

厚生労働科学研究費補助金

萌芽的先端医療技術推進研究事業（17～18年度）

医療機器開発推進研究事業（19年度）

シュガーチップを用いた検査・診断技術の開発

平成17～19年度 総合研究報告書

主任研究者 隅田 泰生

平成20年（2008年）4月

目 次

ページ

I. 総合研究報告

シュガーチップを用いた検査・診断技術の開発

隅田泰生（鹿児島大学大学院理工学研究科） 1

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 34

III. 研究成果の刊行物・別刷

総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金
(萌芽的先端医療技術推進研究事業・医療機器開発推進研究事業)
「シュガーチップを用いた検査・診断技術の開発」
総合研究報告書

主任研究者 隅田泰生 鹿児島大学大学院理工学研究科 教授

オリゴ糖鎖（以下、糖鎖）は生体内で多彩な機能を示し、生命現象に不可欠な役割を有する。糖鎖の生理活性には、複雑な糖鎖構造が密接に関係しており、また糖鎖1分子の活性は弱いため、生体内ではそれらが集合して働いている。これら特徴を持つ糖鎖とその作用相手との結合相互作用をナノメータースケール（分子レベル）で迅速に解析することを目的として、我々は構造明確な糖鎖を固定化したバイオデバイス「シュガーチップ」および糖鎖固定化金ナノ粒子「SGNP」を開発した。そして、糖鎖が結合する蛋白質や細胞などとの相互作用を無標識で迅速・簡便に測定できる系を確立させ、既に基礎研究において大きな成果を上げている。本研究班では、以下の分担研究者の協力のもと、これらのデバイスを用いて迅速な検査・診断や病原因子の解明を行う先端医療技術の開発を行った。具体的には、(i) ウイルス感染及び癌疾患と細胞表層オリゴ糖；(ii) 糖尿病の病因関連蛋白質；(iii) 血液凝固因子；(iv) 神経コンフォメーション病等脳疾患時に出現する病因関連蛋白質について解析、また(v) ナノテクノロジーを用いた新しい測定機器の開発を進めている。以下に、3年間の成果をまとめる。

研究班員（括弧内は、分担研究テーマ）

主任研究者：

隅田泰生 鹿児島大学大学院理工学研究科・教授

（リンカーおよび硫酸化オリゴ糖の合成、シュガーチップの作製ならびに
SPR および MALDI-TOF/MS 解析）

分担研究者：

堂浦克美 東北大学大学院医学系研究科・教授

（プリオン病・神経コンフォメーション病への応用）

奥野壽臣 兵庫医科大学・准教授

（ウイルス感染症への応用）

片桐秀樹 東北大学大学院医学系研究科・教授

（糖尿病やその合併症診療への応用）

石田秀治 岐阜大学応用生物科学部・教授

（シアル酸含有オリゴ糖の合成）

加藤啓子 大阪府立大学大学院生命環境科学研究科・准教授

（てんかん等の脳疾患への応用）

奥 直人 静岡県立大学薬学部・教授

（癌疾患への応用）

有馬直道 鹿兒島大学大学院医歯学総合研究科・教授

(ウイルス感染症 (ATL) への応用)

山田雅雄 モリテックス (株)・ナノバイオサイエンス研究所 所長

(ハイスループット型多チャンネル型表面プラズモン共鳴測定装置の製造)

小川智央 モリテックス (株)・ナノバイオサイエンス研究所 研究員

(ハイスループット型多チャンネル型表面プラズモン共鳴測定装置の製造)

リンカーおよび硫酸化オリゴ糖の合成、シュガーチップの作製ならびに SPR および MALDI-TOF/MS 解析

本研究は、主任研究者として隅田泰生 (鹿兒島大学 大学院理工学研究科・教授) および研究協力者として若尾雅弘 (鹿兒島大学 大学院理工学研究科・助教)、ならびに鶴田祥子 (鹿兒島大学 産学官連携推進機構・V B 部門プロジェクト研究員) により以下のように遂行された。即ち、硫酸化糖鎖の合成に関しては、目標としたヘパリンならびにコンドロイチン硫酸部分糖鎖構造の合成を達成し、さらに既開発のリンカー化合物とコンジュゲート化してリガンド複合体を調製し、以下のように各種蛋白質やウイルスとの相互作用の解析に用いた。蛋白質や細胞、ウイルス等の糖鎖結合性を網羅的に調べることを目的とし、調製したリガンド複合体を SPR イメージング用のシュガーチップ調製に用いた。このチップには、最大 96 個の糖鎖をリガンドとして固定できる。調製した 70 種類以上の糖鎖リガンド複合体を固定化し、様々な種類の蛋白質や、インフルエンザウイルスならびにヘルペスウイルスの結合特性を調べ、糖鎖への相対結合性に基づくウイルスの識別法の開発を行った。また、本技術は、糖鎖結合性の蛋白質などを標識することなく、その結合度を測定できるので蛋白質の種類がわからなくても糖鎖への結合挙動を知ることができる。そのような未知の糖鎖結合性蛋白質を質量分析 (MS) によって同定することを目標として、SPR/MS 連続分析について検討し、ペプチド MS フィンガープリント法 (PMFP) も併用して未知蛋白質の選択的に分離と同定が可能であることを明らかとした。また、糖鎖固定化金ナノ粒子 (SGNP) の検査・診断法への応用についても検討した。SGNP を用いて、ウイルスの選択的濃縮が可能であること、また戸外やベッドサイドなど機器が使用できないサンプル収集場所で行う on-site 分析についても SGNP を用いて検討し、インフルエンザウイルスについてはそれが可能であることを示唆する基礎的データを収集した。

プリオン蛋白質とヘパリン部分構造との相互作用

本研究は、分担研究者として堂浦克美教授 (東北大学大学院医学系研究科)、および研究協力者として照屋健太助教 (東北大学大学院医学系研究科) を中心とし、隅田グループとの協同研究として、平成 17 年および 18 年の 2 年間遂行された。堂浦らは、プリオン病の予防や治療を最終的な目標として、プリオン病感染マウスや培養神経細胞を用いた薬剤スクリーニングを実施し、その結果硫酸多糖類が薬効のある化合物群の一つとして有用であることを見いだしていた。中でも、ペントサンポリサルフェートは実際にヒトのプリオン病であるクロイツフェルト・ヤコブ病に応用され、脳室内投与療法により臨床研究も進行していた。しかし、プリオン病に対する薬効の作用機序は十分には明らかにされていなかった。硫酸多糖類は様々な部分構造と分子量分布を含む高分子であり、プリオン蛋白

質との結合は定性的な評価に限られていた。一方で、抗プリオン病薬剤スクリーニング系に表面プラズモン共鳴を検出部として導入することによって、薬剤スクリーニングの効率化と定量化を図ることが期待できた。また感染因子、異常型プリオン蛋白質の検査への応用が期待された。細菌やウイルスのように遺伝子を増幅して検査できる他の感染因子とはことなり、異常型の蛋白質を検出しなければならないプリオン病において、検出感度の向上は重要である。以上からシュガーチップを用いた表面プラズモン共鳴は、プリオン病薬剤研究に効果的に応用できると考えられ、最初のステップとして、プリオン蛋白質が糖チップ上で検出されるかどうか、どのような部分構造とどのくらいの結合定数で結合するか、またチップ上で異常型プリオン蛋白質と正常型プリオン蛋白質とを分離できるかどうかを検討するために本研究を行った。そして、リコンビナントプリオン蛋白質の硫酸多糖ヘパリンの部分構造への結合をシュガーチップを用いた表面プラズモン共鳴法で検出し、定量的な結合相互作用の解析を行い、ヘパリン部分構造とプリオン蛋白質が強い親和性で結合すること、及びヘパリンとの相互作用部位がプリオン蛋白質側のN末端ドメインであることが判明した。しかしこの部位は、プリオン蛋白質に関して正常型と異常型とを判定する上で指針としているプロテアーゼに対する部分的抵抗性を検定する際に分解を受ける部分であった。したがって、確認した相互作用を利用した異常型プリオン蛋白質のチップ上での検出が困難であることが示唆された。

糖尿病やその合併症診療への応用

本研究は、分担研究者として片桐秀樹教授（東北大学大学院医学系研究科）を中心とし、隅田グループとの協同研究として、3年間遂行された。

食生活の欧米化に伴い急増する肥満・2型糖尿病は、動脈硬化症・網膜症・腎症・神経障害といった重篤な合併症を招き、大きな社会問題となっている。これらの合併症には有効な治療法が乏しく、また、早期診断のための簡便な検査法も少ない。このような背景の元、片桐らは、肥満・糖尿病の機序の解明と治療法の開発とそれに関連した合併症発症の機序の解明と早期診断法・根治治療法の開発を目標として精力的に本研究を進めた。肥満・糖尿病については、動物実験によって体内の備わった過栄養時の肥満を防ぐ機構を発見し、その機構の慢性的な活性化が、肥満時における高血圧の発症に関与することを見出した。この機序は、メタボリックシンドロームの病態の理解および新しい治療法開発のターゲットになりうるものである。また、過栄養時の膵β細胞における糖鎖修飾について解析を進め、肥満から糖尿病につながる機序を検討し、糖鎖固定化金ナノ粒子(SGNP)を用いた本細胞中の特定の糖鎖に結合する蛋白質の同定を行っている。糖尿病性合併症に関しても、実際の患者血清を用いて、シュガーチップによる糖鎖結合蛋白質の網羅的な解析を行っている。採血条件を揃えた状態で検討を行うことにより、患者間のばらつきの軽減に努め、それぞれの合併症でその糖鎖結合蛋白質の検出パターンの変化の検討を行っている。以上、モデル動物から実際の患者サンプルまでを用い、糖尿病やその合併症の新たな診断、および治療法の開発に向けた検討を発展させることができた。

シアル酸含有オリゴ糖鎖の合成

本研究は、分担研究者として石田秀治教授（岐阜大学応用生物科学部）によって3年間

遂行され、合成された糖鎖は隅田グループに供与されてシュガーチップやSGNPとして利用された。

シアル酸を含む糖鎖（シアロ糖鎖）は、糖脂質ガングリオシドや糖タンパク質糖鎖として細胞表層に存在し、様々なタンパク質との相互作用によって多彩な生体機能を発現する。しかし一般に、細胞表層にごく微量存在するガングリオシドやシアロ糖タンパク質は分子多様性の物質であり、天然から純粋な単一化合物を得ることはきわめて難しい。このことが構造と機能についての厳密な解明を阻んできた。石田らは、この困難な問題を解決するために天然型ガングリオシド、その誘導體や類縁体の系統的合成法を確立し、得られた多彩な合成標品を糖鎖プローブとして用いることで、多様な糖鎖の生物機能を「分子のレベル」で解き明かし、広く医学・生物学への応用を目指していた。本研究において、シアロ糖鎖の効率的な合成法を確立し、系統的な合成を進めた結果、以下の成果を得た。即ち、シアリル α 2-4/8シアル酸及び α -GalNAc配糖体の合成における画期的な方法を見出した。GM2類縁体の系統的合成、新奇な構造であるフコシル α -(1-4)/(1-8)シアル酸構造の構築に成功した。従来法を併用してガングリオ系ガングリオシド糖鎖含有プローブの合成を達成した。ボツリヌス毒素の受容体となる小腸上皮細胞上のムチン型糖鎖を系統的に合成した。さらに、質量分析による糖鎖二次構造解析法の確立を目的として、結合位置、アノマー位の立体化学の異なるシアリルガラクトースの糖鎖ライブラリーの構築を行っている。

てんかん等の脳疾患への応用

本研究は、分担研究者として加藤啓子准教授（大阪府立大学生命環境科学研究科）を中心とし、隅田グループとの協同研究として、3年間遂行された。

てんかんは、ヒト・ネコで1%、イヌで5-6%に発症する頻度の高い慢性神経疾患である。その原因は遺伝的素因に起因した突発性の場合と、ガン化・虚血・水頭症等も含めた二次的な素因に起因した症候性の場合によるなどが知られているが、根本的な障害は、神経回路網の異常な同期性放電である。最近、学習障害・注意欠陥多動性障害を示す児童の約50%はけいれん性疾患を持つこと、てんかん患者に学習障害・注意欠陥多動性障害合併率が高いこと（20-25%）、てんかん患者は統合失調症の発症リスクが高いことが報告された。これらの知見は、てんかんという疾患が、てんかんだけにとどまらず、神経回路網障害として大きくとらえる必要性が高まっていることを示している。遺伝性の突発性てんかんの原因遺伝子の解明は飛躍的に進んできているが、原因遺伝子を含む神経回路網全体を注視した分子基盤の解明には至っていない。本研究では、神経回路網の変化を伴ったてんかん誘導をおこすことができるキンドリングモデルマウスに着目し、てんかん誘導に連動する分子群の同定及びそれら分子群のてんかん関与機構について解析を進め、以下の成果を得た。即ち、シュガーチップ上で提示する糖鎖構造の検索を、シュガーチップを用いて行い、てんかん発症に連動して著しい発現の亢進を示す内在性レクチンの存在を明らかにした。さらに、シュガーチップの解析で明らかとなった糖鎖を固定化した金ナノ粒子(SGNP)を用いて、内在性レクチンの単離と質量分析による同定を行い、現在詳細な解析を行っている。これらの成果は、てんかんの難治化早期診断法の開発を可能とするものである。

オリゴ糖を用いたウイルス感染症の診断技術の開発

本研究は、分担研究者として奥野壽臣准教授（兵庫医科大学）を中心とし、隅田グループとの協同研究として、3年間遂行された。

インフルエンザウイルス（Flu）はこれまで何度も世界的大流行を引き起こし、多数の犠牲者を出してきた。特に1918年に流行が始まったスペイン風邪は全世界で2500～4000万人の死亡者を生じ、これは短期間での犠牲者数としては、戦争も含め有史以来最悪の記録である。その後Fluは何度か型を変え、その都度世界的大流行を起こしてきたが、過去40年間は同じ型が流行してきたため、最近では新型Fluの出現が懸念されていた。数年前から新型の高病原性トリFluが出現し、人間にも感染して問題となっている。感染者の致死率は50%以上で、もしこのトリFluが世界的大流行した場合、その犠牲者は数億人に達すると予想されている。そのため現在、予防法と治療法の開発が精力的に行なわれているが、それらを効率的に運用するためには、トリとヒトのFluを迅速に診断する技術の開発が喫緊である。また、ワクチン株の適合性を簡便に調べることが重要である。本研究では、シアル酸を含む種々の糖鎖を結合させたチップや金ナノ粒子とFluとの結合を解析して、それらの診断に応用すること目的として遂行された。

隅田グループによって調製された6種類のシアル酸含有オリゴ糖と2種類のアシアロ糖鎖を固定化したアレイ型のシュガーチップを用いて、約20株以上のインフルエンザウイルス株の結合特性を調べ、394個のデータを得た。そして、これらの相対結合活性のデータをユークリッド距離情報としてデータベース化し、さらにウイルス株の識別を行うためのインフォマティクス解析を行った。現在までに精度80%で、インフルエンザウイルス株の予測ができることが明らかとなった。また同様に、ヘパラン系およびコンドロイチン系糖鎖結合チップに対する単純ヘルペスウイルス1、2型の結合を調べたところ、5種類の硫酸化糖への相対結合性は異なることが示され、1型と2型を識別できる可能性が示唆された。また、ヘパリンを固定化した金ナノ粒子を用いることによって感染性のある単純ヘルペスウイルスを濃縮することが出来、従来のPCR法の1000倍程度の超高感度でウイルスを検出する方法を見いだした。本法は、サイトメガロウイルスなど種々のウイルスに対しても適応され、臨床診断に新しい道を開いた。

糖鎖チップを用いた早期がん診断マーカー測定系の確立

本研究は、分担研究者として奥直人教授（静岡県立大学薬学部）を中心とし、隅田グループとの協同研究として、平成18、19年度の2年間遂行された。

がんは、日本における死因別死亡率第一位の疾患であり、早期発見による死亡率の低下が求められている。現在がんの治療効果の判定や、再発の有無の判断に種々の腫瘍マーカーが使用されており、そのほとんどが患者の血液や体液中に検出されるがん特異的な糖鎖抗原である。腫瘍マーカーを用いたがん診断は、安価かつ低侵襲性であるが、しかし早期がんでは糖鎖抗原発現が上昇しないため、現在臨床で使用されている腫瘍マーカーをがんの早期発見に適応するのは困難である。そこで、本研究では、早期がんにおいて血中に発現するであろう糖鎖抗原に対する抗体マーカーを、シュガーチップで濃縮して検出することによって、簡便かつ迅速な早期がん診断マーカー測定系を確立することを目的とした。即ち、3種類の腫瘍細胞を用いて担がんマウスを作製し、その血清からアルブミンを除去

し、シュガーチップによる探索を試みた。低速限外濾過法により、ほぼ完全にアルブミン除去できることが明らかとなったが、シュガーチップによる特定マーカーの発見には至らなかった。一方、奥らは、がんの増殖や血行性転移に必須である血管新生に着目し、プロテオミクス解析を用いて、腫瘍血管新生により新たに発現する蛋白質、発現が大きく上昇する蛋白質、細胞表面への局在が変わる蛋白質などを対象として、新たなバイオマーカーの探索を試みた。その結果、BiP蛋白質を発見し、さらにその血管新生に及ぼす作用を解析した。

ウイルス感染症(ATL)への応用：糖鎖を標的とした成人T細胞白血病の新規治療法開発

本研究は、分担研究者として有馬直道教授（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科）を中心とし、隅田グループとの協同研究として、平成18、19年度の2年間遂行された。

成人T細胞白血病（ATL）は鹿児島を中心にして、宮崎、長崎に多発している白血病であり、日本全体では年間に1000人が死亡する極めて治療困難な白血病／リンパ腫である。本疾患は、レトロウイルスHTLV-1に感染したTリンパ球の腫瘍であるが、ウイルス感染は母乳中の感染リンパ球を介して、主に幼児期に成立する。全ての感染者がATLを発症するわけではなく、感染者の約2%が生涯発症率といわれている。一旦、発症すると従来の抗がん剤による治療には極めて抵抗性であり、現在もっとも優れているというわれるLSGプロトコールでも5年生存率は約17%と極めて低い状況である。従って、現在、いわゆる抗がん剤の作用機序ではない治療薬の開発が急務と成っている。一方、近年の白血病／リンパ腫における治療の進歩は著しいものがあり、悪性リンパ腫B細胞型に対して、細胞膜抗原であるCD20を標的とした抗体療法（リツキシマブ）は従来の治療と併用することで、治療成績を著しく向上させた。この成功により、他の造血器腫瘍でも抗体療法の開発がおこなわれるようになった。本研究では、ATL細胞に特異的に発現するであろう糖鎖に対する抗体を開発し、新しい診断治療法の開発を目指した。

ATL細胞であるS1TFをマウスに免疫し、抗S1TFハイブリドーマを作製し、糖鎖を認識する抗体について検討し、A19-5とA12-3クロンを得た。ともに、S1TFと著明に結合するが、正常ヒト末梢単核球分画との結合性については、A19-5はCD4T細胞およびCD8T細胞とはわずかな結合性が見られるのみであったが、CD14陽性細胞とは強い結合を示した。A12-3は全ての分画の細胞と結合した。糖鎖との結合性については、アレイ型のシュガーチップを用いて検討し、マンノース、グルクロン酸、シアル酸に結合活性を示した。A19-5の結合する膜抗原は免疫沈降法により分子量4万のあたりに泳動された。ATLに対する抗体療法としては、検討した全てのATL細胞株にA19-5が結合したこと、患者末梢血中のATL細胞の約50%前後が結合したことなどより、抗体療法の候補として、さらなる検討を行っている。

多チャンネル同時計測型局在プラズモン共鳴測定装置の開発

本研究は、分担研究者として山田雅雄博士（(株)モリテックス ナノ・バイオサイエンス研究所 所長、平成17、18年度）、ならびに小川智央博士（(株)モリテックス ナノ・バイオサイエンス研究所 研究員）を中心とし、隅田グループとの共同研究として、3年間遂行された。

表面プラズモン共鳴(SPR)法は、対象蛋白質を標識することなく、かつリアルタイムで生体分子間結合相互佐用を解析する優れた技術である。しかし、従来の SPR 装置は、大掛かりな光学系と高価なプリズムを必要とし、比較的大型な装置となり、また比較的大量の測定サンプルが必要である。これらの問題を解決すべく、東京工業大学の梶川助教授の協力も得て、金ナノ粒子の局在プラズモン共鳴(LPR)効果と光ファイバー技術を応用した局在プラズモン共鳴(LPR)測定装置の試作機を開発した。本試作機では、従来の SPR に比べてはるかに測定光学系を小さくすることができ、小型の簡易測定装置が実現可能となった。また、光ファイバーの先端で測定を行うためセンシング部が小さく、数 μ Lといった微量サンプルの測定も可能であった。

研究発表

1. 論文・著書

17年度

隅田泰生、「糖鎖チップ」、糖鎖科学の新展開－機能解明・次世代型材料・医薬品開発に向けて（編者：谷口直之、伊藤幸也、p. 474-481）、エヌティーエス、2005年発行

隅田泰生、「表面プラズモン共鳴・糖鎖チップを用いた糖鎖－タンパク質相互作用の解析」、未来を拓く糖鎖科学（p. 74-75）、金芳堂、2005年発行

Yasuo Suda, Akio Arano, Yasuhiro Fukui, Shuhei Koshida, Masahiro Wakao, Tomoaki Nishimura, Shoichi Kusumoto and Michael Sobel (2006) Immobilization and Clustering of Structurally Defined Oligosaccharides for Sugar Chips: An Improved Method for Surface Plasmon Resonance Analysis of Protein-Carbohydrate Interactions, submitted

Kawatake S, Nishimura Y, Sakaguchi S, Iwaki T, Doh-ura K: Surface plasmon resonance analysis for the screening of anti-prion compounds. Biol Pharm Bull. (in press), 2006

Rainov NG, Whittle IR, Doh-ura K: Treatment options in patients with prion disease-the role of long term cerebroventricular infusion of pentosan polysulphate. In: Prions-Food and Drug Safety. (ed. Kitamoto T) Springer pp.41-66, 2005

Todd NV, Morrow J, Doh-ura K, Dealler S, O'Hare S, Farling P, Duddy M, Rainov NG: Cerebroventricular infusion of pentosan polysulphate in human variant Creutzfeldt-Jakob disease. J Infect Dis. 50(5):394-396, 2005

Tsuboi Y, Baba Y, Doh-ura K, Imamura A, Fujioka S, Yamada T: Diffusion-weighted MRI in familial Creutzfeldt-Jacob disease with the codon 200 mutation in the prion protein gene. J Neurol Sci. 232:45-49, 2005

Sasaki K, Doh-Ura K, Wakisaka Y, Tomoda H, Iwaki T: Fatal familial insomnia with an unusual prion protein deposition pattern: an autopsy report with an experimental transmission study. Neuropathol Appl Neurobiol. Feb;31(1):80-87, 2005

逆瀬川裕二、堂浦克美：プリオン病の治療法の現状。医学のあゆみ 215(11):901-905, 2005

坪井義夫、山田達夫、堂浦克美：プリオン病の治療－ペントサンポリサルフェート脳室内持続投与－。神経内科 63 (5) : 441-445, 2005

- 坪井義夫、山田達夫、堂浦克美：プリオン病の治療－経口キナクリン療法とペントサン硫酸の脳室内持続投与法の現状。 *Brain Medical*. 17(3):259-264, 2005
- 石川謙介、堂浦克美：プリオンイメージングの試み。 *臨床神経科学* 24(3):313-316, 2006
- Yamada, T., Katagiri, H., Ishigaki, Y., Ogihara, T., Imai, J., Uno, K., Hasegawa, Y., Gao, J., Ishihara, H., Niiijima A., Mano, H., Aburatani, H., Asano, T., Oka Y. (2006) Signals from intra-abdominal fat modulate insulin and leptin sensitivity through different mechanisms: Neuronal involvement in food intake regulation.. *Cell Metab.*3, 223-9
- Anai, M., Shojima, N., Katagiri, H., Ogihara, T., Sakoda, H., Onishi, Y., Ono, H., Fujishiro, M., Fukushima, Y., Horike, N., Viana, A., Kikuchi, M., Noguchi, N., Takahashi, S., Tanaka, K., Oka, Y., Uchijima, Y., Kurihara, H., Asano, T. (2005) A novel protein kinase B (PKB)/AKT-binding protein enhances PKB kinase activity and regulates DNA synthesis. *J Biol Chem*. 280, 18525-35.
- Ishigaki, Y., Katagiri, H., Yamada, T., Ogihara, T., Imai, J., Uno, K., Hasegawa, Y., Gao, J., Ishihara, H., Shimosegawa, T., Sakoda, H., Asano, T., Oka, Y. (2005) Dissipating excess energy stored in the liver is a potential treatment strategy for diabetes associated with obesity. *Diabetes*. 54, 322-332
- Imai, J., Katagiri, H., Yamada, T., Ishigaki, Y., Ogihara, T., Uno, K., Hasegawa, Y., Ishihara, H., Sasano, H., Mizuguchi, H., Asano, T., Oka, Y. (2005) Constitutively active PDX1 induced efficient insulin production in adult murine liver. *Biochem Biophys Res Commun*. 326, 402-9
- Shojima, N., Ogihara, T., Inukai, K., Fujishiro, M., Sakoda, H., Kushiyaama, A., Katagiri, H., Anai, M., Ono, H., Fukushima, Y., Horike, N., Viana, AY., Uchijima, Y., Kurihara, H., Asano T. (2005) Serum concentrations of resistin-like molecules beta and gamma are elevated in high-fat-fed and obese db/db mice with increased production in the intestinal tract and bone marrow. *Diabetologia*. 48, 984-92.
- Kushiyaama, A., Shojima, N., Ogihara, T., Inukai, K., Sakoda, H., Fujishiro, M., Fukushima, Y., Anai, M., Ono, H., Horike, N., Vianna, AY., Uchijima, Y., Nishiyama, K., Shimosawa, T., Fujita, T., Katagiri, H., Oka, Y., Kurihara, H., Asano, T. (2005) Resistin like molecule beta activates MAPKs, suppresses insulin signaling in hepatocytes and induces diabetes, hyperlipidemia and fatty liver in transgenic mice on a high-fat diet. *J. Biol. Chem*. 280. 42016-25.
- Takahashi, R., Ishihara, H., Tamura, A., Yamaguchi, S, Yamada, T., Takei, D., Katagiri, H., Endou, H., Oka Y. (2005) Cell-type specific activation of metabolism reveals that beta-cell secretion suppresses glucagons release from alpha-cells in rat pancreatic islets. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 290, E308-16.
- Yamaguchi, M., Ishida, H., Kanamori, A., Kannagi, R. and Kiso, M.: 6-O-Sulfo sialylparagloboside and sialyl Lewis X neo-glycolipids containing lactamized neuraminic acid: synthesis and antigenic reactivity against G159 monoclonal antibody. *Glycoconjugate Journal*, 22, 95-108, 2005.
- Otsubo, N., Ishida, H., Kannagi, R. and Kiso, M.: Design and synthesis of a novel neo-

glycolipid containing sialyl Lewis X determinant carried on the mucin GlcNAc1-6GalNAc core structure. *Tetrahedron: Asymmetry*, 16(7), 1321-1327, 2005.

Imamura, A., Ando, H., Ishida, H. and Kiso, M.: Di-tert-butylsilylene(DTBS)-directed a-selective synthesis of 4-methylumbelliferyl T-antigen. *Organic Letters*, 7(20), 4415-4418, 2005.

Ando, H., Koike, Y., Koizumi, S., Ishida, H. and Kiso, M.: 1,5-Lactamized sialyl acceptors for various disialoside syntheses: Novel synthesis method for glycan portions of Hp-s6 and HLG-2 gangliosides. *Angewandte Chemie, International Edition in English*, 6759-6763, 2005.

加藤啓子 平林義雄 小脳グリア細胞の分化機構—糖鎖生物学の視点から—

CLINICAL NEUROSCIENCE (臨床神経科学) 中外医学社 vol.23(2) 144-147 2005

18年度

M. Akamatsu, Y. Fujimoto, M. Kataoka, Y. Suda, S. Kusumoto, and K. Fukase, "Synthesis of lipid A monosaccharide analogues containing acidic amino acid: Exploring the structural basis for the endotoxic and antagonistic activities", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14, 6759-6777(2006)

Y. Suda, Y. Kishimoto, T. Nishimura, S. Yamashita, M. Hamamatsu, A. Saito, M. Sato, M. Wakao, "Sugar-immobilized gold nano-particles (SGNP): Novel bioprobe for the on-site analysis of the oligosaccharide protein interactions", *Polymer Preprints*, 47(2), 156-157(2006)

Errol S. Wijelath, S. Rahman, M. Namekata, J. Murray, T. Nishimura, Z. Mostafavi-Pour, Y. Patel, Y. Suda, M. J. Humphries, M. Sobel, "Heparin-II Domain of Fibronectin Is a Vascular Endothelial Growth Factor-Binding Domain. Enhancement of VEGF Biological Activity by a Singular Growth Factor/Matrix Protein Synergism", *Circ Res.*, 99(8), 853-860(2006)

Y. Suda, A. Arano, Y. Fukui, S. Koshida, M. Wakao, T. Nishimura, S. Kusumoto, M. Sobel, "Immobilization and Clustering of Structurally Defined Oligosaccharides for Sugar Chips: An Improved Method for Surface Plasmon Resonance Analysis of Protein-Carbohydrate Interactions", *Bioconjug Chem.*, 17(5), 1125-1135(2006)

M. Hashimoto, K. Tawaratsumida, H. Kariya, A. Kiyohara, Y. Suda, F. Kirikae, T. Kirikae, and F. Gotz, "Not Lipoteichoic Acid but Lipoproteins Appear to Be the Dominant Immunobiologically Active Compounds in *Staphylococcus Aureus*", *The Journal of Immunology*, 177, 3162-3169(2006).

M. Kataoka, M. Hashimoto, Y. Suda, S. Kusumoto, and K. Fukase, "Synthesis and Biological Activities of Biscarboxymethyl Lipid A Analogues", *Heterocycles*, 69, 395-415(2006)

隅田泰生、「ヘパリンと血小板ならびにフォンビルブランド因子との相互作用解析からシュガーチップの開発へ」、*ドージンニュース* No.121、2006年12月25日

Doh-ura K, Tamura K, Karube Y, Naito M, Tsuruo T, Kataoka Y: Chelating compound, chrysoidine, is more effective in both anti-prion activity and brain endothelial permeability than quinacrine. *Cell. Mol. Neurobiol.*, (in press)

- Fukuuchi T, Doh-ura K, Yoshihara S, Ohta S: Metal complexes with superoxide dismutase-like activity as candidates for anti-prion drug. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16:5982-5987 2006
- Ishikawa K, Kudo Y, Nishida N, Suemoto T, Sawada T, Iwaki T, Doh-ura K: Styrylbenzoazole derivatives for imaging of prion plaques and treatment of transmissible spongiform encephalopathies. *J. Neurochem.*, 99:198-205 2006
- Sasaki K, Doh-ura k, Ironside J, Mabbott N, Iwaki T: Clusterin expression in follicular dendritic cells associated with prion protein accumulation. *J. Pathol.*, 209(4):484-91 2006.
- Wakisaka Y, Santa N, Doh-ura K, Kitamoto T, Ibayashi S, Iida M, Iwaki T: Increased asymmertric pulvinar magnetic resonance imaging signals in Creutzfeldt-Jakob disease with florid plaques following a cadaveric dura mater graft. *Neuropathol.*, 26:82-88 2006.
- Shintaku M, Yutani C, Doh-ura K: Brain stem lesions in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: A histopathological and immunohistochemical study. *Neuropathol.*, 26:43-49 2006.
- Kawatake S, Nishimura Y, Sakaguchi S, Iwaki T, Doh-ura K: Surface plasmon resonance analysis for the screening of anti-prion compounds. *Biol Pharm Bull.*, 29(5):927-932 2006
- 逆瀬川裕二、堂浦克美. プリオン病の治療 —その現状と展望—. *Brain Medical*, 18(4):356-370, 2006
- 逆瀬川裕二、堂浦克美. 孤発性クロイツフェルトーヤコブ病と6種類のサブタイプ. *Medical Briefs in Brain & Nerve*, 15(4):5-6, 2006
- 石川謙介、堂浦克美. プリオンイメージングの試み. *Clinical Neuroscience*, 24(3):313-316, 2006
- Hasegawa Y, Ogihara T, Yamada T, Ishigaki Y, Imai J, Uno K, Gao J, Kaneko K, Ishihara H, Sasano H, Nakauchi H, Oka Y, Katagiri H. Bone Marrow (BM) Transplantation Promotes Beta Cell Regeneration after Acute Injury through BM Cell Mobilization. *Endocrinology* in press
- Okimoto H, Ishigaki Y, Koiwa Y, Hinikio Y, Ogihara T, Suzuki S, Katagiri H., Ohkubo T, Hasegawa H, Kanai H, Oka Y. A novel method for evaluating human carotid artery elasticity: possible detection of early stage atherosclerosis in subjects with type 2 diabetes. *Atherosclerosis* in press.
- Takahashi, R., Ishihara, H., Takahashi, K., Tamura, A., Yamaguchi, S., Yamada, T., Katagiri, H., Oka, Y. Efficient and controlled gene expression in mouse pancreatic islets by arterial delivery of tetracycline-inducible adenoviral vectors. *J. Mol. Endocrinol.* in press.
- Gao J., Katagiri H., Ishigaki Y., Yamada T., Ogihara T., Imai J., Uno K., Hasegawa Y., Kanzaki M., Yamamoto TT., Ishibashi S., Oka Y. (2007) Involvement of apolipoprotein E in excess fat accumulation and insulin resistance. *Diabetes*, 56: 24-33.
- Takei, D., Ishihara, H., Yamaguchi, S., Yamada, T., Katagiri, H., Maruyama, Y., Oka, Y. (2006). WFS1 protein modulates the free Ca²⁺ concentration in the endoplasmic reticulum. *FEBS Lett.* 580: 5635-40.

- Imai, J, Katagiri, H., Yamada, T, Ishigaki, Y, Ogihara, T, Uno, K, Hasegawa, Y, Gao, J, Ishihara, H, Oka, Y. (2006) Activation of sympathetic nervous system suppresses serum adiponectin levels in mice. *Obesity*. 14, 1132-41.
- Uno K, Katagiri H, Yamada T, Ishigaki Y, Ogihara T, Imai J, Hasegawa Y, Gao J, Kaneko K, Iwasaki H, Ishihara H, Sasano H, Inukai K, Mizuguchi H, Asano T, Shiota M, Nakazato M, Oka Y. (2006) Neuronal pathway from the liver modulates energy expenditure and systemic insulin sensitivity. *Science* 312, 1656-9.
- Yamada, T., Ishihara, H., Tamura, A., Takahashi., R, Yamaguchi, S., Takei., D, Tokita, A., Satake, C., Tashiro, F., Katagiri, H., Aburatani, H., Miyazaki, J-I., Oka, Y. (2006) WFS1-deficiency enhances endoplasmic reticulum stress, triggers apoptotic pathway and impairs cell cycle progression specifically in pancreatic β -cells. *Hum Mol Genet*. 15, 1600-9.
- Yamada, T., Katagiri, H., Ishigaki, Y., Ogihara, T., Imai, J., Uno, K., Hasegawa, Y., Gao, J., Ishihara, H., Nijima A., Mano, H., Aburatani, H., Asano, T., Oka Y. (2006) Signals from intra-abdominal fat modulate insulin and leptin sensitivity through different mechanisms: Neuronal involvement in food intake regulation. *Cell Metab.*3, 223-9.
- Hashimoto, M., Furuyashiki, M., Kaseya, R., Fukuda, Y., Akimaru, M., Aoyama, K., Okuno, T., Tamura, T., Kirikae, T., Kirikae, F., Eiraku, N., Morioka, H., Fujimoto, Y., Fukase, K., Takashige, K., Moriya, Y., Kusumoto, S., Suda Y. Evidence of immunostimulating lipoprotein existing in the natural lipoteichoic acid fraction. *Infect Immun.* (in press), 2007.
- 岡本紀夫、濱田文、西村雅史、栗本拓治、田上雄一、周允元、奥野寿臣、三村治 : Birdshot chorioretinopathy の 1 例. *眼科*, 48: 1853-1858, 2006.
- 上田美子、岡本紀夫、奥野寿臣、三村治 : Multiple evanescent white dot syndrome の 1 例. *眼科臨床医報*. 101: 7-8, 2007.
- Kato K. (2007) Glycobiological approach to understanding neural plasticity *Trends in Glycoscience and Glycotechnology* in press.

19年度

- M. Hashimoto, M. Furuyashiki, R. Kaseya, Y. Fukada, M. Akimaru, K. Aoyama, T. Okuno, T. Tamura, T. Kirikae, F. Kirikae, N. Eiraku, H. Morioka, Y. Fujimoto, K. Fukase, K. Takashige, Y. Moriya, S. Kusumoto, Y. Suda, "Evidence of immunostimulating lipoprotein co-existing in natural lipoteichoic acid fraction", *Infect. Immun.*, 75(4), 1926-1932(2007)
- Y. Fujimoto, M. Iwata, N. Imakita, A. Shimoyama, Y. Suda, S. Kusumoto, K. Fukase, "Synthesis of immunoregulatory *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide partial structures", *Tetrahedron Lett.*, 48, 6577-6581(2007)
- H. Kariya, A. Kiyohara, S. Masuda, Y. Yoshihara, M. Ueno, M. Hashimoto, Y. Suda, "Biological roles of carboxymethyl-chitin associated for the growth factor production", *J. Biomed. Mater. Res.*, 83A, 58-63(2007)
- 隅田泰生, 「糖鎖アレイ」, マイクロアレイ・バイオチップの最新技術 第12章 (伊

- 藤嘉浩監修), (株) シーエムシー, 2007年12月
- M. Hashimoto, K. Takashige, M. Furuyashiki, K. Yoshidome, R. Sano, Y. Kawamura, S. Ijichi, H. Morioka, H. Koide, N. Oku, Y. Moriya, S. Kusumoto, Y. Suda, "Enhancement of antitumor activity of OK-432 (Picibanil) by Triton X-114 phase partitioning", *International Immunopharmacology*, 8, 12-19(2008)
- N. Sasaki, K. Okishio, K. Ui-Tei, K. Saigo, A. Kinoshita-Toyoda, H. Toyoda, T. Nishimura, Y. Suda, M. Hayasaka, K. Hanaoka, S. Hitoshi, K. Ikenaka, and S. Nishihara, "Heparan sulfate regulates self-renewal and pluripotency of embryonic stem cells", *J. Biol. Chem.*, in press
- M. Wakao, A. Saito, K. Ohishi, Y. Kishimoto, T. Nishimura, M. Sobel, Y. Suda, "Sugar Chips Immobilized with Synthetic Sulfated Disaccharides of Heparin/Heparan Sulfate Partial Structure", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, in press
- S. Nakamura-Tsuruta, Y. Kishimoto, T. Nishimura and Y. Suda, "One-Step Purification of Lectins from Banana Pulp Using Sugar-immobilized Gold Nano-Particles (SGNPs)", *Journal of Biochemistry*, in press
- Takahashi R, Ishihara H, Takahashi K, Tamura A, Yamaguchi S, Yamada T, Katagiri H, Oka Y. (2007) Efficient and controlled gene expression in mouse pancreatic islets by arterial delivery of tetracycline-inducible adenoviral vectors. *J. Mol. Endocrinol.* 38: 127-36.
- Hasegawa Y, Ogihara T, Yamada T, Ishigaki Y, Imai J, Uno K, Gao J, Kaneko K, Ishihara H, Sasano H, Nakauchi H, Oka Y, Katagiri H. (2007) Bone Marrow (BM) Transplantation Promotes Beta Cell Regeneration after Acute Injury through BM Cell Mobilization. *Endocrinology* 148: 2006-15.
- Yamada T, Katagiri H. (2007) Avenues of Communication between the Brain and Tissues/Organs Involved in Energy Homeostasis. *Endocrine J.* 54: 497-505.
- Katagiri H, Yamada T, Oka Y. (2007) Adiposity and Cardiovascular Disorders: Disturbance of the Regulatory System Consisting of Humoral and Neuronal Signals- *Circ Res.* 101: 27-39.
- Ono H, Sakoda H, Fujishiro M, Anai M, Kushiya A, Fukushima Y, Katagiri H, Ogihara T, Oka Y, Kamata H, Horike N, Uchijima Y, Kurihara H, Asano T. (2007) Carboxyl-terminal modulator protein (CTMP) induces AKT activation, thereby enhancing anti-apoptotic, glycogen synthetic and glucose uptake pathways. *Am J Physiol Cell Physiol.* 293:C1576-85.
- Yamada T, Imai J, Ishigaki Y, Hinokio Y, Oka Y, Katagiri H. (2007) Possible relevance of HLA-DRB1*0403 haplotype in insulin autoimmune syndrome induced by α -lipoic acid, used as a dietary supplement. *Diabetes Care* 30: e131.
- Yamada T, Oka Y, Katagiri H. (2008) Communications between the Brain and Peripheral Tissues/Organs Involved in Energy Homeostasis -Potential Therapeutic Targets for Obesity and Metabolic syndrome- *Pharmacol Ther.* 117(1):188-98.
- Okimoto H, Ishigaki Y, Koiwa Y, Hinokio Y, Ogihara T, Suzuki S, Katagiri H., Ohkubo T, Hasegawa H, Kanai H, Oka Y. (2008) A novel method for evaluating human carotid artery

- elasticity: possible detection of early stage atherosclerosis in subjects with type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 196: 391-7
- Nedachi T, Kadotani A, Ariga M, Katagiri H, Kanzaki M (2008) Ambient Glucose Levels Qualify the Potency of Insulin Myogenic Actions by Regulating SIRT1 and FoxO3a in C2C12 myocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* in press
- Ariga M, Nedachi T, Katagiri H, Kanzaki M (2008) Functional role of sortilin in myogenesis and development of insulin-responsive glucose transport system in C2C12 myocytes. *J Biol Chem* in press
- Yamaguchi S, Ishihara H, Yamada T, Tamura A, Usui M, Tominaga R, Munakata Y, Satake C, Katagiri H, Tashiro F, Aburatani H, Tsukiyama-Kohara K, Miyazaki J, Sonenberg N, Oka Y (2008) ATF4-Mediated Induction of 4E-BP1 Contributes to Pancreatic Beta Cell Survival under Endoplasmic Reticulum Stress. *Cell Metab.* in press
- Fujikawa, K., Ishida, H. and Kiso, M.: Synthesis of ganglioside GM3 analog carrying phytoceramide by employing intramolecular glycosylation as a key reaction. *Carbohydr. Res.*, 2008 submitted.
- Imamura, A., Yoshikawa, T., Komori, T., Ando, M., Ando, H., Wakao, M., Suda, Y., Ishida, H. and Kiso, M.: Design and synthesis of versatile ganglioside probes for carbohydrate microarrays. *Glycoconjugate J.*, 2008, in press.
- Imamura, A., Ando, H., Ishida, H. and Kiso, M.: DTBS(di-tert-butylsilylene)-directed α -galactosylation for the synthesis of biologically relevant glycans. *Curr. Org. Chem.*, 2008, in press.
- Komori, T., Ando, T., Imamura, A., Li, Y.-T., Ishida, H. and Kiso, M.: Design and efficient synthesis of novel GM2 analogues with respect to the elucidation of the function of GM2 activator. *Glycoconjugate J.*, 2008, in press.
- Yoshikawa, T., Kato, Y., Yuki, N., Yabe, T., Ishida, H. and Kiso, M.: A highly efficient construction of GM1 epitope tetrasaccharide and its conjugation with KLH. *Glycoconjugate J.*, 2008, in press.
- Yoon, S.-J., Ikeda, S., Sadilek, M., Hakomori, S., Ishida, H. and Kiso, M.: Self-recognition of N-linked glycans with multivalent GlcNAc, determined as ceramide mimetic conjugate. *Glycobiology*, 17(9), 1007-1014, 2007.
- Ishibashi, Y., Nakasone, T., Kiyohara, M., Horibata, Y., Sakaguchi, K., Hijikata, A., Ichinose, S., Omori, A., Yasui, Y., Imamura, A., Ishida, H., Kiso, M., Okino, N. and Ito, M.: A novel endoglycoceramidase hydrolyzes oligogalactosylceramides to produce galactooligosaccharides and ceramides. *J. Biol. Chem.*, 282(15), 11386-11396, 2007.
- Yu, J., Sawada, T., Adachi, T., Gao, X., Takematsu, H., Kozutsumi, Y., Ishida, H., Kiso, M. and Tsubata, T.: Synthetic glycan ligand excludes CD22 from antigen receptor-containing lipid rafts. *Biochem. Biophys. Res. commun.*, 360, 759-764, 2007.
- Sawada, T., Hasimoto, T., Nakano, H., Suzuki, T., Suzuki, Y., Kawaoka, Y., Ishida, H. and Kiso, M.: Influenza viral hemagglutinin complicated shape is advantageous to its binding affinity for sialosaccharide receptor. *Biochem. Biophys. Res. commun.*, 355, 6-9, 2007.

- Takaku, H., Ishida, H.-K., Fujita, M., Inazu, T., Ishida, H. and Kiso, M.: A chemical synthesis of GlcNAc(1-4)GlcUA-UDP to elucidate the catalytic mechanism of hyaluronic acid synthesis (HAS). *Synlett*, 5, 818-820, 2007.
- Hashimoto, M., Furuyashiki, M., Kaseya, R., Fukuda, Y., Akimaru, M., Aoyama, K., Okuno, T., Tamura, T., Kirikae, T., Kirikae, F., Eiraku, N., Morioka, H., Fujimoto, Y., Fukase, K., Takashige, K., Moriya, Y., Kusumoto, S., Suda Y. Evidence of immunostimulating lipoprotein existing in the natural lipoteichoic acid fraction. *Infect Immun*, 75: 1926-1932, 2007.
- Otani, N. and Okuno, T. Human herpesvirus 6 infection of CD4(+) T-Cell subsets. *Microbiol Immunol*, 51: 993-1001, 2007.
- Inoue M, Kato K, Matsushita H, Kizuka Y, Kawasaki T, and Oka S. Distributions of glucuronyltransferases, GlcAT-P and GlcAT-S, and their target substrate, the HNK-1 carbohydrate epitope in the adult mouse brain with or without a targeted deletion of the GlcAT-P gene., *Brain Res* (2007) 1179:1-15.
- Kato K. (2007) Glycobiological approach to understanding neural plasticity *Trends in glycoscience and glycotchnology* 19(106)97-110.
- Yonezawa, S., Asai, T. and Oku, N.: Effective tumor regression by antineovascular therapy in hypovascular orthotopic pancreatic tumor model. *J. Control. Release*, 118, 303-309 (2007).
- Ichikawa, K., Urakami, T., Yonezawa, S., Miyauchi, H., Shimizu, K., Asai, T. and Oku, N.: Enhanced desensitization efficacy by liposomal conjugation of a specific antigen. *Int. J. Pharm.*, 336, 391-395 (2007).
- Fuse, C., Ishida, Y., Hikita, T., Asai, T. and Oku, N.: Junctional adhesion molecule-C promotes metastatic potential of HT1080 human fibro-sarcoma. *J. Biol. Chem.*, 282, 8276-8283 (2007).
- Katanasaka, Y., Asai, T., Naitou, H., Ohashi, N. and Oku, N.: proteomic characterization of angiogenic endothelial cells stimulated with cancer cell-conditioned medium. *Biol. Pharm. Bull.* 30, 2300-2307 (2007).
- Urakami, T., Akai, S., Katayama, Y., Harada, N., Tsukada, H., and Oku, N. Novel amphiphilic probes for [18F]-radiolabeling preformed liposomes and determination of liposomal trafficking by positron emission tomography. *J. Med. Chem.* 50, 6454-6457 (2007).
- Shimizu, K., Sawazaki, Y., Tanaka, T., Asai, T., and Oku, N.: Chronopharmacological cancer treatment with angiogenic vessel-targeted liposomal drug. *Biol. Pharm. Bull.* 31(1)95-98 (2008).
- Akimoto M, Kozako T, Sawada T, Matsushita K, Ozaki A, Hamada H, Kawada H, Yoshimitsu M, Tokunaga M, Haraguchi H, Uozumi K, Arima N, and Tei C. Anti-HTLV-1 Tax Antibody and Tax-specific Cytotoxic T Lymphocyte are Associated with a Reduction in HTLV-1 Proviral Load in Asymptomatic Carriers. *Journal of Medical Virology*, 79:977-986, 2007.

- Arimura K, Arima N, Matsushita K, Akimoto M, Park C-Y, Uozumi K, and Tei C., High incidence of morphological myelodysplasia and aototic bone marrow cells in Behcet's disease. *Journal of Clinical Immunology*, *Journal of Clinical Immunology*, 27:145-151, 2007
- Owatari S, Uozumi K, Haraguchi K, Ohno N, Tokunaga M, Tokunaga M, Suzuki S, Hanada S, Arima N. A new cytogenetic abnormality, t(2;7)(33;q36), in acute promyelocytic leukemia. *Cancer Genetics and Cytogenetics*, 174, 71-74, 2007
- Akimoto M, Matsushita K, Suruga Y, Aoki N, Oaki A, Uozumi K, Tei C, Arima N., Clinical manifestations of human T lymphotropic virus type I-infected patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of Rheumatology*, 34:1841-1848, 2007.
- Ozaki A, Arima N, Matsushita K, Uozumi K, Akimoto M, Hamada H, Kawada H, Hourai S, Tanaka Y, and Tei C. Cyclosporin A inhibits HTLV-1 Tax expression and shows anti-tumor effects in combination with VP-16. *Journal of Medical Virology* vol 79, 1906-1913, 2007.

2. 学会発表

17年度

- 隅田泰生、「シュガーチップ」、センサ・アクチュエータ・マイクロマシン／ウィーク 2005 総合シンポジウム、東京都江東区、2005年4月7日
- 隅田泰生、「シュガーチップ」、第45回澱粉研究懇談会（第45回澱粉研究懇談会資料集、2005、p. 11-20）、静岡県伊東市、2005年6月2日
- 岸本裕子、西村知晃、山下早希子、中川裕美、濱松三奈、上谷昌稔、若尾雅広、隅田泰生、「糖鎖固定化金ナノ粒子：糖鎖-蛋白質相互作用の on-site 解析ツール」、第25回日本糖質学会年会（第25回日本糖質学会年会要旨集、2005、p. 123）滋賀県大津市、2005年7月22日
- 西村知晃、岸本裕子、山下早希子、中川裕美、佐藤昌紀、齊藤彰寛、若尾雅広、J. Murray-Wijelath, E. Wijelath, K. Strand, M. Sobel, 隅田泰生、「表面プラズモン共鳴法を用いた糖鎖-蛋白質相互作用の解析システム」、第25回日本糖質学会年会（第25回日本糖質学会年会要旨集、2005、p. 124）滋賀県大津市、2005年7月22日
- Y. Suda, T. Nishimura, Y. Kishimoto, S. Yamashita, M. Sato, M. Uetani, M. Hamamatsu, A. Saito, M. Wakao, J. Murray-Wijelath, E. Wijelath, K. Strand, M. Sobel、「Advanced analytical systems for the binding interaction of structurally defined oligosaccharides with proteins/cells: use of surface plasmon resonance (SPR) or gold nanoparticles (GNP)」、XVIII International Symposium on Glycoconjugates (*Glycoconjugates J.*, 2005, 22: 201)、イタリア フィレンツェ、2005年9月8日
- 隅田泰生、「構造明確なオリゴ糖鎖と蛋白質／細胞との結合相互作用分析システム：表面プラズモン共鳴ならびに金ナノ粒子の利用」、第3回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム（第3回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム要旨集、2005、p. 32-33）、東京都品川区、2005年12月6日
- Y. Suda, Y. Kishimoto, T. Nishimura, S. Yamashita, H. Nakagawa, M. Hamamatsu, M. Uetani,

- M. Wakao, "Carbohydrate-immobilized gold nano-particle: An on-site analytical tool for detecting the interactions between oligosaccharides and protein", Pacificchem 2005 (Program # 898), アメリカ ハワイ州ホノルル, 2005年12月19日
- Y. Suda, T. Nishimura, Y. Kishimoto, S. Yamashita, H. Nakagawa, A. Arano, M. Sato, A. Saito, M. Wakao, "Development of a sugar chip: advanced analytical system for the binding interaction of structurally defined oligosaccharides using surface plasmon resonance", Pacificchem 2005 (Program # 1005), アメリカ ハワイ州ホノルル, 2005年12月20日
- 斎藤彰寛、大石紘、西村知晃、岸本裕子、若尾雅広、隅田泰生、「種々のヘパリン部分構造のシュガーチップ化」、日本化学会第86年会(3G3-40)、2005年3月29日
- 若尾雅広、猿渡梨紗、西村知晃、岸本裕子、隅田泰生、「ムチン型糖鎖のシュガーチップ化」、日本化学会第86年会(3G3-41)、2005年3月29日
- 若尾雅広、高橋優子、山下早希子、西村知晃、岸本裕子、隅田泰生、「シアリルラクト系糖鎖の化学・酵素合成とそのシュガーチップ化」、日本化学会第86年会(3G3-42)、2005年3月29日
- 若尾雅広、小川智央、鈴木啓悟、名荷谷徹、牟田健一、斎藤敦、岩本俊夫、木村光徳、梶川浩太郎、隅田泰生、「光ファイバー型シュガーチップの作製とその評価」、日本化学会第86年会(4G6-20)、2005年3月30日
- 堂浦克美：プリオン病治療法の開発。第7回生命化学研究会シンポジウム、仙台、2005年1月21日
- 逆瀬川裕二、渡辺光太、八谷如美、堂浦克美、金子清俊：リコンビナントプリオン蛋白質を用いた蛋白質 unfolding 因子の探索。2005年プリオン研究会、天童、2005年8月26、27日
- 坪井義夫、堂浦克美、山田達夫：CJDの新しい治療法の試み - ペントサンプリサルフェート脳室内持続投与。2005年プリオン研究会、天童、2005年8月26、27日
- 照屋健太、堂浦克美：GPIアンカー型プリオン蛋白質アナログの調製。2005年プリオン研究会、天童、2005年8月26、27日
- Ishikawa K, Kudo Y, Nishida N, Suemoto T, Sawada T, Iwaki T, Doh-ura K: Amyloid imaging probes for detection of prion plaques and treatment of prion diseases. 2005 Japan-America Frontiers of Engineering Symposium, Hitachi Global Storage Technologies, San Jose, CA, November 3-5, 2005
- 逆瀬川裕二、渡邊光太、八谷如美、堂浦克美、金子清俊：The ATP-bound form of Hsp90 can unfold recombinant prion protein. 日本分子生物学会第28回年会大阪、2005年12月7日-10日
- 片桐秀樹、荻原健英、今井淳太、長谷川豊、岡芳知 シンポジウム9 内分泌領域における再生医療学 インスリン欠乏モデルマウスへの糖尿病再生治療 第78回日本内分泌学会学術総会 2005年7月2日東京
- 片桐秀樹 UCP1 遺伝子導入による肥満・糖尿病に対する治療法開発 体温調節、温度受容研究会 2005年9月27-28日 自然科学研究機構岡崎研究所
- 片桐秀樹、宇野健司、山田哲也、岡芳知 ワークショップ脂肪肝 肝におけるPPAR

- γ 発現は、脂肪肝・肝インスリン抵抗性を悪化させるが、肥満や耐糖能を改善させる 第 20 回日本糖尿病合併症学会 2005 年 10 月 7 日-8 日 東京
- 片桐秀樹、石垣泰、山田哲也、宇野健司、岡芳知 ワークショップ肥満・糖尿病の発症機構 臓器・組織間エネルギー代謝情報ネットワーク機構とその治療応用 第 28 回日本分子生物学会年会 2005 年 12 月 7 日-10 日 福岡
- 片桐秀樹 個体における代謝調節とメタボリックシンドローム 第 24 回ヒューマンサイエンス総合研究セミナー 2006 年 1 月 17 日 東京
- Ogihara T., Katagiri H., Hasegawa Y., Oka Y. Regeneration of Pancreatic β Cells after Bone Marrow Transplantation in Streptozotocin-treated Mice. Keystone Symposia, Diabetes Mellitus: Molecular Mechanisms, Genetics and New Therapies. Jan 27-Feb 2, 2005 Keystone, Colorado, USA
- Uno K., Katagiri H., Hasegawa Y., Oka Y. Hepatic PPAR γ Expression Induced Redistribution of Fat Storage and Improved Insulin Resistance in Obese Mice. American Diabetes Association, 65th Scientific Sessions, June 10-14 2005 San Diego, California, USA
- Yamada T., Katagiri H., Ishigaki Y., Oka Y. Modulation of Hypothalamic Leptin Resistance by Signals from Intra-Abdominal Fat Tissue. American Diabetes Association, 65th Scientific Sessions, June 10-14 2005 San Diego, California, USA
- Hasegawa Y., Katagiri H., Ogihara T., Ishigaki Y., Yamada T., Imai J., Uno K., Gao J., Oka Y. A Role of eNOS in Pancreatic β cell Regeneration after Bone Marrow Transplantation in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice. American Diabetes Association, 65th Scientific Sessions, June 10-14 2005 San Diego, California, USA
- Katagiri H. Cross-talk between organs/tissues in the regulation of glucose and energy metabolism. Tohoku University 21st century COE program The 2nd International Symposium -Signal Transduction and Metabolic Disorders- November 17-18 2005, Sendai, Japan
- Ogihara T., Katagiri H., Hasegawa Y., Oka Y. Role of eNOS in beta cell regeneration after bone marrow transplantation in STZ-diabetic mouse models. Hot Topics I. Keystone Symposia, Diabetes Mellitus and the control of cellular energy metabolism. Jan 21-26, 2006 Vancouver, British Columbia, Canada
- 片野由加里、安藤弘宗、石田秀治、木曾真：環状ペプチド架台を用いた糖鎖プローブの構築：Development of oligosaccharide probe using neo-cyclicpeptide scaffold. 第 25 回日本糖質学会年会.(July 20-22, 2005,京都)
- 澤田敏彦、橋本智裕、中野博文、重松幹二、石田秀治、木曾真：密度汎関数理論による α -N-アセチルノイラミン酸の構造研究; Conformational Study of α -N-Acetylneuraminic Acid by Density Functional Theorey. 第 25 回日本糖質学会年会.(July 20-22, 2005,京都)
- 今村彰宏、安藤弘宗、木村彰克、石田秀治、木曾真：4,6-O-DTBS 基を利用した高立体選択的新規 α ガラクトシル化：A Novel and Highly Stereoselective α -Galactosylation Employing 4,6-O-di-tert-Butylsilylene(DTBS) Group. 第 25 回日本糖質学会年会.(July 20-22, 2005,京都)