

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 9 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22390074

研究課題名（和文）低分子量ヒアルロン酸の自己分泌／傍分泌によるがん細胞活性化制御機構

研究課題名（英文）Fragmented hyaluronan is an autocrine factor potentiating cancer cell invasion supported by HAS2 -CD44/hyaluronidase-2 system on the plasma membrane

研究代表者

張ヶ谷 健一（HARIGAYA KENICHI）

千葉大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号：40101894

研究成果の概要（和文）：我々の結果は、プログレッションの進んだがん細胞ではヒアルロン酸（HA）合成酵素 2（HAS2）-ヒアルロニダーゼ 2（Hyal2）-CD44 分子が発現しており、これらの分子が HA 産生、分解をがん細胞膜上でい、がん細胞の運動能を始めとする上皮-間葉転換（EMT）における細胞形質、細胞機能を亢進させていることを示したものである。この知見はがん細胞の浸潤転移機構の一つの重要なステップの一つであると考えられ、この機構に関わる分子群は、がんの悪性度の評価と、がん転移の制御に向けた分子標的治療に展開されることが期待される。

研究成果の概要（英文）：Here we show that fragmented 23 kDa HA elicits enhanced cell motility and changes the shape of epithelial cells. Our study also indicates that hyaluronidase-2-mediated catabolism could play a significant role in the generation of LMWHA (about 20 kDa) with the association of CD44 in epithelial cells. This indicates the possibility that fragmented HA acts as a mediator in the autocrine/paracrine mechanism. Our study showed that signals initiated by LMWHA-CD44 interactions induce the phenotypes of cancer cells undergoing epithelial-mesenchymal transition (EMT), expanding our understanding of the functions of HA in cancer cell biology.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	7,700,000	2,310,000	10,010,000
2011 年度	3,400,000	1,020,000	4,420,000
2012 年度	3,400,000	1,020,000	4,420,000
年度			
年度			
総計	14,500,000	4,350,000	18,850,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・実験病理学

キーワード：癌浸潤・転移、CD44、上皮-間葉転換（EMT）、ヒアルロン酸、がん治療

1. 研究開始当初の背景

(1) がん細胞の発生には基幹的ながん遺伝子やがん抑制遺伝子の変異、遺伝子の epigenetic な変化など多様な変異の蓄積が関与している。がん細胞がさらに悪性度の高い浸潤転移能を獲得するためには、悪性化の分子機構の追加が重要であると

考えられる。我々は、HeLaS3 細胞が HA 合成酵素 2（HAS2）を発現し高分子量 HA を産生しており、

これを hyaluronidase-2 (Hyal-2) と CD44 の協同作用により形質膜上で 20 kDa 程度に分解していること、さらにこの低分子量 HA がオートクリン/パラクリンファクターとして HeLaS3 細胞自身の Rho GTPase、ERK1/2、NF- κ B の活性化、uPAR (urokinase-type plasminogen activator receptor) の発現上昇を起し、また Boiden chamber を用いた検討で chemokinesis を誘導することを見出して報告した (First AACR International Conference on Frontiers of Basic Cancer Research, Boston, 2009.10.10)。HA によるこのようながん細胞活性化は、HA の断片化能と、それが結合する HA 結合タンパク (hyaladherin) によって局所で規定されると考えられた。また、この低分子量 HA が制御する細胞運動亢進作用やタンパク分解酵素の発現亢進といった形質は、足場非依存性を含めた細胞増殖、抗アポトーシス作用、上皮-間葉転換 (EMT) へ連なっており、がん細胞の更なる悪性化の分子機構の一つであることが想定された。

(2) 多細胞生物において、細胞は周囲の細胞や基質との相互作用によって遺伝子の転写・翻訳のみならず、タンパクのリン酸化やプロセッシングなどの翻訳後制御など多様な制御を受ける。HA は

α -1,4-glucuronic acid-1,3-*N*-acetyl-D-glucosamine の二糖の繰り返し構造からなる glycosaminoglycan であり、動物組織に広く分布し、 10^3 kDa を超える直鎖状の巨大分子として細胞外マトリックス (ECM) 構成成分のひとつとなりその構造を維持するのに機能している (Fraser et al. 1989)。また、HA は各種 hyaladherin を発現する細胞の接着や運動、増殖などの制御に重要であることが示されている。HA 合成酵素として 3 つの分子種が知られており (HAS1-3)、このうち HAS1 と HAS2 は 2×10^3 kDa の高分子量 HA、HAS3 は 2×10^2 kDa 以上の HA を産生する。また、組織中の free radical や hyaluronidase は、HA を断片化すると報告されてきた (Itano and Kimata, IUBMB Life 54: 195, 2002; Stern R, Pathol Biol, 372, 2005)。近年、HA はその分子量によって生物活性に差があることが報告されている。すなわち、組織空隙を充填する役割はもっぱら高分子量 HA (10^3 kDa 以上) によって担われており、また、この高分子 HA は血管増生や免疫反応に抑制的に働き、各種リガンドの細胞膜受容体への結合を安定化し、細胞分化を促進することも報告されている。そしてこれとは逆に、 2×10^2 kDa 以下の低分子量 HA は、炎症反応を賦活化し、免疫反応を助長し、血管形成を誘導すると報告されている (Stern et al., 2006; Slevin et al., 2007)。近年、細胞が産生した 900 kDa 以上の高分子量 HA が、形質細胞膜上で Hyal-2/CD44 の複合体により 20 kDa 程度に断片化される機構の存在が報告されている (Harada H et al. JBC 282:5597, 2007)。

(3) hyaladherin として CD44、receptor for HA-mediated motility (RHAMM, Turley et al., 2002)、HA for endocytosis (HARE, Zhou et al., 2002)、I-CAM1 (McCourt et al., 1994)、lymph vessel receptor (LYVE-1, Banerji et al., 1999)、Toll-like receptor (TLR)-2 や TLR-4 (Jiang et al., 2005) が知られている。我々は、HA の断片化作用とは別に、低分子量 HA による細胞活性化への CD44 の関与を検討してきており、CD44 が TLR-2 や TLR-4 のシグナル伝達、抗がん剤のアポトーシス誘導を抑制することを報告してきた (Kawana H et al. J Immunol 180:4235, 2008; Fujita Y et al. FEBS Lett 528:101, 2002) が、さらに最近 CD44 が低分子量 HA の ligation により RhoA 活性化作用を抑制していることを発見している。CD44 は膜一回貫通型の I 型膜タンパクであるが、その細胞内ドメインには酵素活性を示唆する既知の構造が存在しないことなどから、従来シグナル伝達を仲介する細胞質分子の reservoir や co-receptor としての機能が推定されてきていた。我々は CD44 細胞質内ドメインへ会合する分子を yeast-two-hybrid 法でスクリーニングし、現在までに CD44 会合する 3 分子同定 (RanBPM, hMena, clone 3-11)、HA シグナルへの関与を検討している。CD44 は多分化能幹細胞や腫瘍の造腫瘍性細胞に高発現することが知られているが、この CD44 は HA の代謝や機能発現に関与することによって、これらの幹細胞の機能制御に大きく関与している可能性が考えられる。また RHAMM は、大腸癌での発現亢進が、浸潤転移と強く相関することが報告されている。

2. 研究の目的

がん組織にはヒアルロン酸 (HA) が多量に存在し、低分子量 HA がより高い比率で含まれることが報告されている (Nat Rev Cancer, 7:528, 2004)。また、HA の受容体である CD44 は、浸潤先端の癌細胞や造腫瘍細胞に高い発現を示す。我々は、がん細胞株 HeLaS3 細胞が低分子量 HA を産生し、この自己分泌/傍分泌 (オートクリン/パラクリン) 機構により、同細胞が Rho GTPase、ERK1/2、NF- κ B などの多系列のシグナルを活性化し、細胞運動能亢進やタンパク分解酵素発現などの細胞活性化を起すことを見出してきている。この知見は、低分子量 HA が起動する細胞活性化は、がん細胞の浸潤転移能を含めた悪性形質の進展の機構となる可能性を示唆している。本研究の目的は、この低分子量 HA による細胞活性化形質の同定と、その分子機構を分子・細胞生物学や形態学の方法を用いて解析することと、さらにこの機構のがん進展における役割を解明することであり、CD44 の機能を踏まえて分子レベルで解析することも含まれる。

3. 研究の方法

(1) 各種分子サイズの HA (3、23、230、940 kDa) 刺激時の、HeLaS3 細胞における細胞骨格の再構成、細胞接着装置の assembly、さらに細胞膜形態変化の共焦点顕微鏡によって検討した。

(2) 1. に記した現象の分子機構を解明する目的で、細胞運動に関わる種々の細胞内シグナル伝達分子の活性化を検索する。活性化を検出する方法として small GTPase (Rac1、RhoA、Cdc42) に関しては G-LISA assay kit (Cytoskeleton Inc., Denver, Co, USA)、ERK1,2、NF- κ B、PI3K、FAK 等に関してはリン酸化特異抗体を用いた Western blotting、Electrophoretic mobility shift assay 等の生化学的手法を用いる。また、各種 dominant negative 体、抑制剤により、シグナル系路を検索した。

(3) 我々は、20kDa 程度の低分子量ヒアルロン酸 (LMWHA) の重要性を見いだしてきたが、この LMWHA の培養細胞 (HeLaS3, MBA-MB) における産生機構も検索する。産生される HA は、(株) 生化学工業の GPC 分析で検討した。

(4) 浸潤能の無いヒト乳がん細胞株から、浸潤能の高い細胞株で、上皮マーカー (E-cadherin, epithelial splicing regulatory protein, ESRP1, 2)、EMT マーカー (vimentin, ZEB1, CD44s) の発現を検討した。また、大腸がん症例の凍結切片組織を用いて、癌巣と浸潤先端における CD44, E-cadherin, β -catenin, MT1-MMP, uPAR の発現を免疫染色で検討した。この分子発現変化と対応させて CD44s, variant form の mRNA [発現変化を検討した。CD44 分子の遺伝子は 20 のエクソンからなる細胞膜一回貫通型受容体で、細胞膜貫通領域の外側に 10 個の splicing exon がいろいろな形で挿入され、多数の同位体を形成することが知られている。全く、splicing exon の入っていない最も分子量の少ない分子を CD44 standard form と呼び、多くの場合、CD44s と表記します。培養細胞では EMT の際に splicing exon をもつ一部の分子では その splicing pattern の変化が起こることが報告されている。variant exon の挿入のない CD44s 発現上昇は間葉系の表現型の培養がん細胞に起こり、EMT marker と考えられる。逆に、浸潤能の無い培養癌細胞株では、異なった部分の exon inclusion が起こり複数の CD44 variant form の発現が増強し、CD44s が減少すると想定される。この現象は、間葉-上皮転換の現象とも一致する。このように splicing exon の入っていない CD44s は間葉系細胞のマーカーとなり、逆に splicing exon の入っている CD44 variant は上皮系マーカーになると考えられる。この知見に基づいて、実際の早期大腸がん症例を用いて、粘膜内がん組織と、EMT の起こっていると想定される粘膜下浸潤巣における CD44s, variant form の発現をレーザーダイゼクションを用いて採取した mRNA サンプ

ルを PCR で増幅して検討した。さらに、実験的にも CD44 発現は腫瘍の浸潤能を亢進させることを検証した。ヒト CD44 陰性癌細胞株に、CD44s 遺伝子を導入して過剰発現させた細胞と、親株空ベクターを導入した陰性細胞とを、scid mouse の皮膚筋膜下に皮下移植して、この移植腫瘍の増殖様態を検討した。

(5) CD44 の細胞内-核内移動に関わる論文がこれまでに 2 報ほど報告されている。CD44 が核内に入って各種転写因子と複合体を作り、がん細胞の転写活性を亢進しているとする報告であります。この可能性を分子サイズの異なる HA で検討した。ビオチン標識 CD44 抗体で反応させ、ビオチンに反応する streptavidin に Alexa-Fluor-647 を標識した 2 次試薬で反応させてレーザー共焦点顕微鏡にて CD44 の局在を検討した。

(6) CD44 の細胞内ドメインには既知の酵素活性を示唆する構造は存在せず、他の細胞内会合分子の動員によってその多彩な細胞制御能が発揮されることが想定される。我々は既に yeast-two-hybrid 法で CD44 細胞内ドメインへ会合する分子を 3 分子 (RanBPM, hMena, clone 3-11) 同定している。これらの会合分子の LMWHA-CD44 相互作用における役割を、それぞれの分子の siRNA knock-down を行い、細胞運動能、CD44 核内移行を指標として検討した。

4. 研究成果

(1) 我々はすでに以下の知見を得ている。① 3kDa および 23kDa (より効果が強い) の低分子量 HA 刺激時には、葉状突起 (lamellipodia) の形成と、microtubules organizing center (MTOC) から末梢 (細胞膜) へ伸長する microtubule の劇的な増加、皮質 actin の強い再構成、さらに細胞-基質間の弱い接着装置 (focal complex) の形成と、強い接着装置 (focal adhesion) の減少が生じる。この時 chemokinesis (方向性を持たない細胞運動) が亢進するが、HA 指向性の運動 (chemotaxis) は生じない。② 230kDa の HA 刺激時には、指状突起 (filopodia) の形成と、成熟した強い接着装置である focal adhesion の形成が生じる。このとき細胞運動の亢進は生じない。③ 940kDa の HA 刺激時には、これらの細胞骨格、接着装置の変化は生じず、細胞形態に変化は起こらない。やはりこのとき細胞運動の亢進は生じない。①の chemotaxis を伴わない chemokinesis の亢進は、これまで報告のない現象である。これらの知見をさらに、上皮のみならず間葉系の他の細胞系で検討する。すでに乳癌細胞株 MDA-MB-231 で同様の現象が生じることを確認している。これらの知見がさらに一般化できるか、その適応範囲を検索し、報告する。

(2) 我々はすでに、HeLaS3 および MDA-MB-231 を低分子量 HA で刺激することにより、弱い RhoA 活性化 (1 分後にピーク) とそれに続く Rac1 活性化 (3 分-15 分後)、さらに 2 時間以上にわたる

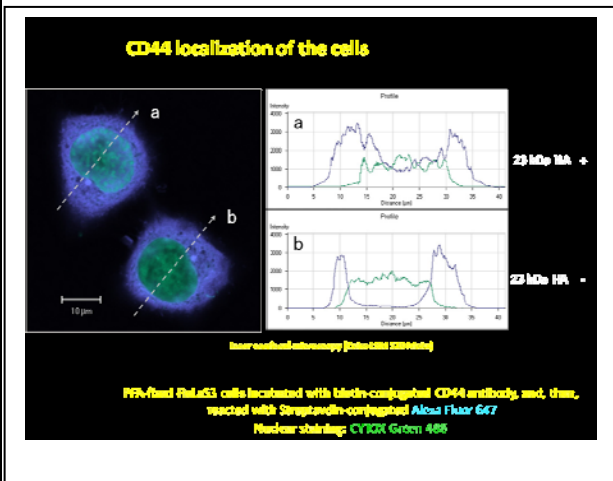
ERK1/2 と NF- κ B の活性化と、uPAR の転写レベルでの発現上昇（1-2 時間後）が起こることを見出している。また、このとき CD44 は RhoA の活性化を抑制的に制御している。さらに、RhoA、Rac1 のいずれの dominant negative 体の発現によっても、HA による細胞運動亢進作用が消失する（First AACR International Conference on Frontiers of Basic Cancer Research、Boston 市、2009 年 10 月 10 日にて報告した）。これらの種々の細胞応答のシグナル経路、分子機構の解明を、更に、目指す。

(3) HeLaS3 が、20kDa 程度の HA を産生すると想定された。これは、Hyal-2 あるいは CD44 いずれの knockdown によっても低下する。一方、MDA-MB-231 は Hyal-2 が低発現であり、LMWHA の産生は検出限界以下である。しかしこの細胞に Hyal-2 を遺伝子導入によって発現させると、外来性の HA 刺激なしで chemokinesis が亢進した。この結果は、MDA-MB-231 で Hyal-2 が LMWHA 産生の律速段階であることのみならず、細胞運動が、自ら産生する低分子量 HA の autocrine/paracrine 機構によって制御されていることを示唆している。そこで、この機構が autocrine、paracrine いずれによっているかを鑑別するため、これらの細胞運動の細胞密度に対する依存性を検討した。密度に依存しなければ autocrine 機構が考えられ、依存するならば paracrine 機構が示唆される。結果は密度に依存しないで、各細胞密度において、一定の割合の細胞運動亢進作用を認めた。なお、産生される HA は、(株) 生化学工業の GPC 分析で検討した結果、1000 kDa 以上の HMWHA のみが培養 6 時間の培養上清に検出限界を上回って計測された。

(4) ヒト乳がん細胞株の ESRP1, 2 の発現 (Relative expression of ESRP1 and 2 mRNA) を見るとメッセージレベルで、高浸潤能株には ESRP1, 2 はほとんど検出されず、低浸潤能株には強く発現していた。この結果は我々の乳癌細胞株でみた上皮系マーカーの E-cadherin の発現によく対応していた。これらの現象を実際の大腸がん症例の凍結切片組織で検討してみると、 β -catenin の核内反応産物の蓄積に伴って (癌のプログレッションに対応して)、CD44variantV4 の発現が down-regulation される状況が免疫染色で確認できた。一方、CD44s を含む共通領域の免疫染色では CD44 全体の発現が上昇することを示す。差し引き CD44s ががんのプログレッションに従って上昇していることが示唆され、培養細胞の結果と矛盾しない。がんの浸潤先端では細胞運動能だけではなく、プロテアーゼの活性化も起こっていることはよく知られており、これは大腸がんの新鮮凍結切片の免疫染色でも、 β -catenin の核内反応産物の蓄積に伴って、MT1-MMP、uPAR のプロテアーゼの過剰発現が起こっていることが確認できた。実験的にも CD44 発現は腫瘍の浸潤能を亢進さ

せることが確認できた。ヒト CD44 陰性癌細胞株に、CD44s 遺伝子を導入して過剰発現させた細胞と、親株空ベクターを導入した陰性細胞とを、scid mouse の皮膚筋膜下に皮下移植すると陰性細胞は膨張性の発育で、筋膜を破って発育することは無く、CD44 陽性細胞では圧排浸潤性に真皮にまで浸潤を示した。以上の所見からは CD44 は癌浸潤に正に関与することが、状況証拠として確認できた。早期大腸癌の検索では、CD44 variant formmRNA は粘膜内で発現が高く、一方、浸潤先端では粘膜内癌巣より相対的に CD44smRNA が上昇し高く、CD44 variant formmRNA は粘膜内に比べ減少することが確認された。このことは癌浸潤先端では、EMT が起こっており、CD44s の発現、すなわち variant-exon exclusion が起こっていることを示す。

(5) 我々が注目している 23kDaHA を中心とした低分子量 HA は極めて効率よく CD44 の細胞質、核内移行を誘導します。右側はそのヒストグラムで低分子量 HA で刺激した細胞では、CD44 が細胞質内、核に多量に認められますが、非刺激細胞では細胞質に低いレベルで CD44 が局在しており、核にはほとんど確認できません。中央のスライドは水平断の画像で、上、右横の画像は赤線、みどりの線で垂直断にした画像です。CD44 の細胞質、核内分布が確認できます。以上の結果からは CD44 はヒアルロン酸刺激により endocytosis され、また、核内に移動することが推定されます。



この細胞質内、核内に移行した CD44 の役割の解明は CD44 が演出する癌転移機構の解明と治療戦略を立てる上に重要な情報をもたらすものと考えられる。

(6) RanBPM は CD44 の細胞質内ドメインに結合し、LMWHA-CD44 相互作用を仲介する。この分子の knockdown によって LMWHA 刺激による RhoA 活性化の抑制が release される。結果として、細胞運動能は抑制され、また、CD44 の核内移動が抑制される。CD44 の核内移行を抑制することにより、LMWHA の ligation により RanBPM は CD44 の細胞質内ドメインに会合することにより、CD44 の核内移行を制御していると考えられる。そこで RanBPM と CD44

結こ合ドメインを mimic したペプチドを合成し、この間の会合を阻止し、細胞運動能を抑制することを検討した。現在、この阻止作用をもったペプチドをスクリーニングした段階で、さらに、癌浸潤転移を阻止する治療戦略の確立を企画している。CD44 は細胞膜上で HA の低分子化に働き、産生された LMWHA は CD44 の核内移行の trigger となることを示した。また、核内移行した CD44 は様々な分子と会合して、転写因子として機能することが数報告されている。この核内における転写活性化が、CD44 の機能そのものと考えられる。運動能の高い癌細胞株における hMena のノックダウンは細胞運動を抑制するが、詳しい分子メカニズムに関しては検討中である。

[考察] 現在では癌細胞が EMT を起こすことによりガン幹細胞形質を持つ細胞が生まれることは多くの人知っている知識です。EMT の話が、がん幹細胞の話につながるということで、現在の知見から考えると、この機構の解明はがん治療の根幹に連なる研究であると考えられ、世界的に注目されている研究領域であります。このような観点からも、がん幹細胞に発現する CD44 の機能はがん克服のために重要な課題です。将来展望に関してさらに少々付け加えておきたい点はガン幹細胞マーカーとしての CD44 であります。CD44 は、生体の生命維持に必須な分子ではないようですが、様々な病態において生体に大きな影響を及ぼす分子であり、癌の病態ではがん細胞の悪い振る舞いを演出する分子であります。そして、多機能分子 CD44 の研究は、これまでに広範な領域にわたり膨大な報告があります。遺伝子欠損マウスの検察でも、軽度な障害はあるにしても、ほぼ正常に生育し、子孫を増やし、天寿を全うすることができます。生理学的な生体においては重要な機能の担い手ではなく、幹細胞生物学やがん細胞生物学、感染症の病態で思わぬ重要な機能を果たしていることが指摘されている。これらの点で、CD44 分子はがんの浸潤転移における標的分子として極めて有望な標的であるように思われる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 9 件)

(1) Jujo T, Sakao S, Kantake M, Maruoka M, Tanabe N, Kasahara Y, Kurosu K, Masuda M, Harigaya K, Tatsumi K: Characterization of sarcoma-like cells derived from endarterectomized tissues from patients with CTEPH and establishment of a mouse model of pulmonary artery intimal sarcoma.

Int J Oncol. 2012 Aug;41(2):701-11 [査読有]

(2) Terai M, Eto M, Young GD, Berd D, Mastrangelo MJ, Tamura Y, Harigaya K, Sato T: Interleukin 6 mediates production of interleukin 10 in metastatic melanoma. Cancer Immunol Immunother. 2012, 61:145-55. [査読有]

(3) Saito T, Kawana H, Azuma K, Toyoda A, Fujita H, Kitagawa M, Harigaya K: Fragmented hyaluronan is an autocrine chemokinetic motility factor supported by the HAS2-HYAL2/CD44 system on the plasma membrane. Int J Oncol. 2011 Nov;39(5):1311-20. [査読有]

(4) Toyoda A, Yokota A, Saito T, Kawana H, Higashi M, Suzuki Y, Tanaka T, Kitagawa M, Harigaya K: Overexpression of human ortholog of mammalian enabled (hMena) is associated with the expression of mutant p53 protein in human breast cancers. Int J Oncol. 2011 Jan;38(1):89-96. [査読有]

(5) Oyama T, Harigaya K, Sasaki N, Okamura Y, Kokubo H, Saga Y, Hozumi K, Suganami A, Tamura Y, Nagase T, Koga H, Nishimura M, Sakamoto R, Sato M, Yoshida N, Kitagawa M: Mastermind-like 1 (MamL1) and mastermind-like 3 (MamL3) are essential for Notch signaling in vivo. Development. 2011 ;138:5235-46. [査読有]

(6) Higashi M, Yu J, Tsuchiya H, Saito T, Oyama T, Kawana H, Kitagawa M, Tamaru J, Harigaya K: Visualization of the Activity of Rac1 Small GTPase in a Cell. Acta Histochem Cytochem. 2010 Dec 29;43(6):163-8 [査読有]

(7) Ishii G, Hashimoto H, Asada K, Ito T, Hoshino A, Fujii S, Kojima M, Kuwata T, Harigaya K, Nagai K, Ushijima T, Ochiai A: Fibroblasts associated with cancer cells keep enhanced migration activity after separation from cancer cells: a novel character of tumor educated fibroblasts. Int J Oncol. 2010 Aug;37(2):317-25 [査読有]

(8) Watarai H, Fujii S, Yamada D, Rybouchkin A, Sakata S, Nagata Y, Iida-Kobayashi M, Sekine-Kondo E, Shimizu K, Shozaki Y,

Sharif J, Matsuda M, Mochiduki S, Hasegawa T, Kitahara G, Endo TA, Toyoda T, Ohara O, Harigaya K, Koseki H, Taniguchi M : Murine induced pluripotent stem cells can be derived from and differentiate into natural killer T cells. J Clin Invest. 2010 Jul;120(7):2610-8 [査読有]

- (9) Ishitani T, Hirao T, Suzuki M, Isoda M, Ishitani S, Harigaya K, Kitagawa M, Matsumoto K, Itoh M : Nemo-like kinase suppresses Notch signalling by interfering with formation of the Notch active transcriptional complex. Nat Cell Biol. 2010 Mar;12(3):278-85. [査読有]

[学会発表] (計4件)

1. Yoshida H, Toyoda A, Tanaka N, Masuda W, Kitagawa M, Suzuki Y, Harigaya K: Switching of CD44 and hMena mRNA splice variants between the intramucosal lesion and invasive front of early stage human colorectal carcinoma (pT1), and their relationship to the expression of cancer stem cell markers and clinico-pathological features. Proceedings of the 104th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 2013 Apr 6-10; Washington, DC. Philadelphia (PA): AACR; 2013. Abstract nr 280.
2. Saito T, Kawana H, Azuma K, Toyoda A, Fujita H, Kitagawa M, Harigaya K: HAS2-Hyal2/CD44 system supports spontaneous random cell movement of human cancer cells in an autocrine mechanism. Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology. 2011 Jan. 23; Vancouver, Canada.
3. Harigaya K : Fragmented hyaluronan is an autocrine chemokinetic motility factor supported by HAS2-CD44/hyaluronidase-2 system on the plasma membrane. 15th World Congress on Advances in Oncology, 2010 Oct. 8, Loutaraki, Greece. (Invited Speaker)
4. Harigaya K: CD44 suppresses Toll-like receptor signaling. 8th International Conference on Hyaluronan Science. 2010 June 10, Kyoto (Invited Speaker)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

張ヶ谷 健一 (HARIGAYA KENICHI)
千葉大学・大学院医学研究院・教授
研究者番号：40101894

(2) 研究分担者

北川 元生 (KITAGAWA MOTOO)
千葉大学・大学院医学研究院・准教授
研究者番号：40262026