

令和元年6月21日現在

機関番号：32629

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K01938

研究課題名(和文) 不良糖タンパク質分解に係る小胞体エンドマンノシダーゼの化学的解析

研究課題名(英文) Chemical approaches towards ER endomannosidase contributing degradation of misfolded glycoprotein

研究代表者

戸谷 希一郎 (Totani, Kiichiro)

成蹊大学・理工学部・教授

研究者番号：80360593

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：糖タンパク質品質管理中の分解機構に関わる小胞体エンドマンノシダーゼ(ER-EM)活性の機能を解明すべく、鶏卵由来の糖鎖から本酵素の基質を簡便に合成した。またER内タンパク質を blue native PAGE と MS/MS 解析を組み合わせて選別し、ER-EMの活性複合体がCes1dを含有することを明らかにした。さらに ER-EM の解析に資するカルレティキュリンの阻害剤開発、EDEMの特異性解析およびER内Glc/Manプロセッシング反応の特異性解析も併せて行った。加えて糖タンパク質品質管理の中心機構であるCNX/CRTサイクルの稼働状況とメタボリックシンドロームとの相関解析を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アルツハイマー病や糖尿病、骨粗鬆症などのフォールディング病は、細胞内への不良品タンパク質の蓄積が発症の一因となる。したがって小胞体糖タンパク質品質管理において不良糖タンパク質分解を司る仕組みを理解し、制御できれば、これらの疾患の診断や治療に貢献できる。本研究では不良糖タンパク質の分解に寄与するER-EM活性の活性複合体に含まれる Ces1d を同定し、分解機構の理解に貢献した。また本活性を選択的に計測できる糖鎖基質の開発に成功し、疾患に伴う活性変動分析に寄与する要素技術を確立した。またER-EMと協働する糖タンパク質品質管理関連タンパク質の機能やフォールディング病との相関を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：In order to elucidate the function of endomannosidase (ER-EM) activity involved in the degradation mechanism in glycoprotein quality control, we synthesized substrates for the functional analysis of this enzyme using glycans extracted from hen egg yolk. Moreover, we combined blue native PAGE and MS / MS analysis against ER internal proteins and clarified that ER-EM active complex contains Ces1d. Furthermore, development of calreticulin inhibitor, EDEM specificity analysis, and aglycone specificity analysis of ER Glc / Man processing reaction were also performed, that might contributes to ER-EM analysis. In addition, we analyzed the correlation between the operating status of the CNX / CRT cycle, which is the central mechanism of glycoprotein quality control, and the metabolic syndrome.

研究分野：糖質化学

キーワード：糖鎖 酵素 合成化学 タンパク質品質管理

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我々はタンパク上の糖鎖が制御する糖タンパク質品質管理 [*Semin. Cell Dev. Biol.* **2015**, *41*, 79-89.] の解明を目指して合成糖鎖基質を用いた分子レベル解析に取り組み、とくに本機構の中心として糖タンパク質の折りたたみとチェックを繰り返すカルネキシン/カルレティキュリン (CNX/CRT) サイクルの機能解明に成果を挙げてきた [*Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7950. *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 31502. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2101. *Biochemistry* **2009**, *48*, 2933. *Glycobiology* **2013**, *23*, 121. *ChemBioChem* **2013**, *14*, 753. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 5563. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2015**, *466*, 350.]。一方、本サイクルから不良糖タンパク質が離脱する駆動力は長らく不明であった。これに対し我々は、糖鎖ケミカルツールを用いた手法によって、このミッシングリンクを埋める「エンドマンノシダーゼ活性」を小胞体内に発見した。この知見を基に、我々は本酵素の「活性本体の探索」および「基質特異性解析」を中心とした研究を立案し、平成 25~27 年度の科研費挑戦的萌芽研究に採択された。当該研究課題の遂行によって、本酵素の基質特異性の解明や活性本体の選別に関する初期的知見を得ることに成功した。こうした背景のもと、本酵素のさらなる詳細な機能解析は、糖タンパク質品質管理において、とくに不良糖タンパク質分解機構の理解に寄与するものと考え、本研究の立案に至った。

2. 研究の目的

我々は独自のケミカルツールを用いて、小胞体内の糖タンパク質に作用する新しいエンドマンノシダーゼを発見し、本酵素が未解明の不良糖タンパク質分解機構に関与する重要な生命分子であることを明らかにした。本研究の目的は、当該酵素の性状解析に資するケミカルツールを合成し、これらを用いて本酵素が不良糖タンパク質分解機構や関連する疾患に機能する際、「誰と」「何を」「いつ」「どこで」「なぜ」「どのように」しているのか、その全容を理解することにある。

3. 研究の方法

エンドマンノシダーゼに作用する多様な基質や阻害剤を合成し、これらを用いてラット肝臓より抽出した小胞体画分内において、本酵素がどのような機能を担うか解析した。また、類似活性をもつ Golgi エンドマンノシダーゼのノックアウト細胞を用いて、小胞体エンドマンノシダーゼの存在を証明する実験を行った。さらに Preparative Blue Native 法、合成基質を用いた活性検出法および質量分析法を組み合わせることで、小胞体エンドマンノシダーゼ活性を発現する活性本体の同定を試みた。加えて、糖タンパク質品質管理機構において、小胞体エンドマンノシダーゼと協働すると考えられる EDEM、CRT、glucosidase II や UGGT に関する機能解析も併せて進めることで、不良糖タンパク質分解機構における本酵素の役割分担の解明を試みた。

4. 研究成果

(1) エンドマンノシダーゼの基質開発

これまでに得た知見から小胞体エンドマンノシダーゼは、高マンノース型 $\text{Glc}_1\text{Man}_9\text{GlcNAc}_2$ (G1M9) 糖鎖のアグリコンに変性タンパク質様の疎水性部が共存する化合物を、基質として認識することが明らかになっている。しかしながらこれらの基質を完全に化学合成するには膨大な労力を要する。そこで本研究では、安価かつ大量に利用可能な鶏卵卵黄より G1M9-Asn を抽出/精製し、これを適宜化学変換することによって、小胞体エンドマンノシダーゼの基質へと導くことを検討した。鶏卵卵黄 20 個分からエタノール沈殿処理によってリポタンパク質を除去し、カラギーナン処理を経て、標的糖鎖を提示している IgY を得た。この IgY に対してプロテアーゼ処理、引き続き中圧液体クロマトグラフィーによる精製を施すことにより、G1M9-Asn を 10 mg 程度得ることに成功した。ついでこの糖鎖-Asn に疎水性の Fmoc 基および親水性のクマリン基を導入し、アグリコンの極性状態が異なる 2 種類の糖鎖化合物を合成した。これらを別途、ラット肝臓より抽出した小胞体画分に添加したところ、アグリコンの疎水性が高い糖鎖化合物は、小胞体エンドマンノシダーゼの非常に良い基質となる一方、アグリコンの親水性が高い糖鎖化合物には、本酵素はほとんど作用しないことが分かった。このように鶏卵を糖鎖源とすることで、小胞体エンドマンノシダーゼに対する親和性が異なる 2 種類の糖鎖基質を簡便に調製することに成功した。また、これらの糖鎖基質をポリエチレングリコールリンカーで連結した「糖鎖を 2 本有する新規基質」の合成も行った。本基質により、今後、タンパク質上に複数本の糖鎖が存在する場合の、小胞体エンドマンノシダーゼの機能解析が進むものと期待している。

さらに我々は類似の活性を有する Golgi エンドマンノシダーゼに対する発蛍光性基質の開発にも取り組んだ。具体的には当該酵素が認識する Glc_1Man_3 型 4 糖の非還元末端に蛍光色素を、還元末端に消光剤を導入した化合物を合成した [*Chem. Asian J.* in press]。本化合物は、通常は FRET 現象によって消光しているが、エンドマンノシダーゼによって糖鎖間が切断されると蛍光を発するため、活性をリアルタイムでモニタリングする用途に優れている。

(2) 小胞体エンドマンノシダーゼ活性の責任タンパク質の同定

まず標的酵素活性が、類似酵素である Golgi エンドマンノシダーゼの混入によるものではないことを証明すべく、Hela 細胞を用いて Golgi エンドマンノシダーゼのノックアウト細胞を作成した。合成糖鎖基質を用いて、この細胞抽出液のエンドマンノシダーゼ活性を測定したところ、当該酵素活性が有意に残存しており、新規エンドマンノシダーゼが存在していることを証明した。次に標的酵素を含む小胞体画分から活性本体を同定すべく、Preparative Blue Native PAGE による分画を行った。各分画成分に対して合成糖鎖基質を作用させることで、標的酵素活性を示す画分を絞り込んだところ、標的酵素活性は 800 kDa 程度の複合体によって発現することが明らかとなり、さらにその主成分は 50 kDa 程度の分子量を有するタンパク質であることを見出した。この標的バンドを MS/MS ion search によって解析したところ、驚くべきことに脂質加水分解酵素であると考えられている Carboxyl Esterase 1d (Ces1d)であることが分かった。現在のところ Ces1d 単体での糖鎖切断活性を検出するには至っていないが、合成糖鎖基質と Ces1d が有意に結合することは明らかにできた。エンドマンノシダーゼ活性の発現には複合体を形成する他の成分が必要である可能性に鑑み、現在、別途合成した当該酵素の阻害剤を用いた複合体のアフィニティー精製を検討している。

(3) 協働する CRT, EDEM, glucosidase II, UGGT に関する研究

小胞体エンドマンノシダーゼと G1M9 型糖タンパク質を競合する CRT は、レクチン様分子シャペロンとして小胞体内の糖タンパク質品質管理に関与している。その機能を阻害することは、小胞体エンドマンノシダーゼの機能解析にも有効である。そこで、本分子シャペロンのレクチンドメインとシャペロンドメインの双方に結合するハイブリッド結合型阻害剤 (Glc₁Man₂-Gly-EG₈-Fmoc) の合成を行った。本阻害剤はハイブリッド結合によって、CRT に対する結合力が Glc₁Man₂ と比較して 1000 倍向上し、シャペロン活性を明確に阻害することを実験的に証明した。

一方、EDEM 類は小胞体エンドマンノシダーゼの生成物である不良糖タンパク質に対して、特定の Man 残基をさらに除去して分解シグナル糖鎖を産生し、分解経路に導く機能が予想される。また、成熟糖タンパク質に対しては、別の Man 残基を除去して分泌シグナル糖鎖を産生し、分泌経路へと輸送することが提唱されている。しかしながら、EDEM 類が実際に分泌シグナルと分解シグナルを選択的に作り分ける糖鎖プロセッシング経路は不明であった。我々は合成糖鎖基質と多様な酵素阻害剤を使い分けることによって、世界で初めて分泌/分解糖鎖シグナルを選択的に産生するプロセッシング経路を解明した [*ChemBioChem* 2017, 18, 1027.]. さらに結合様式を系統的に変化させた合成トリマンノシド類と小胞体画分を用いた解析により、小胞体内に複数存在する α -1,2-マンノシダーゼ類 (EDEM1, EDEM2, EDEM3, ER-ManI) が、高マンノース糖鎖分岐鎖の末端 Man α 1-2Man 構造に加えて、ひとつ内側の結合様式の違い (α -1,2 / α -1,3 / α -1,6) を見分けていることを実験的に証明した。

また、糖タンパク質品質管理に関わる糖タンパク質に対するグルコース転移/グルコース切断/マンノース切断の各工程に関し、多様な高マンノース型分子プローブと小胞体画分を用いて、それらのアグリコン特異性を解析した。その結果、糖鎖近傍に疎水性パッチが存在すると、グルコース転移およびマンノース切断工程は加速されるのに対し、グルコース切断工程は対照的に減速されることを見出し、品質管理機構に関わる糖鎖プロセッシングが糖タンパク質のフォールディング状態に応じて複雑に調節されることを実験的に明らかにした [*Carbohydr. Res.* 2017, 439, 16.].

(4) フォールディング病と糖タンパク質品質管理の相関解析

小胞体エンドマンノシダーゼを含む糖タンパク質品質管理の稼働状況はフォールディング病の発症に関わると考えられるが、両者の相関は十分に理解されていない。小胞体エンドマンノシダーゼに関しては、未だ活性本体の全容を解析中であるため、我々はフォールディング病の一種であるメタボリックシンドロームが、CRT に及ぼす影響に関し、健常/肥満/糖尿病の各モデルラット小胞体における mRNA 発現量/タンパク質発現量/シャペロン活性を階層横断的に比較解析した。その結果、これらが疾患の進行度と連動して変動することを明らかにした [*BBRC* 2016, 478, 247.]. また同様の階層横断解析をグルコシル化および脱グルコシル化に関連する Glucosidase II と UGGT についても mRNA 発現量/タンパク質発現量/酵素活性を比較解析し、これらも疾患の進行度と連動して変動することを明らかにした。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 7 件)

Kanae Sano, Taiki Kuribara, Nozomi Ishii, Ayumi Kurokawa, Toshitada Yoshihara, Seiji Tobita, Kiichiro Totani, Ichiro Matsuo, Fluorescence quenching-based assay for measuring Golgi endo- α -mannosidase, *Chemistry-An Asian Journal*, in press. 査読有

DOI: 10.1002/asia.201900240. Epub 2019 Apr 5.

Taiki Kuribara, Kiichiro Totani, Bifunctionality of glycan-recognizing proteins in N-glycoprotein biosynthesis, *Medical Research Archives*, 6, 1852 (2018). 査読有

DOI: 10.18103/mra.v6i10.1852

Taiki Kuribara, Toshihiro Ishihara, Takaya Kudo, Makoto Hirano Kiichiro Totani, Peptide specificity analysis of peptide:N-glycanases using synthetic chitobiose-pentapeptides, *Protein & Peptide Letters*, **24**, 723-728 (2017). 査読有

DOI: 10.2174/0929866524666170818160159.

Shogo Iwamoto, Yuta Kasahara, Yayoi Yoshimura, Akira Seko, Yoichi Takeda, Yukishige Ito, Kiichiro Totani, Ichiro Matsuo, Endo- α -mannosidase catalyzed transglycosylation, *ChemBioChem*, **18**, 1376-1378 (2017). 査読有 **Inside Cover**

DOI: 10.1002/cbic.201700111. Epub 2017 May 29.

Taiki Kuribara, Makoto Hirano, Gaetano Speciale, Spencer J. Williams, Yukishige Ito, Kiichiro Totani, Selective manipulation of discrete mannosidase activities in the endoplasmic reticulum by using reciprocally selective inhibitors, *ChemBioChem*, **18**, 1027-1035 (2017). 査読有 **Very Important Paper (VIP) & Inside Cover**

DOI: 10.1002/cbic.201700081. Epub 2017 May 4.

Kiichiro Totani, Kenta Yamaya, Makoto Hirano, Yukishige Ito, Influence of aglycone structures on N-glycan processing reactions in the endoplasmic reticulum, *Carbohydrate Research*, **439**, 16-22 (2017). 査読有

DOI: 10.1016/j.carres.2016.12.008. Epub 2016 Dec 29.

Makoto Hirano, Ayami Imagawa, Kiichiro Totani, Stratified analysis of lectin-like chaperones in the folding disease-related metabolic syndrome rat model, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **478**, 247-253 (2016). 査読有

DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.07.060. Epub 2016 Jul 15.

〔学会発表〕（計38件）

北條真琴, 柴山佳大, 栗原大輝, 戸谷希一郎, 細胞表面カルレティキュリン に対する蛍光型標識化合物の合成研究, *日本化学会第99春季年会* 於: 甲南大学・岡本キャンパス(兵庫) 2019. 3. 16(土)~ 3. 19(火)

碓井瑠智雄, 新田恭平, 小泉亮, 栗原大輝, 戸谷希一郎, 高マンノース型糖鎖のワンポット合成を志向した樹状型グリコシル化法の開発, *日本化学会第99春季年会* 於: 甲南大学・岡本キャンパス(兵庫) 2019. 3. 16(土)~ 3. 19(火)

碓井瑠智雄, 新田恭平, 小泉亮, 栗原大輝, 戸谷希一郎, 高マンノース型糖鎖のワンポット合成を志向した樹状型グリコシル化反応の開発, *GlycoTOKYO2018 シンポジウム* 於: 理化学研究所(埼玉) 2018. 12. 1(土)

佐野加苗, 栗原大輝, 黒岩歩美, 石井希実, 千葉靖典, 戸谷希一郎, 松尾一郎, FRET型プローブを用いた Endo- α -mannosidase の活性検出, *GlycoTOKYO2018 シンポジウム* 於: 理化学研究所(埼玉) 2018. 12. 1(土)

新田恭平, 栗原大輝, 戸谷希一郎, 高マンノース型糖鎖部分構造の立体選択的合成と糖加水分解酵素特異性解析への応用, *GlycoTOKYO2018 シンポジウム* 於: 理化学研究所(埼玉) 2018. 12. 1(土)

Kiichiro Totani, Makoto Hirano, Taiki Kuribara, Spencer, J. Williams, Yukishige Ito, Endomannosidase contributes to degradation of misfolded glycoprotein in the endoplasmic reticulum, *10th Asian Community of Glycoscience and Glycotechnology Conference* at National Cheng Kung University, Tainan (Taiwan) 2018. 11. 18 (Sun)~11. 21 (Wed)

佐藤宏樹, 山本侑未子, 久保佳蓮, 栗原大輝, 戸谷希一郎, 阻害剤固定化カラムによる小胞体エンドマンノシダーゼのアフィニティ精製, *第8回 CSJ 化学フェスタ* 於: タワーホール船堀(東京) 2018. 10. 23(火)~ 10. 25(木)

石川翔太, 栗原大輝, 戸谷希一郎, 二官能性高マンノース型糖鎖プローブの合成と糖転移酵素 UGGT の機能解析への応用, *第8回 CSJ 化学フェスタ* 於: タワーホール船堀(東京) 2018. 10. 23(火)~ 10. 25(木)

戸谷希一郎, 合成化学で解き明かす生体内糖鎖認識, 産総研 TIA ナノバイオサマースクール 於: お茶の水女子大学 (東京) 2018. 9. 6. (木)

佐野加苗, 栗原大輝, 黒岩歩美, 石井希実, 戸谷希一郎, 松尾一郎, Endo- α -mannosidase 活性検出を目指した FRET 型 4 糖プローブの合成, 第 37 回日本糖質学会年会 於: 仙台国際センター (宮城) 2018. 8. 28 (火)~ 8. 30 (木)

栗原大輝, 柴山佳大, 平野真, 足立優花, 山谷健太, 武田陽一, 伊藤幸成, 戸谷希一郎, 多機能性に着目したカルレティキュリン の解析と機能調節への応用, 第 37 回日本糖質学会年会 於: 仙台国際センター (宮城) 2018. 8. 28 (火)~ 8. 30 (木)

戸谷希一郎, 栗原大輝, 平野真, 小胞体糖鎖認識タンパク質のダブルチェック機構, 第 37 回日本糖質学会年会 於: 仙台国際センター (宮城) 2018. 8. 28 (火)~ 8. 30 (木)

新田恭平, 栗原大輝, 戸谷希一郎, 溶媒和の制御による高マンノース型糖鎖部分構造の立体選択的合成と糖加水分解酵素特異性解析への応用, 第 37 回日本糖質学会年会 於: 仙台国際センター (宮城) 2018. 8. 28 (火)~ 8. 30 (木)

Kiichiro Totani, Makoto Hirano, Taiki Kuribara, Spencer J. Williams, Yukishige Ito, Endomannosidase triages misfolded glycoprotein in the endoplasmic reticulum, 29th International Carbohydrate Symposium, at University of Lisbon, Lisbon (Portugal) 2018. 7. 14 (Sat)~7. 19 (Thu)

Kanae Sano, Taiki Kuribara, Ayumi Kuroiwa, Chikafumi Sakakura, Nozomi Ishii, Kiichiro Totani, Ichiro Matsuo, Synthesis of substrates for monitoring the hydrolyzing activity of endo- α -mannosidase, 29th International Carbohydrate Symposium, at University of Lisbon, Lisbon (Portugal) 2018. 7. 14 (Sat)~7. 19 (Thu)

Kyohei Nitta, Taiki Kuribara, Kiichiro Totani, Stereoselective synthesis of trimannoside-branches in high-mannose glycan ~Reactivity tuning with mixed solvent system~, 29th International Carbohydrate Symposium, at University of Lisbon, Lisbon (Portugal) 2018. 7. 14 (Sat)~7. 19 (Thu)

Taiki Kuribara, Toshihiro Ishihara, Takaya Kudo, Makoto Hirano, Kiichiro Totani, Peptide specificity analysis of peptide: N-glycanases using synthetic chitobiose-pentapeptides, 29th International Carbohydrate Symposium, at University of Lisbon, Lisbon (Portugal) 2018. 7. 14 (Sat)~7. 19 (Thu)

新田恭平, 栗原大輝, 戸谷希一郎, α -1,2 mannosidase 類の特異性解析を志向した結合様式のことなるトリマンノシドの合成, 日本化学会第 98 春季年会 於: 日本大学理工学部・船橋キャンパス (千葉) 2018. 3. 20 (火)~ 3. 23 (金)

石川翔太, 平野真, 戸谷希一郎, 二官能性高マンノース型糖鎖プローブの化学酵素的な合成, 日本化学会第 98 春季年会 於: 日本大学理工学部・船橋キャンパス (千葉) 2018. 3. 20 (火)~ 3. 23 (金)

石川翔太, 平野真, 戸谷希一郎, 二官能性高マンノース型糖鎖プローブの化学酵素的な合成研究, 第 11 回東北糖鎖研究会 / GlycoTOKYO2017 合同シンポジウム 於: 桐生市市民文化会館 (群馬) 2017. 11. 18 (土)~ 11. 19 (日)

- ⑳ 山本侑未子, 久保佳蓮, 平野真, 戸谷希一郎, 小胞体エンドマンノシダーゼに対する多点認識型阻害剤の合成および活性評価, 第 11 回東北糖鎖研究会 / GlycoTOKYO2017 合同シンポジウム 於: 桐生市市民文化会館 (群馬) 2017. 11. 18 (土)~ 11. 19 (日)
- ㉑ 栗原大輝, 平野真, Gaetano Speciale, Spencer J. Williams, 伊藤幸成, 戸谷希一郎, 相補的な阻害剤が可能とした小胞体マンノシダーゼ活性の選択的な調節, 第 11 回東北糖鎖研究会 / GlycoTOKYO2017 合同シンポジウム 於: 桐生市市民文化会館 (群馬) 2017. 11. 18 (土)~ 11. 19 (日)
- ㉒ 栗原大輝, 平野真, Gaetano Speciale, Spencer J. Williams, 伊藤幸成, 戸谷希一郎, 相補的な阻害剤が可能とした小胞体マンノシダーゼ活性の選択的な調節, 東日本糖質若手シンポジウム 於: 桐生市市民文化会館 (群馬) 2017. 11. 18 (土)~ 11. 19 (日)
- ㉓ 石川翔太, 平野真, 戸谷希一郎, 二官能性高マンノース型糖鎖プローブの化学酵素的な合成研究, 第 36 回日本糖質学会年会 於: 旭川市市民文化会館 (北海道) 2017. 7. 19 (水)~ 7. 21 (金)

- ②⑤ 栗原大輝, 平野真, Gaetano Speciale, Spencer J. Williams, 伊藤幸成, 戸谷希一郎, 相補的な阻害剤を用いた小胞体マンノシダーゼ活性の選択的な調節, 第36回日本糖質学会年会 於: 旭川市民文化会館(北海道) 2017. 7. 19(水)~7. 21(金)
- ②⑥ 平野真, 渡邊千恵, 足立優花, 伊藤幸成, ウィリアムズ スペンサー, 戸谷希一郎, Glc1Man9GlcNAc2 型糖タンパク質のカルネキシン/カルレティキュリンサイクルからの離脱機構, 第36回日本糖質学会年会 於: 旭川市民文化会館(北海道) 2017. 7. 19(水)~7. 21(金)
- ②⑦ Yumiko Yamamoto, Karen Kubo, Makoto Hirano, Kiichiro Totani, Synthesis and activity of multifunctional inhibitor on ER-endomannosidase, 19th European Carbohydrate Symposium, at CCIB, Barcelona (Spain) 2017. 7. 2 (Sun)~7. 6 (Thu)
- ②⑧ Taiki Kuribara, Makoto Hirano, Gaetano Speciale, Spencer J. Williams, Yukishige Ito, Kiichiro Totani, Discovery of regioselective mannose-trimming pathways in the endoplasmic reticulum by using selective inhibitors, 19th European Carbohydrate Symposium, at CCIB, Barcelona (Spain) 2017. 7. 2 (Sun)~7. 6 (Thu)
- ②⑨ Keita Shibayama, Chie Watanabe, Makoto Hirano, Kiichiro Totani, Synthetic study of small molecule substrates toward function analysis of endomannosidase in the endoplasmic reticulum, 19th European Carbohydrate Symposium, at CCIB, Barcelona (Spain) 2017. 7. 2 (Sun)~7. 6 (Thu)
- ③⑩ Taiki Kuribara, Makoto Hirano, Gaetano Speciale, Spencer J. Williams, Yukishige Ito, Kiichiro Totani, Discovery of regioselective mannose-trimming pathways in the endoplasmic reticulum by using selective inhibitors, 日本化学会第97春季年会 於: 慶應義塾大学・日吉キャンパス(神奈川) 2017. 3. 16(木)~3. 19(日)
- ③⑪ 山本侑未子, 久保佳蓮, 平野真, 戸谷希一郎, 小胞体エンドマンノシダーゼに対する多点認識型阻害剤の合成および活性評価, 日本化学会第97春季年会 於: 慶應義塾大学・日吉キャンパス(神奈川) 2017. 3. 16(木)~3. 19(日)
- ③⑫ 山本侑未子, 久保佳蓮, 平野真, 戸谷希一郎, 小胞体エンドマンノシダーゼに対する多点認識型阻害剤の合成, GlycoTOKYO2016 シンポジウム 於: 東京工業大学大岡山キャンパス(東京) 2016. 11. 19(土)
- ③⑬ 柴山佳大, 渡邊千恵, 平野真, 戸谷希一郎, 小胞体エンドマンノシダーゼの性状解析を志向した小分子基質の合成とその活性評価, GlycoTOKYO2016 シンポジウム 於: 東京工業大学大岡山キャンパス(東京) 2016. 11. 19(土)
- ③⑭ 栗原大輝, 平野真, Gaetano Speciale, Spencer J. Williams, 伊藤幸成, 戸谷希一郎, シグナル糖鎖産生の選択的阻害を基軸とした糖タンパク質選別経路の解明, 第35回日本糖質学会年会 於: 高知市文化プラザかるぼーと(高知) 2016. 9. 1(木)~9. 3(土)
- ③⑮ 山本侑未子, 久保佳蓮, 平野真, 戸谷希一郎, 小胞体エンドマンノシダーゼに対する多点認識型阻害剤の開発, 第35回日本糖質学会年会 於: 高知市文化プラザかるぼーと(高知) 2016. 9. 1(木)~9. 3(土)
- ③⑯ 柴山佳大, 渡邊千恵, 平野真, 戸谷希一郎, 小胞体エンドマンノシダーゼの性状解析を志向した小分子基質の合成研究, 第35回日本糖質学会年会 於: 高知市文化プラザかるぼーと(高知) 2016. 9. 1(木)~9. 3(土)
- ③⑰ Makoto Hirano, Chie Watanabe, Yukishige Ito, Spencer J. Williams, Kiichiro Totani, Functional analysis of an endomannosidase in the endoplasmic reticulum: triaging Glc1Man9GlcNAc2-glycoproteins, 28th International Carbohydrate Symposium, at New Orleans Marriot Hotel, New Orleans (USA) 2016. 7. 17 (Sun)~7. 21 (Thu)
- ③⑱ Taiki Kuribara, Makoto Hirano, Gaetano Speciale, Spencer J. Williams, Yukishige Ito, Kiichiro Totani, Inhibitor-based manipulation reveals specific glycosignal production through dual mannose-trimming pathways in ER glycoprotein quality control, 28th International Carbohydrate Symposium, at New Orleans Marriot Hotel, New Orleans (USA) 2016. 7. 17 (Sun)~7. 21 (Thu)

〔その他〕

ホームページ等

http://www.ml.seikei.ac.jp/totanolab/Totani_Lab/Home.html

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、研究者個人に帰属されます。