

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 26 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2009～2013

課題番号：21390018

研究課題名(和文) 腫瘍ムチンとしてのエピグリカニン/Muc21の免疫抑制能の解析

研究課題名(英文) Immune-suppressive function of cancer-associated mucin epiglycanin/Muc21

研究代表者

入村 達郎 (Irimura, Tatsuro)

東京大学・薬学研究科(研究院)・名誉教授

研究者番号：80092146

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,000,000円、(間接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：マウス/ヒトエピグリカニンMUC21を強制発現させた細胞の生物学的及び免疫学的な挙動を解析し、グリコフォームの影響を精査した。マウスMuc21を発現した細胞は、培養容器や細胞外マトリックス分子に対する接着性が低く、Muc21が細胞表面のインテグリンの機能を低下させたことが示唆された。トランスフェクタントは細胞傷害性に対する感受性が低く、このムチンを発現する細胞が免疫監視を逃れる機構を説明する。アポトーシス耐性などの性質はヒトMUC21のトランスフェクタントでもみられた。

研究成果の概要(英文)：Biological and immunological behaviors of transfectants with mouse or human epiglycanin/MUC21 were investigated and the contribution of glycoforms was assessed. Transfectants of mouse Muc21 were shown to be less adherent than mock transfectants to culture substrates and extracellular matrix components. These properties were due to interference of integrin functions. The transfectants were less sensitive to treatment with cytotoxic effects. These properties may explain the reason why cells with high Muc21 expression were resistant to immunological cancer surveillance. Similar properties such as resistance to apoptosis were observed with cells transfected with human MUC21.

研究分野：薬学

科研費の分科・細目：生物系薬学

キーワード：ムチン 免疫抑制 がん エピグリカニン アポトーシス

## 1. 研究開始当初の背景

ムチンは上皮及び上皮細胞の防御分子であり、病態の直接の原因分子となることもある (Cystic fibrosis)。CA15-3 (MUC1) や CA125 (MUC16) などは、バイオマーカーとして血液中及び組織に於ける検出によってがんの診断、治療効果の判定、再発のモニター、治療の個別化に用いられる。膜型ムチンである MUC1 は特異的ながん免疫療法の標的としても用いられ、細胞質ドメインにおいて複数のアダプター分子と相互作用を持ち、細胞内シグナルの制御に関わる。分泌型の MUC2 は粘膜の保護に重要である、また MUC4 はチロシンキナーゼ型増殖因子レセプターシグナルを修飾する、等の報告がある。しかし、免疫系を直接かく乱することが報告されていたのはエピグリカニンのみであった。しかしその報告は必ずしも免疫抑制能を直接測定しているわけではなく、むしろ確実なのは Muc21 を発現するがん細胞は *in vivo* で観察される悪性度が高いことであった。とは言え、エピグリカニンの機能の解明にはそのコアポリペプチドの遺伝子の同定が是非とも必要であった。

## 2. 研究の目的

1975 年にエピグリカニンと命名され最近提案者が遺伝子の同定とクローニングに成功した膜型ムチンである Muc21 のがん細胞の挙動、特に免疫抑制能及びがん細胞増殖能を明らかにすることを目的とした。マウス Muc21 はこれまでにコアポリペプチドの遺伝子が同定されたあらゆるムチンの中で最もセリン/スレオニン含量が高く、タンデムリピートを含む細胞外ドメインは 1 分子あたり約 800 個の糖鎖を含みうるが、それ以外のドメインにはよく知られている機能モチーフはほとんどない。今回の提案ではその免疫抑制能への影響、細胞表面に発現した際のがん細胞の挙動への影響、発現細胞と免疫細胞や細胞外マトリックスとの相互作用に与える影響を解析することを目的とした。

## 3. 研究の方法

マウスエピグリカニンの遺伝子が同定され Muc21 として確認されたが、強制発現細胞を作製してその機能を明らかにするにはいくつかの障壁があった。まず、この巨大な分子の全長 ORF は取得されていなかった。また、発現したタンパク質には約 800 の糖付加部位があり、最終的に細胞表面に存在する分子は重量比として 70% 以上が糖である可能性が高いが、この部分の構造多型 (グリコフォーム) を簡便に分別検出する方法が当初無かった。私どもは第一の問題を、新たに全長遺伝子を再構築して発現ベクターを作製して解決し、第二の問題をグリコフォーム特異的なモノクローナル抗体を開発することで解決し、発現細胞の挙動解析を可能にした。対象としては、ヒト胎生腎細胞由来 HEK293T 細胞とマウスメラノーマ B16-F1 細胞を用い、これらに Muc21 を一過的または安定に発現させて、細胞の性質の変化を調べた。

一方、ヒトムチン 21 (MUC21) が発現することによって細胞がアポトーシスに耐性を獲得することを、トランスフェクタント細胞をエトポシド処理することによってアポトーシスを誘導し、アネキシン結合によりその程度を測定した。アポトーシス耐性がヒト MUC21 の糖鎖の構造に依存していることを明らかにするため、糖鎖合成系に欠損を持つ細胞にヒト MUC21 を強制発現し、その糖鎖構造をレクチンとの相互作用に基づいて推定した後、アポトーシス耐性について査定した。

## 4. 研究成果

HEK293T 細胞に Venus ベクターを用いて Muc21 を一過性に発現させ、蛍光を発する細胞を観察した。その結果、Muc21 発現によって細胞が接着状態から浮遊状態に変化することを明らかにした。この変化は Muc21 の細胞質ドメインを完全に欠失させても起こるが、糖付加を受ける配列の繰り返しであるタンデムリピートドメインを欠失させると欠失部分の割合に比例して細胞を浮遊化する能力が失われたので細胞外の糖鎖を含む部分が重要であることが明らかとなった。Muc21 を強制発現させた細胞では同じ細胞どうしの接着性や、フィブロネクチン、ラミニン、IV 型コラーゲン、及び基底膜のモデルであるマトリゲルへの接着性が低下しており、このような低下はタンデムリピートドメインを短小化した Muc21 ではわずかしら見られなかった (84 回繰り返しと 4 回繰り返しを含むものの比較に基づく)。しかし、ポリ-L-リジンへの接着性には影響がなかったため Muc21 の影響は、特定の接着分子の機能を修飾していると考えられた。実際に、抗インテグリン  $\beta 1$  鎖抗体の Muc21 を強制発現させた細胞への結合性を見ると有意に低下しており、タンデムリピート部分を欠損させた Muc21 にはこの効果は見られなかった。また、細胞を可溶化し、ウエスタンブロッティング法でインテグリン  $\beta 1$  鎖を検出すると、Muc21 強制発現細胞において、非発現細胞と同程度の量が検出された。Muc21 によるインテグリンの機能低下または細胞表面におけるアクセスピリティーの低下が細胞浮遊化の原因であることが明らかとなった。293T 細胞に発現した Muc21 は主にガラクトースを末端に持つ小さな糖鎖であるが、シアル酸を持つ糖鎖も含まれることがモノクローナル抗体やレクチンによる解析で明らかになった。そこで抗接着効果が陰性荷電を持つシアル酸に依存する可能性を調べるため、細胞をシアリダーゼ処理した後接着実験を行った。その結果糖鎖末端のシアル酸残基は Muc21 による細胞浮遊化に貢献していないことが確かめられた。

細胞の増殖や生存への Muc21 の影響は、B16-F1 メラノーマ細胞を背景とする Muc21 安定発現細胞クローンを複数作製し、比較することによって検証した。ここでもタンデムリピート 84 回繰り返しと 4 回繰り返しを比較した。こ

これらの細胞の足場非依存的増殖性を比較するためにポリヒドロキシエチルメタクリル酸 (poly-HEMA) 処理した表面上で培養を行った。その結果タンデムリピート84回の繰り返しを持つ Muc21 強制発現細胞では足場非依存的な増殖性が獲得されていることが示された。さらに、Muc21 発現のない細胞では足場非依存状態で経時的にアポトーシスが誘導されるが、強制発現細胞では足場のない状態で高い生存率を保つことが明らかになった。Muc21 発現 B16-F1メラノーマ細胞は、接着性の低下に起因する細胞相互作用の変化が見られると考えられたが、実際にナチュラルキラー細胞による殺傷効果に対して抵抗性が高い、血管内皮細胞に対する接着性が低い、などの非発現細胞とは異なる性質が認められた。これらの細胞の *in vivo* における振る舞いを、尾静注後の肺転移形成能と皮下注後の造腫瘍能に関して比較した。前者の能力は Muc21 発現細胞では低下しており、後者の能力は変化していなかった。以上より、タンデムリピート84回繰り返しのムチン領域を含む Muc21 を強制発現させた B16-F1 細胞は、少なくとも *in vitro* では生存が脅かされる条件下で生存しやすくなっていることが判明した。

ヒト MUC21 強制発現によっても細胞はアポトーシス抵抗性を獲得することが抗がん剤である Etoposide を用いることによって示された。HEK293 (胎児由来腎臓細胞) MUC21 強制発現細胞及びそのモック細胞の複数のクローンを Etoposide 含有培地で培養し、フローサイトメトリー解析により PI 陽性/annexin 陽性細胞をアポトーシス細胞として評価した結果から MUC21 強制発現細胞のアポトーシス耐性が観察された。さらに、MUC21 強制発現細胞において、アポトーシスを抑制する分子である Bcl-2 及び Bcl-xL の発現上昇、アポトーシス促進分子である Bax の転写抑制がそれぞれウェスタンブロット解析またはリアルタイム PCR により観察され、MUC21 強制発現細胞における細胞内のアポトーシス誘導シグナル経路が修飾を受けたことが確かめられた。

さらに、MUC21 のどの部位がアポトーシス抑制に関与するか検討した。タンデムリピートを欠損させた MUC21 (DTR-MUC21) 及び細胞内ドメインを欠損させた MUC21 (DCT-MUC21) を HEK293 細胞に強制発現させ、これらのドメインの欠損が MUC21 によるアポトーシス抑制にどのように影響するかを検討した。全長 MUC21 強制発現細胞に見られていたアポトーシス抵抗性は DTR-MUC21 及び DCT-MUC21 を発現させた細胞では観察されなかった。さらに、これらの細胞における Bax の転写量を検討した結果、MUC21 発現による Bax の転写抑制が観察されなくなった。これらの結果から、タンデムリピートドメイン及び細胞内ドメインの双方が MUC21 のアポトーシス抑制能に必須であることが示された。

MUC21 が重量にして 50% 以上の糖を含むことが予想されることから、その糖鎖構造の違いがアポトーシス抑制に与える影響を検討することを目指し、糖鎖合成系路に変異を持つ CHO 細胞を用いた。即ち、CHO-K1 細胞及びその糖鎖合

成不全細胞株である CHO-IdID 細胞、CHO-Lec2 細胞に MUC21 を強制発現させ、クローンを得て Etoposide の影響を検討した。これらの細胞に発現する MUC21 の糖鎖構造をレクチンブロット法により推定することにより、期待されている糖鎖を持つ MUC21 を発現する細胞が得られていることが確認された。CHO-K1-MUC21 強制発現細胞及びそのモック細胞を Etoposide で処理した結果、MUC21 発現細胞がモック細胞に比べて、Annexin<sup>+</sup>/PI<sup>+</sup>細胞の割合が小さく、異なるクローンにおいても同様の現象が観察されたことから、CHO-K1 細胞において MUC21 が有意にアポトーシスを抑制することが示され、また CHO-K1 細胞においても、タンデムリピート及び細胞内ドメインがアポトーシス抑制に必須であることが示された。CHO-K1 細胞と Lec2 細胞において、MUC21 強制発現細胞がモック細胞と比べてアポトーシス抵抗性を持つことが示され、シアル酸が付加した Thomsen-Friedenreich (T) 抗原または T 抗原が付加した MUC21 もアポトーシスを抑制することが示された。一方、O-結合型糖鎖を合成できない IdID 細胞とこの細胞の培地に N-アセチルガラクトサミン (GalNAc) を添加して培養した細胞上のムチンに GalNAc のみ (Tn 抗原) を付加出来る細胞では MUC21 強制発現細胞とモック細胞との間にアポトーシスに差は見られなかった。ガラクトース (Gal) 及び GalNAc 添加培地で前培養した後にアポトーシスを誘導した場合は、MUC21 強制発現細胞がモック細胞に比べてアポトーシスに抵抗性を持つようになり、T 抗原及びシアリル T 抗原を持つ MUC21 はアポトーシスを抑制するのに対して、糖鎖が付加されていない MUC21 及び Tn 抗原を持つ MUC21 ではアポトーシスを抑制しないことが示唆された。

## 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 25 件)

1. Denda-Nagai K, Aida S, Saba K, Suzuki K, Moriyama S, Oo-Puthinan S, Tuiji M, Morikawa A, Kumamoto Y, Sugiura D, Kudo A, Akimoto Y, Kawakami H, Bovin NV, Irimura T. Distribution and function of macrophage galactose-type C-type lectin 2 (MGL2/CD301b). *J Biol Chem*, 285(25): 19193-19204, 2010.
2. Sugiura D, Denda-Nagai K, Takeda K, Irimura T. Organ microenvironment plays significant roles through Fas ligand in vaccine-induced CD4 T cell dependent suppression of tumor growth at the orthotopic site. *Cancer Sci*, 101(9): 1965-1969, 2010.
3. Yi Y, Kamata-Sakurai M, Denda-Nagai K, Itoh T, Okada K, Ishii-Schrade K, Iguchi A,

- Sugiura D, Irimura T. Mucin 21/epiglycanin modulates cell adhesion. *J Biol Chem*, 285(28): 21233-21240, 2010.
4. Kato K, Takeuchi H, Kanoh A, Miyahara N, Nemoto-Sasaki Y, Morimoto-Tomita M, Matsubara A, Ohashi Y, Waki M, Usami K, Mandel U, Clausen H, Higashi N, Irimura T. Loss of UDP-GalNAc:Polypeptide *N*-acetylgalactosaminyltransferase3 and reduced *O*-glycosylation in colon carcinoma cells selected for hepatic metastasis. *Glycoconj J*, 27: 267-276, 2010.
  5. Matsuda A, Kuno A, Kawamoto T, Matsuzaki H, Irimura T, Ikehara Y, Zen Y, Nakanuma Y, Yamamoto M, Ohkohchi N, Shoda J, Hirabayashi J, Narimatsu H., *Wisteria floribunda* agglutinin-positive mucin 1 is a sensitive biliary marker for human cholangiocarcinoma. *Hepatology*, 52(1): 174-182, 2010.
  6. Matsuno K, Kishida N, Usami K, Igarashi M, Yoshida R, Nakayama E, Shimojima M, Feldmann H, Irimura T, Kawaoka Y, Takada A. Different potential of C-type lectin-mediated entry between Marburg virus strains. *J Virol*, 84(10): 5140-5147, 2010.
  7. Upham JP, Pickett D, Irimura T, Anders EM, Reading PC. Macrophage receptors for influenza A virus: role of the macrophage galactose-type lectin and mannose receptor in viral entry. *J Virol*, 84(8): 3730-3737, 2010.
  8. Matsuno K, Nakayama E, Noyori O, Marzi A, Ebihara H, Irimura T, Feldmann H, Takada A. C-type lectins do not act as functional receptors for filovirus entry into cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 403(1): 144-148, 2010.
  9. Kamiyama S, Ichimiya T, Ikehara Y, Takase T, Fujimoto I, Suda T, Nakamori S, Nakamura M, Nakayama F, Irimura T, Nakanishi H, Watanabe M, Narimatsu H, Nishihara S., Expression and the role of 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate transporters in human colorectal carcinoma. *Glycobiology*, 21(2): 235-246, 2011.
  10. Usami K, Matsuno K, Igarashi M, Denda-Nagai K, Takada A, Irimura T. Involvement of viral envelope GP2 in Ebola virus entry into cells expressing the macrophage galactose-type C-type lectin. *Biochem Biophys Res Commun*, 407(1): 74-78, 2011.
  11. Hayakawa Y, Sato-Matsushita M, Takeda K, Iwakura Y, Tahara H, Irimura T. Early activation and interferon- $\gamma$  production of tumor-infiltrating mature CD27 high natural killer cells. *Cancer Sci*, 102(11): 1967-1971, 2011.
  12. Ueno S, Mojic M, Ohashi Y, Higashi N, Hayakawa Y, Irimura T. Asialoglycoprotein receptor promotes cancer metastasis by activating the EGFR-ERK pathway. *Cancer Res*, 71(20): 6419-6427, 2011.
  13. Kamoshida G, Matsuda A, Sekine W, Mizuno H, Oku T, Itoh S, Irimura T, Tsuji T. Monocyte differentiation induced by co-culture with tumor cells involves RGD-dependent cell adhesion to extracellular matrix. *Cancer Lett*, 315(2): 145-152, 2012.
  14. Tamada Y, Takeuchi H, Suzuki N, Aoki D, Irimura T. Cell surface expression of hyaluronan on human ovarian cancer cells inversely correlates with their adhesion to peritoneal mesothelial cells. *Tumour Biol*, 33(4): 1215-1222, 2012.
  15. Napoletano C, Zizzari IG, Rughetti A, Rahimi H, Irimura T, Clausen H, Wandall HH, Belleudi F, Bellati F, Pierelli L, Frati L, Nuti M. Targeting of macrophage galactose-type C-type lectin (MGL) induces DC signaling and activation. *Eur J Immunol*, 42(4): 936-45, 2012.
  16. Tian Y, Denda-Nagai K, Kamata-Sakurai M, Nakamori S, Tsukui T, Itoh Y, Okada K, Yi Y, Irimura T. Mucin 21 in esophageal squamous epithelia and carcinomas: analysis with glycoform-specific monoclonal antibodies. *Glycobiology*, 22(9): 1218-1226, 2012.
  17. Isoyama S, Dan S, Nishimura Y, Nakamura N, Kajiwarra G, Seki M, Irimura T, Yamori T, Establishment of PI3K inhibitor-resistant cancer cell lines and the therapeutic strategies for overcoming the resistance. *Cancer Sci*, 103(11):1955-60, 2012.
  18. Isoyama S, Yoshimi H, Dan S, Okamura M, Seki M, Irimura T, Yamori T. Development of an immunohistochemical protein quantification system in conjunction with tissue microarray technology for identifying predictive biomarkers for phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors. *Biol Pharm Bull*, 35(9):1607-13, 2012.
  19. Sugiura D, Denda-Nagai K, Takashima M, Murakami R, Nagai S, Takeda K, Irimura T. Local effects of regulatory T cells in MUC1 transgenic mice potentiate growth of MUC1 expressing tumor cells *in vivo*. *PLoS One*, 7(9): e44770, 2012.
  20. Suzuki J, Hamada E, Shodai T, Kamoshida G, Kudo S, Itoh S, Koike J, Nagata K, Irimura T, Tsuji T. Cytokine Secretion from Human Monocytes Potentiated by P-Selectin-Mediated Cell Adhesion. *Int Arch Allergy Immunol*. 160(2): 152-160, 2012.
  21. Higashi N, Waki M, Sue M, Kogane Y, Shida H, Tsunekawa N, Hasan A, Sato T, Kitahara A, Kasaoka T, Hayakawa Y, Nakajima M, Irimura T.

- Heparanase-mediated cleavage of macromolecular heparin accelerates release of granular components of mast cells from extracellular matrices. *Biochem J*, published online, 2013.
22. Murakami R, Denda-Nagai K, Hashimoto S, Nagai S, Hattori M, Irimura T. A unique dermal dendritic cell subset that skews the immune response toward Th2. *PLoS One*, 8(9): e73270, 2013.
  23. Kee JY, Ito A, Hojo S, Hashimoto I, Igarashi Y, Tsukada K, Irimura T, Shibahara N, Nakayama T, Yoshie O, Sakurai H, Saiki I, Koizumi K. Chemokine CXCL16 suppresses liver metastasis of colorectal cancer via augmentation of tumor-infiltrating natural killer T cells in a murine model. *Oncol Rep*, 29:975-982, 2013.
  24. Takahashi K, Takeda K, Saiki I, Irimura T, Hayakawa Y. Functional roles of TRAIL-DR5 interaction in B16F10 by activating NF $\kappa$ B pathway to induce metastatic potential. *Cancer Sci*, 104(5): 558-562, 2013.
  25. Goudarzi H, Iizasa H, Furuhashi M, Nakazawa S, Nakane R, Liang S, Hida Y, Yanagihara K, Kubo T, Nakagawa K, Kobayashi M, Irimura T, Hamada J. Enhancement of in vitro cell motility and invasiveness of human malignant pleural mesothelioma cells through the HIF-1 $\alpha$ -MUC1 pathway. *Cancer Letter*, 339 (1): 82-92, 2013.
- [学会発表](国際学会のみを抜粋:計 24件)
1. Ueno S, San YJ, Mazurek N, Byrd JC, Irimura T, Bresalier RS. Galectin-3 polymorphisms and response of human breast and colon cancer cells to apoptotic stimuli. 8th Joint Conference of the AACR and JCA "Cancer Genomics, Epigenomics, and The Development of Novel Therapeutics. (2010.2/5-9 : Hilton Waikoloa Village, Hawaii, USA ) 2/6
  2. Murwanti R, Sugiura D, Denda-Nagai K, Kamata-Sakurai M, Irimura T. Effect of MUC1 plasmid DNA and BM-DCs vaccination in an experimental colon carcinogenesis in MUC1 transgenic mice. 8th Joint Conference of the AACR and JCA "Cancer Genomics, Epigenomics, and The Development of Novel Therapeutics. (2010.2/5-9 : Hilton Waikoloa Village, Hawaii, USA ) 2/6
  3. Higashi N, Waki M, Sue M, Kogane Y, Nishimura Y, Nakajima M, Irimura T. Heparanase regulates immune cell functions. 25th International Carbohydrate Symposium (ICS2010) (2010.8/1-6: Makuhari Messe, Chiba) 8/5
  4. Sue M, Higashi N, Nishimura Y, Nakajima M, Irimura T. Regulated expression of heparanase in neutrophil extravasation. 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology (2010.8/22-27 : The Kobe Convention Center Complex, Kobe, Japan) 8/24
  5. Denda-Nagai K, Irimura T. Roles of macrophage galactose-type C-type lectin 2(MGL2/CD301b)in the immune response. 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology (2010.8/22-27 : The Kobe Convention Center Complex, Kobe, Japan) 8/24
  6. Denda-Nagai K, Murakami R, Irimura T. Distribution and function of macrophage galactose-type C-type lectin 2(MGL2/CD301b). 11<sup>th</sup> International Symposium on Dendritic Cells in Fundamental and Clinical Immunology. (2010.9/26-30 : Convention Centre, Lugano, Switzerland) 9/28
  7. Fujihira H, Usami K, Denda-Nagai K, Irimura T. Strain-dependent glycosylation of Ebola viral envelope glycoproteins determines their infectivity, note html formatting may not appear correctly. 2010 Annual Conference of the Society for Glycobiology. (2010.11/7-10 : Tradewinds Island Grand Resort, FL, USA) 11/10
  8. Denda-Nagai K, Irimura T. 2010 Annual Conference of the Society for Glycobiology. (2010.11/7-10: Tradewinds Island Grand Resort, FL, USA) 11/8
  9. Irimura T. Mucin 21/epiglycanin as a potential marker and a determinant of malignant behavior of cancer cells." Mucins in health and disease (11th International Workshop Carcinoma-associated Mucins) (2011.7/9-13: Robinson College, Cambridge, UK) 7/13 □
  10. Xin X, Irimura T. NKG2A and NKG2C bind  $\alpha$ 2, 3-sialyated glycans and sulphated glycans." Mucins in health and disease (11th International Workshop Carcinoma-associated Mucins) (2011.7/9-13: Robinson College, Cambridge, UK) 7/9-13
  11. Irimura T, Ueno S, Mojic M, Ohashi Y, Higashi N, Hyakawa Y. Asialoglycoprotein Receptor Promotes Lung Metastasis by Activating the EGFR-ERK Pathway."2011 Annual Conference of the Society for Glycobiology (2011.11/9-12: The Westin Seattle, WA, USA)11/11
  12. Kolaczowska E, Higashi N, Nishimura Y, Nakajima M, Irimura T, Opendakker G. Altered resolution of peritoneal inflammation in MMP-9-deficient mice. 10th World Congress on Inflammation

- (WCI2011) (2011.6/25-29: Palais des  
Congres, Paris) 6/27, P
13. Shida H, Sue M, Komatsu N, Waki M, Nishimura Y, Nakajima M, Higashi N, Irimura T. Roles of heparanase expression in local and systemic inflammation: International Symposium on Glyco-minded Biology of Diseases as a Basis of Pharmaceutical Sciences, Nov 30- Dec 1, 2012, Ito Memorial Hall, The University of Tokyo, Tokyo, 11/30 P
  14. Tian Y, Denda-Nagai K, Kamata-Sakurai M, Nakamori S, Irimura T. Esophageal squamous carcinoma and normal squamous epithelia express differentially glycosylated mucin 21. 14th International Biennial Conference on Metastasis Research 2012 (2012.9/2-5: Brisbane Convention and Exhibition Centre, Cnr Merivale and Glenelg Streets, South Bank, Brisbane, Queensland, Australia) 9/3, P
  15. Kimura A, Denda-Nagai K, Irimura T. MUC1 glycoforms have impact on protective immunity against MUC1-expressing tumor cells through the function of antigen presenting cells bearing MGL1/MGL2: International Symposium on Glyco-minded Biology of Diseases as a Basis of Pharmaceutical Sciences, Nov 30- Dec 1, 2012, Ito Memorial Hall, The University of Tokyo, Tokyo, 11/30
  16. Kimura Y, Sato-Matsushita M, Tahara H, Irimura T, Hayakawa Y. IL-17-producing NK1.1- CD27- gd T cells promote tumor malignant progression by inducing inflammatory microenvironment: 20th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages 2012, (Sanjo Conference Hall, The University of Tokyo, 2012.6/15-16)
  17. Kimura Y, Sato-Matsushita M, Tahara H, Irimura T, Hayakawa Y. IL-17-producing NK1.1+ CD27+  $\gamma\delta$  T cells promote tumor malignant progression by inducing inflammatory microenvironment. International Symposium on Glyco-minded Biology of Diseases as a Basis of Pharmaceutical Sciences (2012.11/30-12/1, Ito Memorial Hall, The University of Tokyo, Tokyo) 11/30
  18. Takahashi K, Irimura T, Hayakawa Y. Bioluminescent imaging of inflammatory tissue microenvironment in 4T1 breast cancer model. International Symposium on Glyco-minded Biology of Diseases as a Basis of Pharmaceutical Sciences (2012.11/30-12/1, Ito Memorial Hall, The University of Tokyo, Tokyo) 11/30
  19. Murakami R, Denda-Nagai K, Hashimoto S, Irimura T. A Unique dermal dendritic cell subset expressing macrophage galactose-type C-type lectin 2 (MGL2/CD301b). Program for Young Researcher Symposium in Europe, supported by Graduate School of Pharmaceutical Sciences, U-Tokyo (2012.6/6-14, University of Oxford, UK; University of Bonn, Germany) 6/8, 6/11
  20. Fujihira H, Usami K, Denda-Nagai K, Yamada K, Matsuno K, Shinohara Y, Takada A, Kakehi K, Irimura T. Glycosylation of Ebola viral envelope glycoproteins: regulation and roles in the infection. Program for Young Researcher Symposium in Europe supported by Graduate School of Pharmaceutical Sciences, U-Tokyo (2012.6/6-14) 6/7,11, P
  21. Denda-Nagai K, Murakami R, Hashimoto S, Nagai S, Irimura T. Dermal dendritic cells expressing MGL2 skew the immune response toward Th2 in contact hypersensitivity. The 12th International Symposium on Dendritic Cells (2012.10/7-11, Daegu, Korea) 10/11
  22. Denda-Nagai K, Kurashina R, Hara, Naoki Yoshida H, Irimura T. IL-10 induction in colonic macrophages by commensal bacteria is dependent on MGL1 and mediated by the Syk-CARD9 pathway: 20 th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages 2012 (Sanjo Conference Hall, The University of Tokyo, 2012.6/15-16) 6/15
  23. Nagai N, Tsunekawa N, Kimura Y, Irimura T, Hayakawa Y. Characterization of gene expression profiles of early or late progressor cancer cells in inflammation-associated malignant progression model, International Symposium on Glyco-minded Biology of Diseases as a Basis of Pharmaceutical Sciences, Nov 30- Dec 1, 2012, Ito Memorial Hall, The University of Tokyo, Tokyo
  24. Takahashi K, Irimura T, Hayakawa Y. Bioluminescent imaging of inflammatory tissue microenvironment in 4T1 breast cancer model. International Symposium on Glyco-minded Biology of Diseases as a Basis of Pharmaceutical Sciences, Nov 30- Dec 1, 2012, Ito Memorial Hall, The University of Tokyo, Tokyo

〔図書〕(計 8 件)

〔産業財産権〕なし

〔その他〕なし

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

入村達郎(東京大学・大学院薬学系研究科・名誉教授)

研究者番号 : 8 0 0 9 2 1 4 6