

という点は、合成機構も大きく異なることから、重要な問題点である。研究の前進のためには、さらにこの2型・4型母核の差異を区別して検出する必要があり、この点も今後の課題である。

セレクトインの糖鎖リガンドの合成発現の調節機構の研究：昨年、L-セレクトインリガンドと同一したシアリル6-スルホLewis^xについて、本年はその合成酵素である6-スルホトランスフェラーゼをクローニングすることが出来た。すでに我々は1994年にフコシルトランスフェラーゼをクローニングしているの、この糖鎖リガンドの合成に必要な糖転移酵素が両方とも得られたことになる。従って、次年度には、このスルホトランスフェラーゼとフコシルトランスフェラーゼとのコトランスフェクションによって、たしかにL-セレクトインに対するリガンド活性が細胞膜上に再構成できるかどうかを確かめる必要がある。

リンパ球系細胞のリンパ節へのホーミングに関与することから、この糖鎖はリンパ系悪性細胞のリンパ節浸潤にも関与する可能性が高い。L-セレクトインは、悪性血液疾患では、とくにCLLと非ホジキン性リンパ腫の一部に強発現することが知られている。これらの悪性細胞のリンパ節浸潤に、この糖鎖とL-セレクトインを介した細胞接着が関与するかどうか、今後検索する必要がある。また、白血病細胞株に発現する本糖鎖が、E-セレクトインやP-セレクトインにも結合能を持つかどうか、さらに白血病細胞の臓器浸潤に関与するかどうか、今後検索する必要がある。

E. 結論

がんの浸潤・転移において、糖鎖を介した細胞接着分子は、血行性転移・胸腹膜播種・リンパ節浸潤のいずれにおいても重要な役割を演ずる。最も解明の遅れていたリンパ節浸潤における細胞接着の分子機序も、ようやく明らかになり始め、深く関連するいくつか新規の細胞接着性糖鎖が発見された。これら糖鎖の合成および発現を規定する糖転移酵素のクローニングも進展し、細胞のがん化に伴う異常糖鎖の出現機構のさらに進んだ解析が可能となってきた。

F. 研究発表（論文発表）

1. Kannagi, R. CD15s cluster report. In: T. Kishimoto, H. Kikutani, E.G.Kr. von dem Borne, S.M. Goyert, D.Y. Mason, M. Miyasaka, L. Moretta, K. Okumura, S. Shaw, T.A. Springer, K. Sugamura and H. Zola (eds.), *Leukocyte Typing VI*, pp. 352-355, New York: Garland Publishing Inc., 1998.

2. Kumamoto, K., Mitsuoka, C., Izawa, M., Kimura, N., Otsubo, N., Ishida, H., Kiso, M., Yamada, T., Hirohashi, S., and Kannagi, R. Specific detection of sialyl Lewis x determinant carried on the mucin GlcNAc β 1-6GalNAc α core structure as tumor-associated antigen. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 247: 514-517, 1998.
3. Mitsuoka, C., Sawada-Kasugai, M., Ando-Furui, K., Izawa, M., Nakanishi, H., Nakamura, S., Ishida, H., Kiso, M., and Kannagi, R. Identification of a major carbohydrate capping group of the L-selectin ligand on high endothelial venules in human lymph nodes as 6-sulfo sialyl Lewis x. *J. Biol. Chem.*, 273: 11225-11233, 1998.
4. Uchimura, K., Muramatsu, H., Kadomatsu, K., Fan, Q.W., Kurosawa, N., Mitsuoka, C., Kannagi, R., Habuchi, O., and Muramatsu, T. Molecular cloning and characterization of an N-acetylglucosamine-6-O-sulfotransferase. *J. Biol. Chem.*, 273: 22577-22583, 1998.
5. Hosono, J., Narita, T., Kimura, N., Sato, M., Nakashio, T., Kasai, Y., Nonami, T., Nakao, A., Takagi, H., and Kannagi, R. Involvement of adhesion molecules in metastasis of SW1990, human pancreatic cancer cells. *J. Surg. Oncol.*, 67: 77-84, 1998.
6. Kurane, S., Krauss, J.C., Watari, E., Kannagi, R., Chang, A.E., and Kudoh, S. Targeted gene transfer for adenocarcinoma using a combination of tumor-specific antibody and tissue-specific promoter. *Jpn. J. Cancer Res.*, 89: 1212-1219, 1998.
7. Matsuura, N., Narita, T., Hiraiwa, N., Hiraiwa, M., Murai, H., Iwase, T., Funahashi, H., Imai, T., Takagi, H., and Kannagi, R. Gene expression of fucosyl- and sialyl-transferases which synthesize sialyl Lewis^x, the carbohydrate ligands for E-selectin, in human breast cancer. *Int. J. Oncol.*, 12: 1157-1164, 1998.
8. Narita, T., Kimura, N., Sato, M., Matsuura, N., and Kannagi, R. Altered expression of integrins in adriamycin-resistant human breast cancer cells. *Anticancer Res.*, 18: 257-262, 1998.

9. Uchimura, K., Muramatsu, H., Kaname, T., Ogawa, H., Yamakawa, T., Fan, Q.W., Mitsuoka, C., Kannagi, R., Habuchi, O., Yokoyama, I., Yamamura, K., Ozaki, T., Nakagawara, A., Kadomatsu, K., and Muramatsu, T. Human *N*-acetylglucosamine-6-*O*-sulfotransferase involved in the biosynthesis of 6-sulfo sialyl Lewis X: Molecular cloning, chromosomal mapping, and expression in various organs and tumor cells. *J. Biochem. (Tokyo)*, 124: 670-678, 1998.
10. Yamashita, Y., Chung, Y.S., Sawada, T., Horie, R., Saito, T., Murayama, K., Kannagi, R., and Sowa, M. Fl α : A novel mucin antigen associated with gastric carcinogenesis. *Oncology*, 55: 70-76, 1998.
11. Mitsuoka, C., Ohmori, K., Kimura, N., Kanamori, A., Komba, S., Ishida, H., Kiso, M., and Kannagi, R. Regulation of selectin binding activity by cyclization of sialic acid moiety of carbohydrate ligands on human leukocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96: 1597-1602, 1999.
12. Fan, Q.W., Uchimura, K., Yuzawa, Y., Matsuo, S., Mitsuoka, C., Kannagi, R., Muramatsu, H., Kadomatsu, K., and Muramatsu, T. Spatially and temporally regulated expression of *N*-acetylglucosamine-6-*O*-sulfotransferase during mouse embryogenesis. *Glycobiology*, in press, 1999.
13. Komba, S., Galustian, C., Ishida, H., Feizi, T., Kannagi, R., and Kiso, M. First total synthesis of 6-sulfo de-*N*-acetyl-sialyl Lewis x ganglioside: a superior ligand for human L-selectin. *Angew. Chem. (Engl)*, in press, 1999.
- (学会発表)
1. 神奈木玲児. 細胞識別・接着能をもつ糖鎖とその発現の制御機構. 日本農芸化学誌 72(臨時増刊号):453, 1998年度日本農芸化学会大会, シンポジウム「糖鎖の精密構造と機能: 生命現象に関わる糖鎖」(木曾 真, 碓氷泰市 世話人) 名古屋, 4月1-3日, 1998.
2. 神奈木玲児. 血管内皮細胞をめぐる細胞識別接着の機構とその制御. 日本病理学会雑誌 87(1):239, 第87回日本病理学会総会シンポジウム「病理形態と遺伝子変化との接点」(広橋 説雄, 安井 弥 司会) 広島, 4月14-16日, 1998.
3. 成田達彦, 松浦奈美, 神奈木玲児. 乳癌細胞の血管内皮への接着とその制御機構. プログラム・抄録集 pp.13, 第6回日本乳癌学会総会, シンポジウム「乳癌の発生・進展・転移機構」(小林俊三, 田島知郎 司会), 5月22-23日, 東京, 1998.
4. 神奈木玲児. 細胞接着分子と疾患-基礎と臨床-. 日本臨床細胞学会雑誌 37(Suppl1):72, 第39回日本臨床細胞学会総会教育講演、(工藤隆一会長) 札幌, 6月 18-20日, 1998. [教育講演]
5. 神奈木玲児. 糖鎖性腫瘍マーカーの分子種と生理的機能. 臨床化学 27(Sup.3):12c, 第38回日本臨床化学会年会, シンポジウム「腫瘍マーカー-腫瘍関連糖鎖抗原の基礎研究・臨床評価・測定技術と腫瘍関連遺伝子の応用」(小方則夫, 降旗謙一 司会) 富山, 10月22-23日, 1998.
6. 平岩 望, 神奈木玲児. 白血病細胞における細胞接着糖鎖シアリルLewis X合成酵素発現の調節機構. 生化学 70(8):607, 第71回日本生化学会大会シンポジウム, 「糖鎖生物学の新たな展開と可能性: 糖鎖合成・発現の調節機構」(辻 崇一, 神奈木玲児 座長) 10月14-17日, 名古屋, 1998.
7. Kannagi, R., Mitsuoka C. 6-sulfo sialyl Lewis x as a major carbohydrate capping group of the L-selectin ligand on high endothelial venules in human lymph nodes. Abstract pp. 40, 1998 Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology "Molecular Mechanisms of Leukocyte Trafficking" Organized by S. Rosen and G. Kansas, Lake Tahoe Incline Village, Nevada, March 22-28, 1998.
8. Mitsuoka C, Ohmori K, Kanamori A, Kiso M, Kannagi, R. Cyclic sialic acid: a new regulatory mechanism of selectin ligand activity. Program and Abstract pp. AP-4, '98 International Symposium on "Sialobiology and Other Forms of Glycosylation" Organized by Y. Inoue, Taipei, ROC, November 9-13, 1998.

