

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 29 日現在

機関番号：82504

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2009-2011

課題番号：21390317

研究課題名（和文）神経芽腫の増殖・分化・細胞死を抑制する新規 NLRR 受容体ファミリーの解析と応用

研究課題名（英文）Functional analysis of NLRR family genes in neuroblastoma

研究代表者

中川原 章 (NAKAGAWARA AKIRA)

千葉県がんセンター（研究所）・研究局・センター長

研究者番号：50117181

研究成果の概要（和文）：

神経芽腫 cDNA プロジェクトから同定した新規遺伝子 NLRR family の機能解析を行った。その結果、NLRR1 は細胞増殖を促進してがんの進展に寄与することが明らかになり、作製したノックアウトマウスの解析により lipid raft を介した細胞増殖シグナルを増強することが明らかになった。また、NLRR1 を標的にした治療用単クローン抗体を作製に成功した。一方、NLRR2 は ER ストレスを誘導し、細胞の生存シグナルを負に制御した。NLRR3 は逆に細胞の分化を誘導し、MYCN により負に転写制御されていた。以上の結果から、NLRR family は神経芽腫における増殖、分化、細胞死の制御をファミリー間で役割分担していることが明らかになった。

研究成果の概要（英文）：

The novel human NLRR family genes, which were previously cloned from our cDNA project, were functionally analyzed. NLRR1 was found to enhance cell growth to promote progression of neuroblastoma. The knockout mice we generated proved that NLRR1 suppresses the cell growth signals through the function of lipid raft. We have successfully generated anti-NLRR1 monoclonal antibodies which can be developed to be therapeutic use. NLRR2 regulated the cell survival signals through induction of ER stress. NLRR3 induced cellular differentiation and was negatively transcribed by MYCN. Thus, NLRR family molecules were found to share their roles to regulate cell functions and to contribute to the clinical behavior of human neuroblastoma.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	5,100,000	1,530,000	6,630,000
2010 年度	4,600,000	1,380,000	5,980,000
2011 年度	4,000,000	1,200,000	5,200,000
年度			
年度			
総計	13,700,000	4,110,000	17,810,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：NLRR1, NLRR2, NLRR3, Neuroblastoma, 細胞増殖

## 1. 研究開始当初の背景

小児悪性固形腫瘍の中で最も発生頻度の高い神経芽腫は、現在もなお進行症例が全体の

3分の2を占め、小児腫瘍に対する治癒率が約70%以上に達している現在でも、その長期生存率は30%にとどまっている。したが

って、神経芽腫の治癒率を向上させるために、その悪性度を規定している新たな生物学的標的分子を同定し、それらをターゲットとする治療法の開発が緊急の課題である。そこで、我々は、神経芽腫の新たな標的分子を探索するために、異なる臨床像を示す神経芽腫組織から cDNA ライブラリーを作製し、ランダムに採取した 5,300 遺伝子 (cDNAs) の中から、神経芽腫の予後と相関し、神経組織特異的に発現し、分化や細胞死の際に誘導される遺伝子を絞り込み、最終的に 15 個の新規遺伝子を解析の対象としてきた。その中で、NLRR (neuronal leucine-rich repeat protein) は 3 つのファミリー遺伝子から成り、我々のこれまでの解析から、それらの機能が、これまでに知られている分子機構とは全く異なる形で、神経芽腫の生物学特性と臨床像を強く規定する重要な分子であることが明らかになってきた。

## 2. 研究の目的

NLRR family 膜受容体は、短い細胞内領域に機能ドメインが存在しないにもかかわらず、NLRR1 は細胞の増殖促進、NLRR2 は細胞死誘導、NLRR3 は細胞分化の誘導という全く異なる機能に密接に関係していた。そこで、我々は本研究において、難治性神経芽腫の撲滅を目指し、NLRR1、NLRR2、NLRR3 の神経芽腫における増殖、分化、細胞死誘導の分子機構を明らかにし、さらに、それらを標的とした診断法や治療法を開発することを目的とした。

## 3. 研究の方法

NLRR family genes の機能解析は、主に神経芽腫細胞株を用いて、膜受容体および細胞内シグナル伝達機構の解析を行った。また、リピッドラフトの解析は生化学的・細胞生物学的手法を用いた。NLRR1 の *in vivo* 機能解析は、ノックアウトマウスを作製し、個体での解析と MEF 細胞を用いた機能解析を行った。さらに、神経芽腫臨床検体 100 例を用いて、定量的 RT-PCR 方により発現解析を行った。さらに、必要に応じて、倫理審査委員会の承諾を得た。

## 4. 研究成果

3 年間の研究により、以下の成果が得られた。

- 1) NLRR1 の機能と lipid raft との関連性について検討した結果、NLRR1 は細胞膜上で主に lipid raft に局在し、その機能には lipid raft の構造が必要であることが明らかとなった。一方 NLRR2 については、その発現が細胞増殖を抑制し、小胞体ストレスによるアポトーシスを亢進させることが示された。また NLRR2 の発現によりヌードマウスにおける腫瘍形成能も抑制されることが分かった。

NLRR3 の細胞分化における機能については、NLRR3 と結合が認められるタンパク質の探索を行い、結合タンパク質を同定した。

- 2) 神経芽腫臨床検体における NLRR2 および小胞体ストレス関連遺伝子の発現解析を行い、神経芽腫の予後と関連することが明らかとなった。
- 3) これまでに引き続き NLRR1 ノックアウトマウスの表現型解析を進めた結果、初代培養細胞における細胞増殖および増殖シグナルの低下が認められた。NLRR2 および NLRR3 のノックアウトマウスの作出については、ES 細胞への導入などの作業を進めた。
- 4) NLRR1 の細胞外領域に対する抗体を産生するクローンのスクリーニングを行い、NLRR1 を特異的に認識するクローンを複数取得した。

## 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. Yoshihara Y, Wu D, Kubo N, Sang M, Nakagawara A, Ozaki T. Inhibitory role of E2F-1 in the regulation of tumor suppressor p53 during DNA damage response. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012. [Epub ahead of print] 査読有 <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.03.108>,
2. Shih YY, Nakagawara A, Lee H, Juan HF, Jeng YM, Lin DT, Yang YL, Tsay YG, Huang MC, Pan CY, Hsu WM, Liao YF. Calreticulin Mediates Nerve Growth Factor-Induced Neuronal Differentiation. *J Mol Neurosci*. 2011. [Epub ahead of print] 査読有 DOI: 10.1007/s12031-011-9683-3
3. Akter J, Takatori A, Hossain S, Ozaki T, Nakazawa A, Ohira M, Suenaga Y, Nakagawara A. Expression of NLRR3 orphan receptor gene is negatively regulated by MYCN and Miz-1, and its down-regulation is associated with unfavorable outcome in neuroblastoma. *Clin Cancer Res*. 17:6681-6692. 2011. 査読有 DOI:10.1158/1078-0432.CCR-11-0313
4. Ozaki T, Yamada C, Nakagawara A. A novel role of RUNX3 in the regulation of p53-mediated apoptosis in response to DNA damage. *Seikagaku*, 83:751-754. Japanese. No abstract available, 2011. 査読有

5. Taggart DR, London WB, Schmidt ML, Dubois SG, Monclair TF, Nakagawara A, De Bernardi B, Ambros PF, Pearson AD, Cohn SL, Matthay KK. Prognostic Value of the Stage 4S Metastatic Pattern and Tumor Biology in Patients With Metastatic Neuroblastoma Diagnosed Between Birth and 18 Months of Age. *J. Clin. Oncol.* 29:4358-4364. 2011. 査読有 DOI: 10.1200/JCO.2011.35.9570
6. Shih YY, Lee H, Nakagawara A, Juan HF, Jeng YM, Tsay YG, Lin DT, Hsieh FJ, Pan CY, Hsu WM, Liao YF. Nuclear GRP75 Binds Retinoic Acid Receptors to Promote Neuronal Differentiation of Neuroblastoma. *PLoS One.* 6(10):e26236. 2011. 査読有 DOI: 10.1371/journal.pone.0026236
7. Kawahara N, Roh JK, Akaza H, Inoue H, Shibuya K, Iwasaki M, Tsuji T, Nishiyama M, Nakagawara A, Watanabe K, Nozaki S, Inoue M, Sugimura H, Miyake J, Li F. The 7th Asia Cancer Forum: from the perspective of human security, how can we collaborate as Asians in order to place cancer on the global health agenda? How can we fill in the gaps that exist among us? *Jpn. J. Clin. Oncol.* 41:825-831. 2011. 査読有 DOI: 10.1093/jjco/hyr052
8. Kimura H, Nakajima T, Takeuchi K, Soda M, Mano H, Iizasa T, Matsui Y, Yoshino M, Shingyoji M, Itakura M, Itami M, Ikebe D, Yokoi S, Kageyama H, Ohira M, Nakagawara A. ALK fusion gene positive lung cancer and 3 cases treated with an inhibitor for ALK kinase activity. *Lung Cancer.* 75:66-72. 2012. 査読有 <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2011.05.027>,
9. Nakajima T, Yasufuku K, Nakagawara A, Kimura H, Yoshino I. Multi-gene mutation analysis of metastatic lymph nodes in non-small cell lung cancer diagnosed by EBUS-TBNA. *Chest.* 140:1319-1324. 2011. 査読有 DOI: 10.1378/chest.10-3186
10. London WB, Castel V, Monclair T, Ambros PF, Pearson AD, Cohn SL, Berthold F, Nakagawara A, Ladenstein RL, Iehara T, Matthay KK. Clinical and Biologic Features Predictive of Survival After Relapse of Neuroblastoma: A Report From the International Neuroblastoma Risk Group Project. *J. Clin. Oncol.* 29:3286-3292. 2011. 査読有 DOI: 10.1200/JCO.2010.34.3392
11. Isogai E, Ohira M, Ozaki T, Oba S, Nakamura Y, Nakagawara A. Oncogenic LM03 collaborates with HEN2 to enhance neuroblastoma cell growth through transactivation of Mash1. *PLoS ONE* 6(5):e19297. 2011. 査読有 DOI: 10.1371/journal.pone.0019297
12. Takahashi A, Tokita H, Takahashi K, Takeoka T, Murayama K, Tomotsune D, Ohira M, Iwamatsu A, Ohara K, Yazaki K, Koda T, Nakagawara A, Tani K. A novel potent tumour promoter aberrantly overexpressed in most human cancers. *Scientific Reports*, 1, 15, 06, 2011. 査読有 DOI: 10.1038/srep00015
13. Ozaki T, Nakagawara A. Role of p53 in cell death and human cancers. *Cancers*, 3:994-1013. 2011. 査読有
14. Kawahara N, Sugimura H, Nakagawara A, Masui T, Miyake J, Akiyama M, Wahid IA, Hao X, Akaza H. The 6th Asia Cancer Forum: What Should We Do to Place Cancer on the Global Health Agenda? Sharing Information Leads to Human Security. *Jpn J Clin Oncol.* 1:723-729. 2011. 査読有 DOI: 10.1093/jjco/hyr036
15. Kimura M, Takenobu H, Akita N, Nakazawa A, Ochiai H, Shimozato O, Fujimura YI, Koseki H, Yoshino I, Kimura H, Nakagawara A, Kamijo T. Bmi1 regulates cell fate via tumor suppressor WWOX repression in small cell lung cancer cells. *Cancer Sci.* 102:983-990. 2011. 査読有 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.01891.x
16. Okoshi R, Kubo N, Nakashima K, Shimozato O, Nakagawara A, Ozaki T. CREB represses p53-dependent transactivation of MDM2 through the complex formation with p53 and contributes to p53-mediated apoptosis in response to glucose deprivation. *Biochem Biophys Res Commun.* 406:79-84. 2011. 査読有 <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.01.114>,
17. Ozaki T, Nakagawara A. p53: the attractive tumor suppressor in the cancer research field. *J. Biomed. Biotechnol.* 2011: 603925. 2011. 査読有 DOI: 10.1155/2011/603925
18. Ryu M, Hamano M, Nakagawara A, Shinoda M, Shimizu H, Miura T, Yoshida I, Nemoto A, Yoshikawa A. The benchmark analysis of gastric, colorectal and rectal cancer pathways: toward establishing standardized clinical pathway in the

- cancer care. *Jpn J Clin Oncol.* 41:2-9. 2011. 査読有 DOI: 10.1093/jjco/hyq211
19. Iwama E, Tsuchimoto D, Iyama T, Sakumi K, Nakagawara A, Takayama K, Nakanishi Y, Nakabeppu Y. Cancer-related PRUNE2 protein is associated with nucleotides and is highly expressed in mature nerve tissues. *J. Mol. Neurosci.* 44: 103-114. 2011. 査読有 DOI: 10.1007/s12031-010-9490-2
20. Zhang L, Haraguchi S, Koda T, Hashimoto K, Nakagawara A. Muscle atrophy and motor neuron degeneration in human NEDL1 transgenic mice. *J Biomed. Biotechnol.* 2011:831092. 2011. 査読有 DOI: 10.1155/2011/831092
21. Takenobu H, Shimozato O, Nakamura T, Ochiai H, Yamaguchi Y, Ohira M, Nakagawara A, Kamiyo T. CD133 suppresses neuroblastoma cell differentiation via signal pathway modification. *Oncogene.* 30:97-105, 2011. 査読有 DOI: 10.1038/onc.2010.383;
22. Ozaki T, Kubo N, Nakagawara A. p73-binding partners and their functional significance. *Int. J. Proteomics*, Doi:10.1155. Article ID:283863. 2010. 査読有 DOI: 10.1155/2010/283863
23. Rintaro O, Kubo N, Kizaki H, Nakagawara A, Ozaki T. A novel molecular mechanism behind p53-dependent apoptosis in response to energetic stress. *Seikagaku.* 82:1117-1120. Japanese. No abstract available. 2010. 査読有
24. Tajiri T, Souzaki R, Kinoshita Y, Tanaka S, Koga Y, Suminoe A, Hara T, Kohashi K, Oda Y, Masumoto K, Ohira M, Nakagawara A, Taguchi T. Concordance for neuroblastoma in monozygotic twins: Case report and review of the literature. *J. Pediatr, Surg.* 45:2312-2316, 2010. 査読有 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg> . 2010. 08. 025,
25. Hishiki T, Saito T, Terui K, Sato Y, Takenouchi A, Yahata E, Ono S, Nakagawara A, Kamiyo T, Nakamura Y, Matsunaga T, Yoshida H. Reevaluation of trkA expression as a biological marker of neuroblastoma by high-sensitivity expression analysis—a study of 106 primary neuroblastomas treated in a single institute. *JP ediatr Surg.* 2010 45:2293-2298. 2010. 査読有 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg> . 2010. 08. 021,
26. Kubo N, Okoshi R, Nakashima K, Shimozato O, Nakagawara A, Ozaki T. MDM2 promotes the proteasomal degradation of p73 through the interaction with Itch in HeLa cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 403:405-411, 2010. 査読有 <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.11.043>,
27. Ohira M, Nakagawara A. Global genomic and RNA profiles for novel risk stratification of neuroblastoma. *Cancer Sci.* 101:2295-2301, 2010. 査読有 DOI:10.1111/j.1349-7006.2010.01681.x
28. De Brouwer S, De Preter K, Kumps C, Zabrocki P, Porcu M, Westerhout EM, Lakeman A, Vandesompele J, Hoebeek J, Van Maerken T, De Paepe A, Laureys G, Schulte JH, Schramm A, Van Den Broecke C, Vermeulen J, Van Roy N, Beiske K, Renard M, Noguera R, Delattre O, Janoueix-Lerosey I, Kogner P, Martinsson T, Nakagawara A, Ohira M, Caron H, Eggert A, Cools J, Versteeg R, Speleman F. Meta-analysis of neuroblastomas reveals a skewed ALK mutation spectrum in tumors with MYCN amplification. *Clin. Cancer Res.* 16:4353-4362, 2010. 査読有 DOI: 10.1158/1078-0432.
29. Shi Y, Takenobu H, Kurata K, Yamaguchi Y, Yanagisawa R, Ohira M, Koike K, Nakagawara A, Jiang LL, Kamiyo T. HDM2 impairs Noxa transcription and affects apoptotic cell death in a p53/p73-dependent manner in neuroblastoma. *Eur. J. Cancer.* 46:2324-2334, 2010. 査読有 <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2010.05.026>,
30. Iwata S, Takenobu H, Kageyama H, Koseki H, Ishii T, Nakazawa A, Tatezaki S, Nakagawara A, Kamiyo T. Polycomb group molecule PHC3 regulates polycomb complex composition and prognosis of osteosarcoma. *Cancer Sci.* 101:1646-1652, 2010. 査読有 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2010.01586.
31. Bu Y, Suenaga Y, Okoshi R, Sang M, Kubo N, Song F, Nakagawara A, Ozaki T. NFB1/MDC1 participates in the regulation of G2/M transition in mammalian cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 397:157-162, 2010. 査読有 DOI:<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc>

- . 2010. 05. 063,
32. Arai Y, Honda S, Haruta M, Kasai F, Fujiwara Y, Ohshima J, Sasaki F, Nakagawara A, Horie H, Yamaoka H, Hiyama E, Kaneko Y. Genome-wide analysis of allelic imbalances reveals 4q deletions as a poor prognostic factor and MDM4 amplification at 1q32.1 in hepatoblastoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 49:596-609, 2010. 査読有 DOI: 10.1002/gcc.20770
33. Larsen S, Yokochi T, Isogai E, Nakamura Y, Ozaki T, Nakagawara A. LMO3 interacts with p53 and inhibits its transcriptional activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 392:252-257, 2010. 査読有 <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.12.010>,
34. Yamada C, Ozaki T, Ando K, Suenaga Y, Inoue K, Ito Y, Okoshi R, Kageyama H, Kimura H, Miyazaki M, Nakagawara A. RUNX3 modulates DNA damage-mediated phosphorylation of tumor suppressor p53 at Ser-15 and acts as a Co-activator for p53. *J. Biol. Chem.* 285:16693-16703, 2010. 査読有 DOI: 10.1074/jbc.M109.055525
35. Ochiai H, Takenobu H, Nakagawa A, Yamaguchi Y, Kimura M, Ohira M, Okimoto Y, Fujimura Y, Koseki H, Kohno Y, Nakagawara A, Kamiyo T. Bmi1 is a MYCN target gene that regulates tumorigenesis through repression of KIF1Bbeta and TSLC1 in neuroblastoma. *Oncogene* 29:2681-2690, 2010. 査読有 DOI: 10.1038/onc.2010.22
36. Kojima S, Hyakutake A, Koshikawa N, Nakagawara A, Takenaga K. MCL-1V, a novel mouse antiapoptotic MCL-I variant, generated by RNA splicing at a non-canonical splicing pair. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 391:492-497, 2010. 査読有 DOI:<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.11.086>
37. De Katleen P, Vermeulen J, Brors B, Delattre O, Eggert A, Fischer M, Janoueix-Lerosey I, Lavarino C, Maris JM, Mora J, Nakagawara A, Oberthuer A, Ohira M, Schleiermacher G, Schramm A, Schulte JH, Wang Q, Westermann F, Speleman F, Vandesompele J. Accurate Outcome Prediction in Neuroblastoma across Independent Data Sets Using a Multigene Signature. *Clin. Cancer Res.* 16:1532-1541, 2010. 査読有 DOI: 10.1158/1078-0432.
38. Suenaga Y, Ozaki T, Tanaka Y, Bu Y, Kamiyo T, Tokuhisa T, Nakagawara A\*, Tamura T\*. TATA-binding protein (TBP)-like protein is engaged in etoposide-induced apoptosis through transcriptional activation of human TAp63 gene. *J. Biol. Chem.* 284:35433-35440, 2009. 査読有 DOI: 10.1074/jbc.M109.050047
39. Okoshi R, Ando K, Suenaga Y, Sang M, Kubo N, Kizaki H, Nakagawara A, Ozaki T. Transcriptional regulation of tumor suppressor p53 by cAMP-responsive element-binding protein/AMP-activated protein kinase complex in response to glucose deprivation. *Genes Cells*. 14:1429-1440, 2009. 査読有 DOI: 10.1111/j.1365-2443.2009.01359
40. Koshikawa N, Hayashi J-I, Nakagawara A\*, Takenaga K\*. Reactive oxygen species-generating mitochondrial DNA mutation up-regulates hypoxia-inducible factor-1 gene transcription via phosphatidylinositol 3-kinase-Akt/protein kinase C/histone deacetylase pathway. *J. Biol. Chem.* 284:33185-33194, 2009. 査読有 DOI: 10.1074/jbc.M109.054221
41. Wetterskog D, Moshiri A, Ozaki T, Uramoto H, Nakagawara A, Funa K. Dysregulation of platelet-derived growth factor  $\beta$ -receptor expression by  $\Delta$ Np73 in neuroblastoma. *Mol. Cancer Res.* 7:2031-2039, 2009. 査読有 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-08-0501
42. Suenaga Y, Kaneko Y, Matsumoto D, Hossain MS, Ozaki T, Nakagawara A. Positive auto-regulation of MYCN in human neuroblastoma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 390:21-26, 2009. 査読有 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.09.044>,
43. Haraguchi S, Nakagawara A. A simple PCR method for rapid genotype analysis of the TH-MYCN transgenic mouse. *PLoS ONE* 4:e6902, 2009. 査読有 DOI: 10.1371/journal.pone.0006902
44. Sang M, Ando K, Okoshi R, Koida N, Li Y, Zhu Y, Shimozato O, Geng C, Shan B, Nakagawara A, Ozaki T. Plk3 inhibits pro-apoptotic activity of p73 through physical interaction and phosphorylation. *Genes Cells* 14:775-788, 2009. 査読有 DOI:

- 10.1111/j.1365-2443.2009.01309.x
45. Ozaki T, Okoshi R, Ono S, Kubo N, Nakagawara A. Deregulated expression of E2F1 promotes proteolytic degradation of tumor suppressor p73 and inhibits its transcriptional activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 387:143-148, 2009. 査読有  
DOI:http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.06.141,
46. Ozaki T, Okoshi R, Sang M, Kubo N, Nakagawara A. Acetylation status of E2F-1 has an important role in the regulation of E2F-1-mediated transactivation of tumor suppressor p73. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 386:207-211, 2009. 査読有  
DOI:http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.06.035,
47. Komatsu S, Takenobu H, Ozaki T, Ando K, Koida N, Suenaga Y, Ichikawa T, Hishiki T, Chiba T, Iwama A, Yoshida H, Ohnuma N, Nakagawara A, Kamijo T. Plk1 regulates liver tumor cell death by phosphorylation of TAp63. *Oncogene* 28:3631-3641, 2009. 査読有 DOI: 10.1038/onc.2009.216;
48. Delloye-Bourgeois C, Fitamant J, Paradisi A, Cappellen D, Douc-Rasy S, Raquin MA, Stupack D, Nakagawara A, Rousseau R, Combaret V, Puisieux A, Valteau-Couanet D, Bénard J, Bernet A, Mehlen P. Netrin-1 acts as a survival factor for aggressive neuroblastoma. *J. Exp. Med.* 206:833-847, 2009. 査読有 DOI: 10.1084/jem.20082299
49. Ambros PF, Ambros IM, Brodeur GM, Haber M, Khan J, Nakagawara A, Schleiermacher G, Speleman F, Spitz R, London WB, Cohn SL, Pearson ADJ, Maris JM. International consensus for neuroblastoma molecular diagnostics: Report from the international neuroblastoma risk group (INRG) biology committee. *Br. J. Cancer* 100:1471-1482, 2009. 査読有 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605014
50. Miyake I, Ohira M, Nakagawara A, Sakai R. Distinct role of ShcC docking protein in the differentiation of neuroblastoma. *Oncogene* 28:662-673, 2009. 査読有 DOI: 10.1038/onc.2008.413
51. Yu M, Ohira M, Li Y, Niizuma H, Oo ML, Zhu Y, Ozaki T, Isogai E, Nakamura Y, Koda T, Oba S, Yu B, Nakagawara A. High expression of ncRAN, a novel non-coding

RNA mapped to chromosome 17q25.1, is associated with poor prognosis in neuroblastoma. *Int. J. Oncol.* 34:931-938, 2009. 査読有 DOI: 10.3892/ijo\_00000219

52. Fujita T, Ikeda H, Kawasaki K, Taira N, Ogasawara Y, Nakagawara A, Doihara H. Clinicopathological relevance of UbcH10 in breast cancer. *Cancer Sci.* 100:238-248, 2009

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

中川原 章 (NAKAGAWARA AKIRA)  
千葉県がんセンター (研究所)・研究局・  
センター長  
研究者番号: 50117181

### (2) 研究分担者

高取 敦志 (TAKATORI ATSUSHI)  
千葉県がんセンター (研究所)・研究局・  
研究員  
研究者番号: 40455390

### (3) 連携研究者

中村 洋子 (NAKAMURA YOHKO)  
千葉県がんセンター (研究所)・研究局・  
主席研究員  
研究者番号: 60260254