

体により効率よく単離する方法を確立した。膀胱癌患者尿を中心に抗原糖ペプチドを単離、網羅的に同定しているが、膀胱癌患者尿中には腫瘍マーカーである CA19-9 を有している糖たんぱく質が多く含まれていることが推定された。

4) マーカー候補蛋白質・ペプチド、糖鎖の探索

① 大腸癌患者 5 例、膀胱癌患者 8 例、胃癌 1 例、肝臓癌患者 5 例、前立腺癌患者 2 例と健常者尿 6 例との比較解析から、以下のペプチドが患者尿中に有意に同定された。

C4.4a (GPI-anchored metastasis-associated protein homolog) 由来 C 末端ペプチド (Oncogene, 1998, 380, 1989-2002) このペプチドについて抗ペプチド抗体を作成し、免疫沈降/MS による特異的検出を行った (尿ペプチド混合物中からのペプチドの検出限界は 20 fmol 量であった)。その際、安定同位体 (^{18}O) で標識したペプチドを内部標準として尿試料にスパイクして MS 測定を行うことで、尿中に内在するペプチドの定量を行った (図 3)。

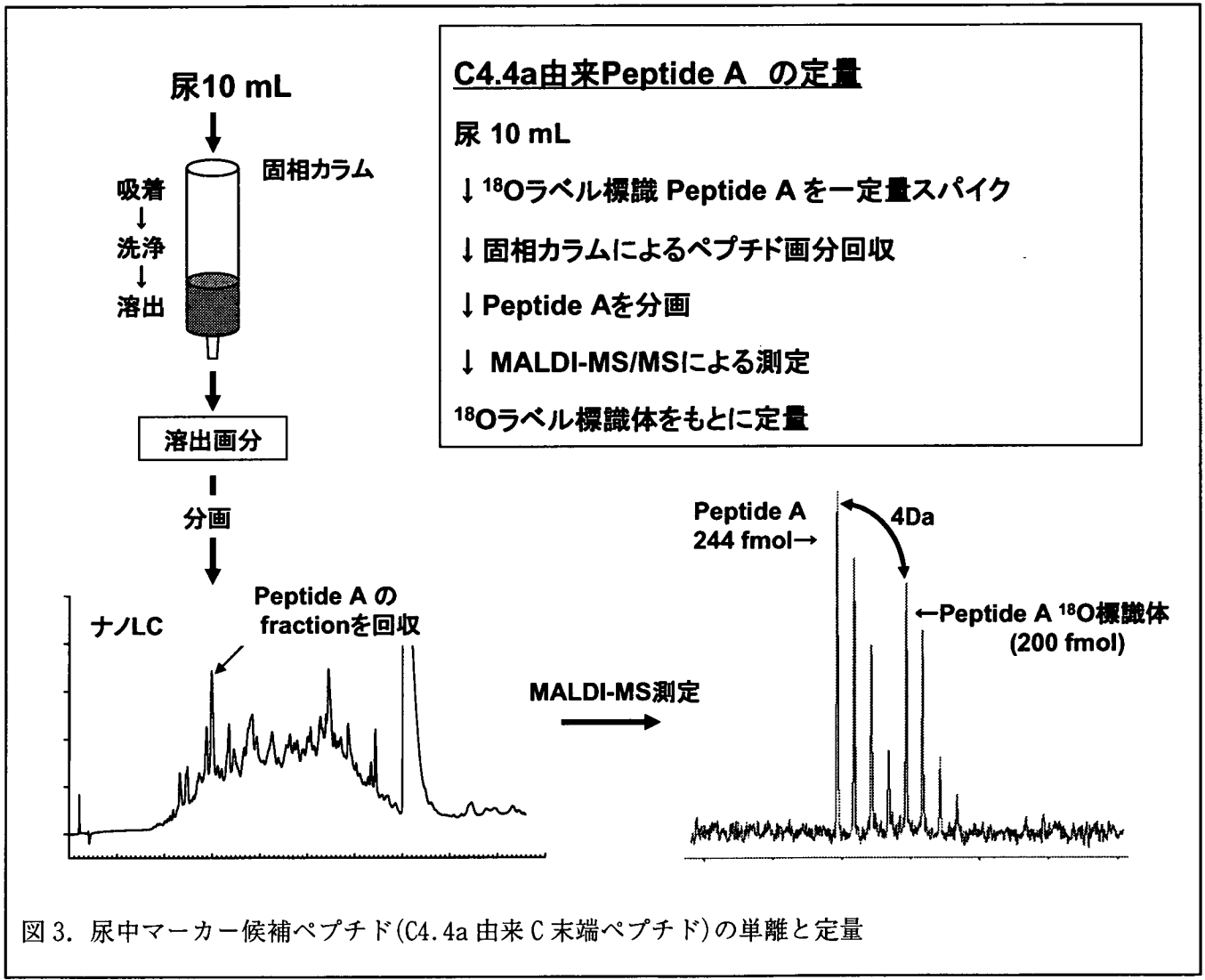


図 3. 尿中マーカー候補ペプチド (C4.4a 由来 C 末端ペプチド) の単離と定量

定量は対クレアチニン (mg) 量として求めた。また、健常者尿を用いて本ペプチドの日内変動を調べ、有意性を検討した。その結果、本ペプチドは、患者のみならず健常者 13 例においても個体差はあ

るものの検出され、また、日内で量変動することがわかった。

② 大腸癌患者 5 例、膀胱癌 4 例、肝臓癌 5 例、前立腺癌 12 例、腎細胞癌 4 例、肺癌 5 例 (小細胞

癌、肺腺癌、扁平上皮癌)、健常者尿 11 例の比較解析から、半定量的だが、肺癌、前立腺癌患者の 7 例において、同一のペプチド (Signal Recognition Particle (SRP)-68 の N 末端領域の 26 残基からなるペプチド) が多量に検出された。ペプチドの C 末端領域を認識する抗体を作成したが、特異な配列のため良好な力価の抗体は得られなかった。そこで、本ペプチドの親水性の性質を利用した分離法を確立し、また安定同位体で標識したペプチドを調製、尿中にスパイクして定量する方法を確立して、健常者および各種癌について検証を行った。健常者尿を用いて日間での変動を解析した結果、量的な変動が見られ、本ペプチドのマーカーとしての有効性は低いと結論した。

C-11. 大腸癌の N 型糖鎖及び酸性糖脂質の構造解析

糖脂質では、正常大腸粘膜上皮細胞は fucose が付加された中性糖鎖が主な構成成分で、酸性糖脂質はほとんど存在しない。一方、大腸癌細胞は、fucose が付加されていない中性糖鎖が中程度発現していた。さらに、我々が発見した新規の糖鎖構造 α 2-6 Sialyl blood group H を含む酸性糖脂質が比較的高発現していた。N 型糖鎖では、大腸癌細胞で著明に発現低下する bisecting GlcNAc 構造を有する 7 種類の糖鎖を明らかにした。

C-12. 同位体標識法 (cICAT 法) による各種疾患患者の試料 (血清・組織) のたんぱく質発現解析研究

- 1) cICAT 法を用いて、血清中の上位~150 種類の高発現血清たんぱく質の同定と比較定量が可能な網羅的解析システムを構築した (特許出願 2 件)。
- 2) 本システムを用い、研究協力機関より提供された合計 20 疾患の血清試料 (約 630 検体) の高発現たんぱく質の同定と比較定量 (標準血清との) 解析を行い、得られた結果を統合データベースに格納した。
- 3) そのうち、ネフローゼ疾患に関しては、臨床情

報との相関性を調べることにより、創薬ターゲットおよび診断マーカー候補となりえる 2 種類 のたんぱく質を見出した (特許出願 2 件)。

- 4) 組織たんぱく質の解析に関しては、LMD による部位特異的に分取した組織を可溶化し、同様に cICAT 法で解析することにより、約 1000 種類 のたんぱく質の同定と比較定量が可能になった。
- 5) 本方法を用いて、胃がん組織とその正常胃組織を解析することにより、スキルス胃がんの特徴的な創薬ターゲット候補のたんぱく質群を見出した (特許 2 件)。
- 6) PD の脳脊髄液 (CSF) を cICAT 法で解析した結果、約 300 種類の同定と比較定量が可能であった。その大部分が脳脊髄液特有のものと考えられる。
- 7) prOTOF/SELDI-Plate system を用いて、糖尿病患者 124 名 (合併症有無) 及び健常人 (非糖尿病) 40 名の血清たんぱく質の相違を解析した。
- 8) 上記の結果および臨床データを連結した配布用疾患関連たんぱく質データベースを構築し、さらに、近い将来必要となる一般公開に対応可能なデータベースシステムを構築した。

D. 考察

D-1. 疾患関連たんぱく質の糖鎖修飾解析と医薬品化に向けた基盤技術の開発

糖鎖の比較定量法、並びに組織中の糖たんぱく質糖鎖を短時間で解析する方法を開発できたことから、今後、疾患関連糖鎖の探索に役立つものと期待される。また、本研究で確立した細胞内送達キャリアペプチドの創製技術、疾患関連たんぱく質に対する抗体の迅速・網羅的創製技術は、新たに見出されてくる候補たんぱく質の絞り込み、機能解析、医薬品化等、疾患関連たんぱく質を有効活用技術していくうえで極めて有用なツールとなりうるものと期待される。

D-2. 高血圧、心循環器系疾患に関連する微

量たんぱく質解析技術の確立

・同意の取得や情報管理、並びに試料の採取、処理、保管についてマニュアル化して実施したため、問題の発生はなく、試料提供側としては十分な品質と均一性を確保できた。

・解析の妥当性などは確認できつつあり、今後疾患原因や病態、治療内容などを考慮して2次試料の採取、解析を実施したい。

・解析データの定量値の信頼度は各たんぱく質で違いがあるため、信頼度のパラメータを導入し、比較・解析時に使用する必要がある。

D-3. 疾患関連たんぱく質解析研究の一環としてのエネルギー代謝調節に関与する生理活性ペプチドの探索

新規生理活性ペプチドの探索を行い、これまで知られていないグレリンの分子型や、新規生理活性ペプチドNMSを発見した。今後、その生理的・病態生理的意義をさらに解明する必要があると考えた。また、生体のエネルギー代謝調節を行う種々の生理活性ペプチドが、脂肪細胞機能に関与することが明らかとなった。本研究で確立した手法を用いて、脂肪細胞機能を制御する新規生理活性ペプチドの同定が可能であると考えた。

D-4. 高血圧、心循環器系疾患に関連する微量たんぱく質解析技術の確立

2次元LCと質量分析計を用いたペプチドの高感度分離、解析システムを作成できた。解析限界を規定する質量分析計の感度や能力は日々向上しており、それに適合した高品質の解析試料の調製が不可欠である。分解を極小化した培養細胞上清試料の解析により、内在性ペプチドやプロセッシングを予測可能とするデータが得られ始めた。その中のアミド化ペプチドより、新たな生理活性ペプチド見出され、解析法の有用性が証明された。

D-5. 痴呆等の精神・神経疾患に関連する微

量たんぱく質解析技術の確立

パーキンソン病において変動する血漿たんぱく質の第一次候補が得られたが、神経に関連するたんぱく質は少なかった。一方、髄液での予備的検討で100種近くの神経特異的たんぱく質が同定され、その有用性が明らかになった。ただし、その感度を上げる必要がある。また、UCH-L3の *in silico* drug screening を行い、酵素活性阻害作用を有する3種の化合物を見出したことは、新たな創薬のモデルとして意義深い。

D-6. 糖尿病等代謝性疾患に関連する微量たんぱく質解析技術の確立に関する研究

cICAT法による解析にて、糖尿病に関連して変動した血清たんぱくで1.5倍以上の変動を示したのは von Willebrand factor のみであり、糖尿病の病態等の診断に有用なバイオマーカーは発見できなかった。糖尿病患者尿たんぱくの2D-DIGE解析では、早期腎症患者で有意に変動する34個のたんぱく質を同定したが、早期腎症マーカーとしての意義を検証するためには尿たんぱくプロファイルの追跡調査が必要である。

D-7. 小児免疫・アレルギー疾患関連たんぱく質関連因子の探索並びに微量たんぱく質解析技術の確立

ZAG、MASP1-2とネフローゼ症候群との生物学的・医学的関連性については今後多くの臨床検体にて検証し、更に動物モデル等を用いてそのメカニズムの解析を行うことにより関連性を解明していくことが必要と考えられた。さらに、SELDI法などを用いて中・低位発現たんぱく質の解析も行い、ネフローゼ症候群と関連性のある因子の探索を今後行う必要があると考えられた。

D-8. 加齢関連疾患に関連する微量たんぱく質解析技術の確立

プロテオーム解析から、認知症の脳脊髄液及び微

小血管中のたんぱく質、APP 結合たんぱく質、PSD-95 のアシル化の変化が同定されたが、今後これらがいかに病態に関わるかを調べる必要がある。また、骨芽細胞において、分化や骨リモデリング調節物質の産生が各種 MAPK のリン酸化・活性化により制御され、さらにその活性が S6K 等とのクロストークにより制御されていた。今後これらの詳細な解析と解明が重要である。

D-9. 疾患関連たんぱく質解析に関する研究

倫理的な側面において、特に解析上重要となる正常組織の確保が難しく、予定が大幅に遅れる結果となった。発現たんぱく質データと疾患との関連については、最新の患者さんの臨床情報を再入力し、検討していくことも必要である。

D-10. 疾患関連たんぱく質解析のための質量分析法の確立

疾患マーカー候補に対しては、まず、健常者尿を用いて発現量の個人間、並びに、日間での変動を調べることが重要となる。その際、尿中への発現量(排泄量)は、尿中の溶質濃度が日内、日間、並びに、生理的状态等で変動するため、基準となる指標を設けることが必要になる。我々は、ペプチド画分に対しては総ペプチド濃度を、たんぱく質画分に対しては、一般に生化学検査で用いられているクレアチニン濃度を指標として用いたが、これらの基準が個々のペプチド・たんぱく質の発現量に相関するかどうかについては今後検証していく必要がある。本研究では、なるべくデータ間のばらつきを抑えるために早朝尿を用いて行った。これまでに見出したマーカー候補ペプチド2種類については、合成ペプチドを作成してポリクローナル抗体を調製し、免疫沈降(ビーズに固定化)/MALDI-MS 法により尿中のペプチドを特異的に単離、検出することができた(図 3)。その際の感度(20 fmol)、特異性はサンドイッチ ELISA に匹敵するものであったが、SRP-68 ペプチドの例のように、

ペプチドは配列によって抗体作成が困難となり、その際は検体中からのハイスループットでの同定は難しい。

尿たんぱく質のプロファイリングにおいては、一回の採尿試料(10-20 mL)を用いて300~400種のたんぱく質(その内の約 1/3 が膜たんぱく質由来)がルーチンに同定できることがわかったが、個人差や日間変動についての詳細は明らかとなっていない。これまで蓄積した患者及び健常者尿の比較解析から、マーカー候補たんぱく質4種類を見出したが、現在、抗体によるウェスタンブロット解析により検証を進めている。

糖鎖付加は尿たんぱく質・ペプチドに頻繁にみられることがこれまでの解析から明らかとなった。一方、癌マーカーとして幾つかの糖鎖は既に生化学検査でも利用されており多くの実績がある。本研究では、それらの糖鎖が付加するたんぱく質を網羅的に同定し、糖鎖付加の特異性と病態との関連を明らかにすることを一つの目標とした。まず、生化学検査で利用頻度の高い CA19-9 抗原を有する糖たんぱく質の同定を試みたが、得られた試料が微量なため糖たんぱく質を特定するには至っていない。今後は、さらに高効率で糖たんぱく質から糖ペプチドを単離、解析できる方法を確立し、糖たんぱく質の同定のみならず糖鎖結合部位を特定できる方法が必要と考える。また、糖ペプチド糖鎖構造解析を微量で行える質量分析法は未だ確立しているとはいえない。特に、CA19-9 にも存在し、糖鎖非還元末端に特徴的に付加するシアル酸は化学的に不安定であり、しばしば質量分析途中で脱落してしまうことがある。生理機能のみならずマーカーとして重要なシアリル基を高感度かつ定量的に検出できる方法を確立する必要がある。

D-11. 大腸癌のN型糖鎖及び酸性糖脂質の構造解析

癌の悪性度と深く関与すると考えられている糖脂質、N 型糖鎖の微量構造解析技術を確立し、

それを用いて、大腸正常粘膜上皮細胞と大腸癌細胞での糖鎖構造を解析、比較検討した。その結果、両者では、fucose、sialic acidなどの付加に大きな差異が存在し、Sialyl Le^x、Sialyl Le^aなどの癌特異的な糖鎖抗原が形成されると考えられた。このことは、癌細胞では糖鎖の合成不全が起こっていることを強く示唆するものであった。

D-12. 同位体標識法(cICAT法)による各種疾患患者の試料(血清・組織)のたんぱく質発現解析研究

- 1) 研究協力機関より提供された患者血清検体の解析は完了し、データベース化した。今後は日本赤十字社より提供された日本人健常人の血清の解析も行い、疾患関連たんぱく質データベースを補完する。
- 2) LMDで切除可能な未解析組織検体に関しては、本年度中に解析する。cICAT法により約1000種類の組織たんぱく質の同定と比較定量が可能であり、その中には受容体等の創薬ターゲット候補になる可能性のものが多数含まれている。この場合、律速段階はLMDであるが、疾患関連たんぱく質データベースの充実には組織たんぱく質の解析が重要であると思われる。
- 3) 脳脊髄液の解析では量的な関係からプールした検体同士で比較検討せざるをえないと考えられる。CSFと血清をリンクした解析を試みる。
- 4) スループット性の高いprOTOF/SELDI-Plate systemで糖尿病以外の疾患の血清も解析する。
- 5) 疾患と健常との差のあるたんぱく質を見出しても、それだけでは大きな知的財産権にはならない。今後は、機能解析も含めたvalidation systemを考慮する必要があると考える。

E. 結論

E-1. 疾患関連たんぱく質の糖鎖修飾解析と医薬品化に向けた基盤技術の開発

血清に存在する主な糖たんぱく質の糖鎖のパタ

ーンを簡便に解析する方法として、血清をトリプシン処理した後、LC/MSを用いて解析する方法を開発した。また、疾患関連たんぱく質に対する抗体を迅速に、網羅的に創製しうる技術を確立し、その有用性を明らかとした。さらに、疾患関連たんぱく質の有効活用技術として、たんぱく質・ペプチドの細胞内送達のためのキャリア創製技術、および、疾患関連たんぱく質に対するモノクローナル抗体の迅速・網羅的創製技術を確立した。

E-2. 高血圧、心循環器系疾患に関連する微量たんぱく質解析技術の確立

一定の基準に従い採取した血液のプロテオーム解析により、変動が比較的に見えにくいと考えられた循環器疾患においてもある程度の数のたんぱく質変動が確認され、変動既知のたんぱく質については予想される変動が観測された。発症原因や病態、治療内容、採血時期などを選択し、解析検体数を増やすと共に、解析方法などの多様化、高感度化により対象たんぱく質数を増加させることにより、意義のある結果が見出されると期待された。

E-3. 疾患関連たんぱく質解析研究の一環としてのエネルギー代謝調節に関与する生理活性ペプチドの探索

循環器疾患やメタボリックシンドロームに関連する新規及び既知生理活性ペプチドを見出し、また、メタボリックシンドロームの病態基盤である脂肪細胞の機能を制御する生理活性ペプチドの効率的かつ広範な探索系を確立した。今後、同定した生理活性ペプチドの生理的・病態生理的意義を明らかにするとともに、脂肪細胞機能を制御する新規生理活性ペプチドを発見する必要があると考えた。

E-4. 高血圧、心循環器系疾患に関連する微量たんぱく質解析技術の確立

ペプチド、たんぱく質消化物を高感度に解析・

同定するシステムを構築した。ペプチド解析では並行して分解を極小化したペプチド調製法を開発することにより、生体に内在するペプチドを同定し、その中より新たな生理活性ペプチドを発見できた。高感度化した解析・同定システムに生体内ペプチド、たんぱく質をそのままの形で導入することにより、有効なバイオマーカー、生理活性ペプチドなどの発見が加速化されると期待される。

E-5. 痴呆等の精神・神経疾患に関連する微量たんぱく質解析技術の確立

当センターから供給した患者検体を用いたプロテオーム解析により、パーキンソン病において変動するたんぱく質の第一次候補が得られた。予備的検討ではあるが、多数の神経特異的たんぱく質の同定が可能であり、髄液を用いた神経疾患研究の有用性が明白になった。また、UCH-L3 の *in silico* drug screening を行い、酵素活性阻害作用を有する3種の化合物を見出した。

E-6. 糖尿病等代謝性疾患に関連する微量たんぱく質解析技術の確立に関する研究

cICAT法での少数例の解析で、糖尿病の病態によって血清たんぱくプロファイルが異なることが示唆された。今後、cICATデータと臨床情報を組み合わせた上での多変量解析、多数のたんぱく質が定量可能なiTRAQ法を用いた多数の検体での血清たんぱく質の再解析が必要である。また、微量アルブミン尿は動脈硬化性疾患との関連性も報告されており、今回変動していた尿たんぱく質の動脈硬化マーカーとしての意義も検証が必要となる。

E-7. 小児免疫・アレルギー疾患関連たんぱく質関連因子の探索並びに微量たんぱく質解析技術の確立

ネフローゼ症候群の血中脂質濃度の上昇と相関して血中ZAGが上昇している可能性が示唆された。

またプレドニゾン投薬治療における、特に血中脂質濃度に対する、血中ZAG濃度の治療マーカーとしての可能性が示唆された。

E-8. 加齢関連疾患に関連する微量たんぱく質解析技術の確立

nanoLC-MS/MSを用いた微量たんぱく質の解析システムを構築し、それらを用いて、認知症の脳脊髄液およびCADASIL患者剖検脳の微小血管、さらにラットのシナプス画分から、主要なたんぱく質を同定した。さらに骨芽細胞培養系においてMAPKやS6Kのリン酸化による活性化により骨代謝における生理的活性化物質の産生制御が行われること、およびこれらが治療薬等により修飾されることを明らかとした。

E-9. 疾患関連たんぱく質解析に関する研究

全解析が、期間内には終了できなかった。終了後に、マーカー分子の候補がいくつかにしぼられてくると思われる。それらの臨床応用に向けての最終的な検定作業など、多くが今後の課題として残された。病態解析についても、同定されたたんぱく質について、各々の臨床経過と比較することで、新たな展開が期待される。

E-10. 疾患関連たんぱく質解析のための質量分析法の確立

質量分析により生体内ペプチド・たんぱく質をフェムトモルレベルの微量で確度よく同定、並びに、量変動解析するための方法論、ソフトウェアやハードウェアの開発を行い、尿たんぱく質・ペプチドのデータベースの構築、そして、種々の癌患者尿よりマーカー候補の探索を行った。尿10~15mLを出発材料として分子量10kDa以上のたんぱく質画分に対して300~400種のたんぱく質の同定が可能であった。また、その内約1/3が膜たんぱく質由来であるという興味深いデータが得られた。また、膵臓癌(5人)、肺癌(2人)、健常人(3

人)尿由来のたんぱく質画分についてたんぱく質発現プロファイルの比較解析を行った結果、癌患者尿よりマーカー候補蛋白質を4種類見出した。その内の1つ(Leucine-rich α -2-glycoprotein precursor)は、膵癌患者血中でも優位に増加していることが最近報告されている(J. Chromato. B, 2007, 852, pp257-67.)。

大腸癌患者5例、膵臓癌患者8例、胃癌1例、肝臓癌患者5例、前立腺癌患者2例と健常者尿6例との比較解析から、C4.4a由来C末端ペプチドが患者尿中に有意に同定されたが、健常者尿での検証の結果、日内、日間での変動が見られ、マーカーとしての利用は困難であると判断した。

大腸癌患者5例、膵臓癌4例、肝臓癌5例、前立腺癌12例、腎細胞癌4例、肺癌5例(小細胞癌、肺腺癌、扁平上皮癌)、健常者尿11例の比較解析から、肺癌、前立腺癌患者の7例において、同一のペプチド(SRP-68のN末端領域の26残基からなるペプチド)が比較的多く検出された。本ペプチドの親水性の性質を利用した分離法を確立し、健常者および各種癌について検証を行った。その結果、本ペプチドは日間での変動が2倍と大きく、個人

差も見られ、本ペプチドのマーカーとしての有効性は低いと結論した。

尿中から、腫瘍マーカーであるCA19-9(シアリルLe^a抗原)を有する糖ペプチドを抗CA19-9モノクローナル抗体により効率よく単離する方法を確立し、膵癌患者尿中にCA19-9抗原を有している糖たんぱく質が多く含まれていることを見出した。

E-11. 大腸癌のN型糖鎖及び酸性糖脂質の構造解析

大腸癌における糖脂質とN型糖鎖の癌性変化の特徴を明らかにすることができた。今後は、その詳細なメカニズムを解明するために、sialyltransferaseなどの糖転移酵素の活性を測定するなどの解析が重要であり、また、癌性変化した糖鎖の中で、どの糖鎖が転移や浸潤に関わるかを絞り込み、その機能解析を推し進める必要もあると考えた。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Nana KAWASAKI, Satsuki ITOH, Miyako OHTA, <u>Takao HAYAKAWA</u>	Microanalysis of N-linked Oligosaccharides in a Glycoprotein by Capillary Liquid Chromatography/Mass Spectrometry and Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry.	Anal. Biochem.	316	15-22	2003
Shingo NIIMI, Tadashi OSHIZAWA, Teruhide YAMAGUCHI, Mizuho HARASHIMA, Taiichiro SEKI, Toyohiko ARIGA, Toru KAWANISHI, <u>Takao HAYAKAWA</u>	Specific Expression Of Annexin III In Rat Small Hepatocytes.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	300	770-774	2003
Toshie KANEYASU-TOYODA, Teruhide YAMAGUCHI, Tadashi OSHIZAWA, <u>Takao HAYAKAWA</u>	CD31 (PECAM-1)-bright cells derived from AC133-positive cells in human peropheral blood as ehdothelial-precursor cells.	J. Cell Physiol.	195	119-129	2003
Y. Gotou, Shingo NIIMI, <u>Takao HAYAKAWA</u> , T. MIYASHITA	Preparation of lactose-silk fibroin conjugates and their application as a scaffold for hepatocyte attachment.	Biomaterials	25	1131-1140	2003
Tadashi OSHIZAWA, Teruhide YAMAGUCHI, K., Suzuki, Y., Yamamoto, <u>Takao HAYAKAWA</u>	Possible Involvement of Optimally Phosphorylated L-plastin in Activation of Superoxide Generating NADPH Oxidase.	J. Biochem.	134	827-834	2003
Toshie KANAYASU-TOYODA, Teruhide YAMAGUCHI , Tadashi OSHIZAWA, Eriko	The role of c-Myc on granulocyte colony-stimulating factor-dependent neutrophilic proliferation and differentiation of HL-60 cells.	Biochem. Pharmacol.	66	133-140	2003

UCHIDA, <u>Takao</u> <u>HAYAKAWA</u>					
Tetsu KOBAYASHI, Shingo NIIMI, Toru KAWANISHI, Masamichi FUKUOKA, <u>Takao HAYAKAWA</u>	Changes of Peroxisome Proliferator-activated Receptor-regulated Gene Expression and Inhibin/Activin-follistatin System Gene Expression in Rat Testis After an Administration of Di-n-butyl Phthalate.	Toxicol. Letter	138	215-225	2003
Kazufumi KATAYAMA, Koichiro WADA, Aisushi NAKAJIMA, Sachiko YOSHIDA, Hiroyuki MIZUGUCHI, <u>Takao HAYAKAWA</u> , Shinsaku NAKAGAWA, Takashi KADOWAKI, Ryozo NAGAI, Yoshinori KAMISAKI, Richard S. BLUMBERG, Tadanori MAYUMI	A Novel PPAR γ -Gene Therapy to Control Inflammation Associated with Inflammatory Bowel Disease.	Gastroenterology	124	1315-1324	2003
T. Morioka, H. Koyama, H. Yamamura, S. Tanaka, S. Fukumoto, M. Emoto, H. Mizuguchi, <u>Takao</u> <u>Hayakawa</u> , I. Kojima, K. Takahashi, Y. Nishizawa	Role of H1-Calponin in Pancreatic AR42J Cell Differentiation into Insulin-producing Cells.	Diabetes	52	760-766	2003
Yuji NAGAYAMA, Hiroyuki MIZUGUCHI, <u>Takao HAYAKAWA</u> , Masami NIWA, Sandra M. McLachlan, Basil	Prevention of Autoantibody-Mediated Graves'-like Hyperthyroidism in Mice with Interleukin-4, a Th2 Cytokine.	J. Immunol.	170	3522-3527	2003

RAPOPORT					
Naoki OKADA, Yasushige MASUNAGA, Sayaka IYAMA, Takashi TSUDA, Naoki MORI, Akinori SASAKI, Yuka OKADA, Hiroyuki MIZUGUCHI, <u>Takao HAYAKAWA</u> , Shinsaku NAKAGAWA, Tadanori MAYUMI, Takuya FUJITA, Akira YAMAMOTO	Murine Dendritic Cells Transduced with Human gp100 Gene by RGD Fiber-mutant Adenovirus Vectors Are Highly Efficacious in Generating Anti-melanoma.	Gene Ther.	10	1891-1902	2003
Kita A., Uotani S., Kawahara H., Takahashi R., Oshima K., Yamasaki H., Mizuguchi H., <u>Hayakawa Takao</u> , Nagayama Y., Yamaguchi Y., Eguchi K.	Vanadate enhances leptin-induced activation of JAK/STAT pathway in CHO cells.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	302	805-809	2003
Gao J-Q, Tsuda Y., Katayama K., Nakayama T., Yoshie O., Hatanaka Y., Tani Y., Mizuguchi H., <u>Hayakawa Takao</u> , Yoshie O., Tsutsumi Y., Mayumi T., Nakagawa S.	Antitumor effect by interleukin-11 receptor α -locus chemokine/CCL27, introduced into tumor cells through a recombinant adenovirus vector.	Cancer Res.	63	4420-4425	2003
Yuji Nagayama, Kazuhiko Nakao, Hiroyuki Mizuguchi, <u>Takao HAYAKAWA</u> , Masami Niwa	Enhanced antitumor effect of combined replicative adenovirus and non-replicative adenovirus expressing interleukin-12 in an immunocompetent mouse model.	Gene Ther.	10	1400-1403	2003
Itoh A., Okada T., Mizuguchi H.,	A soluble CAR-SCF fusion protein improves adenoviral	J. Gene Med.	5	929-940	2003

Hayakawa Takao, Mizukami H., Kume A., Takatoku M., Komatsu A., Hanazono Y., Ozawa K.	vector-mediated gene transfer to c-Kit-positive hematopoietic cells.				
Akiko ISHII-WATABE, Eriko UCHIDA, Akiko IWATA, Ryuji NAGATA, Kouei SATOH, Kejun FAN, Mitsuhiro MURATA, Hiroyuki MIZUGUCHI, Nana KAWASAKI, Toru KAWANISHI, Teruhide YAMAGUCHI, <u>Takao HAYAKAWA</u>	Detection of Replication-Competent Adenoviruses Spiked into Recombinant Adenovirus Vector Products by Infectivity-PCR.	Mol. Therapy	8	1009-1016	2003
Okada N., Masunaga Y., Okada Y., Iiyama S., Tsuda T., Matsubara A., Mori N., Mizuguchi H., <u>Hayakawa Takao,</u> Fujita T., Yamamoto A.	Gene transduction efficiency and the state of maturation in mouse dendritic cells infected with conventional or RGD fiber-mutant adenovirus vectors.	Cancer Gene Ther.	10	421-431	2003
Kunihiko Tanaka, Shinichiro Towata, Kazuhiko Nakao, Hiroyuki Mizuguchi, <u>Takao HAYAKAWA,</u> Masami Niwal, Nobuko Ishii, Yuji Nagayama	Thyroid Cancer Immuno-Therapy with Retroviral and Adenoviral Vectors Expressing Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor and Interleukin-12 in a Rat Model.	Clinical Endocrinology	59	734-742	2003
Yuka Okada, Naoki Okada, Hiroyuki Mizuguchi, <u>Takao HAYAKAWA,</u> Tadanori Mayumi, Nobuyasu	An investigation of adverse effects caused by the injection of high-dose TNF α -expressing adenovirus vector into established murine melanoma.	Gene Ther.	10	700-705	2003

Mizuno					
Fuminori SAKURAI, Hiroyuki MIZUGUCHI, <u>Takao HAYAKAWA</u>	Efficient gene transfer into human CD 34 ⁺ Cells by an Adenovirus type 35 vector.	Gene Ther.	10	1041-1048	2003
Kazufumi Katayama, Koichiro Wada, Hiroyuki Miyoshi, Kozo Ohashi, Masashi Tachibana, Rie Furuki, Hiroyuki Mizuguchi, <u>Takao HAYAKAWA</u> , Atsushi Nakajima, Takashi Kadowaki, Yasuo Tsutsumi, Shinsaku Nakagawa, Yoshinori Kamisaki, Tadanori Mayumi	RNA interfering approach for clarifying PPAR γ pathway using lentiviral vector expressing short hairpin RNA.	FEBS Lett.	560	178-182	2004
Okada N., Gao J-Q., Sasaki A., Niwa M., Okada Y., Nakayama T., Yoshie O., Mizuguchi H., <u>Hayakawa Takao</u> , Fujita T., Yamamoto A., Tsutsumi Y., Mayumi T., Nakagawa S.	Anti-tumor activity of chemokine is affected by both kinds of tumors and the activation state of the host's immune system: implications for chemokine-based cancer immunotherapy.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	317	68-76	2004
Jun OKABE, Akiko EGUCHI, Renu WADHWA, Randeep RAKWAL, Rumi TSUKINOKI, <u>Takao</u> <u>HAYAKAWA</u> , Mahito NAKANISHI	Limited Capacity of the Nuclear Matrix to Bind Telomere Repeat Binding Factor TRF1 May Restrict the Proliferation of Mortal Human Fibroblasts.	Human Molecular Genetics	13	1-9	2004
Okada Y., Okada N., Mizuguchi H., Takahashi K., <u>HAYAKAWA Takao</u> ,	Optimization of antitumor efficacy and safety of <i>in vivo</i> cytokine gene therapy using RGD fiber-mutant adenovirus vector	Biochim. Biophys. Acta.	1670	172-180	2004

Mayumi T., Mizuno N.	for preexisting murine melanoma.				
Nakamura T., Peng K-W., Vongpunsawad S., Harvey M., Mizuguchi H., <u>Hayakawa Takao</u> , Cattaneo R., Russell S.J.	Antibody-targeted cell fusion.	Nature Biotech.	22	331-336	2004
Gao J-Q, Alexandre L.S., Tsuda Y., Katayama K., Eto Y., Sekiguchi F., Mizuguchi H., <u>HAYAKAWA Takao</u> , Nakayama T., Yoshie O., Tsutsumi Y., Mayumi T., Nakagawa S.	Tumor-suppressive activities by chemokines introduced into OV-HM cells using fiber-mutant adenovirus vectors.	Pharmazie	59	238-239	2004
Tetsu Kobayashi, Hiroshi Kawai, Takuo Suzuki, Toru Kawanishi, <u>Takao HAYAKAWA</u>	Improved sensitivity of insulin in MALDI-TOF MS by premixing matrix CHCA with transferring.	Rapid Communication in Mass Spectrometry			in press
Masashi HYUGA, Sumiko HYUGA, Nana KAWASAKI, Miyako OHTA, Satuki ITOH, Shingo NIIMI, Toru KAWANISHI, <u>Takao HAYAKAWA</u>	Enhancement of hepatocyte growth factor-induced cell scattering in N-acetylglucosaminyltransferase III-transfected HepG2 cells.	Biol. Pharm. Bull.			in press
Masashi HYUGA, Satsuki ITO, Nana KAWASAKI, Miyako OHTA, Akiko ISHII, Sumiko HYUGA and <u>Takao HAYAKAWA</u>	Analysis of Site-Specific Glycosylation in Recombinant Human Follistatin Expressed In Chinese Hamster Ovary Cells.	Biologicals			in press
水口裕之、 <u>早川堯夫</u>	アデノウイルスベクター：最近の進歩	分子細胞治療	2	200-207	2003

早川堯夫	バイオ創薬におけるレギュラトリーサイエンスの新展開	衛研報告	121	128-143	2003
早川堯夫、永田龍二	細胞・組織加工医薬品・医療機器の品質管理	Clinical Neuroscience (in Japanese)	21(10)	1195-1197	2003
川崎ナナ、橋井則貴、伊藤さつき、日向昌司、川西 徹、早川堯夫	LC/MSを用いた糖鎖プロファイリングによるグリコーム解析	J. Electrophoresis	48	5-10	2004
早川堯夫、石井明子	バイオ医薬品の現状と将来	J. Integrated Med.	14(2)	142-143	2004
Shishido T, Tasaki K, Takeishi Y, Takasaki S, Miyamoto T, Itoh M, Takahashi H, Kubota I, Ito T, Katano Y, Wakabayashi I, Tomoike H.	Chronic hypertriglyceridemia in young watanabe heritable hyperlipidemic rabbits impairs endothelial and medial smooth muscle function.	Life Sci.	74	1487-1501	2004
Hosoda H, Kojima M, Mizushima T, Shimizu S, Kangawa K.,	Structural divergence of human ghrelin. Identification of multiple ghrelin-derived molecules produced by post-translational processing.	J Biol Chem	278	64-70	2003
Kaiya H, Kojima M, Hosoda H, Moriyama S, Takahashi A, Kawauchi H, Kangawa K	Peptide purification, complementary deoxyribonucleic acid (DNA) and genomic DNA cloning, and functional characterization of ghrelin in rainbow trout.	Endocrinology	144	5215-5226	2003
Kaiya H, Kojima M, Hosoda H, Riley LG, Hirano T, Grau EG, Kangawa K	Identification of tilapia ghrelin and its effects on growth hormone and prolactin release in the tilapia, <i>Oreochromis mossambicus</i> .	Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol	135	421-429	2003
Kaiya H, Kojima M, Hosoda H, Riley LG, Hirano T,	Amidated fish ghrelin: purification, cDNA cloning in the Japanese eel and its biological activity.	J Endocrinol	176	415-423	2003

Grau EG, <u>Kangawa K</u>					
<u>N. Minamino</u> , J. Tanaka, H. Kuwahara, T. Kihara, Y. Satomi, M. Matsubae, T. Takao	Determination of endogenous peptides in the porcine brain: possible construction of Peptidome, a fact database for endogenous peptides.	J. Chromatogr. B.	792	33-48	2003
磯山(田中)純子, 桑 原大幹, 木原孝洋, <u>南野直人</u>	生体ペプチドのファクトデータベー ス「ペプチドーム」と蛋白質代謝の メタボローム	炎症と免疫	11(6)	657-664	2003
<u>南野直人</u>	ペプチドーム解析	ファルマシア	39(12)	1157-1162	2003
Tsuda, M., Shigemoto-Mogami, Y., Koizumi, S., Mizokoshi, A., <u>Kohsaka, S.</u> , Michael W. Salter and Inoue, K.	P2X4 receptors induced in spinal microglia gate tactile allodynia after nerve injury.	Nature	14	778-783	2003
Sasaki, Y., Hoshi, M., Akazawa, C., Nakamura, Y., Tsuzuki, H., Inoue, K. and <u>Kohsaka, S.</u>	Selective expression of Gi/o-coupled ATP receptor P2Y12 in microglia in rat brain.	Glia	44	242-250	2003
Hirasawa, T., Wada, H., <u>Kohsaka, S</u> and Uchino, S.	Inhibition of NMDA receptors induces delayed neuronal maturation and sustained proliferation of progenitor cells during neocortical development.	J. Neurosci. Res.	74	676-687	2003
Nishikawa, K., Li, H., Kawamura, R., Osaka, H., Wang, Y.L., Hara, Y., Hirokawa, T., Manago, Y., Amano, T., Noda, M., Aoki, S. and <u>Wada, K.</u>	Alterations of structure and hydrolase activity of parkinsonism-associated human ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 variants.	Biochem. Biophys. Res. Comm.	304	176-183	2003

Osaka, H., Wang, Y.L., Takada, K., Takizawa, S., Setsuie, R., Li, H., Sato, Y., Nishikawa, K., Sun, Y.J., Sakurai, M., Harada, T., Hara, Y., Kimura, I., Chiba, S., Namikawa, K., Kiyama, H., Noda, M., Aoki, S. and <u>Wada, K.</u>	Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 binds to and stabilizes monoubiquitin in neurons.	Hum. Mol. Genet.	12	1945-1958	2003
Harada, C., Harada, T., Quah, H.M.A., Maekawa, F., Yoshida, K., Ohno S., <u>Wada, K.</u> , Parada, L.F., Tanaka, K.	Potential role of glial cell line-derived neurotrophic factor receptors in Muller glial cells during light-induced retinal degeneration.	Neurosci.	122	229-235	2003
Komaki H, Akanuma J, Iwata H, Takahashi T, Mashima Y, Nonaka I and <u>Goto Y.</u>	A novel mtDNA C11777A mutation in Leigh syndrome.	Mitochondrion	2	293-304	2003
Ohsawa, K., Sasaki, Y., <u>Kohsaka, S</u> and Imai, Y.	Macrophage/Microglia-specific protein Ibal binds to fimbrin and enhances its actin-bundling activity.	J. Neurochem.	88	844-856	2004
Harada, T., Harada, C., Wang, Y.L., Osaka, H., Amanai, K., Tanaka, K., Takizawa, K., Setsuie, R., Sakurai, M., Sato, Y., Noda, M. and <u>Wada, K.</u>	Role of ubiquitin carboxy terminal hydrolase-L1 in neural cell apoptosis induced by ischemic retinal injury <i>in vivo</i> .	Am. J. Pathol.	164	59-64	2004

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌・書籍

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
早川 義夫、永田 龍二	バイオロジクスの品質と安全性評価	薬の安全性 (長尾 拓編) 南山堂、東京		33-51	2004
早川 義夫、石井 明子	: バイオ医薬品の現状と将来	J. Integrated Med.	14(2)	142-143	2004
早川 義夫	バイオ創薬の新たな展開と効果的な推進に向けて	Drug Delivery System	19(2)	18	2004
早川 義夫、石井 明子	組換え医薬品	薬学教科書シリーズ (日本薬学会編)、東京化学同人、東京	印刷中		
Masashi HYUGA, Satsuki ITO, Nana KAWASAKI, Miyako OHTA, Akiko ISHII, Sumiko HYUGA and Takao HAYAKAWA	Analysis of Site-Specific Glycosylation in Recombinant Human Follistatin Expressed In Chinese Hamster Ovary Cells	Biologicals	32	70-77	2004
Yuka OKADA, Naoki OKADA, Hiroyuki MIZUGUCHI, Koichi TAKAHASHI, Takao HAYAKAWA, Tadanori MAYUMI, and Nobuyasu MIZUNO	Optimization of antitumor efficacy and safety of in vivo cytokine gene therapy using RGD fiber-mutant adenovirus vector for preexisting murine melanoma.	Biochim. Biophys. Acta.	1670	172-180	2004
Jun OKABE, Akiko EGUCHI, Renu WADHWA, Randeep RAKWAL, Rumi TSUKINOKI, Takao HAYAKAWA and Mahito NAKANISHI	Limited Capacity of the Nuclear Matrix to Bind Telomere Repeat Binding Factor TRF1 May Restrict the Proliferation of Mortal Human Fibroblasts	Human Molecular Genetics	13	1-9	2004
Takafumi NAKAMURA, Kah-Whye PENG, Sompong VONGPUNSAWAD, Hiroyuki MIZUGUCHI, Takao HAYAKAWA, Roberto CATTANEO and Stephen J. RUSSELL	Antibody-targeted cell fusion	Nature Biotech.	22	331-336	2004
J. Q. Gao, L. S. Alexandre, Y. Tsuda, K. Katayama, Y. Eto, F. Sekiguchi, H. Mizuguchi, T. Hayakawa, T. Nakayama, O. Yoshie, Y. Tsutsumi, T. Mayumi and S. Nakagawa	Tumor-suppressive activities by chemokines introduced into OV-HM cells using fiber-mutant adenovirus vectors	Pharmazie	59	238-239	2004
川崎 千子、橋井 則貴、伊藤 さつき、日向 昌司、川西 徹、早川 義夫	LC/MS を用いた糖鎖プロファイリングによるグライコーム解析	生物物理化学	48	5-10	2004
Yohko Gotoh, Shingo Niimi, Takao Hayakawa and Tokuji Miyashita	Preparation of lactose-silk fibroin conjugates and their application as a scaffold for hepatocyte attachment	Biomaterials	25(6)	1131-1140	2004
Xu Z. L., Mizuguchi H., Koizumi N., Sakurai F., Hosono T., Kawabata K., Watanabe Y., Yamaguchi T., Hayakawa T	Approaches to improve the kinetics of adenovirus delivered gene and gene product	Adv. Drug. Deli. Rev.	in press		

Kazufumi Katayama, Koichiro Wada, Hiroyuki Miyoshi, Kozo Ohashi, Masashi Tachibana, Rie Furuki, Hiroyuki Mizuguchi, Takao Hayakawa, Atsushi Nakajima, Takashi Kadowaki, Yasuo Tsutsumi, Shinsaku Nakagawa, Yoshinori Kamisaki, Tadanori Mayumi	RNA interfering approach for clarifying PPAR γ pathway using lentiviral vector expressing short hairpin RNA	FEBS Lett.	560	178-182	2004
水口裕之, 早川義夫	アデノウイルスベクター	Mebio	21(4)	8-16	2004
早川義夫	米國における新薬開発の動向	大阪医薬品協会 会報	662	1-18	2004
Eto Y., Gao J-Q, Sekiguchi F., Kurachi S., Katayama K., Mizuguchi H., Hayakawa T., Tsutsumi Y., Mayumi T., Nakagawa S.	Neutralizing antibody evasion ability of adenovirus vector induced by the bioconjugation of MPEG-SPA	Biol. Pharm. Bull.	27	936-938	2004
Tetsu Kobayashi, Hiroshi Kawai, Takuo Suzuki, Toru Kawanishi, and Takao Hayakawa	Improved sensitivity of insulin in MALDI-TOF MS by premixing matrix CHCA with transferrin	Rapid Communication in Mass Spectrometry	18	1156-1160	2004
Kayoko Takagi, Reiko Teshima, Haruyo Okunuki, Satsuki Ito, Nana Kawasaki, Toru Kawanishi, Takao Hayakawa, Youichi Kohno, Atsuo Urisu and Jun-ichi Sawada	Kinetic Analysis of Pepsin digestion of Chicken Egg White Ovomucoid and Allergenic Potential of Pepsin Fragments	Int. Arch. Allergy Immunol.	136	23-32	2005
Tetsuji Hosono, Hiroyuki Mizuguchi, Kazufumi Katayama, Zhi-Li Xu, Fuminori Sakurai, Akiko Ishii-Watabe, Kenji Kawabata, Teruhide Yamaguchi, Shinsaku Nakagawa, Tadanori Mayumi and Takao Hayakawa	Adenovirus Vector-Mediated Doxycycline-Inducible RNA Interference	Human Gene Ther.	15	813-819	2004
Okada N., Gao J-Q, Sasaki A., Niwa M., Okada Y., Nakayama T., Yoshie O., Mizuguchi H., Hayakawa T., Fujita T., Yamamoto A., Tsutsumi Y., Mayumi T., Nakagawa S.	Anti-tumor activity of chemokine is affected by both kinds of tumors and the activation state of the host's immune system: implications for chemokine-based cancer immunotherapy	Biochem. Biophys. Res. Commun.	317	68-76	2004
Masashi HYUGA, Sumiko HYUGA, Nana KAWASAKI, Miyako OHTA, Satuki ITOH, Shingo NIIMI, Toru KAWANISHI, and Takao HAYAKAWA	Enhancement of hepatocyte growth factor-induced cell scattering in N-acetylglucosaminyltransferase III-transfected HepG2 cells	Biol. Pharm. Bull.	27	781-785	2004

Jian-Qing Gao, Yusuke Eto, Fumiko Sekiguchi, Shinnosuke Kurachi, Kazufumi Katayama, Toshiki Sugita, Hiroyuki Mizuguchi, Takao Hayakawa, Yasuo Tsutsumi, Tadanori Mayumi, Shinsaku Nakagawa	Enhanced Gene Expression of Adenovirus Vector in Tumor Induced by PEGylation	Gene Ther.	submitted		
Akira Harazono, Nana Kawasaki, Toru Kawanishi and Takao Hayakawa	Site-specific glycosylation analysis of human apolipoprotein B100 using high-performance liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry	Glycobiology	in press		
Shingo Niimi, Mizuho Harashima, Masaru Gamou, Masashi Hyuga, Taiichirou Seki, Toyohiko Ariga, Toru Kawanishi, and Takao Hayakawa	Expression of Annexin III in Primary Cultured Rat Hepatocytes and Inhibition of DNA Synthesis by Suppression of Annexin A3 Expression Using RNA Interference	Biol Pharm Bull.	28	424-428	2005
Naoki Okada, Naoki Mori, Ryosuke Koretomo, Yuka Okada, Takashi Nakayama, Osamu Yoshie, Hiroyuki Mizuguchi, Takao Hayakawa, Shinsaku Nakagawa, Tadanori Mayumi, Takuya Fujita, Akira Yamamoto	Augmentation of the migratory ability of DC-based vaccine into regional lymph nodes by efficient CCR7 gene transduction	Gene Ther.	12	129-139	2005
Naoki Okada, Sayaka Iiyama, Yuka Okada, Hiroyuki Mizuguchi, Takao Hayakawa, Shinsaku Nakagawa, Tadanori Mayumi, Takuya Fujita, Akira Yamamoto	Immunological properties and vaccine efficacy of murine dendritic cells simultaneously expressing melanoma-associated antigen and interleukin-12	Cancer Gene Ther.	12	72-83	2005
Tetsuji Hosono, Hiroyuki Mizuguchi, Kazufumi Katayama, Naoya Koizumi, Kenji Kawabata, Teruhide Yamaguchi, Shinsaku Nakagawa, Yoshiteru Watanabe, Tadanori Mayumi, and Takao Hayakawa	RNA interference of PPAR γ using fiber-modified adenovirus vector efficiently suppresses preadipocyte-to-adipocyte differentiation in 3T3-L1 cells	Gene	in press		
Hiroshi Kawai, Takuo Suzuki, Tetsu Kobayashi, Hiroyuki Mizuguchi, Takao Hayakawa and Toru Kawanishi	Simultaneous imaging of initiator/effector caspase activity and mitochondrial membrane potential during cell death in living HeLa cells	Biochim. Biophys. Acta	1693	101-110	2004
Eriko Uchida, Koei Sato, Akiko Iwata, Akiko Ishii-Watabe, Hiroyuki Mizuguchi, Mikio Hikata, Mitsuhiro Murata, Teruhide Yamaguchi, and Takao Hayakawa	An improved method for detection of replication-competent retrovirus in retrovirus vector products	Biologicals	32	139-146	2004

Shingo NIIMI, Masashi HYUGA, Mizuho HARASHIMA, Taiichiro SEKI, Toyohiko ARIGA, Toru KAWANISHI, and Takao HAYAKAWA	Isolated small rat hepatocytes express both Annexin III and terminal differentiated hepatocyte markers, tyrosine aminotransferase and tryptophan oxygenase, at the mRNA level	Biol. Pharm. Bull.	27(11)	1864-1866	2004
Hiroshi Kawai, Takuo Suzuki, Tetsu Kobayashi, Haruna Sakurai, Hisayuki Ohata, Kazuo Honda, Iyuki Namekata, Hikaru Tanaka, Koki Shigenobu, Ryu Nakamura, Takao Hayakawa and Toru Kawanishi	Simultaneous real-time detection of inhibitor- and effector-caspase activation by double FRET analysis	J. Pharmaceutica l Sci.	in press		
Hiroko Shibata, Yasuo Yoshioka, Shinji Ikemizu, Kyoko Kobayashi, Yoko Yamamoto, Yohei Mukai, Takayuki Okamoto, Madoka Taniai, Maki Kawamura, Yasuhiro Abe, Shinsaku Nakagawa, Takao Hayakawa, Satoshi Nagata, Yuriko Yamagata, Tadanori Mayumi, Haruhiko Kamada, Yasuo Tsutsumi	Functionalization of TNF- α using phage display technique and PEGylation improves its antitumor therapeutic window	Clinical Cancer Research	in press		
Gao J.-Q., Inoue S., Tsukada Y., Katayama K., Eto Y., Kurachi S., Mizuguchi H., Hayakawa T., Tsutsumi Y., Mayumi T., Nakagawa S.	High gene expression of the mutant adenovirus vector, both in vitro and in vivo, with the insertion of integrin-targeting peptide into the fiber	Pharmazie	59	571-572	2004
Sumimoto H., Yamagata S., Shimizu A., Miyoshi H., Mizuguchi H., Hayakawa T., Miyagishi M., Taira K., Kawakami Y.	Gene therapy for human small cell lung carcinoma by inactivation of Skp-2 with virally mediated RNA interference.	Gene Ther.	12	95-100	2005
Hiroyuki Mizuguchi and Takao Hayakawa	Targeted adenovirus vector	Hum. Gene Ther.	15	1034-1044	2004
Eto, Y., Gao, J.-Q., Sekiguchi, F., Kurachi, S., Katayama, K., Mizuguchi, H., Hayakawa, T., Maeda, M., Kawasaki, K., Tsutsumi, Y., Mayumi, T., And Nakagawa, S.	PEGylated adenovirus vectors containing RGD peptides on the tip of PEG show high transduction efficiency and antibody evasion ability	J. Gene Med.	in press		
Koizumi, N., Mizuguchi H., Kondoh, M., Fujii, M., Hayakawa, T., Watanabe, Y.	Efficient gene transfer into human trophoblast cells with adenovirus vector containing chimeric type 5 and 35 fiber protein	Biol. Pharm. Bull.	27	2046-2048	2004