

令和 4 年 8 月 23 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08613

研究課題名(和文) 胃腺粘液糖鎖 GlcNAcの消失による胃がん悪性化の制御機構

研究課題名(英文) Regulation of the gastric cancer development by gastric gland mucin-specific glycan, alphaGlcNAc

研究代表者

藤井 千文 (Fujii, Chifumi)

信州大学・学術研究院医学系・助教

研究者番号：10361982

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究グループは、胃腺粘液特異的糖鎖 GlcNAc産生量の低下が分化型胃がんの発症及び悪性度と相関していることを報告してきた。GlcNAcの消失と胃がん悪性化との関係を明らかにするため、中分化型胃がん細胞株AGSを用いて解析を行った。AGS細胞に GlcNAcを産生させたところ、増殖能・運動能・浸潤能・造腫瘍能の低下が見られた。この分子機構を明らかにするため、AGS細胞での GlcNAc結合タンパク質の解析を行い、新規タンパク質2種を同定した。これらのタンパク質はがんの悪性化に働くことが報告されているため、GlcNAcの結合によりがん細胞の悪性化を抑制していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

GlcNAcは、がんの悪性化に従いその産生量が低下することが報告されているが、その意義は不明であった。本研究の成果は、がん細胞に GlcNAcを産生させると悪性度が低下することを示すものである。この際がん細胞で GlcNAcが結合する新規タンパク質2種を同定し、MUC1への GlcNAcの結合が、がん細胞の悪性化を制御する分子機構についても明らかにした。これらの新たな知見の学術的意義は非常に高いと考えられる。また GlcNAcの産生量低下が、がん細胞の悪性度を制御していることを機能的に示すことができたため、GlcNAcが、がんの診断マーカーとしても有用であることを示唆している。

研究成果の概要(英文)：Gastric gland mucin harbors unique O-glycans carrying terminal 1,4-linked N-acetylglucosamine residues (GlcNAc). 1,4-N-acetylglucosaminyltransferase (4GnT) is the sole enzyme for GlcNAc biosynthesis. We established 4GnT-expressing AGS cells, a differentiated gastric cancer cell line, using Tet-On system (AGS-A), and analyzed the effects on cancer cell phenotypes. We found that in vitro cell proliferation, invasion, and tumorigenicity of GlcNAc-positive cells were significantly suppressed compared with control cells. To clarify the molecular mechanism of above phenotypes, we identified 2 novel GlcNAc-binding proteins, MUC1 and podocalyxin-like protein 1, in AGS-A cells. Galactin-3 binding to MUC1-N terminus region and phosphorylation to MUC1-C terminus region were attenuated by GlcNAc synthesis in AGS-A cells. These results suggest that GlcNAc regulates cancer cell phenotypes by modulating MUC1 signal transduction.

研究分野：分子腫瘍学

キーワード：分化型胃がん 細胞増殖 浸潤 GlcNAc MUC1 PODXL

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

発がんやがんの進行過程におけるタンパク質のリン酸化や糖鎖修飾などの翻訳後修飾は、がん細胞の性質に変化をもたらし、がんの悪性化の鍵となる反応である。本研究者は、このうち糖鎖修飾とがんの悪性化の関係に焦点を当てて研究を行っている。正常胃粘膜下層から分泌される胃腺粘液には、ムチンコアタンパク質 MUC6 に $\alpha$ GlcNAc が結合した特徴的な O-グリカンが含まれる。申請者らの研究グループでは、これまでに、 $\alpha$ GlcNAc の生合成に関わる糖転移酵素である $\alpha$ 1,4-N-アセチルグルコサミン転移酵素( $\alpha$ 4GnT)を同定し(Nakayama ら ; *PNAS*, 96, 8991-8996, 1999)、この遺伝子を用いることで $\alpha$ GlcNAc の胃粘膜での役割を解析してきた。 $\alpha$ GlcNAc の役割を個体レベルで解明するため、 $\alpha$ 4GnT をコードする *A4gnt* 遺伝子のノックアウトマウスを作出し、その表現型について解析を行った。その結果、このノックアウトマウスでは $\alpha$ GlcNAc が完全に消失していたことから、 $\alpha$ 4GnT が $\alpha$ GlcNAc 生合成のための唯一の糖転移酵素であることを見出した。このノックアウトマウスでは胃幽門粘膜に慢性炎症が生じ、これを基盤に加齢とともに過形成、異形成を経て、分化型腺がんが自然発症した (Karasawa ら ; *J. Clin. Invest.*, 122, 923-934, 2012)。この結果は、 $\alpha$ GlcNAc が胃炎や胃がんの発症さらには悪性化の防御因子として働いていることを示している。

上述の結果に基づき、本研究グループでは、ヒト胃がんにおける $\alpha$ GlcNAc 産生量とその病理学的な意義について解析を行った。その結果、1)分化型がんにおいて $\alpha$ GlcNAc の消失は、壁深達度・病期・静脈侵襲と有意に相関すること、2) $\alpha$ GlcNAc が結合する MUC6 陽性例での $\alpha$ GlcNAc 陰性例では予後が悪いこと、を見出した (Shiratsu ら ; *Cancer Sci.*, 105, 126-133, 2014)。さらに、ヒト慢性萎縮性胃炎やヒト幽門腺型腺腫においても、 $\alpha$ GlcNAc 量の低下はこれらの悪性度と相関していた(Yamada ら ; *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 30, 1478-1484, 2015, Yamanoi ら ; *Histopathology*, 67, 898-904, 2015)。

以上のように本研究グループでは、マウスの個体レベルおよびヒト胃がん患者の病理学的解析の結果から、 $\alpha$ GlcNAc 産生量の低下が胃がんの発症および悪性度と密接に相関していることを示してきた。しかしながら、この現象に関する細胞レベルでのがん形質に関する詳細な解析の報告はまだなく、その分子メカニズムも不明である。

### 2. 研究の目的

本研究では、これまでの先行研究から病理学的に明らかとなった $\alpha$ GlcNAc の産生量低下と胃がんの発症および悪性化との相関性を、細胞生物学的、分子生物学的、および生化学的な側面から裏付けることを目的とする。さらに、得られた知見より、胃がんの新規治療法・診断法開発へと繋げる基礎的知見を得ることを最終的な目標とする。

### 3. 研究の方法

#### (1) 細胞株の樹立

本研究では、中分化型胃がん細胞株 AGS を用いて解析を行った。AGS 細胞に Tet-On システムを用いて $\alpha$ 4GnT を発現させ、 $\alpha$ GlcNAc の産生を調節できる細胞株を樹立した(以下 AGS-A 細胞とする)。実験には、ドキシサイクリンの存在下で3日間培養した細胞を用いた。コントロールとしてドキシサイクリン非存在下で培養した細胞を用いた。

#### (2) がん細胞の悪性形質の解析

AGS-A 細胞を用いて、細胞増殖能、コロニー形性能、細胞外基質への接着能、細胞運動能、マトリゲル浸潤能を *in vitro* で解析した。また、免疫不全マウスに AGS-A 細胞を移植し、ドキシサイクリン投与群と非投与群とでの造腫瘍能の解析を行った。

#### (3) AGS-A 細胞での $\alpha$ GlcNAc 結合タンパク質の同定

AGS-A 細胞にドキシサイクリンを添加して培養した細胞の抽出物を用いて、GS-II レクチンでプルダウンを行った。得られた産物を SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動と抗 $\alpha$ GlcNAc 抗体によるウエスタンブロッティングにより解析し、シグナルが共通する部分のタンパク質バンドを切り出した。このタンパク質に対してトリプシンによるゲル内消化を行い、LC-MS で解析した。同定されたタンパク質について、免疫沈降法、蛍光抗体法により、 $\alpha$ GlcNAc の結合を確認した。また、ヒト胃がん検体を用いて蛍光免疫組織化学法により $\alpha$ GlcNAc と同定されたタンパク質との局在を解析した。

#### (4) 悪性形質の変化の分子機構の解析

上記(3)で同定したタンパク質のリン酸化をウエスタンブロッティングにより解析した。また、下流シグナル伝達や悪性形質の変化に関与する分子との結合を、免疫沈降法により解析した。

### 4. 研究成果

#### (1) 細胞株の樹立

はじめに、実験に用いるための細胞株の樹立を行った。リバーステトラサイクリン制御性トラ

ンス活性化因子 (rtTA) 遺伝子と、tetO 反復配列を持つテトラサイクリン応答因子の下流に $\alpha 4\text{GnT}$  をコードする *A4GNT* 遺伝子を挿入したものを、それぞれレトロウイルスベクターを用いて中分化型胃がん細胞株 AGS に導入し、薬剤選択によりこれらの遺伝子を持つ細胞を得た。さらに、ドキシサイクリンの添加時に細胞表面での $\alpha\text{GlcNAc}$  産生量の高い細胞集団を、抗 $\alpha\text{GlcNAc}$  抗体と磁気ビーズを用いて選択した。得られた細胞では、ドキシサイクリン添加時にのみ $\alpha 4\text{GnT}$  が発現していた(図 1 左)。また、ドキシサイクリンの添加により、細胞表面に $\alpha\text{GlcNAc}$  が産生される細胞は 90%以上であった(図 1 右)。以上の結果より、Tet-On システムにより $\alpha\text{GlcNAc}$  の産生を調節できる細胞株を樹立できたと判断した。この細胞を AGS-A 細胞とし、以下の解析に用いた。

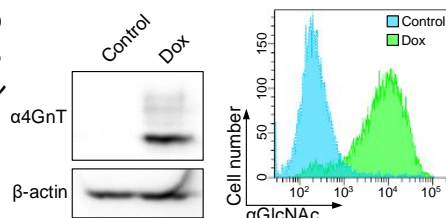


図 1. AGS-A 細胞での $\alpha 4\text{GnT}$  の発現 (左) と細胞表面での $\alpha\text{GlcNAc}$  産生 (右) の解析

## (2) 細胞増殖能の解析

得られた細胞を用いて、細胞増殖能の解析を行った。MTS 法を用いて、ドキシサイクリンの有無による AGS-A 細胞の増殖能を解析した。4 日間培養を行ったところ、3 日目よりドキシサイクリンの添加により細胞増殖能が有意に低下した(図 2)。また、足場依存性コロニー形成能を解析したところ、ドキシサイクリンの添加により培養開始後 13 日後までのコロニー形成能が低下した(図 3)。以上の結果から、 $\alpha\text{GlcNAc}$  の産生により、細胞増殖能が低下することが明らかになった。

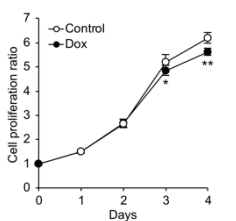


図 2. 細胞増殖能の解析

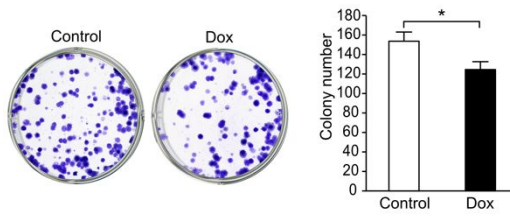


図 3. 足場依存性コロニー形成能の解析

## (3) がん細胞の転移形質の解析

次に、*in vitro* での、がん細胞の転移形質について解析を行った。がん細胞が転移する際には、細胞外基質への接着・細胞運動・細胞外基質の分解が起こり、これらの能力が総合的に働いて浸潤が起こる。そこで、これらの形質について解析を行った。細胞外基質として、I 型コラーゲン・IV 型コラーゲン・フィブロネクチン・ラミニン・牛胎児血清 (FBS; ビトロネクチンの代用品) を用いて、これらに対する AGS-A 細胞の接着能を解析した。その結果、細胞接着能はドキシサイクリンの添加により、差は認められなかった(図 4)。

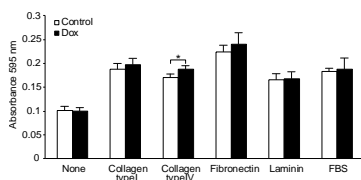


図 4. 細胞外基質への接着能の解析

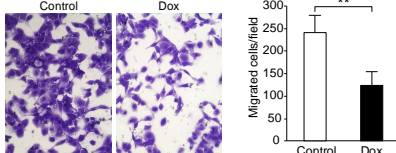


図 5. 細胞運動能の解析

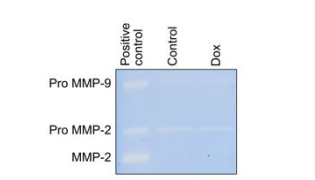


図 6. 細胞外基質分解能の解析

次に、細胞運動能について、トランスウェルを用いて無血清培地中から 10% FBS を含む培地中への遊走能を評価することで解析した。その結果、ドキシサイクリンの添加により細胞運動能が有意に低下した(図 5)。さらに、細胞外基質の分解能を、細胞の培養上清を用いてゼラチンザイモグラフィーにより解析した結果、ドキシサイクリンの添加により、Pro MMP-9、Pro MMP-2 の産生量に差は見られず、活性型 MMP-2 は検出できなかった(図 6)。最後に細胞の浸潤能をマトリゲル浸潤法により解析したところ、ドキシサイクリンの添加により浸潤能が有意に低下した(図 7)。そこでさらに、細胞骨格の変化を Phalloidin 染色により解析したところ、ドキシサイクリンの添加により、細胞骨格が破綻している様な形態の細胞が多く観察された(図 8)。以上の結果から、 $\alpha\text{GlcNAc}$  の産生により、細胞運動能と浸潤能が低下することが明らかになった。この原因として、細胞表面に $\alpha\text{GlcNAc}$  が存在すると、細胞骨格の破綻が起こり、運動能・浸潤能が低下することが考えられた。

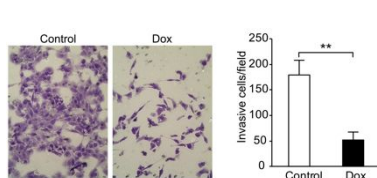


図 7. 細胞浸潤能の解析

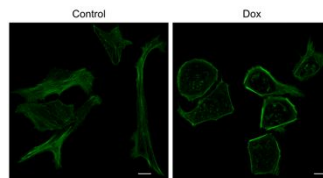


図 8. 細胞骨格変化の解析

## (4) 造腫瘍能の解析



AGS-A 細胞の造腫瘍能について解析を行った。免疫不全マウスに AGS-A 細胞を移植した後、飲み水でドキシサイクリンを投与し、60 日間飼育した。その結果、ドキシサイクリン投与群では、造腫瘍能の著しい低下が見られた(図 9)。以上の結果から、 $\alpha$ GlcNAc の産生により *in vivo* での造腫瘍能が低下することが明らかになった。

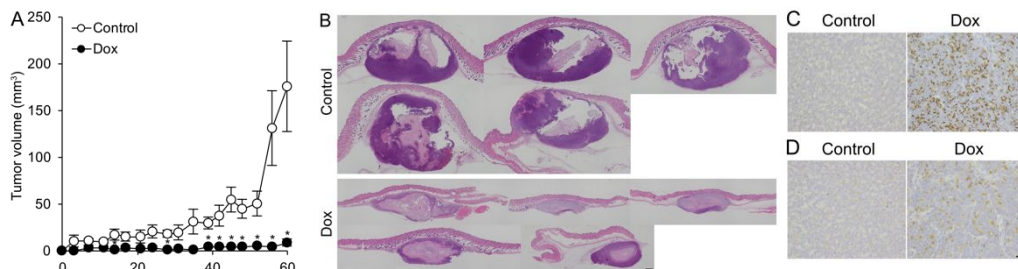


図 9. 造腫瘍能の解析 A. 腫瘍体積の継続的变化 B. 腫瘍断面の HE 染色像 C. 腫瘍での $\alpha$ 4GnT の免疫染色 D. 腫瘍での $\alpha$ GlcNAc の免疫染色

#### (5) AGS-A 細胞での $\alpha$ GlcNAc 結合タンパク質の同定

上記で得られた AGS-A 細胞での $\alpha$ GlcNAc 産生による *in vitro*, *in vivo* 両者での細胞増殖能の低下と浸潤能の低下の分子機構を解析するため、AGS-A 細胞での $\alpha$ GlcNAc 結合タンパク質の同定を行った。 $\alpha$ GlcNAc は、胃線粘液中ではムチンコアタンパク質 MUC6 に結合していることが知られているが、AGS 細胞には MUC6 は発現していない。そこで、新たな $\alpha$ GlcNAc 結合タンパク質が存在すると考え、解析を行った。AGS-A 細胞の細胞抽出液を調製し、抗 $\alpha$ GlcNAc 抗体によるウエスタンブロッティングを行ったところ、ドキシサイクリンの添加により、ゲルの上端付近と 300 kDa 付近に 2 本のメインバンドが検出された。そこで、これらのタンパク質の同定を試みた。 $\alpha$ GlcNAc と  $\beta$ GlcNAc 両者に結合する GSII レクチン結合ビーズを用いて AGS-A 細胞細胞抽出液のプルダウンを行い、得られたタンパク質を SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動後に銀染色をとウエスタンブロッティングにより解析した。その結果、ウエスタンブロッティングにより、ドキシサイクリン添加時にゲルの上端付近と 300 kDa 付近にメインバンドが検出され、これと同等の位置にドキシサイクリン添加時にのみ存在するバンドが銀染色を行ったゲルで検出された(図 10)。そこで、銀染色を行ったゲルよりこれらのバンドを切り出し、トリプシンによるゲル内消化を行った後、得られた産物を LC-MS により解析した。その結果、ゲルの上端付近のバンドからは MUC1 が、300 kDa 付近の 2 本のバンドからは podocalyxin-like protein 1 (PODXL) が同定された。そこで、抗 MUC1 抗体で免疫沈降を行い、抗 $\alpha$ GlcNAc 抗体でウエスタンブロッティングを行うと、ドキシサイクリンの添加時にゲルの上端付近にバンドが検出された(図 11)。逆に抗 $\alpha$ GlcNAc 抗体で免疫沈降を行い、抗 MUC1 抗体でウエスタンブロッティングを行ったところ、同じ位置にバンドが検出された(図 11)。PODXL についても同様の実験を行ったところ、ドキシサイクリンの添加時に 300 kDa 付近にバンドが検出された(図 12)。また、PODXL はドキシサイクリンの添加により分子量が低下していた(図 12)。以上の結果から、AGS-A 細胞では、MUC1 と PODXL に $\alpha$ GlcNAc が結合していることが明らかとなった。また PODXL では $\alpha$ GlcNAc の結合により、糖鎖が短くなっている可能性が考えられた。

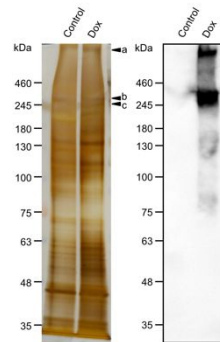


図 10. GSII レクチンプルダウン産物の解析

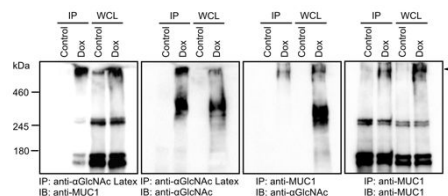


図 11. MUC1 と $\alpha$ GlcNAc との結合解析

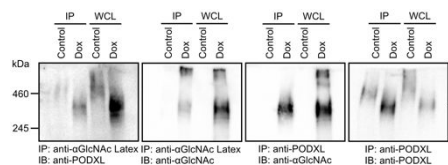


図 12. PODXL と $\alpha$ GlcNAc との結合解析

#### (6) MUC1・PODXL と $\alpha$ GlcNAc の局在解析

上記で同定した MUC1 と PODXL について、細胞内での局在と $\alpha$ GlcNAc との共局在について蛍光抗体法により解析した。MUC1 は AGS-A 細胞の細胞膜に局在しており、ドキシサイクリンの添加により $\alpha$ GlcNAc との共局在が観察された(図 13)。PODXL は AGS-A 細胞の細胞質に局在しており、ドキシサイクリンの添加により $\alpha$ GlcNAc と部分的に共局在していた(図 14)。さらに、ヒト胃がん検体での MUC1・PODXL と $\alpha$ GlcNAc の局在について蛍光免疫組織化学法により解析した。その結果、MUC1 は、細胞膜上で $\alpha$ GlcNAc との共局在が観察された(図 15 左)。PODXL は、細胞質で $\alpha$ GlcNAc と共局在していた(図 15 右)。以上の結果から、MUC1、PODXL 共にヒト胃がんにおいて $\alpha$ GlcNAc と結合していることが示唆された。

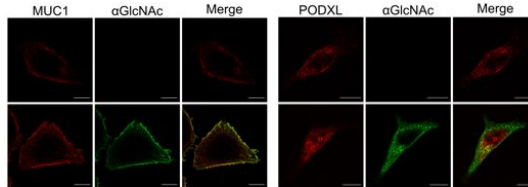


図 13. MUC1 と $\alpha$ GlcNAc の局在解析

図 14. PODXL と $\alpha$ GlcNAc の局在解析

### (7) $\alpha$ GlcNAc の結合による MUC1 シグナルの変化の解析

今回の解析では、細胞の樹立時に、細胞膜上で  $\alpha$ GlcNAc の産生を指標に細胞の選択を行ったことから、細胞膜上で  $\alpha$ GlcNAc と結合していた MUC1 に着目して、細胞形質の変化に関わるシグナル変化について解析を行った。MUC1 は 1 本のポリペプチド鎖として生合成された後、自己切断によって、N 末端ドメイン (MUC1-N) の大半が細胞外領域に存在し、C 末端ドメイン (MUC1-C) が短い細胞外領域、膜貫通領域、細胞質側領域で構成され、これらが非共有結合し二量体の状態で発現している。また、MUC1-N にガレクチン-3 が結合することにより、シグナル伝達を開始されることが報告されている (Tanida ら; *Biochim. Biophys. Acta*, 1840, 1790-1797, 2014)。また、このことにより、MUC1-C がリン酸化され、種々の分子と相互作用することにより、下流へのシグナル伝達、細胞増殖能・浸潤能の変化が起こることが知ら

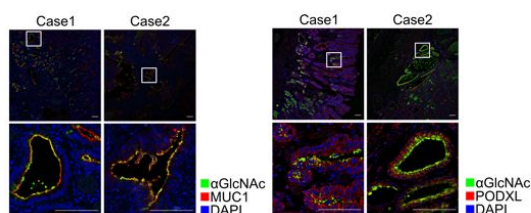


図 15. ヒト胃がん検体での MUC1 (左)、PODXL (右) と  $\alpha$ GlcNAc との局在解析

れている。そこで、免疫沈降法により、MUC1-N へのガレクチン-3 の結合について免疫沈降法により解析した。その結果、ドキシサイクリンの添加により MUC1-N へのガレクチン-3 の結合が減弱した (図 16A)。次に、MUC1-C のリン酸化について解析したところ、ドキシサイクリンの添加により MUC1-C のリン酸化が減弱した (図 16B)。さらに、MUC1-C との相互作用が報告されている  $\beta$ -カテニンと Src について、免疫沈降法により MUC1-C との結合について解析を行ったところ、ドキシサイクリンの添加により MUC1-C と  $\beta$ -カテニン、Src との結合が減弱していた (図 16C)。以上の結果から、MUC1-N に  $\alpha$ GlcNAc が結合することにより、ガレクチン-3 と結合するためのガラクトース末端が  $\alpha$ GlcNAc 末端に変化し、ガレクチン-3 の結合が低下すること、さらに下流の MUC1 シグナルの伝達が低下することが明らかになった。

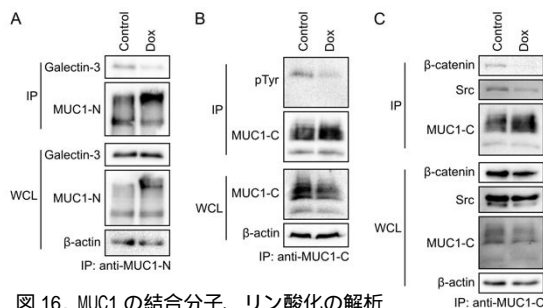


図 16. MUC1 の結合分子、リン酸化の解析

### (8) まとめ

本研究により、胃がん細胞で  $\alpha$ GlcNAc が産生されると、細胞の増殖能・運動能・浸潤能が低下することが明らかになった。この分子機構として、MUC1-N に  $\alpha$ GlcNAc が結合することにより、ガレクチン-3 の結合が低下し、その結果 MUC1-C のリン酸化、さらに MUC1-C と  $\beta$ -カテニン、Src との相互作用が低下することが明らかになった。MUC1-C と  $\beta$ -カテニンとの複合体は、Vinculin、Fascin との相互作用により、細胞浸潤能を亢進させることが報告されている (Pai ら; *Carcinogenesis*, 37, 223-232, 2016)。また、MUC1-C と Src との複合体が形成されることにより、Src の下流シグナルが活性化されること、すなわち細胞浸潤能や細胞増殖能が亢進されることが報告されている (Masri ら; *Oncogene*, 24, 5799-5808, 2005)。

以上のことより、 $\alpha$ GlcNAc の MUC1 への結合が、その下流シグナルを減弱させた結果、細胞増殖能・運動能・浸潤能が低下したことが考えられた。この結果は、 $\alpha$ GlcNAc が、がん細胞の悪性度を制御していることを裏付けるものであり、悪性度の診断に有用なマーカーであることを示している。PODXL もまた、がん細胞の悪性度を制御していることが報告されているため、 $\alpha$ GlcNAc の結合によりその活性が変化して、がん細胞の悪性度が低下している可能性が考えられるが、この詳細な分子機構については今後の課題である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4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 Yamanoi M, Yamanoi K1, Fujii C1,2, Fukuda MN, and Nakayama J. (1: Contributed equally, 2: Corresponding author)	4. 巻 26
2. 論文標題 Annexin A1 expression is correlated with malignant potential of renal cell carcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int. J. Urol.	6. 最初と最後の頁 284-290
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/iju.13869	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 Kawakubo M, Komura H, Goso Y, Okumura M, Sato Y, Fujii C, Miyashita M, Arisaka N, Harumiya S, Yamanoi K, Yamada S, Kakuta S, Kawashima H, Fukuda MN, Fukuda M, and Nakayama J.	4. 巻 67
2. 論文標題 Analysis of A4gnt knockout mice reveals an essential role for gastric sulfomucins in preventing gastritis cystica profunda.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Histochem. Cytochem.	6. 最初と最後の頁 759-770
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1369/0022155419860134	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 -
1. 著者名 Kobayashi J, Kawakubo M, Fujii C, Arisaka N, Miyashita M, Sato Y, Komura H, Matoba H, and Nakayama J.	4. 巻 118
2. 論文標題 Cholestenone functions as an antibiotic against Helicobacter pylori by inhibiting biosynthesis of the cell wall component CGL.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proc. Natl. Acad. Sci. USA	6. 最初と最後の頁 e2016469118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2016469118	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 Matoba H, Takamoto M, Fujii C, Kawakubo M, Kasuga E, Matsumura T, Natori T, Misawa K, Taniguchi S, and Nakayama J.	4. 巻 190
2. 論文標題 Cecal Tumorigenesis in Aryl Hydrocarbon Receptor-Deficient Mice Depends on Cecum-Specific Mitogen-Activated Protein Kinase Pathway Activation and Inflammation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Am. J. Pathol.	6. 最初と最後の頁 453-468
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2019.10.005	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 -

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 山ノ井万里子, 藤井千文, 山ノ井一裕, 福田道子, 中山淳
2. 発表標題 腎細胞がんにおけるAnnexinA1発現の意義
3. 学会等名 第106回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 的場久典、藤井千文、川久保雅友、春日恵理子、高本雅哉、谷口俊一郎、中山淳
2. 発表標題 AhRノックアウトマウスの盲腸への腫瘍発生および腸内細菌叢の影響に関する研究
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山ノ井万里子、山ノ井一裕、藤井千文、福田道子、中山淳
2. 発表標題 腎細胞がんにおけるAnnexinA1発現の意義
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 的場久典、藤井千文、谷口俊一郎、中山淳
2. 発表標題 AhRノックアウトマウスの盲腸への腫瘍発生およびそれに対する腸内細菌叢の影響に関する研究
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川久保雅友、小村仁美、五艘行信、奥村征大、佐藤佳子、藤井千文、宮下聖基、有坂宣彦、春宮覚、山ノ井一裕、山田重徳、角田茂、川島博人、福田道子、福田稷、中山淳
2. 発表標題 Gastritis Cystica Profundaの発生抑制における胃スルホムチンの役割の解明
3. 学会等名 第60回日本組織細胞化学会総会・学術集会および第13回日中組織細胞化学セミナー合同大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 的場久典、高本雅哉、藤井千文、川久保雅友、春日恵理子、松村富穂、名取達矢、三沢健、谷口俊一郎、中山淳
2. 発表標題 AhRノックアウトマウスの回盲部における腫瘍発生は回盲部に特異的なMAPK経路の活性化と炎症反応に依存する
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 的場久典、藤井千文、川久保雅友、丸山和晃、中山淳
2. 発表標題 Sirt3のノックダウンはライディッチ細胞腫由来細胞株MA-10にROS依存性の細胞死を誘導する
3. 学会等名 第110回日本病理学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤井千文、佐藤佳子、春宮覚、川久保雅友、中山淳
2. 発表標題 胃腺粘液特異的糖鎖 GlcNAc結合新規タンパク質の同定と胃がん細胞における役割
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 藤井千文、佐藤佳子、春宮覚、川久保雅友、中山淳
2. 発表標題 胃腺粘液特異的糖鎖 GlcNAcによる胃がん細胞の悪性化制御機構
3. 学会等名 第29回日本がん転移学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤井千文、中山淳
2. 発表標題 胃腺粘液特異的糖鎖 GlcNAcはがん細胞の悪性度を制御する
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤井千文、中山淳
2. 発表標題 胃腺粘液特異的糖鎖である GlcNAcによる胃がん細胞の悪性化制御機構
3. 学会等名 第27回日本がん転移学会学術集会、メルパルク横浜
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤井千文、結城淳子、五十嵐悠真、春宮覚、山ノ井一裕、川久保雅友、中山淳
2. 発表標題 胃腺粘液特異的糖鎖 GlcNAcはがん細胞の浸潤能を制御する
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会、国立京都国際会館
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Chifumi Fujii, Atsuko Yuki, Satoru Harumiya, Kazuhiro Yamanoi, Masatomo Kawakubo, and Jun Nakayama
2. 発表標題 Role of gastric gland mucin-specific O-glycan GlcNAc in gastric cancer development
3. 学会等名 ASCB EMBO meeting 2018, San Diego, USA (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------