

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 3 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2010～2013

課題番号：22390023

研究課題名(和文) 感染・炎症時の免疫細胞の体内動態と機能を制御するヘパラーゼと細胞外マトリックス

研究課題名(英文) Heparanase and extracellular matrices regulate cellular trafficking and function of inflammatory immune cells.

研究代表者

東 伸昭 (Higashi, Nobuaki)

東京大学・薬学研究科(研究院)・准教授

研究者番号：40302616

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,800,000円、(間接経費) 4,140,000円

研究成果の概要(和文)：感染症やアレルギーに伴う局所炎症では、その引き金となる現象や炎症性サイトカインの発現誘導機構についての研究が盛んに行われてきた。一方、生体という環境下で炎症性細胞の動員はどのように調節されているのか、一度外界に放出された生理活性物質はどの程度の間保持され生物活性を発揮し続けるのか、等の点は、炎症制御法を考える上で重要であるにも関わらず着目されてこなかった。私はこの点に着目しつつ、ヘパラン硫酸・ヘパリンの切断酵素であるヘパラーゼの機能を検討した。ヘパラーゼによる細胞外マトリックスの切断が様々な場面で、炎症の発症とその拡散を調節し得ることを示唆する結果を得た。

研究成果の概要(英文)：Regulatory process of local inflammation is studied via degradation or downsizing of extracellular matrices by their degrading enzymes, especially on heparan sulfate and heparanase. Heparanase is involved in extravasation of neutrophils and monocytes in a local inflammation in mouse dorsal air pouches as well as in in vitro transmigration assay. Enzyme activity is likely to be regulated by differential localization of the enzyme molecules. Cleavage of granular heparin in the secretory granules of mast cells accelerates the release of granular materials from extracellular matrices. From the data, roles of heparanase are convincingly shown as a critical enzyme in induction and duration of inflammation.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：環境系薬学

キーワード：微生物・感染症学 細胞外マトリックス ヘパラーゼ ヘパラン硫酸 炎症 マスト細胞 ヘパリン
コラーゲン

1. 研究開始当初の背景

感染・化学物質等に応答して宿主が引き起こす局所炎症は、病原体や異物の排除とこれらに対する適応免疫を成立させるために必要な生体防御反応である。一方、過度の炎症、敗血症に伴う播種性血管内凝固、多臓器障害等の異所性・全身性の応答は生体にとってむしろ障害となる。過度の炎症に進む要因の一つは、大量のメディエーターを保持して全身を循環している好中球等免疫細胞の過剰な浸潤と活性化である。この浸潤と活性化を制御するメディエーター、サイトカインは多数同定されている。今後の課題の一つは、多数の生理活性物質の機能をまとめて調節するような統合的な制御法を見出すことと考える。今までの研究成果は主にこれら生理活性物質の発現調節機構、即ち上流に着目したアプローチに集中していた。複数の分子を束ねる分子集合体、具体的にはヘパラン硫酸・ヘパリン、その切断酵素ヘパラーゼを含む集合体は多数の生理活性物質の機能を統合し得る構造体である。生理活性物質の発現後、即ち下流で機能を束ねて調節する可能性が高いと予想されるが、この方向からのアプローチは極めて少ない。

2. 研究の目的

本研究では、ヘパラン硫酸及びヘパリンを切断する酵素ヘパラーゼに着目し、化学物質・サイトカインによる刺激や感染モデルにおいて、ヘパラーゼの発現と硫酸化糖鎖、細胞外マトリックスがどのように変化するのか記載し、その結果としての、細胞応答と個体レベルの炎症の変化が生じるのか否かを解明することを目的とした。(1) 炎症モデルにおけるヘパラーゼの産生、(2) マスト細胞におけるヘパラーゼの発現とその機能解析、(3) 上皮細胞におけるヘパラーゼの発現とその機能解析、の3点について検討を行った。

3. 研究の方法

(1) 炎症モデルにおけるヘパラーゼの産生

活性を有する組換え型の成熟体マウスヘパラーゼを昆虫細胞で大量発現し、これを常法によってラットに免疫し、リンパ節および脾臓由来リンパ球からモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマを樹立した。

血管外浸潤におけるヘパラーゼの関与を検討する系として、マウス(C57BL/6)背部空気嚢に起炎症物質(fMLP、カラギーナン)を投与することにより炎症を惹起し、空気嚢内に浸潤する好中球・単球の数を計測することにより炎症の程度を定量化する系を確立し、これを用いた。

大腸菌由来のリポ多糖をマウス(C57BL/6)個体に静脈内投与もしくは腹腔内投与することにより、大腸菌の感染に伴う敗血症を模倣する系を構築し、この疾患の発症と緩解に

おけるヘパラーゼの関与を検討した。

(2) マスト細胞におけるヘパラーゼの発現とその機能解析

腹腔マスト細胞に起因するマストサイトームであるMST細胞に、electroporationによりマウスヘパラーゼ遺伝子を導入した。また、組換え型ヘパラーゼ蛋白質を導入した。

この細胞について常法に従い、プロテオグリカンの定量、顆粒内物質の定量を行った。結合組織での現象を再現するために、コラーゲンゲル内でマスト細胞株にイオノマイシン依存的な脱顆粒を誘導し、放出される顆粒内物質、サイトカイン量を定量した。

(3) 上皮細胞におけるヘパラーゼの発現とその機能解析

マウス乳腺上皮 NMuMG 細胞の間葉様細胞への分化をTGF- β 3により誘導した。関連遺伝子の発現をリアルタイムPCRで定量するとともに、特にヘパラーゼの発現量を、研究室で独自に確立したELISA法で定量した。また基底膜マトリックスを ^{35}S で放射標識し、細胞に依存する分解を定量化した。

4. 研究成果

(1) 炎症モデルにおけるヘパラーゼの産生

疾患モデル動物のマウスに発現する内因性ヘパラーゼ発現を検出するためのツールとして、成熟型ヘパラーゼを免疫原とするモノクローナル抗体を新規に確立した。ヘパラーゼ阻害物質を投与することにより、一部の炎症モデルで単球・好中球浸潤が有意に阻害されることを見出した。

1-1 モノクローナル抗体の新規調製

感染や炎症疾患に伴う細胞外マトリックスの変化を捉える際、モデル動物であるマウスの利用は、これらの病態の解析上極めて有用である。私達は以前の科研費による成果としてマウスヘパラーゼを認識するモノクローナル抗体を取得したが、活性を中和する抗体を得ることはできなかった。また細胞内でプロセッシングを受けるヘパラーゼの各フォームを見分ける抗体を得ることはできなかった。活性をもたない前駆体ヘパラーゼを免疫原として用いていたことがこの原因のひとつと考えられた。

新規のモノクローナル抗体作製を目指し、組換え型の成熟体マウスヘパラーゼを昆虫細胞で大量発現し、これをラットに免疫することにより、リンパ節および脾臓由来リンパ球からモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマ16種類を確立した。

これらの抗体はマウスの細胞や組織に発現する内在性の成熟型ヘパラーゼを認識した。生体内のヘパラーゼを検出する上で非常に有用なツールとなることが期待できる。残念ながら、この中にもヘパラーゼの

酵素活性を中和する抗体を得ることはできなかった。抗体の組み合わせ、ウサギ抗血清の調製などの手法により、ヘパラーゼ活性の抑制方法の確立についてさらに検討を重ねたい。

1-2 マウス炎症モデルにおけるヘパラーゼ発現の検出とその関与

マウス背部空気嚢に起炎症物質を投与することにより炎症を惹起し、空気嚢内に浸潤する好中球・単球の数を計測することにより炎症の程度を定量化する系を確立した。この空気嚢内にヘパラーゼ活性阻害物質 Heparastatin (SF-4) を同時投与したところ、fMLP とカラギーナンによる炎症が共に部分的に抑制された。空気嚢内のケモカイン濃度には有意な差が認められなかったことから、この阻害物質は細胞の浸潤過程に抑制的に作用することが示唆された。この成果は特許「抗炎症剤及び薬用組成物」として申請された。

2010 年には文部科学省の外国人招聘研究者申請が採択され、ポーランドより Kolaczowska 博士を招聘することができた。彼女との共同研究で zymosan 誘導腹膜炎モデルにおけるヘパラーゼの発現を検討した。この炎症モデルでは投与後 30 分と炎症が進行する 12-24 時間後に腹腔内にヘパラーゼが検出された。産生細胞については検討を行うことができなかったが、初期の産生はマスト細胞に、12-24 時間後については浸潤するマクロファージに由来することが示唆された。阻害物質の投与により、腹腔内へ浸潤する細胞数は抑制されなかった。

以上より、皮膚炎症における細胞浸潤はヘパラーゼ阻害物質で抑制されること、腹膜を介する細胞浸潤は抑制されないことが示された。

1-3 マウス敗血症モデルにおけるヘパラーゼ発現の検出とその関与

LPS をマウス個体に静脈内投与もしくは腹腔内投与することにより、大腸菌の感染に伴う敗血症を模倣することができる。この系におけるヘパラーゼの関与を検討した。LPS 投与後 3-9 時間において、主に好中球の脱顆粒に由来するヘパラーゼの血漿内濃度が上昇した。この放出されたヘパラーゼを完全に抑制すると考えられる阻害物質 Heparastatin (SF-4) を投与したが、肺や肝臓で認められる好中球の浸潤に対する抑制効果は認められなかった。

2.3 で示されたように、ヘパラーゼの放出が検出される炎症・感染モデルにおいて、阻害物質が炎症を抑制する場合、抑制しない場合の両者が認められた。Heparastatin (SF-4) の体内クリアランスが極めて速やかであり、動物モデルにおいては有効濃度が長時間維持できない点の一つの原因として考えられる。今後も多くの動物モデルを検討すること

により、ヘパラーゼが関与する血管外浸潤と炎症をより正確に記述していきたいと考える。

(2) マスト細胞におけるヘパラーゼの発現とその機能解析

結合組織マスト細胞へのヘパラーゼ発現・導入方法を確立した。この細胞が顆粒内ヘパリンの分子サイズに依存して、細胞外マトリックス内という場においてヘパリンと顆粒内酵素キマーゼのマトリックスからの放出を促進することを見出した。

2-1 マスト細胞の機能解析実験系の構築

結合組織型マスト細胞にヘパラーゼが強発現することを見出していった。マスト細胞におけるヘパラーゼの機能を検証する実験系の構築にあたり、培養細胞の利用が有用であると考えられた。MST 細胞は腹腔マスト細胞に起因するマストサイトームであり、顆粒内にヘパリンを有する点で結合組織型マスト細胞の性質を保持していると考えられる。In vitro 培養したこの細胞について、ヘパリンは生合成後に切断されず高分子量で存在していた。また、ヘパラーゼ発現は ELISA ではわずかに認められるものの、ヘパリン硫酸切断活性などのバイオアッセイ、抗体染色では発現が明確に認められなかった。従って、この細胞にヘパラーゼを導入することで、ヘパリン切断を受けるマスト細胞を「再構成」できることが期待された。

ヘパラーゼ導入法として、まず、外から組換え体プロヘパラーゼを導入する系を試みた。培地中の組換え体は細胞に取り込まれ、2 時間程度で顆粒内に蓄積された。脱顆粒によって培地中に放出されること、放出されたヘパラーゼはプロセッシングを受けることから、機能的なヘパラーゼがこの方法で顆粒内に再構成できるものと考えられた。

次に、electroporation によってヘパラーゼの遺伝子導入株を取得した。ヘパラーゼは顆粒内に成熟型として蓄積され、脱顆粒によって放出された。内在性ヘパラーゼと同様のルートでヘパラーゼを顆粒に高発現する細胞を構築することができた。1-3 に示す ELISA 法により、ヘパラーゼの発現量は MST 細胞の 10-50 倍であることがわかった。

2-2 細胞外マトリックス内におけるヘパラーゼの役割

ヘパラーゼの発現に伴うマスト細胞の機能変化を検索したが、顆粒内のプロテオグリカンの蓄積量以外は、蓄積量・放出量などに大きな違いは認められなかった。

そこで、結合組織型マスト細胞が本来分布する細胞外マトリックスという場に立ち回り、コラーゲンゲル内での細胞の挙動を検討した。脱顆粒後に細胞から放出されるヘパリンの量は緩衝液中では分子量による差は認

められなかったが、同様の脱顆粒をコラーゲンゲル中で誘導したところ、低分子ヘパリンが効率よく放出されるのに対し、高分子量ヘパリンはほとんど放出されず、両者に有意な差が認められた。精製したヘパリンでも同様であった。顆粒内物質として酵素に着目し、同様の現象が生じるか検討したところ、コラーゲンゲルからのキマーゼの放出が同様にヘパリンの分子量に依存することを見出した。ヘパリンの分子量がもつ「機能」のひとつとして、細胞外マトリックスからの放出効率の調節に関わるという新奇な概念を提示することに成功した。

2-3 サイトカイン産生におけるヘパラーゼの役割

以前の MST 細胞を用いた検討により、ヘパリンの分子サイズが顆粒内酵素の細胞内蓄積量を調節し、これによって免疫細胞の機能を調節する可能性が示されていた。より広い範囲の生理活性物質についてこれを検討するため、Bio-plex 実験系を用いて各種サイトカインの産生がヘパラーゼの発現によって調節されるか検討した。

イオノフォアである ionomycin で 30 分刺激した後の培養上清内に産生されるサイトカインを網羅的に検討したところ、MCP-1 をはじめとする複数のサイトカインにおいて、数倍-100 倍程度の発現上昇が認められた。発現変動が観察されたサイトカインの等電点は pI=8-10 という比較的高い値であり、ヘパリンとの親和性の強い物質についてこの現象が認められる可能性が考えられた。現段階では予備的なデータである。次期科研費による研究を進め、この点をより深く展開していきたい。

(3) 上皮細胞におけるヘパラーゼの発現とその機能解析

上皮間葉転換の際に、上皮細胞が示すヘパラーゼの発現と細胞に依存するマトリックス分解活性が顕著に抑制されることを示した。

3-1 上皮間葉転換におけるマトリックス分解酵素群の意外な発現変化

マウス乳腺上皮細胞 NMuMG 細胞は TGF 依存的に上皮間葉転換を起こすことが知られている。この過程におけるヘパラーゼの発現変化を検討した。上皮間葉転換は一般に浸潤能の亢進を伴う細胞分化であり、ヘパラーゼの発現がこの過程で上昇することを予想していた。マトリックス分解酵素である MMP-2,9 の発現が上皮間葉転換ののちに発現上昇するのに対し、ヘパラーゼの発現は大きく低下した。これは転写レベル、蛋白質レベル、またヘパラン硫酸の分解活性レベルに共通して認められた。

3-2 上皮間葉転換におけるヘパラーゼの関

与の検討

3-1 の内容をふまえ、上皮間葉転換の過程におけるヘパラーゼの機能を検討した。1-2,3 でも用いた Heparastatin (SF-4)を用いたところ上皮間葉転換の効率に影響はなく、逆にヘパラーゼ遺伝子の強制発現を行っても、上皮間葉転換の効率に影響はなかった。

ヘパラーゼの発現変化は上皮間葉転換の過程そのものには関係しないものと考えられた。FGF など、他のサイトカインのシグナル受容におけるこの発現低下の役割をさらに検討中である。

以上のように、我々は(1)マウスの感染・炎症モデルに着目し、抗ヘパラーゼモノクローナル抗体を複数確立した。ELISA によるヘパラーゼ検出法と阻害剤による機能抑制法を組み合わせることにより、を利用したそしてその性状解析と応用について検討した。(2)マスト細胞の誘導法を確立し、ヘパラーゼに発現するヘパラーゼに着目し、顆粒内酵素であるトリプターゼの活性増強にとって正に作用する可能性を示した。(3)上皮細胞に発現するヘパラーゼに着目し、間葉系への転換の際にヘパラーゼの発現と生物活性が抑制されることを示した。

(2)の知見は、糖の分子サイズがマスト細胞の機能調節をする上で重要であることを示す。化学物質に対する応答を調節する生体内のしくみとして、ヘパラーゼによるヘパリンの分子サイズが着目されるため、モデル細胞を用いた検討、さらには in vivo における検討の継続を希望する。

本研究では、基底膜のヘパラン硫酸、マスト細胞顆粒内のヘパリンという基質に着目し、これを低分子化する酵素ヘパラーゼの活性発現が、細胞外環境や個体内変化によって様々な役割をすることを示した。さらにこの切断を抑制することにより、一部の炎症モデルにおいて炎症が抑制されること、すなわち治療効果を期待で切ることを示した。in vivo でのヘパラーゼの機能の検討を一部行うことができたが、さらに検討を要すると考えられる。研究全体を通して感染・炎症応答におけるヘパラーゼの関与についていくつかの新しい知見を得ることができたと言える。

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6件)

1. Kumamoto Y, Denda-Nagai K, Aida S, Higashi, N, Irimura T. MGL2+ dermal dendritic cells are sufficient to initiate contact hypersensitivity in vivo. PLoS ONE 4(5): e5619, 2009 (IF: 3.730)
2. Fang J, Izawa R, Gomez-Santos L, Ueno S, Sawaguchi T, Usami K, Nodera Y, Takeuchi H,

Ohashi Y, Higashi N, Irimura T.
 Potentiation of proliferation of some but not all human colon carcinoma cell lines by immobilized hepatic asialoglycoprotein receptor 1.
Oncol. Res. 17(10): 437-445, 2009 (IF: 1.634)

3. 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-acetylgalactosaminyltransferase 3 and reduced O-glycosylation in colon carcinoma cells selected for hepatic metastasis.
Glycoconj J. 27(2): 267-276, 2010 (IF: 1.882)

4. 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 (IF: 8.650)

5. Kogane Y, Higashi N, Nishimura Y, Nakajima M, Irimura T. □
 Heparanase Downmodulation in the Process of Epithelial-to-Mesenchymal Transition of Mouse Mammary Epithelial Cells. □
J Glycomics Lipidomics 3:107, 2013.
[dx.doi.org/10.4172/2153-0637.S1-003](https://doi.org/10.4172/2153-0637.S1-003)

6. Higashi N, Waki M, Sue M, Kogane Y, Shida H, Tsunekawa N, Hasan A, Sato T, Kitahara A, Kasaoka K, 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, in press. (IF: 4.654)

〔学会発表〕(計 24件)

1. Denda-Nagai K, Kumamoto Y, Aida S, Higashi N, Irimura T. “MGL2+ dermal dendritic cells are sufficient to initiate contact hypersensitivity in vivo.”
 17th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages 2009 (2009.7/3,4: KKR Hotel Kanazawa) 7/3, P

2. Sue M, Higashi N, Nakajima M, Irimura T. “REGULATION OF HEPARANASE IN NEUTROPHILS THROUGH DEGRANULATION.”
 The 9th World Congress on Inflammation (2009.7/6-10: Keio Plaza Hotel, Tokyo) 7/8, P

3. 東 伸昭、上野 傑、大橋愛美、入村達郎
 「アシアロ糖蛋白質受容体を介した結合はヒト大腸癌細胞の増殖を促進する」
 第 18 回日本がん転移学会学術集会・総会 (2009.7/23-24 : 旭川グランドホテル) 7/23, P

4. 東 伸昭、須江真由美、脇 紀彦、中島元夫、入村達郎「ヘパラーゼによる免疫細胞

の機能調節」
 第 29 回日本糖質学会年会 (2009.9/9-11 : 飛騨・世界生活文化センター) 9/9, O

5. Denda-Nagai K, Kumamoto Y, Higashi N, Irimura T. 「接触過敏症における MGL2 を発現する真皮樹状細胞の重要性/MGL2+ dermal dendritic cells in contact hypersensitivity」
 第 39 回日本免疫学会学術集会 (2009.12/2-4 : 大阪国際会議場) 12/2, O/P

6. Sue M, Higashi N, Irimura T. “Heparanase release is involved in neutrophil extravasation”
 第 39 回日本免疫学会学術集会 (2009.12.2-4 : 大阪国際会議場) 12/2, P

7. 小金裕介、須江真由美、脇 紀彦、志田拓頭、中島元夫、東 伸昭、入村達郎「モノクローナル抗体を用いた末梢血及び骨髄由来細胞におけるヘパラーゼの発現」
 第 11 回 Pharmaco-Hematology Symposium (2010.6.18-19 : 日本薬学会長井記念ホール、東京) 6/18

8. 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, O

9. Sue M, Higashi N, Nishimura Y, Nakajima M, Irimura T. “Regulated expression of heparanase in neutrophil extravasation.”
 14th International Congress of Immunology (2010.8/22-27: Kobe Portopia Hotel & Kobe International Exhibition Hall, Kobe) 8/24, P

10. Irimura T, Ueno S, Mojic M, Ohashi Y, Higashi N, Hayakawa 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, P

11. Kolaczowska E, Higashi N, Nishimura Y, Nakajima M, Irimura T, Opdenakker 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

12. 東 伸昭、小金裕介、志田拓頭、土川泰明、中島元夫、入村達郎「顆粒内ヘパリンの切断酵素ヘパラーゼはマスト細胞の機能を調節する」
 第 30 回日本糖質学会年会 (2011.7/11-13 : 長岡リリックホールとハイブ長岡、新潟) 7/13, P

13. Higashi N, Sasaki N, Komatsu N, Taka T, Waki M, Sue M, Kogane Y, Kolaczowska E, Nishimura Y, Nakajima M, Irimura T.
 “Heparanase regulates immune cell functions.”
 招待講演
 Second Polish Congress of Biochemistry and Cell Biology (2011.9/5-9: Krakow) 9/7, O

14. Higashi N, Irimura T. “Release of mast cell granular components from collagen gel is

assisted by fragmented heparin.”
第 40 回日本免疫学会学術集会(2011.11/27-29:
幕張メッセ、千葉) 11/29, P
15. 小金裕介、東 伸昭、中島元夫、入村達
郎「EMT におけるヘパラーゼの変化」
日本薬学会第 132 年会(2012.3/28-31:北海道大
学、札幌) 3/29, O
16. 東 伸昭、脇 紀彦、須江真由美、小金
裕介、志田拓顕、中島元夫、入村達郎 「内
在性ヘパリンはコラーゲンゲル内でマスト
細胞顆粒内酵素の拡散効率を調節する」
日本薬学会第 132 年会(2012.3/28-31:北海道大
学、札幌) 3/29, O
17. 須江真由美、志田拓顕、西村吉雄、脇 紀
彦、小金裕介、笠岡達彦、中島元夫、東 伸
昭、入村達郎 「好中球の血管外浸潤におけ
るヘパラーゼの関与」
日本薬学会第 132 年会(2012.3/28-31:北海道大
学、札幌) 3/29, O (*学生優秀発表賞を受賞)
18. 須江真由美、志田拓顕、西村吉雄、脇 紀
彦、小金裕介、笠岡達彦、中島元夫、東 伸
昭、入村達郎「好中球の血管外浸潤におけ
るヘパラーゼの関与」
第 13 回 Pharmaco-Hematology Symposium
(2012.6/15-16: 日本薬学会会長井記念ホール、
東京) 6/15, O
19. 東 伸昭、小金裕介、中島元夫、入村達
郎「乳腺上皮細胞の上皮間葉転換におけるヘ
パラーゼの発現抑制」
第 21 回日本がん転移学会学術集会・総会
(2012.7/12-7/13: オリエンタルホテル広島、
広島) 7/12, P
20. 東 伸昭、脇 紀彦、中島元夫、入村達
郎「細胞外マトリックス内でプロテアーゼ放
出を制御する硫酸化糖鎖ヘパリンとヘパ
ラーゼ」
第 17 回日本病態プロテアーゼ学会
(2012.8/10-11: オークラアクトシティホテル
浜松、静岡) 8/10, P
21. 脇 紀彦、東 伸昭、中島元夫、入村達
郎「マスト細胞によるヘパラーゼの取り込
み、プロセッシング、活性化」
第 17 回日本病態プロテアーゼ学会
(2012.8/10-11: オークラアクトシティホテル
浜松、静岡) 8/10, P
22. 東 伸昭、脇 紀彦、中島元夫、入村達
郎「乳腺上皮細胞の上皮間葉転換におけるヘ
パラーゼの発現抑制」
第 31 回日本糖質学会年会 (2012.9/17-20: 鹿
児島市民文化ホール、鹿児島) 9/19, P
23. Hiroaki Shida, Mayumi Sue, Noriko Komatsu,
Michihiko Waki, Yoshio Nishimura, Motowo
Nakajima, Nobuaki Higashi and Tatsuro Irimura.
“Roles of heparanase expression in local and
systemic inflammation.”
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, P
24. 恒川直輝、東 伸昭、中島元夫、入村達

郎「結腸がんの転移微小環境におけるヘパ
ラーゼの関与」
日本薬学会第 133 年会 (2013.3/28-30: パシフ
ィコ横浜、横浜) 3/28, O

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 1 件)

名称: 抗炎症剤及び薬用組成物
発明者: 西村吉男、東 伸昭、入村達郎、須
江真由美
権利者: 財団法人微生物化学研究会
種類: 特許
番号: 特許公開 2011-116678
出願年月日: 2009 年 12 月 1 日
国内外の別: 国内

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕
ホームページ等

<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~cancer/labpage/>
<http://higashinoimmunology.jimdo.com/>
<http://bioscience123-ph-ut.jimdo.com/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者
東 伸昭
(東京大学大学院薬学系研究科准教授)

研究者番号: 40302616

(2) 研究分担者
()

研究者番号:

(3) 連携研究者
()

研究者番号: