

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：31305

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19H03184

研究課題名（和文）インテグリンoutside-inとinside-outシグナルにおける糖鎖機能

研究課題名（英文）Functions of glycosylation in integrin-mediated outside-in and inside-out signaling

研究代表者

顧 建国（Gu, Jianguo）

東北医科薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：40260369

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,200,000円

研究成果の概要（和文）：インテグリンは、鎖と鎖からなるヘテロ二量体で、細胞外マトリックスの主要な受容体である。インテグリン 1の細胞内ドメインと結合するFAKを介して、N-型糖鎖のシアリル化を制御することを明らかにした。一方、細胞接着の過程における細胞内O-GlcNAc修飾の変化、およびその変化による細胞表面に発現する分岐型N-型糖鎖の生合成を制御することを解明した。FAKにもO-GlcNAc修飾が起こることをも発見した。本研究は、初めてインテグリンが媒介する細胞のoutside-inとinside-outシグナルにおける糖鎖による制御と細胞内外の糖鎖発現の関連性及びその意義を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

インテグリンは、細胞の増殖・生存などの生理的な過程のみならず、がん細胞の増殖・転移・浸潤など病理的な過程にも重要な役割を担っている。本研究は、国内・国外において全く行われていない、インテグリンが媒介するシグナルにおける糖鎖による制御、また細胞接着・移動・増殖における細胞内のO-GlcNAcと細胞表面の糖鎖との関連性及びその意義を明らかにすることで、「糖鎖による細胞接着・移動・増殖の動態制御」という新たな分子機構の導入を目指す。

研究成果の概要（英文）：Integrins are heterodimers composed of α and β subunits, serving as major receptors for the extracellular matrix. It has been revealed that they control the sialylation of N-glycans by binding focal adhesion kinase (FAK) to the intracellular domain of integrin 1. On the other hand, we have elucidated the role of intracellular O-GlcNAc modification in cell adhesion and its control over the biosynthesis of branched N-glycans expressed on the cell surface. We have also discovered the occurrence of O-GlcNAc modification on FAK. This study provides the first evidence of the involvement of glycans in the regulation of outside-in and inside-out signaling mediated by integrins, highlighting the relevance and significance of glycan expression both intracellularly and extracellularly.

研究分野：生化学

キーワード：糖鎖 細胞接着

1. 研究開始当初の背景

細胞接着は多細胞生物の基盤をなし、発生過程から器官形成あるいは生体防御、創傷治癒など生体の恒常性維持に不可欠である。その中で、インテグリンは細胞外基質 ECM の受容体として細胞接着に重要な役割を果たす。細胞と ECM の間の相互作用は、接着、移動、増殖、分化、生存までも含む多種多様な細胞プロセスを制御する。インテグリンは、鎖と鎖から成るヘテロ二量体として細胞膜を貫通し、ECM から細胞内への物理的または機械的なシグナルを伝達し、細胞接着斑の形成、アクチン骨格との結合、細胞内骨格の再編成、最終的には核内での遺伝子発現の調節に寄与する (outside-in シグナル)。インテグリン自体には酵素活性はないが、接着斑キナーゼ (focal adhesion kinase、FAK) や Src などの多数の細胞質タンパク質キナーゼと結合することが報告されている。インテグリンの活性化はこれらの関連キナーゼを介したリン酸化カスケードを引き起こし、最終的に細胞の挙動や遺伝子発現の変化をもたらす。一方、inside-out シグナルとは、細胞が外界から細胞内に伝達されたシグナルがインテグリンの細胞内ドメインと結合する様々な分子を介して細胞外ドメインの構造を変化させることで ECM との結合を適切に調節する機構を指す。インテグリンの構造及び機能上の特徴はこの迅速な接着性調節が備わっていることである。また、インテグリンと他の受容体との相互作用は、細胞の増殖・生存などの生理的な過程のみならず、がん細胞の増殖・転移・浸潤など病理的な過程にも重要な役割を担っている。また、細胞質側においてインテグリンと直接または間接的に結合する接着斑分子もインテグリンの機能を果たすために重要である。興味深いことに talin や paxillin 分子には、細胞質で起こる Ser/Thr 残基への *N*-アセチルグルコサミン (*O*-GlcNAc) 修飾がある。この *O*-GlcNAc 修飾はそれ以降の糖鎖伸長反応が起こらず可逆的な反応であり、リン酸化と競合してそのシグナル伝達を制御すると考えられてきた。実は、近年、ヒストンや転写因子などの *O*-GlcNAc 修飾が細胞の分化や増殖、そして活性化を誘導するシグナルとして関与することを示唆する報告が相次ぎ、積極的なシグナル伝達機構の 1 つとして捉えられている。しかしながら、細胞接着において、接着斑分子群の *O*-GlcNAc 修飾によるインテグリンの機能制御に関する研究は殆どない。FAK は非レセプター型チロシンキナーゼの一つであり、インテグリンのシグナルを調節し、細胞増殖、分化、アポトーシスなどにおいて重要な役割を果たす最も重要な分子の一つである。しかし、これまでの研究では、FAK のチロシンリン酸化ばかりが強調されていて、Ser/Thr リン酸化に関してはあまり注目されていない。実は、FAK には Ser/Thr リン酸化が 30 カ所以上あることが報告されている。しかし、FAK にも *O*-GlcNAc 修飾が起こるかに関しては不明であった。したがって、申請者は、インテグリンや FAK を介した細胞内外の糖鎖発現制御とその機能を着目し研究を行った。

2. 研究の目的

申請者が着目しているインテグリンは、古くから全世界で精力的に研究がなされている。しかし、ほとんどの研究はインテグリンの蛋白質自体に注目したものであり、矛盾する報告も数多くなされている。それは、ECM への結合を正または負に調節する特異的な *N*-型糖鎖が存在し、インテグリンの糖鎖変化を介して分子間複合体の形成及び細胞内シグナル伝達などへの影響、即ち「糖鎖修飾による質の変化」に対する視点が欠落していたためと考えられる。本研究では、申請者らの知見を踏まえ、国内・国外においてほとんど行われていない、インテグリンが媒介する

outside-in と inside-out シグナルの制御と細胞内外の糖鎖発現との関連性を明らかにすると共に、「糖鎖による細胞接着・移動・増殖の動態制御」という新たな分子機構の導入を目指す。

3. 研究の方法

インテグリン outside-in と inside-out シグナルにおける糖鎖機能を解明するため、以下の主な3点を着目して研究を進める。

- (1) 細胞接着・移動・増殖における特異的な N-型糖鎖と O-GlcNAc の発現の同定：細胞接着の過程における N-型糖鎖のプロファイリングと O-GlcNAc 発現の変化をレクチンや質量分析で調べる。
- (2) インテグリン 1 と結合する細胞内分子群への O-GlcNAc 修飾の役割の解明：特に FAK に O-GlcNAc 修飾の有無と O-GlcNAc 修飾の部位を同定し、その機能を解析する。
- (3) 細胞外の N-型糖鎖と細胞内の O-GlcNAc 間のクロストークの解明：分岐型の N-型糖鎖や O-GlcNAc 修飾間の関連性とその機序を解析する。

4. 研究成果

申請者は、インテグリンの下流の主要分子である FAK に O-GlcNAc 修飾とその機能に注目して解析した。ドキシサイクリン(DOX)添加により O-GlcNAc 転移酵素(OGT)ノックダウン(KD)が誘導される HeLa 細胞と 293T 細胞を樹立・解析し、(1) 接着斑で複合体を形成する talin や paxillin のみならず FAK にも O-GlcNAc が付加していること、(2) OGT-KD によって接着斑が異常に形成され、細胞移動が抑制されることと、(3) OGT がインテグリンの活性化を負に制御することを明らかにした (Xu Z., et al., JBC, 2019)。また、LC-MS/MS を用いて FAK に 3 カ所の O-GlcNAc 修飾サイトを同定し、その機能についても現在検討中である。また、N-型糖鎖と O-GlcNAc 修飾の生合成において共通の糖鎖のドナー基質である UDP-GlcNAc に注目し、これら 2 種類の糖鎖修飾の関係を明らかにした。さまざまな手法を用いて、OGT-KD 細胞では分岐型の N-型糖鎖の発現が有意に低下していることが確認された。特に、この低下は GlcNAc 転移酵素 IV (GnT-IV) によって触媒される 1,4-GlcNAc 分岐型に関してみられた。O-GlcNAc 修飾を介した OGT-SLC35A3-GnT-IV の相互作用により、N-型糖鎖の生合成と機能が特異的に制御されることが初めて示された (Song, W., et al., FASEB J., 2022)。

一方、異常な糖鎖変化は、がん幹細胞の性質と化学療法抵抗性に関連することが明らかになりつつある。申請者は、主にがん細胞の増殖・転移・浸潤に深く関係する GlcNAc 転移酵素 III (GnT-III) とフコース転移酵素 8 (Fut8) に注目し、がん幹細胞の性質や薬物耐性に与える影響、およびその作用機序について研究している。膵がん細胞では、Fut8 を欠失させると、がん幹細胞マーカーである CD133 や CXCR4 などの発現が減少し、スフェロイドの形成が抑制され、また膵がんの治療薬に対する応答性が向上することが観察された (Ling C., et al., BBA, 2021)。最近では、がん幹細胞の薬剤耐性に伴って GnT-III の発現が著しく抑制されることが、インテグリン

5 を発現ヒト慢性骨髄性白血病 K562 細胞で示された。そして、その薬剤耐性細胞に GnT-III を過剰発現すると、P 糖タンパク質(P-gp)の発現と薬剤排出能が抑制されることが報告された (Song, W., et al., JBC, 2023)。また、シアリル化もがん幹細胞の性質や上皮間葉転換 (EMT: Epithelial Mesenchymal Transition) などと深く関わっている。最近では、申請者は integrin-FAK-PI4K II -GOLPH3-シアル酸転移酵素という経路を介して新たなシアリル化制御機構を明らかにしている (Sun Y., et al., 投稿中)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 9件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Song, W., Isaji, T., Nakano, M., Liang C., Fukuda, T. and Gu, J.	4. 巻 36
2. 論文標題 O-GlcNAcylation Regulates 1,4-GlcNAc-branched N-glycan Biosynthesis Via the OGT/SLC35A3/GnTIV Axis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 FASEB J.	6. 最初と最後の頁 e22149 (1-16)
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202101520R	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 Caixia Liang, Tomohiko Fukuda, Tomoya Isaji, Chengwei Duan, Wanli Song, Yuqin Wang, Jianguo Gu	4. 巻 1865
2. 論文標題 1,6-Fucosyltransferase contributes to cell migration and proliferation as well as to cancer stemness features in pancreatic carcinoma.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochimica et biophysica acta. General subjects	6. 最初と最後の頁 3239-3252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbagen.2021.129870	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 Nianzhu Zhang, Ming Li, Xing Xu, Yingshu Zhang, Yancheng Liu, Meng Zhao, Peng Li, Jun Chen, Tomohiko Fukuda, Jianguo Gu, Xun Jin, Wenzhe Li	4. 巻 50
2. 論文標題 Loss of core fucosylation enhances the anticancer activity of cytotoxic T lymphocytes by increasing PD-1 degradation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European journal of immunology	6. 最初と最後の頁 1820 - 1833
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/eji.202048543.	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 Sijia Hao, Qingjie Fan, Yaqiang Bai, Hui Fang, Jiaorui Zhou, Tomohiko Fukuda, Jianguo Gu, Ming Li, Wenzhe Li.	4. 巻 11
2. 論文標題 Core Fucosylation of Intestinal Epithelial Cells Protects Against Salmonella Typhi Infection via Up-Regulating the Biological Antagonism of Intestinal Microbiota.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in microbiology	6. 最初と最後の頁 1097-1097
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2020.01097.	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 該当する

1. 著者名 Danish Zahid, Nianzhu Zhang, Hui Fang, Jianguo Gu, Ming Li, Wenzhe Li.	4. 巻 20
2. 論文標題 Loss of core fucosylation suppressed the humoral immune response in Salmonella typhimurium infected mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Microbiol Immunol Infect.	6. 最初と最後の頁 30034-30037
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jmii.2020.02.006	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 該当する

1. 著者名 Yuhan Sun, Zhi Li, Wei Liang, Yanlong Zhang, Wanli Song, Jiazhe Song, Kai Xue, Meiling Wang, Wenyong Sun, Jianguo Gu, Ming Li, Wenzhe Li	4. 巻 10
2. 論文標題 A novel immunochromatographic strips assay for rapid and simple detection of systemic lupus erythematosus.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific reports	6. 最初と最後の頁 14178-14178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-71137-0.	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 該当する

1. 著者名 Qi Feng, Isaji Tomoya, Duan Chengwei, Yang Jie, Wang Yuqin, Fukuda Tomohiko, Gu Jianguo	4. 巻 34
2. 論文標題 ST3GAL3, ST3GAL4, and ST3GAL6 differ in their regulation of biological functions via the specificities for the 2,3 sialylation of target proteins	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 881 ~ 897
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201901793R	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 Duan Chengwei, Fukuda Tomohiko, Isaji Tomoya, Qi Feng, Yang Jie, Wang Yuqin, Takahashi Shinichiro, Gu Jianguo	4. 巻 34
2. 論文標題 Deficiency of core fucosylation activates cellular signaling dependent on FLT3 expression in a Ba/F3 cell system	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 3239 ~ 3252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201902313RR	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 Hou Sicong, Hang Qinglei, Isaji Tomoya, Fukuda Tomohiko, Gu Jianguo	4. 巻 523
2. 論文標題 Identification of the minimal N-glycosylation on integrin 5 1 required for its inhibitory effect on EGFR signaling and cell proliferation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 226 ~ 232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.11.188	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 Yang Jie, Isaji Tomoya, Zhang Guowei, Qi Feng, Duan Chengwei, Fukuda Tomohiko, Gu Jianguo	4. 巻 522
2. 論文標題 EpCAM associates with integrin and regulates cell adhesion in cancer cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 903 ~ 909
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.11.152	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 Cantero-Recasens Gerard, Burballa Carla, Ohkawa Yuki, Fukuda Tomohiko, Harada Yoichiro, Curwin Amy J., Brouwers Nathalie, Thun Gian A., Gu Jianguo, Gut Ivo, Taniguchi Naoyuki, Malhotra Vivek, IBD Character Consortium	4. 巻 119
2. 論文標題 The ulcerative colitis-associated gene FUT8 regulates the quantity and quality of secreted mucins	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2205277119	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 該当する

1. 著者名 Hou Sicong, Hao Xin, Li Jiajia, Weng Siwei, Wang Jiabin, Zhao Tiantian, Li Wenqian, Hu Xiaolin, Deng Bing, Gu Jianguo, Hang Qinglei	4. 巻 13
2. 論文標題 TM4SF1 promotes esophageal squamous cell carcinoma metastasis by interacting with integrin 6	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Death Dis.	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41419-022-05067-2	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 該当する

1. 著者名 Hayashiji Nozomi, Kawahara Genri, Xu Xing, Fukuda Tomohiko, Kerever Aurelien, Gu Jianguo, Hayashi Yukiko K., Arikawa-Hirasawa Eri	4. 巻 12
2. 論文標題 -1,6-Fucosyltransferase Is Essential for Myogenesis in Zebrafish	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 144-144
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells12010144	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 Liu Zhaoguo, Tu Mengjue, Shi Jianan, Zhou Hong, Meng Guoliang, Gu Jianguo, Wang Yuqin	4. 巻 13
2. 論文標題 Inhibition of fucosylation by 2-fluorofucose attenuated acetaminophen-induced liver injury via its anti-inflammation and anti-oxidative stress effects	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 939317-939317
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2022.939317	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 該当する

1. 著者名 Song Wanli, Liang Caixia, Sun Yuhan, Morii Sayaka, Yomogida Shin, Isaji Tomoya, Fukuda Tomohiko, Hang Qinglei, Hara Akiyoshi, Nakano Miyako, Gu Jianguo	4. 巻 299
2. 論文標題 Expression of GnT-III decreases chemoresistance via negatively regulating P-glycoprotein expression: Involvement of the TNFR2-NF- B signaling pathway	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 103051 ~ 103051
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2023.103051	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37件 (うち招待講演 9件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 顧 建国
2. 発表標題 Regulatory function of glycosylation in cancer and its application
3. 学会等名 中国科学院西北高原生物研究所学术講演会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 梁 彩霞, 福田 友彦, 伊左治 知弥, 黒田 喜幸, 顧 建国
2. 発表標題 膵がん細胞のがん幹細胞性の獲得と細胞移動・増殖におけるFUT8の役割
3. 学会等名 第15回東北糖鎖研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宋 万里, 伊左治 知弥, 中の 三弥子, 福田 友彦, 黒田 喜幸, 顧 建国
2. 発表標題 O-GlcNAcylation Regulates 1,4-GlcNAc-branched N-glycan Biosynthesis Via the OGT/SLC35A3/GnT-IV Axis
3. 学会等名 第15回東北糖鎖研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊左治 知弥, 大山 嘉順, 孫 玉涵, 福田 友彦, 黒田 喜幸, 顧 建国
2. 発表標題 Focal adhesion kinase (FAK)のO-GlcNAc 修飾による細胞接着斑の形成と細胞機能の制御
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 宋 万里, 伊左治 知弥, 中の 三弥子, 福田 友彦, 黒田 喜幸, 顧 建国
2. 発表標題 O-GlcNAcylation Regulates 1,4-GlcNAc-branched N-glycan Biosynthesis Via the OGT/SLC35A3/GnT-IV Axis
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 伊左治 知弥, 大山 嘉順, 孫 玉涵, 福田 友彦, 黒田 喜幸, 顧 建国
2. 発表標題 Focal adhesion kinaseのO-GlcNAc修飾による細胞機能の制御
3. 学会等名 第94回日本生化学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宋 万里, 伊左治 知弥, 中の 三弥子, 福田 友彦, 黒田 喜幸, 顧 建国
2. 発表標題 O-GlcNAcylation regulates 1,4-GlcNAc-branched N-glycan biosynthesis via the OGT/SLC35A3/GnT-IV Axis
3. 学会等名 第94回日本生化学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 顧 建国
2. 発表標題 N-型糖鎖による膜受容体の機能制御とその特異性
3. 学会等名 第2回オルガネラゾーン 研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 顧建国
2. 発表標題 Significance of N-glycans on integrin and FLT3 receptor and underlying mechanisms.
3. 学会等名 2021年武漢大学国際糖免疫探討会(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福田友彦, 梁彩霞, 伊左治知弥, 顧建国
2. 発表標題 膵がん細胞の遊走・増殖・がん幹細胞的性質保持におけるFUT8発現の重要性
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 顧建国, 伊左治知弥, 福田友彦
2. 発表標題 インテグリンとFLT3受容体における糖鎖機能と制御機構
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 段 程偉, 福田友彦, 伊左治知弥, 高橋伸一郎, 顧建国
2. 発表標題 FLT3を介したシグナル伝達におけるコアフコシル化の重要性
3. 学会等名 第14回東北糖鎖研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 梁彩霞, 福田友彦, 伊左治知弥, 顧建国
2. 発表標題 FUT8の発現は膵がん細胞の移動・増殖・がん幹細胞性に重要な役割を果たす。
3. 学会等名 第14回東北糖鎖研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大山嘉順, 伊左治知弥, 福田友彦, 顧建国
2. 発表標題 接着斑キナーゼ(FAK)のO-GlcNAc修飾による細胞機能への影響
3. 学会等名 第14回東北糖鎖研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 沖津庸子, 福田友彦, 顧建国, 高橋伸一郎
2. 発表標題 糖鎖修飾阻害薬の急性前骨髄球性白血病細胞のレチノイン酸分化誘導に及ぼす影響に関する解析
3. 学会等名 第67回日本臨床検査医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 顧建国, 福田友彦, 伊左治知弥
2. 発表標題 糖鎖による膜受容体の選別輸送ゾーンの特異性とその制御機構の解明
3. 学会等名 第2回オルガネラゾーン研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊左治知弥, 顧建国
2. 発表標題 シアリル化等による膜受容体の選別輸送ゾーンの特異性とその制御について
3. 学会等名 第2回オルガネラゾーン若手の会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 顧建国
2. 発表標題 シアリル化等による膜受容体の選別輸送ゾーンの特異性とその制御機構の解明
3. 学会等名 第1回オルガネラゾーン 研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Chengwei Duan, Tomohiko Fukuda, Tomoya Isaji, Shinichiro Takahashia and Jianguo Gu
2. 発表標題 Deficiency of core fucosylation activates FLT3 signaling via induction of dimeric formation
3. 学会等名 12th International Symposium on Glycosyltransferases (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 顧建国
2. 発表標題 A novel regulatory mechanism of N-glycan sialylation by the GOLPH3-PI4K-Integrin complex in cancer cells
3. 学会等名 The first Academia Sinica-Tohoku Medical and Pharmaceutical University (TPMU) Joint Symposium on Glycoscience (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 顧建国
2. 発表標題 Regulation of integrin functions by N-glycosylation
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 顧建国, 伊左治知弥, 福田友彦, 戸島拓郎, 中野明彦
2. 発表標題 糖鎖修飾によるインテグリンの選別輸送ゾーンの制御について
3. 学会等名 第3回オルガネラゾーン 研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 顧建国
2. 発表標題 A novel regulatory mechanism of N-glycan sialylation by the GOLPH3-PI4K-Integrin complex in cancer cells
3. 学会等名 The 11th International Symposium of Tumor Biological Diagnosis and Therapy in Nanjing (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 顧建国
2. 発表標題 Functional N-glycosylation in cell adhesions
3. 学会等名 The 5th China-Australia conference on Immunity in Tuberculosis & Wuhan University Famous Medical Scientists Forum (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福田友彦, 庄子隼人, 陸需, 張冬梅, 伊左治知弥, 顧建国
2. 発表標題 コアフコースによるグリア細胞過活性化の抑制
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 伊左治知弥, ニン ショウフン, 亀山昭彦, 福田友彦, 顧建国
2. 発表標題 PI4KII とインテグリン 3 1の複合体形成による癌細胞におけるN-型糖鎖 の調節
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 福田友彦, 庄子隼人, 陸需, 張冬梅, 伊左治知弥, 顧建国
2. 発表標題 1,6フコシルトランスフェラーゼ(Fut8)欠損によるグリア細胞の活性化
3. 学会等名 第38回日本糖質学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 顧建国, 伊左治知弥, 福田友彦
2. 発表標題 細胞内外の糖鎖発現とインテグリン機能とその制御
3. 学会等名 第38回日本糖質学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 顧建国
2. 発表標題 Glycosylation in cell adhesion and EMT of cancer cells and diseases
3. 学会等名 International Brain Workshop 2019 in Sendai: Molecular Basis and Therapeutics for Intractable Neuropsychiatry Diseases (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 顧建国
2. 発表標題 Significance of core fucosylation in brain and its relationship with diseases
3. 学会等名 2019 International Academic Forum on Neuroinflammation and Psychopharmacology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 顧 建国
2. 発表標題 Alteration in N glycans in cancer drug resistance and its significance
3. 学会等名 第2回 東北医科薬科大学・台湾アカデミアシニカ合同シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宋 万里、梁 彩霞、孫 鈺涵、森井 彩、蓬田 伸、伊左治 知弥、福田 友彦、原 明義、中の 三弥子、顧 建国
2. 発表標題 がん薬剤耐性におけるN型糖鎖の変化とその意義
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 顧 建国
2. 発表標題 A novel molecular mechanism for sialylation regulated through the integrin-FAK-PI4K-GOLPH3-sialyltransferase axis
3. 学会等名 The 29th FAOBMB & 2022 CSBMB (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊左治 知弥、孫 鈺涵、福田 友彦、顧 建国
2. 発表標題 接着斑キナーゼはPI4KII -PI4P経路を介してシアリル化N-型糖鎖を制御する
3. 学会等名 第95回日本生化学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宋 万里, 伊左治 知弥, 中の 三弥子, 福田 友彦, 顧 建国
2. 発表標題 OGTはOGT/SLC35A3/GnT-IV軸を介して 1,4-GlcNAc分岐型 N型糖鎖の生合成を制御する
3. 学会等名 第16回 東北糖鎖研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 顧 建国
2. 発表標題 N型糖鎖によるがん幹細胞の性質や薬物耐性の調節
3. 学会等名 第41回日本糖質学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊左治 知弥、孫 鈺涵、福田 友彦、顧 建国
2. 発表標題 インテグリン-FAK-PI4K軸を介したN-型糖鎖のシアリル化制御
3. 学会等名 第41回日本糖質学会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 Gu, J.	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Elsevier社	5. 総ページ数 4
3. 書名 Comprehensive Glycoscience	

1. 著者名 Liang, C., Wanli Song, W. and Gu, J	4. 発行年 2022年
2. 出版社 Springer Nature	5. 総ページ数 18
3. 書名 Glycosignals in Cancer: Molecular assembly and recognition	

1. 著者名 顧 建国	4. 発行年 2022年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 5
3. 書名 医学のあゆみ「腫瘍と糖鎖」	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>東北医科薬科大学 薬学部 細胞制御学 http://www.tohoku-mpu.ac.jp/laboratory/drg/index.html</p>
--

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
研究分担者	福田 友彦 (Fukuda Tomohiko) (40433510)	東北医科薬科大学・薬学部・准教授 (31305)	
研究分担者	伊左治 知弥 (Isaji Tomoya) (80433514)	東北医科薬科大学・薬学部・准教授 (31305)	

	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
研究協力者	亀山 昭彦 (Kameyama Akihiko)		
研究協力者	中嶋 和紀 (Nakajima Kazuki)		

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			
中国	大連医科大学	南通大学		
米国	MD Anderson cancer center			
スペイン	Barcelona Institute			