, Tsukasaki K, Uike N, Uozumi K, Yamaguchi K, Yamada Y, Hanada S, Tamura K, Nakamura S, Inagaki H, Ohshima K, Kiyoi H, Ishida T, Matsushima K, Akinaga S, Ogura M, Tomonaga M, Ueda R. Phase I Study of KW-0761, a Defucosylated Humanized Anti-CCR4 Antibody, in Relapsed Patients with Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma and Peripheral T-Cell Lymphoma. **J Clin Oncol**. 査読有2010;28:1591-8.
11. Ishii T, Ishida T, Utsunomiya A, Inagaki A, Yano H, Komatsu H, Iida S, Imada K, Uchiyama T, Akinaga S, Shitara K, Ueda R. Defucosylated humanized anti-CCR4 monoclonal antibody KW-0761 as a novel immunotherapeutic agent for adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL). **Clin Cancer Res**. 査読有 2010;16:1520-1531. (corresponding author)
12. Ishida T, Ueda R. Immunopathogenesis of lymphoma: Focus on CCR4. **Cancer Sci**. 査読有2011;102:44-

【研究発表】

50. (corresponding author)

13. Ishida T, Ueda R. Antibody therapy for Adult T-cell leukemia-lymphoma. **Int J Hematol**, 査読有 2011;94(5):443-452. (*corresponding author*)
14. *Nishikawa H, *Maeda Y, *Ishida T, Gnjatich S, Sato E, Mori F, Sugiyama D, Ito A, Fukumori Y, Utsunomiya A, Inagaki H, Old LJ, Ueda R, Sakaguchi S. Cancer/testis antigens are novel targets of immunotherapy for adult T-cell leukemia/lymphoma. **Blood**. 査読有 2012;119:3097-104. (**equally contributed*)
15. Ishida T, Hishizawa M, Kato K, Tanosaki R, Fukuda T, Taniguchi S, Eto T, Takatsuka Y, Miyazaki Y, Moriuchi Y, Hidaka M, Akashi K, Uike N, Sakamaki H, Morishima Y, Kato K, Suzuki R, Nishiyama T, Utsunomiya A. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia-lymphoma with special emphasis on preconditioning regimen: a nationwide retrospective study. **Blood**. 査読有 2012 Aug 23;120(8):1734-41. (*corresponding author*)
16. Ishida T, Joh T, Uike N, Yamamoto K, Utsunomiya A, Yoshida S, Saburi Y, Miyamoto T, Takemoto S, Suzushima H, Tsukasaki K, Nosaka K, Fujiwara H, Ishitsuka K, Inagaki H, Ogura M, Akinaga S, Tomonaga M, Tobinai K, Ueda R. Defucosylated Anti-CCR4 Monoclonal Antibody (KW-0761) for Relapsed Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma: A Multicenter Phase II Study. **J Clin Oncol**, 査読有 2012; 30:837-42. (*corresponding author*)
17. Suzuki S, Masaki A, Ishida T, Ito A, Mori F, Sato F, Narita T, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Fukumori Y, Nishikawa H, Tanaka Y, Niimi A, Inagaki H, Iida S, Ueda R. Tax is a potential molecular target for immunotherapy of adult T-cell leukemia/lymphoma. **Cancer Sci**. 査読有 2012;103:1764-73. (*corresponding author*)
18. Masaki A, Ishida T, Suzuki S, Ito A, Mori F, Sato F, Narita T, Yamada T, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Tanaka Y, Niimi A, Inagaki H, Iida S, Ueda R. Autologous Tax-specific CTL therapy in a primary ATL cell-bearing NOD/Shi-*scid*, IL-2R γ ^{null} mouse model. **J Immunol**. 査読有 2013;191(1):135-44.. (*corresponding author*)
19. Ishida T, Hishizawa M, Kato K, Tanosaki R, Fukuda T, Takatsuka Y, Eto T, Miyazaki Y, Hidaka M, Uike N, Miyamoto T, Tsudo M, Sakamaki H, Morishima Y, Suzuki R, Utsunomiya A, et al. Impact of GVHD on allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T-cell leukemia-lymphoma focusing on preconditioning regimens: nationwide retrospective study **Biology of Blood and Marrow Transplantation**. **Biol Blood Marrow Transplant**. . 査読有2013;19:1731-9. (*corresponding author*)
20. Ishida T, Ito A, Sato F, Kusumoto S, Iida S, Inagaki H, Morita A, Akinaga S, Ueda R. Stevens-Johnson Syndrome associated with mogamulizumab treatment of Adult T-cell leukemia/lymphoma. **Cancer Sci**. 査読有 2013; 104:647-50. (*corresponding author*)
21. Nakano N, Kusumoto S, Tanaka Y, Ishida T, Takeuchi S, Takatsuka Y, Akinaga S, Mizokami M, Ueda R, Utsunomiya A. Reactivation of hepatitis B virus in a patient with adult T-cell leukemia-lymphoma receiving the anti-CC chemokine receptor 4 antibody mogamulizumab. **Hepatol Res**. 査読有 2014 Mar;44(3):354-7.
22. Mori F, Ishida T, Ito A, Sato F, Masaki A, Narita T, Suzuki S, Yamada T, Takino H, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Hishizawa M, Imada K, Takaori-Kondo A, Niimi A, Ueda R, Inagaki H, Iida S. Antitumor effects of bevacizumab in a microenvironment-dependent human adult T-cell leukemia/lymphoma mouse model. **Eur J Haematol**. 査読有 2014 Mar;92(3):219-28. (*corresponding author*)
23. Ishitsuka K, Utsunomiya A, Katsuya H, Takeuchi S, Takatsuka Y, Hidaka M, Sakai T, Yoshimitsu M, Ishida T, Tamura K. A phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma. **Cancer Sci**. 査読有2015 Sep;106(9):1219-23.
24. Ifuku H, Kusumoto S, Tanaka Y, Totani H, Ishida T, Okada M, Murakami S, Mizokami M, Ueda R, Iida S, Fatal reactivation of hepatitis B virus infection in a patient with adult T-cell leukemia-lymphoma receiving the anti-CC chemokine receptor 4 antibody mogamulizumab. **Hepatol Res**. 査読有 2015;101(4):398-404.

【研究発表】

25. Ogura M*, Ishida T*, Hatake K, Taniwaki M, Ando K, Tobinai K, Fujimoto K, Yamamoto K, Miyamoto T, Uike N, Tanimoto M, Tsukasaki K, Ishizawa K, Suzumiya J, Inagaki H, Tamura K, Akinaga S, Tomonaga M, Ueda R. Multicenter phase II study of mogamulizumab (KW-0761), a defucosylated anti-CCR4 antibody, in patients with relapsed peripheral T-cell lymphoma and cutaneous T-cell lymphoma. **J Clin Oncol**. 査読有 2014 Apr 10;32(11):1157-63. (**equally contributed*)
26. Narita T, Ishida T, Masaki A, Suzuki S, Ito A, Mori F, Yamada T, Masaki Ri, Kusumoto S, Komatsu H, Miyazaki Y, Takatsuka Y, Utsunomiya A, Niimi A, Iida S, Ueda R. HTLV-1 bZIP factor specific CD4 T cell responses in ATL patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **J Immunol**. 査読有 2014 Feb 1;192:940-7. (*corresponding author*)
27. Masaki A, Ishida T, Maeda Y, Suzuki S, Ito A, Takino H, Ogura H, Totani H, Yoshida T, Kinoshita S, Narita T, Ri M, Kusumoto S, Inagaki A, Komatsu H, Niimi A, Ueda R, Utsunomiya A, Inagaki H, Iida S. Prognostic Significance of Tryptophan Catabolism in Adult T-cell Leukemia/Lymphoma. **Clin Cancer Res**. 査読有 2015;21:2830-9. (*corresponding author*).
28. Kurose K, Ohue Y, Wada H, Iida S, Ishida T, Kojima T, Doi T, Suzuki S, Isobe M, Funakoshi T, Kakimi K, Nishikawa H, Udono H, Oka M, Ueda R, Nakayama E. Phase Ia study of FoxP3+ CD4 Treg depletion by infusion of a humanized anti-CCR4 antibody, KW-0761, in cancer patients. **Clin Cancer Res**. 査読有 2015 Oct 1;21(19):4327-36.
29. Ishida T, Jo T, Takemoto S, Suzushima H, Uozumi K, Yamamoto K, Uike N, Saburi Y, Nosaka K, Utsunomiya A, Tobinai K, Fujiwara H, Ishitsuka K, Yoshida S, Taira N, Moriuchi Y, Imada K, Miyamoto T, Akinaga S, Tomonaga M, Ueda R. Dose-intensified chemotherapy alone or in combination with mogamulizumab in newly diagnosed aggressive ATL: a randomized phase II study. **Br J Haematol**. 査読有 2015;169:672-82. (*corresponding author*).
30. Mizuguchi M, Sasaki Y, Hara T, Higuchi M, Tanaka Y, Funato N, Tanaka N, Fujii M, Nakamura M. Induction of Cell Death in Growing Human T-Cells and Cell Survival in Resting Cells in Response to the Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Tax. **PLoS One**. 査読有 2016 Feb 1;11(2):e0148217. doi: 10.1371/journal.pone.0148217.
31. Fujii H, Shimizu M, Miyagi T, Kunihiro M, Tanaka R, Takahashi Y, Tanaka Y. A Potential of an Anti-HTLV-I gp46 Neutralizing Monoclonal Antibody (LAT-27) for Passive Immunization against Both Horizontal and Mother-to-Child Vertical Infection with Human T Cell Leukemia Virus Type-I. **Viruses**. 査読有 2016 Feb 3;8(2). pii:E41.
32. Mizuguchi M, Sasaki Y, Hara T, Higuchi M, Tanaka Y, Funato N, Tanaka N, Fujii M, Nakamura M. Induction of Cell Death in Growing Human T-Cells and Cell Survival in Resting Cells in Response to the Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Tax. **PLoS One**. 査読有 2016 Feb 1;11(2):e0148217.
33. Motai Y, Takahashi M, Takachi T, Higuchi M, Hara T, Mizuguchi M, Aoyagi Y, Terai S, Tanaka Y, Fujii M. Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) Tax1 oncoprotein but not HTLV-2 Tax2 induces the expression of OX40 ligand by interacting with p52/p100 and RelB. **Virus Genes**. 査読有 2016 Feb;52(1):4-13.
34. Tanaka Y, Mizuguchi M, Takahashi Y, Fujii H, Tanaka R, Fukushima T, Tomoyose T, Ansari AA, Nakamura M. Human T-cell leukemia virus type-I Tax induces the expression of CD83 on T cells. **Retrovirology**. 査読有 2015 Jul 1;12:56.
35. Matsuura E, Kubota R, Tanaka Y, Takashima H, Izumo S. Visualization of HTLV-1-specific cytotoxic T lymphocytes in the spinal cords of patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **J Neuropathol Exp Neurol**. 査読有 2015 Jan;74(1):2-14.
36. Maeda Y, Terasawa H, Tanaka Y, Mitsuura C, Nakashima K, Yusa K, Harada S. Separate cellular localizations of human T-lymphotropic virus 1 (HTLV-1) Env and glucose transporter type 1 (GLUT1) are required for HTLV-1 Env-mediated fusion and infection. **J Virol**. 査読有 2015 Jan;89(1):502-11.
37. Higuchi M, Takahashi M, Tanaka Y, Fujii M. Downregulation of proapoptotic Bim augments IL-2-independent T-cell transformation by human T-cell leukemia virus type-1 Tax. **Cancer Med**. 査読有 2014 Dec;3(6):1605-14.

【研究発表】

38. Saito M, Tanaka R, Fujii H, Kodama A, Takahashi Y, Matsuzaki T, Takashima H, Tanaka Y. The neutralizing function of the anti-HTLV-1 antibody is essential in preventing in vivo transmission of HTLV-1 to human T cells in NOD-SCID/gcnull(NOG) mice. **Retrovirology**. 査読有 2014 Aug 28;11:74.
39. Tanaka Y, Takahashi Y, Tanaka R, Kodama A, Fujii H, Hasegawa A, Kannagi M, Ansari AA, Saito M. Elimination of human T cell leukemia virus type-1-infected cells by neutralizing and antibody-dependent cellular cytotoxicity-inducing antibodies against human t cell leukemia virus type-1 envelope gp46. **AIDS Res Hum Retroviruses**. 査読有 2014 Jun;30(6):542-52.
40. Kasahara D, Takara A, Takahashi Y, Kodama A, Tanaka R, Ansari AA, Tanaka Y. Natural OX40L expressed on human T cell leukemia virus type-I-immortalized T cell lines interferes with infection of activated peripheral blood mononuclear cells by CCR5-utilizing human immunodeficiency virus. **Virology**. 査読有 2013 Nov 18;10:338.
41. Ikebe E, Kawaguchi A, Tezuka K, Taguchi S, Hirose S, Matsumoto T, Mitsui T, Senba K, Nishizono A, Hori M, Hasegawa H, Yamada Y, Ueno T, Tanaka Y, Sawa H, Hall W, Minami Y, Jeang KT, Ogata M, Morishita K, Hasegawa H, Fujisawa J, Iha H. Oral administration of an HSP90 inhibitor, 17-DMAG, intervenes tumor-cell infiltration into multiple organs and improves survival period for ATL model mice. **Blood Cancer J**. 査読有 2013 Aug 16;3:e132.
42. Mizukoshi T, Komori H, Mizuguchi M, Abdelaziz H, Hara T, Higuchi M, Tanaka Y, Ohara Y, Funato N, Fujii M, Nakamura M. Failure in activation of the canonical NF- κ B pathway by human T-cell leukemia virus type 1 Tax in non-hematopoietic cell lines. **Virology**. 査読有 2013 Sep 1;443(2):226-35.
43. Takahashi M, Higuchi M, Makokha GN, Matsuki H, Yoshita M, Tanaka Y, Fujii M. HTLV-1 Tax oncoprotein stimulates ROS production and apoptosis in T cells by interacting with USP10. **Blood**. 査読有 2013 Aug 1;122(5):715-25.
44. Saito M, Tanaka R, Arishima S, Matsuzaki T, Ishihara S, Tokashiki T, Ohya Y, Takashima H, Umehara F, Izumo S, Tanaka Y. Increased expression of OX40 is associated with progressive disease in patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **Retrovirology**. 査読有 2013 May 7;10:51.
45. Imai M, Higuchi M, Kawamura H, Yoshita M, Takahashi M, Oie M, Matsuki H, Tanaka Y, Aoyagi Y, Fujii M. Human T cell leukemia virus type 2 (HTLV-2) Tax2 has a dominant activity over HTLV-1 Tax1 to immortalize human CD4+ T cells. **Virus Genes**. 査読有 2013 Feb;46(1):39-46.
46. Hasui K, Wang J, Tanaka Y, Izumo S, Eizuru Y, Matsuyama T. Development of ultra-super sensitive immunohistochemistry and its application to the etiological study of adult T-cell leukemia/lymphoma. **Acta Histochem Cytochem**. 査読有 2012 Apr 26;45(2):83-106. doi: 10.1267/ahc.11034.
47. Shibata Y, Tanaka Y, Gohda J, Inoue J. Activation of the I κ B kinase complex by HTLV-1 Tax requires cytosolic factors involved in Tax-induced polyubiquitination. **J Biochem**. 査読有 2011 Dec;150(6):679-86. doi: 10.1093/jb/mvr106.
48. Abdelbary NH, Abdullah HM, Matsuzaki T, Hayashi D, Tanaka Y, Takashima H, Izumo S, Kubota R. Reduced Tim-3 expression on human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) Tax-specific cytotoxic T lymphocytes in HTLV-I infection. **J Infect Dis**. 査読有 2011 Apr 1;203(7):948-59.
49. Hieshima K, Nagakubo D, Shigeta A, Tanaka Y, Hoshino H, Tsukasaki K, Yamada Y, Yoshie O. c-Maf suppresses human T-cell leukemia virus type 1 Tax by competing for CREB-binding protein. **Cancer Sci**. 査読有 2011 Apr;102(4):890-4.
50. Saitoh Y, Hamano A, Mochida K, Kakeya A, Uno M, Ichikawa H, Tsuruyama E, Tokunaga F, Utsunomiya A, Watanabe T, Yamaoka S. A20 targets caspase-8 and FADD to protect HTLV-I infected cells. **Leukemia**, 査読有り, 30, 2016, 716-727,
51. Kinpara S, Ito S, Takahata T, Saitoh Y, Hasegawa A, Kijiyama M, Utsunomiya A, Masuda M, Miyazaki Y, Matsuoka M, Nakamura M, Yamaoka S, Masuda T, Kannagi M. Involvement of double-stranded RNA-dependent protein kinase and antisense viral RNA in the constitutive NF κ B activation in adult T-cell leukemia/lymphoma cells. **Leukemia**, 査読有り, 29, 2015, 1425-1444.

【研究発表】

52. Uno M, Saitoh Y, Mochida K, Tsuruyama E, Kiyono T, Imoto I, Inazawa J, Yuasa Y, Kubota T, Yamaoka S. NF- κ B Inducing Kinase, a Central Signaling Component of the Non-Canonical Pathway of NF- κ B, Contributes to Ovarian Cancer Progression. **PLoS One**, 査読有り, 2014, 9(2):e88347.
53. Uota S, Zahidunnabi Dewan M, Saitoh Y, Muto S, Itai A, Utsunomiya A, Watanabe T, Yamamoto N, Yamaoka S. An I κ B kinase 2 inhibitor IMD-0354 suppresses the survival of adult T-cell leukemia cells. **Cancer Sci**. 査読有り, 2012, 103, 100-106.
54. Refaat A, Zhou Y, Suzuki S, Takasaki I, Koizumi K, Yamaoka S, Tabuchi Y, Saiki I, Sakurai H. Distinct Roles of Transforming Growth Factor- β -activated Kinase 1 (TAK1)-c-Rel and Interferon Regulatory Factor 4 (IRF4) Pathways in Human T Cell Lymphotropic Virus 1-transformed T helper 17 Cells Producing Interleukin-9. **J Biol Chem**. 査読有り, 2011 286, 21092-21099.
55. Zhang J, Yamada O, Kida S, Matsushita Y, Yamaoka S, Chagan-Yasutan H, Hattori T. Identification of CD44 as a downstream target of noncanonical NF- κ B pathway activated by human T-cell leukemia virus type 1-encoded Tax protein. **Virology**. 査読有り, 2011, 413(2):244-52.
56. Mitagami Y, Yasunaga JI, Kinoshita H, Ohshima K, and Matsuoka M. Interferon-g promotes inflammation and development of T-cell lymphoma in HTLV-1 bZIP factor transgenic mice. **PLoS Pathog**, 査読有 11: e1005120, 2015.
57. Sugata K, Yasunaga JI, Mitobe Y, Miura M, Miyazato P, Kohara M and Matsuoka M. Protective effect of cytotoxic T lymphocytes targeting HTLV-1 bZIP factor. **Blood**, 査読有 126: 1095-1105, 2015.
58. Ma G, Yasunaga J-I, Akari H, and Matsuoka M. TCF1 and LEF1 act as T-cell intrinsic HTLV-1 antagonists by targeting Tax. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 査読有 112: 2216-2221, 2015.
59. Kataoka K, Watanabe T, Matsuoka M, et al. Integrated molecular analysis of adult T-cell leukemia/lymphoma. **Nat Genet**, 査読有 47: 1304-1315, 2015.
60. Suehiro Y, Hasegawa A, Iino T, Sasada A, Watanabe N, Matsuoka M, Takamori A, Tanosaki R, Utsunomiya A, Choi I, Fukuda T, Miura O, Takaishi S, Teshima T, Akashi K, Kannagi M, Uike N, Okamura J. Clinical outcomes of a novel therapeutic vaccine with Tax peptide-pulsed dendritic cells for adult T-cell leukemia/lymphoma in a pilot study. **Br J Haematol** 査読有 169: 356-367, 2015.
61. Niederer HA, Laydon DJ, Melamed A, Elemans M, Asquith B, Matsuoka M, Bangham CR. HTLV-1 proviral integration sites differ between asymptomatic carriers and patients with HAM/TSP. **Virology J**. 査読有 11: 172, 2014.
62. Lavorgna A, Matsuoka M, Harhaj EW. A critical role for IL-17RB signaling in HTLV-1 Tax-induced NF- κ B activation and T-cell transformation. **PLoS Pathog**, 査読有 10: e1004418, 2014.
63. Cook LB, Melamed A, Niederer H, Valganon M, Laydon D, Foroni L, Taylor GP, Matsuoka M, Bangham CR. The role of HTLV-1 clonality, proviral structure and genomic integration site in adult T cell leukemia/lymphoma. **Blood**, 査読有 123: 3925-3931, 2014.
64. Azuma Y, Kükenshöner T, Ma G, Yasunaga JI, Imanishi M, Arndt KM, Matsuoka M, and Futaki S. Controlling leucine-zipper partner recognition in cells through modifications of a-g interactions. **Chem. Commun**. 査読有 50: 6364-6367, 2014.
65. Tanaka-Nakanishi A, Yasunaga J-I, Takai K and Matsuoka M. HTLV-1 bZIP factor suppresses apoptosis by attenuating the function of FoxO3a and altering its localization. **Cancer Res**, 査読有 74:188-200, 2014.
66. Zhao T, Coutts A, Xu L, Yu J, Ohshima K, Matsuoka M. HTLV-1 bZIP factor supports proliferation of adult T cell leukemia cells through suppression of C/EBP α signaling. **Retrovirology**, 査読有 10: 159, 2013.
67. Miura M, Yasunaga J-I, Tanabe J, Sugata K, Zhao T, Ma G, Miyazato P, Ohshima K, Kaneko A, Watanabe A, Saito A, Akari H and Matsuoka M. Characterization of simian T-cell leukemia virus type 1 in naturally infected Japanese macaques as a model of HTLV-1 infection. **Retrovirology**, 査読有 10: 118, 2013.

【研究発表】

68. Yamamoto-Taguchi N, Satou Y, Miyazato P, Ohshima K, Nakagawa M, Katagiri K, Kinashi T, and Matsuoka M. HTLV-1 bZIP factor induces inflammation through labile Foxp3 expression. **PLoS Pathog**, 査読有 9: e1003630, 2013.
69. Ma G, Yasunaga J-I, Fan J, Yanagawa S-I, Matsuoka M. HTLV-1 bZIP factor dysregulates the Wnt pathways to support proliferation and migration of adult T-cell leukemia cells. **Oncogene** 査読有 32: 4222-4230, 2013.
70. Satou Y, Utsunomiya A, Tanabe J, Nakagawa M, Nosaka K, Matsuoka M. HTLV-1 modulates the frequency and phenotype of FoxP3⁺CD4⁺ T cells in HTLV-1 infected individuals. **Retrovirology**, 査読有 9: 46, 2012.
71. Sugata K, Satou Y, Yasunaga JI, Hara H, Ohshima K, Utsunomiya A, Mitsuyama M, Matsuoka M. HTLV-1 bZIP factor impairs cell-mediated immunity by suppressing production of Th1 cytokines. **Blood**, 査読有 119: 434-44, 2012.
72. Satou Y, Yasunaga J, Zhao T, Yoshida M, Miyazato P, Takai K, Shimizu K, Ohshima K, Green PL, Ohkura N, Yamaguchi T, Ono M, Sakaguchi S, Matsuoka M. *HTLV-1 bZIP factor induces T-cell lymphoma and systemic inflammation in vivo*. **PLoS Pathog**, 査読有 7: e1001274, 2011.
73. Hagiya K, Yasunaga J, Satou Y, Ohshima K, Matsuoka M. ATF3, an HTLV-1 bZip factor binding protein, promotes proliferation of adult T-cell leukemia cells. **Retrovirology**, 査読有 8: 19, 2011.
74. Zhao T, Satou Y, Sugata K, Miyazato P, Green PL, Imamura T, Matsuoka M. HTLV-1 bZIP factor enhances TGF- β signaling through p300 coactivator. **Blood**, 査読有 118: 1865-1876, 2011.
75. Fan J, Ma G, Nosaka K, Tanabe J, Satou Y, Koito A, Wain-Hobson S, Vartanian JP, Matsuoka M. APOBEC3G generates nonsense mutations in HTLV-1 proviral genomes *in vivo*. **J Virol**, 査読有 84: 7278-7287, 2010.
76. Nakano K, Uchimaru K, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Watanabe T. Aberrantly expressed oncogenic c-Myb contributes activation of MYB proto-oncogene pathway providing the basis for malignancy of Adult T cell leukemia/lymphoma cells. **Clin Cancer Res**. (査読有) 2016, Jun 15. [Epub ahead of print]
77. Yeh CH, Bai XT, Moles R, Ratner L, Waldmann TA, Watanabe T, Nicot C. Mutation of epigenetic regulators TET2 and MLL3 in patients with HTLV-I-induced acute adult T-cell leukemia. **Mol Cancer**, 査読有り, 2016, 15:15 (7pp).
78. Fujikawa D, Nakagawa S, Hori M, Kurokawa N, Soejima A, Nakano K, Yamochi T, Nakashima M, Kobayashi S, Tanaka Y, Iwanaga M, Utsunomiya A, Uchimaru K, Yamagishi M, Watanabe T. Polycomb-dependent epigenetic landscape in adult T-cell leukemia. **Blood**, 査読有り, 2016, 127:1790-1802.
79. Aoki S, Firouzi S, Yamochi T, Nakan K, Uchimaru K, Utsunomiya A, Iwanaga M, Watanabe T. Transition of ATL/L cell clones can be observed during the clinical course. **Int J Hematol**, 査読有り, 2016, 104:330-337.
80. Nagata Y, Kontani K, Enami T, Kataoka K, Ishii R, Totoki Y, Kataoka TR, Hirata M, Aoki K, Nakano K, Kitanaka A, Sakata-Yanagimoto M, Egami S, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Shiozawa Y, Yoshizato T, Suzuki H, Kon A, Yoshida K, Sato Y, Sato-Otsubo A, Sanada M, Munakata W, Nakamura H, Hama N, Miyano S, Nureki O, Shibata T, Haga H, Kazuya Shimoda K, Katada T, Chiba S, Watanabe T, Ogawa S. Variegated RHOA mutations in adult T-cell leukemia/lymphoma. **Blood**. 査読有り, 2016, 127:596-604.
81. Saitoh Y, Hamano A, Mochida K, Kakeya A, Uno M, Tsuruyama E, Ichikawa H, Tokunaga F, Utsunomiya A, Watanabe T, Yamaoka S. A20 targets caspase-8 and FADD to protect HTLV-I infected cells. **Leukemia**, 査読有り, 2016, 30(3):716-727.
82. Takemoto S, Watanabe T, Iwanaga M, Sagara Y. Plasma soluble CD30 as a possible marker of adult T-cell leukemia in HTLV-1 carriers: a nested case-control study. **Asian Pac J Cancer Prev**, 査読有り, 2015, 16:8253-8258.
83. Kuramitsu M, Okuma K, Yamochi T, Sato T, Sasaki D, Hasegawa H, Umeki K, Kubota R, Sobata R,

【研究発表】

- Matsumoto C, Kaneko N, Naruse I, Yamagishi M, Nakashima M, Momose H, Araki K, Mizukami T, Mizusawa S, Okada Y, Ochiai M, Utsunomiya A, Koh KR, Ogata M, Nosaka K, Uchimaru K, Iwanaga M, Sagara Y, Yamano Y, Satake M, Okayama A, Mochizuki M, Izumo S, Saito S, Itabashi K, Kamihira S, Yamaguchi K, Watanabe T, Hamaguchi I. Standardization of Quantitative PCR for Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 in Japan: a Collaborative Study. **J Clin Microbiol**. 査読有り, 2015, 53:3485-3491.
84. Kataoka K, Nagata Y, Kitanaka A, Shiraishi Y, Shimamura T, Yasunaga JI, Totoki Y, Chiba K, Sato-Otsubo A, Nagae G, Ishii R, Muto S, Kotani S, Watatani Y, Takeda J, Sanada M, Tanaka H, Suzuki H, Sato Y, Shiozawa Y, Yoshizato T, Yoshida K, Makishima H, Iwanaga M, Ma G, Nosaka K, Hishizawa M, Itonaga H, Imaizumi Y, Munakata W, Ogasawara H, Sato T, Sasai K, Muramoto K, Penova M, Kawaguchi T, Nakamura H, Hama N, Shide K, Kubuki Y, Hidaka T, Kameda T, Nakamaki T, Ishiyama K, Miyawaki S, Yoon SS, Tobinai K, Miyazaki Y, Takaori-Kondo A, Matsuda F, Takeuchi K, Nureki O, Aburatani H, Watanabe T, Shibata T, Matsuoka M, Miyano S, Shimoda K, Ogawa S. Integrated molecular analysis of adult T-cell leukemia/lymphoma. **Nat Genet**, 査読有り, 2015, 47:1304-1315.
85. Kobayashi S, Watanabe E, Ishigaki T, Ohno N, Yuji K, Nakano K, Yamochi T, Watanabe N, Tojo A, Watanabe T, Uchimaru K. Advanced HTLV-1 carriers and early-stage indolent ATLs are indistinguishable based on CADM1 positivity in flow cytometry. **Cancer Sci**, 査読有り, 2015, 106:598-603,
86. Kuramitsu M, Okuma K, Yamagishi M, Yamochi T, Firouzi S, Momose H, Mizukami T, Takizawa K, Araki K, Sugamura K, Yamaguchi K, Watanabe T, Hamaguchi I. Identification of TL-Om1, an ATL Cell Line, as a Reference Material for Human T-Lymphotropic Virus 1 Quantitative PCR. **J Clin Microbiol** 査読有り, 2015, 53:587-596.
87. Firouzi S, López Y, Suzuki Y, Nakai K, Sugano S, Yamochi T, Watanabe T. Development and validation of a new high-throughput method to investigate the clonality of HTLV-1-infected cells based on provirus integration sites. **Genome Med**, 査読有り, 2014, 6(6):46, 15pp, 2014
88. Kobayashi S, Nakano K, Watanabe E, Ishigaki T, Ohno N, Yuji K, Oyaizu N, Asanuma S, Yamagishi M, Yamochi T, Watanabe N, Tojo A, Watanabe T, Uchimaru K. CADM1 expression and stepwise downregulation of CD7 are closely associated with clonal expansion of HTLV-1-infected cells in adult T-cell leukemia/lymphoma. **Clin Cancer Res**, 査読有り, 20(11):2851-2861, 2014
89. Asanuma S, Yamagishi M, Kawanami K, Nakano K, Sato-Otsubo A, Muto S, Sanada M, Yamochi T, Kobayashi S, Utsunomiya A, Iwanaga M, Yamaguchi K, Uchimaru K, Ogawa S, Watanabe T. Adult T-cell leukemia cells are characterized by abnormalities of Helios expression that promotes T-cell growth. **Cancer Sci**, 査読有り, 2013, 104(8):1097-1106.
90. 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- κ B pathway in adult T-cell leukemia and other cancers. **Cancer Cell**, 査読有り, 21(1):121-135, 2012
91. Uota S, Dewan MZ, Saitoh Y, Muto S, Itai A, Utsunomiya A, Watanabe T, Yamamoto N, Yamaoka S. An I κ B kinase 2 inhibitor IMD-0354 suppresses the survival of adult T-cell leukemia cells. **Cancer Sci**, 査読有り, 103(1):100-106, 2012
92. Takamori A, Hasegawa A, Utsunomiya A, Maeda Y, Yamano Y, Masuda M, Shimizu Y, Tamai Y, Sasada A, Zeng N, Choi I, Uike N, Okamura J, Watanabe T, Masuda T, Kannagi M. Functional impairment of Tax-specific but not cytomegalovirus-specific CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes in a minor population of asymptomatic human T-cell leukemia virus type 1-carriers. **Retrovirology**, 査読有り, 8:100, 2011
93. Kamihira S, Iwanaga M, Sasaki D, Yamano Y, Okayama A, Umeki K, Kubota R, Izumo S, Yamaguchi K, Watanabe T, Satake M. Intra- and inter-laboratory variability in HTLV-1 proviral load quantification using real-time polymerase chain reaction assays: a multi-center study. **Cancer Sci**, 査読有り, 2010, 101:2361-2367.
94. Iwanaga M, Watanabe T, Utsunomiya A, Okayama A, Uchimaru K, Koh K-R, Ogata M, Kikuchi H, Sagara Y, Uozumi K, Mochizuki M, Tsukasaki K, Saburi Y, Yamamura M, Tanaka J, Moriuchi Y, Hino S, Kamihira S, Yamaguchi K, for the Joint Study on Predisposing Factors of ATL Development (JSPFAD) investigators. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral load and disease

【研究発表】

- progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. **Blood**, 査読有り, 2010, 116(8):1211-1219.
95. Inazawa N, Hori T, Yamamoto M, Hatakeyama N, Yoto Y, Nojima M, Yasui H, Suzuki N, Shimizu N, Tsutsumi H. HHV-6 encephalitis may complicate the early phase after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; Detection by qualitative multiplex PCR and subsequent quantitative real-time PCR. **J Med Virol**. 査読有り 88(2): (2016) 19-23
96. Shigematsu A, Kobayashi N, Yasui H, Shindo M, Kakinoki Y, Koda K, Iyama S, Kuroda H, Tsutsumi Y, Imamura M, Teshima T High level of serum soluble interleukin-2 receptor at transplantation predicts poor outcome of allogeneic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia. **Biol Blood Marrow Transplant**. 査読有り20(6):(2014) 801-5
97. Takeuchi M, Sato Y, Yasui H, Ozawa H, Ohno K, Takata K, Iwaki N, Orita Y, Asano N, Nakamura S, Swerdlow SH, Yoshino T. Epstein-Barr virus-infected cells in IgG4-related lymphadenopathy with comparison to extranodal IgG4-related disease **Am J Surg Pathol**. 査読有り, 38(7): (2014) 946-55
98. 釣田義一郎、谷澤健太郎、篠崎大、安井 寛、今井浩三、石井浩、尾阪将人、島宏彰、水口徹、林宏至、鳥越俊彦、佐藤昇志 膝癌に対するサバイビン免疫療法の研究 膝・胆道癌FRONTIERメディカルレビュー社, 査読無し 2014年9月;4(2)96-101

【学会発表】

1. M. Kannagi, A. Hasegawa, S. Kinpara, Y. Suehiro. The roles of acquired and innate immunity in HTLV-1 infection: Implication for therapy and pathogenesis. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会、シンポジウム. 2014 年 11 月、パシフィコ横浜、横浜
2. M. Kannagi. Immune control of the retrovirus-induced adult T-cell leukemia: fighting with invisible enemy. 第 73 回日本癌学会総会シンポジウム 2014 年 9 月, パシフィコ横浜、横浜
3. 神奈木真理. 成人 T 細胞白血病の基礎免疫から発症予防・治療ワクチンへ. 第 18 回日本がん免疫学会モーニングレクチャー. 2014.8.1, ひめぎんホール、松山.
4. M. Kannagi, S. Kinpara, A. Hasegawa. Impact of interferon response in HTLV-1 infection: a molecular mechanism of AZT/IFN- α therapy for ATL. IVth Carcinogenic Spiral International Meeting. Hokkaido University, Sapporo, February 10-11, 2014 (Invited speaker)
5. 神奈木真理. HTLV-I 感染の免疫学, 日本 HTLV-1 学会設立記念シンポジウム. 2014 年 2 月, 東京大学医科学研究所、東京
6. Kannagi M., Kinpara S., Takamori A, Sasada A., and Hasegawa A. Impact of innate and acquired immune responses in Adult T-cell Leukemia. The 9th AACR-Japanese cancer association joint conference, Feb. 2013, Hyatt Regency Maui, HI, USA.(Invited speaker)
7. Kannagi M. Allogeneic BM transplantation in ATL: Whom to transplant and which modality to use? Can we go beyond BM transplantation? 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, Clinical trial workshop. June 26-30, 2013, Holiday Inn Montréal, Canada. (Solicited speaker)
8. Kannagi M., Hasegawa A, Suehiro Y, Takamori A, Kinpara S, Ando S, Utsunomiya A, Choi I, Uike N. Immunological control of HTLV-1: Prospective therapy towards prophylaxis of disease. 第 6 回 HTLV-1 研究会国際シンポジウム. 2013 年 8 月, 東京大学医科学研究所、東京 (Invited speaker).
9. 神奈木真理、長谷川温彦、高森絢子、笹田亜麻子、玉井洋太郎、崔日承、末廣陽子、鶴池直邦. ヒト T 細胞白血病ウイルスに対する獲得免疫の臨床への応用. 第 21 回日本組織適合性学会大会 シンポジウム: HLA とウイルス —新しい臨床展開— 2012.9.15. 明治大学、東京(Invited speaker).
10. Kannagi M. The roles of acquired and innate immune responses on disease development in HTLV-1 infection. 2nd International Symposium 「Infection-associated Cancers」 March, 2012, Hokkaido University, Sapporo. (Invited speaker).

【研究発表】

11. Kannagi M, Kinpara S, Hasegawa A, Takamori A, Shimizu Y, Utsunomiya A. The role of innate and acquired immune responses on HTLV-1 infection. The 15th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, Jun.5-8, 2011, Leuven, Belgium.
12. Shoji YAMAOKA A20 interacts with Caspase-8 and FADD to protect adult T-cell leukemia cells. 2nd International Symposium on Protein Modification in Pathogenic Dysregulation of Signaling. 2015年1月23日 東京大学医科学研究所講堂 東京
13. 山岡昇司. HTLV-1 感染細胞において A20 は FADD, Caspase-8 と結合して細胞死を抑制する. 第2回日本 HTLV-1 学会学術集会 2015年8月21日 東京大学医科学研究所講堂 東京
14. A20 はそのユビキチン修飾活性に依存せず TNF- α による caspase-3 活性化を抑制する 鶴山恵理、斉藤愛記、山岡昇司 第73回癌学会総会 2014年9月25日 パシフィコ横浜 横浜
15. HTLV-I 感染細胞における A20 はユビキチン化修飾酵素活性非依存的に細胞生存を支える 齋藤愛記 第1回日本 HTLV-1 学会学術集会 2014年8月23日 東京大学医科学研究所講堂 東京
16. 鶴山恵理、斉藤愛記、持田佳奈子、大迫美穂、宇野雅哉、中野裕康、徳永文稔、山岡昇司 ユビキチン化修飾酵素 A20 は HTLV-I 感染細胞の細胞死を抑制する 第5回 HTLV-I 研究会/シンポジウム 2013年8月25日(日)、東京大学医科学研究所講堂 東京
17. 斉藤愛記、宇野雅哉、山岡昇司 ユビキチン修飾酵素 A20 は HTLV-I 感染細胞において caspase 8 と相互作用しその活性を抑制する 第72回癌学会総会、2013年10月3日(木)、パシフィコ横浜 横浜
18. 鶴山恵理、斉藤愛記、持田佳奈子、徳永文稔、山岡昇司 TNFAIP3/A20 は HTLV-I 感染細胞において caspase-8 活性化を制御する 第36回日本分子生物学会年会 2013年12月5日(木) 神戸ポートアイランド 神戸
19. 齋藤愛記: ユビキチン化修飾酵素 A20 は HTLV-I 感染細胞の生存に寄与する 第1回 ATL シンポジウム 2012年8月25日 東京大学医学研究所講堂 東京
20. 掛谷綾香、深澤麻純、宇野雅哉、宇都宮與、渡邊俊樹、斉藤愛記、山岡昇司: ユビキチン修飾酵素 A20 は成人 T 細胞白血病 (ATL) 細胞の生存に必要である 第71回日本癌学会学術総会 2012年9月19日 ホテルロイトン札幌 札幌
21. Yamagishi M, Fujikawa D, Honma D, Adachi N, Nakagawa S, Hori M, Kurokawa N, Soejima A, Nakano K, Yamochi T, Nakashima M, Kobayashi S, Tanaka Y, Iwanaga M, Utsunomiya A, Uchimaru K, Tsukasaki K, Araki K, Watanabe T, "Polycomb-Dependent Epigenetic Landscape in Adult T Cell Leukemia (ATL): Providing Proof of Concept for Targeting EZH1/2 to Selectively Eliminate the HTLV-1 Infected Population" (ASH Abstract Achievement Award), the 57th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition, Dec. 7, 2015(Dec. 5-8, 2015) (Oral) Orlando, FL, U.S.A.
22. 神保光児、川俣豊隆、小川弥穂、磯部優理、横山和明、安井 寛、大野伸広、東條有伸 著名な胸水貯留を契機に診断された 14:16 転座 (IGH-MAF) を伴う形質細胞白血病の1例 第5回日本血液学会関東甲信越地方会 2016年7月2日 新潟.
23. 安井 寛 多発性骨髄腫における先端医療開発の今後 特別講演 第67回日本電気泳動学会 2016年8月25日 釧路.

【図書】

1. Yasui H, Ishida T, Imai K. Nova Science Publishers. :Series: *Cancer Etiology, Diagnosis and Treatments*. Hauppauge NY: The role of DNA methylation in the genetics and epigenetics of multiple myeloma. In: Steve Holt, editors. Multiple myeloma: risk factors, diagnosis and treatments. (2014) 147-156

【研究発表】

臨床診断研究支援活動

【雑誌論文】

1. Okayama A, Kimura Y, Miyagi Y, Oshima T, Oshita F, Ito H, Nakayama H, Nagashima T, Rino Y, Masuda M, Ryo A, Hirano H. Relationship between phosphorylation of sperm-specific antigen and prognosis of lung adenocarcinoma. **J Proteomics**, 査読有,139, 2016, 60-6.
2. Suzuki, M, Cao K, Kato S, Komizu Y, Mizutani N, Tanaka K, Arima C, Chee TM, Yanagisawa K, Tagawa N, Shiraishi T, Usami N, Taniguchi T, Fukui T, Yokoi K, Wakahara K, Hasegawa Y, Mizutani Y, Igarashi Y, Inokuchi J, Iwaki S, Fujii S, Satou A, Matsumoto Y, Ueoka R, Tamiya-Koizumi K, Murate T, Nakamura M, Kyogashima M, Takahashi T. Targeting CERS6-dependent metastasis-prone phenotype in lung cancer cells. **J Clin Invest**, 査読有,126: 254-265, 2016.
3. Wang Z, Seow WJ, Shiraishi K, Kohno T, Yokota J, Kunitoh H, Ashikawa K, Momozawa Y, Daigo Y, Mitsudomi T, Yatabe Y, Wu T, Lin D, Zhou B, Yu J, Shen H, Kubo M, Chanock SJ, Rothman N, Lan Q. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies multiple lung cancer susceptibility loci in never-smoking Asian women. **Hum Mol Genet**, 査読有,25: 620-629, 2016.
4. Okayama A, Miyagi Y, Oshita F, Ito H, Nakayama H, Nishi M, Kurata Y, Kimura Y, Ryo A, Hirano H. Identification of tyrosine-phosphorylated proteins upregulated during epithelial-mesenchymal transition induced with TGF- β . **J Proteome Res**, 査読有,14, 2015, :4127-36.
5. Funauchi Y, Tanikawa C, Lo PHY, Mori J, Daigo Y, Takano A, Miyagi Y, Okawa A, Nakamura Y, Matsuda K. Regulation of iron homeostasis by the p53-ISCU pathway. **Sci Rep**, 査読有,5:16497, 2015.
6. Tai MC, Kajino T, Nakatochi M, Arima C, Shimada Y, Suzuki M, Miyoshi H, Yatabe Y, Yanagisawa K, Takahashi T. miR-342-3p regulates MYC transcriptional activity via direct repression of E2F1 in human lung cancer. **Carcinogenesis**, 査読有,26: 1464-1473, 2015.
7. Kusakabe KI, Ide N, Daigo Y, Itoh T, Yamamoto T, Hashizume H, Nozu K, Yoshida H, Tadano G, Tagashira S, Higashino K, Okano Y, Sato Y, Inoue M, Iguchi M, Kanazawa T, Ishioka Y, Dohi K, Kido Y, Sakamoto S, Ando S, Maeda M, Higaki M, Baba Y, Nakamura Y. Discovery of Imidazo[1,2-b]pyridazine Derivatives: Selective and Orally Available Mps1 (TTK) Kinase Inhibitors Exhibiting Remarkable Antiproliferative Activity. **J Med Chem**, 査読有,58: 1760-1775, 2015.
8. Fang H, Yamaguchi R, Liu X, Daigo Y, Yew PY, Tanikawa C, Matsuda K, Imoto S, Miyano S, Nakamura Y. Quantitative T Cell Repertoire Analysis by Deep cDNA Sequencing of T Cell Receptor α and β Chains using Next-Generation Sequencing (NGS). **Oncoimmunology**, 査読有,3: e968467, 2015.
9. Komiya E, Sato H, Watanabe N, Ise M, Higashi S, Miyagi Y, Miyazaki K. Angiomodulin, a marker of cancer vasculature, is upregulated by vascular endothelial growth factor and increases vascular permeability as a ligand of integrin $\alpha v \beta 3$. **Cancer Med**, 査読有,3(3), 2014, 537-49.
10. Okayama A, Miyagi Y, Oshita F, Nishi M, Nakamura Y, Nagashima Y, Akimoto K, Ryo A, Hirano H. Proteomic Analysis of Proteins Related to Prognosis of Lung Adenocarcinoma. **J Proteome Res**, 査読有,13(11), 2014, 4686-94.
11. Chew SH, Okazaki Y, Nagai H, Misawa N, Akatsuka S, Yamashita K, Jiang L, Yamashita Y, Noguchi M, Hosoda K, Sekido Y, Takahashi T, Toyokuni S. Cancer-promoting role of adipocytes in asbestos-induced mesothelial carcinogenesis through dysregulated adipocytokine production. **Carcinogenesis**, 査読有,35:164-172, 2014.
12. Watari K, Shibata T, Kawahara A, Sata K, Nabeshima H, Shinoda A, Abe H, Azuma K, Murakami Y, Izumi, H, Takahashi T, Kage M, Kuwano M, Ono M. Tumor-derived Interleukin-1 promotes lymphangiogenesis and lymph node metastasis through M2-type macrophages. **PLoS ONE**, 査読有,9:e999568, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0099568.
13. Shinjo K, Yamashita Y, Yamamoto E, Akatsuka S, Uno N, Kamiya A, Niimi K, Sakaguchi Y, Nagasaka T, Takahashi T, Shibata K, Kajiyama H, Kikkawa F, Toyokuni S. Expression of

【研究発表】

chromobox homolog 7 (CBX7) is associated with poor prognosis in ovarian clear cell adenocarcinoma via TRAIL-induced apoptotic pathway regulation. **Int J Cancer** , 査読有,135:308-318, 2014.

14. Arima C, Kajino T, Tamada Y, Imoto S, Shimada Y, Nakatochi, M, Suzuki M, Isomura H, Yatabe Y, Yamaguchi T, Yanagisawa K, Miyano S, Takahashi T. Lung adenocarcinoma subtypes definable by lung development-related miRNA expression profiles in association with clinicopathologic features. **Carcinogenesis** , 査読有,35: 2224-2231, 2014.
15. Shinjo K, Yamashita Y, Yamamoto E, Akatsuka S, Uno N, Kamiya A, Niimi K, Sakaguchi Y, Nagasaka T, Takahashi T, Shibata K, Kajiyama H, Kikkawa F, Toyokuni S. Expression of chromobox homolog 7 (CBX7) is associated with poor prognosis in ovarian clear cell adenocarcinoma via TRAIL-induced apoptotic pathway regulation. **Int J Cancer** , 査読有,135:308-318, 2014.
16. Tomita Y, Yuno A, Tsukamoto H, Senju S, Kuroda Y, Hirayama M, Yatsuda J, Hamada A, Jono H, Irie A, Tsunoda T, Daigo Y, Kohrogi H, Yoshitake Y, Nakamura Y, Shinohara M, Nishimura Y. LY6K-specific CD4⁺ T-cell immunity in patients with malignant tumor: Identification of LY6K long peptide encompassing both CD4⁺ and CD8⁺ T-cell epitopes. **Oncoimmunology** , 査読有,3: e28100, 2014.
17. Arakawa N, Miyagi E, Nomura A, Morita E, Ino Y, Ohtake N, Miyagi Y, Hirahara F, Hirano H. Secretome-based identification of TFPI2, a novel serum biomarker for detection of ovarian clear cell adenocarcinoma. **J Proteome Res**, 査読有,12(10), 2013, 4340-50.
18. Okano Y, Nezu U, Enokida Y, Lee MT, Kinoshita H, Lezhava A, Hayashizaki Y, Morita S, Taguri M, Ichikawa Y, Kaneko T, Natsumeda Y, Yokose T, Nakayama H, Miyagi Y, Ishikawa T. SNP (-617C>A) in ARE-like loci of the NRF2 gene: a new biomarker for prognosis of lung adenocarcinoma in Japanese non-smoking women. **PLoS ONE**, 査読有,8(9):e73794, 2013.
19. Yamashita Y, Akatsuka S, Shinjo K, Yatabe Y, Kobayashi H, Seko H, Kajiyama H, Kikkawa F, Takahashi T, Toyokuni S. Met is the most frequently amplified gene in endometriosis-associated ovarian clear cell adenocarcinoma and correlates with worsened prognosis. **PLoS ONE** , 査読有,8:e57724, 2013.
20. Kawahara T, Hotta N, Ozawa Y, Kato S, Kano K, Yokoyama Y, Nagino M, Takahashi T, Yanagisawa K. Quantitative proteomic profiling identifies DPYSL3 as pancreatic ductal adenocarcinoma-associated molecule that regulates cell adhesion and migration by stabilization of focal adhesion complex. **PLoS ONE** , 査読有,8(12):e79654, 2013.
21. Oshita H, Nishino R, Takano A, Fujitomo T, Aragaki M, Kato T, Akiyama H, Tsuchiya E, Kohno N, Nakamura Y, Daigo Y. RASEF is a novel diagnostic biomarker and a therapeutic target for lung cancer. **Mol Cancer Res** , 査読有,11: 937-951, 2013.
22. Komiya E, Furuya M, Watanabe N, Miyagi Y, Higashi S, Miyazaki K. Elevated expression of angiomodulin (AGM/IGFBP-rP1) in tumor stroma and its roles in fibroblast activation. **Cancer Sci** , 査読有,103, 2012, 691-699.
23. 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** , 査読有,31:481-493,2012.
24. Yanagisawa K, Tomida, S, Matsuo K, Arima C, Kusumegi M, Yokoyama Y, Ko SBH., Mizuno N, Kuroyanagi Y, Kwahara T, Takeuchi T, Goto H, Yamao K, Nagino M, Tajima K, Takahashi T. Seven-signal proteomic signature for detection of operable pancreatic cancer and their discrimination from autoimmune pancreatitis. **Int J Proteomics** , 査読有, 2012.
25. Yamaguchi T, Yanagisawa K, Sugiyama R, Hosono Y, Shimada Y, Arima C, Kato S, Tomida S, Suzuki M, Osada H, Takahashi T. NKX2-1/TTF1/TTF-1-induced ROR1 is required to sustain EGFR survival signaling in lung adenocarcinoma. **Cancer Cell** , 査読有,21: 348-361, 2012.
26. Fujitomo T, Daigo Y, Matsuda K, Ueda K, Nakamura Y. Critical Function for Nuclear Envelope Protein TMEM209 in Human Pulmonary Carcinogenesis. **Cancer Res** , 査読有,72: 4110-4118, 2012.
27. Tanikawa C, Espinosa M, Suzuki A, Masuda K, Yamamoto K, Tsuchiya E, Ueda K, Daigo Y,

【研究発表】

- Nakamura Y, Matsuda K. Regulation of histone modification and chromatin structure by the p53-PADI4 pathway. **Nature Communications** , 査読有,3: 676, 2012.
28. Cho HS, Shimazu T, Toyokawa G, Daigo Y, Maehara Y, Hayami S, Ito A, Masuda K, Ikawa N, Field HI, Tsuchiya E, Ohnuma S, Ponder BA, Yoshida M, Nakamura Y, Hamamoto R. Enhanced HSP70 lysine methylation promotes proliferation of cancer cells through activation of Aurora kinase B. **Nature Communications** , 査読有,3: 1072, 2012.
 29. Shiraishi K, Kunitoh H, Daigo Y, Takahashi A, Goto K, Sakamoto H, Ohnami S, Shimada Y, Ashikawa K, Saito A, Watanabe S, Tsuta K, Kamatani N, Yoshida T, Nakamura Y, Yokota J, Kubo M, Kohno T. A genome-wide association study identifies two new susceptibility loci for lung adenocarcinoma in the Japanese population. **Nature Genetics** 44: 900-903, 2012. 査読有
 30. 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 Res** , 査読有,71:6165-6173, 2011.
 31. Aragaki M, Takahashi K, Akiyama H, Tsuchiya E, Kondo S, Nakamura Y, Daigo Y. Characterization of a Cleavage Stimulation Factor, 3'pre-RNA, Subunit 2, 64kDa (CSTF2) as a Therapeutic Target for Lung Cancer. **Clin Cancer Res** , 査読有,17:5889-5900,2011.
 32. Nishino R, Takano A, Oshita H, Ishikawa N, Akiyama H, Ito H, Nakayama H, Miyagi Y, Tsuchiya E, Kohno N, Nakamura Y, Daigo Y. Identification of Epstein-Barr Virus-Induced Gene 3 as a Novel Serum and Tissue Biomarker and a Therapeutic Target for Lung Cancer. **Clin Cancer Res** , 査読有,17:6272-6286,2011.
 33. Masuda K, Takano A, Oshita H, Akiyama H, Tsuchiya E, Kohno N, Nakamura Y, Daigo Y. Chondrolectin is a novel diagnostic biomarker and a therapeutic target for lung cancer. **Clin Cancer Res** , 査読有,17: 1-11, 2011.
 34. 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** , 査読有,70:9949-9958,2010.
 35. Nguyen MH, Koinuma J, Ueda K, Ito T, Tsuchiya E, Nakamura Y, Daigo Y. Phosphorylation and activation of cell division cycle associated 5 by mitogen-activated protein kinase play a crucial role in human lung carcinogenesis. **Cancer Res** , 査読有,70:5337-5347,2010.
 36. Sato N, Yamabuki T, Takano A, Koinuma J, Aragaki M, Masuda K, Ishikawa N, Kohno N, Ito H, Miyamoto M, Nakayama H, Miyagi Y, Tsuchiya E, Kondo S, Nakamura Y, Daigo Y. Wnt inhibitor Dickkopf-1 as a target for passive cancer immunotherapy. **Cancer Res** , 査読有,70:5326-5336,2010.
 37. Ueda K, Takami S, Saichi N, Daigo Y, Ishikawa N, Kohno N, Katsumata M, Yamane A, Ota M, Sato TA, Nakamura Y, Nakagawa H. Development of serum glycoproteomic profiling technique; simultaneous identification of glycosylation sites and site-specific quantification of glycan structure changes. **Mol Cell Proteomics** , 査読有, 9:1819-1828,2010.
 38. Miki D, Kubo M, Takahashi A, Yoon KA, Kim J, Lee GK, Zo JI, Lee JS, Hosono N, Morizono T, Tsunoda T, Kamatani N, Chayama K, Takahashi T, Inazawa J, Nakamura Y, Daigo Y. Variation in *TP63* is associated with lung adenocarcinoma susceptibility in Japanese and Korean populations. **Nature Genetics** , 査読有,42:893-896,2010.
 39. 宮城洋平. ヒトがん関連試料の提供事業に於ける質の管理：神奈川がん臨床研究・情報機構での経験から. 臨床病理, 査読無, 63(1), 2015, 111-118.
 40. 宮城洋平、土屋栄寿. 特集：バイオバンク構築における病理の役割. 病理と臨床, 査読無, 30(6), 2012, 629-634.

【研究発表】

【学会発表】

1. 高橋隆 MYC の転写活性を修飾する long non-coding RNA の探索と同定、がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動・公開シンポジウム 2016年2月9日、一橋講堂学術総合センター（東京）
2. 宮城洋平、がん関連試料の収集と分譲。神奈川県立がんセンターでの経験。放射線影響研究所ワークショップ（厚生労働省：丹羽班研究「生物試料の保存と活用」）。2016年2月3日、放射線影響研究所・広島研究所講堂（広島）
3. 宮城洋平、バイオバンク：がん医療の発展を支える仕組み。平成 27 年度文部科学省新学術領域研究・がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動・市民公開講演会。2016年1月26日、東京
4. 宮城洋平、がん関連試料の収集・提供、神奈川県立がんセンターにおける分譲の経験。第 2 回ヒト生体試料科学研究会。2015年12月5日、国立がん研究センター国際交流センター（東京）
5. 高橋隆 肺癌の発生と進展の分子機構の解明：基礎研究のこれまでとこれから、第 56 回日本肺癌学会総会・特別講演 2015年11月27日
6. 澤崎達也、宮城洋平、ヒト無細胞プロテインアレイを用いた乳がん特異的自己抗体バイオマーカーの探索。第 74 回日本癌学会学術総会。2015年10月10日、名古屋国際会議場（愛知）
7. Takashi Takahashi. Identification of non-coding RNAs modulating MYC activity in human lung cancers、第 74 回日本癌学会総会 JCA-AACR Joint Symposium 2015年10月10日
8. Yataro Daigo. Integrated genomics-based discovery of new biomarkers for lung cancer. 第 74 回日本癌学会総会 Core Symposium 2015年10月10日、名古屋
9. 宮城洋平、肺がん治療の基礎研究。—治療分子標的の探索と創薬—。TORG 市民公開講座：肺がんの抗がん剤治療と患者さんの生活、今後の展望。2015年9月5日、神奈川県立がんセンター（横浜）
10. 高橋隆 がんに関わる臨床病態の診断・予測法の開発研究、新学術領域研究 生命科学系 3 分野がん・ゲノム・脳 支援活動 合同シンポジウム 2015年8月19日。
11. 醍醐弥太郎「臨床診断研究支援活動によるがん研究支援と創薬に向けた展望」第 59 回人類遺伝学会・第 21 回日本遺伝子診療学会合同大会シンポジウム 2014年11月22日、東京
12. 宮城洋平、今井浩三。神奈川県立がんセンターにおけるがん関連試料の収集と提供。第 73 回日本癌学会学術総会シンポジウム。2014年9月26日、横浜国際会議場（横浜）
13. 宮城洋平、がん関連試料の収集・提供。神奈川県立がんセンターの腫瘍組織センター事業。東京慈恵会医科大学・臨床研究セミナー。2014年7月14日、東京慈恵会医科大学（東京）
14. 宮城洋平、ヒトがん関連検体試料の提供事業に於ける質の管理。第 60 回日本臨床検査医学会学術集会・委員会特別企画 4（標準化委員会）。2013年11月3日、神戸国際会議場（兵庫）
15. 醍醐弥太郎「がんの分子病態に基づいた診断法の開発研究」生命科学系 3 分野支援活動合同シンポジウム 2013年8月、東京
16. 宮城洋平、がん関連試料の収集・提供 解析実証研究まで含めた病理学の役割。第 77 回日本病理学会東北支部学術集会。2013年7月27日、東北大学（宮城）
17. Takashi Takahashi. TTF-1/NKX2-1: A double-edged sword in lung adenocarcinoma. 9th AACR-JCA Joint Conference. Maui, Hawaii, February 21-25, 2013.
18. 宮城洋平、がん関連試料の収集と提供事業。つくばヒト組織バイオバンク・サイエンスセミナー。2012年11月8日、筑波大学（茨城）
19. Yataro Daigo, Yusuke Nakamura. "From Cancer Genomics to the Cancer Clinic: Novel Biomarker and Therapeutic Target Discovery for Lung and Esophageal Cancer." Cold Spring Harbor Asia Conference on Translational Approaches to Cancer May, 2011 (Suzhou, China) (Symposium Session)
20. 醍醐弥太郎「肺がんの分子病態診断に向けた診断マーカーの探索と臨床展開」日本ヒトプロテオーム機構第 8 回大会・第 6 回日本臨床プロテオーム研究会連合大会 2010年6月、浦安

【研究発表】

化学療法基盤支援活動

【雑誌論文】

1. Ray L, Valentic T, Miyazawa T, Withall DM, Song L, Milligan JC, Osada H, Takahashi S, Tsai S-C, Challis GL. A crotonyl-CoA reductase-carboxylase independent pathway for assembly of unusual alkylmalonyl-CoA polyketide synthase extender units. **Nat Commun.** 査読有, in press
2. Hasebe F, Matsuda K, Shiraishi T, Yashiro T, Futamura Y, Hara M, Nakano N, Nakano T, Tomita T, Ishigami K, Taka H, Fujimura T, Nishiyama C, Osada H, Kuzuyama T, Nishiyama M. Amino group carrier protein-mediated secondary metabolite biosynthesis in *Streptomyces*. **Nat Chem Biol.** 査読有 12, 2016, 967-972
3. Nakaoka S, Sasaki K, Ito A, Nakao Y, Yoshida M. A Genetically encoded FRET probe to detect intranucleosomal histone H3K9 or H3K14 acetylation using BRD4, a BET family member. **ACS Chem Biol.** 査読有 11, 2016, 729-733
4. Narita K, Matsuhara K, Itoh J, Akiyama Y, Dan S, Yamori T, Ito A, Yoshida M, Katoh T. Synthesis and biological evaluation of novel FK228 analogues as potential isoform selective HDAC inhibitors. **Eur J Med Chem.** 査読有 121, 2016, 592-609
5. Sako K, Kim JM, Matsui A, Nakamura K, Tanaka M, Kobayashi M, Saito K, Nishino N, Kusano M, Taji T, Yoshida M, Seki M. Ky-2, a histone deacetylase inhibitor, enhances high-salinity stress tolerance in *Arabidopsis thaliana*. **Plant Cell Physiol.** 査読有 57, 2016, 776-83
6. Shah AA, Ito A, Nakata A, Yoshida M. Identification of a selective SIRT2 inhibitor and its anti-breast cancer activity. **Biol Pharm Bull.** 査読有 39, 2016, 1739-1742
7. Takada K, Imae Y, Ise Y, Ohtsuka S, Ito A, Okada S, Yoshida M, Matsunaga S. Yakushinamides, Polyoxygenated Fatty acid amides that inhibit HDACs and SIRT2s, from the marine sponge *Theonella swinhoei*. **J Nat Prod.** 査読有 79, 2016, 2384-2390
8. Ikeda H, Shikata Y, Watanapokasin R, Tashiro E, Imoto M. Metacycloprodigiosin (mcPG) induced cell death selectively in β -catenin mutated tumor cells. **J Antibiot.** 査読有 2016, Jun 22
9. Saito S, Fujimaki T, Panbangred W, Igarashi Y, Imoto M. Antarlides, A new-type of Androgen Receptor (AR) Antagonist, that overcomes resistance to AR-targeted Therapy. **Angewandte Chemie Int Ed.** 査読有 55, 2016, 2728-2732
10. Tashiro E, Henmi S, Odake H, Ino S, Imoto M. Involvement of the MEK/ERK pathway in EGF-induced E-cadherin downregulation. **Biochem Biophys Res Commun.** 査読有 477, 2016, 801-806
11. Takeya H. Natural products-prompted chemical biology: Phenotypic screening and a new platform for target identification. **Nat Prod Rep.** 査読有 33, 2016, 648-654
12. Kawamura T, Kawatani M, Muroi M, Kondoh Y, Futamura Y, Aono H, Tanaka M, Honda K, Osada H. Proteomic profiling of small-molecule inhibitors reveals dispensability of MTH1 for cancer cell survival. **Sci Rep.** 査読有 6, 2016, 26521
13. Kondoh Y, Honda K, Hiranuma S, Hayashi T, Shimizu T, Watanabe N, Osada H. Comparative chemical array screening for p38 γ /delta MAPK inhibitors using a single gatekeeper residue difference between p38 α /beta and p38 γ /delta. **Sci Rep.** 査読有 6, 2016, 29881
14. Kunii M, Ohara-Imaizumi M, Takahashi N, Kobayashi M, Kawakami R, Kondoh Y, Shimizu T, Simizu S, Lin B, Nunomura K, Aoyagi K, Ohno M, Ohmuraya M, Sato T, Yoshimura SI, Sato K, Harada R, Kim YJ, Osada H, Nemoto T, et al. Opposing roles for SNAP23 in secretion in exocrine and endocrine pancreatic cells. **J Cell Biol.** 査読有 215, 2016, 121-138
15. Ursu A, Illich DJ, Takemoto Y, Porfetye AT, Zhang M, Brockmeyer A, Janning P, Watanabe N, Osada H, Vetter IR, Ziegler S, Schöler HR, Waldmann H. Epiblastin A induces reprogramming of epiblast stem cells into embryonic stem cells by inhibition of casein kinase 1. **Cell Chem Biol.** 査読有 23, 2016, 494-507

【研究発表】

16. Itoh Y, Aihara K, Mellini P, Tojo T, Ota Y, Tsumoto H, Solomon VR, Zhan P, Suzuki M, Ogasawara D, Shigenaga A, Inokuma T, Nakagawa H, Miyata N, Mizukami T, Otaka A, Suzuki T. Identification of SNAIL1 peptide-based irreversible lysine-specific demethylase 1-selective inactivators. **J Med Chem.** 査読有 59, 2016, 531-544
17. Kakizawa T, Mizukami T, Itoh Y, Hasegawa M, Sasaki R, Suzuki T: Evaluation of phenylcyclopropylamine compounds by enzymatic assay of lysine-specific demethylase 2 in the presence of NPAC peptide. **Bioorg Med Chem Lett.** 査読有 26, 2016, 1193-1195
18. Hirashima K, Seimiya H. Telomeric repeat-containing RNA/G-quadruplex-forming sequences cause genome-wide alteration of gene expression in human cancer cells in vivo. **Nucleic Acids Res.** 査読有 43, 2015, 2022-2032
19. Tera M, Hirokawa T, Okabe S, Sugahara K, Seimiya H, Shimamoto K. Design and synthesis of a berberine dimer: a fluorescent ligand with high affinity towards G-quadruplexes. **Chem Eur J.** 査読有 21, 2015, 14519-14528
20. Nishiya N, Sakamoto Y, Oku Y, Nonaka T, Uehara Y. JAK3 inhibitor VI is a mutant specific inhibitor for epidermal growth factor receptor with the gatekeeper mutation T790M. **World J Biol Chem.** 査読有 6, 2015, 409-418
21. Oku Y, Nishiya N, Shito T, Yamamoto R, Yamamoto Y, Oyama C, Uehara Y. Small molecules inhibiting the nuclear localization of YAP/TAZ for chemotherapeutics and chemosensitizers against breast cancers. **FEBS Open Bio.** 査読有 5, 2015, 542-549
22. Islam MS, Islam MN, Hoque MA, Nishino N, Kato T, Kim HJ, Ito A, Yoshida M. An efficient synthesis of SK-658 and its analogs as potent histone deacetylase inhibitors. **Bioorg Chem.** 査読有 59, 2015, 145-150
23. Ito A, Shimazu T, Maeda S, Shah AA, Tsunoda T, Iemura S, Natsume T, Suzuki T, Motohashi H, Yamamoto M, Yoshida M. The subcellular localization and activity of cortactin is regulated by acetylation and interaction with Keap1. **Sci Signal.** 査読有 8, 2015, ra120
24. Mizotani Y, Itoh S, Hotta K, Tashiro E, Oka K, Imoto M. Evaluation of drug toxicity profiles based on the phenotypes of ascidian *Ciona intestinalis*. **Biochem Biophys Res Commun.** 査読有 463, 2015, 656-660
25. Kiga M, Nakayama A, Shikata Y, Sasazawa Y, Murakami R, Nakanishi T, Tashiro E, Imoto M. SMK-17, a MEK1/2-specific inhibitor, selectively induces apoptosis in β -catenin-mutated tumors. **Sci Rep.** 査読有 5, 2015, 8155
26. Goto Y, Zeng L, Yeom CJ, Zhu Y, Morinobu A, Shinomiya K, Kobayashi M, Hirota K, Itasaka S, Yoshimura M, Tanimoto K, Torii M, Sowa T, Menju T, Sonobe M, Takeya H, Toi M, Date H, Hammond EM, Hiraoka M et al. UCHL1 provides diagnostic and antimetastatic strategies due to its deubiquitinating effect on HIF-1 α . **Nat Commun.** 査読有 6, 2015, 6153
27. Kishimoto S, Nishimura S, Hatano M, Igarashi M, Takeya H. Total synthesis and antimicrobial activity of chlorocatechelin A. **J Org Chem.** 査読有 80, 2015, 6076-6082
28. Lu S, Nishimura S, Hirai G, Ito M, Kawahara T, Izumikawa M, Sodeoka M, Shin-ya K, Tsuchida T, Takeya H. Saccharothriolides A-C, novel phenyl-substituted 10-membered macrolides from a rare actinomycete *Saccharothrix* sp. **Chem Commun.** 査読有 51, 2015, 8074-8077
29. Moriyama A, Katagiri N, Nishimura S, Takahashi N, Takeya H. In vivo linking of membrane lipids and the anion transporter band 3 with thiourea-modified amphiphilic lipid probe. **Sci Rep.** 査読有 5, 2015, 17427
30. Yasuda Y, Arakawa T, Nawata Y, Shimada S, Oishi S, Fujii N, Nishimura S, Hattori A, Takeya H. Design, synthesis and structure-activity relationships of 1-ethylpyrazole-3-carboxamide as novel HIF-1 inhibitors. **Bioorg Med Chem.** 査読有 23, 2015, 1776-1787

【研究発表】

31. Yoshimura A, Nishimura S, Otsuka S, Hattori A, Kakeya H. Structure elucidation of verucopeptin, a HIF-1 inhibitory polyketide-hexapeptide hybrid metabolite from an actinomycete. **Org Lett**. 査読有 17, 2015, 5364-5367
32. Isoyama S, Kajiwara G, Tamaki N, Okamura M, Yoshimi H, Nakamura N, Kawamura K, Nishimura Y, Namatame N, Yamori T, Dan S. Basal expression of insulin-like growth factor 1 receptor determines intrinsic resistance of cancer cells to a phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor ZSTK474. **Cancer Sci**. 査読有 106, 2015, 171-178
33. Iwasaki A, Ohno O, Katsuyama S, Morita M, Sasazawa Y, Dan S, Simizu S, Yamori T, Suenaga K. Identification of a molecular target of kurahyne, an apoptosis-inducing lipopeptide from marine cyanobacterial assemblages. **Bioorg Med Chem Lett**. 査読有 25, 2015, 5295-5298
34. Kawada M, Inoue H, Ohba S, Yoshida J, Masuda T, Yamasaki M, Usami I, Sakamoto S, Abe H, Watanabe T, Yamori T, Shibasaki M, Nomoto A. Stromal cells positively and negatively modulate the growth of cancer cells: stimulation via the PGE2-TNF α -IL-6 pathway and inhibition via secreted GAPDH-E-cadherin interaction. **PLoS One**. 査読有 10, 2015, e0119415.
35. Minegishi H, Futamura Y, Fukashiro S, Muroi M, Kawatani M, Osada H, Nakamura H. Methyl 3-((6-methoxy-1,4-dihydroindeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)amino)benzoate (GN39482) as a tubulin polymerization inhibitor identified by MorphoBase and ChemProteoBase profiling methods. **J Med Chem**. 査読有 58, 2015, 4230-4241
36. Soeda Y, Yoshikawa M, Almeida OF, Sumioka A, Maeda S, Osada H, Kondoh Y, Saito A, Miyasaka T, Kimura T, Suzuki M, Koyama H, Yoshiike Y, Sugimoto H, Ihara Y, Takashima A. Toxic tau oligomer formation blocked by capping of cysteine residues with 1,2-dihydroxybenzene groups. **Nat Commun**. 査読有 6, 2015, 10216
37. Yun CS, Motoyama T, Osada H. Biosynthesis of the mycotoxin tenuazonic acid by a fungal NRPS-PKS hybrid enzyme. **Nat Commun**. 査読有 6, 2015, 8758
38. Itoh Y, Sawada H, Suzuki M, Tojo T, Sasaki R, Hasegawa M, Mizukami T, Suzuki T. Identification of Jumonji AT-rich interactive domain 1A inhibitors and their effect on cancer cells. **ACS Med Chem Lett**. 査読有 6, 2015, 665-670
39. Khan MNA, Tsumoto H, Itoh Y, Ota Y, Suzuki M, Ogasawara D, Nakagawa H, Mizukami T, Miyata N, Suzuki T. Design, synthesis and biological activity of an N-alkylated analogue of NCL1, a lysine-specific demethylase 1-selective inhibitor. **Med Chem Commun**. 査読有 6, 2015, 407-412
40. Kunoh T, Wang W, Kobayashi H, Matsuzaki D, Togo Y, Tokuyama M, Hosoi M, Koseki K, Wada S, Nagai N, Nakamura T, Nomura S, Hasegawa M, Sasaki R, Mizukami T. Human dynactin-associated protein transforms NIH3T3 cells to generate highly vascularized tumors with weak cell-cell interaction. **PLoS One**. 査読有 2015, e0135836.
41. Mashima T*, Ushijima M*, Matsuura M*, Tsukahara S, Kunimasa K, Furuno A, Saito S, Kitamura M, Soma-Nagae T, Seimiya H, Dan S, Yamori T, Tomida A. Comprehensive transcriptomic analysis of molecularly targeted drugs in cancer for target pathway evaluation. **Cancer Sci**. 査読有 106, 2015, 909-920 (*equal contribution)
42. Katayama R, Kobayashi Y, Friboulet L, Lockerman EL, Koike S, Shaw AT, Engelman JA, Fujita N. Cabozantinib overcomes crizotinib resistance in ROS1 fusion-positive cancer. **Clin Cancer Res**. 査読有 21, 2015, 166-174[#]
43. Yoshii Y, Furukawa T, Waki A, Okuyama H, Inoue M, Itoh M, Zhang MR, Wakizaka H, Sogawa C, Kiyono Y, Yoshii H, Fujibayashi Y, Saga T. High-throughput screening with nanoimprinting 3D culture for efficient drug development by mimicking the tumor environment. **Biomaterials**. 査読有 51, 2015, 278-289[#]
44. Ohishi T, Muramatsu Y, Yoshida H, Seimiya H. TRF1 ensures the centromeric function of Aurora-B and proper chromosome segregation. **Mol Cell Biol**. 査読有 34, 2014, 2464-2478

【研究発表】

45. Migita T, Okabe S, Ikeda K, Igarashi S, Sugawara S, Tomida A, Soga T, Taguchi R, Seimiya H. Inhibition of ATP citrate lyase induces triglyceride accumulation with altered fatty acid composition in cancer cells. **Int J Cancer**. 査読有 135, 2014, 37-47
46. Shimamoto A, Kagawa H, Zensho K, Sera Y, Kazuki Y, Osaki M, Oshimura M, Ishigaki Y, Hamasaki K, Kodama Y, Yuasa S, Fukuda K, Hirashima K, Seimiya H, Koyama H, Shimizu T, Takemoto M, Yokote K, Goto M, Tahara H. Reprogramming suppresses premature senescence phenotypes of Werner syndrome cells and maintains chromosomal stability over long-term culture. **PLoS One**. 査読有 9, 2014, e112900
47. Nishiya N, Oku Y, Kumagai Y, Sato Y, Yamaguchi E, Sasaki A, Shoji M, Ohnishi Y, Okamoto H, Uehara Y. A zebrafish chemical suppressor screening identifies small molecule inhibitors of the Wnt/ β -catenin pathway. **Chem Biol**. 査読有 21, 2014, 530-540
48. Oku Y, Tareyanagi C, Takaya S, Osaka S, Ujiie H, Yoshida K, Nishiya N, Uehara Y. Multimodal effects of small molecule ROCK and LIMK inhibitors on mitosis, and their implication as anti-leukemia agents. **PLoS One**. 査読有 9, 2014, e92402
49. Hoque MA, Islam MS, Islam MN, Kato T, Nishino N, Ito A, Yoshida M. Design and synthesis of mono and bicyclic tetrapeptides thioester as potent inhibitor of histone deacetylases. **Amino Acids**. 査読有 46, 2014, 2435-2444
50. Islam MN, Islam MS, Hoque MA, Kato T, Nishino N, Ito A, Yoshida M. Bicyclic tetrapeptide histone deacetylase inhibitors with methoxymethyl ketone and boronic acid zinc-binding groups. **Bioorg Chem**. 査読有 57, 2014, 121-126
51. Islam MN, Islam MS, Hoque MA, Kato T, Nishino N, Ito A, Yoshida M. Bicyclic tetrapeptides as potent HDAC inhibitors: Effect of aliphatic loop position and hydrophobicity on inhibitory activity. **Bioorg Med Chem**. 査読有 22, 2014, 3862-3870
52. Fujimaki T, Saiki S, Tashiro E, Yamada D, Kitagawa M, Hattori N, Imoto M. Identification of licopyranocoumarin and glycyrurol from herbal medicines as neuroprotective compounds for Parkinson's disease. **PLoS One**. 査読有 9, 2014, e100395
53. Magi S, Saeki Y, Kasamatsu M, Tashiro E, Imoto M. Chemical genomic-based pathway analyses for epidermal growth factor-mediated signaling in migrating cancer cells. **PLoS One**. 査読有 9, 2014, e96776
54. Magi S, Takemoto Y, Kobayashi H, Kasamatsu M, Akita T, Tanaka A, Takano K, Tashiro E, Igarashi Y, Imoto M. 5-Lipoxygenase and CysLT1 regulate EGF - induced cell migration through Tiam1 upregulation and Rac1 activation. **Cancer Sci**. 査読有 105, 2014, 290-296
55. Murakami Y, Fukasawa M, Kaneko Y, Suzuki T, Wakita T, Fukazawa H. Retinoids and rexinoids inhibit hepatitis C virus independently of retinoid receptor signaling. **Microbes and Infection**. 査読有 16, 2014, 114-122
56. Urai M, Kaneko Y, Niki M, Inoue M, Tanabe K, Umeyama T, Fukazawa H, Ohno H, Miyazaki Y. Potent drugs that attenuate anti-Candida albicans activity of fluconazole and their possible mechanisms of action. **J Infection Chemother**. 査読有 20, 2014, 612-615
57. Kishimoto S, Nishimura S, Hattori A, Tsujimoto M, Hatano M, Igarashi M, Takeya H. Chlorocatechelins A and B from Streptomyces sp.: new siderophores containing chlorinated catecholate groups and an acylguanidine structure. **Org Lett**. 査読有 16, 2014, 6108-6111
58. Nishimura S, Tokukura M, Ochi J, Yoshida M, Takeya H. Balance between exocytosis and endocytosis determines the efficacy of sterol-targeting antibiotics. **Chem Biol**. 査読有 21, 2014, 1690-1699
59. Sugiyama R, Nishimura S, Matsumori N, Tsunematsu Y, Hattori A, Takeya H. Structure and biological activity of 8-deoxyheronamide C from a marine-derived Streptomyces sp.: heronamides target saturated hydrocarbon chains in lipid membranes. **J Am Chem Soc**. 査読有 136, 2014, 5209-5212

【研究発表】

60. Yoshimura A, Kishimoto S, Nishimura S, Otsuka S, Sakai Y, Hattori A, Takeya H. Prediction and determination of the stereochemistry of the 1,3,5-trimethyl substituted alkyl chain in verucopeptin, a microbial metabolite. **J Org Chem**. 査読有 79, 2014, 6858-6867
61. Fukui Y, Narita K, Dan S, Yamori T, Ito A, Yoshida M, Katoh T. Total synthesis of burkholdacs A and B and 5,6,20-tri-epi-burkholdac A: HDAC inhibition and antiproliferative activity. **Eur J Med Chem**. 査読有 76, 2014, 301-313
62. Kojima N, Fushimi T, Tatsukawa T, Tanaka T, Okamura M, Akatsuka A, Yamori T, Dan S, Iwasaki H, Yamashita M. Thiophene-3-carboxamide analogue of annonaceous acetogenins as antitumor drug lead. **Eur J Med Chem**. 査読有 86C, 2014, 684-689
63. Kong D, Yamori T, Yamazaki K, Dan S. In vitro multifaceted activities of a specific group of novel phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors on hotspot mutant PIK3CA. **Invest New Drugs**. 査読有 32, 2014, 1134-1143
64. Momose I, Abe H, Watanabe T, Ohba S, Yamazaki K, Dan S, Yamori T, Masuda T, Nomoto A. Antitumor effects of tyropeptin-boronic acid derivatives: New proteasome inhibitors. **Cancer Sci**. 査読有 105, 2014, 1609-1615
65. Kawamura T, Kondoh Y, Muroi M, Kawatani M, Osada H. A small molecule that induces reactive oxygen species via cellular glutathione depletion. **Biochem. J**. 査読有 463, 2014, 53-63
66. Yao R, Kondoh Y, Natsume Y, Yamanaka H, Inoue M, Toki H, Takagi R, Shimizu T, Yamori T, Osada H, Noda T. A small compound targeting TACC3 revealed its different spatiotemporal contributions for spindle assembly in cancer cells. **Oncogene**. 査読有 33, 2014, 4242-4252
67. Yoshimaru T, Komatsu M, Tashiro E, Imoto M, Osada H, Miyoshi Y, Honda J, Sasa M, Katagiri T. Xanthohumol suppresses oestrogen-signalling in breast cancer through the inhibition of BIG3-PHB2 interactions. **Sci Rep**. 査読有 4, 2014, 7355
68. Itoh Y, Ogasawara D, Ota Y, Mizukami T, Suzuki T: Synthesis, LSD1-inhibitory activity and LSD1-binding model of optically pure lysine-PCPA conjugates. **Comp Struct Biotech J**. 査読有 9, 2014, e201402002
69. Mino K, Nishimura S, Ninomiya S, Tujii H, Matsumori Y, Tsuchida M, Hosoi M, Koseki K, Wada S, Hasegawa M, Sasaki R, Murakami-Yamaguchi Y, Narita H, Suzuki T, Miyata N, Mizukami T. Regulation of tissue factor pathway inhibitor-2 (TFPI-2) expression by lysine-specific demethylase 1 and 2 (LSD1 and LSD2). **Biosci Biotechnol Biochem**. 査読有 78, 2014, 1010-1017
70. Mashima T, Soma-Nagae T, Migita T, Kinoshita R, Iwamoto A, Yuasa T, Yonese J, Ishikawa Y, Seimiya H. TRIB1 supports prostate tumorigenesis and tumor-propagating cell survival by regulation of endoplasmic reticulum chaperone expression. **Cancer Res**. 査読有 74, 2014, 4888-4897
71. Imai Y, Takahashi A, Hanyu A, Hori S, Sato S, Naka K, Hirao A, Ohtani N, Hara E. Crosstalk between the Rb pathway and AKT signaling forms a quiescence-senescence switch. **Cell Rep**. 査読有 7, 2014, 194-207[#]
72. Murakami S, Sakurai-Yageta M, Maruyama T, Murakami Y. Trans-homophilic interaction of CADM1 activates PI3K by forming a complex with MAGuK-family proteins MPP3 and Dlg. **PLoS One**. 査読有 9, 2014, e82894[#]
73. Ohashi K, Sampei K, Nakagawa M, Uchiumi N, Amanuma T, Aiba S, Oikawa M, Mizuno K. Damnacanthal, an effective inhibitor of LIM-kinase, inhibits cell migration and invasion. **Mol Biol Cell**. 査読有 25, 2014, 828-840[#]
74. Sakamoto T, Weng JS, Hara T, Yoshino S, Kozuka-Hata H, Oyama M, Seiki M. Hypoxia-inducible factor 1 regulation through cross talk between mTOR and MT1-MMP. **Mol Cell Biol**. 査読有 34, 2014, 30-42[#]
75. Sun B, Kawahara M, Ehata S, Nagamune T. AAG8 promotes carcinogenesis by activating STAT3.

【研究発表】

Cell Signal. 査読有 26, 2014, 1863-1869[#]

76. Yamaguchi H, Yoshida N, Takanashi M, Ito Y, Fukami K, Yanagihara K, Yashiro M, Sakai R. Stromal fibroblasts mediate extracellular matrix remodeling and invasion of scirrhous gastric carcinoma cells. **PLoS One.** 査読有 9, 2014, e85485[#]
77. Hirashima K, Migita T, Sato S, Muramatsu Y, Ishikawa Y, Seimiya H. Telomere length influences cancer cell differentiation in vivo. **Mol Cell Biol.** 査読有 33, 2013, 2988-2995
78. Iida K, Majima S, Nakamura T, Seimiya H. Nagasawa K. Evaluation of the interaction between long telomeric DNA and macrocyclic hexaoxazole (6OTD) dimer of a G-quadruplex ligand. **Molecules.** 査読有 18, 2013, 4328-4341
79. Iida K, Tsubouchi G, Nakamura T, Majima S, Seimiya H. Nagasawa K. Interaction of long telomeric DNAs with macrocyclic hexaoxazole as a G-quadruplex ligand. **Med Chem Commun.** 査読有 4, 2013, 260-264, 2013
80. Tanaka AR, Noguchi K, Fukazawa H. Igarashi Y, Arai H, Uehara Y. p38MAPK and Rho-dependent kinase are involved in anoikis induced by anicequol or 25-hydroxycholesterol in DLD-1 colon cancer cells. **Biochem Biophys Res Commun.** 査読有 430, 2013, 1240-1245
81. Arai T, Ashraful Hoque M, Nishino N, Kim HJ, Ito A, Yoshida M. Cyclic tetrapeptides with -SS- bridging between amino acid side chains for potent histone deacetylases' inhibition. **Amino Acids.** 査読有 45, 2013, 835-843
82. Magi S, Shitara T, Takemoto Y, Sawada M, Kitagawa M, Tashiro E, Takahashi Y, Imoto M. Novel derivatives of aclacinomycin A block cancer cell migration through inhibition of farnesyl transferase. **J Antibiot.** 査読有 66, 2013, 165-170
83. Murakami Y, Fukasawa M, Kaneko Y, Suzuki T, Wakita T, Fukazawa H. Selective estrogen receptor modulators inhibit hepatitis C virus infection at multiple steps of the virus lifecycle. **Microbes Infection.** 査読有 15, 2013, 45-55
84. Fustin JM, Doi M, Yamaguchi Y, Hida H, Nishimura S, Yoshida M. Isagawa T, Morioka MS, Takeya H. Manabe I, Okamura H. RNA-methylation-dependent RNA processing controls the speed of the circadian clock. **Cell.** 査読有 155, 2013, 793-806
85. Ohno Y, Hattori A, Yoshiki T, Takeya H. Association of epigenetic alterations in the human C7orf24 gene with the aberrant gene expression in malignant cells. **J Biochem.** 査読有 154, 2013, 355-362
86. Otsuki S, Nishimura S, Takabatake H, Nakajima K, Takasu Y, Yagura T, Sakai Y, Hattori A, Takeya H. Chemical tagging of a drug target using 5-sulfonyl tetrazole. **Bioorg Med Chem Lett.** 査読有 23, 2013, 1608-1611
87. Guo WZ, Shiina I, Wang Y, Umeda E, Watanabe C, Uetake S, Ohashi Y, Yamori T. Dan S. Ridaifen-SB8, a novel tamoxifen derivative, induces apoptosis via reactive oxygen species-dependent signaling pathway. **Biochem Pharmacol.** 査読有 86, 2013, 1272-1284
88. Guo WZ, Wang Y, Umeda E, Shiina I, Dan S. Yamori T. Search for novel anti-tumor agents from ridaifens using JFCR39, a panel of human cancer cell lines. **Biol Pharm Bull.** 査読有 36, 2013, 1008-1016
89. Hossain MI, Switalska M, Peng W, Takashima M, Wang N, Kaiser M, Wietrzyk J, Dan S. Yamori T. Inokuchi T. Design, synthesis, and in vitro cancer cell growth inhibition evaluation and antimalarial testing of trioxanes installed in cyclic 2-enoate substructures. **Eur J Med Chem.** 査読有 69, 2013, 294-309
90. Kojima N, Fushimi T, Tatsukawa T, Yoshimitsu T, Tanaka T, Yamori T. Dan S. Iwasaki H, Yamashita M. Structure-activity relationships of hybrid annonaceous acetogenins: Powerful growth inhibitory effects of their connecting groups between heterocycle and hydrophobic carbon chain bearing THF ring on human cancer cell lines. **Eur J Med Chem.** 査読有 63C, 2013, 833-839

【研究発表】

91. Shiina I, Umezaki Y, Ohashi Y, Yamazaki Y, Dan S, Yamori T. Total synthesis of AMF-26, an antitumor agent for inhibition of the Golgi system, targeting ADP-ribosylation factor 1. **J Med Chem**. 査読有 56, 2013, 150-159
92. Futamura Y, Kawatani M, Muroi M, Aono H, Nogawa T, Osada H. Identification of a molecular target of a novel fungal metabolite, pyrrolizilactone, by phenotypic profiling systems. **Chembiochem**. 査読有 14, 2013, 2456-2463
93. Ooi LC, Watanabe N, Futamura Y, Sulaiman SF, Darah I, Osada H. Identification of small molecule inhibitors of p27^{Kip1} ubiquitination by high-throughput screening. **Cancer Sci**. 査読有 104, 2013, 1461-1467
94. Ushijima M*, Mashima T*, Tomida A*, Dan S, Saito S, Furuno A, Tsukahara S, Seimiya H, Yamori T, Matsuura M. Development of a gene expression database and related analysis programs for evaluation of anticancer compounds. **Cancer Sci**. 査読有 104, 2013, 360-368 (*equal contribution)
95. Hasegawa M, Yasuda Y, Tanaka M, Nakata K, Umeda E, Wang Y, Watanabe C, Uetake S, Kunoh T, Shionyu M, Sasaki R, Shiina I, Mizukami T. A novel tamoxifen derivative, ridaifen-F, is a nonpeptidic small-molecule proteasome inhibitor. **Eur J Med Chem**. 査読有 71, 2014, 290-305
96. Ogasawara D, Itoh Y, Tsumoto H, Kakizawa T, Mino K, Fukuhara K, Nakagawa H, Hasegawa M, Sasaki R, Mizukami T, Miyata N, Suzuki T. Lysine-specific demethylase 1-selective inactivators: protein-targeted drug delivery mechanism. **Angew Chem Int Ed**. 査読有 52, 2013, 8620-8624
97. Umehara M, Negishi T, Maehara Y, Nakao Y, Kimura J. Stereochemical analysis and cytotoxicity of kulokekahilide-2 and its analogues. **Tetrahedron**. 査読有 69, 2013, 3045-3053[#]
98. Suzuki T, Ozasa H, Itoh Y, Zhan P, Sawada H, Mino K, Walport L, Ohkubo R, Kawamura A, Yonezawa M, Tsukada Y, Tumber A, Nakagawa H, Hasegawa M, Sasaki R, Mizukami T, Schofield CJ, Miyata N. Identification of the KDM2/7 histone lysine demethylase subfamily inhibitor and its antiproliferative activity. **J Med Chem**. 査読有 56, 2013, 7222-7231
99. Murata T, Iwata S, Siddiquey MN, Kanazawa T, Goshima F, Kawashima D, Kimura H, Tsurumi T. Heat shock protein 90 inhibitors repress latent membrane protein 1 (LMP1) expression and proliferation of Epstein-Barr virus-positive natural killer cell lymphoma. **PLoS One**. 査読有 8, 2013, e63566[#]
100. Deardorff MA, Bando M, Nakato R, Watrin E, Itoh T, Minamino M, Saitoh K, Komata M, Katou Y, Clark D, Cole KE, De Baere E, Decroos C, Di Donato N, Ernst S, Francey LJ, Gyftodimou Y, Hirashima K, Seimiya H, Shirahige K et al. HDAC8 mutations in Cornelia de Lange syndrome affect the cohesin acetylation cycle. **Nature** 査読有 489, 2012, 313-317
101. Kawahara T, Hosoya T, Tsukamoto M, Okabe S, Yamamura H, Hayakawa M, Seimiya H, Takagi M, Shin-Ya K. JBIR-120: a new growth inhibitor of hormone-refractory prostate cancer cells. **J Antibiot (Tokyo)**. 査読有 65, 2012, 373-375
102. Miyazaki T, Pan Y, Joshi K, Purohit D, Hu B, Demir H, Mazumder S, Okabe S, Yamori T, Viapiano M, Shin-ya K, Seimiya H, Nakano I. Telomestatin impairs glioma stem cell survival and growth through the disruption of telomeric G-quadruplex and inhibition of the proto-oncogene, c-Myb. **Clin Cancer Res**. 査読有 18, 2012, 1268-1280
103. Nakamura T, Iida K, Tera M, Shin-ya K, Seimiya H, Nagasawa K. A caged ligand for a telomeric G-quadruplex. **Chembiochem**. 査読有 13, 2012, 774-777
104. Hoque MA, Arai T, Nishino N, Kim HJ, Ito A, Yoshida M. Cyclic tetrapeptides with thioacetate tails or intramolecular disulfide bridge as potent inhibitors of histone deacetylases. **Bioorg Med Chem Lett**. 査読有 22, 2012, 6770-6772
105. Narita K, Fukui Y, Sano Y, Yamori T, Ito A, Yoshida M, Katoh T. Total synthesis of bicyclic depsipeptides spiruchostatins C and D and investigation of their histone deacetylase inhibitory and antiproliferative activities. **Eur J Med Chem**. 査読有 60, 2012, 295-304

【研究発表】

106. Magi S, Tashiro E, Imoto M. A chemical genomic study identifying diversity in cell migration signaling in cancer cells. **Sci Rep**. 査読有 2, 2012, 823
107. Sasazawa Y, Kanagaki S, Tashiro E, Nogawa T, Muroi M, Kondoh Y, Osada H, Imoto M. Xanthohumol impairs autophagosome maturation through direct inhibition of valosin-containing protein. **ACS Chem Biol**. 査読有 7, 2012, 892-900
108. Fukazawa H, Masumi A. The conserved 12-amino acid stretch in the inter-bromodomain region of BET family proteins functions as a nuclear localization signal. **Biol Pharm Bull**. 査読有 35, 2012, 2064-2068
109. Fukazawa H, Suzuki T, Wakita T, Murakami Y. A cell-based, microplate colorimetric screen identifies 7,8-benzoflavone and green tea gallate catechins as inhibitors of the hepatitis C virus. **Biol Pharm Bull**. 査読有 35, 2012, 1320-1327
110. Kishimoto S, Tsunematsu Y, Nishimura S, Hayashi Y, Hattori A, Takeya H. Tumescenamide C, an antimicrobial cyclic lipodepsipeptide from *Streptomyces* sp. **Tetrahedron**. 査読有 68, 2012, 5572-5578
111. Shimatsu A, Takeya H, Imaizumi A, Morimoto T, Kanai M, Maeda S. Clinical application of "curcumin", a multi-functional substance. **Anti-Aging Med**. 査読有 9, 2012, 75-83
112. Dan S, Okamura M, Mukai Y, Yoshimi H, Inoue Y, Hanyu A, Sakaue-Sawano A, Imamura T, Miyawaki A, Yamori T. ZSTK474, a specific phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor, induces G1 arrest of the cell cycle in vivo. **Eur J Cancer**. 査読有 48, 2012, 936-943
113. Isoyama S, Dan S, Nishimura Y, Nakamura N, Kajiwarra G, Seki M, Irimura T, Yamori T. Establishment of phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor-resistant cancer cell lines and therapeutic strategies for overcoming the resistance. **Cancer Sci**. 査読有 103, 2012, 1955-1960
114. Ohashi Y, Iijima H, Yamaotsu N, Yamazaki K, Sato S, Okamura M, Sugimoto K, Dan S, Hirono S, Yamori T. AMF-26, a novel inhibitor of the Golgi system, targeting ADP-ribosylation factor 1 (Arf1) with potential for cancer therapy. **J Biol Chem**. 査読有 287, 2012, 3885-3897
115. Futamura Y, Kawatani M, Kazami S, Tanaka K, Muroi M, Shimizu T, Tomita K, Watanabe N, Osada H. Morphobase, an encyclopedic cell morphology database, and its use for drug target identification. **Chem Biol**. 査読有 19, 2012, 1620-1630
116. Suzuki T, Ota Y, Ri M, Bando M, Gotoh A, Itoh Y, Tsumoto H, Tatum PR, Mizukami T, Nakagawa H, Iida S, Ueda R, Shirahige K, Miyata N. Rapid discovery of highly potent and selective inhibitors of histone deacetylase 8 using click chemistry to generate candidate libraries. **J Med Chem**. 査読有 55, 2012, 9562-9575
117. Morita M, Ohno O, Teruya T, Yamori T, Inuzuka T, Suenaga K. Isolation and structures of biselyngbyasides B, C, and D from the marine cyanobacterium *Lyngbya* sp., and the biological activities of biselyngbyasides. **Tetrahedron**. 査読有 68, 2012, 5984-5990
118. Hayakawa I, Takemura T, Fukasawa E, Ebihara Y, Sato N, Nakamura T, Suenaga K, Kigoshi H. Total synthesis and biological evaluation of Auripyrones A and B. **Bull Chem Soc Jpn**. 査読有 85, 2012, 1077-1092[#]
119. Arima Y, Hayashi H, Sasaki M, Hosonaga M, Goto TM, Chiyoda T, Kuninaka S, Shibata T, Ohata H, Nakagama H, Taya Y, Saya H. Induction of ZEB proteins by inactivation of RB protein is key determinant of mesenchymal phenotype of breast cancer. **J Biol Chem**. 査読有 287, 2012, 7896-7906[#]
120. Ohata H, Ishiguro T, Aihara Y, Sato A, Sakai H, Sekine S, Taniguchi H, Akasu T, Fujita S, Nakagama H, Okamoto K. Induction of the stem-like cell regulator CD44 by Rho kinase inhibition contributes to the maintenance of colon cancer-initiating cells. **Cancer Res**. 査読有 72, 2012, 5101-5110[#]
121. Takahashi K, Imano R, Kibe T, Seimiya H, Muramatsu Y, Kawabata N, Tanaka G, Matsumoto Y, Hiromoto T, Koizumi Y, Nakazawa N, Yanagida M, Yukawa M, Tsuchiya E, Ueno M. Fission yeast

【研究発表】

- Pot1 and RecQ helicase are required for efficient chromosome segregation. **Mol Cell Biol.** 査読有 31, 2011, 495-506
122. Kikuchi M, Mano N, Uehara Y, Machida K, Kikuchi M. Cytotoxic and EGFR tyrosine kinase inhibitory activities of aglycone derivatives obtained by enzymatic hydrolysis of oleoside-type secoiridoid glucosides, oleuropein and ligustroside. **J Nat Med.** 査読有 65, 2011, 237-240
123. Tsuda K, Nishiya N, Umeyama T, Uehara Y. Identification of LY83583 as a specific inhibitor of *Candida albicans* MPS1 protein kinase. **Biochem Biophys Res Commun.** 査読有 409, 2011, 418-423
124. Furumai R, Ito A, Ogawa K, Maeda S, Saito A., Nishino N, Horinouchi S, Yoshida M. Histone deacetylase inhibitors block nuclear factor- κ B-dependent transcription by interfering with RNA polymerase II recruitment. **Cancer Sci.** 査読有 102, 2011, 1081-1087
125. Islam MS, Bhuiyan MP, Islam MN, Nsiama TK, Oishi N, Kato T, Nishino N, Ito A, Yoshida M. Evaluation of functional groups on amino acids in cyclic tetrapeptides in histone deacetylase inhibition. **Amino Acids.** 査読有 42, 2011, 2103-2120
126. Ito T, Umehara T, Sasaki K, Nakamura Y, Nishino N, Terada T, Shirouzu M, Padmanabhan B, Yokoyama S, Ito A, Yoshida M. Real-time imaging of histone H4K12-specific acetylation determines the modes of action of histone deacetylase and bromodomain inhibitors. **Chem Biol.** 査読有 18, 2011, 495-507
127. Kobayashi H, Ogura Y, Sawada M, Nakayama T, Takano K, Minato Y, Takemoto Y, Tashiro E, Watanabe H, Imoto M. Involvement of 14-3-3 proteins in the second EGF-induced wave of Rac1 activation in the process of cell migration. **J Biol Chem.** 査読有 286, 2011, 39259-39268
128. Kawamura T, Matsubara K, Otaka H, Tashiro E, Shindo K, Yanagita RC, Irie K, Imoto M. Generation of “Unnatural Natural Product” library and identification of a small molecule inhibitor of XIAP. **Bioorg Med Chem.** 査読有 19, 2011, 4377-4385
129. Saiki S, Sasazawa Y, Imamichi Y, Kawajiri S, Fujimaki T, Tanida I, Kobayashi H, Sato F, Ishikawa K, Sato S, Imoto M, Hattori N. Caffeine induces apoptosis by enhancement of autophagy via PI3K/Akt/mTOR/p70S6K inhibition. **Autophagy.** 査読有 7, 2011, 42-53
130. Ohno Y, Hattori A, Ueda M, Kageyama S, Yoshiki T, Takeya H. Multiple NF-Y-binding CCAAT boxes are essential for transcriptional regulation of the human C7orf24 gene, a novel tumor-associated gene. **FEBS J.** 査読有 278, 2011, 4088-4099
131. Sasaki H, Sunagawa Y, Takahashi K, Imaizumi A, Fukuda H, Hashimoto T, Wada H, Katanasaka Y, Takeya H, Fujita M, Hasegawa K, Morimoto T. Innovative preparation of curcumin for improved oral bioavailability. **Biol Pharm Bull.** 査読有 34, 2011, 660-665
132. Kawatani M, Takayama H, Muroi M, Kimura S, Maekawa T, Osada H. Identification of a small-molecule inhibitor of DNA topoisomerase II by proteomic profiling. **Chem Biol.** 査読有 18, 2011, 743-751
133. Takahashi S, Toyoda A, Sekiyama Y, Takagi H, Nogawa T, Uramoto M, Suzuki R, Koshino H, Kumano T, Panthee S, Dairi T, Ishikawa J, Ikeda H, Sakaki Y, Osada H. Reveromycin A biosynthesis uses RevG and RevJ for stereospecific spiroacetal formation. **Nat Chem Biol.** 査読有 7, 2011, 461-468
134. Hasegawa M, Miura T, Kuzuya K, Inoue A, Ki SW, Horinouchi S, Yoshida T, Kunoh T, Koseki K, Mino K, Sasaki R, Yoshida M, Mizukami T. Identification of SAP155 as the target of GEX1A (Herboxidiene), an antitumor natural product. **ACS Chem Biol.** 査読有 6, 2011, 229-233
135. Ogasawara D, Suzuki T, Mino K, Ueda R, Khan MNA, Matsubara T, Koseki K, Hasegawa M, Sasaki R, Nakagawa H, Mizukami T, Miyata N. Synthesis and biological activity of optically active NCL-1, a lysine specific demethylase 1-selective inhibitor. **Bioorg Med Chem.** 査読有 30, 2011, 3702-3708

【研究発表】

136. Mashima T, Okabe S, Seimiya H. Molecular pharmacological approach reveals potential new strategies to suppress androgen receptor signaling in prostate cancer. **Mol Cell Pharmacol**. 査読有 3, 2011, 7-12
137. Funakoshi-Tago M, Tago K, Sato Y, Tominaga S, Kasahara T. JAK2 is an important signal transducer in IL-33-induced NF-kappaB activation. **Cell Signal**. 査読有 23, 2011, 363-370[#]
138. Ueno S, Mojic M, Ohashi Y, Higashi N, Hayakawa Y, Irimura T. Asialoglycoprotein receptor promotes cancer metastasis by activating the EGFR-ERK pathway. **Cancer Res**. 査読有 71, 2011, 6419-6427[#]
139. Ohishi T, Hirota T, Tsuruo T, Seimiya H. TRF1 mediates mitotic abnormalities induced by Aurora-A overexpression. **Cancer Res**. 査読有 70, 2010, 2041-2052
140. Seki T, Yuasa S, Oda M, Egashira T, Yae K, Kusumoto D, Nakata H, Tohyama S, Hashimoto H, Kodaira M, Okada Y, Seimiya H, Fusaki N, Hasegawa M, Fukuda K. Generation of induced pluripotent stem cells from human terminally differentiated circulating T cells. **Cell Stem Cell**. 査読有 7, 2010, 11-14
141. Hatsugai K, Ohishi T, Sugimoto Y, Seimiya H. Tankyrase-1 assembly to large protein complexes blocks its telomeric function. **FEBS Lett**. 査読有 584, 2010, 3885-3890
142. Tera M, Iida K, Ikebukuro K, Seimiya H, Shin-Ya K, Nagasawa K. Visualization of G-quadruplexes by using a BODIPY-labeled macrocyclic heptaioxazole. **Org Biomol Chem**. 査読有 8, 2010, 2749-2755
143. Fukazawa H, Ikeda Y, Fukuyama M, Suzuki T, Hori H, Okuda T, Uehara Y. The resorcylic acid lactone hypothemycin selectively inhibits the mitogen-activated protein kinase-extracellular signal-regulated kinase pathway in cells. **Biol Pharm Bull**. 査読有 33, 2010, 168-73
144. Yashiroda Y, Okamoto R, Hatsugai K, Takemoto Y, Goshima N, Saito T, Hamamoto M, Sugimoto Y, Osada H, Seimiya H, Yoshida M. A novel yeast cell-based screen identifies flavone as a tankyrase inhibitor. **Biochem Biophys Res Commun**. 査読有 394, 2010, 569-573
145. Lindqvist L, Robert F, Merrick W, Takeya H, Fraser C, Osada H, Pelletier J. Inhibition of translation by cytotrienin A - a member of the ansamycin family. **RNA**. 査読有 16, 2010, 2404-2413
146. Dan S, Okamura M, Seki M, Yamazaki K, Sugita H, Okui M, Mukai Y, Nishimura H, Asaka R, Nomura K, Ishikawa Y, Yamori T. Correlating phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor efficacy with signaling pathway status: in silico and biological evaluations. **Cancer Res**. 査読有 70, 2010, 4982-4994
147. Kong D, Dan S, Yamazaki K, Yamori T. Inhibition profiles of phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors against PI3K superfamily and human cancer cell line panel JFCR39. **Eur J Cancer**. 査読有 46, 2010, 1111-1121
148. Migita T, Narita T, Asaka R, Miyagi E, Nagano H, Nomura K, Matsuura M, Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K, Seimiya H, Ishikawa Y. Role of insulin-like growth factor binding protein 2 in lung adenocarcinoma: IGF-independent antiapoptotic effect via caspase-3. **Am J Pathol**. 査読有 176, 2010, 1756-1766
149. Hamada S, Suzuki T, Mino K, Koseki K, Oehme F, Flamme I, Ozasa H, Itoh Y, Ogasawara D, Komaarashi H, Kato A, Tsumoto H, Nakagawa H, Hasegawa M, Sasaki R, Mizukami T, Miyata N: Design, synthesis, enzyme-inhibitory activity, and effect on human cancer cells of a novel series of Jumonji domain-containing protein 2 histone demethylase inhibitors. **J Med Chem**. 査読有 53, 2010, 5629-5638
150. Kunoh T, Noda T, Koseki K, Sekigawa M, Takagi M, Shin-ya K, Goshima N, Iemura S, Natsume T, Wada S, Mukai Y, Ohta S, Sasaki R, Mizukami T. A novel human dynactin-associated protein, dynAP, promotes activation of Akt, and ergosterol-related compounds induce dynAP-dependent apoptosis of human cancer cells. **Mol Cancer Ther**. 査読有 9, 2010, 2934-2942

【研究発表】

151. Mashima T, Okabe S, Seimiya H. Pharmacological targeting of constitutively active truncated androgen receptor by nigericin and suppression of hormone-refractory prostate cancer cell growth. **Mol Pharmacol**. 査読有 78, 2010, 846-854
152. Osada S, Sano S, Ueyama M, Chuman Y, Kodama H, Sakaguchi K. Fluoroalkene modification of mercaptoacetamide-based histone deacetylase inhibitors. **Bioorg Med Chem**. 査読有 18, 2010, 605-611[#]
153. Kobayashi M, Murakami T, Uchibori R, Chun NA, Kobayashi E, Morita T, Ozawa K. Establishment and characterization of transplantable, luminescence labeled rat renal cell carcinoma cell lines. **J Urol**. 査読有 183, 2010, 2029-2035[#]
154. Mori T, Ono K, Kariya Y, Ogawa T, Higashi S, Miyazaki K. Laminin-3B11, a novel vascular-type laminin capable of inducing prominent lamellipodial protrusions in microvascular endothelial cells. **J Biol Chem**. 査読有 285, 2010, 35068-35078[#]
155. Watanabe M, Naraba H, Sakyo T, Kitagawa T. DNA damage-induced modulation of GLUT3 expression is mediated through p53-independent extracellular signal-regulated kinase signaling in HeLa cells. **Mol Cancer Res**. 査読有 8, 2010, 1547-1557[#]

([#]=被支援者による論文で、支援分担者が共同著者に含まれないもの)

【学会発表】

1. 清宮啓之、招待講演：支援文部科学省「がん支援・化学療法基盤支援活動」班の成果と課題、第5回がん新薬開発合同シンポジウム「変貌を遂げるがん治療：新薬開発のこれからの展開」、2015年11月13日、大手町サンケイプラザ、東京
2. 清宮啓之、招待講演：がん分子標的創薬をめぐる最近の話題（モーニングレクチャー）、第74回日本癌学会学術総会、2015年10月9日、名古屋国際会議場、愛知
3. 清宮啓之、招待講演：抗がん剤探索アプローチの変遷と最近の話題（モーニングレクチャー）、第72回日本癌学会学術総会、2013年10月5日、パシフィコ横浜、神奈川県
4. 清宮啓之、招待講演：新薬の原石をもとめて～抗がん剤・化合物スクリーニング～、2012年度文科省科研費新学術領域研究「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動」がん若手研究者ワークショップ がん研究基礎セミナー、2012年9月8日、蓼科グランドホテル滝の湯、長野
5. 清宮啓之、招待講演：がんとは何でしょう、2011年度文科省科研費新学術領域研究「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動」青少年・市民公開講座～いま知っておきたい「がん」のこと～、2011年9月17日、福島県立医科大学、福島
6. Uehara Y, Oku Y, Tsuda K, Shibasaki M, Maesawa C, Nishiya N. Self-floating breast cancer cell populations express cancer stem cell markers and show resistance to anticancer drugs. Tenth AACR-JCA Joint Conference on Breakthroughs in Cancer Research: From Biology to Therapeutics. Feb 19, 2016, Hyatt Regency Maui, Hawaii, USA
7. Oku Y, Nishiya N, Uehara Y. Identification of small molecules inhibiting oncogenic transcriptional co-activator, YAP/TAZ. Tenth AACR-JCA Joint Conference on Breakthroughs in Cancer Research: From Biology to Therapeutics. Feb 17, 2016, Hyatt Regency Maui, Hawaii, USA
8. Oku Y, Nishiya N, Uehara Y. Self-floating cell populations express cancer stem cell markers and show resistance to anticancer drugs. 第74回日本癌学会学術総会、2015年10月10日、名古屋国際会議場、愛知
9. 奥裕介、西谷直之、上原至雅、YAP・TAZ がん遺伝子産物の機能を阻害する化合物の探索、第19回日本がん分子標的治療学会学術集会、2015年6月11日、松山全日空ホテル、愛媛
10. 奥裕介、西谷直之、上原至雅、フルバスタチンによる YAP がん遺伝子産物の不活性化と、その乳がん治療薬としての応用の可能性、第18回日本がん分子標的治療学会学術集会、2014年6月26日、仙台市情報・産業プラザ、宮城
11. 西谷直之、岩尾正倫、上原至雅、化学療法基盤支援活動・プロテインキナーゼ（PK）阻害活性の評価、

【研究発表】

化学療法基盤支援活動第3回シンポジウム「アカデミアからの抗がん剤創薬に向けて～天然物の有効利用～」、2014年5月12日、万国津梁館、沖縄

12. Nishiya N, Kawano T, Uehara Y. 招待講演：A phenotype-based screening for chemical suppressors of the Wnt/beta-catenin pathway in zebrafish. The 18th Japanese Foundation for Cancer Research-International Symposium on Cancer Chemotherapy. Dec 4, 2013, Miraikan, Tokyo
13. 西谷直之、河野富一、上原至雅、招待講演：ゼブラフィッシュ胚を用いた Wnt/ β -catenin 経路ケミカルサプレッサーの探索、日本薬学会生薬天然物部会主催・第5回食品薬学シンポジウム、2013年11月2日、京都大学薬学部記念講堂、京都
14. Nishiya N, Oku Y, Uehara Y. Geranylgeranyltransferase as a potential molecular target for Wnt/beta-catenin pathway inhibitors. 第72回日本癌学会学術総会、2013年10月3日、パシフィコ横浜、神奈川県
15. 西谷直之、奥 裕介、上原至雅、タンパク質の脂質修飾制御による選択的 Wnt/ β -catenin シグナル阻害、第16回日本がん分子標的治療学会学術集会、2012年6月29日、西日本総合展示場、福岡
16. 西谷直之、河野富一、津田香代子、上原至雅、ゼブラフィッシュ胚を用いた Wnt/ β -catenin シグナル阻害剤の探索、第15回日本がん分子標的治療学会学術集会、2011年6月23日、ホテル日航東京、東京
17. 西谷直之、津田香代子、上原至雅、ゲフィチニブ耐性 EGFR^{T790M} 変異の克服を志向したキナーゼ阻害剤プロファイリング、第14回日本がん分子標的治療学会学術集会、2010年7月8日、タワーホール船堀、東京
18. 中田明子、伊藤昭博、加藤正、吉田稔、サブタイプ選択的な HDAC アッセイ系を用いた bicyclic depsipeptide HDAC 阻害剤のサブタイプ選択性の評価、化学療法基盤支援活動・プロテインキナーゼ (PK) 阻害活性の評価、化学療法基盤支援活動第3回シンポジウム「アカデミアからの抗がん剤創薬に向けて～天然物の有効利用～」、2014年5月12日、万国津梁館、沖縄
19. Imoto M. 招待講演：Chemistry and biology of the compounds that modulate cellular responses. “Natural Products Discovery and Development in the Post Genomic Era” SIBM Symposium. Jan 11–14, 2015, San Diego, CA, USA
20. Imoto M. 招待講演：Xanthohumol impairs autophagosome maturation through direct inhibition of valosin-containing protein. RIKEN-Max Planck-Joint Research Center for Systems Chemical Biology Symposium. May 21-25, 2014, Schloss Ringberg, Munich, Germany
21. Imoto M. 招待講演：Chemistry and biology of xanthohumol, an i15-19nhibitor of valosin-containing protein. EMBO Workshop, Sep 15-19, 2013, Commundo Hotel Neuss, Neuss, Germany
22. 深澤秀輔、益見厚子、細菌型チロシンキナーゼ阻害剤探索系の開発、日本薬学会第135年会、2015年3月25–28日、神戸学院大学他、兵庫
23. 福山まり、深澤秀輔、化学療法基盤支援活動におけるプロテインキナーゼ阻害活性の評価(II) - 細胞を使ったキナーゼ阻害活性評価、化学療法基盤支援活動第3回シンポジウム「アカデミアからの抗がん剤創薬に向けて～天然物の有効利用～」、2014年5月12日、万国津梁館、沖縄
24. 深澤秀輔、益見厚子、BET ファミリータンパク質の局在と機能に関与する領域の解析、日本薬学会第133年会、2013年3月27–30日、パシフィコ横浜、神奈川県
25. 深澤秀輔、益見厚子、クロマチン結合タンパク質 BET ファミリーによる細胞機能調節、日本薬学会第132年会、2012年3月28–31日、北海道大学、北海道
26. 深澤秀輔、外西紗梨、3種の cis-enone resorcylic acid lactones (hypothemycin, L-783,277, 5Z-7-oxozeaenol) のプロテインキナーゼ選択性、日本薬学会第131年会、2011年3月28–31日、静岡県立大学他、静岡
27. 深澤秀輔、招待講演：細胞を使ったキナーゼ阻害活性評価、文部科学省新学術領域研究・がん支援活動「化学療法基盤支援活動」キックオフシンポジウム「アカデミアからの抗がん剤創薬へ向けて」、2011

【研究発表】

年 3 月 9 日、京都大学百周年時計台記念館、京都

28. 深澤秀輔、鈴木哲朗、脇田隆字、村上裕子、C 型肝炎ウイルス (HCV) に阻害作用を示す物質の探索、第 58 回日本ウイルス学会学術集会、2010 年 11 月 7 日-9 日、あわぎんホール、徳島
29. 旦慎吾、招待講演：化学療法基盤支援活動の支援事業とその利用法、文部科学省新学術領域研究・がん支援活動「化学療法基盤支援活動」キックオフシンポジウム「アカデミアからの抗がん剤創薬へ向けて」、2011 年 3 月 9 日、京都大学百周年時計台記念館、京都
30. 川田学、化学療法基盤支援活動が無償配布する化合物ライブラリー、化学療法基盤支援活動第 3 回シンポジウム「アカデミアからの抗がん剤創薬に向けて～天然物の有効利用～」、2014 年 5 月 12 日、万国津梁館、沖縄
31. 川田学、招待講演：その研究に、阻害剤キットありますー化学療法基盤支援活動、第 5 回食品薬学シンポジウム、2013 年 11 月 2 日、京都大学薬学部記念講堂、京都
32. 川田学、招待講演：創薬基礎研究のツール：化療支援活動の化合物ライブラリー、化学療法基盤支援活動第 2 回シンポジウム「アカデミアからの抗がん剤創薬に向けて」、2012 年 2 月 22 日、慶応義塾大学日吉キャンパス、神奈川県
33. 長田裕之、招待講演：理研天然化合物バンク NPDepo の構築と活用、化学療法基盤支援活動第 3 回シンポジウム「アカデミアからの抗がん剤創薬に向けて～天然物の有効利用～」、2014 年 5 月 12 日、万国津梁館、沖縄
34. 斎藤臣雄、近藤恭光、長田裕之、理化学研究所天然化合物バンク (NPDepo) が提供する創薬研究支援、化学療法基盤支援活動第 3 回シンポジウム「アカデミアからの抗がん剤創薬に向けて～天然物の有効利用～」2014 年 5 月 12 日、万国津梁館、沖縄
35. 馬島哲夫、牛嶋大、松浦正明、塚原里美、国政和宏、清宮啓之、旦慎吾、矢守隆夫、富田章弘、Comprehensive transcriptomic database of the molecularly targeted drugs in cancer for evaluation of anticancer compounds. 第 74 回日本癌学会学術集会、2015 年 10 月 8 日、名古屋国際会議場、愛知
36. 馬島哲夫、牛嶋大、塚原里美、古野亜紀、斎藤さかえ、長江多恵子、清宮啓之、旦慎吾、矢守隆夫、松浦正明、富田章弘、招待講演：化合物活性予測のための遺伝子発現データベース構築 ～制がん作用をもつ化合物の作用機序との関連を中心に～、化学療法基盤支援活動第 3 回シンポジウム「アカデミアからの抗がん剤創薬に向けて～天然物の有効利用～」2014 年 5 月 12 日、万国津梁館、沖縄
37. 牛嶋大、富田章弘、斎藤さかえ、野田哲生、松浦正明、Connectivity Map データベースを利用した化合物スクリーニングのアルゴリズム開発、化学療法基盤支援活動第 3 回シンポジウム「アカデミアからの抗がん剤創薬に向けて～天然物の有効利用～」2014 年 5 月 12 日、万国津梁館、沖縄
38. 牛嶋大、馬島哲夫、富田章弘、旦慎吾、清宮啓之、矢守隆夫、松浦正明、薬剤の制がん作用と関連する遺伝子発現変動データベースの開発、第 71 回日本癌学会学術総会、2012 年 9 月 21 日、ホテルロイトン札幌、北海道
39. 水上民夫、招待講演：がん分子標的薬開発の状況とシード探索法、化学療法基盤支援活動第 3 回シンポジウム「アカデミアからの抗がん剤創薬に向けて～天然物の有効利用～」2014 年 5 月 12 日、万国津梁館、沖縄
40. 水上民夫、招待講演：世界における抗がん剤開発の現状、第 2 回がん新薬開発合同シンポジウム～わが国からの新薬開発を目指して：医療イノベーションをどう実現するか、2012 年 11 月 16 日、東京ステーションコンファレンス、東京
41. 水上民夫、招待講演：がん分子標的薬の開発状況、文部科学省新学術領域研究・がん支援活動「化学療法基盤支援活動」キックオフシンポジウム「アカデミアからの抗がん剤創薬へ向けて」、2011 年 3 月 9 日、京都大学百周年時計台記念館、京都
42. 水上民夫、招待講演：ヒストン脱メチル化酵素を分子標的とするエピジェネティクス制御創薬 (シンポジウム)、第 69 回日本癌学会学術総会、2010 年 9 月 23 日、大阪国際会議場、大阪

【研究発表】

43. 馬島哲夫、招待講演：がん治療標的としてのがん幹細胞と標的薬剤の探索（シンポジウム）、日本薬学会第136年会 2016年3月27日、パシフィコ横浜、神奈川県
44. Mashima T, Kinoshita R, Okabe S, Seimiya H. Gene signature-based approach identifies mTOR as a downstream molecule of TRIB1 dependent survival pathways in prostate cancer. Tenth AACR-JCA Joint Conference on Breakthroughs in Cancer Research: From Biology to Therapeutics. Feb 18, 2016, Hyatt Regency Maui, Hawaii, USA
45. 馬島哲夫、招待講演：遺伝子シグネチャーによる薬剤プロファイリングとその活用術、文部科学省新学術領域研究・生命科学系3分野3領域支援活動合同シンポジウム 2015年8月19日、学術総合センター、東京
46. 馬島哲夫、富田章弘、国政和宏、旦慎吾、清宮啓之、矢守隆夫、がん分子標的薬の標的経路の評価と同一のための包括的遺伝子発現データベース構築と解析、第19回日本がん分子標的治療学会学術集会、2015年6月10日、松山全日空ホテル、愛媛
47. Mashima T, Soma-Nagae T, Migita T, Yuasa T, Yonese J, Ishikawa Y, Seimiya H. Functional genomic approach identified TRIB1 as an oncogenic survival factor in prostate cancer stem-like cells. The 19th Japanese Foundation for Cancer Research-International Symposium on Cancer Chemotherapy. Dec 10, 2014, Miraikan, Tokyo
48. 馬島哲夫、右田敏郎、清宮啓之、TRIB1 supports prostate tumorigenesis and tumor-propagating cell survival via the regulation of endoplasmic reticulum chaperone expression. 第73回日本癌学会学術集会、2014年9月25日、パシフィコ横浜、神奈川県
49. Mashima T, Seimiya H. 招待講演：An essential factor for prostate tumorigenesis and tumor-propagating cell survival identified by functional genomics and transcriptome analyses. 第12回日韓がん老化合同シンポジウム、2014年6月19日、埼玉県立がんセンター、埼玉
50. 馬島哲夫、清宮啓之、Gene expression profiling and RNAi screen identify a survival factor for prostate tumor-propagating cells. 第72回日本癌学会学術集会、2013年10月3日、パシフィコ横浜、神奈川県
51. 馬島哲夫、木下量子、岡部幸子、清宮啓之、Screening of chemical compounds that selectively target prostate cancer stem-like cells. 第71回日本癌学会学術総会、2012年9月19日、ホテルロイトン札幌、北海道
52. 馬島哲夫、木下量子、岡部幸子、清宮啓之、前立腺がん幹細胞を標的とする薬剤の探索系構築と化合物スクリーニング、第16回日本がん分子標的治療学会学術集会、2012年6月28日、西日本総合展示場、福岡

【図書】

1. Osada H. Springer, Bioprobes 2nd edition, in press.
2. 田代悦、井本正哉、日本臨床社、最新がん薬物療法学-がん薬物療法の最新知見-II がんの新規治療を目指した基礎研究、新しいがん薬物療法への革新技术「EMTを標的としたがん治療」、日本臨床、2014年、72巻増刊号2、90-96.
3. 馬島哲夫、清宮啓之、メディカルレビュー社、ゲノムワイドな解析および統合的解析による前立腺がん幹細胞の分子標的探索、がん分子標的治療、2014年、12巻 420-424
4. 馬島哲夫、右田敏郎、清宮啓之、メディカルレビュー社、がんと脂質代謝、The Lipid、2014年、25巻 352-358
5. 矢守隆夫、上原至雅、深澤秀輔、吉田稔、井本正哉、清宮啓之、馬島哲夫、水上民夫、川田学、長田裕之、旦慎吾、松浦正明、掛谷秀昭、富田章弘、癌と化学療法社、特集・制がん剤の分子標的スクリーニング成績 化学療法基盤支援活動報告-制がん候補物質のスクリーニング成績・第15報-、2013年、40巻 116-146

【研究発表】

6. 矢守隆夫、上原至雅、深澤秀輔、吉田稔、井本正哉、清宮啓之、水上民夫、川田学、長田裕之、松浦正明、癌と化学療法社、特集・制がん剤の分子標的スクリーニング成績 化学療法基盤情報支援班報告-制がん候補物質のスクリーニング成績・第14報-、2013年、40巻 1-114
7. 水上民夫、南山堂、(相羽恵介編) 抗がん薬の臨床薬理「抗がん薬のスクリーニング」、2013年、2-13
8. 右田敏郎、馬島哲夫、清宮啓之、羊土社、がんにおける脂質代謝、実験医学増刊「がんと代謝」、2012年、30巻 81-86
9. 伊藤昭博、工藤幹雄、吉田稔、医薬ジャーナル社、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤とがん治療への応用 造血器腫瘍とエピジェネティクス —治療への応用と新たな展開—、2012年、40-48
10. 伊藤昭博、吉田稔、日本臨牀社、ヒストン脱アセチル化酵素 分子標的薬—がんから他疾患までの治癒をめざして—、2012年、78-83
11. Mashima T, Seimiya H. Springer, Role of acyl-CoA synthetases in glioma cell survival and its therapeutic implication. In Tumors of the Central Nervous System, 2011, 337-340
12. 矢守隆夫、上原至雅、吉田稔、井本正哉、清宮啓之、水上民夫、川田学、長田裕之、松浦正明、癌と化学療法社、特集・制がん剤の分子標的スクリーニング成績 「化学療法基盤情報支援班」報告-制がん候補物質のスクリーニング成績・第13報-、2010年、37巻 1-158

【研究発表】

ゲノム・エピゲノム解析支援活動

【雑誌論文】

1. Sasaki Y, Tamura M, Takeda K, Ogi K, Nakagaki T, Koyama R, Idogawa M, Hiratsuka H, Tokino T. Identification and characterization of the intercellular adhesion molecule-2 gene as a novel p53 target. **Oncotarget**, 査読有, 2016, in press.
2. Sasaki Y, Tamura M, Koyama R, Nakagaki T, Adachi Y, Tokino T. Genomic characterization of esophageal squamous cell carcinoma: Insights from next-generation sequencing. **World J Gastroenterology**, 査読有, 22, 2016, 2284-2293.
3. Matsunaga Y, Adachi Y, Sasaki Y, Koide H, Motoya M, Nosho K, Takagi H, Yamamoto H, Sasaki S, Tokino T, Carbone DP, Imai K, Shinomura Y. The effect of forced expression of mutated K-RAS gene on gastrointestinal cancer cell lines and the IGF-1R targeting therapy. **Molecular Carcinogenesis**, 査読有, 2016, in press.
4. Saijo H, Hirohashi Y, Torigoe T, Horibe R, Takaya A, Murai A, Kubo T, Kajiwara T, Tanaka T, Shionoya Y, Yamamoto E, Maruyama R, Nakatsugawa M, Kanaseki T, Tsukahara T, Tamura Y, Sasaki Y, Tokino T, Suzuki H, Kondo T, Takahashi H, Sato N. Plasticity of lung cancer stem-like cells is regulated by the transcription factor HOXA5 that is induced by oxidative stress. **Oncotarget**, 査読有, 2016, in press.
5. Kumagawa K, Maruyama R, Yamamoto E, Ashida M, Kitajima H, Tsuyada A, Niinuma T, Kai M, Yamano HO, Sugai T, Tokino T, Shinomura Y, Imai K, Suzuki H. A genome screen for long noncoding RNA genes epigenetically silenced by aberrant DNA methylation in colorectal cancer. **Scientific Reports**, 査読有, 6, 2016, 26699.
6. Kong HK, Park SJ, Kim YS, Kim KM, Lee HW, Kang HG, Woo YM, Park EY, Ko JY, Suzuki H, Chun KH, Song E, Jang KY, Park JH. Epigenetic activation of LY6K predicts the presence of metastasis and poor prognosis in breast carcinoma. **Oncotarget**, 査読有, 2016, in press.
7. Sugai T, Habano W, Takagi R, Yamano H, Eizuka M, Arakawa N, Takahashi Y, Yamamoto E, Kawasaki K, Yanai S, Ishida K, Suzuki H, Matsumoto T. Analysis of molecular alterations in laterally spreading tumors of the colorectum. **J Gastroenterol**, 査読有, 2016, in press.
8. Sugai T, Sugimoto R, Habano W, Endoh M, Eizuka M, Tsuchida K, Yamamoto E, Kawasaki K, Yanai S, Matsumoto T, Suzuki H. Genetic differences stratified by PCR-based microsatellite analysis in gastric intramucosal neoplasia. **Gastric Cancer**, 査読有, 2016, 20(2):286-296.
9. Arakawa N, Sugai T, Habano W, Eizuka M, Sugimoto R, Akasaka R, Toya Y, Yamamoto E, Koeda K, Sasaki A, Matsumoto T, Suzuki H. Genome-wide analysis of DNA copy number alterations in early and advanced gastric cancers. **Molecular Carcinogenesis**, 査読有, 2016, 56(2):527-537.
10. Honda S, Minato M, Suzuki H, Fujiyoshi M, Miyagi H, Haruta M, Kaneko Y, Hatanaka KC, Hiyama E, Kamijo T, Okada T, Taketomi A. Clinical prognostic value of DNA methylation in hepatoblastoma: Four novel tumor suppressor candidates. **Cancer Science**, 査読有, 107, 2016, 812-819.
11. Sawada T, Yamamoto E, Yamano HO, Nojima M, Harada T, Maruyama R, Ashida M, Aoki H, Matsushita HO, Yoshikawa K, Harada E, Tanaka Y, Wakita S, Niinuma T, Kai M, Eizuka M, Sugai T, Suzuki H. Assessment of epigenetic alterations in early colorectal lesions containing BRAF mutations. **Oncotarget**, 査読有, 7, 2016, 35106-35118.
12. Sugimoto R, Sugai T, Habano W, Endoh M, Eizuka M, Yamamoto E, Uesugi N, Ishida K, Kawasaki T, Matsumoto T, Suzuki H. Clinicopathological and molecular alterations in early gastric cancers with the microsatellite instability-high phenotype. **International Journal of Cancer**, 査読有, 138, 2016, 1689-1697.
13. Takahashi Y, Sugai T, Habano W, Ishida K, Eizuka M, Otsuka K, Sasaki A, Matsumoto T, Morikawa T, Unno M, Suzuki H. Molecular differences in the microsatellite stable phenotype between left-sided and right-sided colorectal cancer. **Int J Cancer**, 査読有, 139, 2016, 2493-2501.
14. Tamura M, Sasaki Y, Kobashi K, Takeda K, Nakagaki T, Idogawa M, Tokino T. CRKL oncogene is downregulated by p53 through miR-200s. **Cancer Science**, 査読有, 106, 2015, 1033-1040.

【研究発表】

15. Murata A, Ito Y, Kashima R, Kanbayashi S, Nanatani K, Igarashi C, Okumura M, Inaba K, [Tokino T](#), Takahashi S, Kamagata K. One-dimensional sliding of p53 along DNA is accelerated in the presence of Ca(2+) or Mg(2+) at millimolar concentrations. **J Molecular Biology**, 査読有, 427, 2015, 2663-2678.
16. Isosaka M, Niinuma T, Nojima M, Kai M, Yamamoto E, Maruyama R, Nobuoka R, Nishida T, Kanda T, Taguchi T, Hasegawa T, [Tokino T](#), Hirata K, [Suzuki H](#), Shinomura Y. A screen for epigenetically silenced microRNA genes in gastrointestinal stromal tumors. **PLOS ONE**, 査読有, 10, 2015, e0133754.
17. Mitsunashi K, Yamamoto I, Kurihara H, Kanno S, Ito M, Igarashi H, Ishigami K, Sukawa Y, Tachibana M, Takahashi H, [Tokino T](#), Maruyama R, [Suzuki H](#), Imai K, Shinomura Y, Yamamoto H, [Nosho K](#). Analysis of the molecular features of rectal carcinoid tumors to identify new biomarkers that predict biological malignancy. **Oncotarget**, 査読有, 6, 2015, 22114-22125.
18. Kamimae S, Yamamoto E, Kai M, Niinuma T, Yamano HO, Nojima M, Yoshikawa K, Kimura T, Takagi R, Harada E, Harada T, Maruyama R, Sasaki Y, [Tokino T](#), Shinomura Y, Sugai T, Imai K, [Suzuki H](#). Epigenetic silencing of NTSR1 is associated with lateral and noninvasive growth of colorectal tumors. **Oncotarget**, 査読有, 6, 2015, 29975-29990.
19. Suga Y, Sugai T, Uesugi N, Kawasaki T, Fukagawa T, Yamamoto E, Ishida K, [Suzuki H](#), Sugiyama T. Molecular analysis of isolated tumor glands from endometrial endometrioid adenocarcinomas. **Pathology International**, 査読有, 65, 2015, 240-249.
20. Ichimura N, Shinjo K, An B, Shimizu Y, Yamao K, Ohka F, Katsushima K, Hatanaka A, Tojo M, Yamamoto E, [Suzuki H](#), Ueda M, Kondo Y. Aberrant TET1 Methylation Closely Associated with CpG Island Methylator Phenotype in Colorectal Cancer. **Cancer Prevention Research**, 査読有, 8, 2015, 702-711.
21. Kurihara H, Maruyama R, Ishiguro K, Kanno S, Yamamoto I, Ishigami K, Mitsunashi K, Igarashi H, Ito M, Tanuma T, Sukawa Y, Okita K, Hasegawa T, Imai K, Yamamoto H, Shinomura Y, Nosho K. The relationship between EZH2 expression and microRNA-31 in colorectal cancer and the role in evolution of the serrated pathway. **Oncotarget**, 査読有, 7, 2015, 12704-12717.
22. Mitsunashi K, [Nosho K](#), Sukawa Y, Matsunaga Y, Ito M, Kurihara H, Kanno S, Igarashi H, Naito T, Adachi Y, Tachibana M, Tanuma T, Maguchi H, Shinohara T, Hasegawa T, Imamura M, Kimura Y, Hirata K, Maruyama R, [Suzuki H](#), Imai K, Yamamoto H, Shinomura Y. Association of Fusobacterium species in pancreatic cancer tissues with molecular features and prognosis. **Oncotarget**, 査読有, 6, 2015,
23. Igarashi H, Kurihara H, Mitsunashi K, Ito M, Okuda H, Kanno S, Naito T, Yoshii S, Takahashi H, Kusumi T, Hasegawa T, Sukawa Y, Adachi Y, Okita K, Hirata K, Imamura Y, Baba Y, Imai K, [Suzuki H](#), Yamamoto H, [Nosho K](#), Shinomura Y. Association of microRNA-31-5p with clinical efficacy of anti-EGFR therapy in patients with metastatic colorectal cancer. **Annals of Surgical Oncology**, 査読有, 22, 2015, 2640-2648.
24. [Nosho K](#), Igarashi H, Ito M, Mitsunashi K, Kurihara H, Kanno S, Yoshii S, Mikami M, Takahashi H, Kusumi T, Hosokawa M, Sukawa Y, Adachi Y, Hasegawa T, Okita K, Hirata K, Maruyama R, [Suzuki H](#), Imai K, Yamamoto H, Shinomura Y. Clinicopathological and molecular characteristics of serrated lesions in Japanese elderly patients. **Digestion**, 査読有, 91, 2015, 57-63.
25. Su Y, Subedee A, Bloushtain-Qimron N, Savova V, Krzystanek M, Li L, Marusyk A, Tabassum DP, Zak A, Flacker MJ, Li M, Lin JJ, Sukumar S, [Suzuki H](#), Long H, Szallasi Z, Gimelbrant A, Maruyama R, Polyak K. Somatic Cell Fusions Reveal Extensive Heterogeneity in Basal-like Breast Cancer. **Cell Rep**, 査読有, 11, 2015, 1549-1563.
26. Tamura M, Sasaki Y, Koyama R, Takeda K, Idogawa M, [Tokino T](#). Forkhead transcription factor FOXF1 is a novel target of the p53 family and regulates cancer cell migration and invasiveness. **Oncogene**, 査読有, 33, 2014, 4837-4846.
27. Idogawa M, Ohashi T, Sasaki Y, Maruyama R, Kashima L, [Suzuki H](#), [Tokino T](#). Identification and analysis of large intergenic non-coding RNAs regulated by p53 family members through a genome-wide analysis of p53-binding sites. **Human Molecular Genetics**, 査読有, 23, 2014, 2847-2857.
28. Idogawa M, Ohashi T, Sugisaka J, Sasaki Y, [Suzuki H](#), [Tokino T](#). Array-based genome-wide RNAi screening to identify shRNAs that enhance p53-related apoptosis in human cancer cells. **Oncotarget**,

【研究発表】

査読有, 5, 2014, 7540-7548.

29. Ito M, Mitsuhashi K, Igahashi H, Nosho K, Naito T, Yoshii S, Takahashi H, Fujita M, Sukawa Y, Yamamoto E, Takahashi T, Adachi Y, Nojima M, Sasaki Y, Tokino T, Baba Y, Maruyama R, Suzuki H, Imai K, Yamamoto H, Shinomura Y. MicroRNA-31 expression in relation to BRAF mutation, CpG island methylation and colorectal continuum in serrated lesions. **Int J Cancer**, 査読有, 135, 2014, 2507-2515.
30. Harada T, Yamamoto E, Yamano HO, Nojima M, Maruyama R, Kumegawa K, Ashida M, Yoshikawa K, Kimura T, Harada E, Takagi R, Tanaka Y, Aoki H, Nishizono M, Nakaoka M, Tuyada A, Niinuma T, Kai M, Shimoda K, Shinomura Y, Sugai T, Imai K, Suzuki H. Analysis of DNA methylation in bowel lavage fluid for detection of colorectal cancer. **Cancer Prevention Research**, 査読有, 7, 2014, 1002-1010.
31. Takaki Y, Saito Y, Takasugi A, Toshimitsu K, Yamada S, Muramatsu T, Kimura M, Sugiyama K, Suzuki H, Arai E, Ojima H, Kanai Y, Saito H. Silencing of microRNA-122 is an early event during hepatocarcinogenesis from nonalcoholic steatohepatitis. **Cancer Science**, 査読有, 105, 2014, 1254-1260.
32. Suzuki R, Yamamoto E, Nojima M, Maruyama R, Yamano HO, Yoshikawa K, Kimura T, Harada T, Ashida M, Niinuma T, Sato A, Nosho K, Yamamoto H, Kai M, Sugai T, Imai K, Suzuki H, Shinomura Y. Aberrant methylation of microRNA-34b/c is a predictive marker of metachronous gastric cancer risk. **Journal of Gastroenterology**, 査読有, 49, 2014, 135-144.
33. Tahara T, Yamamoto E, Madireddi P, Suzuki H, Maruyama R, Chung W, Garriga J, Jelinek J, Yamano HO, Sugai T, Kondo Y, Toyota M, Issa JP, Estécio MR. Colorectal carcinomas with CpG island methylator phenotype 1 frequently contain mutations in chromatin regulators. **Gastroenterology**, 査読有, 146, 2014, 530-538.
34. Tahara T, Yamamoto E, Suzuki H, Maruyama R, Chung W, Garriga J, Jelinek J, Yamano HO, Sugai T, An B, Shureiqi I, Toyota M, Kondo Y, Estecio MR, Issa JP. Fusobacterium in colonic flora and molecular features of colorectal carcinoma. **Cancer Res**, 査読有, 74, 2014, 1311-1318.
35. Park EY, Chang E, Lee EJ, Lee HW, Kang HG, Chun KH, Woo YM, Kong HK, Ko JY, Suzuki H, Song E, Park JH. Targeting of miR34a-NOTCH1 axis reduced breast cancer stemness and chemoresistance. **Cancer Res**, 査読有, 74, 2014, 7573-7582.
36. Ohashi T, Idogawa M, Sasaki Y, Suzuki H, Tokino T. AKR1B10, a transcriptional target of p53, is downregulated in colorectal cancers associated with poor prognosis. **Molecular Cancer Research**, 査読有, 11, 2013, 1554-1563.
37. Morita R, Hirohashi Y, Suzuki H, Takahashi A, Tamura Y, Kanaseki T, Asanuma H, Inoda S, Kondo T, Hashino S, Hasegawa T, Tokino T, Toyota M, Asaka M, Torigoe T, Sato N. DNA methyltransferase 1 is essential for initiation of the colon cancers. **Experimental Molecular Pathology**, 査読有, 94, 2013, 322-329.
38. Shimizu T, Suzuki H, Nojima M, Kitamura H, Yamamoto E, Maruyama R, Ashida M, Hatahira T, Kai M, Masumori N, Tokino T, Imai K, Tsukamoto T, Toyota M. Methylation of a panel of microRNA genes is a novel biomarker for detection of bladder cancer. **European Urology**, 査読有, 63, 2013, 1091-1100.
39. Mazzolini R, Rodrigues P, Bazzocco S, Dopeso H, Ferreira AM, Mateo-Lozano S, Andretta E, Woerner SM, Alazzouzi H, Landolfi S, Hernandez-Losa J, Macaya I, Suzuki H, Ramón y Cajal S, Mooseker MS, Mariadason JM, Gebert J, Hofstra RM, Reventós J, Yamamoto H, Schwartz S Jr, Arango D. Brush border myosin Ia inactivation in gastric but not endometrial tumors. **Int J Cancer**, 査読有, 132, 2013.
40. Suzuki H, Yamamoto E, Kim IH, Jeong JS, Ju MH, Lee DH, Lee YS. Upregulation of adenylate cyclase 3 (ADCY3) increases the tumorigenic potential of cells by activating the CREB pathway. **Oncotarget**, 査読有, 4, 2013, 1791-1803.
41. Honda S, Okada T, Miyagi H, Minato M, Suzuki H, Taketomi A. Spontaneous rupture of an advanced pancreatoblastoma: aberrant RASSF1A methylation and CTNNB1 mutation as molecular genetic markers. **Journal of Pediatric Surgery**, 査読有, 48, 2013, e29-32.
42. Sawada T, Yamamoto E, Suzuki H, Nojima M, Maruyama R, Shioi Y, Akasaka R, Kamimae S, Harada T, Ashida M, Kai M, Adachi Y, Yamamoto H, Imai K, Toyota M, Itoh F, Sugai T. Association between genomic alterations and metastatic behavior of colorectal cancer identified by array-based comparative

【研究発表】

genomic hybridization. **Genes Chromosomes Cancer**, 査読有, 52, 2013, 140-149.

【学会発表】

1. Nosho K. Association of Fusobacterium species in Japanese gastrointestinal cancers with tumor molecular abnormalities and prognosis. The 75th Annual meeting of the Japanese cancer association, 2016年10月8日, Pacifico Yokohama, Kanagawa.
2. Tokino T, Tamura M, Idogawa M, Sasaki Y. p53 downregulates CRKL oncogene through miR-200. American Association for Cancer Research Annual Meeting, 2016年4月19日, New Orleans Convention Center, LA, USA.
3. Tokino T, Tamura M, Idogawa M, Sasaki Y. p53 regulates cancer cell migration and invasion through FOXF1. 10th AACR-JCA Joint Conference, 2016年2月17日, Hyatt Regency Maui, Hawaii, USA.
4. Kumegawa K, Maruyama R, Yamamoto E, Kitajima H, Niinuma T, Kai M, Yamano HO, Sugai T, Tokino T, Suzuki H. Genome-wide identification of long noncoding RNAs epigenetically silenced by aberrant DNA methylation in colorectal cancer. 10th AACR-JCA Joint Conference, 2016年2月17日, Hyatt Regency Maui, Hawaii, USA.
5. Aoki H, Yamamoto E, Yamano HO, Niinuma T, Kai M, Maruyama R, Adachi Y, Endo T, Sugai T, Suzuki H. Identification of aberrant DNA methylation associated with the development of traditional serrated adenoma. 10th AACR-JCA Joint Conference, 2016年2月17日, Hyatt Regency Maui, Hawaii, USA.
6. Yorozu A, Yamamoto E, Maruyama R, Kai M, Niinuma T, Furuhashi T, Nishidate T, Sugai T, Suzuki H. Identification of tumor endothelium-related genes in colorectal cancer. 10th AACR-JCA Joint Conference, 2016年2月17日, Hyatt Regency Maui, Hawaii, USA.
7. Shindo, T Maruyama R, Nishiyama N, Kitamura H, Masumori N, Suzuki H. Identification of microRNAs dysregulated in gemcitabine and cisplatin resistant bladder cancer cells. 10th AACR-JCA Joint Conference, 2016年2月17日, Hyatt Regency Maui, Hawaii, USA.
8. Nosho K. MicroRNA-31-5p as a new biomarker for anti-EGFR therapy and a therapeutic target in patients with colorectal cancer. DDW 2015, 2015年5月16日, Washington Convention Center, DC, USA.
9. Tokino T. Genome-wide RNAi screening to identify shRNAs that enhance p53-related apoptosis in human cancer cells. 2015 SNUCRI Cancer Symposium, 2015年4月4日, Hwasun Kumho Resort, Korea.
10. Nosho K. Association between Fusobacterium expression and molecular feature using 391 Japanese patients with colorectal cancer. The 8th International Conference of the International Society of Gastroenterological Carcinogenesis, 2014年11月14日, Hotel Nikko Fukuoka, Fukuoka.
11. Tokino T. Genome-based personalized medicine in oncology. The 18th International Congress of Personalized Medicine. 2014年6月14日, Sapporo Convention Center, Hokkaido.
12. Tokino T, Tamura M, Idogawa M, Sasaki Y. Forkhead transcription factor FOXF1 is a novel target gene of the p53 family and regulates cancer cell migration and invasiveness. American Association for Cancer Research Annual Meeting. 2014年4月6日, San Diego Convention Center, CA, USA.
13. Tokino T. p53 family network and tumor suppression. 6th International p63/p73 Workshop, 2013年9月16日, Kazusa Akademia Park, Chiba.
14. Nosho K. Analysis of the genome-wide DNA methylation level in colorectal adenoma for detecting the precursor lesion of LINE extreme hypomethylated colorectal cancer. DDW 2013, 2013年5月20日, Orange County Convention Center, FL, USA.

研究成果による産業財産権の
出願・取得状況

【研究成果による産業財産権の出願・取得状況】

「研究成果による産業財産権の出願・取得状況」

【研究代表】

1. 出願番号：特願 2016-25689
発明の名称：膜型ムチン様タンパク質の認識とその医療応用
出願日：2016/2/15
出願人：地方独立行政法人神奈川県立病院機構、国立大学法人東京大学
出願国：日本
2. 出願番号：特願 2015-043459
発明の名称：結合体及びその使用
出願日：2015/3/5
出願人：地方独立行政法人神奈川県立病院機構、国立大学法人東京大学
出願国：日本
3. 出願番号：特願 2014-141278
発明の名称：がん幹細胞診断マーカー
出願日：2014年07月09日
出願人：国立大学法人 東京大学
出願国：日本

【個体レベルでのがん研究支援活動】

1. 出願番号・公開番号：14/355432・US2014-0289878
発明の名称 モデル動物の作出方法及びモデル動物
出願日 6/19/2012
出願人（特許権者）国立大学法人熊本大学
出願国 米国
2. 出願番号：特願 2012-533984
公開番号：W02012/036107
発明の名称：透明帯が菲薄化又は除去された哺乳動物卵又は胚を調製するための方法及び培地、該方法により調製された哺乳動物卵を用いた受精方法
出願日：2011.9.12
出願人（特許権者）：国立大学法人熊本大学
出願国：日本、米国

【研究成果による産業財産権の出願・取得状況】

登録日：日本：2013.12.27、米国：2016.9.27

登録番号：日本：5439677、米国：9453242

3. 出願番号：特願 2015-92485、公開番号：特開 2016-155793

発明の名称：新規過排卵誘起処理によるマウス卵子の大量作製法

出願日：2015.2.20

出願人（特許権者）：国立大学法人熊本大学

出願国：日本

登録日：2016.5.13

登録番号：5927588

【がん疫学・予防支援活動】

1. 出願番号・公開番号：特願 2016-125390

発明の名称：肺がん検査用の情報を提供する方法、肺がんの検査方法、肺がんの検査装置、肺がんの検査装置のプログラム及び記録媒体、並びに肺がん検査用のmiRNA測定用キット

出願日：2016年6月24日

出願人（特許権者）：高橋隆、柳澤聖、中朽昌弘、横井香平、若井建志、内藤真理子

出願国：日本

2. 国際出願番号：PCT/JP2014/059780

発明の名称：LIX1L高発現腫瘍細胞の増殖阻害方法、及び腫瘍細胞増殖抑制ペプチド

国際出願日：平成26年4月2日

出願人：中村悟己、梶村春彦

3. 出願番号：特願 2014-157406

発明の名称：組織切片を少数染色する際に便利なハーフバスケット

出願日：平成26年8月1日

出願人：加茂隆春、梶村春彦、門畑一久

4. 出願番号・公開番号：特願 2014-237008

発明の名称：前立腺癌の判定、治療選択方法、予防又は治療剤

出願日：平成26年11月21日

出願人（特許権者）学校法人日本大学（高橋 悟 日本大学医学部泌尿器科学系泌尿器科学分野 主任教授）

【研究成果による産業財産権の出願・取得状況】

出願国：日本

5. 出願番号・公開番号：特願 2014-167174

発明の名称：前立腺癌の判定、治療選択方法、予防又は治療剤

出願日：平成 26 年 8 月 20 日

出願人（特許権者）学校法人日本大学（高橋 悟 日本大学医学部泌尿器科学系泌尿器科学分野 主任教授）

出願国：日本

6. 出願番号・公開番号：特願 2013-048126 (PCT/JP2014/056251)

発明の名称：新規 PI ポリアミド

出願日：平成 25 年 3 月 11 日

出願人（特許権者）学校法人日本大学

（高橋 悟 日本大学医学部泌尿器科学系泌尿器科学分野 主任教授）

出願国：日本、ヨーロッパ、アメリカ

7. 出願番号・公開番号：特願 2012-106382

発明の名称：新規 PI ポリアミド

出願日：平成 24 年 5 月 8 日

出願人（特許権者）学校法人日本大学

（高橋 悟 日本大学医学部泌尿器科学系泌尿器科学分野 主任教授）

出願国：日本

【がん疫学・予防支援活動 HTLV-1 分野】

1. 出願番号：特願 2013-002127

発明の名称：HLA-DR1 拘束性 HTLV-1 Tax 特異的 CD4+T 細胞エピトープ

出願日：平成 25 年 1 月 9 日

出願人（特許権者）：国立大学法人 東京医科歯科大学

発明者：玉井洋太郎、長谷川温彦、神奈木真理、田野崎隆二。

出願国：日本

登録日：平成 28 年 9 月 9 日取得

登録番号：特許第 5999703 号

【研究成果による産業財産権の出願・取得状況】

2. 出願番号：特願 2016-32439

発明の名称：HTLV-1 関連疾患の予防及び/または治療ワクチン

出願日：平成 28 年 3 月 10 日

出願人（特許権者）：国立大学法人 京都大学

発明者：松岡雅雄、菅田謙治。

出願国：日本

【臨床診断研究支援活動】

1. 出願番号：特願 2015-94599

発明の名称：上皮間葉系転換に着目した早期肺腺癌悪性度診断マーカーの利用

出願日：平成 27 年 5 月 7 日

出願人（特許権者）：公立大学法人横浜市立大学、地方独立行政法人神奈川県立病院機構。権利者：岡山明子、木村弥生、梁明秀、平野久、宮城洋平、中山治彦、伊藤宏之、山田耕三、尾下文浩、横瀬智之。

出願国：日本

【化学療法基盤支援活動】

1. 出願番号：特願 2015-189819・特開 2016-69380

発明の名称：植物の耐塩性向上剤

出願日：平成 27 年 9 月 28 日

出願人（特許権者）：国立行政開発法人理化学研究所、関原明、吉田稔、上田実、佐古香織、金鐘明、佐々木卓、伊藤昭博

出願国：日本

2. 出願番号：特願 2015-53939・特開 2016-172705

発明の名称：Mint3 阻害剤

出願日：平成 27 年 3 月 17 日

出願人（特許権者）：坂本毅治・清木元治・長田裕之・斎藤臣雄・近藤恭光・清水猛、

出願国：日本

3. 出願番号：特願 2015-221257・特開 2016-94415

発明の名称：抗腫瘍剤

出願日：平成 26 年 11 月 11 日

出願人（特許権者）：国立大学法人東京農工大学、公益財団法人がん研究会、長澤和夫、飯田圭介、中村貴大、清宮啓之

【研究成果による産業財産権の出願・取得状況】

出願国：日本

4. 出願番号：特願 2014-30769・特開 2015-155389

発明の名称：p38MAP キナーゼ γ および/または δ 阻害剤

出願日：平成 26 年 2 月 20 日

出願人（特許権者）：長田裕之・須藤龍彦・近藤恭光

出願国：日本

5. 出願番号：PCT/JP2013/062674・W02013/165008

発明の名称：TACC3 を標的とする小化合物

出願日：平成 25 年 4 月 30 日

出願人（特許権者）：八尾良司・長田裕之・近藤恭光

出願国：国際

6. 出願番号：特願 2012-94534・特開 2013-221018

発明の名称：ヌクレオチド除去修復阻害剤、抗腫瘍剤および紫外線治療の増強剤

出願日：平成 24 年 4 月 18 日

出願人（特許権者）：松永司・西永真理・斎藤臣雄・長田裕之

出願国：日本

7. 出願番号：特願 2012-48422・特開 2013-184887

発明の名称：癌の予防剤および/または治療剤

出願日：平成 24 年 3 月 5 日

出願人（特許権者）：松下一之・野村文夫・松原久裕・吉田稔・長田裕之・近藤恭光・斎藤臣雄

出願国：日本