

令和 2 年 6 月 3 日現在

機関番号：33910

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K08829

研究課題名(和文) 関節リウマチの自己抗体上の糖鎖改変による機能制御と新規治療戦略

研究課題名(英文) Functional regulations and novel therapeutic strategies by glycosyl remodeling of autoantibody in rheumatoid arthritis

研究代表者

大海 雄介 (OHMI, Yuhuke)

中部大学・生命健康科学部・助手

研究者番号：10584758

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：関節リウマチ(RA)の血清には、様々な自己抗体が認められるが自己抗体の性状や発症への関与についての詳細は不明な点が多い。そこで、我々はRAで産生される自己抗体IgGのシアル酸に注目し、自己抗体がどのようにRA病態に関与するかについて検討した。その結果、IgG上のシアル酸を欠損したマウスではより炎症を増悪させることがわかった。一方、人為的にシアル酸を付加したRA自己抗体を投与すると、関節炎を抑制することがわかった。この結果を生体レベルで検討するため、新たに、シアル酸付加IgG産生マウス(St6gal1LSL-Tg x AID-Creマウス)の作製を試みて成功するに至った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでに、関節リウマチ(RA)患者の血清IgGでは、シアル酸やガラクトースの欠損が認められていたが、その意義は不明であった。本研究の成果は、IgG上のシアル酸をターゲットにした、糖鎖欠損マウスや強制発現マウスを作製し、その機能を明らかにして来た。その結果、RAにおけるIgG上のシアル酸が病状の原因の一つであることが明らかになった。RAは罹患率が1%であり、RAの発症メカニズムの一端を解明したことは、社会的にも大変意義がある。また本研究で作成したマウスはその他の自己免疫疾患の解析にも応用可能である。

研究成果の概要(英文)：Although various autoantibodies are found in the serum of rheumatoid arthritis (RA), the properties and pathological mechanisms by autoantibodies in RA are unclear. In this study, we investigated how autoantibodies with sialylation are involved in RA pathology. It was found that inflammation in induced RA was exacerbated in non-sialylated IgG-producing mice. It was also found that the administration of sialylated RA autoantibodies suppressed arthritis. Further, in order to investigate this result at the biological level, a sialylated IgG-producing mouse (St6gal1LSL-Tg x AID-Cre mouse) have been generated in this study.

研究分野：糖鎖生物学

キーワード：シアル酸 IgG St6gal1 B4gal1t1 自己免疫疾患

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

関節リウマチは罹患率が1%に及ぶ自己免疫疾患であり、慢性的な破壊性関節炎を惹起する。また、RA患者の血清には自己抗体が認められるが、中でもシトルリン化タンパク質に対する抗体価が病態と最も相関することから、診断用のマーカーとして使用されている。しかし、この抗シトルリン化タンパク質抗体(ACPA)の性状や発症への関与についての詳細は不明な点が多い。一方、IgGはFc領域にN型糖鎖結合部位を一箇所(二量体で二箇所)持ち、多様な糖鎖構造が形成されている。また近年、Fc-N glycanが抗体機能の調節に関与するという報告が散見される。中でも、免疫グロブリン大量静注療法(IVIG)の抗炎症効果において、投与するIgG上のシアル酸を過剰に付加することによって、IVIGの効果を高めることができることが分かっている(Anthony RM et al: *Science*. 2008)。また、T細胞非依存的な活性化B細胞によって産生されたIgGはFc-N glycanの末端シアル酸(Fc-Sia)が増加し、その後の同一抗原に対する免疫反応を抑制するとの報告がある(Hess C et al: *J Clin Invest*. 2013)。さらにRA患者ACPAにおいてはIgG上のシアル酸の減少が確認されている(Scherer HU et al: *Arthritis Rheum*. 2010)。

一方、我々の研究においても、RAを発症させたHLA-DR4マウス(シトルリン化したフィブリノーゲン(cit-Fib)の免疫によってRAを誘発するRAモデルマウス)やII型コラーゲンによって誘導されたRAモデルマウスにおいて産生される抗体の糖鎖構造をLC/MSを用いて調べたところ、未免疫のHLA-DR4マウスの血清IgGと比べ、末端シアル酸が減少していることが判明した。また、人為的にシアル酸修飾した自己抗体がRAモデルマウスの病態にどのような影響を与えるかを検討したところ、シアル酸を付加しなかった自己抗体を投与したマウス群では、関節炎を誘導するのに比べ、シアル酸付加自己抗体を投与したマウス群では全てのマウスで関節炎の発症が認められなかった。このようにIgG上にシアル酸が付加すると抗炎症反応を、また、シアル酸が欠失すると炎症反応の亢進を誘導することが示唆される。

2. 研究の目的

我々はRAで産生される自己抗体IgGのシアル酸に注目し、自己抗体がどのようにRA病態に関与するのかを明らかにする。そのために、1. RAにおけるシアル酸付加IgG自己抗体の抗炎症メカニズムの解析。2. IgGシアル酸過剰発現RAモデルマウスの作製。3. そのほかの自己免疫疾患への応用を検討した。

3. 研究の方法

(1) RAにおけるシアル酸付加IgG自己抗体の抗炎症メカニズムの解析

糖鎖構造のガラクトースに α 2,6結合でシアル酸を付加させる糖転移酵素ST6Gal1を活性化B細胞で特異的に欠損したST6Gal1 flox/flox AID creマウスは、IgGのシアル酸を欠損する。本実験では上記マウスを用いて、RA症状の発症にIgGのシアル酸がいかに関与するのかをin vivoで解明する。

また、RA自己抗体産生ハイブリドーマ(ACC4及びM2139)はRA自己抗原に対する抗体であり、シアル酸を付加した自己抗体をRAモデルマウスに投与することで、関節炎を抑制することができる。そこでシアル酸付加自己抗体を用いて、IgGへのシアル酸付加が免疫細胞にどのように影響するかを明らかにするため、シアル酸付加自己抗体暴露後の免疫細胞のサイトカインの発現レベルを検討する。

(2) IgGシアル酸過剰発現RAモデルマウスの作製

これまでのシアル酸付加 IgG による研究は *in vitro* でシアル酸付加 IgG を作成し、その機能を検討して来たが、マウスレベルにおける IgG 上へのシアル酸の発現の影響は不明である。活性化 B 細胞で限局的に発現する *St6gal1* 遺伝子と *B4galt1* 遺伝子の強制発現マウスを作製し、IgG 上のシアル酸を付加させ、生体における機能を明らかにする。そのために、CAG promoter 下流に pA 配列を loxP 配列で挟んだ塩基配列 (loxP-pA-pA-pA-loxP 配列) を挿入した *St6gal1* 遺伝子発現コンストラクトを作成した。このコンストラクトは Cre レコンビナーゼが発現することで、pA 配列が欠損し、その下流の *St6gal1* 遺伝子が発現する。この配列を受精卵に導入し、Tg マウスを作製する。また、同様に、*B4galt1* 遺伝子に対しても同様のコンストラクトを作成し、受精卵に導入する。そのほかに、Rosa26 領域に特異的に導入するコンストラクトも作成した。これによって *St6gal1*^{LSL}-Tg マウス (または *B4galt1*^{LSL}-Tg マウス) が作製できる。これに、活性化 B 細胞特異的に Cre レコンビナーゼが発現する AID-Cre マウスと交配することにより、IgG シアル酸過剰発現 RA モデルマウスを作製する。

(3) そのほかの自己免疫疾患への応用

抗糸球体基底膜病 (抗 GBM 病 : 抗 glomerular basement membrane 病) は、自己免疫疾患の一種であり、血清中または腎糸球体に抗糸球体基底膜抗体を認め、腎糸球体に急速かつ激的な炎症が起こり、数週から数か月間の経過で腎機能が急速に低下する急速進行性糸球体腎炎症候群を呈する。そこで、自己抗体が関与する抗 GBM 病において、シアル酸付加自己抗体 (抗 GBM 抗体) が病態を抑制できるかを検討するため、抗 GBM 抗体産生ハイブリドーマ (TF78) に *St6gal1* と *B4galt1* 遺伝子を、レトロウイルスを用いて遺伝子導入し、シアル酸付加した抗 GBM 抗体を作製して、腎炎発症モデルとしてラットに抗 GBM 抗体を投与することで、シアル酸の機能を検討する。

4. 研究成果

(1) RA におけるシアル酸付加 IgG 自己抗体の抗炎症メカニズムの解析

ST6Gal1 flox/flox AID-Cre マウス群とコントロールとして AID-Cre マウス群に II 型コラーゲンを皮内に投与し、II 型コラーゲン誘導型関節炎 (CIA) を誘導したところ、コントロールである AID-Cre マウスに比べて、ST6Gal1 flox/flox AID cre マウスでは、CIA の発症率が亢進した。またマウス関節組織を確認したところ、ST6Gal1 flox/flox AID-Cre マウスでは好中球や単球などの炎症細胞が浸潤し、関節軟骨の吸収が認められた。また ST6Gal1 flox/flox AID cre マウスから産生される抗原特異的 IgG の量はコントロールマウスに比べ変化は無かったが、血中 IgG の量はかすかに減少した。これらの結果は、IgG 上のシアル酸の欠損が、関節炎の病態の増悪に関与する事を示している。Fc 領域にシアル酸を付加した事による抗原親和性の変化につき検討するため、ACC4/M2139 それぞれの抗原である環状シトルリン化ペプチドと II 型コラーゲンに対する反応性を検討した結果、シアル酸の有無による抗原への親和性の変化は確認できなかった。また、Fc 領域へのシアル酸の付加による IgG 機能の変化を検討するため、単球系細胞の活性化を検討した。ACC4/M2139 のそれぞれの抗原を coat し、そこに ACC4 及び M2139 Sia(+)/(-)を加え、洗浄後、DBA1 マウス脾臓から回収した PBMC を反応させて、発現するサイトカイン等の炎症性因子の遺伝子発現を real time RT-PCR で確認したところ、シアル酸付加抗体で炎症性サイトカインの発現が減少した。これらの結果は、IgG 上へのシアル酸の付加は、抗原への結合性ではなく、IgG が抗原に結合したのちの Fc 機能に影響し、その後の免疫応答を調節することが示唆された。

(2) IgG シアル酸過剰発現 RA モデルマウスの作製

シアル酸付加 IgG の *in vivo* での影響を明らかにするため、活性型 B 細胞で限局的に発現する *St6gal1* と *B4galt1* 遺伝子の強制発現マウス(*St6gal1^{LSL}-Tg* x *B4galt1^{LSL}-Tg* x *AID-Cre* マウス)を作製したが、産生された IgG の糖鎖構造に変化は認められなかった。そこで、*Rosa26* 領域に、新たに作成した下記のコンストラクトを挿入した。それによって、CAG promoter 下流に *loxP*-pA-pA-pA-*loxP* を挿入した *St6gal1* 遺伝子をもつマウスを作製した。同様に、CAG promoter 下流に *loxP*-pA-pA-pA-*loxP* を挿入した *B4galt1* 遺伝子をもつマウスも作製した。これらのマウスに、*AID-Cre* マウスを交配し、*St6gal1^{LSL}-Tg* x *AID-Cre* マウスと *B4galt1^{LSL}-Tg* x *AID-Cre* マウスを作製した。さらに、*St6gal1^{LSL}-Tg* x *AID-Cre* マウスから血清 IgG を回収し、IgG 上のシアル酸の量を検討したところ、コントロールマウス (*AID-Cre* マウス) に比べ、シアル酸の増加が認められた。また、*B4galt1^{LSL}-Tg* x *AID-Cre* マウスについては、現在検討中である。このように、シアル酸付加抗体産生マウスを作製することができた。今後このマウスを用いて、関節炎の発症について検討することが可能となっている。

(3) そのほかの自己免疫疾患への応用

抗 GBM 抗体産生ハイブリドーマ(TF78)から得られた抗 GBM 抗体を lectin blot で糖鎖構造を検討したところ、ほとんどシアル酸は付加していないことがわかった。そこで、糖転移酵素遺伝子である *St6gal1* 遺伝子と *B4galt1* 遺伝子をレトロウイルスによって抗 GBM 抗体産生ハイブリドーマに安定発現させ、マウス由来シアル酸付加抗 GBM 抗体を作製した。また、シアル酸付加に伴い、抗体の安定性が不安定になる傾向が見られた。このメカニズムは現在検討中である。本研究で用いた抗 GBM 抗体は、ラットに投与することで腎炎を発症できることが明らかになっているので、次に、シアル酸付加抗 GBM 抗体をラットに投与し、腎炎の発症率を尿タンパク質量により検討したところ、シアル酸付加抗 GBM 抗体では、通常の抗 GBM 抗体と大きな違いが認められなかった。この結果は、シアル酸の影響だけでなく、投与した種間の違いが影響すると考えられた。そこで、今後は、ラット由来シアル酸付加抗 GBM 抗体を用いてその機能を明らかにする必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 21件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Taiji Iwasawa, Pu Zhang, Yuki Ohkawa, Hiroyuki Momota, Toshihiko Wakabayashi, Yuhsuke Ohmi, Robiul H. Bhuiyan, Keiko Furukawa, Koichi Furukawa	4. 巻 52(4)
2. 論文標題 Enhancement of malignant properties of human glioma cells by ganglioside GD3/GD2.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int. J. Oncol.	6. 最初と最後の頁 1255-1266
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/ijo.2018.4266.	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 Furukawa K, Ohmi Y, Tajima O, Ohkawa Y, Kondo Y, Shuting J, Hashimoto N, Furukawa K	4. 巻 156
2. 論文標題 Gangliosides in inflammation and neurodegeneration.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Prog Mol Biol Transl Sci.	6. 最初と最後の頁 265-287
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/bs.pmbts.2018.01.009.	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 Songhai Tian, Khaja Muneeruddin, Mei Yuk Choi, Liang Tao, Robiul H. Bhuiyan, Yuhsuke Ohmi, Keiko Furukawa, Koichi Furukawa, Sebastian Boland, Scott A. Shaffer, Rosalyn M. Adams, Min Dong	4. 巻 16(11)
2. 論文標題 Genome-wide CRISPR screens for Shiga toxins and Ricin reveal Golgi proteins critical for glycosylation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS Biol.	6. 最初と最後の頁 e2006951
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pbio.2006951.	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 Ohmi Y, Kambe M, Ohkawa Y, Hamamura K, Tajima O, Takeuchi R, Furukawa K, Furukawa K	4. 巻 13(11)
2. 論文標題 Differential roles of gangliosides in malignant properties of melanomas.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0206881
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0206881.	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 S. Rupesh, T. Kawahara, Y. Ohmi, Y. Ohno, K. Maehashi, K. Matsumoto, K. Okamoto, R. Utsunomiya, T. Matsuba	4. 巻 -
2. 論文標題 Fluctuation in nano-carbon pH sensors in a liquid using CNWFETs fabricated by the self-aligned process.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proc. of 40th International Symposium on Dry Process	6. 最初と最後の頁 189-190
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 Singh Rupesh, Toshio Kawahara, Yuhsuke Ohmi, Yasuhide Ohno, Kenzo Maehashi, Kazuhiko Matsumoto, Kazumasa Okamoto, Risa Utsunomiya, Masamichi Yoshimura	4. 巻 17
2. 論文標題 Effects of low temperature buffer on carbon nano wall 's growth.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Materials Today Communications	6. 最初と最後の頁 94-99
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mtcomm.2018.08.012	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 Robiul H. Bhuiyan, Yuhsuke Ohmi, Yuki Ohkawa, Pu Zhang, Maiko Takano, Noboru Hashimoto, Tetsuya Okajima, Keiko Furukawa, Koichi Furukawa	4. 巻 397
2. 論文標題 Loss of enzyme activity of mutated B4GALNT1 gene products found in patients with hereditary spastic paraplegia induces relatively mild neurological disorders: Similarity with phenotypes of B4galnt1 knockout mice.	5. 発行年 2018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 Koichi Furukawa, Yuhsuke Ohmi, Keiko Furukawa	4. 巻 8
2. 論文標題 Anti-GD2 CAR T cells could prove transformative for H3-K27M+ diffuse midline gliomas	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Translational Cancer Research	6. 最初と最後の頁 s87-s93
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/tcr.2018.08.21	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 Koichi Furukawa, Yuhsuke Ohmi, Yuji Kondo, Robiul H. Bhuiyan, Orié Tajima, Yuki Ohkawa, Keiko Furukawa	4. 巻 95
2. 論文標題 Elucidation of enigma for glycosphingolipids in the regulation of inflammation and degeneration - Great progress over the last 70 years	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of the Japan Academy, Ser. B	6. 最初と最後の頁 136-149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2183/pjab.95.011	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 Koichi Furukawa, Yuhsuke Ohmi, Yuki Ohkawa, Robiul H. Bhuiyan, Pu Zhang, Orié Tajima, Noboru Hashimoto, Kazunori Hamamura, Keiko Furukawa.	4. 巻 110
2. 論文標題 New era of research on cancer associated glycosphingolipids.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1544-1551
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14005	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 Koichi Furukawa, Maiko Miyata, Mariko Kambe, Rika Takeuchi, Robiul H. Bhuiyan, Pu Zhang, Yuhsuke Ohmi, Keiko Furukawa	4. 巻 8:3
2. 論文標題 Inflammatory reactions in microenvironments, leading to melanomagenesis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Clin. Cell. Immunol.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4172/2155-9899.1000508	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 Koichi Furukawa, Yuhsuke Ohmi, Shuting Ji, Pu Zhang, Robiul H. Bhuiyan, Yuki Ohkawa, Orié Tajima, Noboru Hashimoto, Keiko Furukawa	4. 巻 1861
2. 論文標題 Glycolipids: Essential regulator of neuro-inflammation, metabolism and gliomagenesis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochim. Biophys. Acta	6. 最初と最後の頁 2479-2484
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbagen.2017.06.007.	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 大海雄介、古川鋼一	4. 巻 89
2. 論文標題 自己免疫疾患とシアル酸転移酵素	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 生化学	6. 最初と最後の頁 666-672
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14952/SEIKAGAKU.2017.890666	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 Nobutoshi Esaki, Yuki Ohkawa, Noboru Hashimoto, Yuhsuke Tsuda, Yuhsuke Ohmi, Robiul H. Bhuiyan, Norihiro Kotani, Koichi Honke, Atsushi Enomoto, Masahide Takahashi, Keiko Furukawa, Koichi Furukawa.	4. 巻 109
2. 論文標題 ASC amino acid transporter 2, defined by enzyme-mediated activation of radical sources, enhances malignancy of GD2-positive small-cell lung cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 141-153
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13448.	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 Taiji Iwasawa, Pu Zhang, Yuki Ohkawa, Hiroyuki Momota, Toshihiko Wakabayashi, Yuhsuke Ohmi, Robiul H. Bhuiyan, Keiko Furukawa, Koichi Furukawa.	4. 巻 52
2. 論文標題 Enhancement of malignant properties of human glioma cells by ganglioside GD3/GD2.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int. J. Oncol.	6. 最初と最後の頁 1255-1266
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2018.4266.	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 Tokiaki Yamaguchi, Yoshio Yamauchi, Keiko Furukawa, Yuhsuke Ohmi, Yuki Ohkawa, Qing Zhang, Tetsuya Okajima, Koichi Furukawa.	4. 巻 30
2. 論文標題 Expression of B4GALNT1, an essential glycosyltransferase for the synthesis of complex gangliosides, suppresses BACE1 degradation and modulates APP processing.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep34505.	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 Shuting Ji, Yuki Ohkawa, Kyohei Tokizane, Yuhsuke Ohmi, Ryoichi Banno, Tetsuya Okajima, Hiroshi Kiyama, Koichi Furukawa, Keiko Furukawa.	4. 巻 479
2. 論文標題 Increased a-series gangliosides positively regulate leptin/Ob receptor-mediated signals in hypothalamus of GD3 synthase-deficient mice.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Biochem. Biophys. Res. Commun.	6. 最初と最後の頁 453-460
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2016.09.077. Epub 2016 Sep 16.	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 Kei Kaneko, Yuki Ohkawa, Noboru Hashimoto, Yuhsuke Ohmi, Norihiro Kotani, Koichi Honke, Mitsutaka Ogawa, Tetsuya Okajima, Keiko Furukawa, Koichi Furukawa.	4. 巻 291
2. 論文標題 Neogenin defined as a GD3-associated molecule by enzyme-mediated activation of radical sources confers malignant properties via intra-cytoplasmic domain in melanoma cells.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J. Biol. Chem.	6. 最初と最後の頁 16630-16643
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.M115.708834. Epub 2016 Jun 10.	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 Robiul Hasan Bhuiyan, Yuji Kondo, Tokiaki Yamaguchi, Noriyo Tokuda, Yuki Ohkawa, Noboru Hashimoto, Yuhsuke Ohmi, Yoshio Yamauchi, Keiko Furukawa, Tetsuya Okajima, Koichi Furukawa.	4. 巻 26
2. 論文標題 Expression analysis of O-series gangliosides in human cancer cell lines with monoclonal antibodies generated using knockout mice of ganglioside synthase genes.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Glycobiology	6. 最初と最後の頁 984-998
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 Yusuke Makino, Kazunori Hamamura, Yoshifumi Takei, Robiul Hasan Bhuiyan, Yuki Ohkawa, Yuhsuke Ohmi, Hideyuki Nakashima, Keiko Furukawa, Koichi Furukawa.	4. 巻 1860
2. 論文標題 A therapeutic trial of human melanomas with combined small interfering RNAs targeting adaptor molecules p130Cas and paxillin activated under expression of ganglioside GD3.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Biochim. Biophys. Acta	6. 最初と最後の頁 1753-1763
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbagen.2016.04.005. Epub 2016 Apr 9.	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 Yuhsuke Ohmi, Wataru Ise, Akira Harazono, Daisuke Takakura, Hidehiro Fukuyama, Yoshihiro Baba, Masashi Narazaki, Hirofumi Shoda, Nobunori Takahashi, Yuki Ohkawa, Keishi Fujio, Atsushi Kumanogoh, Kazuhiko Yamamoto, Nana Kawasaki, Tomohiro Kurosaki, Yoshimasa Takahashi, Koichi Furukawa.	4. 巻 7
2. 論文標題 Sialylation converts arthritogenic IgG into inhibitors of collagen-induced arthritis.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Nat. Commun.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ncomms11205.	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 -

〔学会発表〕 計16件(うち招待講演 2件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 田中 成泰, 長岡 祥平, 大海 雄介
2. 発表標題 培養細胞断面SEM観察のためのArイオンビームによる試料作製 Sample preparation technique based on Ar ion beam irradiation for cross-sectional SEM observations of cultured cells
3. 学会等名 日本顕微鏡学会第74回学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 古川 圭子, 神戸 真理子, 大海 雄介, 大川 祐樹, 竹内 理香, 田島 織絵, 安藤 弘宗, 古川 鋼一
2. 発表標題 癌関連スフィンゴ糖脂質による細胞動態の分別的制御に関するタイムラプス解析
3. 学会等名 第91回日本生化学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 児玉 佳輝, 章 青, 大海 雄介, Hasan Bhuiyan Robiul, Yesmin Farhana, 山本 聡子, 古川 圭子, 古川 鋼一
2. 発表標題 癌転移におけるエクソソームの役割の解析
3. 学会等名 第91回日本生化学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 張 璞, 大川 祐樹, 大海 雄介, Robiul H.Bhuiyan, 加藤 彰, 古川 圭子, 岡島 徹也, 若林 俊彦, 古川 鋼一
2. 発表標題 グリオーマの微小環境調節におけるガングリオシドGD3の役割
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小林 伊織, 大海 雄介, 古川 圭子, プイヤン ロビウル, 張 璞, 古川 鋼一
2. 発表標題 糖鎖リモデリング癌細胞由来エキソソームの膜分子組成と分泌機構の解析
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 河原敏男、S.K.Rupesh、平松宏明、大海雄介、鈴木康夫、林京子、中北慎一、渡邊洋平、大野恭秀、前橋兼三、小野堯生、金井康、松本和彦
2. 発表標題 BSA固定化SGPとインフルエンザウイルスの結合活性の評価
3. 学会等名 第79回応用物理学会秋季学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Toshio Kawahara, Hiroaki Hiramatsu, Yuhsuke Ohmi, Yasuo Suzuki, Shin-ichi Nakakita, Yohei Watanabe, Yasuhide Ohno, Kenzo Maehashi, Takao Ono, Yasushi Kanai, Kazuhiko Matsumoto
2. 発表標題 Effective Binding of Sugar Chains to Influenza Viruses on the Surface by the Bovine Serum Albumin Localization
3. 学会等名 ACSIN-14&ICSPM26
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 河原敏男、平松宏明、大海雄介、鈴木康夫、林京子、中北愼一、渡邊洋平、大野恭秀、前橋兼三、小野堯生、金井康、松本和彦
2. 発表標題 インフルエンザウイルスセンサのためのSGPのBSA固定化によるゆらぎの低減
3. 学会等名 2018年日本表面真空学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 S. Rupesh, T. Kawahara, Y. Ohmi, Y. Ohno, K. Maehashi, K. Matsumoto, K. Okamoto, R. Utsunomiya, T. Matsuba
2. 発表標題 Fluctuation in nano-carbon pH sensors in a liquid using CNWFETs fabricated by the self-signed process
3. 学会等名 40th International Symposium on Dry Process (DPS2018)、(国際学会)(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大海雄介、伊勢涉、高倉大輔、高橋伸典、川崎ナナ、高橋宜聖、古川鋼一
2. 発表標題 糖鎖と自己免疫疾患
3. 学会等名 第72回NPO法人日本口腔科学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大海 雄介、古川 剛一
2. 発表標題 Ig上のシアル酸機能の解析とSALSA法によるマウス脳組織のシアル化糖鎖構造解析
3. 学会等名 第37回日本糖質学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大海 雄介、古川 剛一
2. 発表標題 自己抗体IgG上の糖鎖による病態制御機構の解析
3. 学会等名 第5回糖鎖免疫研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平松 宏明, 河原 敏男, 大海 雄介, 鈴木 康夫, 中北 慎一, 渡邊 洋平, 大野 恭秀, 前橋 兼三, 小野 堯生, 金井 康, 松本 和彦
2. 発表標題 BSA 固定化糖鎖を用いたレセプター糖鎖高密度化によるインフルエンザウイルス検出感度向上の試み
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大海 雄介, 大川 祐樹, 張 僕, 小林 伊織, 古川 圭子, 河原 敏男, 古川 鋼一
2. 発表標題 グリア細胞の脂質ラフトにおけるガングリオシドの役割
3. 学会等名 生命科学系合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大海 雄介、伊勢 涉、原園 景、高倉 大輔、福山 英啓、川崎 ナナ、河原 敏男、黒崎 知博、高橋 宜聖、古川 鋼一
2. 発表標題 関節炎惹起性IgGのシアル酸修飾はコラーゲン誘発性関節炎の抑制機能を付与する
3. 学会等名 第35回日本糖質学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 大海雄介、伊勢涉、原園景、高橋大輔、福山英啓、川崎ナナ、河原敏男、黒崎知博、高橋宜聖、古川鋼一
2. 発表標題 関節リウマチ抗原特異的抗体上のシアル酸はII型コラーゲン誘導型関節炎を抑制する
3. 学会等名 第89回日本生化学会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Koichi Furukawa, Yuhsuke Ohmi, Orié Tajima, Yuki Ohkawa, Yuji Kondo, Ji Shuting, Noboru Hashimoto, Keiko Furukawa	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Elsevier, Oxford,	5. 総ページ数 480
3. 書名 Progress in Molecular Biology and Translational Science./ Gangliosides in Inflammation and Neurodegeneration	

1. 著者名 大海雄介	4. 発行年 2016年
2. 出版社 株式会社 メディカルドゥ	5. 総ページ数 160 (38-39)
3. 書名 脳内環境辞典	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------	---------------------------	-----------------------	----