

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K05713

研究課題名(和文) 脂質ラフトにおける糖脂質-タンパク質会合体の形成機序の解明

研究課題名(英文) Elucidation of the formation mechanism on glycolipid-protein assemblages in lipid rafts

研究代表者

花島 慎弥 (Hanashima, Shinya)

鳥取大学・工学研究科・教授

研究者番号：50373353

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：蛍光標識を施したEGF受容体膜貫通ドメインを合成し、蛍光共鳴エネルギー移動を用いて脂質膜の環境におけるGM3と膜貫通ドメインの側方的な相互作用を調べた。その結果、GM3がEGF受容体膜貫通ドメインと相互作用して単量体を安定化していることを明らかにした。同位体標識を施したGM3プローブを用いた固体NMR実験の結果、コレステロールの有無などの膜脂質成分の違いによりGM3頭部基の脂質膜上での配向に小さな変化が誘起されることが示された。膜環境がGM3頭部の構造制御を部分的に担い、膜タンパク質との相互作用に影響を与えることで膜タンパク質の会合状態や活性に影響を及ぼすこと可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

側方的な脂質とタンパク質相互作用の解析法を確立し、これまで複雑な膜組成を有する細胞を用いた実験でしか示されてこなかった、脂質膜外葉のGM3とEGF受容体膜ドメインの直接的な相互作用をモデル系で初めて検出した。この相互作用はGM3選択的に起こっており、糖脂質選択性はタンパク質の配列依存的である可能性がある。このような膜タンパク質の活性を制御する脂質の側方的な相互作用を制御できる化合物は、EGF受容体が関連する疾患の新しい創薬リード化合物となる可能性もある。

研究成果の概要(英文)：We examined the lateral interaction between the transmembrane domain of the EGF receptor and ganglioside GM3 in the lipid membranes. The fluorescently labeled EGF receptor transmembrane domain was chemically synthesized and reconstituted into bilayer membranes with GM3 and other phospholipids. FRET and fluorescence quenching experiments revealed that GM3 interacts with the EGF receptor transmembrane domain to stabilize the monomer. Solid-state NMR experiments using isotope-labeled GM3 probes revealed that the orientation of the GM3 head group on the lipid membrane was slightly altered by different membrane lipid compositions and cholesterol concentrations. We showed that small structural changes in the GM3 head group caused by the membrane environment may affect interactions with membrane proteins, such as EGF receptors, and thus affect the association state and activity of membrane proteins.

研究分野：生物有機化学

キーワード：糖脂質 脂質ラフト NMR 相互作用 NMR

1. 研究開始当初の背景

哺乳動物の細胞膜で恒常におこる脂質分子会合体とタンパク質のダイナミックな相互作用は、一過的な「脂質ラフト」の形成を誘起する。脂質ラフトは直径 100 nm 以下の微小な機能性分子会合体(ドメイン)であり、膜を隔てた生命シグナルの伝達を制御して細胞機能の発現と恒常性の維持に深く関与する。脂質ラフトは、スフィンゴ脂質(スフィンゴミエリンやスフィンゴ糖脂質)とコレステロールを含むラフト脂質分子と、一つまたは複数の膜タンパク質の選択的な自己組織化を駆動力に形成されると考えられる。しかしながら、脂質ラフト形成の詳細な分子機構や会合体の構造は不明な点が多く残されている。腫瘍の悪性化に関与する 1 回膜貫通タンパク質である上皮成長因子(EGF)受容体は脂質ラフトに局在する。EGF との結合により EGF 受容体のホモ二量体化と続く細胞内ドメインのリン酸化を介して、細胞増殖シグナルを細胞内に伝える。細胞を用いた実験では、脂質ラフト条件下のみで、ガングリオシド GM3 が EGF 受容体のリン酸化を阻害することが報告された[Coskun PNAS 2011, 108, 9044]。さらに、EGF 受容体の膜ドメイン直上の Lys642 がこの阻害活性の発現に重要であることが示唆された。

申請者は先の基盤研究 C[15K01801]により、スフィンゴ糖脂質の脂質間の相互作用を明らかにしてきた。重水素固体 NMR と共焦点顕微鏡による解析の結果、中性のスフィンゴ糖脂質は糖鎖間の水素結合に由来する強固なホモの複合体を形成し、コレステロールとは短寿命で小さな会合体を形成することを明らかにした。また、スフィンゴミエリンが豊富に存在した場合、ガングリオシド GM1 は低濃度では大きな SM ドメインに局在するが、高濃度になると GM1 と他のラフト脂質で構成された微小なラフト様の脂質会合体を形成することを初めて発見した。これまでの糖脂質ラフトモデル解析の研究実績に基づき、本申請は、タンパク質存在下での糖脂質ラフトの動的会合体の解析へと研究を発展させた。

EGF 受容体はある種のガンの分子標的薬のターゲットとして広く研究が進められている一方で、脂質膜上での糖脂質との精密な相互作用の解析に関する研究は限定的である。箱守らは N 型糖鎖を欠損した EGF 受容体を用いた細胞実験から、GM3 は N 型糖鎖を介して EGF 受容体のリン酸化を抑制する可能性を報告している[Yoon PNAS 2006, 103, 18987.]. これに対し、糖鎖欠損が EGF 受容体の構造変化を起こし GM3 との結合性を失っているという報告もある[Kazuba PNAS 2015, 112, 4334.]. また、EGF 受容体は脂質膜内側に塩基性に富むドメインを有し、膜の内葉に存在するホスファチジルイノシトールと強く相互作用することが示唆されてきた[Groves Cell 2013, 152, 543.]. しかしながら、これらの実験手法では EGF 受容体と糖脂質の直接的な相互作用があるかどうか決定できない。そこで本申請では、これまで細胞生物学や分子生物学的な実験でしか示されてこなかった、脂質膜外葉の GM3 と EGF 受容体膜ドメインの直接的な相互作用をラフトモデル膜に再現して、固体 NMR や FRET 寿命測定などの物理化学的手法を用いて精密に解析することに特徴がある。脂質ラフトドメインを介した GM3 の EGF 受容体の活性制御機序の解明の研究を通して、脂質ラフトの生理的な役割の一端を明らかにできる。

2. 研究の目的

本研究では、GM3 による EGF 受容体(EGFR)のシグナル伝達抑制機構の解明を通し、細胞機能の制御に重要な働きをする脂質ラフトの自己組織化における脂質とタンパク質の会合の分子的な基盤を明らかにすることを目指す。そのため、糖脂質-EGFR の脂質膜上での側方的な相互作用の様式に関して、以下のような仮説を立てた。まず脂質ラフトでのコレステロールとの相互作用により GM3 頭部の糖鎖が傾き、GM3 上のシアル酸の負電荷と EGF 受容体膜ドメイン直上の Lys642 側鎖の正電荷間での相互作用を誘起する。次にこの頭部の傾きが GM3 と EGF 受容体単量体の膜ドメインとの相互作用を促進/安定化することで、EGF 受容体の二量体化や多量体化を阻害して、細胞増殖シグナルの伝達を抑制する。この仮説を有機合成と固体 NMR や蛍光測定をあわせて用いて実験をおこない検証した。

3. 研究の方法

脂質膜上での GM3 の構造は固体 NMR を用いて調べた。脂質膜上での分子レベルの相互作用は蛍光測定を使い調べた。生体膜組成を単純化した脂質二重膜環境として特定のリン脂質とコレステロールから構成されてるリポソームを実験系に用いることで、細胞膜上での側方的な相互作用を測定試料上で再現した。二重膜の脂質組成の違いやコレステロールなどの特定の脂質の存在下での糖脂質構造のわずかな変化を固体 NMR で精密に調べた。さらに、蛍光測定を用いて脂質膜上で短時間だけおこる側方的な糖脂質と膜タンパク質ドメインとの相互作用を明らかにした。

固体 NMR 測定ためには、適切な位置に安定同位体標識を施した一連の糖脂質プローブが必要となる。そこでこれらのプローブの構造を精密にデザインし、効率的な化学合成法を確立して得た。蛍光分析に用いる EGF 受容体膜貫通ドメイン(EGFR-TM)は、ガングリオシドとの相互作用に寄与する Lys642 を含む 30 残基を超える疎水的配列を選択した。さらに膜直下に存在する三残基の連続したアルギニンがガングリオシドとの非特異的な電荷相互作用を避けるため、すべ

で親水性の中性アミノ酸であるセリンに置換した。このペプチドは Fmoc 固相合成法により得て、固相上から切り出した後、HPLC により精製した。疎水性が高い配列のため精製が困難であったが、少量の純粋な EGFR-TM の合成に成功した。なお蛍光部位 NBD は固相上で N 末端に導入されている。得られた糖脂質プローブや EGFR-TM ペプチドを脂質二重膜中に再構成し、固体 NMR 測定や蛍光測定をおこなった。

4. 研究成果

(1) 脂質膜環境下でのガングリオシド GM3 と EGFR 膜貫通ドメイン間の側方相互作用の解析

N 末端に NBD 標識が施され、膜貫通ヘリックス部と膜直上に Lys642 を有する EGFR-TM(NBD-EGFR-TM) を合成した。得られた EGFR-TM がリン脂質 DMPC から成る脂質膜中で通常の α -ヘリックス構造をとることを円偏光二色性スペクトルから確認した。

GM3 が EGFR の活性を抑える作用機序の一つとして、GM3 が脂質膜上で EGFR と相互作用することで、活性型である EGFR のホモ二量体化（またはこれが集合した多量体化）を妨げている可能性が示唆されてきた。そこで、この活性の一部が EGFR 膜受容体ドメインと GM3 の脂質膜上での側方的な相互作用に関して本モデル系を用いて検証した。NBD-EGFR-TM をリポソーム膜中へ導入し、ペプチド濃度依存的な自己消光の度合いを評価した結果、NBD-EGFR-TM の濃度上昇とともに、1 分子あたりの NBD 由来の蛍光強度が減少することがわかった。これは濃度依存的に EGF 受容体膜ドメインペプチドが膜中で二量体を取り、NBD 蛍光団間の距離が近づくことで自己消光が起きていることを示している。この二量体化は脂質膜中に GM3 が存在する条件では部分的に解消された。これは GM3 が脂質膜上で EGFR-TM と相互作用したためであると考えられる。

EGFR-TM と GM3 の脂質膜上での直接的な相互作用の有無を蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)により調べた。脂質膜上に再構成した NBD-EGFR-TM を FRET 供与体、共同研究者より供与いただいた ATTO594 蛍光団を有する GM3（細胞膜上で非標識の GM3 と同等の性質を示す事が共同研究者により示されている）を FRET 受容体とした。FRET による NBD 蛍光強度の減衰を調べた結果、GM3 と EGF 受容体膜ドメインペプチドが脂質膜中で相互作用することが観測できた。FRET 効率の温度依存性から得られる Van 't Hoff plot の傾きにより、この相互作用による安定化効果はおおよそ 11 kJ/mol と見積もられた。この安定化エネルギーは、巨大な EGFR 全長の単量体を安定化するには充分ではないように思われる。したがって、膜貫通領域以外の部分（例えば、細胞外ドメインや糖鎖など）と GM3 との多点での相互作用の可能性がある。GM3 は脂質膜中でドメインと呼ばれる集合体を作っている可能性が示唆されており、このような GM3 ドメインと EGFR の多点での相互作用様式が想起された。

FRET の実験系を用いて GM3 以外のスフィンゴ脂質と NBD-EGFR-TM との脂質膜上での相互作用を調べた。スフィンゴミエリンは、GM3 と同じスフィンゴ脂質部位を有するが極性頭部構造が異なる。ガングリオシド GM1 は GM3 から 2 糖が伸長された頭部基構造を有する。これら二つの分子の ATTO594 蛍光標識体を GM3 の代わりに FRET 受容体として用いて、NBD-EGFR-TM の相互作用における脂質頭部基の選択性を調べた。その結果、ATTO594 スフィンゴミエリンは、NBD-EGFR-TM との相互作用をほとんど示さなかった。その一方、ATTO594-GM1 は NBD-EGFR-TM との相互作用をしめたものの、FRET 効率の値は GM3 には及ばなかった。このことから、GM3 選択性に関しても TM 領域が部分的に担っていることが明らかになり、これまで考えられてきた Lys642 とガングリオシド頭部シアル酸部の寄与の可能性がより強まった。

(2) 膜中のコレステロールに依存した GM3 の構造と脂質間相互作用の解明

GM3 の脂質膜上での構造は、EGFR をはじめとするタンパク質との結合性に直接的に関与する。脂質膜環境は非晶性で異方的であるため、従来の結晶構造解析や溶液 NMR 法による解析が通用しない。そこで固体 NMR を用いることで、脂質膜上の GM3 のふるまいを構造的な観点から紐解くことを目指した。固体 NMR の感度向上のため、NMR 活性核種で標識した一連の GM3 標識体を合成して用いた。

シアル酸の 5 位に存在する NH-COCH₃ 基を NH-COCF₃ で置換した GM3 - CF₃ プローブを共同研究者より供与いただき、コレステロールの存在下でリポソーム膜を作成してフッ素固体 NMR を測定した。3 個のフッ素原子を有する CF₃ 部位は固体 NMR 環境下で、同種核双極子相互作用と化学シフト異方性により、三重線からなる広幅なスペクトルを与える。このスペクトルの形状は CF₃ ベクトルの角度と揺らぎに依存することが知られており、GM3 のシアル酸残基の脂質膜上での配向や運動を反映する。コレステロール非含有膜条件下での測定結果との比較では、GM3 に導入した CF₃ 基由来の信号に顕著な違いが観測され、膜中でのコレステロールの有無が GM3 のシアル酸の傾き角や揺らぎを制御している可能性を示した。

さらに精密に GM3 頭部の三つの糖残基の膜上での配向の膜脂質組成の違いによる変化を調べる目的で、糖ユニットそれぞれに安定同位体標識を施した一連の標識化 GM3 六種類を系統的に化学合成した。合成した GM3 標識体を脂質膜中に入れた NMR サンプルを作成して各種 NMR 測定をおこなった。脂質ラフトに多く存在する脂質成分であるスフィンゴミエリンとコレステロールから成る脂質膜中と、非ラフト条件として不飽和リン脂質 POPC 中でそれぞれ得られた NMR スペクトルを比較した。その結果、GM3 脂質部位に重水素標識を施したサンプルではラフト条件と

非ラフト条件下で分列幅に大きな違いがみられ、ラフト環境下でコレステロールによるオーダー効果を受けることが明らかになった。その一方で、頭部糖鎖部位の標識体においては、両環境下での測定結果を比較すると、NMR 信号に小さな違いが観測された。

得られた多数の固体 NMR パラメーターを満たす平均的な配座を、理論的に取りうる構造アンサンブルを生成し、このアンサンブルすべてを網羅的に探索して RMSD を求めて平均的な糖鎖配向を推察した。その結果、これまでの常識とは異なり、大変興味深いことに脂質ラフト環境においても糖鎖の主要な構造は大きく変化しないことがわかった。植物レクチンをはじめとした糖鎖結合タンパク質との結合性は膜環境の影響を大きく受けることが知られており、私たちも実験的に確認している。この原因が糖鎖構造の違いではない可能性が示され、本研究を通して糖脂質の生物機能に関する構造的な知見からあらたな研究の扉が開かれた。MD シミュレーションの専門家との共同研究により GM3 のおかれた膜環境の違いに由来して特徴的な配座をとることが明らかになりつつある。したがって、全体としてはマイナーな活性配座が存在し、ある膜環境でその配座が発生することが、一回膜タンパク質との相互作用を強め、タンパク質の活性制御を通じた生命現象と結びついている可能性も少なくない。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Hanashima Shinya, Ikeda Ryuji, Matsubara Yuki, Yasuda Tomokazu, Tsuchikawa Hiroshi, Slotte J. Peter, Murata Michio	4. 巻 121
2. 論文標題 Effect of cholesterol on the lactosylceramide domains in phospholipid bilayers	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biophysical Journal	6. 最初と最後の頁 1143 ~ 1155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bpj.2022.02.037	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 Hanashima Shinya, Nakane Takanori, Mizohata Eiichi	4. 巻 11
2. 論文標題 Heavy Atom Detergent/Lipid Combined X-ray Crystallography for Elucidating the Structure-Function Relationships of Membrane Proteins	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Membranes	6. 最初と最後の頁 823 ~ 823
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/membranes11110823	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 Hanashima Shinya, Fukuda Nanami, Malabed Raymond, Murata Michio, Kinoshita Msanao, Greimel Peter, Hirabayashi Yoshio	4. 巻 1863
2. 論文標題 -Glucosylation of cholesterol reduces sterol-sphingomyelin interactions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes	6. 最初と最後の頁 183496 ~ 183496
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbamem.2020.183496	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 Yano Yo, Hanashima Shinya, Tsuchikawa Hiroshi, Yasuda Tomokazu, Slotte J. Peter, London Erwin, Murata Michio	4. 巻 119
2. 論文標題 Sphingomyelins and ent-Sphingomyelins Form Homophilic Nano-Subdomains within Liquid Ordered Domains	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biophysical Journal	6. 最初と最後の頁 539 ~ 552
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bpj.2020.06.028	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 Hanashima Shinya, Murakami Kazuhiro, Yura Michihiro, Yano Yo, Umegawa Yuichi, Tsuchikawa Hiroshi, Matsumori Nobuaki, Seo Sangjae, Shinoda Wataru, Murata Michio	4. 巻 117
2. 論文標題 Cholesterol-Induced Conformational Change in the Sphingomyelin Headgroup	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biophysical Journal	6. 最初と最後の頁 307 ~ 318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bpj.2019.06.019	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 Hanashima Shinya, Iбата Yuki, Watanabe Hirofumi, Yasuda Tomokazu, Tsuchikawa Hiroshi, Murata Michio	4. 巻 17
2. 論文標題 Side-chain deuterated cholesterol as a molecular probe to determine membrane order and cholesterol partitioning	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 8601 ~ 8610
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c9ob01342c	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 Hanashima Shinya, Yano Yo, Murata Michio	4. 巻 32
2. 論文標題 Enantiomers of phospholipids and cholesterol: A key to decipher lipid lipid interplay in membrane	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chirality	6. 最初と最後の頁 282 ~ 298
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chir.23171	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 Takahashi Maina, Shirasaki Junya, Komura Naoko, Sasaki Katsuaki, Tanaka Hide-Nori, Imamura Akihiro, Ishida Hideharu, Hanashima Shinya, Murata Michio, Ando Hiromune	4. 巻 18
2. 論文標題 Efficient diversification of GM3 gangliosides via late-stage sialylation and dynamic glycan structural studies with 19F solid-state NMR	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 2902-2913
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0ob00437e	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 Yasuda Tomokazu, Slotte J. Peter, Murata Michio, Hanashima Shinya	4. 巻 2613
2. 論文標題 Molecular Dynamics of Glycolipids in Liposomes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Methods in molecular biology	6. 最初と最後の頁 257 ~ 270
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-2910-9_19	査読の有無 無
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 Yasuda Tomokazu, Watanabe Hirofumi, Hirokawa Koichiro M., Suzuki Kenichi G. N., Suga Keishi, Hanashima Shinya	4. 巻 38
2. 論文標題 Fluorescence Spectroscopic Analysis of Lateral and Transbilayer Fluidity of Exosome Membranes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Langmuir	6. 最初と最後の頁 14695 ~ 14703
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.langmuir.2c02258	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 Garza Darcy Lacanilao, Hanashima Shinya, Umegawa Yuichi, Murata Michio, Kinoshita Masanao, Matsumori Nobuaki, Greimel Peter	4. 巻 38
2. 論文標題 Behavior of Triterpenoid Saponin Ginsenoside Rh2 in Ordered and Disordered Phases in Model Membranes Consisting of Sphingomyelin, Phosphatidylcholine, and Cholesterol	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Langmuir	6. 最初と最後の頁 10478 ~ 10491
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.langmuir.2c01261	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 Hanashima Shinya, Mito Kanako, Umegawa Yuichi, Murata Michio, Hojo Hironobu	4. 巻 20
2. 論文標題 Lipid chain-driven interaction of a lipidated Src-family kinase Lyn with the bilayer membrane	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 6436 ~ 6444
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d2ob01079h	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 Hanashima Shinya, Nakano Mikito, Murata Michio	4. 巻 0
2. 論文標題 Dynamic assembly and interaction of glycosphingolipids in cholesterol-containing model membranes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pure and Applied Chemistry	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) 10.1515/pac-2023-0204	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 -

〔学会発表〕 計22件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 佐々木 克聡, 梅川 雄一, 村田道雄, 花島 慎弥
2. 発表標題 膜脂質成分に依存したGM3糖鎖コンホメーションの固体NMR解析
3. 学会等名 日本糖質学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡辺 宏史, 花島 慎弥, 安田 智一, 村田 道雄
2. 発表標題 表裏の脂質構成が異なる脂質二重層におけるコリン脂質の内外葉比の定量的評価
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 水戸 佳奈子, 花島 慎弥, 梅川 雄一, 村田 道雄, 北條 裕信
2. 発表標題 生体モデル膜におけるSrcファミリーキナーゼLyn脂質アンカー鎖の動態解析
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐々木 克聡、梅川 雄一、村田 道雄、花島 慎弥
2. 発表標題 固体NMRを用いた脂質膜環境におけるガングリオシドGM3糖鎖の立体構造解析
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岸 水際、花島 慎弥、村田 道雄、鈴木 健一
2. 発表標題 ガングリオシドGM3糖鎖とインテグリンの相互作用のSPR解析
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 花島 慎弥
2. 発表標題 脂質分子の膜環境下での構造と相互作用の解明
3. 学会等名 大阪大学蛋白質研究所セミナー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡辺 宏史、花島 慎弥、村田 道雄
2. 発表標題 表裏の脂質組成の異なる二重膜リポソームにおけるコレステロール内外葉分布の解明
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山中 彩菜、花島 慎弥、井端 悠貴、梅川 雄一、村田 道雄
2. 発表標題 重水素固体NMRを用いた相分離二重膜中のLo/Ld相脂質組成の定量的解析
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 友田 千尋、矢野 陽、花島 慎弥、河村 奈緒子、安藤 弘宗、村田 道雄、Erwin London
2. 発表標題 蛍光スフィンゴ脂質プローブを用いたモデル膜中でのスフィンゴ脂質ドメイン構造のFRET解析
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐々木 克聡、花島 慎弥、梅川 雄一、村田 道雄
2. 発表標題 ガングリオシドGM3糖鎖と結合タンパク質の親和性を制御する脂質間相互作用の解明
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中野 幹人、花島 慎弥、原 利明、樺山 一哉、河村 奈緒子、安藤 弘宗、Thomas Nyholm、Peter Slotte、村田 道雄
2. 発表標題 EGF受容体膜貫通ドメインとガングリオシドGM3の側方相互作用のFRET解析における膜脂質の影響評価
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 膜脂質とコレステリルグルコシドの相互作用におけるグルコシル化の影響の評価
2. 発表標題 花島慎弥、福田奈那美、Raymond Malabed、村田道雄、木下祥尚、Peter Greimel、平林義雄
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 NAKANO, Mikito; HANASHIMA, Shinya; HARA, Toshiaki; KABAYAMA, Kazuya; FUKASE, Koichi; MURATA, Michio; ANDO, Hiromune; SUZUKI, Kenichi G. N.; SLOTTE, J. Peter
2. 発表標題 Evaluation of lateral interactions between membrane gangliosides and receptor transmembrane segments in lipid bilayers based on semi-quantitative fluorescence analysis
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 友田 千尋・矢野 陽・花島 慎弥・村田 道雄・London Erwin
2. 発表標題 スフィンゴミエリン蛍光プローブのFRET測定を用いたモデル膜における脂質ナノドメイン構造の解明
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松原 侑輝・池田 竜二・花島 慎弥・村田 道雄
2. 発表標題 脂質膜上で形成されるラクトシルセラミドの強固なドメインの固体NMR解析
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福田 奈那美・花島 慎弥・Raymond Malabed・村田 道雄・Peter Greimel・平林 義雄
2. 発表標題 特異な糖脂質コレステリル-β-グルコシドのモデル膜における脂質間相互作用の解明
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shinya HANASHIMA, Michio MURATA
2. 発表標題 Glycosphingolipid-lipid Interactions and Domain Formation in Model Bilayer Membranes
3. 学会等名 25th International Symposium on Glycoconjugates (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shinya Hanashima, Michio Murata
2. 発表標題 Dynamic Assembly and Interaction of Glycosphingolipids in Cholesterol-Containing Model Membranes
3. 学会等名 第30回国際糖質会議 ICS2022 (国際学会) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Katsuaki Sasaki, Suyong Re, Yuichi Umegawa, Michio Murata, Shinya Hanashima
2. 発表標題 Conformation of the Ganglioside GM3 Glycan in Lipid Bilayers as Elucidated by Solid-State NMR
3. 学会等名 第30回国際糖質会議 ICS2022 (国際学会) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐々木 克聡, 梅川 雄一, 村田 道雄, 花島 慎弥, 李 秀栄, 水口 賢司
2. 発表標題 固体NMR測定による脂質膜環境におけるガングリオシドGM3糖鎖の配座・配向解析
3. 学会等名 第41回日本糖質学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 花島 慎弥
2. 発表標題 脂質膜近傍のGlycoscience; 糖脂質の脂質膜における構造と相互作用を介した 機能の解明を目指して
3. 学会等名 第41回日本糖質学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐々木 克聡, 花島 慎弥, 梅川 雄一, 村田 道雄, 李 秀栄, 水口 賢司
2. 発表標題 固体NMR測定による膜環境におけるガングリオシドGM3糖鎖の配座・配向解析
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会 第17回年会
4. 発表年 2023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
連携研究者	河村 奈緒子 (Komura Naoko) (80849711)	岐阜大学・糖鎖生命コア研究所・助教 (13701)	

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			
フィンランド	Abo Akademi University			