

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 5 月 29 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K05920

研究課題名(和文) 糖ペプチド レクチン相互作用の精密解析：ペプチド配列に潜む糖鎖コードの解明

研究課題名(英文) Multidimensional investigation of Glycopeptide-lectin interaction

研究代表者

比能 洋 (Hinou, Hiroshi)

北海道大学・先端生命科学研究院・教授

研究者番号：70333333

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：糖ペプチドとレクチン間の相互作用に関し、ムチン型糖ペプチドと0-mannose型糖ペプチドをモデルとしてマイクロアレイによる相互作用解析およびNMRによるコンホメーション解析を実施した。ムチン型糖ペプチドにおいてはコンホメーションの決定に糖-ペプチド間の水素結合および疎水性相互作用が強く関与し、糖鎖とペプチドの結合部位付近において糖鎖とペプチド双方の配座が著しく制限を受け、特定の配座に収束すること、レクチンはその配座変化に伴い結合特性が変化することが見出された。一方、0-mannose型糖ペプチドでは糖鎖の配座制限は生じないが、特定糖残基の付加に伴いペプチド配座制限が生じることが確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖鎖によるタンパク質の翻訳後修飾は生物学的に不可欠であるが、純粋な特定構造の調整が困難であるため、糖ペプチドレベルでの構造活性相関研究が遅れている。本研究では糖鎖認識に関わるレクチンと糖鎖の相互作用に焦点を当て、糖ペプチドレベルでの認識能の変化に関する研究を世界で初めて系統的に実施した。この成果は単なるたんぱく質の認識現象の理解の促進にとどまらず、疾患や生命システムの理解に貢献することが期待される。また、感染症においても糖鎖-レクチン(ヘマグルチニン)間の相互作用は宿主識別の主要機能であることから感染症の宿主変化の理解においても理解の促進に貢献すると思われる。

研究成果の概要(英文)：Regarding the interaction between glycopeptides and lectins, mucin-type glycopeptides and 0-mannose-type glycopeptides were used as models for interaction analysis by microarray and conformational analysis by NMR. In mucin-type glycopeptides, hydrogen bonds and hydrophobic interactions between glycans and peptides are strongly involved in conformations of both sugar chains and peptides. Both of the glycan and peptide moiety is markedly restricted near the binding sites of the glycan on the peptides. It was found that the binding property of lectin changes with the conformational change. On the other hand, it was confirmed that the 0-mannose type glycopeptide does not cause conformational restriction of glycan, but that the conformational restriction of peptides occurs with the addition of a specific sugar residue. Corresponding to this peptide conformational change, the NMR signal and lectin binding pattern also altered.

研究分野：生物有機化学

キーワード：レクチン 糖ペプチド 相互作用 配座 マイクロアレイ NMR 0-マンノース ムチン

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

レクチン-糖鎖間の相互作用は感染、分化、免疫等の幅広い生命現象に関わる主要な生命情報伝達系の一つである。しかし、リガンド糖鎖単独でのレクチン類に対する解離定数(K_d)は mM~mM オーダーであり実際の体内におけるレクチン発現濃度とかけ離れているため、これを増強しうる糖提示場の研究が実施されてきた。その代表的な例として、認識対象糖鎖の集積に伴い相互作用強度が指数的に増大する“クラスター効果”が見出されている。すなわち、多くのレクチンは高密度集積状態で発現しており、その集積した糖認識部位を同時に使用することが可能な糖提示場に対して高い親和性(特異性)を示すというものである。一方、哺乳類ではガレクチン等、糖認識部位の集積度が低くクラスター効果を積極的に利用できないと予想される遊離型レクチン類も高度に保存されており、クラスター効果以外の親和性制御因子もそのシグナル伝達に関与していると予想される。[Gabius H.-J. et al., *Trends Biochem. Sci.* **2015**, *7*, 360.]

一方、我々は独自開発した糖ペプチド高速合成法を基盤とし、腫瘍マーカーとして癌や間質性肺炎の診断に利用されている抗 MUC1 抗体 (DF-3、KL-6 等) のエピトープ構造の精密解析を実施した。MUC1 は組織上皮および内皮に普遍的に提示されている糖ペプチド類であり、癌化などに伴い糖鎖構造が変化し、臨床現場等で使用されている抗 MUC1 抗体に対する相互作用が変化する。この癌化に伴い増加する糖鎖構造が T 抗原や、Tn 抗原などの癌抗原として知られているが、これらの構造は健常人でも観察される構造である。我々のこれまでの合成 MUC1 糖ペプチドライブラリと抗 MUC1 抗体間のマイクロアレイを用いた相互作用パターン解析研究および NMR を用いた配座解析研究により、これらの抗 MUC1 抗体はいずれもペプチド構造認識し、その結合強度の変化は糖鎖修飾に伴う糖鎖-ペプチド間相互作用に伴うペプチド鎖およびその側鎖の配座変化の結果であることを解明してきた。(図 1 a-c) [*Med. Chem. Commun.* **2016**, *BBA* **2014**, *Biochemistry* **2013** etc.]

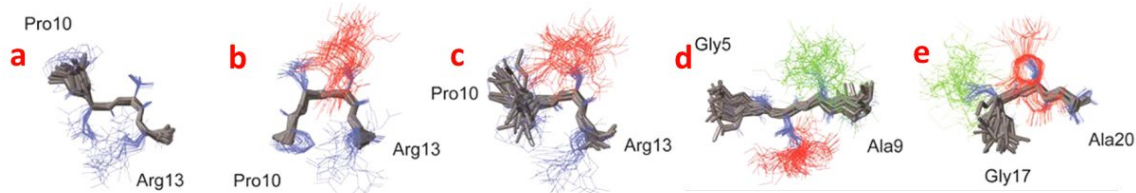


図 1 糖鎖の有無、糖鎖構造の違いは同一ペプチド主鎖の配座に影響を及ぼす(a-c)
同一糖鎖結合部位のペプチド配列は糖鎖の配座・自由度に影響を及ぼす(c-e)

一方、このペプチド配座と抗 MUC1 抗体間の相互作用研究と配座の関係の研究の過程で、糖ペプチド上の糖鎖はペプチドの配座に影響を与えるが、同時にペプチド配列依存的に糖鎖の配座およびその自由度が大きく変化することが示された。(図 1c-e)

レクチン類は carbohydrate recognition domain (CRD) と呼ばれる糖(鎖)結合部位を有し、糖鎖構造変化を指標とした相互作用パターン変化が生じる。そのため、生命科学研究においてタンパク質、細胞、組織上の糖鎖構造変化をレクチンとの相互作用により解析することが定法となっている。また、冒頭に述べた通りレクチン類はその相互作用情報を用いて、発生・分化・免疫・感染等様々な場面でシグナル分子として働いている。我々が抗体-糖ペプチド間の相互作用研究の過程で蓄積したこの糖ペプチド内の糖鎖-ペプチド間の相互作用に伴う糖鎖自身の配座変化はレクチン類に対する糖鎖の結合にもエントロピーとエンタルピー双方で大きく影響を及ぼすことが予想されるが、構造の明快な糖ペプチド合成の難易度が高いことから、このペプチド配列が糖配座に及ぼす影響に着目した研究は限られており、レクチンとの相互作用への影響に着目した系統的研究は本研究開始時は存在しなかった。そこで本研究では我々がこれまでに構築した糖ペプチドライブラリを主に用い、糖ペプチド-レクチン間の相互作用解析パターン解析とその糖鎖配座との関係の探索を行った。

2. 研究の目的

糖ペプチド-レクチン間相互作用におけるペプチド配列の影響の解明

3. 研究の方法

糖ペプチドライブラリを提示したマイクロアレイを用いた糖ペプチド-レクチン相互作用の一斉解析を実施する。

同一糖鎖かつ異なるペプチド配列を有する糖ペプチド間で相互作用強度が大きく異なるものを抽出し、NMR による完全帰属および NOESY 解析を実施する。NMR による距離情報に基づき、糖鎖配座および自由度の比較を行う。

NMR およびマイクロアレイの結果を総合的に解析し、必要に応じて糖ペプチドライブラリの再設計・再構築を行う。

上述の 3 つの工程を繰り返し、糖鎖-レクチン相互作用に対するペプチド配列の寄与とその機構を解明する。

4. 研究成果

(1) ムチン型糖ペプチド-ガレクチン間の相互作用 MAP の作成

まず、既に作成済みのムチン型糖ペプチドライブラリを用いて、初期評価用マイクロアレイを作成した。まず、定法に従いペプチドが有するアミノ基への蛍光ラベル化を行い、amol~zmol 領域の糖ペプチドが検出できることを確認した。続いて、ムチン型糖ペプチド類とガレクチン類との相互作用解析を行い、様々な糖鎖パターンを有するムチン型糖ペプチドライブラリとガレクチン間の相互作用マップを作成した。これまで、ガレクチン類はムチンおよびムチン様糖ペプチドと強く相互作用することが報告されており、癌化に伴う様々な調節シグナルとしての機能が報告されている。近年、ムチン型糖鎖を提示したポリマーやデンドリマー型分子を用いた相互作用研究が盛んに行われてきたが、少なくとも MUC1 のタンデムリート 1 単位 (20 アミノ酸残基) 上の糖ペプチドにおいては複数糖鎖提示による単純な糖鎖クラスター効果よりも糖鎖結合位置やその糖鎖構造がその相互作用強度に大きく影響することが判明した。また、多くのガレクチン類では相互作用が弱く、DNA マイクロアレイの解析に使用する共焦点レーザーキャナで要する表面洗浄過程でその相互作用情報が失われる程度の弱い相互作用が多いことが判明した。これらの弱い相互作用解析にはこれまでの糖鎖-レクチン間相互作用解析において報告されていた通り、アレイ表面乾燥過程を必要としない全反射型キャナ原理によるマイクロアレイ解析が有効であった。

(2) 次に、0-マンノース型糖鎖を提示したマイクロアレイに対する相互作用解析を実施した。0-マンノース型糖鎖は先天性疾患である筋ジストロフィー研究の過程で発見され、これまでに 10 種以上の糖転移酵素がこの疾患に関連しており、0-マンノース型糖鎖合成異常を原因とする疾患群はジストログリカノパチーと呼ばれている。この 0-マンノース型糖鎖の構造変化に関して植物レクチンを用いた構造予測の報告例があるが、構造が明確な糖ペプチドや糖タンパク質を用いた相互作用解析例は代表者が知る限り存在しない。そこで、ジストログリカン上の 0-マンノース型糖鎖において最も存在比が多いコア M1 型 2 糖骨格 [GlcNAc (β1-2)Man] に標的を絞り、3 糖 [Gal (β1-4)GlcNAc (β1-2)Man] および 4 糖 [Sia (α2-3)Gal (β1-4)GlcNAc (β1-2)Man] まで伸長した 3 種の糖鎖を配置した糖ペプチドライブラリ (図 2) に対し、様々な植物レクチンを作用させた結果、従来報告されたレクチンと基質特異性が異なる相互作用パターンが観察された。(図 3) 調査したレクチン類は Sia (α2-3)Gal 構造探索に使用される *Maackia amurensis* agglutinin (MAM)、Gal・GlcNAc 末端構造探索に使用される *Datura stramonium* agglutinin (DSA)、Gal (β1-3)GalNAc 構造探索に使用される *Arachis hypogaea* agglutinin (PNA) および *Agaricus bisporus* agglutinin (ABA)、Sia (α2-6)Gal 構造探索に使用される *Sambucus sieboldiana* agglutinin (SSA)、オリゴ GlcNAc・GlcNAc・シアル酸を認識する wheat germ agglutinin (WGA)、Gal・GalNAc 末端構造探索に使用される *Erythrina cristagalli* agglutinin (ECA)、α-Man 構造を認識する *Concanavalia ensiformis* agglutinin (ConA)、をそれぞれ使用し相互作用パターンを調査した。

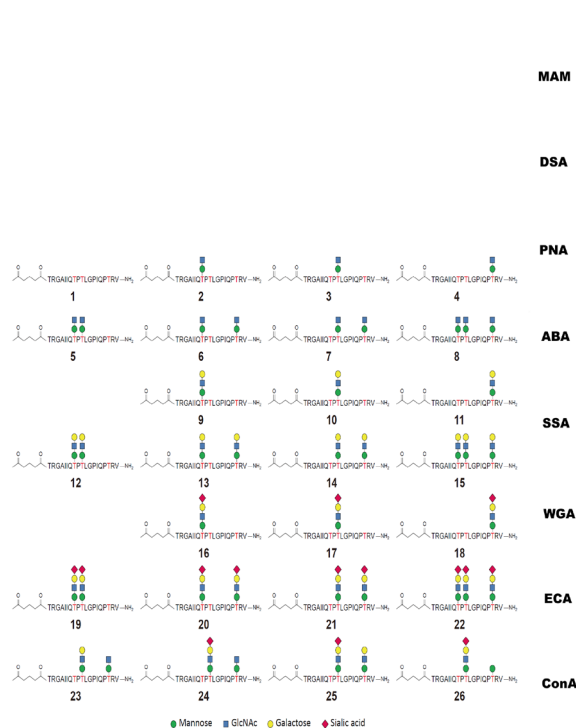


図 2 コア M1 型糖ペプチドライブラリ

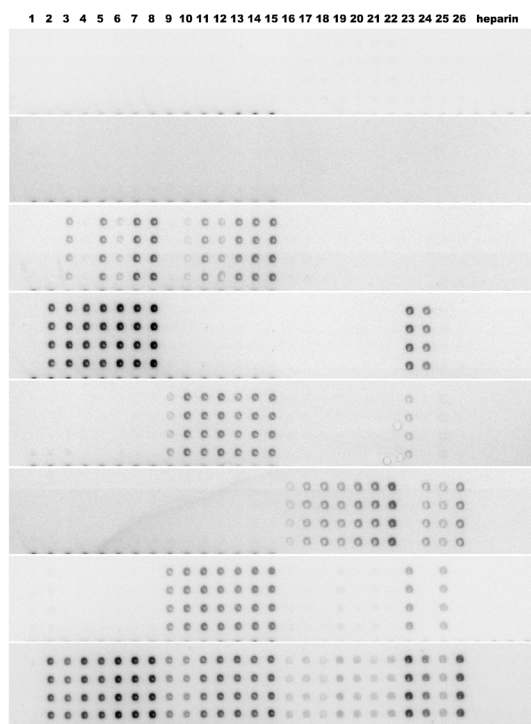


図 3 マイクロアレイ相互作用パターン

Gal(β 1-3)GalNAc 構造特異性で知られる ABA がコア M1 型 2 糖構造を特異的かつ強く認識したが同様の糖鎖特異性を示すことが知られている PNA はコア M1 型 2 糖構造およびこれにガラクトースを伸長した 3 糖構造も認識した。また、SSA および ECA がこの Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-2)Man 型 3 糖を特異的に認識した。この 2 種のレクチンのうち ECA は既知の通りガラクトース末端構造を識別したが、Sia(α 2-6)Gal 構造特異的レクチンとして常用される SSA もこのガラクトース末端を ECA と同様の強度で識別した。大変興味深いことに糖ペプチド 16~21 は Sia(α 2-3)Gal 末端構造を有する 4 糖[Sia(α 2-3)Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-2)Man] 骨格を提示しているにも拘らずこの構造に特異性を有する MAM は相互作用を示さず、WGA が選択的にこの構造を特異的に認識することが明らかとなった。また、いずれの構造に対しても ConA が相互作用を示した。

相互作用強度パターンは相互作用を示したレクチンの中で、PNA 以外は糖鎖提示本数の増加に伴い相互作用強度が増強した。一方、PNA はコア M1 型に糖提示糖ペプチドに対して糖鎖結合位置特異性を示し、特に今回調査した配列において中央の糖鎖結合部位に対する特異性が確認された。また、複数の糖鎖構造を認識した PNA と ConA を比較すると、2 糖と 3 糖双方を認識した PNA は糖鎖間で明確な結合強度の変化は観察されなかったが、ConA は糖鎖が 2 糖から 4 糖へと伸長するに伴いその結合強度が明確に減少した。

(3) 本研究ではペプチド配列を固定しており、糖鎖修飾に伴う構造変化を調査するため、まず、ペプチド鎖のアミドプロトンのケミカルシフトに対する影響を調査した。その結果、コア M1 型 2 糖形成に伴い隣接アミドプロトンの顕著な高磁場シフト(-0.25~-0.30 ppm)が観察されたが、ペプチドに対するマンノース修飾、2 糖から 3 糖、3 糖から 4 糖への伸長ではこのケミカルシフトの変化は観察されなかった。(図 4)

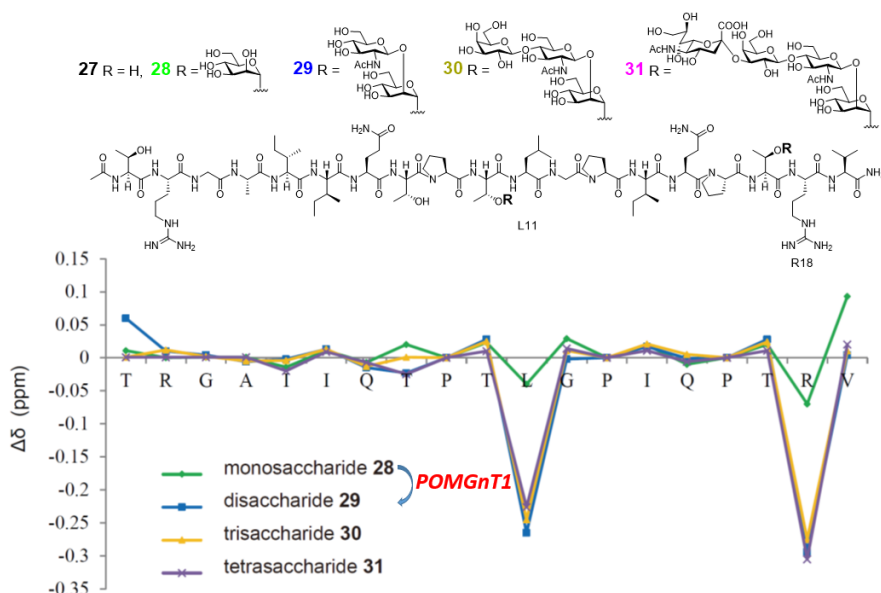


図 4 0-マンノース型糖鎖の伸長に伴うアミドプロトンのケミカルシフト変化

これまで、我々が調査した糖ペプチドではいずれもロングレンジの糖-アミノ酸相互作用を示す NOE シグナルが観察されており、この糖-アミノ酸間の相互作用が糖鎖とペプチド双方の配座を束縛することを報告している。この、0-マンノース型糖鎖にもこのようなロングレンジ相互作用と相互束縛による配座制限が生じていると予想し、NOE によるロングレンジ相互作用の調査を行った結果。糖鎖-ペプチド間の NOE シグナルは糖鎖が結合しているスレオニン残基の側鎖のみに観察され、ペプチドのアミド骨格や隣接アミノ酸などへの近接情報は観察されなかった。(図 5)

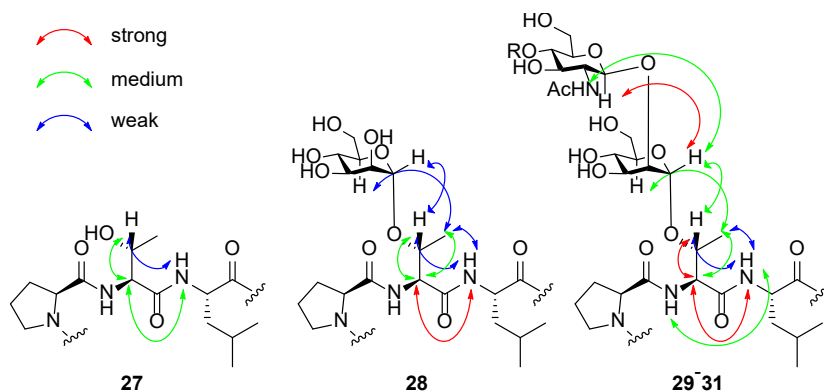


図 5 糖鎖結合部位における NOE シグナル

続いて NOE シグナルによる束縛情報に基づく配座情報をシミュレーションした結果、ペプチドに対する糖鎖配座の収束は観察できなかったことに対し、糖鎖結合位置周辺のペプチド配座がターン様構造で安定化することが判明した。この安定化効果は RMSA 計算においても顕著であり、この安定化効果はアミドプロトンのケミカルシフトと同様にコア M1 型に糖形成に伴い生じることが確認された。(図 6)

これまでの合成糖ペプチドを用いた研究ではいずれも糖-ペプチド間のロングレンジ相互作用とそれに伴う相互束縛が観察されたが、0-マンノース型糖鎖においてはロングレンジ相互作用が観察されず、ペプチド配座のみの収束が観察された。最初の 0-マンノース修飾およびコア M3 と呼ばれる GlcNAc (β 1-4) Man 型 2 糖構造の修飾においては合成糖ペプチドを用いた NMR 解析によりアミドプロトンの顕著なケミカルシフト変化が生じないことが報告されており、配座解析研究例は本研究が世界初である。このコア M1 型糖鎖において特異的に配座収束が観察された理由として、Mannose 残基にスレオニン残基と GlcNAc 残基が 1,2-cis 結合していることが原因であると予想される。これにより立体障害が生じ、ペプチド鎖が自由回転を継続する糖鎖との衝突から逃れるようにターン様構造で安定化したと予想される。この配座形成パターンはこれまで調査した合成糖ペプチドに見られなかったユニークなものである。

このコア M1 型糖鎖を合成する酵素 POMGnT1 はジストノグリカノパチーに関与する糖転移酵素類であることが報告されているが、これまで発見されたジストノグリカノパチー関連糖転移酵素はいずれも最初の 0-マンノースまたはコア M3 型糖鎖形成に関連する酵素軍であり、この POMGnT1 のみはその生合成経路と疾患との相関が取れていないことが知られている。また、コア M3 型糖鎖はさらにその先に結合する糖鎖に関与する糖転移酵素群も疾患に関与することが知られているが、コア M1 型糖鎖の伸長に関わる糖転移酵素はコア M2 と呼ばれるコア M1 型糖鎖を分岐する酵素を含めていずれもジストノグリカノパチーに関与している例は報告されていない。本研究で判明した配座抑制効果およびレクチン-糖鎖間の特徴的な認識パターンがこのコア M1 型糖鎖糖鎖の特徴的な疾患関与現象と相関している可能性を示唆するものであり、さらなる相互作用研究が期待される。

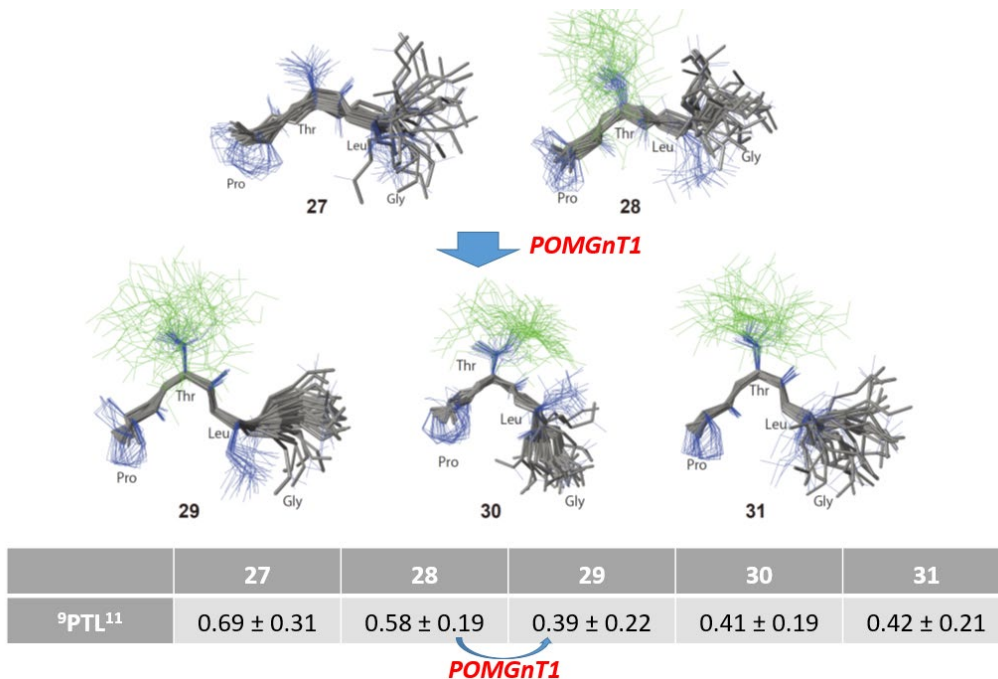


図 6 The best 30 low-energy structure and RMSD values (Å) of ${}^9\text{Pro-Thr-Leu}^{11}$ region

(4) さらに、マイクロアレイ用微量糖ペプチドの品質管理の一環として合成糖ペプチドのシアラル酸を切断することなく効率的にイオン化可能なマトリックス支援レーザー脱離イオン化法解析用のマトリックス系の開発に成功した。特に、シアリル化糖鎖解析の定石とされつつあるシアラル酸のカルボン酸の修飾を必要としない高感度、高分解能解析を実現し、微量かつ多検体の品質管理を必要とする化合物マイクロアレイ研究を信頼できるレベルで遂行する上で必須の基盤構築に成功した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 8件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Jurgen T. Sanes, Hiroshi Hinou, Yuan Chuan Lee, Shin-Ichiro Nishimura	4. 巻 67
2. 論文標題 Glycoblotting of Egg White Reveals Diverse N-Glycan Expression in Quail Species	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Agric. Food Chem.	6. 最初と最後の頁 531-540
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jafc.8b04782	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 該当する
1. 著者名 Abrha G. Gebrehiwot, Daniel Seifu Melka, Yimenashu Mamo Kassaye, Ibrahim F. Rehan, Shobith Rangappa, Hiroshi Hinou, Toshiya Kamiyama, Shin-Ichiro Nishimura	4. 巻 13
2. 論文標題 Healthy human serum N-glycan profiling reveals the influence of ethnic variation on the identified cancer-relevant glycan biomarkers	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS One	6. 最初と最後の頁 e0209515
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0209515	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 該当する
1. 著者名 Kazuki Hammura, Akari Ishikawa, Ravi H.V. Kumar, Risho Miyoshi, Yasuhiro Yokoi, Masakazu Tanaka, Hiroshi Hinou, Shin-Ichiro Nishimura	4. 巻 9
2. 論文標題 Synthetic Glycopeptides Allow for the Quantitation of Scarce Nonfucosylated IgG Fc N-Glycans of Therapeutic Antibody	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ACS Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 889-894
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsmchemlett.8b00127	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 Yogesh K. V., Toshiya Kamiyama, Chikara Ohyama, Tohru Yoneyama, Kazuhiro Nouse, Satoshi Kimura, Hiroshi Hinou, Shin-Ichiro Nishimura	4. 巻 9
2. 論文標題 Synthetic Glycopeptides as Designated Standards in the Selected Reaction Monitoring Assay of Serum Cancer Biomarkers	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Medicinal Chemistry Communications	6. 最初と最後の頁 1351-1358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C8MD00162F	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 Risa Takayama, Shun Hayakawa, Hiroshi Hinou, Fernando Albericio, Fayna Garcia-Martin	4. 巻 24
2. 論文標題 Further applications of classical amide coupling reagents: microwave-assisted esterification on solid-phase	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Peptide Science	6. 最初と最後の頁 e3111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/psc.3111	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 該当する

1. 著者名 Victor Somovilla, Iris Bermejo, Albuquerque, Nuria Martinez-Saez, Jorge Castro-Lopez, Fayna Garcia Martin, Ismael Companon, Hiroshi Hinou, Shin-Ichiro Nishimura, Jesus Jimenez-Barbero, Juan Asensio, Alberto Avenzoza, Jesus Busto, Ramon Hurtado-Guerrero, Jesus Peregrina, Goncalo Bernardes, Francisco Corzana	4. 巻 139
2. 論文標題 The use of fluoroproline in MUC1 antigen enables efficient detection of antibodies in patients with prostate cancer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 18255-18261
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.7b09447	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 該当する

1. 著者名 Gerard Artigas, Joao Monteiro, Hiroshi Hinou, Shin-Ichiro Nishimura, Bernd Lepenies, Fayna Garcia Martin	4. 巻 60
2. 論文標題 Glycopeptides as Targets for Dendritic Cells: Exploring MUC1 Glycopeptides Binding Profile Towards Macrophage Galactose-Type Lectin (MGL) Orthologs	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 9012-9021
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jmedchem.7b01242	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 該当する

1. 著者名 Shun Hayakawa, Yasuhiro Yokoi, Hiroshi Hinou, Shin-Ichiro Nishimura	4. 巻 56
2. 論文標題 Chemical synthesis demonstrates dynamic O-glycosylation regulates folding and functional conformation of a pivotal EGF12 domain of human NOTCH1 receptor	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochemistry	6. 最初と最後の頁 4379-4391
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biochem.7b00372	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 Gerard Artigas, Hiroshi Hinou, Fayna Garcia-Martin, Hans-Joachim Gabius, Shin-Ichiro Nishimura	4. 巻 12
2. 論文標題 Synthetic Mucin-like Glycopeptides as Versatile Tools to Measure Effects of Glycan Structure/Density/Position on Interaction with Adhesion/Growth-regulatory Galectins in Arrays	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chemistry: An Asian Journal	6. 最初と最後の頁 159-167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/asia.201601420	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 該当する

1. 著者名 Gebrehiwot Abrha G., Melka Daniel Seifu, Kassaye Yimenu Mamo, Gemechu Tufa, Lako Wajana, Hinou Hiroshi, Nishimura Shin-Ichiro	4. 巻 19
2. 論文標題 Exploring serum and immunoglobulin G N-glycome as diagnostic biomarkers for early detection of breast cancer in Ethiopian women	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 588
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-019-5817-8	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 該当する

1. 著者名 Hinou Hiroshi, Kikuchi Seiya, Ochi Rika, Igarashi Kota, Takada Wataru, Nishimura Shin-Ichiro	4. 巻 27
2. 論文標題 Synthetic glycopeptides reveal specific binding pattern and conformational change at O-mannosylated position of -dystroglycan by POMGnT1 catalyzed GlcNAc modification	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 2822 ~ 2831
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2019.05.008	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 Hinou Hiroshi	4. 巻 443
2. 論文標題 Aniline derivative/DHB/alkali metal matrices for reflectron mode MALDI-TOF and TOF/TOF MS analysis of unmodified sialylated oligosaccharides and glycopeptides	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Mass Spectrometry	6. 最初と最後の頁 109 ~ 115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijms.2019.06.006	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 Hideshima Sho, Hayashi Hiroki, Hinou Hiroshi, Nambu Shunsuke, Kuroiwa Shigeki, Nakanishi Takuya, Momma Toshiyuki, Nishimura Shin-Ichiro, Sakoda Yoshihiro, Osaka Tetsuya	4. 巻 9
2. 論文標題 Glycan-immobilized dual-channel field effect transistor biosensor for the rapid identification of pandemic influenza viral particles	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 11616
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-48076-6	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 Hayakawa Shun, Matsushita Takahiko, Yokoi Yasuhiro, Wakui Hajime, Garcia-Martin Fayna, Hinou Hiroshi, Matsuoka Koji, Nouse Kazuhiro, Kamiyama Toshiya, Taketomi Akinobu, Nishimura Shin-Ichiro	4. 巻 59
2. 論文標題 Impaired O-Glycosylation at Consecutive Threonine TTX Motifs in Mucins Generates Conformationally Restricted Cancer Neopeptides	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemistry	6. 最初と最後の頁 1221 ~ 1241
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biochem.0c00007	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 Bermejo Iris A., Navo Claudio D., Castro-Lopez Jorge, Guerreiro Ana, Garcia-Martin Fayna, Hinou Hiroshi, Nishimura Shin-Ichiro, Garcia Fernandez Jose M., Mellet Carmen Ortiz, Avenzoza Alberto, Busto Jesus H., Bernardes Goncalo J. L., Hurtado-Guerrero Ramon, Peregrina Jesus M., Corzana Francisco et al.	4. 巻 11
2. 論文標題 Synthesis, conformational analysis and in vivo assays of an anti-cancer vaccine that features an unnatural antigen based on an sp ² -iminosugar fragment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Science	6. 最初と最後の頁 3996 ~ 4006
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C9SC06334J	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 該当する

〔学会発表〕 計4件(うち招待講演 3件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Hiroshi Hinou
2. 発表標題 Microarray and NMR Study of Core M1 Glycan Modified -Dystroglycan Fragments
3. 学会等名 International Congress on Pure and Applied Chemistry 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroshi Hinou
2. 発表標題 Novel matrix system for reflectron mode MALDI-TOF and TOF/TOF MS analysis of unmodified sialylated oligosaccharides and glycopeptides
3. 学会等名 Japanese-American Symposium on Applied & Translational Glycosciences, ACS Fall 2019 National Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroshi Hinou
2. 発表標題 Chemical Glycobiology (Starting from Glycoconjugate Syntheses)
3. 学会等名 107th Indian Science Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 比能 洋
2. 発表標題 シアリル化糖鎖・複合糖質の直接MALDI-TOFMS解析法
3. 学会等名 第38回日本糖質学会年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 未修飾シアリル化複合糖質および糖ペプチドのリフレクトロンモードMALDI-TOFおよびTOF/TOF質量分析のためのアニリン誘導体/DHB/アルカリ金属マトリックス組成物	発明者 比能 洋	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願 2019-011457	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

未修飾シアリル化糖鎖および複合糖質の高感度・高分解能構造解析を実現するMALDIマトリックス
https://seeds.mcip.hokudai.ac.jp/jp/view/381/?fbclid=IwAR0w1jN0t3wv1Q_Dvym8_Zojm1K0A4MrGnJoBFEXKQR3LSz2gdG1kzzEwQA

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