

この間質線維芽細胞の産生するポドプラニンの発現を変化させ、ヒト肺線がん細胞株A549の免疫不全マウスへの腫瘍形成能を確認した。これらの結果は、がん組織を形成する間質線維芽細胞が、腫瘍形成能を変化させることを示しており、ヒトがん細胞とヒト間質細胞の構成するがん微小環境ががん生物像を規定することを初めて示したものと考える。

5) 神経浸潤モデルで見出された膵がん患者のIL-6のシグナルを阻害する抗IL-6受容体抗体治療の第一相臨床試験を膵臓がん患者に対して行った。これは、本研究班で行ってきた動物モデルから明らかになった分子機構を標的とした新しい治療法を実際のヒト治療に応用したトランスレーショナル研究であるとともに、膵がんにおける初めての分子標的治療になりうると考えられる。

(岡田)

1) MMP-13 (コラゲナーゼ3) はMMP遺伝子ファミリーの中でコラゲナーゼ群に分類され、MMP-1 (間質性コラゲナーゼ)、MMP-8 (好中球コラゲナーゼ) と並んで線維性コラーゲン分解酵素と考えられてきた。しかし、MMP-13はゼラチンやIV型コラーゲン分解活性が強く、他の非細胞外マトリックス成分の分解能を有し、コラゲナーゼ群のMMP分子の中でも特異な存在である。MMP-13 KOマウスの表現型からみて、本酵素は生理的な発育状態においては、骨端板での軟骨細胞の細胞外マトリックス代謝、血管新生、骨代謝に重要な役割を担っていることは明らかである。また、骨折や皮膚創傷の治癒過程において、血管新生、細胞運動、筋線維芽細胞への分化、などに作用していることが示された。MMP-13はヒト乳癌細胞からクローニングされた分子であり、癌細胞でしばしば発現されるが、病的状態では線維芽細胞、血管内皮細胞、骨膜細胞などでも高発現する。また、ヒト前立腺癌組織における我々の免疫染色学的検討では、癌細胞とともに間質の線維芽細胞に発現を認めている。したがって、MMP-13 KOマウスへの癌細胞の移植実験では、癌細胞巢に侵入した線維芽細胞由来MMP-13の機能解析が容易である。実際、これまでのデータでは、MMP-13 KOマウスでは前立腺癌細胞株の生着率が野生型マウスに比較して有意に低率であることから、MMP-13は組織内微

小環境因子代謝を通して癌細胞の生着や増殖に必須の役割を担う可能性が考えられる。MMP-13は線維性コラーゲンや基底膜コラーゲンに加えて、種々のサイトカイン、ケモカイン、増殖因子、膜蛋白などの代謝にも関わっており、今後のそのメカニズムの検討が重要である。創傷治癒のリモデリング期において、MMP-13は潜在型TGF- β の活性化を通して筋線維芽細胞の増殖・分化にも関与することを示した。一方、マウス前立腺癌細胞株のMMP-13 KOマウスへの移植実験では、癌細胞株の生着率が野生型マウスに比較してMMP-13 KOマウスでは極めて低率であることから、MMP-13は組織内微小環境因子代謝を通して癌細胞株の生着や増殖に必須の役割を担うと考えられる。また、野生型マウスやMMP-13 KOマウスの区別なく骨髄内では全く生着できないことは、骨髄組織環境が皮下組織を始めとした他の組織環境と大きく異なることを示すとともに、骨髄細胞が本腫瘍細胞の生着阻止に働いている可能性を示唆しており、MMP-13 KOマウスの皮下組織などにおいても骨髄由来細胞の出現の有無と生着阻止機構について今後検討を進める。

2) ADAM28はヒト肺癌と乳癌で癌細胞特異的に高発現し、その発現レベルは癌細胞の増殖能とリンパ節転移の有無と相関することを報告してきた。乳癌では、癌細胞由来のADAM28がinsulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) を分解し、IGFBP-3との複合体形成でブロックされていたIGF-1の増殖因子活性が賦活化され、癌細胞の増殖促進が生じることを報告してきた。一方、転移との関係についてはこれまで全く不明であった。本研究におけるADAM28のPSGL-1との結合と白血病細胞株の血管内皮細胞への接着促進作用は、ADAM28の転移との関係を考える上で興味深い。一部の癌細胞はPSGL-1を発現することが最近報告されており、ADAM28によるPSGL-1/P-selectinを介した接着促進作用は、PSGL-1発現腫瘍細胞の組織内への浸潤・転移に関わる新しい制御機構の存在を示唆しており、今後、種々の腫瘍組織において両分子の発現を検討していく予定である。一方、ヒト肺癌や乳癌においては、ADAM28は癌細胞特異的に発現することから、これら癌の診断や経過および治療効果判定をモ

ニターするマーカー蛋白として使える可能性が考えられる。実際、我々はADAM28のメタロプロテアーゼドメインを認識するモノクローナル抗体を用いてADAM28蛋白を特異的に検出するELISA系を開発し、肺癌患者血清中での濃度が対照の健常者血清より有意に高値であり、再発症例では更に高値であることを示した。我々は、ADAM28がヒト乳癌と肺癌組織において、癌細胞にほぼ選択的に高発現することを報告してきた。これらの発現は、浸潤・非浸潤癌の区別なく、癌の病理組織型にもほとんど相関しないことから、癌細胞におけるADAM28の発現誘導は発癌過程の上流にあると推定された。本仮説に合致して、本研究においては、v-Srcによる形質転換で発現が誘導された。v-Srcによる形質転換時にはPI3 kinase系とERK系のシグナルの活性化が起こるとされているが、本実験においても証明された。また、ヒト癌細胞株においてもc-Srcの活性化が関与する可能性が示された、今後はヒト癌組織におけるさらなる検討が重要と考えられる。

(坂元)

1) 新規がん・幹細胞関連遺伝子GPR49/LGR5のがんにおける発現と機能解析

基底細胞がんでの結果より、GPR49はSonic Hedgehog signaling pathwayの標的遺伝子として発現し、癌遺伝子としての機能を有する可能性が示唆された。本遺伝子は膜蛋白をコードすることから、治療標的としても興味深いと考えられる。今後GPR49を皮膚特異的に過剰発現したtransgenic mouseを作成し、皮膚の易腫瘍形成性の有無を検討する予定である。一方、本遺伝子は、成体における組織幹細胞の特異的マーカーとなることも報告されており、治療標的としてのみならず、腫瘍発生と幹細胞との関連を考える上でも興味深いと考えられる。膵がん細胞株にて見出された極性維持への関与を示唆する知見は、本遺伝子の幹細胞での機能を考える上でも興味深い。今後膵がんを含む複数のがんでの機能解析を進めると共に、タンパクの解析を可能とする抗体作成を重点的に行う。

2) 卵巣転移機構の解析

転移性卵巣腫瘍は卵巣腫瘍全体の約15%を占め、原発部位は消化管が多い。特に胃が

んからの転移が7割を占めるが、胃粘膜がんなど原発巣が初期の場合でも卵巣転移の報告があり、卵巣に特異的に転移する機序の存在が示唆される。また、Krukenberg腫瘍では卵巣間質のsarcomatoid proliferationが認められ、腫瘍細胞と卵巣間質細胞との相互作用が存在する可能性がある。本研究は、卵巣への転移機序の解明及び腫瘍細胞と卵巣間質細胞との相互作用の解明を目的とし、がん治療戦略の一助となることを目指している。今回の結果は、E-cadherinの発現低下が、卵巣好性転移に関与している可能性を示している。また頻度は少ないが、卵巣転移が系静脈性に成立することを示した。また、卵巣転移巣では、間質の増生を認めたことから、間質反応の誘導が転移形成に関与している可能性も示唆される。

卵巣転移性腫瘍の臨床症例における検討では、E-cadherinの発現低下が認められた腫瘍の原発部位はほとんどが胃もしくは乳腺であり、解剖学的に卵巣から離れた臓器であった。他方、E-cadherin陽性症例のほとんどは結腸由来であり、卵巣と比較的接近した臓器からの転移とみなすことができる。従って、卵巣への転移には複数の機序があると推測される。解剖学的接近性によらない、比較的遠隔の臓器からの卵巣転移には、がん細胞の卵巣特異的な転移向性が関与しており、そこにはE-cadherin発現低下が必須である可能性がある。このような機序の転移においては、がん細胞株と卵巣間質細胞との相互作用が転移を促進しているとも考えられる。

3) 肺腺がんにおけるmicropapillary patternの病理組織学的検討

MPP tuftは、一枚の切片上においては主病巣から離れて腔内に浮いているようにみえるが、連続切片による検討にて、tuftは主病巣から腔内に伸張しておりMPPは複雑な形態を呈していると考えられた。肺は他臓器に比較して十分な含気腔を有しており、腫瘍細胞の伸張が容易であるのかもしれない。病理診断上においては肺内転移との鑑別が問題となるが、通常では肺内転移巣においては血管や間質が存在するが、MPP tuft内にはそれらが存在せず、両者の鑑別点となる。tuftを構成する腫瘍細胞の栄養経路は現在の段階では不明である。

MPP tuftを構成する腫瘍細胞は極性を欠失

している可能性が示唆された。他文献において、ショウジョウバエにおいて細胞極性の喪失と腫瘍の浸潤性とが関係するという報告があるが、リンパ管侵襲・静脈侵襲との相関を鑑みればMPPは強い浸潤性を持つと考えられ、MPPにおいても細胞極性の喪失と浸潤性とが関係しているのかもしれない。

基底膜や血管線維束の欠失・腫瘍細胞-基質間接着の欠失・腫瘍細胞-細胞間接着の保持・Ki-67陽性所見・リンパ管侵襲やリンパ節転移との相関、そして生存分析の結果から、MPPは腫瘍細胞が積み重なった (piling-up) 形態であり、それを構成する腫瘍細胞は、血管や基質との連続性の欠失にも関わらず増殖能を喪失しておらず、また高い悪性度を持っていると考えられる。通常、基質との接着性を失った上皮細胞はアポトーシス (アノイキス) に陥るが、MPPを構成する腫瘍細胞は、足場非依存性増殖能 (anchorage-independent growth) とアノイキス抵抗性を獲得し、リンパ行性転移を始めとしたがんの進行において有利に働いていると考えられる。

リンパ節転移を伴わないstageIA群におけるMPP陰性群の5/10年生存率は98.1%/98.1%と非常に良好な生存率であったのに対し、陽性群の同生存率は77.6%/67.6%と陰性群に比して大きく不良であった。現在、治療方針は主に病理病期により決定されているが、MPPはstageIA早期肺腺癌における重要な予後因子となる可能性が示された。

4) 基底細胞がんを規定する発現遺伝子解析

Endothelinは多くの腫瘍において高発現していることが報告されていて、腫瘍形成、悪性度の進展、腫瘍の血管新生に関与していると考えられている。基底細胞がんにおいてはEndothelin 1の高発現は認められず、Hedgehog signalingとの相関も認められなかった。Endothelin 2の基底細胞がんにおける意義は未だ明らかにされていない。我々の研究ではASZ001細胞をEndothelinアンタゴニストで処理をしても細胞増殖速度やマウスにおける浸潤性に変化は認められなかった。しかし、EDN2の高発現はがん組織の微小環境に影響し、基底細胞がんの特徴的な“arborising vessels”の血管構造の形成などに関与している可能性が考えられる。本研究

では、基底細胞がんにおいてEndothelin-2遺伝子が高発現していること、その発現はHedgehog signalingによって制御されていることが明らかとなった。Hedgehog signalingはcancer stem cellの観点からも重要なpathwayである。EDN2とHedgehog signaling pathwayのさらなる機能解析は基底細胞がんばかりではなくがんの微小環境の観点からも新たな知見を得ることと期待される。

5) 肝細胞がんの転移能を規定するシグナル伝達異常

TGF- β は、肝組織における線維化を促進するが、肝細胞の増殖を抑制することが知られている。肝細胞がんは肝硬変を背景に有することが多く、TGF- β シグナル系が亢進している状態に在るが、肝細胞がんの病理病態への関与はさまざまな報告はあるものの未だ一定の見解は得られていない。今回の検討では、異なる転移性を示す肝細胞がん株のクラスター解析から、TGFBR2の発現低下が転移性に関わる可能性が示された。また、TGFBR2の発現が減少している細胞株では、遺伝子応答および細胞増殖抑制において、TGF β 1に対する感受性が低下していることを確認した。さらに臨床例での解析から、TGFBR2は肝細胞がんの悪性度、特に転移能を評価するバイオマーカーとなり得ることが示唆された。今後JNK-SMAD3経路等の関与につき検討する予定である。

(加藤)

1) 腫瘍の進展には、種々の癌遺伝子や癌抑制遺伝子の変異の蓄積が関与することが示唆されているが、変異の蓄積と病理組織像や浸潤能・転移能の獲得との関連については不明な点が多い。TGF- β シグナルの異常は腫瘍組織の分化度の低下と浸潤能・転移能の獲得をもたらすことが種々のモデル実験から明らかにされているが、その標的遺伝子のひとつであるephrin-A1の発現亢進は腫瘍組織構造の脱分化を伴わずに浸潤能を亢進させることが明らかになった。また、本研究の過程で正常の内分泌上皮細胞に内因性のephrin-A1が強く発現していることが明らかとなり、内分泌上皮の性格をもつ腫瘍の悪性度が一般に高いことが一般に知られているが、このことにephrin-A1の発現が関与している可能性が示唆された。

2) 正常陰窩における幹細胞の動態を解析できたことにより、次ががん幹細胞の本態

にせまる研究基盤ができたと考えられた。次年度はApc^{Min/+}マウスの消化管腺腫におけるがん幹細胞について同様の解析を行う予定である。TGF-βシグナルの腫瘍形成における意義については、TMEPAIの腫瘍形成における役割をTMEPAIノックアウトマウスを用いた大腸発がん実験等によってさらに解析を進める予定である。TGF-β1トランスジェニックマウスについては、異なるベクターを用いて再度トランスジェニックマウスを作製し、その上で再度Apc^{Min/+}マウスとの交配実験を行う必要があると判断された。

3) THG1が扁平上皮がん特異的ながん遺伝子であることを示した。今後は、がんにおけるTHG1発現亢進の機序、THG1作用の分子メカニズムを明らかにしていくことで、THG1研究の診断・治療への応用が可能になると期待される。

(平尾)

1) NS-GFPシステムは、胎児期の神経系においても生体内での幹細胞マーキングに有用であった。今後、成体組織での評価あるいは、他の組織での有用性について検討が必要である。また、多形性膠芽腫モデルは、ヒトの腫瘍と同様の病理学的所見を示し、モデルとして有用であると考えられた。

2) ヌクレオステミン発現モニタリングシステムが脳腫瘍において、腫瘍細胞の中でも未分化な細胞(がん幹細胞)の特定に有用であることが確認できた。このシステムを用いることにより、腫瘍細胞の分化過程をモニターすることが可能になる。またGFPの発現により、その局在が特定できるため、環境因子の検討が可能になるなど、汎用性のあるシステムであることが判明した。

3) 今回研究の対象とした多形性膠芽腫は、腫瘍周辺正常脳組織への浸潤傾向が顕著であり、手術後、残存した腫瘍細胞が原因となり再発する予後不良の難治がんである。今回の研究成果は、本脳腫瘍におけるがん幹細胞が、高い運動・浸潤能を有していることを明らかにし、脳腫瘍再発メカニズムの解明に寄与したと考えられる。また、本研究により、がん幹細胞集団を特定することができるようになったため、今後、新たな診断・治療法の開発に貢献できることが

期待される。

(中西、深澤)

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、さらに因襲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。

ヒト大腸癌組織から得られた線維芽細胞を免疫原として得られたモノクローナル抗体は、いずれも活性化した線維芽細胞に高い発現を認める有用な抗体であった。得られた抗体のうち2抗体においては、がん間質における発現程度と予後との間に有意な関連を認め、がん間質を客観的に評価できる有益な抗体であることが示された。腫瘍におけるPGP9.5の発現に関しては、高発現の腫瘍細胞は低発現の腫瘍細胞と比して腫瘍の悪性度が高いという報告がある一方、腫瘍増殖に対して抑制的に働くとの報告もあり、PGP9.5の発現意義においては現在において明らかになっていない。しかし、線維芽細胞培養株をTGFβで刺激することによりPGP9.5の発現が誘導されることから、PGP9.5は線維芽細胞の活性化の指標であることが示唆され、さらにはがん間質の活性化の指標となる可能性が考えられる。p63については、微小管と核膜との分離に関わる分子としての報告はあるが、線維芽細胞における発現意義に関しては、今回の研究では明らかに出来なかった。NASPはsomatic typeとtestis typeが存在するが、tNASPは精巣など限定した細胞に発現することが知られている。よって、がん間質においてtNASP陽性細胞の大部分が線維芽細胞と血管内皮細胞であり炎症細胞は発現がごく少数であった理由として、tNASPが臓器特異性、細胞特異性のある増殖マーカーで

ある可能性が考えられる。がん間質は複数の細胞種が混在する複雑な組織像であり、特定の細胞腫の増殖能を評価できることが、予後との相関がみられた理由の一つであると考えられる。

(平岡)

多段階発がん過程の進行において、異常細胞を除去するある種の生体防御機序の一つとして、前がん病変初期、腺腫では自らにDC浸潤を誘導し、細胞性免疫を惹起する分子機序が存在するが、発がん過程の進行によりそれが失われていくことが示唆された。マウス同種腫瘍移植モデルではCXCL17・ICAM2が強力に働いて腫瘍移植が宿主免疫により拒絶されるが、臨床の場でIPMAの腫瘍消退は報告されていない。この理由として、IPMAが形成されるまでの発がん進行過程で、腫瘍自身の獲得してきた免疫抑制能による影響が考えられる。実際、IPMAを非腫瘍性炎症と比較すると、免疫反応は減弱している。にもかかわらず、臨床的に10年単位で経過の追えるIPMNでも、容易に発がん過程が進行しないことは、宿主免疫の効果を示唆するものである。

(神奈木)

1) バリエント型CD44分子のグリコーム解析

セレクチンの糖鎖リガンドを側鎖に持つバリエント型CD44は、ヒアルロン酸への結合能に加えてセレクチンへの結合能を持ち、一分子で二重の細胞接着活性を有する。癌細胞のCD44は細胞運動に際して切断されることが知られ、このバリエント型CD44断片を測定することにより癌細胞の運動能を反映した診断法に発展し、あわせて良・悪性細胞に特有の糖鎖の検出により良性疾患との鑑別が可能になると期待される。

低酸素によるヒアルロン酸変化の解析

低酸素による細胞外マトリックスのヒアルロン酸変化は、癌細胞の運動性において重要な役割を演じることが従来から知られるCD44-ヒアルロン酸細胞接着系の活性化をもたらすと考えられる。特に低分子量ヒアルロン酸断片は生物活性が強いことが以前から知られており、その産生の抑制が将来の治療法に結びつく可能性がある。

2) 白血病・悪性リンパ腫における悪性B細胞と血管内皮との接着機構

この糖鎖の発現の低下の程度は悪性B細胞と血管内皮との接着の強さと相関し、悪性細胞

の組織浸潤能と深く関連すると考えられる。悪性B細胞系疾患の組織浸潤能の評価に使える可能性があり、今後臨床例について症例数を増して調査する必要がある。これまでの成績では、この糖鎖の発現は悪性リンパ腫・ALLで有意に低下しており、CLLでは保たれていることが判明している。悪性B細胞における発現低下の機序についても、合成遺伝子の同定を含め今後さらに研究を進める必要がある。おそらくはB細胞の悪性化に伴って本糖鎖の合成遺伝子にエピジェネティックサイレンシングが起こるものと考えられ、この仮説のもとに次年度以降の研究計画を考える予定である。

癌の低酸素微小環境により、がん細胞の糖脂質には、糖鎖部分のみならず脂質部分にも大きな変化が起こることが今年度の成果から明らかとなった。脂質部分の変化は、抗体などのこれまでの方法では検出が困難であったため、こうした変化はこれまであまり研究されてこなかった。しかし、これらの脂質部分の変化は近年飛躍的に発達した質量分析法により容易に分析できるので、多検体への応用を今後可能としたい。質量分析法の発達によって始めて検出可能になった癌マーカーであると考えられる。また、セラミドは従来アポトーシスを引き起こす内因性物質として知られるが、ジヒドロセラミドはアポトーシス惹起能を欠くことが知られ、この知見はがん細胞の不死化と関連する可能性がある。

E. 結論

(落合)

がん生物像は、がん細胞の遺伝子変化の積み重ねにのみ規定されるだけでなくがん周囲微小環境が重要な役割を果たしていると考えられる。特に、がんの特異的な病理・病態はがんの悪性度と強い相関を示し、これら病理・病態学的変化はがんの生物像を規定する分子基盤に関わっていることが強く推察される。今年度は、がん間質細胞の起源の一つが骨髄由来である事を初めて明らかにし、特徴的な病理形態像を示す膵がん神経進展モデルを作製し、その分子基盤を明らかに出来た。分化型扁平上皮がんにおけるがん幹細胞のマーカーを新たに同定した。また、がん組織特異的血管新生機構ががん細胞と間質線維芽細胞との相互作用

で起こる事も明らかに出来た。今後は、今年度作製したモデルを基にがんに特徴的な病理形態と病態に関わる分子機構を解明し、新しい治療法を開発する予定である。

がん生物像に関わる新しい分子基盤の研究がすすみ、その一部は臨床への応用がすすめられた。今後、その他の分子機構に関してもモデル作製で得た情報を基に治療への応用を展開できると考えられる。

(岡田)

MMP-13 KOマウスを用いた実験から、MMP-13はマウスの発育や組織傷害後の治療過程において、軟骨細胞外マトリックスの代謝、血管新生、骨代謝、細胞運動、筋線維芽細胞への分化に関わり、移植癌細胞の生着・増殖に必須の役割を果たす可能性が示された。MMP-13 KOマウスを用いた実験から、MMP-13は皮膚創傷治療過程において、増殖因子代謝を通して血管新生や筋線維芽細胞への増殖・分化に関わり、移植癌細胞の生着・増殖に必須の役割を果たす可能性が示された。

ADAM28はPSGL-1との結合により腫瘍細胞の血管外への浸潤・転移に関わる可能性が示され、血中でのADAM28のモニターを可能にするアッセイ系を開発した。ADAM28の新規基質としてVWFを同定し、ADAM28によるVWFの分解はADAMTS13によるそれとは異なることを初めて示した。ADAM28によるVWFの分解は、VWF誘導性癌細胞アポトーシスを回避へと導き、肺血管内での癌細胞の生存を促し、血行性転移を促進する可能性を示した。また、ADAM28の癌細胞での遺伝子発現は、v-Srcによる形質転換で誘導されることを明らかにした。これらのデータは、ヒト乳癌や肺癌において癌細胞特異的発現により癌転移を促進する機構の一部を説明すると考えられる。

(坂元)

病理組織ならびにin vivoモデルを用い相補的に解析を行うことで、多彩な病理像の背景の分子基盤を明らかにし、病態の解明に加えて、臨床応用可能な新しい診断・治療法を開発することを目的に研究を行った。皮膚基底細胞がんを対象としたSHh系の標的分子同定と機能解析、卵巣特異的転移機構の解明については、順調に成果が出ており、今後は特にGPR49の発現解析、機能解析を一層推進する。

病理組織ならびにin vivoモデルを用い相補的に解析を行うことで、多彩な病理像の背景の分子基盤を明らかにし、病態の解明に加えて、臨床応用可能な新しい診断・治療法を開発することを目的に研究を行った。本年度は特に、卵巣における微小環境とがん細胞との相互作用にE-cadherinが関与している可能性が示唆され、E-cadherinの新たな調節機構の解明につながるものと期待される。Micropapillary patternは各種腺がんにおいて注目されたきており、その細胞生物学的な機序、臨床病理学的な意義に関して今後解析が進むものと期待される。病理組織ならびにin vivoモデルを用い相補的に解析を行うことで、多彩な病理像の背景の分子基盤を明らかにし、病態の解明に加えて、臨床応用可能な新しい診断・治療法を開発することを目的に研究を行った。本年度は特に、皮膚基底細胞がんを対象としたSHh系の標的分子同定と機能解析、各種臓器がんの転移機構の解析については、順調に成果が出ており、一層の解明が進むものと考えられる。

(加藤)

ephrin-A1の発現は、腫瘍組織の脱分化を伴わずにApc^{min/+}マウスの消化管腫瘍の浸潤能を亢進させる。組織の基本ユニットを3次元で定量的に解析する方法の確立により、がん幹細胞の動態や組織像の変化に関する新たな研究手法が確立された。また、TGF-βシグナル関連遺伝子THG1は、扁平上皮がんの組織型特異的がん遺伝子であることを見いだした。

(平尾)

幹細胞標識システムおよび脳腫瘍モデルの構築により、癌幹細胞の性状を理解する上での基盤の構築ができた。幹細胞研究を基盤とした幹細胞マーキングシステムと腫瘍モデルを組み合わせることで、がん幹細胞の特定や動態の解明が可能になる。さらに、本研究を発展させ、その知見をヒトの腫瘍適用することによって、新規の診断・治療法を開発に寄与することが期待できる。今回研究の対象とした多型性膠芽腫は、腫瘍周辺正常脳組織への浸潤傾向が顕著であり、手術後、残存した腫瘍細胞が原因となり再発する予後不良の難治がんである。今回の研究成果は、本脳腫瘍におけるがん幹細胞が、高い運動・浸潤能を有しているこ

とを明らかにし、脳腫瘍再発メカニズムの解明に寄与したと考えられる。また、本研究により、がん幹細胞集団を特定することができるようになったため、今後、新たな診断・治療法の開発に貢献できることが期待される。

(中西、深澤)

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。活性化した線維芽細胞を認識するモノクローナル抗体を11抗体得た。そのうちPGP9.5、p63においては、免疫組織化学的手法を用いて客観的にがん間質を評価した結果、その発現程度が独立した予後予測因子となる有益な抗体であることが確認された。また、増殖マーカーの一つであるtNASP抗体を用いてがん間質を評価した結果、予後との関連を認め、新規の有益な増殖マーカーであることが示された。

(平岡)

多段階発がん過程の進行に伴い、宿主免疫反応性は抗腫瘍性反応から免疫寛容へと変化し、それはIPMAとIPMCを境に大きく変化している。IPMAではCXCL17・ICAM2発現が特徴的に亢進し、DCのIPMA細胞間への集積を促進して細胞性免疫を誘導する分子機序の存在することを明らかとした。これら分子機序の解明が、新たな免疫療法の礎となると考えられる。

(神奈木)

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。今年度の成果により、CD44-ヒアルロン酸糖鎖を介した細胞接着系と、セレクチン-糖鎖リガンドを介した細胞接着系のクロストークが明らかとなり、これを検出する臨床診断への応用の試みが前進した。また、ヒアルロン酸の合成・分解酵素遺伝子の変化は、癌化にともなうCD44-ヒアルロン酸細胞接着系の亢進を抑制する治療においてターゲッ

トの良い候補になると考えられた。今年度の成果により、白血病・悪性リンパ腫における悪性B細胞の組織浸潤能の強弱の判定に応用可能な糖鎖マーカーが得られた。また、近年飛躍的に発達した質量分析法によってようやく簡便な解析が可能になった新規の癌マーカーも見いだされた。

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. Yamauchi C, Hasebe T, Iwasaki M., Imoto S., Wada N., Fukayama M., Ochiai A. 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.
2. Imoto S, Wada N, Hasebe T, Ochiai A, Kitoh T. Serum c-erbB-2 protein is a useful marker for monitoring tumor recurrence of the breast. *Int J Cancer*. 15; 120(2): 357-61 2007.
3. Saijo T, Ishii G, Ochiai A, 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.
4. Miyamoto S, Nakamura M, Yano K, Ishii G, Hasebe T, Endoh Y, Sangai T, Maeda Hi, Zhang S-C, Chiba T, Ochiai A. 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.
5. Ishii G, Ito TK, Aoyagi K, Fujimoto H, Chiba H, Hasebe T, Fujii S, Nagai K, Sasaki H, Ochiai A. Presence of human circulating progenitor cells for cancer stromal fibroblasts in the blood of lung cancer patients. *Stem Cells*. 2007 Mar 22; [Epub ahead of print]
6. Yonou H, Ochiai A, 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*. 2007 Apr

- 17;67(9):999-1009
7. Sano A, Sangai T, Maed H, Nakamura M, Hasebe T, Ochiai A. Kallikrein 11 expressed in human breast cancer cells releases insulin-like growth factor through degradation of IGFBP-3. *Int J Oncol.* 30(6):1493-8, 2007.
 8. Aokage K, Ishii G, Nagai K, Kawai O, Naito Y, Hasebe T, Nishimura M, Yoshida J, Ochiai A. 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):386-91, 2007
 9. Ito TK, Ishii G, Chiba H, Ochiai A. The VEGF angiogenic switch of fibroblasts is regulated by MMP-7 from cancer cells. *Oncogene.* 26(51):7194-7203, 2007.
 10. Mitsunaga S, Hasebe T, Kinoshita T, Konishi M, Takahashi S, Gotohda N, Nakagohri T, Ochiai A. 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.
 11. Kawaura K, Fujii S, Murata Y, Hasebe T, Ishii G, Itoh T, Sano Y, Saito N, Ochiai A. Lymphatic infiltration identified by D2-40 monoclonal antibody predicts lymph node metastasis in submucosal invasive colorectal cancer. *Pathobiology.* 74(6):328-325, 2007.
 12. Hasebe T, Konishi M, Iwasaki M, Nakagohri T, Takahashi SI, Gotohda N, Kinoshita T, Ochiai A. Primary tumor/-vessel tumor/-nodal tumor classification of extrahepatic bile duct carcinoma. *Hum Pathol.* 39(1): 37-48, 2007.
 13. Takaishi H., Kimura T., Dalal S., Okada Y. and D'Armiento J.: Joint diseases and matrix metalloproteinases: A role for MMP-13. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 9:47-54, 2008.
 14. Okada Y.: Modulation of the microenvironment and adhesion of cancer cells by ADAMs (a disintegrin and metalloproteinases). *Verh. Dtsch. Ges. Path.* 91:29-38, 2007.
 15. Mochizuki S. and Okada Y.: ADAMs in cancer cell proliferation and progression. *Cancer Sci.* 98:621-628, 2007.
 16. Taniwaki K., Fukamachi H., Komori K., Ohtake Y., Nonaka T., Sakamoto T., Shiomi T., Okada Y., Itoh T., Itoharu S., Seiki M. and Yana I.: Stroma-derived matrix metalloproteinase (MMP)-2 promotes membrane type 1-MMP-dependent tumor growth in mice. *Cancer Res.* 67:4311-4319, 2007.
 17. Shimoda M., Hashimoto G., Mochizuki S., Ikeda E., Nagai N., Ishida S. and Okada Y.: 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.
 18. Kosaki N., Takaishi H., Kamekura S., Kimura T., Okada Y., Minqi L., Amizuka N., Chung U., Nakamura K., Kawaguchi H., Toyama Y. and D'Armiento J.: Impaired bone fracture healing in matrix metalloproteinase 13 (MMP-13) deficient mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 354:846-851, 2007.
 19. Horiuchi K., Kimura T., Miyamoto T., Takaishi H., Okada Y., Toyama Y. and 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.
 20. Iwasaki Y, Ueda M, Yamada T, Kondo A, Seno M, Tanizawa K, Kuroda S, Sakamoto M, Kitajima M: Gene therapy of liver tumors with human liver-specific nanoparticles. *Cancer Gene Therapy* 14: 74-81, 2007.
 21. Haga K, Ohno S, Yugawa T, Narisawa-Saito M, Fujita M, Sakamoto M, 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.
 22. Higashiguchi A, Yamada T, Susumu N, Mori T, Suzuki A, Aoki D, Sakamoto M: 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.
 23. Loukopoulos P, Shibata T, Katoh H, Kokubu A, Sakamoto M, 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.
 24. Hayashi M, Kondoh K, Nakata Y, Kino-

- shita A, Mori T, Takahashi T, Sakamoto M, 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.
25. Takubo K, Ohmura M, Azuma M, Nagamatsu G, Yamada W, Arai F, Hirao A, Suda T. Stem cell defects in ATM-deficient undifferentiated spermatogonia through DNA damage-induced cell cycle arrest. *Cell Stem Cell*, 2:170-182, 2008
 26. 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
 27. Ohtani N, Imamura Y, Yamakoshi K, Hirota F, Nakayama R, Kubo Y, Ishimaru N, Takahashi A, Hirao A, 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
 28. Iwanaga A, Sato T, Sugihara K, Hirao A, Takakura N, Okamoto H, Asano M, Yoshiooka K. Neural-specific ablation of the scaffold protein JSAP1 in mice causes neonatal death. *Neurosci Lett*. 429:43-8, 2007.
 29. 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.
 30. 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.
 31. 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.
 32. Nunobe S, Nakanishi Y, Taniguchi H, Sasaki 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.
 33. 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.
 34. 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.
 35. 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.
 36. 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.
 37. 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.
 38. Kannagi R. Carbohydrate antigen sialyl Lewis x -its pathophysiological significance and induction mechanism in cancer progression. *Chang Gung Med. J.*, 30: 189-209, 2007.
 39. 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 a 2-6 sialylated 6-sulfo-N-acetylglucosamine serving as a preferred ligand for CD22/siglec-2. *J. Biol. Chem.*, 282: 32200-32207, 2007.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Hasebe T, Konishi M, Iwasaki M, Nakagohri T, Takahashi SI, Gotohda N, Kinoshita T, Ochiai A. Primary tumor/-vessel tumor/-nodal tumor classification of extrahepatic bile duct carcinoma. *Hum Pathol.* 39(1):37-48, 2008.
52. Fujii S, Ochiai A. Enhancer of zeste homologue 2 (EZH2) down-regulates E-cadherin by mediating histone H3 methylation in gastric cancer cell. *Cancer Science*, 99(4):738-46, 2008.
53. Sangai T, Ishii G, Ochiai A. Roles of osteoclasts and bone-derived IGFs in the survival and growth of human breast cancer

- cells in human adult bone implanted into nonobese diabetic/severe combined immunodeficient mice. *Clinical & Experimental Metastasis* ;25(4):401-10 2008.
54. Sugiyama K, Ishii G, Ochiai A, Esumi H. Improvement of the breaking strength of wound by combined treatment with recombinant human G-CSF, recombinant human M-CSF, and a TGF-beta1 receptor kinase inhibitor in rat skin. *Cancer Science* 99(5):1021-28. 2008.
 55. Hoshino A, Chiba H, Nagai K, Ishii G, Ochiai A. Human vascular adventitial fibroblasts contain mesenchymal stem/progenitor cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 368(2):305-10, 2008
 56. Mitsunaga S, Kinoshita T, Hasebe T, Nakagohri T, Konishi M, Takahashi S, Gotohda N, Ochiai A. Low serum level of cholinesterase at recurrence of pancreatic cancer is a poor prognostic factor and relates to systemic disorder and nerve plexus invasion. *Pancreas.* Apr;36(3):241-8, 2008.
 57. Tsuchihara K, Ogura T, Fujioka R, Fujii S, Kuga W, Saito M, Ochiya T, Ochiai A, Esumi H. Susceptibility of Snark-deficient mice to azoxymethane-induced colorectal tumorigenesis and the formation of aberrant crypt foci. *Cancer Science.* ;99(4):677-82, 2008.
 58. Kawase A, Ishii G, Nagai K, Ito T, Nagano T, Murata Y, Hishida T, Nishimura M, Yoshida J, Suzuki K, and Ochiai A. Podoplanin expression by cancer associated fibroblasts predicts poor prognosis of lung adenocarcinoma. *Int J Cancer,* 123(5):1053-9, 2008.
 59. Mizuno T, Ishii G, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Mochizuki T, Kawai O, Hasebe T, Ochiai A. Identification of a low risk subgroup of stage IB lung adenocarcinoma patients. *Lung cancer* 62(3):302-308, 2008.
 60. Ito T, Ishii G, Nagai K, Nagano T, Kojika M, Murata Y, Atsumi N, Nishiwaki Y, Miyazaki E, Kumamoto T, Ochiai A. Low podoplanin expression of tumor cells predicts poor prognosis in pathological stage IB squamous cell carcinoma of the lung, tissue microarray analysis of 136 patients using 24 antibodies. *Lung Cancer.* 2009 Mar;63(3):418-24.
 61. Fujii S, Ito K, Ito Y, Ochiai A. Enhancer of zeste homologue 2 (EZH2) down-regulates RUNX3 by increasing histone H3 methylation. *J Biol Chem.* 283(25):17324-32. 2008.
 62. Kojima M, Ishii G, Atsumi N, Fujii S, Saito N, Ochiai A. Immunohistochemical detection of CD133 expression in colorectal cancer, a clinicopathological study. *Cancer Sci.* Aug;99(8):1578-83, 2008.
 63. Chiba H, Ishii G, Ito TK, Aoyagi K, Sasaki H, Nagai K, Ochiai A. CD105 Positive Cells in Pulmonary Arterial Blood of Adult Human Lung Cancer Patients Include Mesenchymal Progenitors. *Stem Cells.* 26(10):2523-30, 2008.
 64. Kawai O, Ishii G, Kubota K, Murata Y, Naito Y, Mizuno T, Aokage K, Saijo N, Nishiwaki Y, Gemma A, Kudoh S, Ochiai A. Predominant infiltration of macrophage and CD8+ T cell in cancer nests is significant predictor of survival in Stage IV non-small-cell lung cancer. *Cancer* 113(6):1387-95, 2008.
 65. Mochizuki T, Ishii G, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Mizuno T, Yokose T, Suzuki K, Ochiai A. Pleomorphic carcinoma of the lung. Clinicopathological characteristics of 70 cases. *Am J Surg Pathol* 32(11):1727-35, 2008.
 66. Kosugi C, Saito N, Murakami K, Ochiai A, Koda K, Ono M, Sugito M, Ito M, Oda K, Seike K, Miyazaki M. Positron emission tomography for preoperative staging in patients with locally advanced or metastatic colorectal adenocarcinoma in lymph node metastasis. *Hepatogastroenterology.* 55(82-83):398-402. 2008
 67. Ota S, Ishii G, Goto K, Kubota K, Kim YH, Kojika M, Murata Y, Yamazaki M, Nishiwaki Y, Eguchi K, Ochiai A. Immunohistochemical expression of BCRP and ERCC1 in biopsy specimen predicts survival in advanced non-small-cell lung cancer treated with cisplatin-based chemotherapy. *Lung Cancer* 2009 Apr;64(1):98-104.
 68. Fujii S, Mitsunaga S, Yamazaki M, Hasebe T, Ishii G, Kojima M, Kinoshita T, Ueno T, Esumi H, Ochiai A. Autophagy is activated in pancreatic cancer cells and correlates with poor patient outcome. *Cancer Science,* 99(9):1813-9, 2008.
 69. Atsumi N, Ishii G, Kojima M, Sanada M, Fujii S, Ochiai A. Podoplanin, a novel marker of tumor-initiating cells in human squamous cell carcinoma A431. *Biochem Biophys. Res. Commun.* 15;373(1):36-41,

- 2008.
70. Yanagihara K., Takigahira M, Tanaka H, Arao T, Aoyagi T, Oda T, Ochiai A. and Nishio K. Establishment and molecular profiling of a novel human pancreatic cancer panel for 5-FU. *Cancer Science* 99(9):1859-64, 2008.
 71. Yamada A, Sasaki H, Aoyagi K, Sano M, Fujii S, Daiko H, Nishimura M, Yoshida T, Chiba T, Ochiai A. Expression of cytokeratin 7 predicts survival in stage I/IIA/IIBsquamous cell carcinoma of the esophagus. *Oncology Rep.* 20(5):1021-7, 2008.
 72. Ito TK, Ishii G, Saito S, Yano K, Hoshino A, Suzuki T, Ochiai A. Degradation of soluble VEGF receptor-1 by MMP-7 allows VEGF access to endothelial cells. *Blood.* 2009 Mar 5;113(10):2363-9.
 73. Maeda H, Yonou H, Yano K, Ishii G, Saito S, Ochiai A. Prostate-specific antigen enhances bioavailability of insulin-like growth factor by degrading insulin-like growth factor binding protein 5. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009 Apr 10;381(3):311-6. Epub 2009 Jan 23.
 74. Takaishi H., Kimura T., Dalal S., Okada Y. and D'Armiento J.: Joint diseases and matrix metalloproteinases: A role for MMP-13. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 9:47-54, 2008.
 75. Okada A., Mochizuki S., Yatabe T., Kimura T., Shiomi T., Fujita Y., Matsumoto H., Sehara-Fujisawa A., Iwamoto Y. and Okada Y.: ADAM12 (Meltrin α) is involved in chondrocyte proliferation via cleavage of insulin-like growth factor-binding protein-5 in osteoarthritic cartilage. *Arthritis Rheum.* 58:778-789, 2008.
 76. Imai, K. and Okada Y.: Purification of matrix metalloproteinases by column chromatography. *Nat Protoc.* 3: 1111-1124, 2008.
 77. Ikeda E., Kodama T. and Okada Y.: Brain-specific expression of vascular endothelial growth factor 146 correlates with the blood-brain barrier induction in quail embryos. *Dev. Neurosci.* 30:331-339, 2008.
 78. Mikami S., Oya M., Shimoda M., Mizuno R., Ishida M., Kosaka T., Mukai M., Nakajima M. and Okada Y.: Expression of heparanase in renal cell carcinomas: Implications for tumor invasion and progression. *Clin. Cancer Res.* 14:6055-6061, 2008.
 79. 佐々木 文、岡田保典：細胞—細胞外基質インターフェイスの病理生理学：組織内微小環境モジュレータ分子ADAMの機能と疾患への関与。 *生体の科学* 59:129-133, 2008.
 80. Kimura N., Shukunami C., Hakuno D., Yoshikoka M., Miura S., Docheva D., Kimura T., Okada Y., Matsumura G., Shin'oka T., Yozu R., Kobayashi J., Ishibashi-Ueda H., Hiraki Y. and Fukuda K.: Local tenomodulin absence, angiogenesis, and matrix metalloproteinase activation are associated with the rupture of the chordae tendineae cordis. *Circulation* 118:1737-1747, 2008.
 81. Okada Y.: Proteinases and matrix degradation. In *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Ed. by Firestein G. S., Budd R. C., Harris E. D., Jr., McInnes I. B., Ruddy S. and Sargent J. S. 8th edition, Elsevier Saunders. Philadelphia. pp115-134, 2009.
 82. Tanese K, Fukuma M, Yamada T, Mori T, Yoshikawa T, Watanabe W, Ishiko A, Amagai M, Nihsikawa T, Sakamoto M: G-Protein-Coupled Receptor GPR49 is Up-regulated in Basal Cell Carcinoma and Promotes Cell Proliferation and Tumor Formation. *Am J Pathol*, 2008; 173: 835-843.
 83. Kamiya K, Hayashi Y, Douguchi J, Hashiguchi A, Yamada T, Izumi Y, Watanabe M, Kawamura M, Horinouchi H, Shimada N, Kobayashi K, Sakamoto M: Histopathological features and prognostic significance of the micropapillary pattern in lung adenocarcinoma. *Mod Pathol*, 2008 21: 992-1001.
 84. Hanada S, Maeshima A, Matsuno Y, Ohta T, Ohki M, Yoshida T, Hayashi Y, Yoshizawa Y, Hirohashi S, Sakamoto M: Expression Profile of Early Lung Adenocarcinoma: Identification of MRP3 as a Molecular Marker for Early Progression. *J Pathol*, 2008; 216: 75-82.
 85. Kuwabara Y, Yamada T, Yamazaki K, Du W, Banno K, Aoki D, Sakamoto M: Establishment of an ovarian metastasis model and possible involvement of E-cadherin down-regulation in the metastasis. *Cancer Sci*, 2008; 99: 1933-1939.
 86. Du W, Hozumi N, Sakamoto M, Hata J, Yamada T: Reconstitution of Schwannian Stroma in Neuroblastomas Using Human Bone Marrow Stromal Cells. *Am J Pathol*, 2008; 173: 1153-1164.
 87. Wang B, Suzuki H and Kato M. Roles of

- mono-ubiquitinated Smad4 in the formation of Smad transcriptional complexes. *Biochem Biophys Res Commun* 376(2): 288-292, 2008.
88. Shi L, Itoh F, Itoh S, Takahashi S, Yamamoto M and Kato M. Ephrin-A1 promotes the malignant progression of intestinal tumors in *Apcmin/+* mice. *Oncogene* 27(23): 3265-3273, 2008.
 89. Suzuki H, Kato Y, Kato-Kaneko M, Okita Y, Narimatsu H and Kato M. Induction of podoplanin by transforming growth factor- β in human fibrosarcoma. *FEBS Lett* 582: 341-345, 2008.
 90. Ohmura M, et al. Identification of Stem Cells During Prepubertal Spermatogenesis Via Monitoring of Nucleostemin Promoter Activity. *Stem Cells*. 26:3237-46, 2008
 91. Oguma K, et al. Activated macrophages promote Wnt signalling through tumour necrosis factor-alpha in gastric tumour cells. *EMBO J*. 27:1671-81, 2008
 92. Chen, G.-Y., Sakuma, K., and Kannagi, R. Significance of NF- κ B/GATA axis in TNF- α -induced expression of 6-sulfated cell-recognition glycans in human T-lymphocytes. *J. Biol. Chem.*, 283: 34563-34570, 2008.
 93. Kannagi, R., Yin, J., Miyazaki, K., and Izawa, M. Current relevance of incomplete synthesis and neo-synthesis for cancer-associated alteration of carbohydrate determinants. *Biochim. Biophys. Acta*, 1780: 525-531, 2008.
 94. Lim, K-T, Miyazaki, K., Kimura, N., Izawa, M., and Kannagi, R. Clinical application of functional glycoproteomics - dissection of glycotopes carried by soluble CD44 variants in sera of patients with cancers. *Proteomics*, 8: 3263-3273, 2008.
 95. 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.
 96. 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.
 97. Kawamura, Y.I., Toyota, M., Kawashima, R., Hagiwara, T., Suzuki, H., Imai, K., Shinomura, Y., Tokino, T., Kannagi, R., and Dohi, T. DNA hypermethylation contributes to incomplete synthesis of carbohydrate determinants in gastrointestinal cancer. *Gastroenterology*, 135: 142-151, 2008.
 98. Zhang, H., Yoshioka, S., Miyazaki, M., Kannagi, R., and Suzuki, A. Core 2 GlcNAc modification and megalin ligand-binding activity. *Biochim. Biophys. Acta*, 1780: 479-485, 2008.
 99. Kyogashima, M., Tadano-Aritomi, K., Aoyama, T., Yusa, A., Goto, Y., Tamamiya-Koizumi, K., Ito, H., Murate, T., Kannagi, R., and Hara, A. Chemical and apoptotic properties of hydroxy-ceramides containing long-chain bases with unusual alkyl chain lengths. *J. Biochem.*, 144: 95-106, 2008.
 100. Suzuki, K., Yamamoto, K., Kariya, Y., Maeda, H., Ishimaru, T., Miyaura, S., Fujii, M., Yusa, A., Joo, E.J., Kimata, K., Kannagi, R., Kim, Y.S., and Kyogashima, M. Generation and characterization of a series of monoclonal antibodies that specifically recognize [HexA(+/-2S)-GlcNAc]_n epitopes in heparan sulfate. *Glycoconj. J.*, 25: 703-712, 2008.
 101. Kannagi, R., Ohmori, K., and Kimura, N. Anti-oligosaccharide antibodies as tools for studying sulfated sialoglycoconjugate ligands for siglecs and selectins. *Glycoconj. J.*, 2009, in press.
 102. Kannagi, R. and Kimura, N. Monoclonal antibody as a clue to structural analysis of bioactive functional glycoconjugates. munc cell trafficking. In: N. Taniguchi, A. Suzuki, Y. Ito, H. and S. Hase (eds.), *Experimental Glycoscience, Glycochemistry*, pp. 60-63, Tokyo: Springer Japan, 2008.
 103. Kannagi, R. and Ohmori, K. Carbohydrate ligands for selectins in immune cell trafficking. In: N. Taniguchi, A. Suzuki, Y. Ito, H. and S. Hase (eds.), *Experimental Glycoscience, Glycobiology*, pp. 148-153, Tokyo: Springer Japan, 2008.
 104. Kannagi, R. and Seko, A. Roles of carbohydrate-mediated cell adhesion in cancer progression. In: N. Taniguchi, A. Suzuki, Y. Ito, H. and S. Hase (eds.), *Experimental Glycoscience, Glycobiology*, pp. 246-251, Tokyo: Springer Japan, 2008.

105. Ito T, Ishii G, Nagai K, Nagano T, Kojika M, Murata Y, Atsumi N, Nishiwaki Y, Miyazaki E, Kumamoto T, Ochiai A. Low podoplanin expression of tumor cells predicts poor prognosis in pathological stage IB squamous cell carcinoma of the lung, tissue microarray analysis of 136 patients using 24 antibodies. *Lang Cancer* 2009;63:418-424.
106. Shichuan Zhang, Hayashi R, Fujii M, Hasegawa Y, Yoshino K, Fukayama M, Ochiai A. Total Microvessel Perimeter Per Tumor Area Is a Predictor of Radiosensitivity In early-Stage Glottic Carcinoma. *Int.J.Radiation Oncology Biol.Phys* 2009;73:1104-1109.
107. Maeda H, Yonou H, Yano K, Ishii G, Saito S, Ochiai A. Prostate-specific antigen enhances bioavailability of insulin-like growth factor by degrading insulin-like growth factor binding protein Biochemical and Biophysical Research Communications. 2009;381:311-316.
108. Kim Y, Ishii G, Goto K, Ota S, Kubota K, Murata Y, Mishima M, Saijo N, Nishiwaki Y, Ochiai A. Expression of breast cancer resistance protein is associated with a poor clinical outcome in patients with small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009;65:105-111.
109. Shirasu M, Nagai S, Hayashi R, Ochiai A, Touhara K. Dimethyl Trisulfide as a Characteristic Odor Associated with Fungating Cancer Wounds. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 73(9)2117-2120,2009.
110. Shimada Y, Ishii G, Nagai K, Atsumi N, Fujii S, Yamada A, Yamane Y, Hishida T, Nishimura M, Yoshida J, Ikeda N, Ochiai A. Expression of podoplanin, CD44 and p63 in squamous cell carcinoma of the lung. *Cancer Sci.* 2009;100(1):2054-9.
111. Kojika M, Ishii G, Yoshida J, Nishimura M, Hishida T, Ota SJ, Murata Y, Nagai K, Ochiai A. Immunohistochemical differential diagnosis between thymic carcinoma and type B3 thymoma: diagnostic utility of hypoxic marker, GLUT-1, in thymic epithelial neoplasms. *Mod Pathol.* 2009;22(10):1341-50.
112. Shomori K, Ochiai A, Akimot S, Ito Y, Shudo K, Ito H, Hirohashi S. Tyrosine-phosphorylation of the 12th armadillo-repeat of beta-catenin is associated with cadherin dysfunction in human cancer. *Int J Oncol.* 2009;35(3):517-24.
113. Horimatsu T, Sano Y, Kaneko K, Ike-matsu H, Katagiri A, Yano T, Fu KI, Muto M, Fujii S, Ochiai A, Yoshida S. Relationship between MVD and meshed-capillaries using magnifying NBI colonoscopy in colorectal precursor lesions. *Hepatogastroenterology.* 2009;56(90):372-7.
114. Fujimoto H, Sangai T, Ishii G, Ikehara A, Nagashima T, Miyazaki M, Ochiai A. Stromal MCP- in mammary tumors induces tumor-associated macrophage infiltration and contributes to tumor progression. *Int J Cancer.* 2009;125 (6): 1276-84.
115. Hirayama A, Kami K, Sugimoto M, Sugawara M, Toki N, Onozuka H, Kinoshita T, Saito N, Ochiai A, Tomita M, Esimi H, Soga T. Quantitative metabolome profiling of colon and stomach cancer microenvironment by capillary electrophoresis time-of-flight mass spectrometry. *Cancer Res.* 2009;69(11):4918-25.
116. Nakano M, Ishii G, Nagai K, Kawase A, Kenmotsu H, Kon-No H, Hishida T, Nishimura M, Yoshida J, Ochiai A. Prognostic significance of carbonic anhydrase IX expression by cancer-associated fibroblasts in lung adenocarcinoma. *Cancer.* 2009;115(12):2732-43.
117. Ito TK, Ishii G, Saito S, Yano K, Hoshino A, Suzuki T, Ochiai A. Degradation of soluble VEGF receptor-1 by MMP-7 allows VEGF access to endothelial cells. *Blood.* 2009;113(10):2363-9.
118. Ota S, Ishii G, Goto K, Kubota K, Kim YH, Kojima M, Murata Y, Yamazaki M, Nishiwaki Y, Eguchi K, Ochiai A. Immunohistochemical expression of BCRP and ERCC1 in biopsy specimen predicts survival in advanced non-small-cell lung cancer treated with cisplatin-based chemotherapy. *Lung Cancer.* 2009;64(1):98-104.
119. Hikata T, Takaishi H, Takito J, Hakozaiki A, Furukawa M, Uchikawa S, Kimura T, Okada Y, Matsumoto M, Yoshimura A, Nishimura A, Reddy S V, Asahara H and Toyama Y.: PIAS3 negatively regulates RANKL-mediated osteoclastogenesis directly in osteoclast precursors and indirectly via osteoblasts. *Blood* 113:2202-2212, 2009.
120. Horiuchi K, Kimura T, Miyamoto T, Miyamoto K, Akiyama H, Takaishi H, Morioka H, Nakamura T, Okada Y, Blobel CP, and Toyama Y.: Conditional inactivation of TACE by a Sox9 promoter leads to osteoporosis and increased granulopoiesis via

- dysregulation of IL-17 and G-CSF. *J. Immunol.* 182:2093-2101, 2009.
121. Mochizuki S. and Okada Y.: ADAM28 as a target for human cancers. *Curr. Pharm. Des.* 15:2349-2358, 2009.
 122. Mikami S., Katsube K., Oya M., Ishida M., Kosaka T., Mizuno R., Mochizuki S., Ikeda T., Mukai M. and Okada Y.: Increased RANKL expression is related to tumor migration and metastasis of renal cell carcinomas. *J. Pathol.* 218:530-539, 2009.
 123. Hattori N., Mochizuki S., Kishi K., Nakajima T., Takaishi H., D'Armiento J. and Okada Y.: MMP-13 plays a role in migration, angiogenesis and contraction in mouse skin wound healing. *Am. J. Pathol.* 175:533-546, 2009.
 124. Effendi K, Mori T, Komuta M, Masugi Y, Du W, Sakamoto M. Bmi-1 gene is upregulated in early-stage hepatocellular carcinoma and correlates with ATP-binding cassette transporter B1 (ABCB1) expression. *Cancer Sci*, in press.
 125. Tanese K, Fukuma M, Ishiko A, Sakamoto M. Endothelin-2 is upregulated in basal cell carcinoma under control of Hedgehog signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;391:486-491.
 126. Sakamoto M. Early HCC: diagnosis and molecular markers. *J Gastroenterol.* 2009;44 Suppl 19:108-11.
 127. Yamazaki K, Takamura M, Masugi Y, Mori T, Du W, Hibi T, Hiraoka N, Ohta T, Ohki M, Hirohashi S, Sakamoto M. Adenylate cyclase-associated protein 1 overexpressed in pancreatic cancers is involved in cancer cell motility. *Lab Invest.* 2009;89(4):425-32.
 128. International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology.* 2009;49(2):658-64.
 129. Ojima H, Kanai Y, Iwasaki M, Hiraoka N, Shimada K, Sano T, Sakamoto Y, Esaki M, Kosuge T, Sakamoto M, Hirohashi S. Intraductal carcinoma component as a favorable prognostic factor in biliary tract carcinoma. *Cancer Sci.* 2009;100(1):62-70.
 130. Douguchi J, Hashiguchi A, Sakamoto M. Construction of human monoclonal single-chain Fv antibodies against small-cell lung cancer by phage display libraries derived from cell-immunized SCID mice engrafted with human peripheral blood lymphocytes. *Proteomics Clin Appl.* 2009;3:1265-1272.
 131. Hibi T, Mori T, Fukuma M, Yamazaki K, Hashiguchi A, Yamada T, Tanabe M, Aiura K, Kawakami T, Ogiwara A, Kosuge T, Kitajima M, Kitagawa Y, Sakamoto M. Synuclein-gamma is closely involved in perineural invasion and distant metastasis in mouse models and is a novel prognostic factor in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res.* 2009;15(8):2864-71
 132. Tanaka A, Itoh F, Takezawa T, Itoh S and Kato M. bHLH Protein E2-2 inhibits VEGFR2 expression and blocks endothelial cell activation. *Blood* in press.
 133. Watanabe Y, Itoh S, Goto T, Ohnishi E, Inamitsu M, Itoh F, Satoh K, Wiercinska E, Yang W, Shi L, Tanaka A, Nakano N, Mommaas AM, Shibuya H, ten Dijke P and Kato M. TMEPAI, a transmembrane TGF-b-inducible protein, sequesters Smad proteins from active participation in TGF-b signaling. *Mol Cell* 37: 123-134, 2010
 134. Itoh F, Itoh S, Carvalho RLC, Adachi T, Ema M, Goumans MJ, Larsson J, Karlsson S, Takahashi S, Mummery CL, ten Dijke P and Kato M. Poor Vessel Formation in Embryos from Knock-in Mice Expressing ALK5 with L45 Loop Mutation Defective in Smad Activation. *Lab Invest* 89: 800-810, 2009.
 135. Naka K, Hoshii T, Muraguchi T, Tadokoro Y, Ooshio T, Kondo Y, Nakao S, Motoyama N, Hirao A. TGF-beta-FOXO signalling maintains leukaemia-initiating cells in chronic myeloid leukaemia. *Nature.* 463:676-80, 2010. (査読有)
 136. Tamase A, Muraguchi T, Naka K, Tanaka S, Kinoshita M, Hoshii T, Ohmura M, Shugo H, Ooshio T, Nakada M, Sawamoto K, Onodera M, Matsumoto K, Oshima M, Asano M, Saya H, Okano H, Suda T, Hamada JI, Hirao A. Identification of tumor-initiating cells in a highly aggressive brain tumor using promoter activity of nucleostemin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 106:17163-8, 2009 (査読有)
 137. Yamakoshi K, Takahashi A, Hirota F, Nakayama R, Ishimaru N, Kubo Y, Mann DJ, Ohmura M, Hirao A, Saya H, Arase S, Hayashi Y, Nakao K, Matsumoto M, Ohtani N, *Hara E. Real-time in vivo imaging of p16Ink4a reveals cross talk with p53. *J Cell Biol.* 186:393-407, 2009. (査読有)

138. Heimberger AB, Kong LY, Abou-Ghazal M, Reina-Ortiz C, Yang DS, Wei J, Qiao W, Schmittling RJ, Archer GE, Sampson JH, Hiraoka N, Priebe W, Fuller GN, Sawaya R. The role of tregs in human glioma patients and their inhibition with a novel STAT-3 inhibitor. *Clin Neurosurg* 2009;56:98-106.
139. Kubo T, Kuroda Y, Kokubu A, Hosoda F, Arai Y, Hiraoka N, Hirohashi S, Shibata T. Resequencing analysis of the human tyrosine kinase gene family in pancreatic cancer. *Pancreas* 2009;38:e200-6.
140. Nara S, Onaya H, Hiraoka N, Shimada K, Sano T, Sakamoto Y, Esaki M, Kosuge T, Nara S, Onaya H, Hiraoka N, Shimada K, Sano T, Sakamoto Y, Esaki M, Kosuge T. Preoperative evaluation of invasive and noninvasive intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas: clinical, radiological, and pathological analysis of 123 cases. *Pancreas* 2009;38:8-16.
141. Nara S, Shimada K, Sakamoto Y, Esaki M, Kosuge T, Hiraoka N. Clinical significance of frozen section analysis during resection of intraductal papillary mucinous neoplasm: should a positive pancreatic margin for adenoma or borderline lesion be resected additionally? *J Am Col Surg* 2009;209:614-21.
142. Ojima H, Kanai Y, Iwasaki M, Hiraoka N, Shimada K, Sano T, Sakamoto Y, Esaki M, Kosuge T, Sakamoto M, Hirohashi S. Intraductal carcinoma component as a favorable prognostic factor in biliary tract carcinoma. *Cancer Sci* 2009;100:62-70.
143. Sekine S, Ogawa R, Ito R, Hiraoka N, McManus MT, Kanai Y, Hebrok M. Disruption of Dicer1 induces dysregulated fetal gene expression and promotes hepatocarcinogenesis. *Gastroenterology* 2009;136:2304-2315.
144. Yamazaki K, Takamura M, Masugi Y, Mori T, Du W, Hibi T, Hiraoka N, Ohta T, Ohki M, Hirohashi S, Sakamoto M. Adenylate cyclase-associated protein 1 overexpressed in pancreatic cancers is involved in cancer cell motility. *Lab Invest* 2009;89:425-32.
145. Kannagi, R., Ohmori, K., and Kimura, N. Anti-oligosaccharide antibodies as tools for studying sulfated sialoglycoconjugate ligands for siglecs and selectins. *Glycoconj. J.*, 26: 923-928, 2009.
146. Yang, Z., Wu, J.H., Kuo, H.W., Kannagi, R., and Wu, A.M. Expression of sialyl Lex, sialyl Lea, Lex and Ley glycotopes in secreted human ovarian cyst glycoproteins. *Biochimie*, 91: 423-433, 2009.
147. Zhang, X., Nakajima, T., Kamijo, Y., Li, G., Hu, R., Kannagi, R., Kyogashima, M., Aoyama, T., and Hara, A. Acute kidney injury induced by protein-overload nephropathy down-regulates gene expression of hepatic cerebroside sulfotransferase in mice, resulting in reduction of liver and serum sulfatides. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 390: 1382-1388, 2009.
148. Li, G., Hu, R., Kamijo, Y., Nakajima, T., Aoyama, T., Ehara, T., Shigematsu, H., Kannagi, R., Kyogashima, M., and Hara, A. Kidney dysfunction induced by protein overload nephropathy reduces serum sulfatide levels in mice. *Nephrology (Carlton)*, 14: 658-662, 2009.
149. Igarashi, Y. and Kannagi, R. Glycosphingolipids as mediators of phenotypic changes associated with development and cancer progression. *J. Biochem.*, 147: 3-8, 2010.
150. Ebisuno, T., Katagiri, K., Katakai, T., Ueda, Y., Nemoto, T., Inada, H., Nabekura, J., Okada, T., Kannagi, R., Tanaka, T., Miyasaka, M., Hogg, N., and Kinashi, T. Rap1 controls lymphocyte adhesion cascades and interstitial migration within lymph nodes in a RAPL-dependent and independent manner. *Blood*, 115: 804-814, 2010.
151. Kannagi, R., Sakuma, K., Miyazaki, K., Lim, K.-T., Yusa, A., Yin, J., and Izawa, M. Altered expression of glycan genes in cancers induced by epigenetic silencing and tumor hypoxia: Clues in the ongoing search for new tumor markers. *Cancer Sci.*, 101: 586-593, 2009.
152. Ueda, M., Shimada, T., Goto, Y., Tei, K., Nakai, S., Hisa, Y., and Kannagi, R. Expression of CC-chemokine receptor 7 (CCR7) and CXC-chemokine receptor 4 (CXCR4) in head and neck squamous cell carcinoma. *Auris Nasus Larynx*, in press, 2010.
153. Yin, J., Miyazaki, K., Shaner, R.L., Merrill, A.H., Jr., and Kannagi, R. Altered sphingolipid metabolism induced by tumor hypoxia - new vistas of glycolipid tumor markers. *FEBS Lett.*, in press, 2010.

2.学会発表

1. Shimoda M., Hashimoto G., Mochizuki S.,

- Ikeda E., Nagai N., Ishida S. and Okada Y.: Role of ADAM28 in tumor cell adhesion to endothelial cells and transendothelial migration through interaction with P-selectin glycoprotein ligand-1. The 11th International Congress of Metastasis Research Society jointed with the 15th Annual Meeting of Japanese Association, Abstract p98, 2006.
2. 下田将之、橋本学爾、望月早月、池田栄二、永井紀博、石田晋、岡田保典：ADAM28はPSGL-1発現腫瘍細胞の血管内皮細胞への接着と組織内浸潤を促進する。第65回日本癌学会学術総会記事 p86, 2006.
 3. 下田将之、橋本学爾、望月早月、池田栄二、岡田保典：炎症細胞-血管内皮細胞接着におけるADAM28の役割（シンポジウム）。第39回日本結合組織学会学術大会・第54回マトリックス研究会大会合同学術集会プログラム・抄録集 p65, 2007.
 4. 時亮、加藤光保：癌の浸潤・転移に関与しているTGF- β シグナルの標的遺伝子の同定。第96回日本病理学会総会（大阪）
 5. Liang Shi and Mitsuyasu Kato. Ephrin-A1 promotes the malignant progression of intestinal tumors in *APC^{min/+}* mice. 第24回日本疾患モデル学会総会（つくば）
 6. 大村昌子、仲一仁、木下雅史、玉瀬玲、新井文用、永松剛、田久保圭誉、照田展大、須田年生、平尾敦 第5回幹細胞シンポジウム、Nucleosteminの発現による組織幹細胞の可視化と同定、平成19年5月17-19日、兵庫
 7. 仲一仁、大村昌子、野口亜希、石原正彦、宮地宏昌、須田年生、平尾敦 第66回日本癌学会、Nucleostemin プロモーターGFPトランスジェニックマウスによる造血幹細胞標識システムの樹立、平成19年10月3-5日、横浜
 8. 平尾敦 第66回日本癌学会学術総会 Stemness genes in cancer.平成19年10月3日、横浜
 9. 平尾敦、第69回日本血液学会総会 造血幹細胞の自己複製と老化 平成19年10月7日、横浜
 10. 平尾敦、第10回日本組織工学会 幹細胞制御における組織間共通性 平成19年11月8日、東京
 11. Naka K, Ohmura M, Arai F, Suda T, Hirao A. The 5th International Society of Stem Cell Research, 2007. 6. 17-20, Cairns, Australia.
 12. Naka K, Ohmura M, Suda T, Hirao A. The 49th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, 2007. 12. 8-11, Atlanta, USA.
 13. 草野 央、後藤田 卓志、片井 均、中西 幸浩、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。
 14. 立石 陽子、谷口 浩和、中西 幸浩、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。
 15. 中西 幸浩、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。
 16. Kannagi R: Selectin-mediated cell adhesion in cancer metastasis. 19th FAOBMB Conference, Symposium "Cell adhesion and migration", Seoul, May 27-30, 2007.
 17. Kannagi R: Functional roles of carbohydrate determinants in cancer progression. International Symposium on Molecular Immunology of Complex Carbohydrate-3, Taipei, July 8-12, 2007.
 18. 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.
 19. Kannagi R: Immunogenic GM2 ganglioside antigen on cancer cells. Gordon Research Conferences 2008 "Glycolipid & Sphingolipid Biology", Lucca, Italy, Feb. 17-22, 2008.
 20. 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.
 21. 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N-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.
22. 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.
 23. 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.
 24. Miyazaki K, Izawa M, Ohmori K, Mitsuki M, Yamaji T, Hashimoto Y, Suzuki A, Kannagi R: Biological significance of interconversion and overlap between carbohydrate 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.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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.
 28. 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.
 29. 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.
 30. 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.
 31. 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.
 32. 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.
 33. 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.
 34. 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.
 35. Kimura N, Ohmori K, Miyazaki K, Izawa M, Kannagi R: Naive B lymphocytes express □ 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.
 36. 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.
 37. 第97回日本病理学会 (2008年5月、金沢)
岡田保典: MMP/ADAMによる組織内微小環境因子代謝. シンポジウム. 日本

- 病理学会誌 97:131, 2008.
38. 第97回日本病理学会 (2008年5月、金沢)
下田将之、小宮浩一郎、藤田貴也、服部典子、岡田保典: ADAM28の血管内皮細胞による発現とその機能解析。日本病理学会誌 97:261, 2008.
 39. Masayuki Shimoda and Yasunori Okada: Induction of ADAM28 in endothelial cells at inflammatory sites enhances leukocyte adhesion to endothelial cells. July 9 - 13, 2008. Workshop. The 21st FECTS Meeting. Marseille, France, Abstract p46, 2008.
 40. Satsuki Mochizuki, Kenji Soejima, Masayuki Shimoda and Yasunori Okada: Analysis of ADAM28-interacting proteins that may be related to cancer cell invasion and metastasis: ADAM28 directly binds to and cleaves von Willebrand factor. July 9 - 13, 2008. Workshop. The 21st FECTS Meeting. Marseille, France, Abstract p161, 2008.
 41. Yasunori Okada: Modulation of the tissue microenvironment in human cancers by cancer cell-derived metalloproteinases (MMPs and ADAMs): What and how can we target in cancers? Abcam Conferences: Cancer Degradome Symposium. October 8 -9, 2008. London. Abstract #1, 2008.
 42. 第38回日本創傷治癒学会 (2008年12月、東京)
岡田保典: 創傷治癒におけるMMP.教育講演。抄録集p34.
 43. Hirao A: 第67回日本癌学会学術集会 名古屋、平成20年10月27日
 44. Chen G-Y, Sakuma K, Kannagi R: Regulation of glycosyltransferase gene expression involved in lymphocyte homing. Sixth International Glycosyltransferase Conference (GlycoT2008), Atlanta, USA, May 17-21, 2008.
 45. Kannagi R, Ohmori K, Sakuma K, Kimura N: Sialylated and sulfated ligands on human B-lymphocytes for CD22/Siglec2. 12th International Conference on Biology and Chemistry of Sialic Acid (SialoGlycoT2008), Moscow-St.Petersburg, Russia, July 21-26, 2008.
 46. Lim K-T, Miyazaki K, Kannagi R: Dissection of glycotopes carried by soluble CD44-variants in sera of patients with cancers. The 36th Congress of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine (ISOBM 2008) "Development of new molecular tumor markers for diagnosis and therapy", Tokyo, October 5-9, 2008.
 47. 宮崎敬子、遊佐亜希子、木村尚子、井澤峯子、神奈木玲児: 大腸癌細胞における硫酸トランスポーター遺伝子DTDSTのepigenetic silencingによるシアリルLe^xの発現誘導の生理的意義。第28回日本分子腫瘍マーカー研究会, 名古屋, 10月27日, 2008.
 48. 神奈木玲児: 癌のプログレッションにともなう細胞表層の接着分子の変化。第67回日本癌学会総会, 名古屋, 10月28日-30日, 2008.
 49. 宮崎敬子、遊佐亜希子、木村尚子、井澤峯子、神奈木玲児: 硫酸トランスポーターDTDSTの発現低下はシアリルルイスX発現を誘導し大腸癌細胞の増殖を促進する。第67回日本癌学会総会, 名古屋, 10月28日-30日, 2008.
 50. 林 啓智、宮崎敬子、木村尚子、井澤峯子、神奈木玲児: 患者血清中における癌関連性および正常糖鎖を結合したCD44バリエーション分子の切断フラグメントの検出。第67回日本癌学会総会, 名古屋, 10月28日-30日, 2008.
 51. 佐久間圭一朗、陳 国云、木村尚子、神奈木玲児: 悪性細胞における6-硫酸基転移酵素遺伝子の転写調節機構。第67回日本癌学会総会, 名古屋, 10月28日-30日, 2008.
 52. 殷 軍、井澤峯子、宮崎敬子、板野直樹、神奈木玲児: 低酸素による大腸癌細胞のヒアルロン酸合成酵素と分解酵素遺伝子の転写誘導と低分子ヒアルロン酸フラグメントの形成。第67回日本癌学会総会, 名古屋, 10月28日-30日, 2008.
 53. Yasunori Okada: ADAMs in tumor growth and progression. In Gordon Research Conference on MMPs. Invited speaker. August 30-September 4, 2009. Les Diablerets, Switzerland.
 54. 岡田保典: 組織内微小環境因子代謝酵素ADAMの性質とヒト癌組織での役割。第20回日本消化器癌発生学会。レクチャー。2009年11月26-27日。広島。
 55. 加藤光保 大腸粘膜の生理的再生と発

- がん第6回日本病理学会カンファレンス 7月31日~8月1日 つくば
56. Kato M. TGF- β related genes in early carcinogenesis. International Symposium on TGF- β signaling, Inflammation, and Cancer Prevention Nov. 20, Incheon, Korea (Invited)
 57. Hirao A: Roles of FoxO3a in normal hematopoiesis and leukemia. The 8th Japan-China Joint Conference for Cancer Research, Osaka, Oct 5, 2009
 58. Hirao A: Roles of FoxO3a in normal hematopoiesis and leukemia. The 4th International workshop on Cell Regulations in Division and Arrest, Okinawa, Nov.30, 2009
 58. Naka K, Hoshii T, Muraguchi T, Ooshio T, Motoyama N, Hirao A: Foxo3a is essential for survival of chronic myeloid leukemia-initiating cells. 7th International Society of Stem Cell Research, Barcelona, Spain, July 8-11, 2009
 59. Muraguchi T, Hoshii T, Ooshio T, Tado-koro Y, Naka K, Hirao A: Roles of Ras-induced growth suppression of neural stem cell in malignant glioma progression. American Association for Cancer Research (AACR) Special Conference on Genetics and Biology of Brain Cancers, U.S.A. San Diego, Dec. 14, 2009
 60. 平尾敦: 幹細胞可視化システムを用いたがん組織不均一性の解析、第98回日本病理学会総会、京都、平成21年5月1日
 61. 平尾敦: 寿命制御シグナルと幹細胞、第51回日本老年医学会、横浜、平成21年6月19日
 62. 平尾敦: 老化・寿命制御シグナルと幹細胞、第5回加齢皮膚医学研究会、徳島、平成21年7月11日
 63. 平尾敦: Regulation of stem cell homeostasis and tumorigenesis by micro-environmental factors、第68回日本癌学会学術総会、横浜、平成21年10月1日
 64. 平尾敦: フォークヘッド転写因子FoxOによる造血幹細胞および白血病幹細胞制御、第82回日本生化学大会、神戸、平成21年10月21日
 65. 仲一仁、星居孝之、村口輝行、田所優子、大塩貴子、本山昇、平尾敦: Foxo3a is essential for maintenance of chronic myelogenous leukemia-initiating cells. 第68回日本癌学会、横浜、平成21年10月1-3日
 66. 村口輝行、星居孝之、大塩貴子、田所優子、仲一仁、平尾敦: Roles of oncogenic Ras-induced differentiation of neural stem cell in malignant glioma progression, Oncogenic Ras signalingによる神経幹細胞分化制御機構のグリオーマ悪性化進展における役割 第68回 日本癌学会学術総会、横浜、平成21年10月2日
 67. 仲一仁、星居孝之、村口輝行、田所優子、大塩貴子、本山昇、平尾敦: Foxo3a is essential for maintenance of chronic myelogenous leukemia-initiating cells. 第71回日本血液学会総会、京都、平成21年10月23-25日
 68. 星居孝之、村口輝行、大塩貴子、仲一仁、平尾敦: TSC-mTORシグナルによる造血幹細胞制御機構の解明 第71回日本血液学会学術集会、優PS-3-13、京都、平成21年10月25日
 69. 仲一仁、星居孝之、村口輝行、田所優子、大塩貴子、本山昇、平尾敦: Foxo3a is essential for maintenance of chronic myelogenous leukemia-initiating cells. 第7回幹細胞シンポジウム、東京、平成21年5月16-17日
 70. 村口輝行、星居孝之、大塩貴子、田所優子、仲一仁、平尾敦: p53- and Ink4a/Arf-independent growth arrest of neural stem/progenitor cells induced by oncogenic Ras signal in vivo. 第7回 幹細胞シンポジウム、東京、平成21年5月15日
 71. 星居孝之、村口輝行、大塩貴子、仲一仁、平尾敦: TSC-mTOR signaling controls the hematopoietic stem cell pool through both intrinsic and extrinsic regulation. 第7回 幹細胞シンポジウム、P-19、東京、平成21年5月15日
 64. 村口輝行、星居孝之、大塩貴子、田所優子、仲一仁、平尾敦: Oncogenic Ras signalingによる神経幹細胞分化制御機構のグリオーマ悪性化進展における役割 第10回 文部科学省特定領域「がん」5領域 若手研究者ワークショップ、長野、平成21年9月2日
 65. 平岡伸介、伊藤理恵、猪野義則、山田哲司、廣橋説雄、金井弥栄。ヒト臍前がん病