

令和 4 年 5 月 24 日現在

機関番号：33910

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K06925

研究課題名(和文) 癌関連スフィンゴ糖脂質と膜分子間の相互作用の時空間的動態と癌性形質増強機構の解析

研究課題名(英文) Analysis of temporal and spatial dynamics of interaction between tumor-associated glycosphingolipids and membrane molecules, and mechanisms for enhancement of tumor phenotypes

研究代表者

古川 圭子 (Furukawa, Keiko)

中部大学・生命健康科学部・教授

研究者番号：50260732

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では癌細胞及びエクソソームにおける癌関連酸性糖脂質(GD3、GD2)の物質的特性と機能について検討した。

各種の酸性糖脂質を発現させた糖鎖改変細胞を用いて比較検討した結果、GD3またはGD2発現細胞では増殖性と接着性が増強した。また、蛍光ラベルGD3を細胞に取り込ませたタイムラプス観察では、リーディングエッジにGD3が集合し、GD3が細胞の移動方向を先導することが示唆された。エクソソームの解析では、GD3またはGD2を有するエクソソームにおいて、CD63、TSG101、及びAlixの含有増大が認められ、エクソソームの形成や生物活性に重要な役割を果たす可能性が推察された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

私達はこれまでに、癌関連酸性糖脂質のGD3およびGD2が癌性形質やシグナル伝達の増強に関与することを報告してきた。

本研究では、リーディングエッジにGD3が集合し、GD3が細胞の移動方向を先導する可能性を示した。また、エクソソームについては、GD3またはGD2を有するエクソソームにおいて、エクソソームのマーカー分子であるCD63、TSG101、及びAlixの含有増大が認められた。よって、細胞動態や細胞外分泌小胞においても、癌関連酸性糖脂質が重要な役割を果たす可能性が示され、学術的に有意義である。

研究成果の概要(英文)：In this study, we analyzed substantial properties and functions of cancer-associated acidic glycosphingolipids (GD3 and GD2) in cancer cells and exosomes. Comparative analysis using glyco-remodeling cells with various acidic glycolipid expression revealed that cell proliferation and adhesion were enhanced in GD3/GD2-expressing cells. Time-laps observation of cells into which fluorescence-labeled GD3 was incorporated showed assembly of GD3 at the leading edge, suggesting that GD3 leads direction of the cell migration. Analyses of exosomes revealed that amounts of CD63, TSG101 and Alix increased in GD3 and/or GD2-containing exosomes, indicating their important roles in the generation and biological activity of exosomes.

研究分野：生化学、糖鎖生物学、腫瘍医学

キーワード：スフィンゴ糖脂質 癌関連糖鎖 エクソソーム 膜分子 タイムラプス観察

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

細胞癌化に伴い正常では認められない複合糖鎖がしばしば発現し、これらは癌関連糖鎖とよばれる。糖脂質においても、酸性スフィンゴ糖脂質 GD3、GD2、sialyl Lewis a などが癌細胞で特徴的に発現することが知られてきたが、最近、ヒト乳癌細胞で GD2 の特異的発現が認められ、乳癌の癌幹細胞マーカーとなることが報告された (J. Clin. Invest. 122: 2066-78, 2012)。

私達はこれまでに、癌関連酸性スフィンゴ糖脂質 GD3 や GD2 が、細胞膜マイクロドメイン (脂質ラフト) の構成成分として細胞増殖能や浸潤性、インテグリンを介した細胞外基質への接着などの細胞形質を制御すること、また、メラノーマ関連抗原 GD3 が増殖・接着刺激による FAK や Akt 等のシグナル分子のリン酸化を亢進し、細胞の増殖と浸潤性を増強することを報告した (JBC 285: 27213-23, 2010; Cancer Sci. 105: 52-63, 2014)。

2. 研究の目的

本研究では、脂質ラフト構造を有するリーディングエッジ、浸潤突起そして細胞外顆粒 (エクソソーム) 等の局所において、癌関連スフィンゴ糖脂質と相互作用分子群とがどのように反応し、いかに細胞形質、特に悪性形質誘導シグナルを制御するかを、時空間的に解析する。

また、浸潤突起から分泌されるともいわれているエクソソームについて、脂質ラフトとの関連性が示唆されているため、エクソソーム含有糖脂質糖鎖の分子構造、MMPs 及びインテグリンのサブタイプ等、エクソソームの性状を明らかにする。さらに、エクソソームの細胞からの分泌と細胞への取り込み動態、組織分布パターンなどを明らかにする。

このように細胞膜及びエクソソームにおける糖脂質と会合分子の時空間的動態と機能を解明し、これらの知見を抗糖脂質抗体やシグナル分子阻害剤などによる癌の診断、治療法の開発のための基盤情報とする。

3. 研究の方法

1) 蛍光ラベル糖脂質による細胞膜の糖脂質動態のライブイメージング

GD3 非発現細胞に蛍光ラベル GD3 (ATTO594-GD3) を取り込ませ、タイムラプスイメージングにより、CL-I 上の細胞動態と GD3 の細胞膜上の経時的局在変化を観察した。その他の蛍光ラベル糖脂質 (GM3, GM1) についても同様に観察を行った。

2) 超遠心法によるエクソソームの単離

細胞を 1% ITS 含有 D-MEM 培養液で 72 時間培養し、培養上清を回収した。その培養上清を遠心により細胞及び細胞断片を除去した後、0.2 μm フィルターで濾過した。この濾液を 175,000g で遠心し、沈殿したペレットを PBS で洗浄してエクソソームとして実験に用いた。

3) Tim4-beads を用いたエクソソーム膜分子の検出と解析

単離したエクソソームを Tim4-beads に結合させた後、検出する分子に対する 1 次抗体を添加し反応させた。次に、蛍光ラベルした 2 次抗体を加えて反応させ、フローサイトメトリーによりエクソソーム膜分子の検出と解析を行った。

4) Western blots による各種分子の検出と解析

細胞溶解液およびエクソソーム溶液について、タンパク質の定量をした後、Western blots を行った。各分子は画像解析装置 (Amersham™ Imager 680) により検出し、解析した。

4. 研究成果

(1) 酸性糖脂質の GM3 のみを有するヒトメラノーマ細胞株 SK-MEL-28 由来 N1 細胞に各種の糖鎖合成酵素遺伝子を導入して作製した糖鎖リモデリング細胞、具体的には、GD3 (+) 細胞、GD2 (+) 細胞、GM2 (+) 細胞、及び GM1 (+) 細胞を用い、それらのシグナル分子の活性化を比較検討した。その結果、FCS 刺激により GD3 (+) 細胞及び GD2 (+) 細胞で Akt の顕著な活性化が認められた。GD3 (+) 細胞では p130Cas と paxillin の活性化が認められたが、GD2 (+) 細胞では認められなかった。これらの分子の活性化の差異が、GD3 (+) 細胞と GD2 (+) 細胞の phenotype の違い (GD3 (+) 細胞及び GD2 (+) 細胞で細胞増殖性が上昇した。浸潤性については GD3 (+) 細胞で亢進が認められたが、GD2 (+) 細胞では認められなかった。) に関与すると推察された。また、蛍光ラベル GD3 (ATTO594-GD3)、GM3 (ATTO594-GM3) 及び、GM1 (ATTO594-GM1) を GM3 のみを有するコントロール細胞に取り込ませ、タイムラプス観察を行なった。その結果、移動が顕著な細胞のリーディングエッジに GD3 が集合し、GD3 が細胞の移動方向を先導することが示唆された (図 1)。蛍光ラベル GM3 及び GM1 では、GD3 のような顕著な局在は認められなかった。

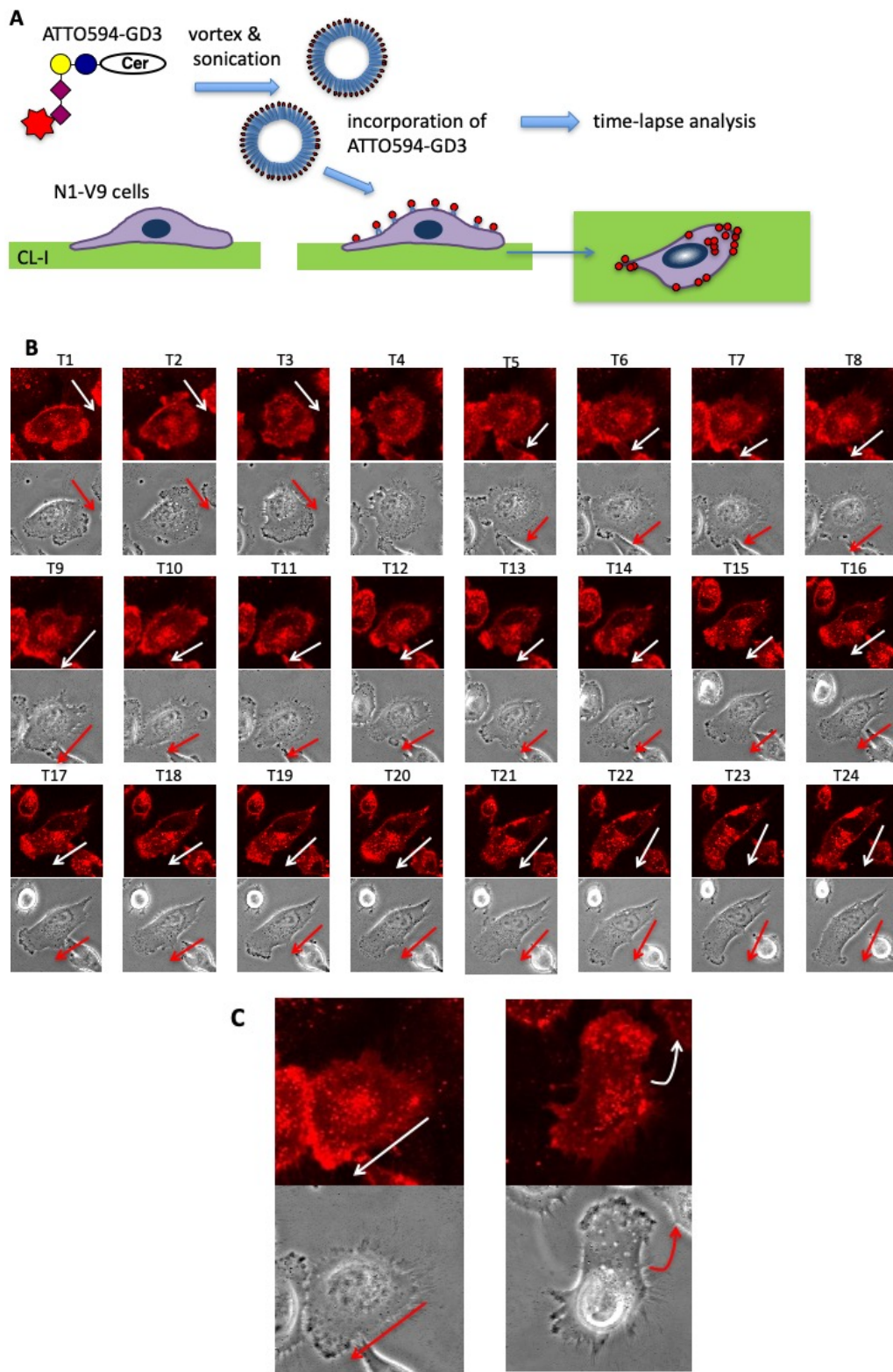


図1：タイムラプスイメージングによる蛍光ラベルGD3の動態解析

A. 細胞に蛍光ラベルGD3を取り込ませる方法。I型コラーゲンをコーティングしたガラスプレートに、N1-V9細胞（GM3のみを発現しているコントロール細胞）をまき、3～4時間培養する。この細胞に、ソニケーションをした蛍光ラベルGD3(ATTO594-GD3*)を添加し、10分間培養して取り込ませる。その後、細胞を洗浄して余剰の蛍光ラベルGD3を除き、タイムラプスイメージング(FV10i オリンパス)により、細胞と蛍光ラベルGD3を観察した。
 (*ATTO594-GD3は、岐阜大学 安藤弘宗 教授より供与。)

B. 蛍光ラベルGD3(赤色)と細胞(DIC)のタイムラプスイメージング。細胞の画像は12分毎に録画した(T1～T24)。矢印は細胞の移動方向を示す。GD3が集積する方向に細胞は移動した。

C. 蛍光ラベルGD3(赤色)と細胞(DIC)の拡大図。矢印は細胞の移動方向を示す。

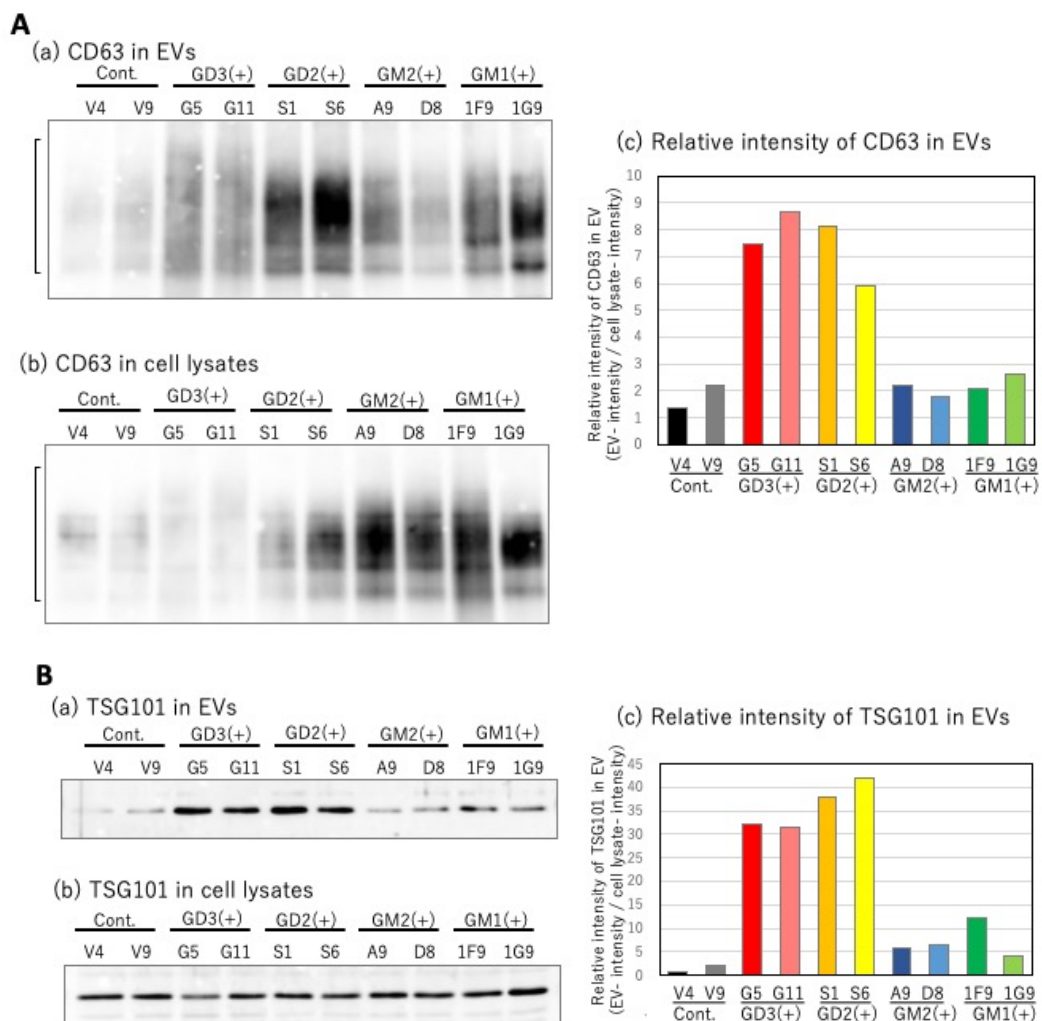
(2) エクソソームの単離と解析については、細胞培養条件を検討した上で GD3 及び GD2 の発現パターンが異なる 4 種のヒトメラノーマ細胞株から超遠心法によりエクソソームを調製した。エクソソームの quality は、タンパク質濃度、Western blotting によるエクソソームのマーカータンパク (CD63, TSG101) の検出、及び Nano Sight による粒子径の測定により検討した。エクソソーム表面の GD3, GD2 及 CD63 の検出は、Tim4-beads を用いたフローサイトメトリーにより行なった。その結果、細胞培養上清から超遠心法によりエクソソームを単離する条件と方法が確立できた。

(3) 上記 (2) と同様に、各種の糖鎖リモデリング細胞 (コントロール細胞 (GM3(+)), GD3(+) 細胞、GD2(+) 細胞、GM2(+) 細胞、GM1(+) 細胞) の培養上清から超遠心法によりエクソソームを単離し、解析を進めた。エクソソーム表面の GD3, GD2, GM2, GM1 及 CD63 の検出は、Tim4-beads を用いたフローサイトメトリーにより行なった。その結果、糖鎖リモデリング細胞由来のエクソソームは、細胞に強発現している糖脂質と同じ糖脂質を多量に含有することが明らかになった。また、質量分析による脂質の解析では、細胞に比べてエクソソームは、1) 糖脂質の組成比が高い、2) スフィンゴミエリンやホスファチジルセリンの比率が高いことが示され、エクソソームは脂質ラフトと類似した脂質組成であることが明らかになった。

(4) 糖鎖リモデリング細胞の培養上清から単離した各エクソソームについて、それらの分泌量をエクソソームのタンパク量で比較検討した結果、各エクソソームで差異は認められなかった。また、Nano Sight による粒子径の測定では、いずれのエクソソームも約 100 - 150nm の粒子径であった。

一方、癌関連糖鎖である GD3 または GD2 を有するエクソソームにおいては、エクソソーム・マーカー分子である CD63, TSG101, 及び Alix の強い発現が認められた (図 2)。CD9 及び CD81 については、どのエクソソームも同程度に検出された。尚、各種の糖鎖リモデリング細胞の間で、TSG101, Alix, CD9, 及び CD81 の発現レベルについて明らかな差異は認められなかった。

現在、上記の結果について、そのメカニズムの解析を進めると共に、各種の糖脂質糖鎖を含有するエクソソームの生物活性について検討中である。



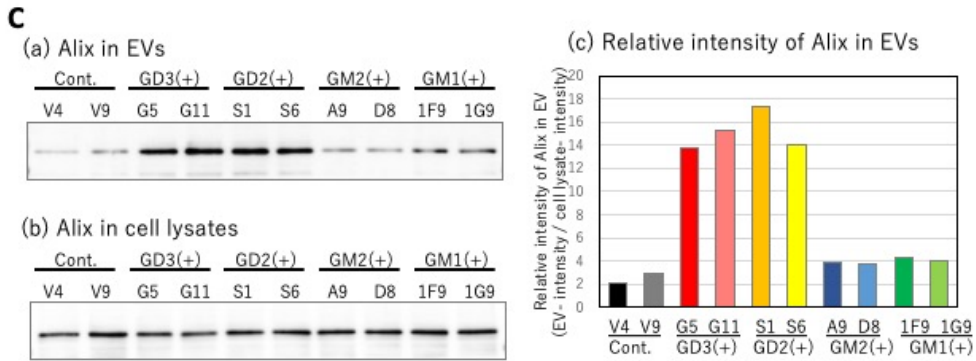


図2 各種の糖鎖リモデリング細胞由来エクソソーム(EV)におけるEVマーカ分子の発現レベル。
A (a), EVsにおけるCD63のWestern blottingの結果。GD3、GD2、及びGM1含有EVでCD63の強い発現が認められた。(b) Cell lysatesにおけるCD63のWestern blottingの結果。GD2(+)細胞、GM2(+)細胞、及びGM1(+)細胞で強い発現が認められた。(c) 各EV及びcell lysateについて、Western blotsのバンド強度を画像解析装置により測定し、EVの数値とcell lysateの数値の比(相対的発現レベル)をグラフ化した。Western blotsは3回以上行い、バンド強度(数値)の平均値で算出した。
B. 同様に、TSG101に関して、(a) EVsにおけるTSG101のWestern blottingの結果。GD3及びGD2含有EVでTSG101の強い発現が認められた。(b) Cell lysatesにおけるTSG101のWestern blottingの結果。細胞によるTSG101の発現レベルの差異は認めない。(c) EVにおけるTSG101の相対的発現レベルをグラフ化した。
C. 同様に、Alixに関して、(a) EVsにおけるAlixのWestern blotting。GD3及びGD2含有EVでAlixの強い発現が認められた。(b) Cell lysatesにおけるAlixのWestern blotting。細胞によるAlixの発現レベルの差異は認めない。(c) EVにおけるAlixの相対的発現レベルをグラフ化した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 22件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 19件）

1. 著者名 Yesmin F, 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.	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, Furukawa K	4. 巻 105
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 2020年
3. 雑誌名 Glycobiology	6. 最初と最後の頁 1-14
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 Y Ohmi, K Furukawa, K Furukawa	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. (TIGG)	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) 10.4052/tigg.2011.2E	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 Expressed 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 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 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 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 1-18
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 Furukawa K, Ohmi Y, Furukawa K	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 2019年
3. 雑誌名 Translational Cancer Research	6. 最初と最後の頁 87-93
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 α -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 -
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 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, Kondo Y, Bhuiyan RH, Tajima O, Zhang P, Ohkawa Y, Furukawa K.	4. 巻 95
2. 論文標題 Elucidation of the enigma of 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 Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.	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 Furukawa K, Ohmi Y, Ohkawa Y, Bhuiyan RH, Zhang P, Tajima O, Hashimoto N, Hamamura K, Furukawa K.	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 Sci.	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, Kondo Y, Bhuiyan RH, Tajima O, Zhang P, Ohkawa Y, Furukawa K.	4. 巻 95
2. 論文標題 Elucidation of the enigma of 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 Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.	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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ohmi Y, Kambe M, Ohkawa Y, Hamamura K, Tajima O, Takeuchi R, Furukawa K, Furukawa K.	4. 巻 13
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 1-23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.131/journal.pone.0206881	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tsuchida A, Senda M, Ito A, Saito S, Kiso M, Ando T, Harduin-Lepers A, Matsuda A, Furukawa K, Furukawa K.	4. 巻 8
2. 論文標題 Roles of GalNAc-disialyl Lactotetraosyl Antigens in Renal Cancer Cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 1-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-25521-6	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 Yoshihara T, Satake H, Nishie T, Okino N, Hatta T, Otani H, Suzuki H, Sugihara K, Kamimura E, Tokuda N, Furukawa K, Furukawa K, Ito M, Asano M.	4. 巻 14
2. 論文標題 Lactosylceramide synthase, encoded by 4-galactosyltransferase-5 and -6, is pivotal for neuronal generation and myelin formation in mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Plos Genetics	6. 最初と最後の頁 1-24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pgen.1007545	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 Tian S, Muneeruddin K, Choi MY, Tao L, Bhuiyan RH, Ohmi Y, Furukawa K, Furukawa K, Boland S, Shaffer SA, Adams RM, Dong M.	4. 巻 16
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 1-31
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, 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	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 Iwasawa T, Zhang P, Ohkawa Y, Momota H, Wakabayashi T, Ohmi Y, Bhuiyan RH, Furukawa K, Furukawa K.	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 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 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 1-20
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 -

〔学会発表〕 計43件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 5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 International Society for Extracellular Vesicles (ISEV) (国際学会)
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 Farhana Yesmin, 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 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 Pu Zhang
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
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
2. 発表標題 TNF α -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 Farhana Yesmin
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.
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
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 田島織絵
2. 発表標題 糖鎖改変マウスにおける脂肪肝抑制メカニズムの検討
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 橋本 登
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
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 Koichi 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 International Society for Extracellular Vesicles (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田島 織絵
2. 発表標題 糖鎖改変に伴う肝脂肪蓄積抑制の分子メカニズム
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 古川 圭子
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
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
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 竹内 理香
2. 発表標題 癌関連ガングリオシド合成酵素遺伝子の発現制御機構シグナルの解析：シグナル伝達阻害剤による検討
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
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 Bhuiyan RH
2. 発表標題 Roles of asialo-series ganglioside GD1alpha in human cancer cell lines
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 竹内 理香
2. 発表標題 IKK阻害剤WDLを用いたGD3合成酵素遺伝子の発現抑制効果の解析
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Momoka Horiuchi, Yusuke Omi, Satoko Yamamoto, Hiroaki Kitazawa, Farhana Yesmin, Robiul Bhuiyan, Orié 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, Orié Tajima, Koichi Furukawa and 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 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 cells.
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, Ohmi Yuhsuke, Kambe Mariko, Farhana Yesmin, Yamamoto Satoko, Kitaura Yoko, Ito Takako, Tajima Oriie, Furukawa Koichi, Furukawa Keiko
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 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 国際EV学会 (ISEV2021) (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 国際EV学会 (ISEV2021) (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 国際EV学会 (ISEV2021) (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 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

〔図書〕 計0件

〔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

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