

演

- 5) アテロコラーゲンDDSによるsiRNAのがん治療モデル、落谷孝広、(シンポジウム)第65回日本癌学会学術総会(2006.9.30 横浜)
- 6) 転移性ヒト乳がん細胞に対するRNAiによる治療効果の検討、竹下文隆、アグネスバナス、落谷孝広、第65回日本癌学会学術総会(2006.9.30 横浜)
- 7) アテロコラーゲンsiRNA導入技術による薬剤耐性関連遺伝子の機能解析、本間紀美、小泉恭子、竹下文隆、西尾和人、加藤菊也、落谷孝広、第65回日本癌学会学術総会(2006.9.30 横浜)
- 8) アテロコラーゲンDDSでsiRNAのがん治療は可能なのか、落谷孝広、バイオテクノロジージャパンセミナー(2006.11.13 東京)招待講演
- 9) がん転移モデルのin vivoイメージング、落谷孝広(シンポジウム)第23回日本疾患モデル学会総会(2006.11.30 群馬)招待講演
- 10) アテロコラーゲンDDSによるRNAi創薬、落谷孝広(セミナー)第27回ヒューマンサイエンス総合セミナー(2007.1.23 東京)招待講演
- 11) siRNAによるがん治療モデル: RNA干渉による抗がん剤増感の試み、落谷孝広(シンポジウム)第9回癌治療増感研究シンポジウム(2007, 2.11 奈良)招待講演

(海外発表)

- 1) FASEB Liver Conference on Liver Growth, Development & Disease, (July 22-27 2006, Colorado, USA) Ochiya T. Title: Generation of hepatocytes from ES cells. 招待講演
- 2) The 5th Sino-Japan Joint Conference, (October 5-8 2006, Shanghai, China) Ochiya T. Title: Therapeutic potential of atelocollagen-mediated delivery of siRNA against cancer. 招待講演
- 3) Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutic Society, (Oct 19-21, 2006, NY, USA) Ochiya T., Honma K, Takeshita F, Nagahara S. Title: Atelocollagen-mediated delivery of

siRNA against cancer.

- 4) 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress. Kyoto, Japan, June 18-23, 2006 Yamamoto Y, Teratani T, Murata S, Matsubara K, Kato T, Ochiya T. Transcriptome profiling of hepatic differentiation from mesenchymal stem cell.
- 5) Gordon Research Conference-Molecular cell biology July 2-7, 2006, USA, Yamamoto Y, Teratani T, Murata S, Matsubara K, Kato T, Ochiya T. Transcriptome Analysis to Define the Hepatic Differentiation of Human Mesenchymal Stem Cell.
- 6) 9th International Conference Drug and Gene-based Therapeutics, Agia Pelagia, island of Crete, Greece, September 2-8, 2006. Takeshita F, Ochiya T.: Efficient Small Interfering RNA delivery to metastatic tumors. 招待講演
- 7) International Genomic Imprinting Workshop 2006, Morita S, Fukasawa M, Horii T, Kimura M, Goto Y, Ochiya T., Hatada I. Genomic imprinting in dicer 1-hypomorphic mice and EIF2C2-deficient mice. (poster)

H.知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得

出願中:「ヒト肝細胞様細胞及びその利用」特許出願番号2005-042364

EPC出願準備中

2. 実用新案登録 なし

3. その他 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

蛋白質リン酸化を介する運動能・接着能の調節機構とその分子経路の解明

分担研究者 堀 隆一 国立がんセンター研究所 細胞増殖因子研究部 部長

研究要旨 特定のチロシンキナーゼと基質の組み合わせが様々な腫瘍の特性に関わることが明らかになっている。肺癌細胞の足場非依存性と関わる新たな Src キナーゼの基質分子を精製により同定したところ、膜透過ドメインを持つ機能不詳の蛋白質 CDCP1 であった。RNAi 法でその発現を抑制すると浮遊状態でのみアポトーシスが誘導され、その作用にはプロテインキナーゼ C δ が関わっていることが示唆された。また ephrin-B1 を高発現する膀胱癌細胞で、EphB の刺激によりマトリックスメタロプロテアーゼの分泌が誘導され ephrin-B1 の細胞外ドメインの切断が著明に誘導され腫瘍の転移能が亢進することを発見した。更に、様々な固形腫瘍において著明なチロシンリン酸化を示す Cas 蛋白質が、細胞伸長などの細胞にかかった物理学的な力のセンサーであり、Rap1 など下流の分子に力の情報を伝えていることを明らかにした。以上のようなチロシンリン酸化基質のシグナルの選択的阻害は、腫瘍の転移・浸潤・血管増生などの特定の形質を狙って抑制することに応用可能であると考えられる。

A. 研究目的

足場非依存性増殖能や転移能獲得などの腫瘍独自の特性は、種々の外的刺激の受容に異常があり、そこでチロシンキナーゼの活性化とその基質のリン酸化が関わっていることが明らかになっている。腫瘍特性に関わるチロシンリン酸化蛋白質群を同定し、機能解析することにより、固形腫瘍の進展におけるチロシンリン酸化蛋白質の意義を明らかにすること本研究の目的とする。さらに腫瘍特異的なチロシンリン酸化シグナルのブロックにより、腫瘍の悪性化に関する特性を選択的に阻害する系を確立することを目指す。

B. 研究方法

(1) 肺癌の足場非依存性増殖に関わるチロシンリン酸化蛋白質の同定

足場非依存性増殖は腫瘍の転移・浸潤の過程に関わる腫瘍特性の一つと考えられるが、12種類の肺癌細胞株のうち、A549細胞などを含む足場非依存性が強いグループにおいては、特に浮遊状態において135kDと80kDの特徴的なチロシンリン酸化蛋白質を観察し、これらの蛋白質はSrcファミリーに属するFynなどと細胞内で強く結合していた。親和性カラムで精製後、質量分析をした結果CDCP1という機能不詳の膜蛋白質であることがわかった。今年度は、CDCP1がどのように浮遊状態での細胞生存に関わるシグナルを媒介しているかをRNAi法などによる機能解析により明らかにする。

(2) ephrin-B1の癌浸潤における役割

Srcキナーゼの基質としてのephrin-B1の機能につ

いて、ephrin-B1がEphBの刺激に応じてRac蛋白質の活性化を引き起こし細胞運動の制御に関わること、細胞膜上のclaudinと結合してEphBの刺激無しに細胞間接着の程度を調節する働きがあること、などを見いだしてきた。最近になってephrin-B1がEphBの刺激によって特定のメタロプロテアーゼ分泌を促すことがわかった。そのメカニズムの詳細について解析を拓げる。

(3) Casによるメカニカルストレスの受容

我々は以前、癌化した細胞の中でSrcチロシンキナーゼの主要な基質となる蛋白質Casをクローニングして、Casのシグナルが腫瘍の特性にどのような影響を与えているか解析するとともに、SrcからCasに来るシグナルだけを選択的にブロックする系の樹立を試みてきた。一方で、米コロロンビア大学の澤田泰宏先生との共同研究で、細胞に外力すなわちメカニカルストレスをかけたときに、細胞内のCas蛋白質のチロシンリン酸化が大きく亢進する現象について解析を進めてきた。そのようなメカニカルストレスのシグナル伝達におけるCas蛋白質の役割を、澤田先生の開発した細胞外基質の伸長による解析法と、我々の樹立したCasの各ドメインに対する抗体やリン酸化特異的抗体、RNAiの手法を用いて解析を進める。

C. 研究結果

Fynに対する親和性と足場非依存性に関連したチロシンリン酸化の2つの特性によって肺癌細胞から同定されたCDCP1は、実際にRNAiを用いた発現抑制により、浮遊状態におけるアポトーシスを選択的に誘

導することが明らかになった。その作用のためには CDCP1 のチロシンリン酸化部位が必要であること、更に CDCP1 と結合してチロシンリン酸化を受けるプロテインキナーゼ C δ が足場非依存性に必要であることがわかった。これと関連して CDCP1 は腫瘍の遠隔転移にも関わることを示された。

ephrin-B1 を高発現する膀胱癌細胞で、EphB の刺激により ephrin-B1 の細胞外ドメインの切断が著明に誘導されることを発見した。各種阻害剤を用いてその切断がマトリックスメタロプロテアーゼ特に MMP8 の働きによることがわかった。更に ephrin-B1 は EphB の刺激によってマトリックスメタロプロテアーゼの発現ではなく分泌を誘導するという新しい機能が明らかになり、現在そのシグナルの解明を急いでいる。

Src キナーゼが活性化した癌細胞などでは Cas 蛋白質の恒常的なチロシンリン酸化が観察されるが、正常細胞における Cas 蛋白質のチロシンリン酸化は、接着斑などにごく限られた部位に限局してみられる。このような細胞の足場をストレッチすることによりメカニカルストレスを加えたところ、Cas 蛋白質のチロシンリン酸化が著明に亢進することがわかった。蛍光分子断片によって Cas 蛋白質の N 末と C 末をラベルすることにより相互の距離を推定すると、Cas が外力により伸長しうる構造であることが示された。またストレッチによる刺激で活性化される Rap1 蛋白質などの活性化は Cas 蛋白質の発現をブロックすることで抑えられるので、Cas 蛋白質が外力による細胞の伸長を分子の構造変化として受け止めるセンサーであり、下流にメカニカルストレスのシグナルを伝える分子であることが明らかになった。

D. 考察

蛋白質チロシンリン酸化は正常細胞においては細胞膜の外からの刺激を細胞内に伝えるために広く用いられている分子スイッチであり、腫瘍細胞においてはそのスイッチの時間的・空間的コントロールが破綻している状態だと考えられている。様々な遺伝子変化の集積として得られた無秩序な増殖や転移など幾つかの腫瘍特異的な特性が、それぞれどのようなチロシンリン酸化の異常によって引き起こされるかを整理することは、腫瘍特異的な治療薬を考える上でも極めて重要である。今回の研究で、CDCP1 が足場喪失時の細胞死を抑制すること、ephrin-B1 がメタロプロテアーゼ分泌を促進すること、Cas が腫瘍の外力に対する感受性をコントロールすることが明らかになり、これらの分子の恒常的なリン酸化が、腫瘍に正常細胞とは遠

う S 特性を与えていることが強く示唆された。このような分子の恒常的なチロシンリン酸化のシグナルをブロックすることによって腫瘍の異常な特性のみを効果的な抑制する更なるモデルを構築することが重要である。

E. 結論

現時点で、チロシンキナーゼを阻害する薬剤は、腫瘍の分子標的薬として極めて有望であり、既に多くが実用化されつつあるが、多くの基質のリン酸化に関わるキナーゼを完全に抑えることで多くの場合、強い副作用をもたらす。今回、チロシンキナーゼと特定の基質の組み合わせがその腫瘍細胞の転移・浸潤能、足場非依存性増殖能に関わっていることが次々に明らかになった。これはキナーゼの代わりに特定の基質のシグナルをブロックすることで、キナーゼ活性化が伝える多くのシグナルのうちあるものを選択的にブロックできる可能性を示唆し、腫瘍の特性や組織系に照準を絞った次世代の分子標的治療の絶好のターゲットとなりうる。とくに CDCP1 や ephrin-B1 のような膜に局在する基質分子は、その細胞外ドメインとの結合分子をデザインすることにより、細胞膜を透過しなくても細胞内シグナルをブロックできる可能性があり、現在そのような形でのチロシンリン酸化シグナルの阻害モデルを作成している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Huang J, Sakai R, Furuichi T. The docking protein Cas links tyrosine phosphorylation signaling to elongation of cerebellar granule cell axons. *Mol. Biol. Cell.* 17: 3187-96. 2006

Sawada Y, Tamada M, Dubrin-Thaler B, Cherniavskaya O, Sakai R, Tanaka S, Sheetz MP. Force sensing by mechanical extension of the Src family kinase substrate p130Cas. *Cell*, 127:1015-1026, 2006

2. 学会発表

堺隆一：シグナルドッキング分子と癌 (2006.2.23)
第15回広島大学・広島がんセミナー学術講演会
(広島)

黄錦鴻、堺隆一、古市貞一：小脳顆粒細胞軸索の伸長におけるチロシンリン酸化ドッキング蛋白質 Cas の役割の解析 (2006.7.19-21) 第29回日本神経科学大会 (京都)

堺隆一：神経細胞の分化増殖異常と癌 (2006.7.19-21) 第29回日本神経科学大会 (京都)

三宅泉、上北尚正、堺隆一：神経芽腫細胞株における ShcC シグナルの分化・増殖に対する影響 (2006.9.28-30) 第65回日本癌学会学術総会 (横浜)

上北尚正、堺隆一：がん細胞の足場非依存性増殖における CDCP1 による新規シグナル伝達機構の解析 (2006.9.28-30) 第65回日本癌学会学術総会 (横浜)

賈琳、上北尚正、柳原五吉、堺隆一：Cortactin のリン酸化によるがん細胞の運動制御機構の解析 (2006.9.28-30) 第65回日本癌学会学術総会 (横浜)

田中正光、堺隆一：Eph-ephrin を介した腫瘍制御機構 (2006.9.28-30) 第65回日本癌学会学術総会 (横浜)

Sakai, R. & Miyake, I. "Analysis of domain functions of ShcC protein in neuroblastoma" (2006.5.17-20) 12th conference of Advances in Neuroblastoma Research, Los Angeles, USA, 2006

Sakai, R. & Uekita, T. "Identification of Src

kinase substrates regulating anchorage independency of lung cancer cells." (2006.12.4-6) International Meeting on Targeting the Kinome, Basel, Switzerland

H. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

細胞接着糖鎖を介する運動能・接着能・血管新生能の調節機構と
その分子経路の解明

分担研究者 神奈木 玲児 愛知県がんセンター・研究所分子病態学部・部長

研究要旨：局所進行がんは低酸素環境であり、遺伝子変化によって低酸素抵抗性を獲得したがん細胞はこの環境下で選択的に生き残り増殖する。こうしたがんのプログレッションにより悪性度のより高いがん細胞が選択され、これらのがん細胞が血行性転移を起こす。我々は低酸素によって数種の糖鎖合成酵素遺伝子の転写が誘導され、このためシアリルルイスx糖鎖やシアリルルイスaなどの細胞接着性糖鎖の発現が亢進し、またN-グリコシル型のシアル酸(NeuGc)を有する糖鎖が増加することを明らかにした。とくにN-グリコシル型のシアル酸を有するガングリオシドNeuGc-GM2は、低酸素抵抗性を獲得したがん細胞の治療ターゲットの良い候補と考えられたのでN-グリコシル型のシアル酸を欠くノックアウトマウスを用いて*in vivo*で動物実験を行った。

A.研究目的

がん細胞には特有の糖鎖が出現し、その一部は腫瘍マーカーとしてがんの診断に役立てられている。しかし細胞ががん化するとどのような機構で細胞表面の糖鎖に変化が生じるかについてはこれまで充分明らかになってこなかった。本研究では悪性細胞における糖鎖、とくに細胞接着機能を有する糖鎖の発現亢進をもたらす遺伝子発現調節機構とその分子経路を明らかにすることを目的とする。がんにおける細胞接着糖鎖の発現異常は、血管外浸潤・血行性転移および腫瘍血管形成に関与しており、こうした糖鎖異常を導く機構を遺伝子レベルから明らかにすることによって、がん細胞のマーカーとなる新たな糖鎖分子を同定し、適切な診断および治療法を樹立することを目指す。

これまでに我々は、低酸素によってがん細胞と血管内皮細胞との接着を誘導するセレクチンの糖鎖リガンドであるシアリルルイスa/x系糖鎖のがん細胞での発現が亢進することを見いだした。DNAアレイ解析の結果などから、その背景に転写因子HIF-1 (hypoxia inducible factor)による糖関連遺伝子の発現誘導があることを明らかにした。また、低酸素によってシアル酸トランスポーターの転写が誘導され、これによりN-グリコシル型のシアル酸(NeuGc)を有する糖鎖が増加することを明らかにした。ヒトはほん

らいN-グリコシル型のシアル酸の合成能を欠くため、N-グリコシル型のシアル酸はヒトに対して免疫原性があるとされており、低酸素抵抗性を獲得したがん細胞の治療ターゲットの良い候補と考えられた。

本年度は以上の予備的成績を元に、N-グリコシル型のシアル酸を有するガングリオシドががん治療の良いターゲットであるかどうかを*in vivo*レベルで動物実験によって確認することを研究目的とした。またあわせてがん細胞における糖鎖硫酸基異常の原因となる機構についても検索した。

B.研究方法

低酸素により誘導されるN-グリコシル型シアル酸含有糖鎖のうち、とくにがんに選択的に増加するガングリオシドNeuGc-GM2を発現するマウス同系腫瘍のクローンを作製し、これをN-グリコシル型シアル酸含有糖鎖を発現する腫瘍のモデルとした。N-グリコシル型のシアル酸はヒトに対して免疫原性があるのは、ヒトにおいてはN-グリコシル型シアル酸の合成酵素CMP-NeuAc hydrolase遺伝子が欠損しているためである。これにたいして通常のワイルドタイプマウスはこの遺伝子を持つため、N-グリコシル型シアル酸は免疫原性がない。このためCMP-NeuAc hydrolase遺伝子欠損マウスを宿主に

用いて*in vivo*の腫瘍増生実験を行った。
(倫理面への配慮)

研究に使用する臨床材料は、材料を得る各施設での倫理委員会を経たものを用いた。

C. 研究結果

1) NeuGc-GM2を発現するマウス同系腫瘍のクローンの作製

これまで我々はヒト患者手術材料の検索においてNeuGc-GM2が大腸がん組織16例中6例(37.5%)、乳がん組織12例中6例(50.0%)に強発現していることを見いだしていた。しかし一般にヒトとマウスとでは糖鎖発現のパターンは大きく異なる。マウスの同系腫瘍で固形腫瘍を検索したところ、NeuGc-GM2を強発現するものが見いだされず、T細胞性リンパ腫であるEL4由来の細胞株にNeuGc-GM2の発現が見られた。陽性細胞を限界希釈法でクローン化し、安定的にNeuGc-GM2を強発現するマウスの同系腫瘍を得た。

2) NeuGc-GM2を発現するマウス同系腫瘍の*in vivo*での腫瘍増殖

上記の*N*-グリコシルGM2を発現する同系腫瘍を用いて腫瘍移植実験を行ったところ、ワイルドタイプマウスでは腫瘍が順調に生育した。これに対して、*N*-グリコシルシアル酸の合成酵素を欠くノックアウトマウスでは、腫瘍の増大が統計的に有意に遅延した。また腫瘍を移植したノックアウトマウスの一部の血清中に、きわめて高タイトーの抗*N*-グリコシルGM2抗体が検出された。抗*N*-グリコシルGM2抗体が検出された個体では腫瘍の増大が著しく遅延したが、抗体価が上昇しなかった個体でも腫瘍の増大の遅延が観察された。

3) がんにおける硫酸基トランスポーターと細胞増殖能

正常大腸上皮は多量の硫酸化糖鎖を含有するが、がん化に伴って糖鎖の硫酸化が低下する。我々は以前、正常大腸上皮がシアリル6-スルホルイスXを含有し、がん化に伴って糖鎖の硫酸化が低下するために、がんでは硫酸基を持たない腫瘍マーカー糖鎖、シアリルルイ

スXが蓄積することを以前に見いだした。このように糖鎖の硫酸化の減少は、腫瘍マーカー糖鎖の発現に深く関係している。しかしがん化に伴う糖鎖硫酸化の減少の分子生物学的背景は不明であった。本年度、大腸がんでは非がん大腸上皮細胞に比べて、硫酸基のトランスポーターのmRNAが著明に低下していることが患者症例組織の検討から判明した。がん化に伴う糖鎖硫酸化の減少の分子生物学的背景と考えられる。硫酸基トランスポーター発現の消失した培養大腸癌細胞にtet-offシステムで硫酸基トランスポーター発現を誘導すると、細胞の増殖速度が低下した。硫酸基トランスポーターは、細胞増殖の正常な抑制機構と関連していると考えられた。

D. 考察

今回の実験結果から、*N*-グリコシル型のシアル酸を有する糖鎖、とくにガングリオシドNeuGc-GM2が、低酸素抵抗性を獲得したがん細胞の良い治療ターゲットとなることがうかがわれた。体液性の免疫応答も関与するが、実験結果からは*N*-グリコシル型シアル酸に対する細胞性免疫の関与も示唆される。ガングリオシドの抗原提示はMHC分子ではなくてCD1分子によるとされているが、今回用いた同系腫瘍細胞にはCD1dの発現が見られ、この分子の関与について今後検討する必要がある。

E. 結論

今年度の成果は、*N*-グリコシル型のシアル酸を有する糖鎖、とくにガングリオシドNeuGc-GM2が、低酸素抵抗性を獲得したがん細胞の良い治療ターゲットとなることを示した。また、がん細胞における硫酸基トランスポーターの転写低下は、細胞表層糖鎖の変化を引き起こすとともに、細胞増殖能に大きく影響することが判明した。

F. 健康危険情報

現在のところ、特記すべきものはありません。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Varki, A., Kannagi, R., and Toole, B.P. Glycosylation changes in cancer. In: A. Varki, R.D. Cummings, J.D. Esko, H.H. Freeze, G.W. Hart and J.D. Marth (eds.), *Essentials of Glycobiology*, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, in press.
2. Kannagi, R., Miyazaki, K., Kimura, N., and Yin, J. Selectin-mediated metastasis of tumor cells: Alteration of carbohydrate-mediated cell-cell interactions in cancers induced by epigenetic silencing of glycogenes. In: C. Sansom and O. Markman (eds.), *Glycobiology*, pp. 274-287, Bloxham, Oxfordshire, UK.: Scion Publishing Ltd., 2007.
3. Kontani, K., Teramoto, K., Ozaki, Y., Sawai, S., Tezuka, N., Ishida, H., Kajino, K., Fujino, S., Yamauchi, A., Taguchi, O., Kannagi, R., Yokomise, H., and Ogasawara, K. Preparation of fully activated dendritic cells capable of priming tumor-specific cytotoxic T lymphocytes in patients with metastatic cancer using penicillin-killed streptococcus pyogenes (OK432) and anti-CD40 antibody. *Oncol. Rep.*, **17**: 895-902, 2007.
4. Koyama, H., Hibi, T., Isogai, Z., Yoneda, M., Fujimori, M., Amano, J., Kawakubo, M., Kannagi, R., Kimata, K., Taniguchi, S., and Itano, N. Hyperproduction of hyaluronan in Neu-induced mammary tumor accelerates angiogenesis through stromal cell recruitment: Possible involvement of versican/PG-M. *Am. J. Pathol.*, **170**: 1086-1099, 2007.
5. Li, G., Hu, R., Kamijo, Y., Nakajima, T., Aoyama, T., Inoue, T., Node, K., Kannagi, R., Kyogashima, M., and Hara, A. Establishment of a quantitative, qualitative, and high-throughput analysis of sulfatides from small amounts of sera by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *Anal. Biochem.*, **362**: 1-7, 2007.
6. Teramoto, K., Kontani, K., Fujita, T., Ozaki, Y., Sawai, S., Tezuka, N., Fujino, S., Itoh, Y., Taguchi, O., Kannagi, R., and Ogasawara, K. Successful tumor eradication was achieved by collaboration of augmented cytotoxic activity and anti-angiogenic effects following therapeutic vaccines containing helper-activating analog-loaded dendritic cells and tumor antigen DNA. *Cancer Immunol. Immunother.*, **56**: 331-342, 2007.
7. Akutagawa, A., Fukami, K., Banno, Y., Takenawa, T., Kannagi, R., Yokoyama, Y., Oda, K., Nagino, M., Nimura, Y., Yoshida, S., and Tamiya-Koizumi, K. Disruption of Phospholipase C δ Gene Modulates the Liver Regeneration in Cooperation with Nuclear Protein Kinase C. *J. Biochem. (Tokyo)*, **140**: 619-625, 2006.
8. Chen, G.-Y., Osada, H., Santamaria-Babi, L.F., and Kannagi, R. Interaction of GATA-3/T-bet transcription factors regulates expression of sialyl Lewis X homing receptors on Th1/Th2 lymphocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **103**: 16894-16899, 2006.
9. Helal Uddin, BM., Hasegawa, H.H., Aminur, RM., Huang, P., Mon, N.N., Ruhul Amin, A.R., Senga, T., Kannagi, R., and Hamaguchi, M. SHP-2-Erk signaling regulates Concanavalin A-dependent production of TIMP-2. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **348**: 1145-1149, 2006.
10. Kamiyama, S., Sasaki, N., Goda, E., Ui-Tei, K., Saigo, K., Narimatsu, H., Jigami, Y., Kannagi, R., Irimura, T., and Nishihara, S. Molecular cloning and characterization of a novel 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate transporter, PAPST2. *J. Biol. Chem.*, **281**: 10945-10953, 2006.

11. Kanoh, A., Seko, A., Ideo, H., Yoshida, M., Nomoto, M., Yonezawa, S., Sakamoto, M., Kannagi, R., and Yamashita, K. Ectopic expression of *N*-acetylglucosamine 6-*O*-sulfotransferase 2 in chemotherapy-resistant ovarian adenocarcinomas. *Glycoconj. J.*, **23**: 453-460, 2006.
 12. Kyogashima, M., Tamiya-Koizumi, K., Ehara, T., Li, G., Hu, R., Hara, A., Aoyama, T., and Kannagi, R. Rapid demonstration of diversity of sulfatide molecular species from biological materials by MALDI-TOF MS. *Glycobiology*, **16**: 710-728, 2006.
 13. Ohmori, K., Fukui, F., Kiso, M., Imai, T., Yoshie, O., Hasegawa, H., Matsushima, K., and Kannagi, R. Identification of cutaneous lymphocyte-associated antigen as sialyl 6-sulfo Lewis x, a selectin ligand expressed on a subset of skin-homing helper memory T cells. *Blood*, **107**: 3197-3204, 2006.
 14. Sobue, S., Iwasaki, T., Sugisaki, C., Nagata, K., Kikuchi, R., Murakami, M., Takagi, A., Kojima, T., Banno, Y., Akao, Y., Nozawa, Y., Kannagi, R., Suzuki, M., Abe, A., Naoe, T., and Murate, T. Quantitative RT-PCR analysis of sphingolipid metabolic enzymes in acute leukemia and myelodysplastic syndromes. *Leukemia*, **20**: 2042-2046, 2006.
 15. Zhuo, L., Kanamori, A., Kannagi, R., Itano, N., Wu, J., Hamaguchi, M., Ishiguro, N., and Kimata, K. SHAP potentiates the CD44-mediated leukocyte adhesion to the hyaluronan substratum. *J. Biol. Chem.*, **281**: 20303-20314, 2006.
 16. Yin, J., Hashimoto, A., Izawa, M., Miyazaki, K., Chen, G.-Y., Takematsu, H., Kozutsumi, Y., Suzuki, A., Furuhata, K., Cheng, F.-L., Lin, C.-H., Sato, C., Kitajima, K., and Kannagi, R. Hypoxic culture induces expression of sialin, a sialic acid transporter, and cancer-associated gangliosides containing non-human sialic acid on human cancer cells. *Cancer Res.*, **66**: 2937-2945, 2006.
- 2.学会発表
1. Kannagi R.: Sialic acid recognition in the skin and gut. Sialoglycoscience 2006, 5th. International Conference, Mishima, August 27-30, 2006.
 2. Kannagi R.: Tumor hypoxia induces expression of carbohydrate determinants involved in adhesion of circulating cancer cells to vascular endothelium. The 11th International Congress of the Metastasis Research Society, Tokushima, September 3-6, 2006.
 3. Kannagi R.: Cell-Cell interactions mediated by sialoconjugates. NIH Workshop "Frontiers in Glycomics: Bioinformatics and Biomarkers in Disease", NIH, Bethesda, Maryland, USA, September 11-13, 2006.
 4. Goto Y, Maeda H, Suzuki K, Ishimaru T, Yamamoto K, Miyaura S, Kim YS, Kimata K, Kyogashima M, Kannagi R.: Profiling of heparan sulfate glycosaminoglycans on the human cancer cell surfaces by various monoclonal antibodies. Satellite Symposium of IUBMB 2006 "Extracellular glycomatrix in health and disease," Hyogo, June 14-17, 2006.
 5. Yagi H, Yamada K, Yamaguchi Y, Takahashi N, Oka S, Kawasaki T, Uchimura K, Kannagi R., Kato K.: Application of the multi-dimensional hplc mapping method to the branch specificities of sulfotransferases and glycosyltransferases. 5th International Symposium on Glycosyltransferases, Ibaraki, June 25-28, 2006..
 6. Kawamura YI, Adachi Y, Nishimoto N, Curiel DT, Kannagi R., Dohi T.: Therapeutic potential of gene transfer of a glycosyltransferase using adenoviral vector to prevent cancer metastasis. 5th International Symposium on Glycosyltransferases, Iba-

- raki, June 25-28, 2006.
7. Lim KT, Miyazaki K, Kimura N, Kannagi R: Roles of carbohydrate side chains of immunoglobulin superfamily cell adhesion molecules (IgCAMs). 55th Fujihara Seminar, Comprehensive understanding of the physiological and pathological significance of cell to cell adhesion by TSLC1/IGSF4. Tomakomai, July 10-13, 2006.
 8. 後藤嘉子、鈴木喜義、宮浦修一、金永植、木全弘治、京ヶ島守、神奈木玲児: がん細胞表層における新規ヘパラン硫酸(アカラン硫酸様)糖鎖の出現. 第65回日本癌学会総会, 横浜, 9月 28日-30日, 2006.
 9. 殷軍、宮崎敬子、田口修、竹松弘、小堤保則、鈴木明身、佐藤ちひろ、北島健、神奈木玲児: 乳癌におけるN-glycolyl GM2の低酸素による発現誘導. 第65回日本癌学会総会, 横浜, 9月 28日-30日, 2006.
 10. 陳国云、長田啓隆、浜窪隆雄、児玉龍彦、神奈木玲児: フコース転移酵素VII遺伝子の転写に対するGATA-3の抑制効果はPKA依存性リン酸化に依存する. 第65回日本癌学会総会, 横浜, 9月 28日-30日, 2006.[口演].
 11. 宮崎敬子、林啓智、安川然太、大森勝之、山地俊之、橋本康弘、鈴木明身、神奈木玲児: 粘膜上皮細胞の正常糖鎖ジシアリルルイスaと間質マクロファージのCOX-2発現抑制. 第65回日本癌学会総会, 横浜, 9月 28日-30日, 2006.
 12. 後藤嘉子、上田大、井澤峯子、丁剛、島田剛敏、中井茂、久育男、神奈木玲児: 扁平上皮癌におけるケモカインリセプターの発現誘導とその機構. 第26回日本分子腫瘍マーカー研究会, 横浜, 9月 27日, 2006.
 13. Izawa M, Kimura N, Miyazaki K, Yusa A, Kannagi R: Epigenetic silencing of *DTDST*, a sulfate transporter gene, is involved in the induction of tumor-associated carbohydrate determinant sialyl Lewis X in colon cancers. 7th AACR-JCA Joint International Conference "In the Forefront of Basic and Translational Cancer Research" Waikoloa, Hawaii, Jan. 21-25, 2007.
 14. Yin J, Izawa M, Miyazaki K, Chen GY, Cheng FL, Lin CH, Kannagi R: Tumor hypoxia induces expression of *Sialin*, a sialic acid transporter, and cancer-associated gangliosides containing abnormal sialic acid on human cancer cells. 7th AACR-JCA Joint International Conference "In the Forefront of Basic and Translational Cancer Research" Waikoloa, Hawaii, Jan. 21-25, 2007.
 15. Chen G-Y, Osada H, Santamaria-Babi LF, Kannagi R: Interaction of GATA-3/T-bet transcription factors regulates expression of ligands for selectin-family cell adhesion molecules in human leukemic cells. 7th AACR-JCA Joint International Conference "In the Forefront of Basic and Translational Cancer Research" Hawaii, Jan. 21-25, 2007..
 16. Miyazaki K, Izawa M, Ohmori K, Mitsuki M, Yamaji T, Hashimoto Y, Suzuki A, Kannagi R: Implication of cancer-associated abnormal glycosylation for enhanced COX2 expression in mucosal macrophages during colonic carcinogenesis. 7th AACR-JCA Joint International Conference "In the Forefront of Basic and Translational Cancer Research" Waikoloa, Hawaii, Jan. 21-25, 2007.
 17. Kondo S, Yagi H, Lim K-T, Miyazaki K, Takahashi N, Kato K, Kannagi R: Structural analysis of N-glycans carrying disialyl Lewis a determinant. "Glycobiology and Sphingobiology 2007" Tokushima, Feb. 27-Mar. 1, 2007.

H.知的財産権の出願・登録状況
特にありません。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

- 1) Matsumoto, S., Iwakawa, R., Kohno, T., Suzuki, K., Matsuno, Y., Yamamoto, S., Noguchi, M., Shimizu, E. and Yokota, J. Frequent EGFR mutations in non-invasive bronchioloalveolar carcinoma. *Int. J. Cancer*, 118:2498-2504, 2006.
- 2) Takahashi, K., Kohno, T., Ajima, R., Sasaki, H., Minna, J. D., Fujiwara, T., Tanaka, N. and Yokota, J. Homozygous deletion and reduced expression of the DOCK8 gene in human lung cancer. *Int. J. Oncol.*, 28:321-328, 2006.
- 3) Yanaihara, N., Caplen, N., Bowman, E., Seike, M., Kumamoto, K., Yi, M., Stephens, R. M., Okamoto, A., Yokota, J., Takana, T., Calin, G. A., Liu, C.-G., Croce, C. M. and Harris, C. C. Unique microRNA molecular profiles in lung cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Cell*, 9:189-198, 2006.
- 4) Inoue, T., Kon, T., Ajima, R., Ohkura, R., Tani, M., Yokota, J. and Sutoh, K. MYO18B interacts with the proteasomal subunit Sug1 and is degraded by the ubiquitin-proteasome pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 342:829-834, 2006.
- 5) Matsumoto, S., Takahashi, K., Iwakawa, R., Matsuno, Y., Nakanishi, Y., Kohno, T., Shimizu, E. and Yokota, J. Frequent EGFR mutations in brain metastases of lung adenocarcinoma. *Int. J. Cancer*, 119:1491-1494, 2006.
- 6) Akca, H., Tani, M., Hishida, T., Matsumoto, S. and Yokota, J. Activation of the AKT and STAT3 pathways and prolonged survival by a mutant EGFR in human lung cancer cells. *Lung Cancer*, 54:25-33, 2006.
- 7) Kohno, T. and Yokota, J. Molecular processes of chromosome 9p21 deletions causing inactivation of the p16 tumor suppressor gene in human cancer: Deduction from structural analysis of breakpoints for deletions. *DNA Repair*, 5(9-10):1273-1281, 2006.
- 8) Takahashi, K., Kohno, T., Matsumoto, S., Nakanishi, Y., Arai, Y., Fujiwara, T., Tanaka, N. and Yokota, J. Clonal and parallel evolution of primary lung cancers and their metastases revealed by molecular dissection of cancer cells. *Clin. Cancer Res.*, 13(1):11120, 2007.
- 9) Edakuni, N., Ikuta, K., Yano, S., Nakatani, E., Muguruma, H., Uehara, H., Tani, Masachika, Yokota, J., Aizawa, H. and Sone, S. Restored expression of the MYO18B gene suppresses orthotopic growth and the production of bloody pleural effusion by human malignant pleural mesothelioma cells in SCID mice. *Oncol. Res.*, 16:235-243, 2006.
- 10) Takahashi, K., Kohno, T., Matsumoto, S., Nakanishi, Y., Arai, Y., Fujiwara, T., Tanaka, N. and Yokota, J. Clonality and heterogeneity of pulmonary blastoma from the viewpoint of genetic alterations: A case report. *Lung Cancer*, in press, 2007.
- 11) Matsumoto, S., Iwakawa, R., Takahashi, K., Kohno, T., Nakanishi, Y., Matsuno, Y., Suzuki, K., Nakamoto, M., Shimizu, E., Minna, J. D. and Yokota, J. Prevalence and specificity of LKB1 genetic alterations in lung cancers. *Oncogene*, in press, 2007.
- 12) Ajima, R., Kajiya, K., Inoue, T., Tani, M., Shiraishi-Yamaguchi, Y., Maeda, M., Segawa, T., Furuichi, T., Sutoh, K. and Yokota, J. HOMER2 binds MYO18B and enhances its activity to suppress anchorage independent growth. *Biochem.*

- Biophys. Res. Commun., in press, 2007.
- 13) Yokota, J., Matsumoto, S. and Kohno, T. Letter to the Editor: Comments to the letter by Edmond S. K. Ma et al. *Int. J. Cancer*, 120:1832-1833, 2007.
 - 14) Goto, H., T. Kiyono, Y. Tomono, A. Kawajiri, T. Urano, K. Furukawa, E. A. Nigg, and M. Inagaki. Complex formation of Plk1 and INCENP required for metaphase-anaphase transition. *Nat Cell Biol* 8:180-187, 2006.
 - 15) Hashimoto N., Kiyono T., Wada M.R., Shimizu S., Yasumoto S., and Inagawa M., Immortalization of human myogenic progenitor cell clone retaining multipotentiality. *Biochem Biophys Res Commun*, 348: 1383-1388, 2006.
 - 16) Mizumoto Y., Kyo S., Ohno S., Hashimoto M., Nakamura M., Maida Y., Sakaguchi J., Takakura M., Inoue M., and Kiyono T., Creation of tumorigenic human endometrial epithelial cells with intact chromosomes by introducing defined genetic elements. *Oncogene*, 25: 5673-5682, 2006.
 - 17) Tatsumi, Y., Sugimoto, N., Yugawa, T., Narisawa-Saito, M., Kiyono, T. and Fujita, M., Deregulation of Cdt1 induces chromosomal damage without rereplication and leads to chromosomal instability. *J. Cell Sci.*, 119:3128-3140, 2006.
 - 18) Yamashita, Y., Tsurumi, T., Mori, N. and Kiyono, T., Immortalization of Epstein-Barr virus-negative human B lymphocytes with minimal chromosomal instability. *Pathol. Int.*, 56:659-667, 2006.
 - 19) Morishima S., Akatsuka Y., Nawa A., Kondo E., Kiyono T., Torikai H., Nakanishi T., Ito Y., Tsujimura K., Iwata K., Ito K., Koderia Y., Morishima Y., Kuzushima K., and Takahashi T., Identification of an HLA-A24-restricted cytotoxic T lymphocyte epitope from human papillomavirus type-16 E6: The combined effects of bortezomib and interferon-gamma on the presentation of a cryptic epitope. *Int. J. Cancer*, 120:594-604, 2007.
 - 20) Haga, K., Ohno, S., Yugawa, T., Narisawa-Saito, M., Fujita, M., Sakamoto, M., Galloway, D. A. and Kiyono, T. Efficient immortalization of primary human cells by p16^{Ink4a}-specific short hairpin RNA or Bmi-1, combined with introduction of hTERT. *Cancer Sci.*, 98:147-154, 2007.
 - 21) Handa, K., Yugawa, T., Narisawa-Saito, M., Ohno, S., Fujita, M. and Kiyono, T. E6AP-dependent degradation of DLG4/PSD95 by high-risk human papillomavirus type 18 E6 protein. *J. Virol.*, 81:1379-89, 2007.
 - 22) Shima, Y., Okamoto, T., Aoyama, T., Yasura, K., Ishibe, T., Nishijo, K., Shibata, K. R., Fukiage, K. Kiyono, T. and Toguchida, J. In vitro transformation of mesenchymal stem cells by oncogenic H-rasVal12. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 353:60-6, 2007.
 - 23) Narisawa-Saito, M., Handa, K., Yugawa, T., Ohno, S., Fujita, M. and Kiyono, T. HPV16 E6-mediated stabilization of ErbB2 in neoplastic transformation of human cervical keratinocytes. *Oncogene*, in press.
 - 24) Yugawa, T., Handa, K., Narisawa-Saito, M., Ohno, S., Fujita, M. and Kiyono, T. Regulation of Notch1 gene expression by p53 in epithelial cells. *Mol. Cell Biol.*, in press.
 - 25) Banas, A., Quinn, G., Yamamoto, Y., Teratani, T. and Ochiya, T. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells as a source of human hepatocytes. *Hepatology*, in press.
 - 26) Morita, S., Horii, T., Kimura, M., Goto, Y., Ochiya, T. and Hatada, I. One Argonaute family member, eIF2c2 (Ago2), is essential for development and appears not to be involved in DNA methylation. *Genomics*, in press.
 - 27) Watanabe, H., Ochiya, T., Ueda, S., Kominami, Y., Gon, R., Nishiki, M., Hayashi, M., Sasaki, A., Shiraishi, M., Kashimoto, N., Myojin, Y. and Kamiya, K. Differentiation

- of a hepatic phenotype after heterotropic transplantation of heart, kidney, brain, and skin tissues into liver in F344 rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 354:841-845, 2007.
- 28) Banas, A., Quinn, G., Yamamoto, Y., Teratani, T. and Ochiya, T. "Stem cells into liver"--basic research and potential clinical applications. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 585:3-17, 2006.
 - 29) Takeshita, F., Kodama, M., Yamamoto, H., Ikarashi, Y., Ueda, S., Teratani, T., Yamamoto, Y., Tamatani, T., Kanegasaki, S., Ochiya, T. and Quinn, G. Streptozotocin-induced partial beta cell depletion in nude mice without hyperglycaemia induces pancreatic morphogenesis in transplanted embryonic stem cells. *Diabetologia*. 49:2948-2958, 2006.
 - 30) Kosaka, N., Kodama, M., Sasaki, H., Yamamoto, Y., Takeshita, F., Takahama, Y., Sakamoto, H., Kato, T., Terada, M., Ochiya, T. FGF-4 regulates neural progenitor cell proliferation and neuronal differentiation. *FASEB J.* 20:1484-1485, 2006.
 - 31) Katsumoto, T., Aikawa, Y., Iwama, A., Ueda, S., Ichikawa, H., Ochiya, T. and Kitabayashi, I. MOZ is essential for maintenance of hematopoietic stem cells. *Genes Dev.* 20:1321-1330, 2006.
 - 32) Fukaya, M., Isohata, N., Ohta, H., Aoyagi, K., Ochiya, T., Nakanishi, Y., Taniguchi, H., Sakamoto, H., Shimoda, T., Nimura, Y., Yoshida, T. and Sasaki, H. Hedgehog signal activation in gastric pit cell and in diffuse type gastric cancer. *Gastroenterology*, 131:14-29, 2006.
 - 33) Ochiya, T., Honma, K., Takeshita, F. and Nagahara, S. Atelocollagen-mediated Drug Discovery Technology. *Expert Opin. Drug Discov.*, 2:159-167, 2007.
 - 34) Hanai, K., Takeshita, F., Honma, K., Nagahara, S., Maeda, M., Minakuchi, Y., Sano, A. and Ochiya, T. Atelocollagen-mediated systemic DDS for nucleic acid medicines. *Ann. N Y Acad. Sci.*, 1082:9-17, 2006.
 - 35) Kurokawa, Y., Honma, K., Takemasa, I., Nakamori, S., Kita-Matsuo, H., Motoori, M., Nagano, H., Dono, K., Ochiya, T., Monden, M. and Kato, K. Central genetic alterations common to all HCV-positive, HBV-positive and non-B, non-C hepatocellular carcinoma: A new approach to identify novel tumor markers. *Int. J. Oncol.*, 28:383-391, 2006.
 - 36) Fujii, T., Saito, M., Iwasaki, E., Ochiya, T., Takei, Y., Hayashi, S., Ono, A., Hirao, N., Nakamura, M., Kubushiro, K., Tsukazaki, K. and Aoki, D. Intratumor injection of small interfering RNA-targeting human papillomavirus 18 E6 and E7 successfully inhibits the growth of cervical cancer. *Int. J. Oncol.*, 29:541-548, 2006.
 - 37) Yanagihara, K., Takigahira, M., Takeshita, F., Komatsu, T., Nishio, K., Hasegawa, F. and Ochiya, T. A new photon counting technique for quantitatively evaluating progression of peritoneal tumor dissemination. *Cancer Res.*, 66:7532-7539, 2006.
 - 38) Takeshita, F. and Ochiya, T. Therapeutic potential of RNA interference against cancer. *Cancer Sci.* 97:689-696, 2006.
 - 39) Fukasawa, M., Morita, S., Kimura, M., Horii, T., Ochiya, T. and Hatada, I. Genomic imprinting in Dicer1-hypomorphic mice. *Cytogenet. Genome Res.*, 113:138-143, 2006.
 - 40) Ueda, S., Fukamachi, K., Matsuoka, Y., Takasuka, N., Takeshita, F., Naito, A., Iigo, M., Alexander, D. B., Moore, M. A., Saito, I., Ochiya, T. and Tsuda, H. Ductal origin of pancreatic adenocarcinomas induced by conditional activation of a human Hras oncogene in rat pancreas. *Carcinogenesis*, 27:2497-2510, 2006.
 - 41) Huang, J., Sakai, R. and Furuichi, T. The docking protein Cas links tyrosine phosphorylation signaling to elongation of cerebellar granule cell axons. *Mol. Biol. Cell.*, 17:3187-3196, 2006.

- 42) Sawada, Y., Tamada, M., Dubrin-Thaler, B., Cherniavskaya, O., Sakai, R., Tanaka, S. and Sheetz, M. P. Force sensing by mechanical extension of the Src family kinase substrate p130Cas. *Cell*, 127:1015-1026, 2006.
- 43) Varki, A., Kannagi, R., and Toole, B. P. Glycosylation changes in cancer. In: A. Varki, R.D. Cummings, J.D. Esko, H.H. Freeze, G.W. Hart and J.D. Marth (eds.), *Essentials of Glycobiology*, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, in press.
- 44) Kannagi, R., Miyazaki, K., Kimura, N., and Yin, J. Selectin-mediated metastasis of tumor cells: Alteration of carbohydrate-mediated cell-cell interactions in cancers induced by epigenetic silencing of glycogenes. In: C. Sansom and O. Markman (eds.), *Glycobiology*, pp. 274-287, Bloxham, Oxfordshire, UK.: Scion Publishing Ltd., 2007.
- 45) Kontani, K., Teramoto, K., Ozaki, Y., Sawai, S., Tezuka, N., Ishida, H., Kajino, K., Fujino, S., Yamauchi, A., Taguchi, O., Kannagi, R., Yokomise, H., and Ogasawara, K. Preparation of fully activated dendritic cells capable of priming tumor-specific cytotoxic T lymphocytes in patients with metastatic cancer using penicillin-killed streptococcus pyogenes (OK432) and anti-CD40 antibody. *Oncol. Rep.*, 17: 895-902, 2007.
- 46) Koyama, H., Hibi, T., Isogai, Z., Yoneda, M., Fujimori, M., Amano, J., Kawakubo, M., Kannagi, R., Kimata, K., Taniguchi, S., and Itano, N. Hyperproduction of hyaluronan in Neu-induced mammary tumor accelerates angiogenesis through stromal cell recruitment: Possible involvement of versican/PG-M. *Am. J. Pathol.*, 170: 1086-1099, 2007.
- 47) Li, G., Hu, R., Kamijo, Y., Nakajima, T., Aoyama, T., Inoue, T., Node, K., Kannagi, R., Kyogashima, M., and Hara, A. Establishment of a quantitative, qualitative, and high-throughput analysis of sulfatides from small amounts of sera by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *Anal. Biochem.*, 362: 1-7, 2007.
- 48) Teramoto, K., Kontani, K., Fujita, T., Ozaki, Y., Sawai, S., Tezuka, N., Fujino, S., Itoh, Y., Taguchi, O., Kannagi, R., and Ogasawara, K. Successful tumor eradication was achieved by collaboration of augmented cytotoxic activity and anti-angiogenic effects following therapeutic vaccines containing helper-activating analog-loaded dendritic cells and tumor antigen DNA. *Cancer Immunol. Immunother.*, 56: 331-342, 2007.
- 49) Akutagawa, A., Fukami, K., Banno, Y., Takenawa, T., Kannagi, R., Yokoyama, Y., Oda, K., Nagino, M., Nimura, Y., Yoshida, S., and Tamiya-Koizumi, K. Disruption of Phospholipase C δ 4 Gene Modulates the Liver Regeneration in Cooperation with Nuclear Protein Kinase C. *J. Biochem. (Tokyo)*, 140: 619-625, 2006.
- 50) Chen, G.-Y., Osada, H., Santamaria-Babi, L.F., and Kannagi, R. Interaction of GATA-3/T-bet transcription factors regulates expression of sialyl Lewis X homing receptors on Th1/Th2 lymphocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 103: 16894-16899, 2006.
- 51) Helal Uddin, BM., Hasegawa, H.H., Aminur, RM., Huang, P., Mon, N.N., Ruhul Amin, A.R., Senga, T., Kannagi, R., and Hamaguchi, M. SHP-2-Erk signaling regulates Concanavalin A-dependent production of TIMP-2. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 348: 1145-1149, 2006.
- 52) Kamiyama, S., Sasaki, N., Goda, E., Ui-Tei, K., Saigo, K., Narimatsu, H., Jigami, Y., Kannagi, R., Irimura, T., and Nishihara, S. Molecular cloning and characterization of a novel 3'-phospho- adenosine 5'-phosphosulfate transporter, PAPST2. *J. Biol. Chem.*, 281: 10945- 10953, 2006.
- 53) Kanoh, A., Seko, A., Ideo, H., Yoshida, M., Nomoto, M., Yonezawa, S., Sakamoto,

- M., Kannagi, R., and Yamashita, K. Ectopic expression of N-acetylglucosamine 6-O-sulfotransferase 2 in chemotherapy-resistant ovarian adenocarcinomas. *Glycoconj. J.*, 23: 453-460, 2006.
- 54) Kyogashima, M., Tamiya-Koizumi, K., Ehara, T., Li, G., Hu, R., Hara, A., Aoyama, T., and Kannagi, R. Rapid demonstration of diversity of sulfatide molecular species from biological materials by MALDI-TOF MS. *Glycobiology*, 16: 710-728, 2006.
- 55) Ohmori, K., Fukui, F., Kiso, M., Imai, T., Yoshie, O., Hasegawa, H., Matsushima, K., and Kannagi, R. Identification of cutaneous lymphocyte-associated antigen as sialyl 6-sulfo Lewis x, a selectin ligand expressed on a subset of skin-homing helper memory T cells. *Blood*, 107: 3197-3204, 2006.
- 56) Sobue, S., Iwasaki, T., Sugisaki, C., Nagata, K., Kikuchi, R., Murakami, M., Takagi, A., Kojima, T., Banno, Y., Akao, Y., Nozawa, Y., Kannagi, R., Suzuki, M., Abe, A., Naoe, T., and Murate, T. Quantitative RT-PCR analysis of sphingolipid metabolic enzymes in acute leukemia and myelodysplastic syndromes. *Leukemia*, 20: 2042-2046, 2006.
- 57) Zhuo, L., Kanamori, A., Kannagi, R., Itano, N., Wu, J., Hamaguchi, M., Ishiguro, N., and Kimata, K. SHAP potentiates the CD44-mediated leukocyte adhesion to the hyaluronan substratum. *J. Biol. Chem.*, 281: 20303-20314, 2006.
- 58) Yin, J., Hashimoto, A., Izawa, M., Miyazaki, K., Chen, G.-Y., Takematsu, H., Kozutsumi, Y., Suzuki, A., Furuhata, K., Cheng, F.-L., Lin, C.-H., Sato, C., Kitajima, K., and Kannagi, R. Hypoxic culture induces expression of sialin, a sialic acid transporter, and cancer-associated gangliosides containing non-human sialic acid on human cancer cells. *Cancer Res.*, 66: 2937-2945, 2006.