

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 8 月 3 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09605

研究課題名（和文）アミロイド を標的とした新たな側面からの胎盤形成不全の病態解明

研究課題名（英文）Novel mechanism of amyloid beta-induced placentation defects

研究代表者

西辻 和親（Nishitsuji, Kazuchika）

和歌山県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：40532768

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：妊娠高血圧腎症（PE）は高血圧・蛋白尿を主病態とする母児の予後に大きな影響を与える重篤疾患の一つである。PEの確実な治療は妊娠の終了であるため、新しい治療法の開発が急務である。本研究では、アルツハイマー病患者脳で老人斑として沈着するアミロイド が、胎盤においてどのような生理機能および病理形態を持ち得るについて解析を行った。その結果、胎盤形成期では絨毛外栄養膜細胞（EVT）が産生するA_β単量体はEVTの浸潤を促進する生理的な機能を持つこと、一方で凝集、沈着したA_βアミロイド線維は細胞性栄養膜細胞（CTB）の合胞体性栄養膜細胞（STB）への分化を抑制する病態的役割を果たすことが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

PEと胎盤形成不全は密接に関連するため、新たな視点からの胎盤形成の分子機構解明が必要であった。本研究から、胎盤形成期においてEVTが母体脱落膜、筋層に浸潤する際には、A_β単量体はEVTの浸潤/遊走を促進する生理的な機能を持つ一方、PE胎盤においては、A_βアミロイド線維はCTBのSTBへのシンシチウム化を抑制し、胎盤形成不全に繋がる病態的役割を果たすことが分かった。したがって、本研究結果は胎盤におけるA_β沈着を標的とした胎盤形成不全の新たな治療法確立の基盤構築に繋がるものである。また、本研究結果は神経変性疾患を含む様々なタンパク質凝集体が関連する疾患の分子病態の理解に寄与することが期待される。

研究成果の概要（英文）：Preeclampsia is a pregnancy-specific syndrome which is characterized by hypertension, proteinuria and edema and one of the major reasons of maternal death. Currently, terminating the pregnancy is the only treatment strategy when PE becomes severe. Here, we investigated the physiological and pathological roles of amyloid beta peptides that deposit in Alzheimer disease brains as senile plaques. We found that amyloid beta monomers promoted migration of extravillous trophoblasts that invade the uterine decidua and myometrium, and remodel maternal spiral arteries. On the other hand, amyloid beta fibrils suppressed the syncytialization of cytotrophoblasts to form syncytiotrophoblasts, which suggested that amyloid beta fibrils may be detrimental to placentation and contribute to the pathogenesis of PE.

研究分野：生化学

キーワード：アミロイド アミロイド 胎盤 胎盤形成不全 シンシチウム化 絨毛外栄養膜細胞 細胞性栄養膜細胞 合胞体性栄養膜細胞

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

妊娠高血圧腎症 (PE: preeclampsia) は妊娠高血圧症候群の病型のひとつで、妊娠 20 週以降に母体の高血圧、蛋白尿、臓器障害等を引き起こす。全妊娠の 7~10% で発症し、重症化すると母体、胎児の両方において死亡のリスクが生じるが、妊娠終結以外に根本的な治療法は存在しない。そのため、新規治療法の開発が急務となっている。PE 発症に関してさまざまな仮説が提唱されているが、他の重篤な周産期合併症の多くと同様に胎盤形成不全が密接に関連していると考えられる。

ヒト胎盤における絨毛は、母体面と接着する付着絨毛と絨毛間腔で浮遊する浮遊絨毛に分類される。また、胎盤の主要な構成成分である栄養膜細胞は、細胞性栄養膜細胞 (CTB)、合胞体性栄養膜細胞 (STB)、絨毛外性栄養膜細胞 (EVT) の 3 種類に大別できる。胎盤形成期における付着絨毛では CTB は高い浸潤能を持つ EVT に分化するが、EVT は低酸素下において母体の脱落膜、子宮筋層に浸潤し、子宮筋層のらせん動脈のリモデリングが行われる。このらせん動脈のリモデリングは胎盤への豊富な血流の供給に必須である。このように生理的な EVT の浸潤には低酸素状態が必要とされるが、リモデリング不全などによる胎盤形成不全から生じる慢性的な胎盤の低酸素状態は、胎盤形成不全やそれに続く PE の発症など病態的な役割を持つ可能性がある。一方、浮遊絨毛では幹細胞様の性質を持つ CTB が細胞融合・多核化 (シンシチウム化) し、STB に分化する。胎盤の最も重要な機能である母体・胎児間のガス交換や栄養輸送は絨毛で行われており、その表面を覆っている細胞が STB である。STB はまた、ヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG) などの妊娠の維持に必須であるホルモンの生成といった役割を担い、シンシチウム化の障害は妊娠継続に悪影響を及ぼす。PE 胎盤では CTB から STB へのシンシチウム化不全が見られるため、このようなシンシチウム化不全による胎盤形成不全が PE 発症に関連していることが示唆される。

近年、PE 胎盤にミスフォールドしたタンパク質の沈着が認められること、そのひとつがアルツハイマー病の原因ペプチドとして知られるアミロイド β ($A\beta$) であることが報告された (Buhimschi, SciTranslMed, 2014)。 $A\beta$ は前駆タンパクであるアミロイド β 前駆体タンパク質 (APP) が β -secretase (beta-site APP cleaving enzyme 1: BACE1 など) と γ -secretase により切断を受けることにより、主に $A\beta_{40}$ 、 $A\beta_{42}$ として産生される。これまでの報告から、APP、BACE1、プレセニリン 1 (PS1、 γ -secretase 複合体の活性中心である) が胎盤において発現していることも分かっている (Buhimschi, SciTranslMed, 2014)。しかしながら、 $A\beta$ や $A\beta$ 沈着がどのように胎盤形成不全に関連するのか、その分子機能については全く分かっていない。

2. 研究の目的

アルツハイマー病患者脳の特徴的病理変化のひとつである老人斑は $A\beta$ が異常に凝集することにより形成されるアミロイド線維が沈着したものである。 $A\beta$ は脳内で何らかの生理機能を持つことに加え、 $A\beta$ 線維や $A\beta$ オリゴマーといった $A\beta$ 凝集体はシナプス毒性や神経毒性を有すると考えられる。一方、 $A\beta$ が胎盤においても産生されること、 $A\beta$ が PE 胎盤で沈着していることから、 $A\beta$ が胎盤においても生理機能および病理形態を持ち得る可能性が強く示唆される。そこで、アルツハイマー病の原因となる $A\beta$ の産生や $A\beta$ 沈着の胎盤形成不全における役割の解明を本研究の目的とした。

3. 研究の方法

正常妊婦、PE 患者胎盤組織の免疫組織化学的

インフォームドコンセントの下に得られたヒト胎盤組織を用いた。研究代表者らのこれまでの研究から、硫酸化糖鎖のひとつであるヘパラン硫酸の特殊な構造ドメイン、ヘパラン硫酸多硫酸化ドメインがほぼ全てのアミロイドーシスにおけるアミロイド沈着物に共通する構成成分であることが分かっている (Nishitsuji, GlycoconjJ, 2017; Nishitsuji, GlycoconjJ 2018; Kameyama, Nishitsuji, AJP, 2019)。これを踏まえ、ヘパラン硫酸多硫酸化ドメインを特異的に認識するファージディスプレイ抗体と抗 $A\beta$ 抗体を用いたヒト胎盤組織の免疫組織化学的解析を行った。

細胞機能評価

ヒト胎盤 EVT モデル細胞として HTR8/SVneo 細胞、ヒト胎盤絨毛 CTB モデル細胞としてヒト絨毛癌由来 BeWo 細胞を用いた。また、ヒト胎盤から初代培養法により得られた CTB も $A\beta$ アミロイド線維のシンシチウム化に対する影響の評価に用いた。 $A\beta$ の分子種として多く産生される $A\beta_{40}$ を、生理機能を持つ $A\beta$ 単量体のモデルとして用いた。一方、凝集能が高く老人斑形成の主因分子とされる $A\beta_{42}$ から調製した $A\beta_{42}$ アミロイド線維を病態的 $A\beta$ のモデルとした。化学合成された $A\beta_{40}$ は DMSO に溶解して使用し、化学合成された $A\beta_{42}$ は 1% アンモニア水に溶解したものを PBS で希釈し、37°C で 5 日間インキュベートし線維化させたものを $A\beta_{42}$ アミロイド線維として用いた。

まず、両細胞モデルが A β を産生しているかどうかを培養上清のウェスタンブロットにより調べた。次に、HTR8/SVneo 細胞株 (EVT モデル) の細胞機能評価は遊走能を指標とし、スクラッチアッセイにより調べた (妊娠初期胎盤における生理的機能の検討)。BeWo 細胞はフォルスコリン (Fsk) によりシンシチウム化するため、CTB のモデルとして汎用される。ここでは、BeWo 細胞における Fsk によるヒト絨毛性ゴナドトロピン β サブユニット (β -hCG) や syncytin-1 の発現誘導をシンシチウム化の指標とし、シンシチウム化に対する A β アミロイド線維の影響を調べた (妊娠中後期胎盤における A β アミロイド線維の病態的役割の検討)。最後に、ヒト正常胎盤より CTB を単離し、BeWo 細胞と同様に、A β アミロイド線維がシンシチウム化に及ぼす影響を検討した。なお、ヒト由来組織からの CTB の単離、使用にあたり、和歌山県立医科大学倫理委員会の承認を得た。

4. 研究成果

妊娠後期の正常妊娠、PE 患者から得たヒト胎盤組織の免疫組織化学的解析から、PE 胎盤において A β とヘパラン硫酸多硫酸化ドメインが沈着していることが分かった (図 1)。本結果は PE における A β 沈着はアルツハイマー病脳内におけるものと同じプロセスにより起こる、すなわち PE がアルツハイマー病と同様の A β アミロイドーシスである可能性を支持している。

次に、培養上清のウェスタンブロットにより、ヒト胎盤 EVT モデル HTR8/SVneo 細胞、ヒト胎盤絨毛 CTB モデル BeWo 細胞が A β を培養上清中に分泌することを見出した (図 2)。これを踏まえ、まず、HTR8/SVneo 細胞の遊走能に対する A β 単量体の影響をスクラッチアッセイにより解析した。その結果、HTR8/SVneo 細胞の遊走能が A β に影響される、すなわち低濃度の A β 単量体により促進されることが分かった (図 3)。また、A β アミロイド線維で前処理をした BeWo 細胞では、Fsk 誘導性の β -hCG の発現が有意に低下したことから、A β アミロイド線維により CTB のシンシチウム化が阻害されることが示唆された (図 4)。このとき、A β 単量体の BeWo 細胞シンシチウム化に対する影響は特に見られなかった。

ヒト初代培養 CTB は培養から 72 時間以降、 β -hCG の細胞中の発現誘導/培養上清中の分泌が認められたため、シンシチウム化することが確認できた。A β アミロイド線維の存在下で培養したヒト初代培養 CTB では、培養開始から 72 時間で β -hCG の発現/分泌誘導が有意に低下したことから、BeWo 細胞と同様に A β アミロイド線維によりシンシチウム化が抑制されることが分かった。

本研究は、胎盤形成や胎盤形成異常における A β 産生と A β 沈着の生理的及び病因論的意義を

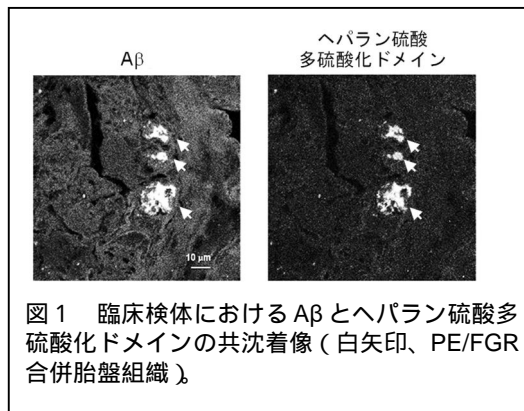


図 1 臨床検体における A β とヘパラン硫酸多硫酸化ドメインの共沈着像 (白矢印、PE/FGR 合併胎盤組織)。

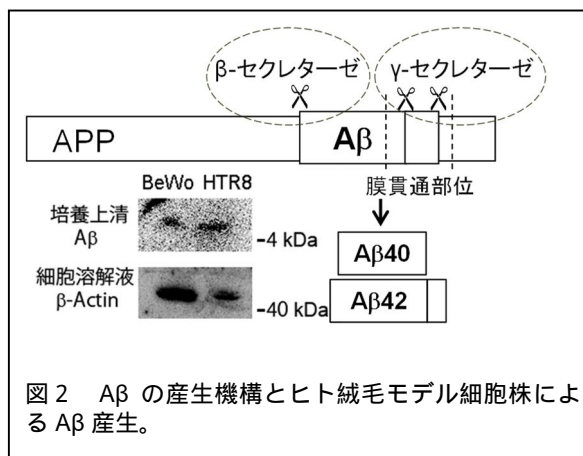


図 2 A β の産生機構とヒト絨毛モデル細胞株による A β 産生。

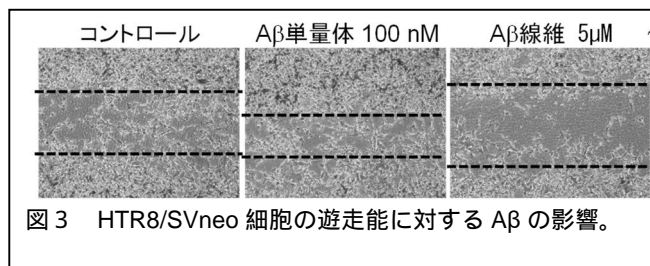


図 3 HTR8/SVneo 細胞の遊走能に対する A β の影響。

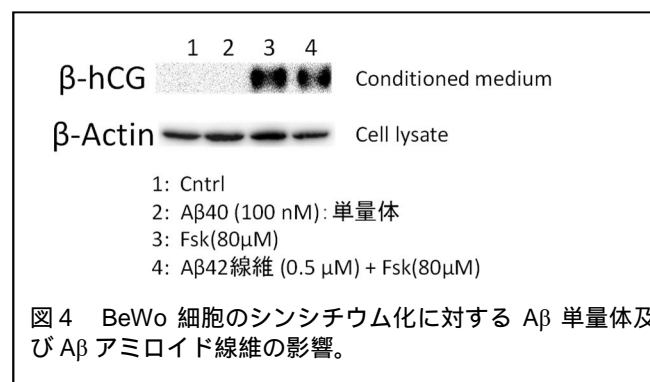


図 4 BeWo 細胞のシンシチウム化に対する A β 単量体及び A β アミロイド線維の影響。

末梢絨毛形成および細胞合胞体形成（シンシチウム化）の面から解明し、 $A\beta$ アミロイドーシスとしての PE の新たな側面からの病態解明することを目的とした。本研究結果から、胎盤形成期において EVT が母体脱落膜、筋層に浸潤する際には、産生された $A\beta$ 単量体は EVT の浸潤/遊走を促進する生理的な機能を持つ。一方、PE 胎盤においては、凝集、沈着した $A\beta$ アミロイド線維は CTB の STB へのシンシチウム化を抑制し、胎盤形成不全に繋がる病態的役割を果たすことが分かった。したがって、本研究の当初目的は達成できたものと考えられる。今後は本研究結果をもとに、胎盤における $A\beta$ 沈着を標的とした胎盤形成不全を主病因とする PE などの疾患の新たな治療法確立の基盤構築を行っていく。また、本研究結果は神経変性疾患を含む様々なタンパク質凝集体が関連する疾患の分子病態の理解に寄与することが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 22件／うち国際共著 13件／うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Minakata Shiho, Manabe Shino, Inai Yoko, Ikezaki Midori, Nishitsuji Kazuchika, Ito Yukishige, Ihara Yoshito	4. 巻 26
2. 論文標題 Protein C-Mannosylation and C-Mannosyl Tryptophan in Chemical Biology and Medicine	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 5258 ~ 5258
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/molecules26175258	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 Iwahashi Naoyuki, Ikezaki Midori, Fujimoto Masakazu, Komohara Yoshihiro, Fujiwara Yukio, Yamamoto Madoka, Mizoguchi Mika, Matsubara Kentaro, Watanabe Yudai, Matsuzaki Ibu, Murata Shin-ichi, Ihara Yoshito, Ino Kazuhiko, Nishitsuji Kazuchika	4. 巻 13
2. 論文標題 Lipid Droplet Accumulation Independently Predicts Poor Clinical Prognosis in High-Grade Serous Ovarian Carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 5251 ~ 5251
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers13205251	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 Iwahashi Naoyuki, Ikezaki Midori, Nishitsuji Kazuchika, Yamamoto Madoka, Matsuzaki Ibu, Kato Naoki, Takaoka Naoyuki, Taniguchi Mana, Murata Shin-ichi, Ino Kazuhiko, Ihara Yoshito	4. 巻 10
2. 論文標題 Extracellularly Released Calreticulin Induced by Endoplasmic Reticulum Stress Impairs Syncytialization of Cytotrophoblast Model BeWo Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 1305 ~ 1305
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cells10061305	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 Nishitsuji Kazuchika, Uchimura Kenji	4. 巻 33
2. 論文標題 Contribution of Sulfated Glycosaminoglycans to the Pathology of Amyloidosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Trends in Glycoscience and Glycotechnology	6. 最初と最後の頁 E141 ~ E145
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4052/tigg.2105.1E	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 Ikezaki Midori, Nishitsuji Kazuchika, Matsumura Ko, Manabe Shino, Shibukawa Yukinao, Wada Yoshinao, Ito Yukishige, Ihara Yoshito	4. 巻 192
2. 論文標題 C-Mannosylated tryptophan-containing WSPW peptide binds to actinin-4 and alters E-cadherin subcellular localization in lung epithelial-like A549?cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochimie	6. 最初と最後の頁 136 ~ 146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biochi.2021.10.007	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 Takechi-Haraya Yuki, Ohgita Takashi, Kotani Mana, Kono Hiroki, Saito Chihiro, Tamagaki-Asahina Hiroko, Nishitsuji Kazuchika, Uchimura Kenji, Sato Takeshi, Kawano Ryuji, Sakai-Kato Kumiko, Izutsu Ken-ichi, Saito Hiroyuki	4. 巻 12
2. 論文標題 Effect of hydrophobic moment on membrane interaction and cell penetration of apolipoprotein E-derived arginine-rich amphipathic α -helical peptides	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4959
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-08876-9	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 El Masri Rana, Seffouh Amal, Roelants Caroline, Seffouh Ilham, Gout Evelyne, Perard Julien, Dalonneau Fabien, Nishitsuji Kazuchika, Noborn Fredrik, Nikpour Mahnaz, Larson Goran, Cretinon Yoann, Friedel-Arboleas Melanie, Uchimura Kenji, Daniel Regis, Lortat-Jacob Hugues, Filhol Odile, Vives Romain R.	4. 巻 38
2. 論文標題 Extracellular endosulfatase Sulf-2 harbors a chondroitin/dermatan sulfate chain that modulates its enzyme activity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 110516 ~ 110516
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2022.110516	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 Takeda-Uchimura Yoshiko, Nishitsuji Kazuchika, Ikezaki Midori, Akama Tomoya O., Ihara Yoshito, Allain Fabrice, Uchimura Kenji	4. 巻 16
2. 論文標題 Beta3Gn-T7 Is a Keratan Sulfate 1,3 N-Acetylglucosaminyltransferase in the Adult Brain	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroanatomy	6. 最初と最後の頁 813841
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnana.2022.813841	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 Ohgita Takashi, Takechi-Haraya Yuki, Okada Keisuke, Matsui Saki, Takeuchi Misaki, Saito Chihiro, Nishitsuji Kazuchika, Uchimura Kenji, Kawano Ryuji, Hasegawa Koki, Sakai-Kato Kumiko, Akaji Kenichi, Izutsu Ken-ichi, Saito Hiroyuki	4. 巻 1862
2. 論文標題 Enhancement of direct membrane penetration of arginine-rich peptides by polyproline II helix structure	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes	6. 最初と最後の頁 183403 ~ 183403
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbamem.2020.183403	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 Ohgita Takashi, Furutani Yuki, Nakano Miyu, Hattori Megumi, Suzuki Ayane, Nakagawa Miho, Naniwa Sera, Morita Izumi, Oyama Hiroyuki, Nishitsuji Kazuchika, Kobayashi Norihiro, Saito Hiroyuki	4. 巻 288
2. 論文標題 Novel conformation selective monoclonal antibodies against apoA I amyloid fibrils	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The FEBS Journal	6. 最初と最後の頁 1496 ~ 1513
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/febs.15487	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 Minakata Shiho, Inai Yoko, Manabe Shino, Nishitsuji Kazuchika, Ito Yukishige, Ihara Yoshito	4. 巻 37
2. 論文標題 Monomeric C-mannosyl tryptophan is a degradation product of autophagy in cultured cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Glycoconjugate Journal	6. 最初と最後の頁 635 ~ 645
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10719-020-09938-8	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 -

1. 著者名 Iwahashi Naoyuki, Ikezaki Midori, Nishikawa Taro, Namba Norihiro, Ohgita Takashi, Saito Hiroyuki, Ihara Yoshito, Shimanouchi Toshinori, Ino Kazuhiko, Uchimura Kenji, Nishitsuji Kazuchika	4. 巻 117
2. 論文標題 Sulfated glycosaminoglycans mediate prion-like behavior of p53 aggregates	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 33225 ~ 33234
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2009931117	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 Naoyuki Iwahashi, Midori Ikezaki, Hiroyuki Saito, Kenji Uchimura, Kazuchika Nishitsuji	4. 巻 8
2. 論文標題 Cell-to-cell transmission of p53 aggregates: a novel player in oncology?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular & Cellular Oncology	6. 最初と最後の頁 e1892444-1-3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/23723556.2021.1892444	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 Nishitsuji Kazuchika, Ikezaki Midori, Manabe Shino, Ihara Yoshito	4. 巻 35
2. 論文標題 Functions of Protein C-Mannosylation in Physiology and Pathology	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Trends in Glycoscience and Glycotechnology	6. 最初と最後の頁 E23 ~ E27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4052/tigg.2218.1E	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 Iwahashi Naoyuki, Ikezaki Midori, Komohara Yoshihiro, Fujiwara Yukio, Noguchi Tomoko, Nishioka Kaho, Sakai Kazuko, Nishio Kazuto, Ueda Mitsuharu, Ihara Yoshito, Uchimura Kenji, Ino Kazuhiko, Nishitsuji Kazuchika	4. 巻 1
2. 論文標題 Cytoplasmic p53 aggregates accumulated in p53-mutated cancer correlate with poor prognosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PNAS Nexus	6. 最初と最後の頁 pgac128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/pnasnexus/pgac128	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 Uchimura Kenji, Nishitsuji Kazuchika, Chiu Li Ting, Ohgita Takashi, Saito Hiroyuki, Allain Fabrice, Gannedi Veeranjanyulu, Wong Chi Huey, Hung Shang Cheng	4. 巻 23
2. 論文標題 Design and Synthesis of 6 0 Phosphorylated Heparan Sulfate Oligosaccharides to Inhibit Amyloid Aggregation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ChemBioChem	6. 最初と最後の頁 4543
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cbic.202200191	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 Takeda-Uchimura Yoshiko, Nishitsuji Kazuchika, Ikezaki Midori, Akama Tomoya O., Ihara Yoshito, Allain Fabrice, Uchimura Kenji	4. 巻 16
2. 論文標題 Beta3Gn-T7 Is a Keratan Sulfate 1,3 N-Acetylglucosaminyltransferase in the Adult Brain	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroanatomy	6. 最初と最後の頁 813841
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnana.2022.813841	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 Takeda-Uchimura Yoshiko, Ikezaki Midori, Akama Tomoya O., Nishioka Kaho, Ihara Yoshito, Allain Fabrice, Nishitsuji Kazuchika, Uchimura Kenji	4. 巻 27
2. 論文標題 Complementary Role of GlcNAc6ST2 and GlcNAc6ST3 in Synthesis of CL40-Reactive Sialylated and Sulfated Glycans in the Mouse Pleural Mesothelium	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 4543 ~ 4543
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules27144543	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 Takechi-Haraya Yuki, Ohgita Takashi, Kotani Mana, Kono Hiroki, Saito Chihiro, Tamagaki-Asahina Hiroko, Nishitsuji Kazuchika, Uchimura Kenji, Sato Takeshi, Kawano Ryuji, Sakai-Kato Kumiko, Izutsu Ken-ichi, Saito Hiroyuki	4. 巻 12
2. 論文標題 Effect of hydrophobic moment on membrane interaction and cell penetration of apolipoprotein E-derived arginine-rich amphipathic α -helical peptides	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4959
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-08876-9	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 Nishitsuji Kazuchika, Ikezaki Midori, Manabe Shino, Uchimura Kenji, Ito Yukishige, Ihara Yoshito	4. 巻 39
2. 論文標題 Thrombospondin type 1 repeat-derived C-mannosylated peptide attenuates synaptogenesis of cortical neurons induced by primary astrocytes via TGF-	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Glycoconjugate Journal	6. 最初と最後の頁 701 ~ 710
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10719-021-10030-y	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 Matsukawa Hitomi, Ikezaki Midori, Nishioka Kaho, Iwashashi Naoyuki, Fujimoto Masakazu, Nishitsuji Kazuchika, Ihara Yoshito, Ino Kazuhiko	4. 巻 12
2. 論文標題 Calnexin Is Involved in Forskolin-Induced Syncytialization in Cytotrophoblast Model BeWo Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 1050 ~ 1050
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom12081050	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 Fujimoto Masakazu, Jinnouchi Keita, Kaku Yo, Hirata Masahiro, Nishitsuji Kazuchika, Haga Hironori	4. 巻 49
2. 論文標題 Investigation of <sc>PRAME</sc> expression in lipid laden and non lipid laden cutaneous histiocytes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Cutaneous Pathology	6. 最初と最後の頁 1011 ~ 1014
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cup.14334	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 池崎みどり, 西辻和親, 眞鍋史乃, 内村健治, 伊藤幸成, 井原義人
2. 発表標題 C-マンノシル化WSPWペプチドはTGF- β シグナル抑制を介してアストロサイト培養上清によるシナプス形成を阻害する
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 西辻和親, 池崎みどり, 岩橋尚幸, 井籠一彦, 内村健治, 井原義人
2. 発表標題 グリコサミノグリカン依存的な p53 凝集体伝播機構とその癌病態への寄与
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 西川太郎、岩橋尚幸、池崎みどり、井原義人、井籠一彦、内村健治、西辻和親
2. 発表標題 p53アミロイド様凝集体の硫酸化糖鎖依存的な細胞間伝播機構の解明
3. 学会等名 第67回日本生化学会近畿支部例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西川太郎、岩橋尚幸、池崎みどり、井原義人、井籠一彦、内村健治、西辻和親
2. 発表標題 p53変異型癌におけるp53凝集体沈着と伝播機構
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 扇田隆司、原矢佑樹、岡田圭祐、松井早希、竹内美紗紀、齋藤千尋、西辻和親、内村健治、川野竜司、長谷川功紀、加藤くみ子、赤路健一、伊豆津健一、齋藤博幸
2. 発表標題 ポリプロリンIIヘリックス構造によるアルギニンペプチド細胞膜透過促進機構
3. 学会等名 膜シンポジウム2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 南波 憲宏、扇田 隆司、島内 寿徳、西辻 和親、齋藤 博幸
2. 発表標題 がん抑制タンパク質p53のアミロイド線維形成性
3. 学会等名 第70回日本薬学会関西支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 南方 志帆、井内 陽子、西辻 和親、眞鍋 史乃、井原 義人
2. 発表標題 C-マンノシル化トリプトファンの細胞による取り込み機構の検討
3. 学会等名 第41回日本糖質学会年会、大阪大学コンベンションセンター、大阪大学医学部保健学科講義棟（大阪府吹田市）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 池崎 みどり、西辻 和親、眞鍋 史乃、内村 健治、伊藤 幸成、井原 義人
2. 発表標題 C-マンノシル化ペプチドはアストロサイト培養上清によるシナプス形成を阻害する
3. 学会等名 第41回日本糖質学会年会、大阪大学コンベンションセンター、大阪大学医学部保健学科講義棟（大阪府吹田市）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西辻 和親、池崎 みどり、内村 健治、岩橋 尚幸、西岡 香穂、藤原 章雄、菰原 義弘、井籠 一彦、井原 義人
2. 発表標題 硫酸化グリコサミノグリカンが仲介するp53凝集体伝播機構とその癌病態への寄与
3. 学会等名 第41回日本糖質学会年会、大阪大学コンベンションセンター、大阪大学医学部保健学科講義棟（大阪府吹田市）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西岡 香穂、岩橋 尚幸、南條 佐輝子、池崎 みどり、西辻 和親、井原 義人、井籠 一彦
2. 発表標題 小胞体ストレス性カルレチキュリン膜移行は細胞性栄養膜細胞でear-meシグナルとして働く
3. 学会等名 第42回日本妊娠高血圧学会学術集会、コンgresクエア日本橋（東京都中央区）およびWeb開催
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西岡 香穂、岩橋 尚幸、池崎 みどり、西辻 和親、井籠 一彦、井原 義人
2. 発表標題 細胞性栄養膜細胞における ERストレスによるカルレティキュリンの細胞表面移行はマクロファージによる貪食に関与する
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会、名古屋国際会議場（愛知県名古屋市）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西岡 香穂、岩橋 尚幸、池崎 みどり、西辻 和親、井原 義人、井籠 一彦
2. 発表標題 細胞性栄養膜細胞で小胞体ストレスにより膜移行したカルレティキュリンはeat-meシグナルとして働く
3. 学会等名 第30回日本胎盤学会学術集会・第40回日本絨毛性疾患研究会、金沢大学十全講堂・医学部記念館（石川県金沢市）およびWeb開催
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshiko Takeda-Uchimura, Midori Ikezaki, Tomoya O. Akama, Kaho Nishioka, Yoshito Ihara, Fabrice Allain, Kazuchika Nishitsuji, Kenji Uchimura
2. 発表標題 Complementary role of GlcNAc6ST2 and GlcNAc6ST3 in synthesis of CL40-reactive sialylated and sulfated glycans in the pleural mesothelium
3. 学会等名 国際シ人口糖鎖科学会議2022 (Sialoglyco2022), Nagoya University, Aichi, Japan (国際学会) (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>癌の病態に関わる新たな分子機構を発見 https://www.wakayama-med.ac.jp/intro/press/202012/01.html 癌の予後不良と化学療法耐性にかかわる新たな機構を発見 https://www.wakayama-med.ac.jp/intro/press/2022/08-01.html</p>

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
研究分担者	池崎 みどり (Ikezaki Midori) (40549747)	和歌山県立医科大学・医学部・助教 (24701)	
研究分担者	岩橋 尚幸 (Iwahashi Naoyuki) (50750907)	和歌山県立医科大学・医学部・助教 (24701)	
研究分担者	井籠 一彦 (Ino Kazuhiko) (60303640)	和歌山県立医科大学・医学部・教授 (24701)	

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			
フランス	リール大学糖鎖生物学構造機能研究所			
フランス	グルノーブル・アルプ大学			
スウェーデン	ヨーテボリ大学			
その他の国・地域(台湾)	Academia Sinica			