

平成18年度科学研究費補助金（基盤研究（S））研究状況報告書

◆ 記入に当たっては、「平成18年度科学研究費補助金（基盤研究（S））研究状況報告書記入要領」を参照してください。

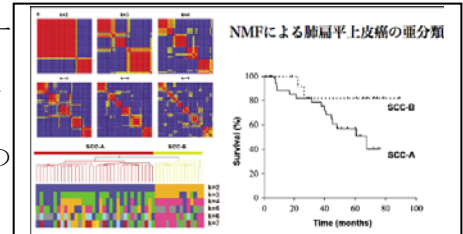
ローマ字		ABURATANI HIROYUKI					
① 研究代表者氏名		油谷 浩幸			② 所属研究機関・部局・職 東京大学・先端科学技術研究センター・教授		
③ 研究課題名	和文	癌における転写ネットワーク変異の体系的解明					
	英文	Systemic Analysis of transcriptional network in cancer					
④ 研究経費		平成16年度	平成17年度	平成18年度	平成19年度	平成20年度	総合計
18年度以降は内約額 金額単位：千円		22,500	17,000	17,000	20,400	10,200	87,100
⑤ 研究組織（研究代表者及び研究分担者） *平成18年3月31日現在							
氏名	所属研究機関・部局・職	現在の専門		役割分担（研究実施計画に対する分担事項）			
油谷 浩幸	東京大学・国際・産学共同研究センター・教授	ゲノム科学、内科学		研究の立案・総括、新規アレイ解析技術の開発			
堤 修一	東京大学・国際・産学共同研究センター・助手	バイオインフォマティクス、小児科学		転写ネットワーク解析、小児腫瘍の解析			
石川 俊平	東京大学・先端科学技術研究センター・助手	ゲノム科学、病理学		肺癌の解析、コピー数変異解析			
緑川 泰	東京大学・医学部附属病院・助手	腹部外科		臨床材料の収集と解析、肝細胞癌の解析			
⑥ 当初の研究目的（交付申請書に記載した研究目的を簡潔に記入してください。）							
<p>近年の分子生物学的解析により癌細胞の成り立ちについては急速に理解が進んでいる。とりわけ、ゲノム解析技術の進歩により、少量の臨床検体からも網羅的に遺伝子レベルの解析を行うこと、臨床ゲノム学（Clinical Genomics）の実現が可能となりつつある。すなわち、遺伝子発現プロファイル、メチル化、染色体増幅および欠失についてそれぞれを個別に解析するのではなく、これらのデータを統合することにより、がん化のプロセスを明らかにすることが可能となりつつある。また、可能な限りがんの初期病変から進行病変についてこれらの解析を体系的に行って遺伝子変異の蓄積の過程を明らかにすることにより、がんの発生、進展過程についての解明、とりわけ転写ネットワークに生じた変異の体系的解明を目指す。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 癌における転写調節異常の体系的解明 2) 転写ネットワーク変異の同定アルゴリズムの開発 							

⑦これまでの研究経過 (研究の進捗状況について、必要に応じて図表等を用いながら、具体的に記入してください。)

ゲノム上のヒト遺伝子のほとんどを搭載したマイクロアレイが開発され、データの信頼性も向上したことから、遺伝子発現プロファイル解析は癌細胞に生じた遺伝子変異を包括的に同定するために有効な網羅的手法として使用されてきた。発現情報に反映されたゲノム変異を理解するためには遺伝子異常、染色体変異などの異なる生命情報を統合してデータを解釈することが必要となる。本研究課題においては発現プロファイルのデータを収集する一方で様々な解析手法を開発、実証するとともに、新たなゲノム解析手法としてアレル別染色体コピー数解析およびメチル化解析法を樹立した。

1) 癌の発現プロファイルデータの解析

発現プロファイルによる癌の分類 肺扁平上皮癌のマイクロアレイデータを安定なクラスタを見いだす手法としてNMF (non-negative matrix factorization) アルゴリズムを応用して解析し、予後の異なる亜分類を見いだした (稲村, *Oncogene* 2005)。肺小細胞癌のアレイデータについても病理分類では同一のカテゴリーに属するにもかかわらず、予後の異なるグループを見いだしている (石川, 未発表データ)。これまでに取得したヒト臓器の発現プロファイルデータベース (www.lsbm.org) を開示しており、予め抽出した臓器特異的発現遺伝子リストを用いて種々の腫瘍のプロファイルデータから転移癌の原発巣の推定、細胞系譜に基づく乳癌の亜分類に成功した (Ge, *Genomics* 2005)。

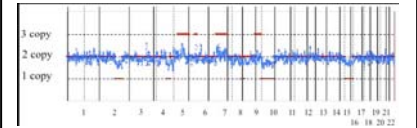


癌においての変異シグナルの抽出 発現解析から同様な発現パターンを示す遺伝子群の解釈にはKEGGデータベースのパスウェイ情報やGene Ontology (GO)分類などが用いられてきた。同一のパスウェイに属する遺伝子群が常に同様の転写制御下にあることはむしろ稀であり、特定のシグナルの下流で変動する遺伝子群をsignatureとして取り扱うことにより、観察した細胞や組織で変動しているシグナル経路を推定することが可能である。すなわち、実験的あるいは文献的に収集したsignatureを遺伝子セットとしてデータベース化することにより、実験データから得られるパターンをGSE (Gene Set Enrichment)解析で解釈することができる。さらにマイクロアレイによる研究成果の再現性を高めるためにはメタアナリシスが重要である。我々を含めてこれまでに胃癌の発現プロファイル解析データを取得、公表しているオーストラリア、シンガポール、香港のグループと胃癌ゲノミクスコンソーシウムを形成し、共通発現する遺伝子についてGSE解析を行い、PLA2G2AとEphB2受容体の関係性を見いだした (Aggarwal, *Cancer Res.* 2006)。

染色体コピー数情報との統合 発現解析データの解釈には癌遺伝子や癌抑制遺伝子の遺伝子変異に加えて、遺伝子発現に影響を与える因子として染色体コピー数、DNAメチル化を考慮する必要がある。

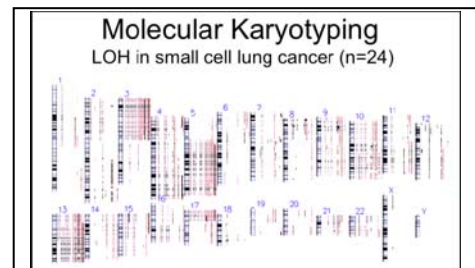
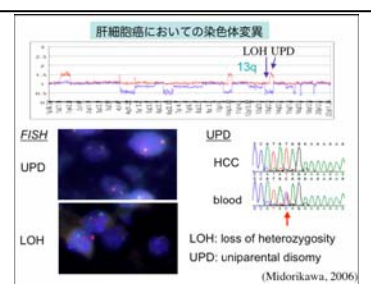
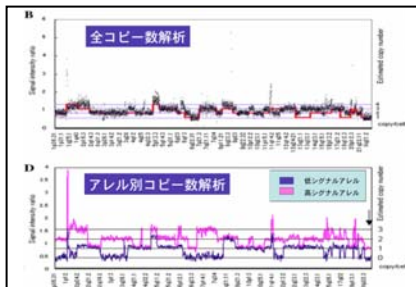
Expression Imbalance Map 解析を用いて肝細胞癌の発現プロファイルに染色体領域によるバイアスがあることを報告し (緑川, *Cancer Res.* 2004) 実際にオリゴアレイを用いてゲノムワイドに染色体変異を解析し実証した (緑川, *Oncogene* 2006)。

図 肝細胞癌におけるコピー数と遺伝子発現の関連



2) 新規解析技術開発

染色体変異解析 ゲノタイピングマイクロアレイを用いてアレル別染色体解析を行う新規アルゴリズムGenome Imbalance Mapを開発した (石川, *BBRC* 2005)。多型情報を同時に取得できることからUniparental Disomy (UPD)と呼ばれる片親からのアレルが失われ、一方のみが増幅した変異も捉えられるようになった (図)。肺小細胞癌の解析では多数検体を解析することにより共通の染色体変異領域を特定することも容易となり、molecular karyotyping法として従来の核型分析に変わり得る技術と考えられる (図)。



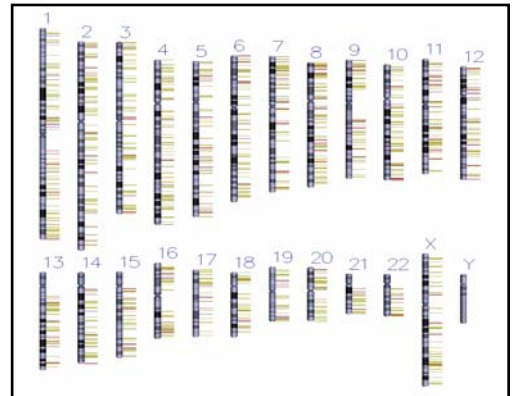
さらに高解像度にコピー数解析を行うことにより従来のアレイCGH法では検出不可能であった小さなゲノム変異を捉えることが出来るようになり、肝細胞癌、膠芽腫、子宮体癌において新規の染色体ホモ欠失領域も同定され、含まれる遺伝子の機能解析が進行中である。

ゲノムメチル化解析 抗メチルシトシン抗体を用いてメチル化されたDNAを捕捉し、ゲノムタイリングアレイを用いてメチル化領域を同定する方法を樹立した。(次項を参照)

⑧特記事項 (これまでの研究において得られた、独創性・新規性を格段に発展させる結果あるいは可能性、新たな知見、学問的・学術的なインパクト等特記すべき事項があれば記入してください。)

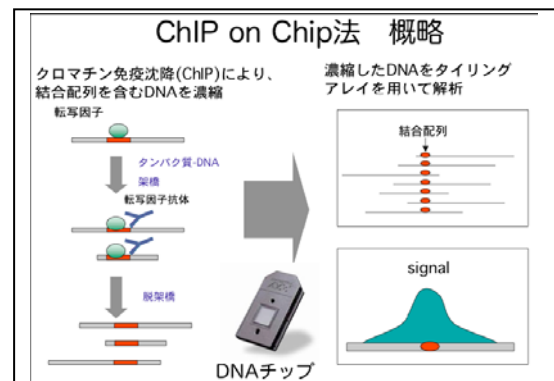
1) 染色体コピー数変異の解析への展開

ゲノムコピー数をアレル別に測定するアルゴリズム Genome Imbalance Map (GIM)を新たに開発したことにより、高密度オリゴヌクレオチドアレイを用いて癌細胞ゲノムのみならず、健康人のゲノム中に存在する染色体コピー数変異(Copy Number Variation, CNV)の分布および頻度の解析が可能となった。2005年春以来、Toronto 大学、Harvard 大学、Sanger センター、Affymetrix 社との国際コンソーシウムに参画し、HapMap プロジェクトで用いられた 270 名 (アフリカ人、白人、アジア人各 90 名) のリンパ球株由来の DNA について、500K タイピングアレイおよび BAC タイピングアレイを用いて CNV を解析している。予備的な検討からは CNV はゲノムの 5%以上の領域に存在し、1000 以上の遺伝子が含まれること (図 1)、家系の解析から de novo の変異も少なからず認められると推定される。癌への易罹患性に関与するゲノム変異の有無についても今後検討を進めたい。(石川、投稿準備中)

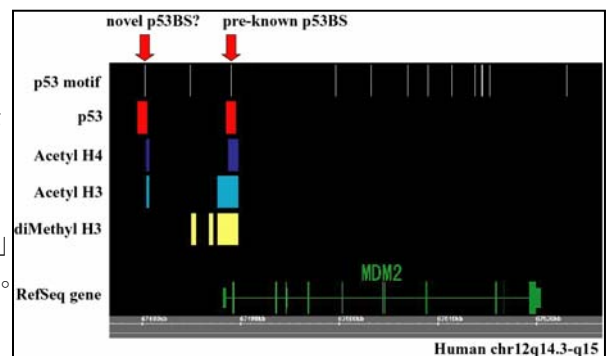


2) 転写レギュローム研究への展開

転写制御の異常を解明するためには転写因子複合体とゲノムの相互作用を解明することが肝要である。クロマチン免疫沈降した DNA をハイブリダイズすることにより蛋白 DNA 相互作用を検出するためにはゲノムタイピングアレイ解析が有用である。本研究計画を立案後、マイクロアレイの高密度化によりタイピングアレイを用いたヒトゲノム機能の解析が可能となったことから、従来、酵母などゲノムサイズの小さな生物の解析で用いられていた ChIP-chip 解析をヒトゲノムの機能解析に導入した (図 2)。

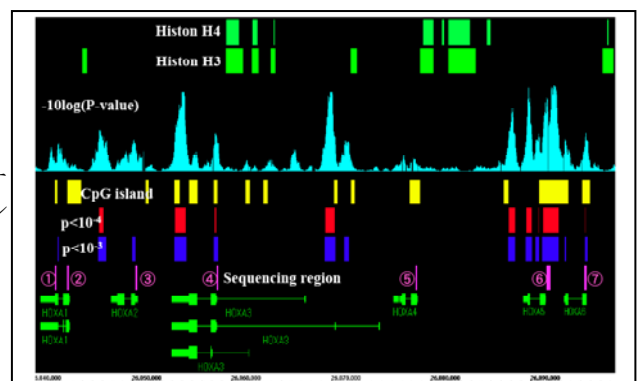


DNA ダメージ時にリン酸化、アセチル化などの修飾を受けた p53 蛋白は転写因子として、数百種類の下流遺伝子の転写を制御し、細胞の運命を決定していると考えられている。ゲノムの 1% をカバーする ENCODE アレイを用いておよそ 30 箇所 p53 結合領域が検出され、結合部位にヒストン修飾が伴うことが見いだされた。今後 p53 下流遺伝子の網羅的な探索のみならず、ゲノムへの p53 結合がどのように標的遺伝子の転写制御が行うのかへの解明に展開する予定である。平成 16 年度後半からはゲノムネットワークプロジェクトで研究課題「ヒト転写レギュロームの解明」(分担)を担当してプロトコルの改良、検証を進めている。図 3 に MDM 遺伝子座の p53 結合部位を示す。P53 結合モチーフの中でプロモータ領域にある 2 箇所が利用されており、ヒストン修飾を伴っていることがわかる。(金城、投稿中)



3) メチル化プロファイルとヒストン修飾

網羅的なエピゲノム解析は計画立案時には全く目処が立たない状況であったが、前述したように高密度のゲノムタイピングアレイ技術と抗メチルシトシン抗体を用いた DIP-chip 法によりゲノムワイドな検出が可能となった。同時にヒストン H3、H4 のアセチル化修飾を検討すると HOXA 遺伝子座領域では DNA メチル化とヒストンアセチル化修飾は相反する関係にあり、クロマチンが活性化されている領域にはゲノムメチル化が乏しいこと、これらのパターンは数 kb の単位で制御されていることが示された (図 4)。(林、投稿中)



⑨研究成果の発表状況 (この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文(掲載が確定しているものを含む。)の全著者名、論文名、学協会誌名、巻(号)、最初と最後のページ、発表年(西暦)、及び国際会議、学会等における発表状況について記入してください。なお、代表的な論文3件に○を、また研究代表者に下線を付してください。)

発表論文

- 1) Midorikawa Y, Yamamoto S, Ishikawa S, Kamimura N, Igarashi H, Sugimura H, Makuuchi M and Aburatani H. Molecular karyotyping of human hepatocellular carcinoma using single-nucleotide polymorphism arrays. **Oncogene** *in press* 2006
- 2) Ito H, Funahashi S, Yamauchi N, Kawai S, Shibahara J, Midorikawa Y, Kinoshita Y, Watanabe A, Hippo Y, Ohtomo T, Iwanari H, Makuuchi M, Fukayama M, Hirata Yuichi, Hamakubo T, Kodama T, Tsuchiya M and Aburatani H. Identification of ROBO1 as a Novel Hepatocellular Carcinoma Antigen and a Potential Therapeutic and Diagnostic Target. **Clinical Cancer Research** *in press* 2006
- 3) Goto Y, Matsuzaki Y, Kurihara S, Shimizu A, Okada T, Yamamoto K, Murata H, Takata M, Aburatani H, Hoon DS, Saida T, Kawakami Y. A new melanoma antigen Fatty Acid-binding protein 7, involved in proliferation and invasion, is a potential target for immunotherapy and molecular target therapy. **Cancer Res.** 66(8):4443-9. 2006
- 4) Sheth SS, Bodnar JS, Ghazalpour A, Thippavong CK, Tsutsumi S, Tward AD, Demant P, Kodama T, Aburatani H, Lusic AJ. Hepatocellular carcinoma in Txnip-deficient mice. **Oncogene.** 2006
- 5) Yamada T, Ishihara H, Tamura A, Takahashi R, Yamaguchi S, Takei D, Tokita A, Satake C, Tashiro F, Katagiri H, Aburatani H, Miyazaki JI, Oka Y. WFS1-deficiency increases endoplasmic reticulum stress, impairs cell cycle progression and triggers the apoptotic pathway specifically in pancreatic β -cells. **Hum Mol Genet.** 2006 Mar 28;
- 6) Yamada T, Katagiri H, Ishigaki Y, Ogihara T, Imai J, Uno K, Hasegawa Y, Gao J, Ishihara H, Niiijima A, Mano H, Aburatani H, Asano T, Oka Y. Signals from intra-abdominal fat modulate insulin and leptin sensitivity through different mechanisms: Neuronal involvement in food-intake regulation. **Cell Metab.** 3(3):223-9. 2006
- 7) Huang J, Wei W, Chen J, Zhang J, Liu G, Di X, Mei R, Ishikawa S, Aburatani H, Jones KW, Shapero MH. CARAT: A novel method for allelic detection of DNA copy number changes using high density oligonucleotide arrays. **BMC Bioinformatics.** 2006 Feb 21;7(1):83
- 8) Yamamoto Y, Uehara A, Watanabe A, Aburatani H, Komiyama M. Chemical-Reaction-Based Site-Selective DNA Cutter for PCR-Free Gene Manipulation. **ChemBiochem.** 7(4):673-677. 2006
- 9) Yamashita K, Igarashi H, Kitayama Y, Ozawa T, Kiyose S, Konno H, Kazui T, Ishikawa S, Aburatani H, Tanioka F, Suzuki M, Sugimura H. Chromosomal Numerical Abnormality Profiles of Gastrointestinal Stromal Tumors. **Jpn J Clin Oncol.** 36(2):85-92, 2006
- 10) Tanaka T, Jiang S, Hotta H, Takano K, Iwanari H, Sumi K, Daigo K, Ohashi R, Sugai M, Ikegame C, Umezumi H, Hirayama Y, Midorikawa Y, Hippo Y, Watanabe A, Uchiyama Y, Hasegawa G, Reid P, Aburatani H, Hamakubo T, Sakai J, Naito M, Kodama T. Dysregulated expression of P1 and P2 promoter-driven hepatocyte nuclear factor-4 α in the pathogenesis of human cancer. **J Pathol.** 208(5): 662-672. 2006.
- 11) Chen Y, Guo Y, Ge X, Itoh H, Watanabe A, Fujiwara T, Kodama T, Aburatani H. Elevated expression and potential roles of human Sp5, a member of Sp transcription factor family, in human cancers. **Biochem Biophys Res Commun.** 340(3):758-66, 2006
- ⑫ Aggarwal A, Li Guo D, Hoshida Y, Tsan Yuen S, Chu KM, So S, Boussioutas A, Chen X, Bowtell D, Aburatani H, Leung SY, Tan P. Topological and functional discovery in a gene coexpression meta-network of gastric cancer. **Cancer Res.** 66(1):232-41. 2006
- 13) Nakajima H, Shibata F, Fukuchi Y, Goto-Koshino Y, Ito M, Urano A, Nakahata T, Aburatani H, Kitamura T. Immune suppressor factor confers stromal cell line with enhanced supporting activity for hematopoietic stem cells. **Biochem Biophys Res Commun.** 340(1):35-42. 2006
- 14) Sasayama T, Kato M, Aburatani H, Kuzuya A, Komiyama M. Simultaneous Genotyping of Indels and SNPs by Mass Spectroscopy. **J Am Soc Mass Spectrom.** 17(1):3-8. 2006
- 15) Okawa H, Motohashi H, Kobayashi A, Aburatani H, Kensler TW, Yamamoto M. Hepatocyte-specific deletion of the keap1 gene activates Nrf2 and confers potent resistance against acute drug toxicity. **Biochem Biophys Res Commun** 339(1):79-88, 2006
- 16) Yamazaki S, Miki K, Takayama T, Hasegawa K, Sata M, Midorikawa Y, Aburatani H, Makuuchi M. Hepatic gene induction in murine bone marrow after hepatectomy. **J Hepatol.** 44(2):325-333. 2006
- 17) Matsubara D, Niki T, Ishikawa S, Goto A, Ohara E, Yokomizo T, Heizmann CW, Aburatani H, Moriyama S, Moriyama H, Nishimura Y, Funata N, Fukayama M. Differential expression of S100A2 and S100A4 in lung adenocarcinomas: Clinicopathological significance, relationship to p53 and identification of their target genes. **Cancer Sci.** 96(12):844-57. 2005

- ⑨研究成果の発表状況（続き）（この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文（掲載が確定しているものを含む。）の全著者名、論文名、学協会誌名、巻（号）、最初と最後のページ、発表年（西暦）、及び国際会議、学会等における発表状況について記入してください。なお、代表的な論文3件に○を、また研究代表者に下線を付してください。）
- 18) Tauchi M, Hida A, Negishi T, Katsuoka F, Noda S, Mimura J, Hosoya T, Yanaka A, Aburatani H, Fujii-Kuriyama Y, Motohashi H, Yamamoto M. Constitutive expression of aryl hydrocarbon receptor in keratinocytes causes inflammatory skin lesions. **Mol Cell Biol.** 25(21):9360-8. 2005
 - 19) Mashima R, Saeki K, Aki D, Minoda Y, Takaki H, Sanada T, Kobayashi T, Aburatani H, Yamanashi Y, Yoshimura A. FLN29, a novel interferon- and LPS-inducible gene acting as a negative regulator of toll-like receptor signaling. **J Biol Chem.** 280(50):41289-97. 2005
 - 20) Aiba T, Kohu K, Ishidao T, Yasui N, Horii A, Aburatani H, Akiyama T. The mammalian homolog of the Drosophila discs large tumor suppressor protein up-regulates expression of the ELR(+) CXC chemokine Scyb5. **Biochem Biophys Res Commun.** 337(1):191-194, 2005
 - 21) Katsuoka F, Motohashi H, Ishii T, Aburatani H, Engel JD, Yamamoto M. Genetic Evidence that Small Maf Proteins Are Essential for the Activation of Antioxidant Response Element-Dependent Genes. **Mol Cell Biol.** 25(18):8044-51. 2005
 - 22) Inamura K, Fujiwara T, Hoshida Y, Isagawa T, Jones MH, Virtanen C, Shimane M, Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K, Tsuchiya E, Ishikawa S, Aburatani H, Nomura H, Ishikawa Y. Two subclasses of lung squamous cell carcinoma with different gene expression profiles and prognosis identified by hierarchical clustering and non-negative matrix factorization. **Oncogene.** 24(47):7105-13. 2005
 - 23) Yamashita S, Tanaka Y, Tsutsumi S, Aburatani H, Minato N, Ihara S. Analysis of mechanism for human $\gamma\delta$ cell recognition of nonpeptide antigens. **Biochem Biophys Res Commun.** 334(2):349-360. 2005
 - 24) Naito AT, Akazawa H, Takano H, Minamino T, Nagai T, Aburatani H, Komuro I. Phosphatidylinositol 3-Kinase-Akt Pathway Plays a Critical Role in Early Cardiomyogenesis by Regulating Canonical Wnt Signaling. **Circ Res.** 97(2):144-51. 2005
 - 25) Ishikawa S, Komura D, Tsuji S, Nishimura K, Yamamoto S, Panda B, Huang J, Fukayama M, Jones KW, Aburatani H. Allelic dosage analysis with genotyping microarrays. **Biochem Biophys Res Commun.** 333(4):1309-1314, 2005
 - 26) Yokoyama K, Higashi H, Ishikawa S, Fujii Y, Kondo S, Kato H, Azuma T, Wada A, Hirayama T, Aburatani H, Hatakeyama M. Functional antagonism between Helicobacter pylori CagA and vacuolating toxin VacA in control of the NFAT signaling pathway in gastric epithelial cells. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 102(27):9661-6, 2005
 - 27) Ge X, Yamamoto S, Tsutsumi S, Midorikawa Y, Ihara S, Wang SM, Aburatani H. Interpreting expression profiles of cancers by genome-wide survey of breadth-of-expression in normal tissues. **Genomics** 86(2):127-141, 2005
 - 28) Yamauchi N, Watanabe A, Hishinuma M, Ohashi KI, Midorikawa Y, Morishita Y, Niki T, Shibahara J, Mori M, Makuuchi M, Hippo Y, Kodama T, Iwanari H, Aburatani H, Fukayama M. The Glypican 3 oncofetal protein is a promising diagnostic marker for hepatocellular carcinoma. **Modern Pathology** 18(12):1591-8. 2005
 - 29) Shimamura T, Ito H, Shibahara J, Watanabe A, Hippo Y, Taniguchi H, Chen Y, Kashima T, Ohtomo T, Tanioka F, Iwanari H, Kodama T, Kazui T, Sugimura H, Fukayama M, Aburatani H. Overexpression of MUC13 is associated with intestinal-type gastric cancer. **Cancer Sci.** 96(5):265-73. 2005
 - 30) Yanagihara M, Ishikawa S, Naito M, Nakajima J, Aburatani H, Hatakeyama M. Paired-like homeoprotein ESXR1 acts as a sequence-specific transcriptional repressor of the human K-ras gene. **Oncogene** 24(38):5878-87. 2005.
 - 31) Kano M, Tsutsumi S, Kawahara N, Wang Y, Mukasa A, Kirino T, Aburatani H. A meta-clustering analysis indicates distinct pattern alteration between two series of Gene Expression profiles for induced ischemic tolerance in rats. **Physiological Genomics.** 21(2):274-83. 2005
 - 32) Fukumoto S, Yamauchi N, Moriguchi H, Hippo Y, Watanabe A, Shibahara J, Taniguchi H, Ishikawa S, Ito H, Yamamoto S, Iwanari H, Hironaka M, Ishikawa Y, Niki T, Sohara Y, Kodama T, Nishimura M, Fukayama M, Dosaka-Akita H, Aburatani H. Overexpression of the Aldo-Keto Reductase Family Protein AKR1B10 Is Highly Correlated with Smokers' Non-Small Cell Lung Carcinomas. **Clin Cancer Res.** 11(5):1776-85 2005
 - 33) Capurro M, Filmus J, Hippo Y, Aburatani H, Sato H. Glypican-3 as a serum marker for hepatocellular carcinoma. **Cancer Research** 65(1):372; author reply 372-3. 2005
 - 34) Komura D, Nakamura H, Tsutsumi S, Aburatani H, Ihara S. Multidimensional support vector machines for visualization of gene expression data. **Bioinformatics.** 21(4):439-44. 2005
 - 35) Inozume T, Matsuzaki Y, Kurihara S, Fujita T, Yamamoto A, Aburatani H, Shimada S, Kawakami Y. Novel melanoma antigen, FCRL/FREB, identified by cDNA profile comparison using DNA chip are immunogenic in multiple melanoma patients. **Int J Cancer.** 114(2):283-90. 2005

⑨研究成果の発表状況（続き）（この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文（掲載が確定しているものを含む。）の全著者名、論文名、学協会誌名、巻（号）、最初と最後のページ、発表年（西暦）、及び国際会議、学会等における発表状況について記入してください。なお、代表的な論文3件に○を、また研究代表者に下線を付けてください。）

- 36) Midorikawa Y, Tsutsumi S, Nishimura K, Kamimura N, Kano M, Sakamoto H, Makuuchi M, Aburatani H. Distinct chromosomal bias of gene expression signatures in the progression of hepatocellular carcinoma. **Cancer Res.** 64(20): 7263-70. 2004
- 37) Minami T, Horiuchi K, Miura M, Abid R, Takabe W, Kohro T, Ge X, Aburatani H, Hamakubo T, Kodama T, Aird WC. VEGF- and thrombin-induced termination factor, down syndrome critical region-1, attenuates endothelial cell proliferation, and angiogenesis. **J Biol Chem.** 279(48): 50537-54. 2004
- 38) Kamei Y, Miura S, Suzuki M, Kai Y, Mizukami J, Taniguchi T, Mochida K, Hata T, Matsuda J, Aburatani H, Nishino I, Ezaki O. Skeletal muscle FOXO1 (FKHR)-transgenic mice have less skeletal muscle mass, down-regulated type I (slow twitch / red muscle) fiber genes, and impaired glycemic control. **J Biol Chem.** 279(39): 41114-23. 2004
- 39) Takasato M, Osafune K, Matsumoto Y, Kataoka Y, Yoshida N, Meguro H, Aburatani H, Asashima M, Nishinakamura R. Identification of kidney mesenchymal genes by a combination of microarray analysis and Sall1-GFP knockin mice. **Mech Dev.** 121(6): 547-57. 2004
- 40) Takita J, Ishii M, Tsutsumi S, Tanaka Y, Kato K, Toyoda Y, Hanada R, Yamamoto K, Hayashi Y, Aburatani H. Gene expression profiling and identification of novel prognostic marker genes in neuroblastoma. **Genes Chromosomes Cancer.** 40(2): 120-32. 2004
- 41) Matsuo K, Galson DL, Zhao C, Peng L, Laplace C, Wang KZ, Bachler MA, Amano H, Aburatani H, Ishikawa H, Wagner EF. NFAT rescues osteoclastogenesis in precursors lacking c-Fos. **J Biol Chem.** 279(25): 26475-80. 2004
- 42) Hippo Y, Watanabe K, Watanabe A, Midorikawa Y, Yamamoto S, Ihara S, Tokita S, Iwanari H, Ito Y, Nakano K, Nezu J, Tsunoda H, Yoshino T, Ohizumi I, Tsuchiya M, Ohnishi S, Makuuchi M, Hamakubo T, Kodama T, Aburatani H. Identification of Soluble Amino Terminal Fragment of Glypican-3 as a Serological Marker for Early Stage Hepatocellular Carcinoma. **Cancer Research** 64(7): 2418-2423. 2004

学会招待講演および国際会議

平成16年度

- 第90回日本消化器病学会（仙台、4/22）International symposium “The front line of cancer therapy” Discovery of a new biomarker for gastroenterological cancers.
- 2nd International Symposium on New Frontiers of Systems Biology and Medicine（東京、7/13）Novel Biomarker discovery through cancer genomics.
- 第55回日本皮膚科学会中部支部学術大会（金沢、9/12）特別講演「ゲノム研究は医療をどう変えるか」
- International Conference on Fatigue Science 2005（軽井沢、2/11）Gene Expression Signatures in CFS patients.
- The University of Tokyo International Symposium – Frontiers in Drug Development（東京、2/18）Genomic Technology in Drug Development.

平成17年度

- 第26回日本炎症・再生医学会ワークショップ（東京、7/12-13）網羅的遺伝子発現解析による炎症性疾患へのアプローチ
- Genome Structural Variation Symposium（トロント、7/21）New Algorithms for Mining Copy Number Imbalances using Affymetrix SNP Arrays.
- 情報計算法学生物学会2005年大会（鶴見、8/25）High throughput biology: from genome diversity to transcriptional regulation.
- 第64回日本癌学会総会（札幌、9/14-16）シンポジウム「バイオインフォーマティクスの進展とがん診断・治療への実践」ハイスループットバイオロジーによる癌研究
- 第64回日本癌学会総会（札幌、9/14-16）シンポジウム「個別化医療への最先端研究：肝がん」機能ゲノム情報に基づく肝細胞癌に対する診断・治療標的探索
- 2nd Annual Asia Pacific Affymetrix User Group Meetings（シンガポール、10/24）From genome to epigenome.
- International Symposium on Genome-Wide Epigenetics 2005（東京、11/8）Unbiased detection of DNA methylation in human genome.
- 第51回日本病理学会秋期特別総会（東京、11/17）Molecular Karyotyping
- Genome Structural Variation Sanger meeting (Hinxtton, 11/26) Progress of Copy Number Variation analysis by 500KEA array.
- Fukuoka Symposium on Genome Diversity and Function（博多、12/11）Copy number alteration and variation in human genome.
- The Ninth US-Japan Cellular and Gene Therapy Conference on Genomics and Proteomics Technology in Biomarker Discovery (NIH, 2/23) Comprehensive analysis of genomic and epigenomic variation on high density oligonucleotide array.
- Affymetrix GeneChip Tiling Array Data Analysis Workshop（Boston、3/23）Integrated analysis of Genomic and Epigenomic regulation on tiling array.