

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 6 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2009～2013

課題番号：21249038

研究課題名(和文)糖鎖関連分子を標的にした生活習慣病予防マーカーの開発

研究課題名(英文)Development of glyco-biomarkers for predicting life-style related diseases

研究代表者

三善 英知(EIJI, MIYOSHI)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：20322183

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,200,000円、(間接経費) 10,560,000円

研究成果の概要(和文)：糖鎖はタンパク質の翻訳後修飾に関わる重要な生体分子の1つで、がん化、分化、増殖などにより変化する。本研究では、糖鎖解析技術を用いて生活習慣病予防マーカー開発のための基盤研究を行った。人間ドックの受診者から脂肪肝、耐糖能異常などで将来的な生活習慣病発症の危険群を絞り込み、その中から疾患に進展する確率が高い群と低い群を鑑別できる糖鎖マーカーを開発した。がんを中心とした多くの生活習慣病の原因と考えられる慢性炎症の指標として、ガラクトース欠損IgGを定量できるレクチン-抗体ELISAキットの開発に成功した。また、糖鎖改変マウスを用いて、糖鎖の生活習慣病における病態生理学的な意味を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Oligosaccharide is one of the most important post-translational modifications of proteins. The oligosaccharide structure is changed in carcinogenesis, differentiation and proliferation. In the present study, we have developed novel glycol-markers for predicting life-style related diseases, using glycol-proteomic analyses. We collected serum samples and clinical information of people who got medical check. We developed a glycol marker, which can distinguish high/low risk people for life-style related diseases in future. We also developed a lectin-antibody ELISA kit for determining agalactosyl IgG, which represents the status of chronic inflammation diseases. Oligosaccharide remodeling mice showed us a pathophysiological signification of aberrant glycosylation involved in life-style related diseases.

研究分野：境界医学

科研費の分科・細目：病態検査学

キーワード：糖鎖 生活習慣病 予防マーカー レクチン IgG 脂肪肝 皮膚

1. 研究開始当初の背景

糖鎖はタンパク質の翻訳後修飾を担う重要な生体分子の1つで、がんや炎症と深く関わりをもつ。種々の疾患に伴う糖鎖の変化は、疾患マーカーとして臨床応用されている。本研究代表者は、長年糖鎖の生合成に関わる糖転移酵素の分離精製と遺伝子クローニングを行い、その生物学機能を様々な疾患・病態との関わりから解析してきた。また、申請者が学会評議員を続けてきた肝臓学会では、近年ウイルス性肝疾患とそこから発生する肝細胞がんの研究から NASH (non-alcoholic steatohepatitis) を中心とした肝臓の代謝研究が脚光を浴びるようになってきた。現在の日本は急速に高齢化が進行し、将来必ず訪れる超高齢化社会においては、治療よりも疾患の予防こそが重要視されると思われる。がんにおいては、糖鎖の変化は疾患の発症初期に見られることから、糖鎖は疾患の予防マーカーや予測マーカーとしての応用が期待される。

2. 研究の目的

健康の維持は、高齢化社会を迎える我が国にとって最も重要な課題であり、生活習慣病予防に対する人間ドック、検診システムの貢献は非常に大きい。疾患の予防こそが最も国民に福利をもたらすと思われるが、現在の医療経済の問題を考えると、より効率的な疾患発症の危険群の絞り込み、あるいは精神神経疾患や皮膚の老化、がん化など、現状の検診データからは十分に捉えきれない疾患群の拾い上げなどが残された大きな課題と言える。糖鎖は、タンパク質の翻訳後修飾を担う重要な生体分子で、ポストゲノム研究の重要な研究項目で、がんや炎症などと深く関与する。本研究では、最新の糖鎖解析技術を用いて、血清中の糖鎖関連分子の機能的解析を行ない、新しい生活習慣病の予防マーカー開発のための基礎的検討と血清を用いた大規模 validation study のための基盤形成を行なう。また、将来的な予防マーカー開発のための糖鎖改変動物を使った、病態生理学的な基礎的研究を行う。

3. 研究の方法

人間ドック健診受診者から、インフォームドコンセントを取り、脂肪肝、HbA1c、ALT 異常者をランダムに約 1500 名選んだ。対象のコントロールとして年齢を合わせた約 500 名を抽出した。本研究に関しては、大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻の倫理委員会承認を得た。測定するターゲットとしては、ST6GalT-1, Fucosylated haptoglobin, α 2HS-glycoprotein (fetuin), Mac2 binding protein (Mac2-bp), 血清アセチルグルコサミン転移酵素 V (GnT-V) 活性、ガラクトース欠損 IgG などである。方法としては独自(または企業との共同研究)で作成した ELISA 法、レクチン抗体 ELISA 法、HPLC を用いた解析

である。また、香川大学との共同研究により、鬱病患者の血清を用いて、いくつかの(慢性)炎症性のマーカーを測定した。健常者だけでなく、いくつかの生活習慣病の発症予測、もしくは進展予測に種々の糖鎖関連分子がマーカーとして有用か否か検討した。GnT-V と病態生理に関する研究として、GnT-V トランスジェニックマウスを使って皮膚疾患、肝臓疾患、精神疾患などに関する糖鎖と病態生理に関する研究を行った。

4. 研究成果

(1) 自己免疫性肝疾患における血中 ST6GalT-1 値の疾患予測における意義。以前に理化学研究所との共同研究により、ST6GalT-1 は肝がん発症の予測マーカーになることを報告している(特許出願)。免疫生物研究所で作成した ELISA キットを用いて自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変症(PBC)を中心に測定した(福島医大との共同研究)。これらの自己免疫性肝疾患では、血中 ST6GalT-1 レベルは健常者に比べて有意に上昇し、症例毎に高値を示すものと健常者レベルのものが見られた。ただ、福島の健常者と阪大の健常者で少し平均値にズレをも認めた。年齢による違いは、認められなかった。詳細な臨床情報との解析を進める段階で、東日本大震災が起こり、福島医大の症例解析が不可能になった。

(2) 脂肪肝患者の中から NASH 危険群予測マーカーとしての Fucosylated haptoglobin (Fuc-Hpt) Mac2 binding protein (Mac2-bp) 申請者は長く、糖鎖修飾の中でもフコースという単糖が N 型糖鎖に付着するフコシル化に着目して研究をしてきた。フコシル化 fetoprotein (AFP-L3) は現在臨床で肝がんの有力な腫瘍マーカーとして用いられている。この AFP-L3 が肝がんでは血中に上昇する機序については永らく不明であったが最近申請者はフコシル化タンパクが細胞極性によって輸送され、分泌されることを見いだした。細胞極性の破綻した肝細胞がん細胞ではこの極性輸送システムが破綻し、本来胆管側へと運ばれるフコシル化タンパクが血中に漏れ出すことがわかった。

一方、近年肥満人口の増加に伴い、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)患者が世界的に増加している。NASH は肝硬変・肝細胞がんへと進展しうる疾患であり、今後も増加が予想される。現在は侵襲性のある肝生検しか確定的な診断法がなく、診断・治療経過観察において有用な血液バイオマーカーが待望されている。NASH においては細胞極性の破綻した風船様肝細胞が特徴的に増加する。申請者はこの NASH 特異的な風船様肝細胞に着目した。すなわち、風船様肝細胞の増加に伴い、NASH 患者の血中フコシル化タンパクが増加しているのではないかと考えた。そこで申請者は Fuc-Hpt、およびフコシル化の標的タンパク

として申請者が同定した Mac2-bp を申請者が開発した ELISA キットを用いて測定し、それぞれ新規 NASH 鑑別・病期診断血液バイオマーカーとなることを見いだした。これら有用性はいずれのバイオマーカーも従来最も有用とされているサイトセラチン 18 断片 (M30) よりも優れていた。

現在国内外の多施設共同研究により、これら新規 NASH バイオマーカーの有用性についてさらなる検討を行っている。

(3) 皮膚疾患、肝疾患の病態生理における GnT-V の役割

申請者は全身発現性 GnT-V トランスジェニック (Tg) マウスを作製し、このマウスを用いて、皮膚疾患、肝疾患の病態生理における新たな知見を得た。すなわち、GnT-V 過剰発現は皮膚では創傷治癒を促進し、肝臓では炎症・線維化を抑制することを見いだした。皮膚においては GnT-V が EGF 受容体シグナルを亢進させ、セラチノサイトの遊走・増殖が亢進し、創傷治癒が促進していた。肝臓ではリンパ球 T 細胞受容体シグナルが GnT-V により、炎症抑制方向にシフトしていた。さらに、肝線維化に中心的役割を担う肝星細胞で GnT-V が TGF- β シグナルを恒常的に亢進させ、そのネガティブフィードバックとしての COX-2 が過剰に産生されることにより線維化進展が抑制されていた。GnT-V は肝臓で炎症・線維化を抑制していた。以上より、本研究結果により、皮膚疾患、肝疾患の病態生理における GnT-V の全く新しい役割を見出すことができた。皮膚の再生・老化や肝臓の星細胞に関わる糖鎖の機能があきらかになり、新しい疾患マーカー開発のための基盤データとなった。

(4) ガラクトース欠損 IgG の炎症性腸疾患における病態生理とガラクトース欠損 IgG の簡易測定法の開発。

これまで炎症性腸疾患 (IBD) 患者において、血清 IgG のガラクトース欠損が、クローン病と潰瘍性大腸炎を鑑別できる糖鎖マーカーであることを報告してきた。しかし、この研究で用いた HPLC による解析はコストと時間がかかり、多検体処理が難しい。そこでガラクトース欠損 IgG を検出可能なレクチン抗体 ELISA の開発を目指した。レクチンマイクロアレイの解析から、ABA と GSLII というレクチンがガラクトース欠損 IgG を特異的に認識できることがわかり、2 つのレクチンと抗 IgG 抗体を使った dual lectin-antibody ELISA を開発した。その結果、日本だけでなくアメリカの IBD 患者においても、このレクチン-抗体 ELISA キットが IBD の鑑別診断に有用であることがわかった。また、当大学で大規模な研究を行っている双子研究の血清を用いて検討を行ったところ、ガラクトース欠損 IgG 量の変化に遺伝的な要因は少なく、環境因子が大きいことがわかった。また、Beta1-4 ガラクトース転移酵素ノックアウト

マウスを用いて、ガラクトース欠損 IgG の IBD における病態生理学的意義を検討した。Beta1-4 ガラクトース転移酵素ヘテロノックアウトマウスでは実験的腸炎が野生型マウスに較べて有意に抑制された。ただガラクトース欠損 IgG そのものには炎症を抑制する作用はなく、ガラクトース欠損に伴う B 細胞とマクロファージの相互作用の結果、腸炎が抑制されることがわかった。

(5) 精神疾患における糖鎖の役割
GnT-V Tg マウスでは、明らかな行動異常が見られる。また少数例の精神疾患患者 (鬱病) で、いくつかの血清糖鎖マーカーを測定したところ、異常値を示す症例が健常者よりも多かったが、個々の症例でのバラツキが高く、十分な結論には至らなかった。これは、精神疾患患者の原因が非常に複雑であることを示唆し、今後さらなる症例を集めて解析が必要と思われる。また、糖鎖改変モデルマウスを使った、精神疾患の病態生理に関する研究も必要かもしれない。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 73 件)

1. Yamamoto E, Miyoshi E, Kikkawa F. *et al.* (2009) N-acetylglucosaminyltransferase V regulates extravillous trophoblast invasion through glycosylation of $\alpha 5\beta 1$ integrin. *Endocrinology* 150(2), 990-9.
2. Kitazume S, Miyoshi E, Hashimoto Y. *et al.* (2009) Molecular insights into β -galactoside $\alpha 2,6$ -sialyltransferase secretion *in vivo*. *Glycobiology* 19(5), 479-87.
3. Osumi D, Miyoshi E, Taniguchi N. *et al.* (2009) Core fucosylation of E-cadherin enhances cell-cell adhesion in human colon carcinoma, WiDr cells. *Cancer Science* 100(5), 888-95.
4. Wang XC, Miyoshi E, Gu J. *et al.* (2009) Requirement of Fut8 for the expression of vascular endothelial growth factor receptor-2: a new mechanism for the emphysema-like changes observed in Fut8-deficient mice. *J. Biochemistry* 145(5), 643-51.
5. Moriwaki K, Noda K, Miyoshi E. *et al.* (2009) Deficiency of GMD leads to escape from NK cell-mediated tumor surveillance through modulation of TRAIL signaling. *Gastroenterology* 137(1), 188-98.
6. Sasaki N, Moriwaki K, Miyoshi E. *et al.* (2009) E₄-PHA-reactive oligosaccharides are a novel marker for hepatic progenitor cells. *Glycoconjugate J.* 26(9), 1213-23.
7. Furukado S, Houga H, Kitagawa K. *et al.* (2009) Cyclo-oxygenase-2 -765G > C promoter variants are associated with lower carotid plaque echogenicity in Japanese. *Cerebrovasc Dis.* 27(1):91-8.
8. Takahashi N, Miyoshi E, Kikkawa F. *et al.* (2009) High expression of N-acetylglucosaminyl

- transferase-V in mucinous tumors of the ovary. *Oncology Reports* 22, 1027-32.
9. Shinno H, Nakamura Y, Horiguchi J. *et al.* (2009) Successful treatment with levothyroxine for idiopathic hypersomnia patients with subclinical hypothyroidism. *Gen Hosp Psychiatry*. 31(2):190-3.
 10. Shinno H, Nakamura Y, Horiguchi J. *et al.* (2010) Proposed dose equivalence between clonazepam and pramipexole in patients with restless legs syndrome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 34(3):522-6.
 11. Shinno H, Kamei M, Nakamura Y. *et al.* (2010) Three patients with cancer who developed rapid-eye-movement sleep behavior disorder. *J Pain Symptom Manage*. 40(3):449-52.
 12. Miyagawa S, M, Miyoshi E, Nagashima H. *et al.* (2010) Survey of glycoantigens in cells from α 1-3 galactosyltransferase knockout pig using a lectin microarray. *Xenotransplantation* 17, 61-70.
 13. Matsumoto H, Shinzaki S, Miyoshi E. *et al.* (2010) Clinical application of a lectin-antibody ELISA to measure fucosylated haptoglobin in sera of patients with pancreatic cancer. *Clin Chem and Labo Med*. 48, 505-12.
 14. Nakajima K, Miyoshi E, Taniguchi N. *et al.* (2010) Simultaneous determination of nucleotide sugars with ion-pair reversed-phase HPLC. *Glycobiology* 20(7), 865-71.
 15. Deguchi T, Miyoshi E, Sawa Y. *et al.* (2010) Increased immunogenicity of tumor-associated antigen, MUC1, engineered to express α -gal epitopes: A novel approach to immunotherapy in pancreatic cancer. *Cancer Res*. 70(13), 5259-69.
 16. Kuwamoto K, Shinzaki S, Miyoshi E. *et al.* (2010) Identification of various types of α 2-HS glycoprotein in sera of patients with pancreatic cancer: A possible implication for the resistance to protease treatment. *Molecular Medicine Reports* 3(4), 651-6.
 17. Yokoe S, Miyoshi E, Suzuki K. *et al.* (2010) Inhibition of phospholamban phosphorylation by O-GlcNAcylation: Implications for diabetic cardiomyopathy. *Glycobiology* 20(10), 1217-26.
 18. Nakagawa T, Takeishi S, Miyoshi E. *et al.* (2010) Glycomic analyses of glycoproteins in bile and serum during rat hepatocarcinogenesis. *J Proteome Res*. 9(10), 4888-96.
 19. Misaki R, Miyoshi E, Taguchi T. *et al.* (2010) Palmitoylated ras proteins traffic through recycling endosomes to the plasma membrane during exocytosis. *J Cell Biol*. 191(1), 23-9.
 20. Moriwaki K, Shinzaki S, Miyoshi E. *et al.* (2010) The effect of epigenetic regulation of fucosylation on TRAIL-induced apoptosis. *Glycoconjugate J*. 27(7-9), 649-59.
 21. Uozumi N, Gao CX, Miyoshi E. *et al.* (2010) Identification of a novel type of CA19-9 carrier molecules in human bile and sera of cancer patients: An implication of the involvement in non-secretory exocytosis. *J Proteome Res*. 9(12), 6345-53.
 22. Moriwaki K, Miyoshi E. (2010) Fucosylation and gastrointestinal cancer. *World Journal of Hepatology* 2(4), 151-61.
 23. Miyoshi E, Ito Y, Miyoshi Y. (2010) Involvement of aberrant glycosylation in thyroid cancer. *Journal of Oncology* Article ID 816595, 7 pages.
 24. Miyoshi E, Shinzaki S. *et al.* (2010) Identification of fucosylated haptoglobin as a novel tumor marker for pancreatic cancer and its possible application for clinical use. *Methods in Enzymology* 478, 153-164.
 25. Moriwaki K and Miyoshi E. (2010) Roles of fucosylation in tumor immunology. *Trends in Glycoscience and Glycotechnology* 22. 239-46.
 26. Kimura Y, Hougaku H, Hatazawa J. *et al.* (2010) Blood pressure lowering with valsartan is associated with maintenance of cerebral blood flow and cerebral perfusion reserve in hypertensive patients with cerebral small vessel disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 19(2):85-91.
 27. Miwa K, Hougaku H, Kitagawa K. *et al.* (2010) Silent cerebral infarction is associated with incident stroke and TIA independent of carotid intima-media thickness. *Intern Med*. 49(9):817-22.
 28. Moriwaki K, Okudo K, Miyoshi E. *et al.* (2011) Combination use of anti-CD133 antibody and SSA lectin can effectively enrich the cells with high tumorigenicity. *Cancer Science* 102(6), 1164-70.
 29. Kawamoto S, Shinzaki S, Miyoshi E. *et al.* (2011) Overexpression of α 1.6-fucosyltransferase in hepatoma enhances expression of Golgi phosphoprotein 2 in a fucosylation-independent manner. *International Journal of Oncology* 39(1), 203-8.
 30. Nakajima S, Shinzaki S, Miyoshi E, Hayashi N. *et al.* (2011) Functional Analysis of Agalactosyl IgG in Inflammatory Bowel Disease Patients: Association with Lectin Complement Pathway and Phagocytic Activity. *Inflamm Bowel Dis*. 17(4), 927-36.
 31. Mukai Miyoshi E, Saji H. *et al.* (2011) Synthesis and evaluation of a radioiodinated trisaccharide derivative as a synthetic substrate for a sensitive *N*-acetylglucosaminyltransferase V radioassay. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 19(14), 4312-21.
 32. Terao M, Kamada Y, Miyoshi E. *et al.* (2011) Enhanced epithelial-mesenchymal transition-like phenotype in *N*-acetylglucosaminyltransferase V transgenic mouse skin promotes wound healing. *J Biol Chem*. 286(32), 28303-11.
 33. Terao M, Miyoshi E, Katayama I. *et al.* (2011) 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase-I is a novel regulator of skin homeostasis and a candidate target for promoting tissue repair. *PLoS One* 6(9), e25039.
 34. Uchida Y, Miyoshi E, Arai H. *et al.* (2011) Intracellular phosphatidylserine is essential for retrograde membrane traffic through endosomes. *Proc Natl Acad Sci*. 108(38), 15846-51.
 35. Moriwaki K, Shinzaki S, Miyoshi E. (2011) GMDS deficiency renders colon cancer cells resistant to TRAIL receptor- and CD95-mediated apoptosis by inhibiting complex II formation. *J Biol Chem*. 286(50), 43123-33.

36. Korekane H, Miyoshi E, Taniguchi N. *et al.* (2011) Development of an antibody lectin enzyme immunoassay for fucosylated alpha-fetoprotein. *Biochim Biophys Acta.* 1820, 1405-11.
37. Masuda T, Miyoshi E. (2011) Cancer biomarkers for hepatocellular carcinomas: from traditional markers to recent topics. *Clin Chem Lab Med.* 49(6), 959-66.
38. Shinno H, Nakamura Y. *et al.* (2011) Effect of levothyroxine on prolonged nocturnal sleep time and excessive daytime somnolence in patients with idiopathic hypersomnia. *Sleep Med.* 12(6):578-83.
39. Nakamura Y, Homma A. (2011) Does the Use of Nursing-Care Services Reduce the Information about Dementia Patients Provided by Their Caregivers? *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 1(1):139-49.
40. Nakamura Y, Imai Y, Homma A. *et al.* (2011) A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of the rivastigmine patch in Japanese patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 1(1):163-79.
41. Takeda Y, Shinzaki S, Miyoshi E. *et al.* (2012) Fucosylated haptoglobin is a novel type of cancer biomarker linked to the prognosis after an operation in colorectal cancer. *Cancer* 118(12):3036-43.
42. Jamal M, Nakamura Y, Kinoshita H. *et al.* (2012) High ethanol and acetaldehyde impair spatial memory in mouse models: opposite effects of aldehyde dehydrogenase 2 and apolipoprotein E on memory. *Pharmacol Biochem Behav.* 101(3):443-9.
43. Miyoshi E, Shinzaki S, Kamada Y. *et al.* (2012) Fucosylation is a promising target for cancer diagnosis and therapy. *Biomolecule* 2(1), 34-45.
44. Korekana H, Miyoshi E, Taniguchi N. *et al.* (2012) Development of an antibody lectin enzyme immunoassay for fucosylated alpha-fetoprotein. *Biochim Biophys Acta.* 1820(9), 1405-1411.
45. Inoue T, Shinzaki S, Miyoshi E, Takehara T. *et al.* (2012) Deficiency of *N*-acetylgalactosamine in *O*-linked oligosaccharides of IgA is a novel biologic marker for inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 18(9), 1723-34.
46. Kamada Y, Shinzaki S, Miyoshi E. *et al.* (2012) *N*-Acetylglucosaminyltransferase V regulates TGF- β response in hepatic stellate cells and the progression of steatohepatitis. *Glycobiology* 22(6), 778-87.
47. Shinzaki S, Iijima H, Miyoshi E. *et al.* (2012) Altered oligosaccharide structures contribute to ameliorate murine colitis defective in beta 1,4 galactosyltransferase I. *Gastroenterology* 142 (5), 1172-82.
48. Nakagawa T, Moriwaki K, Miyoshi E. *et al.* (2012) Analysis of polarized secretion of fucosylated alpha-fetoprotein in HepG2 cells. *J Proteome Res.* 11(5), 2798-806
49. Kimura A, Terao M, Miyoshi E. *et al.* (2012) Upregulation of *N*-acetylglucosaminyltransferase-V by heparin-binding EGF-like growth factor induces keratinocyte proliferation and epidermal hyperplasia. *Experimental Dermatology* 21(7), 515-9.
50. Mehta AS, Miyoshi E, Block T. *et al.* (2012) Increased levels of tetra-antennary N-linked glycan but not core fucosylation are associated with hepatocellular carcinoma tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 21(5), 925-33.
51. Kobayashi Y, Miyoshi E, Kawagishi H. *et al.* (2012) A novel core fucose-specific lectin from the mushroom *Pholiota squarrosa*. *J Biol Chem.* 287(41), 33973-82.
52. Nakayama K, Miyoshi E. Core fucose-specific lectin *Pholiota terrestris* lectin and its application to histochemistry. JCGGDB Glycoscience Protocol Online database 2012
53. Ishii M, Shinzaki S, Miyoshi E. Induction of Colitis and its analysis. JCGGDB Glycoscience Protocol Online database 2013
54. Miyoshi E, Terao M, Kamada Y. (2012) Physiological roles of GnT-V in mice. *BMB report* 45(10), 554-9.
55. Nakamura Y, Homma A. *et al.* (2012) CIBIC Plus-J Assessment Using a Videotaped Method in Alzheimer's Disease. *Patients Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2(1):271-7.
56. Hama S, Nakamura Y, Itoh K. *et al.* (2012) Effects of sulfaphenazole after collagenase-induced experimental intracerebral hemorrhage in rats. *Biol Pharm Bull.* 35(10):1849-53.
57. Shinzaki S, Kuroki E, Kamada Y, Miyoshi E. *et al.* (2013) Lectin-based Immunoassay for Aberrant IgG Glycosylation as the Biomarker for Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 19(2), 321-31.
58. Kamada Y, Kinoshita N, Miyoshi E. *et al.* (2013) Reevaluation of a lectin antibody ELISA kit for measuring fucosylated haptoglobin in various conditions. *Clin Chim Acta.* 417, 48-53.
59. Tanaka K, Miyoshi E, Fukase K. *et al.* (2013) Whole-body imaging of tumor cells by azaelectrocyclization: Visualization of metastasis dependence on glycan structure. *Bioorg Med Chem.* 21 (5), 1074-7.
60. Kimura M, S, Miyoshi E, Tanimoto T. *et al.* (2013) Preparation of Branched Cyclomaltoheptaose with 3-*O*- α -L-Fucopyranosyl- α -D-mannopyranose and Changes in Fucosylation of HCT116 Cells Treated with the Fucose-Modified Cyclomaltoheptaose. *Carbohydrate Res.* 374, 49-58.
61. Kamada Y, Takehara T, Miyoshi E. *et al.* (2013) Serum Mac-2 binding protein levels as a novel diagnostic biomarker for prediction of disease severity and nonalcoholic steatohepatitis. *Proteomics CA.* in press.
62. Kamada Y, Akita M, Miyoshi E. *et al.* (2013) Serum fucosylated haptoglobin as a novel diagnostic biomarker for predicting hepatocyte ballooning and nonalcoholic steatohepatitis. *PLoS One* 8(6), e66328.
63. Nakayama K, Shinzaki S, Kamada Y, Miyoshi E. *et al.* (2013) Mutation of GDP-mannose-4,6-dehydratase in colorectal cancer metastasis. *PLoS One* 8(7), e70298.
64. Watanabe Nakamura Y, Itoh K. *et al.* (2013) The threshold of pentylenetetrazole-induced convulsive seizures, but not that of nonconvulsive seizures, is

- controlled by the nitric oxide levels in murine brains. *Exp Neurol*. 247:645-52.
65. Danjo S, Nakamura Y, Itoh K. *et al.* (2013) Pentylentetrazole-induced loss of blood-brain barrier integrity involves excess nitric oxide generation by neuronal nitric oxide synthase. *Brain Res*. 12;1530:44-53.
66. Jamal M, Nakamura Y, Kinoshita H. *et al.* (2013) Ethanol- and acetaldehyde-induced cholinergic imbalance in the hippocampus of Aldh2-knockout mice does not affect nerve growth factor or brain-derived neurotrophic factor. *Brain Res*. 20;1539:41-7.
67. Seto K, Miyoshi E, Shoda J, Bukawa H. *et al.* (2013) Negative expression of N-acetylglucosaminyltransferase V in oral squamous cell carcinoma correlates with poor prognosis. *Springerplus*. 6;2:657.
68. Tanemura M, Miyoshi E, Doki Y. *et al.* (2013) Role of α -gal epitope/anti-Gal antibody reaction in immunotherapy and its clinical application in pancreatic cancer. *Cancer Science* 104(3), 282-90.
69. Sakamoto S, Nakamura Y. *et al.* (2013) A patient with type II citrullinemia who developed refractory complex seizure. *Gen Hosp Psychiatry*. 35(1):103.e1-3.
70. Sultana R, Ameno K, Nakamura Y. *et al.* (2013) Low-dose nicotine facilitates spatial memory in ApoE-knockout mice in the radial arm maze. *Neurol Sci*. 34(6):891-7.
71. Nakamura Y, Matsui D. *et al.* (2014) Efficacy and safety of memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease: results of a pooled analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials in Japan. *Expert Opin Pharmacother*. 15(7):913-25.
72. Azuma K, Shinzaki S, Kamada Y, Miyoshi E. *et al.* (2014) Twin studies on the effect of genetic factors on serum agalactosyl immunoglobulin G level. *Biomedical Reports* 2, 213-6.
73. Onuki K, Miyoshi E, Shoda J. *et al.* (2014) Expression of *GnT-V* in the subserosal layer correlates with postsurgical survival of pathological tumor stage 2 carcinoma of the gallbladder. *J Gastroenterol*. 49(4), 702-14.

〔学会発表〕総数 157 件
紙面の都合で件数のみ記載
2009 (計 44 件)
国際学会 14 件、国内学会 30 件
2010 (計 32 件)
国際学会 8 件、国内学会 22 件
2011 (計 21 件)
国際学会 7 件、国内学会 14 件
2012 (計 30 件)
国際学会 11 件、国内学会 19 件
2013 (計 30 件)
国際学会 4 件、国内学会 26 件

〔図書〕(計 1 件)

糖鎖を知る～その素顔と病気への挑戦～
分担執筆 三善英知、森脇健太 **がんとフ**
コース p.113-121

〔産業財産権〕
出願状況 (計 1 件)

名称：炎症性腸疾患など慢性炎症の鑑別方法
発明者：三善英知、新崎信一郎、飯島英樹、
武石俊作
権利者：GP バイオサイエンス社
種類：
番号：2010-119099
出願年月日：平成 22 年 5 月 25 日
国内外の別：国内

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織
(1) 研究代表者
三善英知 (大阪大学 医学系研究科 教授)

研究者番号：20322183

(2) 研究分担者
宝学英隆 (奈良先端科学技術大学院大学 保健管理センター 教授)

研究者番号：50314323

(3) 研究分担者
中村 祐 (香川大学 医学部 教授)

研究者番号：70291440

(4) 研究分担者
新崎信一郎 (大阪大学 医学系研究科 助教)

研究者番号：60546860

(4) 研究分担者
鎌田佳宏 (大阪大学 医学系研究科 助教)

研究者番号：30622609