

発現解析によるがん間質相互作用における重要分子の同定 分担研究者 中西 幸浩 国立がんセンター研究所病理部・室長

2種類に分類したヒト大腸がんのがん間質組織（明瞭な腺管構造を形成する腫瘍腺管を因繞する間質と、腺管構造が崩れ脱分化傾向を認める腫瘍を因繞する間質）を用いたGene Chipによる発現解析を施行し、fold値2倍以上、 $p < 0.05$ の条件による絞り込みにより567遺伝子を選出した。候補遺伝子に対し市販抗体を用いた免疫組織化学染色を施行し、その中でCXCL12 (SDF-1)は、腫瘍細胞に広く発現を認め、特に腫瘍の浸潤先進部でより強い発現を認めた。大腸がん検体180症例を用い、腫瘍細胞のCXCL12の発現の面積比により高発現群と低発現群の2群に分類し統計学的解析を施行したところ、単変量解析 ($p=0.0027$)、多変量解析 ($p=0.0363$) とともに、CXCL12高発現群は有意に再発が多く認められた。本研究により、CXCL12は大腸がんの有意な再発予測因子であることが明らかとなった。

A.研究目的

発現解析によるがん間質相互作用における重要分子の同定。

B.研究方法

ヒト大腸がん凍結組織を用い、明瞭な腺管構造を形成する腫瘍腺管を因繞する間質と、腺管構造が崩れ脱分化傾向を認める腫瘍を因繞する間質の2群に分類し、レーザーマイクロダイセクション法にてそれらの形態学的特徴を有する間質組織のみを回収し、RNAを抽出する。得られたRNAを用いたAffymetrix社のGene Chip (HumanU133 Plus2.0)による発現解析を施行し、両群で有意に差を認める遺伝子を候補遺伝子として選出する。

候補遺伝子に対し、定量的PCRおよびヒト大腸がん組織を用いた免疫組織化学染色を施行し、発現結果のvalidationおよび臨床病理学的因子との相関を検索する。

（倫理面の配慮）

国立がんセンターの規定する倫理審査委員会の承認を得ている。

C.研究結果

形態学的に分類した2種類のがん間質間で有意な差を認める遺伝子(fold値2倍以上、 $p < 0.05$)として567遺伝子を選出した。その中でCXCL12(SDF-1)は、免疫組織化学的染色にて腫瘍細胞に広く発現を認め、特に腫瘍の浸潤先進部でより強い発現を認めた。

大腸がん検体180症例を用い、腫瘍細胞のCXCL12発現の面積比により高発現群と低発現群の2群に分類し統計学的解析を施行したところ、単変量解析 ($p=0.0027$)、多変量解析($p=0.0363$)とともに、CXCL12高発現群では有意に再発が多く認められた。また、生存予後に関しては、単変量解析では高発現群において有意に予後不良であったが($p=0.0142$)、多変量解析では独立した因子として残らなかった($p=0.1445$)。

D.考察

がん間質は、線維芽細胞、血管内皮細胞、炎症細胞が様々な割合・分布で混在し、さらに因繞するがん細胞側においてもheterogeneityがある複雑な組織である。本研究では、がん間質を用いた発現解析を試み、その中の候補遺伝子の中から腫瘍細胞、線維芽細胞、血管内皮細胞に発現を認めるCXCL12に注目した。CXCL12は、線維芽細胞の有する間質側の作用と共に、腫瘍細胞の有する腫瘍側の作用により腫瘍の浸潤・転移を促進させることは既に報告されていたが、実際のヒト組織を用いた解析はほとんどなされていない。本研究において、免疫組織化学的手法により腫瘍細胞におけるCXCL12の発現が大腸がんの再発と有意に相関することから、CXCL12の腫瘍側の作用をin vivoで示すことができたと考えられる。

E. 結論

ヒト大腸がんのがん間質を中心とする発現解析を施行し、がん間質相互作用に関与する可能性のある複数の分子を得た。その候補分子の中からCXCL12に注目し、腫瘍細胞のCXCL12発現と臨床病理学的因子との相関の解析より、CXCL12が大腸がんの再発に関わる重要な分子であることを明らかにした。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. Izumi T, Oda Y, Hasegawa T, Nakanishi Y, Kawai A, Sonobe H, Takahira T, Kobayashi C, Yamamoto H, Tamita S, Hirohashi S, Iwamoto Y, Tsuneyoshi M. Dysadherin expression as a significant prognostic factor and as a determinant of histologic features in synovial sarcoma: Special reference to its inverse relationship with E-cadherin expression. *Am J Surg Pathol* 2007; 31(1): 85-94.
2. Shiozaki H, Fujiwara Y, Hirai T, Matsubara H, Mori M, Nakamura T, Nakanishi Y, Natsugoe S, Noguchi T, Ozawa H, Shimada Y, Udagawa S, Yamana H, Yano M, Yasuda T, Yanagisawa A. Clinical significance of immunohistochemically detected lymph node micrometastasis in patients with histologically node-negative esophageal carcinoma: a multi-institutional study. *Esophagus* 2007; 4: 35-39.
3. Takahashi K, Kohno T, Matsumoto S, Nakanishi Y, Arai Y, Fujiwara T, Tanaka N, Yokota J. Clonality and heterogeneity of pulmonary blastoma from the viewpoint of genetic alterations: A case report. *Lung Cancer* 2007; 57: 103-108.
4. Nunobe S, Nakanishi Y, Taniguchi H, Sasako M, Sano T, Kato H, Yamagishi H, Sekine S, Shimoda T. Two distinct pathways of tumorigenesis of adenocarcinomas of the esophagogastric junction, related or unrelated to intestinal metaplasia. *Pathol Int* 2007; 57: 315-321.
5. Nobeyama Y, Takada E, Furuta J, Miyagi Y, Kikuchi K, Yamamoto A, Nakanishi Y, Nakagawa H, Ushijima T. Silencing of tissue factor pathway inhibitor-2 gene in malignant melanomas. *Int J Cancer* 2007; 121: 301-307.
6. Batistatou A, Peshos D, Tsanou H,

Charalabopoulos A, Nakanishi Y, Hirohashi S, Agnantis NJ, Charalabopoulos K. In breast carcinoma dysadherin expression is correlated with invasiveness but not with E-cadherin. *Br J Cancer* 2007; 96(9): 1404-1408.

7. Nakanishi Y, Saka M, Eguchi T, Sekine S, Taniguchi H, Shimoda T. Distribution and significance of the esophageal and gastric cardiac mucosae: a study of 131 operation specimens. *Histopathology* 2007; 51: 515-519.

8. Uehara K, Shimoda T, Nakanishi Y, Taniguchi H, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S, Moriya Y. Clinicopathological significance of fibrous tissue around fixed recurrent rectal cancer in the pelvis. *Br J Surg* 2007; 94: 1530-1535.

2. 学会発表

草野 央、後藤田 卓志、片井 均、中西 幸造、谷口 浩和、下田 忠和、斉藤 大三。切除例からみた食道胃接合部癌（腺癌）の時代的変遷。平成19年3月 第79回日本胃癌学会総会。名古屋。示説。

立石 陽子、谷口 浩和、中西 幸造、下田 忠和。大腸SM癌リンパ節転移危険因子の検討。平成19年3月 第96回日本病理学会総会。大阪。示説。

中西 幸造、下田 忠和。食道胃接合部の病理組織学的検討。特に、噴門腺の分布とその意義。平成19年6月 第61回日本食道学会学術集会（シンポジウム）。横浜。口演。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

グライコームの解析に基づくがんの診断法、治療応答性・転移再発予測法の開発

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：細胞の癌化に伴って糖鎖は大きく変化し、そのため癌細胞に特有の糖鎖が出現するが、逆に正常細胞に発現する糖鎖は癌細胞では消退する。癌細胞に特有の糖鎖と、それに対応する正常細胞の糖鎖を同時に並行して検出することにより、良悪性の鑑別に有益な情報が得られる可能性がある。臨床応用に向けて必要とされる検出抗体および測定標準品を得るために研究を進め、今年度は正常細胞の糖鎖であるシアリル6-スルホルイス_xに対する新規抗体の樹立に成功し、またジシアリルルイス_a糖鎖測定に必要な測定標準品の効率の良い調製法を開発した。また正常細胞の糖鎖の機能を解析し、シアル酸が2-6結合で付加したシアリル6-スルホ糖鎖が免疫細胞の抑制性リセプターSiglec-2の特異的リガンドであることを明らかにした。また正常細胞の糖鎖にはこのほかにSiglec-7や-9の特異的リガンドとして働くものがあることも明らかになった。

A.研究目的

細胞が癌化すると一部の糖鎖合成遺伝子の転写が亢進し異常糖鎖が出現する。また我々は、癌化に伴って、糖鎖関連遺伝子のうち特定の遺伝子のエピジェネティックな転写抑制が起こり、このため正常糖鎖が変形した不全糖鎖が癌に発現する事が、癌における糖鎖変化の要因として重要であることも明らかにしてきた。これにより、癌で増加する不全型糖鎖にそれぞれ対応する正常型糖鎖が存在することが明らかとなりつつある。本研究においてはこれら癌に出現する糖鎖とそれに対応する正常型糖鎖を組み合わせる癌診断に応用する。

細胞の糖鎖発現プロフィールとそれに対応する糖鎖認識分子による生体機能調節機構の研究は近年飛躍的に進歩した。癌の糖鎖およびそれに対応する正常細胞の糖鎖は間質細胞（血管内皮細胞・免疫細胞・線維芽細胞など）のもつ糖鎖認識分子と相互作用しており、癌の糖鎖異常はこうした上皮細胞と間質細胞で構成される微小環境に大きな変化をもたらす。本研究においてはこの相互作用機構を明らかにして臨床応用可能な新しい治療法の開発につなげる。

B.研究方法

癌の糖鎖およびそれに対応する正常細胞の糖鎖の並行測定によって、良悪性を高率に鑑別可能な腫瘍マーカーの樹立のための技術的基盤（特異抗体および測定の標準品）を確立することを目標とした。また、対応する正常と癌の糖鎖の機能を解析して癌治療の新しいターゲットを見いだすことを目標とした。

CA19-9系統のI型糖鎖グループに属する糖鎖については、癌で増加する不全型糖鎖シアリルルイス_a(CA19-9)に対応して、正常上皮細胞にはジシアリルルイス_a糖鎖が存在することが明らかとなっているので、血清中の両糖鎖の並行測定を目的として、これら糖鎖を側鎖に有する糖蛋白質を研究する。これらの糖蛋白質は、血清中糖鎖の測定のための標準物質として役立つので、この糖蛋白質の細胞外への分泌機構を研究し、その成果をもとに細胞の培養上清から効率良くこれら糖蛋白質を回収する方法の開発を試みる。

NCC-ST-439, SLXなどのII型糖鎖グループに属する糖鎖については、癌で増加する不全型糖鎖シアリルルイス_x(NCC-ST-439, SLX)に対応して、正常上皮細胞にはシアリル6-スルホ糖鎖が存在する。シアル酸が α 2-3結合で付

加したシアリル6-スルホ糖鎖に対する単クローン抗体は既に作成して保有しているため、今年度は新たにシアリル酸が2-6結合で付加したシアリル6-スルホ糖鎖に対する単クローン抗体の作成を試みた。

また、シアリル6-スルホ糖鎖を特異的に認識する糖鎖結合分子を同定し、粘膜内の微小環境においてこれを発現する間質細胞と上皮細胞との間にどのような細胞間相互作用を起こすかの解析を試みた。

(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) I型糖鎖グループの糖鎖変化の血清腫瘍診断への応用

細胞の癌化に伴う糖鎖変化を血清腫瘍診断へ応用するため種々の検討を行った。I型糖鎖のうち正常上皮細胞に出現するジシアリルルイスa系統の糖鎖については、測定系を組んで患者血清を測定した。癌細胞に高率に出現するシアリルルイスa(CA19-9)と並行測定して血清中のシアリルルイスa/ジシアリルルイスa糖鎖比を求めると、その比は悪性疾患患者で高く、良性疾患患者血清で低値となり、良悪性の鑑別に役立つ。ジシアリルルイスa糖鎖の測定についてはこれまで測定標準品の調製に困難があったので、大量の測定標準品を得るためにジシアリルルイスaを高発現する糖鎖遺伝子導入細胞を作成し、培養上清からジシアリルルイスa糖鎖を発現する蛋白質を効率的に回収する方法を検索した。その結果、イオノマイシンで細胞を刺激するとジシアリルルイスa糖鎖を発現する蛋白質が培養上清に多量に回収されることが判明した。これにより測定標準品調製の問題点がほぼ解決した。

2) II型糖鎖グループの糖鎖変化の血清腫瘍診断への応用

II型糖鎖グループにおいては、以前からシアリルルイスx糖鎖が癌に高率に発現し、シアリル6-スルホ糖鎖が非癌上皮細胞に発現することが判明しているため、シアリル6-スルホ糖

鎖の測定系の構築を目指した。シアリル酸が2-3結合で付加したシアリル6-スルホ糖鎖に対する単クローン抗体は既に作成して保有しているため、新たにシアリル酸が α 2-6結合で付加したシアリル6-スルホ糖鎖に対する単クローン抗体の作成を試み、樹立に成功した。この糖鎖は正常上皮細胞、Bリンパ球、血管内皮細胞に発現が見られた。

2) 癌の糖鎖変化の生理的意義の解析

今回初めて樹立したシアリル酸が α 2-6結合で付加したシアリル6-スルホ糖鎖に対する単クローン抗体を用いて、この糖鎖が免疫細胞の抑制性リセプターSiglec-2の特異的リガンドであることを見だし報告した。また、シアリル酸が2-3結合で付加したシアリル6-スルホ糖鎖がSiglec-7のリガンドであること、ジシアリルルイスaがSiglec-9のリガンドであることを見いだした。

D. 考察

1) 癌の糖鎖変化の血清腫瘍診断への応用

癌に出現する糖鎖と、正常細胞に発現し癌では消退する糖鎖を並行測定して良悪性の鑑別に利用しようと試みており、検出試薬(特異抗体)および安定した測定に不可欠な標準品等を得て、臨床応用に向けて研究を前進させることができた。

2) 癌の糖鎖変化の生理的意義の解析

正常細胞に発現する糖鎖が、しばしば免疫細胞の抑制性リセプターであるSiglec-2、-7や-9の糖鎖リガンドとなっている事を見いだした。このことは、これらの正常細胞の糖鎖が、免疫細胞の活性化を抑制して正常粘膜の免疫学的ホメオスタシスを保つはたらきをしていることを示唆する。これらは正常細胞には発現しているが、癌では消退する糖鎖であり、癌化とともに粘膜内の微小免疫環境が大きく変化することが判明した。癌化に伴うこれらの糖鎖の欠失は免疫細胞の過剰反応性を導く可能性がある。今後これらの機構の解析を新規の癌治療法に発展させたい。

E. 結論

今年度の成果により、癌関連糖鎖とそれに対応する正常糖鎖の臨床診断への応用の試みが前進した。また、正常糖鎖の機能解析の結果から、粘膜内における上皮細胞と間質細胞との相互作用と癌化に伴うその変容の一部が明らかになった。

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. 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.
2. Kannagi, R. Carbohydrate antigen sialyl Lewis a -its pathophysiological significance and induction mechanism in cancer progression. *Chang Gung Med. J.*, **30**: 189-209, 2007.
3. Kimura, N., Ohmori, K., Miyazaki, K., Izawa, M., Matsuzaki, Y., Yasuda, Y., Takematsu, H., Kozutsumi, Y., Moriyama, A., and Kannagi, R. Human B-lymphocytes express α 2-6 sialylated 6-sulfo-N-acetylactosamine serving as a preferred ligand for CD22/siglec-2. *J. Biol. Chem.*, **282**: 32200-32207, 2007.
4. Go, S., Sato, C., Yin, J., Kannagi, R., and Kitajima, K. Hypoxia-enhanced expression of free deaminoneuraminic acid in human cancer cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **357**: 537-542, 2007.
5. Hu, R., Li, G., Kamijo, Y., Aoyama, T., Nakajima, T., Inoue, T., Node, K., Kannagi, R., Kyogashima, M., and Hara, A. Serum sulfatides as a novel biomarker for cardiovascular disease in patients with end-stage renal failure. *Glycoconj. J.*, **24**: 565-571, 2007.
6. 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.
7. 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.
8. Ruhul Amin, A.R., Uddin Biswas, M.H., Senga, T., Feng, G.S., Kannagi, R., Agarwal, M.L., and Hamaguchi, M. A role for SHPS-1/SIRP α in Concanavalin A-dependent production of MMP-9. *Genes Cells*, **12**: 1023-1033, 2007.
9. 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.
10. Wu, A.M., Khoo, K.H., Yu, S.Y., Yang, Z., Kannagi, R., and Watkins, W.M. Glycomic mapping of pseudomucinous human ovarian cyst glycoproteins: Identification of Lewis and sialyl Lewis glycotopes. *Proteomics*, **7**: 3699-3717, 2007.

11. Yamasaki, Y., Ito, S., Tsunoda, N., Kokuryo, T., Hara, K., Senga, T., Kannagi, R., Yamamoto, T., Oda, K., Nagino, M., Nimura, Y., and Hamaguchi, M. SIRP α 1 and SIRP α 2: Their role as tumor suppressors in breast carcinoma cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **361**: 7-13, 2007.
 12. 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.
 13. Koyama, H., Kobayashi, N., Harada, M., Takeoka, M., Kawai, Y., Sano, K., Fujimori, M., Amano, J., Ohhashi, T., Kannagi, R., Kimata, K., Taniguchi, S., and Itano, N. Significance of tumor-associated stroma in promotion of intratumoral lymphangiogenesis. Pivotal role of a hyaluronan-rich tumor microenvironment. *Am. J. Pathol.*, **172**: 179-193, 2008.
 14. Nonomura, C., Kikuchi, J., Kiyokawa, N., Ozaki, H., Mitsunaga, K., Ando, H., Kanamori, A., Kannagi, R., Fujimoto, J., Muroi, K., Furukawa, Y., and Nakamura, M. CD43, but not P-selectin glycoprotein ligand-1, functions as an E-selectin counter-receptor in human pre-B-cell leukemia NALL-1. *Cancer Res.*, **68**: 790-799, 2008.
 15. Kannagi, R., Ohmori, K., Kimura, N. Anti-oligosaccharide antibodies as tools for studying sulfated sialoglycoconjugate ligands for siglecs and selectins. *Glycoconj. J.*, in press, 2008.
- 2.学会発表
1. Kannagi R.: Selectin-mediated cell adhesion in cancer metastasis. 19th FAOBMB Conference, Symposium "Cell adhesion and migration", Seoul, May 27-30, 2007.
 2. Kannagi R.: Functional roles of carbohydrate determinants in cancer progression. International Symposium on Molecular Immunology of Complex Carbohydrate-3, Taipei, July 8-12, 2007.
 3. Kannagi R.: Hypoxia-induced expression of cancer-associated glycoconjugates. The 27th Sapporo Cancer Seminar International Symposium "Glycomics: new perspectives in cancer cell behavior", Sapporo, July 12-14, 2007.
 4. Kannagi R.: Immunogenic GM2 ganglioside antigen on cancer cells. Gordon Research Conferences 2008 "Glycolipid & Sphingolipid Biology", Lucca, Italy, Feb. 17-22, 2008.
 5. Chen G-Y, Osada H, Santamaria-Babi LF, Kannagi R.: Interaction of GATA-3/T-bet transcription factors regulates homing receptor expression on Th1/Th2 lymphocytes. Experimental Biology 2007, Washington DC, USA, April 28-May 2, 2007.
 6. 殷 軍, 宮崎敬子, 井澤峯子, 神奈木玲児: 癌細胞の低酸素抵抗性と α -グリコリルシアル酸含有糖鎖. 第16回日本がん転移学会総会, 富山, 7月9-10日, 2007.
 7. 小池哲史, 竹之下誠一, 神奈木玲児: 低酸素により誘導された4つの糖鎖関連遺伝子. 第16回日本がん転移学会総会, 富山, 7月9-10日, 2007.
 8. Kannagi R., Chen G-Y, Sakuma K, Osada H, Santamaria-Babi LF, Ohmori K: Regulation of selectin ligand expression in human T-lymphocyte subsets. 19th International Symposium on Glycoconjugates (Glyco19) Cairns, Australia, July 15-20, 2007.
 9. Miyazaki K, Izawa M, Ohmori K, Mitsuki M, Yamaji T, Hashimoto Y, Suzuki A, Kannagi R.: Biological significance of interconversion and overlap between carbo-

- hydrate ligands for selectins and siglecs expressed on normal colonic epithelium and cancer cells. 19th International Symposium on Glycoconjugates (Glyco19) Cairns, Australia, July 15-20, 2007.
10. Yin J, Izawa M, Miyazaki K, Chen GY, Cheng FL, Lin CH, Kannagi R: *N*-glycolyl GM₂, a cancer-associated ganglioside on human breast and colon cancers induced by tumor hypoxia. 19th International Symposium on Glycoconjugates (Glyco19) Cairns, Australia, July 15-20, 2007.
 11. Yusa A, Fujii M, Goto Y, Suzuki K, Ishimaru T, Yamamoto K, Kim YS, Kimata K, Kyogashima M, Kannagi R: Profiling of heparan sulfate glycosaminoglycans in human cancers with monoclonal antibodies. 19th International Symposium on Glycoconjugates (Glyco19) Cairns, Australia, July 15-20, 2007.
 12. 近藤幸子、矢木宏和、林 啓智、宮崎敬子、高橋禮子、加藤晃一、神奈木玲児: ジシアリルルイスa末端を有するN型糖鎖の構造解析. 第27回日本糖質学会年会, 福岡, 8月1-3日, 2007.
 13. 木村尚子、宮崎敬子、井澤峯子、大森勝之、森山昭彦、神奈木玲児: CD22とその新規高親和性リガンド2-6シアリル6-スルホLacNAcを介したリンパ系悪性細胞の細胞接着. 第66回日本癌学会総会, 横浜, 10月 3日-5日, 2007.
 14. 後藤嘉子、上田 大、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CXCR4およびCCR7発現誘導における低酸素の役割. 第66回日本癌学会総会, 横浜, 10月 3日-5日, 2007.
 15. 殷 軍、宮崎敬子、田口 修、井澤峯子、竹松 弘、小堤保則、鈴木明身、神奈木玲児: がん関連性ガングリオシド、*N*-glycolyl GM₂をターゲットとしたがん治療の可能性. 第66回日本癌学会総会, 横浜, 10月 3日-5日, 2007.
 16. 宮崎敬子、木村尚子、井澤峯子、林 啓智、安川然太、大森勝之、三ツ木元章、山地俊之、橋本康弘、鈴木明身、神奈木玲児: 上皮細胞の糖鎖リガンドによる大腸粘膜マクロファージ機能のシグレックを介した調節と大腸発癌. 第66回日本癌学会総会, 横浜, 10月 3日-5日, 2007.
 17. 遊佐亜希子、藤井正宏、後藤嘉子、宮浦修一、金 永植、岩田広治、木全弘治、京ヶ島守、神奈木玲児: 血清欠乏培地培養下におけるがん細胞表面のヘパラン硫酸ならびにFGF, VEGFの増加. 第66回日本癌学会総会, 横浜, 10月 3日-5日, 2007.
 18. 京ヶ島守、只野一有富桂子、青山俊文、原 厚、小泉恵子、村手 隆、神奈木玲児: セラミドの水酸化はヒトがん細胞株に対するアポトーシス活性を制御する. 第66回日本癌学会総会, 横浜, 10月 3日-5日, 2007.
 19. Ohmori K, Sakuma K, Kimura N, Miyazaki K, Izawa M, Kannagi R: Differential expression of selectin ligands in skin-homing central- and effector-memory T cells. 第37回日本免疫学会総会・学術集会, 東京, 11月20日-22日, 2007.
 20. Kimura N, Ohmori K, Miyazaki K, Izawa M, Kannagi R: Naive B lymphocytes express α 2-6 sialyl 6-sulfated glycans serving as a preferred ligand for CD22/siglec-2. 第37回日本免疫学会総会・学術集会, 東京, 11月20日-22日, 2007.
 21. Yin J, Izawa M, Miyazaki K, Kannagi R: Changes in molecular species of cancer-associated GM₂ ganglioside induced by tumor hypoxia. Gordon Research Conferences 2008 "Glycolipid & Sphingolipid Biology", Lucca, Italy, Feb. 17-22, 2008.

H.知的財産権の出願・登録状況
特にありません。

Ⅲ 研究成果に関する一覧表

○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	巻号	ページ	出版年
Yamauchi C, Hasebe T, Iwasaki M., Imoto S, Wada N, Fukayama M, <u>Ochiai A.</u>	Accurate assessment of lymph vessel tumor emboli in invasive ductal carcinoma of the breast according to tumor areas, and their prognostic significance.	Human Pathol	38(2)	247-259	2007
Imoto S, Wada N, Hasebe T, <u>Ochiai A.</u> , Kitoh T.	Serum c-erbB-2 protein is a useful marker for monitoring tumor recurrence of the breast.	Int J Cancer	120(2)	357-361	2007
Saijo T, Ishii G, <u>Ochiai A.</u> , Hasebe T, Yoshida J, Nishimura M, Nagai K.	Evaluation of extratumoral lymphatic permeation in non-small cell lung cancer as a means of predicting outcome.	Lung Cancer	55(1)	61-66	2007
Miyamoto S, Nakamura M, Yano K, Ishii G, Hasebe T, Endoh Y, Sangai T, Maeda Hi, Zhang S-C, Chiba T, <u>Ochiai A.</u>	Matrix Metalloproteinase-7 Triggers the Matricrine Action of Insulin-like Growth Factor-II via Proteinase Activity on Insulin-like Growth Factor Binding Protein 2 in the Extracellular Matrix	Cancer Science	98(5)	685-691	2007
Ishii G, Ito TK, Aoyagi K, Fujimoto H, Chiba H, Hasebe T, Fujii S, Nagai K, Sasaki H, <u>Ochiai A.</u>	Presence of human circulating progenitor cells for cancer stromal fibroblasts in the blood of lung cancer patients.	Stem Cells.	25(6)	1469-1477	2007
Yonou H, <u>Ochiai A.</u> , Ashimine S, Maeda H, Horiguchi Y, Yoshioka K, Ogawa Y, Hatano T, Tachibana M.	The bisphosphonate YM529 inhibits osteoblastic bone tumor proliferation of prostate cancer.	Prostate	67(9)	999-1009	2007
Sano A, Sangai T, Maed H, Nakamura M, Hasebe T, <u>Ochiai A.</u>	Kallikrein 11 expressed in human breast cancer cells releases insulin-like growth factor through degradation of IGFBP-3.	Int J Oncol.	30(6)	1493-1498	2007
Aokage K, Ishii G, Nagai K, Kawai O, Naito Y, Hasebe T, Nishimura M, Yoshida J, <u>Ochiai A.</u>	Intrapulmonary metastasis in resected pathologic stage IIIB non-small cell lung cancer: possible contribution of aerogenous metastasis to the favorable outcome.	J Thorac Cardiovasc Surg	134(2)	386-391	2007
Ito TK, Ishii G, Chiba H, <u>Ochiai A.</u>	The VEGF angiogenic switch of fibroblasts is regulated by MMP-7 from cancer cells.	Oncogene	26(51)	7194-7203	2007
Mitsunaga S, Hasebe T, Kinoshita T, Konishi M, Takahashi S, Gotohda N, Nakagohri T, <u>Ochiai A.</u>	Detail histological analysis of nerve plexus invasion in invasive ductal carcinoma of the pancreas and its prognostic impact	Am J Surg Pathol	31(11)	1636-1644	2007
Hasebe T, Konishi M, Iwasaki M, Nakagohri T, Takahashi SI, Gotohda N, Kinoshita T, <u>Ochiai A.</u>	Primary tumor/-vessel tumor/-nodal tumor classification of extrahepatic bile duct carcinoma	Hum Pathol.	39(1)	37-48	2007
Takaishi H., Kimura T., Dalal S., <u>Okada Y.</u> , D' Armiento J	Joint diseases and matrix metalloproteinases: A role for MMP-13.	Curr. Pharm. Biotechnol.	9	47-54	2008

○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	巻号	ページ	出版年
<u>Okada Y.</u>	Modulation of the microenvironment and adhesion of cancer cells by ADAMs (a disintegrin and metalloproteinases)	Verh. Dtsch. Ges. Path.	91	29-38	2007
Mochizuki S, <u>Okada Y.</u>	ADAMs in cancer cell proliferation and progression.	Cancer Sci.	98	621-628	2007
Taniwaki K, Fukamachi H, Komori K, Ohtake Y, Nonaka T, Sakamoto T, Shiomi T, <u>Okada Y.</u> , Itoh T, Itohara S, Seiki M, Yana I	Stroma-derived matrix metalloproteinase (MMP)-2 promotes membrane type 1-MMP-dependent tumor growth in mice.	Cancer Res.	67	4311-4319	2007
Shimoda M, Hashimoto G, Mochizuki S, Ikeda E, Nagai N, Ishida S, <u>Okada Y.</u>	Binding of ADAM28 to P-selectin glycoprotein ligand-1 enhances P-selectin-mediated leukocyte adhesion to endothelial cells.	J. Biol. Chem.	282	25864-25874	2007
Kosaki N, Takaishi H, Kamekura S, Kimura T, <u>Okada Y.</u> , Minqi L, Amizuka, Chung U, Nakamura K, Kawaguchi H, Toyama Y, D'Armiento J.	Impaired bone fracture healing in matrix metalloproteinase 13 (MMP-13) deficient mice.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	354	846-851	2007
Horiuchi K, Kimura T, Miyamoto T, Takaishi H, <u>Okada Y.</u> , Toyama Y, Blobel C.P.	TNF α -converting enzyme (TACE/ADAM17) inactivation in mouse myeloid cells prevents lethality from endotoxin shock.	J. Immunol.	179	2686-2689	2007
Iwasaki Y, Ueda M, Yamada T, Kondo A, Seno M, Tanizawa K, Kuroda S, <u>Sakamoto M.</u> , Kitajima M	Gene therapy of liver tumors with human liver-specific nanoparticles.	Cancer Gene Therapy	14	74-81	2007
Haga K, Ohno S, Yugawa T, Narisawa-Saito M, Fujita M, <u>Sakamoto M.</u> , Galloway DA, Kiyono T	Efficient immortalization of primary human cells by p16INK4a-specific short hairpin RNA or Bmi-1, combined with introduction of hTERT.	Cancer Sci	98	147-154	2007
Higashiguchi A, Yamada T, Susumu N, Mori T, Suzuki A, Aoki D, <u>Sakamoto M</u>	Specific Expression of Hepatocyte Nuclear Factor-1 β in the Ovarian Clear Cell Adenocarcinoma and its Application to Cytological Diagnosis.	Cancer Sci	98	387-391	2007
Loukopoulos P, Shibata T, Katoh H, Kokubu A, <u>Sakamoto M.</u> , Yamazaki K, Kosuge T, Kanai Y, Hosoda F, Imoto I, Ohki M, Inazawa J, Hirohashi S	Genome-wide array-based comparative genomic hybridization analysis of pancreatic adenocarcinoma: Identification of genetic indicators that predict patient outcome.	Cancer Sci	98	392-400	2007
Hayashi M, Kondoh K, Nakata Y, Kinoshita A, Mori T, Takahashi T, <u>Sakamoto M.</u> , Yamada T	Establishment of a novel childhood acute myeloid leukemia cell line, KOPM-88, containing partial tandem duplication of the MLL gene and an in vivo model for childhood acute myeloid leukemia using NOD/SCID mice.	Br J Haematol	137	221-232	2007

○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	巻号	ページ	出版年
Shi L, Itoh F, Itoh S, Takahashi S, Yamamoto M, <u>Kato M.</u>	Ephrin-A1 promotes the malignant progression of intestinal tumors in <i>Apc</i> min/+ mice	Oncogene	<i>in press</i>		2008
Takubo K, Ohmura M, Azuma M, Nagamatsu G, Yamada W, Arai F, <u>Hirao A.</u> , Suda T	Stem cell defects in ATM-deficient undifferentiated spermatogonia through DNA damage-induced cell cycle arrest	Cell Stem Cell	2	170-182	2008
Miyamoto K, Araki YK, Naka K, Arai F, Takubo K, Yamazaki S, Matsuoka S, Miyamoto T, Ito K, Ohmura M, Chen C, Hosokawa K, Nakauchi H, Nakayama K, Nakayama KI, Harada M, Motoyama N, Suda T, and Hirao A	Foxo3a is essential for maintenance of the hematopoietic stem cell pool.	Cell Stem Cell	1	101-112	2007
Ohtani N, Imamura Y, Yamakoshi K, Hirota F, Nakayama R, Kubo Y, Ishimaru N, Takahashi A, <u>Hirao A.</u> , Shimizu T, Mann DJ, Saya H, Hayashi Y, Arase S, Matsumoto M, Kazuki N, Hara E.	Visualizing the dynamics of p21 Waf1/Cip1 cyclin-dependent kinase inhibitor expression in living animals	Proc Natl Acad Sci U S A	104	15034-9	2007
Iwanaga A, Sato T, Sugihara K, <u>Hirao A.</u> , Takakura N, Okamoto H, Asano M, Yoshioka K.	Neural-specific ablation of the scaffold protein JSAP1 in mice causes neonatal death.	Neurosci Lett.	429	43-48	2007
Izumi T, <u>Nakanishi Y.</u> , et al.	Dysadherin expression as a significant prognostic factor and as a determinant of histologic features in synovial sarcoma: Special reference to its inverse relationship with E-cadherin expression.	Am J Surg Pathol	31(1)	85-94	2007
Shiozaki H, <u>Nakanishi Y.</u> , et al.	Clinical significance of immunohistochemically detected lymph node micrometastasis in patients with histologically node-negative esophageal carcinoma: a multi-institutional study.	Esophagus	4	35-39	2007
Takahashi K, <u>Nakanishi Y.</u> , et al.	Clonality and heterogeneity of pulmonary blastoma from the viewpoint of genetic alterations: A case report.	Lung Cancer	57	103-108	2007
Nunobe S, <u>Nakanishi Y.</u> , et al.	Two distinct pathways of tumorigenesis of adenocarcinomas of the esophagogastric junction, related or unrelated to intestinal metaplasia.	Pathol Int	57	315-321	2007
Nobeyama Y, <u>Nakanishi Y.</u> , et al.	Silencing of tissue factor pathway inhibitor-2 gene in malignant melanomas.	Int J Cancer	121	301-307	2007
Batistatou A, <u>Nakanishi Y.</u> , et al.	In breast carcinoma dysadherin expression is correlated with invasiveness but not with E-cadherin.	Br J Cancer	96(9)	1404-1408	2007

○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	巻号	ページ	出版年
<u>Nakanishi Y</u> , et al.	Distribution and significance of the esophageal and gastric cardiac mucosae: a study of 131 operation specimens.	Histopathology	51	515-519	2007
Uehara K, <u>Nakanishi Y</u> , et al.	Clinicopathological significance of fibrous tissue around fixed recurrent rectal cancer in the pelvis.	Br J Surg	94	1530-1535	2007
<u>Kannagi R</u>	Carbohydrate antigen sialyl Lewis a -its pathophysiological significance and induction mechanism in cancer progression	Chang Gung Med. J.	30	189-209	2007
Kimura N, Ohmori K, Miyazaki ., Izawa M, Matsuzaki Y, Yasuda Y, Takematsu H, Kozutsumi Y, Moriyama A, <u>Kannagi R</u>	Human B-lymphocytes express a2-6 sialylated 6-sulfo-N-acetylglucosamine serving as a preferred ligand for CD22/siglec-2	J. Biol. Chem.	282	32200-32207	2007
Go S, Sato C, Yin J, <u>Kannagi R</u> , Kitajima K	Hypoxia-enhanced expression of free deaminoneuraminic acid in human cancer cells	Biochem. Biophys. Res. Commun.	357	537-542	2007
Hu ., Li ., Kamijo Y, Aoyama T, Nakajima T, Inoue T, Node K, <u>Kannagi R</u> , Kyogashima M, Hara A	Serum sulfatides as a novel biomarker for cardiovascular disease in patients with end-stage renal failure	Glycoconj. J.	24	565-571	2007
Koyama H, Hibi T, Isogai Z, Yoneda M, Fujimori M, Amano J, Kawakubo M, <u>Kannagi R</u> , Kimata K, Taniguchi, S, 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
Li G, Hu R, Kamijo Y, Nakajima T, Aoyama T, Inoue T, Node K, <u>Kannagi R</u> , Kyogashima M, 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
Ruhul Amin, A.R., Uddin Biswas, M.H., Senga, T., Feng, G.S., <u>Kannagi R</u> , Agarwal, M.L., and Hamaguchi, M	A role for SHPS-1/SIRPa in Concanavalin A-dependent production of MMP-9	Genes Cells	12	1023-1033	2007
Teramoto K, Kontani K, Fujita T, Ozaki Y, Sawai S, Tezuka N, Fujino S, Itoh Y, Taguchi O, <u>Kannagi R</u> , 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

○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	巻号	ページ	出版年
Wu A.M, Khoo K.H, Yu S.Y, Yang Z, <u>Kannagi R</u> , Watkins W.M	Glycomic mapping of pseudomucinous human ovarian cyst glycoproteins: Identification of Lewis and sialyl Lewis glycotopes	Proteomics	7	3699-3717	2007
Yamasaki Y, Ito S, Tsunoda N, Kokuryo T, Hara K, Senga T, <u>Kannagi R</u> , Yamamoto T, Oda K, Nagino M, Nimura Y, Hamaguchi M	SIRPa1 and SIRPa2: Their role as tumor suppressors in breast carcinoma cells	Biochem. Biophys. Res. Commun.	361	7-13	2007
Kontani K, Teramoto K, Ozaki Y, Sawai S, Tezuka N, Ishida H, Kajino K, Fujino S, Yamauchi A, Taguchi O, <u>Kannagi R</u> , Yokomise H, 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
Koyama ., Kobayashi N, Harada M, Takeoka M, Kawai Y, Sano K, Fujimori M, Amano J, Ohhashi T, <u>Kannagi R</u> , Kimata K, Taniguchi S, Itano N	Significance of tumor-associated stroma in promotion of intratumoral lymphangiogenesis - Pivotal role of a hyaluronan-rich tumor microenvironment	Am. J. Pathol.	172	179-193	2008
Nonomura C, Kikuchi J, Kiyokawa N, Ozaki H, Mitsunaga K, Ando H, Kanamori A, <u>Kannagi R</u> , Fujimoto J, Muroi K, Furukawa Y, Nakamura, M	CD43, but not P-selectin glycoprotein ligand-1, functions as an E-selectin counter-receptor in human pre-B-cell leukemia NALL-1	Cancer Res.	68	790-799	2008
<u>Kannagi R</u> , Ohmori K, Kimura N	Anti-oligosaccharide antibodies as tools for studying sulfated sialoglycoconjugate ligands for siglecs and selectins	Glycoconj. J.		in press (e-pub)	2008