

平成 21 年 5 月 14 日現在

研究種目：基盤研究（A）  
 研究期間：2006～2008  
 課題番号：18209059  
 研究課題名（和文）アレイ技術を基盤としたオームクス解析による口腔癌の診断・治療標的分子の探索  
 研究課題名（英文）Exploration of diagnostic and therapeutic target molecules through integration of 'omics' data based on array technology  
 研究代表者  
 天笠 光雄（AMAGASA TERUO）  
 東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授  
 研究者番号：00014332

## 研究成果の概要：

体系的・網羅的に口腔癌の癌化・悪性化の基盤にある遺伝子異常を解明し、「個性診断」や「分子標的治療」に必要な癌関連遺伝子を同定することを目的に、ゲノム・エピゲノムレベルから蛋白レベルまでのアレイ技術を中心とする多項目遺伝子異常解析、口腔癌とその前癌病変の臨床検体収集と臨床・病理学的情報のデータベース化と解析、細胞株を駆使した遺伝子の強制発現や発現抑制による、標的遺伝子候補の機能解析を行った。

## 交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	22,500,000	6,750,000	29,250,000
2007年度	10,400,000	3,120,000	13,520,000
2008年度	3,700,000	1,110,000	4,810,000
年度			
年度			
総計	36,600,000	10,980,000	47,580,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：口腔扁平上皮癌、前癌病変、ゲノム、エピゲノム、アレイ CGH、発現解析、Omics

## 1. 研究開始当初の背景

細胞は、様々な遺伝子に異常が生じこれらが蓄積することで多様な悪性形質を獲得していく。これらの遺伝子の産物は、質的・量的に異常な機能を獲得あるいは消失することにより、関連する細胞機能（シグナル伝達、細胞周期、代謝など）の破綻を生じ、結果として恒常性を失った癌細胞の異常な増殖能や細胞死に対する抵抗性、あるいは浸潤能、転移能、治療への耐性といった形質獲得に寄与することになる。このことは、個々の癌で

生じる遺伝子異常とその組み合わせを網羅的・体系的に同定しこれらと個々の癌の特性（表現型）との関係を明らかにすることで、遺伝子産物の機能や分子ネットワークなどが明らかに出来るだけでなく、癌の個性を診断しこれに基づく個別の治療選択とその効果（予後）推定を行う「癌の個別化医療」が実現可能であることを示している。

口腔癌は、他の臓器の癌に比して比較的早期発見が容易なため早期治療が可能とされているにもかかわらず、治療成績の向上は極

めて限定的である。その理由の1つには、既存のマーカーあるいは病理所見が個々の口腔癌症例の持つ様々な生物学的形質をとらえられないため、選択される治療が有効に作用しない点があげられる。前癌病変から進行癌までの発症と進展、浸潤や転移、治療抵抗性などの悪性形質といった悪性度を把握し、個々の異常形質に即した治療の選択に役立つ、あるいはそれ自体が治療の対象となる分子標的を同定することが、口腔癌のオーダーメイド医療確立において重要である。このためには、ゲノム一次構造異常(ゲノム異常)やエピゲノム異常(ゲノム・エピゲノム)

これらにより直接あるいは間接的に生じる遺伝子の発現の質的、量的な変化(トランスクリプトーム・プロテオーム)ならびにそれら異常の細胞機能(生物学的意義)ならびに病態(臨床病理学的意義)との関連を明らかにする集約的アプローチ(Omics アプローチ)が必要である。

## 2. 研究の目的

本研究においては、ゲノム・エピゲノムレベルから蛋白発現レベルまでのマイクロアレイ技術を中心とする多項目遺伝子異常情報の収集システムと高品位の情報の完備した臨床検体ならびに、これまでの詳細なゲノム解析結果の蓄積のある細胞株などの解析材料を集約することで、ゲノム構造あるいはエピゲノム異常の詳細な探索を起点に口腔癌の癌化、悪性形質獲得の分子機構の基盤にある遺伝子異常を網羅的・体系的かつ迅速に解明する。さらに、その結果をもとに、「癌の個性診断」や「分子標的治療」に必要な癌関連遺伝子を同定し、口腔癌の予防から根治に至るまでの「個別化医療」を実現する。

## 3. 研究の方法

### 口腔癌とその前癌病変の臨床検体収集と臨床・病理学的データのデータベース化

口腔癌ならびにその前癌病変について、解析材料(DNA, RNA)の抽出と増幅反応ならびに保存、組織標本の確認と組織アレイの作製、臨床・病理学的情報を収集・整理し、データベース化を行う。臨床検体からの解析材料(DNA, RNA)の抽出についてはマイクロダイセクションを行い異常の検出率・定量性を高める。

### ゲノム異常・エピゲノム異常を指標とする標的遺伝子候補の同定

口腔癌細胞株・臨床検体を対象に自作 BAC アレイや高密度オリゴアレイによりゲノムコピー数異常領域(増幅・ホモ欠失)の探索を行い、マッピングした領域内に座位する遺伝子群から、リアルタイム(定量)PCR法や発現アレイによる発現パターン、組織染色による臨床検体での発現様式から、標的

遺伝子候補を絞り込む。一方、BAC アレイ上で直接 DNA メチル化領域を検出する BAMCA 法を用いた異常メチル化領域の網羅的解析を細胞株を用いて行い、臨床検体におけるメチル化標的遺伝子のメチル化状態・発現消失の有無から標的遺伝子を絞り込む。

候補遺伝子の臨床病理学的意義の解明には、臨床病理学的データの完備した臨床例のパラフィン包埋標本から作製した組織マイクロアレイでの免疫組織学的検討により行い、各遺伝子の発現と各種形質・病態との関係、診断や治療の標的分子としての有用性を明らかにする。

一方、各遺伝子の癌細胞の悪性形質獲得への関与の機能的解析には、強制発現やノックダウンを用いた細胞増殖能や浸潤能の評価により high-throughput に行う。

## 4. 研究成果

網羅的かつ迅速に口腔癌の「癌化」および「悪性化」の基盤にある遺伝子異常を解明し、「個性診断」や「分子標的治療」に必要な癌関連遺伝子を同定することを目的に、ゲノム・エピゲノムレベルから蛋白レベルまでのアレイ技術を中心とする多項目遺伝子異常解析、情報の完備した臨床検体収集と解析、詳細なゲノム情報を完備した細胞株を駆使した遺伝子機能解析を展開し、以下の結果を得た。

### 口腔癌とその前癌病変の臨床検体収集と臨床・病理学的データのデータベース化

口腔癌とその前癌病変について、マイクロダイセクションを行い異常の検出率を高めた解析材料(DNA, RNA)の抽出、組織標本保存と組織アレイ作製、臨床病理学的情報の収集とデータベース化を行った。

### ゲノム異常・エピゲノム異常を指標とする標的遺伝子候補の同定

自作 BAC アレイや高密度オリゴアレイにより検出、マッピングしたゲノムコピー数異常領域(増幅・ホモ欠失)に座位する遺伝子群から、リアルタイム PCR 法や発現アレイによる発現パターン、遺伝子増幅の発現亢進への関与あるいは DNA メチル化異常の発現消失への関与、組織染色による臨床検体での発現様式とその臨床病理学的因子との相関、口腔癌細胞株を用いた遺伝子の強制発現(発現プラスミド)や発現抑制(siRNA)による細胞増殖への関与などを解析することで、標的遺伝子候補を絞りこんだ。

口腔癌においては、LRP1B、PRTFDC1(図1)、MTNR1A(図2,3)など癌抑制遺伝子候補を同定し、DNA メチル化異常の発現消失への関与、癌抑制遺伝子としての機能的意義あるいは予後予測因子としての臨床病理学的意義を明らかにした(図1-3)。

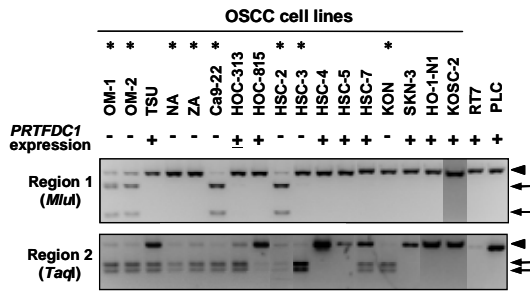


図1 口腔扁平上皮癌細胞株におけるPRTFDC1遺伝子のCpGアイランドのメチル化検出(COBRA法、矢印)と発現との関連

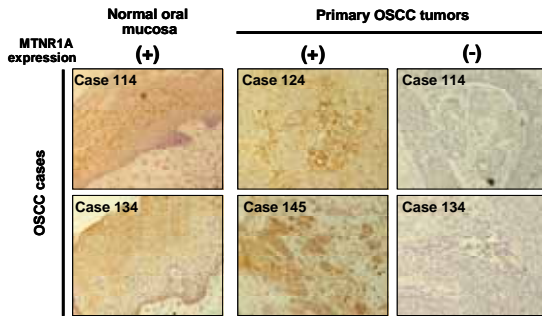


図2 口腔扁平上皮癌の非癌部および癌部におけるMTNR1Aタンパク発現

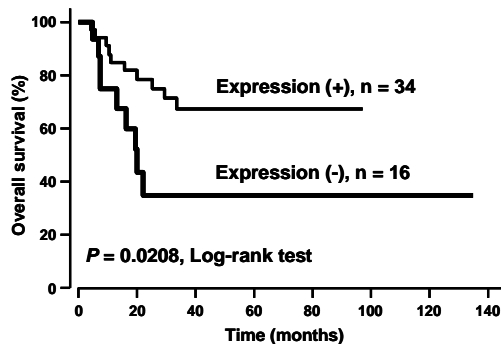


図3 口腔扁平上皮癌の癌部MTNR1Aタンパク発現例、非発現例における予後の比較 (overall survival)

これらの結果は、口腔癌をはじめとする癌の診断・治療標的遺伝子の同定とそれらの臨床病理学的・生物学的意義の解明を促進するとともに、Omicsアプローチの有用性を示した上で国内外でも評価されている(主な発表論文等の項参照)。今後、スクリーニングや詳細な解析のプラットフォーム、技術の進歩と臨床解析材料・情報データベースの拡充により、さらに多くの有用な分子の同定、蓄積が進み、口腔癌の予防から根治に至るまでの「個別化医療」が実現できると考えられる。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計52件)

1. Takahashi K, Uzawa N, Amagasa T, : Simultaneous assessment of cyclin D1 and epidermal growth factor receptor gene copy number for prognostic factor in oral squamous cell carcinomas. *OS16(1):2009*.(in press) (査読有)
2. Tanaka S, Mogushi K, Yasen M, Noguchi N, Kudo A, Kurokawa T, Nakamura N, Inazawa J, Tanaka H, Ariei S. Surgical contribution to recurrence-free survival in patients with macrovascular-invasion-negative hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg* 208:368-74, 2009 (査読有)
3. Iriyama T, Takeda K, Nakamura H, Motimoto Y, Kuroiwa T, Mizukami J, Umeda T, Noguchi T, Naguro I, Nishitoh H, Saegusa K, Tobiume K, Homma T, Shimada Y, Tsuda H, Aiko S, Imoto I, Inazawa J, Chiba K, Kamei Y, Kozuma S, Taketani Y, Matsuzawa A, Ichijo H. ASK1 and ASK2 differentially regulate the counteracting roles of apoptosis and inflammation in tumorigenesis. *EMBO J* 2009 (in press) (査読有)
4. Kawase T, Ohki R, Shibata T, Tsutsumi S, Kamimura N, Inazawa J, Ohta T, Ichikawa H, Aburatani H, Tashiro F, Taya Y. PH domain-only protein PHLDA3 is a p53-regulated repressor of akt. *Cell* 36:535-50, 2009 (査読有)
5. Yamamoto S, Tsuda H, Honda K, Onozato K, Takano M, Tamai S, Imoto I, Inazawa J, Yamada T, Matsubara O. Actinin-4 gene amplification in ovarian cancer: a candidate oncogene associated with poor patient prognosis and tumor chemoresistance. *Mod Pathol* 2009 (in press) (査読有)
6. Takahata M, Inoue Y, Tsuda H, Imoto I, Koinuma D, Hayashi M, Ichikura T, Yamori T, Nagasaki K, Yoshida M, Matsuoka M, Morishita K, Yuki K, Hanyu A, Miyazawa K, Inazawa J, Miyazono K, Imamura T. SKI and MEL1 cooperate to inhibit transforming growth factor-beta signal in gastric cancer cells. *J Biol Chem* 30:3334-44, 2009 (査読有)
7. Arai E, Ushijima S, Fujimoto H, Hosoda F, Shibata T, Kondo T, Yokoi S, Imoto I, Inazawa J, Hirohashi S, Kanai Y. Genome-wide DNA methylation profiles in both precancerous conditions and clear cell renal cell carcinomas are correlated with malignant potential and patient outcome. *Carcinogenesis* 30:214-21, 2009 (査読有)
8. Katsuki Y, Sakamoto K, Minamizato T, Makino H, Umezawa A, Ikeda M, Perbal B, Amagasa T, Yamaguchi A, Katsube K : Inhibitory effect of CT domain of CCN3/NOV on proliferation and differentiation of osteogenic mesenchymal stem cellc, Kusa-A1. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 368 : 808-814,2008 (査読有)

9. Igarashi H, Cao Y, Iwai H, Piao J, Kamimura Y, Hashiguchi M, Amagasa T, Azuma M : G1TR ligand-costimulation activates effector and regulatory functions of CD4+T cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 369 : 1134-1138, 2008 ( 査読有 )
10. Kawamata A, Izu Y, Yokoyama H, Amagasa T, F.Wagner E, Nakashima K, Ezura Y, Hayata T, and Noda M : JunD suppresses bone formation and contributes to low bone mass induced by estrogen depletion . *Journal of Cellular Biochemistry* 103 : 1037-1045, 2008 ( 査読有 )
11. Ida M ., Yoshitake H ., Okoch K ., Tetsumura A ., Ohbayashi N ., Amagasa T ., Omura K ., Okada N ., Kurabayashi T . : An investigation of magnetic resonance imaging features in 14 patients with synovial chondromatosis of the temporomandibular joint. *Dentomaxillofacial Radiology* 37(4) : 213-219, 2008 ( 査読有 )
12. Abe S ., Yamaguchi S ., Watanabe A ., Hamada K ., Amagasa T . : Hard tissue regeneration capacity of apical pulp derived cells(APDCs) from human tooth with immature apex. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 371 : 90-93, 2008 ( 査読有 )
13. Takahashi K ., Uzawa N ., Kosaka S ., Yoshino N ., Okada N ., Amagasa T . : Synchronous Warthin tumors and lymphoepithelial cyst in the ipsilateral parotid gland. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 66(5) : 1053-1056, 2008 ( 査読有 )
14. Ishihara T, Tsuda H, Hotta A, Kozaki K, Yoshida A, Jaeduk Yoshimura Noh, Ito K, Imoto I, Inazawa J. ITC1 is a putative target for a novel 20q11.22 amplification detected in anaplastic thyroid carcinoma cells by array-based comparative genomic hybridization. *Cancer Sci* 99:1940-92, 2008 ( 査読有 )
15. Arai E, Ushijima S, Tsuda H, Fujimoto H, Hosoda F, Shibata T, Kondo T, Imoto I, Inazawa J, Hirohashi S, Kanai Y. Genetic clustering of clear cell renal cell carcinoma based on array-comparative genomic hybridization: its association with DNA methylation alteration and patient outcome. *Clin Cancer Res* 14:5531-9, 2008 ( 査読有 )
16. Kikuchi S, Honda K, Tsuda H, Hirakawa N, Imoto I, Kosuge T, Umaki T, Onozato K, Shitashige M, Yamaguchi U, Ono M, Tsuchida A, Aoki T, Inazawa J, Hirohashi S, Yamada T. Expression and gene amplification of actinin-4 in invasive ductal carcinoma of the pancreas. *Clin Cancer Res* 14:5348-56, 2008 ( 査読有 )
17. Katsuki Y, Nakada S, Yokoyama T, Imoto I, Inazawa J, Nagasawa M, Mizutani S. Caffeine yields aneuploidy through asymmetrical cell division caused by misalignment of chromosomes. *Cancer Sci* 99:1539-45, 2008 ( 査読有 )
18. Nakajima T, Yasui K, Zen K, Inagaki Y, Fujii H, Minami M, Tanaka S, Taniwaki M, Itoh Y, Arai S, Inazawa J, Okanou T. Activation of B-Myb by E2F1 in hepatocellular carcinoma. *Hepatology Res* 38:886-95, 2008 ( 査読有 )
19. Qi S, Mogi S, Tsuda H, Tanaka Y, Kozaki K, Imoto I, Inazawa J, Hasegawa S, Omura K. Expression of cIAP-1 correlates with nodal metastasis in squamous cell carcinoma of the tongue. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 37:1047-53, 2008 ( 査読有 )
20. Kikuchi R, Tsuda H, Kozaki K, Kanai Y, Kasamatsu T, Sengoku K, Hirohashi S, Inazawa J, Imoto I. Frequent inactivation of a putative conditional tumor-suppressor gene, angiopoietin-like protein 2, in ovarian cancer. *Cancer Res* 68:5067-75, 2008 ( 査読有 )
21. Nakamura E, Kozaki K, Tsuda H, Suzuki E, Pimkhaokham A, Yamamoto G, Irie T, Tachikawa T, Amagasa T, Inazawa J, Imoto I. Frequent silencing of a putative tumor suppressor gene melatonin receptor 1A (MTNR1A) in oral squamous-cell carcinoma. *Cancer Sci* 99:1390-400, 2008 ( 査読有 )
22. Saitoh Y, Yamamoto N, Dewan MZ, Sugimoto H, Martinez BVJ, Iwasaki Y, Matsubara K, Qi X, Saitoh T, Imoto I, Inazawa J, Utsunomiya A, Watanabe T, Masuda T, Yamamoto N, Yamaoka S. Overexpressed NF- $\kappa$ B inducing kinase contributes to the tumorigenesis of adult T-cell leukemia and Hodgkin Reed-Sternberg cells. *Blood* 111:5118-29, 2008 ( 査読有 )
23. Kozaki K, Imoto I, Mogi S, Omura K, Inazawa J. Exploration of tumor-suppressive microRNAs silenced by DNA hypermethylation in oral cancer. *Cancer Res* 68:2094-105, 2008 ( 査読有 )
24. Suzuki A, Shibata T, Murakami Y, Horii A, Shiratori K, Hirohashi S, Inazawa J, Imoto I. Identification of SMURF1 as a possible target for 7q21.3-22.1 amplification detected in a pancreatic cancer cell line by in-house array-based comparative genomic hybridization. *Cancer Sci* 99:986-94, 2008 ( 査読有 )
25. Tanaka S, Arai S, Yasen M, Moqushi K, Su NT, Zhao C, Imoto I, Eishi Y, Inazawa J, Miki Y, Tanaka H. Aurora kinase B is a predictive factor for the aggressive recurrence of hepatocellular carcinoma after curative hepatectomy. *Br J Surg* 95:611-9, 2008 ( 査読有 )
26. Zhao C, Inoue J, Imoto I, Otsuki T, Iida S, Ueda R, Inazawa J. POU2AF1, an amplification target at 11q23, promotes growth of multiple myeloma cells by directly regulating expression of a B-cell maturation factor, TNFRSF17. *Oncogene* 27:63-75, 2008 ( 査読有 )
27. Uzawa N, Sonoda I, Myo K, Takahashi K, Miyamoto R, Amagasa T: Fluorescence in situ hybridization for detecting genomic alterations of Cyclin D1 and p16 in oral squamous cell carcinomas. *Cancer* 110: 2230-2239, 2007 ( 査読有 )
28. Abe S., Yamaguchi Y., Amagasa T . : Muktilineage Cells from Apical Pulp of Human Tooth with Immature Apex. *Oral Science International* 4(1):45-58, 2007 ( 査読有 )
29. Hayashi C., Rittling S., Hayata T., Amagasa T . Denhardt D., Ezura Y., Nakashima K., and Noda M. : Serum osteopontin, an enhancer of tumor metastasis to bone, promotes B16 melanoma cell migration . *Journal of Cellular*

- Biochemistry. 101:979-986, 2007 (査読有)
30. Yamane M., Ishii J., Izumo T., Nagasawa T., Amagasa T.: Noninvasive quantitative assessment of oral tongue cancer by intraoral ultrasonography *Head&Neck* 29(4):307-314, 2007 (査読有)
  31. Katoh H, Ojima H, Kokubu A, Saito S, Kondo T, Kosuge T, Hosoda F, Imoto I, Inazawa J, Hirohashi S, Shibata T. Genetically distinct and clinically relevant classification of hepatocellular carcinoma: putative therapeutic targets. *Gastroenterology* 133:1475-86, 2007(査読有)
  32. Yamamoto S, Tsuda H, Honda K, Kita T, Takano M, Tamai S, Inazawa J, Yamada T, Matsubara O. Actinin-4 expression in ovarian cancer: a novel prognostic indicator independent of clinical stage and histological type. *Mod Pathol* 20:1278-85, 2007 (査読有)
  33. Mitsui F, Dobashi Y, Imoto I, Inazawa J, Kono K, Fujii H, Ooi A. Non-incident al coamplification of Myc and ERBB2, and Myc and EGFR, in gastric adenocarcinomas. *Mod Pathol* 20,622-31, 2007 (査読有)
  34. Morita D, Tsuda H, Ichikura T, Kimura M, Aida S, Kosuda S, Inazawa J, Mochizuki H, Matsubara O. Analysis of Sentinel Node involvement in gastric cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5;1046-52, 2007 (査読有)
  35. Yamamoto S, Tsuda H, Kita T, Maekawa K, Fujii K, Kudoh K, Furuya K, Tamai S, Inazawa J, Matsubara O. Clinicopathological significance of WT1 expression in ovarian cancer: a possible accelerator of tumor progression in serous adenocarcinoma. *Virchows Arch* 451 : 27-35, 2007 (査読有)
  36. Kawanishi H, Takahashi T, Ito M, Matsui Y, Watanabe J, Ito N, Kamoto T, Kadowaki T, Tsujimoto G, Imoto I, Inazawa J, Nishiyama H, Ogawa O. Genetic analysis of multifocal superficial urothelial cancers by array-based comparative genomic hybridisation. *Br J Cancer* 97:260-6, 2007 (査読有)
  37. Kikuchi R, Tsuda H, Kanai Y, Kasamatsu T, Sengoku K, Hirohashi S, Inazawa J, Imoto I. Promoter hypermethylation contributes to frequent inactivation of a putative conditional tumor suppressor gene connective tissue growth factor in ovarian cancer. *Cancer Res* 67:7095-105, 2007 (査読有)
  38. Suzuki E, Imoto I, Pimkhaokham A, Nakagawa T, Kamata N, Kozaki K, Amagasa T, Inazawa J. PRTFDC1, a possible tumor-suppressor gene, is frequently silenced in oral squamous-cell carcinomas by aberrant promoter hypermethylation. *Oncogene* 26:7921-32, 2007 (査読有)
  39. Sugino Y, Misawa A, Inoue J, Kitagawa M, Hosoi H, Sugimoto T, Imoto I, Inazawa J. Epigenetic silencing of prostaglandin E receptor 2 (PTGER2) is associated with progression of neuroblastomas. *Oncogene* 26:7401-13, 2007 (査読有)
  40. Tanaka K, Imoto I, Inoue J, Kozaki K, Tsuda H, Shimada Y, Aiko S, Yoshizumi Y, Iwai T, Kawano T, Inazawa J. Frequent methylation-associated silencing of a candidate tumor-suppressor, CRABP1, in esophageal squamous-cell carcinoma. *Oncogene* 26: 6456-68, 2007 (査読有)
  41. Shinoda Y, Kozaki K, Imoto I, Obara W, Tsuda H, Mizutani Y, Shuin T, Fujioka T, Miki T, Inazawa J. Association of KLK5-overexpression with invasiveness of urinary bladder carcinoma cells. *Cancer Sci* 98:1078-86, 2007 (査読有)
  42. Kawasaki T, Yokoi S, Tsuda H, Izumi H, Kozaki K, Aida S, Ozeki Y, Yoshizawa Y, Imoto I, Inazawa J. BCL2L2 is a probable target for novel 14q11.2 amplification detected in a non-small cell lung cancer cell line. *Cancer Sci* 98:1070-7, 2007 (査読有)
  43. Tanaka E, Hashimoto Y, Ito T, Kondo K, Higashiyama M, Tsunoda S, Ortiz C, Sakai Y, Inazawa J, Shimada Y. The suppression of aurora-A/STK15/BTAK expression enhances chemosensitivity to docetaxel in human esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 13:1331-40, 2007 (査読有)
  44. Loukopoulos P, Shibata T, Katoh H, Kokubu A, Sakamoto M, Yamazaki K, Kosuge T, Kanai Y, Hosoda F, Imoto I, Ohki M, Inazawa J, Hirohashi S. Genome-wide array-based comparative genomic hybridization analysis of pancreatic adenocarcinoma: identification of genetic indicators that predict patient outcome. *Cancer Sci* 98:392-400, 2007 (査読有)
  45. Maekawa T, Shinagawa T, Sano Y, Sakuma T, Nomura S, Nagasaki K, Miki Y, Saito-Ohara F, Inazawa J, Kohno T, Yokota J, Ishii S. Reduced levels of ATF-2 predispose mice to mammary tumors. *Mol Cell Biol* 27:1730-44, 2007 (査読有)
  46. Saigusa K, Imoto I, Tanikawa C, Aoyagi M, Ohno K, Nakamura Y, Inazawa J. RGC32, a novel p53-inducible gene, is located on centrosomes during mitosis and results in G2/M arrest. *Oncogene* 26:1110-21, 2007 (査読有)
  47. Amagasa T, Yamashiro M, Ishikawa H. Oral Leukoplakia related to malignant transformation. *Oral Science International* 3(2): 45-55, 2006 (査読有)
  48. Yu W, Imoto I, Inoue J, Onda M, Emi M, Inazawa J. A novel amplification target, DUSP26, promotes anaplastic thyroid cancer cell growth by inhibiting p38 MAPK activity. *Oncogene* 26:1178-87, 2006 (査読有)
  49. Kozaki K, Imoto I, Pimkhaokham A, Hasegawa S, Tsuda H, Omura K, Inazawa J. PIK3CA mutation is an oncogenic aberration at advanced stages of oral squamous cell carcinoma. *Cancer Sci* 97:1351-8, 2006 (査読有)
  50. Takada H, Imoto I, Tsuda H, Nakanishi Y, Sakakura C, Mitsufuji S, Hirohashi S, Inazawa J. Genomic loss and epigenetic silencing of very low density lipoprotein receptor involved in gastric carcinogenesis. *Oncogene* 25:6554-62, 2006 (査読有)
  51. Nakagawa T, Pimkhaokham A, Suzuki E, Omura K, Inazawa J, Imoto I. Genetic or epigenetic silencing of low density lipoprotein receptor-related protein 1B expression in

oral squamous cell carcinoma. Cancer Sci 97:1070-4, 2006 (査読有)

52. Imoto I, Izumi H, Yokoi S, Hosoda H, Shibata T, Hosoda F, Ohki M, Hirohashi S, Inazawa J. Frequent silencing of the candidate tumor suppressor PCDH20 by epigenetic mechanism in non-small-cell lung cancers. Cancer Res 66:4617-26, 2006 (査読有)

[学会発表](計 28 件)

1. 高橋謙一郎, 鶴澤成一, 宮口健, 水島洋, 田中博, 天笠光雄: 口腔扁平上皮癌における SNP Microarrays を用いた全ゲノム領域に対する遺伝子数的変異の解析. 第 62 回日本口腔科学会. 福岡国際会議場. 福岡. 2008 年 4 月 17 日
2. 鶴澤成一, 高橋謙一郎, 佐藤博章, 名生邦彦, 天笠光雄: 口腔扁平上皮癌における第 7, 9, 11 染色体の異数性に関する検討. 第 32 回日本頭頸部癌学会. ハイアットリジェンシー東京. 東京. 2008 年 6 月 12 日
3. 稲澤譲治: ゲノムアレイプラットフォームで展開するがんのゲノム・エピゲノム解析. 第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生科学会大会・合同大会. 神戸ポートアイランド. 兵庫. 2008 年 12 月 11 日
4. 井本逸勢, 稲澤譲治: ヒト癌におけるゲノム一次構造異常領域から同定された増幅標的癌遺伝子候補としての dual specificity phosphatase. 第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生科学会大会・合同大会. 神戸ポートアイランド. 兵庫. 2008 年 12 月 11 日
5. 稲澤譲治: 統合的ゲノム・エピゲノム解析から見出された癌のバイオマーカーと治療標的分子. 第 67 回日本癌学会学術総会. 名古屋国際会議場. 愛知. 2008 年 10 月 28 日
6. 稲澤譲治: Global assessment of chromosomal changes in cancer. 第 70 回日本血液学会総会. 国立京都国際会館. 京都. 2008 年 10 月 11 日
7. 井本逸勢, 稲澤譲治: ゲノム構造解析による食道扁平上皮癌の標的遺伝子探索. 第 17 回日本アポトーシス研究会学術集会-細胞死研究の楽しさを考える-.メルパルク京都. 京都. 2008 年 8 月 2 日
8. 赤津千絵, 鶴澤成一, 山根正之, 大山巖雄, 鈴木美保, 道泰之, 石井純一, 岩城博, 天笠光雄: 舌癌後発頸部転移症例の検討. 第 53 回日本口腔外科学会総会. アスティとくしま. 徳島. 2008 年 10 月 21 日
9. 佐藤博章, 鶴澤成一, 山根正之, 大山巖雄, 鈴木美保, 中久木康一, 道泰之, 石井純一, 岩城博, 天笠光雄: 口腔扁平上皮癌の偽陰性リンパ節転移に関する検討. 第 53 回日本口腔外科学会総会. アスティとくしま. 徳島. 2008 年 10 月 21 日
10. 佐藤博章, 鶴澤成一, 高橋謙一郎, 道川千絵子, 園田格, 茂柳薫, 岡田憲彦, 天笠光雄: 舌扁平上皮癌同一固体内における癌・上皮異形成の網羅的解析. 第 46 回日本癌治療学会総会. 名古屋国際会議場. 愛知. 2008 年 10 月 31 日
11. 稲澤譲治: がんのトランスレーショナルゲノミクス - Copy number variation(CNV)と疾患 -. 第 45 回日本癌治療学会総会. 国立京都国際会館. 京都. 2007 年 10 月 25 日
12. 井本逸勢, 小崎健一, 稲澤譲治: Cancer genomic and epigenomic analyses on BAC-array platform. 第 66 回日本癌学会学術総会. パシフィコ横浜. 2007 年 10 月 5 日
13. Begum Asma, 鈴木江美奈, 中村恵理奈, 井本逸勢, 小崎健一, 津田均, 天笠光雄, 稲澤譲治: Identification of novel amplification-target genes in oral squamous cell carcinoma using array-CGH-assisted strategy. 第 66 回日本癌学会学術総会. パシフィコ横浜. 2007 年 10 月 4 日
14. 中村恵理奈, 鈴木江美奈, 中川貴之, 津田均, 山本剛, 入江太朗, 小崎健一, 井本逸勢, 立川哲彦, 天笠光雄, 稲澤譲治: Epigenetic silencing of TSOC25 by hypermethylation of the CpG island in oral cancer. 第 66 回日本癌学会学術総会. パシフィコ横浜. 2007 年 10 月 3 日
15. Imoto I, Saigusa K, Tanikawa C, Aoyagi M, Ohno K, Nakamura Y, Inazawa J: RGC32, a novel p53-inducible tumor-suppressor gene, is located on centrosomes during mitosis and results in G2/M arrest. 98th annual meeting of American Association for Cancer Research 2007( Los Angeles, USA)16/April/2007
16. Inazawa J: Cancer genomic and epigenomic analyses on a BAC-array platform. 7<sup>th</sup> AACR/JCA Joint International Conference (Hawaii, USA) 22/January/2007
17. Miyaguchi K, Mogushi K, Imamura T, Mizushima H, Takahashi K, Uzawa N,

Amagasa T, Tanaka H: Whole-Genome analysis of copy number variations in oral cancer using high-density SNP microarrays. GIW(Genome Informatics Workshop)2007 (2007年12月3-5日, Singapore)

18. 鶴澤成一: FNA-FISH法による口腔扁平上皮癌における遺伝的解析とその臨床応用. 第61回日本口腔科学会シンポジウム. 神戸国際会議場. 神戸. 2007年4月20日
19. 鶴澤成一、高橋謙一郎、名生邦彦、宮本亮三、天笠光雄: 口腔扁平上皮癌原発巣およびリンパ節における cyclin D1 遺伝子数的異常に関する検討. 第31回日本頭頸部癌学会総会. パシフィコ横浜. 横浜. 2007年6月15日
20. 高橋謙一郎、鶴澤成一、名生邦彦、宮本亮三、天笠光雄: 口腔扁平上皮癌における Cyclin D1, EGFR 遺伝子数的異常の予後予測因子としての検討. 第45回日本癌治療学会総会 優秀演題講演. 京都国際会議場. 京都. 2007年10月24-26日.
21. 井本逸勢: In-house BAC アレイを用いたゲノム一次構造解析によるがん遺伝疾患の個別医療実現へのアプローチ. 日本人類遺伝学会第51回大会. 米子コンベンションホール. 鳥取. 2006年10月20日
22. 鈴木江美奈、井本逸勢、井上純、中川貴之、Atiphan Pimkhaokham、細田文恵、大木操、天笠光雄、稲澤譲治: DNAメチル化により発現制御をうける新規口腔癌関連遺伝子候補 TSOC10 の解析. 第65回日本癌学会学術総会. パシフィコ横浜. 横浜. 2006年9月30日
23. 中村恵理奈、鈴木江美奈、中川貴之、山本剛、入江太郎、小崎健一、井本逸勢、立川哲彦、天笠光雄、稲澤譲治: 口腔癌のアレイ CGH 解析により検出した新規ホモ欠失領域の標的癌関連遺伝子候補の解析. 第65回日本癌学会学術総会. パシフィコ横浜. 横浜. 2006年9月30日
24. 井本逸勢、稲澤譲治: In-house BAC アレイを用いた癌のゲノム構造・機能異常解析からの分子標的探索. 第65回日本癌学会学術総会. パシフィコ横浜. 横浜. 2006年9月30日
25. 名生邦彦、鶴澤成一、宮本亮三、天笠光雄: 口腔扁平上皮癌における p16 遺伝子異常のパターンの解析. 第30回日本頭頸部癌学会. 大阪国際会議場. 大阪. 2006年6月15日.

26. Uzawa N, Myo K, Takahashi K, Miyamoto R, Amagasa T: Cyclin D1 gene numerical aberration is a predictive marker for occult cervical lymph node metastasis in stage I and II squamous cell carcinoma of the oral cavity. 7th Asian Congress on Oral and Maxillofacial Surgery. Hong Kong Convention and Exhibition Centre. Hong Kong. China 2006年11月5日~9日.
27. Takahashi K, Uzawa N, Myo K, Miyamoto R, Amagasa T.: Genomic alteration patterns of the cyclin D1 and EGFR gene in oral squamous cell carcinomas. 7th Asian Congress on Oral and Maxillofacial Surgery. Hong Kong Convention and Exhibition Centre. Hong Kong. China 2006年11月5日~9日.
28. Yamashiro M, Uzawa N, Michi Y, Aikou K, Amagasa T: Evaluation of Masticatory function in tongue cancer patients. The 7th Asian Congress on Oral and Maxillofacial Surgery. Hong Kong Convention and Exhibition Centre. Hong Kong. China 2006年11月5日~9日.

〔図書〕(計5件)

1. (分担)阿部達生、稲澤譲治、井本逸勢、井上純: 造血器腫瘍アトラス-形態、免疫、染色体と遺伝子-改訂第4版. 日本医事新報社(東京) 2009,4,20(574P)
2. (分担)稲澤譲治: 講義録 腫瘍学. pp43-46、メジカルビュー社(東京) 2009,2,10(4P)
3. (分担)天笠光雄、岡田憲彦、作田正義、立川哲彦、道健一: 口腔癌の早期診断アトラス. 医歯薬出版株式会社(東京). 2008.2.20(163P)
4. (分担)稲澤譲治: がんの分子標的治療(鶴尾隆編). pp57-61、南山堂(東京) 2008,9,15(441P)
5. (分担)稲澤譲治: 染色体・ゲノム異常 pp7-12、新臨床腫瘍学. 南江堂(東京) 2006,10,20(809P)

〔産業財産権〕

出願状況(計5件)

1. 名称: 口腔扁平上皮癌の検出方法  
発明者: 稲澤譲治・井本逸勢・中村恵理奈・津田均  
権利者: 稲澤譲治、国立大学法人東京医科歯科大学・富士フィルム株式会社

種類：特許  
番号：特願 2008-205138  
出願年月日：2008.8.8  
国内外の別：国内

2. 名称：癌の検出方法および癌抑制剤  
発明者：稲澤譲治・小崎健一・井本逸勢  
権利者：稲澤譲治、国立大学法人東京医科  
歯科大学・富士フィルム株式会社  
種類：特許  
番号：特願 2008-012256  
出願年月日：2008.1.23  
国内外の別：国内

3. 名称：口腔扁平上皮癌の検出方法、及び抑  
制方法  
発明者：稲澤譲治・井本逸勢・鈴木江美奈  
権利者：稲澤譲治、国立大学法人東京医科  
歯科大学・富士フィルム株式会社  
種類：特許  
番号：特願 2007-143110  
出願年月日：2007.5.30(国内)、2008.5.28  
(米国)、2008.5.30(EP、CN)  
国内外の別：国内、国外(米国、EP、CN)

4. 名称：食道癌の判別方法  
発明者：稲澤譲治・井本逸勢・田中浩司  
権利者：稲澤譲治、国立大学法人東京医科  
歯科大学・株式会社ビー・エム・エル  
種類：特許  
番号：特願 2007-111033  
出願年月日：2007.4.19  
国内外の別：国内

5. 名称：食道癌の検出方法  
発明者：稲澤譲治・井本逸勢・田中浩司・  
津田均  
権利者：稲澤譲治、国立大学法人東京医科  
歯科大学・株式会社ビー・エム・エル  
種類：特許  
番号：特願 2006-303331  
出願年月日：2006.7.27  
国内外の別：国内

取得状況(計0件)

〔その他〕

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・分子細  
胞遺伝 CGH データベース  
([http://www.cghtmd.jp/CGHDatabase/index  
\\_j.jsp](http://www.cghtmd.jp/CGHDatabase/index_j.jsp))

6. 研究組織

(1)研究代表者

天笠 光雄 (AMAGASA TERUO)  
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究  
科・教授  
研究者番号：00014330

(2)研究分担者

稲澤 譲治 (INAZAWA JOHJI)  
東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授  
研究者番号：30193551

鵜澤 成一 (UZAWA NARIKAZU)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究  
科・講師  
研究者番号：30345285

井本 逸勢 (IMOTO ISSEI)

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・准教授  
研究者番号：30258610

(3)連携研究者

なし