

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：32676

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K07091

研究課題名(和文) 硫酸化糖鎖とその断片化による二面性炎症調節作用の解明とアレルギー性皮膚炎症の制御

研究課題名(英文) Sulfated polysaccharides exert biphasic regulations on inflammation and allergic skin diseases: roles of polysaccharide degradation

研究代表者

東 伸昭 (Higashi, Nobuaki)

星薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：40302616

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：アトピー性皮膚炎などのアレルギー性皮膚炎症の患者数は40万人以上と推定される。発症に関わる新たな分子間相互作用として炎症やアレルギーを調節する酵素ヘパラーゼに着目し、アトピー性皮膚炎皮膚部における発現を確認した。ヘパラーゼの機能を抑制する新たな阻害剤を探索し、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸の硫酸化糖鎖にヘパリンよりも強いヘパラーゼ阻害活性を見出した。これらの硫酸化糖鎖は細胞レベルでもヘパラーゼ阻害剤として作用した。フラグメント分子軌道法を適用することで、これらの糖鎖による阻害効果の分子基盤を解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヘパラーゼなどの糖鎖切断酵素によって新たに産生される糖鎖断片、また人為的に硫酸化などの化学修飾を行った糖鎖が起炎症活性・抗炎症活性を有する場合は示され、この手法による新たな生理活性物質の探索の可能性を示した。抗炎症活性のうちヘパラーゼの酵素活性阻害作用に着目すると、この機能に特化した高硫酸化コンドロイチン硫酸、硫酸化ヒアルロン酸という硫酸化糖鎖を新たに見出し、その構造的基盤を解明することに成功した。本研究の成果により、アトピー性皮膚炎などの炎症性疾患に対して、ヘパラーゼの阻害効果を通じて炎症を鎮静化する新たな阻害剤の提案をすることができた。

研究成果の概要(英文)：The number of patients with allergic skin inflammation such as atopic dermatitis is estimated to be over 400,000. To ameliorate our understanding on the pathogenesis of atopic dermatitis, we focused on involvement of heparanase in the dermatitis. Heparanase expression was detected in the atopic dermatitis skins. Novel heparanase inhibitors were explored, focusing on chondroitin sulfate and hyaluronic acid that are present in the body. These polysaccharides were sulfated using the chemical modification technique. These sulfated polysaccharides exerted stronger heparanase inhibitory activity than heparin. They were able to suppress heparanase-dependent inflammatory events at the cellular level. In order to clarify molecular basis of the inhibitory effect, fragment molecular orbital method was applied. Interaction between sulfated polysaccharides and basic amino acid residues on heparanase protein, especially those in heparin-binding domain I is involved in the inhibitory activity.

研究分野：生化学

キーワード：アレルギー性皮膚炎 ヘパラーゼ 炎症 細胞外マトリックス 基底膜 ヒアルロン酸 コンドロイチン硫酸 フラグメント分子軌道法

## 1. 研究開始当初の背景

アトピー性皮膚炎などのアレルギー性皮膚炎症の患者数は40万人以上と推定される（厚生労働省「アレルギー疾患の現状等」）。アレルゲンなど悪化因子の検索と接触回避、ステロイド薬を始めとする薬物療法、スキンケアによる皮膚バリア機能維持などが確立されているが、ステロイド薬が効果を示さない症例もあり疾患の撲滅には程遠い。発症に関わる因子が複数存在し、それらが複雑に絡み合っていることを考慮すると、分子間相互作用に関する新しい着眼点をもつことが、疾患の理解を一步進める上で必要であると考えた。

炎症に関わる多くの生理活性物質、すなわちヒスタミンなどの低分子アミン、多くのサイトカイン・ケモカイン類、マスト細胞内の顆粒内酵素トリプターゼ・キマーゼ等のアレルギー性炎症メディエータはいずれも正電荷もしくは電荷のクラスターを有するという特徴をもつ。これらのカウンター分子として、強い負電荷をもつ硫酸化糖鎖がこれら生理活性物質との会合を介して生物活性や局在を変えることが予想された。ヘパラン硫酸などの硫酸化糖鎖は、その潜在的重要性にも関わらず、硫酸化修飾の頻度と分子量が多様であるという解析上の難点から、オミックス解析の対象から外れていた。

ヘパラーゼは、生体内で最も強い陰電荷を有する多糖高分子であるヘパラン硫酸・ヘパリンを切断するほ乳類では唯一のエンド型酵素であり、ヘパラン硫酸・ヘパリンの機能を調節する重要な因子である。以前の研究から、急性炎症に浸潤する好中球の血管外浸潤に、ヘパラーゼによる基底膜切断が関与している可能性が示唆されていた。慢性炎症における役割も想定されてきたが、硫酸化糖鎖の生理活性調節に関する問題に挑むアプローチは、ほぼなされていなかった。

## 2. 研究の目的

ヘパラーゼによる炎症亢進機構として (i) 血管内皮細胞や上皮細胞を裏打ちする基底膜の分解、(ii) 結合組織型マスト細胞から脱顆粒されたメディエータ分子の結合組織からの放出促進、(iii) 炎症性ケモカイン産生を誘導するシグナル伝達分子としての作用が考えられる。ヘパラン硫酸などの硫酸化糖鎖は、硫酸化修飾の頻度と分子量が多様であることなどの理由でオミックス解析の対象になりにくいという背景があり、そのため未解明の機能が多く残されている。

ヘパラーゼ、ならびにヘパラーゼによる切断の結果生じる硫酸化糖鎖の生物機能に着目し、炎症への関わりを検討した。以下2点を問題点として設定した。

- (1) 起炎症・抗炎症という二面性作用を示す硫酸化糖鎖断片の分離と構造基盤の解明
- (2) アレルギー性皮膚炎症疾患の発症におけるヘパラーゼと硫酸化糖鎖の関与の解明

## 3. 研究の方法

### (1) 糖鎖断片の分離、起炎症・抗炎症活性をもつ糖鎖の評価と構造基盤の解明

マスト細胞などの細胞を材料に硫酸化糖鎖を取得し、硫酸化糖鎖を調製する。既存の糖鎖を化学的手法で硫酸化することによりさまざまな硫酸化糖鎖を調製する。これらのサンプルを材料に、抗炎症活性としてヘパラーゼに対する酵素阻害活性を検討する。起炎症活性はNF- $\kappa$ Bプロモータの下流にあるレポーター遺伝子の発現をもとに評価する。炎症抑制効果を大腸癌細胞株のケモカイン産生と間質浸潤の程度をもとに評価する。ヘパラーゼの酵素活性阻害効果の分子基盤を解明するために、フラグメント分子軌道法による解析を適用する。

## (2) アレルギー性皮膚炎症疾患の場合におけるヘパラーゼの発現確認と、発症におけるヘパラーゼの関与の検証

ヒト皮膚炎症疾患の皮疹部におけるヘパラーゼの発現を、アトピー性皮膚炎を主に、接触皮膚炎・薬疹・乾癬を含めた臨床病理検体を免疫組織染色することで検討する。ヘパラーゼの基質となる基底膜などのヘパラン硫酸について、疾患発症時にその構造が保たれているか否かを組織学的に確認する。また、皮疹部における血管や表皮組織の変化の有無についても検討する。マウスにおけるアトピー性皮膚炎疾患モデルを立ち上げ、疾患部位におけるヘパラーゼ発現についてヒトとの比較として検討するとともに、治療効果を検証する。

## 4. 研究成果

### (1)-1 内在性硫酸化糖鎖とその改変によるヘパラーゼの酵素活性阻害効果

ヘパラーゼの酵素活性を阻害することにより、抗炎症効果をもたらす可能性のある糖鎖の検索を行った。内在性糖鎖の一つであるコンドロイチン硫酸のうち、高硫酸型である E-ユニットを含む糖鎖がヘパラン硫酸切断活性を始め、その生物作用を広く阻害することを見出した。ヘパラーゼ阻害物質としての検討例は多いが、内在性物質による生理的な活性制御の検討はほとんどなされてこなかった。E-ユニットを含む糖鎖のヘパラーゼ阻害効果は、この点で新しい知見であるといえる。この糖鎖はマスト細胞の一部が含有すると考えられるタイプの糖鎖である。実際に、骨髄由来マスト細胞から糖鎖の抽出を行いヘパラーゼ阻害物質としての機能を検索したところ、ヘパラーゼ阻害作用が認められた。

また、マスト細胞が有する糖鎖の特徴を人工的に調製することで、新規な活性阻害物質を展開できるものと考えられた。コンドロイチン硫酸、グリチルリチン酸を材料にこのような方向での阻害剤調製を行った。

本成果は論文(*Biochem Biophys Res Commun*, 520(1):152-158, 2019)で報告するとともに、多数の学会発表を行った。

### (1)-2 人工的に調製した硫酸化糖鎖によるヘパラーゼの酵素活性阻害効果

(1)-1 の知見を参考に、人工的に硫酸化糖鎖を調製して、そのヘパラーゼ阻害活性を検討した。ここでは、もともと生体内にあるコンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸と低分子物質であるグリチルリチン酸に着目した。コンドロイチン硫酸についてはその高硫酸化体が血液凝固抑制活性を示す。硫酸化ヒアルロン酸は、人工結合組織として組織修復の材料として開発されてきた経緯がある。

研究分担者・東博士らによって確立された糖鎖硫酸化法を用い、既存のコンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸から硫酸化体を合成した。高硫酸化コンドロイチン硫酸については、5kDa、8kDa に低分子化した糖鎖においても、ヘパラーゼ阻害活性が示された。硫酸化ヒアルロン酸については、高硫酸化型、低硫酸化型の2タイプについて、ヘパラーゼ阻害活性を検討した。比較の結果、高硫酸化ヒアルロン酸でより強いヘパラーゼ阻害活性が認められた。一方、ヒアルロン酸、特にその断片については、NF-kappaB の活性化を通じて炎症を引き起こすことが知られている。これに対し、硫酸化ヒアルロン酸はNF-kappaB を活性化しなかった。従って、これらの糖鎖について、炎症抑制性の糖鎖としての性質が同定された。

高硫酸化コンドロイチン硫酸、硫酸化ヒアルロン酸について、その生物作用を検討した。両者は癌細胞株 (colon 26、4T1) からなるスフェロイドのコラーゲンゲル内に向かう浸潤を抑制した。また colon 26 細胞によるヘパラーゼ依存的なケモカイン産生を抑制した。後者の抑制作

用は、細胞表面におけるヘパラーゼの結合が阻害されたためであることがわかった。

### (1)-3 硫酸化糖鎖によるヘパラーゼの酵素活性阻害効果の構造化学的検証

高硫酸化コンドロイチン硫酸、硫酸化ヒアルロン酸について、ヘパラーゼ阻害作用の大小はヘパラーゼとの分子間相互作用の特性によって理解されると考えられる。阪大院薬(当時 星薬科大) 福澤教授との共同研究として、フラグメント分子軌道法による解析を行った。これらの硫酸化糖鎖は、ヘパリンと比較すると、酵素の切断部位に深く相互作用するわけではなかった。一方、塩基性アミノ酸の側鎖に対する相互作用がヘパリンよりも強く、特にヘパラーゼ内に形成されるヘパリン結合ドメイン I (HBD-I) と強く相互作用することがわかった。この部位は、他の研究者により、ヘパラーゼにおける基質の認識に不可欠な部位であることが報告されている(J Biol Chem 280:20457 (2005))。これらの硫酸化糖鎖は HBD-I を特に標的とすることが示された。

本成果は論文(*Int J Mol Sci*, 23(9):5055, 2022)で報告するとともに、多数の学会発表を行った。

### (2)-1 アトピー性皮膚炎皮疹部におけるヘパラーゼの発現

免疫組織学的手法を用いることにより、アトピー性皮膚炎皮疹部のヘパラーゼ発現を検討した。ヘパラーゼ発現は 30 例の解析のうち、29 例で確認された。表皮部分の染色が顕著であり、特に基底層、有棘層において強い染色が確認された。また真皮においては、血管内皮と浸潤細胞に染色が認められるとともに、上皮由来組織(毛包、皮脂腺、汗腺)にも一部の症例で染色が認められた。ヘパラーゼの基質となるヘパラン硫酸の分布について、抗ヘパラン硫酸抗体による染色を試みた。一部の症例において基底膜部分の染色強度が低下する傾向が認められたが、その再現性を検証するには至らなかった。

アトピー性皮膚炎の動物モデルについては、最終年度にようやく立ち上げるに至った。この動物モデルではマスト細胞の局所蓄積が特徴的であった。ヘパラーゼの発現について、期間内に再現性のよい成果を得るには至らなかった。

本部分は総説(アレルギーの臨床 40(6): 515-518, 2020)の一部として報告するとともに、多数の学会発表を行った。

### (2)-2 ヘパラーゼ高発現角質細胞に生じる機能変化

ヒト角質細胞株 HaCaT 細胞にヘパラーゼ遺伝子を強制発現させることにより、アトピー性皮膚炎におけるヘパラーゼ高発現がもたらす機能変化について検討した。細胞からの炎症性サイトカイン産生の増加が特徴的に観察された。また、角質細胞におけるバリア機能への影響も示唆された。この部分については、期間内に成果をまとめ上げるには至らなかった。

本研究を通じ、糖鎖の持つ特徴に応じて、ヘパラーゼなどの酵素によって新たに産生される糖鎖断片に、起炎症活性、もしくは抗炎症活性を有する可能性があることが示された。特にヘパラーゼ阻害作用として見出される抗炎症活性について、この機能に特化した硫酸化糖鎖である高硫酸化コンドロイチン硫酸、硫酸化ヒアルロン酸を新たに見出した。またこれらの糖鎖が細胞レベルでヘパラーゼの浸潤促進活性、サイトカイン産生能を抑制することを見出した。さらに、阻害効果が成立する構造的基盤が、フラグメント分子軌道法による解析により解明された。ヘパラーゼはアトピー性皮膚炎皮疹部に高発現することから、皮膚炎症などの疾患においてヘパラーゼ阻害剤を適用する妥当性を見出すことができた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Takahashi K, Yoneyama Y, Koizumi N, Utoguchi N, Kanayama N, Higashi N.	4. 巻 104
2. 論文標題 Expression of p57KIP2 reduces growth and invasion, and induces syncytialization in a human placental choriocarcinoma cell line, BeWo.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Placenta	6. 最初と最後の頁 168-178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.placenta.2020.11.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Higashi N, Irimura T, Nakajima M.	4. 巻 1221
2. 論文標題 Heparanase is Involved in Leukocyte Migration.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Adv Exp Med Biol.	6. 最初と最後の頁 435-444
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-3-030-34521-1_16	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nobuaki Higashi	4. 巻 33
2. 論文標題 Mast Cell-derived Granular Complex: A Naturally-generated Delivery System with the Aid of Carbohydrates.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Trends in Glycoscience and Glycotechnology (TIGG)	6. 最初と最後の頁 E27-E32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4052/tigg.1838.1E	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 東 伸昭	4. 巻 33
2. 論文標題 マスト細胞の顆粒複合体：糖鎖の助けによる天然の送達システム	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Trends in Glycoscience and Glycotechnology (TIGG)	6. 最初と最後の頁 J27-J32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4052/tigg.1838.1J	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 小宮根真弓、東 伸昭、鈴木沙奈、川並史也、宮川尚子	4. 巻 40
2. 論文標題 アトピー性皮膚炎とヘパラーゼ	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 アレルギーの臨床	6. 最初と最後の頁 515-518
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Higashi N, Maeda R, Sesoko N, Isono M, Ishikawa S, Tani Y, Takahashi K, Oku T, Higashi K, Onishi S, Nakajima M, Irimura T.	4. 巻 520
2. 論文標題 Chondroitin sulfate E blocks enzymatic action of heparanase and heparanase-induced cellular responses.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochem. Biophys. Res. Commun.	6. 最初と最後の頁 152-158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.09.126.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 東 伸昭	4. 巻 39
2. 論文標題 生体内の糖鎖断片による炎症調節作用の二面性	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 アレルギーの臨床	6. 最初と最後の頁 1084-1086
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shi J, Kanoya R, Tani Y, Ishikawa S, Maeda R, Suzuki S, Kawanami F, Miyagawa N, Takahashi K, Oku T, Yamamoto A, Fukuzawa K, Nakajima M, Irimura T, Higashi N.	4. 巻 23
2. 論文標題 Sulfated Hyaluronan Binds to Heparanase and Blocks Its Enzymatic and Cellular Actions in Carcinoma Cells.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int. J.Mol. Sci.	6. 最初と最後の頁 5055
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23095055.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計42件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 史 佳、生田駿乃介、前田理乃、石川壮大、谷 祐里菜、福村修示、重田奈緒、高橋勝彦、奥 輝明、安達勇光、西村吉雄、中島元夫、入村達郎、東 伸昭
2. 発表標題 ヘパラーゼ阻害物質による結腸癌細胞の増殖抑制効果：NF- Bシグナル伝達経路の関与
3. 学会等名 第30回日本がん転移学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 彼ノ矢 陸、金田 碧、福田明々人、小原凜弥、梅田尊弘、高橋勝彦、安達勇光、西村吉雄、中島元夫、入村達郎、東 伸昭
2. 発表標題 結腸癌細胞株が形成するスフェロイドからの突起伸長とヘパラーゼ
3. 学会等名 第20回ファーマバイオフォーラム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 史 佳、生田駿乃介、福村修示、重田奈緒、高橋勝彦、奥 輝明、安達勇光、西村吉雄、中島元夫、入村達郎、東 伸昭
2. 発表標題 ヘパラーゼ阻害物質による結腸癌細胞の増殖抑制効果：NF- Bシグナル伝達経路の関与
3. 学会等名 第20回ファーマバイオフォーラム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤祐乃、御子神拓樹、阿部史弥、渡辺マコ、高橋勝彦、奥 輝明、山本典生、勝本祥央、東 恭平、東 伸昭
2. 発表標題 インフルエンザウイルス感染における細胞表層ヘパラン硫酸の関与
3. 学会等名 第65回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 谷田部真衣、川並史也、宮川尚子、岩崎文香、津田晴菜、高橋勝彦、安達勇光、西村吉雄、中島元夫、入村達郎、東 伸昭
2. 発表標題 マスト細胞が前駆体ヘパラーゼを優先的に取り込む機構の解析
3. 学会等名 第65回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 重田奈緒、史 佳、高橋勝彦、中島元夫、入村達郎、東 伸昭
2. 発表標題 ヘパラーゼによる結腸癌細胞遊走能変化
3. 学会等名 第65回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 丹生 慧、小原凜弥、彼ノ矢 陸、梅田尊弘、高橋勝彦、安達勇光、西村吉雄、中島元夫、入村達郎、東 伸昭
2. 発表標題 結腸癌細胞株が形成するスフェロイドからの突起伸長とヘパラーゼの酵素活性
3. 学会等名 第65回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 史 佳、福村修示、石川壮大、高橋勝彦、中島元夫、入村達郎、東 伸昭
2. 発表標題 硫酸化糖鎖による結腸癌細胞の増殖抑制効果: NF- $\kappa$ B シグナル伝達経路の関与
3. 学会等名 第65回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 山本陽香、浜田真美加、高橋勝彦、小林恒雄、秋元義弘、中島元夫、入村達郎、東 伸昭
2. 発表標題 ヘパラーゼが細胞外小胞産生に与える影響
3. 学会等名 第65回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡邊建介、前田理乃、谷 祐里菜、石川壮大、高橋勝彦、東 恭平、戸井田敏彦、中島元夫、入村達郎、東伸昭
2. 発表標題 硫酸化糖鎖を持つヘパラーゼ阻害作用の検討
3. 学会等名 第65回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 馬場遼也、山本亜美、福澤 薫、高橋勝彦、東 伸昭
2. 発表標題 ヒトヘパラーゼにおける His296 の重要性の解明
3. 学会等名 第65回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本亜美、東 伸昭、古石誉之、福澤 薫、米持悦生
2. 発表標題 量子化学計算によるヘパラーゼとヘパリン四糖阻害剤の相互作用解析
3. 学会等名 第65回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 東 伸昭、史 佳、彼ノ矢 陸、高橋勝彦、奥 輝明、福澤 薫、東 恭平、入村達郎、中島元夫
2. 発表標題 硫酸化糖鎖によるヘパラーゼの酵素活性と糖鎖結合活性の制御
3. 学会等名 第6回糖鎖免疫研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤野 ゆうな、紺澤 咲乃、王 里奈、中嶋 彩乃、高橋 勝彦、東 伸昭
2. 発表標題 非アルコール性脂肪肝におけるヘパラーゼの発現亢進
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 王 里奈、高橋 優太、藤野 ゆうな、Masud Kahn、天野 均、青木 和広、高橋 勝彦、東 伸昭
2. 発表標題 マウス大腿骨におけるヘパラーゼの発現
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 桑原 海知、史 佳、高橋 勝彦、中島 元夫、入村 達郎、東 伸昭
2. 発表標題 ヘパラーゼ過剰発現に対応してヘパラーゼ-2遺伝子発現が促進される
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 船山 夏希、史 佳、高橋 勝彦、奥 輝明、中島 元夫、入村 達郎、東 伸昭
2. 発表標題 ヘパラーゼによる結腸癌細胞のNF- Bシグナル伝達経路の活性化
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 服部 萌、史 佳、高橋 勝彦、奥 輝明、中島 元夫、入村 達郎、東 伸昭
2. 発表標題 ヘパラーゼはマストサイトームにおける炎症性サイトカイン遺伝子発現を増強する
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 彼ノ矢 陸、小原 凜弥、梅田 尊弘、大熊 悠介、石川 壮大、高橋 勝彦、中島 元夫、入村 達郎、東 伸昭
2. 発表標題 ヘパラーゼは結腸癌細胞株スフェロイドの浸潤に關与する
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 史 佳、福村 修示、高橋 勝彦、中島 元夫、入村 達郎、東 伸昭
2. 発表標題 ヘパラーゼによる結腸癌細胞の増殖促進効果：p21cip1への關与
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 東 伸昭、玉田 裕、徐 暁雨、山下諒子、鈴木明日美、古市紗都、高橋勝彦、中島元夫、入村達郎
2. 発表標題 卵巣がん細胞のリンパ節転移におけるヘパラーゼの関与
3. 学会等名 第29回日本がん転移学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 史 佳、生田駿乃介、福村修示、大熊晴香、鈴木聖也、金田 碧、福田明々人、高橋勝彦、奥 輝明、安達勇光、西村吉雄、中島元夫、入村達郎、東 伸昭
2. 発表標題 ヘパラーゼ阻害物質heparastatin(SF4)による結腸癌細胞の増殖抑制効果
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 徐 暁雨、玉田 裕、山下諒子、鈴木明日美、古市紗都、野本莉紗、高橋勝彦、中島元夫、入村達郎、東 伸昭
2. 発表標題 リンパ節転移能を有する卵巣癌細胞株におけるヘパラーゼの発現と機能の解析
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 浜田真美加、山本陽香、高橋勝彦、小林恒雄、中島元夫、入村達郎、東 伸昭
2. 発表標題 ヘパラーゼは結腸癌細胞によるエクソソーム分泌を調節する
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 生田駿乃介、大熊晴香、鈴木聖也、金田 碧、福田明々人、福村修示、史 佳、高橋勝彦、安達勇光、西村吉雄、中島元夫、入村達郎、東伸昭
2. 発表標題 ヘパラーゼ阻害物質heparastatin(SF4)の結腸癌細胞増殖抑制機構
3. 学会等名 第20回Pharmaco-Hematologyシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小原凜弥、金田 碧、福田明々人、彼ノ矢陸、梅田尊弘、高橋勝彦、安達勇光、西村吉雄、中島元夫、入村達郎、東 伸昭
2. 発表標題 腫瘍塊からの突起伸長とヘパラーゼ
3. 学会等名 第20回Pharmaco-Hematologyシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原口美千歌、築地 信、近藤大輝、高橋勝彦、中島元夫、入村達郎、東 伸昭
2. 発表標題 結腸がん細胞表面のヘパラーゼ結合タンパク質探索を目的とするヘパラーゼ融合タンパク質の作製
3. 学会等名 第20回Pharmaco-Hematologyシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木明日美、玉田 裕、山下諒子、古市紗都、高橋勝彦、中島元夫、入村達郎、東 伸昭
2. 発表標題 リンパ節高転移性を示す卵巣癌細胞におけるヘパラーゼとリンパ節転移関連分子の発現解析
3. 学会等名 第20回Pharmaco-Hematologyシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川並史也、宮川尚子、須藤勲輝、鈴木沙奈、岩崎文香、津田晴菜、高橋勝彦、築地 信、奥 輝明、安達勇光、西村吉雄、中島元夫、入村達郎、東 伸昭
2. 発表標題 マスト細胞が前駆体ヘパラーゼを優先して取り込む機構の解析
3. 学会等名 第20回Pharmaco-Hematologyシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前田理乃、瀬底 央、磯野桃子、石川壮大、谷祐里菜、高橋勝彦、奥 輝明、中島元夫、入村達郎、東 伸昭
2. 発表標題 マウス骨髄細胞由来マスト細胞グリコサミノグリカンのヘパラーゼに対する 阻害作用
3. 学会等名 第20回Pharmaco-Hematologyシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 御子神拓樹、臼井麻琴、阿部史弥、渡辺マコ、築地 信、山本典生、東 伸昭
2. 発表標題 インフルエンザウイルス感染における細胞表層ヘパラン硫酸の関与
3. 学会等名 第20回Pharmaco-Hematologyシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 龍腰ほのか、高橋勝彦、山本みな美、石井健太郎、米山ゆい、東 伸昭
2. 発表標題 ヒト絨毛がん細胞株BeWoのシンデカン発現の検討
3. 学会等名 第20回Pharmaco-Hematologyシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小高聡美、高橋勝彦、石井健太郎、藤田絢哉、山本みな美、津吹政可、東 伸昭
2. 発表標題 カフェ酸誘導体によるアポトーシス細胞死の機序の解析
3. 学会等名 第20回Pharmaco-Hematologyシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石井健太郎、高橋勝彦、紺澤咲乃、細屋 泉、高橋典子、東 伸昭
2. 発表標題 メチオニンコリン欠乏食誘発NASHモデルマウスに対するレチノイン酸の効果
3. 学会等名 第20回Pharmaco-Hematologyシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤田絢哉、高橋勝彦、小高聡美、石井健太郎、植松優希、紺澤咲乃、東 伸昭
2. 発表標題 肝臓の脂質ラフトにおけるリン酸化タンパク質異性化酵素・Pin1
3. 学会等名 第20回Pharmaco-Hematologyシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 東 伸昭、前田理乃、瀬底 央、磯野桃子、石川壮大、谷祐里菜、高橋勝彦、奥 輝明、中島元夫、入村達郎
2. 発表標題 グリコサミノグリカンによるヘパラーゼの生物作用の抑制
3. 学会等名 第38回日本糖質学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮川尚子、川並史也、須藤勲輝、鈴木沙奈、岩崎文香、津田晴菜、高橋勝彦、築地 信、奥 輝明、安達勇光、西村吉雄、中島元夫、入村達郎、東 伸昭
2. 発表標題 マスト細胞によるヘパラーゼの取り込み選別機構の解析
3. 学会等名 第63回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 東 伸昭、前田理乃、瀬底 央、磯野桃子、石川壮大、谷祐里菜、高橋勝彦、奥 輝明、中島元夫、入村達郎
2. 発表標題 コンドロイチン硫酸によるヘパラーゼの生物作用の抑制
3. 学会等名 第63回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 彼ノ矢陸、小原凜弥、金田 碧、福田明々人、梅田尊弘、高橋勝彦、安達勇光、西村吉雄、中島元夫、入村達郎、東 伸昭
2. 発表標題 結腸癌細胞株が形成するスフェロイドからの突起伸長とヘパラーゼ
3. 学会等名 第63回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nobuaki Higashi, Rino Maeda, Nakaba Sesoko, Momoko Isono, Katsuhiko Takahashi, Teruaki Oku, Motowo Nakajima, Tatsuro Irimura.
2. 発表標題 Chondroitin sulfate E blocks enzymatic action of heparanase and heparanase-induced cellular responses.
3. 学会等名 Proteoglycans 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 高橋勝彦、山本みな美、前田理乃、石井健太郎、龍腰ほのか、米山ゆい、中島元夫、入村達郎、東 伸昭
2. 発表標題 絨毛膜細胞の合胞化誘導に伴うヘパラーゼ発現亢進
3. 学会等名 第37回日本絨毛性疾患研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 東 伸昭、谷 祐里菜、石川壮大、前田理乃、高橋勝彦、東 恭平、戸井田敏彦、中島元夫、入村達郎
2. 発表標題 ヘパラーゼと過硫酸化コンドロイチン硫酸との相互作用
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<a href="https://jupiter.hoshi.ac.jp/lab/seika/publications.html">https://jupiter.hoshi.ac.jp/lab/seika/publications.html</a>
---

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	小宮根 真弓  (Komine Mayumi)  (00282632)	自治医科大学・医学部・教授    (32202)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	東 恭平  (Higashi Kyohei)  (10463829)	東京理科大学・薬学部薬学科・准教授     (32660)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関