

(平成 23 年度研究報告書)

23-A-11 個別化がん医療を目指した新規バイオマーカー開発

独立行政法人国立がん研究センター研究所 創薬臨床研究分野

山田哲司

研究の分類・属性

基礎系

研究の概要

病理組織標本のアーカイブを用いたバイオマーカー開発の研究基盤の確立

【組織マイクロアレイの作製】

脳腫瘍、肺がん、胃がん、乳がん、大腸がん、膵がん、卵巣がん、腎細胞がんの各腫瘍で、詳細な臨床情報が付随した組織マイクロアレイを作製した。

【組織マイクロアレイの定量化技術開発】

免疫蛍光染色を行った組織マイクロアレイのタンパク質発現を定量化し、予後などの臨床情報と相関解析できるシステムを構築した。

新規バイオマーカーの探索と検証

【脳腫瘍の創薬バイオマーカー同定】

神経膠芽腫(glioblastoma)で高発現し、また膠芽腫の幹細胞の機能維持に必要な分子として、ある膜型キナーゼを同定した。膠芽腫の治療標的として有望な分子と考えられ、民間企業と低分子阻害薬の共同開発を開始した。

【卵巣がんの創薬バイオマーカー同定】

進行卵巣がん患者の予後と治療抵抗性を診断できるバイオマーカーを同定し、国際特許を出願した。その酵素活性の阻害でシスプラチンの抗腫瘍効果を増強できることを、動物実験で示した。独立行政法人理化学研究所の「創薬・医療技術基盤プログラム」に採択され、阻害化合物のスクリーニングが開始されることになった。

【多内分泌腺腫瘍症 1 型の変異と臨床病型と相関解析】

エクソン・イントロン接合部近傍の変異で、*MEN1* 遺伝子がスプライシング異常を起こし、異常 mRNA が患者血液で検出できることを明らかにした。

新規バイオマーカーの初期臨床開発

【DNA メチル化プロファイルに基づく肝発がんリスク評価】

肝部分切除術標本の非がん部より擬似的に採取した針生検標本においても、DNA メチル化率の定量により高感度・高特異度で発がん高危険群を診断し得た。大規模検証を進めうると期待される。

【病期 I 期肺腺がんの予後予測バイオマーカー開発】

ACTN4 遺伝子の増幅は肺腺がんの 8-16% の症例に見られ、特に喫煙者で頻度が高かった。病期の進行と相関し、組織学的に低分化な腫瘍に高頻度であった。*ACTN4* 遺伝子増幅のある I 期肺腺がん患者の予後は著しく不良であり、術後補助化学療法が必要と考えられた。企業と研究用試薬の開発を開始した。

研究経費

32,000 千円

研究班の組織

山田哲司	研究所上席副所長・創薬臨床研究分野長	研究総括・脳腫瘍に対する個別化治療に関する研究
長谷和生	防衛医科大学校外科学講座教授	大腸がんに対する個別化治療に関する研究
岩屋啓一	防衛医科大学校病態病理学講座准教授	卵巣がんに対する個別化治療に関する研究
加藤 健	中央病院消化管腫瘍科消化管内科医員	食道がんに対する個別化治療に関する研究
津田 均	中央病院病理科・臨床検査科科长	婦人科がん、乳がんに対する個別化治療に関する研究
蔦 幸治	中央病院病理科医員	肺がんに対する個別化治療に関する研究
塚田俊彦	研究所家族性腫瘍研究分野長	遺伝性腫瘍の新しい遺伝子診断法の開発
金井弥栄	研究所副所長・分子病理分野長	DNAメチル化プロファイルに基づく発がんリスク評価の実用化を目指した研究
平岡伸介	研究所分子病理分野ユニット長	膵がん組織および膵がん患者血中でのアミノ酸変化に基づく、膵がん早期診断バイオマーカー検索
本田一文	研究所創薬臨床研究分野ユニット長	組織マイクロアレイを用いた新規バイオマーカー探索

研究の目的と到達目標及び実績要点

全期間

(目的と到達目標) :

【研究の背景】

がんは多彩な病態を示す疾患であり、同一の病期や組織型に分類される悪性腫瘍であっても、症例間で臨床病型や経過は大きく異なる。本来は症例ごとに最適な治療法を選択すべきところを、個々の症例の予後や治療に対する応答性を事前に予測できないために、すべての症例に対し最大公約数的な予防・治療法の選択を行っているのが現実である。

【目的】

個々の症例の病型や経過、治療応答性、発がんリスクなどを予測する新規バイオマーカーを開発する。

【期間内の到達目標】

病理組織標本のアーカイブを用いたバイオマーカー開発の研究基盤の確立

1. 脳腫瘍、肺がん、胃がん、乳がん、大腸がん、膵がん、卵巣がん、子宮がん肉腫、腎細胞がんの組織マイクロアレイの作成

国立がん研究センター中央病院、防衛医科大学病院、台北医科大学病院の診療各科との共同研究で、治療経過の明らかになっている外科手術症例の病理標本のアーカイブから高密度の組織マイクロアレイを作製する。

新規バイオマーカーの探索と検証

2. 組織マイクロアレイを用いたバイオマーカー探索と検証

3. 膵がん組織のアミノ酸代謝の解析によるバイオマーカー探索と検証

4. 多内分泌腺腫瘍症1型の変異と臨床病型と相関解析

5. 食道がんの放射線化学療法感受性予測バイオマーカー開発

抗体ライブラリーを用いたプロテオーム解析、メタボローム解析、DNA シーケンス法などにて組織や血液中の遺伝子・タンパク質・代謝の変化を網羅的に検出し、がんの早期診断や個別化治療に有用な新規バイオマーカーを同定する。

新規バイオマーカーの初期臨床開発

6. DNA メチル化プロファイルに基づく肝発がんリスク評価

7. 病期 I 期肺腺がんの予後予測バイオマーカー開発

国立がん研究センター研究所にて同定され、いずれも臨床応用の可能性の高いと考えられる上記の2バイオマーカー（特許出願中）について、大規模検証と臨床検査として実用化に必要な要素開発を行う。

倫理面への配慮

ヒト試料を研究に使用する際には、ヘルシンキ宣言を遵守し、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」などの指針に沿って研究を行った。研究計画は事前に倫理委員会あるいはそれに相当する各施設の組織の審査を受け、研究によって研究の科学的な妥当性を検討し、提供者の不利益が生じないこと、個人情報厳重に管理されていること、提供者に同意を得る方法に倫理的な問題がないことを確認し、承認を得た後に行った。胚細胞系列遺伝子変異の解析を行う場合は、外部の共同研究機関においても同様の委員会の承認を受けた。

利益相反や民間企業との共同研究は、それぞれの施設の規程に従って厳格に扱った。

動物実験については「国立がんセンターにおける動物実験に関する指針」などの指針を遵守し、計画は施設の動物実験倫理委員会の審査を受け、動物愛護の立場から、動物の生命の尊重と苦痛をとまなう実験への十分な配慮のもとに、必要最低限の個体数を用いて、実験を遂行した。

遺伝子組み換え実験は事前に施設の安全委員会等に申請し、安全性や科学的な妥当性について審査を

受け、承認を受けた後に実施した。

本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文等

平成23年度

【平成23年4月より11月末までのもの。国内学会発表は多数のため、省略する】

(山田哲司・本田一文)

(雑誌論文)

1: Satow R, Shitashige M, Jigami T, Fukami K, Honda K, Kitabayashi I, Yamada T.

β -Catenin antagonizes PML tumor suppressor function by inhibiting SUMOylation and nuclear body formation. *Gastroenterology*. In press.

2: Matsubara J, Honda K, Ono M, Sekine S, Tanaka Y, Kobayashi M, Jung G, Sakuma T, Nakamori S, Sata N, Nagai H, Ioka T, Okusaka T, Kosuge T, Tsuchida A, Shimahara M, Yasunami Y, Chiba T, Yamada T.

Identification of adipophilin as a potential plasma biomarker for colorectal cancer using label-free quantitative mass spectrometry and protein microarray.

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011 Oct;20(10):2195-203.

3: Ito H, Honda K, Satow R, Arai E, Shitashige M, Ono M, Sakuma T, Sakano S, Naito K, Matsuyama H, Yamada T.

Combined functional genome survey of therapeutic targets for clear cell carcinoma of the kidney.

Jpn J Clin Oncol. 2011 Jul;41(7):847-53.

4: Osaki M, Takeshita F, Sugimoto Y, Kosaka N, Yamamoto Y, Yoshioka Y, Kobayashi E, Yamada T, Kawai A, Inoue T, Ito H, Oshimura M, Ochiya T.

MicroRNA-143 regulates human osteosarcoma metastasis by regulating matrix metalloprotease-13 expression. *Mol Ther*. 2011 Jun;19(6):1123-30.

5: Murakoshi Y, Honda K, Sasazuki S, Ono M, Negishi A, Matsubara J, Sakuma T, Kuwabara H, Nakamori S, Sata N, Nagai H, Ioka T, Okusaka T, Kosuge T, Shimahara M, Yasunami Y, Ino Y, Tsuchida A, Aoki T, Tsugane S, Yamada T.

Plasma biomarker discovery and validation for colorectal cancer by quantitative shotgun mass spectrometry and protein microarray.

Cancer Sci. 2011 Mar;102(3):630-8.

6: Kato H, Nishimura T, Ikeda N, Yamada T, Kondo T, Saijo N, Nishio K, Fujimoto J, Nomura M, Oda Y, Lindmark B, Maniwa J, Hibino H, Unno M, Ito T, Sawa Y, Tojo H, Egawa S, Edula G, Lopez M, Wigmore M, Inase N, Yoshizawa Y, Nomura F, Marko-Varga G.

Developments for a growing Japanese patient population: facilitating new technologies for future health care.

J Proteomics. 2011 May 16;74(6):759-64.

(学会発表)

THE 14TH WORLD CONFERENCE ON LUNG CANCER (WCLC 2011)

July 3–7, 2011 (Amsterdam RAI, the Netherlands)

Noro R, Honda K, Tsuta K, Ishii G, Maeshima AM, Furuta K, Shibata T, Tsuda H, Ochiai A, Sakuma T, Nishijima N, Gemma A, Asamura H, Nagai K, Yamada T.

Amplification of the ACTN4 Gene in Stage I Adenocarcinoma of the Lung

HUPO 2011 10th World Congress

September 4-7, 2011 (Geneva Palexpo, Geneva, Switzerland)

Honda K, Yamamoto S, Tsuda H, Huang W, Chen W, Yamada T.

Therapeutic target discovery for advanced stage ovarian cancer using proteome-scale antibody screening and quantitative virtual immunofluorescence microscopy

The 7th Early Detection Research Network (EDRN) Scientific Workshop

September 13-16, 2011 (Hyatt Dulles, Virginia, USA)

Yamada T, Honda K.

Validation of the gene amplification of ACTN4 as a prognostic biomarker for stage I lung adenocarcinoma

Possible detection of early-stage pancreatic cancer by mass spectrometry: a multi-institutional validation study

Yamada T, Honda K.

Distinct outcome of stage I lung adenocarcinoma with ACTN4 cell-motility gene amplification

Yamada T, Honda K.

Detection of early pancreatic cancer by plasma protein modification.

France–Japan Symposium on Cancer Research 2011

November 1-2, 2011 (Embassy of France, Tokyo, Japan)

Shitashige M, Honda K, Masuda M, Ono M, Yamada T.

Targeting the WNT signaling pathway

(書籍)

Shitashige M, Yamada T.

Targeting of Wnt signaling inside the nucleus.

Gross and Kahn Eds.: In *Targeting the Wnt pathway in cancer*: Springer (New York) 2011.

(知的財産権)

発明の名称 : Use of overexpression of XXXX as a prognostic, diagnostic and therapeutic target for cancer.

発明者 : 山田哲司、本田一文、Wilber Huang

出願者 : 国立がん研究センター、Abnova Corporation

出願日 : 2011年9月7日 (PCT出願)

出願番号 : 13/226, 730

(長谷和生)

(雑誌論文)

1: Hashiguchi Y, Hase K, Ueno H, Shinto E, Naito Y, Kajiwara Y, Kuroda T, Yamamoto J, Mochizuki H.

Impact of Race/Ethnicity on Prognosis in Patients Who Underwent Surgery for Colon Cancer: Analysis for White, African, and East Asian Americans.

Ann Surg Oncol. In press.

2: Hase K, Hashiguchi Y, Shinto E, Ueno H, Yamamoto J, Mochizuki H.

Chemoradiation combined with total mesorectal excision for patients with locally advanced rectal cancer.

Nihon Geka Gakkai Zasshi. 2011 Sep;112(5):313-7.

3: Shinto E, Hashiguchi Y, Ueno H, Kobayashi H, Ishiguro M, Mochizuki H, Yamamoto J, Hase K.

Pretreatment CD133 and cyclooxygenase-2 expression as the predictive markers of the pathological effect of chemoradiotherapy in rectal cancer patients.

Dis Colon Rectum. 2011 Sep;54(9):1098-106.

4: Kajiwara Y, Ueno H, Hashiguchi Y, Shinto E, Shimazaki H, Mochizuki H, Hase K.

Expression of I1 cell adhesion molecule and morphologic features at the invasive front of colorectal cancer.
Am J Clin Pathol. 2011 Jul;136(1):138-44.

5: Kajiwara Y, Ueno H, Hashiguchi Y, Shinto E, Shimazaki H, Mochizuki H, Hase K.

Heterogeneity of metalloproteinase expression in colorectal cancer - relation of molecular findings to basic morphology.

Anticancer Res. 2011 May;31(5):1567-75.

6: Ueno H, Mochizuki H, Shirouzu K, Kusumi T, Yamada K, Ikegami M, Kawachi H, Kameoka S, Ohkura Y, Masaki T, Kushima R, Takahashi K, Ajioka Y, Hase K, Ochiai A, Wada R, Iwaya K, Nakamura T, Sugihara K.

Actual status of distribution and prognostic impact of extramural discontinuous cancer spread in colorectal cancer.

J Clin Oncol. 2011 Jun 20;29(18):2550-6.

7: Hashiguchi Y, Hase K, Ueno H, Mochizuki H, Shinto E, Yamamoto J.

Optimal margins and lymphadenectomy in colonic cancer surgery.

Br J Surg. 2011 Aug;98(8):1171-8.

8: Takahata R, Ono S, Tsujimoto H, Hiraki S, Kimura A, Kinoshita M, Miyazaki H, Saitoh D, Hase K.

Postoperative serum concentrations of high mobility group box chromosomal protein-1 correlates to the duration of SIRS and pulmonary dysfunction following gastrointestinal surgery.

J Surg Res. 2011 Sep;170(1):e135-40.

9: Omata J, Fukatsu K, Murakoshi S, Moriya T, Ueno C, Maeshima Y, Okamoto K, Saitoh D, Yamamoto J, Hase K.

Influence of adding pyrroloquinoline quinone to parenteral nutrition on gut-associated lymphoid tissue.

J Parenter Enteral Nutr. 2011 Sep;35(5):616-24.

10: Yaguchi Y, Sugawara H, Tsujimoto H, Takata H, Nakabayashi K, Ichikura T, Ono S, Hiraki S, Sakamoto N, Horio T, Kumano I, Otomo Y, Mochizuki H, Yamamoto J, Hase K.

One-step nucleic acid amplification (OSNA) for the application of sentinel node concept in gastric cancer.

Ann Surg Oncol. 2011 Aug;18(8):2289-96.

(岩屋啓一)

(雑誌論文)

1: Tsuchiya B, Iwaya K, Kohno N, Kawate T, Akahoshi T, Matsubara O, Mukai K.

Clinical significance of DJ-1 as a secretion molecule: retrospective study of expression of both DJ-1 mRNA and protein in ductal carcinoma of the breast.

Histopathol. In press.

2: Yamamoto S, Tsuda H, Takano M, Iwaya K, Tamai S, Matsubara O.

PIK3CA mutation is an early event in the development of endometriosis-associated ovarian clearcell adenocarcinoma.

J Pathol. 2011 Oct;225(2):189-94.

3: Fujino K, Kinoshita M, Saitoh A, Yano H, Nishikawa K, Fujie T, Iwaya K, Kakihara M, Takeoka S, Saitoh D, Tanaka Y.

Novel technique of overlaying apoly-L: -lactic acid nanosheet for adhesion prophylaxis and fixation of intraperitoneal onlay polypropylene mesh in a rabbit model.

Surg Endosc. 2011 Oct;25(10):3428-36.

4: Ueno H, Mochizuki H, Shirouzu K, Kusumi T, Yamada K, Ikegami M, Kawachi H, Kameoka S, Ohkura Y, Masaki T, Kushima R, Takahashi K, Ajioka Y, Hase K, Ochiai A, Wada R, Iwaya K, Nakamura T, Sugihara K.

Actual status of distribution and prognostic impact of extramural discontinuous cancer spread in colorectal cancer.

J Clin Oncol. 2011 Jun 20;29(18):2550-6.

5: Yokotsuka M, Iwaya K, Saito T, Pandiella A, Tsuboi R, Kohno N, Matsubara O, Mukai K.

Overexpression of HER2 signaling to WAVE2-Arp2/3 complex activates MMP-independent migration in breast cancer.

Breast Cancer Res Treat. 2011 Apr;126(2):311-8.

(蔦 幸治・津田 均)

(雑誌論文)

1: Tsuta K, Kozu K, Mimae T, Yoshida A, Kohno T, Sekine I, Tamura T, Asamura H, Furuta K, Tsuda H. c-MET/Phospho-MET protein expression and MET gene copy number in non-small-cell lung carcinoma.

J Thorac Oncol. In press.

2: Mimae T, Tsuta K, Takahashi F, Yoshida A, Kondo T, Murakami Y, Okada M, Takeuchi M, Asamura H, Tsuda H. Steroid receptor expression in thymomas and thymic carcinomas.

Cancer. 2011 Oct 1;117(19):4396-405.

3: Yoshida A, Tsuta K, Nitta H, Hanatnaka Y, Kohno T, Asamura H, Sekine I, Grogan TM, Fukayama M, Shibata T, Furuta K, Tsuda H. Bright-field dual color chromogenic in situ hybridization for diagnosing EML4-ALK-positive lung adenocarcinomas.

J Thorac Oncol. 2011 Oct;6(10):1677-86.

4: Tsuta K, Kalhor N, Raso MG, Wistuba II, Moran CA. Clinicopathologic and immunohistochemical analysis of spindle-cell carcinoid tumour of the lung.

Histopathology. 2011 Sep;59(3):526-36.

5: Yoshida A, Tsuta K, Nakamura H, Kohno T, Takahashi F, Asamura H, Sekine I, Fukayama M, Shibata T, Furuta K, Tsuda H. Comprehensive histological analysis of ALK-rearranged lung carcinomas.

Am J Surg Pathol. 2011 Aug;35(8):1226-34.

6: Tsuta K, Liu DC, Kalhor N, Wistuba II, Moran CA. Using the mitosis-specific marker anti-phosphohistone H3 to assess mitosis in pulmonary neuroendocrine carcinomas.

Am J Clin Pathol. 2011 Aug;136(2):252-9.

7: Tsuta K, Tanabe Y, Yoshida A, Takahashi F, Maeshima AM, Asamura H, Tsuda H. Utility of ten immunohistochemical markers including novel markers (Desmocollin-3, Glypican 3, S100A2, S100A7, and Sox-2) for differential diagnosis of squamous cell carcinoma from adenocarcinoma of the lung.

J Thorac Oncol. 2011 Jul;6(7):1190-9.

8: Kozu Y, Tsuta K, Kohno T, Sekine I, Yoshida A, Watanabe S, Tamura T, Yokota J, Suzuki K, Asamura H, Furuta K, Tsuda H. The usefulness of mutation-specific antibodies in detecting epidermal growth factor receptor

mutations and in predicting response to tyrosine kinase inhibitor therapy in lung adenocarcinoma.

Lung Cancer. 2011 Jul;73(1):45-50.

9: **Yoshida A, Tsuta K, Watanabe SI, Sekine I, Fukayama M, Tsuda H, Furuta K, Shibata T.** Frequent ALK rearrangement and TTF-1/p63 co-expression in lung adenocarcinoma with signet-ring cell component.

Lung Cancer. 2011 Jun;72(3):309-15.

10: **Tsuta K, Kalhor N, Raso MG, Wistuba II, Moran CA.** Oncocytic neuroendocrine tumors of the lung: The histopathological spectrum and immunohistochemical analysis of 15 cases.

Hum Pathol. 2011 Apr;42(4):578-85.

(学会発表)

THE 14TH WORLD CONFERENCE ON LUNG CANCER (WCLC 2011)

July 3-7, 2011 (Amsterdam RAI, the Netherlands)

Tsuta K.

Handling of different samples: cytology, biopsies, resection specimen.

(加藤 健)

(雑誌論文)

1: **Matsumoto M, Nakajima T, Kato K, Kouno T, Sakamoto T, Matsuda T, Kushima R, Saito Y.**

Small invasive colon cancer with systemic metastasis: a case report.

BMC Gastroenterol. 2011 May 20;11:59.

2: **Kato K, Tahara M, Hironaka S, Muro K, Takiuchi H, Hamamoto Y, Imamoto H, Amano N, Seriu T.**

A phase II study of paclitaxel by weekly 1-h infusion for advanced or recurrent esophageal cancer in patients who had previously received platinum-based chemotherapy.

Cancer Chemother Pharmacol. 2011 Jun;67(6):1265-72.

3: **Kato K, Muro K, Minashi K, Ohtsu A, Ishikura S, Boku N, Takiuchi H, Komatsu Y, Miyata Y, Fukuda H; Gastrointestinal Oncology Study Group of the Japan**

Clinical Oncology Group (JCOG). Phase II study of chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin for Stage II-III esophageal squamous cell carcinoma: JCOG trial (JCOG 9906).

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Nov 1;81(3):684-90.

4: **Maekawa K, Hamaguchi T, Saito Y, Tatewaki N, Kurose K, Kaniwa N, Nakajima TE, Kato K, Yamada Y, Shimada Y, Yoshida T, Kamatani N, Ura T, Saito M, Muro K, Fuse N, Yoshino T, Doi T, Otsu A, Saijo N, Sawada JI, Okuda H, Matsumura Y.**

Genetic variation and haplotype structures of the glutathione S-transferase genes, GSTA1 and GSTA2, in Japanese colorectal cancer patients.

Drug Metab Pharmacokinet. 2011 Aug 16. [Epub ahead of print]

5: **Hirashima Y, Yamada Y, Tateishi U, Kato K, Miyake M, Horita Y, Akiyoshi K, Takashima A, Okita N, Takahari D, Nakajima T, Hamaguchi T, Shimada Y, Shirao K.**

Pharmacokinetic parameters from 3-Tesla DCE-MRI as surrogate biomarkers of antitumor effects of bevacizumab plus FOLFIRI in colorectal cancer with liver metastasis.

Int J Cancer. 2011 Jul 21. [Epub ahead of print]

(書籍)

加藤健 第1章 食道がん 1) 根治的化學放射線療法
消化器 Book6 「消化器がんのここが知りたい」 2011 羊土社

本間義崇 加藤健 「腫瘍内科」第8巻第4号(2011年10月)特集/消化管がん薬物療法—最新の進歩と開発上の諸問題—「食道がんに対する抗EGFR療法の開発状況」科学評論社

竜野真維 加藤健 食道がん JCOG レジメン エビデンスに基づいた癌化学療法ハンドブック 2012 メディカルレビュー社

(塚田俊彦)

(雑誌論文)

1: Shimazu S, Shimatsu A, Yamada S, Inoshita N, Nagamura Y, Usui T, Tsukada T.

Resistance to dopamine agonists in prolactinoma is correlated with reduction of dopamine D2 receptor long isoform mRNA levels.

Eur J Endocrinol. 2012 Mar; 166(3): 383-90.

2. Shimazu S, Nagamura Y, Yaguchi H, Ohkura N, Tsukada T.

Correlation of mutant menin stability with clinical expression of multiple endocrine neoplasia type 1 and its incomplete forms.

Cancer Sci. 2011 Nov;102(11):2097-102.

(学会発表)

The 93th Annual Meeting of the Endocrine Society

June 4-7, 2011 (Boston Convention & Exhibition Center, Boston, MA, USA)

Shimazu S, Yamada S, Nagamura Y, Usui T, Shimatsu A, Tsukada T.

Possible mechanisms of resistance to dopamine agonists in prolactinoma.

(金井弥栄)

(雑誌論文)

1: Nagashio R, Arai E, Ojima H, Kosuge T, Kondo Y, Kanai Y.

Carcinogenetic risk estimation based on quantification of DNA methylation levels in liver tissue at the precancerous stage.

Int J Cancer. 2011 Sep 1;129(5):1170-9.

2: Nishiyama N, Arai E, Nagashio R, Fujimoto H, Hosoda F, Shibata T, Tsukamoto T, Yokoi S, Imoto I, Inazawa J, Kanai Y.

Copy number alterations in urothelial carcinomas: Their clinicopathological significance and correlation with DNA methylation alterations.

Carcinogenesis. 2011 Apr;32(4):462-9.

3: Arai E, Wakai-Ushijima S, Fujimoto H, Hosoda F, Shibata T, Kondo T, Yokoi S, Imoto I, Inazawa J, Hirohashi S, Kanai Y.

Genome-wide DNA methylation profiles in renal tumors of various histological subtypes and non-tumorous renal tissues.

Pathobiology. 2011;78(1):1-9.

4: Arai E, Nakagawa T, Wakai-Ushijima S, Fujimoto H, Kanai Y.

DNA methyltransferase 3B expression is associated with poor outcome of stage I testicular seminoma.

Histopathology. In press.

5: Gotoh M, Arai E, Wakai-Ushijima S, Hiraoka N, Kosuge T, Hosoda F, Shibata T, Kondo T, Yokoi S, Imoto I, Inazawa J, Kanai Y.

Diagnosis and prognostication of ductal adenocarcinomas of the pancreas based on genome-wide DNA

methylation profiling by bacterial artificial chromosome array-based methylated CpG island amplification.
J Biomed Biotechnol. 2011;2011:780836.

(学会発表)

The 102nd Annual Meeting of AACR

April 2-6, 2011 (Orange County Convention Center, Orlando, Florida)

Nishiyama N, Arai E, Nagashio R, Fujimoto H, Hosoda F, Shibata T, Tsukamoto T, Yokoi S, Imoto I, Inazawa J, Kanai Y.

Copy number alterations in urothelial carcinomas: Their clinicopathological significance and correlation with DNA methylation alterations.

(書籍)

Kanai Y, Arai E.

DNA methylation alterations in human cancers.

Tollefsbol Eds.:In: *Epigenetics in Human Disease*: Elsevier (Amsterdam) In press.

(平岡伸介)

(雑誌論文)

1: Ono H, Hiraoka N, Lee Y-S, Woo SM, Lee WJ, Choi IJ, Saito A, Yanagihara K, Kanai Y, Ohnami S, Shiwaki F, Sasaki H, Sakamoto H, Yoshida T, Saeki N.

Prostate Stem cell antigen, a presumable organ-dependent tumor suppressor gene, is down-regulated in gallbladder carcinogenesis.

Gene Chromosome Canc. 2012 Jan;51(1):30-41.

2: Tsuboi S, Sutoh M, Hatakeyama S, Hiraoka N, Habuchi T, Horikawa Y, Hashimoto Y, Yoneyama T, Mori K, Koie T, Nakamura T, Saitoh H, Yamaya K, Funyu T, Fukuda M, Ohyama C.

A novel strategy for evasion of NK cell immunity by tumor expressing core2 O-glycans.

EMBO J, 2011 Jun 28;30(15):3173-85.

3: Miyamoto M, Ojima H, Iwasaki M, Shimizu H, Kokubu A, Hiraoka N, Kosuge T, Yoshikawa D, Kono T, Furukawa H, Shibata T.

Prognostic significance of overexpression of c-Met oncoprotein in cholangiocarcinoma.

Br J Cancer 2011 Jun 28;105(1):131-8.

4: Lohr J, Ratliff T, Huppertz A, Ge Y, Dictus C, Ahmadi R, Grau S, Hiraoka N, Eckstein V, Ecker R, Korff T, von Deimling A, Unterberg A, Beckhove P, Herold-Mende C.

Effector T-cell infiltration positively impacts survival of glioblastoma patients and is impaired by tumor-derived transforming growth factor-betas.

Clin Cancer Res. 2011 Jul 1;17(13):4296-308.

5: Shimda K, Nara S, Esaki M, Sakamoto Y, Kosuge T, Hiraoka N.

Intrapancreatic nerve invasion as a predictor for recurrence after pancreaticoduodenectomy in patients with invasive ductal carcinoma of the pancreas.

Pancreas. 2011 Apr;40(3):464-8.