

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 5 月 3 日現在

機関番号：33910

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K22518

研究課題名(和文)細胞外分泌小胞における糖鎖と膜分子のクラスター形成による微小環境制御の動態解明

研究課題名(英文) Dynamics of microenvironmental regulation by extracellular vesicles with carbohydrates and molecular cluster formation

研究代表者

古川 鋼一 (Furukawa, Koichi)

中部大学・生命健康科学部・特任教授

研究者番号：80211530

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：種々の細胞、特に癌細胞から分泌される細胞外小胞(EV:エクソソーム)の癌微小環境の制御機能に関して、EVにおける癌関連酸性糖脂質の発現に注目して解析を行った。まず、Tim4-ビーズの利用により発現する糖鎖を指標にした分離・精製法を確立するとともに、EVと細胞膜脂質ラフトとの化学組成の比較を行い、両者間の類似性を明らかにするとともに、EV膜上での膜分子と糖脂質とのクラスター形成の可能性を示した。さらに、サンプルの至適調製条件を確立した。また、癌関連糖鎖発現細胞から分泌されるEVは他の細胞に様々な悪性形質とシグナル活性化を惹起する機能が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

癌細胞から分泌されるEVの機能が多く報告されているが、最も注目されるのは、その転移先の決定機能と転移ニッチの誘導機能である。要するに癌転移におけるEVの重要性が想定される。これまで、癌関連糖脂質が細胞膜上で接着受容体、インテグリン等と複合体を形成して癌形質を増強することを報告してきたが、本研究で同様の共同作用がEV上で発揮されることが分かってきた。したがって、癌関連糖鎖を搭載するEV上で、糖鎖が膜分子とクラスターを形成して協働することを明らかにすることは、EVの本体を解明する上で学術的な意義は極めて大きい、さらに、その制御技術の開発により癌転移の予防、治療に大きく貢献することが期待される。

研究成果の概要(英文)：We investigated regulatory function of extracellular vesicles (EV, exosome) released from various cancer cells for cancer microenvironments with a focus on the expression of cancer-associated acidic glycolipids on EVs. At first, we established methods for the isolation and purification of EVs based on the expressed carbohydrates using Tim4-beads. Then, we compared chemical composition of lipids on EVs and cell membrane, and clarified similarity between them. Furthermore, we demonstrated possible cluster formation of membrane molecules and glycolipids on EVs. We also established optimal culture conditions for the separation and purification of EV samples. Finally, we showed functions of EVs released from cancer-associated sugar-expressing cells to induce various malignant properties and signal activation towards other cells.

研究分野：生化学、糖鎖生物学

キーワード：細胞外分泌小胞 微小環境 エクソソーム サブセット クラスター形成 シグナル

1. 研究開始当初の背景

癌細胞、血管内皮細胞、免疫細胞等の制御において、細胞外分泌小胞 (EV, エクソソーム) が果たす役割の重要性が数多く報告され、その疾患・病態における意義の解明と診断や治療への応用法開発が広く進展中である。しかし、EVとよばれる微小顆粒には様々な物質が含まれ、その実体には不明瞭な点が多く存在した。また、EVに含まれる分子群の組成も不均一と考えられるが、分泌する細胞の形質に大きく依存することが想定されていた。さらに、EVの分離・調製法が研究者により様々であり、その不均一性の詳細な解析と調製法の標準化及び技術開発が強く求められていた。一方、EVに搭載される成分として、DNA, mRNA, microRNA, タンパク質、脂質などがよく研究されてきたが、複合糖質・糖鎖に関する知見は乏しく、あったとしても極めて断片的であった。一方、癌関連糖鎖と呼ばれる複合糖質の中でも、癌関連糖脂質は、細胞膜の脂質ラフトと呼ばれるマイクロドメイン (脂質ラフト) に局在して、細胞の癌性形質や悪性シグナルの制御に重要な役割を果たしていることが、我々をはじめ多くのグループによって明らかにされてきた。しかし、これらの膜等脂質や関連する膜分子の、EVにおける存在や動体に関しての情報は概ね無きに等しい状態であった。癌細胞が放出するEVの重要機能の一つとして、転移先の決定やニッチ形成誘導能が報告されていたが、そこにおける糖鎖の役割や脂質ラフトとの関連も全く不明であった。

2. 研究の目的

申請者らは、癌や神経系細胞に特徴的な酸性スフィンゴ糖脂質の構造と機能につき長年、解析してきたが、最近、これらの糖脂質がEVに発現するとともに、癌関連糖脂質の発現細胞では、細胞膜上の癌関連膜分子が選択的に多く搭載され、EVの機能に関与すると結果が得られた (図1)。即ち、細胞膜上で糖脂質と会合して、癌の悪性形質の増強に働く膜分子が、EVの膜上においても同様に複合体を形成し、癌転移などのEVの機能に中心的な役割を果たすことが示唆された。そこで、EVの実体の正確な理解と診断・治療への安定した応用のためには、EVが含有する複合糖質糖鎖を指標にした新規のサブセットの分離と、各々のサブセットの組成ならびに機能解析が必須であると考えた。そこで、EVの糖鎖という物質基盤に依拠した分離・精製法開発と個別機能の解明、リモデリング法の創出をめざす。即ち

1. EV中の、癌性EV、癌抑制EV、転移EV、炎症EV、抗炎症EV等の機能的サブセットの糖鎖を基盤にした分取・調製法の開発と各々の性状解析を行う。
2. EVの細胞取込みの最先端に糖鎖複合体が存在して機能すると考え、この糖鎖複合体を足掛かりにサブセットの分別的機能及び細胞取込み・細胞内作用機構を解明する。
3. 各々のEVの搭載分子群の人為的リモデリング法を開発し、EVの情報伝達プローブとしての機能応用と病態制御のための応用開発を飛躍的に拡大・現実化する。

3. 研究の方法

1. EVの機能的サブセットの分取・調製法開発と物質基盤の解析

- 種々の抗糖鎖抗体結合ビーズ及びTim4-ビーズを調製し、血清及び細胞培養液等の体液中のEV分離・精製条件を確立する (大海、古川鋼) (図1)。
- 磁気ビーズや、セルソーターにより分離したEVの糖鎖サブセットを用いて、含有脂質、糖脂質、膜タンパク質、その他の分子群の化学組成を解析する (大海、古川圭、池田)。特に糖脂質は、脂質部位を含めた分子種の異同を明らかにする。

2. サブセットにおける各々の糖脂質と関連膜分子群とのクラスター形成、分別的機能及び細胞取込み・細胞内動態と作用機構を解明する。

- 分取したEV糖鎖サブセットの蛍光標識 (PKH26) と部位特異的標識、蛍光標識糖脂質 (安藤 ATT0594) を搭載したEVを用い、培養細胞への取込み動態 (鈴木)、取込み後の細胞内運命の解析、生体内注入後の追跡イメージング解析を行う。
- EV膜上における癌関連酸性糖脂質とインテグリンなどの膜分子との分子クラスター形成につき、生化学的及び高解像度イメージングによる検討を行う。
- 各癌関連糖脂質を発現する細胞からのEVを分離・精製して、各サブセットの糖脂質非発現細胞の培養液への添加時の細胞形質及びシグナル活性化レベルの変化の解析を行う (大海、古川圭)。その時の分子変化を質量分析で解析する (池田)。

3. EVの人為的リモデリング

- 上記の結果、糖鎖に基づくEVサブセットの物質基盤と固有機能を解明した上、その組成のり

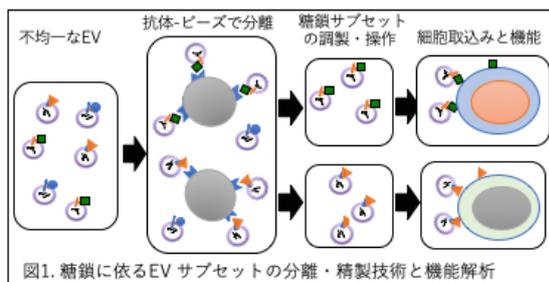


図1. 糖鎖に依るEVサブセットの分離・精製技術と機能解析

モデリングを試み、目的に合致した顆粒の調製を可能にする（古川圭、安藤、鈴木）。
 ・ 標識糖脂質や膜タンパク質をリポソームに一旦包埋した後、EVとの融合により効果的な移行を試みる。

4. 研究成果

当初に掲げた目的と計画に沿って研究を実施した結果、概ね予定通りの成果が得られた。具体的には：

- EVの発現糖脂質に依拠した機能的サブセットの分取・調製法開発と物質基盤の解析に関しては、抗糖鎖抗体結合ビーズ及びTim4-ビーズを用いた細胞培養液からのEVの分離・調製法を確立し、各々の細胞の糖鎖発現パターンに一致したEVの捕捉・精製が可能になった。
- 種々の単一糖鎖発現細胞から分離したEVのサブセットを用いて、各EVの含有糖脂質、脂質の組成解析、分子種組成解析を質量分析（MS）により実施した結果、細胞の脂質ラフトに類似した化学組成が示された。（図2）さらに、インテグリンやEGF受容体等のタンパク分子の含量を、GD3陽性細胞/陰性細胞由来のEV間でイムノブロットイングにより比較し、GD3陽性細胞における著明な増加が示され、細胞間では同等であることとは好対照である事実が明らかになった。

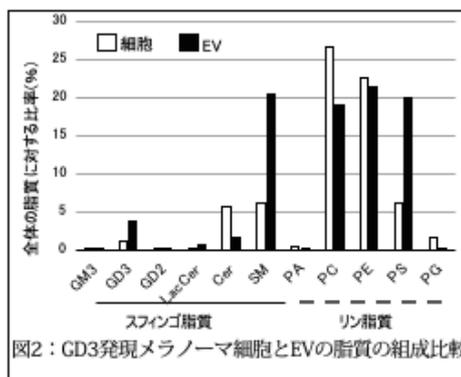


図2：GD3発現メラノーマ細胞とEVの脂質の組成比較

- GD3陽性EV、GD2陽性EV、GM3のみのEVを培養細胞に添加した時の作用とシグナル変化を解析した結果、癌関連糖鎖の発現細胞由来EVが、陰性細胞の浸潤能や接着能を増強することが示された（図3）。その場合に、Erk1/2やAktなどのリン酸化をより強く誘導することが示された。一方、HEK293細胞や正常アストロサイトに対して同様の解析を行った結果、癌細胞に比して、より強いシグナル変化が誘導されることが判明した（図4）。これらの結果により、癌細胞由来のEVが癌の微小環境の制御において重要な役割を果たすことが示唆された。

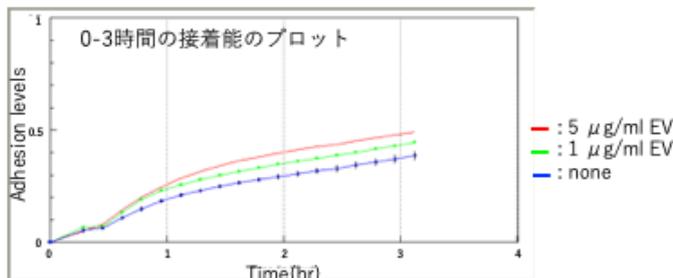


図3. CV3グリーマにGT16-EVを投与後の接着能の亢進

- 癌の転移に与える影響を検討するために、これまで樹立してきたマウススライス肺癌の高転移/低転移亜株を用いて、各々の亜株由来のEVの機能を解析した。その結果、高転移性亜株由来のEVが低転移性亜株の悪性形質を著明に増強することが示された。現在、低転移性亜株由来のEVの癌転移抑制療法への応用開発を検討中である。

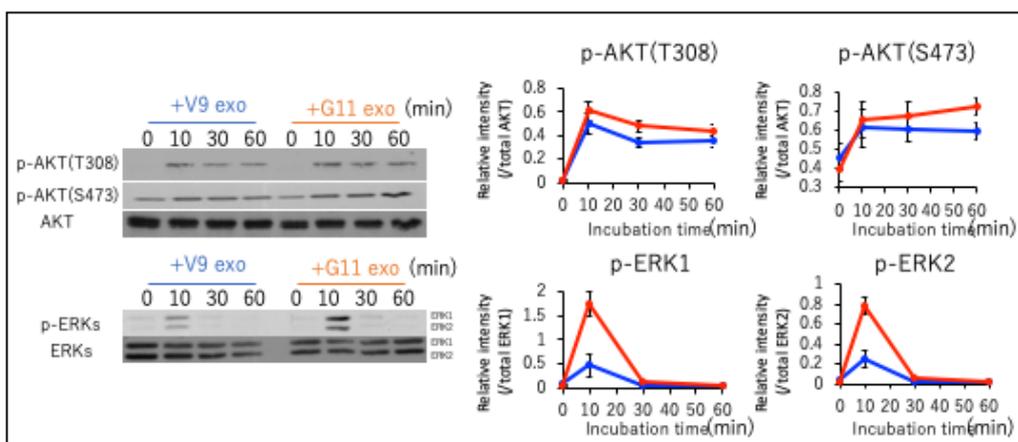


図4. GD3陽性メラノーマ由来のEVをHEK293細胞に添付後、シグナル活性化が惹起される

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 Furukawa K.	4. 巻 21
2. 論文標題 Gangliosides: Modes of Action and Cell Fates. Editorial for Special Issue	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 E6552.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms21186552.PMID: 32911611.	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 Farhana Y, Bhuiyan RH, Ohmi Y, Ohkawa Y, Tajima O, Okajima T, Furukawa K, Furukawa K.	4. 巻 168
2. 論文標題 Aminoglycosides are efficient reagents to induce readthrough of premature termination codon in mutant B4GALNT1 genes found in families of hereditary spastic paraplegia.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Biochem.	6. 最初と最後の頁 103-112
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jb/mvaa041.PMID: 32282910.	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 Hamamura K, Hotta H, Murakumo Y, Shibuya H, Kondo Y, Furukawa K	4. 巻 21
2. 論文標題 SSEA-3 and 4 are not essential for the induction or properties of mouse iPS cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Oral Sci.	6. 最初と最後の頁 393-396
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2334/josnusd.19-0513.	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 Furukawa K, Ohmi Y, Yesmin F, Tajima O, Kondo Y, Zhang P, Hashimoto N, Ohkawa Y, Bhuiyan RH, Furukawa K.	4. 巻 21
2. 論文標題 Novel Molecular Mechanisms of Gangliosides in the Nervous System Elucidated by Genetic Engineering.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci.	6. 最初と最後の頁 1906
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms21061906.PMID: 32168753.	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 Ohmi Y, Furukawa K, Furukawa K	4. 巻 32
2. 論文標題 Elucidation of Pathological Mechanisms for Involvement of Gangliosides in Intractable Diseases.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Trends Glycosci. Glycotechnol.	6. 最初と最後の頁 E81-E86
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Zhang P, Ohkawa Y, Yamamoto S, Momota H, Kato A, Kaneko K, Natsume A, Farhana Y, Ohmi Y, Okajima T, Bhuiyan R.H., Wakabayashi T, Furukawa K, Furukawa K	4. 巻 83
2. 論文標題 St8sia1-deficiency in mice alters tumor environments of gliomas, leading to reduced disease severity.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nagoya J. Med. Sci.	6. 最初と最後の頁 535-549
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18999/nagjms.83.3.535	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 Hotta H, Hamamura K, Shibuya H, Ohmi Y, Furukawa K, Furukawa K	4. 巻 41
2. 論文標題 Lewis y expression in oral squamous cell carcinoma attenuates malignant properties via down-regulation of EGF signaling.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anticancer Res.	6. 最初と最後の頁 1821-1830
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.14948.	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 Sato W, Watanabe-Takahashi M, Hamabata T, Furukawa K, Funamoto S, Nishikawa K	4. 巻 557
2. 論文標題 A nontoxic form of Shiga toxin 2 suppresses the production of amyloid by altering the intracellular transport of amyloid precursor protein through its receptor-binding B-subunit.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochem. Biophys. Res. Commun	6. 最初と最後の頁 247-253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.04.015.	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 Hashimoto N, Ito S, Tsuchida A, Bhuiyan RH, Okajima T, Yamamoto A, Furukawa K, Ohmi Y, Furukawa K	4. 巻 294
2. 論文標題 The ceramide moiety of disialoganglioside (GD3) is essential for GD3 recognition by the sialic acid-binding lectin SIGLEC7 on the cell surface	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Biol. Chem.	6. 最初と最後の頁 10833-10845
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA118.007083	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 Orimo T, Sasaki I, Hemmi H, Ozasa T, Fukuda-Ohta Y, Ohta T, Morinaka M, Kitauchi M, Yamaguchi T, Sato Y, Tanaka T, Hoshino K, Katayama KI, Fukuda S, Miyake K, Yamamoto M, Satoh T, Furukawa K, Kuroda E, Ishii KJ, Takeda K, Kaisho T	4. 巻 18
2. 論文標題 Cholera toxin B induces interleukin-1 production from resident peritoneal macrophages through the pyrin inflammasome as well as the NLRP3 inflammasome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int. Immunol.	6. 最初と最後の頁 657-668
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxz004	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 Yo S, Hamamura K, Mishima Y, Hamajima K, Mori H, Furukawa K, Kondo H, Tanaka K, Sato T, Miyazawa K, Goto S, Togari A	4. 巻 10
2. 論文標題 Deficiency of GD3 Synthase in Mice Resulting in the Attenuation of Bone Loss with Aging	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci.	6. 最初と最後の頁 2825
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20112825	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 Bhuiyan RH, Ohmi Y, Ohkawa Y, Zhang P, Takano M, Hashimoto N, Okajima T, Furukawa K, Furukawa K	4. 巻 397
2. 論文標題 Loss of Enzyme Activity in Mutated B4GALNT1 Gene Products in Patients with Hereditary Spastic Paraplegia Results in Relatively Mild Neurological Disorders: Similarity with Phenotypes of B4galnt1 Knockout Mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 94-106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroscience.2018.11.034	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 Takeuchi R, Kambe M, Miyata M, Jeyadevan U, Tajima O, Furukawa K, Furukawa K	4. 巻 9
2. 論文標題 TNF -signal and cAMP-mediated signals oppositely regulate melanoma- associated ganglioside GD3 synthase gene in human melanocytes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 14740
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-51333-3	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 Furukawa, K., Ohmi, Y., Yesmin, F., Tajima, O., Kondo, Y., Pu Zhang, P., Hashimoto, N., Ohkawa, Y., Bhuiyan, R.H., Furukawa, K	4. 巻 21
2. 論文標題 Novel molecular mechanisms for roles of gangliosides in the nervous system elucidated by genetic engineering	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci.	6. 最初と最後の頁 E1906
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21061906	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 Ohmi, Y., Nishikaze, T., Kitaura, Y., Ito, T., Yamamoto, S., Sugiyama, F., Matsuyama, M., Takahashi, Y., Takeda, A., Kawahara, T., Okajima, T., Furukawa, K. and Furukawa, K.	4. 巻 31
2. 論文標題 Majority of alpha2,6-sialylated glycans in adult mouse brain exist in O-glycans: SALSA-MS analysis for knockout mice of alpha2,6-sialyltransferase genes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Glycobiology	6. 最初と最後の頁 557-570
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/glycob/cwaa105.	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 Ohkawa, Y., Zhang, P., Momota, H., Kato, A., Hashimoto, N., Ohmi, Y., Bhuiyan, R.H., Natsume, A., Wakabayashi, T., Furukawa, K, Furukawa K.	4. 巻 112
2. 論文標題 Lack of GD3 synthase (St8sia1) attenuates malignant properties of gliomas in genetically engineered mouse model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 3756-3768
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15032.	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 Mishima, Y., Hamamura, K., Kato, H., Furukawa, K., Tashima, Y., Okajima, T., Kondo, H., Sato, T., Miyazawa, K., Goto, S., and Togari, A.	4. 巻 35
2. 論文標題 Contribution of glucosylceramide synthase to the proliferation of mouse osteoblasts	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 In Vivo	6. 最初と最後の頁 3111-3123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/invivo.12606.	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 Yesmin, F., Bhuiyan, R.H., Ohmi, Y., Yamamoto, S., Kaneko, K., Ohkawa, Y., Zhang, P., Hamamura, K., Cheung, N-K.V., Kotani, N., Honke, K., Okajima, T., Kambe, M., Tajima, O., Furukawa, K., Furukawa, K.	4. 巻 23
2. 論文標題 Ganglioside GD2 Enhances the Malignant Phenotypes of Melanoma Cells by Cooperating with Integrins	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci.	6. 最初と最後の頁 423
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23010423.	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 Seo, N., Nakamura, J., Kaneda, T., Tateno, H., Shimoda, A., Ichiki, T., Furukawa, K., Hirabayashi, J., Kazunari, A., Shiku, H.	4. 巻 11
2. 論文標題 Distinguishing Functional Exosomes and Other DNA-containing Extracellular Vesicles Based on the Difference in Strength of Negative Membrane Charge.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J. Extracell. Vesicles	6. 最初と最後の頁 e12205
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jev2.12205.	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49件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Koichi Furukawa, Yuya Senoo, Mariko Kambe, Kazutaka Ikeda, Yuhsuke Ohmi, Satoko Yamamoto, Iori Kobayashi, Yuki Ohkawa, Keiko Furukawa
2. 発表標題 Extracellular vesicles secreted from melanoma cell lines contain high levels of integrins and similar profiles of ganglioside species with parent cells.
3. 学会等名 ISEV (国際細胞外小胞学会) 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yesmin Farhana, Robiul H. Bhuiyan, Yuhsuke Ohmi, Tetsuya Okajima, Satoko Yamamoto, Keiko Furukawa, Koichi Furukawa
2. 発表標題 Ganglioside GD2 enhances malignant properties of melanoma by co-operating with integrin.
3. 学会等名 第79回日本癌学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Robiul Hasan Bhuiyan, Farhana Yesmin, Yuji Kondo, Yuki Ohkawa, Yuhsuke Ohmi, Pu Zhang, Tetsuya Okajima, Keiko Furukawa, Koichi Furukawa
2. 発表標題 Roles of asialo-series ganglioside GD1alpha in human cancer cell lines.
3. 学会等名 第79回日本癌学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田島織絵、古川圭子、古川鋼一
2. 発表標題 スフィンゴ糖脂質による肝インスリンシグナル制御を介した脂肪肝抑制機構の検討
3. 学会等名 第93回日本生化学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤詩歩、北浦洋子、伊藤多佳子、古川圭子、河原敏男、古川鋼一、大海雄介
2. 発表標題 初代培養アストロサイト上に発現するガングリオシドの機能解析
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 堀内萌々花、大海雄介、山本聡子、北沢裕昭、Yesmin Farhana、田島織絵、古川圭子、古川鋼一
2. 発表標題 大腸癌細胞の糖鎖発現解析と糖鎖改変の試み：癌微小環境の制御機構の解析をめざして
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 Izumi Sasaki, Takashi Orimo, Isui Harie, Yuko Takisawa, Koichi Furukawa, Tsuneyasu Kaisho
2. 発表標題 The roles of unfold protein responses in cholera toxin B-induced interleukine-1b production.
3. 学会等名 第27回日本免疫毒性学会学術年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Izumi Sasaki, Chihiro Nakai, Shuhei Morita, Daisuke Okuzaki, Yuri Fukuda-Ohta, Takashi Orimo, Hiroaki Hemmi, Koichi Furukawa, Tsuneyasu Kaisho
2. 発表標題 The role of IRE1 in cholera toxin B-induced interleukine-1 production from resident peritoneal macrophages.
3. 学会等名 マクロファージ分子細胞生物学研究会 (MMCB) 第27回マクロファージ分子細胞生物学国際シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroshi Fujiwara, Yasushi Akahori, Hiroshi Miwa, Linan Wang, Chisaki Hyuga, Yusuke Ohmi, Yoshimasa Tanaka, Keiko Furukawa, Koichi Furukawa, Yoshihiro Miyahara, Hiroshi Shiku
2. 発表標題 Novel cellular immunotherapy using GD2-specific CAR gene-modified allogeneic / -T cells against solid cancers.
3. 学会等名 第82回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤原 弘, 赤堀泰, 三輪啓志, 王立楠, 日向千咲, 大海雄介, 宮原慶裕, 田中義正, 古川圭子, 古川鋼一, 珠玖 洋
2. 発表標題 新規GD2特異的CAR遺伝子導入アロ / -T 細胞の開発
3. 学会等名 第24回日本癌免疫学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐々木泉, 中井千尋, 大田有里, 西山奈央子, 森田修平, 奥崎大介, 三並桃佳, 林茉里, 張江伊水, 田中日向子, 加藤喬, 折茂貴是, 古川鋼一, 改正恒康
2. 発表標題 コロナ毒素による免疫アジュバント活性における小胞体ストレスセンサーIRE1 の機能的意義
3. 学会等名 第25回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Koichi Furukawa, Yuki Ohkawa, Kei Kaneko, Noboru Hashimoto, Zhang Pu, Robiul H. Bhuiyan, Yuhsuke Ohmi, Keiko Furukawa
2. 発表標題 Regulation of cell signals by glycosphingolipids via cluster formation on the cell surface
3. 学会等名 International Symposium on Bio-CHAINS from Single Molecules to Highly Organized Systems. co-organized by G-CHAIN and CREST exosome project (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 古川鋼一
2. 発表標題 糖鎖とシグナル伝達 (Sugar chains and signal transduction)
3. 学会等名 第17回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム(JCGG) Symposium ~糖鎖研究と他領域との統合~ (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名	Koichi Furukawa, Noboru Hashimoto, Akihito Yamamoto, Paul Crocker, Yusuke Ohmi, Robiul H. Bhuiyan, Keiko Furukawa
2. 発表標題	Hydroxylation of ceramide modifies sensitivity of GD3-positive cancer cells to the killing of natural killer cells
3. 学会等名	International Symposium on Glycoconjugates (IGO GLYC025) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	橋本 登、伊藤静香、土田明子、Robiul H. Bhuiyan、岡島徹也、山本朗仁、古川圭子、大海雄介、古川鋼一
2. 発表標題	シアル酸結合レクチンSiglec7のガングリオシドGD3認識に対するセラミド構造の影響
3. 学会等名	第38回日本糖質学会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	北沢裕昭、田中 祥、藤井 碧、大海雄介、大川祐樹、喬 善楼、田島織絵、古川圭子、古川鋼一
2. 発表標題	大腸癌におけるGb3の機能解析
3. 学会等名	第38回日本糖質学会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Farhana Yesmin, Robiul H. Bhuiyan, Yuhsuke Ohmi, Tetsuya Okajima, Keiko Furukawa, Koichi Furukawa
2. 発表標題	Unique function of ganglioside GD2 in malignant melanomas
3. 学会等名	第38回日本糖質学会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名 Pu Zhang, Yuki Ohkawa, Robiul H. Bhuiyan, Hiroyuki Momota, Toshihiko Wakabayashi, Akira Kato, Yuhsuke Ohmi, Keiko Furukawa, Tetsuya Okajima, Koichi Furukawa
2. 発表標題 Roles of ganglioside GD3 in the regulation of microenvironment of Gliomas
3. 学会等名 第38回日本糖質学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Pu Zhang, Okiru Komine, Yuki Ohkawa, Yuhsuke Ohmi, Robiul H. Bhuiyan, Akira Kato, Keiko Furukawa, Tetsuya Okajima, Toshihiko Wakabayashi, Koichi Furukawa
2. 発表標題 Roles of ganglioside GD3 in the regulation of microenvironment of gliomas
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 古川鋼一、赤堀 泰、大海雄介、ファーハナ イエスミン、浦野 健、古川圭子、珠玖 洋
2. 発表標題 Targeting GD2 on cancer cells by an anti-GD2 antibody is promising in a variety of cancers: Challenge by CAR T
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹内理香、神戸真理子、宮田麻衣子、ウプル ジャワデワン、田島織絵、古川鋼一、古川圭子
2. 発表標題 TNFa-and cAMP-signals oppositely regulate melanoma associated ganglioside GD3 synthase gene in human melanocytes
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 赤堀 泰、古川鋼一、藤原 弘、美輪啓志、奥村悟司、王立楠、加藤琢磨、宮原慶裕、瀬尾尚宏、田中義正、珠玖 洋
2. 発表標題 Development of new CAR that suppress GD2 expressing tumors
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Farhana Yesmin, Robiul H. Bhuiyan, Yuhsuke Ohmi, Tetsuya Okajima, Keiko Furukawa, Koichi Furukawa
2. 発表標題 Unique function of ganglioside GD2 in malignant melanomas
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Robiul H. Bhuiyan, Farhana Yesmin, Yuji Kodo, Yuki Ohkawa, Yuhsuke Ohmi, Pu Zhang, Tetsuya Okajima, Keiko Furukawa, Koichi Furukawa
2. 発表標題 Roles of asialo-series ganglioside GD1alpha in human cancer cell lines
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大海雄介、北浦洋子、伊藤多佳子、伴峻太、古川圭子、武田明、河原敏男、古川鋼一
2. 発表標題 マウスアストロサイト上に発現するガングリオシドの機能解析
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Robiul H. Bhuiyan, Farhana Yesmin, Yuhsuke Ohmi, Yuki Ohkawa, Tetsuya Okajima, Keiko Furukawa, Koichi Furukawa
2. 発表標題 Increased readthrough of premature termination codon of B4GALNT1 gene depending on cell cycle
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Koichi Furukawa, Iori Kobayashi, Yoshiki Kodama, Yuhsuke Ohmi, Satoko Yamamoto, Yuki Ohkawa, Mariko Kambe, Keiko Furukawa
2. 発表標題 Extracellular vesicles secreted from ganglioside GD3-expressing cancer cell lines contain high levels of integrins: Roles of lipid rafts
3. 学会等名 ISEV (International Society for Extracellular Vesicles)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Momoka Horiuchi, Yusuke Omi, Satoko Yamamoto, Hiroaki Kitazawa, Farhana Yesmin, Robiul Bhuiyan, Ori Tajima, Keiko Furukawa, Noboru Hashimoto, Koichi Furukawa
2. 発表標題 Analysis of control mechanisms of cancer microenvironments by sugar chains in colorectal cancer cells
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kei Kaneko, Yuhsuke Ohmi, Mariko Kambe, Qi Li, Yesmin Farhana, Satoko Yamamoto, Yoko Kitaura, Takako Ito, Robiul H. Bhuiyan, Ori Tajima, Koichi Furukawa, Keiko Furukawa
2. 発表標題 Changes of integrins in glycolipid-modified melanoma-derived exosomes
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Farhana Yesmin, Robiul H. Bhuiyan, Yuhsuke Ohmi, Momoka Horiuchi, Tetsuya Okajima, Satoko Yamamoto, Keiko Furukawa, Koichi Furukawa
2. 発表標題 Ganglioside GD2 enhances malignant properties of melanoma by co-operating with integrin
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Bhuiyan Robiul H., Farhana Yesmin, Yuji Kondo, Yuki Ohkawa, Yuhsuke Ohmi, Pu Zhang, Tetsuya Okajima, Keiko Furukawa, Koichi Furukawa
2. 発表標題 Unique effects of expression of asialo-series ganglioside GD1alpha in human cancer cell lines
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 根岸航平、藤原 弘、赤堀 泰、三輪啓志、王 立楠、古川鋼一、珠玖 洋
2. 発表標題 Development of novel and fully-murinized assessment system for CAR-T therapy
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Farhana Yesmin, Robiul H. Bhuiyan, Yuhsuke Ohmi, Momoka Horiuchi, Tetsuya Okajima, Satoko Yamamoto, Kei Kaneko, Keiko Furukawa, Koichi Furukawa
2. 発表標題 Ganglioside GD2 cooperate with integrin in the enhancement of malignant properties of melanoma cell
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 田島織絵、古川圭子、古川鋼一
2. 発表標題 スフィンゴ糖脂質による肝脂肪蓄積制御メカニズムの検討
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 大海雄介、Li Qi、山本聡子、北浦洋子、伊藤多佳子、佐藤詩歩、金子 慶、神戸真理子、イエスミン ファーハナ、田島織絵、モハンマド A ハスナット、河原敏男、古川圭子、古川鋼一
2. 発表標題 ヒトグリオーマ細胞由来エクソソームに発現するガングリオシドの機能解析
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 佐藤詩歩、北浦洋子、伊藤多佳子、田島織絵、古川圭子、河原敏男、古川鋼一、大海雄介
2. 発表標題 初代培養アストロサイト上に発現するガングリオシドの役割
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 Kei Kaneko, Yuhsuke Ohmi, Mariko Kambe, Farhana Yesmin, Satoko Yamamoto, Yoko Kitaura, Takako Ito, Oriie Tajima, Koichi Furukawa, Keiko Furukawa
2. 発表標題 Ganglioside GD3 enhances the expression of integrins on extracellular vesicles (EVs) to exert its functions
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 佐藤詩歩、北浦洋子、伊藤多佳子、田島織絵、小谷典弘、本家孝一、古川圭子、河原敏男、古川鋼一、大海雄介
2. 発表標題 アストロサイトに発現するガングリオシドの機能解析と近傍分子の同定
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 大海雄介、Li Qi、山本聡子、北浦洋子、伊藤多佳子、佐藤詩歩、金子 慶、神戸真理子、イエスミン ファーハナ、田島織絵、モハンマド A ハスナット、古川圭子、古川鋼一
2. 発表標題 がん由来エクソソーム上に発現するガングリオシドのがん微小環境への影響
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 堀内萌々花、橋本登、大海雄介、山本聡子、北沢裕昭、Yesmin Farhana、田島織絵、古川圭子、古川鋼一
2. 発表標題 ヒト大腸癌細胞による糖脂質発現と機能の解析
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 Yesmin F, Robiul H. Bhuiyan、Yuhsuke Ohmi、 Momoka Horiuchi、Tetsuya Okajima、Satoko Yamamoto、Kei Kaneko、Keiko Furukawa、Koichi Furukawa
2. 発表標題 Elucidation of unique function of ganglioside GD2 and its action mechanisms in human melanoma
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 Kei Kaneko, Yuhsuke Ohmi, Mariko Kambe, Yesmin Farhana, Momoka Horiuchi, Yoko Kitaura, Takako Ito, Orié Tajima, Koichi Furukawa and Keiko Furukawa
2. 発表標題 Different expression of integrins in ganglioside-remodeling melanoma EVs
3. 学会等名 第10回国際EV学会 (ISEV) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Farhana Yesmin, Robiul H. Bhuiyan, Yuhsuke Ohmi, Momoka Horiuchi, Tetsuya Okajima, , Kei Kaneko, Keiko Furukawa, Koichi Furukawa
2. 発表標題 Ganglioside GD2 enhances malignant properties of melanoma by co-operating with integrin
3. 学会等名 第10回国際EV学会 (ISEV) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Koichi Furukawa, Yuhsuke Ohmi, Qi Li, Hiroaki Kitasawa, Yesmin Farhana, Satoko Yamamoto, Yoko Kitaura, Takako Ito, Kei Kaneko, Mariko Kambe, Keiko Furukawa
2. 発表標題 GD3/GD2-expressing glioma-derived EVs enhance malignant properties of gliomas, and regulate tumor microenvironments
3. 学会等名 第10回国際EV学会 (ISEV) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大海雄介、Li Qi、山本聡子、北浦洋子、伊藤多佳子、金子 慶、神戸真理子、イエスミン ファーハナ、田島織絵、モハンマド A ハスナット、古川圭子、古川鋼一
2. 発表標題 ヒトグリオーマ細胞由来エクソソームの機能解析
3. 学会等名 第8回日本細胞外小胞学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 LIU QINYUE, 澤田晋一, 佐々木善浩, 古川鋼一, 秋吉一成
2. 発表標題 糖脂質リモデリング腫瘍細胞由来細胞外小胞の機能解析
3. 学会等名 第8回日本細胞外小胞学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金子 慶、大海雄介、神戸真理子、ファーハナ イエスミン、山本聡子、北浦洋子、伊藤多佳子、田島織絵、古川鋼一、古川圭子
2. 発表標題 ガングリオシド改変メラノーマ細胞由来EVsにおける integrin の発現パターンとがん形質機能の解析
3. 学会等名 第8回日本細胞外小胞学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Farhana Yesmin, Robiul H. Bhuiyan, Yuhsuke Ohmi, Momoka Horiuchi, Tetsuya Okajima, Satoko Yamamoto, Kei Kaneko, Keiko Furukawa, Koichi Furukawa
2. 発表標題 Ganglioside GD2 enhances malignant properties of melanoma by co-operating with integrin
3. 学会等名 第8回日本細胞外小胞学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 瀬尾尚宏、中村純子、金田次弘、舘野浩章、下田麻子、一木隆範、古川鋼一、平林淳、秋吉一成、珠玖洋
2. 発表標題 がんの進行阻害作用を持つCTLエクソソームと その作用を持たない CTL EVの生理学的性質の検討
3. 学会等名 第8回日本細胞外小胞学会学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 古川鋼一、大海雄介、田島織絵、古川圭子	4. 発行年 2020年
2. 出版社 名古屋大学出版会	5. 総ページ数 -
3. 書名 糖鎖生物学、生命現象と糖鎖情報 神経と糖鎖(II) 神経機能	

1. 著者名 大海雄介、古川鋼一	4. 発行年 2020年
2. 出版社 名古屋大学出版会	5. 総ページ数 -
3. 書名 糖鎖生物学、生命現象と糖鎖情報 免疫と糖鎖(I) 免疫調節	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 GD2結合性分子	発明者 珠玖洋、赤堀泰、三輪啓志、藤原弘、古川鋼一、古川圭子、	権利者 三重大学、中部大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-142358	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<p>中部大学 生命健康科学部 糖鎖生物学講座 http://koichichubu.starfree.jp 癌関連糖鎖を標的にした新規癌治療法の開発 https://www.chubu.ac.jp/about/faculty/profile/835a9495737bccf6f4128d87c4aabc80b41827bc.pdf</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	大海 雄介 (Ohmi Yuhsuke) (10584758)	中部大学・生命健康科学部・助教 (33910)	
研究 分 担 者	古川 圭子 (Furukawa Keiko) (50260732)	中部大学・生命健康科学部・教授 (33910)	

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		
バングラデシュ	Chittagong University	Dep Biochem Mol Biol	
米国	Harvard University	Dep Neurol, Children Hosp.	