

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 6 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24390018

研究課題名(和文)新規抗糖鎖抗体を用いた慢性炎症性疾患における糖鎖の機能解明

研究課題名(英文) Role of glycans in chronic inflammation revealed by novel anti-carbohydrate antibodies

研究代表者

川島 博人 (KAWASHIMA, Hiroto)

千葉大学・薬学研究科(研究院)・教授

研究者番号：50260336

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究において我々は、独自に開発した方法論に基づいて、フコシル化糖鎖抗原であるシアリルルイスXに特異的なモノクローナル抗体F1, F2の樹立に成功した。F1, F2抗体は、マウス接触性皮膚炎モデルにおいて、感作個体に抗原が再侵入する際のシアリルルイスX依存的な白血球浸潤を抑制することで、耳介腫脹反応を有意に抑制した。また両抗体は、シリカ誘発性慢性肺炎モデルにおいて、シリカ投与直後のシアリルルイスX依存的な初期の白血球浸潤を抑えることで、慢性期の肺線維化を阻害した。以上より、特定のタイムポイントでシアリルルイスXの機能を阻害することにより、効果的に炎症抑制できることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：In this study, we succeeded in the generation of novel monoclonal antibodies reactive with a fucosylated glycan epitope sialyl Lewis X based on a newly developed method. In mouse contact hypersensitivity model, both F1 and F2 significantly inhibited ear swelling by blocking sialyl Lewis X-dependent leukocyte infiltration upon antigen challenge in sensitized animals. In silicosis model, these monoclonal antibodies inhibited lung fibrosis at the chronic stage by blocking sialyl Lewis X-dependent acute leukocyte infiltration after administration of silica. Taken together, these results indicate that functional blockage of sialyl Lewis X at particular stage of inflammation leads to efficient control over inflammatory disorders.

研究分野：免疫学、生化学

キーワード：リンパ球ホーミング 抗糖鎖抗体 シアリルルイスX L-セレクチン P-セレクチン E-セレクチン 糖鎖 炎症

1. 研究開始当初の背景

我々は、糖タンパク質糖鎖の *N*-アセチルグルコサミン残基に硫酸基を付加する硫酸基転移酵素 GlcNAc6ST-1 および GlcNAc6ST-2 の両者を欠損するダブルノックアウトマウス(DKO マウス)において、リンパ球の末梢リンパ節へのホーミングおよび接触性皮膚炎が顕著に低下することを報告してきた(Kawashima *et al.*, *Nature Immunology*, 6:1096-1104, 2005)。また、この論文で詳細に糖鎖構造解析を行い、リンパ球が末梢リンパ節にホーミングする際に通り抜ける血管である高内皮細静脈(high endothelial venule; HEV)に存在する 6-スルホシアリルルイス X(図 1)と呼ばれる糖鎖構造が硫酸基転移酵素 DKO マウスで消失することを示してきた。

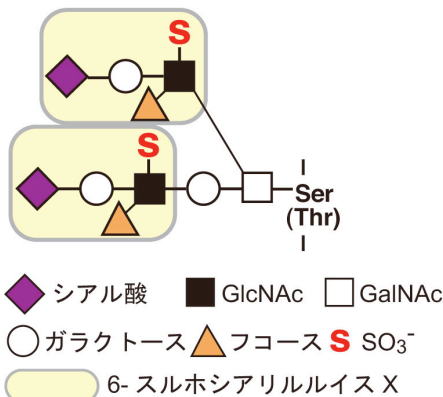


図 1 6-スルホシアリルルイス X

糖鎖の機能を生体内で解明するためには、このように糖鎖の構造と機能の関連をリンクさせる研究が重要と考えられるが、特に HEV のように組織中に非常にわずかにしか存在しない細胞の糖鎖構造を調べるには大変な労力が必要である。したがって、容易に用いることのできる、特定の糖鎖構造のみを認識する抗糖鎖抗体は有用性が高いと考えられる。しかし、モノクローナル抗体作製に汎用されるマウスやラットの体内には多様な糖鎖が内在的に発現することから、一般的に糖鎖の免疫原性は低く、抗糖鎖抗体を得るのは容易ではない。

このような状況の下、最近本申請者らは新しい方法論を樹立し、新規抗硫酸化糖鎖抗体の樹立に成功した(*J. Biol. Chem.*, 285:40864-40878, 2010)。この抗硫酸化糖鎖抗体は効率よくリンパ球ホーミングおよび接触性皮膚炎を抑制する強力な阻害抗体であり、様々な疾患における糖鎖発現とその機能を調べるのに有用である。

2. 研究の目的

我々の開発した方法論のポイントは、糖鎖合成酵素欠損マウスをその糖鎖合成酵素遺伝子の強制発現細胞株で免疫することで、糖鎖の免疫原性が低いという問題点を解決し、効率よく抗糖鎖抗体を得ることにある。本研

究では特に、フコース転移酵素欠損マウスをその強制発現株で免疫することによって新規抗フコシル化糖鎖抗体を樹立し、同方法論の有用性を検証するとともに、同抗体を用いて慢性炎症性疾患における糖鎖の機能を解明し、その治療に向けた分子基盤を整備することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 新規抗フコシル化糖鎖抗体産生ハイブリドーマの樹立

はじめに、フコース転移酵素 Fuc-TVII、硫酸基転移酵素 GlcNAc6ST-2、*O*-型糖鎖のコア構造を合成する糖転移酵素 Core1β3GlcNAcT および Core2GlcNAcT、およびコアタンパク質 CD34 をコードする遺伝子の全てを安定発現する多重遺伝子発現株をアジュバントとともに腹腔内注射することにより、フコース転移酵素 Fuc-TIV/Fuc-TVII ダブルノックアウトマウス(DKO マウス)を免疫した。血清中の抗体価の上昇を親株および多重遺伝子導入株への反応性の違いで確認した後、常法に従って脾臓 B 細胞とマウスミエローマとのハイブリドーマを作製した。ハイブリドーマの培養上清中の抗体価を確認後、限界希釈法により抗体産生クローンを得た。さらに、それらのクローンの内、野生型(WT)マウスの末梢リンパ節(PLN) HEV に反応し、フコース転移酵素 DKO マウスの PLN HEV には反応しない抗糖鎖抗体産生クローン F1, F2 を組織染色により選別した。次に、各々の抗糖鎖抗体産生クローンを腹水化し、常法により抗体の精製およびビオチン化を行った。

(2) 新規抗フコシル化糖鎖抗体の糖結合特異性の解析

次に、ビオチン化 F1, F2 抗体を用いて、フコース転移酵素 DKO マウス、硫酸基転移酵素 DKO マウス、および *O*-型糖鎖の伸長を欠損する Core1 伸長酵素/Core2 分岐酵素 DKO マウスのリンパ節凍結切片の HEV との結合性を免疫組織染色により解析した。さらに、米国 Consortium for Functional Glycomics に抗体を送付し、611 種類の糖鎖をマイクロチップに固定した Glycan Array を用いて抗体の糖結合特異性を詳細に検討した。

(3) 炎症モデルを用いた糖鎖の機能解析

① 接触性皮膚炎モデル

抗原感作抑制実験では、Day -1, 0, 1 に無菌 PBS で希釈した F1, F2, S2 (0.5 mg/ml, 200 μl) または無菌 PBS を C57BL/6 マウスの尾静脈内に投与し、Day 0 にアセトン-オリーブオイル (4:1 v/v) に溶解した 1% オキサゾロンを左右の上腕部に 25 μl ずつ塗布し、感作を行った。Day 5 に左右の耳の厚さを測定し、1% オキサゾロンを左右の耳に 10 μl ずつ塗布し炎症の惹起を行った。Day 6 に左右の耳の厚さを測定し、Day 5 の測定結果との比較から各個体の耳介腫脹を算出後、耳介組織切片のヘマトキシリン-エオジン染色を行った。一方、惹起段階抑制実験では、Day -1, 0, 1 には抗体

を投与せず、Day 5 の惹起 30 分前に抗体または無菌 PBS を単回投与し、同様に解析を行った。

② シリカ誘発性慢性肺炎モデル

C57BL/6 マウスに麻酔下で生理食塩水に懸濁した結晶シリカまたは生理食塩水を経気道投与した。シリカ投与の 30 分前、1 日後、2 日後、3 日後に無菌 PBS に希釈した F1、F2 (0.5 mg/ml, 200 μ l) または無菌 PBS を尾静脈内投与した。シリカ投与の 4 日後または 5 ヶ月後に生理食塩水で気管支肺泡洗浄を行い、洗浄液を回収した。末梢血を回収後、肺組織を摘出し亜鉛固定液に浸した。肺泡洗浄液および末梢血をスライドグラスに塗り広げて塗抹標本とし、ギムザ染色を行った。鏡検により白血球ポピュレーションを特定し、各細胞の割合を計測した。また、シリカ肺炎を起こしたマウス肺組織の Masson-trichrome 染色により肺線維化を評価した。

4. 研究成果

(1) 新規抗フコシル化糖鎖抗体産生ハイブリドーマの樹立

6-sulfo sLe^x 強制発現細胞株でフコース転移酵素遺伝子欠損マウスを免疫することにより、マウス HEV に反応性をもつ抗体を産生するハイブリドーマを作製した。WT マウスおよびフコース転移酵素 DKO マウスの PLN を用いた免疫組織染色によるスクリーニング、限界希釈法による 2 度のクローニングの結果、WT マウスの HEV にのみ反応する IgG 抗体産生クローンを 2 つ得た。それぞれ、F1 および F2 と命名し、常法に従って精製とビオチン化を行った。

(2) 新規抗フコシル化糖鎖抗体の糖結合特異性の解析

糖転移酵素遺伝子欠損マウスの PLN 組織切片を、ビオチン化 F1、F2 を用いて免疫組織染色したところ、両抗体とも硫酸基転移酵素 DKO マウスに反応性を示し、フコース転移酵素 DKO マウスの組織で HEV の染色像が完全に消失したことから、F1、F2 は硫酸基の修飾を要求せずに α 1,3 結合したフコース残基を要求すると考えられた(図 2)。また両抗体は、Core1 伸長酵素/Core2 分岐酵素 DKO マウスのリンパ節凍結切片の HEV とは反応することから、N-glycan 上のフコシル化糖鎖構造とも結合することが示唆された。また、シアリダーゼにより処理した WT マウスの組織切片では、両抗体とも HEV に対する反応性が著しく低下した。これらのことより、F1 および F2 はフコシル基およびシアル酸を含む糖鎖構造を認識し、硫酸基をエピトープに含まないことが示唆された。

次に、糖鎖アレイを用いて F1 および F2 が反応する糖鎖構造を解析した。その結果、F1 および F2 は sLe^x 構造 および同構造の GlcNAc 6 位の酸素に硫酸基が付加した 6-sulfo sLe^x 構造に特異的に反応性を示した。フコシル基が付加していない sialyl LacNAc

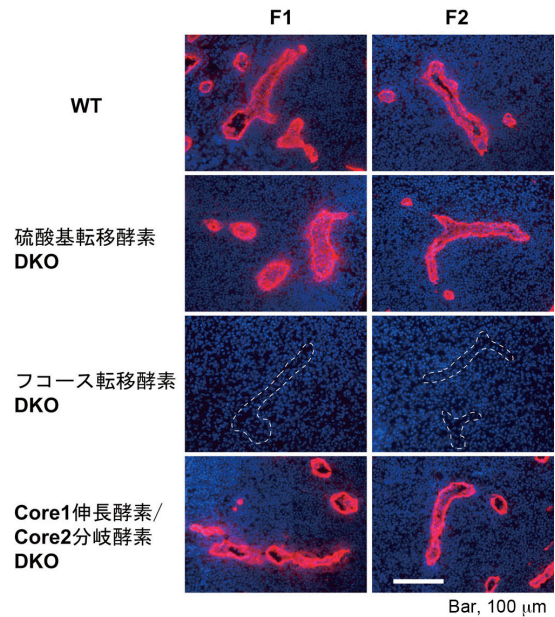


図2 蛍光免疫染色

構造や、末端にシアル酸が付加していない Le^x 構造、フコシル基が GlcNAc に α 1-4 結合した sialyl Lewis a 構造には反応性を示さなかった。以上の結果より、F1 および F2 の最小認識単位は sLe^x 構造であることが明らかとなった。sLe^x を末端に含む直鎖状のポリラクトサミン構造や、マンノースに GlcNAc が β 1-2 結合した N-glycan に見られる糖鎖構造上の sLe^x には F1、F2 ともに反応したが、GlcNAc が GalNAc に β 1-6 結合した O-glycan 上 Core2 分岐上の sLe^x には F2 のみ反応性を示した。このことから、F1 は Core1 側のガラクトース残基の立体障害により Core2 分岐上の sLe^x には反応性を示さない可能性が考えられ、F1 と F2 はほぼ同じエピトープを持ちながらも、糖結合特異性にわずかな違いがあることが示唆された。

(3) 炎症モデルを用いた糖鎖の機能解析

① 接触性皮膚炎モデル

新規抗フコシル化糖鎖抗体による接触性皮膚炎抑制実験の結果、初回感作の前後に F1 および F2 を投与した群において惹起後の耳介腫脹反応の有意な抑制がみられた(図 3)。これは感作時にリンパ球ホーミングが阻害されたことにより、所属リンパ節での免疫反応が抑制され、初回感作が成立しなかったためと考えられる。コントロールとして用いた S2 抗体は、以前に我々の研究室で作製した抗硫酸化糖鎖抗体であり、6-sulfo sLe^x に特異的に結合する。S2 抗体の投与により、所属リンパ節へのリンパ球ホーミングが特異的に抑制されるため、F1 および F2 と同様に惹起後の耳介腫脹が抑制された。ヘマトキシリン-エオジン染色をした耳介組織切片を観察したところ、PBS 投与群において激しい白血球浸潤がみられた。F1、F2 投与群においても白血球浸潤がみられたが、PBS 投与群と比較すると規模が小さく数も少なかった。興味深いことに、感作前後に抗体を投与せず、惹起直前に

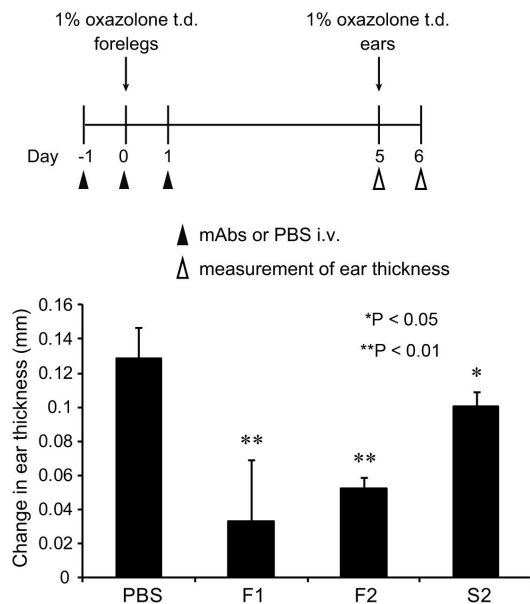


図3 感作時の抗体投与の効果

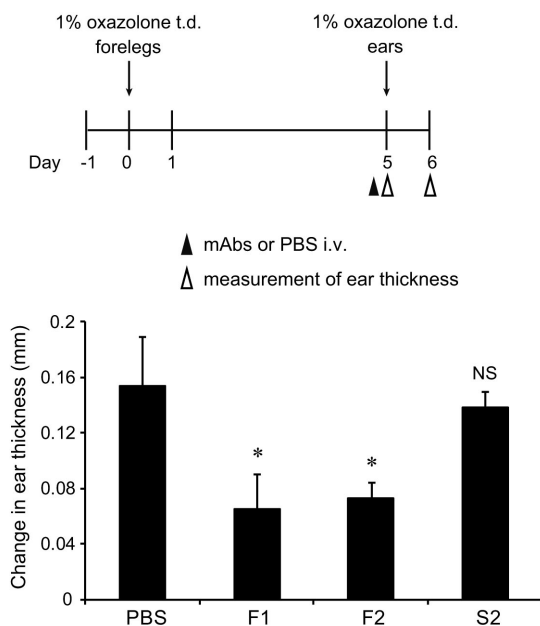


図4 惹起時の抗体投与の効果

F1 および F2 を単回投与し、惹起段階のみを選択的に抑制した群においても、耳介腫脹反応が有意に抑制され(図4)、耳介組織への白血球浸潤もほとんどみられなかった。シアリルルイス X には反応しない S2 抗体の惹起直前の投与では、耳介腫脹反応を抑制することができなかったことから、F1、F2 は炎症部位の血管内皮細胞に発現する P-、E-セレクチンとそのリガンドとして働くシアリルルイス X との相互作用を阻害し、白血球浸潤を抑制することで F1 および F2 が接触性皮膚炎を抑制したと考えられる。そこでさらに同様に接触性皮膚炎を惹起したマウスの耳介血管における白血球のローリングを生体顕微鏡観察したところ、F1、F2 抗体がともに強く阻害作用を示すことがわかった。これらのことから、既に抗原感作されているマウス個体におい

ても、抗原が再侵入する惹起の過程でシアリルルイス X 依存的な白血球浸潤を抑制することで耳介腫脹反応を抑制できることが示された。

② シリカ誘発性慢性肺炎モデル

結晶シリカによる肺炎モデルを作製し、シリカ投与前後に F1、F2 抗体を投与したところ、シリカ投与4日後の急性期の肺胞内への顆粒球浸潤が強く抑制された。PBS 投与群と抗体投与群で末梢血中の白血球ポピュレーションに差がないことから、F1、F2 が血中で顆粒球の sLe^x に結合し、炎症局所でのセレクチンとの相互作用を阻害したことにより、顆粒球の浸潤が減少したと考えられる。また、シリカ投与前後に F1、F2 を投与することで、慢性期(5 ヶ月後)における顆粒球の浸潤も有意に減少した。この肺炎モデルでは結晶シリカ投与後数か月で肺胞の線維化が起こることが知られている。そこで、肺のパラフィン切片を作製し、膠原繊維をアニリン青で染める Masson-trichrome 染色を行った。その結果、シリカ非投与のコントロール群に比べ、PBS 投与群では膠原繊維の増加および気管支上皮細胞が重なり合うように肥厚する様子が見られたが、F1、F2 投与群ではこれらの現象が有意に抑制された。このことから、F1、F2 はシリカが暴露した肺胞局所において強い炎症抑制活性をもち、初期炎症を抑えることで長期的な炎症の増悪も抑制できることが示された。

本研究において我々は、独自に開発した方法論に基づいて、ユニークなフコシル化糖鎖抗原であるシアリルルイス X に特異的なモノクローナル抗体 F1、F2 の樹立に成功した。マウス接触性皮膚炎モデルおよびシリカ誘発性慢性肺炎モデルにおいて、F1、F2 を用いた検討を行った結果、特定のタイムポイントでシアリルルイス X の機能を阻害することにより、効果的に炎症抑制できることが明らかとなった。今後、本研究で樹立した F1、F2 抗体は、糖鎖を標的とした新しい炎症疾患治療薬の開発に寄与することが期待される。

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. Tsuboi K, Nishitani M, Takakura A, Imai Y, Komatsu M and Kawashima H. Autophagy protects against colitis by the maintenance of normal gut microflora and secretion of mucus. *J. Biol. Chem.*, 290:20511-20526, 2015. 査読有 DOI:10.1074/jbc.M114.632257.
2. Matsumura R, Hirakawa J, Sato K, Ikeda T, Nagai M, Fukuda M, Imai Y and Kawashima H. Novel antibodies reactive with sialyl Lewis X in both humans and mice define its critical role in leukocyte trafficking and contact hypersensitivity responses. *J. Biol. Chem.*,

- 290:15313-15326, 2015. 査読有
DOI:10.1074/jbc.M115.650051.
3. Lee M, Kiefel H, LaJevic MD, Macauley MS, Kawashima H, O'Hara E, Pan J, Paulson JC, and Butcher EC. Transcriptional programs of lymphoid tissue capillary and high endothelium reveal control mechanisms for lymphocyte homing. *Nat. Immunol.*, 15:982-995, 2014. 査読有
DOI:10.1038/ni.2983.
 4. Tsuboi K, Hirakawa J, Seki E, Imai Y, Yamaguchi Y, Fukuda M, and Kawashima H. Role of high endothelial venule-expressed heparan sulfate in chemokine presentation and lymphocyte homing. *J. Immunol.*, 191:448-455, 2013. 査読有
DOI:10.4049/jimmunol.1203061.
 5. Murai T, Sato C, Sato M, Nishiyama H, Suga M, Mio K, and Kawashima H. Membrane cholesterol modulates the hyaluronan-binding ability of CD44 in T lymphocytes and controls rolling under shear flow. *J. Cell Sci.*, 126:3284-3294, 2013. 査読有
DOI:10.1242/jcs.120014.
 6. Ichikawa K, Asai T, Shimizu K, Yonezawa S, Urakami T, Miyauchi H, Kawashima H, Ishida T, Kiwada H, and Oku N. Suppression of immune response by antigen-modified liposomes encapsulating model agents: A novel strategy for the treatment of allergy. *J. Control. Release*, 167:284-289, 2013. 査読有
DOI:10.1016/j.jconrel.2013.02.002.
 7. Ohya A, Kobayashi M, Sakai Y, Kawashima H, Kageyama S, and Nakayama J. Lymphocyte recruitment via high endothelial venules in lymphoid stroma of Warthin's tumor. *Pathology*, 45:150-154, 2013. 査読有
DOI:10.1097/PAT.0b013e32835c766d.
 8. Kawashima H. Roles of the gel-forming MUC2 mucin and its O-glycosylation in the protection against colitis and colorectal cancer. *Biol. Pharm. Bull.*, 35:1637-1641, 2012. 査読有
<http://doi.org/10.1248/bpb.b12-00412>
 9. Kawashima H, and Fukuda M. Sulfated glycans control lymphocyte homing. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1253:112-121, 2012. 査読有
DOI:10.1111/j.1749-6632.2011.06356.x.

[学会発表] (計 31 件)

1. 川島博人 大腸上皮細胞特異的オートファジー欠損マウスにおける腸内フローラの変化と大腸炎増悪化 第 4 回腸内細菌共生機構学特別セミナー、2015.9.10, 野々市市
2. 川島博人 マウスシアリルルイス X 糖鎖と結合性を持つ新規モノクローナル抗体の開発とその応用 糖鎖免疫研究会 Glyco-immunology 2015、2015.8.19, 東京
3. 川島博人 マウスシアリルルイス X 糖鎖と結合性を持つ新規モノクローナル抗体の開発とその応用 第 34 回日本糖質学会年

- 会、2015.7.31, 東京
4. 平川城太朗、今井康之、川島博人 抗糖鎖抗体 S2 は鼻咽頭関連リンパ組織へのリンパ球ホーミングを阻害しアレルギー性鼻炎を抑制する 第 34 回日本糖質学会年会、2015.7.31, 東京
 5. 坪井康一郎, 西谷麻子, 今井康之, 小松雅明, 川島博人 オートファジー関連遺伝子 Atg7 は腸内細菌叢を制御し大腸炎を抑制する 日本薬学会第 135 年会、2015.3.25-28, 神戸
 6. 松村龍志、平川城太朗、石原陽子、今井康之、川島博人 新規抗フコシル化糖鎖抗体による炎症反応抑制効果の検討 日本薬学会第 135 年会、2015.3.25-28, 神戸
 7. 松浦寛明、松村龍志、永井基瑛、平川城太朗、今井康之、川島博人 6-スルホシアリルルイス X 特異的モノクローナル抗体の樹立とその免疫抑制能の検討 日本薬学会第 135 年会、2015.3.25-28, 神戸
 8. 丸川敬大、三宅正紀、國安健太、杉山亜由美、山本みな実、吉田一平、松村龍志、川島博人、Kwaik YA、今井康之 日本薬学会第 135 年会、2015.3.25-28, 神戸
 9. 西谷麻子、坪井康一郎、飛澤悠葵、金澤寛明、今井康之、川島博人 大腸ムチンの硫酸化による大腸発癌抑制効果の検討日本病院薬剤師会東海ブロック日本薬学会東海支部合同学術大会 2014、2014.11.9, 静岡
 10. 川島博人 リンパ球ホーミングにおける硫酸化糖鎖の役割 第 38 回星薬科大学大学院研究科助手会・大学院自治会合同公開セミナー、2014.11.8, 東京
 11. Kawashima H. Role of sulfated glycans in lymphocyte homing. Academia Sinica 招待講演、2014.8.20, 台北市、台湾
 12. Kawashima H. Role of sulfated glycans in lymphocyte homing. Chang Gung 大学招待講演、2014.8.22, 台北市、台湾
 13. 坪井康一郎、今井康之、川島博人 リンパ球ホーミングにおける高内皮細静脈へペラン硫酸の機能解析 第 33 回日本糖質学会年会、2014.8.10-12, 名古屋
 14. 松村龍志、今井康之、川島博人 免疫応答の制御に有用な新規抗フコシル化糖鎖抗体の樹立 第 33 回日本糖質学会年会、2014.8.10-12, 名古屋
 15. 川島博人 ケモカイン提示とリンパ球ホーミングにおけるペラン硫酸の機能解析糖鎖免疫研究会 Glyco-immunology 2014、2014.2.18, 東京
 16. Kawashima H and Tsuboi K. Role of high endothelial venule-expressed heparan sulfate in chemokine presentation and lymphocyte homing. 第 42 回日本免疫学会(幕張)、2013.12.13
 17. 松村龍志、平川城太朗、永井基瑛、池田俊暁、今井康之、川島博人 免疫応答の制御に有用な新規抗フコシル化糖鎖抗体の樹立 糖鎖科学中部拠点 第 11 回 若手の力フォーラム 2013.9.9, 名古屋

18. 西谷麻予、坪井康一郎、飛澤悠葵、今井康之、川島博人 GlcNAc6ST-2 による Muc2 ムチンの硫酸化とその大腸炎防御機能の解析 糖鎖科学中部拠点 第 11 回 若手のカフォーラム 2013.9.9, 名古屋
19. 川島博人、坪井康一郎 ケモカイン提示とリンパ球ホーミングにおけるヘパラン硫酸の機能解析 第 32 回 日本糖質学会年会 2013.8.5-7, 大阪
20. Kawashima H and Tsuboi K. Role of high endothelial venule-expressed heparan sulfate in chemokine presentation and lymphocyte homing. *22nd International Symposium on Glycoconjugates (Glyco-22)*, 2013.6.23-28, Dalian, China
21. 坪井康一郎、平川城太朗、關愛実子、今井康之、山口祐、福田穰、川島博人 ケモカイン提示とリンパ球ホーミングにおける高内皮細静脈ヘパラン硫酸の機能解析 日本薬学会第 133 年会(横浜)、2013 年 3 月 27-30 日
22. 松村龍志、平川城太朗、永井基瑛、今井康之、川島博人 免疫応答の制御に有用な新規抗フコシル化糖鎖抗体の樹立 日本薬学会第 133 年会(横浜)、2013 年 3 月 27-30 日
23. 川島博人 リンパ球ホーミングおよびアレルギー性免疫応答における硫酸化糖鎖の機能 東京大学大学院薬学系研究科ミニシンポジウム「薬学領域における疾患生物学最前線」、2013.3.15, 東京
24. 川島博人、今井康之 独自の方法論に基づく新規抗フコシル化糖鎖抗体の樹立とその活用 中部乳酸菌研究会、2012.11.23, 甲府
25. 小島直記、坪井康一郎、高倉惇、今井康之、小松雅明、川島博人 オートファジー関連遺伝子 *Atg7* の大腸特異的欠損マウスにおけるデキストラン硫酸誘発性大腸炎の解析 平成 24 年度日本薬学会東海支部例会 2012.11.18, 岐阜
26. Nishitani M, Tsuboi K, Tobisawa Y, Imai Y, and Kawashima H. GlcNAc-6-*O*-sulfation of colonic mucins protects against experimental colitis in mice. *The 1st International Conference on Pharma-Food (ICPF 2012)*, 2012.11.15-16, Shizuoka
27. Kawashima H. Novel anti-carbohydrate antibodies reveal the cooperative function of sulfated *N*- and *O*-glycans in lymphocyte homing. *New Frontiers of Metabolism Research in Biomedical Sciences*, 2012.9.27-28, Tokyo
28. 川島博人 リンパ球ホーミングおよびアレルギー性免疫応答における硫酸化糖鎖の機能 第 31 回 日本糖質学会年会 2012.9.17-20, 鹿児島
29. 川島博人 リンパ球ホーミングにおける硫酸化糖鎖の機能 糖鎖科学中部拠点 第 10 回 若手のカフォーラム 2012.9.6, 静岡
30. 坪井康一郎、平川城太朗、關愛実子、今井康之、山口祐、福田穰、川島博人 リンパ球ホーミングにおける高内皮細静脈ヘパラン硫酸の機能解析 糖鎖科学中部拠点 第 10 回 若手のカフォーラム 2012.9.6, 静岡
31. Ohmichi Y, Hirakawa J, Imai Y, Fukuda M, and Kawashima H. Essential role of peripheral node addressin in lymphocyte homing to nasal-associated lymphoid tissues and allergic immune responses. *Keystone Symposia-Chemokines and Leukocyte Trafficking in Homeostasis and Inflammation*, 2012.1.10, Breckenridge, Colorado, USA
- [図書] (計 5 件)
1. 川島博人 第 2 章 糖鎖と生命 第 7 節 リンパ球ホーミング 糖鎖の新機能開発・応用ハンドブック-創薬・医療から食品開発まで (株式会社 エヌ・ティー・エス(NTS); 秋吉一成監修、津本浩平編集委員長、加藤晃一、鷹羽武史、深瀬浩一、古川鋼一編集委員) pp. 136-139 (2015)
 2. Kawashima H. Glycosylation in high endothelial venules. *Glycoscience: Biology and Medicine* (Taniguchi N, Endo T, Hart G, Seeberger PH and Wong C-H, ed.), Springer, pp. 627-632, 2014.
 3. Kawashima H. Analysis of L-selectin-mediated cellular interactions under flow conditions. *Methods in Molecular Biology, Lectins* (Hirabayashi J, ed.), Humana Press. 1200:401-412, 2014.
 4. 川島博人 多細胞生物の特徴 薬学生のための基礎シリーズ「基礎生命科学」第 7 章 (培風館) pp. 87-99 (2014)
 5. Kawashima H. Generation of anti-sulfated glycan antibodies using sulfotransferase-deficient mice. *Methods in Molecular Biology, Glycosyltransferases* (Brockhausen I, ed.), Humana Press. 1022:51-60, 2013.
- [その他]
ホームページ等
<http://www.p.chiba-u.jp/lab/bisei/index.html>
6. 研究組織
- (1)研究代表者
川島 博人 (KAWASHIMA, Hiroto)
千葉大学・大学院薬学研究院・教授
研究者番号：50260336
 - (2)研究分担者
今井 康之 (IMAI, Yasuyuki)
静岡県立大学・薬学部・教授
研究者番号：80160034
 - (3)連携研究者
小林 基弘 (KOBAYASHI, Motohiro)
福井大学・医学部・教授
研究者番号：00362137