

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06727

研究課題名（和文）黄体の機能制御に重要な糖鎖の探索～alpha2,6シアル酸修飾に注目して

研究課題名（英文）Identification of glycans important in controlling corpus luteum function: focusing on alpha2,6 sialic acid modification

研究代表者

小林 純子（仁尾純子）（NIO-KOBAYASHI, Junko）

長崎大学・高度感染症研究センター・准教授

研究者番号：70447043

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、妊娠の成立と維持に重要なプロゲステロンを産生する黄体の機能制御メカニズムにおける重要な糖鎖として、alpha2,6シアル酸修飾に注目してその機能を明らかにすることを目的とした。alpha2,6シアル酸は、ヒト、ウシ、マウスにおいては退行黄体で増加し、黄体の退行に関与する可能性が明らかとなった。一方、ラットではalpha2,6シアル酸を含むシアル酸修飾は機能黄体で多く発現し、ヒト、ウシ、マウスとは異なる作用をもつ可能性が示唆された。本研究により、マウスとラットという同じげっ歯類に属する動物においても、黄体におけるガレクチンや糖鎖の発現パターンや機能が異なることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

黄体は妊娠の成立と維持に必須なプロゲステロンを産生するが、その機能制御メカニズムは動物種差があり、特にヒト黄体の制御メカニズムには不明な点が多く残されている。我々は黄体の機能制御に糖鎖と糖鎖を認識するレクチンが重要な役割を果たすことを見出し、その機能を明らかにするため研究を実施してきた。ガレクチンおよびalpha2,6シアル酸は黄体のみならず生体内に広く分布し、がんや炎症反応にも関与する。本研究により明らかにされた事象は、黄体機能のみならず、生体内の糖鎖とレクチンが関与する現象の解明に重要な情報を提供することができる。

研究成果の概要（英文）：The corpus luteum is an important tissue for establishment and maintenance of pregnancy. In this study, we aimed to reveal the function of alpha 2,6-sialylation in the regulation of corpus luteum function. In women, cows, and mice, alpha 2,6-sialylation was increased in the regressing corpus luteum, suggesting its involvement in the regulation of luteolysis. On the other hand, in rats, alpha 2,6-sialylation was higher in the functional corpus luteum rather than the regressing corpus luteum. These results suggest that the expression patterns and function of galectins and glycans differ between mice and rats, both of which belong to the same rodent species.

研究分野：糖鎖生物学

キーワード：黄体 プロゲステロン シアル酸

### 1. 研究開始当初の背景

黄体は妊娠の成立と維持に必要なプロゲステロンを産生する組織で、排卵後の卵胞壁細胞より形成される。妊娠が成立しない場合、ヒトでは1週間ほど機能したのち自発的に退行する。一方、妊娠が成立すると、黄体は妊娠黄体となり、妊娠初期の数か月間機能を維持する。この黄体の退行回避には、子宮内膜に着床した受精卵より産生されるヒト絨毛性ゴナドトロピン(hCG)が重要な役割を果たす。

マウスやウシなどの動物では、子宮内膜由来のプロスタグランジン  $F_{2\alpha}$  が黄体の退行に重要であるが、ヒトでは子宮由来の因子は黄体の機能制御には関与しない。共同研究を実施している英国エジンバラ大学の W. Colin Duncan 教授と我々は、これまでに黄体細胞自身が産生する TGF $\beta$  スーパーファミリーに属する分子 (Activin A および Bone morphogenetic proteins) が黄体の退行に関与することを報告してきた (Myers et al. *Endocrinology* 148:3730, 2007 および Nio-Kobayashi et al. *Endocrinology* 156:1494, 2015)。これら黄体退行因子は、hCG により強く抑制されるが、黄体の成熟とともに徐々に発現が増加する。この現象は、培養条件下でも観察され、黄体細胞自身に自発的退行を促す仕組みがあることを示唆する。

非妊娠時の黄体細胞の機能維持には、脳下垂体より産生される黄体化ホルモン (LH) が重要である。LH と hCG は、黄体細胞に存在する共通のレセプター (LHCGR) に作用して、cAMP/PKA 経路を活性化することにより、プロゲステロンおよび黄体機能維持に働くプロスタグランジン E (PGE) 産生を刺激する。cAMP/PKA 経路の活性化は、黄体退行因子である Activin や BMPs やマクロファージのケモカイン (CCL2) の発現を抑制し、黄体が退行に向かうことを抑止する。

LH の血中濃度は、排卵時に一過性に増加するが、黄体期を通じて一定に保たれている。また、LHCGR も黄体期を通じて発現しており、ヒト黄体の自発的退行は、LH の血中濃度低下や LHCGR の発現低下によるものではない。我々のこれまでの研究により、黄体細胞の PGE 産生能が黄体の成熟とともに低下することが明らかとなり、これがヒト黄体の退行の引き金になることを見出した (Nio-Kobayashi et al. *Mol Hum Reprod* 23:271, 2017)。また、黄体細胞の PGE 産生能の低下は、LHCGR 感受性の低下、特に LHCGR の cAMP/PKA 経路を介したシグナル伝達の低下が主要な要因であると考えられる。しかし、LHCGR 感受性の低下を引き起こすメカニズムはよくわかっていない。

我々は、ヒト黄体の機能制御には、糖鎖とレクチンの相互作用が重要であることを報告してきた。ガレクチンは、 $\beta$ 型結合したガラクトースを認識するレクチンであり、15種類のサブタイプが同定されている。ヒト黄体では、機能黄体に galectin-1 が、退行黄体に galectin-3 が発現する (Nio-Kobayashi et al. *J Clin Endocrinol Metab* 99:4615, 2014)。培養ヒト黄体細胞に galectin-1 を投与すると hCG の作用が増強されることから、galectin-1 はホルモンおよび LHCGR 上の糖鎖と相互作用して、cAMP/PKA 経路の活性化をサポートすることが示唆される。

galectin-1 と糖鎖との相互作用は、糖鎖末端のガラクトースへの  $\alpha$ 2,6 シアル酸の付加によりブロックされる (図1)。 $\alpha$ 2,6 シアル酸の付加を転移する酵素である ST6GAL1 の発現は、黄体の退行時に増加し、 $\alpha$ 2,6 シアル酸を多くもつ黄体細胞では、プロゲステロン産生能が低い (Nio-Kobayashi et al. *J Clin Endocrinol Metab* 99:4615, 2014)。これらの結果は、ヒト黄体では、 $\alpha$ 2,6 シアル酸修飾が増加することで、galectin-1 と糖鎖との相互作用が減弱し、galectin-1 を介した黄体機能維持作用が低下することが黄体退行を引き起こす一要因になると考えられる。また、 $\alpha$ 2,6 シアル酸修飾は、ヒトのみならず、ウシやマウスの退行黄体でも増加することから (Nio-Kobayashi et al. *Trends Glycosci Glyc* 28:E71, 2016)、動物種を越えて黄体の退行に重要であることが予想される。しかし、どのような糖タンパク質が  $\alpha$ 2,6 シアル酸修飾を受け、黄体機能制御に重要であるかは未だ明らかになっていない。

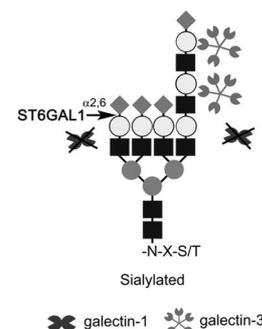


図1 galectin-1 と galectin-3 の糖鎖結合特異性

ST6GAL1 以外にもいくつかの糖転移酵素が黄体の機能にともなって発現変動することから、黄体の機能制御には糖鎖が重要な役割を果たすことが予想される。しかし、黄体の包括的な糖鎖構造解析は行われておらず、詳細は不明である。黄体の機能制御における糖鎖の役割を明らかにするためには、糖鎖そのものを切片上で解析する技術の確立が必要である。

### 2. 研究の目的

本研究では、ヒト・マウス・ウシの黄体細胞において、退行時に  $\alpha$ 2,6 シアル酸修飾を付ける糖タンパク質を同定し、その機能を明らかにするとともに、質量分析イメージング装置を用いた切片上で糖鎖を検出できる技術の確立を目指し、黄体の機能制御に重要な糖鎖を探索することを目的とした。

### 3. 研究の方法

材料として、共同研究者である英国エジンバラ大学の Duncan 教授より提供されたヒト黄体

組織と、北海道大学婦人科外来に体外授精治療のために来院した患者より、同意のもと提供された卵胞液より、黄体化顆粒層細胞 (LGCs) を分離・培養して実験に用いた。

また、分娩後 3 日目のラットおよびマウス卵巣より、残存した妊娠黄体 (退行黄体) と分娩後排卵により形成された新しい黄体 (機能黄体) を分離し、ガレクチンおよび糖転移酵素の発現をリアルタイム PCR により解析するとともに、糖鎖構造解析を行った。さらに、妊娠 15 日目の ICR マウス卵巣 (機能黄体) および 4 週齢の未成熟マウスに排卵誘導を行い、黄体退行期である hCG 投与後 5 日目の卵巣を採取したもの (退行黄体) を用いて、ガレクチンおよび糖転移酵素の発現をリアルタイム PCR により解析するとともに、糖鎖構造解析を行った。

#### 4. 研究成果

##### (1) ヒト黄体を用いた解析

ヒト黄体組織を用いた解析では、 $\alpha 2,6$  シアル酸転移酵素 (*ST6GAL1*) の発現は黄体退行期で有意に高く、黄体機能維持に働くプロスタグランジン E 合成酵素 (*mPGES1*) の発現と負の相関関係にあった (図 2)。また、黄体機能維持に働く hCG および PGE により LGCs を処置すると *ST6GAL1* の発現が有意に抑制されることから、 $\alpha 2,6$  シアル酸修飾は黄体の退行に関与することが示唆された。

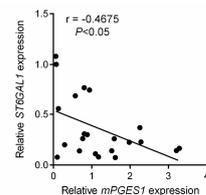


図 2 ヒト黄体における *ST6GAL1* と *mPGES1* 発現の相関関係

hCG は糖鎖をもつ糖タンパク質ホルモンであるが、hCG 上の糖鎖を PNGaseF 処置により除去した後に LGCs に作用させると、hCG の黄体機能維持作用が減弱することが明らかとなった。また、ガレクチンと糖鎖との相互作用を阻害するラクトース存在下で hCG により LGCs を処置しても糖鎖切断 hCG と同様に黄体機能維持作用が減弱した。一方、リコンビナントのヒト galectin-1 を hCG と共に投与すると、hCG の黄体機能維持作用が増強した。以上の結果より、ヒト黄体では、galectin-1 と hCG ホルモン上もしくは黄体化ホルモンレセプター (LHCGR) 上の糖鎖が相互作用することが、黄体機能維持に重要であると考えられた。

研究期間中に、代表者が北海道大学より長崎大学に異動し、卵胞液の提供をうけることが難しくなったため、LGCs を用いた解析を実施することができなくなった。また、当初使用予定であった SVOG 細胞の入手が困難であったため、LHCGR 発現ベクターを構築し、HEK293 細胞に導入して黄体細胞モデルの構築を試みた。しかし、HEK293 細胞は黄体細胞と異なり、プロゲステロンを産生することができないため、LGCs と同様の解析が困難であった。したがって、KGN 細胞など、より黄体細胞に近い細胞株を用いた黄体細胞モデルの作製を検討中である。

##### (2) マウスおよびラット黄体を用いた解析

分娩後 3 日目のマウスおよびラット卵巣より分離した黄体の遺伝子発現を解析すると、マウスでは退行黄体において galectin-3 (*Lgals3*) および *St6gal1* の発現が高く、両者はヒトと同様に退行期黄体で増加することが明らかとなった (図 3)。一方、ラットでは黄体における galectin-3 の発現が低く、マウスの結果と反して、*St6gal1* の発現が退行黄体では有意に低いという結果が得られた (図 4)。これらの結果より、マウスとラットという同じげっ歯類に属する動物でも、ガレクチン発現や糖鎖には種差が認められることが明らかとなった。

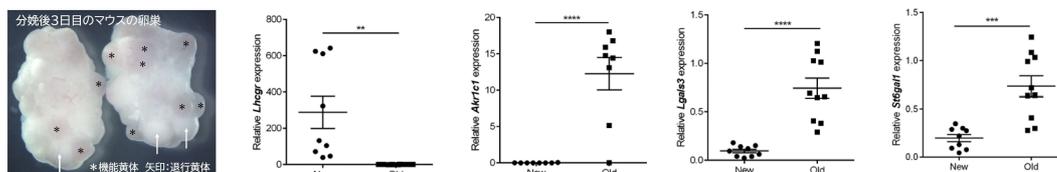


図 3 分娩後 3 日目のマウス卵巣より分離した黄体における遺伝子発現解析

分娩後 3 日目のマウス卵巣には残存した妊娠黄体 (退行黄体; Old) と分娩後排卵により形成された新しい黄体 (機能黄体; \*) が混在する。これらを顕微鏡下で分離し、リアルタイム PCR により遺伝子発現を解析した。*Lhcgr* は機能黄体に、*Akr1c1* は退行黄体に発現する分子である。\*\*  $P < 0.01$ ; \*\*\*  $P < 0.001$ ; \*\*\*\*  $P < 0.0001$ 。

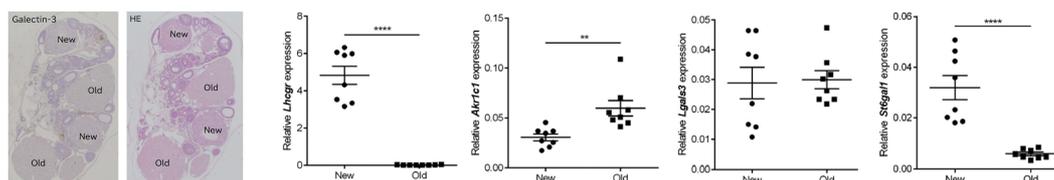


図 4 分娩後 3 日目のラット卵巣より分離した黄体における遺伝子発現解析

分娩後 3 日目のラット卵巣では、機能黄体 (New)、退行黄体 (Old) いずれにおいても galectin-3 免疫反応は確認できなかった。*St6gal1* の発現は退行黄体で有意に低かった。\*\*  $P < 0.01$ ; \*\*\*\*  $P < 0.0001$ 。

分娩後 3 日目のラット卵巣より分離した黄体を用いて、糖鎖構造解析を実施したところ、機能黄体と退行黄体では糖鎖の発現パターンが異なることが明らかとなった。特に、シアル酸修飾をうける糖鎖が機能黄体で多かった(図 5)。したがって、ラット黄体では、*St6gal1* の発現パターンと同様に黄体の機能に伴いシアル酸修飾が変化することが明らかとなった。

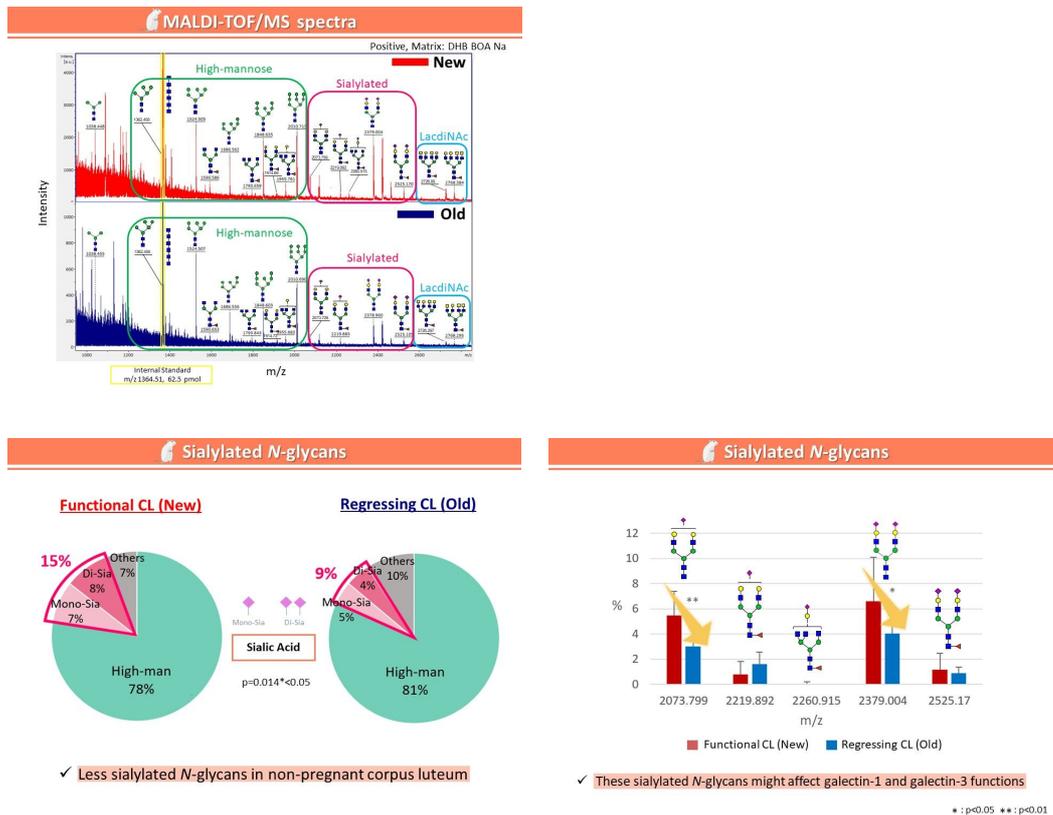


図 5 分娩後 3 日目のラット卵巣より分離した黄体のシアル酸含有糖鎖の比較解析

分娩後 3 日目のマウスの分離黄体は組織が小さく糖鎖構造解析が困難であったため、妊娠 15 日目のマウス卵巣(機能黄体)と排卵誘発 5 日目の卵巣(退行黄体)を用いて、予備検討としてガレクチンおよび糖転移酵素の発現をリアルタイム PCR により解析した。*Lgals3* の発現は退行黄体で有意に高かったが、*St6gal1* の発現に顕著な差は認められなかった(図 6)。現在、これらの卵巣を用いて糖鎖構造解析を実施中である。

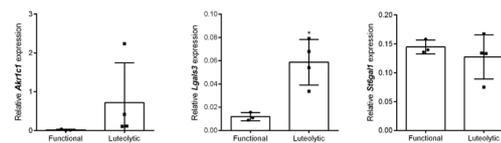


図 6 妊娠 15 日目(機能黄体)と排卵誘発 5 日目(退行黄体)のマウス卵巣における遺伝子発現解析  
\* P < 0.05

### (3) $\alpha$ 2,6 シアル酸修飾をうける糖タンパク質の同定

ウシ黄体では、*St6gal1* の発現が退行黄体で有意に高く、黄体退行因子であるプロスタグランジン F2 $\alpha$ により *St6gal1* の発現が誘導されることを過去に報告している (Hashiba *et al.* Biol Reprod 95:17, 2016)。 $\alpha$ 2,6 シアル酸を認識する SNA を用いてウシ退行黄体のレクチンプロット解析を実施すると、LHCGR の分子量と同等の位置に特異的なバンドが確認できることから、 $\alpha$ 2,6 シアル酸修飾をうける糖タンパク質は LHCGR である可能性が示唆された。現在、ヒトおよびマウス黄体を用いて SNA レクチンプロット解析を行い、 $\alpha$ 2,6 シアル酸修飾をうける糖タンパク質を同定中である。

### (4) まとめ

以上の結果より、 $\alpha$ 2,6 シアル酸および galectin-3 は、ヒト、ウシ、マウスにおいては退行黄体で増加し、黄体の退行に関与する可能性が明らかとなった。一方、ラットでは $\alpha$ 2,6 シアル酸を含むシアル酸修飾は機能黄体で多く発現し、ヒト、ウシ、マウスとは異なる作用をもつ可能性が示唆された。本研究により、マウスとラットという同じげっ歯類に属する動物においても、ガレクチンや糖鎖の発現パターンが異なることがわかった。したがって、黄体機能制御におけるガレクチンと糖鎖の機能解明には種差の違いを考慮にいれた詳細な解析が必要である。

当初の研究計画では、ラットおよびマウスの卵巣切片を用いて質量分析イメージング解析を実施する予定であったが、ラットとマウス黄体のガレクチン発現と糖鎖発現パターンに種差が認められたことから予備検討に時間を要し、卵巣切片を用いたイメージング解析を実施するこ

とができなかった。研究分担者である比能らのグループは、きのこの凍結切片を用いて質量分析イメージング解析を行う技術を確立しており、今後、マウスおよびラットの卵巣切片を用いて質量分析イメージング解析を行う予定である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計29件（うち査読付論文 24件／うち国際共著 8件／うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Matsuyama S, Yamamoto R, Murakami K, Takahashi N, Nishi R, Ishii A, Nio-Kobayashi J, Abe N, Tanaka K, Jiang JJ, Kawamoto T, Iwanaga T, Shinohara Y, Yamasaki T, Ohki I, Hojyo S, Hasebe R, Kubota S., Hirata N, Kamimura D, Hashimoto S, Tanaka Y, Murakami M	4. 巻 211
2. 論文標題 GM-CSF Promotes the Survival of Peripheral-Derived Myeloid Cells in the Central Nervous System for Pain-Induced Relapse of Neuroinflammation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 34～42
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4049/jimmunol.2200567	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 Kobayashi Atsushi, Hirata Tetsuya, Shimazaki Taishi, Munesue Yoshiko, Aoshima Keisuke, Kimura Takashi, Nio-Kobayashi Junko, Hasebe Rie, Takeuchi Atsuko, Matsuura Yuichi, Kusumi Satoshi, Koga Daisuke, Iwasaki Yasushi, Kinoshita Taroh, Mohri Shirou, Kitamoto Tetsuyuki	4. 巻 145
2. 論文標題 A point mutation in GPI-attachment signal peptide accelerates the development of prion disease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Acta Neuropathologica	6. 最初と最後の頁 637～650
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00401-023-02553-5	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 Funaki Masako, Nio-Kobayashi Junko, Suzuki Ryoji, Bando Yoshio	4. 巻 13
2. 論文標題 Galectin-3 Plays a Role in Neuroinflammation in the Visual Pathway in Experimental Optic Neuritis	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 612～612
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cells13070612	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 Feleke Dereje G., Montalban Bryan M., Gizaw Solomon T., Hinou Hiroshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Sulfated N-glycans Upregulation in Sera Predicts Early-Stage Breast Cancer in Patients	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 medRxiv (Oncology)	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） 10.1101/2024.03.27.24305000	査読の有無 無
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 Montalban Bryan M., Hinou Hiroshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Glycoblottting-Based Ovo-Sulphoglycomics Reveals Phosphorylated N-Glycans as a Possible Host Factor of AIV Prevalence in Waterfowls	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 ACS Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 650 ~ 661
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsinfecdis.3c00520	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 Urakami Shogo, Hinou Hiroshi	4. 巻 24
2. 論文標題 Sodium-Doped 3-Amino-4-hydroxybenzoic Acid: Rediscovered Matrix for Direct MALDI Glycotyping of O-Linked Glycopeptides and Intact Mucins	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 16836 ~ 16836
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms242316836	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 Montalban Bryan M., Hinou Hiroshi	4. 巻 23
2. 論文標題 Glycoblottting enables seamless and straightforward workflow for MALDI TOF/MS based sulphoglycomics of N and O glycans	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PROTEOMICS	6. 最初と最後の頁 e2300012
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pmic.202300012	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 Villones Larena L., Ludwig Anna Kristin, Kikuchi Seiya, Ochi Rika, Nishimura Shin Ichiro, Gabius Hans Joachim, Kaltner Herbert, Hinou Hiroshi	4. 巻 24
2. 論文標題 Altering the Modular Architecture of Galectins Affects its Binding with Synthetic Dystroglycan O Mannosylated Core M1 Glycoconjugates In situ	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 ChemBioChem	6. 最初と最後の頁 e202200783
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cbic.202200783	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 IWANAGA Toshihiko、TAKAHASHI-IWANAGA Hiromi、NIO-KOBAYASHI Junko、EBARA Satomi	4. 巻 43
2. 論文標題 Structure and barrier functions of the perineurium and its relationship with associated sensory corpuscles: A review	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomedical Research	6. 最初と最後の頁 145 ~ 159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2220/biomedres.43.145	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 NIO-KOBAYASHI Junko、OWHASHI Makoto、IWANAGA Toshihiko	4. 巻 43
2. 論文標題 Pathological examination of Ym1, a chitinase family protein, in Mesocestoides corti-infected mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomedical Research	6. 最初と最後の頁 161 ~ 171
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2220/biomedres.43.161	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 HAYASHI Asako、OKAMOTO Takayuki、NIO-KOBAYASHI Junko、IWAHARA Naoya、SUZUKI Ryota、UEDA Yasuhiro、TAKAHASHI Toshiyuki、Yasuyuki SATO、IWANAGA Toshihiko、HOTTA Kiyohiko	4. 巻 43
2. 論文標題 CD44 as a pathological marker for the early detection of calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity post kidney transplantation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomedical Research	6. 最初と最後の頁 181 ~ 186
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2220/biomedres.43.181	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 Villones Larena L.、Ludwig Anna-Kristin、Kikuchi Seiya、Ochi Rika、Nishimura Shin-Ichiro、Gabius Hans-Joachim、Kaltner Herbert、Hinou Hiroshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Altering the Modular Architecture of Galectins Affects its Binding with Synthetic Dystroglycan O Mannosylated Core M1 Glycoconjugates In situ	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 ChemBioChem	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) 10.1002/cbic.202200783	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 Villones Lareno L., Ludwig Anna-Kristin, Kumeta Hiroyuki, Kikuchi Seiya, Ochi Rika, Aizawa Tomoyasu, Nishimura Shin-Ichiro, Gabius Hans-Joachim, Hinou Hiroshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Exploring the In situ pairing of human galectins toward synthetic O-mannosylated core M1 glycopeptides of -dystroglycan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17800
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-22758-0	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 Barada Erina, Hinou Hiroshi	4. 巻 23
2. 論文標題 BOA/DHB/Na: An Efficient UV-MALDI Matrix for High-Sensitivity and Auto-Tagging Glycomics	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 12510 ~ 12510
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms232012510	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 Urakami Shogo, Hinou Hiroshi	4. 巻 7
2. 論文標題 Direct MALDI Glycotyping of Glycoproteins toward Practical Subtyping of Biological Samples	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 39280 ~ 39286
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.2c05429	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 Matsushita Takahiko, Hinou Hiroshi, Nishimura Shin-Ichiro	4. 巻 51
2. 論文標題 Generation 6 Polyamidoamine Dendrimer Provides an Ideal Nanoparticulate Platform for Enzyme-assisted Synthesis of Glycopeptides Having Bulky and Complex Glycans	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 1044 ~ 1048
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.220344	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 Shiratori Kouta, Yokoi Yasuhiro, Wakui Hajime, Hirane Nozomi, Otaki Michiru, Hinou Hiroshi, Yoneyama Tohru, Hatakeyama Shingo, Kimura Satoshi, Ohyama Chikara, Nishimura Shin-Ichiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Selective reaction monitoring approach using structure-defined synthetic glycopeptides for validating glycopeptide biomarkers pre-determined by bottom-up glycoproteomics	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 RSC Advances	6. 最初と最後の頁 21385 ~ 21393
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D2RA02903K	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 Urakami Shogo, Hinou Hiroshi	4. 巻 2
2. 論文標題 Glycan Selective MALDI In Source Decay Analysis of Intact Glycoproteins	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Analysis & Sensing	6. 最初と最後の頁 e20210004
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anse.202100040	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 Hinou Hiroshi	4. 巻 35
2. 論文標題 DHB Matrix with Additives for Direct MALDI Mass Spectrometry of Carbohydrates and Glycoconjugates	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Trends in Glycoscience and Glycotechnology	6. 最初と最後の頁 E19 ~ E22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4052/tigg.2214.1E	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 Nio-Kobayashi Junko, Itabashi Tetsuya	4. 巻 15
2. 論文標題 Galectins and Their Ligand Glycoconjugates in the Central Nervous System Under Physiological and Pathological Conditions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroanatomy	6. 最初と最後の頁 767330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnana.2021.767330	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 Mae Junnosuke, Nagaya Kazuki, Okamatsu-Ogura Yuko, Tsubota Ayumi, Matsuoka Shinya, Nio-Kobayashi Junko, Kimura Kazuhiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Adipocytes and Stromal Cells Regulate Brown Adipogenesis Through Secretory Factors During the Postnatal White-to-Brown Conversion of Adipose Tissue in Syrian Hamsters	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 698692
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2021.698692	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 Nambu Hideo, Takada Shingo, Maekawa Satoshi, Matsumoto Junichi, Kakutani Naoya, Furihata Takaaki, Shirakawa Ryosuke, Katayama Takashi, Nakajima Takayuki, Yamanashi Katsuma, Obata Yoshikuni, Nakano Ippei, Tsuda Masaya, Saito Akimichi, Fukushima Arata, Yokota Takashi, Nio-Kobayashi Junko et al.	4. 巻 117
2. 論文標題 Inhibition of xanthine oxidase in the acute phase of myocardial infarction prevents skeletal muscle abnormalities and exercise intolerance	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cardiovascular Research	6. 最初と最後の頁 805-819
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cvr/cvaa127	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 F Furihata T, Takada S, Kakutani N, Maekawa S, Tsuda M, Matsumoto J, Mizushima W, Fukushima A, Yokota T, Enzan N, Matsushima S, Handa H, Fumoto Y, Nio-Kobayashi J, Iwanaga T, Tanaka S, Tsutsui H, Sabe H, Kinugawa S	4. 巻 4
2. 論文標題 Cardiac-specific loss of mitoNEET expression is linked with age-related heart failure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-021-01675-4	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 浦島 匡、佐藤 祥子、小林 (仁尾) 純子、平林 淳	4. 巻 24
2. 論文標題 ミルクオリゴ糖とガレクチン: “番外編” グライコサイエンスの観点からラクトース合成酵素 4Gal-T1 が獲得した分子スイッチと基質認識のよるめき	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Glycoforum	6. 最初と最後の頁 A6J
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.32285/glycoforum.24A6J	査読の有無 無
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 浦島 匡、佐藤 祥子、小林(仁尾) 純子、平林 淳	4. 巻 24
2. 論文標題 飼育下でミルクオリゴ糖は変化するか：?構造収束と多様化のメカニズム	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Glycoforum	6. 最初と最後の頁 A11J
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.32285/glycoforum.24A11J	査読の有無 無
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 小林(仁尾) 純子、浦島 匡、平林 淳、佐藤 祥子	4. 巻 24
2. 論文標題 母乳に含まれる大量の“ガレクチン剥離剤”、ミルクオリゴ糖~などに包まれたその機能	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Glycoforum	6. 最初と最後の頁 A13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.32285/glycoforum.24A13J	査読の有無 無
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 Hasebe R, Murakami K, Harada M, Halaka N, Nakagawa H, Kawano F, Ohira Y, Kawamoto T, Yull F, Blackwell T, Nio-Kobayashi J, Iwanaga T, Watanabe M, Watanabe N, Hotta H, Yamashita T, Kamimura D, Tanaka Y, Murakami M	4. 巻 219
2. 論文標題 ATP spreads inflammation to other limbs through crosstalk between sensory neurons and interneurons	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Exp Med	6. 最初と最後の頁 e20212019
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 該当する

1. 著者名 Urakami Shogo, Hinou Hiroshi	4. 巻 2
2. 論文標題 Glycan Selective MALDI In Source Decay Analysis of Intact Glycoproteins	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Analysis & Sensing	6. 最初と最後の頁 e202100040
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anse.202100040	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 Urakami Shogo, Hinou Hiroshi	4. 巻 2
2. 論文標題 Cover Feature: Glycan Selective MALDI In Source Decay Analysis of Intact Glycoproteins (Anal. Sens. 2/2022)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Analysis & Sensing	6. 最初と最後の頁 e202200008
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anse.202200008	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 -

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 小林純子、比能洋
2. 発表標題 黄体機能マーカーとしてのガレクチンおよびシアル酸転移酵素の発現解析
3. 学会等名 第129回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Hiroshi Hinou
2. 発表標題 MALDI Glycotyping of Glycoproteins, Biofluids, and Bacterial O-antigens
3. 学会等名 International Congress on Pure and Applied Chemistry (ICPAC) (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiroshi Hinou
2. 発表標題 Glycotyping: Old and New Concept of Glycoscience
3. 学会等名 108th Indian Science Congress (招待講演)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 藤田 尚男、藤田 恒夫、岩永 敏彦、岩永 ひろみ、小林 純子	4. 発行年 2022年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 376
3. 書名 標準組織学 総論 第6版	

〔産業財産権〕

〔その他〕

Researchmap個人ページ <a href="https://researchmap.jp/niojun5212">https://researchmap.jp/niojun5212</a> Researchgate個人ページ <a href="https://www.researchgate.net/profile/Junko-Nio-Kobayashi">https://www.researchgate.net/profile/Junko-Nio-Kobayashi</a> 所属機関ホームページ <a href="https://www.ccpid.nagasaki-u.ac.jp/">https://www.ccpid.nagasaki-u.ac.jp/</a> ガレクチン1が糖タンパク質間を繋ぐ仕組みを再現～筋ジストロフィーや癌治療の新たな糸口～ <a href="https://www.hokudai.ac.jp/news/2023/03/post-1202.html">https://www.hokudai.ac.jp/news/2023/03/post-1202.html</a>
--

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	工藤 正尊  (Kudo Masataka)  (70281821)	北海道大学・医学研究院・准教授   (10101)	
研究分担者	比能 洋  (Hinou Hiroshi)  (70333333)	北海道大学・先端生命科学研究院・教授   (10101)	

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

英国	エジンバラ大学			
----	---------	--	--	--