

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：33910

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K07393

研究課題名(和文)自己免疫疾患に出現する自己抗体の病態解明とその治療応用法の開発

研究課題名(英文)Elucidation of pathological mechanisms for an autoantibody and development of therapy for autoimmune diseases

研究代表者

大海 雄介 (Ohmi, Yuhstake)

中部大学・生命健康科学部・助教

研究者番号：10584758

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)：RA患者で産生されるヒト自己抗体ACPAを同定するため、ヒトACPAの変数部DNA配列を同定し、ヒトモノクローナルACPAを作製した。IgG糖鎖改変のために、St6gal1/B4gal1遺伝子安定発現CHO/dhfr-細胞を作製した。また、活性化B細胞でSt6gal1遺伝子または、B4gal1遺伝子が高発現するマウスを作製した。

抗糸球体基底膜腎炎において、シアル酸付加抗GBM抗体が病態を抑制できるか検討した結果、シアル酸付加抗GBM抗体と抗GBM抗体との間で発症レベルに大きな違いはなかった。これは、シアル酸付加自己抗体による抗炎症作用が有効でない自己免疫疾患の存在を示唆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

自己免疫疾患は自身の免疫異常によって惹起されるが、その制御メカニズムはまだ不明な点が多く、主な治療も対症療法になる。本研究では自己免疫疾患で認められる自身の身体に反応して傷害を誘導する自己抗体に注目した。特に関節リウマチなどに発現する自己抗体を同定し、さらに自己抗体上に発現している糖鎖構造による炎症制御について検討するためのマウスや抗体を作製した。これによって自己免疫疾患の制御メカニズムの一端が明らかにすることができる。

研究成果の概要(英文)：To identify the autoantibody ACPA produced in RA patients, we identified DNA sequence of the variable region in human ACPA and generated human monoclonal ACPA. To generate glycosylation-modified IgG, we produced St6gal1/B4gal1 gene-expressing CHO/dhfr- cell lines. We also generated Tg mice in which the St6gal1 gene or B4gal1 gene is specifically expressed in activated B cells.

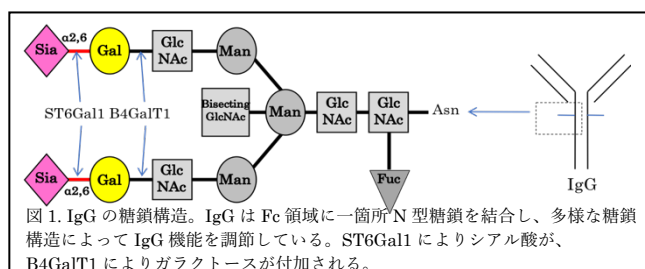
In anti-glomerular basement membrane nephritis, we investigated whether sialylated anti-GBM antibodies can suppress pathological conditions. In the results, there was no significant difference in the onset level of anti-glomerular basement membrane nephritis between sialylated anti-GBM antibodies and anti-GBM antibodies. This suggests the existence of autoimmune diseases in which the anti-inflammatory reaction by sialylated autoantibodies is not effective.

研究分野：糖鎖生物学

キーワード：シアル酸 IgG 自己免疫疾患 st6gal1

1. 研究開始当初の背景

関節リウマチ(RA)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



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。また、anti-citrullinated protein antibody (ACPA)はシトルリン化タンパク質に反応する抗体の総称であり、どのタンパク質のシトルリン化抗原がRAの病原性に関与するかは、全く不明である。

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が(図1)その意義には不明な点が多い。これまでに、IgG上の糖鎖構造の意義の解明とその制御の可能性について、関節リウマチ(RA)で産生される自己抗体IgG上のシアル酸に注目して検討した。その結果、自己抗体IgG上からシアル酸を欠損させるとRAを増悪させ、逆にシアル酸を付加した抗体をRAモデルマウスに投与すると、RAが抑制されることを明らかにした。よって、シアル酸を欠損した抗原特異的抗体では細胞傷害能や炎症誘導活性が亢進し、逆にシアル酸が付加した抗体は抗炎症活性を發揮することが示唆された(Ohmi Y et al. Nat Commun. 2016)。

2. 研究の目的

これまでの研究により、RAの自己抗体IgGにおいて、Fc領域にN型糖鎖の末端シアル酸が、IgGによる炎症作用を調節することがわかってきたが、RAにおけるシアル酸付加ACPAによる炎症反応制御メカニズムや、その他の自己抗体が関与する自己免疫疾患におけるシアル酸付加IgGの機能は不明である。特に、腎疾患では、多岐にわたる要因で腎機能障害が生じるが、その中でも自己抗体の関与が明らかになっている抗好中球細胞質抗原(ANCA)関連腎症、糸球体基底膜(GBM)に対する抗体が産生されるGoodpasture症候群は、数週間から数ヶ月の経過で急速に腎不全が進行する極めて予後不良な疾患群であり、現在まで治療法は確立されていない。そこで、本研究では、RAの病原性に関与するACPAを探索し、RAにおけるシアル酸付加ACPAによる炎症反応制御メカニズムを解明する。また、自己抗体が関与する、その他の自己免疫疾患におけるシアル酸付加IgGの機能を明らかにするため、腎疾患に関わる自己抗体上の糖鎖の病態への関与を明らかにする。

3. 研究の方法

RAの病原性に関与するACPAを探索し、RAにおけるシアル酸付加ACPAによる炎症反応制御メカニズムを解明するため、RA患者血清または滑膜液からB細胞をsingle cell sortingによりシングルセルとして単離したのち、IgHとIgLの可変部をRT-PCRにて増幅させ、それをIgH(重鎖)とIgL(軽鎖)発現vectorに挿入して、IgH&IgL発現vectorを作製する。作製したIgH&IgL発現vectorをCHO/dhfr-細胞に一過的に発現させた後、培養上清を用いてシトルリン化抗原(CCP)に対するELISAを行い、結合したヒトモノクローナルACPAsの可変部遺伝子をクローニングする。得られたヒトモノクローナルACPAsとシトルリン化抗原(CCP)を用いて

ELISA を行い、抗原結合能を検討する。CHO/dhfr-細胞に *St6gal1* 遺伝子と *B4galt1* 遺伝子を安定的に発現させ、そこに IgH & IgL 発現 vector を導入しシアル酸付加マウス化 ACPAs を作製した後、DBA/1 マウスへ移入し、関節炎の発症を検討する。また、抗体上の糖鎖の差異による作用機序を *in vivo* レベルで解明するため、*St6gal1*^{LPL} x AID-Cre マウス（活性型 B 細胞で *St6gal1* 遺伝子が高発現）、*B4galt1*^{LPL} x AID-Cre マウス（活性型 B 細胞で *B4galt1* 遺伝子が高発現）を作製し、IgG へのシアル酸付加レベルを検討する。

一方、自己抗体上のシアル酸を改変することで、関節リウマチ以外の自己免疫疾患を制御することができるか明らかにするため、自己抗体が関与する自己免疫疾患である抗糸球体基底膜腎炎において、シアル酸の付加による抗原親和性の変化につき検討するためシアル酸(+)または(-)抗 GBM 抗体の抗原である IV 型コラーゲンに対する反応性を ELISA により検討する。抗 GBM 抗体はラットに投与すると急性腎炎を誘発する。そこで、作成したシアル酸付加抗 GBM 抗体の生体での抗炎症作用を明らかにするため、ラットにシアル酸(+)または(-)の抗 GBM 抗体をそれぞれ投与し、惹起される腎炎の臨床像と病理変化を検討する。

4. 研究成果

RAの自己抗体上のシアル酸を改変し、シアル酸付加抗体を作成し、その機能を検討したところ、マウスモデルにおいて、関節炎の誘導を抑制することができた。しかし、この自己抗体は、マウス由来であり、ヒトモノクローナルACPAによる機能解析が必要となる。そこで、我々はRA患者で産生されるヒト自己抗体ACPAのシアル酸機能を明らかにするため、ヒトACPAのモノクローナル抗体の同定を目指した。そのために、関節リウマチ患者からB細胞を単離、回収し、ここから、可変部DNA 配列を同定した。さらに、モノクローナルACPAの可変部DNA 配列を含んだIgH & IgL発現vectorをCHO 細胞に導入し、ヒトモノクローナルACPAを発現させ、これまでに、第一世代環状シトルリン化ペプチド (CCP1) に反応するヒトモノクローナルACPAを同定した。さらに、これらのヒトモノクローナルACPA抗体のマウス抗体化を行うため、可変部DNA 配列をマウスIgH & IgL発現vector に導入した。今後は、これらの抗体の大量精製を行い、マウスにおけるACPAの病原性を検討する。一方、CHO/dhfr-細胞を用いたIgG糖鎖改変のために、CHO/dhfr-細胞に*St6gal1*遺伝子と*B4galt1*遺伝子を安定発現させたシアル酸付加CHO/dhfr-細胞を作成した。現在までに、*St6gal1*遺伝子と*B4galt1*遺伝子を安定導入し、細胞膜上のシアル酸の発現をSNAレクチンによってFACSで検討したところ、*St6gal1*遺伝子と*B4galt1*遺伝子を安定発現し、CHO/dhfr-細胞において、シアル酸が高レベルに発現することが明らかになった。今後は、*St6gal1*/*B4galt1*遺伝子安定発現CHO/dhfr-細胞にACPAの可変配列を含んだIgH & IgL発現vectorを導入し、シアル酸付加ACPAを作成し、その機能を検討する。

また、抗体上の糖鎖の差異による作用機序を*in vivo*レベルで解明するため、*St6gal1*^{LPL} x AID-Creマウス（活性型B細胞で*St6gal1*遺伝子が高発現）、*B4galt1*^{LPL} x AID-Creマウス（活性型B細胞で*B4galt1*遺伝子が高発現）を作製した。その結果、WTマウス由来の血清IgG上のシアル酸の付加量に比べ、*B4galt1*^{LPL} x AID-Creマウスと*St6gal1*^{LPL} x AID-Creマウス共に、シアル酸がより付加されていることが明らかになった。特に、*B4galt1*^{LPL} x AID-Creマウスで高度にシアル酸付加の増加が認められた。これは、*in vivo*における活性型B細胞では、GlcNAcで糖鎖構造が止まるIgGが多く、GlcNAcにGalを付加する*B4galt1*酵素を発現させることで、Galを付加し、それによって、内因性の*St6gal1*により、シアル酸まで伸長できることが示唆された。

自己抗体上のシアル酸を改変することで、疾患を制御することができるかを明らかにするため、自己免疫疾患である糸球体基底膜腎炎において、シアル酸付加自己抗体(抗GBM抗体)が病態を抑制できるか検討した。抗GBM抗体産生ハイブリドーマ (TF78, b35) から得られた抗GBM抗体をレクチン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*遺伝子をレトロウィルスによって抗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。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。これは、関節リウマチモデルなどで見られるシアル酸付加自己抗体による抗炎症作用が有効でない自己免疫疾患の存在を示唆している。本研究に用いた抗GBM病に対する自己抗原は、糸球体基底膜に局在するIV型コラーゲンであるのに対し、関節リウマチにおける自己抗原は、II型コラーゲンを含む様々な細胞外マトリックスであり、自己抗体による病態への作用機序が違う可能性がある。また、RAにおけるシアル酸付加自己抗体による抗炎症作用は、IgG1で示されたが、本研究で用いた抗体は、IgG2bのみであり、IgGのサブクラスによってもシアル酸による抗炎症作用が違う可能性がある。このように、IgGによる抗炎症応答の誘導には、シアル酸の有無だけでなく、その他の要因も重要であることが、本研究の結果により明らかになった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 大海雄介、古川鋼一	4. 巻 1
2. 論文標題 糖鎖による抗体の機能調節と膠原病の病態	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 皮膚科	6. 最初と最後の頁 39-47
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 Yesmin Farhana, Bhuiyan Robiul H., Ohmi Yuhsuke, Yamamoto Satoko, Kaneko Kei, Ohkawa Yuki, Zhang Pu, Hamamura Kazunori, Cheung Nai-Kong V., Kotani Norihiro, Honke Koichi, Okajima Tetsuya, Kambe Mariko, Tajima Oriie, Furukawa Keiko, Furukawa Koichi	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 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 423 ~ 423
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 該当する
1. 著者名 Ohkawa Yuki, Zhang Pu, Momota Hiroyuki, Kato Akira, Hashimoto Noboru, Ohmi Yuhsuke, Bhuiyan Robiul H., Farhana Yesmin, Natsume Atsushi, Wakabayashi Toshihiko, Furukawa Keiko, Furukawa Koichi	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 Science	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 Pu Zhang, Yuki Ohkawa, Satoko Yamamoto, Hiroyuki Momota, Akira Kato, Kei Kaneko, Atsushi Natsume, Yesmin Farhana, Yuhsuke Ohmi, Tetsuya Okajima, Robiul H Bhuiyan, Toshihiko Wakabayashi, Keiko Furukawa, Koichi Furukawa	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 Yuhsuke, Nishikaze Takashi, Kitaura Yoko, Ito Takako, Yamamoto Satoko, Sugiyama Fumihiro, Matsuyama Makoto, Takahashi Yoshimasa, Takeda Akira, Kawahara Toshio, Okajima Tetsuya, Furukawa Keiko, Furukawa Koichi	4. 巻 31
2. 論文標題 Majority of alpha2,6-sialylated glycans in the 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 HOTTA HIROSHI, HAMAMURA KAZUNORI, SHIBUYA HIDENOBU, OHMI YUHSUKE, FURUKAWA KEIKO, FURUKAWA KOICHI	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 Research	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, Takashi Nishikaze, Yoko Kitaura, Takako Ito, Satoko Yamamoto, Fumihiro Sugiyama, Makoto Matsuyama, Yoshimasa Takahashi, Akira Takeda, Toshio Kawahara, Tetsuya Okajima, Keiko Furukawa, Koichi Furukawa	4. 巻 -
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. Online ahead of print.	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 Farhana Yesmin, Robiul H Bhuiyan, Yuhsuke Ohmi, Yuki Ohkawa, Ori Tajima, Tetsuya Okajima, Keiko Furukawa, Koichi Furukawa	4. 巻 168(2)
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, Keiko Furukawa, Koichi Furukawa	4. 巻 32 (187)
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.	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 HIROSHI HOTTA, KAZUNORI HAMAMURA, HIDENOBU SHIBUYA, YUHSUKE OHMI, KEIKO FURUKAWA and KOICHI FURUKAWA	4. 巻 41(4)
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/anticancer.14948.	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 Koichi, Ohmi Yuhsuke, Ohkawa Yuki, Bhuiyan Robiul H., Zhang Pu, Tajima Orie, Hashimoto Noboru, Hamamura Kazunori, Furukawa Keiko	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 Kawahara Toshio, Hiramatsu Hiroaki, Ohmi Yuhsuke, Sriwilaijaoen Nongluk, Suzuki Yasuo, Nakakita Shin-ichi, Watanabe Yohei, Ohno Yasuhide, Maehashi Kenzo, Ono Takao, Kanai Yasushi, Matsumoto Kazuhiko	4. 巻 58
2. 論文標題 Effective binding of sugar chains to influenza virus on the surface by bovine serum albumin localization	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 SIID03 ~ SIID03
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7567/1347-4065/ab1b68	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 Hashimoto Noboru, Ito Shizuka, Tsuchida Akiko, Bhuiyan Robiul H., Okajima Tetsuya, Yamamoto Akihito, Furukawa Keiko, Ohmi Yuhsuke, Furukawa Koichi	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 Journal of Biological Chemistry	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 Koichi, Ohmi Yuhsuke, Yesmin Farhana, Tajima Orié, Kondo Yuji, Zhang Pu, Hashimoto Noboru, Ohkawa Yuki, Bhuiyan Robiul H., Furukawa Keiko	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 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1906 ~ 1906
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38件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 堀内 萌々花、大海 雄介、山本 聡子、北沢 裕昭、Yesmin Farhana, Robiul Bhuiyan、田島 織絵、古川 圭子、橋本 登、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及び癌微小環境の制御 機構の解析
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 Yesmin Farhana, 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 金子 慶、大海 雄介、神戸 眞理子、李 奇、イエスミン ファーハナ、山本 聡子、北浦 洋子、伊藤 多佳子、ブイヤ ロビウル、田 島 織 絵、古川 鋼一、古川 圭子
2. 発表標題 糖脂質リモデリングメラノーマ細胞由来のエクソソームにおけるインテグリンの発現変化の解析
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,
2. 発表標題 Ganglioside GD2 enhances malignant properties of melanoma by co-operating with integrin
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 LIU QINYUE、澤田晋一、佐々木善浩、大海雄介、古川圭子、古川鋼一、秋吉一成
2. 発表標題 糖脂質リモデリング腫瘍細胞由来細胞外小胞の機能解析
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

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 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 Farhana Yesmin, Robiul H. Bhuiyan, Yuhsuke Ohmi, Momoka Horiuchi, Tetsuya Okajima, Satoko Yamamoto,
2. 発表標題 Ganglioside GD2 enhance malignant properties of melanomas by co-operating with integrin.
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 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GD3は細胞外分泌小胞におけるインテグリン発現を増強し、機能する
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 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
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
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大海雄介
2. 発表標題 細胞膜糖鎖と近傍分子間で形成される複合体の同定と機能解析
3. 学会等名 第 200 回 酵母細胞研究会例会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大海雄介
2. 発表標題 Structural and functional analysis of N-glycan binding to autoantibody in rheumatoid arthritis.
3. 学会等名 2nd Nagoya University - Chittagong University Joint Biochemistry Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

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)
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 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 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29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29回日本糖質学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yoshiki Kodama, Zhang Qing, Yuhsuke Ohmi, Satoko Yamamoto, Keiko Furukawa, Koichi Furukawa
2. 発表標題 Functional analysis of exosomes in cancer metastasis
3. 学会等名 ISEV 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 橋本登、伊藤静香、土田明子、Robiul H. Bhuiyan、岡島徹也、山本朗仁、古川圭子、大海雄介、古川鋼一
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、田中祥、藤井碧、大海雄介、大川祐樹、喬善楼、田島織絵、古川圭子、古川鋼一
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 Farhana Yesmin, Robiul Hasan Bhuiyan、大海雄介、岡島徹也、古川圭子、古川鋼一
2. 発表標題 Unique function of ganglioside GD2 in malignant melanomas
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 Pu Zhang, Yuki Ohkawa, Robiul H. Bhuiyan, Hiroyuki Momota, Toshihiko Wakabayashi, Akira Kato, Yuhsuke Ohmi, Keiko Furukawa, Tetsuya Okajima, Koichi Furukawa
2. 発表標題 Roles of ganglioside GD3 in the regulation of microenvironment of Gliomas
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 大海雄介
2. 発表標題 シアル酸が関与する難治性疾患の病態メカニズムの解明
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 Zhang Pu, Okiru Komine, Yuki Ohkawa, Yuhsuke Ohmi, Bhiyan Robiul H, Akira Kato, Keiko Furukawa, Tetsuya Okajima, Toshihiko Wakabayashi, Koichi Furukawa
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、赤堀泰、大海雄介、Farhana Yasmin、浦野健、古川圭子、珠玖洋
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 Farhana Yesmin, Robiul H. Bhuiyan, Yuhsuke Ohmi, Tetsuya Okajima, Keiko Furukawa, Koichi Furukawa
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. 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, 北浦洋子, 伊藤多佳子, 伴峻太, 古川圭子, 武田明, 河原敏男, 古川鋼一
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 伴峻太, 河原敏男, 武田明, 岡島徹也, 丸山彰一, 松山誠, 古川鋼一, 大海雄介
2. 発表標題 抗糸球体基底膜腎炎を標的とするシアル酸付加自己抗体の機能解析
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 Rabiul H. Bhuiyan, Farhana Yesmin, Yuhsuke Ohmi, Yuki Ohkawa, Tetsuya Okajima, Keiko Furukawa, Koichi Furukawa
2. 発表標題 Increased readthrough of premature termination codon of B4GALNT1 gene depending on cell cycle
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 Shigeyasu Tanaka, Yusuke Ohmi
2. 発表標題 Application of Ar Ion Beam Milling on Sectioning of Cells for SEM Observations
3. 学会等名 Microscopy & Microanalysis 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Koichi Furukawa, Yuhsuke Ohmi, Yuji Kondo, Yuki Ohkawa, Oriie Tajima, Keiko Furukawa et al.	4. 発行年 2019年
2. 出版社 SPRINGER NATURE SINGAPORE	5. 総ページ数 405
3. 書名 Glycoscience: Basic Science to Applications	

1. 著者名 大海雄介、古川鋼一	4. 発行年 2020年
2. 出版社 名古屋大学出版会	5. 総ページ数 306
3. 書名 糖鎖生物学	

〔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
---------	---------