

平成 30 年 6 月 7 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2013～2017

課題番号：25220206

研究課題名(和文) 網羅的糖鎖解析による新規癌マーカーの探索と診断技術の開発

研究課題名(英文) Exploration of Novel Markers on Cancer and Development of a Technology for the Diagnosis Utilized by Comprehensive Glycomics

研究代表者

西村 紳一郎 (Nishimura, Shin-ichiro)

北海道大学・先端生命科学研究院・教授

研究者番号：00183898

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 157,000,000円

研究成果の概要(和文)：世界初の「疾患糖鎖構造データベースの構築」を目標として、医師を含む臨床チームとの強力な連携により3500件を超える患者検体を用いた大規模網羅的糖鎖解析による新規バイオマーカーの探索を進めた。特に消化器癌と泌尿器癌に焦点を絞りバイオマーカーとして有望な糖鎖構造情報を獲得するため、独創的な「全自動糖鎖解析装置」による大規模糖鎖解析からの疾患糖鎖データベースの構築に挑戦した。具体的には膵臓癌、膵炎、肝細胞癌、肝炎、潰瘍性大腸炎、大腸癌、自己免疫性膵炎等の消化器疾患領域、および腎細胞癌、腎炎、前立腺癌等の泌尿器疾患領域を中心に疾患糖鎖情報を収集して世界初の疾患関連糖鎖データベースの構築が実現した。

研究成果の概要(英文)：To establish the first disease-related glycome database, we have challenged the large-scale glycomics using more than 3500 patient's sera provided from clinical teams. An innovative "automated glycan analytical system" facilitated rapid and large-scale serum glycomics and quantitative glycan profiling toward new biomarker discovery. For example, we succeeded in the discovery of novel N-glycan biomarkers as a significant recurrence factor based on whole serum glycan profiling of 369 patients of hepatocellular carcinoma(HCC)(Hepatology 2013 57, 2314-2325; Hepatology 2014 59, 355-356), N-glycans as promising prognostic biomarkers in renal cell carcinoma (The Prostate 2014 74, 1521-1529), and N-glycans associated significantly with metastatic castration-resistant status in prostate cancer(J. Urology 2014 191, 805-813). These results allowed the construction of the first database of the disease-related glycome feasible for the development of new diagnostic and therapeutic technologies.

研究分野：生物有機化学、医化学、糖鎖工学、創薬化学、抗体医薬

キーワード：癌バイオマーカー 癌早期発見 糖鎖解析 大規模糖鎖構造解析 糖鎖工学 疾患糖鎖データベース 抗体医薬 動的エピトープ

1. 研究開始当初の背景

血液中の糖タンパク質や糖脂質に結合した糖鎖は新たなバイオマーカーとして疾患の早期発見や進行度、さらに医薬品の治療効果や副作用を予測する新しい診断技術が実現する可能性が高いため、1990年代後半以降大いに期待されてきた。実際、癌やリウマチなどで血清をはじめ細胞や組織由来の糖鎖の構造や発現量が変化することは20年以上前から知られていた。しかし、糖鎖の精製と構造解析が非常に困難で熟練した研究者でも血清1検体の解析に最低でも3~4日必要だったため多検体を用いた詳細解析はほとんど検討されてこなかった。例えば、100名の患者血清の糖鎖構造をプロファイルする場合300日~400日を要することになり、予防医学的見地で患者血清から糖鎖構造情報を大規模に取得することは事実上不可能である。この様な背景により患者検体を縦断的・横断的に用いた大規模糖鎖解析が依然として手つかずの状態であったため、臨床的に価値のある糖鎖構造データベースは未完成のままであった。米国 National Research Council の報告 (Background Paper on Glycosciences and Glycomics in the United States, Ericka D. Martin McGowan and Katherine Bowman, National Research Council, December 2010) に記されたとおり、この分野の最も深刻な問題点は専門外の研究者が導入できる糖鎖のエンリッチ技術や構造解析法が未だ存在しないことであった。2002年に代表研究者の西村が発明したグライコプロッティング法はこの難題を世界で初めて解決した新技術である。グライコプロッティング法はケトン・アルデヒド体とヒドラジド・アミノオキシ基の特異的化学反应を微粒子などの固体表面で行うことで血清や細胞破碎液などの複雑な生体由来混合物からの簡便かつ迅速な糖鎖精製を実現した革新的方法論である。既に製薬企業や大学等の研究者を中心に本技術のユーザーが急増しており、抗体医薬やタンパク質製剤等のバイオ医薬品の品質管理やバイオマーカーの探索研究で広く活用されつつある。この方法を応用した「全自動糖鎖解析装置 (全自動血清糖鎖プロファイル解析装置)」は、血清などのヒト検体からの糖鎖精製と構造解析を高速かつ簡便に行うことができる新技術であるため本研究課題の遂行に最適のプラットフォームである。

2. 研究の目的

本研究では肝細胞癌、膵臓癌、大腸癌等の消化器癌と腎細胞癌や前立腺癌等の泌尿器癌に焦点を絞り、高感度で疾患・病態特異的なバイオマーカーを大規模網羅的糖鎖解析による全く新しいアプローチによって探索する。2011年に研究代表者のプロジェクトチームが世界に先駆けて実現した全自動血清糖鎖解析システムを駆使して信頼性の高い

血中糖鎖発現プロファイルデータベースの構築を目指す。蓄積された疾患ごとの糖鎖発現プロファイルデータから疾患特異度や進行度などを含めた縦断的・横断的臨床統計調査を行い、各疾患に特異的で臨床的に有望な糖鎖マーカーを抽出してその診断性等の臨床的意義の検証を進めて実用化に向けた治験研究に進展させることを最終目標とする。

3. 研究の方法

本研究課題では患者血清糖タンパク質糖鎖の発現プロファイルを用いた疾患早期発見・診断技術の実用化に必須の疾患糖鎖構造データベースの構築を第一の目標としている。この目標を達成するためには医師を含む臨床研究チームとの強力な連携により厳密に管理された患者検体を用いた大規模網羅的糖鎖解析、さらに臨床情報に基づく新規バイオマーカーの探索を進めることが必要不可欠である。本研究課題では特に消化器癌と泌尿器癌及びそれらと深く関係する疾患に焦点を絞りバイオマーカーとして有望な糖鎖構造情報を獲得するために全自動糖鎖解析装置 (全自動血清糖鎖プロファイル解析装置) による大規模糖鎖解析からの疾患糖鎖データベース構築を円滑に実施できる強力な研究体制の組織化を実現させて体系的な研究開発の推進を図った。具体的には神山 (北大医) と能祖 (岡山大医) が担当する膵臓癌、膵炎、肝細胞癌、肝炎、潰瘍性大腸炎、大腸癌さらに自己免疫性膵炎等の消化器疾患領域、大山 (弘前大医) が担当する腎細胞癌、腎炎、前立腺癌等の泌尿器疾患領域に焦点を絞り、健常者の糖鎖プロファイルとの比較に基づいて有意な変動の認められた疾患糖鎖情報を収集してきた。

4. 研究成果

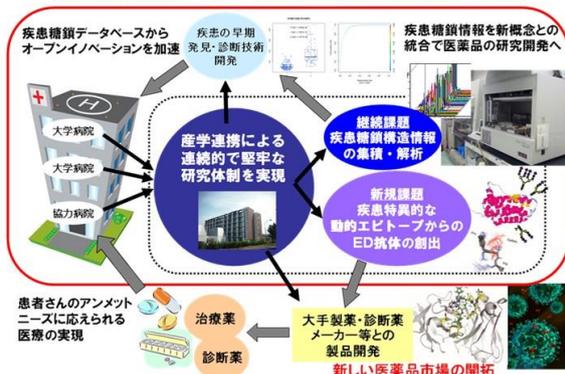
3500件を超える患者検体を縦断的・横断的に用いた「大規模網羅的糖鎖解析による新規癌マーカーの探索研究」により、血液や細胞の主要な糖タンパク質由来のN-グリコシド型糖鎖構造プロファイルが対象とした多くの癌において進行度・悪性度や予後、薬剤耐性の獲得等様々な因子に依存してダイナミックに変化していること、さらにそれらのN-グリコシド型糖鎖変動そのものが従来からの腫瘍マーカーであるAFP、PIVKA-II、DUPAN2、CA19-9、PSA等を凌駕する高感度なバイオマーカーとしての性能を示すことなどを発見し報告してきた (Nouso, K. et. al., Hepatology 2014, 59, 355-356 など90篇を超える臨床医学系・基礎医学系・生化学系学術論文として公表済み)。また、当初研究分担者に含まれていなかった、臨床チームとの新たな疾患領域での展開 (例えば、糖尿病網膜症における糖鎖マーカーの探索、臍帯血グライコミクスからの胎児先天性疾患マーカーの探索、ヒトiPS細胞の神経細胞分化糖鎖マーカーの探索、さらにアルツハイマー病患

者脳組織、髄液、血清のグライコミクスが初めて実現している。)もあり、糖鎖マーカー探索研究の守備範囲は当初の予想をはるかに超える広いものとなっている。

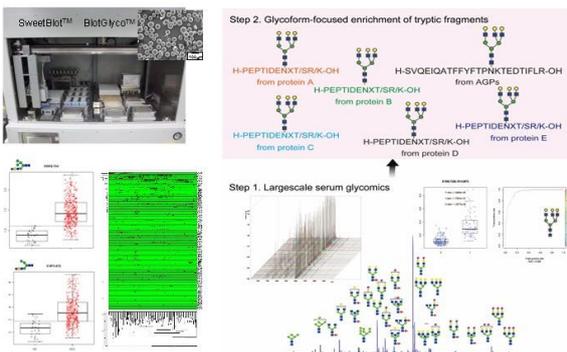
膨大なヒト疾患関連糖鎖情報から、①糖鎖構造プロファイルは病態が急変する数時間や数日という短期間においても連動して大きな変化を示すこと、また、②複数の癌で酷似した一連の糖鎖構造が集団としてダイナミックに変化することが初めて明らかとなった。例えば、369人の肝切除を受けた肝細胞癌患者の血清から見出された、肝細胞癌特異的で門脈浸潤、肝静脈浸潤などの悪性度ならびに予後・再発予測に有効とされたシアル酸を含む多分岐型のN-結合型糖鎖(Kamiyama, T. et al., *Hepatology* 2013, 57, 2314-1325)は腎細胞癌患者においても生命予後の有力な責任因子として検出された(Oyama, C. et al., *J. Urology* 2014, 191, 805-813)。さらに、進行性前立腺癌においても、同様の糖鎖の高発現が去勢抵抗性獲得過程におけるバイオマーカーとしても有効であることが明らかとなっている(Oyama, C. et al., *Prostate* 2014, 74, 1521-1529)。これらの結果は糖鎖プロファイル変動は個々の患者についての癌の進行度・悪性度や予後等の病態変化の迅速判定や広義における癌発症を検出するための1次スクリーニング(癌早期診断)において高感度で極めて有望な診断技術となることを示している。一方、この事例のような多分岐型のN-結合型糖鎖構造などある特定の糖鎖構造の変動のみを指標とする場合、個々の疾患の差別化(例えば、肝細胞癌、腎細胞癌、前立腺癌の確定診断)は困難であることも示唆された。

既に、これらの膨大な患者検体を用いた網羅的糖鎖解析によりヒトの血清糖タンパク質の全糖鎖構造プロファイルを収納した世界初の疾患関連ヒト血清糖鎖データベース(疾患糖鎖データベース)が構築されており、その成果を公表する予定である。これらの疾患糖鎖データベースを活用する新たな診断・治療薬の研究開発が既に開始されている(図は糖鎖データベースを活用する新たな抗体医薬品研究開発のスキームと糖ペプチドバイオマーカー開発への展開を示す)。

大規模疾患糖鎖情報データベースを高次活用して大きく発展させる 疾患特異的な動的エピトープからの合理的ED抗体創出への展開



大規模疾患糖鎖情報データベースを高次活用して大きく発展させる 糖鎖マーカーから糖ペプチドバイオマーカーへの展開



5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 92 件)

- Heger L., Balk S., Luhr J., Heidkamp G.F., Lehmann C.H., Purbojo A., Hartmann A., Garcia-Martin F., Nishimura S-I, Cesnjevar R., Nimmerjahn F., Dudziak D., CLEC10A is a specific marker for human CD1c+ DCs and enhances their Toll-like receptor 7/8 induced cytokine secretion, *Front. Immunol.* in press 査読有
DOI: 10.3389/fimmu.2018.00744
- Tanaka T., Yoneyama T., Noro D., Imanishi K., Kojima Y., Hatakeyama S., Tobisawa Y., Mori K., Yamamoto H., Imai A., Yoneyama T., Hashimoto Y., Koie T., Tanaka M., Nishimura S-I, Kurauchi S., Takahashi I., Ohyama C., Aberrant N-Glycosylation Profile of Serum Immunoglobulins is a Diagnostic Biomarker of Urothelial Carcinomas, *Int. J. Mol. Sci.* **18**, 2632(2017) 査読有 DOI:10.3390/ijms18122632
- Somovilla V.J., Bermejo I.A., Albuquerque I.S., Martínez-S. N., Castro-Lopez J., Garcia-Martin F., Companon I., Hinou H., Nishimura S-I, Jimenez-Barbero J., Asensio J.L., Avenoz G., Busto J.H., Hurtado-Guerrero R., Peregrina J.M., Bernardes G.J.L., Corzana F., The use of fluoroproline in MUC1 antigen enables efficient detection of antibodies in patients with prostate cancer, *J. Am. Chem. Soc.* **129**, 18255-18261(2017) 査読有 DOI: 10.1021/jacs.7b09447
- Artigas G., Monteiro J.T., Hinou H., Nishimura S-I, Lepenies B., and Garcia-Martin F., Glycopeptides as Targets for Dendritic Cells: Exploring MUC1 Glycopeptides Binding Profile toward Macrophage Galactose-Type Lectin (MGL) Orthologs, *J. Med. Chem.* **60**, 9012-9021(2017) 査読有
DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b01242

5. Naito S., Takahashi T., Onoda J., Uemura S., Ohyabu N., Takemoto H., Yamane S., Fujii I., Nishimura S-I., Numata Y., Generation of Novel Anti-MUC1 Monoclonal Antibodies with Designed Carbohydrate Specificities Using MUC1 Glycopeptide Library, *ACS Omega* **2**, 7493-7505(2017) 査読有
DOI: 10.1021/acsomega.7b00708
6. Noro D., Yoneyama T., Hatakeyama S., Tobisawa Y., Mori K., Hashimoto Y., Koie T., Tanaka M., Nishimura S-I., Sasaki H., Saito M., Harada H., Chikaraishi T., Ishida H., Tanabe K., Satoh S., Ohyama C., Serum Aberrant N-Glycan Profile as a Marker Associated with Early Antibody-Mediated Rejection in Patients Receiving a Living Donor Kidney Transplant, *Int. J. Mol. Sci.* **18**, 1731 (2017) 査読有
DOI: 10.3390/ijms18081731
7. Hayakawa S., Yokoi Y., Hinou H., Nishimura S-I., Chemical synthesis demonstrates dynamic O-glycosylation regulates folding and functional conformation of a pivotal EGF12 domain of human NOTCH1 receptor, *Biochemistry* **56**, 4379-4391 (2017) 査読有
DOI: 10.1021/acs.biochem.7b00372
8. Artigas G., Hinou H., Garcia-Martin F., Hans-Joachim Gabius and Nishimura S-I., Synthetic Mucin-like Glycopeptides as Versatile Tools to Measure Effects of Glycan Structure/Density/Position on Interaction with Adhesion/Growth-regulatory Galectins in Arrays, *Chem-Asian J.* **12**, 159-167 (2017) 査読有 DOI: 10.1002/asia.201601420
9. Oikawa M., Hatakeyama S., Yoneyma T., Tobisawa Y., Narita T., Yamamoto H., Hashimoto Y., Koie T., Narita S., Sasaki A., Tsuchiya N., Habuchi T., Takahashi I., Nakaji S., Ohyama C., Significance of Serum N-glycan Profiling as a Diagnostic Biomarker in Urothelial Carcinoma., *European Urology Focus* **16**, e214-215 (2017) 査読有
DOI: 10.1016/j.euf.2016.11.004
10. Narita T., Hatakeyama S., Yoneyama T., Narita S., Yamashita S., Mitsuzuka K., Sakurai T., Kawamura S., Tochigi T., Takahashi I., Nakaji S., Tobisawa Y., Yamamoto H., Koie T., Tsuchiya N., Habuchi T., Arai Y., Ohyama C., Clinical implications of serum N-glycan profiling as a diagnostic and prognostic biomarker in germ-cell tumors, *Cancer Med.* **6**, 739-748 (2017) 査読有 DOI: 10.1002/cam4.1035
11. Dohi C., Nouso K., Miyahara K., Morimoto Y., Wada N., Kinugasa H., Takeuchi Y., Kuwaki K., Onishi H., Ikeda F., Nakamura S., Shiraha H., Takaki A., Okada H., Potential of alpha-fetoprotein as a prognostic marker after curative radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma, *Hepatol Res* **46**, 916-923 (2016) 査読有
DOI: 10.1111/hepr.12636
12. Ohyabu N., Kakiya K., Yokoi Y., Hinou H., Nishimura S-I., Convergent solid-phase synthesis of macromolecular MUC1 models truly mimicking serum glycoprotein biomarkers of interstitial lung diseases, *J. Am. Chem. Soc.* **138**, 8392-8395 (2016) 査読有 DOI: 10.1021/jacs.6b04973
13. Nishimura S-I., Ishihara T., Iwasaki N., Differentiation Biomarkers of Osteoarthritis Determined by Glycoblotting, *Biomarkers in Bone Disease*, 1-25 (2016) 査読無
DOI: 10.1007/978-94-007-7745-3_50-1
14. Rangappa S., Artigas G., Miyoshi R., Yokoi Y., Hayakawa S., Garcia-Martin F., Hinou H., Nishimura S-I., Effects of the multiple O-glycosylation states on antibody recognition of the immunodominant motif in MUC1 extracellular tandem repeats, *MedChemComm* **7**, 1102-1122 (2016) 査読有 DOI: 10.1039/C6MD00100A
15. Gizaw S., Ohashi T., Tanaka M., Hinou H., Nishimura S-I., Glycoblotting method allows for rapid and efficient glycome profiling of human Alzheimer's disease brain, serum and cerebrospinal fluid towards potential biomarker discovery, *BBA-GenSubjects* **1860**, 1716-1727 (2016) 査読有
DOI: 10.1016/j.bbagen.2016.03.0009
16. Inafuku S., Noda K., Amano M., Nishimura S-I., Ishida S., Increase of Sialylated N-glycans in Eyes with Neovascular Glaucoma Secondary to Proliferative Diabetic Retinopathy, *Curr. Eye Res.* **41**, 721-724 (2016) 査読有
DOI: 10.3109/02713683.2015.1068816
17. Tomoda T., Nouso K., Kato H., Miyahara K., Dohi C., Morimoto Y., Kinugasa H., Akimoto Y., Matsumoto K., Yamamoto N., Noma Y., Horiguchi S., Tsutsumi K., Amano M., Nishimura S-I., Yamamoto K., Alteration of serum N-glycan profile in patients with autoimmune pancreatitis, *Pancreatology* **16**, 44-51 (2016) 査読有
DOI: 10.1016/j.pan.2015.11.002
18. Akimoto Y., Nouso K., Kato H., Miyahara K., Dohi C., Morimoto Y., Kinugasa H., Tomoda T., Yamamoto N., Tsutsumi K., Kuwaki K., Onishi H., Ikeda F., Nakamura S., Shiraha H., Takaki A., Okada H., Amano M., Nishimura S-I., Yamamoto K., Serum N-glycan profiles in patients with intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas, *Pancreatology* **15**, 432-438 (2015) 査読有
DOI: 10.1016/j.pan.2015.05.470
19. Coelho H., Matsushita T., Artigas G., Hiroshi H., Canada FJ., Lo-Man R., Leclerc C., Cabrita EJ, Jiménez-Barbero ., Nishimura

- S-I., Garcia-Martín F., Marcelo F., The Quest for Anticancer Vaccines: Deciphering the Fine-Epitope Specificity of Cancer-Related Monoclonal Antibodies by Combining Microarray Screening and Saturation Transfer Difference NMR, *J. Am. Chem. Soc.* **137**, 12438-12441 (2015) 査読有 DOI: 10.1021/jacs.5b06787
20. Inafuku S., Noda K., Amano M., Murata M., Saito W., Ohashi T., Kanda A., Nishimura S-I., Ishida S., Alteration of *N*-glycan profiles in Diabetic Retinopathy, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **56**, 5316-5322 (2015) 査読有 DOI: 10.1167/iovs.15-16747
21. Gizaw S., Koda T., Amano M., Kamimura K., Ohashi T., Hinou H., Nishimura S-I., A comprehensive glycome profiling of Huntington's disease transgenic mice, *BBA-GenSubjects* **1850**, 1704-1715 (2015) 査読有 DOI: 10.1016/j.bbagen.2015.04.006
22. Miyahara K., Nouso K., Dohi C., Morimoto Y., Kinugasa H., WADA N., Takeuchi Y., Kuwaki K., Ohnishi H., Ikeda F., Miyake Y., Nakamura S., Shiraha H., Takaki A., Amano M., Nishimura S-I., Yamamoto K., Alteration of *N*-glycan profiles in patients with chronic hepatitis and hepatocellular carcinoma, *Hepatol. Res.* **45**, 986-993 (2015) 査読有 DOI: 10.1111/hepr.12441
23. Miyahara K., Nouso K., Morimoto Y., Kinugasa H., Kato H., Yamamoto N., Tsutsumi K., Kuwaki, K., Onishi H., Ikeda F., Nakamura S., Shiraha H., Takaki A., Nakahara T., Miura Y., Asada H., Amano M., Nishimura S-I., Yamamoto K., Prognostic Value of Altered *N*-Glycosylation of Circulating Glycoproteins in Patients With Unresectable Pancreatic Cancer Treated With Gemcitabine, *Pancreas* **44**, 551-556 (2015) 査読有 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000321
24. Yamasaki Y., Nouso K., Miyahara K., Wada N., Dohi C., Morimoto Y., Takeuchi Y., Yasunaka T., Kuwaki K., Onishi H., Ikeda F., Miyake Y., Nakamura S., Shiraha H., Takaki A., Amano M., Nishimura S-I., Yamamoto K., Use of noninvasive serum glycan markers to distinguish nonalcoholic steatohepatitis from simple steatosis, *J. Gastroen. Hepatol.* **30**, 528-534 (2015) 査読有 DOI: 10.1111/jgh.12726
25. Terashima M., Amano M., Onodera T., Nishimura S-I., Iwasaki N., Quantitative glycomics monitoring of induced pluripotent and embryonic stem cells during neuronal differentiation, *Stem. Cell Res.* **13**, 454-465 (2014) 査読有 DOI: 10.1016/j.scr.2014.10.006
26. Ishibashi Y., Tobisawa Y., Hatakeyama S., Ohashi T., Tanaka M., Narita S., Koike T., Habuchi T., Nishimura S-I., Ohyama C., Yoneyama T., Serum tri- and tetra-antennary *N*-glycan is a potential predictive biomarker for castration-resistant prostate cancer, *Prostate* **74**, 1521-1529 (2014) 査読有 DOI: 10.1002/pros.22869
27. Inafuku S., Noda K., Amano M., Ohashi T., Yoshizawa C., Saito W., Kanda A., Nishimura S-I., Ishida S., A comparison of *N*-glycan profiles in human plasma and vitreous fluid, *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **52**, 1235-1243 (2014) 査読有 DOI: 10.1007/s00417-014-2671-x
28. Yoneyama T., Ohyama C., Hatakeyama S., Narita S., Habuchi T., Koie T., Mori K., Hidari KI., Yamaguchi M., Suzuki T., Tobisawa Y., Measurement of aberrant glycosylation of prostate specific antigen can improve specificity in early detection of prostate cancer., *Biochem Biophys Res Commun.* **448**, 390-396 (2014) 査読有 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.04.107
29. Hatakeyama S., Amano M., Tobisawa Y., Yoneyama T., Tsuchiya N., Habuchi T., Nishimura S-I., Ohyama C., Serum *N*-glycan alteration associated with renal cell carcinoma detected by high-throughput glycan analysis, *J. Urol.* **191**, 805-813 (2014) 査読有 DOI: 10.1016/j.juro.2013.10.052
30. Matsushita T., Takada W., Igarashi K., Naruchi K., Miyoshi R., Garcia-Martin F., Amano M., Hinou H., Nishimura S-I., A straightforward protocol for the preparation of high performance microarray displaying synthetic MUC1 glycopeptides, *BBA-GenSubjects* **1840**, 1105-1116 (2014) 査読有 DOI: 10.1016/j.bbagen.2013.11.009
31. Ishihara T., Kakiya K., Takahashi K., Miwa H., Rokushima M., Yoshinaga T., Tanaka T., Togame T., Takemoto H., Amano M., Iwasaki N., Minami A., Nishimura S-I., Discovery of novel differentiation markers in the early stage of chondrogenesis by glycoform-focused reverse proteomics and genomics, *BBA-GenSubjects* **1840**, 645-655 (2014) 査読有 DOI: 10.1016/j.bbagen.2013.10.027
32. Miyahara K., Nouso K., Miyake Y., Nakamura S., Obi S., Amano M., Hirose K., Nishimura S-I., Yamamoto K., Serum glycan as a prognostic marker in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib, *Hepatology* **59**, 355-356 (2014) 査読有 DOI: 10.1002/hep.26531
33. Miyahara K., Nouso K., Saito S., Hiraoka S., Harada K., Takahashi S., Morimoto Y., Kobayashi S., Ikeda F., Miyake Y., Shiraha H., Takaki A., Amano, M. Nishimura S-I., Yamamoto K., Serum glycan markers for evaluation of disease activity and prediction

- of clinical course in patients with ulcerative colitis., *PLOS ONE* **8**, e74861 (2013) 査読有 DOI: 10.1371/journal.pone.0074861
34. Nouso K., Amano M., Miyahara K., Ito M. Y., Miyahara K., Morimoto Y., Kato H., Tsutsumi K., Tomoda T., Yamamoto N., Nakamura S., Kobayashi S., Kuwaki K., Hagihara H., Onishi H., Miyake Y., Ikeda F., Shiraha H., Takaki A., Nakahara T., Nishimura S-I., Yamamoto K., Clinical utility of high-throughput glycome analysis in patients with pancreatic cancer, *J. Gastroenterology* **48**, 1171-1179 (2013) 査読有 DOI: 10.1007/s00535-012-0732-7
 35. Kamiyama T., Yokoo H., Furukawa J., Kuroguchi M., Togashi T., Miura N., Nakanishi K., Kamachi H., Kakisaka T., Tsuruga Y., Taketomi A., Nishimura S-I., Todo S., Identification of novel serum biomarkers of hepatocellular carcinoma using glycomic analysis, *Hepatology* **57**, 2314-2325 (2013) 査読有 DOI: 10.1002/hep.26262
 36. Hatakeyama S., Amano M., Tobisawa Y., Yoneyama T., Tsushima M., Hirose K., Yoneyama T., Hashimoto Y., Koie T., Saitoh H., Yamaya K., Funyu T., Nishimura S-I., Ohyama C., Serum N-glycan profiling predicts prognosis in patients undergoing hemodialysis, *Sci. World J.* **2013**, ID268407 (2013) 査読有 DOI: 10.1155/2013/268407

[学会発表] (計 72 件)

1. 西村紳一郎、独自のシステム糖鎖工学プラットフォームからの創薬イノベーション、医薬基盤・健康・栄養研究所セミナー、2018年3月
2. 西村紳一郎、Nanomedicine targeting intracellular glycoenzymes、2017 Gordon Research Conference (GRC) on Carbohydrate、2017年6月 (West Dover, USA)
3. Yoneyama T, Tobisawa Y, Hatakeyama S, Mori K, Hashimoto Y, Koie T, Ohyama C., Serum N-glycomics predicts in patients who developed castration resistant prostate cancer、第112回米国泌尿器科学会議(AUA 2017)、2017年5月 (ボストン)
4. 神山俊哉、柿坂達彦、相山健、島田慎吾、若山顕治、永生高弘、折茂達也、蒲池浩文、横尾英樹、西村紳一郎、武富紹信、高橋秀徳、網羅的糖鎖解析による肝細胞癌の浸潤能と糖鎖異常の検討、第117回日本外科学会定期学術集会、2017年4月
5. Noro D, Yoneyama T, Tobisawa Y, Hatakeyama S, Saito M, Koie T, Sato S, Ohyama C., Serum N-Glycan profiling predict antibody mediated rejection in patients undergoing living kidney transplantation. 、 American Urological

- Association Annual meeting 2016、2016年05月 (サンディエゴ)
6. 高橋秀徳、柿坂達彦、神山俊哉、相山健、島田慎吾、若山顕治、折茂達也、敦賀陽介、蒲池浩文、横尾英樹、西村紳一郎、武富紹信、肝癌細胞株におけるuPAの発現変化に伴う浸潤能変化と糖鎖異常解析、第75回日本癌学会、2016年10月
 7. 西村紳一郎、EPITOPE-DEFINED ANTIBODIES AS NEW CLASS THERAPEUTIC AND DIAGNOSTIC REAGENTS: TOWARD PERSONALIZED MEDICINE FROM CHEMICAL GLYCOBIOLOGY、GLYCO23、2015年09月 (Split)
 8. Nouso K., Miyahara K, Dohi C, Morimoto Y, Kinugasa H, Wada N, Takeuchi Y, Kuwaki K, Onishi H, Ikeda F, Nakamura S, Shiraha H, Takaki A, Amano M, Nishimura S., Yamamoto K.、Alteration of serum N-glycan profile in patients with hepatocellular carcinoma and their clinical application、DDW、2015年05月 (Washington DC)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西村 紳一郎 (Nishimura Shin-Ichiro)
北海道大学・先端生命科学研究院・教授
研究者番号：00183898

(2) 研究分担者

大山 力 (Ohyama Chikara)
弘前大学・医学研究科・教授
研究者番号：80282135

能祖 一裕 (Nouso Kazuhiro)
岡山大学・医学部・客員研究員
研究者番号：10314668

神山 俊哉 (Kamiyama Toshiya)
北海道大学・医学研究院・准教授
研究者番号：80322816

比能 洋 (Hinou Hiroshi)
北海道大学・先端生命科学研究院・准教授
研究者番号：70333333

(3) 連携研究者

(4) 研究協力者