

平成 28 年度医療研究開発推進事業費補助金

(革新的がん医療実用化研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

事業名 : (日本語) 平成 28 年度医療研究開発推進事業 (革新的がん医療実用化研究事業)
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control

補助事業課題名 : (日本語) 「なぜ遺伝子変異なしでがんができるか」 : その分子基盤解明と標的探索
(英語) Why neuroblastoma tumorigenesis occurs without genetic abnormalities: Study of the molecular mechanism and screening of the target molecules

補助事業担当者 (日本語) 埼玉県立がんセンター 臨床腫瘍研究所 所長 上條 岳彦
所属 役職 氏名 : (英語) Takehiko Kamiyo, MD, Ph. D, Director, Research Institute for Clinical Oncology, Saitama Cancer Center

実施期間 : 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) ヒト神経芽腫がん幹細胞の Transcriptome 解析・エピゲノム解析・プロテオーム解析

分担課題名 : (英語) Transcriptome and Epigenome analysis of human neuroblastoma Cancer Stem cells

補助事業分担者 (日本語) 埼玉県立がんセンター 臨床腫瘍研究所 所長 上條 岳彦
所属 役職 氏名 : (英語) Takehiko Kamiyo, MD, Ph. D, Director, Research Institute for Clinical Oncology, Saitama Cancer Center

分担研究 (日本語) マウス神経芽腫がん幹細胞および腫瘍検体のトランスクリプトームの epigenome 解析

開発課題名 : (英語) Epigenome analysis of transcriptome acquired from murine neuroblastoma stem cells and tumor tissues

研究開発分担者 (日本語) 名古屋大学大学院医学系研究科 教授 門松健治
所属 役職 氏名 : (英語) Nagoya University Graduate School of Medicine, Professor, Kenji Kadomatsu

分担研究 (日本語) ヒト・マウス神経芽腫におけるエピゲノム解析
 分担課題名: (英語) Epigenome analysis of human and mouse neuroblastoma

補助事業分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター研究所 エピゲノム解析分野
 分野長 牛島 俊和
 所属 役職 氏名: (英語) National Cancer Center Research Institute, Division of Epigenomics,
 chief, Toshikazu Ushijima

分担研究 (日本語) 神経芽腫腫瘍検体の proteome 解析
 開発課題名: (英語) Proteome analysis of human neuroblastoma samples

研究開発分担者 (日本語) 難治進行がん研究分野 分野長 堺隆一
 所属 役職 氏名: (英語) Division of Refractory and Advanced Cancer, Chief, Ryuichi Sakai

研究開発課題名: (日本語) 神経芽腫腫瘍検体の NGS によるゲノム変異の網羅的解析
 開発課題名: (英語) Comprehensive analysis of genetic changes in neuroblastoma using
 next generation sequencing (NGS)

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東京大学大学院医学系研究科 准教授 滝田順子
 所属 役職 氏名: (英語) Junko Takita, Associate Professor, Graduate School of Medicine and
 Faculty of Medicine, The University of Tokyo

分担研究 (日本語) JCCG 神経芽腫委員会 (JNBSG) の神経芽腫臨床データの解析と基礎研究
 者への提供
 分担課題名: (英語) Clinical data analysis of JNBSG neuroblastoma patients and sharing
 with basic scientists

補助事業分担者 (日本語) 京都府立医科大学小児外科・教授 田尻 達郎
 所属 役職 氏名: (英語) Tatsuro Tajiri, Professor, Department of Pediatric Surgery, Kyoto
 Prefectural University of Medicine

分担研究 (日本語) JCCG 神経芽腫委員会 (JNBSG) の神経芽腫臨床データの解析と基礎研究
 者への提供
 分担課題名: (英語) Clinical data analysis of JNBSG neuroblastoma patients and sharing
 with basic scientists

補助事業分担者 (日本語) 地方独立行政法人佐賀県医療センター好生館 理事長中川原章
 所属 役職 氏名: (英語) Akira Nakagawara, CEO, SAGA-KEN, Medical Center KOSEIKAN

分担研究 (日本語) ヒト神経芽腫がん幹細胞の Transcriptome 解析・エピゲノム解析・プロ
 テオーム解析
 分担課題名: (英語) Transcriptome and Epigenome analysis of human neuroblastoma Cancer
 Stem cells

補助事業分担者 (日本語) 埼玉県立がんセンター 臨床腫瘍研究所 主幹 大平美紀
所属 役職 氏名: (英語) Miki Ohira Ph. D, Senior Chief Researcher, Research Institute for
Clinical Oncology, Saitama Cancer Center

II. 成果の概要 (総括研究報告)

神経芽腫におけるエピゲノム・トランスクリプトーム解析を中心に施行し、これにゲノム解析、プロテオーム解析を加えたマルチオミックス解析を行い、“遺伝子変異を伴わないがん”の発がん分子機構を解明することを目的として、特にがん難治化の Key となるがん幹細胞モデルの Tumor Sphere を用いて研究を行った。その結果神経芽腫特に MYCN 増幅群腫瘍の発がん・難治化に、エピゲノムを制御するポリコーム PRC2 のヒストンメチルトランスフェラーゼ EZH2 が重要な役割を果たしていることが判明した。今後は臨床試験が海外で試行中の EZH2 阻害剤、わが国で開発中の EZH1/EZH2 阻害剤の神経芽腫新規治療への Proof of Concept を獲得すべくさらに検討したい。

(上條岳彦、大平美紀、牛島俊和)

ヒト神経芽腫がん幹細胞の Transcriptome 解析・エピゲノム解析・プロテオーム解析：
ヒト神経芽腫トランスクリプトーム解析は、4種類のスフェア化前後の神経芽腫細胞株、iPS 細胞とそこから樹立された神経堤細胞をまず行い、その結果スフェア形成に相関が見られた候補遺伝子群のうち4種類 (CD133、CDX1、CXX1、EZH2) について、強制発現細胞株あるいは発現抑制細胞株の発現解析を行った。これらの GSEA、パスウェイ解析等から、神経芽腫スフェア形成時や EZH2 阻害剤により影響を受ける遺伝子発現ネットワークの一部が明らかになった。ヒト神経芽腫臨床材料、神経芽腫細胞株、iPS 細胞、iPS から分化させた神経堤細胞等のゲノム網羅的な DNA メチル化パターンについて解析を行った。ヒト神経芽細胞腫細胞株は、他のがん種の細胞株とは異なる CpG メチル化プロファイルを示すことを見出した。また、iPS 細胞、神経堤細胞で高度にメチル化され、神経芽腫では中間、正常副腎では低メチル化となる一群の CpG アイランド(CGI)を見出した。神経芽腫はこれらの CGI の脱メチル化が十分に行われたものと不十分なものとの2群に分けられ、予後との関連が示唆された。これらの結果は CXX1 解析については ONCOTARGET に投稿し、revise 中である。また、EZH2 の神経芽腫における機能解析と発現解析については、投稿中である。CDX1 については、投稿準備中である。この結果我々は神経芽腫の“遺伝子変異を伴わない発がん”の機構を今回の班研究で解析し、ポリコームが重要な役割を果たしていることをがん幹細胞モデルから明らかにした。

(門松健治、牛島俊和)

①がん発生早期のエピゲノム変化のがん発生への寄与の評価

- ・ 正常神経芽細胞由来スフェアのトランスフォーム

正常な神経芽細胞由来の野生型スフェアに対して Ezh2 を強制発現させ、継代可能になるかどうかを指標にしてトランスフォーム表現型を検討した。その結果、MYCN を発現させると継代可能になったのに対して、Ezh2 の発現では変化はなく、MYCN と Ezh2 を共発現させた場合にも、相乗効果は認められなかった。MYCN はトランスフォームに十分であるのに対して、Ezh2 はそうではないことが示唆される。

- ・ TH-MYCNマウスに対する Ezh2 阻害剤の治療効果検討

TH-MYCN マウスの homozygote (100%神経芽腫を発症して7-8 週齢で死亡する) に対して、Ezh2 阻害剤の全身投与が治療効果を発揮するかどうかを検討した。一定期間投与を継続した後に腫瘍の大きさを確認したところ、有意な縮小が認められた。Ezh2 はトランスフォームに十分な分子ではないものの、治療の標的としては極めて有効であり、エピゲノム制御因子として、発がんシグナルのヒエラルキーの上位に位置すると考えられる。

②MYCN 増幅との合成致死遺伝子の検証

・ MYCN 増幅との合成致死遺伝子 VRK1 ノックダウン時の分子動態

神経芽腫細胞株において VRK1 をノックダウンした場合、MYCN が増幅しており、かつ p53 が野生型である細胞株において特異的に細胞増殖が抑制され、そのメカニズムはアポトーシスの誘導であることを見出した。神経芽腫の初発細胞は p53 に変異がほとんど入っていないことが知られており、その治療に VRK1 標的による合成致死誘導を適用できる可能性が考えられる。

(堺隆一)

神経芽腫細胞において ALK と結合するチロシンリン酸化蛋白質を質量分析により次々に同定して得られた蛋白質のうち、Flotillin-1 (FLOT1) は神経芽腫においては ALK と選択的に結合し、エンドサイトーシスを介して ALK 蛋白質の分解に関わること、FLOT1 の発現低下により ALK 蛋白質の安定性が増すことが神経芽腫のがん化シグナルの増強に関わることを示した。実際、FLOT1 の発現量の低いことが神経芽腫の予後不良と関わることも認められた。

また神経芽腫で ALK がチロシンホスファターゼ SHP2 と複合体を形成していることを明らかにした。この両者の結合は ALK のチロシンキナーゼ活性に依存しており、ALK が活性化した NB39-nu 細胞をクリゾチニブのような ALK 阻害剤で処理すると、SHP2 の 540 番と 580 番のチロシン残基でのリン酸化を抑制することを観察した。更にドッキング分子 ShcC のノックダウンにより ALK と ShcC の結合が抑制されたことから、両者の結合が ShcC を介していることが示唆された。Shp2 ホスファターゼの阻害剤 PHPS1 の処理により、NB39-nu 細胞の ERK1/2 の活性や、増殖能・運動能が低下した。以上の事より SHP2 と ALK の相互作用が神経芽腫の進展に重要な役割を果たしていることが示唆された。

これらの結合分子により安定化して活性化した ALK は in vitro で神経芽腫に ALK 阻害剤に対する感受性を誘導することから、臨床症例でも FLOT1 の発現が低く、ShcC、Shp2 の発現やリン酸化の高い症例では、ALK 阻害剤への感受性が亢進して治療に有効である可能性があり、マウスモデルによる検証を行っていく。

(滝田順子)

神経芽腫は小児の難治性固形腫瘍の代表であり、小児がん関連死の約 15%W を占める。MYCN の増幅、ALK の変異・増幅や 1 番染色体短腕(1p)のヘテロヘ都合性の消失(LOH)、17 番染色体長腕(17q)の増加が報告されているが、ゲノム異常の全体像は明らかになっていない。そこで、神経芽腫 500 例の臨床検体を用いて、神経芽腫関連遺伝子 10 個のターゲットキャプチャーシーケンス、SNP アレイを用いた網羅的ゲノムコピー数解析を行った。その結果、神経芽腫は、ゲノム異常の特性により 6 つのサブグループに分類されることが判明し、これらのサブグループは臨床的特徴とよく相関することが明らかとなった。サブグループは以下の通りである。グループ A (ALK 異常を伴う群)、グループ B (他の遺伝子変異を伴う群)、グループ C (MYCN 増幅を伴う群)、グループ D (11q LOH を伴う群)、グループ E (少なくとも 1 か所のゲノムコピー数の変化を伴う群)およびグループ F (サイレント群)。グループ A から D は予後不良であり、グループ E、F は予後良好であった。また、ALK 異常は 46 例(約 10%)に見出され、これらの例は、MYCN 増幅の

有無によって遺伝学的特性の異なる 2 群に分類されることが判明した。

(田尻達郎, 中川原章)

本邦全体の神経芽腫の臨床情報と分子遺伝情報を併合したデータベースの作成に関して、88 施設に調査ファイルを送付し、81 施設から回収、対象症例 2104 例中、1830 例が回収可能であった。平成 26 年度末までに千葉県がんセンターが JNBSG 施設から回収した臨床情報とデータの統合を行った結果、集計解析作業が可能な症例は、1923 例であった。27 年度から解析を開始し、年齢、病期、原発部位、転移部位、病理組織分類、晩期合併症、全生存率、無病生存率の一次解析を行った。平成 28 年度は、詳細なゲノム解析データの存在する 500 例を中心にデータクレンジングを行っている。

(大平美紀、中川原章、上條岳彦)

神経芽腫腫瘍検体の aCGH によるゲノム変異の網羅的解析

これまでに JNBSG 関連 81 施設から回収した 1923 例について、フォローアップデータのクリーニングと一時解析等を行った (中川原、田尻らとの共同)。これらのうち、腫瘍 DNA が使用可能な 525 例についてアレイ CGH によるゲノムコピー数解析を完了した。MYCN 非増幅では、ゲノム分類における Ps 群 (染色体部分欠失タイプ) が最も予後不良であり、1p 欠失、11q 欠失のどちらか一方を伴う群の全生存率は 46% と低い一方で、どちらも伴わない群は全生存率 80% と良好であった。また、全体の 5% 足らずではあるが、1p 欠失、11q 欠失の両方を伴う Ps 群は全生存率は 27% と低く、Pa 群 (MYCN 増幅タイプ、全生存率は 47%) より予後不良であることが示された。Pa 群においても 1p 欠失、11q 欠失の両方を伴う症例は特に予後不良であり、これらのサブグループがいわゆる超高リスクであることが示唆された。

Neuroblastoma (NB) is the second most common pediatric solid malignant tumor derived from the sympathetic nervous system. The overall prognosis of patients with NB has markedly improved; however, unlike many childhood malignancies for which survival has been improved by recent therapies, high-risk NB is still one of the most difficult tumors to cure, with only 40% of patients achieving long-term survival despite intensive multimodal therapy. We performed the transcriptome and epigenome analysis of NB Cancer Stem Cell model tumor sphere in human NB cells and mouse NB cells. Comprehensive molecular studies have led to an emerging understanding of the role of chromatin regulator molecules in tumor development and aggressiveness. EZH2, a histone methyl transferase subunit of polycomb repressor complex 2, is markedly expressed and mutated in several forms of many tumors. We investigated the roles of EZH2 in neuroblastoma (NB) and demonstrated that EZH2 high expression correlated to unfavorable prognosis and MYCN amplification in NB. EZH2 inhibitors effectively suppressed MYCN-transgenic mouse NB development. Further, EZH2-depletion-related NB cell differentiation was studied by integrative methylome, transcriptome, and chromatin immunoprecipitation assays using NB cell lines and clinical samples. These clarified that the NTRK1 P1 and P2 promoter regions were regulated differently by DNA methylation and EZH2-related histone modifications. The depletion and inhibition of EZH2 successfully induced NTRK1 transcripts and functional proteins. Collectively, these results indicate that EZH2 plays important roles in preventing the differentiation of NB cells.

(Takehiko Kamijo, Miki Ohira, Toshikazu Ushijima)

Epigenome analysis of transcriptome acquired from murine neuroblastoma stem cells and tumor tissues

Recent comprehensive molecular studies have led to an emerging understanding of the role of chromatin regulator molecules in tumor development and aggressiveness. EZH2, a histone methyl transferase subunit of polycomb repressor complex 2, is markedly expressed and mutated in several forms of many tumors. We herein investigated the roles of EZH2 in neuroblastoma cell differentiation and demonstrated that NTRK1 (TrkA) is one of the EZH2-related epigenetic suppression targets and also that the depletion/inhibition of EZH2 induces the de-repression of NTRK1. Our integrative methylome, transcriptome, and chromatin immunoprecipitation assays using NB cell lines and clinical samples clarified that the NTRK1 P1 and P2 promoter regions were regulated differently by DNA methylation and EZH2-related histone modifications. The NTRK1 transcript variants 1/2, which were regulated by EZH2-related H3K27me3 modifications at the P1 promoter region, were strongly expressed in favorable, but not unfavorable NB. The depletion and inhibition of EZH2 successfully induced NTRK1 transcripts and functional proteins. Collectively, these results indicate that EZH2 plays important roles in preventing the differentiation of NB cells and also that EZH2-related NTRK1 transcriptional regulation may be the key pathway for NB cell differentiation.

Despite the use of aggressive therapy, survival rates among high-risk neuroblastoma (NB) patients remain poor. Cancer stem cells (CSCs) are considered to play important roles in the

recurrence and metastasis of NB and are isolated as NB spheres.

The overexpression of CFC1 increased sphere formation, cell growth, and colony formation. These phenotypes particularly sphere formation, and xenograft tumor formation were significantly suppressed by the knockdown of CFC1. CFC1 suppressed Activin A-induced NB cell differentiation and Smad2 phosphorylation in NB cell lines, indicating its roles in tumorigenesis related to EGF-CFC co-receptor family molecule pathways. Collectively, these results indicate that CFC1 is a candidate molecule for the development of CSC-targeted therapy for NB.

(Kenji Kadomatsu, Toshikazu Ushijima)

Involvement of the epigenetic alterations on early tumorigenesis

·Transformation of normal sphere cells derived from wild-type mice

Ezh2 was overexpressed in normal sphere cells derived from wild-type mice, and their passage ability, as a phenotype of transformation, was examined. As a result, although the MYCN expression resulted in the generation of passageable sphere cells, the sphere cells expressing exogenous Ezh2 could not be passaged. In addition, there was no additional effect in Ezh2 expression together with MYCN. These results suggest that Ezh2 is not sufficient for transformation, whereas MYCN is.

·Therapeutic effect of Ezh2 inhibitor on TH-MYCN homozygote mice

We systemically administrated (i.p.) Ezh2 inhibitor to TH-MYCN homozygote mice. After daily administration for the particular period, the tumor sizes were significantly decreased. Although Ezh2 might not be an essential factor for transformation, its inhibition must be a potent tool to treat neuroblastoma. Ezh2, as an important epigenetic regulator, would function at the superior hierarchy of neuroblastoma tumorigenesis.

Synthetic lethality with MYCN amplification

·The knockdown of VRK1, a synthetic lethal gene with MYCN amplification

The knockdown of VRK1 specifically suppressed growth of MYCN-amplified and p53-wild-type neuroblastoma cells, whose mechanism would be induction of apoptosis. Because it has been reported that primary neuroblastomas rarely possessed p53 mutation, the VRK1 could be a potent target of synthetic lethality-based therapy against them.

(Ryuichi Sakai)

Phosphotyrosine-containing proteins associated with ALK were investigated. Flotillin-1 (FLOT1) was identified as a binding partner of ALK that undergoes ALK-dependent tyrosine phosphorylation. Knockdown of FLOT1 in neuroblastoma cells caused membrane accumulation of ALK, which resulted in activation of ALK and downstream signals. Suppression FLOT1 expression also enhanced oncogenic properties of neuroblastoma cells both in vitro and in vivo. It was also confirmed that lower levels of FLOT1 in tumors were significantly associated with poor prognosis of neuroblastoma patients.

During the screening of phosphotyrosine-containing proteins associated with ALK in neuroblastoma cells, we identified SHP2 as one of the binding partners of ALK.

Immunoprecipitation study revealed binding of SHP2 with ALK by ALK activity-dependent manner and knockdown of ALK or inhibition of kinase activity of ALK by ALK inhibitors suppressed phosphorylation of SHP2 at Tyr540 and Tyr580 in NB-39-nu neuroblastoma cells which have ALK addiction. In addition, knockdown of ALK-binding docking protein ShcC resulted in decrease of ALK-SHP2 interaction. On the other hands, treatment of SHP2 inhibitor PHPS1 or knockdown of SHP2 resulted in down-regulation of ERK1/2 activation, proliferation and migration of NB-39-nu cell. However, phosphorylation of ALK was up-regulated by inhibition or knockdown of SHP2. These results suggest that interaction between ALK and SHP2 plays significant role in the regulation of oncogenesis of the neuroblastoma cells.

Activation and stabilization of ALK by these ALK binding molecules appear to induce sensitivity to the ALK inhibitors of neuroblastoma cells in vitro. It is indicated that ALK inhibitors might be applicable to the neuroblastoma patient without ALK gene alteration depending on the condition of the FLOT1, SHP2 and ShcC expression, which should be validated by mouse models.

(Junko Takita)

To provide better insight into the genetic signatures of neuroblastomas and assess their clinical impact we analyzed 500 neuroblastomas (included specimens from Japanese Neuroblastoma Study Group) using targeted deep sequencing for 10 actionable genes and SNP arrays analysis. ALK expression was evaluated using immunohistochemical analysis in 259 samples. Based on genetic alterations, the following 6 genetic subgroups were identified: groups A (ALK abnormalities), B (other gene mutations), C (MYCN amplification), D (11q loss of heterozygosity [LOH]), E (at least 1 copy number variants), and F (no genetic changes). These subgroups were well correlated with clinical characteristics. Groups A to D showed advanced disease and poor prognosis, whereas groups E and F showed excellent prognosis. Intriguingly, based on the MYCN status, group A has been further divided into 2 subgroups, which were well correlated with copy number alterations. Our comprehensive genetic overview clarifies the clinical impact of genetic signatures in neuroblastoma.

(Tatsuro Tajiri, Akira Nakagawara)

For the purpose of creating the integrated database between the clinical features and molecular&genome information, we had send with survey file to 88 institutes, 81 of which returned us them. As a result, 1830 cases out of 2104 examined in this study were available. Moreover, this database was combined with the data which were collected from JNBSG participating institutes by Chiba Cancer Center until 2014. Finally, 1923 cases were analyzable in this study.

From 2015, we have started to analyze follow-up data according to the INRG queries (age, stage, primary site, metastatic site, pathological classification, late complication, overall survival, disease free survival). In 2016, we had cleaned data with focus on 500 cases having the detailed genome information.

(Miki Ohira, Akira Nakagawara, Takehiko Kamijo)

In this study, we collected follow-up data for 1,923 neuroblastoma cases diagnosed in 81 hospitals as a cooperative effort of the Japan Neuroblastoma Study Group (JNBSG). Array CGH was conducted with 525 cases and clinical relevance of each genome signature was assessed with the updated follow-up data. Tumors were sub-grouped into three genomic groups (GGs): silent (S), partial (P) and whole (W), which were further segregated by *MYCN* amplification (a: *MYCN*-amp, s: *MYCN* single copy), 1p-loss, 11q-loss and 17q-gain. GG-Ps with either 1p-loss or 11q-loss showed unfavorable prognosis with overall survival rate (SR) of 46%, whereas GG-Ps without both 1p-loss and 11q-loss showed SR of 80%. Ps and Pa accompanying both 1p-loss and 11q-loss exhibited ultra-high risk phenotype with SR of 27% and 35%, respectively. The results suggested that array CGH-based GG subgrouping will be useful for the tumor risk classification.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 95 件、国際誌 11 件)

(上條岳彦)

1. Honda S, Minato M, Suzuki H, Fujiyoshi M, Miyagi H, Haruta M, Kaneko Y, Hatanaka KC, Hiyama E, Kamijo T, Okada T, Taketomi A. Clinical prognostic value of DNA methylation in hepatoblastoma: Four novel tumor suppressor candidates. *Cancer Sci.* 2016 Mar 16. doi: 10.1111/cas.12928
2. 春田雅之, 上條岳彦. 分子生物学の新知見 小児外科 48:1129-1132
3. Yuanyuan Li, Miki Ohira, Yong Zhou, Teng Xiong, Wen Luo, Chao Yang, Xiangchun Li, Zhibo Gao, Yohko Nakamura, Takehiko Kamijo, Yasuhiko Kaneko, Takeshi Taketani, Junichi Ueyama, Tatsuro Tajiri, Hongyan Zhang, Jian Wang, Huanming Yang, Ye Yin, and Akira Nakagawara. Genomic Analysis-Integrated Whole-exome Sequencing of Neuroblastomas Identifies Genetic Mutations in Axon Guidance Pathway. *ONCOTARGET*, in press
4. Sai S, Wakai T, Vares G, Yamada S, Kamijo T, Kamada T, Shirai T. Combination of carbon ion beam and gemcitabine causes irreparable DNA damage and death of radioresistant pancreatic cancer stem-like cells in vitro and in vivo. *ONCOTARGET*. 2015 Mar 20;6(8):5517-35.
5. Nakazawa A, Haga C, Ohira M, Okita H, Kamijo T, Nakagawara A. Correlation between the International Neuroblastoma Pathology Classification and genomic signature in neuroblastoma. *Cancer Sci.* 2015 Jun;106(6):766-71. doi: 10.1111/cas.12665
6. Shimozato O, Waraya M, Nakashima K, Souda H, Takiguchi N, Yamamoto H, Takenobu H, Uehara H, Ikeda E, Matsushita S, Kubo N, Nakagawara A, Ozaki T, Kamijo T(corresponding author). Receptor-type protein tyrosine phosphatase κ (PTPRK) directly dephosphorylates CD133 and regulates downstream AKT activation. *ONCOGENE*. 2015 Apr 9;34(15):1949-60. doi: 10.1038/onc.2014.141.
7. Sun Y, Furihata T, Ishii S, Nagai M, Harada M, Shimozato O, Kamijo T, Motohashi S, Yoshino I, Kamiichi A, Kobayashi K, Chiba K. Unique expression features of cancer-type organic anion transporting polypeptide 1B3 mRNA expression in human colon and lung cancers. *Clin Transl Med.* 2014 Nov 18;3:37. doi: 10.1186/s40169-014-0037-y. eCollection 2014.
8. Haruta M, Kamijo T, Nakagawara A, Kaneko Y. RASSF1A methylation may have two biological roles in neuroblastoma tumorigenesis depending on the ploidy status and age of patients. *Cancer Lett.* 2014 Jun 28;348(1-2):167-76. doi: 10.1016/j.canlet.2014.03.022.
9. Yamaguchi Y, Takenobu H, Ohira M, Nakazawa A, Yoshida S, Akita N, Shimozato O, Iwama A, Nakagawara A, Kamijo T(corresponding author). Novel 1p tumour suppressor Dnmt1-associated protein 1 regulates MYCN/ataxia telangiectasia mutated/p53 pathway. *Eur J Cancer.* 2014 May;50(8):1555-65. doi: 10.1016/j.ejca.2014.01.023.
10. 上條岳彦, Chediak-Higashi 症候群 (CHS) 「小児の症候群」小児科臨床、2015
11. 上條岳彦, 小児固形腫瘍のがん幹細胞 小児外科、47 巻第 2 号 123-128、2015

12. 上條岳彦、檜山英三、肝芽腫の診断と治療、「最新肝癌学」、日本臨牀社、805-811、2014

(門松健治)

1. Kishida S and Kadomatsu K. Chapter 8 : The Involvement of Midkine, a Heparin-Binding Growth Factor, in Cancer Development. *Sugar Chains*, 2015, 288, 127-138.
2. Kosugi T, Maeda K, Sato W, Maruyama S, Kadomatsu K. CD147 (EMMPRIN/Basigin) in kidney diseases: from an inflammation and immune system viewpoint. *Nephrol Dial Transplant*. 2015, 30, 1097-103.
3. Kiyonari S, Kadomatsu K. Neuroblastoma models for insights into tumorigenesis and new therapies. *Expert Opin Drug Discov*. 2015, 10, 53-62.
4. Sato Y, Sato W, Maruyama S, Wilcox CS, Falck JR, Masuda T, Kosugi T, Kojima H, Maeda K, Furuhashi K, Ando M, Imai E, Matsuo S, Kadomatsu K. Midkine Regulates BP through Cytochrome P450-Derived Eicosanoids. *J Am Soc Nephrol*. 2015, 26, 1806-1815.
5. Takagi S, Kadomatsu K, Kajisa T, Tokumoto H, Ishigaki T, Arimura K. Surgical correction of complex syndactyly with bony fusion using adipofascial flaps for bone and joint surface coverage after finger separation. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2015, 68, 280-282.
6. Nakaguro M, Kiyonari S, Kishida S, Cao D, Murakami-Tonami Y, Ichikawa H, Takeuchi I, Nakamura S, Kadomatsu K. Nucleolar protein PES1 is a marker of neuroblastoma outcome and is associated with neuroblastoma differentiation. *Cancer Sci*. 2015, 106, 237-243.
7. Lu F, Kishida S, Mu P, Huang P, Cao D, Tsubota S, Kadomatsu K. NeuroD1 promotes neuroblastoma cell growth by inducing the expression of ALK. *Cancer Sci*. 2015, 106, 390-396.
8. Yuan Y, Makita N, Cao D, Mihara K, Kadomatsu K, Takei Y. Atelocollagen-mediated intravenous siRNA delivery specific to tumor tissues orthotopically xenografted in prostates of nude mice and its anticancer effects. *Nucleic Acid Ther*. 2015, 25, 85-94.
9. Ishikawa Y, Imagama S, Ohgomori T, Ishiguro N, Kadomatsu K. A combination of keratan sulfate digestion and rehabilitation promotes anatomical plasticity after rat spinal cord injury. *Neurosci Lett*. 2015, 593, 13-18.
10. Chen D, Ito S, Yuan H, Hyodo T, Kadomatsu K, Hamaguchi M, Senga T. EML4 promotes the loading of NUDC to the spindle for mitotic progression. *Cell Cycle*. 2015, 14, 1529-1539.
11. Arima H, Omura T, Hayasaka T, Masaki N, Hanada M, Xu D, Banno T, Kobayashi K, Takeuchi H, Kadomatsu K, Matsuyama Y, Setou M. Reductions of docosahexaenoic acid-containing phosphatidylcholine levels in the anterior horn of an ALS mouse model. *Neuroscience*. 2015, 297, 127-136.
12. Matsuda Y, Haneda M, Kadomatsu K, Kobayashi T. A proliferation-inducing ligand sustains the proliferation of human naïve (CD27-) B cells and mediates their differentiation into long-lived plasma cells in vitro via transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor and B-cell mature antigen. *Cell Immunol*. 2015, 295, 127-136.

13. Maeda K, Kosugi T, Sato W, Kojima H, Sato Y, Kamimura D, Kato N, Tsuboi N, Yuzawa Y, Matsuo S, Murakami M, Maruyama S, Kadomatsu K. CD147/basigin limits lupus nephritis and Th17 cell differentiation in mice by inhibiting the interleukin-6/STAT-3 pathway. *Arthritis Rheumatol.* 2015, 67, 2185-2195.
14. Kiyonari S, Iimori M, Matsuoka K, Watanabe S, Morikawa-Ichinose T, Miura D, Niimi S, Saeki H, Tokunaga E, Oki E, Morita M, Kadomatsu K, Maehara Y, Kitao H. The 1,2-diaminocyclohexane carrier ligand in oxaliplatin induces p53-dependent transcriptional repression of factors involved in thymidylate biosynthesis. *Mol Cancer Ther.* 2015, 14, 2332-2342.
15. Takeda-Uchimura Y, Uchimura K, Sugimura T, Yanagawa Y, Kawasaki T, Komatsu Y, Kadomatsu K. Requirement of keratan sulfate proteoglycan phosphacan with a specific sulfation pattern for critical period plasticity in the visual cortex. *Exp Neurol.* 2015, 274, 145-155.
16. Ueno R, Miyamoto K, Tanaka N, Moriguchi K, Kadomatsu K, Kusunoki S. Keratan sulfate exacerbates experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neurosci Res.* 2015, 93, 1874-1880.
17. Foyez T, Takeda-Uchimura Y, Ishigaki S, Narentuya, Zhang Z, Sobue G, Kadomatsu K, Uchimura K. Microglial keratan sulfate epitope elicits in central nervous tissues of transgenic model mice and patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Pathol.* 2015, 185, 3053-3065.
18. Fujimoto H, Ohgomori T, Abe K, Uchimura K, Kadomatsu K, Jinno S. Time-dependent localization of high- and low-sulfated keratan sulfates in the song nuclei of developing zebra finches. *Eur J Neurosci.* 2015, 42, 2716-2725.
19. Kamiguchi H, Kadomatsu K. Introduction to glyco-neuroscience. *Exp Neurol.* 2015, 274, 89.
20. Hashimoto H, Ishino Y, Jiang W, Yoshimura T, Takeda-Uchimura Y, Uchimura K, Kadomatsu K, Ikenaka K. Keratan Sulfate Regulates the Switch from Motor Neuron to Oligodendrocyte Generation During Development of the Mouse Spinal Cord. *Neurochem Res.* 2016, 41, 450-462.
21. Suzuki K, Satoh K, Ikeda S, Sunamura S, Otsuki T, Satoh T, Kikuchi N, Omura J, Kurosawa R, Nogi M, Numano K, Sugimura K, Aoki T, Tatebe S, Miyata S, Mukherjee R, Spinale FG, Kadomatsu K, Shimokawa H. Basigin Promotes Cardiac Fibrosis and Failure in Response to Chronic Pressure Overload in Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016, 36, 636-646.
22. Ohgomori T, Yamada J, Takeuchi H, Kadomatsu K, Jinno S. Comparative morphometric analysis of microglia in the spinal cord of SOD1(G93A) transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurosci.* 2016, 43, 1340-1351.
23. Honda Y, Shishido T, Takahashi T, Watanabe T, Netsu S, Kinoshita D, Narumi T, Kadowaki S, Nishiyama S, Takahashi H, Arimoto T, Miyamoto T, Kishida S, Kadomatsu K, Takeishi Y, Kubota I. Midkine Deteriorates Cardiac Remodeling via Epidermal Growth Factor Receptor Signaling in Chronic Kidney Disease. *Hypertension.* 2016, 67, 857-865.

24. Murakami-Tonami Y, Ikeda H, Yamagishi R, Inayoshi M, Inagaki S, Kishida S, Komata Y, Jan Koster, Takeuchi I, Kondo Y, Maeda T, Sekido Y, Murakami H, Kadomatsu K. SGO1 is involved in the DNA damage response in MYCN-amplified neuroblastoma cells. *Sci Rep.* 2016, 6, 31615.
25. Zhang Z, Ohtake-Niimi S, Kadomatsu K, Uchimura K. Reduced molecular size and altered disaccharide composition of cerebral chondroitin sulfate upon Alzheimer's pathogenesis in mice. *Nagoya J Med Sci.* 2016, 78, 293-301.
26. Ukai J, Imagama S, Ohgomori T, Ito Z, Ando K, Ishiguro N, Kadomatsu K. Nogo receptor 1 is expressed in both primary cultured glial cells and neurons. *Nagoya J Med Sci.* 2016, 78, 303-311.
27. Ho WL, Hsu WM, Huang MC, Kadomatsu K, Nakagawara A. Protein glycosylation in cancers and its potential therapeutic applications in neuroblastoma. *J Hematol Oncol.* 2016, 9, 100.
28. Harada M, Hojo M, Kamiya K, Kadomatsu K, Murohara T, Kodama I, Horiba M. Exogenous midkine administration prevents cardiac remodeling in pacing-induced congestive heart failure of rabbits. *Heart Vessels.* 2016, 31, 96-104.
29. Scilabra SD, Yamamoto K, Pignoni M, Sakamoto K, Müller SA, Papadopoulou A, Lichtenthaler SF, Troeberg L, Nagase H, Kadomatsu K. Dissecting the interaction between tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP-3) and low density lipoprotein receptor-related protein-1 (LRP-1): Development of a "TRAP" to increase levels of TIMP-3 in the tissue. *Matrix Biol.* 2017, 59, 69-79.
30. Masuda T, Maeda K, Sato W, Kosugi T, Sato Y, Kojima H, Kato N, Ishimoto T, Tsuboi N, Uchimura K, Yuzawa Y, Maruyama S, Kadomatsu K. Growth Factor Midkine Promotes T-Cell Activation through Nuclear Factor of Activated T Cells Signaling and Th1 Cell Differentiation in Lupus Nephritis. *Am J Pathol.* 2017, 187, 740-751.
31. Yoshimura T, Hayashi A, Handa-Narumi M, Yagi H, Ohno N, Koike T, Yamaguchi Y, Uchimura K, Kadomatsu K, Sedzik J, Kitamura K, Kato K, Trapp BD, Baba H, Ikenaka K. GlcNAc6ST-1 regulates sulfation of N-glycans and myelination in the peripheral nervous system. *Sci Rep.* 2017, 7, 42257.
32. Zhang Z, Takeda-Uchimura Y, Foyez T, Ohtake-Niimi S, Narentuya, Akatsu H, Nishitsuji K, Michikawa M, Wyss-Coray T, Kadomatsu K, Uchimura K. Deficiency of a sulfotransferase for sialic acid-modified glycans mitigates Alzheimer's pathology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017, 114, E2947-E2954.
33. Matsumoto N, Konno A, Ohbayashi Y, Inoue T, Matsumoto A, Uchimura K, Kadomatsu K, Okazaki S. Correction of spherical aberration in multi-focal multiphoton microscopy with spatial light modulator. *Opt Express.* 2017, 25, 7055-7068.

(中川原章)

1. Thompson D, Vo KT, London WB, Fischer M, Ambros PF, **Nakagawara A**, Brodeur GM, Matthay KK. Identification of Patient Subgroups with Markedly Disparate Rates of MYCN Amplification in Neuroblastoma: A Report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Project. *Cancer* 122:935-945, 2016

2. Fukuda M, Takatori A, Nakamura Y, Suganami A, Hoshino T, Tamura Y, **Nakagawara A**. Effects of novel small compounds targeting TrkB on neuronal cell survival and depression-like behavior. *Neurochem. International*, 97:42-48, 2016
3. Morgenstern DA, London WB, Stephens D, Volchenboum SL, Simon T, **Nakagawara A**, Shimada H, Schleiermacher G, Matthay KK, Cohn SL, Pearson AD, Irwin MS. Prognostic significance of pattern and burden of metastatic disease in patients with stage 4 neuroblastoma: A study from the International Neuroblastoma Risk Group database. *Eur. J. Cancer*, 65:1-10, 2016
4. Sheikh A, Takatori A, Hossain MS, Hasan MK, Tagawa M, Nagase H, **Nakagawara A**. Unfavorable neuroblastoma prognostic factor NLRR2 inhibits cell differentiation by transcriptional induction through JNK pathway. *Cancer Sci.* 107:1223-1232, 2016
5. Yagyu S, Iehara T, Tanaka S, Gotoh T, Misawa-Furihata A, Sugimoto T, London WB, Hogarty MD, Teramukai S, **Nakagawara A**, Hiyama E, Maris JM, Hosoi H. Serum-Based Quantification of MYCN Gene Amplification in Young Patients with Neuroblastoma. *PLoS One* 2016 Aug 11;11(8):e0161039. doi: 10.1371
6. Islam MS, Tatsumi Y, Takano R, Yokochi T, Akter J, Ozaki T, Nakamura Y, Ohira M, **Nakagawara A**. Transcriptional regulation of BMCC1 mediated by E2F1 in neuroblastoma cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 478:81-86, 2016
7. Satoh S, Takatori A, Ogura A, Kohashi K, Souzaki R, Kinoshita Y, Taguchi T, Hossain MS, Ohira M, Nakamura Y, **Nakagawara A**. Neuronal leucine-rich repeat 1 negatively regulates anaplastic lymphoma kinase in neuroblastoma. *Sci Rep.* 2016 Sep 8;6:32682. doi: 10.1038/srep32682.
8. Matthay KK, Maris JM, Schleiermacher G, **Nakagawara A**, Mackall CL, Diller L, Weiss WA. NEUROBLASTOMA. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 2016 Nov 10;2:16078. doi: 10.1038/nrdp.2016.78.
9. Ho W-L, Hsu W-M, Huang M-C, Kadomatsu K, **Nakagawara A**. Protein glycosylation in cancers and its potential therapeutic applications in neuroblastoma. *J. Hematol. Oncol.* 2016 Sep 29;9(1):100
10. Shimozato O, Waraya M, Nakashima K, Soda H, Takiguchi N, Yamamoto H, Takenobu H, Uehara H, Ikeda E, Matsushita S, Kubo N, **Nakagawara A**, Ozaki T, Kamijo T. Receptor-type protein tyrosine phosphatase κ directly dephosphorylates CD133 and regulates downstream AKT activation. *Oncogene* 34:1949-1960, 2015
11. Pinto NR, Applebaum MA, Volchenboum SL, Matthay KK, London WB, Ambros PF, **Nakagawara A**, Berthold F, Schleiermacher G, Park JR, Valteau-Couanet D, Pearson ADJ, Cohn SL. Advances in risk classification and treatment strategies for neuroblastoma. *J. Clin. Oncol.* 33:3008-3017, 2015
12. Nakazawa A, Haga C, Ohira M, Okita H, Kamijo T, **Nakagawara A**. Correlation between the International Neuroblastoma Pathology Classification and Genomic Signature in Neuroblastoma. *Cancer Sci.* 106:766-771, 2015
13. Shoji W, Kaneko Y, Islam R, Alague J, Yokoi S, Nio M, **Nakagawara A**. NCYM promotes calpain-mediated Myc-nick production in human MYCN-amplified neuroblastoma cells. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 461:501-506, 2015
14. Islam SM, Suenaga Y, Takatori A, Ueda Y, Kaneko Y, Kawana H, Itami M, Ohira M, Yokoi S, **Nakagawara A**. Sendai virus-mediated expression of reprogramming factors promotes plasticity of human neuroblastoma cells. *Cancer Sci.* 106:1351-1361, 2015
15. Kaneko Y, Suenaga Y, Islam SM, Matsumoto D, Nakamura Y, Ohira M, Yokoi S, **Nakagawara A**. Functional interplay between MYCN, NCYM, and OCT4 promotes aggressiveness of human neuroblastomas. *Cancer Sci.* 106:840-847, 2015
16. Tatsumi Y, Takano R, Islam MS, Yokochi T, Itami M, Nakamura Y, **Nakagawara A**. BMCC1, which is an interacting partner of BCL2, attenuates AKT activity, accompanied by apoptosis. *Cell Death Dis.*, 2015 Jan 22;6:e1607.

17. Suenaga Y, Islam SMR, Alagu J, Kaneko Y, Kato M, Tanaka Y, Kawana H, Hossain S, Matsumoto D, Yamamoto M, Shoji W, Itami M, Shibata T, Nakamura Y, Ohira M, Haraguchi S, Takatori A, **Nakagawara A**. NCYM, a cis-antisense gene of MYCN, encodes a de novo evolved protein that inhibits GSK3b resulting in the stabilization of MYCN in human neuroblastoma. *PLoS Genet.* 2014 Jan;10(1):e1003996 doi:n10.1371/journal.pgen.1003996
18. Yu F, Gao W, Yokochi T, Suenaga Y, Ando K, Ohira M, Nakamura Y, **Nakagawara A**. RUNX3 interacts with MYCN and facilitates protein degradation in neuroblastoma. *Oncogene* 33:2601-2609, 2014
19. Mosse YP, Deyell RJ, Berthold F, **Nakagawara A**, Ambros PF, Monclair T, Cohn SL, Pearson AD, London WB, Matthay KK. Neuroblastoma in older children, adolescents and young adults. A report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Pediatr. Blood Cancer* 61:627-635, 2014
20. Nakamura Y, Suganami A, Fukuda M, Hasan MK, Yokochi T, Takatori A, Sato S, Hoshino T, Tamura Y, **Nakagawara A**. Identification of novel candidate compounds targeting TrkB to induce apoptosis in neuroblastoma. *Cancer Med.* 3:25-35, 2014
21. Yamazaki F, Nakazawa A, Shimojima N, Tanaka T, **Nakagawara A**, Shimada H. Two cases of neuroblastoma comprising two distinct clones. *Pediatr. Blood Cancer* 61:760-762, 2014
22. Yamaguchi Y, Takenobu H, Ohira M, Nakazawa A, Yoshida S, Akita N, Shimozato O, Iwama A, **Nakagawara A**, Kamijo T. Novel 1p tumor suppressor DMAP1 regulates MYCN/ATM/p53 pathway. *Eu. J. Cancer* 50:1555-1565, 2014
23. Morgenstern DA, London WA, Stephens D, Volchenbom S, Hero B, Cataldo AD, **Nakagawara A**, Shimada H, Ambros P, Matthay KK, Cohn SL, Pearson ADJ, Irwin MS. Metastatic neuroblastoma confined to distant lymph nodes (stage 4N) predicts outcome in patients with stage 4 disease: A study from the International Neuroblastoma Risk Group Database. *J. Clin. Oncol.* 32:1228-1235, 2014
24. Haruta M, Kamijo T, **Nakagawara A**, Kaneko Y. RASSF1A methylation may have two biological roles on neuroblastoma tumorigenesis depending on the ploidy status and age of patients. *Cancer Letters* 348:167-176, 2014
25. Tomiyama A, Uekita T, Kamata R, Sasaki K, Takita J, Ohira M, **Nakagawara A**, Kitanaka C, Mori K, Yamaguchi H, Sakai R. Flotillin-1 regulates oncogenic signaling in neuroblastoma cells by regulating ALK membrane association. *Cancer Res.* 74:3790-3801, 2014
26. Meany HJ, London WB, Ambros PF, Matthay KK, Monclair T, Simon T, Garaventa A, Berthold F, **Nakagawara A**, Cohn SL, Pearson ADJ, Park JR. Significance of clinical and biologic features in stage 3 neuroblastoma: A report from the International Neuroblastoma Risk Group project. *Pediatr. Blood Cancer* 61:1932-1939, 2014
27. Vo KT, Matthay KK, Neuhaus J, London WB, Hero B, Ambros PF, **Nakagawara A**, Miniati D, Wheeler K, Pearson ADJ, Cohn SL, DuBois SG. Clinical, biological, and prognostic differences on the basis of primary tumor site in neuroblastoma: a report from the international neuroblastoma risk group project. *J. Clin. Oncol.* 32: 3169-3176, 2014
28. Oberthuer A, Juraeva D, Hero B, Volland R, Carolina S, Schmidt R, Faldum A, Kahlert Y, Engesser A, Asgharzadeh S, Seeger RC, Ohira M, **Nakagawara A**, Scaruffi P, Tonini GP, Janoueix-Lerosey I, Delattre O, Schleiermacher G, Vandesompele J, Speleman F, Noguera R, Piqueras M, Benard J, Valent A, Avigad S, Yaniv I, Grundy RG, Ortmann M, Shao C, Schwab M, Eils R, Simon T, Theissen J, Berthold F, Westermann F, Brors B, Fischer M. Revised risk estimation and treatment stratification of low- and intermediate-risk neuroblastoma patients by integrating clinical and molecular prognostic markers. *Clin. Cancer Res.* 21:1904-1915, 2014
29. Akter J, Takatori A, Islam MS, Nakazawa A, Ozaki T, Nagase H, **Nakagawara A**. Intracellular fragment of NLRP3 (NLRP3-ICD) stimulates ATRA-dependent neuroblastoma differentiation. *Biochem Biophys Res Commun.* 453:86-93, 2014

(牛島俊和)

1. Identification of co-existence of DNA methylation and H3K27me3 specifically in cancer cells as a promising target for epigenetic therapy. Takeshima H, Wakabayashi M, Hattori N, Yamashita S, Ushijima T. *Carcinogenesis*. 2015, 36, 192-201.

(堺隆一)

1. Yamaguchi H, Takanashi M, Yoshida N, Ito Y, Kamata R, Fukami K, Yanagihara K, Sakai R : Saracatinib impairs the peritoneal dissemination of diffuse-type gastric carcinoma cells resistant to Met and FGFR inhibitors. *Cancer Sci*, 105 : 528-536, 2014.
2. Tomiyama A, Uekita T, Kamata R, Sasaki K, Takita J, Ohira M, Nakagawara A, Kitanaka C, Mori K, Yamaguchi H, Sakai R : Flotillin-1 regulates oncogenic signaling in neuroblastoma cells by regulating ALK membrane association. *Cancer Res*, 74 : 3790-3801, 2014.
3. Uekita T, Fujii S, Miyazawa Y, Iwakawa R, Narisawa-Saito M, Nakashima K, Tsuta K, Tsuda H, Kiyono T, Yokota J, Sakai R : Oncogenic Ras/ERK signaling activates CDCP1 to promote tumor invasion and metastasis. *Mol Cancer Res*, 12 : 1449-1459, 2014.
4. Ueno H, Tomiyama A, Yamaguchi H, Uekita T, Shirakihara T, Nakashima K, Otani N, Wada K, Sakai R, Arai H, Mori K : Augmentation of invadopodia formation in temozolomide-resistant or adopted glioma is regulated by c-Jun terminal kinase-paxillin axis. *Biochem Biophys Res Commun*. 468 : 240-247, 2015.
5. Yamaguchi H, Sakai R : Direct interaction between carcinoma cells and cancer associated fibroblasts for the regulation of cancer invasion. *Cancers (Basel)* 14 : 2054-2062, 2015.
6. Goto A, Noto H, Noda M, Ueki K, Kasuga M, Tajima N, Ohashi K, Sakai R, Tsugane S, Hamajima N, Tajima K, Imai K, Nakagama H. Report of the Japan diabetes society/Japanese cancer association joint committee on diabetes and cancer, Second report. *Cancer Sci*. 107 : 369-371, 2016.
7. Ichimura K, Fukushima S, Totoki Y, Matsushita Y, Otsuka A, Tomiyama A, Niwa T, Takami H, Nakamura T, Suzuki T, Fukuoka K, Yanagisawa T, Mishima K, Nakazato Y, Hosoda F, Narita Y, Shibui S, Yoshida A, Mukasa A, Saito N, Kumabe T, Kanamori M, Tominaga T, Kobayashi K, Shimizu S, Nagane M, Iuchi T, Mizoguchi M, Yoshimoto K, Tamura K, Maehara T, Sugiyama K, Nakada M, Sakai K, Kanemura Y, Nonaka M, Asai A, Yokogami K, Takeshima H, Kawahara N, Takayama T, Yao M, Kato M, Nakamura H, Hama N, Sakai R, Ushijima T, Matsutani M, Shibata T, Nishikawa R: Intracranial Germ Cell Tumor Genome Analysis Consortium. Recurrent neomorphic mutations of MTOR in central nervous system and testicular germ cell tumors may be targeted for therapy. *Acta Neuropathol*. 131 : 889-901, 2016.
8. Nakashima K, Uekita T, Yano S, Kikuchi JI, Nakanishi R, Sakamoto N, Fukumoto K, Nomoto A, Kawamoto K, Shibahara T, Yamaguchi H, Sakai R. Novel small molecule inhibiting CDCP1-PKC δ pathway reduces tumor metastasis and proliferation. *Cancer Sci*. 2017 in press

(滝田順子)

1. Ohta S, Isojima T, Mizuno Y, Kato M, Mimaki M, Seki M, Sato Y, Ogawa S, Takita J, Kitanaka S, Oka A. Partial monosomy of 10p and duplication of another chromosome in two patients. *Pediatr Int.* 2017, 59, 99-102
2. Hirabayashi S, Ohki K, Nakabayashi K, Ichikawa H, Momozawa Y, Okamura K, Yaguchi A, Terada K, Saito Y, Yoshimi A, Ogata-Kawata H, Sakamoto H, Kato M, Fujimura J, Hino M, Kinoshita A, Kakuda H, Kurosawa H, Kato K, Kajiwara R, Moriwaki K, Morimoto T, Nakamura K, Noguchi Y, Osumi T, Sakashita K, Takita J, Yuza Y, Matsuda K, Yoshida T, Matsumoto K, Hata K, Kubo M, Matsubara Y, Fukushima T, Koh K, Manabe A, Ohara A, Kiyokawa N. ZNF384-related fusion genes consist of a subgroup with a characteristic immunophenotype in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 102:118-129, 2017
3. Osumi T, Kato M, Ouchi-Uchiyama M, Tomizawa D, Kataoka K, Fujii Y, Seki M, Takita J, Ogawa S, Uchiyama T, Ohki K, Kiyokawa N. Blastic transformation of juvenile myelomonocytic leukemia caused by the copy number gain of oncogenic KRAS. *Pediatr Blood Cancer.* 2017 Feb 28. 6. [Epub ahead of print]
4. Yoshida M, Hamanoue S, Seki M, Tanaka M, Yoshida K, Goto H, Ogawa S, Takita J, Tanaka Y. Metachronous anaplastic sarcoma of the kidney and thyroid follicular carcinoma as manifestations of DICER1 abnormalities. *Hum Pathol.* 2017, 61, 205-209
5. Kato M, Ishimaru S, Seki M, Yoshida K, Shiraishi Y, Chiba K, Kakiuchi N, Sato Y, Ueno H, Tanaka H, Inukai T, Tomizawa D, Hasegawa D, Osumi T, Arakawa Y, Aoki T, Okuya M, Kaizu K, Kato K, Taneyama Y, Goto H, Taki T, Takagi M, Sanada M, Koh K, Takita J, Miyano S, Ogawa S, Ohara A, Tsuchida M, Manabe A. Long-term outcome of six-month maintenance chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in children. *Leukemia.* 2017, 31, 580-584
6. Hirano Y, Itonaga T, Yasudo H, Isojima T, Miura K, Harita Y, Sekiguchi M, Kato M, Takita J, Oka A. Systemic lupus erythematosus presenting with mixed-type fulminant autoimmune hemolytic anemia. *Pediatr Int.* 2016, 58, 527-530
7. Yasuda T, Tsuzuki S, Kawazu M, Hayakawa F, Kojima S, Ueno T, Imoto N, Kohsaka S, Kunita A, Doi K, Sakura T, Yujiri T, Kondo E, Fujimaki K, Ueda Y, Aoyama Y, Ohtake S, Takita J, Sai E, Taniwaki M, Kurokawa M, Morishita S, Fukayama M, Kiyoi H, Miyazaki Y, Naoe T, Mano H. Recurrent DUX4 fusions in B cell acute lymphoblastic leukemia of adolescents and young adults. *Nat Genet.* 2016, 48, 569-74
8. Shiba N, Yoshida K, Shiraishi Y, Okuno Y, Yamato G, Hara Y, Nagata Y, Chiba K, Tanaka H, Terui K, Kato M, Park MJ, Ohki K, Shimada A, Takita J, Tomizawa D, Kudo K, Arakawa H, Adachi S, Taga T, Tawa A, Ito E, Horibe K, Sanada M, Miyano S, Ogawa S, Hayashi Y. Whole-exome sequencing reveals the spectrum of gene mutations and the clonal evolution patterns in paediatric acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2016, 175, 76-89
9. Muraoka M, Okuma C, Kanamitsu K, Ishida H, Kanazawa Y, Washino K, Seki M, Kato M, Takita J, Sato Y, Ogawa S, Tsukahara H, Oda M. Adults with germline CBL mutation complicated with juvenile myelomonocytic leukemia at infancy. *J Hum Genet.* 2016, 61, 523-526

10. Ueda T, Nakata Y, Yamasaki N, Oda H, Sentani K, Kanai A, Onishi N, Ikeda K, Sera Y, Honda Z, Tanaka K, Sata M, Ogawa S, Yasui W, Saya H, Takita J, Honda H. ALKR1275Q perturbs extracellular matrix, enhances cell invasion, and leads to the development of neuroblastoma in cooperation with MYCN. *Oncogene*. 2016, 25, 4447-4458
11. Kato K, Oh Y, Takita J, Gunji Y, Kobayashi C, Yoshimi A, Nakao T, Noma M, Koike K, Morimoto A, Iijima S, Hojo H, Tsuchida M. Molecular genetic and cytogenetic analysis of a primary cutaneous CD8-positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma. *Int J Hematol*. 2016, 103, 196-201
12. Kato M, Seki M, Yoshida K, Sato Y, Oyama R, Arakawa Y, Kishimoto H, Taki T, Akiyama M, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Mitsuiki N, Kajiwara M, Mizutani S, Sanada M, Miyano S, Ogawa S, Koh K, Takita J. Genomic analysis of clonal origin of Langerhans cell histiocytosis following acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2016, 175, 169-172
13. 滝田順子: 小児白血病のゲノム・エピゲノム異常と臨床応用. *臨床血液*. 2016, 57, 2294-2300
14. 滝田順子: 骨髄増殖性腫瘍のマネジメントと最近の展開】若年性骨髄単球性白血病の病態と遺伝子異常. *血液内科*. 2016, 73, 340-344
15. 滝田順子: 【ガイドラインと最新文献による小児科学レビュー2016-17】 疾患編 血液、腫瘍 固形腫瘍. *小児科学レビュー*. 2016, 17, 375-382
16. 片山菜穂子, 加藤元博, 渡邊健太郎, 樋渡光輝, 張田豊, 滝田順子, 岡明: 小児血液・腫瘍患者のカテーテルへの colonization に対する抗生剤ロック療法. *日本小児血液・がん学会雑誌*. 2016, 52, 409-413
17. 竹原広基, 関口昌央, 加藤元博, 塩澤亮輔, 林泰祐, 清水信隆, 渡邊健太郎, 樋渡光輝, 滝田順子, 岡明: 慢性心不全を合併した Down 症候群患児に発症した急性巨核芽球性白血病. *日本小児科学会雑誌*. 120, 752-755
18. 長澤武, 渡邊健太郎, 加藤元博, 関口昌央, 樋渡光輝, 岡明, 滝田順子: ALK 増幅難治性神経芽腫における Crizotinib の使用経験. *日本小児血液・がん学会雑誌*. 2016, 53, 8-12
19. 関口昌央, 荒川ゆうき, 大隅朋生, 磯部清孝, 滝田順子, 花田良二, 富澤大輔, 松本公一, 岡明, 康勝好, 加藤元博: 中心静脈カテーテルからの逆流採血方法の差異とタクロリムス血中濃度測定誤差に関する検討. *日本造血細胞移植学会誌*. 2016, 5, 87-92

(大平美紀)

(田尻 達郎)

1. Iehara T, Yagyū S, Tsuchiya K, Kuwahara Y, Miyachi M, Tajiri T, Sugimoto T, Sawada T, Hosoi H: Residual tumor in cases of intermediate-risk neuroblastoma did not influence the prognosis. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2016; 46: 1-6.
2. Fumino S, Maniwa J, Takeuchi Y, Sakai K, Higashi M, Aoi S, Furukawa T, Kimura O, Tajiri T: Surgical intervention and perioperative risk factors of retroperitoneal teratomas in children: a single institution experience. *Pediatric Surgery International*. 2016; 32: 909-914.
3. Tanaka T, Higashi M, Kimura K, Wakao J, Fumino S, Iehara T, Hosoi H, Sakai T, Tajiri T: MEK inhibitors as a novel therapy for neuroblastoma: Their in vitro effects and predicting their efficacy. *J Pediatr Surg* 2016; 51: 2074-2079.

4. Kimura K, Kishida T, Wakao J, Tanaka T, Higashi M, Fumino S, Aoi S, Furukawa T, Mazda O, Tajiri T: Tumor-homing effect of human mesenchymal stem cells in a TH-MYCN mouse model of neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 2016; 51: 2068-2073.
5. 田尻達郎: 神経芽腫 今日の治療指針 私はこう治療している. 2016 Volume58 医学書院. 2016, 1424-1425.
6. Tajiri T: Part VII Tumors 60 Neuroblastoma. Operative general surgery in neonates and infants. Springer 2016, 365-370.
7. Yoneda A, Nishikawa M, Uehara S, et al: Can neoadjuvant chemotherapy reduce the surgical risks for localized neuroblastoma patients with image-defined risk factors at the time of diagnosis? *Pediatr Surg Int*, 2016, 32, 209-214.
8. Yoneda A, Nishikawa M, Uehara S, et al: Can image-defined risk factors predict surgical complications in localized neuroblastoma? *Eur J Pediatr Surg* , 2016, 26, 117-122.
9. Matthay KK, Maris JM, Schleiermacher G, Nakagawara A, Mackall CL, Diller L, Weiss WA: Neuroblastoma. *Nat Rev Dis Primers* 2016 Nov 10; 2: 16078. doi: 10.1038/nrdp.2016.78.
10. Fumino S, Kimura K, Iehara T, Nishimura M, Nakamura S, Souzaki R, Nishie A, Taguchi T, Hosoi H, Tajiri T: Validity of image-defined risk factors in localized neuroblastoma: A report from two centers in Western Japan. *J Pediatr Surg* 2015, 50: 2102-2106.
11. 中川原章: COG and JCCG JCCG と COG 小児血液・がん研究の将来へ向けたグローバルな挑戦. *日本小児血液・がん学会雑誌* 52: 359-364, 2016.
12. 田尻達郎: 【小児固形がんの最新のトピックス】神経芽腫のトピックス. *小児外科* 48: 1185-1191, 2016.
13. Janette M, Maeda T, Souzaki R, et al: Comprehensive analyses of imprinted differentially methylated regions reveal epigenetic and genetic characteristics in hepatoblastoma. *BioMed Cancer*, 2014.
14. Hirakawa M, Nishie A, Asayama Y, Fujita N, Ishigami K, Tajiri T, Taguchi T, Honda H: Efficacy of preoperative transcatheter arterial chemoembolization combined with systemic chemotherapy for treatment of unresectable hepatoblastoma in children: *Jpn J Radiol*, 2014. 32: 529-536.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

(上條岳彦)

1. Polycomb group protein BMI1 protects neuroblastoma cells from DNA damage-induced apoptotic death in cooperation with L3MBTL2, N. Akita, H. Takenobu, K. Chikaraishi, M. Ohira, T. Kamijo, (第 107 回米国癌学会総会(AACR2015), , アメリカ) 国外
2. CDX1 regulates cancer stemness pathway in neuroblastoma, CDX1 regulates cancer stemness pathway in neuroblastoma Hisanori Takenobu, Miki Ohira, Koji Chikaraishi, Nobuhiro Akita, Yohko Yamaguchi, Masayuki Haruta, Akira Nakagawara, Manabu Nakayama, Haruhiko Koseki, Takehiko Kamijo, (国際神経芽腫学会 (ANR2016), ケアンズ, オーストラリア) 国外

3. Phase I study of anti-GD2 antibody ch14.18/CHO long term infusion in recurrent or refractory neuroblastoma patients in Japan Atsushi Narita, Yoshiyuki Takahashi, Nikolai Siebert, Nobuhiro Nishio, Xinan Wang, Yinyan Xu, Yusuke Okuno, Daiei Kojima, Kyogo Suzuki, Norihiro Murakami, Rieko Taniguchi, Daisuke Ichikawa, Motoharu Hamada, Shinsuke Kataoka, Yuko Sekiya, Nozomu Kawashita, Eri Nishikawa, Michi Kamei, Hideki Muramatsu, Asahito Hama, Takehiko Kamijo, Atsuko Nakazawa, Hajime Hosoi, Yoshiaki Kinoshita, Shinobu Shimizu, Katsuyoshi Kato, Masaaki Mizuno, Hans Loibner, Tatsuo Tajiri, Akira Nakagawara, Ruth Ladenstein, Holger N Lode, Seiji Kojima, (国際神経芽腫学会 (ANR2016), ケアンズ, オーストラリア) 国外
4. 神経芽腫幹細胞を制御する新規シグナル経路の解析, Hisanori Takenobu, Miki Ohira, Koji Chikaraishi, Kyosuke Mukae, Nobuhiro Akita, Masayuki Haruta, Haruhiko Koseki, Takehiko Kamijo, (第 75 回日本癌学会学術総会, 横浜) 国内
5. iPS 細胞から神経堤細胞への分化における統合解析, Sugino R, Ohira M, Yamashita S, Takenobu H, Toguchida J, Ushijima T, Kamijo T, (第 75 回日本癌学会学術総会, 横浜)
6. EZH2 による神経芽腫の分化抑制, Li Z, Setyawati AN, Takenobu H, Akita N, Haruta M, Chikaraishi K, Mukae K, Akter J, Sugino R, Ohira M, Kamijo T, (第 75 回日本癌学会学術総会, 横浜) 国内
7. ヒト iPS 細胞を用いた神経芽腫発がんモデル, Takenobu H, Sugino R, Ohira M, Yamashita S, Toguchida J, Kamijo T (第 58 回日本小児血液がん学会学術集会, 品川) 国内
8. CFC-1 遺伝子は神経芽腫細胞の幹細胞化制御因子である, Chikaraishi K, Takenobu H, Mukae K, Sugino R, Ohira M, Koseki H, Kamijo T (第 58 回日本小児血液がん学会学術集会, 品川) 国内
9. 日本人再発 / 難治性神経芽腫における抗 GD2 抗体 (ch14.18/CHO) 持続注射の第 I 相試験 Phase I study of anti-GD2 antibody ch14.18/CHO long term infusion in recurrent or refractory neuroblastoma patients in Japan 成田 敦、Nikolai Siebert、西尾 信博、王 希楠、徐 銀燕、奥野 友介、小島 大英、鈴木 喬悟、村上 典寛、谷口 理恵子、市川 大輔、濱田 太立、片岡 伸介、関屋 由子、川島 希、村松 秀城、濱 麻人、上條 岳彦、中澤 温子、細井 創、木下 義晶、清水 忍、加藤 勝義、水野 正明、Hans Loibner、田尻 達郎、中川原 章、Ruth Ladenstein、小島 勢二、高橋 義行 (第 58 回日本小児血液がん学会学術集会, 品川) 国内
10. 成人のがん専門病院における思春期若年成人のがんの疫学調査 Epidemiologic study of adolescents and young adults with cancer in a single cancer center 川村 眞智子、上條 岳彦、金子 安比古 (第 58 回日本小児血液がん学会学術集会, 品川) 国内
11. 局所腫瘍残存を許容した神経芽腫非遠隔転移症例の検討 Clinical course of massive residual disease in localized neuroblastoma 中田 光政、菱木 知郎、上條 岳彦、大平 美紀、中澤 温子、齋藤 武、照井 慶太、小松 秀吾、小原 由紀子、柴田 涼平、原田 和明、小林 真史、秦 佳孝、西村 雄宏、文田 貴志、吉田 英生 (第 58 回日本小児血液がん学会学術集会, 品川) 国内
12. 22q uniparental disomy を伴う SMARCB1 遺伝子変異の頻度は欧米人の腎または脳ラブドイド腫瘍より日本人の腎ラブドイド腫瘍に高い金子 安比古, 春田 雅之, 上條 岳彦、新井 康仁, 大喜多 肇, 陳 基明, 大植 孝治, 越永 従道, 福澤 正洋第 75 回日本癌学会学術総会 国内

13. Trisomy 12 occurs before alteration of IGF2 expression and predicts favorable outcome in patients with Wilms tumors. Kaneko Y, Haruta M, Kamijo T, Arai Y, Okita H, Tanaka T, Takimoto H, Nakadate H, Oue T, Nozaki M, M Chin, Koshinaga T, Fukuzawa M. 48th Annual Congress of the International Society of Paediatric Oncology. (Dublin, October 2016) 国外
14. 大平美紀、上條岳彦他 6 名 Comprehensive genomic characterization of aggressive subtype of neuroblastoma without MYCN amplification. 第 106 回米国癌学会総会 (AACR2014) (H27.4 米国・フィラデルフィア) 国外
15. 竹信尚典、大平美紀、力石浩志、春田雅之、上條岳彦他 3 名神経芽腫のがん幹細胞性を制御する大平美紀、上條岳彦他 9 名 11q 欠失を伴った難治性中間リスク型神経芽腫のゲノム・エピゲノム解析 第 74 回日本癌学会学術総会 (H27.10 愛知県名古屋市)
16. 大平美紀、上條岳彦他 9 名 Genomic characterization of aggressive subtypes of neuroblastoma with 11q partial loss. 神経芽腫アジアパシフィックシンポジウム 2015 (H27.11 台湾・台北市) 国外
17. 竹信尚典、大平美紀、力石浩志、春田雅之、上條岳彦他 3 名 Neuroblastoma sphere specific gene regulates stemness pathway for cancer stem cells 神経芽腫アジアパシフィックシンポジウム 2015 (H27.11 台湾・台北市) 国外
18. Takehiko Kamijo, Yohko Yamaguchi, Hisanori Takenobu, Miki Ohira, Atsuko Nakazawa, Akira Nakagawara. Novel 1p Tumor Suppressor DMAP1 Regulates MYCN/ATM/p53 Pathway. Advanced Neuroblastoma Research (20140511-0516 Kolnmesse (ドイツ, ケルン市) 国外
19. Hisanori Takenobu, Osamu Shimozato, Yu-ichi Fujimura, Nobuhiro Akita, Yohko Yamaguchi, Haruka Uehara, Miyuki Waraya, Eriko Ikeda, Akira Nakagawara, Haruhiko Koseki, Takehiko Kamijo. Tumor Sphere Specific Transcription Factor CDX1 Regulates Stem Cell-Related Gene Expression and Aggressiveness in Neuroblastoma. Advanced Neuroblastoma Research (20140511-0516 Kolnmesse (ドイツ, ケルン市)) 国外
20. Yuanyuan Li, Miki Ohira, Yong Zhou, Zhibo Gao, Kenji Tatsuno, Shuichi Tsutsumi, Shogo Yamamoto, Yohko Nakamura, Takehiko Kamijo, Hiroyuki Aburatani, Akira Nakagawara
Subtype-Specific Whole Exome Sequencing of 101 Neuroblastomas Identified Genetic Mutations Involved in Cancer-Related Pathways Particularly in Aggressive Subgroups
Advanced Neuroblastoma Research (20140511-0516 Kolnmesse (ドイツ, ケルン市)) 国外
21. Miki Ohira, Takehiko Kamijo, Yohko Nakamura, Tetsuya Takimoto, Atsuko Nakazawa, Junko Takita, Tomoko Iehara, Hideto Takahashi, Tatsuro Tajiri, Akira Nakagawara. Genome-Based Sub-Classification of Neuroblastoma: A Retrospective Study by Using 573 Neuroblastoma Samples Obtained in Japan Advanced Neuroblastoma Research (20140511-0516 Kolnmesse (ドイツ, ケルン市) 国外
22. Tomoro Hishiki, Tatsuo Kuroda, Tatsuro Tajiri, Akihiro Yoneda, Kazuaki Tokiwa, Toshihiro Muraji, Kiminobu Sugito, Kazuya Ise, Yoshiaki Kinoshita, Shuichiro Uehara, Kimikazu Matsumoto, Masaaki Kumagai, Toshinori Soejima, Tetsuya Takimoto, Tetsuya Takimoto, Hideto Takahashi, Takehiko Kamijo, Junichi Hara, Hitoshi Ikeda, Akira Nakagawara. Surgical Treatment in Patients Enrolled in the Nationwide Phase II Study Nb-Hr07 for Advanced Neuroblastoma: A Report From Japan Neuroblastoma

Study Group (Jnbsg). Advanced Neuroblastoma Research (20140511-0516 Kolnmesse (ドイツ, ケルン市)) 国外

(門松健治)

1. Biomedical research at Nagoya University, 口頭, Kadomatsu, K, Nagoya, International joint symposium Nagoya University, University of Adelaide, University of Freiburg, Mar 18, 2014, 国際.
2. The role of sugar chain in microglial polarity, 口頭, Kadomatsu, K, Kaohsiung (Ta-Kao), Taiwan 12th Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry, August 23-26, 2014, 国際.
3. Role of keratan sulfate and chondroitin sulfate in axon regeneration. Kadomatsu K, 口頭 Antalya, Turkey, 4th ECMNET Conference, Sep 30- Oct 2, 2014, 国際.
4. Why should we care about glycans in the brain. Society for Glycobiology, 口頭, Kadomatsu K. Honolulu, USA , Satellite Symposium II Glycans in Neuroscience, Nov 16-19, 2014, 国際.
5. 「神経軸索再生を包括的に理解する」について, 口頭, 門松健治, 仙台 (東北薬科大学) ,分子生体膜研究所シンポジウム, 2014.11.21-22, 国内.
6. 「精神神経疾患研究の現状と展望：新学術5 領域の相互理解・連携を目指して」について, 口頭, 門松健治, 東京 (東京医科歯科大学) , 包括脳ネットワーク冬のシンポジウム, 2014.12.11-13, 国内.
7. Sulfated glycans regulates autophagy and axon regeneration, 口頭, Kadomatsu K , Taiwan, Genomics Research Center (GRC), Nov 15-16, 2015, 国際.
8. Sulfated glycans regulate autophagy and axon regeneration, 口頭, Kadomatsu K, Awaji Japan, The 3rd International symposium on Glyco-neuroscience, Jan 14-16, 2016, 国際.
9. Mechanisms of Axon Regeneration and its Inhibition, 口頭, Kadomatsu K, Budapest Hungary, Fourth Midkine Symposium, Apr 28-30, 2016, 国際.
10. 「硫酸化糖鎖によるオートファジーと軸索再生の制御」について, 口頭, 門松健治, 高知 (高知大学 岡豊キャンパス), 第57回 日本生化学会 中国・四国支部例会, 2016.5.27-28, 国内
11. 「マスタープランの現状について～統合的生命科学研究推進プラットフォーム～」について, 口頭, 門松健治, 東京 (ソラシティ コンファレンスセンター 東京お茶の水), 第14回 糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム, 2016.11.1-2, 国内.
12. Sulfated glycans regulate autophagy and axon regeneration, 口頭, Kadomatsu K, San Diego USA, SfN-Neuroscience2016, November 12-16, 2016, 国際

(中川原章)

(牛島俊和)

1. Ushijima T. Induction of aberrant DNA methylation by chronic inflammation, and its application to cancer risk diagnosis and prevention. Epigenetics in Development and Diseases Conference 9th Asian Epigenomics Meeting. Singapore, August, 2014. (invited) 国外・口頭

(堺隆一)

1. Oncogenic ALK signaling of neuroblastoma mediated by ALK-binding molecules. 口頭、Sakai R. Third Midkine Symposium, 2014/4/22, 国内.
2. Flotillin-1 regulates oncogenic signaling in neuroblastoma cells through receptor endocytosis of anaplastic lymphoma kinase. ポスター、Tomiyama A, Uekita T, Sakai R. Advances in Neuroblastoma Research 2014, 2014/5/14, 国外.
3. 間質線維芽細胞との相互作用を標的としたスキルス胃がん治療薬の探索. 口頭, 山口英樹, 堺隆一, 第 23 回日本がん転移学会学術集会・総会, 2014/7/27, 国内.
4. スキルス胃がんの浸潤・腹膜播種への FGF シグナルの関与. ポスター、白木原琢哉, 堺隆一, 第 23 回日本がん転移学会学術集会・総会, 2014/7/27, 国内.
5. 小細胞肺がんにおける足場非依存性増殖シグナルの解析. ポスター、上北尚正, 堺隆一, 第 23 回日本がん転移学会学術集会・総会, 2014/7/27, 国内.
6. 癌細胞による浸潤突起形成の分子機構と転移における役割. 口頭、山口英樹, 堺隆一, 第 73 回日本癌学会総会シンポジウム「がん細胞の浸潤の新たなメカニズム」, 2014/9/26, 国内.
7. Ras-ERK シグナルによる CDCP1 発現誘導を介した癌の浸潤・転移機構. ポスター、上北尚正, 堺隆一, 第 73 回日本癌学会学術総会, 2014/9/26, 国内.
8. 転移関連タンパク質 CDCP1 の切断による分泌とその機能. ポスター、中島克彦, 上北尚正, 黒澤仁, 堺隆一, 第 73 回日本癌学会学術総会, 2014/9/26, 国内.
9. 新規 ALK 結合蛋白質である Flotillin-1 は、ALK の細胞膜結合の調節を介して ALK シグナルを制御する. 口頭、富山新太, 上北尚正, 山口英樹, 上野英明, 滝田順子, 佐々木一樹, 中川原章, 森健太郎, 堺隆一, 第 73 回日本癌学会学術総会, 2014/9/26, 国内.
10. スキルス胃がんの浸潤・腹膜播種への FGF シグナルの関与. ポスター、白木原琢哉, 堺隆一, 第 73 回日本癌学会学術総会, 2014/9/26, 国内.
11. Regulation of oncogenic signaling in neuroblastoma through binding partners of anaplastic lymphoma kinase. ポスター、堺隆一, 第 11 回プロテインホスファターゼ国際カンファレンス, 2014/11/13, 国内.
12. スキルス胃癌細胞における Met 下流シグナル伝達分子の解析, 口頭, 山口英樹, 白木原琢哉, 堺隆一, 第 24 回日本がん転移学会学術集会・総会, 2015/7/23, 国内
13. スキルス胃がんの浸潤・腹膜播種に関与する活性化受容体結合蛋白質の解析, ポスター, 白木原琢哉, 山口英樹, 堺隆一, 第 24 回日本がん転移学会学術集会・総会, 2015/7/23, 国内
14. 臍臓がん細胞における Side-Population 細胞の特性, ポスター, 中島克彦, 堺隆一, 第 24 回日本がん転移学会学術集会・総会, 2015/7/23, 国内
15. スキルス胃癌細胞における Met 及び下流シグナル伝達分子の機能解析, 口頭, 山口英樹, 白木原琢哉, 堺隆一, 第 74 回日本癌学会学術総会, 2015/10/9, 国内

16. 膵臓がん細胞における Side-Population 細胞の特性とその分子基盤, ポスター, 中島克彦, 堺隆一, 第 74 回日本癌学会学術総会, 2015/10/9, 国内
17. 神経芽腫細胞における SHP2 と ALK の結合は、神経芽腫細胞の腫瘍原性を制御する, 口頭, 富山新太, 上野英明, 白木原琢哉, 中島克彦, 山口英樹, 森健太郎, 堺隆一, 第 74 回日本癌学会学術総会, 2015/10/10, 国内
18. スキルス胃がんにおける活性化受容体結合タンパク質の同定と機能解析, ポスター, 白木原琢哉, 山口英樹, 堺隆一, 第 74 回日本癌学会学術総会, 2015/10/10, 国内
19. Identification of ALK-binding phosphotyrosine-containing proteins as the critical regulators of oncogenic properties of neuroblastoma cells, 口頭, 富山新太, 堺隆一, 2015 Asia-pacific Symposium of Neuroblastoma, 2015/11/14, 国外
20. 神経芽腫の ALK 阻害剤感受性を制御する ALK 結合リン酸化蛋白質群, 口演, 堺隆一, 富山新太, 第 38 回日本分子生物学会・第 88 回日本生化学会合同大会, 2015/12/1, 国内
21. 神経芽腫における ALK 受容体シグナルの Flotillin-1 と ShcC- Shp2 経路による制御, ポスター, 堺隆一, 富山新太, 日本ホスファターゼ会議 2016, 2016/1/29, 国内
22. Stromal Fibroblasts Mediate Extracellular Matrix Remodeling and Invasion of Scirrhous Gastric Carcinoma Cells, ポスター, 山口英樹, 柳原五吉, 八代正和, 堺隆一, Tenth AACR-JCA Joint Conference on Breakthroughs in Cancer Research, 2016/2/17, 国外
23. The signaling complex of tyrosine phosphatase SHP2 and docking protein ShcC regulates oncogenicity of neuroblastoma cells in a tyrosine-phosphorylation dependent manner. ポスター, 富山新太, 堺隆一, Advances in Neuroblastoma Research 2016, 2016/6/21, 国外
24. 神経芽腫における ShcC を介した SHP2 と ALK の結合は、神経芽腫細胞の腫瘍原性を制御する, 口頭, 富山新太, 白木原琢哉, 中島克彦, 山口英樹, 森健太郎, 堺隆一, 2016/10/7, 第 75 回日本癌学会学術総会, 国内
25. Interaction of SHP2 with ALK regulates oncogenicity of neuroblastoma cells, ポスター, 堺隆一, 12th International Conference on Protein Phosphatase, 2016/10/28, 国外

(滝田順子)

1. Major Symposium, Characteristics of ALK-related pediatric cancers, 口頭, Takita J, AACR2016, New Orleans, U.S.A., 2016/4/18, 国外.
2. 小児固形腫瘍の病態解明を目指した統合的ゲノム・エピゲノム解析, 口頭, 滝田順子, 第12回北関東小児がんセミナー, 群馬, 2016/5/21, 国内.
3. 分子生物学の進歩: 神経芽腫, 口頭, 滝田順子, TCCSG夏季例会, 東京, 2016/7/23, 国内.
4. 小児固形腫瘍の分子病態の解明, 口頭, 滝田順子, 第22回北愛媛小児血液・悪性腫瘍研究会, 愛媛, 2016/6/17, 国内.
5. Genetic and epigenetic alterations in childhood leukemia, 口頭, Takita J, The 5th JCA-AACR Special Joint Conference Meet the Expert Evening Thursday, Chiba, 2016/7/14, 国内.

6. Integrated Genetic Analysis of Pediatric T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia, 口頭, Takita J, The 5th JCA-AACR Special Joint Conference, Chiba, 2016/7/15, 国内.
7. 小児固形腫瘍のゲノム・エピゲノム異常, 口頭, 滝田順子, 臨床遺伝子学セミナー, 東京, 2016/8/21, 国内.
8. 小児固形腫瘍の治療と分子病態の解明, 口頭, 滝田順子, 2016年小児血液・がんセミナー in 関西, 大阪, 2016/9/25, 国内.
9. Genetic and epigenetic alterations of pediatric leukemia and application. 口頭, Takita J, 日本血液学会, 横浜, 2016/10/15, 国内.
10. Genetic and epigenetic alterations of pediatric leukemia, 口頭, Takita J, Pediatric Hematology Forum 2016, Nagoya, 2016/11/19, 国内.
11. ALK 関連小児固形腫瘍の遺伝学的特性, 口頭, 滝田順子, 第一回日本肉腫学会・日本臨床肉腫学会合同年次集会, 京都, 2016/12/2, 国内.
12. 血病を合併したマフッチ症候群におけるエクソーム解析, 口頭, 関正史, 吉田健一, 加藤元博, 秋山正晴, 百名伸之, 真部淳, 小川誠司, 滝田順子, 岡明, 第119回日本小児科学会学術集会, 札幌, 2016/5/13, 国内.
13. Down-ALLとnon Down-All における遺伝子背景の相違, 口頭, 瓜生久美子, 吉田健一, 関正史, 樋渡光輝, 康勝好, 後藤裕明, 小川誠司, 宮野悟, 滝田順子, 岡明, 第119回日本小児科学会学術集会, 札幌, 2016/5/13, 国内.
14. 中枢神経浸潤を伴うALCLに対し大量MTX療法と髄注を強化した化学療法を行った2歳男児例, ポスター, 関口昌央, 樋渡光輝, 半谷まゆみ, 久保田泰央, 滝田順子, 岡明, 第119回日本小児科学会学術集会, 札幌, 2016/5/14, 国内.
15. 神経芽腫におけるATMとその関連遺伝子の解析, 口頭, 吉田美沙, 瓜生久美子, 関正史, 星野論子, 樋渡光輝, 吉田健一, 小川誠司, 林泰秀, 滝田順子, 岡明, 第119回日本小児科学会学術集会, 札幌, 2016/5/13, 国内.
16. Genetic characteristics of 494 neuroblastomas using genome-wide analysis combined with immunohistochemistry, ポスター, Uryu K, Nishimura R, Yoshida K, Kataoka K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Seki M, Hoshino N, Hiwatari M, Oka A, Hayashi Y, Nakazawa A, Takimoto T, Tajiri T, Nakagawara A, Miyano S, Ogawa S, Takita J, ANR, Cairns, 2016/6/20, 国外.
17. Identification of novel pathways and molecules able to down regulate oncogenes expression by in vitro drug screening approaches in neuroblastoma cells, ポスター, Hiwatari M, Seki M, Oka A, Takita J, ANR, Cairns, 2016/6/21, 国外.
18. DNA methylation analysis in acute lymphoblastic leukemia of Down syndrome, ポスター, Kubota Y, Uryu K, Kawai T, Ito T, Hanada I, Toki T, Seki M, Yoshida K, Sato Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Oka A, Hayashi Y, Ogawa S, Terui K, Sato A, Hata K, Ito E, Takita J, The 35th Sapporo International Cancer Symposium, 2016/6/24, 国内.
19. 統合的ゲノム解析による小児T細胞性急性リンパ性白血病における新規標的の同定, 口頭, 滝田順子, 第75回日本癌学会学術総会, 2016/10/8, 国内.
20. Genetic characteristic of 500 neuroblastomas using genomewide combined with immunohistochemistry, 口頭, Uryu K, Yoshida K, Kataoka K, Seki M, Hiwatari M, Hayashi Y, Nakazawa A, Takimoto T, Tajiri T, Nakagawara A, Miyano S, Ogawa S, Takita J, 第75回日本癌学会学術総会, 横浜, 2016/10/6, 国内.

21. **Mutation analysis of NOTCH1 and FBXW7 in pediatric T cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL),** 口頭, Kimura S, Seki M, Yoshida K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Akiyama M, Koh K, Miyano S, Imamura T, Ogawa S, Takita J, 第75回日本癌学会学術総会, 横浜, 2016/10/7, 国内.
22. 小児胚細胞腫瘍の遺伝子発現プロファイルに基づくクラスタリン, ポスター, 久保田泰央, 関正史, 吉田健一, 佐藤悠佑, 白石友一, 千葉健一, 田中洋子, 田中祐吉, 宮野悟, 岡明, 林泰秀, 小川誠司, 滝田順子, 第75回日本癌学会学術総会, 横浜, 2016/10/7, 国内.
23. 小児T-ALLにおけるSPI1高発現を呈する新規高悪性度群の同定, ポスター, 関正史, 吉田健一, 木村俊介, 白石友一, 今村俊彦, 堀部敬三, 清河信敬, 小原明, 眞田昌, 間野博行, 宮野悟, 小川誠司, 滝田順子, 第75回日本癌学会学術総会, 第75回日本癌学会学術総会, 横浜, 2016/10/7, 国内.
24. Clustering analysis on gene expression data of pediatric hepatoblastoma, 口頭, Sekiguchi M, Seki M, Hoshino N, Yoshida K, Shiraishi Y, Yoshida M, Souzaki R, Tanaka Y, Taguchi T, Miyano S, Hayashi Y, Ogawa S, Takita J, 第75回日本癌学会学術総会, 横浜, 2016/10/8, 国内.
25. Identifications of novel recurrent SP11 fusions in highly aggressive phenotype of pediatric T-ALL, 口頭, Seki M, Yoshida K, Kimura S, Ueno H, Shiraishi Y, Takagi M, Iwama A, Kataoka K, Shiozawa Y, Kato M, Moritake H, Koh K, Hanada R, Hashii Y, Deguchi T, Kobayashi R, Sato A, Imamura T, Horibe K, Ohki K, Kiyokawa N, Manabe A, Ohara A, Sanada M, Mano H, Oka A, Miyano S, Hayashi Y, Ogawa S, Takita J, 第78回日本血液学会学術集会, 横浜, 2016/10/13, 国内.
26. TAL1 abnormalities in childhood T-Cell acute lymphoblastic leukemia, ポスター, Seki M, Yoshida K, Kimura S, Isobe T, Shiraishi Y, Kato M, Koh K, Hanada R, Deguchi T, Imamura T, Horibe K, Kiyokawa N, Manabe A, Ohara A, Sanada M, Mano H, Hayashi Y, Miyano S, Oka A, Ogawa S, Takita J, The 48th Annual Congress of the International Society of Paediatric Oncology, Dublin, Ireland, 2016/10/19-22, 国外.
27. Genome-wide multi-omic analysis of pediatric pancreatoblastoma, 口頭, Isobe T, Seki M, Yoshida K, Iguchi A, Hama A, Taguchi T, Tanaka Y, Akiyama M, Fujimura J, Inoue A, Ito T, Deguchi T, Kato M, Kiyotani C, Yagyū S, Iehara T, Hosoi H, Miyano S, Ogawa S, Takita J, The 48th Annual Congress of the International Society of Paediatric Oncology, Dublin, Ireland, 2016/10/21, 国外.
28. Gene expression-based classification of paediatric germ cell tumors. 口頭, Kubota Y, Seki M, Isobe T, Yoshida K, Sat Y, Kataoka K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Hiwatari M, Miyano S, Hayashi Y, Oka A, Ogawa S, Takita J, The 48th Annual Congress of the International Society of Paediatric Oncology, Dublin, Ireland, 2016/10/21, 国外.
29. TAL1 super enhancer aberration and STIL-TAL1 fusion in pediatric T cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL), ポスター, Kimura S, Seki M, Yoshida K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Suzuki H, Kataoka K, Kato M, Koh K, Hanada R, Imamura T, Kiyokawa N, Hashii Y, Ohara A, Deguchi T, Horibe K, Hayashi Y, Miyano S, Ogawa S, Takita J, Asian Society for Pediatric Research, Bangkok, 2016/11/10, 国外.
30. A case of 14q terminal deletion syndrome with pleuropulmonary blastoma, ポスター, Kubota Y, Seki M, Yoshida K, Sato Y, Oka A, Ogawa S, Takita J, Asian Society for Pediatric Research 2016, Bangkok, 2016/11/10, 国外.
31. Integrated Genetic and Epigenetic Analysis of Hepatoblastoma, ポスター, Sekiguchi M, Seki M, Isobe M, Hoshino N, Yoshida K, Shiraishi Y, Kawai T, Yoshida M, Chiba K, Tanaka H, Souzaki R,

- Hata K, Tanaka Y, Taguchi T, Miyano S, Hayashi Y, Ogawa S, Takita J, Asian Society for Pediatric Research 2016, Bangkok, 2016/11/10, 国外.
32. Gene Expression Profiles and Methylation Analysis in Down Syndrome Related Acute Lymphoblastic Leukemia, ポスター, Kubota Y, Uryu K, Kawai T, Ito T, Hanada I, Toki T, Seki M, Yoshida K, Kataoka K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Oka A, Yasuhide Hayashi Y, Ogawa S, Terui K, Sato A, Hata K, Ito E, Takita J, 58th ASH Annual Meeting & Exposition, San Diego, U.S.A., 2016/12/5, 国外.
 33. Genome-Wide Mutational Landscape of Infant Acute Lymphoblastic Leukemia, 口頭, Isobe T, Yoshida K, Kobayashi C, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Fukuda S, Yamamoto S, Tatsuno K, Aoki Y, Miyamura T, Tsutsumi S, Kiyokawa N, Ishihara T, Tomizawa D, Ishii E, Miyano S, Ogawa S, Aburatani H, Mizutani S, Takita J, Takagi M, 58th ASH Annual Meeting & Exposition, San Diego, U.S.A., 2016/12/5, 国外.
 34. Identifications of Highly Aggressive Phenotype with SP11 Overexpression in Pediatric T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma, 口頭, Seki M, Kimura S, Yoshida K, Isobe T, Ueno H, Suzuki H, Shiozawa Y, Kataoka K, Fujii Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Takagi M, Iwama A, Oki K, Kato M, Koh K, Hanada R, Moritake H, Kobayashi R, MD, Deguchi T, Hashii Y, Imamura T, Sato A, Horibe K, Kiyokawa N, Manabe A, Ohara A, Sanada M, Hayashi Y, Mano H, Miyano S, Oka A, Ogawa S, Takita J, 58th ASH Annual Meeting & Exposition, San Diego, U.S.A., 2016/12/5, 国外.
 35. TAL1 Super Enhancer Aberration and Stil-TAL1 Fusion in Pediatric T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia, ポスター, Kimura S, Seki M, Yoshida K, Ueno H, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Suzuki H, Kataoka K, Ohki K, Kato M, Koh K, Hanada R, Kiyokawa N, Kobayashi M, Manabe A, Ohara A, MD, Hayashi Y, Miyano S, Ogawa S, Takita J, 58th ASH Annual Meeting & Exposition, San Diego, U.S.A., 2016/12/3, 国外.
 36. Recurrent Ewing's sarcoma complicated with subsequent thyroid cancer in an autistic male patient: a case report, 口頭, Sekiguchi M, Seki M, Watanabe K, Hiwatari M, Nagayama K, Niwa T, Kawano H, Oka A, Takita J, 日本肉腫学会/日本臨床肉腫学会合同シンポジウム, 京都, 2016/12/1, 国内.
 37. 小児固形腫瘍における治療標的の探索, 口頭, 滝田順子, 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会, 東京, 2016/12/15, 国内.
 38. Identifications of fatal SPI1 fusions and highly aggressive phenotype with SPI1 overexpression in pediatric T cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma, 口頭, Seki M, Kimura S, Yoshida K, Isobe T, Ueno H, Shiozawa Y, Shiraishi Y, Chiba K, Takagi M, Iwama A, Ohki K, Kato M, Koh K, Hanada R, Moritake H, Kobayashi R, Deguchi T, Hashii Y, Imamura T, Sato A, Horibe K, Kiyokawa N, Manabe A, Ohara A, Sanada M, Hayashi Y, Miyano S, Oka A, Ogawa S, Takita J, 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会, 東京, 2016/12/16, 国内.
 39. Integrative genome-wide analysis of pancreatoblastoma, 口頭, Isobe T, Seki M, Yoshida K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Sato Y, Kataoka K, Suzuki H, Shimamura T, Kawai T, Kato M, Iguchi A, Hama A, Taguchi T, Akiyama M, Fujimura J, Inoue A, Ito T, Deguchi T, Kiyotani C, Yagyu S, Iehara T, Hosoi H, Oka A, Tanaka Y, Hata K, Miyano S, Ogawa S, Takita J, 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会, 東京, 2016/12/16, 国内.
 40. 再発神経芽腫において獲得された片親性ダイソミーによる ALK 遺伝子のホモ変異, 口頭, 木村俊介, 長谷川大輔, 代田惇朗, 関正史, 吉本優理, 平林真介, 細谷要介, 滝田順子, 真部淳, 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会, 東京, 2016/12/15, 国内.

41. ダウン症候群児における急性リンパ性白血病のメチル化解析, 口頭, 久保田泰央, 瓜生久美子, 河合智子, 伊東竜也, 花田勇, 土岐力, 関正史, 吉田健一, 佐藤悠佑, 白石友一, 千葉健一, 田中洋子, 宮野悟, 岡明, 林泰秀, 小川誠司, 照井君典, 佐藤篤, 秦健一郎, 伊藤悦朗, 滝田順子, 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会, 2016/12/15, 国内.
42. 小児 T 細胞性リンパ性白血病における TAL1 スーパーエンハンサー変異と STIL-TAL1 融合遺伝子の臨床的特徴, 口頭, 木村俊介, 関正史, 吉田健一, 上野浩生, 白石友一, 千葉健一, 田中洋子, 鈴木啓道, 片岡圭亮, 大木健太郎, 加藤元博, 康勝好, 花田良二, 清河信敬, 小林正夫, 真部淳, 小原明, 林泰秀, 宮野悟, 小川誠司, 滝田順子, 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会, 東京, 2016/12/15, 国内.
43. 小児がんに対する新規分子標的療法の開発, 口頭, 樋渡光輝, 関正史, 滝田順子, 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会, 東京, 2016/12/15, 国内.
44. 肝芽腫のゲノム・エピゲノム解析, 口頭, 関口昌央, 関正史, 磯部知弥, 星野論子, 吉田健一, 白石友一, 河合智子, 吉田美沙, 千葉健一, 田中洋子, 宗崎良太, 秦健一郎, 田中祐吉, 田口智章, 宮野悟, 林泰秀, 小川誠司, 滝田順子, 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会, 東京, 2016/12/16, 国内.
45. 小児胚細胞腫瘍における遺伝子発現に基づく分類, 口頭, 久保田泰央, 関正史, 塩澤亮輔, 吉田健一, 佐藤悠佑, 白石友一, 千葉健一, 田中洋子, 樋渡光輝, 宮野悟, 岡明, 林泰秀, 田中祐吉, 小川誠司, 滝田順子, 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会, 東京, 2016/12/17, 国内.

(大平美紀)

(田尻達郎)

1. MEK inhibitors as a novel therapy for neuroblastoma: Their in vitro effects & predicting their efficacy **【oral】** . Tanaka T, Higashi M, Kimura K, Wakao J, Fumino S, Iehara T, Hosoi H, Sakai T, Tajiri T. 49th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons (PAPS), 2016 May 17-21; Kauai, USA.
2. Surgical management and perioperative risk factors of retroperitoneal teratomas in children: A single institution experience **【poster】** . Fumino S, Maniwa J, Takeuchi Y, Sakai K, Higashi M, Aoi S, Furukawa T, Kimura O, Tajiri T. 49th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons (PAPS), 2016 May 17-21; Kauai, USA.
3. A clinical trial of low-dose mTOR inhibitor therapy for the treatment of children with refractory lymphatic anomaly **【oral】** . Furukawa T, Sakai K, Higashi M, Fumino S, Aoi S, Kimura O, Ozeki M, Tajiri T. 49th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons (PAPS), 2016 May 17-21; Kauai, USA.
4. Tumor-homing effect of human mesenchymal stem cells in a TH-MYCN mouse model of neuroblastoma **【oral】** . Kimura K, Kishida T, Wakao J, Tanaka T, Higashi M, Fumino S, Aoi S, Furukawa T, Mazda O, Tajiri T. 49th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons (PAPS), 2016 May 17-21; Kauai, USA.
5. Primary tumor resection after high dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation is a safe and feasible option. A report from the Japanese Neuroblastoma Study Group (JNBSG). Hishiki T, Yoneda A, Kuroda T, Tokiwa K, Ise K, Ono S, Kinoshita Y, Uehara S, Matsumoto K, Kumagai M, Shichino H, Soejima T, Takimoto T, Hara J, Tajiri T, Nakagawara A **【oral】** Advances in Neuroblastoma Research (ANR), 2016/6/19-23, 国外.

6. Genomic characterization of high-risk neuroblastoma in Japan: A retrospective study of 537 cases by using updated follow-up data based on INRG variables [Japan Neuroblastoma Study Group (JNBSG)]. 【oral】 Ohira M, Kamijo T, Takimoto T, Nakazawa A, Matsumoto K, Shichino H, Hishiki T, Iehara T, Nakamura Y, Nagase H, Yoneda A, Fukushima T, Tajiri T, Nakagawara A. *Advances in Neuroblastoma Research (ANR)*, 2016/6/19-23 , 国外.
7. Opsoclonus-myoclonus syndrome in neuroblastoma: A report from the Japan Neuroblastoma Study Group (JNBSG) 【oral】. Iehara T, Yoneda A, Takama Y, Arakawa Y, Koh K, Yagyu S, Hosoi H, Tajiri T, Nakagawara A: *Advances in Neuroblastoma Research (ANR)*, 2016/6/19-23 , 国外.
8. Perioperative management and surgical intervention for retroperitoneal teratomas in children. Fumino S, Maniwa J, Takeuchi Y, Sakai K, Higashi M, Aoi S, Furukawa T, Kimura O, Tajiri T, 【oral】 48th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP), 2016/10/19-22, 国外.
9. Delayed local treatment for high risk neuroblastoma - from the Japan neuroblastoma study group trial. Yoneda A, Tajiri T, Hishiki T: [Multidisciplinary team “IPSO-PROS-SIOP” symposium]. 【oral】 48th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP). 2016/10/19-22, 国外.
10. A phase II study of bold delayed local control strategy in children with high risk neuroblastoma: Japan neuroblastoma study group (JN-H-11) trial. Shichino H, Mugishima H, Matsumoto K, Hishiki T, Iehara T, Yoneda A, Soejima T, Takimoto T, Takahashi H, Teramukai S, Kamijo T, Nakazawa A, Fukushima T, Hosoi H, Tajiri T, Nakagawara A. 【oral】 48th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP), 2016/10/19-22, 国外.
11. Retroperitoneal teratomas in children: still challenging for surgeons. Fumino S, Maniwa J, Takeuchi Y, Sakai K, Higashi M, Aoi S, Furukawa T, Kimura O, Tajiri T, 【oral】 40th World Congress of the International College of Surgeons, 2016/10/24-26 国内.
12. JNK-STAT3 pathway in neuroblastoma. Higashi M, Sakai K, Fumino S, Aoi S, Furukawa T, Tajiri T, 【poster】 40th World Congress of the International College of Surgeons, 2016/10/24-26 国内.
13. Immunohistochemical staining of phosphorylated-ERK as a predictor of therapeutic effects of MEK inhibitors on neuroblastoma. 【poster】 Tanaka T, Higashi M, Wakao J, Kimura K Fumino S, Iehara T, Hosoi H, Sakai T, Tajiri T, 40th World Congress of the International College of Surgeons, 2016/10/24-26 国内.
14. Surgical strategy of pediatric epithelial ovarian tumors. 【oral】 Maniwa J, Fumino S, Tanaka T, Sakai K, Higashi M, Aoi S, Furukawa T, Iehara T, Hosoi H, Tajiri T, 40th World Congress of the International College of Surgeons, 2016/10/24-26 国内.
15. Progress of clinical study group for neuroblastoma in Japan -from JNBSG to JCCG neuroblastoma committee- 【Key note lecture】 Tajiri T, 24th Congress of the Asian Association of Pediatric Surgeons, 2016 May 24-26; Fukuoka, 国内.
16. 本邦神経芽腫治療の現状と今後 【特別講演】. 田尻達郎 : 第 11 回大分血液・腫瘍セミナー 2016/3/10, 国内.

17. 神経芽腫マスキリーニング休止後の再評価【シンポジウム】小児の臨床現場からみた現在の保健・医療制度の問題点. 田尻達郎: 第 12 回日本小児医療政策研究会 2016/3/19, 国内.
18. 神経芽腫の治療の現状と将来【特別講演】. 田尻達郎: 第 27 回群馬小児がん研究会 2016/8/26, 国内.
19. 田尻達郎: 本邦における神経芽腫治療の現況～外科療法を中心に～【特別講演】. 鹿児島大学小児がん講演会 2016/11/25, 国内.
20. 田尻達郎: 神経芽腫研究の進歩と今後【特別講演】. 神戸大学大学院特別講義 2016/12/9, 国内.
21. 木村幸積, 岸田綱郎, 東 真弓, 若尾純子, 田中智子, 坂井宏平, 文野誠久, 青井重善, 古川泰三, 松田 修, 田尻達郎: 脂肪組織由来間葉系幹細胞を用いた神経芽腫に対する新規細胞療法の開発【ワークショップ; 小児外科領域における幹細胞研究】. 第 116 回日本外科学会定期学術集会 2016/4/16, 国内.
22. 田中智子, 東 真弓, 木村幸積, 若尾純子, 文野誠久, 家原知子, 細井 創, 酒井敏行, 田尻達郎: MEK 阻害剤の神経芽腫に対する in-vitro 治療効果検討. 第 53 回日本小児外科学会学術集会 2016/5/24 国内.
23. 東 真弓, 田中智子, 木村幸積, 文野誠久, 田尻達郎: 神経芽腫細胞株における JNK 阻害の抗腫瘍効果の解析. 第 53 回日本小児外科学会学術集会 2016/5/24, 国内.
24. 木村幸積, 岸田綱郎, 若尾純子, 田中智子, 東 真弓, 坂井宏平, 文野誠久, 青井重善, 古川泰三, 松田 修, 田尻達郎: ヒト脂肪組織由来間葉系幹細胞による神経芽腫モデルマウスを用いた homing 効果および抗腫瘍効果の検討. 第 53 回日本小児外科学会学術集会 2016/5/26, 国内.
25. 東 真弓, 文野誠久, 田尻達郎: 神経芽腫治療ターゲットとしての JNK-STAT3 経路の解析. 第 75 回日本癌学会学術総会 2016/10/7, 国内.
26. 東 真弓, 坂井宏平, 文野誠久, 青井重善, 古川泰三, 家原知子, 細井 創, 田尻達郎: ノンハイリスク群局所神経芽腫に対して臓器機能温存手術を施行した 3 例. 第 36 回日本小児内視鏡外科・手術手技研究会 2016/10/27, 国内.
27. 馬庭淳之介, 木村幸積, 文野誠久, 東 真弓, 田尻達郎: 神経芽腫への hMSCs による homing 効果の検討. 第 23 回神経芽腫研究会 2016/10/29, 国内.
28. 東 真弓, 田中智子, 木村幸積, 文野誠久, 田尻達郎: 神経芽腫における JNK-STAT3 経路阻害効果の解析. 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会 2016/12/15, 国内.
29. 田中智子, 東 真弓, 若尾純子, 木村幸積, 文野誠久, 家原知子, 細井 創, 酒井敏行, 田尻達郎: 神経芽腫治療における新規 MEK 阻害剤の効果予測因子としてのリン酸化 ERK 免疫染色. 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会 2016/12/15, 国内.
30. 田尻達郎: 神経芽腫の治療の現状と将来-外科療法を中心に-【特別講演】. 新潟小児悪性腫瘍研究会 2015/2/20, 国内.
31. 田尻達郎: 本邦における神経芽腫治療の現状と今後【特別講演】. 第 21 回愛媛小児血液・悪性腫瘍研究会 2015/6/26, 国内.
32. 田尻達郎: 本邦における神経芽腫の治療-小児外科医の役割-【特別講演】. 第 35 回山口県小児外科研究会 2015/9/10, 国内.
33. 田尻達郎: 神経芽腫の多施設臨床試験とトランスレーショナルリサーチ【特別講演】. 神戸大学医学部大学院特別講義 2015/11/20, 国内.
34. Fumino S, Kimura K, Iehara T, Nishimura M, Nakamura S, Souzaki R, Nishie A, Taguchi T, Hosoi H, Tajiri T: Validity of image-defined risk factors in localized

- neuroblastoma: A report from two centers in Western Japan 【oral】. 48th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons, 2015/5/17-21, 国外.
35. Matsumoto K, Ohira M, Kamijo T, Shichino H, Kuroda T, Hishiki T, Soejima T, Kaneko T, Nakazawa A, Takimoto T, Fukushima T, Hara J, Kaneko M, Ikeda H, Tajiri T, Nakagawara A: Molecular Profiling Including Genomic Aberrations Can Reveal Ultra High-risk Group in the Japan Neuroblastoma Study Groups Clinical Trials for High-risk Neuroblastoma 【oral】. 47th Congress of the International Society of Paediatric Oncology, 2015 10/8-11, 国外.
 36. Yoneda A, Tajiri T, Iehara T, Kitamura M, Nakazawa A, Takahashi H, Takimoto T, Fumino S, Nakagawara A: Determination of timing of surgery based on IDRF: an observation study for low risk neuroblastomas (JN-L-10) 【oral】. 2015 Asia-Pacific Symposium of Neuroblastoma, 2015 11/14, 国外.
 37. Higashi M, Tanaka T, Kimura K, Fumino S, Tajiri T: Effects of MAPK inhibitors on neuroblastoma 【oral】. 2015 Asia-Pacific Symposium of Neuroblastoma, 2015 11/14, 国外.
 38. Hishiki T, Matsumoto K, Shichino H, Kuroda T, Soejima T, Kaneko T, Nakazawa A, Takimoto T, Takahashi H, Fukushima T, Hara J, Kaneko M, Ikeda H, Yoneda A, Tajiri T, Nakagawara A, JNBSG: Analysis of the clinical outcome of high-risk neuroblastoma: Results from the late phase II study of Japan Neuroblastoma Study Group (JNBSG) JN-H-07 【oral】. 2015 Asia-Pacific Symposium of Neuroblastoma, 2015 11/14, 国外.
 39. Fumino S, Kimura K, Iehara T, Nishimura M, Nakamura S, Souzaki R, Nishie A, Taguchi T, Hosoi H, Tajiri T. Validity and reliability of image-defined risk factors in localized neuroblastoma: 【poster】 A report from 2 territorial centers in Japan. 46th Congress of the International Society of Paediatric Oncology 2014/10/23, 国外.
 40. 文野誠久, 坂井宏平, 樋口恒司, 青井重善, 古川泰三, 田尻達郎. リスク分類に基づく縦隔原発神経芽腫群腫瘍に対する外科的治療戦略【ポスター】. 第51回日本小児外科学会学術集会 2014/5/8, 国内.
 41. 木村幸積, 文野誠久, 樋口恒司, 青井重善, 古川泰三, 田尻達郎. 局所神経芽腫における Image Defined Risk Factor (IDRF) に対する新ガイドラインの手術リスク評価の妥当性【ポスター】. 第51回日本小児外科学会学術集会 2014/5/9, 国内.
 42. 文野誠久, 木村幸積, 家原知子, 西村元喜, 中村聡明, 宗崎良太, 西江昭弘, 田口智章, 細井 創, 田尻達郎. 局所神経芽腫における IDRF に基づいた手術適応の妥当性の評価【口演】. 第56回日本小児血液・がん学会学術集会 2014/11/30, 国内.
 43. 田尻達郎. 神経芽腫に対する外科療法【多診療科医師合同シンポジウム; 難治性固形腫瘍を考える-基礎から臨床まで: 神経芽腫】【口演】. 第56回日本小児血液・がん学会学術集会 2014/11/30, 国内.
 44. Iehara T, Tsuchiya K, Yagyu S, et al: Is additional treatment necessary for a residual tumor in cases of intermediate-risk neuroblastoma? 【oral 国外】 Advances in Neuroblastoma Research (ANR), 2014 May 13-16; Koln, Germany.
 45. Ohira M, Kamijo T, Nakamura Y, et al: Genome-based sub-classification of neuroblastoma: a retrospective study by using 573 neuroblastoma samples obtained in Japan 【oral 国外】. Advances in Neuroblastoma Research (ANR), 2014 May 13-16; Koln, Germany.

46. Shichino H, Matsumoto K, Iehara T, et al: Feasibility of delayed local control treatment in patients with high risk neuroblastoma: report of a pilot study from the Japan Neuroblastoma Study Group (JNBSG) 【oral 国外】. Advances in Neuroblastoma Research (ANR), 2014 May 13-16; Koln, Germany.
47. Matsumoto K, Shichino H, Kuroda T, et al: MYCN amplification is not solely the prognostic factor in treating of high-risk neuroblastoma: A late phase II study of Japan Neuroblastoma Study Group (JNBSG) 【oral 国外】. Advances in Neuroblastoma Research (ANR), 2014 May 13-16; Koln, Germany.
48. Hishiki T, Kuroda T, Tajiri T, et al: Surgical treatment in patients enrolled in the nationwide phase II study NB-HR07 for advanced neuroblastoma: A report from Japan Neuroblastoma Study Group (JNBSG) 【oral 国外】. Advances in Neuroblastoma Research (ANR), 2014 May 13-16; Koln, Germany.
49. Yoneda A, Tajiri T, Iehara T, et al: Characteristics of image defined risk factors (IDRFs) in patients enrolled the low risk protocol (JN-L-10) from the Japanese Neuroblastoma Study Group (JNBSG) 【oral 国外】. 46th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP), 2014 Oct 22-25; Toronto, Canada.
50. Fumino S, Kimura K, Iehara T, et al: Validity and reliability of image-defined risk factors in localized neuroblastoma: A report from 2 territorial centers in Japan 【poster 国外】. 46th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP), 2014 Oct 22-25; Toronto, Canada.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
特記無し。

(4) 特許出願
特記無し。

平 28 年 度 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I. 基本情報

- 事業名：(日本語) 革新的がん医療実用化研究事業
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control
- 研究開発課題名：(日本語) なぜ遺伝子変異なしでがんができるか：その分子基盤解明と標的探索
(英語) Why neuroblastoma tumorigenesis occurs without genetic abnormality:
Study of the molecular mechanism and screening of the target molecules
- 研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター研究所 難治進行がん研究分野
分野長 堺 隆一
- 所属 役職 氏名：(英語) National Cancer Center Research Institute, Division of Refractory and
Advanced Cancer, chief, Ryuichi Sakai
- 実施期間：平成 26 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) ヒト・マウス神経芽腫におけるエピゲノム解析
開発課題名：(英語) Epigenome analysis of human and mouse neuroblastoma
- 研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター研究所 エピゲノム解析分野
分野長 牛島 俊和
- 所属 役職 氏名：(英語) National Cancer Center Research Institute, Division of Epigenomics,
chief, Toshikazu Ushijima

II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者：埼玉県立がんセンター・臨床腫瘍研究所・上條岳彦 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 件、国際誌 件）

1. Identification of co-existence of DNA methylation and H3K27me3 specifically in cancer cells as a promising target for epigenetic therapy. Takeshima H, Wakabayashi M, Hattori N, Yamashita S, Ushijima T. **Carcinogenesis**. 2015, 36, 192-201.

- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Ushijima T. Induction of aberrant DNA methylation by chronic inflammation, and its application to cancer risk diagnosis and prevention. Epigenetics in Development and Diseases Conference 9th Asian Epigenomics Meeting. Singapore, August, 2014. (invited) 国外・口頭

- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当なし

- (4) 特許出願
該当なし

平 28 年 度 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control

研究開発課題名： (日本語) なぜ遺伝子変異なしでがんができるのか：その分子基盤解明と標的探索
(英語) Why neuroblastoma tumorigenesis occurs without genetic abnormality:
Study of the molecular mechanism and screening of the target molecules

研究開発担当者 (日本語) 難治進行がん研究分野 分野長 堺隆一

所属 役職 氏名： (英語) Division of Refractory and Advanced Cancer, Chief, Ryuichi Sakai

実施期間： 平成26年 4月 1日 ～ 平成29年 3月31日

II. 成果の概要 (総括研究報告)

- 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者：埼玉県立がんセンター 臨床腫瘍研究所 所長 上條岳彦 総括研究報告を参照。

神経芽腫細胞においてALKと結合するチロシンリン酸化蛋白質を質量分析により次々に同定して得られた蛋白質のうち、Flotillin-1 (FLOT1) は神経芽腫においてはALKと選択的に結合し、エンドサイトーシスを介してALK蛋白質の分解に関わること、FLOT1の発現低下によりALK蛋白質の安定性が増すことが神経芽腫のがん化シグナルの増強に関わることを示した。実際、FLOT1の発現量の低いことが神経芽腫の予後不良と関わることも認められた。

また神経芽腫でALKがチロシンホスファターゼSHP2と複合体を形成していることを明らかにした。この両者の結合はALKのチロシンキナーゼ活性に依存しており、ALKが活性化したNB39-nu細胞をクリゾチニブのようなALK阻害剤で処理すると、SHP2の540番と580番のチロシン残基でのリン酸化を抑制することを観察した。更にドッキング分子ShcCのノックダウンによりALKとShcCの結合が抑制されたことから、両者の結合がShcCを介していることが示唆された。Shp2ホスファターゼの阻害剤PHPS1の処理により、NB39-nu細胞のERK1/2の活性や、増殖能・運動能が低下した。以上の事よりSHP2とALKの相互作用が神経芽腫の進展に重要な役割を果たしている

ことが示唆された。

これらの結合分子により安定化して活性化した ALK は *in vitro* で神経芽腫に ALK 阻害剤に対する感受性を誘導することから、臨床症例でも FLOT1 の発現が低く、ShcC、Shp2 の発現やリン酸化の高い症例では、ALK 阻害剤への感受性が亢進して治療に有効である可能性があり、マウスモデルによる検証を行っていく。

Phosphotyrosine-containing proteins associated with ALK were investigated. Flotillin-1 (FLOT1) was identified as a binding partner of ALK that undergoes ALK-dependent tyrosine phosphorylation. Knockdown of FLOT1 in neuroblastoma cells caused membrane accumulation of ALK, which resulted in activation of ALK and downstream signals. Suppression FLOT1 expression also enhanced oncogenic properties of neuroblastoma cells both *in vitro* and *in vivo*. It was also confirmed that lower levels of FLOT1 in tumors were significantly associated with poor prognosis of neuroblastoma patients.

During the screening of phosphotyrosine-containing proteins associated with ALK in neuroblastoma cells, we identified SHP2 as one of the binding partners of ALK. Immunoprecipitation study revealed binding of SHP2 with ALK by ALK activity-dependent manner, and knockdown of ALK or inhibition of kinase activity of ALK by ALK inhibitors suppressed phosphorylation of SHP2 at Tyr540 and Tyr580 in NB-39-*nu* neuroblastoma cells which have ALK addiction. In addition, knockdown of ALK-binding docking protein ShcC resulted in decrease of ALK-SHP2 interaction. On the other hands, treatment of SHP2 inhibitor PHPS1 or knockdown of SHP2 resulted in down-regulation of ERK1/2 activation, proliferation and migration of NB-39-*nu* cell. However, phosphorylation of ALK was up-regulated by inhibition or knockdown of SHP2. These results suggest that interaction between ALK and SHP2 plays significant role in the regulation of oncogenesis of the neuroblastoma cells.

Activation and stabilization of ALK by these ALK binding molecules appear to induce sensitivity to the ALK inhibitors of neuroblastoma cells *in vitro*. It is indicated that ALK inhibitors might be applicable to the neuroblastoma patient without ALK gene alteration depending on the condition of the FLOT1, SHP2 and ShcC expression, which should be validated by mouse models.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 件、国際誌 8 件)

1. Yamaguchi H, Takanashi M, Yoshida N, Ito Y, Kamata R, Fukami K, Yanagihara K, Sakai R : Saracatinib impairs the peritoneal dissemination of diffuse-type gastric carcinoma cells resistant to Met and FGFR inhibitors. *Cancer Sci*, 105 : 528-536, 2014.

2. Tomiyama A, Uekita T, Kamata R, Sasaki K, Takita J, Ohira M, Nakagawara A, Kitanaka C, Mori K, Yamaguchi H, Sakai R : Flotillin-1 regulates oncogenic signaling in neuroblastoma cells by regulating ALK membrane association. *Cancer Res*, 74 : 3790-3801, 2014.
3. Uekita T, Fujii S, Miyazawa Y, Iwakawa R, Narisawa-Saito M, Nakashima K, Tsuta K, Tsuda H, Kiyono T, Yokota J, Sakai R : Oncogenic Ras/ERK signaling activates CDCP1 to promote tumor invasion and metastasis. *Mol Cancer Res*, 12 : 1449-1459, 2014.
4. Ueno H, Tomiyama A, Yamaguchi H, Uekita T, Shirakihara T, Nakashima K, Otani N, Wada K, Sakai R, Arai H, Mori K : Augmentation of invadopodia formation in temozolomide-resistant or adopted glioma is regulated by c-Jun terminal kinase-paxillin axis. *Biochem Biophys Res Commun*. 468 : 240-247, 2015.
5. Yamaguchi H, Sakai R : Direct interaction between carcinoma cells and cancer associated fibroblasts for the regulation of cancer invasion. *Cancers (Basel)* 14 : 2054-2062, 2015.
6. Goto A, Noto H, Noda M, Ueki K, Kasuga M, Tajima N, Ohashi K, Sakai R, Tsugane S, Hamajima N, Tajima K, Imai K, Nakagama H. Report of the Japan diabetes society/Japanese cancer association joint committee on diabetes and cancer, Second report. *Cancer Sci*. 107 : 369-371, 2016.
7. Ichimura K, Fukushima S, Totoki Y, Matsushita Y, Otsuka A, Tomiyama A, Niwa T, Takami H, Nakamura T, Suzuki T, Fukuoka K, Yanagisawa T, Mishima K, Nakazato Y, Hosoda F, Narita Y, Shibui S, Yoshida A, Mukasa A, Saito N, Kumabe T, Kanamori M, Tominaga T, Kobayashi K, Shimizu S, Nagane M, Iuchi T, Mizoguchi M, Yoshimoto K, Tamura K, Maehara T, Sugiyama K, Nakada M, Sakai K, Kanemura Y, Nonaka M, Asai A, Yokogami K, Takeshima H, Kawahara N, Takayama T, Yao M, Kato M, Nakamura H, Hama N, Sakai R, Ushijima T, Matsutani M, Shibata T, Nishikawa R; Intracranial Germ Cell Tumor Genome Analysis Consortium. Recurrent neomorphic mutations of MTOR in central nervous system and testicular germ cell tumors may be targeted for therapy. *Acta Neuropathol*. 131 : 889-901, 2016.
8. Nakashima K, Uekita T, Yano S, Kikuchi JI, Nakanishi R, Sakamoto N, Fukumoto K, Nomoto A, Kawamoto K, Shibahara T, Yamaguchi H, Sakai R. Novel small molecule inhibiting CDCP1-PKC δ pathway reduces tumor metastasis and proliferation. *Cancer Sci*. 2017 in press

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Oncogenic ALK signaling of neuroblastoma mediated by ALK-binding molecules. 口頭、Sakai R. Third Midkine Symposium, 2014/4/22, 国内.
2. Flotillin-1 regulates oncogenic signaling in neuroblastoma cells through receptor endocytosis of anaplastic lymphoma kinase. ポスター、Tomiyama A, Uekita T, Sakai R, *Advances in Neuroblastoma Research 2014*, 2014/5/14, 国外.
3. 間質線維芽細胞との相互作用を標的としたスキルス胃がん治療薬の探索. 口頭, 山口英樹, 堺隆一, 第23回日本がん転移学会学術集会・総会, 2014/7/27, 国内.
4. スキルス胃がんの浸潤・腹膜播種への FGF シグナルの関与. ポスター、白木原琢哉, 堺隆一, 第23回日本がん転移学会学術集会・総会, 2014/7/27, 国内.

5. 小細胞肺癌における足場非依存性増殖シグナルの解析. ポスター、上北尚正, 堺隆一, 第 23 回日本がん転移学会学術集会・総会, 2014/7/27, 国内.
6. 癌細胞による浸潤突起形成の分子機構と転移における役割. 口頭、山口英樹, 堺隆一, 第 73 回日本癌学会総会シンポジウム「がん細胞の浸潤の新たなメカニズム」, 2014/9/26, 国内.
7. Ras-ERK シグナルによる CDCP1 発現誘導を介した癌の浸潤・転移機構. ポスター、上北尚正, 堺隆一, 第 73 回日本癌学会学術総会, 2014/9/26, 国内.
8. 転移関連タンパク質 CDCP1 の切断による分泌とその機能. ポスター、中島克彦, 上北尚正, 黒澤仁, 堺隆一, 第 73 回日本癌学会学術総会, 2014/9/26, 国内.
9. 新規 ALK 結合蛋白質である Flotillin-1 は、ALK の細胞膜結合の調節を介して ALK シグナルを制御する. 口頭、富山新太, 上北尚正, 山口英樹, 上野英明, 滝田順子, 佐々木一樹, 中川原章, 森健太郎, 堺隆一, 第 73 回日本癌学会学術総会, 2014/9/26, 国内.
10. スキルス胃がんの浸潤・腹膜播種への FGF シグナルの関与. ポスター、白木原琢哉, 堺隆一, 第 73 回日本癌学会学術総会, 2014/9/26, 国内.
11. Regulation of oncogenic signaling in neuroblastoma through binding partners of anaplastic lymphoma kinase. ポスター、堺隆一, 第 11 回プロテインホスファターゼ国際カンファレンス, 2014/11/13, 国内.
12. スキルス胃癌細胞における Met 下流シグナル伝達分子の解析, 口頭, 山口英樹, 白木原琢哉, 堺隆一, 第 24 回日本がん転移学会学術集会・総会, 2015/7/23, 国内
13. スキルス胃がんの浸潤・腹膜播種に關与する活性化受容体結合蛋白質の解析, ポスター, 白木原琢哉, 山口英樹, 堺隆一, 第 24 回日本がん転移学会学術集会・総会, 2015/7/23, 国内
14. 膵臓がん細胞における Side-Population 細胞の特性, ポスター, 中島克彦, 堺隆一, 第 24 回日本がん転移学会学術集会・総会, 2015/7/23, 国内
15. スキルス胃癌細胞における Met 及び下流シグナル伝達分子の機能解析, 口頭, 山口英樹, 白木原琢哉, 堺隆一, 第 74 回日本癌学会学術総会, 2015/10/9, 国内
16. 膵臓がん細胞における Side-Population 細胞の特性とその分子基盤, ポスター, 中島克彦, 堺隆一, 第 74 回日本癌学会学術総会, 2015/10/9, 国内
17. 神経芽腫細胞における SHP2 と ALK の結合は、神経芽腫細胞の腫瘍原性を制御する, 口頭, 富山新太, 上野英明, 白木原琢哉, 中島克彦, 山口英樹, 森健太郎, 堺隆一, 第 74 回日本癌学会学術総会, 2015/10/10, 国内
18. スキルス胃がんにおける活性化受容体結合タンパク質の同定と機能解析, ポスター, 白木原琢哉, 山口英樹, 堺隆一, 第 74 回日本癌学会学術総会, 2015/10/10, 国内

19. Identification of ALK-binding phosphotyrosine-containing proteins as the critical regulators of oncogenic properties of neuroblastoma cells, 口頭, 富山新太, 堺隆一, 2015 Asia-pacific Symposium of Neuroblastoma, 2015/11/14, 国外
20. 神経芽腫の ALK 阻害剤感受性を制御する ALK 結合リン酸化蛋白質群, 口演, 堺隆一, 富山新太, 第 38 回日本分子生物学会・第 88 回日本生化学会合同大会, 2015/12/1, 国内
21. 神経芽腫における ALK 受容体シグナルの Flotillin-1 と ShcC- Shp2 経路による制御, ポスター, 堺隆一, 富山新太, 日本ホスファターゼ会議 2016, 2016/1/29, 国内
22. Stromal Fibroblasts Mediate Extracellular Matrix Remodeling and Invasion of Scirrhous Gastric Carcinoma Cells, ポスター, 山口英樹, 柳原五吉, 八代正和, 堺隆一, Tenth AACR-JCA Joint Conference on Breakthroughs in Cancer Research, 2016/2/17, 国外
23. The signaling complex of tyrosine phosphatase SHP2 and docking protein ShcC regulates oncogenicity of neuroblastoma cells in a tyrosine-phosphorylation dependent manner. ポスター, 富山新太, 堺隆一, Advances in Neuroblastoma Research 2016, 2016/6/21, 国外
24. 神経芽腫における ShcC を介した SHP2 と ALK の結合は、神経芽腫細胞の腫瘍原性を制御する, 口頭, 富山新太, 白木原琢哉, 中島克彦, 山口英樹, 森健太郎, 堺隆一, 2016/10/7, 第 75 回日本癌学会学術総会, 国内
25. Interaction of SHP2 with ALK regulates oncogenicity of neuroblastoma cells, ポスター, 堺隆一, 12th International Conference on Protein Phosphatase, 2016/10/28, 国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
なし

(4) 特許出願
特になし。

平 28 年 度 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 革新的がん医療実用化研究事業
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control

研究開発課題名：(日本語) なぜ遺伝子変異なしでがんができるのか：その分子基盤解明と標的探索
(英語) Why neuroblastoma tumorigenesis occurs without genetic abnormality:
Study of the molecular mechanism and screening of the target molecules

研究開発担当者 (日本語) 京都府立医科大学小児外科・教授 田尻 達郎

所属 役職 氏名：(英語) Tatsuro Tajiri, Professor, Department of Pediatric Surgery, Kyoto
Prefectural University of Medicine

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

II. 成果の概要 (総括研究報告)

- ・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者：埼玉県立がんセンター臨床腫瘍研究所・所長 上條 岳彦 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 1 件、国際誌 8 件)

1. Iehara T, Yagyu S, Tsuchiya K, Kuwahara Y, Miyachi M, Tajiri T, Sugimoto T, Sawad T, Hosoi H: Residual tumor in cases of intermediate-risk neuroblastoma did not influence the prognosis. Japanese Journal of Clinical Oncology 2016; 46: 1-6.
2. Fumino S, Maniwa J, Takeuchi Y, Sakai K, Higashi M, Aoi S, Furukawa T, Kimura O, Tajiri T: Surgical intervention and perioperative risk factors of retroperitoneal teratomas in children: a single institution experience. Pediatric Surgery International. 2016; 32: 909-914.

3. Tanaka T, Higashi M, Kimura K, Wakao J, Fumino S, Iehara T, Hosoi H, Sakai T, Tajiri T: MEK inhibitors as a novel therapy for neuroblastoma: Their in vitro effects and predicting their efficacy. *J Pediatr Surg* 2016; 51: 2074-2079.
4. Kimura K, Kishida T, Wakao J, Tanaka T, Higashi M, Fumino S, Aoi S, Furukawa T, Mazda O, Tajiri T: Tumor-homing effect of human mesenchymal stem cells in a TH-MYCN mouse model of neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 2016; 51: 2068-2073.
5. 田尻達郎 : 神経芽腫 今日の治療指針 私はこう治療している. 2016 Volume58 医学書院. 2016, 1424-1425.
6. Tajiri T: PartVII Tumors 60 Neuroblastoma. Operative general surgery in neonates and infants. Springer 2016, 365-370.
7. Yoneda A, Nishikawa M, Uehara S, et al: Can neoadjuvant chemotherapy reduce the surgical risks for localized neuroblastoma patients with image-defined risk factors at the time of diagnosis? *Pediatr Surg Int*, 2016, 32, 209-214.
8. Yoneda A, Nishikawa M, Uehara S, et al: Can image-defined risk factors predict surgical complications in localized neuroblastoma? *Eur J Pediatr Surg* , 2016, 26, 117-122.
9. Matthay KK, Maris JM, Schleiermacher G, Nakagawara A, Mackall CL, Diller L, Weiss WA: Neuroblastoma. *Nat Rev Dis Primers* 2016 Nov 10; 2: 16078. doi: 10.1038/nrdp.2016.78.
10. Fumino S, Kimura K, Iehara T, Nishimura M, Nakamura S, Souzaki R, Nishie A, Taguchi T, Hosoi H, Tajiri T: Validity of image-defined risk factors in localized neuroblastoma: A report from two centers in Western Japan. *J Pediatr Surg* 2015, 50: 2102-2106.
11. 中川原章 : COG and JCCG JCCG と COG 小児血液・がん研究の将来へ向けたグローバルな挑戦. *日本小児血液・がん学会雑誌* 52 : 359-364, 2016.
12. 田尻達郎 :【小児固形がんの最新のトピックス】神経芽腫のトピックス. *小児外科* 48:1185-1191, 2016.
13. Janette M, Maeda T, Souzaki R, et al: Comprehensive analyses of imprinted differentially methylated regions reveal epigenetic and genetic characteristics in hepatoblastoma. *BioMed Cancer*, 2014.
14. Hirakawa M, Nishie A, Asayama Y, Fujita N, Ishigami K, Tajiri T, Taguchi T, Honda H: Efficacy of preoperative transcatheter arterial chemoembolization combined with systemic chemotherapy for treatment of unresectable hepatoblastoma in children: *Jpn J Radiol*, 2014. 32.529-536.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. MEK inhibitors as a novel therapy for neuroblastoma: Their in vitro effects & predicting their efficacy 【oral】 . Tanaka T, Higashi M, Kimura K, Wakao J, Fumino S, Iehara T, Hosoi H, Sakai T, Tajiri T. 49th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons (PAPS), 2016 May 17-21; Kauai, USA.
2. Surgical management and perioperative risk factors of retroperitoneal teratomas in children: A single institution experience【poster】. Fumino S, Maniwa J, Takeuchi Y, Sakai K,

- Higashi M, Aoi S, Furukawa T, Kimura O, Tajiri T. 49th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons (PAPS), 2016 May 17-21; Kauai, USA.
3. A clinical trial of low-dose mTOR inhibitor therapy for the treatment of children with refractory lymphatic anomaly **【oral】**. Furukawa T, Sakai K, Higashi M, Fumino S, Aoi S, Kimura O, Ozeki M, Tajiri T. 49th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons (PAPS), 2016 May 17-21; Kauai, USA.
 4. Tumor-homing effect of human mesenchymal stem cells in a TH-MYCN mouse model of neuroblastoma **【oral】**. Kimura K, Kishida T, Wakao J, Tanaka T, Higashi M, Fumino S, Aoi S, Furukawa T, Mazda O, Tajiri T. 49th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons (PAPS), 2016 May 17-21; Kauai, USA.
 5. Primary tumor resection after high dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation is a safe and feasible option. A report from the Japanese Neuroblastoma Study Group (JNBSG). Hishiki T, Yoneda A, Kuroda T, Tokiwa K, Ise K, Ono S, Kinoshita Y, Uehara S, Matsumoto K, Kumagai M, Shichino H, Soejima T, Takimoto T, Hara J, Tajiri T, Nakagawara A **【oral】** Advances in Neuroblastoma Research (ANR), 2016/6/19-23, 国外.
 6. Genomic characterization of high-risk neuroblastoma in Japan: A retrospective study of 537 cases by using updated follow-up data based on INRG variables [Japan Neuroblastoma Study Group (JNBSG)]. **【oral】** Ohira M, Kamijo T, Takimoto T, Nakazawa A, Matsumoto K, Shichino H, Hishiki T, Iehara T, Nakamura Y, Nagase H, Yoneda A, Fukushima T, Tajiri T., Nakagawara A. Advances in Neuroblastoma Research (ANR), 2016/6/19-23, 国外.
 7. Opsoclonus-myooclonus syndrome in neuroblastoma: A report from the Japan Neuroblastoma Study Group (JNBSG) **【oral】**. Iehara T, Yoneda A, Takama Y, Arakawa Y, Koh K, Yagyu S, Hosoi H, Tajiri T, Nakagawara A: Advances in Neuroblastoma Research (ANR), 2016/6/19-23, 国外.
 8. Perioperative management and surgical intervention for retroperitoneal teratomas in children. Fumino S, Maniwa J, Takeuchi Y, Sakai K, Higashi M, Aoi S, Furukawa T, Kimura O, Tajiri T, **【oral】** 48th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP), 2016/10/19-22, 国外.
 9. Delayed local treatment for high risk neuroblastoma - from the Japan neuroblastoma study group trial. Yoneda A, Tajiri T, Hishiki T: [Multidisciplinary team “IPSO-PROS-SIOP” symposium]. **【oral】** 48th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP). 2016/10/19-22, 国外.
 10. A phase II study of bold delayed local control strategy in children with high risk neuroblastoma: Japan neuroblastoma study group (JN-H-11) trial. Shichino H, Mugishima H, Matsumoto K, Hishiki T, Iehara T, Yoneda A, Soejima T, Takimoto T, Takahashi H, Teramukai S, Kamijo T, Nakazawa A, Fukushima T, Hosoi H, Tajiri T, Nakagawara A. **【oral】** 48th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP), 2016/10/19-22, 国外.

11. Retroperitoneal teratomas in children: still challenging for surgeons. Fumino S, Maniwa J, Takeuchi Y, Sakai K, Higashi M, Aoi S, Furukawa T, Kimura O, Tajiri T, 【oral】 40th World Congress of the International College of Surgeons, 2016/10/24-26 国内.
12. JNK-STAT3 pathway in neuroblastoma. Higashi M, Sakai K, Fumino S, Aoi S, Furukawa T, Tajiri T, 【poster】 40th World Congress of the International College of Surgeons, 2016/10/24-26 国内.
13. Immunohistochemical staining of phosphorylated-ERK as a predictor of therapeutic effects of MEK inhibitors on neuroblastoma. 【poster】 Tanaka T, Higashi M, Wakao J, Kimura K, Fumino S, Iehara T, Hosoi H, Sakai T, Tajiri T, 40th World Congress of the International College of Surgeons, 2016/10/24-26 国内.
14. Surgical strategy of pediatric epithelial ovarian tumors. 【oral】 Maniwa J, Fumino S, Tanaka T, Sakai K, Higashi M, Aoi S, Furukawa T, Iehara T, Hosoi H, Tajiri T, 40th World Congress of the International College of Surgeons, 2016/10/24-26 国内.
15. Progress of clinical study group for neuroblastoma in Japan -from JNBSG to JCCG neuroblastoma committee- 【Key note lecture】 Tajiri T, 24th Congress of the Asian Association of Pediatric Surgeons, 2016 May 24-26; Fukuoka, 国内.
16. 本邦神経芽腫治療の現状と今後【特別講演】. 田尻達郎：第 11 回大分血液・腫瘍セミナー 2016/3/10, 国内.
17. 神経芽腫マスキリーニング休止後の再評価【シンポジウム】小児の臨床現場からみた現在の保健・医療制度の問題点. 田尻達郎：第 12 回日本小児医療政策研究会 2016/3/19, 国内.
18. 神経芽腫の治療の現状と将来【特別講演】. 田尻達郎：第 27 回群馬小児がん研究会 2016/8/26, 国内.
19. 田尻達郎：本邦における神経芽腫治療の現況～外科療法を中心に～【特別講演】. 鹿児島大学小児がん講演会 2016/11/25, 国内.
20. 田尻達郎：神経芽腫研究の進歩と今後【特別講演】. 神戸大学大学院特別講義 2016/12/9, 国内.
21. 木村幸積, 岸田綱郎, 東 真弓, 若尾純子, 田中智子, 坂井宏平, 文野誠久, 青井重善, 古川泰三, 松田 修, 田尻達郎：脂肪組織由来間葉系幹細胞を用いた神経芽腫に対する新規細胞療法の開発【ワークショップ；小児外科領域における幹細胞研究】. 第 116 回日本外科学会定期学術集会 2016/4/16, 国内.
22. 田中智子, 東 真弓, 木村幸積, 若尾純子, 文野誠久, 家原知子, 細井 創, 酒井敏行, 田尻達郎：MEK 阻害剤の神経芽腫に対する in-vitro 治療効果検討. 第 53 回日本小児外科学会学術集会 2016/5/24 国内.
23. 東 真弓, 田中智子, 木村幸積, 文野誠久, 田尻達郎：神経芽腫細胞株における JNK 阻害の抗腫瘍効果の解析. 第 53 回日本小児外科学会学術集会 2016/5/24, 国内.
24. 木村幸積, 岸田綱郎, 若尾純子, 田中智子, 東 真弓, 坂井宏平, 文野誠久, 青井重善, 古川泰三, 松田 修, 田尻達郎：ヒト脂肪組織由来間葉系幹細胞による神経芽腫モデルマウスを用いた homing 効果および抗腫瘍効果の検討. 第 53 回日本小児外科学会学術集会 2016/5/26, 国内.

25. 東 真弓, 文野誠久, 田尻達郎: 神経芽腫治療ターゲットとしての JNK-STAT3 経路の解析. 第 75 回日本癌学会学術総会 2016/10/7, 国内.
26. 東 真弓, 坂井宏平, 文野誠久, 青井重善, 古川泰三, 家原知子, 細井 創, 田尻達郎: ノンハイリスク群局所神経芽腫に対して臓器機能温存手術を施行した 3 例. 第 36 回日本小児内視鏡外科・手術手技研究会 2016/10/27, 国内.
27. 馬庭淳之介, 木村幸積, 文野誠久, 東 真弓, 田尻達郎: 神経芽腫への hMSCs による homing 効果の検討. 第 23 回神経芽腫研究会 2016/10/29, 国内.
28. 東 真弓, 田中智子, 木村幸積, 文野誠久, 田尻達郎: 神経芽腫における JNK-STAT3 経路阻害効果の解析. 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会 2016/12/15, 国内.
29. 田中智子, 東 真弓, 若尾純子, 木村幸積, 文野誠久, 家原知子, 細井 創, 酒井敏行, 田尻達郎: 神経芽腫治療における新規 MEK 阻害剤の効果予測因子としてのリン酸化 ERK 免疫染色. 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会 2016/12/15, 国内.
30. 田尻達郎: 神経芽腫の治療の現状と将来-外科療法を中心に- 【特別講演】. 新潟小児悪性腫瘍研究会 2015/2/20, 国内.
31. 田尻達郎: 本邦における神経芽腫治療の現状と今後 【特別講演】. 第 21 回愛媛小児血液・悪性腫瘍研究会 2015/6/26, 国内.
32. 田尻達郎: 本邦における神経芽腫の治療-小児外科医の役割- 【特別講演】. 第 35 回山口県小児外科研究会 2015/9/10, 国内.
33. 田尻達郎: 神経芽腫の多施設臨床試験とトランスレーショナルリサーチ 【特別講演】. 神戸大学医学部大学院特別講義 2015/11/20, 国内.
34. Fumino S, Kimura K, Iehara T, Nishimura M, Nakamura S, Souzaki R, Nishie A, Taguchi T, Hosoi H, Tajiri T: Validity of image-defined risk factors in localized neuroblastoma: A report from two centers in Western Japan 【oral】. 48th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons, 2015/5/17-21, 国外.
35. Matsumoto K, Ohira M, Kamijo T, Shichino H, Kuroda T, Hishiki T, Soejima T, Kaneko T, Nakazawa A, Takimoto T, Fukushima T, Hara J, Kaneko M, Ikeda H, Tajiri T, Nakagawara A: Molecular Profiling Including Genomic Aberrations Can Reveal Ultra High-risk Group in the Japan Neuroblastoma Study Groups Clinical Trials for High-risk Neuroblastoma 【oral】. 47th Congress of the International Society of Paediatric Oncology, 2015 10/8-11, 国外.
36. Yoneda A, Tajiri T, Iehara T, Kitamura M, Nakazawa A, Takahashi H, Takimoto T, Fumino S, Nakagawara A: Determination of timing of surgery based on IDRF: an observation study for low risk neuroblastomas (JN-L-10) 【oral】. 2015 Asia-Pacific Symposium of Neuroblastoma, 2015 11/14, 国外.
37. Higashi M, Tanaka T, Kimura K, Fumino S, Tajiri T: Effects of MAPK inhibitors on neuroblastoma 【oral】. 2015 Asia-Pacific Symposium of Neuroblastoma, 2015 11/14, 国外.
38. Hishiki T, Matsumoto K, Shichino H, Kuroda T, Soejima T, Kaneko T, Nakazawa A, Takimoto T, Takahashi H, Fukushima T, Hara J, Kaneko M, Ikeda H, Yoneda A, Tajiri T, Nakagawara A, JNBSG: Analysis of the clinical outcome of high-risk neuroblastoma: Results from the late phase II study of Japan Neuroblastoma Study Group (JNBSG) JN-H-07 【oral】. 2015 Asia-Pacific Symposium of Neuroblastoma, 2015 11/14, 国外.

39. Fumino S, Kimura K, Iehara T, Nishimura M, Nakamura S, Souzaki R, Nishie A, Taguchi T, Hosoi H, Tajiri T. Validity and reliability of image-defined risk factors in localized neuroblastoma: 【poster】 A report from 2 territorial centers in Japan. 46th Congress of the International Society of Paediatric Oncology 2014/10/23, 国外.
40. 文野誠久, 坂井宏平, 樋口恒司, 青井重善, 古川泰三, 田尻達郎. リスク分類に基づく縦隔原発神経芽腫群腫瘍に対する外科的治療戦略【ポスター】. 第 51 回日本小児外科学会学術集会 2014/5/8, 国内.
41. 木村幸積, 文野誠久, 樋口恒司, 青井重善, 古川泰三, 田尻達郎. 局所神経芽腫における Image Defined Risk Factor (IDRF) に対する新ガイドラインの手術リスク評価の妥当性【ポスター】. 第 51 回日本小児外科学会学術集会 2014/5/9, 国内.
42. 文野誠久, 木村幸積, 家原知子, 西村元喜, 中村聡明, 宗崎良太, 西江昭弘, 田口智章, 細井創, 田尻達郎. 局所神経芽腫における IDRF に基づいた手術適応の妥当性の評価【口演】. 第 56 回日本小児血液・がん学会学術集会 2014/11/30, 国内.
43. 田尻達郎. 神経芽腫に対する外科療法【多診療科医師合同シンポジウム; 難治性固形腫瘍を考える-基礎から臨床まで: 神経芽腫】【口演】. 第 56 回日本小児血液・がん学会学術集会 2014/11/30, 国内.
44. Iehara T, Tsuchiya K, Yagyu S, et al: Is additional treatment necessary for a residual tumor in cases of intermediate-risk neuroblastoma? 【oral 国外】 Advances in Neuroblastoma Research (ANR), 2014 May 13-16; Koln, Germany.
45. Ohira M, Kamijo T, Nakamura Y, et al: Genome-based sub-classification of neuroblastoma: a retrospective study by using 573 neuroblastoma samples obtained in Japan 【oral 国外】. Advances in Neuroblastoma Research (ANR), 2014 May 13-16; Koln, Germany.
46. Shichino H, Matsumoto K, Iehara T, et al: Feasibility of delayed local control treatment in patients with high risk neuroblastoma: report of a pilot study from the Japan Neuroblastoma Study Group (JNBSG) 【oral 国外】. Advances in Neuroblastoma Research (ANR), 2014 May 13-16; Koln, Germany.
47. Matsumoto K, Shichino H, Kuroda T, et al: MYCN amplification is not solely the prognostic factor in treating of high-risk neuroblastoma: A late phase II study of Japan Neuroblastoma Study Group (JNBSG) 【oral 国外】. Advances in Neuroblastoma Research (ANR), 2014 May 13-16; Koln, Germany.
48. Hishiki T, Kuroda T, Tajiri T, et al: Surgical treatment in patients enrolled in the nationwide phase II study NB-HR07 for advanced neuroblastoma: A report from Japan Neuroblastoma Study Group (JNBSG) 【oral 国外】. Advances in Neuroblastoma Research (ANR), 2014 May 13-16; Koln, Germany.
49. Yoneda A, Tajiri T, Iehara T, et al: Characteristics of image defined risk factors (IDRFs) in patients enrolled the low risk protocol (JN-L-10) from the Japanese Neuroblastoma Study Group (JNBSG) 【oral 国外】. 46th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP), 2014 Oct 22-25; Toronto, Canada.
50. Fumino S, Kimura K, Iehara T, et al: Validity and reliability of image-defined risk factors in localized neuroblastoma: A report from 2 territorial centers in Japan 【poster 国外】. 46th

Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP), 2014 Oct 22-25;
Toronto, Canada.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
なし

(4) 特許出願
なし

平 28 年 度 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 革新的がん医療実用化研究事業
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control

研究開発課題名：(日本語) “なぜ遺伝子変異なしでがんができるか”：その分子基盤解明と標的探索
(英語) Why neuroblastoma tumorigenesis occurs without genetic abnormalities
: Study of the molecular mechanism and screening of the target molecules

研究開発担当者 (日本語) 地方独立行政法人佐賀県医療センター好生館 理事長 中川原章
所属 役職 氏名：(英語) Akira Nakagawara CEO Saga-Ken Medical Centre Koseikan

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：埼玉県立がんセンター臨床腫瘍研究所・所長 上條 岳彦 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 29 件)

1. Thompson D, Vo KT, London WB, Fischer M, Ambros PF, **Nakagawara A**, Brodeur GM, Matthay KK. Identification of Patient Subgroups with Markedly Disparate Rates of MYCN Amplification in Neuroblastoma: A Report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Project. *Cancer* 122:935-945, 2016
2. Fukuda M, Takatori A, Nakamura Y, Suganami A, Hoshino T, Tamura Y, **Nakagawara A**. Effects of novel small compounds targeting TrkB on neuronal cell survival and depression-like behavior. *Neurochem. International*, 97:42-48, 2016

3. Morgenstern DA, London WB, Stephens D, Volchenboum SL, Simon T, **Nakagawara A**, Shimada H, Schleiermacher G, Matthay KK, Cohn SL, Pearson AD, Irwin MS. Prognostic significance of pattern and burden of metastatic disease in patients with stage 4 neuroblastoma: A study from the International Neuroblastoma Risk Group database. *Eur. J. Cancer*, 65:1-10, 2016
4. Sheikh A, Takatori A, Hossain MS, Hasan MK, Tagawa M, Nagase H, **Nakagawara A**. Unfavorable neuroblastoma prognostic factor NLRR2 inhibits cell differentiation by transcriptional induction through JNK pathway. *Cancer Sci.* 107:1223-1232, 2016
5. Yagyu S, Iehara T, Tanaka S, Gotoh T, Misawa-Furihata A, Sugimoto T, London WB, Hogarty MD, Teramukai S, **Nakagawara A**, Hiyama E, Maris JM, Hosoi H. Serum-Based Quantification of MYCN Gene Amplification in Young Patients with Neuroblastoma. *PLoS One* 2016 Aug 11;11(8):e0161039. doi: 10.1371
6. Islam MS, Tatsumi Y, Takano R, Yokochi T, Akter J, Ozaki T, Nakamura Y, Ohira M, **Nakagawara A**. Transcriptional regulation of BMCC1 mediated by E2F1 in neuroblastoma cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 478:81-86, 2016
7. Satoh S, Takatori A, Ogura A, Kohashi K, Souzaki R, Kinoshita Y, Taguchi T, Hossain MS, Ohira M, Nakamura Y, **Nakagawara A**. Neuronal leucine-rich repeat 1 negatively regulates anaplastic lymphoma kinase in neuroblastoma. *Sci Rep.* 2016 Sep 8;6:32682. doi: 10.1038/srep32682.
8. Matthay KK, Maris JM, Schleiermacher G, **Nakagawara A**, Mackall CL, Diller L, Weiss WA. NEUROBLASTOMA. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 2016 Nov 10;2:16078. doi: 10.1038/nrdp.2016.78.
9. Ho W-L, Hsu W-M, Huang M-C, Kadomatsu K, **Nakagawara A**. Protein glycosylation in cancers and its potential therapeutic applications in neuroblastoma. *J. Hematol. Oncol.* 2016 Sep 29;9(1):100
10. Shimozato O, Waraya M, Nakashima K, Soda H, Takiguchi N, Yamamoto H, Takenobu H, Uehara H, Ikeda E, Matsushita S, Kubo N, **Nakagawara A**, Ozaki T, Kamijo T. Receptor-type protein tyrosine phosphatase κ directly dephosphorylates CD133 and regulates downstream AKT activation. *Oncogene* 34:1949-1960, 2015
11. Pinto NR, Applebaum MA, Volchenboum SL, Matthay KK, London WB, Ambros PF, **Nakagawara A**, Berthold F, Schleiermacher G, Park JR, Valteau-Couanet D, Pearson ADJ, Cohn SL. Advances in risk classification and treatment strategies for neuroblastoma. *J. Clin. Oncol.* 33:3008-3017, 2015

12. Nakazawa A, Haga C, Ohira M, Okita H, Kamijo T, **Nakagawara A**. Correlation between the International Neuroblastoma Pathology Classification and Genomic Signature in Neuroblastoma. *Cancer Sci.* 106:766-771, 2015
13. Shoji W, Kaneko Y, Islam R, Alague J, Yokoi S, Nio M, **Nakagawara A**. NCYM promotes calpain-mediated Myc-nick production in human MYCN-amplified neuroblastoma cells. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 461:501-506, 2015
14. Islam SM, Suenaga Y, Takatori A, Ueda Y, Kaneko Y, Kawana H, Itami M, Ohira M, Yokoi S, **Nakagawara A**. Sendai virus-mediated expression of reprogramming factors promotes plasticity of human neuroblastoma cells. *Cancer Sci.* 106:1351-1361, 2015
15. Kaneko Y, Suenaga Y, Islam SM, Matsumoto D, Nakamura Y, Ohira M, Yokoi S, **Nakagawara A**. Functional interplay between MYCN, NCYM, and OCT4 promotes aggressiveness of human neuroblastomas. *Cancer Sci.* 106:840-847, 2015
16. Tatsumi Y, Takano R, Islam MS, Yokochi T, Itami M, Nakamura Y, **Nakagawara A**. BMCC1, which is an interacting partner of BCL2, attenuates AKT activity, accompanied by apoptosis. *Cell Death Dis.*, 2015 Jan 22;6:e1607.
17. Suenaga Y, Islam SMR, Alagu J, Kaneko Y, Kato M, Tanaka Y, Kawana H, Hossain S, Matsumoto D, Yamamoto M, Shoji W, Itami M, Shibata T, Nakamura Y, Ohira M, Haraguchi S, Takatori A, **Nakagawara A**. NCYM, a cis-antisense gene of MYCN, encodes a de novo evolved protein that inhibits GSK3b resulting in the stabilization of MYCN in human neuroblastoma. *PLoS Genet.* 2014 Jan;10(1):e1003996 doi:n10.1371/journal.pgen.1003996
18. Yu F, Gao W, Yokochi T, Suenaga Y, Ando K, Ohira M, Nakamura Y, **Nakagawara A**. RUNX3 interacts with MYCN and facilitates protein degradation in neuroblastoma. *Oncogene* 33:2601-2609, 2014
19. Mosse YP, Deyell RJ, Berthold F, **Nakagawara A**, Ambros PF, Monclair T, Cohn SL, Pearson AD, London WB, Matthay KK. Neuroblastoma in older children, adolescents and young adults. A report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Pediatr. Blood Cancer* 61:627-635, 2014
20. Nakamura Y, Suganami A, Fukuda M, Hasan MK, Yokochi T, Takatori A, Sato S, Hoshino T, Tamura Y, **Nakagawara A**. Identification of novel candidate compounds targeting TrkB to induce apoptosis in neuroblastoma. *Cancer Med.* 3:25-35, 2014
21. Yamazaki F, Nakazawa A, Shimojima N, Tanaka T, **Nakagawara A**, Shimada H. Two cases of neuroblastoma comprising two distinct clones. *Pediatr. Blood Cancer* 61:760-762, 2014

22. Yamaguchi Y, Takenobu H, Ohira M, Nakazawa A, Yoshida S, Akita N, Shimozato O, Iwama A, **Nakagawara A**, Kamiyo T. Novel 1p tumor suppressor DMAP1 regulates MYCN/ATM/p53 pathway. *Eu. J. Cancer* 50:1555–1565, 2014
23. Morgenstern DA, London WA, Stephens D, Volchenboum S, Hero B, Cataldo AD, **Nakagawara A**, Shimada H, Ambros P, Matthay KK, Cohn SL, Peason ADJ, Irwin MS. Metastatic neuroblastoma confined to distant lymph nodes (stage 4N) predicts outcome in patients with stage 4 disease: A study from the International Neuroblastoma Risk Group Database. *J. Clin. Oncol.* 32:1228–1235, 2014
24. Haruta M, Kamiyo T, **Nakagawara A**, Kaneko Y. RASSF1A methylation may have two biological roles on neuroblastoma tumorigenesis depending on the ploidy status and age of patients. *Cancer Letters* 348:167–176, 2014
25. Tomiyama A, Uekita T, Kamata R, Sasaki K, Takita J, Ohira M, **Nakagawara A**, Kitanaka C, Mori K, Yamaguchi H, Sakai R. Flotillin-1 regulates oncogenic signaling in neuroblastoma cells by regulating ALK membrane association. *Cancer Res.* 74:3790–3801, 2014
26. Meany HJ, London WB, Ambros PF, Matthay KK, Monclair T, Simon T, Garaventa A, Berthold F, **Nakagawara A**, Cohn SL, Peason ADJ, Park JR. Significance of clinical and biologic features in stage 3 neuroblastoma: A report from the International Neuroblastoma Risk Group project. *Pediatr. Blood Cancer* 61:1932–1939, 2014
27. Vo KT, Matthay KK, Neuhaus J, London WB, Hero B, Ambros PF, **Nakagawara A**, Miniati D, Wheeler K, Pearson ADJ, Cohn SL, DuBois SG. Clinical, biological, and prognostic differences on the basis of primary tumor site in neuroblastoma: a report from the international neuroblastoma risk group project. *J. Clin. Oncol.* 32: 3169–3176, 2014
28. Oberthuer A, Juraeva D, Hero B, Volland R, Carolina S, Schmidt R, Faldum A, Kahlert Y, Engesser A, Asgharzadeh S, Seeger RC, Ohira M, **Nakagawara A**, Scaruffi P, Tonini GP, Janoueix-Lerosey I, Delattre O, Schleiermacher G, Vandesompele J, Speleman F, Noguera R, Piqueras M, Benard J, Valent A, Avigad S, Yaniv I, Grundy RG, Ortmann M, Shao C, Schwab M, Eils R, Simon T, Theissen J, Berthold F, Westermann F, Brors B, Fischer M. Revised risk estimation and treatment stratification of low- and intermediate-risk neuroblastoma patients by integrating clinical and molecular prognostic markers. *Clin. Cancer Res.* 21:1904–1915, 2014
29. Akter J, Takatori A, Islam MS, Nakazawa A, Ozaki T, Nagase H, **Nakagawara A**. Intracellular fragment of NLRR3 (NLRR3-ICD) stimulates ATRA-dependent neuroblastoma differentiation. *Biochem Biophys Res Commun.* 453:86–93, 2014

- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
該当なし

- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当なし

- (4) 特許出願
該当なし

平 28 年 度 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 革新的がん医療実用化研究事業
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control

研究開発課題名：(日本語) なぜ遺伝子変異なしでがんができるか：その分子基盤解明と標的探索
(英語) Why neuroblastoma tumorigenesis occurs without genetic abnormality:
Study of the molecular mechanism and screening of the target molecules

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東京大学大学院医学系研究科 准教授 滝田順子
所属 役職 氏名：(英語) Junko Takita, Associate Professor, Graduate School of Medicine and
Faculty of Medicine, The University of Tokyo

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

II. 成果の概要 (総括研究報告)

・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者：埼玉県立がんセンター 臨床腫瘍研究所 所長 上條岳彦 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 件、国際誌 件)

1. Ohta S, Isojima T, Mizuno Y, Kato M, Mimaki M, Seki M, Sato Y, Ogawa S, Takita J, Kitanaka S, Oka A. Partial monosomy of 10p and duplication of another chromosome in two patients. *Pediatr Int.* 2017, 59, 99-102
2. Hirabayashi S, Ohki K, Nakabayashi K, Ichikawa H, Momozawa Y, Okamura K, Yaguchi A, Terada K, Saito Y, Yoshimi A, Ogata-Kawata H, Sakamoto H, Kato M, Fujimura J, Hino M, Kinoshita A, Kakuda H, Kurosawa H, Kato K, Kajiwara R, Moriwaki K, Morimoto T,

- Nakamura K, Noguchi Y, Osumi T, Sakashita K, Takita J, Yuza Y, Matsuda K, Yoshida T, Matsumoto K, Hata K, Kubo M, Matsubara Y, Fukushima T, Koh K, Manabe A, Ohara A, Kiyokawa N. ZNF384-related fusion genes consist of a subgroup with a characteristic immunophenotype in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 102:118-129, 2017
3. Osumi T, Kato M, Ouchi-Uchiyama M, Tomizawa D, Kataoka K, Fujii Y, Seki M, Takita J, Ogawa S, Uchiyama T, Ohki K, Kiyokawa N. Blastic transformation of juvenile myelomonocytic leukemia caused by the copy number gain of oncogenic KRAS. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Feb 28. 6. [Epub ahead of print]
 4. Yoshida M, Hamanoue S, Seki M, Tanaka M, Yoshida K, Goto H, Ogawa S, Takita J, Tanaka Y. Metachronous anaplastic sarcoma of the kidney and thyroid follicular carcinoma as manifestations of DICER1 abnormalities. *Hum Pathol*. 2017, 61, 205-209
 5. Kato M, Ishimaru S, Seki M, Yoshida K, Shiraishi Y, Chiba K, Kakiuchi N, Sato Y, Ueno H, Tanaka H, Inukai T, Tomizawa D, Hasegawa D, Osumi T, Arakawa Y, Aoki T, Okuya M, Kaizu K, Kato K, Taneyama Y, Goto H, Taki T, Takagi M, Sanada M, Koh K, Takita J, Miyano S, Ogawa S, Ohara A, Tsuchida M, Manabe A. Long-term outcome of six-month maintenance chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in children. *Leukemia*. 2017, 31, 580-584
 6. Hirano Y, Itonaga T, Yasudo H, Isojima T, Miura K, Harita Y, Sekiguchi M, Kato M, Takita J, Oka A. Systemic lupus erythematosus presenting with mixed-type fulminant autoimmune hemolytic anemia. *Pediatr Int*. 2016, 58, 527-530
 7. Yasuda T, Tsuzuki S, Kawazu M, Hayakawa F, Kojima S, Ueno T, Imoto N, Kohsaka S, Kunita A, Doi K, Sakura T, Yujiri T, Kondo E, Fujimaki K, Ueda Y, Aoyama Y, Ohtake S, Takita J, Sai E, Taniwaki M, Kurokawa M, Morishita S, Fukayama M, Kiyoi H, Miyazaki Y, Naoe T, Mano H. Recurrent DUX4 fusions in B cell acute lymphoblastic leukemia of adolescents and young adults. *Nat Genet*. 2016, 48, 569-74
 8. Shiba N, Yoshida K, Shiraishi Y, Okuno Y, Yamato G, Hara Y, Nagata Y, Chiba K, Tanaka H, Terui K, Kato M, Park MJ, Ohki K, Shimada A, Takita J, Tomizawa D, Kudo K, Arakawa H, Adachi S, Taga T, Tawa A, Ito E, Horibe K, Sanada M, Miyano S, Ogawa S, Hayashi Y. Whole-exome sequencing reveals the spectrum of gene mutations and the clonal evolution patterns in paediatric acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2016, 175, 76-89
 9. Muraoka M, Okuma C, Kanamitsu K, Ishida H, Kanazawa Y, Washino K, Seki M, Kato M, Takita J, Sato Y, Ogawa S, Tsukahara H, Oda M. Adults with germline CBL mutation complicated with juvenile myelomonocytic leukemia at infancy. *J Hum Genet*. 2016, 61, 523-526
 10. Ueda T, Nakata Y, Yamasaki N, Oda H, Sentani K, Kanai A, Onishi N, Ikeda K, Sera Y, Honda Z, Tanaka K, Sata M, Ogawa S, Yasui W, Saya H, Takita J, Honda H. ALKR1275Q perturbs extracellular matrix, enhances cell invasion, and leads to the development of neuroblastoma in cooperation with MYCN. *Oncogene*. 2016, 25, 4447-4458

11. Kato K, Oh Y, Takita J, Gunji Y, Kobayashi C, Yoshimi A, Nakao T, Noma M, Koike K, Morimoto A, Iijima S, Hojo H, Tsuchida M. Molecular genetic and cytogenetic analysis of a primary cutaneous CD8-positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma. *Int J Hematol.* 2016, 103, 196-201
12. Kato M, Seki M, Yoshida K, Sato Y, Oyama R, Arakawa Y, Kishimoto H, Taki T, Akiyama M, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Mitsuiki N, Kajiwara M, Mizutani S, Sanada M, Miyano S, Ogawa S, Koh K, Takita J. Genomic analysis of clonal origin of Langerhans cell histiocytosis following acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 2016, 175, 169-172
13. 滝田順子 : 小児白血病のゲノム・エピゲノム異常と臨床応用. *臨床血液.* 2016, 57, 2294-2300
14. 滝田順子 : 骨髄増殖性腫瘍のマネジメントと最近の展開】 若年性骨髄単球性白血病の病態と遺伝子異常. *血液内科.* 2016, 73, 340-344
15. 滝田順子 :【ガイドラインと最新文献による小児科学レビュー2016-'17】 疾患編 血液、腫瘍 固形腫瘍. *小児科学レビュー.* 2016, 17, 375-382
16. 片山菜穂子, 加藤元博, 渡邊健太郎, 樋渡光輝, 張田豊, 滝田順子, 岡明 : 小児血液・腫瘍患者のカテーテルへの colonization に対する抗生剤ロック療法. *日本小児血液・がん学会雑誌.* 2016, 52, 409-413
17. 竹原広基, 関口昌央, 加藤元博, 塩澤亮輔, 林泰祐, 清水信隆, 渡邊健太郎, 樋渡光輝, 滝田順子, 岡明 : 慢性心不全を合併した Down 症候群患児に発症した急性巨核芽球性白血病. *日本小児科学学会雑誌.* 120, 752-755
18. 長澤武, 渡邊健太郎, 加藤元博, 関口昌央, 樋渡光輝, 岡明, 滝田順子 : ALK 増幅難治性神経芽腫における Crizotinib の使用経験. *日本小児血液・がん学会雑誌.* 2016, 53, 8-12
19. 関口昌央, 荒川ゆうき, 大隅朋生, 磯部清孝, 滝田順子, 花田良二, 富澤大輔, 松本公一, 岡明, 康勝好, 加藤元博 : 中心静脈カテーテルからの逆流採血方法の差異とタクロリムス血中濃度測定の誤差に関する検討. *日本造血細胞移植学会誌.* 2016, 5, 87-92

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Major Symposium, Characteristics of ALK-related pediatric cancers, 口頭, Takita J, AACR2016, New Orleans, U.S.A., 2016/4/18, 国外.
2. 小児固形腫瘍の病態解明を目指した統合的ゲノム・エピゲノム解析, 口頭, 滝田順子, 第12回北関東小児がんセミナー, 群馬, 2016/5/21, 国内.
3. 分子生物学の進歩 : 神経芽腫, 口頭, 滝田順子, TCCSG夏季例会, 東京, 2016/7/23, 国内.
4. 小児固形腫瘍の分子病態の解明, 口頭, 滝田順子, 第22回北愛媛小児血液・悪性腫瘍研究会, 愛媛, 2016/6/17, 国内.
5. Genetic and epigenetic alterations in childhood leukemia, 口頭, Takita J, The 5th JCA-AACR Special Joint Conference Meet the Expert Evening Thursday, Chiba, 2016/7/14, 国内.
6. Integrated Genetic Analysis of Pediatric T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia, 口頭, Takita J, The 5th JCA-AACR Special Joint Conference, Chiba, 2016/7/15, 国内.

7. 小児固形腫瘍のゲノム・エピゲノム異常, 口頭, 滝田順子, 臨床遺伝子学セミナー, 東京, 2016/8/21, 国内.
8. 小児固形腫瘍の治療と分子病態の解明, 口頭, 滝田順子, 2016年小児血液・がんセミナー in 関西, 大阪, 2016/9/25, 国内.
9. Genetic and epigenetic alterations of pediatric leukemia and application. 口頭, Takita J, 日本血液学会, 横浜, 2016/10/15, 国内.
10. Genetic and epigenetic alterations of pediatric leukemia, 口頭, Takita J, Pediatric Hematology Forum 2016, Nagoya, 2016/11/19, 国内.
11. ALK 関連小児固形腫瘍の遺伝学的特性, 口頭, 滝田順子, 第一回日本肉腫学会・日本臨床肉腫学会合同年次集会, 京都, 2016/12/2, 国内.
12. 血病を合併したマフッチ症候群におけるエクソーム解析, 口頭, 関正史, 吉田健一, 加藤元博, 秋山正晴, 百名伸之, 真部淳, 小川誠司, 滝田順子, 岡明, 第119回日本小児科学会学術集会, 札幌, 2016/5/13, 国内.
13. Down-ALLとnon Down-All における遺伝子背景の相違, 口頭, 瓜生久美子, 吉田健一, 関正史, 樋渡光輝, 康勝好, 後藤裕明, 小川誠司, 宮野悟, 滝田順子, 岡明, 第119回日本小児科学会学術集会, 札幌, 2016/5/13, 国内.
14. 中枢神経浸潤を伴うALCLに対し大量MTX療法と髄注を強化した化学療法を行った2歳男児例, ポスター, 関口昌央, 樋渡光輝, 半谷まゆみ, 久保田泰央, 滝田順子, 岡明, 第119回日本小児科学会学術集会, 札幌, 2016/5/14, 国内.
15. 神経芽腫におけるATMとその関連遺伝子の解析, 口頭, 吉田美沙, 瓜生久美子, 関正史, 星野論子, 樋渡光輝, 吉田健一, 小川誠司, 林泰秀, 滝田順子, 岡明, 第119回日本小児科学会学術集会, 札幌, 2016/5/13, 国内.
16. Genetic characteristics of 494 neuroblastomas using genome-wide analysis combined with immunohistochemistry, ポスター, Uryu K, Nishimura R, Yoshida K, Kataoka K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Seki M, Hoshino N, Hiwatari M, Oka A, Hayashi Y, Nakazawa A, Takimoto T, Tajiri T, Nakagawara A, Miyano S, Ogawa S, Takita J, ANR, Cairns, 2016/6/20, 国外.
17. Identification of novel pathways and molecules able to down regulate oncogenes expression by in vitro drug screening approaches in neuroblastoma cells, ポスター, Hiwatari M, Seki M, Oka A, Takita J, ANR, Cairns, 2016/6/21, 国外.
18. DNA methylation analysis in acute lymphoblastic leukemia of Down syndrome, ポスター, Kubota Y, Uryu K, Kawai T, Ito T, Hanada I, Toki T, Seki M, Yoshida K, Sato Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Oka A, Hayashi Y, Ogawa S, Terui K, Sato A, Hata K, Ito E, Takita J, The 35th Sapporo International Cancer Symposium, 2016/6/24, 国内.
19. 統合的ゲノム解析による小児T細胞性急性リンパ性白血病における新規標的の同定, 口頭, 滝田順子, 第75回日本癌学会学術総会, 2016/10/8, 国内.
20. Genetic characteristic of 500 neuroblastomas using genomewide combined with immunohistochemistry, 口頭, Uryu K, Yoshida K, Kataoka K, Seki M, Hiwatari M, Hayashi Y, Nakazawa A, Takimoto T, Tajiri T, Nakagawara A, Miyano S, Ogawa S, Takita J, 第75回日本癌学会学術総会, 横浜, 2016/10/6, 国内.

21. Mutation analysis of NOTCH1 and FBXW7 in pediatric T cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL), 口頭, Kimura S, Seki M, Yoshida K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Akiyama M, Koh K, Miyano S, Imamura T, Ogawa S, Takita J, 第75回日本癌学会学術総会, 横浜, 2016/10/7, 国内.
22. 小児胚細胞腫瘍の遺伝子発現プロファイルに基づくクラスターリング, ポスター, 久保田泰央, 関正史, 吉田健一, 佐藤悠佑, 白石友一, 千葉健一, 田中洋子, 田中祐吉, 宮野悟, 岡明, 林泰秀, 小川誠司, 滝田順子, 第75回日本癌学会学術総会, 横浜, 2016/10/7, 国内.
23. 小児T-ALLにおけるSPI1高発現を呈する新規高悪性度群の同定, ポスター, 関正史, 吉田健一, 木村俊介, 白石友一, 今村俊彦, 堀部敬三, 清河信敬, 小原明, 眞田昌, 間野博行, 宮野悟, 小川誠司, 滝田順子, 第75回日本癌学会学術総会, 第75回日本癌学会学術総会, 横浜, 2016/10/7, 国内.
24. Clustering analysis on gene expression data of pediatric hepatoblastoma, 口頭, Sekiguchi M, Seki M, Hoshino N, Yoshida K, Shiraishi Y, Yoshida M, Souzaki R, Tanaka Y, Taguchi T, Miyano S, Hayashi Y, Ogawa S, Takita J, 第75回日本癌学会学術総会, 横浜, 2016/10/8, 国内.
25. Identifications of novel recurrent SP11 fusions in highly aggressive phenotype of pediatric T-ALL, 口頭, Seki M, Yoshida K, Kimura S, Ueno H, Shiraishi Y, Takagi M, Iwama A, Kataoka K, Shiozawa Y, Kato M, Moritake H, Koh K, Hanada R, Hashii Y, Deguchi T, Kobayashi R, Sato A, Imamura T, Horibe K, Ohki K, Kiyokawa N, Manabe A, Ohara A, Sanada M, Mano H, Oka A, Miyano S, Hayashi Y, Ogawa S, Takita J, 第78回日本血液学会学術集会, 横浜, 2016/10/13, 国内.
26. TAL1 abnormalities in childhood T-Cell acute lymphoblastic leukemia, ポスター, Seki M, Yoshida K, Kimura S, Isobe T, Shiraishi Y, Kato M, Koh K, Hanada R, Deguchi T, Imamura T, Horibe K, Kiyokawa N, Manabe A, Ohara A, Sanada M, Mano H, Hayashi Y, Miyano S, Oka A, Ogawa S, Takita J, The 48th Annual Congress of the International Society of Paediatric Oncology, Dublin, Ireland, 2016/10/19-22, 国外.
27. Genome-wide multi-omic analysis of pediatric pancreatoblastoma, 口頭, Isobe T, Seki M, Yoshida K, Iguchi A, Hama A, Taguchi T, Tanaka Y, Akiyama M, Fujimura J, Inoue A, Ito T, Deguchi T, Kato M, Kiyotani C, Yagyu S, Iehara T, Hosoi H, Miyano S, Ogawa S, Takita J, The 48th Annual Congress of the International Society of Paediatric Oncology, Dublin, Ireland, 2016/10/21, 国外.
28. Gene expression-based classification of paediatric germ cell tumors. 口頭, Kubota Y, Seki M, Isobe T, Yoshida K, Sat Y, Kataoka K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Hiwatari M, Miyano S, Hayashi Y, Oka A, Ogawa S, Takita J, The 48th Annual Congress of the International Society of Paediatric Oncology, Dublin, Ireland, 2016/10/21, 国外.
29. TAL1 super enhancer aberration and STIL-TAL1 fusion in pediatric T cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL), ポスター, Kimura S, Seki M, Yoshida K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Suzuki H, Kataoka K, Kato M, Koh K, Hanada R, Imamura T, Kiyokawa N, Hashii Y, Ohara A, Deguchi T, Horibe K, Hayashi Y, Miyano S, Ogawa S, Takita J, Asian Society for Pediatric Research, Bangkok, 2016/11/10, 国外.
30. A case of 14q terminal deletion syndrome with pleuropulmonary blastoma, ポスター, Kubota Y, Seki M, Yoshida K, Sato Y, Oka A, Ogawa S, Takita J, Asian Society for Pediatric Research 2016, Bangkok, 2016/11/10, 国外.

31. Integrated Genetic and Epigenetic Analysis of Hepatoblastoma, ポスター, Sekiguchi M, Seki M, Isobe M, Hoshino N, Yoshida K, Shiraishi Y, Kawai T, Yoshida M, Chiba K, Tanaka H, Sozaki R, Hata K, Tanaka Y, Taguchi T, Miyano S, Hayashi Y, Ogawa S, Takita J, Asian Society for Pediatric Research 2016, Bangkok, 2016/11/10, 国外.
32. Gene Expression Profiles and Methylation Analysis in Down Syndrome Related Acute Lymphoblastic Leukemia, ポスター, Kubota Y, Uryu K, Kawai T, Ito T, Hanada I, Toki T, Seki M, Yoshida K, kataoka K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Oka A, Yasuhide Hayashi Y, Ogawa S, Terui K, Sato A, Hata K, Ito E, Takita J, 58th ASH Annual Meeting & Exposition, San Diego, U.S.A., 2016/12/5, 国外.
33. Genome-Wide Mutational Landscape of Infant Acute Lymphoblastic Leukemia, 口頭, Isobe T, Yoshida K, Kobayashi C, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Fukuda S, Yamamoto S, Tatsuno K, Aoki Y, Miyamura T, Tsutsumi S, Kiyokawa N, Ishihara T, Tomizawa D, Ishii E, Miyano S, Ogawa S, Aburatani H, Mizutani S, Takita J, Takagi M, 58th ASH Annual Meeting & Exposition, San Diego, U.S.A., 2016/12/5, 国外.
34. Identifications of Highly Aggressive Phenotype with SP11 Overexpression in Pediatric T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma, 口頭, Seki M, Kimura S, Yoshida K, Isobe T, Ueno H, Suzuki H, Shiozawa Y, Kataoka K, Fujii Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Takagi M, Iwama A, Oki K, Kato M, Koh K, Hanada R, Moritake H, Kobayashi R, MD, Deguchi T, Hashii Y, Imamura T, Sato A, Horibe K, Kiyokawa N, Manabe A, Ohara A, Sanada M, Hayashi Y, Mano H, Miyano S, Oka A, Ogawa S, Takita J, 58th ASH Annual Meeting & Exposition, San Diego, U.S.A., 2016/12/5, 国外.
35. TAL1 Super Enhancer Aberration and Stil-TAL1 Fusion in Pediatric T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia, ポスター, Kimura S, Seki M, Yoshida K, Ueno H, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Suzuki H, Kataoka K, Ohki K, Kato M, Koh K, Hanada R, Kiyokawa N, Kobayashi M, Manabe A, Ohara A, MD, Hayashi Y, Miyano S, Ogawa S, Takita J, 58th ASH Annual Meeting & Exposition, San Diego, U.S.A., 2016/12/3, 国外.
36. Recurrent Ewing's sarcoma complicated with subsequent thyroid cancer in an autistic male patient: a case report, 口頭, Sekiguchi M, Seki M, Watanabe K, Hiwatari M, Nagayama K, Niwa T, Kawano H, Oka A, Takita J, 日本肉腫学会/日本臨床肉腫学会合同シンポジウム, 京都, 2016/12/1, 国内.
37. 小児固形腫瘍における治療標的の探索, 口頭, 滝田順子, 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会, 東京, 2016/12/15, 国内.
38. Identifications of fatal SPI1 fusions and highly aggressive phenotype with SPI1 overexpression in pediatric T cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma, 口頭, Seki M, Kimura S, Yoshida K, Isobe T, Ueno H, Shiozawa Y, Shiraishi Y, Chiba K, Takagi M, Iwama A, Ohki K, Kato M, Koh K, Hanada R, Moritake H, Kobayashi R, Deguchi T, Hashii Y, Imamura T, Sato A, Horibe K, Kiyokawa N, Manabe A, Ohara A, Sanada M, Hayashi Y, Miyano S, Oka A, Ogawa S, Takita J, 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会, 東京, 2016/12/16, 国内.
39. Integrative genome-wide analysis of pancreatoblastoma, 口頭, Isobe T, Seki M, Yoshida K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Sato Y, Kataoka K, Suzuki H, Shimamura T, Kawai T, Kato M, Iguchi A, Hama A, Taguchi T, Akiyama M, Fujimura J, Inoue A, Ito T, Deguchi T, Kiyotani C, Yagyu S, Iehara T, Hosoi H, Oka A, Tanaka Y, Hata K, Miyano S, Ogawa S, Takita J, 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会, 東京, 2016/12/16, 国内.

40. 再発神経芽腫において獲得された片親性ダイソミーによる ALK 遺伝子のホモ変異, 口頭, 木村俊介, 長谷川大輔, 代田惇朗, 関正史, 吉本優理, 平林真介, 細谷要介, 滝田順子, 真部淳, 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会, 東京, 2016/12/15, 国内.
41. ダウン症候群児における急性リンパ性白血病のメチル化解析, 口頭, 久保田泰央, 瓜生久美子, 河合智子, 伊東竜也, 花田勇, 土岐力, 関正史, 吉田健一, 佐藤悠佑, 白石友一, 千葉健一, 田中洋子, 宮野悟, 岡明, 林泰秀, 小川誠司, 照井君典, 佐藤篤, 秦健一郎, 伊藤悦朗, 滝田順子, 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会, 2016/12/15, 国内.
42. 小児 T 細胞性リンパ性白血病における TAL1 スーパーエンハンサー変異と STIL-TAL1 融合遺伝子の臨床的特徴, 口頭, 木村俊介, 関正史, 吉田健一, 上野浩生, 白石友一, 千葉健一, 田中洋子, 鈴木啓道, 片岡圭亮, 大木健太郎, 加藤元博, 康勝好, 花田良二, 清河信敬, 小林正夫, 真部淳, 小原明, 林泰秀, 宮野悟, 小川誠司, 滝田順子, 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会, 東京, 2016/12/15, 国内.
43. 小児がんに対する新規分子標的療法の開発, 口頭, 樋渡光輝, 関正史, 滝田順子, 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会, 東京, 2016/12/15, 国内.
44. 肝芽腫のゲノム・エピゲノム解析, 口頭, 関口昌央, 関正史, 磯部知弥, 星野論子, 吉田健一, 白石友一, 河合智子, 吉田美沙, 千葉健一, 田中洋子, 宗崎良太, 秦健一郎, 田中祐吉, 田口智章, 宮野悟, 林泰秀, 小川誠司, 滝田順子, 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会, 東京, 2016/12/16, 国内.
45. 小児胚細胞腫瘍における遺伝子発現に基づく分類, 口頭, 久保田泰央, 関正史, 塩澤亮輔, 吉田健一, 佐藤悠佑, 白石友一, 千葉健一, 田中洋子, 樋渡光輝, 宮野悟, 岡明, 林泰秀, 田中祐吉, 小川誠司, 滝田順子, 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会, 東京, 2016/12/17, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
なし

(4) 特許出願
なし

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 革新的がん医療実用化研究事業
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control

研究開発課題名：(日本語) なぜ遺伝子変異なしでがんができるのか：その分子基盤解明と標的探索
(英語) Why neuroblastoma tumorigenesis occurs without genetic abnormality:
Study of the molecular mechanism and screening of the target molecules

研究開発担当者 (日本語) 名古屋大学大学院医学系研究科 教授 門松健治

所属 役職 氏名：(英語) Nagoya University Graduate School of Medicine, Professor, Kenji Kadomatsu

実施期間：平成 26 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

II. 成果の概要 (総括研究報告)

- ・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者：埼玉県立がんセンター・臨床腫瘍研究所・上條岳彦 総括研究報告を参照。

①がん発生早期のエピゲノム変化のがん発生への寄与の評価

- ・ 正常神経芽細胞由来スフェアのトランスフォーム

正常な神経芽細胞由来の野生型スフェアに対して Ezh2 を強制発現させ、継代可能になるかどうかを指標にしてトランスフォーム表現型を検討した。その結果、MYCN を発現させると継代可能になったのに対して、Ezh2 の発現では変化はなく、MYCN と Ezh2 を共発現させた場合にも、相乗効果は認められなかった。MYCN はトランスフォームに十分であるのに対して、Ezh2 はそうではないことが示唆される。

- ・ TH-MYCN マウスに対する Ezh2 阻害剤の治療効果検討

TH-MYCN マウスの homozygote (100%神経芽腫を発症して 7-8 週齢で死亡する) に対して、Ezh2 阻害剤の全身投与が治療効果を発揮するかどうかを検討した。一定期間投与を継続した後に腫瘍の大きさを確認したところ、有意な縮小が認められた。Ezh2 はトランスフォームに十分な分子ではないものの、治療の標的としては極めて有効であり、エピゲノム制御因子として、発がんシグナルのヒエラルキーの上位に位置すると考えられる。

②MYCN 増幅との合成致死遺伝子の検証

- MYCN 増幅との合成致死遺伝子 VRK1 ノックダウン時の分子動態

神経芽腫細胞株において VRK1 をノックダウンした場合、MYCN が増幅しており、かつ p53 が野生型である細胞株において特異的に細胞増殖が抑制され、そのメカニズムはアポトーシスの誘導であることを見出した。神経芽腫の初発細胞は p53 に変異がほとんど入っていないことが知られており、その治療に VRK1 標的による合成致死誘導を適用できる可能性が考えられる。

Involvement of the epigenetic alterations on early tumorigenesis

- Transformation of normal sphere cells derived from wild-type mice

Ezh2 was overexpressed in normal sphere cells derived from wild-type mice, and their passageability, as a phenotype of transformation, were examined. As a result, although the MYCN expression resulted in the generation of passageable sphere cells, the sphere cells expressing exogenous Ezh2 could not be passaged. In addition, there was no additional effect in Ezh2 expression together with MYCN. These results suggest that Ezh2 is not sufficient for transformation, whereas MYCN is.

- Therapeutic effect of Ezh2 inhibitor on TH-MYCN homozygote mice

We systemically administered (i.p.) Ezh2 inhibitor to TH-MYCN homozygote mice. After daily administration for the particular period, the tumor sizes were significantly decreased. Although Ezh2 might not be an essential factor for transformation, its inhibition must be a potent tool to treat neuroblastoma. Ezh2, as an important epigenetic regulator, would function at the superior hierarchy of neuroblastoma tumorigenesis.

Synthetic lethality with MYCN amplification

- The knockdown of VRK1, a synthetic lethal gene with MYCN amplification

The knockdown of VRK1 specifically suppressed growth of MYCN-amplified and p53-wild-type neuroblastoma cells, whose mechanism would be induction of apoptosis. Because it has been reported that primary neuroblastomas rarely possessed p53 mutation, the VRK1 could be a potent target of synthetic lethality-based therapy against them.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 33 件）

1. Kishida S and Kadomatsu K. Chapter 8 : The Involvement of Midkine, a Heparin-Binding Growth Factor, in Cancer Development. Sugar Chains, 2015, 288, 127-138.
2. Kosugi T, Maeda K, Sato W, Maruyama S, Kadomatsu K. CD147 (EMMPRIN/Basigin) in kidney diseases: from an inflammation and immune system viewpoint. Nephrol Dial Transplant. 2015, 30, 1097-103.

3. Kiyonari S, Kadomatsu K. Neuroblastoma models for insights into tumorigenesis and new therapies. *Expert Opin Drug Discov.* 2015, 10, 53-62.
4. Sato Y, Sato W, Maruyama S, Wilcox CS, Falck JR, Masuda T, Kosugi T, Kojima H, Maeda K, Furuhashi K, Ando M, Imai E, Matsuo S, Kadomatsu K. Midkine Regulates BP through Cytochrome P450-Derived Eicosanoids. *J Am Soc Nephrol.* 2015, 26, 1806-1815.
5. Takagi S, Kadomatsu K, Kajisa T, Tokumoto H, Ishigaki T, Arimura K. Surgical correction of complex syndactyly with bony fusion using adipofascial flaps for bone and joint surface coverage after finger separation. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2015, 68, 280-282.
6. Nakaguro M, Kiyonari S, Kishida S, Cao D, Murakami-Tonami Y, Ichikawa H, Takeuchi I, Nakamura S, Kadomatsu K. Nucleolar protein PES1 is a marker of neuroblastoma outcome and is associated with neuroblastoma differentiation. *Cancer Sci.* 2015, 106, 237-243.
7. Lu F, Kishida S, Mu P, Huang P, Cao D, Tsubota S, Kadomatsu K. NeuroD1 promotes neuroblastoma cell growth by inducing the expression of ALK. *Cancer Sci.* 2015, 106, 390-396.
8. Yuan Y, Makita N, Cao D, Mihara K, Kadomatsu K, Takei Y. Atelocollagen-mediated intravenous siRNA delivery specific to tumor tissues orthotopically xenografted in prostates of nude mice and its anticancer effects. *Nucleic Acid Ther.* 2015, 25, 85-94.
9. Ishikawa Y, Imagama S, Ohgomori T, Ishiguro N, Kadomatsu K. A combination of keratan sulfate digestion and rehabilitation promotes anatomical plasticity after rat spinal cord injury. *Neurosci Lett.* 2015, 593, 13-18.
10. Chen D, Ito S, Yuan H, Hyodo T, Kadomatsu K, Hamaguchi M, Senga T. EML4 promotes the loading of NUDC to the spindle for mitotic progression. *Cell Cycle.* 2015, 14, 1529-1539.
11. Arima H, Omura T, Hayasaka T, Masaki N, Hanada M, Xu D, Banno T, Kobayashi K, Takeuchi H, Kadomatsu K, Matsuyama Y, Setou M. Reductions of docosahexaenoic acid-containing phosphatidylcholine levels in the anterior horn of an ALS mouse model. *Neuroscience.* 2015, 297, 127-136.
12. Matsuda Y, Haneda M, Kadomatsu K, Kobayashi T. A proliferation-inducing ligand sustains the proliferation of human naïve (CD27⁻) B cells and mediates their differentiation into long-lived plasma cells in vitro via transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor and B-cell mature antigen. *Cell Immunol.* 2015, 295, 127-136.
13. Maeda K, Kosugi T, Sato W, Kojima H, Sato Y, Kamimura D, Kato N, Tsuboi N, Yuzawa Y, Matsuo S, Murakami M, Maruyama S, Kadomatsu K. CD147/basigin limits lupus nephritis and Th17 cell differentiation in mice by inhibiting the interleukin-6/STAT-3 pathway. *Arthritis Rheumatol.* 2015, 67, 2185-2195.
14. Kiyonari S, Iimori M, Matsuoka K, Watanabe S, Morikawa-Ichinose T, Miura D, Niimi S, Saeki H, Tokunaga E, Oki E, Morita M, Kadomatsu K, Maehara Y, Kitao H. The 1,2-diaminocyclohexane carrier ligand in oxaliplatin induces p53-dependent transcriptional repression of factors involved in thymidylate biosynthesis. *Mol Cancer Ther.* 2015, 14, 2332-2342.
15. Takeda-Uchimura Y, Uchimura K, Sugimura T, Yanagawa Y, Kawasaki T, Komatsu Y, Kadomatsu K. Requirement of keratan sulfate proteoglycan phosphacan with a specific sulfation pattern for critical period plasticity in the visual cortex. *Exp Neurol.* 2015, 274, 145-155.

16. Ueno R, Miyamoto K, Tanaka N, Moriguchi K, Kadomatsu K, Kusunoki S. Keratan sulfate exacerbates experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neurosci Res*. 2015, 93, 1874-1880.
17. Foyez T, Takeda-Uchimura Y, Ishigaki S, Narentuya, Zhang Z, Sobue G, Kadomatsu K, Uchimura K. Microglial keratan sulfate epitope elicits in central nervous tissues of transgenic model mice and patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Pathol*. 2015, 185, 3053-3065.
18. Fujimoto H, Ohgomori T, Abe K, Uchimura K, Kadomatsu K, Jinno S. Time-dependent localization of high- and low-sulfated keratan sulfates in the song nuclei of developing zebra finches. *Eur J Neurosci*. 2015, 42, 2716-2725.
19. Kamiguchi H, Kadomatsu K. Introduction to glyco-neuroscience. *Exp Neurol*. 2015, 274, 89.
20. Hashimoto H, Ishino Y, Jiang W, Yoshimura T, Takeda-Uchimura Y, Uchimura K, Kadomatsu K, Ikenaka K. Keratan Sulfate Regulates the Switch from Motor Neuron to Oligodendrocyte Generation During Development of the Mouse Spinal Cord. *Neurochem Res*. 2016, 41, 450-462.
21. Suzuki K, Satoh K, Ikeda S, Sunamura S, Otsuki T, Satoh T, Kikuchi N, Omura J, Kurosawa R, Nogi M, Numano K, Sugimura K, Aoki T, Tatebe S, Miyata S, Mukherjee R, Spinale FG, Kadomatsu K, Shimokawa H. Basigin Promotes Cardiac Fibrosis and Failure in Response to Chronic Pressure Overload in Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016, 36, 636-646.
22. Ohgomori T, Yamada J, Takeuchi H, Kadomatsu K, Jinno S. Comparative morphometric analysis of microglia in the spinal cord of SOD1(G93A) transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurosci*. 2016, 43, 1340-1351.
23. Honda Y, Shishido T, Takahashi T, Watanabe T, Netsu S, Kinoshita D, Narumi T, Kadowaki S, Nishiyama S, Takahashi H, Arimoto T, Miyamoto T, Kishida S, Kadomatsu K, Takeishi Y, Kubota I. Midkine Deteriorates Cardiac Remodeling via Epidermal Growth Factor Receptor Signaling in Chronic Kidney Disease. *Hypertension*. 2016, 67, 857-865.
24. Murakami-Tonami Y, Ikeda H, Yamagishi R, Inayoshi M, Inagaki S, Kishida S, Komata Y, Jan Koster, Takeuchi I, Kondo Y, Maeda T, Sekido Y, Murakami H, Kadomatsu K. SGO1 is involved in the DNA damage response in MYCN-amplified neuroblastoma cells. *Sci Rep*. 2016, 6, 31615.
25. Zhang Z, Ohtake-Niimi S, Kadomatsu K, Uchimura K. Reduced molecular size and altered disaccharide composition of cerebral chondroitin sulfate upon Alzheimer's pathogenesis in mice. *Nagoya J Med Sci*. 2016, 78, 293-301.
26. Ukai J, Imagama S, Ohgomori T, Ito Z, Ando K, Ishiguro N, Kadomatsu K. Nogo receptor 1 is expressed in both primary cultured glial cells and neurons. *Nagoya J Med Sci*. 2016, 78, 303-311.
27. Ho WL, Hsu WM, Huang MC, Kadomatsu K, Nakagawara A. Protein glycosylation in cancers and its potential therapeutic applications in neuroblastoma. *J Hematol Oncol*. 2016, 9, 100.
28. Harada M, Hojo M, Kamiya K, Kadomatsu K, Murohara T, Kodama I, Horiba M. Exogenous midkine administration prevents cardiac remodeling in pacing-induced congestive heart failure of rabbits. *Heart Vessels*. 2016, 31, 96-104.
29. Scilabra SD, Yamamoto K, Pignoni M, Sakamoto K, Müller SA, Papadopoulou A, Lichtenthaler SF, Troeberg L, Nagase H, Kadomatsu K. Dissecting the interaction between tissue inhibitor of

- metalloproteinases-3 (TIMP-3) and low density lipoprotein receptor-related protein-1 (LRP-1):
Development of a "TRAP" to increase levels of TIMP-3 in the tissue. *Matrix Biol.* 2017, 59, 69-79.
30. Masuda T, Maeda K, Sato W, Kosugi T, Sato Y, Kojima H, Kato N, Ishimoto T, Tsuboi N, Uchimura K, Yuzawa Y, Maruyama S, Kadomatsu K. Growth Factor Midkine Promotes T-Cell Activation through Nuclear Factor of Activated T Cells Signaling and Th1 Cell Differentiation in Lupus Nephritis. *Am J Pathol.* 2017, 187, 740-751.
 31. Yoshimura T, Hayashi A, Handa-Narumi M, Yagi H, Ohno N, Koike T, Yamaguchi Y, Uchimura K, Kadomatsu K, Sedzik J, Kitamura K, Kato K, Trapp BD, Baba H, Ikenaka K. GlcNAc6ST-1 regulates sulfation of N-glycans and myelination in the peripheral nervous system. *Sci Rep.* 2017, 7, 42257.
 32. Zhang Z, Takeda-Uchimura Y, Foyez T, Ohtake-Niimi S, Narentuya, Akatsu H, Nishitsuji K, Michikawa M, Wyss-Coray T, Kadomatsu K, Uchimura K. Deficiency of a sulfotransferase for sialic acid-modified glycans mitigates Alzheimer's pathology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017, 114, E2947-E2954.
 33. Matsumoto N, Konno A, Ohbayashi Y, Inoue T, Matsumoto A, Uchimura K, Kadomatsu K, Okazaki S. Correction of spherical aberration in multi-focal multiphoton microscopy with spatial light modulator. *Opt Express.* 2017, 25, 7055-7068.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Biomedical research at Nagoya University, 口頭, Kadomatsu, K, Nagoya, International joint symposium Nagoya University, University of Adelaide, University of Freiburg, Mar 18, 2014, 国際.
2. The role of sugar chain in microglial polarity, 口頭, Kadomatsu, K, Kaohsiung (Ta-Kao), Taiwan 12th Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry, August 23-26, 2014, 国際.
3. Role of keratan sulfate and chondroitin sulfate in axon regeneration. Kadomatsu K, 口頭 Antalya, Turkey, 4th ECMNET Conference, Sep 30- Oct 2, 2014, 国際.
4. Why should we care about glycans in the brain. Society for Glycobiology, 口頭, Kadomatsu K. Honolulu, USA , Satellite Symposium II Glycans in Neuroscience, Nov 16-19, 2014, 国際.
5. 「神経軸索再生を包括的に理解する」について, 口頭, 門松健治, 仙台 (東北薬科大学) ,分子生体膜研究所シンポジウム, 2014.11.21-22, 国内.
6. 「精神神経疾患研究の現状と展望：新学術5領域の相互理解・連携を目指して」について, 口頭, 門松健治, 東京 (東京医科歯科大学) ,包括脳ネットワーク冬のシンポジウム, 2014.12.11-13, 国内.
7. Sulfated glycans regulates autophagy and axon regeneration, 口頭, Kadomatsu K , Taiwan, Genomics Research Center (GRC), Nov 15-16, 2015, 国際.
8. Sulfated glycans regulate autophagy and axon regeneration, 口頭, Kadomatsu K, Awaji Japan, The 3rd International symposium on Glyco-neuroscience, Jan 14-16, 2016, 国際.
9. Mechanisms of Axon Regeneration and its Inhibition, 口頭, Kadomatsu K, Budapest Hungary, Fourth Midkine Symposium, Apr 28-30, 2016, 国際.

10. 「硫酸化糖鎖によるオートファジーと軸索再生の制御」について,口頭, 門松健治, 高知 (高知大学 岡豊キャンパス), 第 57 回 日本生化学会 中国・四国支部例会, 2016.5.27-28, 国内
11. 「マスタープランの現状について～統合的生命科学研究推進プラットフォーム～」について,口頭, 門松健治, 東京 (ソラシティ コンファレンスセンター 東京お茶の水), 第 14 回 糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム,2016.11.1-2, 国内.
12. Sulfated glycans regulate autophagy and axon regeneration,口頭, Kadomatsu K, San Diego USA, SfN-Neuroscience2016, November 12-16,2016, 国際

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
特になし

(4) 特許出願
特になし