

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 17 日現在

機関番号：32629

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2011～2013

課題番号：23681049

研究課題名(和文)糖鎖プロセッシング機能に立脚した小胞体ストレス関連疾患の化学的解析

研究課題名(英文)Chemistry based glycan-processing analysis of ER-stress induced diseases

研究代表者

戸谷 希一郎(Totani, Kiichiro)

成蹊大学・理工学部・准教授

研究者番号：80360593

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 18,300,000円、(間接経費) 5,490,000円

研究成果の概要(和文)：小胞体糖タンパク質品質管理に係る糖鎖プロセッシング変化は、細胞状態や疾患、基質糖タンパク質の性質等、様々な要因で変化するものと考えられる。本研究では合成糖鎖基質と動物組織より抽出した小胞体画分を反応させ、得られた糖鎖プロセッシングプロファイルの比較によって、糖鎖プロセッシングに影響を与える要因や疾患との関わりを検討した。その結果、肥満モデルラット、2型糖尿病モデルラットおよび骨粗鬆症モデルマウス由来の糖鎖プロセッシングが特有のパターンを示すことが分かった。また糖鎖プロセッシング状況は、細胞内の高濃度環境や、基質糖タンパク質の疎水性によっても影響を受けることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Glycan-processing related to glycoprotein quality control in the endoplasmic reticulum (ER) seems to be changed by various factors depend on the cellular status, diseases and property of glycoproteins. In this study, synthetic glycan substrates were treated with ER fractions extracted from various animal organ. The resulting glycan-processing profiles were compared each other to understand correlation between disease and glycan processing change. The results show that obesity, diabetes and osteoporosis rat/mouse provide disease-specific glycan profile. Moreover, glycan-processing status were found to be influenced from in vivo macromolecular crowding conditions and property of substrate glycoproteins.

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：生物分子科学・ケミカルバイオロジー

キーワード：糖鎖 疾患 ストレス 合成化学

1. 研究開始当初の背景

小胞体内ではタンパク質品質管理が、タンパク質上の糖鎖プロセシング状況を指標に恒常的に行われている [Semin. Cell Dev. Biol. 21, 500-511 (2010)]. 申請者は合成糖鎖基質を用いた糖タンパク質品質管理機構の解析過程で、タンパク質折り畳みセンサー酵素 UGGT に認識される初の合成基質の開発に成功した [Angew. Chem. Int. Ed. 44, 7950-7954 (2005)]. 従来 UGGT は折り畳み不全糖タンパク質のみを基質認識すると考えられており、小胞体糖鎖プロセシング解析の妨げになっていた。本ツールの開発はこの障害を取り除くものであり、これを契機に糖鎖プロセシングと細胞機能をマクロに結び付けることに興味を抱いた。ところで異常タンパク質の蓄積による小胞体ストレスがアルツハイマーやパーキンソン病の原因となることが報告され [Cell Death and Differentiation 13, 385-392 (2006)], ストレス応答物質の発現に注目した疾患研究が精力的に行われている [Annu. Rev. Pathol. 3, 399-425 (2008)]. しかしながら小胞体ストレスの上流で恒常的に稼働している糖タンパク質品質管理とストレス関連疾患を結び付けた研究は報告されていない。そこで申請者は健常およびアルツハイマーモデルマウスの脳や肝臓から小胞体画分を抽出し、これらと独自の合成糖鎖基質 [Biochemistry 48, 2933-2940 (2009)] を反応させ、糖タンパク質品質管理に係る糖鎖プロセシングを再構成し比較したところ、両者に明確な違いがあるという初見的知見を得た。さらに疾患の痕跡が特有の糖鎖プロセシングに現れる現象は、認知症や骨粗鬆症、II 型糖尿病のモデル動物でも認められた。

このような背景のもと、糖鎖プロセシング変化を足掛かりとすることで、小胞体ストレス関連疾患を含む様々な細胞状態を評価できる確信を深め、糖鎖プロセシング機能に立脚した多面的な疾患・細胞評価を通して新しい診断法や治療法の創発に繋げる本研究の立案に至った。

2. 研究の目的

本申請では糖タンパク質糖鎖変換に注目した「糖鎖プロセシングに基づく細胞状態解析」を提案する。我々の体内では折り畳み不良タンパク質の蓄積によって生命システムの下流で疾患の発症を含む多様な表現型を呈する。一方、生命システムの上流でタンパク質の折り畳み・選別・輸送・分解にまつわる品質管理を制御しているのは糖タンパク質糖鎖のプロセシングである。本研究では疾患発症過程上流の糖鎖プロセシング状況の変化を疾患の痕跡と捉え、これを足掛かりに多面的な疾患解析を行うことで、早期診断や新しい治療法の創発に繋げることを目的としている。

3. 研究の方法

新生糖タンパク質の糖鎖構造をもつ人工糖鎖基質を、疾患モデルを含む様々な細胞から抽出した小胞体画分と反応させ、小胞体内の糖鎖プロセシング過程を試験管内で再現する。反応生成物の HPLC (高速液体クロマトグラフィー) 分析によって得られる人工糖鎖由来のクロマトグラムを、その細胞固有の小胞体ストレス状態を反映した糖鎖プロセシングデータと捉え、これらを指標として細胞状態を比較し、小胞体ストレス関連疾患の評価、診断に応用する。また人工細胞内での糖鎖プロセシング解析に加え、糖鎖プロセシング酵素群やそれらをコードした遺伝子の発現状況の解析を通して、糖鎖プロセシング機能に基づく細胞状態変化や疾患発症過程の理解に繋げた。

4. 研究成果

(1) 疾患特異的な糖鎖プロセシングの解析

これまでに初見的知見を得た小胞体糖タンパク質品質管理機構の稼働状況を糖鎖プロセシングプロファイルによって評価する手法を用い、糖タンパク質品質管理の破綻に起因する可能性が示唆されている 2 型糖尿病および骨粗鬆症を解析した。具体的には非肥満型 2 型糖尿病モデルラット由来の小胞体画分から再構成した糖鎖プロファイルは、健常モデル由来のそれと比較して糖タンパク質排出シグナルに相当する糖鎖群の生成が有意に増加することを見出した。また骨粗鬆症モデルマウス由来の小胞体画分から糖鎖プロファイルを再構成した場合、そのパターンには健常モデル由来の糖鎖プロファイルと比較して、糖タンパク質分解シグナルが明らかに増加する傾向が観察された。我々は両疾患特異的な糖鎖プロファイルを分子レベルで理解すべく、糖鎖プロセシングに関わるタンパク質群について活性および発現レベルで解析を行ったところ、各タンパク質状況と糖鎖プロセシング状況に相関がある箇所も認められた一方、一部に両者に相関が認められない箇所があることが分かった。この結果は疾患が糖鎖プロセシング酵素の比活性にも影響を与えている事を示すものと考えている。

(2) 疑似細胞内での糖鎖プロセシング

細胞内は一般的な *in vitro* 環境と比べて様々な生体分子によって非常に混んだ (クラウディング) 環境である。これにより酵素活性に代表されるタンパク質機能は多大な影響を受けることとなる。我々は本研究課題で取り扱う小胞体内の N-型糖タンパク質上の糖鎖プロセシングに注目し、これを連続的な代謝過程のモデルとしてマクロ分子クラウディング効果について検討した。生理的な糖鎖構造をもつ合成基質を用いて定量的な解析を行った結果、分子クラウディング環境下において糖鎖プロセシングの前半、すなわちグルコース切断過程の速度は加速される一方、

糖鎖プロセッシングの後半、すなわちマンノース切断過程のそれは減速されることが明らかとなった。さらに同様の分子クラウディング下において、レクチン様分子シャペロン「カルレティキュリン」が糖鎖プロセッシング中間体とより強固に結合することも明らかにした。本研究は連続的な酵素反応過程における多様な分子クラウディング効果を明確にし、連続的な代謝過程を *in vitro* でアッセイする際にマクロ分子クラウディング効果を考慮することの重要性を明らかにしたものである。これまでに示した糖鎖プロセッシングによる疾患評価は、疾患を区別するには有効であるが、必ずしも生体内を再現したものではない。本研究成果は生体内糖鎖プロセッシングの *in vitro* での再現に寄与し、疾患原因の特定に繋がるものと考えている。

(3) 階層横断的な糖鎖プロセッシング解析

本課題では糖鎖プロセッシングによる疾患解析を進展させ、遺伝子・タンパク質・代謝産物を横断する解析手法の開発を検討した。すなわち糖タンパク質品質管理の中心機構であるカルネキシン(CNX)/カルレティキュリン (CRT) サイクルに関連するタンパク質 (CNX/CRT, グルコシダーゼ II, UGGT) について mRNA 発現レベル、タンパク質発現レベルおよび活性レベルで解析を行い、これらを異なる細胞状態の評価指標として活用することを試みた。まず肥満および糖尿病モデルラット由来の小胞体において CNX/CRT の mRNA、タンパク質発現量および活性は相関するが、その増減は疾患によって様でないことを見出した。次にグルコシダーゼ II に対して同様の検討を行ったところ、その mRNA およびタンパク質発現量はヘテロダイマーを構成する α サブユニットと β サブユニット間で相関せず、とくに肥満モデルラットでは高マンノース型基質に対する活性が低下していることが分かった。最後に UGGT に対する解析を行い、肥満モデルでは mRNA の発現量低下に相関したタンパク質発現および活性の低下が観測されたが、糖尿病モデルラットでは mRNA 発現の変化とタンパク質発現量や活性が相関しないことを明らかにした。これらの知見は疾患に伴う細胞状態の変化が、CNX/CRT サイクルに関連するタンパク質の mRNA やタンパク質発現量ならびに活性に有意の影響を与えるが、その影響は様でないことを示しており、本手法が細胞状態を評価するひとつの指標として活用できることを示唆している。

(4) 糖鎖プロセッシングのアグリコン制御

本研究で取り扱う糖鎖プロセッシングは多様なタンパク質の表面で進行する。それぞれの糖タンパク質は特有のアグリコン (糖鎖以外の部分) 構造を有するが、これらが糖鎖プロセッシングに与える影響については十分に検討されていない。そこで本課題では、高マ

ンノース糖鎖の還元末端に親水性度の異なるアグリコン構造を導入した合成小分子基質群を用い、糖鎖近傍の構造や性質が小胞体糖鎖プロセッシングに与える影響を解析した。その結果、マンノース切断行程はアグリコン部分の親水性向上と相関して活性が低下することを見出した。この現象はマンノース切断酵素に疎水性認識能がある可能性を示している。次に同様の手法でアグリコン構造変化のグルコース転移活性への影響について検討した。その結果、グルコース転移活性が同様にアグリコンの親水性向上に伴って低下することを明らかにした。さらにグルコース切断活性に対する検討を行い、アグリコン構造の親水性が向上すると、当該活性が上昇することを見出した。これは前述したマンノース切断やグルコース転移に対する影響と対照的な結果であり、これを引き起こした要因として、基質とリガンド構造を競合するレクチン分子 (CRT) の特異性が影響した可能性がある。そこで、当該レクチン分子と多様なアグリコン構造を有する糖鎖リガンドとの相互作用解析を行った結果、両者の結合は糖鎖アグリコンの疎水性が向上するほど強くなることを見出した。このことは前述の考察を支持するものであり、本研究成果の確度を高めることに寄与している。以上の結果より小胞体糖鎖プロセッシングにおいてアグリコン構造が調節因子となりうることを証明した。

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 8 件)

1. Hikaru Matsushima, Makoto Hirano, Yukishige Ito, Kiichiro Totani, Diverse Effects of Macromolecular Crowding on the Sequential Glycan Processing Pathway Involved in Glycoprotein Quality Control, *ChemBioChem*, **14**, 753-758, (2013). 査読有り
DOI: 10.1002/cbic.201300028

2. Shogo Iwamoto, Miho Isoyama, Makoto Hirano, Kenta Yamaya, Yukishige Ito, Ichiro Matsuo, Kiichiro Totani, Reconstructed Glycan Profile for Evaluation of Operating Status of the Endoplasmic Reticulum Glycoprotein Quality Control, *Glycobiology*, **23**, 121-131 (2013). 査読有り
DOI: 10.1093/glycob/cws130

3. Kiichiro Totani, Recent Chemical Approaches to Mimicking High-Mannose Glycans, *Trends in Glycoscience and Glycotechnology*, **24**(138), 190-192 (2012). 査読有り
DOI: 10.4052/tigg.24.190

4. Mayumi Nakamura, Yuka Adachi, Kiichiro

Totani, Property of Jack Bean α -Mannosidase in the Presence of Hyaluronan, *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, **76** (4), 856-858 (2012). 査読有り
DOI: 10.1271/bbb.110978

5. Takashi Ishikawa, Hiroto Noritake, Kiichiro Totani, Influence of Hyaluronan Environments on the Stereoselectivity of an Aldol Reaction, *Journal of the Chinese Chemical Society*, **59**(3), 265-268 (2012).

6. 戸谷希一郎, 高尾賢一, 只野金一, 糖質由来のキラルテンプレートを用いた立体選択的炭素-炭素結合形成反応の開発, *有機合成化学協会誌*, **69**, 1363-1374 (2011). 査読有り
DOI: 10.5059/yukigoseikyokaishi.69.1363

7. Kiichiro Totani, In vivo Glycorandomization for Facile Access to Diverse Glycosides, *Trends in Glycoscience and Glycotechnology*, **23**(131), 153-154 (2011). 査読有り
DOI: 10.1002/jccs.201100564

8. Kiichiro Totani, Haruka Miyazawa, Shino Kurata, Yukishige Ito, Magnetic Beads-Assisted Mild Enrichment Procedure for Weak-Binding Lectins, *Analytical Biochemistry*, **411**, 50-7 (2011). 査読有り
DOI: 10.1016/j.ab.2010.12.023

[学会発表](計 35 件)

1. 齋藤信彦, 久保佳蓮, 平野真, 戸谷希一郎, 小胞体エンドマンノシダーゼに対する小分子基質の合成研究, *日本化学会第94春季年会* 於: 名古屋大学・東山キャンパス(愛知) 2014. 3. 27(木)~3. 30(日)

2. 平野真, 足立優花, 伊藤幸成, 戸谷希一郎, カルレティキュリンのアグリコン特異性解析, *日本化学会第94春季年会* 於: 名古屋大学・東山キャンパス(愛知) 2014. 3. 27(木)~3. 30(日)

3. 今川綾望, 平野真, 戸谷希一郎, CNX/CRT サイクル関連タンパク質の階層横断解析, *第36回日本分子生物学会年会* 於: 神戸ポートアイランド(兵庫) 2013. 12. 3(火)~12.6(金)

4. 山谷健太, 平野真, 伊藤幸成, 戸谷希一郎, アグリコン構造が小胞体糖鎖プロセッシングに与える影響, *第36回日本分子生物学会年会* 於: 神戸ポートアイランド(兵庫) 2013. 12. 3(火)~12.6(金)

5. 足立優花, 平野真, 伊藤幸成, 戸谷希一郎, アグリコンの疎水性に着目したカルレティキュリンと Glc1Man9GlcNAc2 誘導体との相互作用解析, *第36回日本分子生物学会年*

会 於: 神戸ポートアイランド(兵庫) 2013. 12. 3(火)~12.6(金)

6. 栗原大輝, 平野真, 伊藤幸成, 戸谷希一郎, 小胞体マンノシダーゼ類に対する選択的阻害剤の探索, *GlycoTOKYO2013 シンポジウム* 於: 成蹊大学4号館ホール(東京) 2013. 10. 19(土)

7. 工藤貴弥, 石原俊洋, 志村俊, 平野真, 戸谷希一郎, UGGTのアグリコン特異性解析を志向した糖ペプチドの合成研究, *GlycoTOKYO2013 シンポジウム* 於: 成蹊大学4号館ホール(東京) 2013. 10. 19(土)

8. 山谷健太, 平野真, 伊藤幸成, 戸谷希一郎, 糖タンパク質品質管理に関わる糖鎖プロセッシングのアグリコン特異性解析, *第32回日本糖質学会年会* 於: 東大阪国際交流センター(大阪) 2013. 8. 5(月)~8. 7(水)

9. 工藤貴弥, 石原俊洋, 平野真, 戸谷希一郎, UGGTのアグリコン特異性解析を志向した
10. 糖ペプチド型阻害剤の合成研究, *第32回日本糖質学会年会* 於: 東大阪国際交流センター(大阪) 2013. 8. 5(月)~8. 7(水)

11. 戸谷希一郎, 渡邊千恵, 齋藤信彦, 平野真, 伊藤幸成, Spencer J. Williams, 小胞体エンドマンノシダーゼの機能解析, *第32回日本糖質学会年会* 於: 東大阪国際交流センター(大阪) 2013. 8. 5(月)~8. 7(水)

12. Kiichiro Totani, Chemical approaches toward understanding of ER endomannosidase, *Third Joint Austria/Japan Seminar on Comparative and Developmental Glycobiology at RIKEN, Wako (Japan)* 2013. 7. 01 (Mon)~7. 03 (Wed)

13. 戸谷希一郎, 渡邊千恵, 齋藤信彦, 平野真, 伊藤幸成, 合成基質を用いた小胞体エンドマンノシダーゼの機能解析, *第8回日本ケミカルバイオロジー学会年会* 於: 東京医科歯科大学 M&D タワー鈴木章夫記念講堂(東京) 2013. 6. 19(水)~6. 21(金)

14. 戸谷希一郎, 糖鎖のはたらきを知るための化学的アプローチ, *化学と生命のかけはし* 於: 東京大学工学部(東京) 2013. 4. 27.(土)

15. 栗原大輝, 岩田昂大, 平野真, 戸谷希一郎, 小胞体マンノシダーゼ様タンパク質に対する選択的阻害剤の探索, *日本化学会第93春季年会* 於: 立命館大学びわこ・くさつキャンパス(滋賀) 2013. 3. 22(金)~3. 25(月)

16. 戸谷希一郎, 渡邊千恵, 齋藤信彦, 平野真, 伊藤幸成, 合成基質を用いた小胞体エンドマンノシダーゼの機能解析, *日本化学会第*

93春季年会 於：立命館大学びわこ・くさつキャンパス(滋賀) 2013. 3. 22(金)~ 3. 25(月)

17. 山谷健太, 伊藤幸成, 平野真, 戸谷希一郎, 再構成糖鎖プロファイルによるメタボリックシンドローム関連疾患の評価, 第85回日本生化学会大会 於：福岡国際会議場・マリメッセ福岡(福岡) 2012. 12. 14(金)~12. 16(日)

18. 戸谷希一郎, 糖タンパク質糖鎖機能解析に向けた合成化学的アプローチ, 東海大学糖鎖科学研究所セミナー 於：東海大学糖鎖科学研究所(神奈川) 2012. 12. 13.(木)

19. Kiichiro Totani, Hikaru Matsushima, Makoto Hirano, Yukishige Ito, Effects of macromolecular crowding on the sequential glycan processing pathway, 6th International symposium "Molecular Science of Fluctuations toward Biological Functions", at Kyoto Terrsa (Japan), 2012. 12. 5 (Wed)~ 12.6 (Thu)

20. 工藤貴弥, 石原俊洋, 平野真, 戸谷希一郎, UGGTのアグリコン特異性解析を志向した糖ペプチドの合成研究, 第64回有機合成化学協会関東支部シンポジウム 於：長岡技術科学大学(新潟) 2012. 12. 1(土)~12. 2(日)

21. 足立優花, 伊藤幸成, 平野真, 戸谷希一郎, レクチン様分子シャペロンカルレティキュリンのアグリコン特異性解析, 第31回日本糖質学会年会 於：鹿児島市民文化ホール(鹿児島) 2012. 9. 17(月)~ 9. 20(木)

22. 渡邊千恵, 岩本将吾, 伊藤幸成, 平野真, 戸谷希一郎, 合成基質を用いたエンドマンノシダーゼの機能解析, 第31回日本糖質学会年会 於：鹿児島市民文化ホール(鹿児島) 2012. 9. 17(月)~ 9. 20(木)

23. 平野真, 松島光, 伊藤幸成, 戸谷希一郎, 分子クラウディング環境における小胞体酵素群によるN-結合型糖鎖のプロセッシング, 第31回日本糖質学会年会 於：鹿児島市民文化ホール(鹿児島) 2012. 9. 17(月)~ 9. 20(木)

24. 戸谷希一郎, 糖タンパク質糖鎖機能解析に向けた合成化学的アプローチ, サントリー生物有機化学研究所シンポジウム「生命機能を探る分子：ユニークなプローブ分子の設計と合成」 於：サントリー研究センター 大会議室(大阪) 2012. 8. 27.(月)

25. Yuka Adachi, Yukishige Ito, Makoto Hirano, Kiichiro Totani, Specificity analysis of calreticulin, alectin-like molecular chaperone, based on thermal shift assay, 26th International Carbohydrate Symposium at Melia Castilla

Madrid (Spain) 2012. 7. 22 (Sun)~ 7.27 (Fri)

26. Chie Watanabe, Shogo Iwamoto, Yukishige Ito, Makoto Hirano, Kiichiro Totani, Functional analysis of endo-mannosidase using synthetic glycoprobes, 26th International Carbohydrate Symposium at Melia Castilla Madrid (Spain) 2012. 7. 22 (Sun)~ 7.27 (Fri)

27. 渡邊千恵, 岩本将吾, 戸谷希一郎, 合成糖鎖プローブを用いたエンドマンノシダーゼの機能解析, 日本化学会第92春季年会 於：慶應義塾大学(神奈川) 2012. 3. 15(日)~ 3. 18(水)

28. 足立優花, 伊藤幸成, 戸谷希一郎, サーマルシフトアッセイによるレクチン様分子シャペロンカルレティキュリンの特異性解析, 日本化学会第92春季年会 於：慶應義塾大学(神奈川) 2012. 3. 15(日)~ 3. 18(水)

29. 足立優花, 伊藤幸成, 戸谷希一郎, サーマルシフトアッセイによるレクチン様分子シャペロンカルレティキュリンの相互作用解析, 日本化学会第5回関東支部大会 於：東京農工大学(東京) 2011. 8. 30(火)~ 8. 31(水)

30. 渡邊千恵, 岩本将吾, 戸谷希一郎, エンドマンノシダーゼの探索を志向した分子プローブの合成研究, 日本化学会第5回関東支部大会 於：東京農工大学(東京) 2011. 8. 30(火)~ 8. 31(水)

31. Shogo Iwamoto, Yukishige Ito, Kiichiro Totani, Ichiro Matsuo, The ER glycan processing profile correlate with type II diabetes, 21st International Symposium on Glycoconjugates at University of Vienna, Vienna (Austria) 2011. 8. 21 (Sun)~ 8.26 (Fri)

32. Kiichiro Totani, Shogo Iwamoto, Hikaru Matsushima, Miho Isoyama, Yukishige Ito, Top-down and bottom-up approaches to understanding glycan processing in the ER, 21st International Symposium on Glycoconjugates at University of Vienna, Vienna (Austria) 2011. 8. 21 (Sun)~ 8.26 (Fri)

33. Kiichiro Totani, Shogo Iwamoto, Hikaru Matsushima, Miho Isoyama, Yukishige Ito, Top-down and bottom-up approaches to understanding glycan processing in the ER, Second Joint Austria/Japan Seminar on Comparative and Developmental Glycobiology at University of Natural Resources and Life Science, Vienna (Austria) 2011. 8. 20 (Sat)

34. 戸谷希一郎, 岩本将吾, 磯山美穂, 松尾一郎, 伊藤幸成, 再構成糖鎖プロファイルを

用いた小胞体ストレス関連疾患の解析, 第30回日本糖質学会年会 於: ハイブ長岡・長岡リリックホール(新潟) 2011. 7. 11(月)~7. 13(水)

35. 戸谷希一郎, 岩本将吾, 磯山美穂, 伊藤幸成, 合成糖鎖を用いた糖鎖プロファイル再構成による疾患評価, 日本ケミカルバイオロジー学会 第6回年会 於: 東京工業大学(東京) 2011. 5.23(月)~5. 25(水)

〔図書〕(計 3 件)

1. 岩本将吾, 松尾一郎, 戸谷希一郎, 糖タンパク質品質管理の稼働状況を知る~化学合成基質による糖鎖プロファイルの再構成~, 糖鎖の新機能開発・応用ハンドブック; 秋吉一成 監修; NTS: 東京, 2014; 印刷中.

2. 武田陽一, 戸谷希一郎, 伊藤幸成, 高マンノース型糖鎖の合成とバイオロジーへの展開, 第三の生命鎖糖鎖の機能と疾患; 門松健治/遠藤玉夫/岡昌吾/北川裕之 監修; 羊土社: 東京, 2013; pp160-168.

3. Kiichiro Totani, Kin-ichi Tadano, 1,4-Addition of nucleophiles to α,β -unsaturated carbonyl compounds, *Carbohydrates-Tools for Stereoselective Synthesis*; M.M.K. Boysen (Ed.); Wiley-VCH Weinheim, 2013; pp27-46.

〔その他〕

ホームページ等

http://www.ml.seikei.ac.jp/totaniLab/Totani_Lab/Home.html

6. 研究組織

(1)研究代表者

戸谷 希一郎 (TOTANI, Kiichiro)

成蹊大学・理工学部・准教授

研究者番号: 80360593