#### 研究成果報告書 科学研究費助成事業

今和 5 年 5 月 1 1 日現在

機関番号: 82626

研究種目: 基盤研究(C)(一般)

研究期間: 2019~2022

課題番号: 19K11810

研究課題名(和文)ケトン食摂取による脳内のスフィンゴ糖脂質合成促進作用の研究

研究課題名(英文)A low carbohydrate ketogenic diet alters the expression levels of epilepsy-related glycosphingolipids and their genes for metabolisms

#### 研究代表者

奥田 徹哉 (Tetsuya, Okuda)

国立研究開発法人産業技術総合研究所・生命工学領域・主任研究員

研究者番号:20443179

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): 本研究では、ケトン食の摂取が脳内のスフィンゴ糖脂質の生合成へと及ぼす影響を明らかにするため、ケトン食を持続的に摂取させたマウスの脳組織における関連遺伝子の発現量やプロダクトであるスフィンゴ糖脂質の含有量を解析した。その結果、ケトン食の摂取により関連遺伝子の発現量の変化を作用点として、肝臓、脳、血清に含まれる酸性スフィンゴ糖脂質(ガングリオシド)の特定の分子種が増加することを明らかにした。特に血清中にて有意に増加するガングリオシドの分子種については、イムノアッセイによる実用的な評価方法を構築するために、モノクローナル抗体の作製など基盤技術の整備を進めた。 イムノアッセイによる実

研究成果の学術的意義や社会的意義 低炭水化物/高脂肪の栄養食であるケトン食には痙攣発作を抑える作用があり、薬が効かない難治性てんかん の症状を改善できる。肥満治療への応用のために改変されたケトン食(アトキンス食/糖質制限食)も社会的に 注目されている。しかし、その作用メカニズムについては不明な点が多く、適切に利用するための科学研究が必要とされている。本研究では、てんかんや肥満の治療への適切なケトン食の利用を目的として、ケトン食の脳や 肝臓への作用を評価するための指標となる生体分子をマウスを用いた実験系により探索し、ガングリオシドを候せのストレストルの作用を評価するための指標となる生体分子をマウスを用いた実験系により探索し、ガングリオシドを候せのストレストルの作用を評価するための指標となる生体分子をマウスを用いた実験系により探索し、ガングリオシドを候せのストレストルの学療の関係などへの応用が期待できる。 補分子として見出した。本成果は、患者に負担の少ないてんかん治療食の開発などへの応用が期待できる。

研究成果の概要(英文): To clarify the effects of a low-carbohydrate ketogenic diet (KD) on the biosynthesis of glycosphingolipids (GSLs) in mouse tissues, we analyzed the expression levels of GSL metabolism-related genes and their products in the tissues of mice fed a ketogenic diet. We found that certain molecular species of acidic GSLs (gangliosides) in liver, cerebellum, and serum were increased in KD-fed mice, which correlated with altered expression levels of GSL metabolism-related genes in tissues. Regarding the gangliosides in serum, we attempted to develop monoclonal antibodies to establish an immunoassay to evaluate the effects of KD on tissues.

研究分野: 生化学、糖鎖生物学

キーワード: ケトン食 スフィンゴ糖脂質 ガングリオシド 抗糖鎖抗体 抗体精製

### 1.研究開始当初の背景

低炭水化物/高脂肪の栄養食であるケトン食には痙攣発作を抑える作用があり、薬が効かない難治性てんかんであっても症状を改善できることから 2016 年より保険適応となっていた。肥満治療への応用のために改変されたケトン食(アトキンス食/糖質制限食)も社会的に注目されていた。一方で、その作用メカニズムについては不明な点が多く、安全かつ効果的に活用するための科学研究が必要とされていた。研究代表者らは、新たなケトン食の作用点となる生体分子を探索するため、実験モデルとしてケトン食を持続的に摂取させたマウス<sup>文献</sup>の解析を進めていた。その結果、肝臓においてスフィンゴ糖脂質の代謝に関連する遺伝子群の発現量が、ケトン食の摂取により強く影響を受けていることを見出した。これらの遺伝子群の中には、遺伝性のてんかん症候群にて原因遺伝子として報告されたもの<sup>文献</sup>もあったため、スフィンゴ糖脂質の生合成の変化がケトン食の作用点の一つであると仮説を立て、本研究を計画した。

# 2.研究の目的

本研究では、ケトン食の摂取が脳内のスフィンゴ糖脂質の生合成へと及ぼす影響を、ケトン食を持続的に摂取させたマウスの脳組織における関連遺伝子の発現量やプロダクトであるスフィンゴ糖脂質の含有量の解析により明らかにすることを目的とした。さらに、ケトン食の生体内への作用を定量的に評価する方法を確立するために、実用的なマーカーとなりうるスフィンゴ糖脂質の分子種を特定し、その測定方法を確立することも目的とした。よって将来的に、神経保護効果を有する食品成分の探索や、患者に負担の少ないてんかん治療食の開発への応用展開が可能となるようなスフィンゴ糖脂質マーカーの開発を目指した。

#### 3.研究の方法

実験に用いた組織試料(脳、肝臓、血清)は、通常食またはケトン食(F3666, Bio-Serv, Frenchtown, NJ)を 7週間に渡り持続的に摂取させたマウスより調製した。標的遺伝子の発現量は、組織試料より抽出した Total RNA より合成した cDNA を用いて、Real-Time qPCR にて解析した。スフィンゴ糖脂質の含有量は HPLC を用いて測定した。本測定では、各組織試料より抽出したスフィンゴ糖脂質を EGCase I (New England Biolabs, Ipswich, MA)にて酵素消化することで糖鎖部分のみを遊離して蛍光分子で標識し、これらを HPLC にて分析して検出されるピークの蛍光強度よりスフィンゴ糖脂質の分子種の含量を算出した。モノクローナル抗体の作製には、目的のスフィンゴ糖脂質を含むリポソームを調製し、これを免疫したマウスより採取した脾臓細胞を用いてハイブリドーマを作製して調製した。このハイブリドーマの培養液に含まれるモノクローナル抗体を抗体精製用のジルコニアカラムを用いたクロマトグラフィーにより精製して実験に用いた。

### 4. 研究成果

# (1)ケトン食の摂取による肝臓や脳組織のスフィンゴ糖脂質の含有量への影響

マウスでは肝臓に脳組織と同種のスフィンゴ糖脂質が含まれているため、扱いやすい肝臓を用いた予備検討をまず実施した。スフィンゴ糖脂質の生合成に関連する遺伝子の発現量を解析したところ、ケトン食の持続的な摂取により、酸性スフィンゴ糖脂質(ガングリオシド)の生合成に関わる St3ga12 の遺伝子発現量が増加しており、一方で分解に関わる Gm2a 遺伝子の発現量が低下していた。Gm2a 遺伝子は大脳皮質(海馬を含む)においても有意に発現量が低下していた。これらの遺伝子がコードしているタンパク質の機能より、各組織におけるガングリオシドの含有量がケトン食摂取後に増加していることが予想されたため、次に肝臓や脳組織に含まれるスフィンゴ糖脂質の含有量を調べた。その結果、肝臓と小脳において、St3ga12 がコードする糖転移酵素より合成される GM3 や、Gm2a がコードするタンパク質により分解が促進される複合型ガングリオシドの含有量が増加していた。以上の結果から、ケトン食の摂取により、関連遺伝子の発現量の変化を作用点として、組織中のガングリオシドの含有量が増加していると結論付けた<sup>文献</sup>。

# (2)ケトン食の摂取による血清中のガングリオシドの含有量への影響

ケトン食の摂取による組織への作用を実用的な手法で評価するために、臨床検査で用いられる血清を材料とした解析手法の確立を試みた。血液中の主なスフィンゴ糖脂質は肝臓にて産生

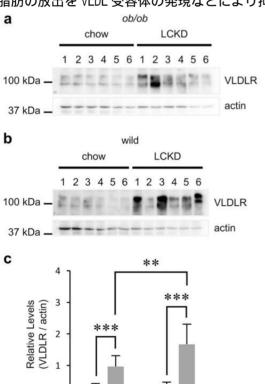
されたものに由来することから、肝臓でのガングリオシドの含有量の増加が血清中のガングリオシドに反映すると考え、ケトン食の摂取による血清中のガングリオシドの変化について解析した。その結果、用いたマウスの血清中には、肝臓に含まれるものと同種のガングリオシドが検出され、特に糖鎖が長く親水性の性質が強い GM1 や GD1a が、ケトン食の摂取後に有意に血清中に増加していることがわかった<sup>文献</sup>。

# (3)ケトン食の摂取による肝臓の糖タンパク質への影響

肝臓ではケトン食の摂取による糖タンパク質の糖鎖合成に関与する遺伝子の発現量への影響も見られたため、レクチンや抗糖鎖抗体を用いて肝臓の糖タンパク質の糖鎖を解析した。その結果、ケトン食の摂取により未成熟型の短い糖鎖を有する糖タンパク質が増加していることがわかった<sup>文献</sup>。このような糖タンパク質の糖鎖構造変化も、ガングリオシドの量的変化とともに、ケトン食の組織への作用を評価するためのバイオマーカーとして応用できると考えている。

### (4)ケトン食の摂取による脂肪肝改善効果

本研究では、ケトン食の作用を評価するために、過食による肥満の表現型を呈する ob/ob マウスを野生型マウスと共に用いて実験を行った。本検討にて、ob/ob マウスに見られる脂肪肝の表現型が、ケトン食の持続摂取後に改善していることを見出した。この脂肪肝の改善効果について詳細に解析したところ、ケトン食摂取後のマウスでは、脂肪酸代謝の活発な筋肉や脂肪組織に発現する VLDL 受容体が、通常は存在しない肝臓に発現していることを見出した文献 (図1)、特に野生型マウスでは VLDL 受容体の発現が強く誘導されており、同時に VLDL による肝臓から肝外組織へのトリグリセリドの放出が抑制されていることを示す結果が血清リポタンパク質の脂質解析より得られた。一方、ob/ob マウスでは VLDL 受容体は検出されるが野生型マウスと比較すると発現レベルは低く、トリグリセリドの肝臓からの放出は抑制されていないことを示す結果を得た。以上の結果は、ケトン食を摂取したマウスの肝臓では、脂肪燃焼を促進するために中性脂肪の放出を VLDL 受容体の発現などにより抑制しているが、ob/ob マウスではこの抑制機構が



0

ob/ob

うまく働いていないことを示している。よって脂肪燃焼と中性脂肪の放出が同時に起こり、肝臓の脂肪が失われやすくなり、脂肪肝が改善したと考えられる。 ob/ob マウスでは、食欲抑制ホルモンであるレプチンが機能していないため、レプチンに肝臓からの中性脂肪の放出を抑える作用があると考えられる。本研究成果を踏まえ、レプチンの肝臓への作用を抑制できる薬剤を開発し、ケトン食など低糖質ダイエットによる脂肪燃焼の促進と併用して用いることで、脂肪肝を効果的に改善できるようになると考察している。

# 図1:VLDL 受容体のイムノブロット解析

通常食とケトン食摂取後の ob/ob(a)と野生型マウス(b)各6個体( $1\sim6$ )から採取した肝臓の組織ライセートを調製し、VLDL 受容体(VLDLR)を抗体で検出した.内部標準として,同試料中の act in を検出した結果を下部に示した.(c)イムノブロットにより検出されたシグナルの強度をイメージアナライザーで数値化し,比較したグラフ.内部標準の act in のシグナル強度の比として標準化してある.Black squares and bars,通常食摂取マウス; gray squares and bars,ケトン食摂取マウス. Mean  $\pm$ SD,\*\*p<0.01, \*\*\*p<0.01. 略語:chow,通常食;LCKD,ケトン食;wild 野生型マウス.

# (5) 実用的な評価系構築に向けたモノクローナル抗体の作製

wild

ここまでの検討にて、血清中のガングリオシドの含有量の変化を測定することで、ケトン食の生体内への作用を間接的に評価できる可能性が示された。そこで、血清中のガングリオシドを実用的に評価する方法の確立を目指し、臨床現場の常法であるイムノアッセイによる評価法に必要なモノクローナル抗体の作製を試みた。対象となるガングリオシドは、GM3 や GD1a などの非還元末端が 2,3シアリルガラクトース構造であることを特徴する。そこで、この構造からなる免疫用の糖脂質抗原を調製し、これをリポソーム法によりマウスに免疫することで、抗体の作製を試みた。この過程にて、免疫に用いるリポソーム脂質構造や粒径を制御することで、糖鎖抗原に対して効率よく免疫を誘導できる条件を見出した<sup>文献</sup>。その結果、GM3 に強く反応するモノ

クローナル抗体など、シアリル化糖鎖をエピトープ認識する数種のモノクローナル抗体の作製に成功した。これらの抗体は IgM クラスの抗体として産生されやすいため、その濃縮・純化に適したジルコニアカラムによる精製方法も確立した(図2)<sup>xill</sup> 。本方法により、血液サンプルや抗体産生細胞の培養上清から、IgM を変性させることなく容易な操作で高濃度・純度に調製できるようになった。

また、これらの IgM の可変領域遺伝子の配列解析を実施したところ、シアリル化糖鎖を認識する抗体に共通に用いられる軽鎖遺伝子があることを発見した<sup>文献</sup>。この軽鎖遺伝子の配列情報は、目的のシアリル化糖鎖を認識する実用的な組換え抗体の開発に応用できる。また、この遺伝子の発現を生体試料から検出することで、ケトン食の生体への作用を評価できる可能性もある。

## (5) 文献

Nutrition & Diabetes. 2, e50 (2012)
Nature Genetics. 36, 1225-1229 (2004)
Scientific Reports. 9, 7627 (2019)
Data in brief.27, 104604 (2019)
npj Science of Foods. 3, 25 (2019)
Scientific Reports. 9, 18803 (2019)
Biochemical and Biophysical Research Communications. 634, 48-54 (2022)
Scientific Reports. 11, 3233 (2021)
Analytical Biochemistry. 657, 114900 (2022)

Biochemical and Biophysical Research Communications. 567, 201-207 (2021)

# 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件(うち査読付論文 12件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 12件)

1 . 著者名	
	4 . 巻
Okuda Tetsuya、Kitamura Masahiro、Kato Katsuya	657
2 . 論文標題	5 . 発行年
A zirconia-based column chromatography system optimized for the purification of IgM from	2022年
	2022#
hybridoma culture supernatants	
3 . 雑誌名	6.最初と最後の頁
	114900 ~ 114900
Analytical Biochemistry	114900 ~ 114900
ACTION AND ACTION AND ACTION AND ACTION AND ACTION ASSESSMENT AND ACTION ASSESSMENT ASSE	
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
10.1016/j.ab.2022.114900	有
オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスとしている(また、その予定である)	-
1 . 著者名	4 . 巻
Okuda Tetsuya、Kato Katsuya	634
2.論文標題	│ 5 . 発行年
Glycosphingolipids form characteristic-sized liposomes that correlate with their antibody-	2022年
	2022-
inducing activities in mice	<u> </u>
3.雑誌名	6.最初と最後の頁
Biochemical and Biophysical Research Communications	48 ~ 54
Problem Four and Prophysical Research Communications	10 01
曷載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
10.1016/j.bbrc.2022.09.094	有
1	
オープンアクセス	国際共著
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	-
1 . 著者名	4 . 巻
Okuda Tetsuya	22
ondad Totodya	
2 = 50 + 1 = 85	F 発仁生
2.論文標題	5.発行年
Application of the Antibody-Inducing Activity of Glycosphingolipids to Human Diseases	2021年
	•
	6 最初と最後の頁
3 .雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	•
	6 最初と最後の頁
International Journal of Molecular Sciences	6 . 最初と最後の頁 3776~3776
International Journal of Molecular Sciences <b>曷載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)</b>	6 . 最初と最後の頁 3776~3776 査読の有無
International Journal of Molecular Sciences	6 . 最初と最後の頁 3776~3776
International Journal of Molecular Sciences  引載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 10.3390/ijms22073776	6.最初と最後の頁 3776~3776 査読の有無 有
International Journal of Molecular Sciences 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22073776 オープンアクセス	6 . 最初と最後の頁 3776~3776 査読の有無
International Journal of Molecular Sciences 引載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 10.3390/ijms22073776	6.最初と最後の頁 3776~3776 査読の有無 有
International Journal of Molecular Sciences  引載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22073776 オープンアクセス	6.最初と最後の頁 3776~3776 査読の有無 有
International Journal of Molecular Sciences  引載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 10.3390/ijms22073776  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)	6.最初と最後の頁 3776~3776 査読の有無 有 国際共著
International Journal of Molecular Sciences  引載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 10.3390/ijms22073776  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) 1.著者名	6.最初と最後の頁 3776~3776 査読の有無 有
International Journal of Molecular Sciences  引載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 10.3390/ijms22073776  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)	6.最初と最後の頁 3776~3776 査読の有無 有 国際共著
International Journal of Molecular Sciences 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22073776 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) 1.著者名 Okuda Tetsuya	6.最初と最後の頁 3776~3776 査読の有無 有 国際共著 - 4.巻
International Journal of Molecular Sciences  掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22073776  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)  1.著者名 Okuda Tetsuya	6.最初と最後の頁 3776~3776 査読の有無 有 国際共著
International Journal of Molecular Sciences  引載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22073776  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)  1.著者名 Okuda Tetsuya  2.論文標題	6.最初と最後の頁 3776~3776 査読の有無 有 国際共著 4.巻 -
International Journal of Molecular Sciences  掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22073776  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)  1.著者名 Okuda Tetsuya	6.最初と最後の頁 3776~3776 査読の有無 有 国際共著 - 4.巻
International Journal of Molecular Sciences  掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22073776  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)  1.著者名 Okuda Tetsuya  2.論文標題 Glycosphingolipid Antigens and Human Diseases	6.最初と最後の頁 3776~3776 査読の有無 有 国際共著 4.巻 - 5.発行年 2021年
International Journal of Molecular Sciences  掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22073776  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)  1.著者名 Okuda Tetsuya  2.論文標題 Glycosphingolipid Antigens and Human Diseases 3.雑誌名	6.最初と最後の頁 3776~3776 査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 - 5.発行年 2021年 6.最初と最後の頁
International Journal of Molecular Sciences  掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22073776  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)  1.著者名 Okuda Tetsuya  2.論文標題 Glycosphingolipid Antigens and Human Diseases	6.最初と最後の頁 3776~3776 査読の有無 有 国際共著 4.巻 - 5.発行年 2021年
International Journal of Molecular Sciences  引載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22073776  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)  1.著者名 Okuda Tetsuya  2.論文標題 Glycosphingolipid Antigens and Human Diseases  3.雑誌名	6.最初と最後の頁 3776~3776 査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 - 5.発行年 2021年 6.最初と最後の頁
International Journal of Molecular Sciences  引載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22073776  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)  1. 著者名 Okuda Tetsuya  2. 論文標題 Glycosphingolipid Antigens and Human Diseases  3. 雑誌名 Encyclopedia	6.最初と最後の頁 3776~3776 査読の有無 有 国際共著 4.巻 - 5.発行年 2021年 6.最初と最後の頁 9633
International Journal of Molecular Sciences  掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22073776  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)  1.著者名 Okuda Tetsuya  2.論文標題 Glycosphingolipid Antigens and Human Diseases  3.雑誌名 Encyclopedia	6.最初と最後の頁 3776~3776 査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 - 5.発行年 2021年 6.最初と最後の頁
International Journal of Molecular Sciences  引載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22073776  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)  1.著者名 Okuda Tetsuya  2.論文標題 Glycosphingolipid Antigens and Human Diseases  3.雑誌名 Encyclopedia	6.最初と最後の頁 3776~3776 査読の有無 国際共著 4.巻 - 5.発行年 2021年 6.最初と最後の頁 9633
International Journal of Molecular Sciences  引載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22073776  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)  1. 著者名 Okuda Tetsuya  2. 論文標題 Glycosphingolipid Antigens and Human Diseases  3. 雑誌名 Encyclopedia	6.最初と最後の頁 3776~3776 査読の有無 有 国際共著 4.巻 - 5.発行年 2021年 6.最初と最後の頁 9633
International Journal of Molecular Sciences   掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)   10.3390/ijms22073776   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)   1. 著者名   Okuda Tetsuya   2. 論文標題   Glycosphingolipid Antigens and Human Diseases   3. 雑誌名   Encyclopedia   日載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	6.最初と最後の頁 3776~3776 査読の有無 国際共著 - 4.巻 - 5.発行年 2021年 6.最初と最後の頁 9633  査読の有無
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22073776 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)  1.著者名 Okuda Tetsuya  2.論文標題 Glycosphingolipid Antigens and Human Diseases  3.雑誌名 Encyclopedia	6.最初と最後の頁 3776~3776 査読の有無 国際共著 4.巻 - 5.発行年 2021年 6.最初と最後の頁 9633

1 . 著者名	. "
	4 . 巻
Okuda Tetsuya、Kitamara Masahiro、Kasahara Shinjiro、Kato Katsuya	567
2.論文標題	5 . 発行年
Identification of genes for variable regions of immunoglobulins that recognize sialylated	2021年
glycans	
	c ====================================
3.雑誌名	6.最初と最後の頁
Biochemical and Biophysical Research Communications	201 ~ 207
	_2. <b></b>
<b>曷載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)</b>	査読の有無
10.1016/j.bbrc.2021.06.039	有
ナープンアクセス	国際共著
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	-
*******	A 346
. 著者名	4 . 巻
OKUDA Tetsuya	94
. 論文標題	5 . 発行年
Cutting-Edge Technology for IgM Purification	2021年
ht≐± <7	6 早知し日後の西
. 雑誌名	6.最初と最後の頁
Journal of the Japan Society of Colour Material	325 ~ 329
##☆☆ のDOL / デンドカリ ナインド カリ 神印 フン	本生の大畑
載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
10.4011/shikizai.94.325	有
ープンアクセス	国際共著
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	<u> </u>
. 著者名	4 . 巻
Okuda Tetsuya	21
oneda iotolya	<del>-</del> ·
. 論文標題	5 . 発行年
Isolation and Characterization of Antibodies Induced by Immunization with TNF- Inducible	2020年
Globotetraosylceramide	
+4-+- /a	6.最初と最後の頁
' . 維誌名	
. 維誌名 International Journal of Molecular Sciences	3632
International Journal of Molecular Sciences	3632
International Journal of Molecular Sciences 載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子)	3632 査読の有無
International Journal of Molecular Sciences	3632
International Journal of Molecular Sciences 載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21103632	3632 査読の有無 有
International Journal of Molecular Sciences    載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21103632	3632 査読の有無
International Journal of Molecular Sciences 引載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21103632	3632 査読の有無 有
International Journal of Molecular Sciences   載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21103632   ・ ・	3632 査読の有無 有 国際共著
International Journal of Molecular Sciences   載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)   10.3390/ijms21103632   ・ ・	3632 査読の有無 有 国際共著 - 4.巻
International Journal of Molecular Sciences   載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21103632 ブンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	3632 査読の有無 有 国際共著
International Journal of Molecular Sciences    載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	3632 査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 11
International Journal of Molecular Sciences  載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21103632  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)  . 著者名 Okuda Tetsuya、Kato Katsuya、Kitamura Masahiro、Kasahara Shinjiro	3632 査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻
International Journal of Molecular Sciences    載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21103632  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)  . 著者名 Okuda Tetsuya、Kato Katsuya、Kitamura Masahiro、Kasahara Shinjiro  . 論文標題	3632 査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 11 5 . 発行年
International Journal of Molecular Sciences    載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)     10.3390/ijms21103632	3632 査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 11
International Journal of Molecular Sciences    載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	3632 査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 11 5 . 発行年 2021年
International Journal of Molecular Sciences    載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	3632 査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 11 5 . 発行年 2021年 6 . 最初と最後の頁
International Journal of Molecular Sciences    載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21103632  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)  . 著者名 Okuda Tetsuya、Kato Katsuya、Kitamura Masahiro、Kasahara Shinjiro  . 論文標題 Purification of anti-glycoconjugate monoclonal antibodies using newly developed porous zirconia particles	3632 査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 11 5 . 発行年 2021年
International Journal of Molecular Sciences  載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21103632  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)  . 著者名 Okuda Tetsuya、Kato Katsuya、Kitamura Masahiro、Kasahara Shinjiro  . 論文標題 Purification of anti-glycoconjugate monoclonal antibodies using newly developed porous zirconia particles . 雑誌名	3632 査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 11 5 . 発行年 2021年 6 . 最初と最後の頁
International Journal of Molecular Sciences    講論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子)	3632       査読の有無       有       国際共著       4 . 巻       11       5 . 発行年       2021年       6 . 最初と最後の頁       3233
International Journal of Molecular Sciences    載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21103632    アープンアクセス	3632査読の有無有国際共著-4.巻 115.発行年 2021年6.最初と最後の頁 3233査読の有無
International Journal of Molecular Sciences  副載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21103632  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)  . 著者名 Okuda Tetsuya、Kato Katsuya、Kitamura Masahiro、Kasahara Shinjiro  2. 論文標題 Purification of anti-glycoconjugate monoclonal antibodies using newly developed porous zirconia particles 3. 雑誌名 Scientific Reports	3632       査読の有無       国際共著       4.巻       11       5.発行年       2021年       6.最初と最後の頁       3233
International Journal of Molecular Sciences  副載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21103632  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)  . 著者名 Okuda Tetsuya、Kato Katsuya、Kitamura Masahiro、Kasahara Shinjiro  2. 論文標題 Purification of anti-glycoconjugate monoclonal antibodies using newly developed porous zirconia particles 3. 雑誌名 Scientific Reports  副載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-82457-0	3632査読の有無有国際共著-4.巻 11-5.発行年 2021年6.最初と最後の頁 3233査読の有無 有
調載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21103632  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)  . 著者名 Okuda Tetsuya、Kato Katsuya、Kitamura Masahiro、Kasahara Shinjiro  2. 論文標題 Purification of anti-glycoconjugate monoclonal antibodies using newly developed porous zirconia particles 3. 雑誌名 Scientific Reports	3632査読の有無有国際共著-4.巻 115.発行年 2021年6.最初と最後の頁 3233査読の有無

4	4 <del>**</del>
1.著者名	4 . 巻
Okuda Tetsuya	-
2.論文標題	5.発行年
Antibodies induced by Glycosphingolipids	2020年
Antibodios induced by Cryosophingoripids	2020-
3.雑誌名	6.最初と最後の頁
Encyclopedia	1415
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
なし	無
オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスとしている(また、その予定である)	-
1 . 著者名	4 . 巻
Okuda Tetsuya	9
2 . 論文標題	5.発行年
Z . 論义標題 A low-carbohydrate ketogenic diet promotes ganglioside synthesis via the transcriptional	5 .
regulation of ganglioside metabolism-related genes	2013 <del>11</del>
3.雑誌名	6.最初と最後の頁
Scientific Reports	7627
10 ±04A 1 = 20 1 ( = 20 0 E 11   1 = 20 0 E 1   440 E 1 = 7 0	
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
10.1038/s41598-019-43952-7	有
オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスとしている(また、その予定である)	-
3 777 Z.	
1 . 著者名	4.巻
Okuda Tetsuya	27
·	
2 . 論文標題	5 . 発行年
Data set for characterization of the glycosylation status of hepatic glycoproteins in mice fed	2019年
a low-carbohydrate ketogenic diet	
3.雑誌名	6.最初と最後の頁
Data in Brief	104604
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	 査読の有無
10.1016/j.dib.2019.104604	有
10.1010/   1.010.2010.107007	la l
オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスとしている(また、その予定である)	-
1 . 著者名	4 . 巻
Okuda Tetsuya	3
2.論文標題	5.発行年
	5 .
A low-carbohydrate ketogenic diet induces the expression of very-low-density lipoprotein receptor in liver and affects its associated metabolic abnormalities	2019 <del>4-</del>
3.雑誌名	6.最初と最後の頁
npj Science of Food	25
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
10.1038/s41538-019-0058-4	有
オープンアクセス	国際共著
	<b>四际</b> 六百
オープンアクセスとしている(また、その予定である)	l i

1.著者名	4 . 巻
Okuda Tetsuya、Shimizu Kayoko、Hasaba Satoshi、Date Mutsuhiro	9
2.論文標題 Induction of specific adaptive immune responses by immunization with newly designed artificial glycosphingolipids	5.発行年 2019年
3.雑誌名	6.最初と最後の頁
Scientific Reports	18803
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
10.1038/s41598-019-55088-9	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	4.巻
Okuda Tetsuya	21
2.論文標題	5 . 発行年
Dietary Control of Ganglioside Expression in Mammalian Tissues	2020年
3.雑誌名	6.最初と最後の頁
International Journal of Molecular Sciences	177
掲載論文のD0I(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
10.3390/ijms21010177	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	4.巻
Okuda Tetsuya、Shimizu Kayoko、Hasaba Satoshi、Date Mutsuhiro	36
2.論文標題	5 . 発行年
Induction of anti-oligosaccharide IgG antibodies that recognize mammalian glycoproteins by immunization with novel artificial glycosphingolipids	2019年
3.雑誌名 Glycoconjugate Journal	6.最初と最後の頁 356
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10719-019-09880-4	査読の有無 無
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	4 . 巻
Okuda Tetsuya	v1
2.論文標題	5 . 発行年
Diet and Ganglioside Expression	2020年
3.雑誌名	6.最初と最後の頁
Encyclopedia	513
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) なし	金読の有無無
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

〔学会発表〕 計17件(うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)
1. 発表者名
奥田 徹哉、北村 昌大、加藤 且也
2.発表標題
抗糖鎖lgMの精製に適したジルコニアカラムクロマトグラフィーの開発
3.学会等名
第41回日本糖質学会年会
2022年
1. 発表者名
奥田 徹哉、北村 昌大、加藤 且也
2 . 発表標題
ジルコニアカラムクロマトグラフィーによるハイブリドーマ培養液からのIgMの精製
3 . 学会等名
第 9 5 回日本生化学会大会
ᇪᇰᇓᆂᄹ
4 . 発表年 2022年
2022-4
1.発表者名
奥田 徹哉、北村 昌大、笠原 真二郎、加藤 且也
2.発表標題
シアリル化糖鎖を認識する免疫グロブリンの可変領域の解析
3.学会等名
第40回日本糖質学会年会
4 . 発表年
2021年
1.発表者名
奥田 徹哉
2.発表標題
・
3.字云寺石 BioJapan 2021
4.発表年
2021年

1.発表者名 奥田 徹哉、北村 昌大、笠原 真二郎、加藤 且也
2 . 発表標題 シアリル化糖鎖を認識する免疫グロブリン可変領域遺伝子の同定
3 . 学会等名 第94回日本生化学会大会 4 . 発表年
2021年
1.発表者名 奥田 徹哉、北村 昌大、笠原 真二郎、加藤 且也
2 . 発表標題 シアリル化糖鎖を認識する免疫グロブリン可変領域遺伝子の同定
3.学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4 . 発表年 2021年
1.発表者名 奥田 徹哉
2 . 発表標題 糖鎖を認識する免疫グロブリンの可変領域配列の解析
3.学会等名 第6回糖鎖免疫研究会
4 . 発表年 2022年
1 . 発表者名 奥田 徹哉、加藤 且也、北村 昌大、笠原真二郎
2 . 発表標題 抗糖鎖抗体の精製に適した多孔質ジルコニア粒子の生化学的性質の解析
3 . 学会等名 第93回日本生化学会大会
4 . 発表年 2020年

1. 発表者名 奥田 徹哉、加藤 且也、北村 昌大、笠原真二郎
2 . 発表標題 多孔質ジルコニア粒子を用いた抗糖鎖抗体の精製
3 . 学会等名 第39回日本糖質学会年会
4.発表年 2020年
1. 発表者名 奥田 徹哉、加藤 且也、北村 昌大、笠原真二郎
2.発表標題 新規セラミックス粒子によるIgMモノクローナル抗体の精製
3.学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4.発表年 2020年
1.発表者名 奥田 徹哉
2 . 発表標題 糖タンパク質の糖鎖構造をエピトープ認識するモノクローナル抗体の開発
3 . 学会等名 第18回産総研・産技連LS-BT合同研究発表会
4 . 発表年 2019年
1.発表者名 奥田 徹哉
2 . 発表標題 スフィンゴ糖脂質の動態に着目したローカーボ・ケトン食の分子作用の研究
3 . 学会等名 第18回産総研・産技連LS-BT合同研究発表会(招待講演)
4.発表年 2019年

1. 発表者名 奥田 徹哉、狭場 諭、木戸脇 佳代子、伊達 睦廣
2 . 発表標題 スフィンゴ糖脂質の糖鎖構造の制御による適応免疫の特異的誘導
3 . 学会等名 第35回日本DDS学会学桁集会
4 . 発表年 2019年
1.発表者名 奥田 徹哉、狭場 諭、木戸脇 佳代子、伊達 睦廣
2 . 発表標題 スフィンゴ糖脂質の糖鎖構造の制御による適応免疫の特異的誘導
3 . 学会等名 第38回日本糖質学会年会
4.発表年 2019年
1 . 発表者名 Okuda Tetsuya、Shimizu Kayoko、Hasaba Satoshi、Date Mutsuhiro
Okuda Tetsuya、Shimizu Kayoko、Hasaba Satoshi、Date Mutsuhiro  2 . 発表標題 Induction of anti-oligosaccharide IgG antibodies that recognize mammalian glycoproteins by immunization with novel
Okuda Tetsuya、Shimizu Kayoko、Hasaba Satoshi、Date Mutsuhiro  2 . 発表標題 Induction of anti-oligosaccharide IgG antibodies that recognize mammalian glycoproteins by immunization with novel artificial glycosphingolipids  3 . 学会等名
Okuda Tetsuya、Shimizu Kayoko、Hasaba Satoshi、Date Mutsuhiro  2 . 発表標題 Induction of anti-oligosaccharide IgG antibodies that recognize mammalian glycoproteins by immunization with novel artificial glycosphingolipids  3 . 学会等名 25th International Symposium on Glycoconjugate (国際学会)  4 . 発表年 2019年  1 . 発表者名 奥田 徹哉、狭場 諭、木戸脇 佳代子、伊達 睦廣
Okuda Tetsuya、Shimizu Kayoko、Hasaba Satoshi、Date Mutsuhiro  2 . 発表標題 Induction of anti-oligosaccharide IgG antibodies that recognize mammalian glycoproteins by immunization with novel artificial glycosphingolipids  3 . 学会等名 25th International Symposium on Glycoconjugate (国際学会)  4 . 発表年 2019年  1 . 発表者名 奥田 徹哉、狭場 諭、木戸脇 佳代子、伊達 睦廣  2 . 発表標題 スフィンゴ糖脂質の糖鎖構造の制御による適応免疫の特異的誘導
Okuda Tetsuya、Shimizu Kayoko、Hasaba Satoshi、Date Mutsuhiro  2 . 発表標題 Induction of anti-oligosaccharide IgG antibodies that recognize mammalian glycoproteins by immunization with novel artificial glycosphingolipids  3 . 学会等名 25th International Symposium on Glycoconjugate (国際学会)  4 . 発表年 2019年  1 . 発表者名 奥田 徹哉、狭場 諭、木戸脇 佳代子、伊達 睦廣
Okuda Tetsuya、Shimizu Kayoko、Hasaba Satoshi、Date Mutsuhiro  2 . 発表標題 Induction of anti-oligosaccharide IgG antibodies that recognize mammalian glycoproteins by immunization with novel artificial glycosphingolipids  3 . 学会等名 25th International Symposium on Glycoconjugate (国際学会)  4 . 発表年 2019年  1 . 発表者名 奥田 徹哉、狭場 論、木戸脇 佳代子、伊達 睦廣  2 . 発表標題 スフィンゴ糖脂質の糖鎖構造の制御による適応免疫の特異的誘導  3 . 学会等名

1.発表者名 奥田 徹哉			
2 . 発表標題 抗てんかん食の摂取は関連遺	伝子の転写制御を介してガングリオシドの発現を誘導する		
3.学会等名 第42回日本分子生物学会年会			
4 . 発表年 2019年			
〔図書〕 計0件			
〔産業財産権〕			
〔その他〕			
疾患の要因となる " 糖鎖 " を認識する https://www.aist.go.jp/aist_j/new モノクローナル抗体の高効率獲得 https://youtu.be/CxPNfs3or4c	ss_release/pr2021/pr20210209/pr20210209.html		
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 <ul> <li>(国際研究集会) 計0件</li> <li>8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況</li> </ul>			
共同研究相手国	相手方研究機関	]	