

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「テーラーメイド医療を目指した
ゲノム情報活用基盤技術」
研究課題「高精度ゲノムアレイの開発と
疾患遺伝子の探索」

研究終了報告書

研究期間 平成14年11月～平成20年3月

研究代表者: 稲澤 譲治
(東京医科歯科大学難治疾患研究所、教授)

1 研究実施の概要

研究の構想から実施

癌をはじめとするヒトの疾患が様々な遺伝子異常により発症しあるいは進展していく事が知られている。中でも癌や染色体微細構造異常症などの遺伝疾患では、数 10～数 100 キロ塩基対 (bp) あるいはこれ以上の物理サイズの領域に欠失や増幅が生じることで、その領域に存在する遺伝子の発現が影響を受け疾患に様々な表現型を付与する。このことが、同じ種類の病気であっても、癌においては浸潤、転移、薬剤耐性などの悪性形質の差として、さらに遺伝疾患では多彩な臨床症状とそれらの軽重として表れる。そのため、このような疾患特異的な微細ゲノム構造異常(コピー数異常)を迅速、簡便、かつ高精度に検出するゲノムアレイシステムならびにその応用法を確立し、これらツールを用いて癌や遺伝疾患において潜在的ゲノムコピー数異常を探索し、検出されてくる疾患特異的ゲノム構造異常を糸口に疾患原因遺伝子の同定を目指した。このような取り組みで特定される癌や遺伝疾患の関連遺伝子は、当該疾患の病態解明に資するとともにその悪性度判定のバイオマーカーや治療の標的分子となることが期待できる。このことから今回の「高精度ゲノムアレイの開発と疾患遺伝子の探索」研究を実施した。

I. 高精度ゲノムアレイとその応用法の開発

100kb レベルの微細染色体コピー数異常を検出する総計 8316 個の BAC クローンを搭載した 6 種類の in-house BAC アレイを作製した。(Inazawa 他., Cancer Sci.2004, Review) その内訳は、①4,523 個の BAC クローンを配置した全ゲノムをカバーする高密度アレイ(Whole Genome Array 4500, 分担研究者・細田文恵博士と共同)、②染色体 1p36 の 20Mb を間断なくカバーしたアレイ(1p36-contig Array)、③癌関連遺伝子 800 種類の解析を可能とする「癌個性診断」用アレイ(Cancer Array-800)、④X染色体を 1003 個の BAC で埋め尽くした高密度アレイ(X-tiling Array)、⑤既知遺伝疾患、染色体異常症の診断アレイ(Genome Disorder Array)、⑥ヒトゲノム中の Copy number variation (CNV)の 667 座位を検出するアレイ(CNV Array)。これら高密度 BAC アレイを用いて数 10kb の 1 コピーレベルのゲノムコピー数異常を高精度に検出するための解析ソフトウェアである「MCG Array Map Viewer」「MCG Array Data Manager」を開発した。さらに、これら in-house BAC アレイをプラットフォームにメチル化 DNA の染色体ワイドスクリーニング法である BAC array-based methylated CpG-island amplification (BAMCA)法や ChIP-on-BAC アレイ法を開発した。

II. 癌 CGH データベースの構築

分裂中期染色体標本を用いた従来型 CGH 法により 25 癌種の総計約 1000 例の癌においてゲノムコピー数異常解析を終了した。また、それら結果をデータベース化するとともにその一部を情報公開した。(2003 年 7 月 29 日公開、CGH Data Base: <http://www.cghtmd.jp/cghdatabase/index.html>) 本データベースは米国 NCI の SKY/CGH データベースよりリンクが張られ“CGH database Japan”として紹介されるに至った。アクセス件数は 21,332 件(2007/11/14)に達し、国内外を問わず研究者に利用されている。また、各種癌 700 例のアレイ CGH 解析結果のデータベース化を進めておりその情報も公開予定(2008 年3月)である。

III. 各種癌の in-house ゲノムアレイ解析と新規癌関連遺伝子の同定

1) 胃癌関連遺伝子の同定: 胃癌細胞株 32 種類の in-house アレイ CGH 解析を行い、ゲノムコピー数異常プロファイルを作成した。新規増幅領域 7q21.2 より標的遺伝子 *CDK6* を同定し、さらに組織マイクロアレイ(TMA)を構築し胃癌 293 例において免疫染色による CDK6 タンパク発現解析を行った。その結果、CDK6 タンパク発現の核局在性が予後良好の早期癌に高頻度に検出されることから、予後マーカーになりうる可能性が示唆された。(Takada et al., Cancer Sci. 2005, 分担研究者の津田 均博士と共同研究)。ついで、新規 2q33.3 ホモ欠失より胃癌抑制遺伝子 *ADAM23* (Takada 他., Oncogene 2005)、さらに 9p24.2 ホモ欠失の標的遺伝子が *VLDLR* であることを明らかにした(Takada 他., Oncogene 2006)。これらはいずれも genetic/epigenetic な機構により胃癌で

高頻度に遺伝子機能消失を認めた。

2)食道扁平上皮癌関連遺伝子の同定:分担研究者の嶋田 裕博士により樹立された食道扁平上皮癌細胞株 KYSE シリーズ 31 株の in-house BAC アレイによる CGH 解析を行い、新規 2q22.1 ホモ欠失を検出し標的癌抑制遺伝子 *LRP1B* を同定した(Sonoda 他., Cancer Res. 2004)。Genomic PCR により *LRP1B* の遺伝子内ホモ欠失を食道扁平上皮癌細胞株 DNA(6/43, 14.0%)ならびにマイクロダイセクション法で収穫した臨床検体癌組織 DNA(30/70, 42.9%)の両者で高頻度に検出した。また、*LRP1B* の発現はホモ欠失のない細胞株でも高率(14/37, 37.8%)に消失しており、これらはプロモーター活性を持つ CpG island 内メチル化によると考えられた。*LRP1B* 遺伝子導入によるコロニー形成能比較により *LRP1B* の癌抑制機能が確認された。

3) 肺癌関連遺伝子の同定: 肺小、非小細胞癌 5p13 増幅の標的遺伝子 *SKP2* を明らかにした。(Yokoi 他, Am J Pathol.2002,2004)標的遺伝子 SKP2 は p27(KIP1)を基質とするユビキチン E3 リガーゼである。さらに SKP2 の機能抑制がアポトーシス誘導に関与することを明らかにした。(Yokoi 他, Cancer Sci.2003) また、肺非小細胞癌の 3q26 増幅の標的遺伝子として *TERC* を同定し(Yokoi 他, Clinical Can Res.2003)、リンパ節転移との関連を明らかにした(Yokoi 他, Am J Pathol.2004)。ついで、非小細胞肺癌 9q33 ホモ欠失の標的 *DBC1* (Izumi 他, Hum Molec Genet.2005)、13q21.2 ホモ欠失の標的 *PCDH20* を同定した (Imoto 他, Cancer Res.2006)。また、14q11.2 増幅標的の *BCL2L2* を同定した (Kawasaki 他, Cancer Sci.2007)。

4)口腔癌関連遺伝子解析:口腔扁平上皮癌細胞株 18 株のアレイ CGH 解析から 10p12 ホモ欠失より抑制遺伝子候補 *PRTFDC1* を同定した。(Suzuki 他, Oncogene 2007)口腔扁平上皮癌の *PIK3CA* 遺伝子変異と PI3K-AKT シグナル伝達系の異常を明らかにした。(Kozaki 他., Cancer Sci. 2006)癌抑制遺伝子候補 *LRP1B* のホモ欠失あるいは DNA メチル化による遺伝子機能消失を同定した(Nakagawa 他, Cancer Sci. 2006)。DNA メチル化により発現抑制をうける癌抑制候補マイクロ RNA を同定した。

5)その他の癌関連遺伝子の同定

神経芽細胞腫(NB)と卵巣明細胞腺癌で高頻度に検出した 17q23 増幅において標的遺伝子 *PPM1D* を同定した。(Saito 他, Cancer Res.2003、Hirasawa 他, Clinical Cancer Res. 2003)メラノーマの *BRAF* 遺伝子は点突然変異による機能活性化が知られているが点変異の *BRAF* が遺伝子増幅によって活性化されるメカニズムを明らかにした。(Tanami 他, Oncogene 2004) 薬剤耐性癌細胞株のゲノム構造異常解析の結果、ABC トランスポーター遺伝子群の増幅による活性亢進やトポイソメラーゼ阻害剤の標的遺伝子のコピー数減少による耐性能獲得機構を明らかにした。(Yasui K 他, Cancer Res. 2004) 多発性骨髄腫のアレイ CGH 解析で見出した高頻度 1q21 増幅の標的遺伝子 *PDZK1* と薬剤耐性獲得の関与を明らかにした (Inoue J 他, Am J Pathol, 2004)。同様に見出された多発性骨髄腫の 11q23 増幅から標的遺伝子 *POU2AF1* を同定した(Zhao 他, Oncogene 2007)。また、胆管癌とグリオーマの 5p13 増幅標的 *SKP2* (Sanada 他, Cancer Sci.2004, Saigusa 他, Cancer Sci.2005)、大腸癌の肝転移マーカーの CyclinD3 を明らかにした。(Tanami 他, Lab. Invest. 2005) さらに小児急性白血病の t(1;19)転座の切断点融合遺伝子 *MEF2D/DAZAPI* を同定した。(Yuki 他., Cancer Sci. 2004) また、膀胱癌の 19q 増幅遺伝子 *KLK5* (Shinoda 他, Cancer Sci.2007) や卵巣癌 6q23.3 の癌抑制遺伝子候補 *CTGF* (Kikuchi 他, Cancer Res. 2007)、グリオーマの癌抑制遺伝子候補 *RGC32* (Saigusa 他, Oncogene 2007)、予後不良の甲状腺未分化癌 8p12 増幅遺伝子の *DUSP26* を同定した(Yu 他., Oncogene 2007)。以上の既に公表した成果に加え、現在の種々の癌病型で見出されてゲノム・エピゲノム異常を指標に同定した多数の候補癌関連遺伝子の解析を進め、診断バイオマーカーや治療標的分子としての可能性を追究している。

上記に加え、今回研究で開発された in-house BAC アレイを用いて、肝細胞癌のゲノム異常と治療標的分子の同定(Katoh 他, Gastroenterology 2007)など多くの共同研究による成果も得られている。

IV. 高精度ゲノムアレイの応用法の開発

In-house BAC アレイをプラットフォームにメチル化 DNA の染色体ワイドスクリーニング法である

BAMCA 法や ChIP-on-BAC アレイ法を開発し、DNA メチル化により機能消失する候補癌抑制遺伝子として、神経芽腫の *NR1H2*(Misawa-Furihata 他., Cancer Res. 2005)や *PTGER2*, *PTGDR*(Sugino 他., Oncogene 2007)、および食道扁平上皮癌の *CRABPI*(Tanaka 他., Oncogene 2007)を同定した。

V. 先天異常症の潜在的微細染色体異常解析

今回研究で開発した in-house BAC アレイは BAC クローン内で生じた約 50kb の微細なヘミ欠失であってもこれを高精度に検出することができる (Inazawa 他, Cancer Sci.2004, review; Hayashi 他, Am J Med Genet.2005)。精神発達遅滞(mental retardation, MR)を伴う多発奇形症(multiple congenital anomalies, MCA)(MCA/MR と略)などの先天異常症や自閉症、てんかん、さらに X 染色体連鎖精神発達遅滞(XLMR)などの遺伝性疾患では、その病態形成の背景に従来の染色体分析法で検出不能な数 10kb~数 Mb レベルの欠失や重複など潜在的な微細染色体コピー数異常が起きている可能性が強く示唆される。このことから、MCA/MR ならびに XLMR の症例に関して Genome Disorder Array(GD アレイ)、さらに高密度 Whole Genome Array-4500 (WGA)や X-tiling Array を用いて MCA/MR のアレイ CGH 解析を精力的に進めた。(Hayashi 他, Am J Med Genet.2007; Hayashi 他, J Hum Genet.2007; Honda 他, Am J Med Genet.2007)

MCA/MR 症例の収集の効率化と、GD アレイの診断への実用化検討を考慮して、平成 15 年より臨床遺伝専門医が在籍する国内 17 医療機関とコンソーシアムを形成し、「アレイ CGH 診断実用化プロジェクト」を開始した。これにより、従来法で染色体コピー数異常が検出されない MCA/MR のアレイ CGH 解析を行い、疾患特異的の微細ゲノム異常の診断を行うことで臨床貢献を図るとともに、新しい先天異常症の原因遺伝子の探索研究をより円滑に推進するシステムの整備を図った。平成 19 年 10 月までに延べ 325 例の未知 MCA/MR において GD アレイあるいは WGA によるアレイ CGH 解析を実施した。そのうち WGA 解析を終了した 81 例中 25 例(30.9%)で病型特異的と判断される微細染色体異常を同定した。うち独立した 2 例で 10 番染色体に 2~3Mb の微細欠失を検出しておりこれらは新規染色体微細欠失症候群の可能性も示唆されている。また、GD アレイ解析は 244 例で終了し、その結果、染色体微細構造異常症の診断ツールとして実用化レベルにあることが確認され、その技術とプラットフォームを民間検査会社に移行した。

さらに、厚労省・精神神経疾患研究委託「精神遅滞をきたす遺伝性疾患の研究・リソースの整備と分子遺伝学的研究」(後藤雄一班長)によって収集されバイオリソース化された株化リンパ球 DNA を試料に XLMR 家系の 104 家系の Xタイリングアレイ解析を行い、6 家系(5.8%)に PQBP1 や MECP2 を含むゲノム領域のコピー数異常を検出しており、XLMR の新たな責任遺伝子の同定に向け研究を進めている。

我が国は少子高齢化が進み、さらに高齢出産や体外受精による妊娠は増加の一途をたどっており、胎児の子宮内発育不全に関する研究(不育研究)は重要課題の一つとなっている。国立成育センター不育研究室小澤伸晃博士と共同で流産物での GD アレイを用いたアレイ CGH による一次スクリーニングを行った。従来法では検索不可能であった自然排出物の DNA を試料にした場合でも、高感度、高精度に染色体異常の検出が可能であるとの結果が得られた。今後、自然流産における染色体異常の正確な頻度ならびに原因となる特定染色体異常が明らかにされる可能性も期待される

これらの研究のすべては、「ヒトゲノム研究に関する基本原則」(科学技術会議生命倫理委員会)ならびに「遺伝子解析研究に付随する倫理問題等に対応するための指針」(厚生科学審議会先端医療技術評価部会)を遵守して遂行すると共に、東京医科歯科大学をはじめ各研究機関に設置された倫理委員会の承認を得て実施した。

2 研究構想及び実施体制

(1) 研究構想

《研究開始時に目指した目標》

今回の研究目的は高精度ゲノムマイクロアレイシステムを開発し、これを用いて従来の技術では

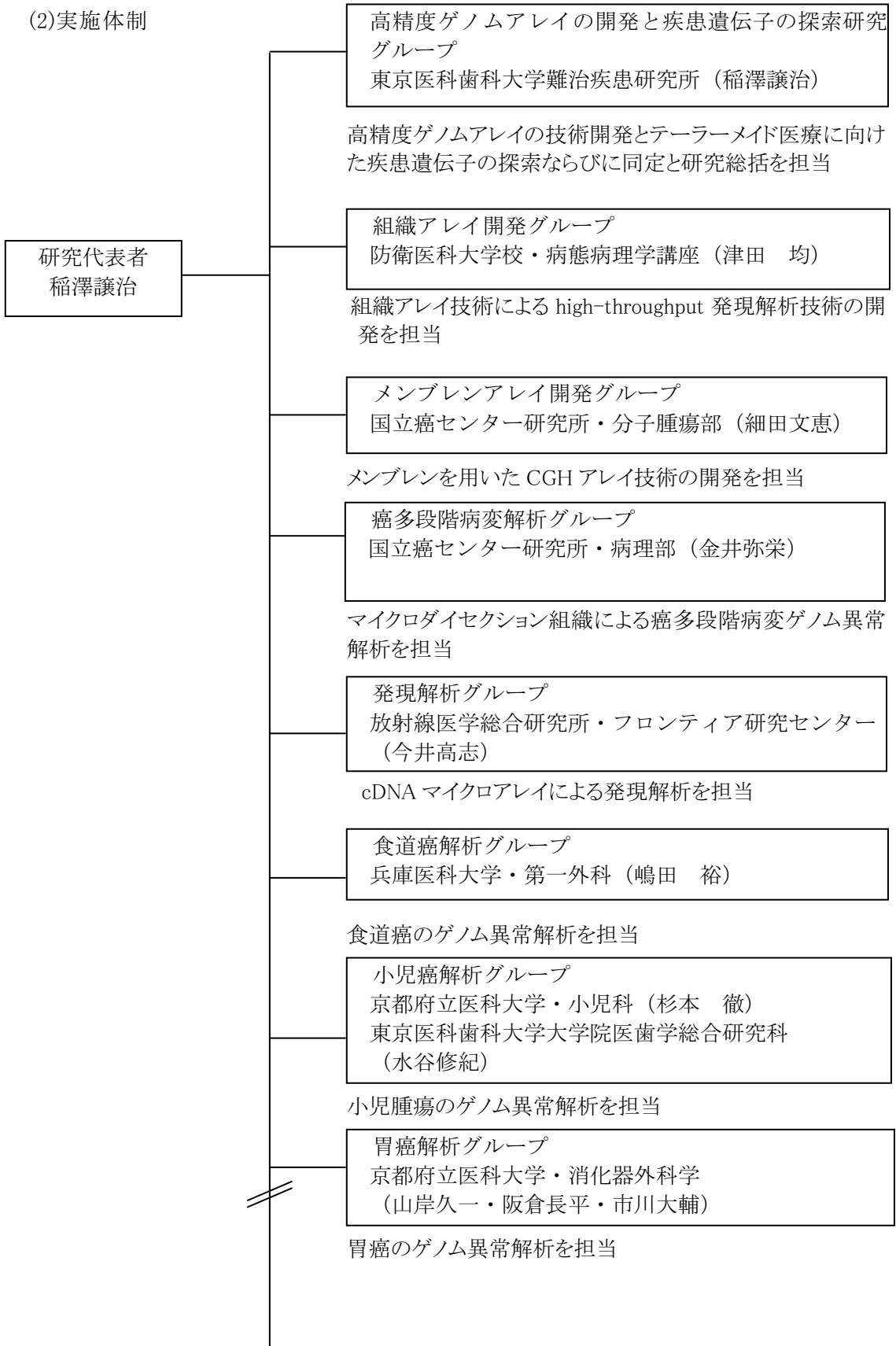
検出困難であった癌や遺伝疾患の潜在的な微細ゲノムコピー数異常を探索し、この情報を基に疾患関連遺伝子を同定することである。

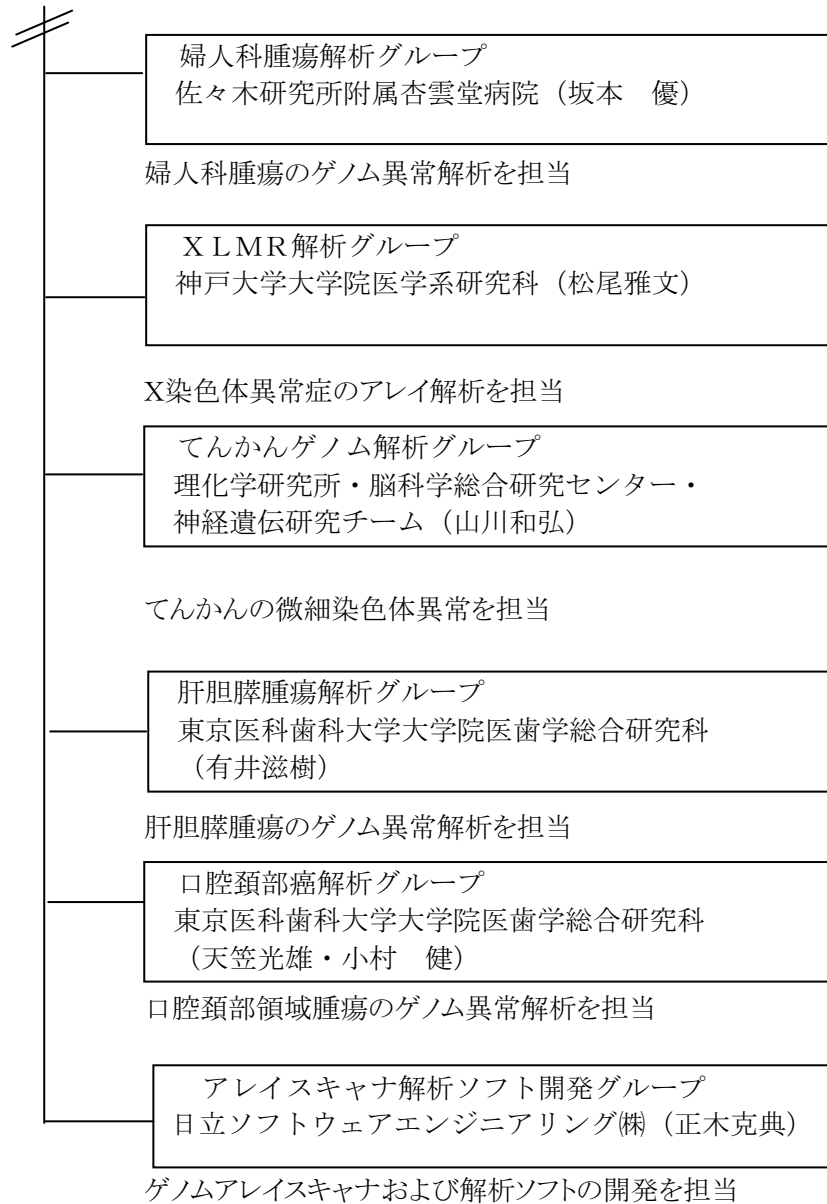
《5年間の研究計画・進め方の概要》

高精度・高密度のゲノムアレイの技術開発を行い、本技術を用いて各種の癌において新しい遺伝子増幅領域やホモ欠失領域を探索し、見出された異常領域を標的に癌遺伝子や癌抑制遺伝子の同定を行う。具体的には以下の目標を設定してこれらにおいて成果を得るように研究を展開した。

- (1) 100kb で 1 コピーレベルの染色体ヘミ欠失・重複のコピー数異常を検出することができる in-house BAC アレイによる高精度ゲノムアレイシステムを開発し、これを標準化する。
- (2) 開発した高精度ゲノムアレイシステムにより数 100 種類の既知癌関連遺伝子コピー数異常検出アレイを作製し、各種の癌のゲノムコピー数異常を検出し、検出する癌関連遺伝子コピー数異常と臨床病理学的諸因子の関連解析を行い、癌の個性診断の基盤データを収集する。
- (3) 多段階変異の遺伝的背景を明らかにするために、レーザーキャプチャーマイクロダイセクション (LCM) 法で癌部／非癌部を明確に分別採取した試料によりアレイ CGH 解析をはじめとするゲノム解析を行い、癌特異的ゲノムコピー数異常を特定する。
- (4) 各種癌の網羅的ゲノムコピー数異常解析で見出された遺伝子増幅領域やホモ欠失領域を指標に標的癌関連遺伝子を同定し、増殖、浸潤・転移、薬剤耐性、放射線感受性等の癌形質に関する機能を解析し、癌悪性度診断のバイオマーカーや治療標的分子としての可能性を追究する。
- (5) 保存された外科切除癌組織アーカイブを用いて各種癌の組織マイクロアレイを作製し同定した新規癌関連遺伝子タンパク抗体を用いた発現解析を行い、臨床病理学的諸因子との相関解析を行い、癌悪性度診断のバイオマーカーや治療標的分子としての可能性を追究する。
- (6) 自作 BAC アレイをプラットフォームに DNA メチル化や転写因子、ヒストンなどの特定タンパク結合 DNA 領域を染色体ワイドに検索する応用技術を開発し、標準化する。さらにこれらの方法を用いて、エピジェネティックな機構により遺伝子発現制御を受ける癌関連遺伝子や E2F1 などの癌関連転写因子の新規標的遺伝子を同定する。
- (7) 潜在的な染色体微細異常が存在すると考えられている MCA/MR、てんかん、XLMR (X連鎖精神発達遅滞) などをモデルにゲノムアレイを用いて染色体ワイドに潜在的ゲノムコピー数異常のスクリーニングを行い、疾患遺伝子座のランドマークになる微細染色体異常を探索する。
- (8) 既知の隣接遺伝子症候群や染色体異常症を対象とした実用化レベルのアレイ CGH 診断ツールを開発し、遺伝疾患領域の実地臨床に貢献する。

(2)実施体制





3 研究実施内容及び成果

3.1 高精度ゲノムアレイの技術開発とテーラーメイド医療に向けた疾患遺伝子の探索ならびに同定と研究総括(東京医科歯科大学 高精度ゲノムアレイの開発と疾患遺伝子の探索研究グループ)

(1) 研究実施内容及び成果

癌をはじめとするヒトの疾患が様々な遺伝子異常により発症しあるいは進展していく事が知られている。中でも癌や染色体微細構造異常症などの遺伝疾患では、数 10～数 100 キロ塩基対 (bp) あるいはこれ以上の物理サイズの領域に欠失や増幅が生じることで、その領域に存在する遺伝子の発現が影響を受け疾患に様々な表現型を付与する。このことが、同じ種類の病気であっても、癌においては浸潤、転移、薬剤耐性などの悪性形質の差として、さらに遺伝疾患では多彩な臨床症状とそれらの軽重として表れる。そのため、このような疾患特異的な微細ゲノム構造異常(コピー数異常)を迅速、簡便、かつ高精度に検出するゲノムアレイシステムならびにその応用法を確立し、これらツールを用いて癌や遺伝疾患において潜在的ゲノムコピー数異常を探索し、検出されてくる

疾患特異的ゲノム構造異常を糸口に疾患原因遺伝子の同定を目指した。このような取り組みで特定される癌や遺伝疾患の関連遺伝子は、当該疾患の病態解明に資するとともにその悪性度判定のバイオマーカーや治療の標的分子となることが期待できる。このことから今回の「高精度ゲノムアレイの開発と疾患遺伝子の探索」研究を実施した。

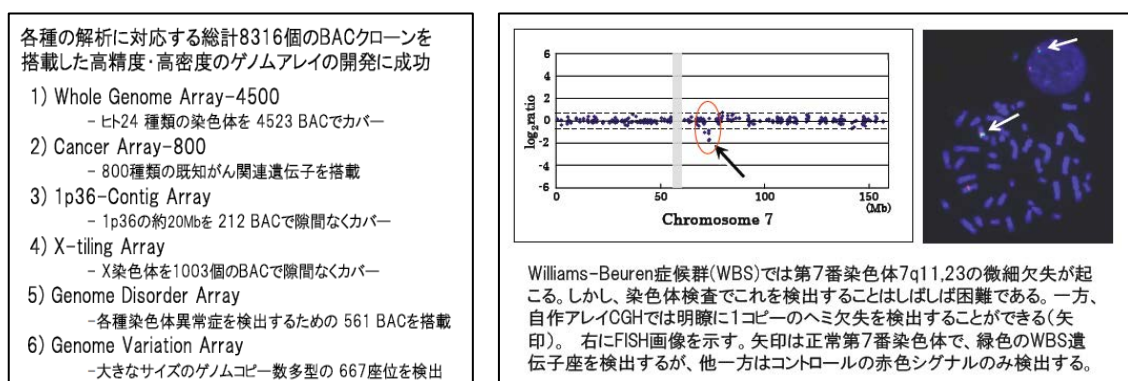
I. 高精度ゲノムアレイとその応用法の開発:

100kb レベルの微細染色体コピー数異常を検出する総計 8316 個の BAC クローンを搭載した 6 種類の in-house BAC アレイシステムを開発した。(Inazawa 他., Cancer Sci.2004, Review) その内訳は以下である。(図 1 左)

- ①4,523 個の BAC クローンを配置した全ゲノムをカバーする高密度アレイで癌と遺伝疾患のヒト全染色体を対象に網羅的ゲノムコピー数異常の解析を可能とする(Whole Genome Array-4500, 分担研究者・細田文恵博士と共同)。
- ②癌関連遺伝子 800 種類の解析を可能とする「癌個性診断」用アレイ(Cancer Array-800)で、多項目遺伝子コピー数異常を指標にした癌の個性診断への応用を目的とする。
- ③染色体 1p36 の約 20Mb を間断なくカバーしたアレイ(1p36-contig Array)で、神経芽腫などの癌抑制遺伝子探索に使用する。
- ④X染色体を1003個のBACで埋め尽くした高密度アレイ(X-tiling Array)で、主にX染色体連鎖精神発達遅滞の微細ゲノムコピー数異常探索を目的とする。
- ⑤既知遺伝疾患、染色体異常症の診断アレイ(Genome Disorder Array)で、染色体検査の代替、補完法として医療での実用化を目的とする。
- ⑥ヒトゲノム中の Copy number variation (CNV)の 667 座位を検出するアレイ(Genome Variation Array)で、日本人の CNV 頻度のデータベース作成を目的とする。

また、これらの自作 BAC アレイに対応する数 10kb の 1 コピーレベルのゲノムコピー数異常を高精度に検出するための解析ソフトウェアである「MCG Array Map Viewer」「MCG Array Data Manager」を開発した。これらの独自ソフトは、①マイクロアレイの情報表示、②スポットデータの精度チェック、③データ補正機能、④Gain、Loss の判定機能、⑤染色体地図機能ならびに公的ゲノムデータゲノムマップへのクローンおよび測定データのマッピング表示、⑥インターネット経由での遺伝子情報収集機能などを装備している。これら自作 BAC アレイシステムは高精度に 100 キロベースレベルで生じた1コピーのヘミ欠失を高精度に検出する事を可能とする(図 1 右)。

(図 1)



これら in-house BAC アレイシステムを用いて多発奇形症(Multiple Congenital Anomalies, MCA)や精神発達遅滞(Mental Retardation, MR)(MCA/MR)などの潜在的染色体微細コピー数異常の存在を疑う遺伝疾患や癌における新規遺伝子増幅ならびにホモ欠失領域の探索を行った。

II. 大腸癌の肝転移バイオマーカーCCND3の同定:

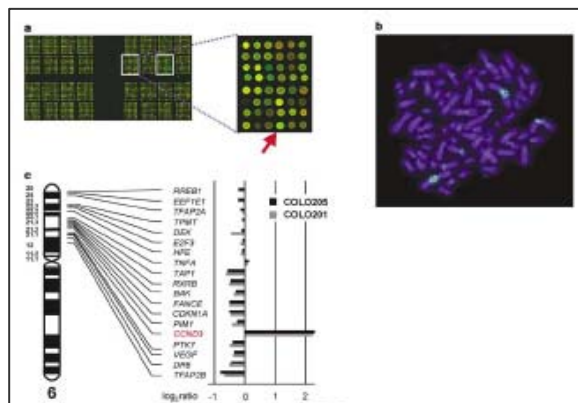
日本人の癌死因別統計(2006年)で、大腸癌は男性で第4位、女性で第1位を占める。大腸癌

において肝転移は予後を左右する重要な因子である。また、Stage2と病期診断された大腸癌では、術後の再発フォローアップをどのように計画するかが臨床上也大きな課題である。以上の観点から、同一患者において異時性に発症した大腸癌原発巣と肝転移巣のペアサンプル間で比較する subtractive CGH 法を用いて異時性肝転移巣におけるゲノムコピー数異常の検索を行った。その結果、第6番染色体短腕6p領域にコピー数増加を確認し、さらに詳細なアレイCGH解析を行い、6p増幅の標的癌関連遺伝子が *CCND3* であると同定した。(Tanami H et al., Lab. Invest.2005)

大腸癌患者 20 例の原発性腫瘍と肝転移腫瘍(同時性 14 例、異時性 6 例)のペアサンプルを用いて、まず正常組織をコントロールとして従来型の染色体 CGH を行った。肝転移巣の染色体のコピー数異常は 90%(18/20)と原発巣の 75%(15/20)より高頻度であった。原発巣とそのペアサンプルの肝転移巣を対象に用いた subtractive CGH 法では、20 例中 3 例に 6p 領域に増幅を認めた。これら 3 例はいずれも異時性の肝転移で、対応する原発巣の 6p 領域には増幅を認めなかった。

次に、6p 領域で増幅している遺伝子を実際に同定するために、3 例の肝転移巣サンプルと 11 種類の大腸癌細胞株を用いて、自作の MCG Cancer Array-800 によるアレイCGH 法と FISH 法でゲノム異常解析を行った。その結果、6p21.1 の *CCND3* 遺伝子を含む BAC スポットに唯一増幅を認めた(log2 ratio=2.25/2.28)(**図 2**)。

(図 2)

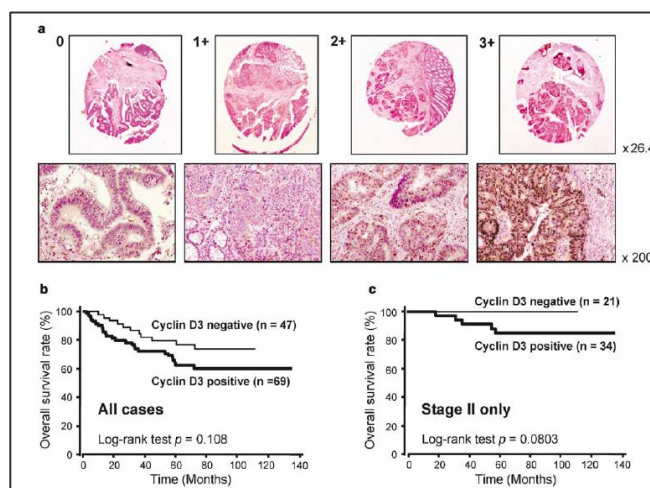


CCND3 遺伝子増幅は、6p 増幅を認めた 3 例の異時性肝転移巣と 11 種類の大腸癌細胞株中 2 種類(COLO201、COLO205)で確認された。FISH 法では、*CCND3* 遺伝子を含む BAC : RP11-720D9 をプローブに用いて COLO201 癌細胞株の分裂中期の染色体に HSR(homogenously staining region)パターンの増幅を確認した(**図 2**)。COLO201、205 癌細胞株を用いた 6p 領域の遺伝子の CGH アレイの発現定量解析では、*CCND3* 遺伝子のみに高発現を認めた。

(図 3)

CCND3 遺伝子の発現が肝転移に関連するかを明らかにするために、D 型サイクリンの *CCND3*、*CCND1*、*CCND2* およびこれらと相互作用する *CDK6* (cyclin-dependent kinase) 遺伝子の発現量を原発巣と転移巣において定量的 RT-PCR で測定し比較した。D 型サイクリン(cyclin)のうち、*CCND3*($p=0.0152$)と *CDK6* ($p=0.0366$)のみが肝転移巣に有意に高発現していた。

次に *CCND3* 遺伝子過剰発現の臨床的意義を評価するために、深達度 pT3 の 120 例の原発性大腸癌症例で免疫染色を行い cyclinD3 蛋白の発現の有無と臨床病理学的因子の比較検討を行った。分担研究者の津田 均博士(防衛医科大学校・病理・准教授)により作製された組織マイクロアレイ(tissue micro array:TMA)を用いた。**(図 3a)**TMA は腫瘍の 1.辺縁部、2.粘膜下の浸潤先端部、3.中央部、4.漿膜下の浸潤先端部の4ヶ所から組織を円筒形に繰り抜きこれをマスターブロックに移して作製した。結果、辺縁部に cyclinD3 蛋白の発現を認めた症例は、有意に静脈浸潤($p=0.0217$)の程度が高く、再発($p=0.0318$)、血行性再発



($p=0.0307$)を多く認めた(図 3b)。一方、他の因子やリンパ系進展程度とは相関関係を認めなかった。全生存解析では cyclinD3 蛋白発現症例は予後不良な傾向を示した(図 3c)。さらに層別解析を行い、根治術後特に慎重な経過観察が要求される Stage2 の大腸癌症例に注目すると、cyclinD3 蛋白発現陰性症例の術後癌関連死亡率は 0%であるのに対し、陽性症例は 16.3%であった。

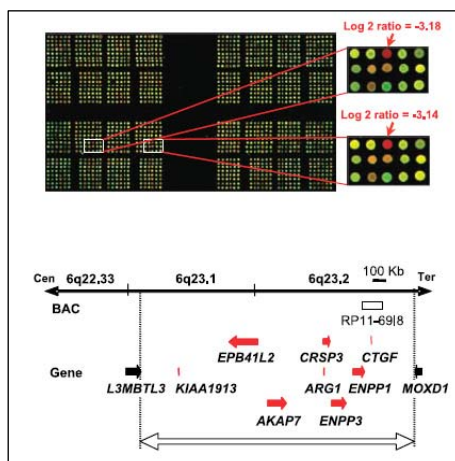
cyclinD3 蛋白の過剰発現はヒトの多発性骨髄腫、悪性リンパ腫などの造血器腫瘍や脳腫瘍、膵癌、腎癌、膀胱癌などの固形腫瘍で報告されている。今回我々が得た大腸癌の結果は特に血行性転移や再発に関して、術前評価や術後のハイリスク群としての補助療法や慎重な経過観察を行う上で極めて有用な情報をもたらすものと考えられる。

今回、原発巣とその肝転移巣サンプルをペアで比較検討する subtractive CGH とアレイ CGH を用いて、異時性肝転移巣で高発現している cyclinD3 を転移関連遺伝子として同定した。更に原発性腫瘍の免疫染色で cyclinD3 蛋白が既に高発現している症例は血行性転移再発を有意に起こすことも明らかにした。癌の悪性度や予後に影響を与える癌転移関連遺伝子を同定することは、従来の臨床病理学的因子よりさらに詳細に転移や再発を予測することを可能とし、癌診断や分子標的治療薬発見に大きく寄与するものと考えられる。

Ⅲ. 新規卵巣癌抑制遺伝子 CTGF の同定:

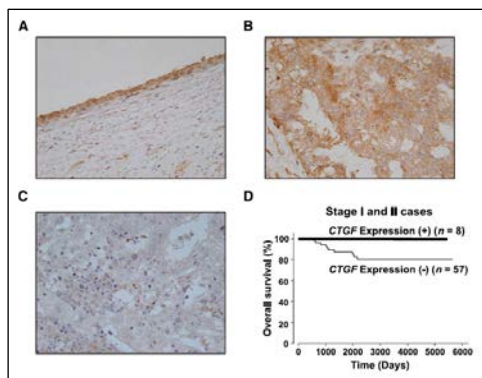
(図 4)

Connective tissue growth factor (CTGF)は CCN ファミリーに属する分泌タンパクであり、様々な生物活性を示すことが知られている。卵巣癌における癌抑制遺伝子として知られている遺伝子はごくわずかであることから、新規の癌抑制遺伝子の同定を目的に卵巣癌細胞株 24 株の MCG Cancer Array-800 を用いたアレイ CGH 解析を行った。本アレイ解析により 6q23.2 に新たなホモ欠失領域を検出した(図 4)。



この最大 2.2 Mb のホモ欠失領域内には 8 個の遺伝子が存在していたが、この中で CTGF はホモ欠失株以外の細胞株でも高頻度(23 株中 12 株)に発現消失し、一方、正常卵巣並びに正常卵巣上皮由来不死化細胞株で発現を認めた。また、発現が消失している遺伝子の中で CTGF は唯一遺伝子上流に CpG アイランドを認めた。発現消失株を 5-aza 2'-deoxycytidine で脱メチル化処理することにより、CTGF の発現は回復した。プロモーター活性を示す領域の DNA メチル化は、CTGF の発現と逆相関を示し、プロモーター領域のメチル化により CTGF の発現が抑制されていることが明らかになった。このメチル化に伴う発現抑制は、卵巣癌の臨床検体でも高率に認められた。

(図 5)



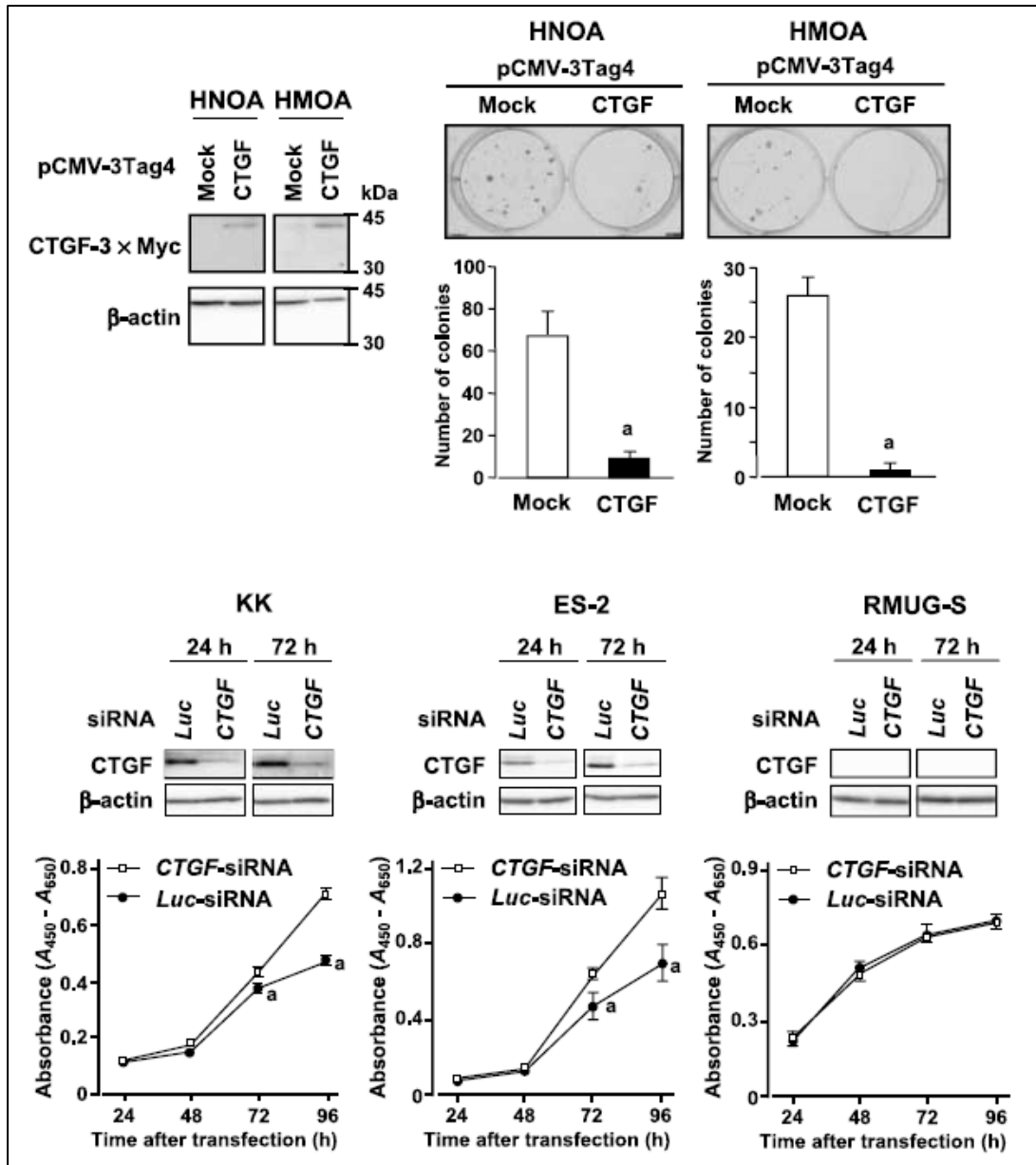
免疫組織学的に CTGF タンパクの発現を検討すると、I・II 期の早期卵巣癌で III・IV 期比べて高率に発現消失が認められ、また I・II 期の卵巣癌では発現消失例でより予後不良な傾向が認められた(図 5)。

さらに、CTGF の卵巣癌細胞の増殖に及ぼす効果を、細胞株を用いて検討したところ、発現消失株に一過性に強制発現させコロニー形成試験を行うと、CTGF 発現株ではコロニー形成の抑制が認められた(図 6)。組み換え CTGF タンパクを培地に添加することにより、発現消失株の G0/G1 期での停止による細胞増殖抑制が観察された。また、詳細な検討により、

EGF による ERK のリン酸化を CTGF が抑制することが確認され、また CTGF 発現株において siRNA を用いて CTGF 発現をノックダウンすると発現量依存性に細胞増殖の促進が認められたこ

とから、*CTGF*の癌抑制遺伝子としての作用が確認された(図6)。以上の結果から、*CTGF*は病期あるいは細胞系譜などに依存して腫瘍細胞増殖に負に働き、プロモーター領域のメチル化により発現消失を受けうる、新規の卵巣癌抑制遺伝子であることが示唆された。

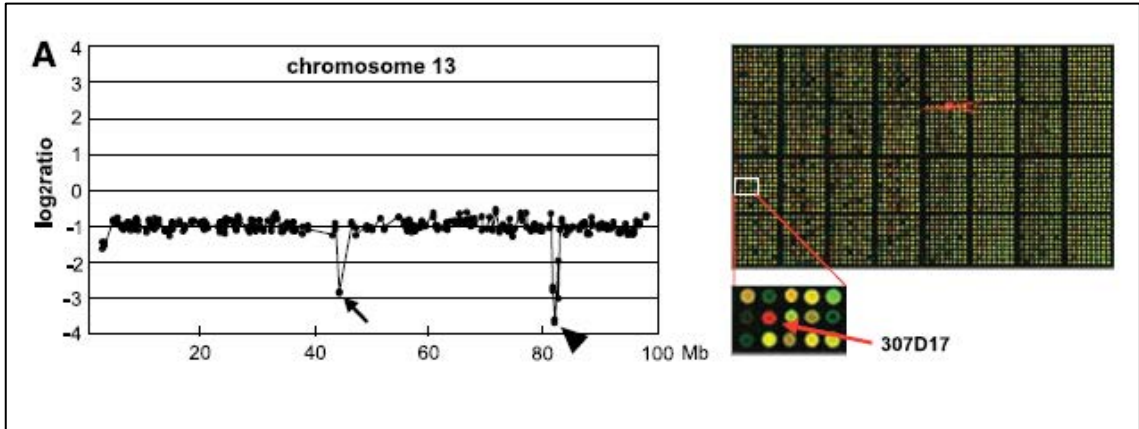
(図6)



IV. 新規の肺非小細胞癌抑制遺伝子 PCDH20:

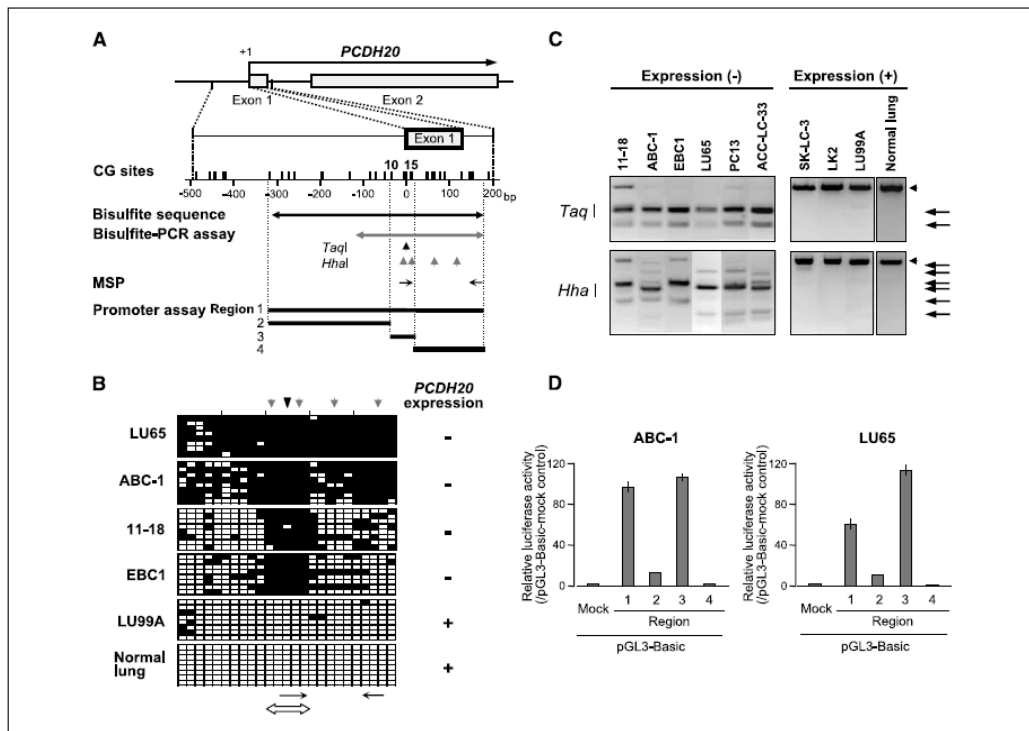
Protocadherin は、cadherin スーパーファミリーに属し、多くは機能が不明のままである。しかし、近年いくつかのメンバーが癌抑制的に働くことが報告されてきている。肺非小細胞癌細胞株 20 株のアレイ CGH 解析 (MCG Whole Genome Array-4500) により、既知のホモ領域に加えて、13q21.2-21.31 ホモ欠失領域(図7)を新規に検出した。本欠失領域に含まれる 2 つの遺伝子のうち、Protocadherin 20 (*PCDH20*)は、ホモ欠失のない他の細胞株でも高頻度(19 株中 10 株)に発現が低下していることを見出した。

(図 7)



発現消失株を 5-aza 2'-deoxycytidine で脱メチル化処理することにより、*PCDH20*の発現は回復したことから、ホモ欠失以外の細胞での発現消失はプロモーター領域のメチル化による可能性が考えられた。*PCDH20*は、典型的な CpG アイランドを持たないものの、エクソン1周囲は比較的 CG 配列が多いことから、細胞株を対象に Bisulfite sequence 法(図 8A,B)、COBRA 法(図 8C)にて発現の有無と CG 配列の DNA メチル化の状態を比較すると、発現消失株で転写開始配列の上流部分に特異的に高メチル化が生じていた(図 8D)。この領域は、明らかなプロモーター活性を持つことから、プロモーター領域のメチル化により *PCDH20* の発現消失が起こることが明らかになった。

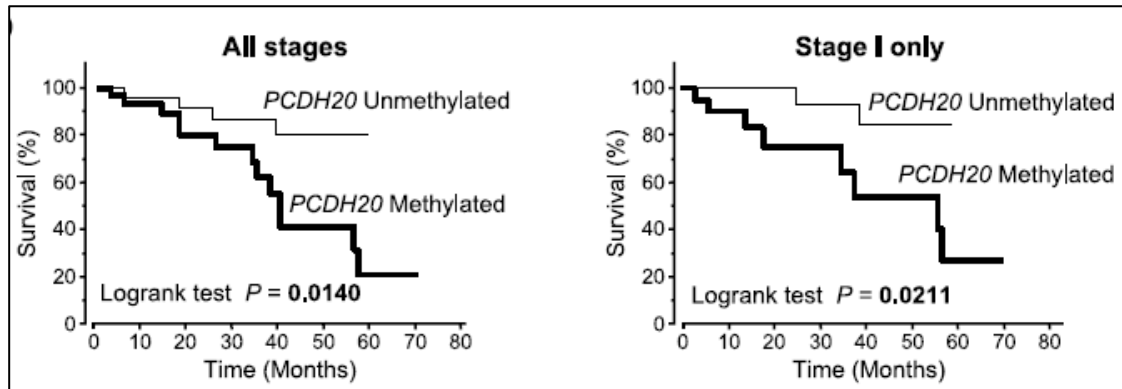
(図 8)



この領域のメチル化は、MSP 法を用いた解析により臨床検体(肺腺癌)においても高率に生じていることが確認され、かつ全病期、あるいはI期のみに限った場合のいずれにおいてもメチル化のある症例は、そのない症例に比べて予後が不良であった。さらに多変量解析により、

病期や年齢と独立した予後因子であることもわかり、有用な予後マーカーとなり得ることが期待された。さらに、腫瘍増殖抑制効果を、発現消失株に対する一過性の強制発現により検討しても、コロニー形成試験で足場依存性の増殖抑制、ポリマーコートディッシュを用いた足場非依存性の増殖抑制の両方が観察された。これらの結果から、*PCDH20* は、新規の肺非小細胞癌抑制遺伝子あると考えられた。さらに、肺腺癌の臨床検体の検討から、全病期、あるいはI期のみに限った場合のいずれにおいても、メチル化のある症例では、そのない症例に比べて予後が不良であった(図 9)。肺非小細胞癌の抑制遺伝子候補 *PCDH20* の発見は日経新聞朝刊で紹介された(2006年10月16日)。

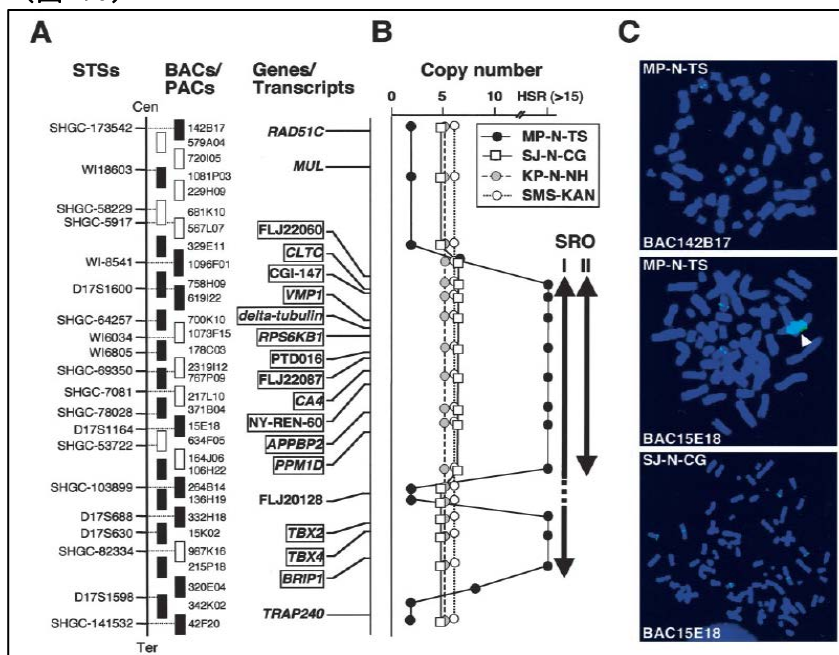
(図 9) 腺癌において PCDH メチル化と予後の相関を調べた。



V. 神経芽腫における癌遺伝子 PPM1D の同定:

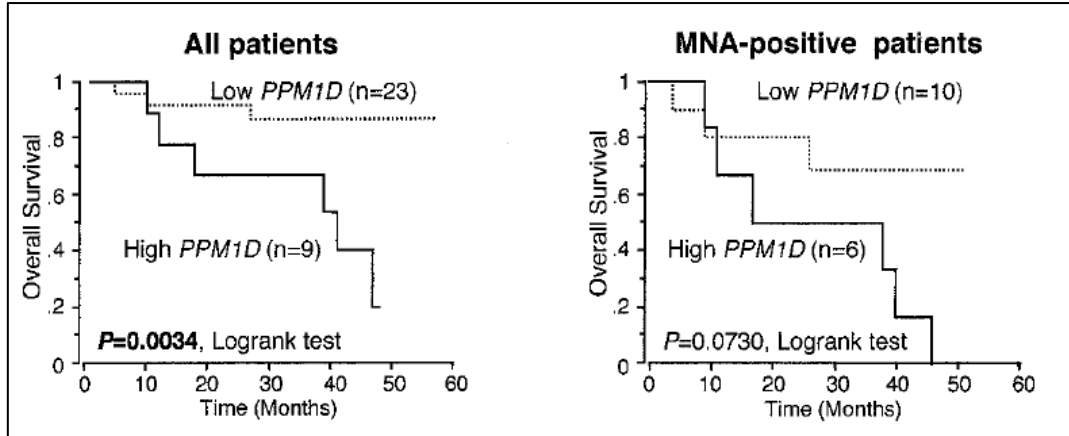
小児の神経芽腫(NB)において、特に進行例で高頻度に認められる 17q 増幅の標的遺伝子は不明であった。25 種類の NB 細胞株の CGH 解析で 1 株(MP-N-TS)に高度の 17q 増幅を検出した。この増幅を対象に BAC クローンを用いた詳細な FISH 解析により増幅地図を作成した。その結果、HSR パターンとして検出される 2.2 Mb の領域が同定された(図 10)。

(図 10)



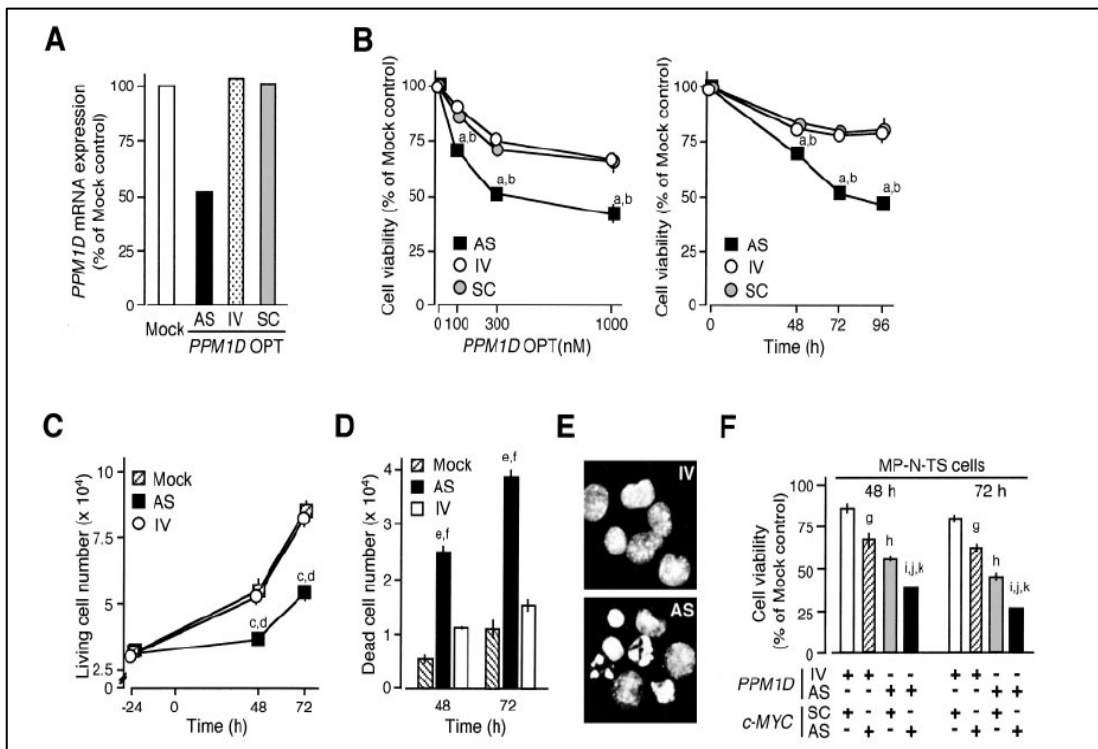
この領域に座位する 15 遺伝子の中から、NB 細胞株における RT-PCR の発現解析により、増幅に伴い発現亢進する 7 個の遺伝子を選択した。さらに 32 例の NB 臨床検体でのこれら 7 個の遺伝子の発現解析を行い、予後不良例(死亡例)において予後良好例(生存例)と比べて明らかな発現亢進を認め、かつ既知予後不良マーカーである *MYCN* 増幅と正の相関を示す 17q 増幅標的遺伝子候補として *PPM1D* 遺伝子を同定した。(図 11)

(図 11)

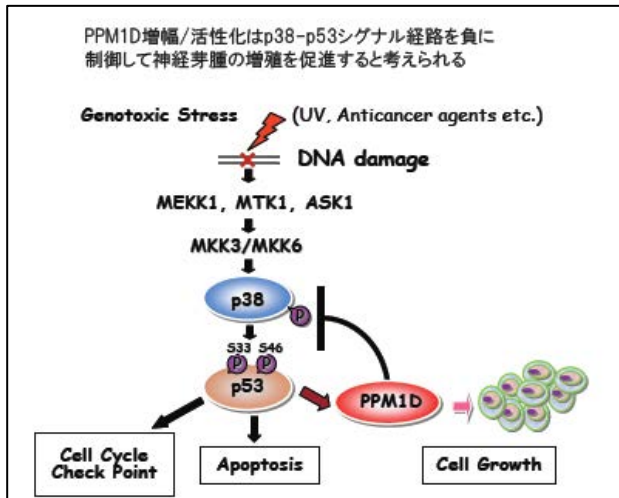


PPM1D 発現亢進 NB 細胞株 (MP-N-TS) を用いて、その発現をアンチセンスオリゴで抑制すると、細胞増殖の抑制、並びにアポトーシスの亢進が認められた。この *PPM1D* のノックダウンによる細胞増殖抑制効果は、同じ細胞で増幅の認められた *c-MYC* のノックダウンにより相乗的に促進された(図 12)。

(図 12)



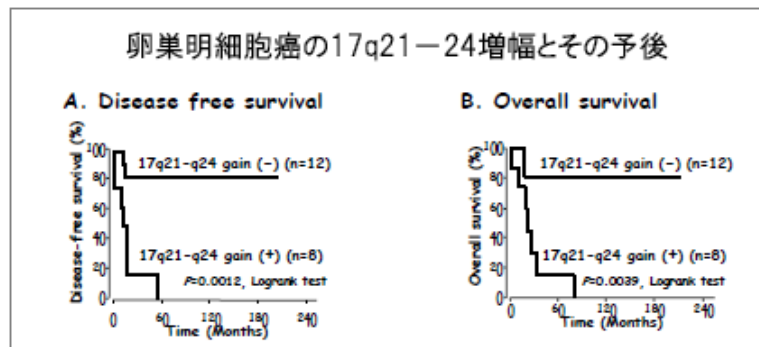
(図 13)



p38MAP キナーゼは癌抑制遺伝子 p53 をリン酸化して活性化することで細胞死を誘導する。PPM1D は p38MAP キナーゼを基質とする脱リン酸酵素である。したがって、PPM1D の増幅は p38MAP キナーゼを脱リン酸化して不活化させることで癌抑制遺伝子 p53 を活性化できず、結果的に p53 誘導の細胞死が起こらず、細胞増殖へと導かれることが示唆された。(図 13) 実際、神経芽腫では TP53 遺伝子変異の頻度は極めて少ない。癌分子標的治療薬として PPM1D タンパク阻害剤探索が米国等の研究グループにより進められている。

また、卵巣明細胞腺癌においても高頻度に 17q21-24 増幅を検出し、その標的の一つが PPM1D である事を明らかにした。(Hirasawa A et al., Clinical Cancer Res.2004) この 17q21-24 増幅を検出する卵巣明細胞腺癌では、無病再発期間ならびに生存期間において有意差を持って予後不良であることが確認された(図 14)。

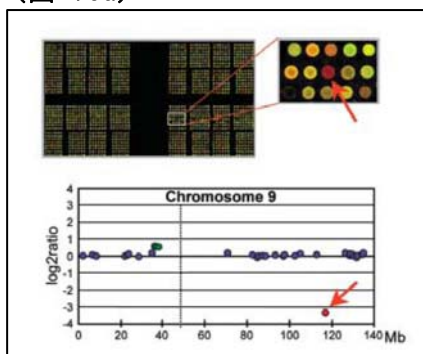
(図 14)



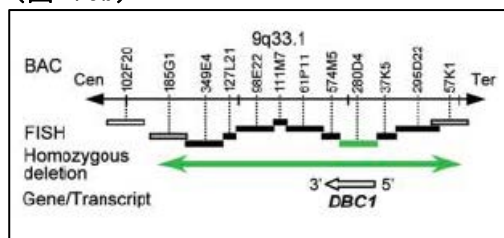
VI. 肺非小細胞癌抑制遺伝子 DBC1 の同定:

肺非小細胞癌細胞株 27 株のアレイ CGH 解析 (MCG Cancer Array-800) により、既知のホモ領域に加えて、9q33.1 ホモ欠失領域を新規に検出した(図 15a)。FISH による詳細なホモ欠失地図を作成し、最大 1.5 Mb の領域に DBC1 遺伝子のみが含まれていた(図 15b)。

(図 15a)



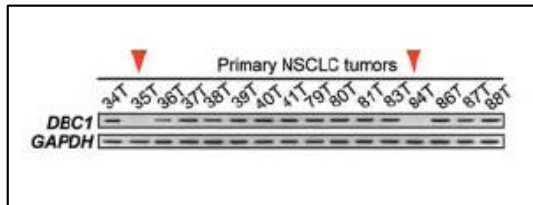
(図 15b)



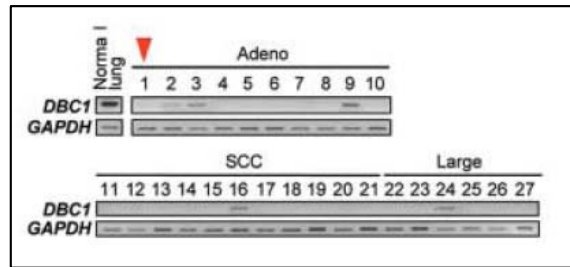
DBC1 のホモ欠失は、27 株の細胞株中1株でしか認めていないが、53 例のマイクロダイセクションを行った肺腺癌検体を用いたゲノム PCR においても 2 例で認められた(図 16a)。

さらに、*DBC1* はホモ欠失のない他の細胞株でも高頻度(26 株中 21 株, 80.8%)に発現が低下していた。肺においてホモ欠失あるいは他の機序により発現の消失する癌抑制遺伝子候補であると考えられた(図 16b)。

(図 16a)

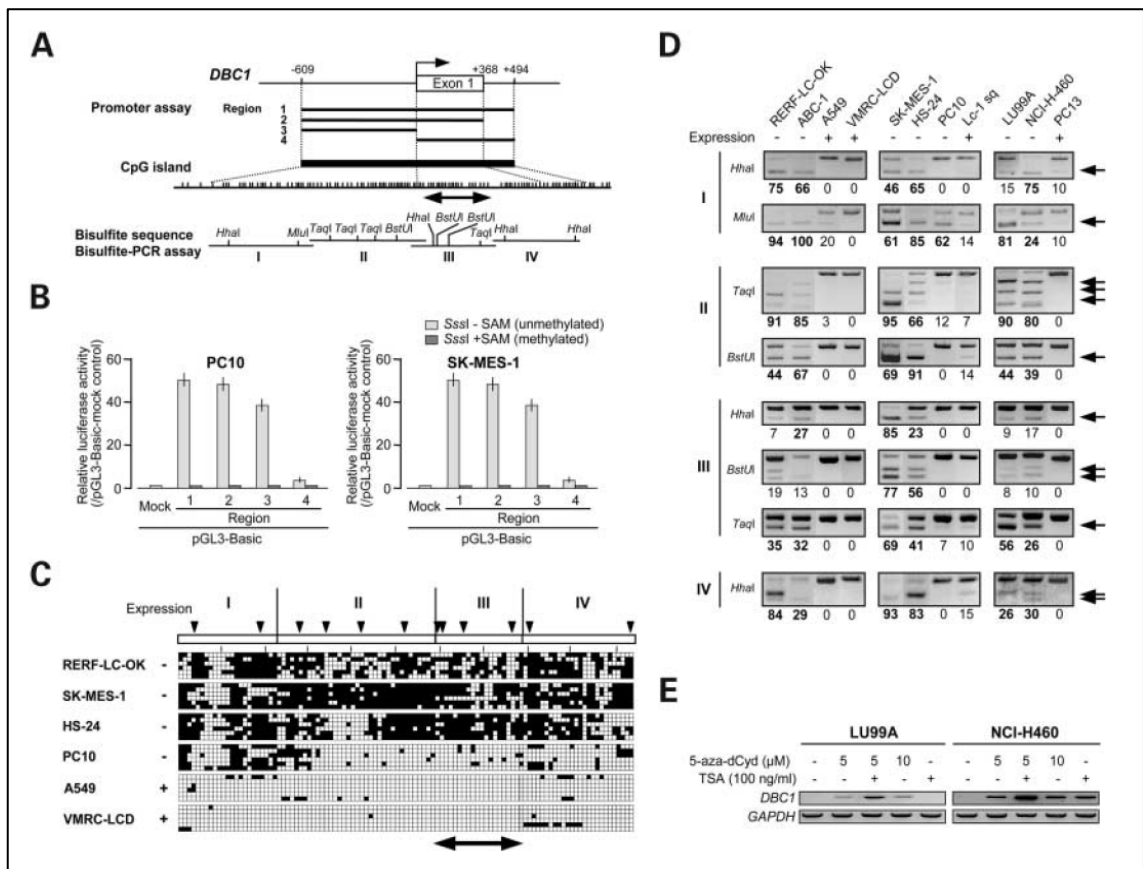


(図 16b)



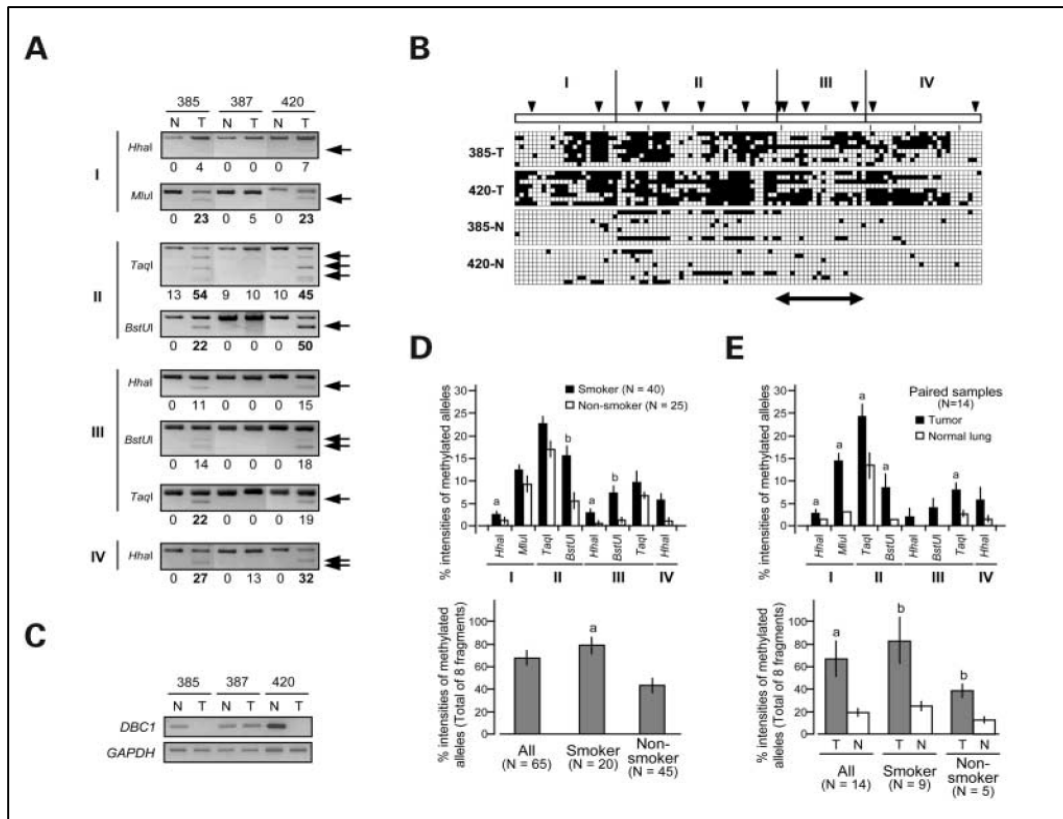
DBC1 のエキソン 1 周囲の CpG アイランドのうち、エキソン1上流にプロモーター活性を認め(図 17A,B)、また発現消失株ではその領域のメチル化が Bisulfite sequence 法(図 17C)ならびに COBRA 法(図 17D)で認められた。発現消失株を 5-aza 2'-deoxycytidine で脱メチル化処理することにより、*DBC1* の発現は回復した(図 17E)ことから、ホモ欠失以外の細胞での発現消失はプロモーター領域のメチル化による可能性が考えられた。

(図 17)



この領域のメチル化は、COBRA 法 (図 18A) ならびに Bisulfite sequence 法 (図 18B) を用いた解析により臨床検体 (肺腺癌) においても生じていることが確認され、また腫瘍において非腫瘍部に比べて高メチル化の検出された臨床検体では、腫瘍において非腫瘍部に比べて発現が低下していた (図 18C)。

(図 18)

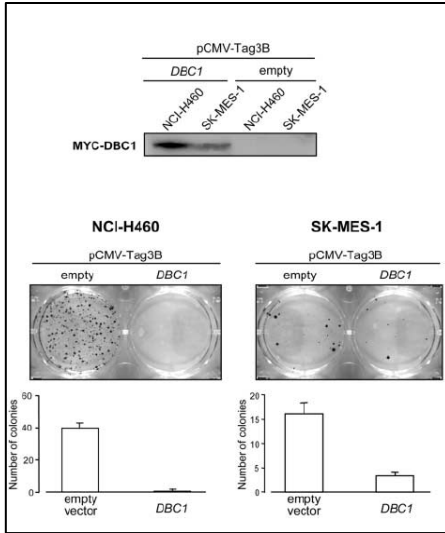


DBC1 プロモーター領域のメチル化は、女性に比して男性で、65 歳以下に比して 65 歳を超える高齢者で、非喫煙者に比して喫煙者でより高頻度に生じていた (表参照)。

Table 3. Clinicopathological correlation of *DBC1* promoter hypermethylation

	All cases (<i>DBC1</i> methylation ^a)			Matched cases (<i>DBC1</i> methylation ^a)			Tumor	<i>p</i> ^b
	<i>n</i>	Tumor	<i>p</i> ^b	<i>n</i>	Normal	<i>p</i> ^b		
Total	65			14				
Gender								
Male	44	77.8 ± 8.2	0.0052	8	24.4 ± 4.4	0.3656	87.5 ± 24.1 ^c	0.1547
Female	21	47.4 ± 9.3		6	15.8 ± 3.7		38.8 ± 5.3 ^c	
Age (years)								
Mean	71.3			70.9				
>65	54	73.3 ± 7.5	0.0433	12	22.8 ± 3.2	0.0676	72.2 ± 17.0 ^e	0.5831
≤65	11	41.9 ± 8.0		2	8.0 ± 4.0		33.5 ± 19.5	
Histologic subtype								
Adenocarcinoma	40	56.6 ± 7.1	0.0962	7	19.2 ± 4.8	0.9424	39.7 ± 4.6 ^e	0.2936
Squamous-cell carcinoma	22	80.5 ± 11.9		5	23.8 ± 5.8		86.2 ± 32.5	
Large-cell carcinoma	3	127.3 ± 43.8		2	18.0 ± 5.0		112.0 ± 65.0	
Smoking history								
Smoker	45	78.7 ± 8.4	0.0066	9	25.2 ± 4.0	0.1248	82.1 ± 21.9 ^e	0.3851
Nonsmoker	20	43.8 ± 6.8		5	12.6 ± 2.3		38.8 ± 6.5 ^e	
TNM classification								
T stage								
T1	21	78.9 ± 14.3	0.6535	5	11.0 ± 2.0	0.0163	98.8 ± 39.3 ^e	0.4624
T2-4	44	62.7 ± 6.7		9	26.1 ± 3.6		48.8 ± 6.0 ^e	
N stage								
N0	48	69.9 ± 8.1	0.9583	12	19.8 ± 3.0	0.7147	70.1 ± 17.5 ^e	0.9271
N1-2	17	62.4 ± 9.8		2	26.5 ± 15.5		46.0 ± 4.0	
M stage								
M0	64	68.9 ± 6.5	ND ^d	14	20.7 ± 3.1	ND ^d	66.6 ± 15.1 ^e	ND ^d
M1	1	10		0				
Stage								
I	44	72.7 ± 8.6	0.5417	10	17.8 ± 3.2	0.2026	70.6 ± 20.8 ^e	0.9435
II-IV	21	58.1 ± 8.8		4	28.0 ± 6.5		56.8 ± 13.3	

(図 19)



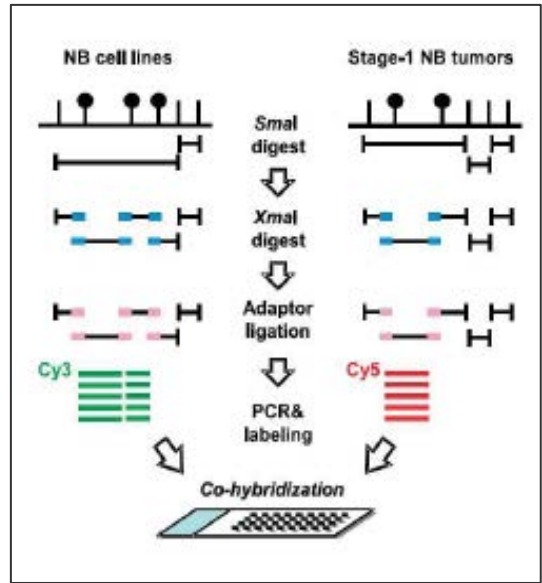
さらに、腫瘍増殖抑制効果を、発現消失株に対する一過性の強制発現により検討しても、コロニー形成試験で足場依存性の増殖抑制(図 19)が観察された。これらの結果から、DBC1 は、ホモ欠失あるいはメチル化に伴い発現抑制され、腫瘍の進展に関与する新規の肺非小細胞癌抑制遺伝子であると考えられた。

VII. BAC アレイをプラットフォームにしたエピゲノム解析技術の開発:

1) DNA メチル化領域の網羅的探索技術 BAMCA 法の開発

(図 20)

哺乳類のゲノム DNA において、メチル化はグアニンの 5' 側に隣接するシトシンにおいてのみ起こるとされている。このジヌクレオチド配列 (CpG) のシトシンのほとんどはメチル化されているが、CpG アイランドと呼ばれる CpG を豊富に含む GC-rich な DNA 配列においてはメチル化を受けていない。CpG アイランドは、約 60%の遺伝子のプロモーター領域または第1エクソンに存在しており、CpG アイランドのメチル化は、遺伝子転写レベルを負に制御している。また、不活性化X染色体、インプリンティング遺伝子および個体発生における組織特異的な遺伝子発現パターンなどの遺伝子発現制御機構においては、CpG アイランドのメチル化が深く関与していることが明らかになっている。さらに、癌では、多くの癌抑制遺伝子が CpG アイランドのメチル化により不活性化されていることが報告されている。したがって、癌特異的にメチル化を受ける遺伝子プロモーター領域 CpG アイランドの探索と特定は、メチル化によって遺伝子機能を消失する癌抑制遺伝子の同定に繋がる。そこで、自作 BAC アレイをプラットフォームに DNA メチル化領域をスクリーニングする bacterial artificial chromosome array-based methylated CpG island amplification (BAMCA) 法の開発に取り組んだ (Inazawa 他、Cancer Sci.2004, Review)。その概略を図 20 に示した。



Toyota らによって確立されたメチル化領域を特異的に増幅することのできる MCA (methylated CpG island amplification) 法により DNA メチル化領域を特異的に増幅することで得られた DNA 断片をゲノムアレイのプロブとした。最初にメチル化感受性制限酵素で CCCGGG の6塩基を認識してこれを切断する *Smal* を用いて DNA を切断し、次に *Smal* と同じ6塩基配列を認識する isoschizomer の *XmaI* (メチル化非感受性制限酵素) で切断する。これにより、粘着末端 (*XmaI* 切断端) を両端に持つ DNA 断片が得られる。さらに、この粘着末端に特異的なアダプター配列をライゲーションし、アダプター配列をプライマーとして PCR 増幅を行うことで、メチル化サイトを両端に持つ DNA 断片を増幅することができる。これらを蛍光色素 (Cy3 または Cy5) で標識して、その等量を

BAC アレイに競合的ハイブリダイゼーションさせる。対照 DNA を赤色蛍光色素で、被検癌サンプル DNA を緑色蛍光色素で標識しておく、癌においてメチル化 DNA 断片を過剰に含むクローンは緑/赤の蛍光強度比は1以上の高値となる。同定された BAC クローン内に存在する遺伝子をゲノムデータベースで検索し、発現解析および bisulfite sequencing などによるメチル化解析を行うことにより、メチル化によって発現抑制されている新たな癌抑制遺伝子候補を同定できる可能性がある。

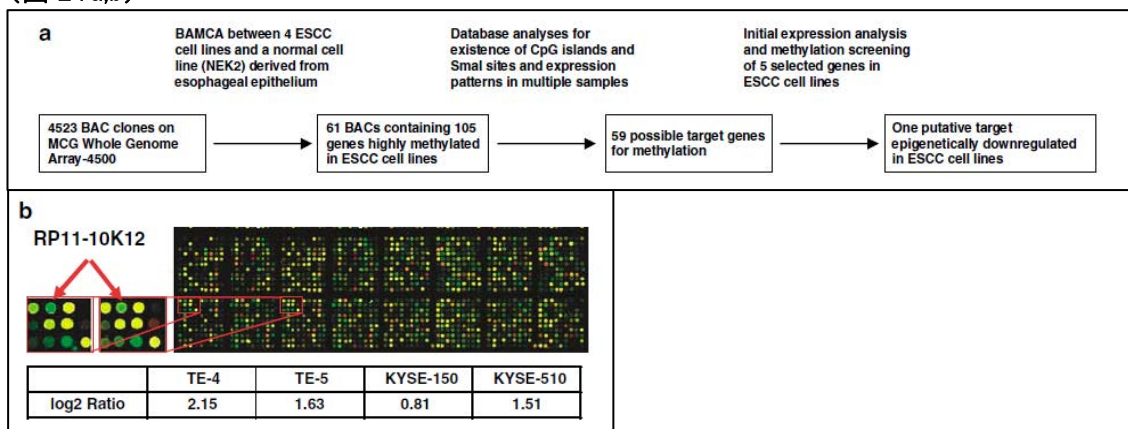
今回研究で開発した BAMCA 法では、BAC アレイプラットフォーム上で、短期間に複数サンプルについて異常メチル化領域の網羅的検出を可能とする。また、高密度に BAC クローンをスポットしたゲノムアレイを用いることで、遺伝子上流領域の CpG アイランドだけでなく、ゲノム全体のメチル化領域の検出が可能である。したがって、発現解析データと対応させることで、遺伝子の新たなゲノム機能制御領域の同定に有用と考えられる。さらに、癌だけでなく、発生および分化過程における DNA メチル化の変化などを経時的かつ網羅的に把握することが可能であると考えられる。ゲノムアレイを用いた一次構造異常(コピー数の異常)とエピジェネティックな修飾の異常(メチル化異常)を網羅的に解析することで、これまで、検出されなかった疾患に関わる新たなゲノム異常、および未知の発現制御メカニズムを見いだせる可能性があると期待される。

実際、BAMCA 法によるメチル化 DNA のゲノムワイドスクリーニングの結果を基に、現在までに、神経芽腫の癌抑制遺伝子候補 *NR1I2* (Misawa 他、Cancer Res. 2005)や *PGER2*, *PGDR2*(Sugino 他、Oncogene 2007)、さらに食道扁平上皮癌の候補癌抑制遺伝子 *CRABPI*(Tanaka 他、Oncogene 2007)を同定した。

2) BAMCA 法による新規食道癌抑制遺伝子 *CRABPI* の同定:

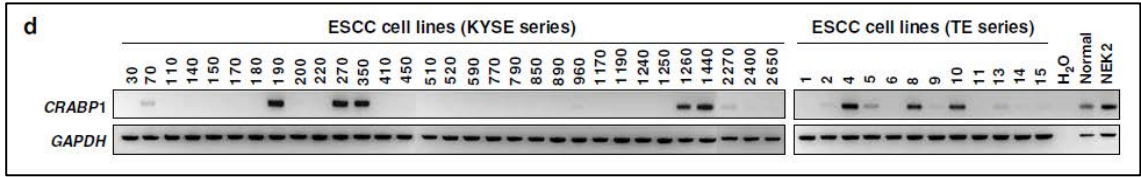
食道扁平上皮癌において DNA メチル化によって発現抑制を受ける癌抑制遺伝子の同定を目的に、独自に開発した BAMCA 法を用いて、4 種類の細胞株(KYSE-150、KYSE-510、TE-4、TE-5)と食道扁平上皮由来不死化細胞株(NEK2)の間で、メチル化の程度に差のある配列を含む領域の検出を行った(図 21a,b)。

(図 21a,b)



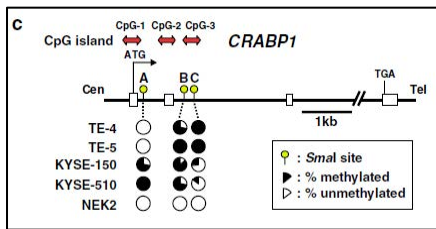
自作の BAC アレイ(MCG Whole Genome Array-4500)上の 4523 個の BAC クローンのうち 51 個の BAC が 4 種類の癌細胞と NEK2 のシグナル比が高値を示すクローン、すなわち癌で高度にメチル化された配列を含む可能性のあるクローンとして検出されてきた。その中に含まれる 105 遺伝子の中から、メチル化領域の濃縮に用いた *Sma*I 配列を遺伝子周囲に 2 個以上持ち、CpG アイランドを遺伝子上流に持ち、さらに発現データベースで食道を含めて比較的 normal 組織で癌に比べて発現が高い遺伝子を選択すると、59 個の遺伝子が抽出された。さらに、この中で機能別に 5 個の遺伝子を選んで食道癌細胞株のパネルでの発現を検討したところ、*CRABPI* が正常食道並びに NEK2 で発現しているのに対し細胞株で高頻度に発現消失する遺伝子であった(図 21d)

(図 21d)

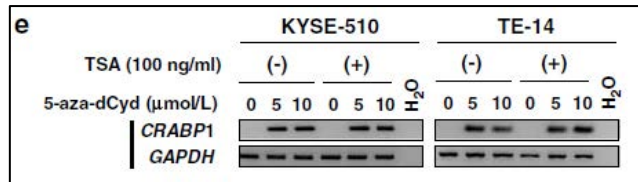


ことから、そのメチル化との関連を調べた。CRABP1 周囲の *Sma*I 配列は特に発現の消失の確認された KYS-E150 と KYSE-510 細胞株ではエクソン1近傍がよりメチル化されていたが、BAMCA の結果に反して発現の認められた TE-4と TE-5 ではより下流がメチル化されていた(図 22)。発現消失株を 5-aza 2'-deoxycytidine で脱メチル化処理することにより、CRABP1 発現は回復した(図 23)。

(図 22)

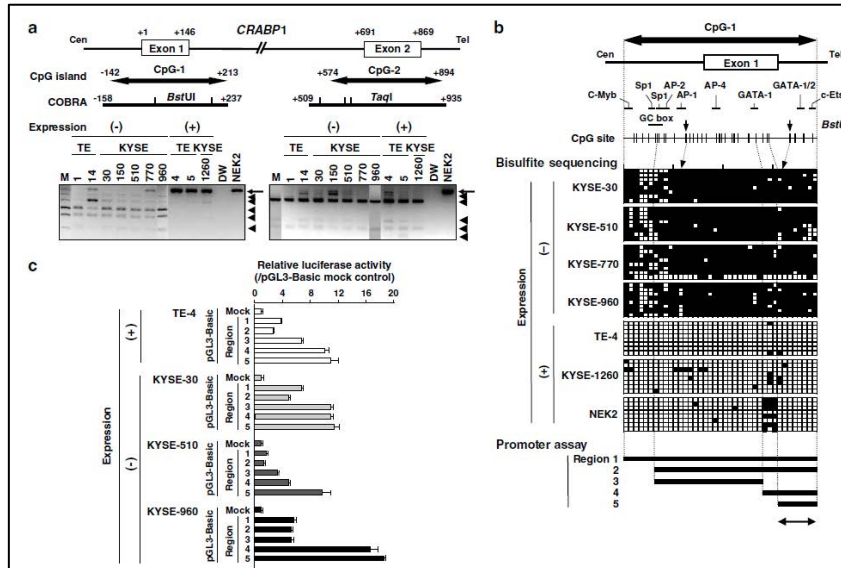


(図 23)



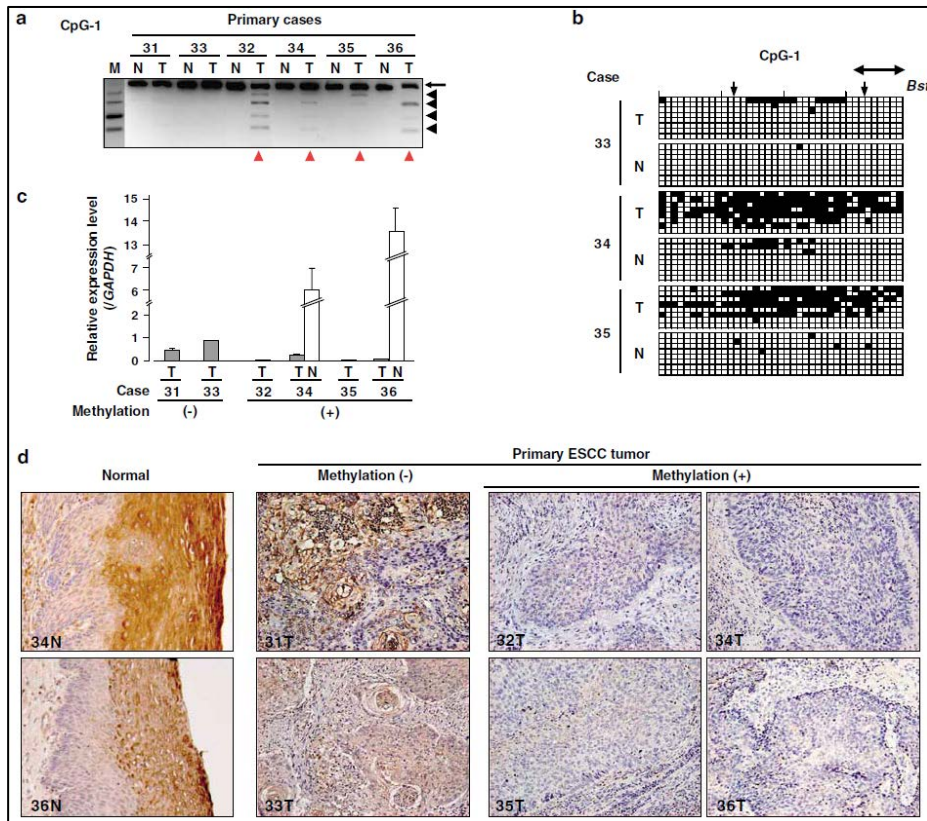
エクソン1周囲にある CpG アイランド(CpG-1、図 24a)の高度メチル化は、COBRA 法により発現消失株で認められた。これは、Bisulfite sequence 法によっても確認された(図 24b)。プロモーター活性は、CpG アイランドのイントロン1内にある部分で最も著明に認められ(図 24c)、発現消失の認められた細胞株特異的なメチル化パターンとも一致していた。

(図 24)



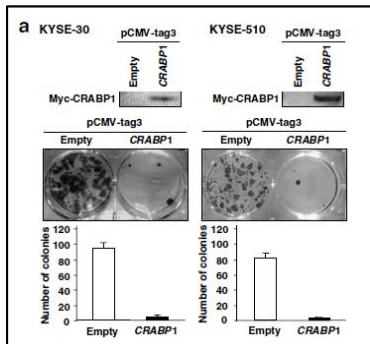
臨床検体でも非癌部に比べて癌部に特異的なメチル化パターンを示す症例があり(図 25a,b)、癌部において高度メチル化の認められた症例では、RNA レベル(図 25c)でもタンパクレベル(図 25d)でも発現低下を認めた。

(図 25)

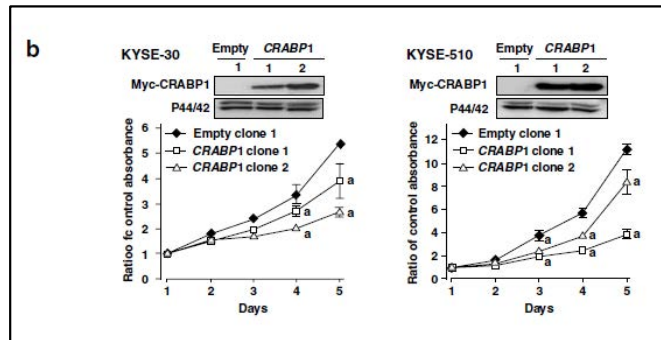


CRABP1 の腫瘍増殖抑制効果は、発現消失株に対する一過性の強制発現によるコロニー形成試験 (図 26a)、並びに安定発現株における細胞増殖速度 (図 26b) で明らかに認められた。一方、内因性 CRABP1 発現株あるいはトランスフェクションにより樹立した CRABP1 安定発現株での発現のノックダウンは、細胞増殖を促進した (図 26c)。

(図 26a)



(図 26b)

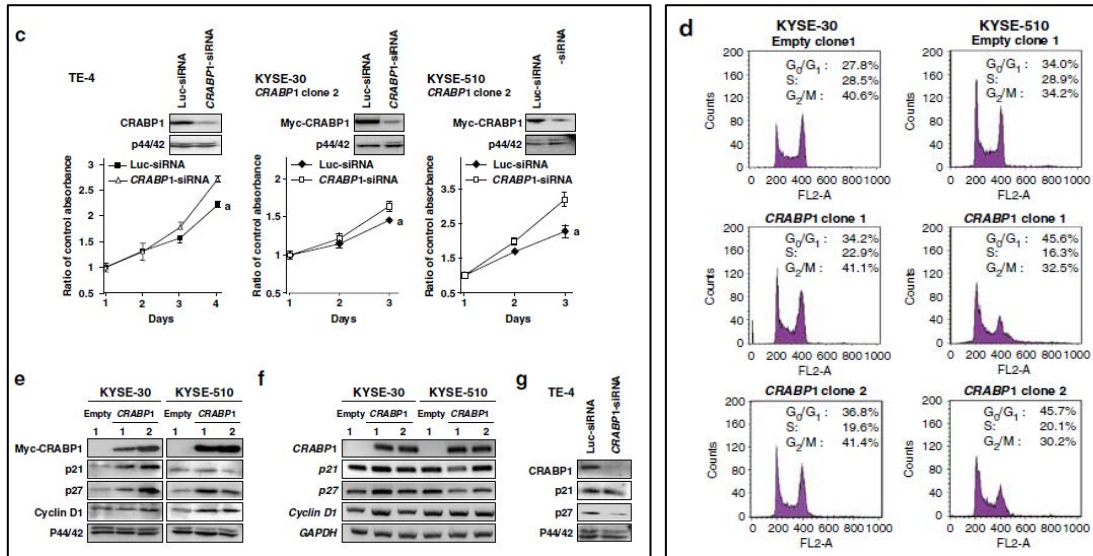


FACS 解析により安定発現株では G0/G1 での細胞周期の停止が認められ、この時 p21 や p27 の転写レベルでの変化を伴わないタンパクレベルでの発現増加が認められ (図 26e,f)、ノックダウンではこの逆の所見が認められたことから (図 26g)、何らかの機序により CRABP1 は、細胞周期を G0/G1 期で停止させる作用があるものと考えられた。これらの結果から、CRABP1 は、メチル化に伴い発現抑制され、腫瘍の進展に関与する新規の食道扁平上皮癌抑制遺伝子であると考えられた。さらに、113 例の食道扁平上皮癌臨床検体の免疫組織学的解析により、CRABP1 の発現消失は未分化性と遠隔リンパ節転移に関連していることが示されたことから、生検標本や手術材料を用

いた CRABP1 発現の評価が、治療方針の決定に有用である可能性が示唆された。

(図 26c,e,f,g)

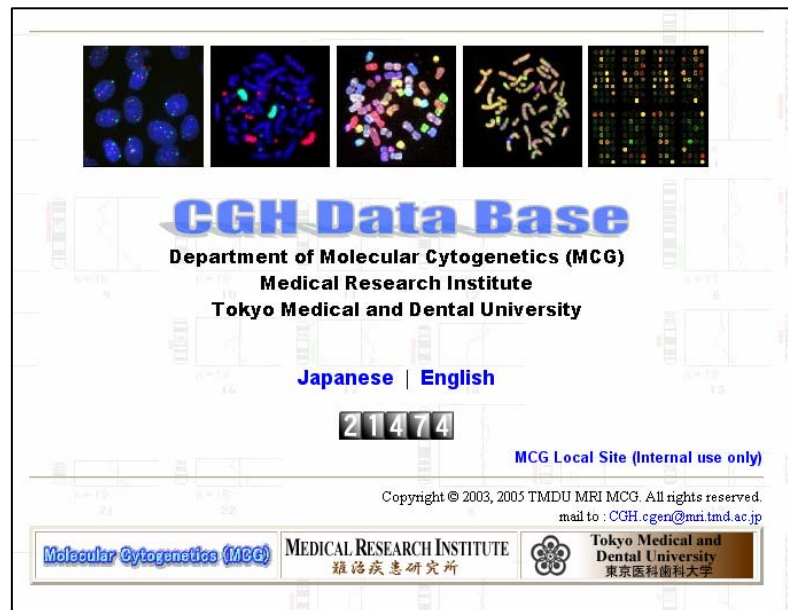
(図 26d)



VIII. 癌の CGH データベースの作製:

25 種類以上の癌種において総計 1000 例以上の癌細胞株ならびに外科切除臨床検体の CGH 解析を実施した。さらにその約3分の1の解析結果をデータベース化して「CGH Data Base」として公開し、各種癌細胞株のゲノムコピー数異常を閲覧できるようにした。本データベースは米国癌研究所(NCI)の CGH/SKY データベースにおいて「CGH database Japan」として紹介されリンクも張られており、国際的にも広く閲覧されている(図 27)。(URL: <http://www.cghtmd.jp/cghdatabase/index.html>)

(図 27)

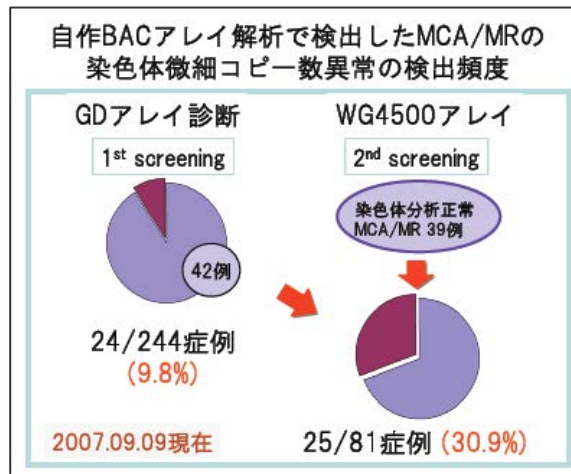


IX. 遺伝性疾患の微細ゲノムコピー数異常のアレイ CGH 解析:

1) 遺伝医療におけるゲノムアレイ診断法実用化

(図 28)

従来の染色体検査を代替・補完するゲノム解析ツールとして作製した GD アレイを 17 の医療機関と連携を組み、実用化に向けた feasibility study を実施した。244 例の未知先天異常症(Multiple Congenital Anomalies and Mental Retardation; MCA/MR)で GD アレイによる第一次スクリーニングを終了し、そのうち 24 例(9.3%)で潜在的染色体異常を検出した。次に、GD アレイで異常を検出しなかった 42 例と、さらにコンソーシアム外の医療機関の遺伝診療医から潜在的染色体異常の疑いのためにアレイ CGH 解析依頼を受けた 39 例を併せ合計 81 例において、高密度 WGA-4500 アレイによる二次スクリーニングを実施した。その結果、25 例(30.9%)に潜在的染色体コピー数異常を検出した。両親のアレイ CGH 解析が行えたものは、全て発端者において de novo に生じた異常であり、病態形成に密接に関与する異常であることが示された。(図 28)



特に2例において共通する約 3Mb の微細欠失を第 10 番染色体の同一領域に検出しており、新たな染色体微細欠失症候群としての可能性が示唆される。また、これら全症例のリンパ球株化(LCL)を実施しておりバイオリソースとしての保存体制も整備されている。GD アレイは診断技術として実用化レベルであることが確認され、民間検査会社にその技術を移転した。これら一連の研究成果は日経新聞朝刊(2006 年 11 月 6 日)で紹介された。

2) Xタイリングアレイの作製と染色体連鎖精神発達遅滞のゲノム解析

精神発達遅滞(MR) の 10~20%は X 染色体に座位する遺伝子が原因とされ、これらは X 連鎖性精神発達遅滞(X-linked Mental Retardation, XLMR)として他の MR とは独立した概念でとらえられている。現在までに XLMR の原因遺伝子は少なくとも 58 遺伝子が同定されているが、実際には XLMR の原因遺伝子は 140 種類以上存在すると推定されている。このことから、X-tiling アレイを作製し、これを用いた MR 関連遺伝子座の探索と原因遺伝子の同定研究を進めた。

(図 29)

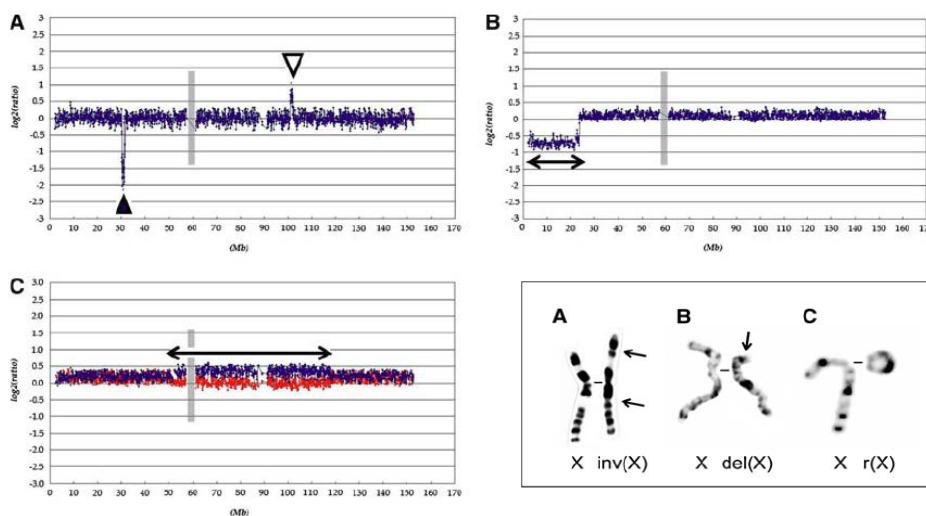
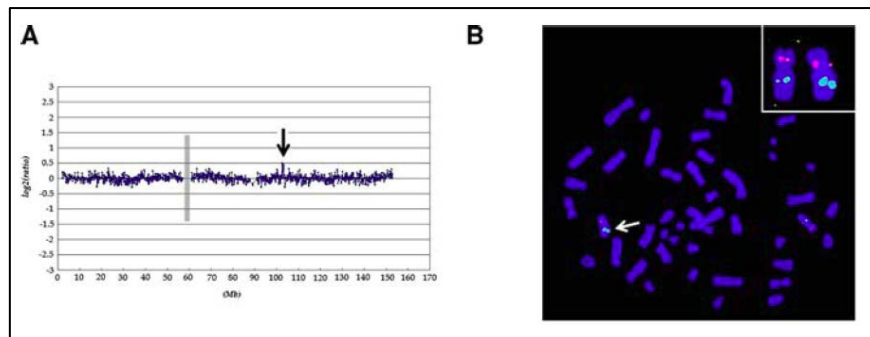


図 29 の右下に示したX染色体異常を有する3症例(A, B, C)に関して、自作Xタイリングアレイのパフォーマンスを評価した。[症例 A]は 46XY,inv(X)(p21.2;q22.2)の核型を呈し、重度の精神発達遅滞を併発した DMD 患者である。Xタイリングアレイ解析で約 0.8Mb のジストロフィン遺伝子(DMD)欠失と Pelizeus-Merzbacher 病(PMD)の原因遺伝子 *PLP1* を含む約 1.3Mb の重複を検出した。[症例 B]は 46,X,del(X)(p22.21;p11)の核型であったが、アレイ CGH 解析でその欠失範囲は約 24.2Mb であることが判明した。[症例 C]は 45,X[13]/46,X,r(X)(p21?q21?) [7]の環状X染色体モザイクの女兒例であった。Dye-swap 法で行ったアレイ CGH 解析では2倍体X染色体領域は Xp11.22→Xq24 であり、r(X)の詳細な欠失領域が判明した。

自作Xタイリングアレイが diploid genome を背景に高精度に1コピーの欠失を検出することが検証され、以降、本システムを用いて MCA/MR の解析を実施した。

原因不明とされている Schinzel-Giedion 症候群(SGS)の患児で Xq22.3 に 1.1メガベースの重複を検出し、同領域内に座位する *ILIRAPL2* が本疾患の原因遺伝子である可能性を示した(図 30)。(Hayashi et al., J Hum Genet 2007)

(図 30)



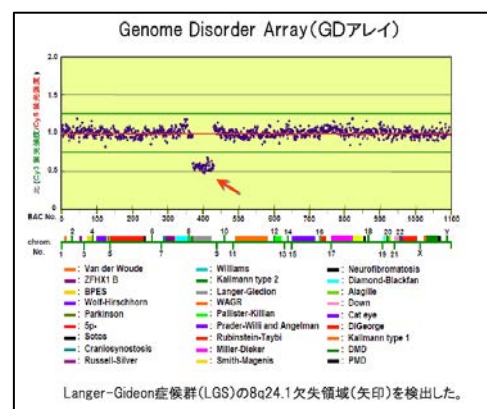
さらに、46,XX,t(X;15)(q28;p11.2)の均衡型転座を持つ MR 女兒と、核型正常で早期発症 MR などに伴う非典型的ハンター症候群と診断された男児の 2 症例について分子遺伝学的解析を行い、*FMR2* の欠失変化を微細構造異常として検出し、これが MR の症状発現の原因になっている可能性を示した。(Honda et al., Am J Med Genet 2007)

また、平成 16 年度より、厚労省精神・神経疾患研究委託費「精神遅滞をきたす遺伝性疾患のリーサーチ・リソースの整備と分子遺伝学研究」(後藤雄一班長)において収集された XLMR のバイオリソースに関して BAC アレイを用いたアレイ CGH 解析を進め、現在(平成 19 年 10 月 31 日)までに 106 家系の解析を終了した。そのうち 6 家系に *MECP2* 遺伝子や *PQBPI* 遺伝子の重複を含む MR の発症と関連があることが強く示唆される微細ゲノムコピー数異常を見出している。

3) MCG Genome Disorder Array (通称、GD アレイ)の遺伝医療への実用化

図 31

BAC アレイは 100kb~数 Mb レベルのゲノムコピー数異常を高い再現性で検出する。さらに、異常を検出した BAC クローンは FISH 法のプローブとしても応用可能であり、BAC アレイで検出したコピー数異常を細胞遺伝学的に確認することが容易である。遺伝臨床での検査法としての導入を図りやすい。2005 年より、既知の染色体異常症の診断ツールとして開発した MCG Genome Disorder Array の実用化に向けて、アレイ技術を臨床検査会社(株)BML に移転した。さらに日本全国 17 施設(2007 年 11 月では 20 施設)の遺伝医療実施機関とコンソーシアム体制を組み、従来の染色体検査の補完・代替法となる遺伝学的検査



としての実用化検証に取り組んでおり、良好な成果を上げている。図 31 はその診断結果記録の一部である。

(2)研究成果の今後期待される効果

今回の研究において約 50 キロベースの微細ゲノムコピー数異常を1コピーレベルで正確に検出する高精度ゲノムアレイシステムを構築した。これを用いて総計 1000 例を超える癌のゲノムコピー数異常解析を行い、多くの新規増幅あるいはホモ欠失領域を見出し、これらを指標に候補癌関連遺伝子を同定した。同定した標的遺伝子はその機能解析から、細胞周期、細胞死、ユビキチン化、細胞浸潤・接着、薬剤耐性などに関与し、またそれらの機能異常により癌細胞に悪性形質を賦与することが示された。

したがって、今回の研究で見出された多くの新規癌関連遺伝子は、癌の個別診断のバイオマーカーとして有用であり、かつ癌治療の標的分子となる可能性があり、新たな癌診断法の開発や創薬への地平を拓くことが期待でき、癌のテーラーメイド医療の実現化に向けて大きな波及効果を期待できる。さらに、今回の研究で構築し公開した癌の CGH 解析結果のデータベースは国内外からのアクセスがあり広く利用されている。

また、潜在的ゲノム異常が病態形成の背景にあると推定されてきた先天異常症において、今回の研究で開発した高精度ゲノムアレイシステムを用いて微細ゲノム構造異常を解析した。その結果、高密度アレイ(Whole Genome Array-4500)を用いた場合、従来法ではまったく検出が不能であった *de novo* 微細ゲノムコピー数異常を約 30%の症例で検出した。この結果は、原因不明のまま看過されてきた先天異常症や自閉症、精神遅滞などにおいてもその原因遺伝子の同定に直接結びつくゲノム異常を明らかにしているものであり、複数の症例において共通する特定領域のゲノム異常を割り出すことにより、新たな症候群や疾患単位を見出せる可能性がある。さらに、責任遺伝子の同定は治療法開発への第一歩として、その成果は生命科学に資するだけでなく、医療的、社会的にも大きな波及効果がある。今回の研究においても非定形的な先天異常症の2例において、約 3 メガベースの共通染色体領域の微細欠失異常が見出されており、新規症候群としての可能性が示唆される。

加えて今回の研究では、既知染色体異常症の診断用アレイとして Genome Disorder Array (GDアレイ)を開発し、診断ツールとしての有用性を検証した。244 例に適用され、その結果、日本人ゲノムを対象にした診断ツールとして診断精度、信頼性、安全性が確認された。現行の検査技術では困難であった染色体検査の均てん化、自動化への道を拓くものであり、本領域疾患における個別化医療の実現への波及効果は極めて大きい。

3. 2 組織アレイ技術による high-throughput 発現解析技術の開発(防衛医科大学校 組織アレイ開発グループ)

(1)研究実施内容及び成果

各種病変における分子発現変化の頻度や臨床病理学的意義を短時間に大量の症例について解析するツールに用いる目的で、病理診断に用いられたホルマリン固定パラフィン包埋組織標本から2 mm 径のコア組織を6×10 個を1ブロックに並べた組織アレイを作製した。対象として、乳癌、胃癌、大腸癌、卵巣癌、リンパ節などを用いた(1,2,4,5,6)。

乳癌 175 例の組織アレイを用いて KIT, EGFR の過剰発現を検討したところ、KIT, EGFR の過剰発現の頻度は各々10%, 8%であり、いずれも充実腺管型、高グレード、ホルモン受容体(エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体)陰性と相関した。KIT, EGFR の過剰発現は、通常の乳癌では見られないような、管腔上皮と筋上皮の両方への分化を示す basal-like type の表現型とも関連し、vimentin, α 平滑筋アクチン、S100 蛋白などの間葉系ないし筋上皮への分化マーカーの発現とも強い関連を示した。また HER2 蛋白の過剰発現とは相関が見られなかった。これらより KIT, EGFR

がホルモン受容体を発現しない未分化な basal-like type の乳癌のマーカーになると考えられた。またこれらの分子が治療の標的となり得る可能性も示唆された(1)。

pT3 原発性大腸癌 120 例を対象として各例の粘膜下層(sm)浸潤先進部、漿膜下層(ss)浸潤先進部、癌の中央部、周堤部の 4 カ所から組織をくりぬき、部位特異的 multipoint の組織アレイを作製した。大腸癌において laminin 5 γ 2 鎖の発現は、浸潤先進部の芽出(budding)、リンパ節転移、ならびに患者予後と関連することが示されたが、本組織アレイを用いて、laminin 5 γ 2 鎖の発現を免疫組織化学的に検討し、癌のどの部位における発現が最も予後と関連するかを検討した。sm 浸潤先進部、ss 浸潤先進部における laminin 5 γ 2 鎖の発現は陽性率が高く、患者予後とよく関連したが、癌の中央部、周堤部における laminin 5 γ 2 鎖の発現は頻度がより低く、予後との関連も有意ではなかった。部位特異的な Multipoint 組織アレイは、大腸癌予後因子の臨床的意義の解明に役立つ可能性が示唆された(2)。

胃癌のセンチネルリンパ節は 2 mm 径に満たないものが多いため、リンパ節の組織アレイをつくって、その組織アレイのブロックから 100 μ m 毎の連続切片を作製した。それぞれの切片の HE 染色とサイトケラチン染色を行い、微小転移を検索した。53 例の T1/T2N0 胃癌においてマイクロレベルでセンチネルリンパ節理論が成り立つこと、センチネルリンパ節転移の長径が、非センチネルリンパ節転移の予測因子となり得ることを示した(4)。

卵巣癌においては漿液性腺癌 116 例、明細胞腺癌 71 例、類内膜腺癌 43 例、粘液性腺癌 35 例、計 265 例からなる組織アレイを作製し、actinin-4, WT-1 の遺伝子産物の発現を免疫組織化学的に調べた。Actinin-4 の細胞質染色は 137 例(57%)で発現し、漿液性腺癌、高グレード、病期、初回手術後の腫瘍残存の程度、並びに予後不良と関連した (5,6)。更に細胞間接着分子 E-cadherin の発現低下、 β カテニンの発現とも関連した。WT-1 は漿液性腺癌の 83%(99/119)で核に陽性であったが、44 例で強染色、55 例で弱染色であり、強染色例は、高グレード、Ki-67 陽性細胞率、予後不良と関連した。Actinin-4 は卵巣癌の浸潤、転移と関連すると共に予後予測の surrogate marker となると考えられた(4)。免疫組織化学での染色強度は、mRNA レベルでの定量 PCR の結果とよく関連した。がん抑制遺伝子として同定された WT-1 は発現の程度が強い場合にはがん遺伝子として卵巣癌の進展促進に関わる可能性が示唆された(5)。

アレイ CGH によって食道癌、子宮頸癌において遺伝子増幅領域として同定された 11q22 上の آپトosis抑制分子をコードする c-IAP1 遺伝子の発現を免疫組織化学的に頭頸部扁平上皮癌で検討した。57 例の頭頸部癌において c-IAP1 は 30%で核に発現し、核発現はリンパ節転移、患者予後不良と関連した。頭頸部扁平上皮癌細胞株において核発現をウエスタンブロット法で確認し、その結果は免疫組織化学の結果と一致した。また c-IAP1 の核発現は、アプトosisの指標である caspase 3 の発現と逆相関を示した(3)。

(2)研究成果の今後期待される効果

今回構築した組織アレイは、網羅的手法によって見出された多数のゲノムの変化に対応する蛋白質の変化をスクリーニングする目的で、極めて有用であった。一度に多数の症例における検討が可能で、多くの分子変化を迅速に検討、スクリーニングすることが出来た。更に多くの種類の疾患の組織アレイを構築していくことは、新しい治療標的分子を見出すためのトランスレーショナルリサーチの推進に大いに役立つものと期待される。

今回、実際に組織アレイでスクリーニングを行った分子で、臨床的に意義が高いと思われたものは、乳癌における KIT, EGFR, 大腸癌における laminin 5 γ 2 鎖、卵巣癌における actinin-4, WT-1、頭頸部癌における c-IAP1 などであった。乳癌においては現在トラスツズマブ治療適応の指標として HER2 過剰発現があり、ホルモン療法適応の指標としてホルモン受容体発現があるが、これらが全て陰性のいわゆる“triple negative”乳癌の治療が問題となっている。KIT, EGFR 過剰発現を示す乳癌の大多数が“triple negative”乳癌であったことから、これらの分子があらたな乳癌治療の標的となり得る可能性が期待される(1)。

大腸癌の部位特異的な multipoint 組織アレイにより、癌の内部での分子の発現は不均一であり、部位によって発現の程度に差異があり得ることが示された。大腸癌ではその生物学的特性を見る

上で、浸潤先進部の所見が重要であることが知られており、浸潤先進部に主眼をおいた組織アレイの構築は、癌の浸潤、転移と関連した分子標的の探索に役立つと考えられた(2)。

Actinin-4 は細胞の運動性に関わるアクチンを束ねる分子とされており、細胞室内の過剰発現によって細胞運動性が亢進し、浸潤転移を促進するものと予想されている。実際の腫瘍では乳癌で示されたのみであり、乳癌以外での actinin-4 の意義は今回卵巣癌で初めて示された。Actinin-4 のゲノムレベルでのコピー数増多が過剰発現と関連しているかどうかという疑問は今後の検討課題と考えられる(6)。

また、卵巣癌における WT-1 は従来がん抑制遺伝子とされていたが、漿液性腺癌において、強発現が悪性度の高い群にみられることが示された。この結果は、蛋白、mRNA レベルの両方で確認された。WT-1 のがん遺伝子としての働きが示唆された。WT-1 の癌に対するワクチン療法が開発されており、今後WT-1 を標的とした治療の適応決定において、免疫染色による判定は有用となり得ると考えられた(5)。

c-IAP1 の核内染色は、種々の扁平上皮癌の悪性度のバイオマーカーとして役立つ可能性が示唆された(3)。また、実際の癌で、アポトーシスのマーカーである Caspase 3 と逆相関を示しており、アポトーシス抑制の指標としても興味を持たれる。

組織アレイは腫瘍組織だけでなく、小さなリンパ節における微小転移の探索にも有用であった。まだ理論の正統性が確立していなかった胃癌のセンチネル理論を裏付ける一助となった(4)。胃癌におけるセンチネルナビゲーション手術の発展のための理論的裏付けとなり得る。このように工夫によってさらに様々な研究分野で組織アレイは威力を発揮するものと期待された。

関連業績(津田 均)

1. Tsuda H, Morita D, Kimura M, Shinto E, Ohtsuka Y, Matsubara O, Inazawa J, Tamaki K, Mochizuki H, Tamai S, Hiraide H. Correlation of KIT and EGFR overexpression with invasive ductal carcinoma of solid-tubular subtype, nuclear grade 3, and mesenchymal or myoepithelial differentiation in breast cancer. *Cancer Sci.* 96(1):48-53, 2005.
2. Shinto E, Tsuda H, Ueno H, Hashiguchi Y, Hase K, Tamai S, Mochizuki H, Inazawa J, Matsubara O. Prognostic significance of laminin-5 gamma 2 chain expression in the invasive fronts of pT3 colorectal carcinomas disclosed by immunohistochemical survey of site-specific multipoint tissue microarray. *Lab. Invest.*, 85(2): 257-266, 2005.
3. Tanimoto T, Tsuda T, Imazeki N, Ohno Y, Imoto I, Inazawa J, Matsubara O. Nuclear expression of c-IAP1, an apoptosis inhibiting protein, predicts lymph node metastasis and poor patient prognosis in head and neck squamous cell carcinomas. *Cancer Lett.* 224(1): 141-151, 2005.
4. Morita D, Tsuda H, Ichikura T, Kimura M, Aida S, Inazawa J, Kosuda S, Mochizuki H, Matsubara O. Analysis of sentinel node involvement in gastric cancer. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 5(9):1046-1052, 2007.
5. 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(1): 27-35, 2007.
6. 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 predictor independent of clinical stage and histological type. *Mod. Pathol.*, in press

3. 3 メンブレンを用いたCGHアレイ技術の開発(国立がんセンター研究所 メンブレンアレイ開発グループ 細田文恵)

(1)研究実施内容及び成果

アレイCGH法はゲノム解析技術として非常に優れているが、ガラススライドで作製するアレイが高コストであることから、BAC DNAアレイに適したメンブレンアレイの自作法について検討した。ナイロンメンブレンの選択とスポットティング方法、ハイブリダイゼーションの条件、スキャナーを含めたデータ取得方法を検討した。最初に通常の核酸プロットングに使用されるナイロンメンブレン(8 x 12

cm²)にPCR増幅したBAC DNAを192スポット(マクロアレイ:直径1 mmの吸引スポット, 10 ng DNA/スポット)打った試作品を作製した。メンブレンの複数回再使用を期待して、32P標識したゲノムDNAによるハイブリダイゼーションを試行した。操作性および感度はまず良好であったが、ターゲットDNAとリファレンスDNAを別々にハイブリダイズさせることによる実験上の誤差が大きくなり、ターゲット/リファレンスのシグナル比較値が不安定でCGHには不適當であることがわかった。次にナイロンメンブレンをガラス上に貼り付けたVividマイクロアレイスライド(PALL社)を使用する方法を検討した。メンブレンを傷つけずにDNAをスポットすることが重要で、1本のスプリットピンを装備したアレイヤー(STAMPMAN)にて直径180 μm(約5 ng/スポット)で約3000スポットを打つ条件を確立した。Vividマイクロアレイスライドは廉価でDNAスポットtingが容易であることから、自作アレイの作製に適していると考えられた。ただし、メンブレンをガラス上にのり付けしてあるため、スライドの再使用には不適當であった。試作BACアレイとして直径150 μm(5 ng DNA)/スポット、16行x24列/ブロック、2ブロックのデザインをduplicateでDNAを配列したものを作製した。ターゲットDNAとリファレンスDNAは通常どおり、Cy3, Cy5により蛍光標識した。自動ハイブリダイゼーション装置はメンブレンの厚みをもつVividスライドに適したALOKA社製のHS300を用いて、42°C、48時間のハイブリダイゼーションを行った。洗浄は、1x SSC-0.1% SDS, 43°C 1min x1回, 1x SSC-0.1% SDS, 60°C 15min x1回, 0.1x SSC-0.2% SDS, 60°C 10min x3回, 0.1x SSC, 25°C 10min x2回を行った。スライドのデータ読み取りはGenePix 4100Aスキャナーを用いた。蛍光標識したゲノムDNAによるCGHも従来のガラスアレイと遜色なく行え、多少バックグラウンドが高くなるものの、十分なS/N比と感度を実現できることがわかった。

高精度なゲノム解析技術としてのBACアレイの作製とこれを用いての多数の癌臨床検体の解析を行った。諸臓器癌におけるゲノム構造異常の全体像を解析し、癌の個性をゲノム異常という新しい視点から分類、整理することができた。また治療標的として有望と考えられる、がんの生物学的特性(転移、再発といった悪性度や患者生命予後)と相関する重要な構造異常を明らかにした。

(2)研究成果の今後期待される効果

Vividマイクロアレイスライドを用いたDNAのスポットtingとハイブリダイゼーション法について、安定したスポット形状の実現と確実な自動操作が行えるように技術的な問題をクリアすることができた。また、ガラスアレイに比べて感度が約10倍高いため、スポットするプローブDNA量や、CGHに使用する蛍光標識DNA量の節約が可能であると期待できる。これらは安価にアレイを自作し、安価に結果を得たい場合には大きく評価できるポイントである。一方、問題点は従来のガラスアレイに比べると、S/N比が落ちる点にある。十分な洗浄操作を行ってもバックグラウンドの蛍光によって結果が安定しない事態が観察された。コピー数の多いmRNAを測定する発現解析系においてはほとんど問題にならないと考えられるが、ゲノムのCGHは基本的に2コピーのものが1コピーに減ったり(ヘミ欠失)、あるいは3コピーに増えたり、という違いを検出しなければならない。ガラスアレイのデータに比べてヘミ欠失の検出率が悪く、またduplicateのプローブ間でシグナル比(ターゲット/コントロール)の値のバラツキが大きくなるという傾向があった。ホモ欠失や2倍以上の増幅は問題なく検出できた。

以上のことから、Vividマイクロアレイスライドを用いたアレイCGH解析はコスト面での利点があり、アプリケーションによっては十分使用可能であること、しかしながら精度的にはガラスアレイに劣るため、実際の癌臨床検体の解析にはガラスアレイの方が望ましいと結論づけられた。

関連業績

1. Shibata T, Uryu S, Kokubu A, Hosoda E, Ohki M, Sakiyama T, Matsuno Y, Tsuchiya R, Kanai Y, Kondo T, Imoto I, Inazawa J, Hirohashi S: Genetic classification of lung adenocarcinoma based on array-based comparative genomic hybridization analysis: its association with clinicopathologic features. Clin Cancer Res. 2005, 11, 6177-6185.
2. Peng WX, Shibata T, Katoh H, Kokubu A, Matsuno Y, Asamura H, Tsuchiya R, Kanai Y, Hosoda E, Sakiyama T, Ohki M, Imoto I, Inazawa J, Hirohashi S: Array-based comparative genomic hybridization analysis of high-grade neuroendocrine tumors of the lung. Cancer Sci. 2005, 96, 661-667.

3. Katoh H, Shibata T, Kokubu A, Ojima H, Loukopoulos P, Kanai Y, Kosuge T, Fukayama M, Kondo T, Sakamoto M, Hosoda F, Ohki M, Imoto I, Inazawa J, Hirohashi S: Genetic profile of hepatocellular carcinoma revealed by array-based comparative genomic hybridization: identification of genetic indicators to predict patient outcome. *J Hepatol.* 2005, 43, 863-874.
4. 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.* 2007, 98, 392-400.
5. 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

3. 4 マイクロダイセクション組織による癌多段階病変ゲノム異常解析 (国立癌センター研究所 癌多段階病変解析グループ 金井弥栄)

(1)研究実施内容及び成果

癌ゲノム構造異常解析を実施するに当たり、癌細胞に生じた異常の検出が重要である。このためには、外科切除腫瘍組織においては、マイクロダイセクション法を用いて腫瘍組織、非腫瘍組織を区別して採取した組織細胞から DNA・RNA を抽出して、これを用いて癌細胞特異的な遺伝学的変化を検出する必要がある。従来の組織固定に使用してきたホルマリンでは固定後の組織 DNA は損傷の程度が強く、種々の解析の資料として利用できない場合が多い。一方、メタノール固定では DNA 損傷の程度は弱く、抽出後に種々の遺伝学的解析に利用可能である。このことから、国立がんセンター研究所病理部では病理標本のメタノール固定が常態化しており、これらのサンプルを利用して、マイクロダイセクション法で組織を収穫し、DNA を調整しアレイ CGH 解析をはじめ種々のゲノム解析に用いた。

MCG Cancer Array-800 を用いて肺腺癌の CGH 解析を行いゲノム構造異常のパターンから 3 グループに分類されたが、これらは喫煙歴、性差、*EGFR* 遺伝子変異の有無に相関するグループであった。肺腺癌の発癌過程に複数の経路があることが明らかになり、また *EGFR* 遺伝子変異をもつグループは予後不良であることがわかった(1)。また肺癌の中でも特殊な組織像を示し判別困難な内分泌腫瘍(小細胞癌と大細胞内分泌癌)について Cancer Array-800 を用いて構造異常を調べた。両者は多くの部位で共通の異常を示したが、小細胞癌に特徴的に異常を示すゲノム部位、大細胞内分泌癌に特徴的に異常を示すゲノム部位等を見出した。これらは顕微鏡的鑑別法に置き換え可能なゲノムの知見であり、さらに一般に予後不良とされる大細胞内分泌癌において術後生存率と相関するゲノム部位を抽出した(2)。肝細胞癌においては Cancer Array-800 を用いたゲノム構造異常解析によって、初期段階に起きる異常、悪性度(肝内転移)と相関する異常、肝炎ウイルス(B 型、C 型)感染と相関する異常、予後不良と相関する異常の抽出を行った(3)。膵癌は術後 5 年生存率が 5%以下の難治癌であり、治療法の確立のためにも治療標的となり得る分子を見つけることは大変重要である。Cancer Array-800 を用いたゲノム構造異常の解析とヌードマウス移植腫瘍における発現解析の統合的解析手法によって、膵癌におけるオンコジン候補分子の検索を行い、いくつかの分子がゲノム増幅に伴い発現増加を起こしていることを見出した(4)。胃癌については Cancer Array-800 を用いたゲノム構造異常の解析結果に基づき、従来の分化度に基づく分類法とは異なる視点から胃癌を分類した。進行癌においてもゲノム構造異常が多く蓄積するタイプとそうでないタイプがあり、胃癌の発癌機構には大きく 2 種類あると考えられた(論文投稿準備中)。

関連業績

6. Shibata T, Uryu S, Kokubu A, Hosoda E, Ohki M, Sakiyama T, Matsuno Y, Tsuchiya R, Kanai Y, Kondo T, Imoto I, Inazawa J, Hirohashi S: Genetic classification of lung adenocarcinoma based on array-based comparative genomic hybridization analysis: its association with clinicopathologic features. *Clin Cancer Res.* 2005, 11, 6177-6185.

7. Peng WX, Shibata T, Katoh H, Kokubu A, Matsuno Y, Asamura H, Tsuchiya R, Kanai Y, Hosoda F, Sakiyama T, Ohki M, Imoto I, Inazawa J, Hirohashi S: Array-based comparative genomic hybridization analysis of high-grade neuroendocrine tumors of the lung. *Cancer Sci.* 2005, 96, 661-667.
8. Katoh H, Shibata T, Kokubu A, Ojima H, Loukopoulos P, Kanai Y, Kosuge T, Fukayama M, Kondo T, Sakamoto M, Hosoda F, Ohki M, Imoto I, Inazawa J, Hirohashi S: Genetic profile of hepatocellular carcinoma revealed by array-based comparative genomic hybridization: identification of genetic indicators to predict patient outcome. *J Hepatol.* 2005, 43, 863-874.
9. 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.* 2007, 98, 392-400.

3. 5 cDNA マイクロアレイによる発現解析 (放射線医学総合研究所フロンティア研究センター 発現解析グループ)

(1)研究実施内容及び成果

食道扁平上皮癌細胞株の放射線感受性を決定するためにコロニー形成を調べた。分担研究者の嶋田裕らが樹立した 31 種類の食道扁平上皮癌細胞株の放射線感受性を調べ、その感受性に強い多様性の存在を観察した。特にその中の1細胞株 KYSE190 は感受性が不良であり、ATM 遺伝子のミスセンス変異を5箇所検出し、その変異はタンパク翻訳中断型であった。KYSE190 に放射線照射した場合でも CHK2 のリン酸化は起こらず、この結果はこれら変異 ATM タンパクが機能不全にあり、食道扁平上皮癌の放射線感受性の異常は ATM タンパク機能異常に起因することを明らかにした。

(2)研究成果の今後期待される効果

放射線治療は化学療法とともに食道扁平上皮癌における主たる治療法の一つであり、今回の研究は食道扁平上皮癌の放射線感受性を知る上で重要な知見を提供した。

関連業績

1. Ban S, Michikawa Y, Ishikawa K, Sagara M, Watanabe K, Shimada Y, Inazawa J, Imai T: Radiation sensitivities of 31 human oesophageal squamous cell carcinoma cell lines. *Int J Exp Pathol.* 86:231-40,2005
2. Ban S, Ishikawa K, Kawai S, Koyama-Saegusa K, Ishikawa A, Shimada Y, Inazawa J, Imai T: Potential in a single cancer cell to produce heterogeneous morphology, radiosensitivity and gene expression. *J Radiat Res (Tokyo)* 46:43-50, 2005

3. 6 食道癌のゲノム異常解析 (兵庫医科大学 食道癌解析グループ)

(1)研究実施内容及び成果

食道扁平上皮癌細胞株 KYSE シリーズ 31 種類を樹立してこれを今回のゲノムアレイ研究に供した。また、BAC アレイで発見された遺伝子増幅やホモ欠失をランドマークに同定された癌関連遺伝子のバイオマーカーとしての意義、治療標的分子としての意義の検証に樹立細胞の基になった外科切除食道癌保存サンプル、ならびに詳細な臨床情報を提供した。その結果、新規遺伝子増幅領域の標的癌関連遺伝子として *GASC1*, *ZASCI*, *cIAP1*, *LRP1B*, *CRABP1* 等の候補癌抑制遺伝子を同定することができた。

(2)研究成果の今後期待される効果

見出された食道扁平上皮癌の新しい関連遺伝子は、癌個性診断のバイオマーカーになるばかりか、治療標的分子としても期待できる。

関連業績

1. 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* (in press)
2. 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
3. Tanaka E, Hashimoto Y, Ito T, Okumura T, Kan T, Watanabe G, Imamura M, Inazawa J, Shimada Y: The clinical significance of Aurora-A/STK15/BTAK expression in human esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 11:1827-34, 2005
4. Sonoda I, Imoto I, Inoue J, Shibata T, Shimada Y, Chin K, Imamura M, Amagasa T, Gray JW, Hirohashi S, Inazawa J: Frequent silencing of low density lipoprotein receptor-related protein 1B (LRP1B) expression by genetic and epigenetic mechanisms in esophageal squamous-cell carcinoma. *Cancer Res*. 64:3741-7,2004
5. Imoto I, Yuki Y, Sonoda I, Ito T, Shimada Y, Imamura M, Inazawa J: Identification of ZASC1 encoding a Kruppel-like zinc finger protein as a novel target for 3q26 amplification in esophageal squamous cell carcinomas. *Cancer Res*.63:5691-6,2003
6. Shimada Y, Maeda M, Watanabe G, Yamasaki S, Komoto I, Kagonoi J, Kan T, Hashimoto Y, Imoto I, Inazawa J: Cell culture in esophageal squamous cell carcinoma and the association with molecular markers. *Clin Cancer Res* 9:243-9,2003

3. 7 小児腫瘍のゲノム異常解析(京都府立医科大学、東京医科歯科大学 小児癌解析グループ)

(1)研究実施内容及び成果

小児固形腫瘍の中でも脳腫瘍を除き、神経芽腫(Neuoblastoma, NB)はその発症頻度は最も高い。N-myc 癌遺伝子の増幅は予後予測の最も強いバイオマーカーとして知られている。また、第1番染色体短腕 1p35-36 欠失、第17番染色体長腕 17q22-23 増幅、第11番染色体長腕 11q23 欠失などの高頻度の異常が知られているが、それらの標的遺伝子は未だに明らかにされていない。さらに、癌抑制遺伝子として知られる p53 の変異頻度は極めて低い。NB はその進行度により I、II、III、IVS、IV に病気分類され、ステージ I、II、IVS は治療を施さずとも腫瘍細胞そのものが分化・細胞死を遂げ自然退縮することが知られている。一方、ステージ III、IV の進行性の NB は治療抵抗性であり難治性である。したがって、NB の病態解明は有効な治療法の開発にとっても、また、神経細胞の分化の解明にとっても極めて重要である。この事から、高密度、高精度のゲノムアレイを用いて NB のゲノム・エピゲノム解析を実施し、NB の病態形成に関与する新規の NB 関連遺伝子の同定を行った。その結果、17q22-23 増幅の標的癌関連遺伝子 PPM1D を同定した。また、BAC アレイで展開する DNA メチル化の網羅的探索法である BAC array-based MCA (BAMCA) 法を用いて、進行型 NB 特異的エピゲノム異常領域を探索し、進行型 NB に高頻度で DNA メチル化により遺伝子機能を消失する遺伝子 *NR112* ならびに *PTGER2*, *PTGDR* を同定した。

(2)研究成果の今後期待される効果

神経芽腫の高頻度 17 番染色体遺伝子増幅の標的分子である脱リン酸化酵素 PPM1D の基質の一つとして p38 MAP キナーゼがわかっており、p53 を介した細胞死が阻害されることで NB 細胞の増殖が促進されるものと考えられる。現在、米国においてその阻害剤開発が進められており、抗癌剤開発の標的分子としても注目されている。また、進行癌で高頻度に DNA メチル化/機能消失

を起こす *NR1I2*ならびに *PTEFR2*, *PTGDR*の発見は NB における抗癌剤としての脱メチル化剤の応用の可能性を示唆するものである。

関連業績

1. 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* (in press)
2. Misawa A, Inoue J, Sugino Y, Hosoi H, Sugimoto T, Hosoda F, Ohki M, Imoto I, Inazawa J: Methylation-associated silencing of the nuclear receptor 1I2 gene in advanced-type neuroblastomas, identified by bacterial artificial chromosome array-based methylated CpG island amplification. *Cancer Res.* 65:10233-42, 2005
3. Kuroda H, Moritake H, Sawada K, Kuwahara Y, Imoto I, Inazawa J, Sugimoto T: Establishment of a cell line from a malignant rhabdoid tumor of the liver lacking the function of two tumor suppressor genes, hSNF5/INI1 and p16. *Cancer Genet Cytogenet* 158:172-9, 2005
4. Misawa A, Hosoi H, Imoto I, Iehara T, Sugimoto T, Inazawa J: Translocation (1;22)(p36;q11.2) with concurrent del(22)(q11.2) resulted in homozygous deletion of *SNF5/INI1* in a newly established cell line derived from extrarenal rhabdoid tumor. *J Hum Genet* 49:586-9,2004

3. 8 胃癌のゲノム異常解析(京都府立医科大学 胃癌解析グループ)

(1)研究実施内容及び成果

日本人での発生頻度の高い胃癌である。胃癌細胞株のアレイ CGH 解析で見出したホモ欠失をランドマークに胃癌抑制遺伝子の同定を進めている。9p24.2 ホモ欠失の標的遺伝子が *VLDLR*であることを明らかにした。*VLDLR* プロモーターはメチル化により高頻度に不活化されていた。臨床検体においても高頻度にメチル化を検出し、また *VLDLR* type Iを胃癌細胞株に強制発現すると増殖抑制効果を示したことから、本遺伝子は胃癌抑制遺伝子候補と考えられた。

(2)研究成果の今後期待される効果

DNA メチル化により高頻度に不活化される胃癌の新しい癌抑制遺伝子として見つかった *VLDLR* は、血中に逸脱した胃癌細胞の DNA メチル化を生体指標とした胃癌存在診断法としての利用が期待される。

関連業績

1. 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
2. Fujita Y, Sakakura C, Shimomura K, Nakanishi M, Yasuoka R, Aragane H, Hagiwara A, Abe T, Inazawa J, Yamagishi H: Chromosome arm 20q gains and other genomic alterations in esophageal squamous cell carcinoma, as analyzed by comparative genomic hybridization and fluorescence in situ hybridization. *Hepatogastroenterology* 50:1857-63,2003

3. 9 婦人科腫瘍のゲノム異常解析(佐々木研究所附属杏雲堂病院 婦人科腫瘍解析グループ)

(1)研究実施内容及び成果

婦人科腫瘍の卵巣明細胞腺癌においても高頻度に 17q21-24 増幅を検出し、その標的の一つが *PPM1D*, *APPBP2*である事を明らかにした。この 17q21-24 増幅を検出する卵巣明細胞癌では、無病再発期間ならびに生存期間において有意差を持って予後不良であることが確認された。また、6q23.2 に新たなホモ欠失の標的遺伝子として Connective tissue growth factor (CTGF)を明らかにした。分担研究者の坂本優博士は 1990 年～1992 年にかけて米国留学中に J Gray 博士, D Pinkel

博士, O-P Kallioniemi 博士とともに CGH 法の開発研究に参画した実績を有す。この事から卵巣癌の CGH 解析と病態に関して分担研究者として助言を行い、研究の成果達成を促進した。

(2)研究成果の今後期待される効果

卵巣明細胞腺癌のゲノム増幅標的遺伝子 *PPM1D*、*APPBP2*、さらに、新規6q23.2ホモ欠失の標的遺伝子 *Connective Tissue Growth Factor* (*CTFG*)は卵巣明細胞腺癌のバイオマーカーならびに治療標的遺伝子として期待される。

関連業績

1. Kikuchi R, Tsuda H, Kanai Y, Kasamatsu T, Sengoku K, Hirohashi S, Inazawa J, Imoto I. *Connective Tissue Growth Factor* is a putative conditional tumor-suppressor gene frequently inactivated by promoter hypermethylation in ovarian cancer. *Cancer Res* 67:70795-7105,2007.
2. Hirasawa A, Aoki D, Inoue J, Imoto I, Susumu N, Sugano K, Nozawa S, Inazawa J: Unfavorable prognostic factors associated with high frequency of microsatellite instability and comparative genomic hybridization analysis in endometrial cancer. *Clin Cancer Res*.15:5675-82,2003

3. 10 X染色体異常症のアレイ解析(神戸大学大学院医学研究科 XLMR解析グループ)

(1)研究実施内容及び成果

X染色体連鎖精神発達遅滞(X-linked Mental Retardation, XLMR)の微細ゲノムコピー数異常検出を可能とするBACアレイ開発に参画し、偽常染色体領域を除く高精度X染色体タイリングアレイ(MCG X-tiling array)を開発した。

(2)研究成果の今後期待される効果

未知XLMRの原因遺伝子探索のランドマークとなる微細ゲノムコピー数異常の発見が可能となり、XLMR原因遺伝子の同定が加速される。

3. 11 てんかんの微細染色体異常解析(理化学研究所脳科学総合研究センター てんかんゲノム解析グループ)

(1)研究実施内容及び成果

最も頻度の高いてんかんのひとつである若年性ミオクロニーてんかんの患者を有する多くの家系の遺伝学的解析により第6染色体の一部領域に原因遺伝子存在部位を絞り込み、この領域より患者で特異的な変異がみられ、イオンチャネルではない新規な蛋白 myoclonin をコードする遺伝子 *EFHC1* を発見した。myoclonin の強制発現は神経細胞死を誘導し、また R 型カルシウムチャネルに結合し機能を促進した。これらの効果は疾患変異特異的に低下した。

(2)研究成果の今後期待される効果

てんかんは 100 人に1人の発症頻度で在り、決して少ない病気ではない。その中で最も頻度の高い若年性ミオクロニーてんかんの原因遺伝子 *EFHC1* が明らかになり、本遺伝子がコードするタンパク myoclonin を標的とした新しいてんかん治療薬剤開発の道が開けた。

関連業績

1. Suzuki T, Delgado-Escueta AV, Aguan K, Alonso ME, Shi J, Hara Y, Nishida M, Numata T, Medina MT, Takeuchi T, Morita R, Bai D, Ganesh S, Sugimoto Y, Inazawa J, Bailey JN, Ochoa A, Jara-Prado A, Rasmussen A, Ramos-Peek J, Cordova S, Rubio-Donnadieu F, Inoue Y, Osawa M, Kaneko S, Oguni H, Mori Y, Yamakawa K: Mutations in *EFHC1* cause juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet* 36:842-9,2004

- Suzuki T, Delgado-Escueta AV, Alonso ME, Morita R, Okamura N, Sugimoto Y, Bai D, Medina MT, Bailey JN, Rasmussen A, Ramos Peek J, Cordova S, Rubio-Donnadieu F, Ochoa A, Jara-Prado A, Inazawa J, Yamakawa K: Mutation analyses of genes on 6p12-p11 in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Neurosci Lett.* 405:126-31, 2006

3. 12 肝胆膵腫瘍のゲノム異常解析(東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 肝胆膵腫瘍解析グループ)

(1)研究実施内容及び成果

胆管癌は消化器癌の中でも化学療法の効果が不良であり、早期発見のためのバイオマーカーや治療標的分子の同定が期待されている。胆管癌のゲノム解析を実施して第5番染色体短腕 5p増幅を高頻度に検出し、その標的が *SKP2* である事を明らかにした。また、肝細胞癌のゲノム・エピゲノム解析を実施して *CyclinB* 遺伝子の発現亢進と、発現亢進した肝細胞癌でのゲノム不安定性を明らかにした。これにより、cyclinB 阻害剤の肝細胞癌治療への応用の可能性を示した。

(2)研究成果の今後期待される効果

肝臓および胆管癌で同定された増幅の標的遺伝子は、肝臓悪性度を知るためのバイオマーカーとして、さらに治療標的分子としての新規抗癌剤開発のシーズとしての期待がかかる。

関連業績

- Yasui K, Okamoto H, Arii S, Inazawa J: Association of over-expressed TFDP1 with progression of hepatocellular carcinomas. *J Hum Genet.* 48:609-13,2003
- Sanada T, Yokoi S, Arii S, Yasui K, Imoto I, Inazawa J: Skp2 overexpression is a p27Kip1-independent poor prognosticator in patients with biliary tract cancers. *Cancer Sci.* 95:969-76, 2004
- Okamoto H, Yasui K, Zhao C, Arii S, Inazawa J: PTK2 and EIF3S3 genes may be amplification targets at 8q23-q24 and are associated with large hepatocellular carcinomas. *Hepatology* 38:1242-9,2003

3. 13 口腔頸部領域腫瘍のゲノム異常解析(東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 口腔頸部癌解析グループ)

(1) 研究実施内容及び成果

口腔扁平上皮癌ならびに関連扁平上皮癌のアレイ CGH 解析を実施して癌特異的ゲノムコピー数異常を検出し新規増幅ならびにホモ欠失領域の標的遺伝子の複数を見出した。

(2)研究成果の今後期待される効果

見出された新規の癌関連遺伝子は口腔癌の悪性度を知るバイオマーカーならびに治療標的分子として抗癌化合物探索のシーズとして期待できる。

関連業績

- Suzuki E, Imoto I, Pimkhaokham P, Nakagawa T, Kamata N, Kozaki Ken-ichi, Amagasa T, Inazawa J. PRTFDC1, a possible tumor suppressor gene, is frequently silenced in oral squamous-cell carcinomas by aberrant promoter hypermethylation. *Oncogene* (in press)
- 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
- 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

4. Sonoda I, Imoto I, Inoue J, Shibata T, Shimada Y, Chin K, Imamura M, Amagasa T, Gray JW, Hirohashi S, Inazawa J: Frequent silencing of low density lipoprotein receptor-related protein 1B (LRP1B) expression by genetic and epigenetic mechanisms in esophageal squamous-cell carcinoma. Cancer Res. 64:3741-7,2004

3. 14 ゲノムアレイスキャナおよび解析ソフトウェアの開発(日立ソフトウェアエンジニアリング(株) ライフサイエンス推進本部 バイオインフォマティクス開発部 アレイスキャナ解析ソフト開発グループ)

(1)研究実施内容及び成果

ゲノムマイクロアレイ解析支援システムとして、今回研究で開発された in-house BAC アレイの解析を支援するソフトウェアである(1) MCG Array Data Manager、ならびに(2) MCG Array Map Viewer を開発した。

(2)研究成果の今後期待される効果

BAC アレイの高密度化に対応した解析ソフトの基盤デザインが構築されるとともに、癌のアレイ CGH データベースの構築のための大量データの効率的格納を可能にする。

4 研究参加者

① 高精度ゲノムアレイの開発と疾患遺伝子の探索研究グループ

氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
稲澤譲治	東京医科歯科大学	教授	研究代表者	平成14年11月～平成20年3月
井本逸勢	東京医科歯科大学	准教授	高精度ゲノムアレイの開発	平成14年11月～平成20年3月
小谷秀示	東京医科歯科大学	特任助教	高精度ゲノムアレイの開発	平成16年1月～平成17年3月
小崎健一	東京医科歯科大学	特任准教授	高精度ゲノムアレイの開発	平成17年4月～平成20年3月
安井幸一郎	東京医科歯科大学	助教	高精度ゲノムアレイの開発	平成14年11月～平成15年3月
小原深美子	東京医科歯科大学	助教	疾患遺伝子の探索	平成14年11月～平成15年4月
横井左奈	日本学術振興会	助教	疾患遺伝子の探索	平成15年10月～平成20年3月
平沢 晃	東京医科歯科大学	大学院生	疾患遺伝子の探索	平成15年4月～平成16年3月
園田 格	東京医科歯科大学	大学院生	疾患遺伝子の探索	平成15年4月～平成16年3月
高田 久	東京医科歯科大学	大学院生	疾患遺伝子の探索	平成15年4月～平成17年3月
高田 久	東京医科歯科大学	CREST 研究員	疾患遺伝子の探索	平成17年4月～平成18年3月
高田 久	京都府立医科大学	研究員	疾患遺伝子の探索	平成18年4月～平成20年3月
三枝邦康	東京医科歯科大学	大学院生	疾患遺伝子の探索	平成15年4月～平成18年6月
中村浩一郎	東京医科歯科大学	大学院生	疾患遺伝子の探索	平成15年4月～平成19年3月
水口真希	東京医科歯科大学	大学院生	疾患遺伝子の探索	平成15年4月～平成17年3月
趙 晨	東京医科歯科大学	大学院生	疾患遺伝子の探索	平成15年4月～平成18年3月
趙 晨	東京医科歯科大学	研究員	疾患遺伝子の探索	平成18年4月～平成20年3月
于 衛	東京医科歯科大学	大学院生	疾患遺伝子の探索	平成15年4月～平成18年3月
会津善紀	東京医科歯科大学	受託研究生	疾患遺伝子の探索	平成15年5月～平成17年3月
柚木泰広	東京医科歯科大学	大学院生	疾患遺伝子の探索	平成15年9月～平成16年3月
田波秀朗	東京医科歯科大学	大学院生	疾患遺伝子の探索	平成15年9月～平成17年3月

和泉宏幸	東京医科歯科大学	大学院生	疾患遺伝子の探索	平成 15 年 9 月～ 平成 17 年 3 月
真田貴弘	東京医科歯科大学	大学院生	疾患遺伝子の探索	平成 15 年 9 月～ 平成 16 年 3 月
林 深	東京医科歯科大学	大学院生	疾患遺伝子の探索	平成 15 年 9 月～ 平成 19 年 3 月
林 深	東京医科歯科大学	特任助教	疾患遺伝子の探索	平成 19 年 4 月～ 平成 20 年 3 月
鈴木文香	東京医科歯科大学	大学院生	疾患遺伝子の探索	平成 15 年 9 月～ 平成 18 年 3 月
坂本宙子	東京医科歯科大学	大学院生	疾患遺伝子の探索	平成 16 年 4 月～ 平成 20 年 3 月
鈴木江美奈	東京医科歯科大学	大学院生	疾患遺伝子の探索	平成 16 年 4 月～ 平成 19 年 3 月
中川貴之	東京医科歯科大学	大学院生	疾患遺伝子の探索	平成 16 年 4 月～ 平成 18 年 3 月
堀田晶子	東京医科歯科大学	大学院生	疾患遺伝子の探索	平成 16 年 4 月～ 平成 19 年 3 月
堀田晶子	東京医科歯科大学	CREST 研究補助員	実験技術補助	平成 16 年 7 月～ 平成 16 年 8 月
石原孝也	東京医科歯科大学	大学院生	疾患遺伝子の探索	平成 16 年 4 月～ 平成 20 年 3 月
石原孝也	東京医科歯科大学	CREST 研究補助員	実験技術補助	平成 16 年 7 月～ 平成 16 年 8 月
杉野由里子	東京医科歯科大学	大学院生	疾患遺伝子の探索	平成 16 年 4 月～ 平成 19 年 3 月
篠田康夫	東京医科歯科大学	大学院生	疾患遺伝子の探索	平成 16 年 7 月～ 平成 19 年 3 月
菊池良子	東京医科歯科大学	大学院生	疾患遺伝子の探索	平成 16 年 7 月～ 平成 20 年 3 月
田中浩司	東京医科歯科大学	大学院生	疾患遺伝子の探索	平成 16 年 9 月～ 平成 18 年 9 月
中村恵理奈	東京医科歯科大学	大学院生	疾患遺伝子の探索	平成 17 年 4 月～ 平成 20 年 3 月
井上奈都子	東京医科歯科大学	専攻生	疾患遺伝子の探索	平成 17 年 4 月～ 平成 18 年 3 月
井上奈都子	東京医科歯科大学	研究補助員	実験技術補助	平成 18 年 4 月～ 平成 19 年 3 月
河崎 勉	東京医科歯科大学	大学院生	疾患遺伝子の探索	平成 17 年 6 月～ 平成 19 年 3 月
本田尚三	東京医科歯科大学	大学院生	疾患遺伝子の探索	平成 17 年 4 月～ 平成 20 年 3 月
中村紋子	東京医科歯科大学	大学院生	疾患遺伝子の探索	平成 18 年 4 月～ 平成 20 年 3 月
Begum Asma	東京医科歯科大学	大学院生	疾患遺伝子の探索	平成 18 年 4 月～ 平成 20 年 3 月
白 樺	東京医科歯科大学	大学院生	疾患遺伝子の探索	平成 18 年 10 月～ 平成 20 年 3 月

小松周平	東京医科歯科大学	大学院生	疾患遺伝子の探索	平成19年4月～ 平成20年3月
花畑泰子	東京医科歯科大学	大学院生	疾患遺伝子の探索	平成19年4月～ 平成20年3月
村松智輝	東京医科歯科大学	大学院生	疾患遺伝子の探索	平成19年4月～ 平成20年3月
古田繭子	東京医科歯科大学	大学院生	疾患遺伝子の探索	平成19年4月～ 平成20年3月
鶴田智彦	東京医科歯科大学	大学院生	疾患遺伝子の探索	平成19年4月～ 平成20年3月
春木茂男	東京医科歯科大学	大学院生	疾患遺伝子の探索	平成19年10月 ～平成20年3月
井上 純	東京医科歯科大学	CREST 研究員	疾患遺伝子の探索	平成15年7月～ 平成20年3月
降旗あき子	東京医科歯科大学	CREST 研究員	疾患遺伝子の探索	平成15年4月～ 平成16年6月
渡辺 愛	東京医科歯科大学	CREST 技術員	実験技術補助	平成15年1月～ 平成17年6月
高橋綾子	東京医科歯科大学	CREST 研究補助員	実験技術補助	平成15年5月～ 平成19年3月
高橋綾子	東京医科歯科大学	技術補佐員	実験技術補助	平成19年4月～ 平成20年3月
森 留美	東京医科歯科大学	CREST 研究補助員	実験技術補助	平成17年6月～ 平成18年9月
森 留美	東京医科歯科大学	技術補佐員	実験技術補助	平成18年10月 ～平成20年3月
柳井誕子	東京医科歯科大学	事務員	事務	平成15年4月～ 平成19年3月
中井真純	東京医科歯科大学	事務員	事務	平成15年8月～ 平成18年6月
金子真希	東京医科歯科大学	事務員	事務	平成18年11月 ～平成20年3月
高橋奈々央	東京医科歯科大学	事務員	事務	平成18年6月～ 平成20年3月
篠崎優子	東京医科歯科大学	事務員	事務	平成19年7月～ 平成20年3月
漆原優子	東京医科歯科大学	CREST 研究補助員	事務	平成15年1月～ 平成15年11月
福川順子	東京医科歯科大学	CREST 研究補助員	事務	平成15年11月 ～平成20年3月

② 組織アレイ開発グループ (癌関連遺伝子同定の研究)

氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
津田 均	防衛医科大学校	准教授	組織アレイの構築	平成14年11月～ 平成20年3月
小野里薫	防衛医科大学校	CREST 研究補助員	実験技術補助	平成18年6月～ 平成19年11月

③ メンブレンアレイ開発グループ (ゲノムアレイ開発の研究)

氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
細田文恵	国立癌センター研究所	主任研究員	メンブレン CGH アレイ技術の開発	平成 14 年 11 月～平成 20 年 3 月

④ 癌多段階病変解析グループ (癌関連遺伝子同定の研究)

氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
金井弥栄	国立癌センター研究所	部長	マイクロダイセクション組織と臨床病理情報の収集	平成 14 年 11 月～平成 20 年 3 月

⑤ 発現解析グループ (放射線治療抵抗性癌の分子病態の研究)

氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
今井高志	(財)放医研・フロンティア研究センター	プロジェクトリーダー	CDNA マイクロアレイによる発現解析	平成 14 年 11 月～平成 20 年 3 月

⑥ 造血器腫瘍解析グループ H16 年度 CREST 採択のため H16/9 末で離脱

氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
小川誠司	東京大学大学院・造血再生医療	准教授	造血器腫瘍のマイクロアレイ解析	平成 14 年 11 月～平成 16 年 9 月

⑦ 食道癌解析グループ (食道癌関連遺伝子同定の研究)

氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
嶋田 裕	兵庫医科大学	准教授	食道癌のサンプル収集とゲノム異常解析	平成 14 年 11 月～平成 20 年 3 月

⑧ 小児癌解析グループ (小児癌関連遺伝子同定の研究)

氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
杉本 徹	京都府立医科大学	教授	cDNA マイクロアレイによる発現解析	平成 14 年 11 月～平成 20 年 3 月
水谷修紀	東京医科歯科大学	教授		平成 16 年 4 月～平成 20 年 3 月

⑨ 胃癌解析グループ (胃癌関連遺伝子同定の研究)

氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
山岸久一	京都府立医科大学	学長	胃癌のサンプル収集とゲノム異常解析	平成 14 年 11 月～平成 20 年 3 月
阪倉長平		講師		平成 15 年 4 月～平成 20 年 3 月
市川大輔		助教		平成 17 年 4 月～平成 20 年 3 月

⑩ 婦人科腫瘍解析グループ (婦人科癌関連遺伝子同定の研究)

氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
坂本 優	佐々木研究所附属杏雲堂病院	部長	婦人科腫瘍のサンプル収集とゲノム異常解析	平成 14 年 11 月～平成 20 年 3 月

⑪ XLMR 解析グループ (X連鎖精神発達遅滞関連遺伝子同定の研究)

氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
松尾雅文	神戸大学大学院	副部長	X染色体異常症のアレイ解析	平成14年11月～平成20年3月

⑫ てんかんゲノム解析グループ (てんかん関連遺伝子同定の研究)

氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
山川和弘	理化学研究所脳科学総合研究所	チームリーダー	てんかんの微細染色体異常解析	平成14年11月～平成20年3月

⑬ 肝胆膵腫瘍解析グループ (肝胆膵癌関連遺伝子同定の研究)

氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
有井滋樹	東京医科歯科大学	教授	肝胆膵腫瘍のゲノム解析	平成14年11月～平成20年3月

⑭ 口腔頸部癌解析グループ (口腔癌関連遺伝子同定の研究)

氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
天笠光雄	東京医科歯科大学	教授	口腔頸部領域腫瘍のゲノム異常解析	平成14年11月～平成20年3月
小村 健	東京医科歯科大学	教授		

⑮ アレイスキャナ解析ソフト開発グループ (ゲノムアレイ解析ソフトウェアの研究)

氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
岡山利次	日立ソフトウェアエンジニアリング(株)ライフサイエンス推進本部バイオインフォマテイクス開発部	グループリーダー主任	ゲノムアレイスキャナおよび解析ソフトウェアの開発	平成14年11月～平成17年3月
正木克典		技師部長		平成16年4月～平成20年3月

5 招聘した研究者等

氏名(所属、役職)	招聘の目的	滞在先	滞在期間
Draga Toncheva (Sofia Univ.)	共同研究打ち合わせ、セミナー講演	東京	6日間

6 成果発表等

(1)原著論文発表 (国内誌 0件、国際誌 95件)

1. Zhao C, Inoue J, Imoto I, Otsuki T, Iidab 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* (in press)
2. Suzuki E, Imoto I, Pimkhaokham P, Nakagawa T, Kamata N, Kozaki Ken-ichi, Amagasa T, Inazawa J. PRTFDC1, a possible tumor suppressor gene, is frequently silenced in oral squamous-cell carcinomas by aberrant promoter hypermethylation. *Oncogene* (in press)
3. Okamoto N, Kubota T, Nakamura Y, Murakami R, Nishikubo T, Tanaka I, Takahashi Y, Hayashi S, Imoto I, Inazawa J, Hosokai N, Kohsaka S, Uchino S. 22q13 microduplication

- in two patients with common clinical manifestations: A recognizable syndrome? *Am J Med Genet A.* 2007 Nov 1; [Epub ahead of print]
4. Arai A, Yan W, Wakabayashi S, Hayashi S, Inazawa J, Miura O. Successful Imatinib Treatment of Cardiac Involvement of FIP1L1-PDGFR α -Positive Chronic Eosinophilic Leukemia Followed by Severe Hepatotoxicity. *Int J Hematol.* 86:233-7,2007.
 5. 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
 6. Udaka T, Imoto I, Aizu Y, Torii C, Izumi K, Kosaki R, Takahashi T, Hayashi S, Inazawa J, Kosaki K. Multiplex PCR/Liquid Chromatography Assay for Screening of Subtelomeric Rearrangements. *Genet Test.* 11:241-8, 2007
 7. 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 Sep 14.
 8. Mitsui F, Dobashi Y, Imoto I, Inazawa J, Kono K, Fujii H, Ooi A. Non-incident coamplification of Myc and ERBB2, and Myc and EGFR, in gastric adenocarcinomas. *Modern Pathology* 20,622-631,2007
 9. 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. *Clinical Gastroenterology And Hepatology.* 5;1046-1052, 2007
 10. Amino T, Ishikawa K, Toru S, Ishiguro T, Sato N, Tsunemi T, Murata M, Kobayashi K, Inazawa J, Toda T, Mizusawa H. Redefining the disease locus of 16q22.1-linked autosomal dominant cerebellar ataxia. *J Hum Genet.* 52:643-9,2007
 11. 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
 12. 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
 13. 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.* 2007, 98, 392-400.
 14. 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
 15. Chiyonobu T, Hayashi S, Kobayashi K, Morimoto M, Miyanomae Y, Nishimura A, Nishimoto A, Ito C, Imoto I, Sugimoto T, Jia Z, Inazawa J, Toda T. Partial tandem duplication of GRIA3 in a male with mental retardation. *Am J Med Genet A.* 143:1448-5,2007
 16. Kikuchi R, Tsuda H, Kanai Y, Kasamatsu T, Sengoku K, Hirohashi S, Inazawa J, Imoto I. Connective Tissue Growth Factor is a putative conditional tumor-suppressor gene frequently inactivated by promoter hypermethylation in ovarian cancer. *Cancer Res.* 67:7095-105,2007
 17. 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* 26:7401-7413,2007
 18. 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

19. 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
20. 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
21. Hayashi S, Ono M, Makita Y, Imoto I, Mizutani S, Inazawa J. Fortuitous Detection of a Submicroscopic Deletion at 1q25 in a Girl With Cornelia-de Lange Syndrome Carrying t(5;13)(p13.1;q12.1) by Array-based Comparative Genomic Hybridization. *Am J Med Genet.*143:1191-7,2007
22. Hayashi S, Honda S, Minaguchi M, Makita Y, Okamoto N, Kosaki R, Okuyama T, Imoto I, Mizutani S, Inazawa J. Construction of a High-density and High-resolution Human Chromosome X Array for Comparative Genomic Hybridization Analysis. *J Hum Genet* 52:397-405,2007
23. Tokutomi T, Hayashi S, Imai K, Chida A, Ishiwata T, Asano Y, Inazawa J, Nonoyama S. Dup(8p)/del(8q)Recombinant Chromosome in a Girl with Hepatic Focal Nodular Hyperplasia. *Am J Med Gene.*143:1334-7,2007
24. Honda S, Hayashi S, Kato M, Niida Y, Hayasaka K, Okuyama T, Imoto I, Mizutani S, Inazawa J. Clinical and molecular cytogenetic characterization of two patients with non-mutational aberrations of the FMR2 gene. *Am J Med Genet* 143: 687-93,2007
25. 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 Result in G2/M Arrest. *Oncogene* 26: 1110-21, 2007
26. 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
27. 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
28. 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
29. Suzuki T, Delgado-Escueta AV, Alonso ME, Morita R, Okamura N, Sugimoto Y, Bai D, Medina MT, Bailey JN, Rasmussen A, Ramos Peek J, Cordova S, Rubio-Donnadieu F, Ochoa A, Jara-Prado A, Inazawa J, Yamakawa K: Mutation analyses of genes on 6p12-p11 in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Neurosci Lett.* 405:126-31, 2006
30. 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
31. 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
32. Kumada K, Yao R, Kawaguchi T, Karasawa M, Hoshikawa Y, Ichikawa K, Sugitani Y, Imoto I, Inazawa J, Sugawara M, Yanagida M, Noda T: The selective continued linkage of centromeres from mitosis to interphase in the absence of mammalian separase. *J Cell Biol.* 172:835-46, 2006
33. Nishioka K, Hayashi S, Farrer MJ, Singleton AB, Yoshino H, Imai H, Kitami T, Sato K, Kuroda R, Tomiyama H, Mizoguchi K, Murata M, Toda T, Imoto I, Inazawa J, Mizuno Y, Hattori N: Clinical heterogeneity of alpha-synuclein gene duplication in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 59:298-309, 2006
34. Nakada S, Katsuki Y, Imoto I, Yokoyama T, Nagasawa M, Inazawa J, Mizutani S: Early G2/M checkpoint failure as a molecular mechanism underlying etoposide-induced chromosomal aberrations. *J Clin Invest.* 116:80-9, 2006
35. Takada H, Imoto I, Tsuda H, Nakanishi Y, Ichikura T, Mochizuki H, Mitsufuji S, Hosoda F, Hirohashi S, Ohki M, Inazawa J: ADAM23, a possible tumor suppressor gene, is frequently

- silenced in gastric cancers by homozygous deletion or aberrant promoter hypermethylation. *Oncogene* 24:8051-60, 2005
36. Misawa A, Inoue J, Sugino Y, Hosoi H, Sugimoto T, Hosoda F, Ohki M, Imoto I, Inazawa J: Methylation-associated silencing of the nuclear receptor 1I2 gene in advanced-type neuroblastomas, identified by bacterial artificial chromosome array-based methylated CpG island amplification. *Cancer Res.* 65:10233-42, 2005
 37. Saigusa K, Hashimoto N, Tsuda H, Yokoi S, Maruno M, Yoshimine T, Aoyagi M, Ohno K, Imoto I, Inazawa J: Overexpressed Skp2 within 5p amplification detected by array-based comparative genomic hybridization is associated with poor prognosis of glioblastomas. *Cancer Sci.* 96:676-83,2005
 38. Hayashi S, Kurosawa K, Imoto I, Mizutani S, Inazawa J: Detection of cryptic chromosome aberrations in a patient with a balanced t(1;9)(p34.2;p24) by array-based comparative genomic hybridization. *Am J Med Genet A.* 139:32-6, 2005
 39. Tanami H, Tsuda H, Okabe S, Iwai T, Sugihara K, Imoto I, Inazawa J: Involvement of cyclin D3 in liver metastasis of colorectal cancer, revealed by genome-wide copy-number analysis. *Lab Invest.* 85:1118-29,2005
 40. Tanaka E, Hashimoto Y, Ito T, Okumura T, Kan T, Watanabe G, Imamura M, Inazawa J, Shimada Y: The clinical significance of Aurora-A/STK15/BTAK expression in human esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 11:1827-34, 2005
 41. Izumi H, Inoue J, Yokoi S, Hosoda H, Shibata T, Sunamori M, Hirohashi S, Inazawa J, Imoto I. Frequent silencing of *DBC1* is by genetic or epigenetic mechanisms in non-small cell lung cancers. *Hum Molec Genet* 14:997-1007, 2005
 42. Takada H, Imoto I, Tsuda H, Sonoda I, Ichikura T, Mochizuki H, Okanoue T, Inazawa J. Screening of DNA copy-number aberrations in gastric cancer cell lines by array-based comparative genomic hybridization. *Cancer Sci* 96:100-10, 2005
 43. Peng WX, Shibata T, Katoh H, Kokubu A, Matsuno Y, Asamura H, Tsuchiya R, Kanai Y, Hosoda F, Sakiyama T, Ohki M, Imoto I, Inazawa J, Hirohashi S. Array-based comparative genomic hybridization analysis of high-grade neuroendocrine tumors of the lung. *Cancer Sci.*96:661-7,2005
 44. Katoh H, Shibata T, Kokubo A, Ojima H, Loukopoulos P, Kanai Y, Kosuge T, Fukayama M, Kondo T, Sakamoto M, Hosoda F, Ohki M, Imoto I, Inazawa J, Hirohashi S. Genetic profile of hepatocellular carcinoma revealed by array-based comparative genomic hybridization: Identification of genetic indicators to predict patient outcome. *J Hepatol.* 43:863-74, 2005
 45. Shibata T, Uryu S, Kokubu A, Hosoda F, Ohki M, Sakiyama T, Matsuno Y, Tsuchiya R, Kanai Y, Kondo T, Imoto I, Inazawa J, Hirohashi S: Genetic classification of lung adenocarcinoma based on array-based comparative genomic hybridization analysis: its association with clinicopathologic features. *Clin Cancer Res.* 11:6177-85,2005
 46. Ban S, Michikawa Y, Ishikawa K, Sagara M, Watanabe K, Shimada Y, Inazawa J, Imai T: Radiation sensitivities of 31 human oesophageal squamous cell carcinoma cell lines. *Int J Exp Pathol.* 86:231-40,2005
 47. Matsumoto T, Okamoto R, Yajima T, Mori T, Okamoto S, Ikeda Y, Mukai M, Yamazaki M, Oshima S, Tsuchiya K, Nakamura T, Kanai T, Okano H, Inazawa J, Hibi T, Watanabe M: Increase of bone marrow-derived secretory lineage epithelial cells during regeneration in the human intestine. *Gastroenterology* 128:1851-67,2005
 48. Tanimoto T, Tsuda H, Imazeki N, Ohno Y, Imoto I, Inazawa J, Matsubara O: Nuclear expression of cIAP-1, an apoptosis inhibiting protein, predicts lymph node metastasis and poor patient prognosis in head and neck squamous cell carcinomas. *Cancer Lett* 224:141-51, 2005
 49. Ban S, Ishikawa K, Kawai S, Koyama-Saegusa K, Ishikawa A, Shimada Y, Inazawa J, Imai T: Potential in a single cancer cell to produce heterogeneous morphology, radiosensitivity and gene expression. *J Radiat Res (Tokyo)* 46:43-50, 2005
 50. Kuroda H, Moritake H, Sawada K, Kuwahara Y, Imoto I, Inazawa J, Sugimoto T: Establishment of a cell line from a malignant rhabdoid tumor of the liver lacking the function of two tumor suppressor genes, hSNF5/INI1 and p16. *Cancer Genet Cytogenet* 158:172-9, 2005
 51. Susumu N, Aoki D, Noda T, Nagashima Y, Hirao T, Tamada Y, Banno K, Suzuki A, Tsuda H, Inazawa J, Nozawa S: Diagnostic clinical application of two-color fluorescence in situ

- hybridization that detects chromosome 1 and 17 alterations to direct touch smear and liquid-based thin-layer cytologic preparations of endometrial cancers. *Int J Gynecol Cancer* 15:70-80,2005
52. Tsuda H, Morita D, Kimura M, Shinto E, Ohtsuka Y, Matsubara O, Inazawa J, Takami K, Mochizuki H, Tamai S, Hiraide H: Correlation of KIT and EGFR overexpression with invasive ductal breast carcinoma of the solid-tubular subtype, nuclear grade 3, and mesenchymal or myoepithelial differentiation. *Cancer Sci* 96:48-53,2005
 53. Shinto E, Tsuda H, Ueno H, Hashiguchi Y, Hase K, Tamai S, Mochizuki H, Inazawa J, Matsubara O: Prognostic implication of laminin-5 gamma 2 chain expression in the invasive front of colorectal cancers, disclosed by area-specific four-point tissue microarrays. *Laboratory Invest* 85:257-66,2005
 54. Sanada T, Yokoi S, Arii S, Yasui K, Imoto I, Inazawa J: Skp2 overexpression is a p27Kip1-independent poor prognosticator in patients with biliary tract cancers. *Cancer Sci*. 95:969-76, 2004
 55. Tanami H, Imoto I, Hirasawa A, Yuki Y, Sonoda I, Inoue J, Yasui K, Misawa-Furihata A, Kawakami Y, Inazawa J: Involvement of overexpressed wild-type BRAF in the growth of malignant melanoma cell lines. *Oncogene* 23:8796-804,2004
 56. Misawa A, Hosoi H, Imoto I, Iehara T, Sugimoto T, Inazawa J: Translocation (1;22)(p36;q11.2) with concurrent del(22)(q11.2) resulted in homozygous deletion of *SNF5/INI1* in a newly established cell line derived from extrarenal rhabdoid tumor. *J Hum Genet* 49:586-9,2004
 57. Inazawa J, Inoue J, Imoto I: Comparative genomic hybridization (CGH) arrays pave the way for identification of novel cancer-related genes. *Cancer Sci*. 95:559-63, 2004
 58. Yokoi S, Yasui K, Mori M, Iizasa T, Fujisawa T, Inazawa J: Amplification and overexpression of SKP2 are associated with metastasis of non-small-cell lung cancers to lymph nodes. *Am J Pathol*. 165:175-80, 2004
 59. Inoue J, Otsuki T, Hirasawa A, Imoto I, Matsuo Y, Shimizu S, Taniwaki M, Inazawa J: Overexpression of PDZK1 within the 1q12-q22 amplicon is likely to be associated with drug-resistance phenotype in multiple myeloma. *Am J Pathol*. 165:71-81,2004
 60. Yuki Y, Imoto I, Imaizumi M, Hibi S, Kaneko Y, Amagasa T, Inazawa J: Identification of a novel fusion gene in a pre-B acute lymphoblastic leukemia with t(1;19)(q23;p13). *Cancer Sci*. 95:503-7,2004
 61. Sonoda I, Imoto I, Inoue J, Shibata T, Shimada Y, Chin K, Imamura M, Amagasa T, Gray JW, Hirohashi S, Inazawa J: Frequent silencing of low density lipoprotein receptor-related protein 1B (LRP1B) expression by genetic and epigenetic mechanisms in esophageal squamous-cell carcinoma. *Cancer Res*. 64:3741-7,2004
 62. Yasui K, Mihara S, Zhao C, Okamoto H, Saito-Ohara F, Tomida A, Funato T, Yokomizo A, Naito S, Imoto I, Tsuruo T, Inazawa J: Alteration in copy numbers of genes as a mechanism for acquired drug resistance. *Cancer Res*. 64:1403-10,2004
 63. Suzuki T, Delgado-Escueta AV, Aguan K, Alonso ME, Shi J, Hara Y, Nishida M, Numata T, Medina MT, Takeuchi T, Morita R, Bai D, Ganesh S, Sugimoto Y, Inazawa J, Bailey JN, Ochoa A, Jara-Prado A, Rasmussen A, Ramos-Peek J, Cordova S, Rubio-Donnadieu F, Inoue Y, Osawa M, Kaneko S, Oguni H, Mori Y, Yamakawa K: Mutations in EFHC1 cause juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet* 36:842-9,2004
 64. Tsutsumi S, Kamata N, Vokes TJ, Maruoka Y, Nakakuki K, Enomoto S, Omura K, Amagasa T, Nagayama M, Saito-Ohara F, Inazawa J, Moritani M, Yamaoka T, Inoue H, Itakura M: The novel gene encoding a putative transmembrane protein is mutated in gnathodiaphyseal dysplasia (GDD). *Am J Hum Genet*. 74:1255-61,2004
 65. Sato H, Saito-Ohara F, Inazawa J, Kudo A: Pax-5 is essential for kappa sterile transcription during Ig kappa chain gene rearrangement. *J Immunol*. 172:4858-65,2004
 66. Hirasawa A, Aoki D, Inoue J, Imoto I, Susumu N, Sugano K, Nozawa S, Inazawa J: Unfavorable prognostic factors associated with high frequency of microsatellite instability and comparative genomic hybridization analysis in endometrial cancer. *Clin Cancer Res*. 15:5675-82,2003

67. Yokoi S, Yasui K, Iizasa T, Imoto I, Fujisawa T, Inazawa J: TERC identified as a probable target within the 3q26 amplicon that is detected frequently in non-small cell lung cancers. *Clin Cancer Res*.15:4705-13,2003
68. Okamoto H, Yasui K, Zhao C, Arai S, Inazawa J: PTK2 and EIF3S3 genes may be amplification targets at 8q23-q24 and are associated with large hepatocellular carcinomas. *Hepatology* 38:1242-9,2003
69. Imoto I, Yuki Y, Sonoda I, Ito T, Shimada Y, Imamura M, Inazawa J: Identification of ZASC1 encoding a Kruppel-like zinc finger protein as a novel target for 3q26 amplification in esophageal squamous cell carcinomas. *Cancer Res*.63:5691-6,2003
70. Zhao C, Yasui K, Lee CJ, Kurioka H, Hosokawa Y, Oka T, Inazawa J: Elevated expression levels of NCOA3, TOP1, and TFAP2C in breast tumors as predictors of poor prognosis. *Cancer* 98:18-23,2003
71. Yokoi S, Yasui K, Iizasa T, Takahashi T, Fujisawa T, Inazawa J: Down-regulation of SKP2 induces apoptosis in lung-cancer cells. *Cancer Sci*.94:344-9,2003
72. Hirasawa A, Saito-Ohara F, Inoue J, Aoki D, Susumu N, Yokoyama T, Nozawa S, Inazawa J, Imoto I: Association of 17q21-q24 gain in ovarian clear cell adenocarcinomas with poor prognosis and identification of PPM1D and APPBP2 as likely amplification targets. *Clin Cancer Res* 9:1995-2004,2003
73. Yu W, Inoue J, Imoto I, Matsuo Y, Karpas A, Inazawa J: GPC5 is a possible target for the 13q31-q32 amplification detected in lymphoma cell lines. *J Hum Genet* 48:331-5,2003
74. Yasui K, Okamoto H, Arai S, Inazawa J: Association of over-expressed TFDP1 with progression of hepatocellular carcinomas. *J Hum Genet*. 48:609-13,2003
75. Saito-Ohara F, Imoto I, Inoue J, Hosoi H, Nakagawara A, Sugimoto T, Inazawa J: PPM1D is a potential target for 17q gain in neuroblastoma. *Cancer Res* 63:1876-83,2003
76. Fujita Y, Sakakura C, Shimomura K, Nakanishi M, Yasuoka R, Aragane H, Hagiwara A, Abe T, Inazawa J, Yamagishi H: Chromosome arm 20q gains and other genomic alterations in esophageal squamous cell carcinoma, as analyzed by comparative genomic hybridization and fluorescence in situ hybridization. *Hepatogastroenterology* 50:1857-63,2003
77. Hashimoto N, Murakami M, Takahashi Y, Fujimoto M, Inazawa J, Mineura K: Correlation between genetic alteration and long-term clinical outcome of patients with oligodendroglial tumors, with identification of a consistent region of deletion on chromosome arm 1p. *Cancer* 97:2254-61,2003
78. Murakami M, Hashimoto N, Takahashi Y, Hosokawa Y, Inazawa J, Mineura K: A consistent region of deletion on 1p36 in meningiomas: identification and relation to malignant progression. *Cancer Genet Cytogenet* 140:99-106,2003
79. Li M, Ishikawa K, Toru S, Tomimitsu H, Takashima M, Goto J, Takiyama Y, Sasaki H, Imoto I, Inazawa J, Toda T, Kanazawa I, Mizusawa H: Physical map and haplotype analysis of 16q-linked autosomal dominant cerebellar ataxia (ADCA) type III in Japan. *J Hum Genet* 48:111-8,2003
80. Shimada Y, Maeda M, Watanabe G, Yamasaki S, Komoto I, Kagonoi J, Kan T, Hashimoto Y, Imoto I, Inazawa J: Cell culture in esophageal squamous cell carcinoma and the association with molecular markers. *Clin Cancer Res* 9:243-9,2003
81. Watanabe T, Imoto I, Katahira T, Hirasawa A, Ishiwata I, Emi M, Takayama M, Sato A, Inazawa J: Differentially regulated genes as putative targets of amplifications at 20q in ovarian cancers. *Jpn J Cancer Res* 93:1114-22,2002
82. Imoto I, Tsuda H, Hirasawa A, Miura M, Sakamoto M, Hirohashi S, Inazawa J: Expression of cIAP1, a target for 11q22 amplification, correlates with resistance of cervical cancers to radiotherapy. *Cancer Res* 62:4860-6,2002
83. Okamoto R, Yajima T, Yamazaki M, Kanai T, Mukai M, Okamoto S, Ikeda Y, Hibi T, Inazawa J, Watanabe M: Damaged epithelia regenerated by bone marrow-derived cells in the human gastrointestinal tract. *Nat Med* 8:1011-7,2002
84. Saito-Ohara F, Fukuda Y, Ito M, Agarwala KL, Hayashi M, Matsuo M, Imoto I, Yamakawa K, Nakamura Y, Inazawa J: The Xq22 inversion breakpoint interrupted a novel Ras-like GTPase

- gene in a patient with Duchenne muscular dystrophy and profound mental retardation. Am J Hum Genet 71:637-45,2002
85. Yokoi S, Yasui K, Saito-Ohara F, Koshikawa K, Iizasa T, Fujisawa T, Terasaki T, Horii A, Takahashi T, Hirohashi S, Inazawa J: A novel target gene, *SKP2*, within the 5p13 amplicon that is frequently detected in small cell lung cancers. Am J Pathol 161:207-16,2002
 86. Yasui K, Arii S, Zhao C, Imoto I, Ueda M, Nagai H, Emi M, Inazawa J: TFDP1, CUL4A, and CDC16 identified as targets for amplification at 13q34 in hepatocellular carcinomas. Hepatology 35:1476-84,2002
 87. Nakakuki K, Imoto I, Pimkhaokham A, Fukuda Y, Shimada Y, Imamura M, Amagasa T, Inazawa J: Novel targets for the 18p11.3 amplification frequently observed in esophageal squamous cell carcinomas. Carcinogenesis 23:19-24,2002
 88. Imiya K, Ishizaki T, Seiki T, Saito F, Inazawa J, Oka S, Kawasaki T: cDNA cloning, genomic structure and chromosomal mapping of the mouse glucuronyltransferase-S involved in the biosynthesis of the HNK-1 carbohydrate epitope. Gene 296:29-36,2002
 89. Suzuki T, Morita R, Sugimoto Y, Sugawara T, Bai DS, Alonso ME, Medina MT, Bailey JN, Rasmussen A, Ramos-Peek J, Cordova S, Rubio-Donnadieu F, Ochoa A, Jara-Prado A, Inazawa J, Delgado-Escuta AV, Yamakawa K: Identification and mutational analysis of candidate genes for juvenile myoclonic epilepsy on 6p11-p12: LRRC1, GCLC, KIAA0057 and CLIC5. Epilepsy Res 50:265-75,2002
 90. Ikeda A, Sakuma H, Masaki M, Kozutsumi Y, Oka S, Inazawa J, Kawasaki T: Genomic organization and fine-mapping of the human leucine zipper-bearing kinase (LZK) gene. J Biochem Mol Biol Biophys 6:113-7,2002
 91. Janssen JW, Imoto I, Inoue J, Shimada Y, Ueda M, Imamura M, Bartram CR, Inazawa J: MYEOV, a gene, at 11q13, is coamplified with CCND1, but epigenetically inactivated in subset of esophageal squamous cell carcinomas. J Hum Genet 47:460-4,2002
 92. Chano T, Ikegawa S, Saito-Ohara F, Inazawa J, Mabuchi A, Saeki Y, Okabe H: Isolation, characterization and mapping of the mouse and human RB1CC1 genes. Gene 291:29-34,2002
 93. Hashimoto Y, Zhang C, Kawauchi J, Imoto I, Adachi MT, Inazawa J, Amagasa T, Hai T, Kitajima S: An alternatively spliced isoform of transcriptional repressor ATF3 and its induction by stress stimuli. Nucleic Acids Res 30:2398-406,2002
 94. Li QL, Ito K, Sakakura C, Fukamachi H, Inoue K, Chi XZ, Lee KY, Nomura S, Lee CW, Han SB, Kim HM, Kim WJ, Yamamoto H, Yamashita N, Yano T, Ikeda T, Itohara S, Inazawa J, Abe T, Hagiwara A, Yamagishi H, Ooe A, Kaneda A, Sugimura T, Ushijima T, Bae SC, Ito Y: Causal relationship between the loss of RUNX3 expression and gastric cancer. Cell 109:113-24,2002
 95. Yamamoto S, Oka S, Saito-Ohara F, Inazawa J, Kawasaki T: Molecular cloning and genomic analysis of mouse glucuronyltransferase involved in biosynthesis of the HNK-1 epitope. J Biochem (Tokyo) 131:337-47,2002

(2)その他の著作物

[総説]

1. 稲澤譲治:ヒトゲノムのコピー数変化(Copy number variation:CNV)と疾患. Cancer Frontier 2007 7巻 43-49, 2007
2. 井本逸勢:ミーティングレポート AACR(2007 年米国癌学会年次総会) Cancer Frontier 2007 7巻 195-197, 2007
3. 井本逸勢、稲澤譲治:癌のゲノム一次構造異常解析とトランスレショナルゲノミクス 細胞工学 26(9):1014-1019, 2007
4. 井本逸勢、稲澤譲治:がん全ゲノム解析のインパクト 最新医学 62 巻増刊号 臨床遺伝学'07 2066-2076, 2007
5. 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、エピゲノム研究、(株)メディカルレビュー社、がん分子標的治療 4(1):16-22,2006
6. 小崎健一、稲澤譲治:骨軟部腫瘍のゲノム医学、株式会社メディカルレビュー社、ゲノム医学 6(1):23-29,2006

7. 三枝邦康、稲澤譲治:アレイプラットフォーム上で展開する癌のゲノム、エピゲノム解析、株式会社医薬ジャーナル社、Cancer Frontier42(8):46-53,2006
8. 井上純、稲澤譲治:癌化 ジェネティックな異常とエピジェネティックな修飾異常 共立出版株式会社、蛋白質 核酸 酵素 51(14):2256-2262,2006
9. 中川貴之、稲澤譲治:DNAメチル化の網羅的解析と新規癌関連遺伝子の同定、(株)メディカルレビュー社、Surgery Frontier13(4):405-409,2006
10. 井本逸勢、稲澤譲治:ゲノムアレイの作製と応用. ライフサイエンスレポート, (7):500-507, 2006
11. 井本逸勢、稲澤譲治:CGH アレイのソフト解析 株式会社先端医学社、分子細胞治療 4(6):52-58,2005
12. 井本逸勢、稲澤譲治:ゲノムアレイの作製と応用 共立出版株式会社、蛋白質 核酸 酵素 臨時増刊号ゲノムから生命システムへ 50(16):2134-2139,2005
13. 稲澤譲治:ポストシーケンス時代の癌のゲノム解析 株式会社日本臨牀社、遺伝子診療学 日本臨牀 63 巻増刊号 12(通巻第 884 号):42-49,2005
14. 林深、稲澤譲治:BAC アレイを用いた微細染色体異常の検出 東京医学社、小児内科 37(10):1399-1404,2005
15. 横井左奈、稲澤譲治:ゲノムアレイを用いたタンパク質結合領域の網羅的解析 (株)中山書店、Molecular Medicine 42(11):1219-1225,2005
16. 稲澤譲治:高密度ゲノムアレイによる癌の微細染色体構造異常の解析 医薬ジャーナル社、Cancer Frontier 7(1):42-48,2005
17. 稲澤譲治:DNA アレイと癌のゲノム解析 奈良県医師会、奈良県医師会医学会年報 18(1):78-82,2005
18. 稲澤譲治: CGH アレイと疾患ゲノム研究 ニューロ・オンコロジーの会、Neuro-Oncology(Tokyo)14(2):2-8,2005
19. 稲澤譲治:CGHアレイとその応用 X染色体CGHアレイの作製と実用化(稲澤譲治、水口真希 著)医学書院、臨床検査 49(5):497-502,2005
20. 井本逸勢、稲澤譲治:マイクロアレイ技術を用いた CGH 解析:CGH アレイ法 (株)秀潤社、細胞工学 23(3),2004
21. 稲澤譲治:転写因子と癌 I :癌と転写因子の概説と増幅遺伝子 医学書院、臨床検査 48(5):571-576,2004
22. 稲澤譲治:CGHアレイと疾患ゲノム研究 (株)先端医学社、分子細胞治療 3(5):555-561,2004
23. 稲澤譲治:DNAアレイと癌のゲノム解析(秋山義昭、北川知之、田島和雄、浜島信之、日野茂男、山本健、武藤徹一郎、鶴尾隆、上田龍三、曾根三郎、大野竜三、広橋説雄、谷口維詔、中村祐輔、前川孝昭、裘進浩、廣田功、近藤安月子 著)独立行政法人日本学術振興会、学術月報 57(11) 通巻第 720 号:30-34,2004
24. 稲澤譲治:固形腫瘍における染色体異常(三沢あき子、稲澤譲治 著)医歯薬出版(株)、医学のあゆみ 208(10):885-889,2004
25. 稲澤譲治:癌ゲノム増幅領域と原因遺伝子(平沢晃、稲澤譲治 著)科学評論社、血液・腫瘍科 48(2):175-181,2004
26. 稲澤譲治:ゲノムアレイを用いた DNA メチル化領域の網羅的探索(井上純、井本逸勢、稲澤譲治 著)(株)メディカルレビュー社 ゲノム医学 3(4):461-464,2003
27. 稲澤譲治:新しい癌ゲノム一次構造異常の網羅的探索ツールとしての CGH アレイ(井本逸勢、園田格、稲澤譲治 著)先端医学社、分子細胞治療 2(2):61-65,2003
28. 稲澤譲治:ゲノム一次構造異常の網羅的探索ツールとしての CGH アレイ. (株)メディカルレビュー社 ゲノム医学 27-31,2003
29. 稲澤譲治:腫瘍と染色体異常. (株)メディカルドゥ. 遺伝子医学別冊/遺伝子医学の入門書 これだけは知っておきたい 遺伝子医学の基礎知識 28-33,2003
30. 稲澤譲治:CGH マイクロアレイによる網羅的癌ゲノム異常の探索(井本逸勢、稲澤譲治 著)ニュー・サイエンス社. 細胞 34(9):4-7, 2002

31. 稲澤譲治: Cancer Genomics のセカンド・ステージ. 細胞 34(9):2-3, 2002
32. 稲澤譲治: 癌のゲノム構造異常とその解析ツール. 遺伝学はゲノム情報でどう変わるか. 生物の科学 遺伝. 裳華房 15:165-70, 2002
33. 稲澤譲治: ゲノムコピー数異常の探索により見出された肺小細胞癌の 5p13 増幅と標的遺伝子 SKP2(横井左奈, 安居幸一郎, 稲澤譲治 著) 癌ゲノム学(Molecular Medicine 臨時増刊号). 中山書店 39:87-92, 2002

[書籍]

1. 稲澤譲治、蒔田芳男、羽田 明編著:アレイ CGH 診断活用ガイドブック-知っておきたい染色体微細構造異常症-. 医薬ジャーナル社 2008
2. 稲澤譲治(分担):FISH 法、SKY 法、CGH 法. 組織細胞化学 2007(第 32 回組織細胞化学講習会) 日本組織細胞化学会(京都)pp105-108,2007
3. 中村祐輔、稲澤譲治編:がんの診断と治療、(株)東京大学出版 2006
4. 稲澤譲治(分担):癌の染色体研究—最近の動向から、別冊医学のあゆみ 消化器疾患、医歯薬出版株式会社(東京)120-124,2006
5. 稲澤譲治(分担):染色体・ゲノム異常、新臨床腫瘍学、株式会社南江堂(東京)7-12,2006
6. 稲澤譲治:血液学に必要な遺伝子・分子生物学 58-62、FISH 法、SKY 法、CGH 法 588-593、三輪血液病学第 3 版、株式会社文光堂(東京)2006
7. 稲澤譲治(分担):遺伝子診療学(日本臨牀増刊号)、日本臨牀社(大阪)42-49,2005
8. 稲澤譲治:FISH 法とその応用法、予防医学事典、朝倉書店(東京)214-216,2005
9. 稲澤譲治:染色体技術と血液疾患の解析、血液細胞アトラス第 5 版、株式会社文光堂(東京)32-40,2004
10. 稲澤譲治:遺伝子の解析、「生命科学」東京化学同人(東京)111-121,2004
11. 斎藤(小原)深美子、稲澤譲治:FISH(蛍光 in situ hybridization)、最近話題の用語「小児科」金原出版 44(4):274-275,2003
12. 稲澤譲治:悪性腫瘍 癌の遺伝子診断法. 分子予防環境医学. (株)本の泉社 2003
13. 稲澤譲治:医学書院 医学大辞典に収録の用語 16 項目に関し分担執筆、医学書院 医学大辞典. (株)医学書院 2003

(3)学会発表(国際学会発表及び主要な国内学会発表)

① 招待講演 (国内会議 64 件、国際会議 10 件)

[国際シンポジウム]

1. 稲澤譲治:ゲノムアレイプラットフォームで展開する癌のゲノム・エピゲノム解析. Tsukuba Oncology Symposium 万有製薬(株)つくば研究所. 茨城. 2007 年 3 月 17 日
2. Inazawa J: Cancer genomic and epigenomic analyses on a BAC-array platform. 7th AACR/JCA Joint International Conference (Hawaii, USA) 22/January/2007 (21-25/January/2007)
3. Imoto I, Hayashi S, Honda S, Inazawa J: Array-CGH detecting Human Genome Variation in Japan. The 8th International Meeting on Human Genome Variation and Complex Genome Analysis(Hong Kong, China) 15/September/2006(14-16/September/2006)
4. Imoto I, Inazawa J: Identification of novel gastrointestinal cancer-related genes through bacterial artificial chromosome (BAC)-array based analyses of cancer genome. The 10th Japan-Korea Cancer Research Workshop(Tokyo)17/December/2005
5. Inazawa J: Exploring of cancer-specific genome alterations by using high-density CGH-microarray and identification of novel cancer-related genes. The 13th Takeda Science Foundation Symposium on Bioscience Genome Analysis and Medicine (Tokyo, Japan) 6/December/2004
6. Inazawa J: Exploring of cancer-specific genome alterations by using high-density CGH-microarray and identification of novel cancer-related genes. The 7th Cardiovascular Genomics Symposium (Seoul, Korea) 12/November/2004

7. Yokoi S, Yasui K, Mori M, Iizasa T, Fujisawa T, Inazawa J: Gene amplification and over-expression of SKP2 are associated with lymph node metastasis in non-small cell lung cancers. 95th American Association for Cancer Research (Orlando, Florida) 29/March/2004
8. Inazawa J: Exploring cancer related genes using array-based comparative genomic hybridization (CGH). Departmental Seminar of Oncology Research Institute of Singapore National University (Singapore) 3/March/2004
9. Inazawa J: Exploring cancer-related genes in neoplastic tumors using a comparative genomic hybridization array. 6th Joint Conference of the American Association for Cancer Research and the Japanese Cancer Association (Hawaii, USA) 25-29/January/2004
10. Inazawa J: Exploring cancer-related genes by molecular cytogenetic approach. An International Symposium to Celebrate the 30 Anniversary of Medical Research Institute of Tokyo Medical and Dental University and Establishment of School of Biomedical Science (Tokyo, Japan) 29/November/2003

[国内シンポジウム・特別講演]

1. 稲澤譲治:ゲノムアレイプラットフォームで展開する癌と遺伝疾患のゲノム・エピゲノム解析. 第1回 Kyoto Report to Update Conference. ウェスティン都ホテル京都、平成19年11月20日.
2. 稲澤譲治:ゲノムアレイプラットフォームで展開する癌と遺伝疾患のゲノム・エピゲノム解析. 第58回日本電気泳動学会教育講演、第58回日本電気泳動学会教育講演. 宇部全日空ホテル、平成19年11月9日.
3. 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
4. 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
5. 稲澤譲治:「ゲノムの変化から知るがんの個性」「オンコジーンアディクションとがんの分子標的治療薬」. 北海道医療大学新川教授着任記念特別講演会. 北海道医療大学. 北海道. 2007年8月30・31日
6. 稲澤譲治:FISH法の基礎と応用 第32回組織細胞化学講習会. 京都芸術劇場春秋座. 京都. 2007年8月7日
7. 蒔田芳男、藤枝憲二、斉藤伸治、黒澤健司、水野誠司、福島義光、岡本伸彦、沼部博直、林深、井本逸勢、稲澤譲治:原因不明の多発奇形精神遅滞患児の診断における Genome Disorder Array の有用性. 大阪国際会議場. 大阪. 2007年7月6日
8. 黒澤健司、小坂仁、井合瑞江、蒔田芳男、林深、井本逸勢、稲澤譲治、山下純正:難治性てんかん、重度精神遅滞をきたす 1q44 欠失症候群の責任領域. 大阪国際会議場. 大阪. 2007年7月6日
9. 稲澤譲治:アレイプラットフォームで展開する癌のゲノム・エピゲノム解析. Genetics and Epigenetics Seminar in Sendai. ホテルモントレ仙台. 仙台. 2007年6月25日
10. 稲澤譲治:アレイプラットフォームで展開する癌のゲノム・エピゲノム解析. Genetics and Epigenetics Seminar in Akita. 秋田大学医学部医学系総合研究棟総1講. 秋田. 2007年6月22日
11. 稲澤譲治:分子細胞遺伝学的アプローチによる癌関連遺伝子の同定. JCA-Mauvernay Award 受賞記念講演. 東京医科歯科大学. 東京. 2007年2月20日
12. 稲澤譲治:ゲノムアレイプラットフォームで展開する癌のゲノム・エピゲノム解析. 第11回横浜市立大学「癌の分子細胞生物学懇話会」. 横浜市立大学附属病院. 横浜. 2007年2月13日
13. 井本逸勢、林深、本田尚三、稲澤譲治:Detecting copy-number variation in the human genome using BAC-array based comparative genomic hybridization. International Symposium on Applied Genomics 2006 グランドアーク半蔵門、東京、2006年12月15日
14. 井本逸勢、稲澤譲治:Exploration of molecular targets based on genomic copy-number aberrations in human cancers. The strategic Meeting for Frontier Project 日本大学医学部. 東京. 2006年10月31日
15. 稲澤譲治:染色体異常症の最新の知見. 第4回 COE 国際ワークショップ 遺伝子・染色体病

- の診断治療の最前線. ウェスティンナゴヤキャッスル. 名古屋. 2006年12月4日
16. 稲澤譲治:ゲノムアレイプラットフォームで展開する癌のゲノム・エピゲノム解析. 第44回日本癌治療学会総会. 京王プラザホテル. 東京. 2006年10月19日
 17. 井本逸勢、稲澤譲治:Exploration of molecular targets based on the genomic and epigenomic characterization of human cancers using in-house BAC array system. The Strategic Meeting of the Cancer Edition of H-Invitational 産業技術総合研究所. 東京. 2006年10月16日
 18. 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39回遺伝医学研究会. 東京女子医科大学. 東京. 2006年10月6日
 19. 稲澤譲治:分子細胞遺伝学的アプローチによる癌関連遺伝子の探索. JCA-Mauverney Award 受賞講演 (Clinical). 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29日
 20. 稲澤譲治:疾患のゲノム診断. ALOKA テクノロジーフェア 2006「バイオテクノロジー講演会」. 六本木アカデミーヒルズ 40. 東京. 2006年7月22日
 21. 稲澤譲治:ゲノムアレイプラットフォームで展開する癌のゲノム、エピゲノム解析. 札幌医科大学医学部附属癌研究所 50周年記念講演会. 札幌医科大学記念ホール. 札幌. 2006年7月7日
 22. 稲澤譲治:ゲノムアレイプラットフォームで展開する癌と遺伝疾患のゲノム、エピゲノム解析. 第42回日本肝臓学会総会. 国立京都国際会館. 京都. (特別講演)2006年5月25日
 23. 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
 24. 稲澤譲治:ゲノムアレイDB構築. 平成17年度第2回ゲノム情報統合プロジェクト運営プログラム. 産業技術総合研究所. 東京. 2006年2月24日
 25. 稲澤譲治:ゲノムアレイプラットフォームで展開する癌のゲノム、エピゲノム解析. 第3次対癌10か年総合戦略第1回合同シンポジウム. 学術総合センター. 東京. 2006年2月6日
 26. 稲澤譲治:Whole Genome Array-4500による先天異常疾患のゲノム異常解析. 平成17年度成育医療研究委託事業「先天異常の遺伝子診断システムの確立に関する研究」班会議. 国立成育医療センター. 東京. 2005年12月15日
 27. 稲澤譲治:ゲノムアレイをプラットフォームにした癌と遺伝疾患の統合的ゲノム解析. 第1回オミックス医療シンポジウム. 東京ファッションタウンビル. 東京. 2005年10月20日
 28. 稲澤譲治:ゲノムアレイ法の染色体・遺伝子検査への応用と実用化. 第23回日本染色体遺伝子検査学会総会. 市立旭川病院. 旭川. 2005年10月8日
 29. 井本逸勢、稲澤譲治:ゲノムアレイを用いた固形腫瘍の潜在的ゲノム異常解析からの新規癌関連遺伝子の同定. 第64回日本癌学会学術総会. ロイトン札幌. 札幌. 2005年9月15日
 30. 横井左奈、稲澤譲治:ゲノムアレイプラットフォームで展開する癌のゲノム解析. 第64回日本癌学会学術総会. 札幌市教育文化会館. 札幌. 2005年9月14日
 31. 稲澤譲治:高密度ゲノムアレイの開発と疾患遺伝子の探索. 独立行政法人科学技術振興機構 第1回公開シンポジウム「テーラーメイド医療を目指したゲノム情報活用基盤技術」東京コンフェレンスセンター品川. 東京. 2005年8月1日
 32. 稲澤譲治:ゲノムの変化から知る人の病気と治療法. 東京医科歯科大学難治疾患研究所平成17年度第1回オープンキャンパス. 東京医科歯科大学. 東京. 2005年5月17日
 33. 稲澤譲治:高精度ゲノムアレイの構築とゲノム診断への実用化. 第108回日本小児科学会学術集会. 東京国際フォーラム. 東京. 2005年4月22日
 34. 稲澤譲治:ポストシーケンス時代の疾患ゲノム—実用化に向けた疾患特異的ゲノム異常診断法の開発. 2004年度後期バイオ・先端医療講座. 専修大学大学院. 東京. 2005年2月9日
 35. 稲澤譲治:ゲノムアレイによる癌と遺伝疾患の潜在的ゲノム異常解析. 関東甲信越小児癌登録研究会. 東京大学山上会館. 東京. 2005年2月5日
 36. 稲澤譲治:癌のトランスレーショナル・ゲノミクス. 第23回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会. 学術総合センター. 東京. 2005年2月4日
 37. 稲澤譲治:食道発癌の分子メカニズム. 平成16年度厚生労働省癌研究助成金によるシンポジ

- ウム, 国際研究交流会館 3 階国際会議場, 東京, 2005 年 1 月 5 日
38. 稲澤譲治:癌のトランスレーショナル・ゲノミクス, 第 28 回ニューロ・オンコロジーの会, 東京女子医科大学, 東京, 2004 年 12 月 4 日
 39. 稲澤譲治:骨軟部腫瘍のゲノム解析, 東京医科歯科大学 21 世紀 COE プログラム COE 拠点総合特別講義(第 2 期 2004 年), 東京医科歯科大学, 東京, 2004 年 11 月 22 日
 40. 稲澤譲治:ゲノムアレイによる癌のエピジェノミック解析, 東京医科歯科大学 21 世紀 COE プログラム第 7 回シンポジウム 歯と骨の分子破壊と再構築のフロンティア 口腔癌の顎骨浸潤—その臨床と基礎, 東京医科歯科大学, 東京, 2004 年 11 月 15 日
 41. 稲澤譲治:癌のトランスレーショナルゲノミクス, 第 42 回日本治療学会総会, 国立京都国際会館, 京都, 2004 年 10 月 28 日
 42. 稲澤譲治:癌の CGH マイクロアレイ解析, ソニーバイオインフォマティクスセンター講演会, 東京医科歯科大学, 東京, 2004 年 10 月 25 日
 43. 稲澤譲治:高密度ゲノムアレイの構築と遺伝性疾患研究への応用, 日本人類遺伝学会第 49 回大会, シェーンバッハ砂防, 全共連ビル, 東京, 2004 年 10 月 13 日
 44. 稲澤譲治:癌のトランスレーショナルゲノミクス, 第 63 回日本癌学会学術総会, 福岡国際会議場, 福岡サンパレス, マリンメッセ福岡, 福岡, 2004 年 9 月 30 日
 45. 稲澤譲治:消化器癌の微細ゲノム構造異常の網羅的探索と癌関連遺伝子の同定, 第 15 回日本消化器癌発生学会総会, ロイトン札幌, 札幌, 2004 年 8 月 19 日
 46. 稲澤譲治:高密度ゲノムアレイの構築と疾患研究への応用, 第 1 回日本病理学会カンファレンス<日本病理学会カンファレンス 2004 ひろしま>「癌の発生と病態をめぐるトピックス」, 広島エアポートホテル, 広島, 2004 年 7 月 30 日
 47. 稲澤譲治:癌のトランスレーショナルゲノミクス, 第 45 回日本臨床細胞学会総会, 京王プラザホテル, 東京, 2004 年 7 月 11 日
 48. 稲澤譲治:癌の統合的ゲノム解析について, 第 1 回奈良医師会生涯教育講座, 奈良医師会館, 奈良, 2004 年 6 月 3 日
 49. 稲澤譲治:A-IMBN&EMBO Practical Course “MICROARRAY TECHNIQUES: Applications in Bio-Medical Research”東京医科歯科大学, 東京, 2004 年 3 月 19 日
 50. 稲澤譲治:第 8 回消化器癌外科フォーラム—消化器癌治療における個別化と標準化—リーガロイヤルホテル, 大阪, 2004 年 2 月 28 日
 51. 稲澤譲治:ポストシーケンス時代の癌ゲノム解析と疾患遺伝子の探索, 第 5 回お茶の水呼吸器外科研究会, 東京医科歯科大学歯学部講堂, 東京, 2004 年 1 月 17 日
 52. 稲澤譲治:高密度ゲノムアレイの構築と疾患遺伝子の探索, 21 世紀 COE プログラムシンポジウム—歯と骨の分子破壊と再構築のフロンティア—21 世紀のオーダーメイドう蝕治療, 東京, 2004 年 1 月 12 日
 53. 稲澤譲治:ポストシーケンス時代の癌ゲノム解析と疾患遺伝子の探索, 第 17 回肝類洞壁細胞研究会, パレスホテル, 東京, 2003 年 12 月 13 日
 54. 稲澤譲治:ゲノム情報を活用した乳癌研究とその成果の臨機応用, 第 2 回京都乳癌勉強会, 京都センチュリーホテル, 京都, 2003 年 12 月 12 日
 55. 稲澤譲治:癌における染色体異常、遺伝子異常:ゲノムアレイの構築と癌・遺伝疾患研究への応用, 日本人類遺伝学会第 48 回大会シンポジウム I, 長崎, 2003 年 10 月 22 日
 56. 稲澤譲治:ポストシーケンス時代の癌ゲノム研究とその治療標的, 第 3 回肝疾患フォーラム学術集会, レ・ルミエール, 大阪, 2003 年 10 月 4 日
 57. 稲澤譲治:Integrated Genomics in Cancer and Genetic Diseases, 東京医科歯科大学 21 世紀 COE プログラム 歯と骨の分子破壊と再構築のフロンティア (COE 研究拠点発足記念講演会)東京ガーデンパレス, 東京, 2003 年 10 月 3 日
 58. 稲澤譲治:消化器癌のゲノム解析, 第 5 回京都消化器カンファレンス, 京大内 芝蘭会館, 京都, 2003 年 7 月 1 日
 59. 稲澤譲治:高密度ゲノムアレイの構築と遺伝疾患研究への応用, 第 13 回日本人類遺伝学会 Medical Genetics 研究会, 東京大学医科学研究所, 東京, 2003 年 6 月 19 日

60. 稲澤譲治:ヒトゲノム構造と異常およびその解析法—SNPs, マイクロアレイから染色体異常まで— 分子生物学 基礎講座～生命科学の基礎と基本を理解し研究に参加するために～ 専売ビルホール.東京.2003年6月8日
61. 稲澤譲治:高密度ゲノムアレイの構築と難治疾患研究への応用.東京医科歯科大学・難治疾患研究所 創立 30 周年記念 大学院疾患生命科学研究所・生命情報科学教育部創立記念シンポジウム「疾患と先端生命科学—難治疾患の克服に向けて」東京.2003年6月7日
62. 稲澤譲治:CGHアレイの構築と実用化.第113回染色体研究会.東京医科歯科大学.東京.2003年4月26日
63. 稲澤譲治:骨髄腫細胞のゲノム解析—CGH法による新規癌関連遺伝子の同定—.第4回白血病シンポジウム.東京.2003年3月8日
64. 稲澤譲治:癌のゲノム一次構造異常の網羅的探索と新規癌関連遺伝子の同定.第11回 Young Oncologist Conference.和歌山県立医科大学.和歌山.2002年12月6日

② 口頭発表 (国内会議 112 件、国際会議 29 件)

[国際発表一般演題]

1. Kikuchi R, Tsuda H, Kanai Y, Kasamatsu T, Sengoku K, Hirohashi S, Inazawa J, Imoto I: TSOVC2 is a putative conditional tumor-suppressor gene frequently inactivated by promoter hypermethylation in ovarian cancer. 98th annual meeting of American Association for Cancer Research 2007. (LosAngeles,USA)15/April/2007 (14-18/April/ 2007)
2. 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(LosAngeles, USA)16/April/2007(14-18/April/2007)
3. Nakamura E,Suzuki E, Nakagawa T, Tsuda H,Yamamoto G, Kozaki K, Irie T, Tachikawa T, Amagasa T, Imoto I, Inazawa J: Epigenetic silencing of TSOC25 by hypermethylation of the CpG island in oral cancer. 98th annual meeting of American Association for Cancer Research 2007(LosAngeles, USA)16/April/2007(14-18/April/2007)
4. Kozaki K, Imoto I, Inazawa J: MicorRNA expression profiles in oral squamous cell carcinoma cell lines. 98th annual meeting of American Association for Cancer Research 2007(LosAngeles, USA) 17/ April/ 2007(14-18/April/2007)
5. Ishihara T, Yu W, Inoue J, Onda M, Emi M, Imoto I, Inazawa J: A novel amplification target, DUSP26, promotes anaplastic thyroid cancer cell growth by inhibiting p38 MAPK activity. 98th annual meeting of American Association for Cancer Research 2007(LosAngeles, USA)18/April/2007(14-18/April2007)
6. Hayashi S, Honda S, Imoto I, Inazawa J: Exploring cryptic genomic aberrations responsible for multiple congenital anomaly with mental retardation using in-house CGH-arrays. 56th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics (New Orleans, Louisiana) 10/October/2006 (9-13/October/2006)
7. Chiyonobu T, Hayashi S, Morimoto M, Miyanomae Y, Nishimura A, Nishimoto A, Ito C, Imoto I, Sugimoto T, Jia Z, Inazawa J, Toda T: Partial tandem duplication of *GRIA3* in a male with mental retardation. 56th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics (New Orleans, Louisiana) 12/October/2006 (9-13/October/2006)
8. Nakagawa T, Yokoi S, Inoue J, Atiphan Pimkhaokham, Suzuki E, Kamata N, Omura K, Imoto I, Inazawa J: Detection of altered DNA methylation patterns in oral cancer. 97th annual meeting of American Association for Cancer Research 2006 (Washington D.C. USA) 2/April/2006 (1-5/April/2006)
9. Inoue J, Misawa A, Sugino Y, Hosoi H, Sugimoto T, Hosoda F, Ohki M, Imoto I, Inazawa J: Methylation-associated silencing of NR1H2 in advanced-type neuroblastomas, identified by BAC array-based methylated CpG island amplification (BAMCA). 97th annual meeting of American Association for Cancer Research 2006 (Washington D.C. USA) 2/April/2006 (1-5/April/2006)
10. Imoto I, Izumi H, Takada H, Tanaka K, Inoue J, Yokoi S, Hosoda H, Shibata T, Sunamori M, 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. 97th annual meeting of American Association for Cancer Research 2006 (Washington D.C. USA) 2/April/2006 (1-5/April/2006)
11. Sugino Y, Inoue J, Misawa A, Hosoi H, Sugimoto T, Imoto I, Inazawa J: Methylation-associated gene silencing of *prostaglandin D2 receptor (PTGDR)* and *prostaglandin E receptor 2 (PTGER2)* in advanced-type neuroblastomas, identified by bacterial artificial chromosome array-based methylated CpG island amplification (BAMCA). 97th annual meeting of American Association for Cancer Research 2006 (Washington D.C. USA) 2/April/2006 (1-5/April/2006)
 12. Yokoi S, Inoue J, Imoto I, Inazawa J: Identification of novel E2F1 target genes detected on a BAC-array platform. 97th annual meeting of American Association for Cancer Research 2006 (Washington D.C. USA) 2/April/2006 (1-5/April/2006)
 13. Tanaka K, Imoto I, Inoue J, Tsuda H, Suzuki E, Shimada Y, Kawano T, Iwai T, Inazawa J: Methylation-associated silencing of a candidate tumor suppression gene, *TSECI*, in esophageal squamous-cell carcinoma, identified by bacterial artificial chromosome array-based methylated CpG island amplification (BAMCA). 97th annual meeting of American Association for Cancer Research 2006 (Washington D.C. USA) 2/April/2006 (1-5/April/2006)
 14. Kozaki K, Suzuki E, Pimkhaokham A, Imoto I, Inazawa J: *PIK3CA* mutations in oral squamous cell carcinoma. 97th annual meeting of American Association for Cancer Research 2006 (Washington D.C. USA) 4/April/2006 (1-5/April/2006)
 15. Takada T, Tanaka K, Inoue J, Yokoi S, Hosoda H, Shibata T, Sunamori M, 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. 97th annual meeting of American Association for Cancer Research 2006 (Washington D.C. USA) 4/April/2006 (1-5/April/2006)
 16. Shibata T, Kokubu A, Hosoda F, Matsuno Y, Tsuchiya R, Kanai Y, Inazawa J, Hirohashi S: Genetic classification of lung adenocarcinoma based on array-based comparative genomic hybridization analysis. 97th annual meeting of American Association for Cancer Research 2006 (Washington D.C. USA) 4/April/2006 (1-5/April/2006)
 17. Imoto I, Takada H, Tsuda H, Nakanishi Y, Ichikura T, Mochizuki H, Hosoda F, Hirohashi S, Ohki M, Inazawa J: *ADAM23*, a possible tumor suppressor gene, is frequently silenced in gastric cancers by homozygous deletion or aberrant promoter hypermethylation. The American Society of Human Genetics 55th Annual Meeting (Salt Lake City, Utah) 28/October/2005 (25-29/October/2005)
 18. Hayahi S, Imoto I, Inazawa J: Result of exploring pathogenesis of congenital disorders using array-CGH. The American Society of Human Genetics 55th Annual Meeting (Salt Lake City, Utah) 28/October/2005 (25-29/October/2005)
 19. Inoue J, Misawa-Furihata A, Hosoi H, Sugimoto T, Imoto I, Inazawa J: High-throughput screening of methylated DNA sequences at 1p35-p36 in neuroblastoma by using BAC array-based MCA method(BAMCA). 95th American Association for Cancer Research (Anaheim, CA) 19/April/2005
 20. Yokoi S, Inoue J, Imoto I, Inazawa J: Establishment of “ChIP on chip” exploring of novel E2F1 target genes on a BAC-array platform. 95th American Association for Cancer Research (Anaheim, CA) 19/April/2005
 21. Imoto I, Izumi H, Inoue J, Yokoi S, Hosoda H, Shibata T, Sunamori M, Hirohashi S, Inazawa J: Frequent Silencing of *DBC1* is by Genetic or Epigenetic Mechanisms in Non-Small Cell Lung Cancers. 95th American Association for Cancer Research (Anaheim, CA) 18/April/2005
 22. Takada H, Imoto I, Tsuda H, Shibata T, Okanoue T, Hosoda F, Hirohashi S, Ohki M, Inazawa J: Epigenetic silencing of *MCG22* by hypermethylation of the CpG island in gastric cancer. 95th American Association for Cancer Research (Anaheim, CA) 17/April/2005
 23. Saigusa K, Imoto I, Inoue J, Aoyagi M, Ohno O, Inazawa J: Characterization of *TSGL1*, a candidate tumor suppressor gene for glioma frequently silenced by CpG island methylation, identified from 13q deletion lesion detected CGH-array analysis. 95th American Association for Cancer Research (Anaheim, CA) 17/April/2005
 24. Imoto I, Yuki Y, Sonoda I, Ito T, Shimada Y, Imamura M, Inazawa J: Identification of *ZASC1* Encoding a Krüppel-like Zinc Finger Protein as a Novel Target for 3q26 Amplification in Esophageal Squamous-Cell Carcinomas. 6th Joint Conference of the American Association for

- Cancer Research and the Japanese Cancer Association (Waikoloa, Hawaii) 25-29/January/2004
25. Inoue J, Otsuki T, Hirasawa A, Imoto I, Matsuo Y, Shimizu S, Taniwaki M, Inazawa J: Amplification and Consequent Overexpression of PDZK1 within the 1q12-q22 Amplicon is Associated with Drug-resistance Phenotype in Multiple Myeloma. 6th Joint Conference of the American Association for Cancer Research and the Japanese Cancer Association (Waikoloa, Hawaii) 25-29/January/2004
 26. Imoto I, Tanami H, Harasawa A, Yuki Y, Sonoda I, Inoue J, Yasui K, Misawa-Furihata A, Kawakami Y, Inazawa J: Possible Involvement of Overexpressed Wild-type BRAF in the Growth of Malignant Melanoma Cell Lines. 95th American Association for Cancer Research (Orlando, Florida) 27-31/March/2004
 27. Sonoda I, Imoto I, Inoue J, Shibata T, Shimada Y, Chin K, Imamura M, Amagasa T, Joe W Grey, Hirohashi S, Inazawa J: Identification of Homozygous Deletion and Candidate Tumor-Suppressor Gene in Esophageal Cancer Cell using CGH-array. 95th American Association for Cancer Research (Orlando, Florida) 27-31/March/2004
 28. Tanami H, Imoto I, Sonoda I, Sugihara K, Inazawa J: Genome-wide copy number analysis for genetic alterations involved in liver metastasis of the colon. 95th American Association for Cancer Research (Orlando, Florida) 27-31/March/2004
 29. Yokoi S, Yasui K, Mori M, Iizasa T, Fujisawa T, Inazawa J: Gene amplification and over-expression of SKP2 are associated with lymph node metastasis in non-small cell lung cancers. 95th American Association for Cancer Research (Orlando, Florida) 29/March/2004

[国内一般演題]

1. 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
2. 小崎健一、井本逸勢、茂木世紀、小村健、稲澤譲治: Identification of tumor suppressor microRNA silenced by DNA methylation in oral squamous cell carcinoma. 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
3. 杉野由里子、三沢あき子、井上純、北川正信、細井創、井本逸勢、杉本徹、稲澤譲治: Epigenetic silencing of prostaglandin E receptor 2 is associated with progression of neuroblastomas. 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
4. 菊池良子、井本逸勢、津田均、金井弥栄、笠松高弘、千石一雄、広橋説雄、稲澤譲治: CTGF is a tumor-suppressor gene frequently inactivated by promoter hypermethylation in ovarian cancer. 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
5. 横井左奈、井上純、井本逸勢、稲澤譲治: Long-range chromosomal interactions regulate the expression of novel E2F1 target gene. 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
6. 河崎勉、横井左奈、和泉宏幸、井本逸勢、吉澤靖之、稲澤譲治: BCL2L2 is a probable target for novel 14q11.2 amplification detected in a non-small cell lung cancer cell line. 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
7. 石原孝也、于衛、井上純、音田正光、江見充、井本逸勢、稲澤譲治: In-house BAC array-based copy-number analysis revealed novel cancer-related genes in Anaplastic thyroid cancer. 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
8. 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
9. 篠田康夫、小崎健一、井本逸勢、執印太郎、藤岡知昭、三木恒治、稲澤譲治: Association of KLK5-overexpression with invasiveness of urinary bladder carcinoma cells. 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
10. 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
11. 小崎健一、井本逸勢、茂木世紀、小村健、稲澤譲治: 口腔扁平上皮癌において DNA メチル化により発現抑制される癌抑制 microRNA の単離. 日本人類遺伝学会第 52 回大会. 京王プラザホテル. 2007 年 9 月 15 日
 12. 中村紋子、横井左奈、井上純、井本逸勢、稲澤譲治: BAMCA(BAC-array based MCA)法による多発性骨髄腫 DNA メチル化領域の網羅的探索. 日本人類遺伝学会第 52 回大会. 京王プラザホテル. 2007 年 9 月 15 日
 13. 横井左奈、井上純、井本逸勢、稲澤譲治: ChiP on BAC-array により見出した E2F1 標的遺伝子のクロマチン構造による転写制御. 日本人類遺伝学会第 52 回大会. 京王プラザホテル. 2007 年 9 月 15 日
 14. 本田尚三、林深、井本逸勢、中川栄二、後藤雄一、稲澤譲治: X-tiling array を用いた X 連鎖性精神発達遅滞(XLMR)の原因遺伝子探索. 日本人類遺伝学会第 52 回大会. 京王プラザホテル. 2007 年 9 月 15 日
 15. 林深、本田尚三、井本逸勢、稲澤譲治: アレイ CGH による先天異常症の潜在的染色体異常診断とその解析. 日本人類遺伝学会第 52 回大会. 京王プラザホテル. 2007 年 9 月 14 日
 16. 会津善紀、井本逸勢、林深、山口敏和、宮本力、稲澤譲治: アレイ CGH 法による微細染色体異常症解析の評価. 日本人類遺伝学会第 52 回大会. 京王プラザホテル. 2007 年 9 月 14 日
 17. 井上純、三沢あき子、横井左奈、中川貴之、杉野由里子、細井創、杉本徹、井本逸勢、稲澤譲治: BAC array を用いたエピゲノム解析. 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
 18. 本田尚三、林深、井本逸勢、中川栄二、後藤雄一、水谷修紀、稲澤譲治: X-tiling array を用いた X 連鎖性精神発達遅滞(XLMR)の原因遺伝子探索. 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 19 日
 19. 林深: 本田尚三、井本逸勢、水谷修紀、稲澤譲治: 高密度ゲノムアレイを用いた先天異常疾患の解析とゲノム多型の検出. 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 19 日
 20. 井上奈都子、林深、井本逸勢、岡本伸彦、水野誠司、大山紀美栄、稲澤譲治: Freeman Sheldon 症候群における MYH3 遺伝子の変異解析. 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 18 日
 21. 杉野由里子、井上純、降旗あき子、北川昌伸、細井創、井本逸勢、杉本徹、稲澤譲治: BAMCA (BAC array-based MCA) 法による神経芽細胞腫抑制遺伝子 *PTGDR* および *PTGER2* の同定. 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
 22. 趙晨、井上純、大槻剛巳、井本逸勢、稲澤譲治: 多発性骨髄腫細胞株で検出された 11q23 増幅の標的遺伝子候補 *POU2AF1* の *TNFRSF17* 転写制御を介する腫瘍細胞増殖促進作用. 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. 菊池良子、井本逸勢、津田均、千石一雄、石川睦男、金井弥栄、広橋説雄、稲澤譲治: アレイ CGH 法による卵巣癌の潜在的ゲノムコピー数異常解析と癌関連遺伝子の同定. 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. 高田久、井本逸勢、津田均、中西幸浩、阪倉長平、光藤章二、岡上武、広橋説雄、稲澤譲治: 胃癌に認められる超低密度リポタンパク質受容体 *VLDLR* 発現抑制機序と意義. 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. 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
 26. 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
 27. 小崎健一、長谷川正午、津田均、Atiphan Pimkhaokham、井本逸勢、小村健、稲澤譲治: 口

- 腔扁平上皮癌における *PIK3CA* 遺伝子変異. 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
28. 河崎勉、横井左奈、和泉宏幸、井本逸勢、吉澤靖之、稲澤譲治: 高密度ゲノムアレイにより発見された肺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 29 日
 29. 坂本宙子、横井左奈、井本逸勢、稲澤譲治: X-tiling アレイを用いた X 染色体上の癌関連遺伝子群の探索. 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 29 日
 30. 中川貴之、横井左奈、井上純、鈴木江美奈、Atiphan Pimkhaokham、鎌田伸之、小村健、井本逸勢、稲澤譲治: 口腔癌における BAC-array を用いた DNA メチル化領域の網羅的探索. 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 29 日
 31. 篠田康夫、小崎健一、井本逸勢、藤岡知昭、執印太郎、三木 恒治、稲澤譲治: 高密度・高精度ゲノムアレイにより発見された新規膀胱癌関連遺伝子の解析. 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 28 日
 32. 田中浩司、井本逸勢、井上純、津田均、嶋田裕、河野辰幸、岩井武尚、稲澤譲治: BAMCA(BAC array-based methylated CpG island amplification)法による食道扁平上皮癌新規癌抑制遺伝子候補 *TSECI* の同定. 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 28 日
 33. 菊池良子、井本逸勢、千石一雄、石川睦男、稲澤譲治: CGH アレイによる卵巣癌の網羅的ゲノム解析. 第 5 回日本婦人科癌分子標的研究会学術集会. 都市センターホテル. 東京. 2006 年 8 月 6 日
 34. 平沢晃、進伸幸、東口敦司、久保田翔樹、長谷川優子、玉田裕、鈴木淳、鈴木直、青木大輔、井本逸勢、稲澤譲治: 卵巣明細胞腺癌予後関連バイオマーカーおよび治療標的としての PPM1D 発現に関する検討. 第 5 回日本婦人科癌分子標的研究会学術集会. 都市センターホテル. 東京. 2006 年 8 月 6 日
 35. 林深、井本逸勢、水谷修紀、稲澤譲治: 新生児領域における診断ツールとしての CGH アレイの可能性. 第 42 回日本新生児学会. 宮崎. 2006 年 7 月 10 日
 36. 林深、井本逸勢、水谷修紀、稲澤譲治: 高密度ゲノムマイクロアレイを用いた先天異常疾患の解析. 第 109 回小児科学会. 金沢. 2006 年 4 月 21 日
 37. 立花麻梨亜、中村豊、村上龍助、岡本伸彦、林深、井本逸勢、稲澤譲治: CGH マイクロアレイで診断された 22q13.3 部分トリソミーの 1 例. 第 28 回日本小児遺伝学会・第 5 回臨床遺伝研究会合同学術集会. 川崎医療福祉大学. 岡山. 2005 年 9 月 23 日
 38. 横井左奈、稲澤譲治: ゲノムアレイプラットフォームで展開する ChIP-on-chip 法による特定蛋白結合 DNA 領域の網羅的探索. 日本人類遺伝学会第 50 回大会. 川崎医療福祉大学. 岡山. 2005 年 9 月 22 日
 39. 井本逸勢、稲澤譲治: 消化器癌の潜在的ゲノム異常の解析と新規癌関連遺伝子の同定. 日本人類遺伝学会第 50 回大会. 川崎医療福祉大学. 岡山. 2005 年 9 月 22 日
 40. 林深、井本逸勢、稲澤譲治: 高密度ゲノムアレイを用いた先天異常疾患の解析. 日本人類遺伝学会第 50 回大会. 川崎医療福祉大学. 岡山. 2005 年 9 月 22 日
 41. 会津善紀、林深、井本逸勢、宮本力、稲澤譲治: 染色体検査の補完・代替法としての CGH アレイ法の実用化. 日本人類遺伝学会第 50 回大会. 川崎医療福祉大学. 岡山. 2005 年 9 月 20 日
 42. 蒔田芳男、岡本伸彦、黒澤健司、奥山虎之、林深、井本逸勢、稲澤譲治、羽田明: 遺伝医療における CGH アレイ解析とその有用性: 染色体診断法としての実用化と新たな疾患特異的ゲノム構造異常の同定に向けて. 日本人類遺伝学会第 50 回大会. 川崎医療福祉大学. 岡山. 2005 年 9 月 20 日
 43. 蒔田芳男、藤枝憲二、林深、稲澤譲治: 臨床的にソース症候群が疑われ、CGH アレイで 22q13 の微細欠失が判明した一女兒例. 日本人類遺伝学会第 50 回大会. 川崎医療福祉大学. 岡山. 2005 年 9 月 20 日
 44. 岡本伸彦、中村豊、村上龍助、林深、井本逸勢、稲澤譲治: CGH マイクロアレイで診断された

- 22q13.3 欠失例と重複例. 日本人類遺伝学会第 50 回大会. 川崎医療福祉大学. 岡山. 2005 年 9 月 20 日
45. 中田慎一郎、勝木陽子、井本逸勢、横山徹爾、長澤正之、稲澤譲治、水谷修紀:Topoisomerase II 阻害剤による 11q23 染色体転座発生機構の解析. 第 67 回日本血液学会 第 47 回日本臨床血液学会. パシフィコ横浜. 横浜. 2005 年 9 月 18 日
 46. 篠田康夫、井本逸勢、三木恒治、稲澤譲治:CGH アレイ法による新規の膀胱癌関連遺伝子の探索. 第 64 回日本癌学会学術総会. 札幌市教育文化会館. 札幌. 2005 年 9 月 16 日
 47. 高田久、井本逸勢、津田均、中西幸浩、細田文恵、広橋説雄、大木操、稲澤譲治:高密度 CGH アレイにより検出された新規胃癌抑制遺伝子候補の解析. 第 64 回日本癌学会学術総会. 北海道厚生年金会館. 札幌. 2005 年 9 月 16 日
 48. 和泉宏幸、井本逸勢、井上純、横井左奈、高橋隆、細田文恵、大木操、稲澤譲治:高密度 CGH マイクロアレイにより発見された新規肺癌抑制遺伝子候補の解析. 第 64 回日本癌学会学術総会. 札幌市教育文化会館. 札幌. 2005 年 9 月 16 日
 49. 鈴木文香、横井左奈、井上純、堀井明、白鳥敬子、井本逸勢、稲澤譲治:BAMCA 法と CHIP on chip 法を用いた膵癌の異常メチル化領域の網羅的探索. 第 64 回日本癌学会学術総会. 札幌市教育文化会館. 札幌. 2005 年 9 月 16 日
 50. 彭為霞、柴田龍弘、加藤洋人、国分明子、松野吉宏、浅村尚生、土屋了介、金井弥栄、細田文恵、大木操、井本逸勢、稲澤譲治、広橋説雄:アレイ CGH 法を用いた肺の神経内分泌大細胞癌と小細胞癌におけるゲノム構造異常の網羅的検討. 第 64 回日本癌学会学術総会. 札幌市教育文化会館. 札幌. 2005 年 9 月 16 日
 51. 干衛、井本逸勢、音田正光、江見充、稲澤譲治:甲状腺未分化癌の新規癌遺伝子 NATA1 の同定と機能解析. 第 64 回日本癌学会学術総会. 北海道厚生年金会館. 札幌. 2005 年 9 月 15 日
 52. 中川貴之、横井左奈、井上純、鈴木江美奈、Atiphan Pimkhaokham、鎌田伸之、小村健、井本逸勢、稲澤譲治:口腔癌における BAC-array を用いた DNA メチル化領域の網羅的探索. 第 64 回日本癌学会学術総会. 札幌市教育文化会館. 札幌. 2005 年 9 月 15 日
 53. 坂本宙子、水口真希、横井左奈、和泉宏幸、井本逸勢、稲澤譲治:X-tiling アレイの構築および同アレイによる癌における X 染色体コピー数異常領域の探索. 第 64 回日本癌学会学術総会. 札幌市教育文化会館. 札幌. 2005 年 9 月 15 日
 54. 田中浩司、井本逸勢、井上純、鈴木江美奈、横井左奈、嶋田裕、河野辰幸、岩井武尚、稲澤譲治:BAMCA(BAC-array based MCA)法による食道癌 DNA メチル化領域の網羅的探索. 第 64 回日本癌学会学術総会. 札幌市教育文化会館. 札幌. 2005 年 9 月 15 日
 55. 三枝邦康、井本逸勢、井上純、青柳傑、大野喜久郎、稲澤譲治:ヒトグリオーマ高頻度 13q 欠失領域から同定した新規癌抑制遺伝子候補 TSGL1. 第 64 回日本癌学会学術総会. 北海道厚生年金会館. 札幌. 2005 年 9 月 15 日
 56. 杉野由里子、井上純、降旗あき子、細井創、杉本徹、井本逸勢、稲澤譲治:BAMCA(BAC array-based MCA)法を用いた新規癌抑制遺伝子候補 TSGL1. 第 64 回日本癌学会学術総会. 北海道厚生年金会館. 札幌. 2005 年 9 月 15 日
 57. 趙晨、井上純、大槻剛巳、井本逸勢、稲澤譲治:多発性骨髄腫における B 細胞特異的転写共役因子 BOB1 増幅による活性化. 第 64 回日本癌学会学術総会. 北海道厚生年金会館. 札幌. 2005 年 9 月 15 日
 58. 井上純、降旗あき子、杉野由里子、細井創、杉本徹、井本逸勢、稲澤譲治:神経芽腫における 1p35-p36 候補癌抑制遺伝子 TSNB1 のエピゲノム解析. 第 64 回日本癌学会学術総会. 札幌市教育文化会館. 札幌. 2005 年 9 月 15 日
 59. 細田文恵、新井康仁、柴田龍弘、中西幸浩、松野吉宏、井本逸勢、稲澤譲治、広橋説雄、大木操:アレイ CGH を用いた胃癌、乳癌の網羅的ゲノム構造異常の解析. 第 64 回日本癌学会学術総会. 札幌市教育文化会館. 札幌. 2005 年 9 月 15 日
 60. 菊池良子、井本逸勢、千石一雄、石川睦男、稲澤譲治:CGH アレイによる卵巣癌の網羅的ゲノム解析. 第 64 回日本癌学会学術総会. 札幌市教育文化会館. 札幌. 2005 年 9 月 14 日

61. 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:高密度・高精度ゲノムアレイにより発見された新規口腔癌関連遺伝子候補の解析. 第 64 回日本癌学会学術総会. 札幌市教育文化会館. 札幌. 2005 年 9 月 14 日
62. 神藤英二、津田均、木村幹彦、谷本高男、森田大作、上田重人、今関信夫、望月英隆、稲澤譲治、松原修:大腸癌における calcium sensing receptor(CaSR)発現の意義と、発現症例における血清 Ca 濃度と組織像との相関. 第 64 回日本癌学会学術総会. ロイトン札幌. 札幌. 2005 年 9 月 14 日
63. 中島知明、安居幸一郎、伊藤義人、有井滋樹、稲澤譲治、岡上武:肝細胞癌における B-Myb 遺伝子(MYBL2)の活性化. 第 64 回日本癌学会学術総会. 北海道厚生年金会館. 札幌. 2005 年 9 月 14 日
64. 加藤洋人、柴田龍弘、国分明子、細田文恵、金井弥栄、深山正久、井本逸勢、稲澤譲治、広橋説雄:高密度BACアレイCGH解析を用いた肝細胞癌における新規高度増幅領域の同定と標的癌遺伝子の解析. 第 64 回日本癌学会学術総会. 札幌プリンスホテル. 札幌. 2005 年 9 月 14 日
65. 林深、会津善紀、井本逸勢、水谷修紀、稲澤譲治:高密度ゲノムアレイの構築と遺伝疾患の診断法としての CGH アレイの実用化. 第 47 回日本小児神経学会. 熊本. 2005 年 5 月 19 日
66. 横井左奈、井本逸勢、稲澤譲治:ゲノムアレイを用いた転写調節領域の網羅的検出方法“CHIP on chip”の開発. 日本人類遺伝学会第 49 回大会. シェーンバッハ・サボー、全共連ビル. 東京. 2004 年 10 月 15 日
67. 小谷秀示、吉岡隆、高橋郁、稲澤譲治、小長谷明彦:細胞周期制御因子のハイブリッドペトリネットを用いた機能解析. 日本人類遺伝学会第 49 回大会. シェーンバッハ・サボー、全共連ビル. 東京. 2004 年 10 月 15 日
68. 井上純、三沢(降旗)あき子、斎藤(小原)深美子、細井創、杉本徹、井本逸勢、稲澤譲治:BAMCA(BAC-array combined with MCA)法による神経芽腫での 1p35—p36 異常メチル化領域の探索. 日本人類遺伝学会第 49 回大会. シェーンバッハ・サボー、全共連ビル. 東京. 2004 年 10 月 15 日
69. 井本逸勢、稲澤譲治:高密度 CGH アレイを用いた消化器癌の診断・治療の標的遺伝子の探索. 日本人類遺伝学会第 49 回大会. シェーンバッハ・サボー、全共連ビル. 東京. 2004 年 10 月 15 日
70. 林深、水口真希、井本逸勢、稲澤譲治:高密度ゲノムマイクロアレイの開発とそれによる遺伝疾患の潜在的微細ゲノム構造異常の探索. 日本人類遺伝学会第 49 回大会. シェーンバッハ・サボー、全共連ビル. 東京. 2004 年 10 月 14 日
71. 鈴木俊光、Aguan Kripamoy、Jun Shi、森泰生、原雄二、西田基宏、沼田朋大、稲澤譲治、Dong-Sheng Bai、Antonio V. Delgado-Escueta、山川和弘:若年性ミオクローヌスてんかん(JME)の原因遺伝子(EJM1)の探索および解析. 日本人類遺伝学会第 49 回大会. シェーンバッハ・サボー、全共連ビル. 東京. 2004 年 10 月 14 日
72. 和泉宏幸、井本逸勢、井上純、横井左奈、稲澤譲治:ゲノムマイクロアレイにより発見された新規肺癌抑制遺伝子候補の silencing 機構の解析. 日本人類遺伝学会第 49 回大会. シェーンバッハ・サボー、全共連ビル. 東京. 2004 年 10 月 13 日
73. 三枝邦康、井本逸勢、井上純、青柳傑、大野喜久郎、稲澤譲治:ゲノムアレイにより発見されたグリオーマにおける新規癌抑制遺伝子候補の silencing 機構. 日本人類遺伝学会第 49 回大会. シェーンバッハ・サボー、全共連ビル. 東京. 2004 年 10 月 13 日
74. 高田久、井本逸勢、細田文恵、大木操、稲澤譲治:高密度ゲノムアレイにより発見された新規胃癌抑制遺伝子候補の解析. 日本人類遺伝学会第 49 回大会. シェーンバッハ・サボー、全共連ビル. 東京. 2004 年 10 月 13 日
75. 鈴木文香、井本逸勢、白鳥敬子、稲澤譲治:高密度ゲノムアレイを用いた膀胱癌の潜在的ゲノム異常の網羅的解析. 日本人類遺伝学会第 49 回大会. シェーンバッハ・サボー、全共連ビル. 東京. 2004 年 10 月 13 日
76. 鈴木文香、井本逸勢、白鳥敬子、稲澤譲治:高密度ゲノムアレイによる膀胱癌の潜在的ゲノム異

- 常の網羅的解析. 第 63 回日本癌学会学術総会. 福岡国際会議場、福岡サンパレス、マリンメッセ福岡. 福岡. 2004 年 10 月 1 日
77. 和泉宏幸、井本逸勢、井上純、横井左奈、飯笹俊彦、藤澤武彦、高橋隆、稲澤譲治:高密度ゲノムマイクロアレイにより発見された新規肺癌抑制遺伝子候補の解析. 第 63 回日本癌学会学術総会. 福岡国際会議場、福岡サンパレス、マリンメッセ福岡. 福岡. 2004 年 10 月 1 日
 78. 高田久、井本逸勢、細田文恵、津田均、岡上武、大木操、稲澤譲治:高密度/高精度ゲノムアレイにより発見された新規胃癌関連遺伝子候補の解析. 第 63 回日本癌学会学術総会. 福岡国際会議場、福岡サンパレス、マリンメッセ福岡. 福岡. 2004 年 9 月 30 日
 79. 田波秀朗、井本逸勢、杉原健一、稲澤譲治:ゲノムコピー数異常の網羅的解析からの大腸癌肝転移関連遺伝子の探索. 第 63 回日本癌学会学術総会. 福岡国際会議場、福岡サンパレス、マリンメッセ福岡. 福岡. 2004 年 9 月 30 日
 80. 中田慎一郎、長澤正之、井本逸勢、稲澤譲治、水谷修紀:G2/M および mitotic chechpoint の異常は MLL 遺伝子再構成を引き起こす. 第 63 回日本癌学会学術総会. 福岡国際会議場、福岡サンパレス、マリンメッセ福岡. 福岡. 2004 年 9 月 30 日
 81. 井上純、三沢(降旗)あき子、斎藤(小原)深美子、細井創、杉本徹、井本逸勢、稲澤譲治:BAMCA(BAC-array combined with MCA)法による神経芽腫での 1p35-p36 異常メチル化領域の探索. 第 63 回日本癌学会学術総会. 福岡国際会議場、福岡サンパレス、マリンメッセ福岡. 福岡. 2004 年 9 月 29 日
 82. 三沢(降旗)あき子、井上純、井本逸勢、斎藤(小原)深美子、細井創、杉本徹、稲澤譲治:BAMCA(BAC-array combined with MCA)法による神経芽腫における網羅的異常メチル化領域の探索. 第 63 回日本癌学会学術総会. 福岡国際会議場、福岡サンパレス、マリンメッセ福岡. 福岡. 2004 年 9 月 29 日
 83. 中川貴之、井上純、園田格、三沢(降旗)あき子、小村健、井本逸勢、稲澤譲治:ゲノムアレイを用いた DNA メチル化領域の網羅的検出法(BAMCA:BAC-array combined with MCA)の開発. 第 63 回日本癌学会学術総会. 福岡国際会議場、福岡サンパレス、マリンメッセ福岡. 福岡. 2004 年 9 月 29 日
 84. 鈴木江美奈、柚木泰広、今泉益栄、日比重美、金子安比古、天笠光雄、井本逸勢、稲澤譲治:乳児 ALL の t(1;19)に見出された E2A/PBX1 と異なる転座遺伝子 MEF2D/DAZAP1. 第 63 回日本癌学会学術総会. 福岡国際会議場、福岡サンパレス、マリンメッセ福岡. 福岡. 2004 年 9 月 29 日
 85. 横井左奈、井本逸勢、稲澤譲治:ゲノムアレイを用いた転写調節領域の網羅的検出法“CHIP on chip”の開発. 第 63 回日本癌学会学術総会. 福岡国際会議場、福岡サンパレス、マリンメッセ福岡. 福岡. 2004 年 9 月 29 日
 86. 井本逸勢、園田格、井上純、柴田龍弘、嶋田裕、今村正之、天笠光雄、広橋説雄、稲澤譲治:食道扁平上皮癌でホモ欠失またはメチル化により高頻度に silencing される腫瘍抑制遺伝子候補 LRP1B. 第 63 回日本癌学会学術総会. 福岡国際会議場、福岡サンパレス、マリンメッセ福岡. 福岡. 2004 年 9 月 29 日
 87. 加藤洋人、柴田龍弘、国分明子、尾島英知、Panayiotis Loukopoulos、金井弥栄、深山正久、近藤格、細田文恵、大木操、井本逸勢、稲澤譲治、広橋説雄:Array-based comparative genomic hybridization (CGH)を用いた肝細胞癌における網羅的な染色体構造異常の解析. 第 63 回日本癌学会学術総会. 福岡国際会議場、福岡サンパレス、マリンメッセ福岡. 福岡. 2004 年 9 月 29 日
 88. 細田文恵、井本逸勢、新井康仁、崎山徳起、佐々木博己、柴田龍弘、中西幸浩、松野吉宏、直江知樹、広橋説雄、稲澤譲治、大木操、アレイ CGH を用いた胃癌、乳癌、白血病のゲノム構造異常の解析. 第 63 回日本癌学会学術総会. 福岡国際会議場、福岡サンパレス、マリンメッセ福岡. 福岡. 2004 年 9 月 29 日
 89. 横井左奈、安居幸一郎、飯笹俊彦、高橋隆、藤澤武彦、稲澤譲治:肺癌の新規 5p13 増幅標的遺伝子 SKP2 のアポトーシス誘導. 日本人類遺伝学会第 48 回大会. 長崎ブリックホール. 長崎. 2003 年 10 月 22 日

90. 高田久、園田格、井本逸勢、岡上武、稲澤譲治:CGH マイクロアレイによる胃癌における潜在的ゲノム異常の網羅的解析. 日本人類遺伝学会第 48 回大会. 長崎ブリックホール. 長崎. 2003 年 10 月 22 日
91. 三枝邦康、井本逸勢、園田格、大野喜久郎、稲澤譲治:CGH マイクロアレイによる脳腫瘍における潜在的ゲノム異常の網羅的解析. 日本人類遺伝学会第 48 回大会. 長崎ブリックホール. 長崎. 2003 年 10 月 22 日
92. 園田格、井本逸勢、伊藤鉄夫、嶋田裕、今村正之、天笠光雄、稲澤譲治:CGH アレイ解析により同定した食道扁平上皮癌のホモ欠失と候補癌抑制遺伝子. 日本人類遺伝学会第 48 回大会. 長崎ブリックホール. 長崎. 2003 年 10 月 22 日
93. 和泉宏幸、井本逸勢、井上純、園田格、横井左奈、飯笹俊彦、藤澤武彦、高橋隆、稲澤譲治:ゲノムマイクロアレイで検出した新規の非小細胞肺癌ホモ欠失と標的遺伝子. 日本人類遺伝学会第 48 回大会. 長崎ブリックホール. 長崎. 2003 年 10 月 22 日
94. 井本逸勢、園田格、林深、斎藤(小原)深美子、細田文恵、大木操、稲澤譲治:ヒトゲノム DNA 解析ツールとして的高密度 CGH マイクロアレイの作製. 日本人類遺伝学会第 48 回大会. 長崎ブリックホール. 長崎. 2003 年 10 月 22 日
95. 柚木泰広、井本逸勢、今泉益栄、天笠光雄、稲澤譲治:小児 B 細胞急性リンパ性白血病 (B-ALL)で見出した新規転座遺伝子の発見. 日本人類遺伝学会第 48 回大会. 長崎ブリックホール. 長崎. 2003 年 10 月 22 日
96. 斎藤(小原)深美子、平沢晃、津田均、井本逸勢、青木大輔、進伸幸、野澤志朗、稲澤譲治:PPM1D と卵巣明細胞腺腫. 日本人類遺伝学会第 48 回大会. 長崎ブリックホール. 長崎. 2003 年 10 月 22 日
97. 井上純、干衛、斎藤(小原)深美子、三沢あき子、園田格、井本逸勢、稲澤譲治:ゲノムアレイを用いた DNA メチル化領域の網羅的検出法の開発. 日本人類遺伝学会第 48 回大会. 長崎ブリックホール. 長崎. 2003 年 10 月 22 日
98. 和泉宏幸、井本逸勢、園田格、横井左奈、飯笹俊彦、藤澤武彦、高橋隆、稲澤譲治:高密度 CGH アレイによる非小細胞肺癌における癌関連遺伝子の網羅的解析. 第 62 回日本癌学会総会. 名古屋国際会議場. 愛知. 2003 年 9 月 27 日
99. 横井左奈、安居幸一郎、飯笹俊彦、藤澤武彦、堀井明、土屋永寿、高橋隆、稲澤譲治:肺癌のゲノム構造異常の包括的解析:肺大細胞癌の 7q 増幅と標的遺伝子. 第 62 回日本癌学会総会. 名古屋国際会議場. 愛知. 2003 年 9 月 27 日
100. 園田格、井本逸勢、伊藤鉄夫、嶋田裕、今村正之、天笠光雄、稲澤譲治:CGH アレイ解析により同定した食道扁平上皮癌の微細ホモ欠失と候補癌抑制遺伝子. 第 62 回日本癌学会総会. 名古屋国際会議場. 愛知. 2003 年 9 月 27 日
101. 趙晨、安居幸一郎、李哲柱、栗岡英明、細川洋平、岡隆宏、稲澤譲治:乳癌における NCOA3, TOP1, TEAP2C 発現の予後予測因子としての意義. 第 62 回日本癌学会総会. 名古屋国際会議場. 愛知. 2003 年 9 月 26 日
102. 神藤英二、津田均、木村幹彦、谷本高男、森田大作、今関信夫、望月英隆、稲澤譲治、松原修:組織マイクロアレイにおける大腸癌の Iaminin-5 γ 2chain(LN-5 γ 2)発現の探索—組織採取部位および臨床的意義に着目して—. 第 62 回日本癌学会総会. 名古屋国際会議場. 愛知. 2003 年 9 月 26 日
103. 柚木泰広、井本逸勢、今泉益栄、天笠光雄、稲澤譲治:乳児 ALL の t(1;19)に見出された E2A/PBX1 と異なる転座遺伝子. 第 62 回日本癌学会総会. 名古屋国際会議場. 愛知. 2003 年 9 月 26 日
104. 橋本直哉、村上守、高橋義信、藤木正人、稲澤譲治:Oligodendroglial tumor の遺伝学的解析と長期治療成績:1 番染色体短腕における新たな欠失領域の同定. 第 62 回日本癌学会総会. 名古屋国際会議場. 愛知. 2003 年 9 月 26 日
105. 田波秀朗、井本逸勢、平沢晃、柚木泰広、園田格、井上純、安居幸一郎、河上裕、稲澤譲治:悪性黒色腫細胞株における Wild-Type BRAF 高発現の意義. 第 62 回日本癌学会総会. 名古屋国際会議場. 愛知. 2003 年 9 月 26 日

106. 安居幸一郎、横井左奈、森美希、飯笹俊彦、藤澤武彦、稲澤譲治:非小細胞肺癌における SKP2 の増幅・発現亢進とその臨床病理学的意義. 第 62 回日本癌学会総会. 名古屋国際会議場. 愛知. 2003 年 9 月 25 日
107. 井本逸勢、津田均、平沢晃、三浦雅彦、坂本優、広橋説雄、稲澤譲治:11q22 増幅標的遺伝子 cIAP1 発現の子宮頸部扁平上皮癌の放射線感受性におよぼす意義. 第 47 回日本人類遺伝学会. ヒルトン名古屋. 愛知. 2002 年 11 月 13 日
108. 斎藤(小原)深美子、井本逸勢、中川原章、杉本徹、稲澤譲治:神経芽細胞腫での 17q23 増幅領域内標的遺伝子に関する検索. 第 47 回日本人類遺伝学会. ヒルトン名古屋. 愛知. 2002 年 11 月 13 日
109. 平沢晃、井本逸勢、斎藤(小原)深美子、青木大輔、進伸幸、野澤志郎、稲澤譲治:卵巣明細胞腺癌の CGH 解析と増幅領域の標的遺伝子の探索. 第 47 回日本人類遺伝学会. ヒルトン名古屋. 愛知. 2002 年 11 月 13 日
110. 園田格、井本逸勢、嶋田裕、今村正之、稲澤譲治:CGH マイクロアレイによる食道扁平上皮癌細胞株のゲノム異常の解析. 第 47 回日本人類遺伝学会. ヒルトン名古屋. 愛知. 2002 年 11 月 13 日
111. 安居幸一郎、三原幸織、趙晨、斎藤(小原)深美子、富田章弘、舩渡忠男、横溝晃、内藤誠二、鶴尾隆、稲澤譲治:抗癌剤耐性に関連するゲノム一次構造変化. 第 47 回日本人類遺伝学会. ヒルトン名古屋. 愛知. 2002 年 11 月 13 日
112. 井上純、大槻剛巳、松尾良信、清水史郎、瀬戸加大、井本逸勢、稲澤譲治:多発性骨髄腫における SOCS-1 の発現およびメチル化の解析. 第 47 回日本人類遺伝学会. ヒルトン名古屋. 愛知. 2002 年 11 月 13 日

③ ポスター発表 (国内会議 52 件、国際会議 30 件)

【国内】

1. 井上純、井本逸勢、稲澤譲治:Inactivation of LC3A gene in human cancers.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
2. 趙晨、井本逸勢、井上純、田中信治、有井滋樹、田中博、稲澤譲治:Detection of aberrantly methylated genes in hepatocellular carcinoma by BAC-array based MCA(BAMCA)strategy. 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
3. 田中浩司、井本逸勢、井上純、小崎健一、津田均、嶋田裕、河野辰幸、岩井武尚、稲澤譲治:Frequent methylation-associated silencing of candidate tumor-suppressor, CRABP1 in esophageal squamous-cell carcinoma.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
4. 細田文恵、新井康仁、安田純、中西幸浩、稲澤譲治、広橋説雄、大木操、柴田龍弘: Identification of candidate target genes at genomic loci with high copy number increase in gastric cancer.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
5. 坂本宙子、横井左奈、井本逸勢、稲澤譲治:Exploration of cancer-related genes on X chromosome using X-tilling array-based copy-number analysis in human cancer.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
6. 井本逸勢、三枝邦康、谷川千津、青柳傑、大野喜久郎、中村祐輔、稲澤譲治:新規 p53 誘導遺伝子 RGC32 の分裂期での中心体への局在と G2/M 期停止への関与. 科学技術振興機構、戦略的創造研究推進事業第 3 回公開シンポジウム「テーラーメイド医療を目指したゲノム情報活用基盤技術」. 東京コンファレンスセンター. 品川. 2007 年 8 月 2 日
7. 小崎健一、井本逸勢、茂木世紀、小村健、稲澤譲治:口腔扁平上皮癌において DNA メチル化により発現抑制される癌抑制 microRNA の単離. 科学技術振興機構、戦略的創造研究推進事業第 3 回公開シンポジウム「テーラーメイド医療を目指したゲノム情報活用基盤技術」. 東京コンファレンスセンター. 品川. 2007 年 8 月 2 日

8. 横井左奈、井上純、井本逸勢、稲澤譲治:ChIP on BAC-array により見出した E2F1 標的遺伝子のクロマチン構造による転写制御. 科学技術振興機構、戦略的創造研究推進事業第 3 回公開シンポジウム「テーラーメイド医療を目指したゲノム情報活用基盤技術」. 東京コンファレンスセンター. 品川. 2007 年 8 月 2 日
9. 井上純、井本逸勢、稲澤譲治:神経芽腫の自然退縮における LAPTM5 遺伝子の活性化. 科学技術振興機構、戦略的創造研究推進事業第 3 回公開シンポジウム「テーラーメイド医療を目指したゲノム情報活用基盤技術」. 東京コンファレンスセンター. 品川. 2007 年 8 月 2 日
10. 林深、本田尚三、水口真希、蒔田芳男、岡本伸彦、小崎里華、奥山虎之、井本逸勢、水谷修紀、稲澤譲治:Construction of a High-density and High-resolution Human Chromosome X Array for Comparative Genomic Hybridization Analysis.科学技術振興機構、戦略的創造研究推進事業第 3 回公開シンポジウム「テーラーメイド医療を目指したゲノム情報活用基盤技術」. 東京コンファレンスセンター. 品川. 2007 年 8 月 2 日
11. 本田尚三、林深、井本逸勢、中川栄二、後藤雄一、稲澤譲治:MCG X-tiling array を用いた X 連鎖性精神発達遅滞(XLMR)の原因遺伝子探索. 科学技術振興機構、戦略的創造研究推進事業第 3 回公開シンポジウム「テーラーメイド医療を目指したゲノム情報活用基盤技術」. 東京コンファレンスセンター. 品川. 2007 年 8 月 2 日
12. 菊池良子、井本逸勢、津田均、金井弥栄、笠松高弘、千石一雄、広橋説雄、稲澤譲治:Connective Tissue Growth Factor is a putative conditional tumor-suppressor gene frequently inactivated by promoter hypermethylation in ovarian cancer. 科学技術振興機構、戦略的創造研究推進事業第 3 回公開シンポジウム「テーラーメイド医療を目指したゲノム情報活用基盤技術」. 東京コンファレンスセンター. 品川. 2007 年 8 月 2 日
13. 石原孝也、于衛、井本逸勢、音田正光、江見充、稲澤譲治:高精度ゲノムアレイを用いた甲状腺未分化癌関連遺伝子の解析. 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 29 日
14. 井上純、三沢あき子、杉野由里子、細井創、杉本徹、井本逸勢、稲澤譲治:神経芽腫の自然退縮における LAPTM5 遺伝子活性化の意義. 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 29 日
15. 大井章史、土橋洋、三井文彦、井本逸勢、稲澤譲治、河野浩二、藤井秀樹:胃癌における c-myc の c-erbB-2,あるいは EGFR との同時遺伝子増幅について. 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 28 日
16. 林深、井本逸勢、水谷修紀、稲澤譲治:新生児領域における診断ツールとしての CGH アレイの可能性. 第 42 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会. ワールドコンベンションセンターサミット. 宮崎. 2006 年 7 月 10 日
17. 会津善紀、林深、井本逸勢、稲澤譲治:CGH マイクロアレイを用いた染色体異常症候群の診断. 第 42 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会. ワールドコンベンションセンターサミット. 宮崎. 2006 年 7 月 10 日
18. 横井左奈、井上純、井本逸勢、稲澤譲治:ChIP on BAC array 法を用いた新規 E2F1 標的遺伝子の解析. 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 28 日
19. 小崎里華、奥山虎之、林深、井本逸勢、稲澤譲治:高精度ゲノムアレイを用いた子宮内発育遅延児の潜在的ゲノム異常の解析. 日本人類遺伝学会第 50 回大会. 川崎医療福祉大学. 岡山. 2005 年 9 月 20 日~22 日
20. 石川欽也、吉田雅幸、小笹由香、田村智英子、水澤英洋、奥山虎之、稲澤譲治、木村彰方、水谷修紀:東京医科歯科大学における神経変性疾患に関する発症前遺伝子診断希望者(クライアント)の受診理由について. 日本人類遺伝学会第 50 回大会. 川崎医療福祉大学. 岡山. 2005 年 9 月 20 日~22 日
21. 勝木陽子、中田慎一郎、井本逸勢、横山徹爾、長澤正之、稲澤譲治、水谷修紀:染色体転座発生機構の解明に関する研究. 第 64 回日本癌学会学術総会. 札幌プリンスホテル. 札幌. 2005 年 9 月 16 日
22. 工藤一弥、井上純、高野政志、藤井和之、佐々木直樹、喜多恒和、菊池義公、井本逸勢、稲

- 澤讓治:卵巣癌における染色体 1q21-q22 領域の増幅と PDZ domain containing1(PDZK1)遺伝子発現の意義. 第 64 回日本癌学会学術総会. 札幌プリンスホテル. 札幌. 2005 年 9 月 14 日
23. 井本逸勢、和泉宏幸、井上純、横井左奈、細田裕、柴田龍弘、砂盛誠、広橋説雄、稲澤讓治:高密度 CGH アレイにより検出された肺癌抑制遺伝子候補 DBC1. 科学技術振興機構、戦略的創造研究推進事業第 1 回公開シンポジウム「テーラーメイド医療を目指したゲノム情報活用基盤技術」. 東京コンファレンスセンター. 品川. 2005 年 8 月 1 日
 24. 横井左奈、井上純、井本逸勢、稲澤讓治:ゲノムアレイを用いた転写調節領域の網羅的検出法”ChIP on chip”の開発. 科学技術振興機構、戦略的創造研究推進事業第 1 回公開シンポジウム「テーラーメイド医療を目指したゲノム情報活用基盤技術」. 東京コンファレンスセンター. 品川. 2005 年 8 月 1 日
 25. 井上純、三沢あき子、杉野由里子、細井創、杉本徹、井本逸勢、稲澤讓治: BAMCA(BAC-array combined with MCA)法による神経芽腫での DNA メチル化領域の探索. 科学技術振興機構、戦略的創造研究推進事業第 1 回公開シンポジウム「テーラーメイド医療を目指したゲノム情報活用基盤技術」. 東京コンファレンスセンター. 品川. 2005 年 8 月 1 日
 26. 高田久、井本逸勢、津田均、中西幸浩、市倉隆、望月英隆、岡上武、細田文恵、広橋説雄、大木操、稲澤讓治:高密度 CGH アレイにより検出された胃癌抑制遺伝子候補の解析. 科学技術振興機構、戦略的創造研究推進事業第 1 回公開シンポジウム「テーラーメイド医療を目指したゲノム情報活用基盤技術」. 東京コンファレンスセンター. 品川. 2005 年 8 月 1 日
 27. 三枝邦康、井本逸勢、井上純、青柳傑、大野喜久郎、稲澤讓治:ヒトグリオーマの高頻度 13q 欠失領域から同定した新規癌抑制遺伝子候補 TSGL1. 科学技術振興機構、戦略的創造研究推進事業第 1 回公開シンポジウム「テーラーメイド医療を目指したゲノム情報活用基盤技術」. 東京コンファレンスセンター. 品川. 2005 年 8 月 1 日
 28. 林深、水谷修紀、井本逸勢、稲澤讓治:高密度ゲノムマイクロアレイを用いた遺伝疾患の原因探索. 科学技術振興機構、戦略的創造研究推進事業第 1 回公開シンポジウム「テーラーメイド医療を目指したゲノム情報活用基盤技術」. 東京コンファレンスセンター. 品川. 2005 年 8 月 1 日
 29. 井本逸勢、園田格、井上純、柴田龍弘、嶋田裕、今村正之、天笠光雄、広橋説雄、稲澤讓治:食道扁平上皮癌でホモ欠失またはメチル化により高頻度に silencing される腫瘍抑制遺伝子候補 LRP1B. 第 27 回日本分子生物学会年会. 神戸ポートアイランド. 神戸. 2004 年 12 月 10 日
 30. 三枝邦康、井本逸勢、小谷秀示、井上純、青柳傑、大野喜久郎、稲澤讓治:ヒトグリオーマの高頻度 13q 欠失領域から同定した中心体に局在する新規癌抑制遺伝子候補(TSGL1) . 第 27 回日本分子生物学会年会. 神戸ポートアイランド. 神戸. 2004 年 12 月 10 日
 31. 二川純也、磯部朋寛、諸田敦、三橋信孝、青島健、井本逸勢、稲澤讓治、崎山徳起、新井康仁、細田文恵、大木操:マイクロアレイによる腫瘍細胞染色体異常検出システムの開発. 第 27 回日本分子生物学会年会. 神戸ポートアイランド. 神戸. 2004 年 12 月 10 日
 32. 勝木陽子、中田慎一郎、長澤正之、井本逸勢、稲澤讓治、水谷修紀:Etoposide は ATM 欠損細胞に染色体分配の異常を引き起こす. 第 27 回日本分子生物学会年会. 神戸ポートアイランド. 神戸. 2004 年 12 月 10 日
 33. 中田慎一郎、勝木陽子、井本逸勢、長澤正之、稲澤讓治、水谷修紀:Topoisomerase II inhibitor 存在下に細胞分裂することで MLL 遺伝子の再構築が引き起こされる. 第 27 回日本分子生物学会年会. 神戸ポートアイランド. 神戸. 2004 年 12 月 10 日
 34. 石川顕一、伴貞幸、三枝公美子、川井聖子、石川敦子、嶋田裕、稲澤讓治、今井高志:放射線高感受性を示す in vitro 脱分化様細胞の放射線応答遺伝子解析. 第 27 回日本分子生物学会年会. 神戸ポートアイランド. 神戸. 2004 年 12 月 10 日
 35. 石原孝也、堀田晶子、横井左奈、井本逸勢、小谷秀示、稲澤讓治:骨軟部腫瘍細胞におけるユビキチン化蛋白と SUMO 化蛋白の網羅的機能解析. 第 27 回日本分子生物学会年会. 神戸ポートアイランド. 神戸. 2004 年 12 月 9 日

36. 横井左奈、井本逸勢、稲澤譲治:ゲノムアレイを用いた転写調節領域の網羅的検出方法“Chip on chip”の開発. 第 27 回日本分子生物学会年会. 神戸ポートアイランド. 神戸. 2004 年 12 月 8 日
37. 小谷秀示、吉岡隆、稲澤譲治、小長谷明彦:ペトリネットを用いた細胞周期制御因子の機能解析. 第 27 回日本分子生物学会年会. 神戸ポートアイランド. 神戸. 2004 年 12 月 8 日
38. 堀田晶子、石原孝也、横井左奈、井本逸勢、小谷秀示、稲澤譲治:Cdh1 の局在変化に伴う APC/C(Anaphase-Promoting Complex/Cyclosome)活性化への影響. 第 27 回日本分子生物学会年会. 神戸ポートアイランド. 神戸. 2004 年 12 月 8 日
39. 会津善紀、井本逸勢、斎藤(小原)深美子、水口真希、宮本力、稲澤譲治:先天性遺伝疾患の診断ツールとしてのゲノム DNA マイクロアレイの作製. 日本人類遺伝学会第 49 回大会. シェーンバッハ・サボー、全共連ビル. 東京. 2004 年 10 月 15 日
40. 水口真希、林深、松尾雅文、井本逸勢、稲澤譲治:高密度 X 染色体ゲノムアレイ(MCG High-Density X-Array)の作製と疾患関連微細ゲノム構造異常の探索. 日本人類遺伝学会第 49 回大会. シェーンバッハ・サボー、全共連ビル. 東京. 2004 年 10 月 13 日
41. 小笹由香、吉田雅幸、田村智英子、稲澤譲治、木村彰方、大山紀美栄、奥山虎之、水谷修紀:開設 1 年間の当院遺伝診療外来における診療実績と今後の課題. 日本人類遺伝学会第 49 回大会. シェーンバッハ・サボー、全共連ビル. 東京. 2004 年 10 月 13 日
42. 新井康仁、細田文恵、崎山徳起、大木操、中西幸浩、松野吉宏、片井均、広橋説雄、井本逸勢、稲澤譲治:ゲノムアレイ解析による胃癌染色体異常の特徴. 第 63 回日本癌学会学術総会. 福岡国際会議場、福岡サンパレス、マリンメッセ福岡. 福岡. 2004 年 9 月 30 日
43. 工藤一弥、井上純、高野政志、岡本三四郎、藤井和之、佐々木直樹、平田純子、喜多恒和、菊池義公、井本逸勢、斎藤(小原)深美子、稲澤譲治:化学療法抵抗性卵巣癌における染色体 1q 長腕増幅の意義とその責任遺伝子としての PDZK1 の検出. 第 63 回日本癌学会学術総会. 福岡国際会議場、福岡サンパレス、マリンメッセ福岡. 福岡. 2004 年 9 月 30 日
44. 干衛、井本逸勢、小谷秀示、音田正光、江見充、稲澤譲治:高密度 CGH-Array によって、未分化甲状腺癌で増殖され、過剰に発現している新規遺伝子 NATA1 の同定. 第 63 回日本癌学会学術総会. 福岡国際会議場、福岡サンパレス、マリンメッセ福岡. 福岡. 2004 年 9 月 29 日
45. 趙晨、井上純、大槻剛己、井本逸勢、稲澤譲治:多発骨髄腫における B 細胞特異的転写共役因子 BOB1 の増幅による活性化. 第 63 回日本癌学会学術総会. 福岡国際会議場、福岡サンパレス、マリンメッセ福岡. 福岡. 2004 年 9 月 29 日
46. 三枝邦康、井本逸勢、井上純、青柳傑、大野喜久郎、稲澤譲治:高密度ゲノムアレイにより発見されたグリオーマにおける新規癌抑制遺伝子候補の解析. 第 63 回日本癌学会学術総会. 福岡国際会議場、福岡サンパレス、マリンメッセ福岡. 福岡. 2004 年 9 月 29 日
47. 伴貞幸、道川祐市、石川顕一、相良雅史、嶋田裕、稲澤譲治、今井高志:放射線高感受性を示すヒト ESCC 由来培養細胞における ATM 蛋白質発現の減少と DNA-PKcs 蛋白質のリン酸化不全. 第 63 回日本癌学会学術総会. 福岡国際会議場、福岡サンパレス、マリンメッセ福岡. 福岡. 2004 年 9 月 29 日
48. 伴貞幸、三枝公美子、石川顕一、須藤仁美、相良雅史、嶋田裕、稲澤譲治、今井高志:培養されたヒト癌細胞における放射線誘導脱分化. 第 62 回日本癌学会総会. 名古屋国際会議場. 愛知. 2003 年 9 月 27 日
49. 井上純、干衛、斎藤(小原)深美子、三沢(降旗)あき子、園田格、井本逸勢、稲澤譲治:ゲノムアレイを用いた DNA メチル化領域の網羅的検出法の開発. 第 62 回日本癌学会総会. 名古屋国際会議場. 2003 年 9 月 26 日
50. 細井創、三沢あき、桑原康通、家原知子、常盤和明、土橋康成、稲澤譲治、杉本徹:hSNF5/INI1 遺伝子の欠失を認めた小児胸壁発生「未分化神経外胚葉系腫瘍(PNET)」とその細胞株の樹立. 第 62 回日本癌学会総会. 名古屋国際会議場. 2003 年 9 月 26 日
51. 斎藤(小原)深美子、平沢晃、津田均、井本逸勢、青木大輔、進伸幸、野澤志朗、稲澤譲治:17q増幅標的遺伝子 PPM1D の発現と卵巣明細胞癌. 第 62 回日本癌学会総会. 名古屋

国際会議場. 2003年9月25日

52. 干衛、井上純、井本逸勢、稲澤譲治:Lymphoma 細胞株における 13q31-q32 領域の増幅に伴う GPC5 遺伝子の発現亢進. 第 62 回日本癌学会総会. 名古屋国際会議場. 2003年9月25日

[国際]

1. Hayashi S, Honda S, Imoto I, Inazawa I. Exploring cryptic genomic aberrations related to multiple congenital anomaly with mental retardation using in-house CGH-arrays. The American Society of Human Genetics 57th annual meeting (San Diego, CA) 25/October/2007 (23-27/October/2007).
2. Honda S, Hayashi S, Imoto I, Nakagawa E, Goto Y, Inazawa J:Exploration of genes related to X-linked mental retardation (XLMR) by MCGX-tiling array.57th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics (San Diego, CA) 24/October/2007 (23-27/October/2007)
3. Kikuchi R, Tsuda H, Kanai Y, Kasamatsu T, Sengoku K, Hirohashi S, Inazawa J, Imoto I: TSOVC2 is a putative conditional tumor-suppressor gene frequently inactivated by promoter hypermethylation in ovarian cancer. 98th annual meeting of American Association for Cancer Research 2007. (LosAngeles,USA)15/April/2007 (14-18/April/2007)
4. Nakamura E,Suzuki E, Nakagawa T, Tsuda H,Yamamoto G, Kozaki K, Irie T, Tachikawa T, Amagasa T, Imoto I, Inazawa J: Epigenetic silencing of TSOC25 by hypermethylation of the CpG island in oral cancer. 98th annual meeting of American Association for Cancer Research 2007(LosAngeles, USA)16/April/2007(14-18/April/2007)
5. Kozaki K, Imoto I, Inazawa J: MicorRNA expression profiles in oral squamous cell carcinoma cell lines. 98th annual meeting of American Association for Cancer Research 2007(LosAngeles, USA) 17/ April/ 2007(14-18/April/2007)
6. Ishihara T, Yu W, Inoue J, Onda M, Emi M, Imoto I, Inazawa J: A novel amplification target, DUSP26, promotes anaplastic thyroid cancer cell growth by inhibiting p38 MAPK activity. 98th annual meeting of American Association for Cancer Research 2007(LosAngeles, USA)18/April/2007(14-18/April2007)
7. Hayashi S, Honda S, Imoto I, Inazawa J: Exploring cryptic genomic aberrations responsible for multiple congenital anomaly with mental retardation using in-house CGH-arrays. 56th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics (New Orleans, Louisiana) 10/October/2006 (9-13/October/2006)
8. Chiyonobu T, Hayashi S, Morimoto M, Miyanomae Y, Nishimura A, Nishimoto A, Ito C, Imoto I, Sugimoto T, Jia Z, Inazawa J, Toda T: Partial tandem duplication of *GRIA3* in a male with mental retardation. 56th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics (New Orleans, Louisiana) 12/October/2006 (9-13/October/2006)
9. Nakagawa T, Yokoi S, Inoue J, Atiphan Pimkhaokham, Suzuki E, Kamata N, Omura K, Imoto I, Inazawa J: Detection of altered DNA methylation patterns in oral cancer. 97th annual meeting of American Association for Cancer Research 2006 (Washington D.C. USA) 2/April/2006 (1-5/April/2006)
10. Inoue J, Misawa A, Sugino Y, Hosoi H, Sugimoto T, Hosoda F, Ohki M, Imoto I, Inazawa J: Methylation-associated silencing of NR1I2 in advanced-type neuroblastomas, identified by BAC array-based methylated CpG island amplification (BAMCA). 97th annual meeting of American Association for Cancer Research 2006 (Washington D.C. USA) 2/April/2006 (1-5/April/2006)
11. Imoto I, Izumi H, Takada H, Tanaka K, Inoue J, Yokoi S, Hosoda H, Shibata T, Sunamori M, 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. 97th annual meeting of American Association for Cancer Research 2006 (Washington D.C.

- USA) 2/April/2006 (1-5/April/2006)
12. Sugino Y, Inoue J, Misawa A, Hosoi H, Sugimoto T, Imoto I, Inazawa J: Methylation-associated gene silencing of *prostaglandin D2 receptor (PTGDR)* and *prostaglandin E receptor 2 (PTGER2)* in advanced-type neuroblastomas, identified by bacterial artificial chromosome array-based methylated CpG island amplification (BAMCA). 97th annual meeting of American Association for Cancer Research 2006 (Washington D.C. USA) 2/April/2006 (1-5/April/2006)
 13. Yokoi S, Inoue J, Imoto I, Inazawa J: Identification of novel E2F1 target genes detected on a BAC-array platform. 97th annual meeting of American Association for Cancer Research 2006 (Washington D.C. USA) 2/April/2006 (1-5/April/2006)
 14. Tanaka K, Imoto I, Inoue J, Tsuda H, Suzuki E, Shimada Y, Kawano T, Iwai T, Inazawa J: Methylation-associated silencing of a candidate tumor suppression gene, *TSECI*, in esophageal squamous-cell carcinoma, identified by bacterial artificial chromosome array-based methylated CpG island amplification (BAMCA). 97th annual meeting of American Association for Cancer Research 2006 (Washington D.C. USA) 2/April/2006 (1-5/April/2006)
 15. Kozaki K, Suzuki E, Pimkhaokham A, Imoto I, Inazawa J: *PIK3CA* mutations in oral squamous cell carcinoma. 97th annual meeting of American Association for Cancer Research 2006 (Washington D.C. USA) 4/April/2006 (1-5/April/2006)
 16. Takada T, Tanaka K, Inoue J, Yokoi S, Hosoda H, Shibata T, Sunamori M, 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. 97th annual meeting of American Association for Cancer Research 2006 (Washington D.C. USA) 4/April/2006 (1-5/April/2006)
 17. Shibata T, Kokubu A, Hosoda F, Matsuno Y, Tsuchiya R, Kanai Y, Inazawa J, Hirohashi S: Genetic classification of lung adenocarcinoma based on array-based comparative genomic hybridization analysis. 97th annual meeting of American Association for Cancer Research 2006 (Washington D.C. USA) 4/April/2006 (1-5/April/2006)
 18. Imoto I, Takada H, Tsuda H, Nakanishi Y, Ichikura T, Mochizuki H, Hosoda F, Hirohashi S, Ohki M, Inazawa J: ADAM23, a possible tumor suppressor gene, is frequently silenced in gastric cancers by homozygous deletion or aberrant promoter hypermethylation. The American Society of Human Genetics 55th Annual Meeting (Salt Lake City, Utah) 28/October/2005 (25-29/October/2005)
 19. Hayashi S, Imoto I, Inazawa J: Result of exploring pathogenesis of congenital disorders using array-CGH. The American Society of Human Genetics 55th Annual Meeting (Salt Lake City, Utah) 28/October/2005 (25-29/October/2005)
 20. Inoue J, Misawa-Furihata A, Hosoi H, Sugimoto T, Imoto I, Inazawa J: High-throughput screening of methylated DNA sequences at 1p35-p36 in neuroblastoma by using BAC array-based MCA method(BAMCA). 95th American Association for Cancer Research (Anaheim, CA) 19/April/2005
 21. Yokoi S, Inoue J, Imoto I, Inazawa J: Establishment of “ChIP on chip” exploring of novel E2F1 target genes on a BAC-array platform. 95th American Association for Cancer Research (Anaheim, CA) 19/April/2005
 22. Imoto I, Izumi H, Inoue J, Yokoi S, Hosoda H, Shibata T, Sunamori M, Hirohashi S, Inazawa J: Frequent Silencing of DBC1 is by Genetic or Epigenetic Mechanisms in Non-Small Cell Lung Cancers. 95th American Association for Cancer Research (Anaheim, CA) 18/April/2005
 23. Takada H, Imoto I, Tsuda H, Shibata T, Okanoue T, Hosoda F, Hirohashi S, Ohki M, Inazawa J: Epigenetic silencing of MCG22 by hypermethylation of the CpG island in gastric cancer. 95th American Association for Cancer Research (Anaheim, CA) 17/April/2005
 24. Saigusa K, Imoto I, Inoue J, Aoyagi M, Ohno O, Inazawa J: Characterization of TSGL1, a candidate tumor suppressor gene for glioma frequently silenced by CpG island methylation,

- identified from 13q deletion lesion detected CGH-array analysis. 95th American Association for Cancer Research (Anaheim, CA) 17/April/2005
25. Imoto I, Yuki Y, Sonoda I, Ito T, Shimada Y, Imamura M, Inazawa J: Identification of ZASC1 Encoding a Krüppel-like Zinc Finger Protein as a Novel Target for 3q26 Amplification in Esophageal Squamous-Cell Carcinomas. 6th Joint Conference of the American Association for Cancer Research and the Japanese Cancer Association (Waikoloa, Hawaii) 25-29/January/2004
 26. Inoue J, Otsuki T, Hirasawa A, Imoto I, Matsuo Y, Shimizu S, Taniwaki M, Inazawa J: Amplification and Consequent Overexpression of PDZK1 within the 1q12-q22 Amplicon is Associated with Drug-resistance Phenotype in Multiple Myeloma. 6th Joint Conference of the American Association for Cancer Research and the Japanese Cancer Association (Waikoloa, Hawaii) 25-29/January/2004
 27. Imoto I, Tanami H, Harasawa A, Yuki Y, Sonoda I, Inoue J, Yasui K, Misawa-Furihata A, Kawakami Y, Inazawa J: Possible Involvement of Overexpressed Wild-type BRAF in the Growth of Malignant Melanoma Cell Lines. 95th American Association for Cancer Research (Orlando, Florida) 27-31/March/2004
 28. Sonoda I, Imoto I, Inoue J, Shibata T, Shimada Y, Chin K, Imamura M, Amagasa T, Joe W Grey, Hirohashi S, Inazawa J: Identification of Homozygous Deletion and Candidate Tumor-Suppressor Gene in Esophageal Cancer Cell using CGH-array. 95th American Association for Cancer Research (Orlando, Florida) 27-31/March/2004
 29. Tanami H, Imoto I, Sonoda I, Sugihara K, Inazawa J: Genome-wide copy number analysis for genetic alterations involved in liver metastasis of the colon. 95th American Association for Cancer Research (Orlando, Florida) 27-31/March/2004
 30. Yokoi S, Yasui K, Mori M, Iizasa T, Fujisawa T, Inazawa J: Gene amplification and over-expression of SKP2 are associated with lymph node metastasis in non-small cell lung cancers. 95th American Association for Cancer Research (Orlando, Florida) 29/March/2004

(4)特許出願

①国内出願 (20件)

1. 2007.6.28、「神経芽腫の悪性度を含めた検出方法、及び抑制方法」、稲澤譲治・井本逸勢・杉野由里子、国立大学法人東京医科歯科大学・富士フィルム株式会社、特願 2007-169875(P06-080)
- 2.「口腔扁平上皮癌の検出方法、及び抑制方法」、稲澤譲治・井本逸勢・鈴木江美奈、国立大学法人東京医科歯科大学・富士フィルム株式会社、2007.5.30、特願 2007-143110
- 3.「卵巣癌の検出方法、及び抑制方法」、稲澤譲治・井本逸勢・菊池良子、国立大学法人東京医科歯科大学・富士フィルム株式会社、2007.5.30、特願 2007-143111
- 4.「膀胱癌の検出方法」、稲澤譲治・井本逸勢・篠田康夫・小崎健一、国立大学法人東京医科歯科大学・株式会社ビー・エム・エル、2007.5.10、特願 2007-125838
- 5.「食道癌の判別方法」、稲澤譲治・井本逸勢・田中浩司、国立大学法人東京医科歯科大学・株式会社ビー・エム・エル、2007.4.19、特願 2007-111033
- 6.「癌の診断マーカーならびに治療の標的分子 OSLC1」、稲澤譲治・横井左奈・井本逸勢・津田均、国立大学法人東京医科歯科大学・第一製薬株式会社、2006.12.20、特願 2006-342462
- 7.「癌の診断マーカーならびに治療の標的分子 OSLC1」稲澤譲治、横井左奈、井本逸勢、津田均、国立大学法人東京医科歯科大学、第一製薬、2006.12.20、特願 206-342462
- 8.「食道癌の検出方法」、稲澤譲治・井本逸勢・田中浩司・津田均、国立大学法人東京医科歯科大学・株式会社ビー・エム・エル、2006.11.8、特願 2006-303331
- 9.「多発性骨髄腫の検出方法および制御方法」、ザオ チェン・井上純・井本逸勢・稲澤譲治、国立大学法人東京医科歯科大学・富士写真フィルム株式会社、2006.9.21、特願 2006-255155
- 10.「癌抑制剤」、稲澤譲治・井本逸勢・三枝邦康、国立大学法人東京医科歯科大学・富士写真

フィルム株式会社、2006.7.27、特願 2006-204601

- 11.「VLDLR 遺伝子の検出による胃癌の検出方法」、高田久・井本逸勢・稲澤譲治、国立大学法人東京医科歯科大学・富士写真フィルム株式会社、2006.4.21、特願 2006-118030
- 12.「癌関連欠失遺伝子マーカーを用いた癌の診断方法」、稲澤譲治・井本逸勢・和泉宏幸・横井左奈、国立大学法人東京医科歯科大学・富士写真フィルム株式会社、2006.4.12、特願 2006-109312
- 13.「癌の検出方法および抑制方法」、ウェイ ユウ・稲澤譲治・井本逸勢、国立大学法人東京医科歯科大学・株式会社富士写真フィルム株式会社、2006.3.22、特願 2006-078787
- 14.「癌抑制剤」、井本逸勢・稲澤譲治・和泉宏幸・横井左奈、国立大学法人東京医科歯科大学・富士写真フィルム株式会社、2006.3.22、特願
- 15.「癌抑制剤」、稲澤譲治・井本逸勢・三沢あき子・井上純、国立大学法人東京医科歯科大学・富士写真フィルム株式会社、2005.10.25、特願 2005-309921
- 16.「特定の癌関連遺伝子を用いる癌の検出方法及び癌の抑制方法」、稲澤譲治・井本逸勢・井上純・降旗あき子・横井左奈・園田格・田波秀朗・和泉宏幸・三枝邦康・林深・高田久・鈴木文香、稲澤譲治・株式会社ビーエムエル、2004.3.25、特願 2004-88424
- 17.「食道癌の検出方法、および、抗食道癌物質のスクリーニング方法」、稲澤譲治・井本逸勢・園田格、稲澤譲治・株式会社ビーエムエル、2004.3.23、特願 2004-84795
- 18.「ゲノムDNAの定着基盤と当該基盤を用いた染色体異常並びにそれに起因する疾患の検出方法」稲澤譲治・井本逸勢、稲澤譲治 50%・株式会社ビーエムエル 50%、2004.3.22、特願 2004-81926
- 19.「新規キメラ蛋白質およびこれをコードする遺伝子、並びに、これらの遺伝子と蛋白質を用いた白血病の判別手段」、稲澤譲治・井本逸勢・柚木泰広・今泉益栄、稲澤譲治 55%・株式会社ビーエムエル(米国を除く全ての指定国)45%・井本逸勢(米国のみ)・柚木泰広(米国のみ)・今泉益栄(米国のみ)、2004.2.26、PCT/JP2004/002294 PBM96PCT
- 20.「薬剤耐性を獲得した癌細胞の検出方法」、稲澤譲治・安居幸一郎、稲澤譲治 55%・株式会社ビーエムエル(米国を除く全ての指定国)45%・安居幸一郎(米国のみ)、2004.2.16、特願 2004-36028 PCT/JP2004/001574 PBM95PCT

②海外出願 (7件)

[米国]

- 1.「癌抑制剤」、稲澤譲治・井本逸勢・三枝邦康、国立大学法人東京医科歯科大学・富士フィルム株式会社、2007、特願 2006-204601
- 2.「癌の検出方法および抑制方法」、于衛・稲澤譲治・井本逸勢、富士写真フィルム株式会社・国立大学法人東京医科歯科大学、2007.3.21、11/723.712 特願 2006-078787
- 3.「癌抑制剤」、井本逸勢・稲澤譲治・和泉宏幸・横井左奈、富士写真フィルム株式会社、国立大学法人東京医科歯科大学、2007.3.21、11/723.694 特願 2006-078786
- 4.「癌の検出方法及び癌の抑制方法」、稲澤譲治・井本逸勢・井上純・降旗あき子・横井左奈・園田格・田波秀朗・和泉宏幸・三枝邦康・林深・高田久・鈴木文香、株式会社ビー・エム・エル・稲澤譲治、富士写真フィルム株式会社、2006.11.2、11/591.637 特願 2005-81250
- 5.「癌抑制剤」、井本逸勢・稲澤譲治・和泉宏幸・横井左奈、国立大学法人東京医科歯科大学・富士写真フィルム株式会社、2006.10.24、11/585.142 特願 2005-309921

[EP]

- 1.「癌関連欠失遺伝子マーカーを用いた癌の診断方法」、稲澤譲治・井本逸勢・和泉宏幸・横井左奈、富士写真フィルム株式会社・国立大学法人東京医科歯科大学、2007.4.11、07007420.8 特願 2006-109312
- 2.「癌抑制剤」、井本逸勢・稲澤譲治・和泉宏幸・横井左奈、国立大学法人東京医科歯科大学・富士写真フィルム株式会社、2006.10.25、06022358.3 特願 2005-309921

(5)受賞等

①受賞

稲澤譲治:JCA-Mauvernay Award 2006 年

井本逸勢:平成 18 年度膵臓病研究財団研究奨励賞

和泉宏幸:田中道子賞 2006 年

井上 純:AACR Scholar-in-Training Award 2003

田中浩司:平成 19 年年度東京医科歯科大学医科同窓会研究奨励賞

②新聞報道

稲澤譲治:日本経済新聞 2006.10.16 朝刊

稲澤譲治:日本経済新聞 2006.11.6 朝刊

③その他

稲澤譲治:ブルガリア国立科学アカデミー外国人会員(2006 年 7 月)

(6)その他特記事項

先天異常診断を目的に本研究プロジェクトで確立した Genome Disorder(GD)アレイを臨床検査会社 BML に技術移転するとともに、従来の染色体検査を補完・代替する潜在的染色体異常検査法としての診断法実用化の検証を進めた。

7 研究期間中の主な活動

該当なし

8 結び

今回の研究目的は高精度ゲノムマイクロアレイシステムを開発し、これを用いて従来の技術では検出困難であった癌や遺伝疾患の潜在的な微細ゲノムコピー数異常を探索し、この情報を基に疾患関連遺伝子を同定することである。

種々の技術的改良を加えながら 100 キロベースレベルで起きた 1 コピーのゲノム DNA の増減を高精度に検出する高密度ゲノムアレイ技術を開発した。さらに、ゲノムワイドに DNA メチル化を探索する技術である BAMCA 法を開発した。これら技術を用いて各種の癌において新しい遺伝子増幅領域やホモ欠失領域、さらに DNA メチル化領域を探索し、これによって見出された癌特異的異常領域をランドマークに癌遺伝子や癌抑制遺伝子を同定した。既に機能解析や臨床病理学的な諸因子との関連などを詳細に解析し、論文発表したものだけでも、新規増幅領域から 47 種類の標的癌関連遺伝子を、さらに、新規ホモ欠失や DNA メチル化領域から併せて 13 種類の候補癌抑制遺伝子を同定した。これら癌関連遺伝子は、生物学的にも重要な機能を持つものであり、癌の増殖や浸潤、転移、また薬剤耐性などの悪性形質を予測するバイオマーカーとして、さらに分子標的治療の標的分子候補として癌のテーラーメイド医療の実現に向けての具体的なシーズになるものと期待されている。また、癌の CGH データベースを作製しこれを公開したが、現在、“CGH database Japan”として国内外の癌研究者に広く利用されている。

上記に加え、潜在的な染色体微細異常が存在すると考えられている多発奇形症や精神発達遅滞などを対象に自作ゲノムアレイにより染色体ワイドに潜在的ゲノムコピー数異常のスクリーニングを実施した。その結果、約 30%の症例で病態形成に関わる微細ゲノム構造異常を検出した。従来法では病態の解明ための糸口すら見出せなかった本領域の疾患群において、疾患原因に直結する潜在的ゲノム異常を検出するためのシステムを構築することができた。また、同時に、このゲノム

アレイによる診断システムを医療に実用化すべく、既知の隣接遺伝子症候群や染色体異常症を対象としたアレイ CGH 診断ツールを開発し、実用化への道を開拓した。現在、本領域の医療に貢献する診断法として実地の臨床で利用されつつあり、開発から臨床応用までの橋渡しを本研究期間内に実施できたものと考えている。

今回の研究で得られた成果は 90 編を超える原著論文として国際誌に公表した。さらに、知的財産の確保に向け 20 の特許案件の申請を済ませている。以上より、当初の研究目標の成果は達成できたものと判断する。

また、支援を受けた研究経費は可能な限り有効に利用し、かつ成果が得られるよう綿密な計画のもとに執行した。研究期間中、研究総括代表・笹月健彦先生をはじめ評価委員の方々には、幾度もの中間報告の機会を設けていただき、その折々に、研究の進捗の確認とこれに基づく研究の方向性、科学的妥当性、また本研究によって期待される成果の社会的貢献等に関して具体的かつ適切な助言を与えていただくことができた。加えて、JST 担当事務所の職員の皆様からは、研究の円滑な実施に関し、事務的に厚い支援と環境を与えて頂いた。これらによって、国際的にも後塵を拝することなく独自の高精度ゲノムアレイを開発することができるとともに、さらにこれを駆使して新規の癌関連遺伝子の同定や先天異常症の疾患関連ゲノム異常の探索に関する研究において国際的にも注目される幾つかの重要な成果を得ることができた。

本 CREST 研究に参加した若手研究者や大学院学生の多くが、基礎生命科学においても、また、実際のテーラーメイド医療においても意義ある成果を得たいとの明確な目的意識をもって研究を実施した。そして、実際に個人がそれなりの意識を以て成果を上げることができたことは、成果のみならず、今後の個々の研究者の姿勢の面からも波及効果は大きいものと考ええる。

本戦略的創造研究推進事業CREST研究領域「テーラーメイド医療を目指したゲノム情報活用基盤技術」に採択され、提案の課題研究を実施する機会を与えていただき、かつ5年もの期間にわたるご支援に心より感謝いたします。本研究で得た成果、着想を今後の研究の基盤とし、一層の発展に努めたい。

