

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 23 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23300176

研究課題名(和文)疾患に関連するオリゴ糖の効率的な生産と医療用デバイスの作製

研究課題名(英文)Effective Production of Disease-Related Oligosaccharides and Preparation of Medical Devices

研究代表者

畑中 研一 (HATANAKA, KENICHI)

東京大学・生産技術研究所・教授

研究者番号：70167584

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円、(間接経費) 4,080,000円

研究成果の概要(和文)：ウイルスや病原性のタンパク質と相互作用するオリゴ糖を効率的に生産する方法として細胞内の酵素と基質を利用する方法を確立し、得られたオリゴ糖を医療用デバイスの試作に供した。インフルエンザウイルスを認識する糖鎖をテトラフェニルエチレン(凝集すると蛍光を発する分子)に結合させて、ヒト型とトリ型のウイルスを検出できる分子を開発した。また、細胞内のオリゴ糖合成をモニタリングできる細胞診断分子を用いて、オリゴ糖合成を制御できる薬剤の探索を試みた。

研究成果の概要(英文)：A method to produce oligosaccharides, which interact with viruses or pathogenic proteins, by using cellular enzymes and donor substrate was established. The obtained oligosaccharides were used for the trial manufacture of the medical devices. Two kinds of molecules, which can detect human and avian influenza viruses, respectively, were developed by binding the oligosaccharides to the tetraphenylethylenes which give fluorescence in high concentration. In addition, using the cytology molecules which could monitor intracellular oligosaccharide synthesis, searching the drug which could control oligosaccharide synthesis was attempted.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用生体工学・生体材料学

キーワード：オリゴ糖 インフルエンザウイルス シアリルラクトース 細胞培養 ガングリオシド テトラフェニルエチレン 診断分子 クリック反応

### 1. 研究開始当初の背景

最近になって医療分野における生理活性オリゴ糖の重要性が注目されるようになってきたが、多様な種類の複雑な化合物であるため、入手方法が確立されていない。一般的には、オリゴ糖の合成法として化学合成と酵素合成が用いられているが、複雑な構造のオリゴ糖を効率良く簡便に生産する方法は未だない。我々は、細胞のオリゴ糖生産能力に着目し、様々な種類のオリゴ糖の生産を行ってきた。細胞を用いる方法は、熟練した化学合成技術が必要なく、微量な酵素の調製を行うことがないため、糖鎖を専門としない研究者や技術者でも利用できる簡便な方法である ( *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **316**, 599-604 (2004) )。この方法では、化合物の末端にアジド基を導入することが可能なため ( *Chemistry & Biodiversity*, **2**, 1603-1078 (2005) )、様々な分子に結合させることが可能である。例えば、オリゴグルタミン酸に結合させた GM3 は、細胞表面に存在する成長因子受容体 EGFR のリン酸化を阻害し、細胞毒性の低い抗ガン剤としての可能性が示唆された ( *Biochim. Biophys. Acta*, **1780**, 393-404 (2008), *Carbohydr. Res.*, **343**, 3034-3038 (2008) )。

### 2. 研究の目的

上記のような学術的背景を踏まえ、本研究では、ウイルスやタンパク質と特異的に相互作用するオリゴ糖を効率的に生産し、次のような医療用のデバイスを構築することを目的とする。

研究期間内には、以下に示す3種類の医療用デバイスを作製する。

(1) ウイルス変異による糖鎖結合能の変化を検出する分子の作製。

インフルエンザウイルスが特異的に結合する糖鎖を利用して、糖鎖結合能の変異を検出する。ヒトインフルエンザウイルスが 2 6 結合したシアリルラクトースを認識するのに対して、トリインフルエンザウイルスは 2 3 結合したシアリルラクトースを認識する。上記のような学術的背景を踏まえ、本研究では、ウイルスやタンパク質と特異的に相互作用するオリゴ糖を効率的に生産し、次のような医療用のデバイスを構築することを目的とする。

(2) 薬剤の副作用による糖代謝異常を検出する。

疾患に冒された細胞や薬剤投与された細胞における代謝物の異常を調べるには細胞内化合物の複雑な分離や分析が必要であるが、本研究では、細胞内に容易に取り込まれ、糖鎖伸長を受けた後に細胞外に放出される「診断分子」(アルキルグリコシド)を用いて、薬剤の副作用を検出する。

この方法を用いると、薬剤と同時に投与することによって、薬剤による直接的作用を検出できるという利点を有する。

(3) 抗体では同定することが困難なウイル

スを同定する(ウイルス検査の精度を高める)

ヒトポリオーマウイルスである JCV(進行性多巣性白質脳症を引き起こす)は、その DNA が BKV(ヒト尿路感染症を引き起こす)や SV40(DNA 腫瘍ウイルス)の DNA と 70% のホモロジーを有し、抗体認識が交叉するため、JCV の抗体を用いた検出では、BKV や SV40 も反応する。そこで、JCV のみと結合する糖鎖を用いると、JCV 検査が迅速に行えることになる。実際には、蛍光抗体とのサンドイッチ法により検出する。

### 3. 研究の方法

#### 【疾患に関連するオリゴ糖の生産】

#### (1) シアリルラクトースの合成

インフルエンザウイルスをターゲットとして、2 6 結合したシアリルラクトース(ヒト型)と 2 3 結合したシアリルラクトース(トリ型)を生産する。後に行う機能分子化を考慮して、アグリコンの末端にアジド基を導入した 12-アジドドデシル誘導体を合成する。トリ型のオリゴ糖合成は、12-アジドドデシルラクトシドを中空糸で培養している B16 細胞に対して循環させ、恒常的な生産を行う。生成物の精製は、ポリスチレン系の吸着剤である HP-20 にて粗精製した後、陰イオン交換カラムクロマトによって 2 3 シアリルラクトースを単離する。一方、ヒト型のオリゴ糖である 2 6 シアリルラクトースは、酵素を用いる方法が簡便であるため、12-アジドドデシルラクトシドに CMP-シアリル酸とシアリル酸転移酵素を用いて合成する。

#### (2) GM1 および GM2 の合成

ポリオーマウイルスのうち JCV のみが選択的に結合するオリゴ糖である GM1 と GM2 を合成する。出発物質として 12-アジドドデシルラクトシドを用いて、ハイパーフラスコで培養している RERF 細胞またはディッシュで培養している COS7 細胞の培地中に加える。得られたオリゴ糖の分離は、HP-20、再結晶、HP-20SS(微細粒子)、順相カラムクロマト、陰イオンカラムクロマト、ゲル濾過などにより行い、GM1 および GM2 を得る。

#### (3) SA-Gal-GlcNAc-Man の合成

筋ジストロフィーにおいて欠損することが判っているオリゴ糖 SA-Gal-GlcNAc-Man を合成する。12-アジドドデシル基を有する GlcNAc-Man を合成し、GI-1 細胞(neuroblastoma = 神経芽細胞腫)および ONS 細胞(medulloblastoma = 髄芽細胞腫)に投与することによって、SA-Gal-GlcNAc-Man を合成する。また、ターゲットとなるオリゴ糖生産時に副生する類似のオリゴ糖に関しても、単離精製して、マスペクトル等を用いて構造決定を行う。

#### (4) GM1b の合成

GM1(GM1a)と並んでギランバレー症候群などの脳疾患に関与しているとされるモノシアロガングリオシドである GM1b の合

成を行う。12-アジドドデシルラクトシドを用いて、MDCK 細胞により合成する。

#### 【オリゴ糖を有する機能性分子の構築】

(1) シアリルラクトースを有するテトラフェニルエチレンの合成

分子が凝集することによって蛍光を発する(凝集誘起蛍光性)テトラフェニルエチレンに4残基のシアリルラクトースを導入する。テトラキス(4-プロパルギルオキシフェニル)エチレンと12-アジドドデシルシアリルラクトシドとのクリック反応によって、4残基のシアリルラクトースを有する凝集誘起蛍光性化合物を合成する。シアル酸が2-3結合した12-アジドドデシルシアリルラクトシド(トリインフルエンザウイルスによって認識される)は、B16細胞の中空系培養によって合成する。一方、シアル酸が2-6結合した12-アジドドデシルシアリルラクトシド(ヒトインフルエンザウイルスによって認識される)は、12-アジドドデシルラクトシドへのシアル酸転移酵素の適用によって合成する。(研究協力者(企業)との共同研究)

(2) 薬剤の副作用を検出する「細胞診断分子」の構築

ドデシルラクトシドを基本的な骨格とし、ターゲットとする糖転移酵素に応じて、オリゴ糖部分を構築する。オリゴ糖部分の構築は、ドデシルラクトシドのように簡単な化学合成で合成できる化合物は化学合成するが、複雑なオリゴ糖を有する化合物については、ドデシルラクトシドを出発原料として様々な細胞に投与し、得られるオリゴ糖化合物を精製して診断分子に用いるものとする。特に脳細胞や神経細胞における糖代謝異常は、シナプス回路の構築などにおいて障害が起こると考えられるため、ガングリオシド系列の糖代謝についての診断分子を構築する。GM3生合成に対する影響にはドデシルラクトシドを用いることで診断可能であるが、GM1a, GM1b, GM2, GD1a, GD1b, その他ポリシアロガングリオシドの生合成を診断する分子に関しても、その前駆体となるオリゴ糖分子を診断分子として合成する。

一方、薬剤投与によって引き起こされる細胞での糖質代謝異常を検出する診断分子として最適な化学構造を模索することにも着手する。これまでの研究では、ドデシル基を有するオリゴ糖が細胞内に取り込まれ、ゴルジ体へ運搬されるとともに細胞内の酵素によって糖鎖伸長を受け、再び細胞膜を通過して培養液中に放出されることが判っている。本研究では、細胞内に取り込まれる、ゴルジ体に運搬される、酵素による糖鎖伸長が起こる、細胞外に放出される、という4つの観点から、ドデシル基が最も適した置換基であるのかについて検討する。特に糖転移反応については、PEGなどの親水性スパーサーを導入することを検討する。

(3) ウイルスを補足するための糖鎖ポリマーの合成

12-アジドドデシルラクトシドを出発原料として RERF 細胞または COS7 細胞を用いて合成した GM1 および GM2 糖鎖をポリマー化する。ポリマー化の方法としては、プロパルギル基を有するポリマーを調製してオリゴ糖化合物中のアジド基とクリック反応を行うことによって合成する。また、オリゴ糖化合物中のアジド基を還元してアミノ基に変換し、ポリアクリル酸の活性エステルと反応することによっても糖鎖ポリマーを合成する。(連携研究者、研究協力者との共同研究)

【オリゴ糖鎖を用いた医療デバイスの作製と性能評価】

(1) インフルエンザウイルスの抗体で修飾したマイクロビーズにヒト由来のウイルスおよびトリ由来のウイルスを吸着させる。これらに対して2種類糖鎖(2-3結合したシアリルラクトシドおよび2-6結合したシアリルラクトシド)を有する凝集誘起蛍光化合物を作用させ、フローサイトメーターなどを用いて検出する。特にトリ由来のインフルエンザウイルスに関しては、2-6結合したシアリルラクトシドとの結合能を詳しく調べることにより、ヒト細胞への感染性を判断する用途に適しているかどうかを検討する。トリインフルエンザウイルスの捕捉に関しては、空気中からの捕捉が可能なマイクロビーズの作製を試みる。(ウイルスは永田(連携研究者)が作製)

また、GM3(シアリルラクトース)を認識することが報告されている他のウイルス(BKV, HIV, HBV など)に関しても、本検出法が適用可能かどうかを検討する。

さらに、シアリルラクトース以外のオリゴ糖鎖(GM2, GM1a, GM1b, GD1a など)を結合したテトラフェニルエチレンを合成し、それらの分子のウイルス認識特異性について調べる。

(2) ドデシルグリコシドを「診断分子」として、各種薬剤(主に、糖転移酵素や糖鎖加水分解酵素の阻害剤)の副作用について調べる。まず、タミフルなどのシアリダーゼ阻害剤がガングリオシドの生合成に与える影響について、ドデシルラクトシドを診断分子として検討する。GI-1細胞(neuroblastoma = 神経芽細胞腫)およびONS細胞(medulloblastoma = 髄芽細胞腫)にシアリダーゼ阻害剤とドデシルラクトシドを同時に投与し、細胞外に放出される糖鎖伸長診断分子を詳細に分析することにより、ガングリオシド合成に対する薬剤の効果(副作用)を調べる。また、経時変化を追うことによって、薬剤副作用の発現に要する時間と継続性を推定する。さらに、糖鎖構造の異なる診断分子を用いても同様な解析を行う。シアリダーゼ阻害剤以外の薬剤に関する糖鎖生合成異常についても調べる。

(3) 合成した糖鎖ポリマーを材料の表面に固定化し、ウイルスの吸着を検討する。具体

的には、抗体を固定化したプレート上に3種類のポリオーマウイルスを吸着させ、(1)で作製したGM2(またはGM1a)を結合したテトラフェニルエチレンでの特異的な検出について検討する。

#### 4. 研究成果

##### 【疾患に関連するオリゴ糖の生産】

##### (1) シアリルラクトースの合成

インフルエンザウイルスをターゲットとして、2,6結合したシアリルラクトース(ヒト型)と2,3結合したシアリルラクトース(トリ型)を合成した。12-アジドドデシルラクトシドを中空系培養装置で培養しているB16細胞(実際には細胞は中空系の外側で培養している)に対して中空系内を循環させ、恒常的なオリゴ糖生産を行った。中空系培養では、酸素やグルコースなどの培地成分を恒常的に循環できるため、数ヶ月以上も培養することが可能であり、オリゴ糖生産を恒常的に行うことに成功した。生成物の精製は、ポリスチレン系の吸着剤であるHP-20にて粗精製した後、陰イオン交換カラムクロマトによって2,3シアリルラクトースを単離した。シアル酸のアミド基にはAc型とGc型が混在するが、順相カラムクロマトによって分離した。一方、ヒト型のオリゴ糖である2,6シアリルラクトースは、12-アジドドデシルラクトシドにCMP-シアル酸と2,6シアル酸転移酵素を作用させて合成した。

##### (2) GM1およびGM2の合成

ポリオーマウイルスのうちJCVのみが選択的に結合するオリゴ糖であるGM1とGM2を合成した。12-アジドドデシルラクトシドをハイパーフラスコで培養しているRERF細胞およびディッシュで培養しているCOS7細胞の培地中に加え、GM2とGM1を合成した。得られたオリゴ糖の分離は、HP-20、再結晶、HP-20SS(微細粒子)順相カラムクロマト、陰イオンカラムクロマト、ゲル濾過などにより行い、GM1(Ac型とGc型)およびGM2(Ac型とGc型)を得た。

##### (3) SA-Gal-GlcNAc-Manの合成

12-アジドドデシルGlcNAc-Manを合成し、GI-1細胞およびONS細胞に投与することによって、SA-Gal-GlcNAc-Manを合成した。また、中空系培養しているB16細胞に12-アジドドデシルGlcNAc-Manを添加したが、機能分子化(ポリマー化)するのに十分な量のシアリル化オリゴ糖を得ることはできなかった。12-アジドドデシルGlcNAc-Manに対するガラクトースおよびシアル酸の転移効率が低いためであると考えられる。今後の検討課題とする。

##### (4) GM1bの合成

GM1(GM1a)と並んでギランパレー症候群などの脳疾患に関与しているとされるモノシアロガングリオシドであるGM1b

の合成を試みた。12-アジドドデシルラクトシドを用いて、MDCK細胞により合成した。マススペクトル解析によってGM1bの構造が確認されたが、機能分子化に必要な量が得られたとは言い難い。今後の生産系の工夫が必要であると考えられる。

##### 【オリゴ糖を有する機能性分子の構築】

##### (1) シアリルラクトースを有するテトラフェニルエチレンの合成

分子が凝集することによって蛍光を発する(凝集誘起蛍光性)テトラフェニルエチレンに4残基のシアリルラクトースを導入した。テトラキス(4-プロパルギルオキシフェニル)エチレンと(前項で合成した2種類の)12-アジドドデシルシアリルラクトシドとのクリック反応によって、4残基のシアリルラクトースを有する凝集誘起蛍光性化合物を合成した。

##### (2) 薬剤の副作用を検出する「細胞診断分子」の構築

ドデシルラクトシドを基本的な骨格とし、ターゲットとする糖転移酵素に応じて、オリゴ糖部分を構築した。薬剤投与によって引き起こされる細胞での糖質代謝異常を検出する診断分子として最適な化学構造を模索し、決定した。これまでの研究では、ドデシル基を有するオリゴ糖が細胞内に取り込まれ、ゴルジ体へ運搬されるとともに細胞内の酵素によって糖鎖伸長を受け、再び細胞膜を通過して培養液中に放出されることが判っている。本研究では、細胞内に取り込まれる、ゴルジ体に運搬される、酵素による糖鎖伸長が起こる、細胞外に放出される、という4つの観点から、ドデシル基が最も適した置換基であるのかについて検討した結果、フルオロアルキル鎖などを用いた実験結果より、細胞膜との親和性の観点から、ドデシル基が最も適当な長さであることが判明した。また、高速液体クロマトグラフィーによる定量を可能とするために、末端にアジド基を有する細胞診断分子を構築し、細胞診断後の分子に蛍光基をクリック反応で結合することとした。また、PEGを親水性スペーサーとして診断分子に導入し、糖転移反応に用いた。

##### (3) ウイルスを補足するための糖鎖ポリマーの合成

12-アジドドデシルラクトシドを出発原料としてRERF細胞またはCOS7細胞を用いて合成したGM1およびGM2糖鎖をポリマー化することを試みた。ポリマー化の方法としては、プロパルギル基を有するポリマーを調製してオリゴ糖化合物中のアジド基とクリック反応を行った。しかしながら、細胞により合成したGM1およびGM2糖鎖の量が少量であったため、クリック反応によるポリマー化の検出を行うことはできなかった。ポリマー化後の微量構造解析を今後の課題とする。

【オリゴ糖鎖を用いた医療デバイスの作製と性能評価】

(1) インフルエンザウイルスの抗体で修飾したマイクロビーズにヒト由来のウイルスおよびトリ由来のウイルスを吸着させた。これらに対して2種類糖鎖(2-3結合したシアリルラクトシドおよび2-6結合したシアリルラクトシド)を有する凝集誘起蛍光化合物を作用させ、フローサイトメーターを用いてインフルエンザウイルスを検出した。(ウイルスは永田(連携研究者)が作製した)本方法で、2-3結合したシアリルラクトシドを有するテトラフェニルエチレンによるヒトインフルエンザウイルスの検出および2-6結合したシアリルラクトシドを有するテトラフェニルエチレンによるトリインフルエンザウイルスの検出が可能となった。(この研究成果は、日本経済新聞、2013年9月4日の夕刊一面に掲載された。)検出感度を上げることが今後の課題となる。

(2) ドデシルグリコシドを「診断分子」として、各種薬剤候補分子の作用について調べた。B16細胞に薬剤候補分子とドデシルラクトシドを同時に投与し、HPTLCを用いて細胞外に放出される糖鎖伸長診断分子を分析することにより、ガングリオシド合成に対する薬剤の効果調べた。また、検出感度および精度を上げるために、12-アジドドデシルラクトシドを診断分子に用い、蛍光を有するTexas-Red誘導体とクリック反応させることにより、糖鎖合成の微量な変化をHPLCの蛍光検出器で検出することが可能となった。

本方法を用いて、薬剤候補化合物の一次スクリーニングを行い、ガングリオシド合成に影響を与える化合物を数種類見出した。

(3) GM1a または GM2 を有するポリマーを合成することができなかつたため、抗体を固定化したプレート上に3種類のポリオーマウイルスを吸着させ、蛍光ラベルした糖鎖を用いて検出を行った。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計9件)

H. Miyajima, M. C. Z. Kasuya, K. Hatanaka, Oxygen Reservoir for the Culture of Mouse Melanoma B16 Cells, *J. Fluorine Chem.*, 査読有, Vol.163, 2014, pp46-49.  
DOI: 10.1016/j.jfluchem.2014.04.010

M. Ogiso, J. Kobayashi, T. Imai, M. Itoh, K. Matsuoka, T. Imamura, T. Okada, H. Miura, T. Nishiyama, K. Hatanaka, N. Minoura, Carbohydrate Immobilized on a Dendrimer-Coated Colloidal Gold Surface for Fabrication of a Lectin-Sensing Device Based on Localized Surface Plasmon Resonance Spectroscopy,

*Biosensors and Bioelectronics*, 査読有, Vol.41, 2013, pp465-470.  
DOI: 10.1016/j.bios.2012.09.003

M. Ogiso, K. Matsuoka, T. Okada, T. Imai, M. Itoh, T. Imamura, Y. Haga, K. Hatanaka, N. Minoura, Immobilization of Carbohydrate Clusters on a Quartz Crystal Microbalance Sensor Surface, *J. Colloid and Interface Science*, 査読有, Vol.393, 2013, pp257-263.  
DOI: 10.1016/j.jcis.2012.10.056

Y. Shimura, J. Suzuki, M. C. Z. Kasuya, K. Matsuoka, K. Hatanaka, A novel method for the production of sialylparagloboside, *Helv. Chim. Acta*, 査読有, Vol.95, 2012, pp67-75.  
DOI: 10.1002/hlca.201100246

Y. Shimura, J. Suzuki, M. Muraoka, M. C. Z. Kasuya, K. Matsuoka, K. Hatanaka, Large Scale Biosynthesis of Ganglioside Analogues by RERF-LC-AI Cells Cultured in *HYPERFlask*., *Preparative Biochem. Biotech.*, 査読有, Vol.42, 2012, pp378-392.  
DOI: 10.1080/10826068.2011.627971

M. Tojino, M. Mori, M. C. Z. Kasuya, K. Hatanaka, A. Kawaguchi, K. Nagata, T. Shirai, M. Mizuno, Immobilization of fluorous oligosaccharide recognized by influenza virus on polytetrafluoroethylene filter, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 査読有, Vol.22, 2012, pp1251-1254.  
DOI: 10.1016/j.bmcl.2011.11.057

Y. Shimura, J. Suzuki, M. Muraoka, M. C. Z. Kasuya, K. Matsuoka, K. Hatanaka, Influence of passage number on glycosylation of alkyl lactosides by MDCK cells, *J. Biosci. Bioeng.*, 査読有, Vol.114, 2012, pp552-555.  
DOI: 10.1016/j.jbiosc.2012.06.007

M. C. Kasuya, S. Nakano, R. Katayama, and K. Hatanaka, Evaluation of the Hydrophobicity of Perfluoroalkyl Chains in Amphiphilic Compounds That Are Incorporated into Cell Membrane, *J. Fluorine Chem.*, 査読有, Vol.132, 2011, pp202-206.  
DOI: 10.1016/j.jfluchem.2011.01.004

R. Kojima, M. C. Z. Kasuya, K. Ishihara, K. Hatanaka, Physicochemical Delivery of Amphiphilic Copolymers to Specific Organelles, *Polym. J.*, 査読有, Vol.43,

2011, pp718-722.  
DOI: 10.1038/pj.2011.49

〔学会発表〕(計10件)

K. Hatanaka, Novel Method of Searching for Glycosylation-Regulating Compounds International Conference and Exhibition on Biochemical & Molecular Engineering 10/7/2013, San Antonio (U.S.A.).

T. Kimura, M.C.Z. Kasuya, K. Matsuoka, K. Hatanaka, Synthesis of Fluorinated Polymers, International Symposium on Fluorous Technologies 2013, 6/3/2013, Budapest (Hungary).

H. Miyajima, M. C. Z. Kasuya, K. Hatanaka, A. DelGuerzo, J.M. Vincent, Thermoreversible Fluorous Gels for Cell Culture, International Symposium on Fluorous Technologies 2013, 6/3/2013, Budapest (Hungary).

M.C.Z. Kasuya, K. Hatanaka, Effect of Fluorous Solvent Content on Cell Culture, International Symposium on Fluorous Technologies 2013, 6/3/2013, Budapest (Hungary).

Y. Nishiyama, K. Hatanaka, an Efficient Method in Searching for Glycosylation Regulating Compounds, 26 International Carbohydrate Symposium, 7/24/2012, Madrid (Spain).

M. Mizuno, K. Koichi, M. C. Z. Kasuya, K. Hatanaka, Synthesis of Hybrid Glycopeptide, 26 International Carbohydrate Symposium, 7/24/2012, Madrid (Spain).

T. Kimura, K. Miyamura, M. C. Z. Kasuya, K. Hatanaka, Effect of Aglycon Structure on Glycosylation by Cells, 26 International Carbohydrate Symposium, 7/24/2012, Madrid (Spain).

R. Katayama, M. C. Z. Kasuya, K. Hatanaka, Liposomal Uptake of Fluorescent Fluoroalkyl Glycoside, International Symposium on Fluorous Technologies 2011, 12/1/2011, Hong-Kong (China).

K. Hatanaka, Incorporation of Fluoroalkyl Glycosides to Cell Membrane and Saccharide Chain Elongation by Cellular Enzymes, International Symposium on Fluorous Technologies 2011, 12/1/2011, Hong-Kong (China).

K. Hatanaka, Incorporation of Alkyl and Fluoroalkyl Glycosides into Cell Membrane and Production of Glycolipid Analogues, Groupe d'Etude et de Recherche en Lipidomique, 10/27/2011, Lyon (France).

〔図書〕(計2件)

K. Hatanaka, Incorporation of Fluorous Glycosides to Cell Membrane and Saccharide Chain Elongation by Cellular Enzymes, Topics in Current Chemistry 308, Special Issue "Fluorous Chemistry" edited by Istvan T. Horvath (Published by Springer), pp291-306 (2011).  
DOI: 10.1007/128\_2011\_276

M. C. Z. Kasuya, K. Hatanaka, Melanoma Cell Factory for Glycolipid Production, Breakthroughs in Melanoma Research edited by Yohei Tanaka (Published by InTech), pp103-118 (2011).

〔産業財産権〕  
なし

〔その他〕  
報道関連情報  
日本経済新聞 2013年9月4日夕刊(1面)

ホームページ等  
<http://www.chembio.t.u-tokyo.ac.jp/labs/hatanaka.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

畑中 研一 (HATANAKA, Kenichi)  
東京大学・生産技術研究所・教授  
研究者番号: 70167584

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

永田 恭介 (NAGATA, Kyosuke)  
筑波大学・学長  
研究者番号: 40180492

鈴木 哲朗 (SUZUKI, Tetsuro)  
浜松医科大学・医学部・教授  
研究者番号: 00250184

粕谷 マリアカルメリタ  
(KASUYA, Maria Carmelita)  
東京大学・生産技術研究所・助教  
研究者番号: 30334361