

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K05727

研究課題名(和文) シアリル糖鎖による免疫調節の分子基盤解明を目指したボトムアップアプローチ

研究課題名(英文) Bottom-up approach to elucidate the molecular basis of immunomodulation by sialylglycans

研究代表者

真鍋 良幸 (Manabe, Yoshiyuki)

大阪大学・大学院理学研究科・助教

研究者番号：00632093

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、合成糖鎖をプローブとして用いたボトムアップアプローチにより、シアリル酸含有糖鎖が免疫を制御するメカニズムに迫った。まず、シアリル糖鎖をライブラリ合成し、Siglecをはじめとしたシアリル酸認識レクチンによるシアリル糖鎖認識を分子レベルで解析した。さらに、合成糖鎖の細胞表面への提示するシステムを開発し、糖鎖とレクチンの相互作用を生細胞系において厳密に解析した。本研究を通して、シアリル糖鎖の合成の基盤を築いた。さらに、シアリル酸の認識の分子基盤の一端を明らかにした。加えて、細胞表面糖鎖の機能を解明する革新的な手法を開拓し、新規の糖鎖を用いた免疫制御法を開拓した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の特徴は、合成糖鎖を用いて、分子レベルでの糖鎖認識の解析、細胞膜上での機能解析を実施した点である。糖鎖機能の解析は、糖鎖生成酵素のノックアウトなどの分子生物学的手法を中心に進められてきた。これらの研究と合成糖鎖を用いた化学的なアプローチをとる本研究は相補的で、分子レベルでの糖鎖機能解析が進み、糖質科学の発展に大きく貢献した。また、Siglecは免疫応答に関わることから、自己免疫疾患やアレルギーといった疾病、免疫療法の開発など関連が深い。そのため、シアリル糖鎖とSiglecの相互作用解明は、創薬への展開も期待でき、波及効果も大きい。

研究成果の概要(英文)：In this study, we elucidated the immune regulation mechanism by sialic acid-containing glycans through a bottom-up approach using synthetic glycans as probes. First, we synthesized a library of sialylglycans. The synthesized glycans were then employed for the analysis of their recognition mechanism by sialic acid recognition lectins, including Siglec, at the molecular level. Furthermore, we developed a system to present synthetic glycans on the cell surface, and analyzed the interaction between glycans and lectins using living cell system. Through this research, we have constructed the fundamental methodology for the synthesis of sialylglycans. In addition, we clarified the molecular basis of sialic acid recognition. We also pioneered an innovative method to elucidate the functions of cell surface glycans and developed a novel glycan-based immunoregulatory method.

研究分野：ケミカルバイオロジー

キーワード：糖鎖 シアリル酸 免疫 糖鎖合成 糖鎖編集

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

細胞は糖脂質や糖タンパク質に由来する無数の糖鎖に覆われ(グリコカリックス), 糖鎖は細胞・生物間コミュニケーションの主役である. シアル酸は9炭素からなる酸性糖で, 糖鎖の非還元末端(細胞の外側)に存在し, 細胞接着や感染, 免疫などに関与する. シアル酸は脊椎動物を中心に発現し, 自己のシグナルとして認識され, 免疫を抑制する. 例えば, インフルエンザウイルスはシアリル糖鎖を認識して感染し, シアル酸を切断して放出されるが, これによりシアル酸の免疫抑制が解除され, 抵抗力が高まる. 逆に, カンピロバクターやトリパノソーマは自身の表層にシアル酸を提示し, 宿主の免疫を抑制する. これらの現象は Siglec によるシアリル糖鎖の認識が引き金である. 一方, 細胞表面では多様なシアリル糖鎖が不均一に存在し, しかも, cis (同一細胞上), trans (細胞外) で Siglec と相互作用する. このような複雑なシアル酸を介する生体分子社会の解析は極めて困難で, 未解明の部分が多い.

本研究では, アスパラギンに対する翻訳後修飾糖鎖である *N*-結合型糖鎖 (*N*-グリカン) を対象とする. *N*-グリカンは分枝数や鎖長の違い, コアフコースやバイセクティンググルコサミンといった糖の付加など, 多様な構造を持ち, 構造に基づき機能を発現する. 糖鎖認識は, 認識に関わる構造単位 (Siglec の場合は多くはシアル酸を含む 2, 3 糖) に加え, 糖鎖全体のコンフォメーションや認識部位の数や位置関係も重要で, このような多様な構造の *N*-グリカン上のシアル酸の Siglec による認識の分子基盤は十分には解明されていない.

2. 研究の目的

本研究では, 合成糖鎖を用いて, ボトムアップアプローチにより, 不均一に存在する多様なシアリル *N*-グリカンが, Siglec との cis および trans の相互作用を介して細胞表面で形成するネットワークを解析し, シアリル糖鎖による免疫制御の分子基盤に迫る. まず, i) シアリル糖鎖の合成を徹底的に検討し, 世界的にも類を見ない規模のシアリル糖鎖ライブラリを構築する. 続いて, ii) 合成糖鎖と Siglec の相互作用を分子レベルで解析し, Siglec がシアリル糖鎖を認識する分子基盤を明らかにする. さらに, 申請者が開発した細胞表面への合成糖鎖の提示システムを用い, iii) シアリル *N*-グリカンと Siglec の cis および trans の相互作用を生細胞上で解析し, それぞれの相互作用を介した免疫制御を調べる.

3. 研究の方法

シアリル糖鎖の機能解析のために以下の実験を行う.

i) シアリル *N*-グリカンのモジュール合成: シアル酸の結合パターン, 分枝数 (シアル酸の数), コアフコース, バイセクティンググルコサミンの有無などが異なるシアリル *N*-グリカン, *O*-グリカンを合成する. sia-(2,3)gal, sia-(2,6)gal を持つ様々なシアリル糖鎖をモジュール的に合成する. この糖鎖を用いて, 分枝構造の意義や複数のシアル酸の多価効果による親和性向上などを検証する.

ii) シアリル *N*-グリカンと Siglec の分子レベルでの相互作用解析: 大腸菌発現の Siglec と合成シアリル糖鎖の相互作用を, NMR, SPR, フローサイトメトリー (FACS) により解析する. さらに, STD-NMR を用いて糖鎖認識の分子基盤についても調べる. 2, 3 糖を用いた実験も併せて行い, 全体構造の *N*-グリカンと比較し, 糖鎖が複雑な構造を持つ意味に迫る.

iii) シアリル *N*-グリカンと Siglec の cis および trans の相互作用の生細胞上での解析: 申請者は, 膜タンパク質に任意の合成糖鎖を導入する手法を開発した. 本手法では, まず, HaloTag 融合膜タンパク質を生細胞表に発現させる. HaloTag は, ハロゲン化アルキル (HaloTag リガンド) と速やかに反応し, 共有結合を形成する. そこで, 合成糖鎖を導入した HaloTag リガンドを作用させることで, 自在に細胞表面に糖鎖を提示できる. 本手法を用い, Siglec と *N*-グリカンの “cis”, “trans”, および “cis+trans” の相互作用を再現する. この系を用いて, NMR や FACS, 蛍光タンパク質を用いたイメージングなどにより細胞上でのシアリル糖鎖と Siglec の相互作用を解析する. 加えて, B 細胞や T 細胞を用いたシグナル伝達を調べる系を構築し, シアリル糖鎖と Siglec の相互作用がこれらの活性に及ぼす影響を調べる.

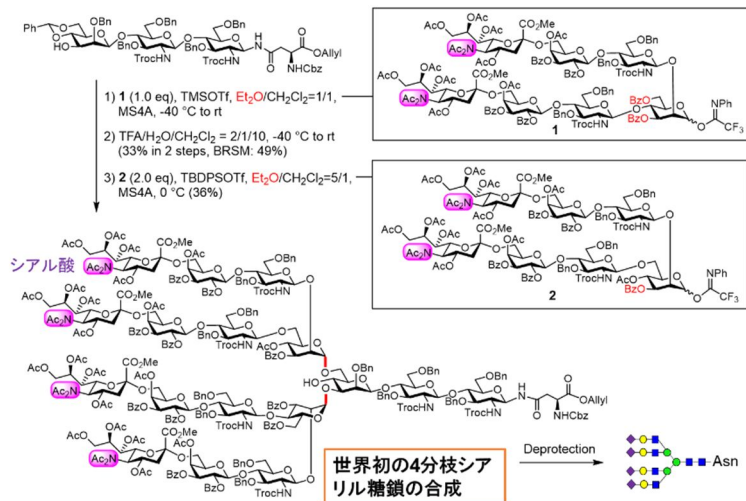
研究体制: 申請者が研究を統括し, 大学院生 3 名と共同で研究を進める. イメージングは樺山一哉准教授 (阪大院理) と, NMR 解析 (レクチン発現も含む) は Antonio Molinaro 教授 (ナポリ大学, イタリア) と連携して進める.

4. 研究成果

i) シアリル *N*-グリカンのモジュール合成:

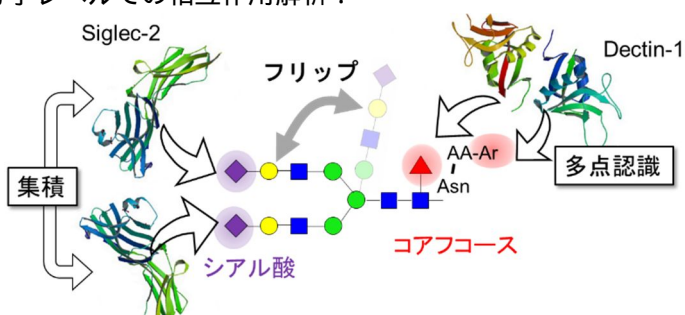
タンパク質の 60% 以上は糖鎖による翻訳後修飾を受けている. 本研究では, アスパラギンに対する翻訳後修飾糖鎖である *N*-グリカンの合成を精力的に検討し, 世界初の 4 分岐シアリル *N*-グリカンの化学合成に成功した. 本合成においては, 保護基の選択やグリコシル化の溶媒効果の検討など, 徹底的な検討を要した. ここで確立したシアリル糖鎖の合成技術を利用し, シアリル化 2 分岐 *O*-グリカンの合成や, シアリル Lewis X の合成など, 複数の生物活性シアリル糖鎖の化学

合成を達成した。さらには糖鎖の酵素合成にも取り組み、ポリラクタサミン鎖を伸ばした *N*-グリカンの合成法を確立した。このように複雑な構造を持つシアリル糖鎖の分子レベルでの機能解明のための合成糖鎖ライブラリの構築に成功しつつある。さらには、個々のグリコシル化反応も検討した。フッ化糖の触媒的活性化や、光照射下で反応を活性化させるユニークなグリコシル化反応の開発にも成功した。これらの技術を用いて、糖鎖ライブラリの拡張に取り組んでいる。



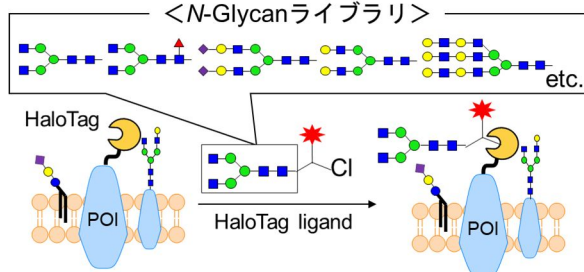
ii) シアリル *N*-グリカンと Siglec の分子レベルでの相互作用解析：

糖鎖とその認識タンパク質の相互作用を NMR, SPR などを用いて分子レベルで解析した。分枝鎖上のシアリル酸がそれぞれ Siglec に認識されていることや、それぞれの分枝鎖上のシアリル酸の認識の違い、レクチンによる糖とアミノ酸の多点認識などを明らかにした。これらの結果はいずれも合成糖鎖を用いたことで初めて明らかになったものである。



iii) シアリル *N*-グリカンと Siglec の cis および trans の相互作用の生細胞上での解析：

生細胞上における糖鎖機能解析のために Halo タグを用いた糖鎖提示システムを構築した。本手法では、まず、HaloTag 融合膜タンパク質を生細胞表に発現させる。HaloTag は、ハロゲン化アルキル (HaloTag リガンド) と速やかに反応し、共有結合を形成する。そこで、合成糖鎖を導入した HaloTag リガンドを作用させることで、自在に細胞表面に糖鎖を提示できる。本手法では、特定のタンパク質 (POI) 特異的に糖鎖を導入し、その機能を解析できることが特徴である。本系を用いて、糖鎖とレクチンの相互作用が膜タンパク質の動態を制御することを明らかにした。さらに、代謝標識法や近接標識法を用いた生細胞上への糖鎖提示システムを構築し、細胞表面糖鎖機能の解析を行う基盤を築いた。さらには、これらの手法で糖鎖を細胞表面に導入し、免疫反応を誘導する新たながん免疫療法の開発にも成功した。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 25件／うち国際共著 7件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Manabe Yoshiyuki, Fukase Koichi	4. 巻 -
2. 論文標題 Innovative Vaccine Strategy: Self-Adjuvanting Conjugate Vaccines	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Methods Mol. Biol.	6. 最初と最後の頁 55 ~ 72
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-2910-9_5	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 Hirao Kohtaro, Speciale Immacolata, Notaro Anna, Manabe Yoshiyuki, Teramoto Yoshiaki, Sato Takaaki, Atomi Haruyuki, Molinaro Antonio, Ueda Yoshihiro, De Castro Cristina, Fukase Koichi	4. 巻 62
2. 論文標題 Structural Determination and Chemical Synthesis of the N Glycan from the Hyperthermophilic Archaeon Thermococcus kodakarensis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202218655	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 Sato Takaaki, Utashima Sanae, Yoshii Yuta, Hirata Kosuke, Kanda Shuichiro, Onoda Yushi, Jin Jian-qiang, Xiao Suyi, Minami Ryoko, Fukushima Hikaru, Noguchi Ayako, Manabe Yoshiyuki, Fukase Koichi, Atomi Haruyuki	4. 巻 5
2. 論文標題 A non-carboxylating pentose bisphosphate pathway in halophilic archaea	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-022-04247-2	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 Tsutsui Yuya, Tanaka Daiki, Manabe Yoshiyuki, Ikinaga Yuka, Yano Kumpei, Fukase Koichi, Konishi Akihito, Yasuda Makoto	4. 巻 28
2. 論文標題 Synthesis of Cage Shaped Borates Bearing Pyrenylmethyl Groups: Efficient Lewis Acid Catalyst for Photoactivated Glycosylations Driven by Intramolecular Excimer Formation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemistry ? A European Journal	6. 最初と最後の頁 e202201848
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202202284	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 Chang Tsung-Che, Manabe Yoshiyuki, Ito Keita, Yamamoto Ryuku, Kabayama Kazuya, Ohshima Shino, Kametani Yoshie, Fujimoto Yukari, Lin Chun-Cheng, Fukase Koichi	4. 巻 12
2. 論文標題 Precise immunological evaluation rationalizes the design of a self-adjuvanting vaccine composed of glycan antigen, TLR1/2 ligand, and T-helper cell epitope	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 RSC Advances	6. 最初と最後の頁 18985 ~ 18993
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D2RA03286D	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 該当する

1. 著者名 Manabe Yoshiyuki	4. 巻 35
2. 論文標題 Chemical Glycan Editing Opens the Door to Understanding the Precise Structure?Function Relationships of Proteoglycans	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Trends in Glycoscience and Glycotechnology	6. 最初と最後の頁 E29 ~ E29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4052/tigg.2227.6E	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 Manabe Yoshiyuki	4. 巻 81
2. 論文標題 Chemical Biology Study for Elucidating and Regulating Emergent Glycan Functions	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan	6. 最初と最後の頁 96 ~ 104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaishi.81.96	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 Manabe Yoshiyuki	4. 巻 34
2. 論文標題 LYTAC: Membrane/Extracellular Protein Degradation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Trends in Glycoscience and Glycotechnology	6. 最初と最後の頁 E35 ~ E36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4052/tigg.2131.6E	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 Manabe Yoshiyuki, Matsumoto Takuya, Ikinaga Yuka, Tsutsui Yuya, Sasaya Shota, Kadonaga Yuichiro, Konishi Akihito, Yasuda Makoto, Uto Tomoya, Dai Changhao, Yano Kumpei, Shimoyama Atsushi, Matsuda Ayana, Fukase Koichi	4. 巻 24
2. 論文標題 Revisiting Glycosylations Using Glycosyl Fluoride by BF ₃ ·Et ₂ O: Activation of Disarmed Glycosyl Fluorides with High Catalytic Turnover	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 6~10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.1c03233	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 Di Carluccio Cristina, Forgione Rosa Ester, Bosso Andrea, Yokoyama Shinji, Manabe Yoshiyuki, Pizzo Elio, Molinaro Antonio, Fukase Koichi, Fragai Marco, Bensing Barbara A., Marchetti Roberta, Silipo Alba	4. 巻 2
2. 論文標題 Molecular recognition of sialoglycans by streptococcal Siglec-like adhesins: toward the shape of specific inhibitors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 RSC Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 1618~1630
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1cb00173f	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 該当する

1. 著者名 Shirakawa Asuka, Manabe Yoshiyuki, Marchetti Roberta, Yano Kumpei, Masui Seiji, Silipo Alba, Molinaro Antonio, Fukase Koichi	4. 巻 60
2. 論文標題 Chemical Synthesis of Sialyl N Glycans and Analysis of Their Recognition by Neuraminidase	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 24686~24693
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202111035	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 Manabe Yoshiyuki	4. 巻 33
2. 論文標題 Chemical Biology Study on N-glycans	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Trends in Glycoscience and Glycotechnology	6. 最初と最後の頁 E63~E67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4052/tigg.2109.2E	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 Shirakawa Asuka, Manabe Yoshiyuki, Fukase Koichi	4. 巻 26
2. 論文標題 Recent Advances in the Chemical Biology of N-Glycans	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 1040 ~ 1040
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules26041040	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 Kaneda Nakashima Kazuko, Zhang ZiJian, Manabe Yoshiyuki, Shimoyama Atsushi, Kabayama Kazuya, Watabe Tadashi, Kanai Yoshikatsu, Ooe Kazuhiro, Toyoshima Atsushi, Shirakami Yoshifumi, Yoshimura Takashi, Fukuda Mitsuhiro, Hatazawa Jun, Nakano Takashi, Fukase Koichi, Shinohara Atsushi	4. 巻 112
2. 論文標題 Emitting cancer therapy using 211 At AAMT targeting LAT1	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1132 ~ 1140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14761	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 Di Carluccio Cristina, Forgione Rosa Ester, Montefiori Marco, Civera Monica, Sattin Sara, Smaidone Giovanni, Fukase K., Manabe Y., Crocker Paul R., Molinaro Antonio, Marchetti Roberta, Silipo Alba	4. 巻 24
2. 論文標題 Behavior of glycolylated sialoglycans in the binding pockets of murine and human CD22	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 101998 ~ 101998
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2020.101998	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 該当する

1. 著者名 Kaneda Nakashima Kazuko, Zhang ZiJian, Manabe Yoshiyuki, Shimoyama Atsushi, Kabayama Kazuya, Watabe Tadashi, Kanai Yoshikatsu, Ooe Kazuhiro, Toyoshima Atsushi, Shirakami Yoshifumi, Yoshimura Takashi, Fukuda Mitsuhiro, Hatazawa Jun, Nakano Takashi, Fukase Koichi, Shinohara Atsushi	4. 巻 112
2. 論文標題 Emitting cancer therapy using 211 At AAMT targeting LAT1	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1132 ~ 1140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14761	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 Shirakawa Asuka, Manabe Yoshiyuki, Fukase Koichi	4. 巻 26
2. 論文標題 Recent Advances in the Chemical Biology of N-Glycans	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 1040 ~ 1040
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules26041040	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 Di Carluccio Cristina, Forgione Rosa Ester, Montefiori Marco, Civera Monica, Sattin Sara, Smaidone Giovanni, Fukase K., Manabe Y., Crocker Paul R., Molinaro Antonio, Marchetti Roberta, Silipo Alba	4. 巻 24
2. 論文標題 Behavior of glycolylated sialoglycans in the binding pockets of murine and human CD22	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 101998 ~ 101998
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2020.101998	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 該当する

1. 著者名 Tsutsui Masato, Manabe Yoshiyuki, Kabayama Kazuya, Fukase Koichi	4. 巻 2021
2. 論文標題 Synthesis of ABO blood group antigens and functional glycan display on the cell surface	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Arkivoc	6. 最初と最後の頁 168 ~ 185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.24820/ark.5550190.p011.362	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 Manabe Yoshiyuki, Chang Tsung-Che, Fukase Koichi	4. 巻 2020
2. 論文標題 Recent advances in self-adjuvanting glycoconjugate vaccines	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Drug Discovery Today: Technologies	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ddtec.2020.11.006	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 Farabi Kindi, Manabe Yoshiyuki, Ichikawa Hiroaki, Miyake Shuto, Tsutsui Masato, Kabayama Kazuya, Yamaji Toshiyuki, Tanaka Katsunori, Hung Shang-Cheng, Fukase Koichi	4. 巻 85
2. 論文標題 Concise and Reliable Syntheses of Glycodendrimers via Self-Activating Click Chemistry: A Robust Strategy for Mimicking Multivalent Glycan?Pathogen Interactions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 16014 ~ 16023
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.0c01547	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 Hirao Kohtarō, Ono Risako, Manabe Yoshiyuki, Masui Seiji, Atomi Haruyuki, Fukase Koichi	4. 巻 85
2. 論文標題 Total Syntheses of C60- and C100-Dolichols	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 11549 ~ 11559
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.0c01327	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 Forgione Rosa Ester, Di Carluccio Cristina, Guzman-Caldentey Juan, Gaglione Rosa, Battista Filomena, Chiodo Fabrizio, Manabe Yoshiyuki, Arciello Angela, Del Vecchio Pompea, Fukase Koichi, Molinaro Antonio, Martin-Santamaria Sonsoles, Crocker Paul R., Marchetti Roberta, Silipo Alba	4. 巻 23
2. 論文標題 Unveiling Molecular Recognition of Sialoglycans by Human Siglec-10	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 101231 ~ 101231
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2020.101231	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 該当する

1. 著者名 Manabe Yoshiyuki, Shimoyama Atushi, Kabayama Kazuya, Fukase Koichi	4. 巻 78
2. 論文標題 Middle Molecular and Conjugation Strategies for Development of Bioactive Middle Molecules	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan	6. 最初と最後の頁 527 ~ 537
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaishi.78.527	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 Aiga Taku, Manabe Yoshiyuki, Ito Keita, Chang Tsung Che, Kabayama Kazuya, Ohshima Shino, Kametani Yoshie, Miura Ayane, Furukawa Hiroto, Inaba Hiroshi, Matsuura Kazunori, Fukase Koichi	4. 巻 59
2. 論文標題 Immunological Evaluation of Co Assembling a Lipidated Peptide Antigen and Lipophilic Adjuvants: Self Adjuvanting Anti Breast Cancer Vaccine Candidates	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 17705 ~ 17711
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202007999	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59件 (うち招待講演 11件 / うち国際学会 13件)

1. 発表者名 Ayane Miura, Syuto Miyake, Kazuya Kabayama, Yoshiyuki Manabe, Asuka Shirakawa, Hiroki Syomura, Toshiyuki Yamaji, Kenichi G.N. Suzuki, Koichi Fukase
2. 発表標題 Quantitative Analysis of Galectin-dependent Glycoprotein Dynamics in Synthetic Glycan Chemical Knockin Cells
3. 学会等名 the 4th Australasian Glycoscience Symposium and 9th Warren Workshop for Glycoanalytics (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshiyuki Manabe
2. 発表標題 Synthesis and chemical biology studies of N-glycans
3. 学会等名 International Congress on Pure & Applied Chemistry (ICPAC 2022) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshiyuki Manabe
2. 発表標題 Chemical synthesis and functional study of N-glycans
3. 学会等名 2022 Bilateral Symposium (School of Science, OsakaUniversity and Genomics Research Center, Academia Sinica) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hersa Milawati, Yoshiyuki Manabe, Kazuya Kabayama, Koichi Fukase
2. 発表標題 Development of antibody-recruiting strategy using metabolic glycan labeling to enhance immune responses
3. 学会等名 Sialoglyco2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kumpei Yano, Yoshiyuki Manabe, Asuka Shirakawa, Koichi Fukase
2. 発表標題 Synthetic study of sialyl N-glycan: efficient glycosylation by controlling the molecular aggregation
3. 学会等名 Sialoglyco2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kohtaro Hirao, Yoshiyuki Manabe, Immacolata Speciale, Anna Notaro, Haruyuki Atomi, Antonio Molinaro, Cristina De Castro, Koichi Fukase
2. 発表標題 Study of N-glycan from thermophilic archaeon, Thermococcus kodakarensis: isolation, structural, determination, and synthesis
3. 学会等名 30th International Carbohydrate Symposium (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 真鍋良幸
2. 発表標題 合成化学的アプローチで迫る糖鎖修飾による膜タンパク質の動態制御
3. 学会等名 日本薬学会第143年会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 真鍋良幸
2. 発表標題 複合糖質中分子を用いたがん免疫療法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第143年会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 真鍋良幸
2. 発表標題 合成を基盤として糖鎖の高次機能に迫るケミカルバイオロジー研究
3. 学会等名 日本化学会 第103春季年会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kohtaro Hirao, Yoshiyuki Manabe, Koichi Fukase
2. 発表標題 Posttranslational glycan modification in <i>Thermococcus kodakarensis</i> : discovery and synthesis of myo-inositol containing N-glycan
3. 学会等名 日本化学会 第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Changhao Dai, Yoshiyuki Manabe, Koichi Fukase
2. 発表標題 Optimization of glycosylation with glycosyl fluoride by using machine learning
3. 学会等名 日本化学会 第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 矢野 君晟, 真鍋 良幸, 深瀬 浩一
2. 発表標題 シアリル N-グリカンの合成研究: 凝集制御によるグリコシル化反応の効率化
3. 学会等名 日本化学会 第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 南裕介, 真鍋良幸, 小野莉紗子, 平尾宏太郎, 梅川雄一, 村田道雄, 深瀬浩一
2. 発表標題 固体NMR測定によるドリコールの動態解析に向けた ¹³ C, ² H二重標識ドリコールリン酸の合成
3. 学会等名 日本化学会 第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 伊藤 啓太・古川 寛人・真鍋 良幸・大島 志乃・亀谷 美恵・樺山 一哉・稲葉 央・松浦 和則・深瀬 浩一
2. 発表標題 がん抗原提示エンベロープウイルスレプリカ(2): 免疫学的評価
3. 学会等名 日本化学会 第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松本 拓也, 真鍋 良幸, 深瀬 浩一
2. 発表標題 近接標識を用いた糖鎖ケミカルロックイン: がん免疫療法への展開
3. 学会等名 日本化学会 第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 晦日光希、真鍋良幸、柳原茉由、高倉陽平、笠原里実、深瀬浩一
2. 発表標題 コアフコースの機能制御を目指した二基質ミミック型FUT8阻害剤の創製
3. 学会等名 日本化学会 第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 真鍋良幸
2. 発表標題 細胞表層糖鎖機能の開拓を目指したケミカルバイオロジー
3. 学会等名 第35回ケムステVシンポ(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三浦彩音、樺山一哉、真鍋良幸、三宅秀斗、白川明日香、初村洋紀、山地俊之、鈴木健一、深瀬浩一
2. 発表標題 合成糖鎖を生やした細胞で観る膜分子の動態
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 飯塚結貴、樺山一哉、真鍋良幸、深瀬浩一
2. 発表標題 薬物の核内輸送を実現する抗体-薬物複合体の開発
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤啓太、真鍋良幸、大島志乃、亀谷美恵、真栄城正寿、渡慶次学、樺山一哉、深瀬浩一
2. 発表標題 抗原-自然免疫リガンド共集積化リボソームワクチンの調製と機能評価
3. 学会等名 第26回日本ワクチン学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 飯塚結貴、樺山一哉、真鍋良幸、深瀬浩一
2. 発表標題 DEVELOPMENT OF HIGH-RESOLUTION ANTIBODY-DRUG CONJUGATE STRATEGY: SELECTIVE DRUG-DELIVERY TO NUCLEUS OF TARGET CELLS
3. 学会等名 第59回ペプチド討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤啓太、真鍋良幸、樺山一哉、大島志乃、亀谷美恵、真栄城正寿、渡慶次学、深瀬浩一
2. 発表標題 PREPARATION AND IMMUNOLOGICAL EVALUATION OF LIPID NANOPARTICLE-BASED CANCER PEPTIDE VACCINE
3. 学会等名 第59回ペプチド討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 飯塚結貴、樺山一哉、真鍋良幸、深瀬浩一
2. 発表標題 標的細胞の核選択的な薬剤送達を狙った次世代抗体-薬物複合体の開発
3. 学会等名 第12回CSJ化学フェスタ2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 晦日光希、真鍋良幸、笠原里実、柳原茉由、高倉陽平、深瀬浩一
2. 発表標題 FUT8の機能制御を目指したドナー・アクセプター二基質ミミックの合成と機能評価
3. 学会等名 第12回CSJ化学フェスタ2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 南裕介、小野莉紗子、平尾宏太郎、真鍋良幸、深瀬浩一
2. 発表標題 ドリコールのコンホメーション解析を目指した13Cおよび2H二重標識体の合成研究
3. 学会等名 第12回CSJ化学フェスタ2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松本拓也、真鍋良幸、生長優香、筒井裕哉、角永悠一郎、小西彬仁、安田誠、深瀬浩一
2. 発表標題 BF ₃ ·Et ₂ Oによる触媒的フッ化糖活性化と免疫制御複合糖質合成への応用
3. 学会等名 第41回日本糖質学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 晦日光希、真鍋良幸、笠原里実、柳原茉由、高倉陽平、深瀬浩一
2. 発表標題 FUT8の機能制御を目指したドナー・アクセプター二基質ミミックの創製
3. 学会等名 第41回日本糖質学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 兼田 加珠子, 真鍋 良幸, 下山 敦史, 樺山 一哉, 金井 好克, 豊嶋 厚史, 篠原 厚, 深瀬 浩一
2. 発表標題 低侵襲治療を目指した短寿命アルファ線核医学治療薬の開発
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 真鍋良幸
2. 発表標題 精密糖鎖合成を基盤としたグリココード解読と利用
3. 学会等名 第38回有機合成化学セミナー(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 真鍋良幸, 三浦彩音, 三宅秀斗, 鈴木健一, 樺山一哉, 深瀬浩一
2. 発表標題 合成生物学的アプローチによる細胞表層糖鎖ネットワークの解析
3. 学会等名 第16回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平尾宏太郎, 真鍋良幸, Immacolata Speciale, Anna Notaro, 佐藤喬章, 跡見晴幸, Antonio Molinaro, Cristina De Castro, 深瀬浩一
2. 発表標題 超好熱性古細菌 <i>Thermococcus kodakarensis</i> 由来 N-グリカンの単離・合成・機能研究
3. 学会等名 第64回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平尾宏太郎、真鍋良幸、深瀬浩一
2. 発表標題 超好熱性古細菌Thermococcus kodakarensis由来N-グリカンの合成
3. 学会等名 第42回有機合成若手セミナー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平尾宏太郎、真鍋良幸、跡見晴幸、Antonio Molinaro、Cristina De Castro、深瀬浩一
2. 発表標題 超好熱性古細菌Thermococcus kodakarensisのN-グリカンの単離構造決定および合成
3. 学会等名 第22回関西グライコサイエンスフォーラム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平尾 宏太郎 ・真鍋 良幸 ・樺山 一哉 ・深瀬 浩一
2. 発表標題 翻訳後マンノース修飾に迫る蛍光標識ドリコールリン酸マンノースの合成
3. 学会等名 日本化学会 第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hersa Milawati, Yoshiyuki Manabe, Kazuya Kabayama, Koichi Fukase
2. 発表標題 Development of cancer immune therapy by antibody-recruiting using metabolic labeling
3. 学会等名 日本化学会 第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松本 拓也, 真鍋 良幸, 生長 優香, 筒井 裕哉, 角永 悠一郎, 小西 彬仁, 安田 誠, 深瀬 浩一
2. 発表標題 BF ₃ ·Et ₂ Oを用いた触媒的フッ化糖活性化法の開発と有用複合糖質合成への応用
3. 学会等名 日本化学会 第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 真鍋良幸
2. 発表標題 Elucidation and Regulation of Glycan Functions by Synthetic Chemistry
3. 学会等名 A3 Foresight Symposium (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平尾 宏太郎・真鍋 良幸・跡見 晴幸・MOLINARO Antonio・De CASTRO Cristina・深瀬 浩一
2. 発表標題 超好熱菌 <i>Thermococcus kodakarensis</i> 由来 N-グリカンの構造決定および合成
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 三浦彩音・樺山一哉・真鍋良幸・三宅秀斗・白川明日香・初村洋紀・山地俊之・鈴木健一・深瀬浩一
2. 発表標題 生細胞表層への合成糖鎖の導入および糖鎖レクチン相互作用の分子化学的解析
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 真鍋良幸
2. 発表標題 糖鎖の創発的な免疫調節機能に迫るケミカルバイオロジー研究
3. 学会等名 第40回日本糖質学会年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平尾 宏太郎・真鍋 良幸・跡見 晴幸・MOLINARO Antonio・De CASTRO Cristina・深瀬 浩一
2. 発表標題 超好熱性古細菌Thermococcus kodakarensis由来N-グリカンの合成研究
3. 学会等名 第11回CSJ化学フェスタ2021、オンライン開催
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 真鍋良幸, Roberta Marchetti, 武部智之, 笠原里実, 高倉陽平, 二瓶涉, 田中克典, 樺山一哉, Alba Silipo, Antonio Molinaro, 深瀬 浩一
2. 発表標題 コアフコース含有N-グリカンの機能解明・制御を目指したケミカルバイオロジー研究
3. 学会等名 バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三浦彩音・樺山一哉・真鍋良幸・三宅秀斗・白川明日香・初村洋紀・山地俊之・鈴木健一・深瀬浩一
2. 発表標題 合成糖鎖提示手法を用いた糖鎖 - ガレクチン相互作用によるタンパク質動態制御
3. 学会等名 第19回ケミカルバイオロジー学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ayane Miura, Presenter; Syuto Miyake; Kazuya Kabayama; Yoshiyuki Manabe; Asuka Shirakawa; Hiroki Syomura; Toshiyuki Yamaji; Kenichi Suzuki; Fukase Koichi
2. 発表標題 Quantitative analysis of galectin-dependent glycoprotein dynamics by using synthetic glycan displaying system on the cell surface
3. 学会等名 Pacifichem 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Keita Ito · Yoshiyuki Manabe · Taku Aiga · Kazuya Kabayama · Shino Ohshima · Yoshie Kametani · Hiroto Furukawa · Hiroshi Inaba · Kazunori Matsuura · Koichi Fukase
2. 発表標題 Immunological evaluation of co-assembly of lipidated CH401 peptide antigen and lipophilic adjuvant as self-adjuvanting anti-breast cancer vaccine candidates
3. 学会等名 Pacifichem 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hersa Milawati, Yoshiyuki Manabe, Kazuya Kabayama, Koichi Fukase
2. 発表標題 Cancer immune therapy by antibody-recruiting using metabolic labeling
3. 学会等名 16th Meeting of the International Endotoxin and Innate Immunity Society (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Keita Ito, Yoshiyuki Manabe, Taku Aiga, Kazuya Kabayama, Shino Ohshima, Yoshie Kametani, Hiroto Furukawa, Hiroshi Inaba, Kazunori Matsuura, Koichi Fukase
2. 発表標題 Immunological Evaluation of Co-Assembling Vaccine of Lipidated-Peptide Antigens and Lipophilic Adjuvants for the Breast Cancer therapy
3. 学会等名 16th Meeting of the International Endotoxin and Innate Immunity Society (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoshiyuki Manabe
2. 発表標題 Synthetic Approach for Elucidating the N-Glycan Functions
3. 学会等名 Asian Glyco Webinar (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoshiyuki Manabe
2. 発表標題 Synthetic Biology Approach for Elucidating the N-Glycan Functions
3. 学会等名 4th A3 Young Scientist Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ayane Miura, Syuto Miyake, Kazuya Kabayama, Yoshiyuki Manabe, Asuka Shirakawa, Hiroki Syomura, Toshiyuki Yamaji, Kenichi Suzuki, Koichi Fukase
2. 発表標題 Analysis of Membrane Protein Dynamics by Glycan-galectin Interaction Using Synthetic Glycan-displaying Cells
3. 学会等名 Academia Sinica-Osaka University Symposium 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 白川明日香、真鍋良幸、出村健太、増井誠二、深瀬浩一
2. 発表標題 Siglecとの相互作用解析のためのシアル酸含有N-グリカンの合成
3. 学会等名 第101回日本化学会春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 生長優香、笹谷祥大、真鍋良幸、角永悠一郎、小西彬仁、安田誠、深瀬浩一
2. 発表標題 カゴ型ホウ素錯体によるフッ化糖を用いたグリコシル化反応の開発
3. 学会等名 第101回日本化学会春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小野莉紗子, 平尾宏太郎, 真鍋良幸, 梅川雄一, 村田道雄, 深瀬浩一
2. 発表標題 ドリコールの全合成および合成プローブを用いたドリコールの機能解析
3. 学会等名 第101回日本化学会春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤啓太, 真鍋良幸, 相賀拓, 樺山一哉, 大島志乃, 亀谷美恵, 古川寛人, 稲葉央, 松浦和則, 深瀬浩一
2. 発表標題 共会合型セルフアジュバンティング乳がんワクチンの合成と免疫機能評価
3. 学会等名 第101回日本化学会春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 K. Hirao, Y. Manabe, I. Speciale, H. Atomi, A. Molinaro, C. De, Castro. K. Fukase
2. 発表標題 Synthetic study of N-glycan from hyperthermophilic archaeon <i>Thermococcus kodakarensis</i>
3. 学会等名 第101回日本化学会春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三浦彩音・樺山一哉・真鍋良幸・三宅秀斗・白川明日香・初村洋紀・山地俊之・鈴木健一・深瀬浩一
2. 発表標題 Analysis of Membrane Protein Dynamics by Glycan-galectin Interaction Using Synthetic Glycan-displaying Cells
3. 学会等名 東海大学マイクロ・ナノ啓発会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Keita Ito, Yoshiyuki Manabe, Taku Aiga, Tsung-Che Chang, Kazuya Kabayama, Shino Ohshima, Yoshie Kametani, Hiroto Furukawa, Hiroshi Inaba, Kazunori Matsuura, and Koichi Fukase
2. 発表標題 Immunological Evaluation of Conjugate/Co-Assembly of Peptide Antigen and Adjuvant as Self-adjuvanting Anti-breast Cancer Candidates
3. 学会等名 第57回ペプチド討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 白川明日香、真鍋良幸、出村健太、増井誠二、深瀬浩一
2. 発表標題 Siglecとの相互作用解明を目指した重水素標識シアル酸含有N-グリカンの合成研究
3. 学会等名 第10回CSJ化学フェスタ
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 真鍋 良幸, Roberta Marchetti, 武部 智之, 笠原 里実, 高倉 陽平, 二瓶 涉, 田中 克典, 樺山 一哉, Fabrizio Chiodo, 花鳥 慎弥, 鎌田 佳宏, 三善 英知, Hari Prasad Dulal, 山口 芳樹, 安達 禎之, 大野 尚仁, 田中 浩士, Alba Silipo, Antonio Molinaro, 深瀬 浩一
2. 発表標題 コアフコース含有N-グリカンの機能解明・制御を目指したケミカルバイオロジー
3. 学会等名 第62回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 深瀬浩一, 真鍋良幸, 下山敦史	4. 発行年 2021年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 8
3. 書名 フローマイクロ合成の最新動向	

1. 著者名 Y. Manabe, A. Shimoyama, K. Kabayama, K. Fukase	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 17
3. 書名 Middle Molecular Strategy, Conjugation Strategies for Development of Bioactive Middle Molecules	

〔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
---------	---------