

子解析用に使用した。RT-PCR法による解析は腹水有核細胞から total RNA を抽出，逆転写酵素により cDNA を合成し， $\alpha 4\text{GnT}$ 遺伝子に特異的なプライマー (5'-AGCTGATGTGGAGCCAGTTTCT-3'，5'-GTTTTCTCTTCCTTTGGATATGA-3') を用いて PCR を行った。一方，細胞診では Papanicolaou 染色と Giemsa 染色を併用した。結果は横隔膜下あるいはダグラス窩の少なくとも一方で RT-PCR 法により $\alpha 4\text{GnT}$ mRNA が検出，あるいは細胞診にて癌細胞が認められた場合に陽性と判定した。

(倫理面への配慮)

本研究の実験計画は信州大学医学部遺伝子解析倫理委員会にて承認済みであり，また検体は全てインフォームドコンセントが得られた後に採取されている。

C. 研究結果

腹水洗浄液における RT-PCR 法による $\alpha 4\text{GnT}$ mRNA の検出率は 44.6% (25/56 例) であり，細胞診での陽性率 (擬陽性を含む) 21.4% (12/56 例) より高かった。 $\alpha 4\text{GnT}$ mRNA が検出された 25 例中，細胞診が陰性であった症例は 14 例 (56%) であり，その 13 例 (92.9%) で癌細胞は漿膜下組織より深く浸潤していた。なお，RT-PCR 法により $\alpha 4\text{GnT}$ mRNA が検出されなかった 31 例中 30 例は同時に細胞診でも陰性であった。

術後 25 ヶ月の予後調査を行い，再発率と RT-PCR 及び細胞診の結果を比較検討した。RT-PCR 法により $\alpha 4\text{GnT}$ mRNA が検出された症例の再発率は 65% (13/20 例) であり，細胞診

が陽性であった症例の再発率 70% (7/10 例) とほぼ同様であった。しかしながら，細胞診が陰性であった症例に限るとその再発率は，RT-PCR 法により $\alpha 4\text{GnT}$ 遺伝子が検出されなかった症例が 20% (5/25 例) であったのに対し， $\alpha 4\text{GnT}$ mRNA が検出された症例では 54.5% (6/11 例) と高かった。

D. 考察

$\alpha 4\text{GnT}$ mRNA をターゲットとした RT-PCR 法は腹水洗浄液中に存在する胃癌細胞の検出に有用であると考えられた。細胞診が陰性であっても癌細胞が胃の漿膜下組織より深く浸潤している症例では高頻度に RT-PCR 法により $\alpha 4\text{GnT}$ mRNA が検出されたことから，RT-PCR 法は細胞診に比べて癌細胞の検出感度が高いことが示された。更に細胞診が陰性であってもその術後 25 ヶ月の再発率は，RT-PCR 法により $\alpha 4\text{GnT}$ mRNA が検出された症例は検出されなかった症例と比べて高かったことから，細胞診と $\alpha 4\text{GnT}$ mRNA をターゲットとする RT-PCR 法を組み合わせることでより正確に予後を推定することができると考えられる。今後はさらに症例数を重ね，前向きコホート研究を行うことで本アッセイ法の臨床的な有用性を検証する予定である。

E. 結論

$\alpha 4\text{GnT}$ mRNA を対象とした RT-PCR 法は腹水中に存在する胃癌細胞の検出および予後の推定に有用である可能性が示された。

G. 研究発表

1. 論文発表

Suzuki F, Hashikura Y, Ise H, Ishida A, Nakayama J, Takahashi M, Miyagawa S, Ikeda U: MCI-186 (edaravone), a free radical scavenger, attenuates hepatic warm ischemia-reperfusion injury in rats. *Transplant Int*, 18, 844-853, 2005.

Harada O, Ota H, Nakayama J: Malignant myoepithelioma (myoepithelial carcinoma) of soft tissue. *Pathol Int*, 55, 510-513, 2005.

Ogawa S, Tagawa Y-i, Kamiyoshi A, Suzuki A, Nakayama J, Hashikura Y, Miyagawa S: Crucial roles of mesodermal cell lineages in a murine embryonic stem cell-derived in vitro liver organogenesis system. *Stem Cells*, 23, 903-913, 2005.

Suzuki M, Suzuki M, Nakayama J, Suzuki A, Angata K, Chen S, Sakai K, Hagihara K, Yamaguchi Y, Fukuda M: Polysialic acid facilitates tumor invasion by glioma cells. *Glycobiology*, 15, 887-894, 2005.

Hagisawa S, Ohyama C, Takahashi T, Endoh M, Moriya T, Nakayama J, Arai Y, Fukuda M: Expression of core 2 β 1,6-N-acetylglucosaminyltransferase facilitates prostate cancer

progression. *Glycobiology*, 15, 1016-1024, 2005.

Kawashima H, Petryniak B, Hiraoka N, Mitoma J, Huckaby V, Nakayama J, Uchimura K, Kadomatsu K, Muramatsu T, Lowe JB, Fukuda M: N-Acetylglucosamine-6-O-sulfotransferase-1 and -2 cooperatively control lymphocyte homing through L-selectin ligand biosynthesis in high endothelial venules. *Nat Immunol*, 6, 1096-1104, 2005.

Mita A, Hashikura Y, Tagawa Y, Nakayama J, Kawakubo M, Miyagawa S: Expression of Fas ligand by hepatic macrophages in patients with fulminant hepatic failure. *Am J Gastroenterol*, 100, 2551-2559, 2005.

Nakatsuka A, Mizuno R, Ono N, Nakayama J, Ohhashi T: Arachidonic acid-induced COX-1 and COX-2-mediated vasodilation in rat gingival arterioles in vivo. *Jpn J Physiol*, 55, 293-302, 2005.

Suzuki C, Takahashi M, Morimoto H, Izawa A, Ise H, Fujishiro J, Murakami T, Ishiyama J, Nakada A, Nakayama J, Shimada K, Ikeda U, Kobayashi E: Efficacy of mycophenolic acid combined with KRP-203, a novel immunomodulator, in a rat heart

transplantation model. *J Heart Lung Transpl*, 25, 302-309, 2006.

Harada O, Ota H, Takagi K, Matsuura H, Hidaka E, Nakayama J: Female adnexal tumor of probable wolffian origin: A morphological, immunohistochemical, and ultrastructural study with c-kit gene analysis. *Pathol Int*, 56, 95-100, 2006.

Ishizone S, Yamauchi K, Kawa S, Shimizu F, Harada O, Sugiyama A, Miyagawa S, Fukuda M, Nakayama J: Clinical utility of quantitative RT-PCR targeted to α 1,4-N-acetylglucosaminyltransferase mRNA for detection of pancreatic cancer. *Cancer Sci*, 97, 119-126, 2006.

Mori M, Li G, Abe I, Nakayama J, Guo Z, Sawashita J, Ugawa T, Nishizono S, Serikawa T, Higuchi K, Shumiya S: Lanosterol synthase mutations cause cholesterol deficiency-associated cataracts in the Shumiya cataract rat. *J Clin Invest*, 116, 395-404, 2006.

Ferreira B, Marcos NT, David L, Nakayama J, Reis CA: Terminal α 1,4-linked N-acetylglucosamine in *Helicobacter pylori* associated intestinal metaplasia of the human stomach and gastric carcinoma cell lines. *J Histochem Cytochem*, in press.

Omachi T, Kawai Y, Mizuno R, Nomiyama T, Miyagawa S, Ohhashi T, Nakayama J: Immunohistochemical demonstration of proliferating lymphatic vessels in colorectal carcinoma and its clinicopathological significance. *Cancer Lett*, in press.

川久保雅友, 伊藤有紀, 小林基弘, 笠間進, 中山 淳. ヒト胃ムチンに本来備わっているヘリコバクター・ピロリ感染に対する抗菌作用. *実験医学* 23, 287-289, 2005.

川久保雅友, 中山 淳: ピロリ菌と糖鎖. *遺伝子医学 MOOK* 3, 234-238, 2005.

中山 淳, 川久保雅友: ピロリ菌から胃粘膜を守る III 型粘液. *細胞* 37, 432-435, 2005.

中山 淳, 川久保雅友, 勝山 努, 福田 穰: *Helicobacter pylori* 感染胃粘膜における腺粘液の役割. α 1,4-N-アセチルグルコサミン転移酵素遺伝子を用いた機能解析 I. *Helicobacter Research*, 印刷中.

川久保雅友, 中山 淳. ピロリ菌感染と胃粘液の糖鎖. 谷口直之, 伊藤幸成 監修, *糖鎖科学の新展開*, エヌ・ティー・エス. 東京, 2005, pp 181-187.

中山 淳. α 1,4-N-アセチルグルコサミン転

移酵素. 永井克孝 監修, 未来を拓く糖鎖科学, 金芳堂, 京都, 2005, pp 162.

中山 淳, 古川鋼一. α 1, 4-ガラクトース転移酵素と α 1, 4-N-アセチルグルコサミン転移酵素. 永井克孝 監修, 未来を拓く糖鎖科学, 金芳堂, 京都, 2005, pp 163.

中山 淳. ピロリ菌感染における胃腺粘液の役割. 永井克孝 監修, 未来を拓く糖鎖科学, 金芳堂, 京都, 2005, pp 277-278.

2. 学会発表

中山 淳, 太田浩良, 勝山 努: 胃腺粘液の組織化学と機能解析. 日本病理学会・日本組織細胞化学会合同第 94 回日本病理学会総会技術講習会, パシフィコ横浜, 横浜, 2005 年 4 月 15 日.

中山 淳: ピロリ菌感染胃粘膜における腺粘液含有糖鎖の役割. 第 14 回東京免疫フォーラム, 東京大学医科学研究所講堂, 東京, 2005 年 5 月 10 日.

大町俊哉, 河合佳子, 水野理介, 野見山哲生, 大橋俊夫, 中山 淳: 大腸癌におけるリンパ管新生とその臨床病理学的意義. 第 46 回日本組織細胞化学会総会・学術集会, 国立京都国際会館, 京都市, 2005 年 10 月 2 日.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし.

厚生労働科学研究費補助金 (第3次対がん総合戦略研究事業)
(分担) 研究報告書

悪性腫瘍において異常を来している血清タンパク質の網羅的解析

(分担) 研究者 近藤 格 国立がんセンター生物学部室長

研究要旨：肺がんと膵がんにおいて異常を来している血清タンパク質を調べた。血漿および血清タンパク質を抗体カラム、イオン交換カラムで分画し、蛍光色素で標識したあと、二次元電気泳動法で分離した。分離したタンパク質は蛍光シグナルのスポットとしてレーザー-スキャナーで読み取り定量的に比較した。肺がんでも膵がんでも健常者に比べ2倍以上の発現差のあるタンパク質は多数検出され、いずれも質量分析装置でもってタンパク質の同定が行われた。中でも leucine-rich alpha 2 protein の膵がんにおける発現亢進は従来報告がなく、しかも追加症例でも異常を再現できたことから、腫瘍マーカーとしての有用性が見込まれる。本方法は悪性腫瘍の早期診断、病態把握のための腫瘍マーカーの開発に有用であると考えられる。

A. 研究目的

本研究の目的は悪性腫瘍の早期診断および病態把握のための血清腫瘍マーカーの開発である。特に肺がんと膵がんを研究対象とした。

B. 研究方法

肺がんにおいては血漿サンプルを使用し、膵がんにおいては血清サンプルを使用した。血清タンパク質のうち比較的量が多いアルブミン、トランスフェリン、IgGなどを抗体を使ったアフィニティーカラムで除去した後、イオ

ン交換法で分画をとり、各分画に含まれるタンパク質を蛍光標識した。その際、異なる検体から得られた分画はそれぞれ異なる蛍光色素で標識した。比較したいサンプルどうしを標識後に混ぜたあとで二次元電気泳動法で分離する。泳動終了後にゲル中のタンパク質を蛍光シグナルとしてレーザー-スキャナーで読み取った。個々の血清タンパク質の発現量はシグナルの強度として定量した。ゲル中に含まれるタンパク質をトリプシン処理し、ペプチド化して質量分析装置にかけるこ

とでタンパク質の同定を行った。質量分析装置はイオンとラップ型の LC-MSMS を使用した。

(倫理面への配慮)

今回使用した検体はすでに倫理委員会で承認を受けている

C. 研究結果

肺がんにおいては血漿サンプルを使用した結果、約 3900 のスポットが観察できた。プールした健常者とがん患者のサンプル間で 2 倍以上の発現差があったタンパク質スポットは 364 スポットだった。質量分析による同定の結果、364 スポットは 58 遺伝子に対応していることが分かった。膵がんにおいては血清サンプルを使用した結果、約 1200 のスポットを観察し、発現差が 2 倍以上ある 33 のスポット (10 遺伝子産物) を同定した。いくつかのタンパク質については抗体を用いてバリデーションを行った。膵がんにおいては leucine-rich alpha 2 glycoprotein (LRG) の発現が亢進していたが、追加症例でも発現亢進を確認した。

D. 考察

多次元液体クロマトグラフィーと蛍光二次元電気泳動法を組み合わせた新しい実験系で肺がんと膵がんの血漿および血清のプロテオーム解析を

行った。観察できたタンパク質は肺がんで約 3900 個、膵がんで約 1200 個と大きく異なるが、これは血漿と血清の違い、イオン交換の分画の数、タンパク質スポットを認識するソフトの閾値の設定、などによるものと考えている。いずれにしても、分画をとらない場合に比べて相当たくさんのスポットが観察できるようになった。タンパク質を標識するために使用している蛍光色素は、従来の銀染色法に比べ数 10 倍の感度があるということも、数多くスポットが観察できた要因であると考えられる。一方、分画の数がある程度以上増やしても実際に観察できるタンパク質の種類はそれほど増えないという印象を受けた。イオン交換カラムにおいての分画数を増やすより、まったく異なる分離モードのカラムを組み合わせる方が網羅性を向上させることができると考えられる。今回の研究ではスポットの同定に LC-MSMS を使用した。一日に 30 検体を処理できるように設定を行ったのだが、それでも数 100 検体を扱うのはかなりの時間と労力を要した。他検体を扱う実験では MALDI をベースとする質量分析装置の方が、やや解析の精度を落としたとしても実戦的である可能性がある。

今回の研究結果から、悪性腫瘍における血漿 (血液) サンプルに含まれるタ

ンパク質は多種多様であり、健常者と差があるタンパク質は相当数あることが分かった。また、同一のタンパク質が複数のスポットとして繰り返し同定されたのだが、その場合すべてのスポットががんにおいて同じように増加ないし減少しているものと、同じタンパク質でありながらスポットによって増加と減少が認められるものがあった。前者は翻訳後修飾のかかる割合が健常者とがん患者を比較した場合は同じであると考えられる。後者は同一のタンパク質の中で翻訳後修飾のかかる割合ががん患者では異常になっていると考えられる。翻訳後修飾の異常を検出することで血清診断を行うことができる可能性がある。

今回の研究では膵がんで leucine-rich alpha-2-glycoprotein (LRG)が増加していることを見いだした。

LRGの機能は分かっておらず、また膵がん血清での発現亢進は今までに報告がなかった。今回の研究から膵がんにおいてもLRGは増加していたことから、腫瘍特異性は低いかもしれない。腫瘍マーカーとしての有用性は多検体をスクリーニングすることで今後検討する必要がある。

E. 結論

昨年度までに開発した多次元液体ク

ロマトグラフィーと蛍光二次元電気泳動法を組み合わせた新しい実験系を用いて、膵がんと肺がんの血清タンパク質の網羅的発現解析を行った。本方法はあらゆる悪性腫瘍に応用可能である。今回の実験で同定されたタンパク質のうち、LRGの悪性腫瘍における発現亢進は今までに報告がないことから、新しい腫瘍マーカーとしての有用性が見込まれる。実験系のさらなる改良とLRGの発現異常のバリデーションが今後の課題である。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Okano T, Kondo T, Kakisaka T, Fujii K, Yamada M, Kato H, Nishimura T, Gemma A, Kudoh S, Hirohashi S., Plasma proteomics of lung cancer by a linkage of multi-dimensional liquid chromatography and two-dimensional difference gel electrophoresis (2D-DIGE), Proteomics in press

Fujii K, Kondo T, Yokoo H, Okano T, Yamada T, Iwatsuki K, Hirohashi S., Database of two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis of proteins labeled with CyDye DIGE Fluor saturation dye., Proteomics, 6, 1640-1653,

2006.

Fujii K, Kondo T, Yokoo H, Yamada T, Matsuno Y, Iwatsuki K, Hirohashi S., Protein expression pattern distinguishes different lymphoid neoplasms., *Proteomics*, 40, 609-617, 2005.

Mori Y, Kondo T, Yamada T, Tsuchida A, Aoki T, Hirohashi S., Two-dimensional electrophoresis database of fluorescence-labeled proteins of colon cancer cells., *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.*, 823, 82-97, 2005.

Seike M, Kondo T, Fujii K, Okano T, Yamada T, Matsuno Y, Gemma A, Kudoh S, Hirohashi S., Proteomic signatures for histological types of lung cancer., *Proteomics.*, 5, 2939-2948, 2005.

Fujii K, Kondo T, Yokoo H, Yamada T, Iwatsuki K, Hirohashi S., Proteomic study of human hepatocellular carcinoma using two-dimensional difference gel electrophoresis with saturation cysteine dye., *Proteomics.*, 5, 1411-1422, 2005.

近藤 格、バイオインフォマティクスを用いた疾患 Omics による疾患マーカー

一の開発、臨床検査、49、1524-1526、2005

近藤 格、プロテオミクスによる癌の悪性形質を裏付けるタンパク質群の同定、*実験医学*、p1078-1082、2005

近藤 格、疾患プロテオミクスのためのバイオインフォマティクス、疾患プロテオミクスの最前線、「疾患プロテオミクスの最前線」、*メディカルドゥ*、p134-139、2005

近藤 格、レーザーマイクロダイセクションとプロテオーム解析、「疾患プロテオミクスの最前線」、*メディカルドゥ*、p52-57、2005

2. 学会発表

第2回千葉疾患プロテオミクス研究会
近藤 格
がんの個性診断のためのプロテオーム解析

第64回 日本癌学会学術総会シンポジウム
近藤 格、広橋 説雄
プロテオーム・バイオインフォマティクスによるがん研究

第64回 日本癌学会学術総会

岡野 哲也、近藤 格、大江 裕一郎、
松野 吉宏、吉田 輝彦、弦間 昭彦、
工藤 翔二、広橋 説雄
プロテオーム解析を用いた肺腺がん
における gefitinib の感受性予測に関
わるタンパク質の探求、

第 64 回 日本癌学会学術総会
藤井 一恭、近藤 格、岩月 啓氏、広
橋 説雄

リンパ球系悪性腫瘍の組織型に関わ
るタンパク質のプロテオーム解析に
よる探索

第 64 回 日本癌学会学術総会
末原 義之、近藤 格、長谷川 匡、川
井 章、別府 保男、吉田 輝彦、藤井 清
永、西村 俊秀、広橋 説雄
プロテオーム解析による骨軟部腫瘍
の組織型と悪性度に関わるタンパク
質の探索、

日独ワークショップ
近藤 格

Identification of proteomic
signature for personalied medicine
臨床プロテオーム-方法と応用-

第 2 回日本癌学会カンファレンス
近藤格、オーダーメイド医療のための
腫瘍マーカーの開発

第 7 回日本消化器病学会教育講演会
近藤格

プロテオミクスからみた肝癌

HUPO 4th Annual World Congress, 2005
T.Kondo T.Okano Y.Suehara K.Fujii
T.Nishimura and S.Hirohashi

Proteomic approach for tumor marker
development for personalized medicine.

HUPO 4th Annual World Congress, 2005
T.Okano T.Kondo K.Fujii T.Nishimura
A.Gemma S.Kudoh and S.Hirohashi
Proteomics predicts chemosensitivity to
EGFR tyrosine kinase inhibitor
gefitinib(Iressa,ZD1839)of lung.

HUPO 4th Annual World Congress, 2005
Y.Suehara T.Kondo A.Kawai K.Fujii
T.Hasegawa T.Nishimura and
S.Hirohashi
Ptoteomic signature of soft tissue tumors
corresponding to histological
classification and grading.

HUPO 4th Annual World Congress, 2005
Yokoo T.Kondo T.Okano S.TODO and
S.Hirohashi

Proteomic study of differentiation and
portal vein invasion of hepatocellular
carcinoma by laser microdissection,
two-dimensional difference gel
electrophoresis,and bioinformatics.

HUPO 4th Annual World Congress, 2005

T.Kakisaka T.Kondo T.Okana K.Fujii

T.Nishimura S.Todo and S.Hirohashi

Plasma proteomics of pancreatic cancer
by multi-dimensional liquid
chromatography and two-dimensional gel
electrophoresis.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）

分担研究報告書

「膵癌のペプチド性腫瘍マーカーの開発に関する研究」

分担研究者氏名

佐々木一樹 国立循環器病センター研究所薬理部室長

研究要旨：

膵癌自身が産生する物質を腫瘍マーカーとして開発することに重点をおき、プロテオーム、ペプチドーム解析の手法を併用し、膵癌に特有の分泌ペプチドを同定した。

A. 研究の目的

膵癌の腫瘍マーカー候補となりうるペプチド性因子を多数同定し、血中の測定系確立に際しての基礎情報を集積する。

B. 研究方法

培養細胞の上清から蛋白質・ペプチド画分を回収し、それぞれについて多次元の液体クロマトグラフィーで分画の後、前者はショットガン解析的な手法で、後者はペプチドーム解析の手法で同定した。膵癌に特徴的な分泌ペプチドを選択するために、膵癌2株、大腸癌1株、膵管上皮由来培養細胞2株、膵内分泌腫瘍1株を分析した。2004

年に樹立が報告された新しい膵癌株1種類については、詳細な解析を実施した。

C. 研究結果

樹立後の経過が短い膵癌培養株の上清のプロテオームおよびペプチドーム、解析を実施した。合計で1502個の非酵素消化（内在性）ペプチド、および消化断片の配列情報を得ることができ、385種類のタンパク質前駆体を明らかにした。これらのデータと、大腸癌、膵管上皮、膵内分泌腫瘍での解析データとを参照しながら、積極的なプロセシングが推定される前駆体で膵癌に特徴的なものが19種類見出された。内

訳は膜タンパク質12、分泌蛋白質2、その他5であった。19種類のうち、4種類は臨床材料において膵癌での発現亢進が既知であり、2種類は、本分担研究者が膵癌での発現亢進について以前明らかにしている分子（下記特許）であった。それ以外は、膵癌との関連が従来は未詳であった分子群であった。

D. 考察

前駆体蛋白質から限定的なプロセッシングを受けて低分子量ペプチドを生成するのは、従来は生理活性ペプチド前駆体に固有の現象であるとみなされてきた。しかし、本研究により、数は少ない（19種類）ものの、積極的なプロセッシングが生じ、膵癌に特徴的な蛋白質が見出された。これは従来のプロテオーム解析の手法では明らかにされていなかった知見である。内在性のペプチドは塩基性アミノ酸を多く含み、存在量も蛋白質に比較して圧倒的に微量であるため、質量分析の技術的制約により、蛋白質との共存下ではトップダウン的な手法で効率よく同定できない点は現状の問題点である。本研究で明らかになった19種類の前駆体蛋白質由来のペプチドの中から血中で安定な部分を選択し、特異抗体と質量分析法を組み合わせ、血中での測定を可能にすることが、臨床

評価に先立つ重要な課題である。

E. 結論

培養細胞の上清を対象としたペプチドーム解析とプロテオーム解析を別途に実施することにより、従来見逃されていたペプチドが膵癌培養細胞から分泌されることが判明した。血中での測定系を確立し、膵癌での評価を今後継続する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

佐々木一樹 「膵癌マーカー」
G. I. Research vol. 13, no. 2. pp. 35-39, 2005

佐々木一樹、南野直人「循環器病学におけるペプチドミクス」 分子血管病 vol. 6, no. 6 pp. 39-46, 2005

佐々木一樹、南野直人 「ペプチドーム解析の現状と展望」 実験医学増刊 23: pp. 133-140, 2005

2. 学会発表

佐々木一樹、尾崎 司、南野直人
生理活性ペプチド探索を支援するセクレトペプチドミクス

日本薬学会シンポジウム、仙台市、
2006年3月30日

佐々木一樹

生理活性ペプチド探索のためのペプ
チドミクス

日本ペプチド学会、伊那市、2005年8
月4日

H. 知的財産権の出願・登録状況

出願中

発明の名称：循環調節活性を有する新
規ペプチド

出願番号：特願 2005-221635

出願日：2005年7月29日

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
近藤 格	疾患プロテオミクスのためのバイオインフォマティクス	戸田年総、 荒木令江	疾患プロテオミクスの最前線	メディカル ドゥ	大阪	2005	134-139
近藤 格	レーザーマイクロダイセクションとプロテオーム解析	戸田年総、 荒木令江	疾患プロテオミクスの最前線	メディカル ドゥ	大阪	2005	52-57
山田哲司、 他	国立がんセンター研究所 ー先端ラボ報告ー	戸田年総、 荒木令江	疾患プロテオミクスの最前線	メディカル ドゥ	大阪	2005	185-7
山田哲司、 他	大腸発がんの発現プロテオーム解析	戸田年総、 荒木令江	疾患プロテオミクスの最前線	メディカル ドゥ	大阪	2005	217-22
川久保雅 友, 中山 淳, et al.	ピロリ菌感染と胃粘液の糖鎖	谷口直之, 伊藤幸成 監 修	糖鎖科学の新展開	エヌ・ ティー・エ ス	東京	2005	181-187
川久保雅 友, 中山 淳, et al.	α 1,4-N-アセチルグルコサミン 転移酵素	永井克孝 監 修	未来を拓く糖鎖科 学	金芳堂	京都	2005	162
中山 淳, et al.	α 1,4-ガラクトース転移酵素と α 1,4-N-アセチルグルコサミン転 移酵素	永井克孝 監 修	未来を拓く糖鎖科 学	金芳堂	京都	2005	163
中山 淳	ピロリ菌感染における胃腺粘液 の役割	永井克孝 監 修	未来を拓く糖鎖科 学	金芳堂	京都	2005	277-278

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Okano T, <u>Kondo T</u> , et al.	Plasma proteomics of lung cancer by a linkage of muti-dimensional liquid chromatography and two-dimensional difference gel electrophoresis (2D-DIGE)	Proteomics			in press
Fujii K, <u>Kondo T</u> , et al.	Database of two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis of proteins labeled with CyDye DIGE Fluor saturation dye.	Proteomics	6	1640-1653	2006
Mori Y, <u>Kondo T</u> , et al.	Two-dimensional electrophoresis database of fluorescence-labeled proteins of colon cancer cells.	J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.	823	82-97	2005
Seike M, <u>Kondo T</u> , <u>Yamada T</u> , et al.	Proteomic signatures for histological types of lung cancer.	Proteomics	5	2939-2948	2005
近藤 格	バイオインフォマティクスを用いた疾患 Omicsによる疾患マーカーの開発	臨床検査	49	1524-1526	2005
近藤 格	プロテオミクスによる癌の悪性形質を裏付けるタンパク質群の同定	実験医学		1078-1082	2005
佐々木一樹	膵癌マーカー	G.I.Research	vol.13, no.2	35-39	2005
佐々木一樹、南野直人	循環器病学におけるペプチドミクス	分子血管病	vol.6, no.6	39-46	2005
佐々木一樹、南野直人	ペプチドーム解析の現状と展望	実験医学増刊	23	133-140	2005
<u>Maekawa M</u> , et al.	Pilot study of arbitrarily primed PCR-single stranded DNA conformation polymorphism analysis for screening genetic polymorphisms related to specific phenotypes.	Clin Chim Acta	355	181-184	2005
Muramatsu H, <u>Maekawa M</u> , et al.	Characterization of Fluoroquinolone and Carbapenem Susceptibilities in Clinical Isolates of Levofloxacin-Resistant Pseudomonas aeruginosa.	Chemotherapy	51	70-75	2005
Iwahara K, <u>Maekawa M</u> , et al.	Falsely High Serum Free Triiodothyronine and Free Thyroxin Concentrations due to Anti-Diiodothyronine Antibodies and Anti-Triiodothyronine Antibodies.	Clin Chem	51	1071-1072	2005
Ishikawa J, <u>Maekawa M</u> , et al.	Increased creatine kinase BB activity and CKB mRNA expression in patients with hematologic disorders: relation to methylation status of the CKB promoter.	Clin Chim Acta	361	135-140	2005
Izumi M, <u>Maekawa M</u> . et al.	Increased serum alkaline phosphatase activity originating from neutrophilic leukocytes.	Clin Chem	51	1751-1752	2005

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shinjo K, <u>Maekawa M</u> , et al.	Delayed recovery of normal hematopoiesis in arsenic trioxide treatment of acute promyelocytic leukemia: a comparison to all-trans retinoic acid treatment.	Intern Med	44	818-824	2005
Takeshita A, <u>Maekawa M</u> , et al.	Efficacy of gemtuzumab ozogamicin on ATRA- and arsenic-resistant acute promyelocytic leukemia (APL) cells.	Leukemia	19	1306-1311	2005
Nagaoka T, <u>Maekawa M</u> , et al.	Use of a three-dimensional microarray system for detection of levogloxacin resistance and the mecA gene in Staphylococcus aureus.	J Clin Microbiol	43	5187-5194	2005
Takeshita A, <u>Maekawa M</u> , et al.	Two patients with all-trans-retinoic acid-resistant acute promyelocytic leukemia treated successfully with gemtuzumab ozogamicin as a single agent.	Int J Hematol	82	445-448	2005
前川真人、他	汎用自動分析装置に適用可能なラテックス免疫比濁法に基づいた新規PSA測定試薬の検討	医学と薬学	53	831-837	2005
Suzuki F, <u>Nakayama I</u> , et al.	MCI-186 (edaravone), a free radical scavenger, attenuates hepatic warm ischemia-reperfusion injury in rats.	Transplant Int	18	844-853	2005
Harada O, <u>Nakayama I</u> , et al.	Malignant myoepithelioma (myoepithelial carcinoma) of soft tissue.	Pathol Int	55	510-513	2005
Ogawa S, <u>Nakayama I</u> , et al.	Crucial roles of mesodermal cell lineages in a murine embryonic stem cell-derived in vitro liver organogenesis system.	Stem Cells	23	903-913	2005
Suzuki M, <u>Nakayama I</u> , et al.	Polysialic acid facilitates tumor invasion by glioma cells.	Glycobiology	15	887-894	2005
Hagisawa S, <u>Nakayama I</u> , et al.	Expression of core 2 b1,6-N-acetylglucosaminyltransferase facilitates prostate cancer progression.	Glycobiology	15	1016-1024	2005
Kawashima H, <u>Nakayama I</u> , et al.	N-Acetylglucosamine-6-O-sulfotransferase-1 and -2 cooperatively control lymphocyte homing through L-selectin ligand biosynthesis in high endothelial venules.	Nat Immunol	6	1096-1104	2005
Mita A, <u>Nakayama I</u> , et al.	Expression of Fas ligand by hepatic macrophages in patients with fulminant hepatic failure.	Am J Gastroenterol	100	2551-2559	2005
Nakatsuka A, <u>Nakayama I</u> , et al.	Arachidonic acid-induced COX-1 and COX-2-mediated vasodilation in rat gingival arterioles in vivo.	Jpn J Physiol	55	293-302	2005

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Suzuki C, <u>Nakayama I</u> , et al.	Efficacy of mycophenolic acid combined with KRP-203, a novel immunomodulator, in a rat heart transplantation model.	J Heart Lung Transpl	25	302-309	2006
Harada O, <u>Nakayama I</u> , et al.	Female adnexal tumor of probable wolffian origin: A morphological, immunohistochemical, and ultrastructural study with c-kit gene analysis.	Pathol Int	56	95-100	2006
Ishizone S, <u>Nakayama I</u> , et al.	Clinical utility of quantitative RT-PCR targeted to α 1,4-N-acetylglucosaminyltransferase mRNA for detection of pancreatic cancer.	Cancer Sci	97	119-126	2006
Mori M, <u>Nakayama I</u> , et al.	Lanosterol synthase mutations cause cholesterol deficiency-associated cataracts in the Shumiya cataract rat.	J Clin Invest	116	395-404	2006
Ferreira B, <u>Nakayama I</u> , et al.	Terminal α 1,4-linked N-acetylglucosamine in Helicobacter pylori associated intestinal metaplasia of the human stomach and gastric carcinoma cell lines.	J Histochem Cytochem			in press
Omachi T, <u>Nakayama I</u> , et al.	Immunohistochemical demonstration of proliferating lymphatic vessels in colorectal carcinoma and its clinicopathological significance.	Cancer Lett			in press
川久保雅友, <u>中山 淳</u> et al.	ヒト胃ムチンに本来備わっているヘリコバクター・ピロリ感染に対する抗菌作用	実験医学	23	287-289	2005
川久保雅友, <u>中山 淳</u> , et al.	ピロリ菌と糖鎖	遺伝子医学 MOOK	3	234-238	2005
<u>中山 淳</u> , et al.	ピロリ菌から胃粘膜を守るIII型粘液	細胞	37	432-435	2005
<u>中山 淳</u> , et al.	Helicobacter pylori感染胃粘膜における腺粘液の役割. - α 1,4-N-アセチルグルコサミン転移酵素遺伝子を用いた機能解析-	Helicobacter Research			in press
本田一文、 <u>山田 哲司</u>	難治がんの早期診断マーカーの探索	検査と技術	33巻2号	172-174	2005
Ono M, <u>Yamada T</u> , et al.	Label-free quantitative proteomics using large peptide data sets generated by nano-flow liquid chromatography and mass spectrometry.	Mol Cell Proteomics			in press
Sato S, <u>Yamada T</u> , et al.	b-catenin interacts with the FUS proto-oncogene product and regulates pre-mRNA splicing.	Gastroenterology	Oct;129(4)	1225-36	2005

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Honda K, <u>Yamada T</u> , et al.	Possible Detection of Pancreatic Cancer by Plasma Protein Profiling.	Cancer Res.	Nov 15;65(22)	10613-22	2005
Hayashida Y, <u>Yamada T</u> , et al.	Possible prediction of chemoradiosensitivity of esophageal cancer by serum protein profiling.	Clin Cancer Res.	Nov 15;11(22)	8042-7	2005
Fujii K, <u>Kondo T</u> , <u>Yamada T</u> , et al.	Protein expression pattern distinguishes different lymphoid neoplasms.	Proteomics	Nov;5(16)	4274-86	2005
Hayashida Y, <u>Yamada T</u> , et al.	E-Cadherin Regulates the Association between b-Catenin and Actinin-4.	Cancer Res.	Oct 1;65(19)	8836-45	2005
Hara T, <u>Yamada T</u> , et al.	Identification of 2 serum biomarkers of renal cell carcinoma by surface enhanced laser desorption/ionization mass spectrometry.	J Urol.	Oct;174(4 Pt 1)	1213-7	2005
Shibata T, <u>Kondo T</u> , et al.	Genetic classification of lung adenocarcinoma based on array-based comparative genomic hybridization analysis: its association with clinicopathologic features.	Clin Cancer Res.	Sep 1;11(17)	6177-85	2005
Katoh H, <u>Kondo T</u> , et al.	Genetic profile of hepatocellular carcinoma revealed by array-based comparative genomic hybridization: identification of genetic indicators to predict patient outcome.	J Hepatol.	Nov;43(5)	863-74	2005
Mori Y, <u>Kondo T</u> , <u>Yamada T</u> , et al.	Two-dimensional electrophoresis database of fluorescence-labeled proteins of colon cancer cells.	J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.	Sep 5;823(2)	82-97	2005
Seike M, <u>Kondo T</u> , <u>Yamada T</u> , et al.	Proteomic signatures for histological types of lung cancer.	Proteomics	Jul;5(11)	2939-48	2005
Idogawa M, <u>Yamada T</u> , et al.	Poly(ADP-ribose) polymerase-1 is a component of the oncogenic T-cell factor-4/b-catenin complex.	Gastroenterology	Jun;128(7)	1919-36	2005
Fujii K, <u>Kondo T</u> , <u>Yamada T</u> , et al.	Proteomic study of human hepatocellular carcinoma using two-dimensional difference gel electrophoresis with saturation cysteine dye.	Proteomics	Apr;5(5)	1411-22	2005
Naishiro Y, <u>Yamada T</u> , <u>Kondo T</u> , et al.	Morphological and transcriptional responses of untransformed intestinal epithelial cells to an oncogenic b-catenin protein.	Oncogene	Apr 28;24(19)	3141-53	2005
本田一文、 <u>山田哲司</u>	SELDI-TOF-MS法	THE LUNG perspectives	13(4)	419	2005
本田一文、 <u>山田哲司</u>	腫瘍マーカーと包括的プロテオーム解析:ペプチドの包括的プロファイリングによる非侵襲的腫瘍マーカー開発法	分子呼吸器病学	10(2):133		2005

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
下重美紀、山田哲司	血液試料の適切な調整法と解析	バイオテクノロジージャーナル	1(3-4)	148	2006

THE LUNG

perspectives

VOL.13 NO.4 2005 別刷

株式会社 **メディカルレビュー社**