

Title	新たなC型糖修飾責任酵素の同定と基質タンパク質の解析
Sub Title	Identification of novel enzymes for C-mannosylation and analysis of its substrate proteins
Author	清水, 史郎(Simizu, Sirō)
Publisher	
Publication year	2021
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2020. )
JaLC DOI	
Abstract	<p>本研究課題はC型糖修飾の責任酵素の同定と新たな基質探索を目指したものである。期間中に、責任酵素同定のため、C型糖修飾を簡便に検出する方法を開発することができた。さらに、R-spondin2、MFAP4、ADAMTS4そしてIsthmin-1を新たなC型糖修飾の基質タンパク質として同定することができた。それぞれの基質タンパク質は機能解析も行い、C型糖修飾が種々のタンパク質において重要な役割を担っていることが示された。</p> <p>The objective of the research is to identify the enzyme responsible for C-mannosylation and to search for new substrate proteins. During the period, we were able to develop a simple method for detecting C-mannosylation to identify the responsible enzyme(s). Furthermore, we identified R-spondin2, MFAP4, ADAMTS4 and Isthmin-1 as novel C-mannosylated proteins. Functional analysis of each substrate protein was also performed, and it was demonstrated that C-mannosylation plays an important role in various protein functions.</p>
Notes	研究種目：基盤研究 (C) (一般) 研究期間：2018～2020 課題番号：18K06137 研究分野：糖質科学
Genre	Research Paper
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_18K06137seika">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_18K06137seika</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

令和 3 年 4 月 28 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06137

研究課題名(和文) 新たなC型糖修飾責任酵素の同定と基質タンパク質の解析

研究課題名(英文) Identification of novel enzymes for C-mannosylation and analysis of its substrate proteins

研究代表者

清水 史郎 (Simizu, Siro)

慶應義塾大学・理工学部(矢上)・教授

研究者番号：30312268

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)：本研究課題はC型糖修飾の責任酵素の同定と新たな基質探索を目指したものである。期間中に、責任酵素同定のため、C型糖修飾を簡便に検出する方法を開発することができた。さらに、R-spondin2、MFAP4、ADAMTS4そしてIsthmin-1を新たなC型糖修飾の基質タンパク質として同定することができた。それぞれの基質タンパク質は機能解析も行い、C型糖修飾が種々のタンパク質において重要な役割を担っていることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ポストゲノム時代においてタンパク質の性質を理解することは重要である。特にヒトタンパク質は多くの翻訳後修飾を受けることで活性が制御されているため解析が困難である。本研究課題では、翻訳後修飾の中でも最も解析が遅れていた糖修飾に着目したものである。中でもC型糖修飾は報告されている基質タンパク質の数が少なく未解明な点が多いが、本研究により新たに4つの基質タンパク質を同定することができた。この中のいくつかは疾病に関連するものもあるため、当該研究分野に多大な貢献をすることができた。

研究成果の概要(英文)：The objective of the research is to identify the enzyme responsible for C-mannosylation and to search for new substrate proteins. During the period, we were able to develop a simple method for detecting C-mannosylation to identify the responsible enzyme(s). Furthermore, we identified R-spondin2, MFAP4, ADAMTS4 and Isthmin-1 as novel C-mannosylated proteins. Functional analysis of each substrate protein was also performed, and it was demonstrated that C-mannosylation plays an important role in various protein functions.

研究分野：糖質科学

キーワード：C型糖修飾 R-spondin2 MFAP4 ADAMTS4 Isthmin-1

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ヒトゲノムプロジェクト終了後、様々な疾病関連遺伝子が同定されたが、その多くは治療可能に至っていない。その理由の一つにタンパク質翻訳後修飾の複雑さがあげられる。本報告者はこれまでに多くの疾病関連タンパク質の解析を行ってきたが、その全てが翻訳後修飾により活性などが調節されていた。阻害剤などを開発するうえでタンパク質の翻訳後修飾の重要性を知るようになり、中でも様々な生命現象に關与する糖鎖修飾に着目し、本研究を着想するに至った。

2012年に米国科学アカデミーより「Transforming Glycoscience -A ROADMAP FOR THE FUTURE-」が出版された。この中で、糖科学研究がこれまでの基礎研究を礎に産業面へと応用された実例をもとに、その重要性が示されていることから、世間からの糖科学分野への期待も高まっていることがうかがえ始めていた。

その中でC型糖修飾はスイスの研究グループにより発見・発展し、研究開始当初では本邦だけでなくドイツや米国でも研究者がおり、競争は激化していた。その理由はN型やO型の糖鎖修飾に比べて研究が遅れていたのと、疾病との關与が示唆されているためである。責任酵素の同定が完全にはなされておらず、生体における基質タンパク質の重要性が解明されつつある中、今後さらにC型糖修飾の分野は広がるものと思われていた。

### 2. 研究の目的

(1) 新たな責任酵素の同定：C型糖修飾責任酵素はDPY19L1とDPY19L3がこれまでに報告されており、いずれも分泌タンパク質中のトロンボスポンジン・タイプ1リピート(TSR1)領域内に限定されている。C型糖修飾はTSR1領域を持つタンパク質だけでなく、タイプ1サイトカイン受容体でも頻りに観察される。しかしながら、C型糖修飾は簡便な検出系がないことが問題であった。そこで、本研究期間ではC型糖修飾を容易に観察できる系の構築を行うことを目的とする。

(2) C型糖修飾された基質タンパク質の役割解析：本報告者はこれまでに10例以上の新規な基質タンパク質を同定している。さらに多くの基質タンパク質を同定することは、それぞれのタンパク質を深く理解できるだけでなく、より詳細なコンセンサス配列の提唱、C型糖修飾の異常と疾病との関連そして責任酵素探索における確認タンパク質としても有用である。そのために複数の候補タンパク質を挙げ解析を行うことでより多くの基質タンパク質の同定を目的とする。

### 3. 研究の方法

C型糖修飾のコンセンサスであるTrp-Xaa-Xaa-Trp配列を有しており、疾病に關与している分泌タンパク質をコンピューターで検索し、遺伝子のクローニング、過剰発現細胞の樹立、リコンビナントタンパク質の精製、質量分析によるC型糖修飾の有無の確認、変異体(C型糖修飾されるトリプトファンをフェニルアラニンに置換)過剰発現細胞の樹立、そして野生型と変異型との比較実験を行うことで、C型糖修飾の役割を解析する。

### 4. 研究成果

#### (1) 責任酵素探索を目的としたC型糖修飾検出系の構築

N型糖鎖修飾の解析が進んだ理由は、阻害剤であるツニカマイシンの存在も大きい、修飾の有無をSDS-PAGEでのバンドシフトとして簡便に検出することができるのも大きな要因である。もしC型糖修飾においても同様に評価することができれば、責任酵素の探索だけではなく阻害剤のスクリーニングなども実施可能であるために有用であると考えられる。

そこで、N末端にシグナルペプチド、その後にはTSR1配列をタンデムに連結し、さらにC末端側にGFPを融合させた合成タンパク質を細胞内に発現させた。対照としてトリプトファンをフェニルアラニンに置換したものを発現させた。種々条件検討した結果、LED下でマンノースの有無を評価できる系を構築することができた。

#### (2) R-spondin2におけるC型糖修飾の役割

R-spondinファミリータンパク質の1つであるR-spondin2(Rspo2)は、Wnt/ $\beta$ -カテニンシグナル伝達経路でアゴニスト活性を示し、正常な発達および、がんなどの疾患に關連している。本研究では、Rspo2のC型糖修飾に焦点を当てた。Rspo2にはTrp150とTrp153に2つの推定C型糖修飾部位があるが、これらの部位が実際にC型糖修飾されているかどうかは報告されていなかった。まず、質量分析の結果から、Rspo2はTrp150およびTrp153残基でC型糖修飾されていることを明らかにした。このRspo2のC型糖修飾は、ヒト線維肉腫HT1080細胞の細胞外分泌

を増加させたが、他のヒト腫瘍細胞株では分泌を阻害した。ただし、C型糖修飾は、PANC1 および MDA-MB-231 細胞、ならびに HT1080 細胞における Wnt /  $\beta$ -カテニンシグナル伝達の活性化に一貫して正に関与した。さらに、野生型 Rspo2 の過剰発現は、A549 細胞と HT1080 細胞の遊走能力を大幅に増加させたが、C型糖修飾欠損変異体の過剰発現は、遊走をそれほど促進しなかった。これらの結果は、Rspo2 の C型糖修飾が、がんの進行を促進する可能性があり、C型糖修飾の阻害が、がん治療の潜在的な新しい治療アプローチとして役立つ可能性があることを示唆している。

### ( 3 ) MFAP4 における C 型糖修飾の役割

Microfibril-associated glycoprotein 4 ( MFAP4 ) は、組織の恒常性と細胞接着に重要なタンパク質であり、フィブリノーゲン C 末端ドメインに C 型糖修飾のコンセンサス配列が含まれている。本研究では、フィブリノーゲン C 末端ドメインが C 型糖修飾の新しい基質ドメインであることを証明しようとした。MFAP4 過剰発現 HT1080 細胞株を樹立し、LC-MS / MS 分析用にリコンビナント MFAP4 タンパク質を精製した。その結果、MFAP4 がフィブリノーゲン C 末端ドメインの Trp235 で C 型糖修飾されていることがわかった。MFAP4 の C 型糖修飾の機能を評価するために、C 型糖修飾欠損変異体 MFAP4 過剰発現 HT1080 細胞株を樹立し、MFAP4 の分泌を測定した結果、MFAP4 の分泌は、野生型細胞と比較して、C 型糖修飾欠損変異体 MFAP4 過剰発現細胞株で有意に減少していた。さらに、同時に野生型と変異型を遺伝子導入した結果、C 型糖修飾されている MFAP4 がその分泌を加速することを示した。よって、フィブリノーゲン C 末端ドメインが新規の C 型糖修飾ドメインであり、MFAP4 の C 型糖修飾がその分泌に重要であることを示すことができた。

### ( 4 ) ADAMTS4 における C 型糖修飾の役割

A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 4 ( ADAMTS4 ) は、いくつかの C 型糖修飾される可能性がある部位を含むマルチドメイン細胞外メタロプロテイナーゼである。一部の ADAMTS ファミリータンパク質は C 型糖修飾タンパク質であると報告されているが、C 型糖修飾がこれらのタンパク質の活性化とプロテアーゼ活性に影響を与えるかどうかは不明である。そこで、野生型および変異型の ADAMTS4 を過剰発現する HT1080 細胞株を樹立し、リコンビナント ADAMTS4 を野生型 ADAMTS4 過剰発現細胞の培地から精製した。その結果、ADAMTS4 は、メタロプロテアーゼドメインの Trp404 と、TSR1 の Trp523、Trp526、および Trp529 で C 型糖修飾されていることを確認した。Trp404 を Phe に置き換えると、分泌や細胞内局在に影響を与えなかったが、対照的に、Trp523、Trp526、および Trp529 を Phe 残基で置換すると、ADAMTS4 の分泌、プロセッシング、細胞内輸送、および酵素活性が抑制された ( 図 1 )。この結果は、ADAMTS4 の C 型糖修飾がタンパク質プロセッシング、細胞内輸送、分泌、および酵素活性において重要な役割を果たすことを示した初めての例である。

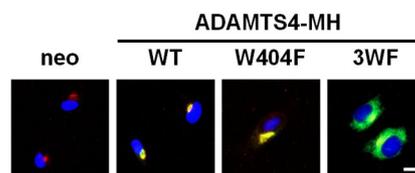


図 1 : ADAMTS4 の細胞内局在

### ( 5 ) Isthmin-1 における C 型糖修飾の役割

ヒト Isthmin-1 ( ISM1 ) は、TSR1 ドメインを持つ約 52 kDa の分泌タンパク質であり、Trp223 と Trp226 に、2 つのコンセンサス C 型糖修飾配列が含まれている。この研究では、ISM1 の分泌における C 型糖修飾の役割を調べた。ISM1 を過剰発現する HT1080 細胞株を樹立して培養し、LC-MS / MS による分析のためにリコンビナント ISM1 を精製した。その結果、ISM1 は TSR1 ドメインの Trp223 と Trp226 で C 型糖修飾されていることがわかった。ISM1 の C 型糖修飾の機能を解析するために、C 型糖修飾欠損変異体 ISM1 を過剰発現する HT1080 細胞株を樹立し、ISM1 の分泌を測定した。その結果、ISM1 の分泌は、野生型細胞と比較して、この変異体 ISM1 過剰発現株では完全に抑制されていた。さらに、ISM1 はこれらの C 型糖修飾欠損細胞でのみ N 型糖鎖修飾されていた ( 図 2 )。このことから、ISM1 の分泌は C 型糖修飾に支配されており、それを阻害すると、細胞内では代替機構として N 型糖鎖修飾が働く可能性が示唆された。C 型糖修飾欠損により他の糖鎖が変化したタンパク質の初めての例である。

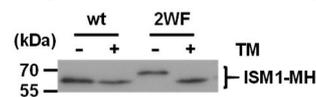


図 2 : 変異型 ISM1 は N 型糖鎖修飾されている

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Osada Y, Suzuki T, Mizuta H, Mori K, Miura K, Dohmae N, Simizu S	4. 巻 1864
2. 論文標題 The fibrinogen C-terminal domain is seldom C-mannosylated but its C-mannosylation is important for the secretion of microfibril-associated glycoprotein 4	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects	6. 最初と最後の頁 129637
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbagen.2020.129637	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 Okuyama Y, Kidena M, Kato E, Kawano S, Ishii K, Maie K, Miura K, Simizu S, Sato T, Chida N	4. 巻 60
2. 論文標題 Seven Step Synthesis of All Nitrogenated Sugar Derivatives Using Sequential Overman Rearrangements	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 5193 ~ 5198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202015141	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 Miura K, Suzuki T, Sun H, Takada H, Ishizawa Y, Mizuta H, Dohmae N, Simizu S	4. 巻 1865
2. 論文標題 Requirement for C-mannosylation to be secreted and activated a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 4 (ADAMTS4)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects	6. 最初と最後の頁 129833
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbagen.2020.129833	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 Yoshimoto S, Katayama K, Suzuki T, Dohmae N, Simizu S	4. 巻 1865
2. 論文標題 Regulation of N-glycosylation and secretion of Isthmin-1 by its C-mannosylation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects	6. 最初と最後の頁 129840
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbagen.2020.129840	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 Miura K, Kawano S, Suto T, Sato T, Chida N, Simizu S	4. 巻 34
2. 論文標題 Identification of madangamine A as a novel lysosomotropic agent to inhibit autophagy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 116041
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2021.116041	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 Mizuta H, Okada K, Araki M, Adachi J, Takemoto A, Kutkowska J, Maruyama K, Yanagitani N, Oh-hara T, Watanabe K, Tamai K, Friboulet L, Katayama K, Ma B, Sasakura Y, Sagae Y, Kukimoto-Niino M, Shirouzu M, Takagi S, Simizu S, Nishio M, Okuno Y, Fujita N, Katayama R	4. 巻 12
2. 論文標題 Gilteritinib overcomes lorlatinib resistance in ALK-rearranged cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1261
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-21396-w	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 Otake Keisuke, Yamada Kana, Miura Kazuki, Sasazawa Yukiko, Miyazaki So, Niwa Yuki, Ogura Akihiro, Takao Ken-ichi, Simizu Siro	4. 巻 27
2. 論文標題 Identification of topoisomerases as molecular targets of cytosporolide C and its analog	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 3334 ~ 3338
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2019.06.014	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 Ishizawa Yudai, Niwa Yuki, Suzuki Takehiro, Kawahara Ryota, Dohmae Naoshi, Simizu Siro	4. 巻 29
2. 論文標題 Identification and characterization of collagen-like glycosylation and hydroxylation of CCN1	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Glycobiology	6. 最初と最後の頁 696 ~ 704
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/glycob/cwz052	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 Miura Kazuki, Matsuki Wataru, Ogura Akihiro, Takao Ken-ichi, Simizu Siro	4. 巻 28
2. 論文標題 Identification of vibsananin A analog as a novel HSP90 inhibitor	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 115253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2019.115253	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 Hayashi Soichiro, Osada Yoshiyuki, Miura Kazuki, Simizu Siro	4. 巻 21
2. 論文標題 Cell-dependent regulation of vasculogenic mimicry by carcinoembryonic antigen cell adhesion molecule 1 (CEACAM1)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 100734
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2020.100734	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 Takao Ken-ichi, Ogura Akihiro, Yoshida Keisuke, Simizu Siro	4. 巻 31
2. 論文標題 Total Synthesis of Natural Products Using Intramolecular Nozaki-Hiyama-Takai-Kishi Reactions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 421 ~ 433
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0039-1691580	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, R., Niwa, Y. & Simizu, S.	4. 巻 109
2. 論文標題 Integrin 1 is an essential factor in vasculogenic mimicry of human cancer cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2490-2496
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13693.	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 Suto, T., Yanagita, Y., Nagashima, Y., Takikawa, S., Kurosu, Y., Matsuo, N., Miura, K., Simizu, S., Sato, T. & Chida, N.	4. 巻 92
2. 論文標題 Unified total synthesis of madangamine alkaloids.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bulletin of the Chemical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 545-571
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 Niwa, Y. & Simizu, S.	4. 巻 30
2. 論文標題 C-mannosylation; previous studies and future research perspectives.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Trends in Glycoscience and Glycotechnology	6. 最初と最後の頁 E231-238
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 Mizuta, H., Kuga, K., Suzuki, T., Niwa, Y., Dohmae, N. & Simizu, S.	4. 巻 54
2. 論文標題 C-mannosylation of R-spondin2 activates Wnt/ -catenin signaling and migration activity in human tumor cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Oncology	6. 最初と最後の頁 2127-2138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2019.4767	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43件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 川原 遼太、清水 史郎
2. 発表標題 乳がん細胞の血管擬態におけるErbB4の機能解析
3. 学会等名 第29回 日本がん転移学会学術集会・総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 水田 隼斗、大原 智子、小池 清恵、岩見 真吾、清水 史郎、藤田 直也、片山 量平
2. 発表標題 Drug sensitivity analysis of the ALK-TKI resistant cells for modeling the resistant mutants emergence
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清水 翔太、川原 遼太、三浦 一輝、清水 史郎
2. 発表標題 血管新生阻害剤TNP-470 はヒトがん細胞の血管擬態形成を抑制する
3. 学会等名 日本がん分子標的治療学会 第24回学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三浦 一輝、鈴木 健裕、堂前 直、清水 史郎
2. 発表標題 ADAMTS4におけるC-mannosylationの機能解析
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 森 研人、鈴木 健裕、三浦 一輝、堂前 直、清水 史郎
2. 発表標題 FGL1のグルコシルガラクトシルヒドロキシ化とその責任酵素探索
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 吉本 哲、片山 和洸、鈴木 健裕、堂前 直、清水 史郎
2. 発表標題 C型糖修飾によってヒトIsthmin-1のN型糖鎖修飾は制御されている
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 三浦 一輝、鈴木 健裕、堂前 直、清水 史郎
2. 発表標題 C-mannosylationがADAMTS4機能に与える影響の解析
3. 学会等名 日本農芸化学会関東支部会2020年度大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森 研人、鈴木 健裕、三浦 一輝、堂前 直、清水 史郎
2. 発表標題 FGL1におけるグルコシルガラクトシルヒドロキシ化の機構解析
3. 学会等名 日本農芸化学会関東支部会2020年度大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉本 哲、鈴木 健裕、堂前 直、清水 史郎
2. 発表標題 ヒトIsthmin-1のC型糖修飾によるN型糖鎖修飾と分泌の制御
3. 学会等名 日本農芸化学会関東支部会2020年度大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 河野 紗也香、三浦 一輝、佐藤 隆章、千田 憲孝、清水 史郎
2. 発表標題 Madangamineの構造活性相関研究および作用機序の解明
3. 学会等名 日本農芸化学会関東支部会2020年度大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 水田 隼斗、岡田 康太郎、竹本 愛、丸山 航平、清水 史郎、藤田 直也、片山 量平
2. 発表標題 AML既承認薬によるALK阻害剤耐性克服の発見
3. 学会等名 文部科学省科学研究費助成事業新学術領域研究「学術研究支援基盤形成」コホート・生体試料支援プラットフォーム 令和2年度若手支援研究成果発表会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清水 史郎
2. 発表標題 C-mannosylation: 酵素と基質の探索
3. 学会等名 山口大学大学院医学系研究科 薬理学講座・ラボセミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清水 史郎
2. 発表標題 ケミカルバイオロジー研究による血管擬態解明
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会・産学連携委員会「ケミカルバイオロジーの技術革新」・研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazuki Miura, Siro Simizu
2. 発表標題 Elucidation of the novel biological activities and molecular target of vibsanin A analog
3. 学会等名 The 10th Japan-Korea Chemical Biology Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川原 遼太、清水 史郎
2. 発表標題 Cytosporolide C and its analog inhibited activities of topoisomerases and tumor cell growth
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 Siro Simizu
2. 発表標題 C-mannosylation: identification of novel enzymes and substrates
3. 学会等名 The 7th Symposium RIKEN-Max Planck Joint Research Center (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長田 祥征、水田 隼斗、森 研人、鈴木 健裕、三浦 一輝、堂前 直、清水 史郎
2. 発表標題 Fibrinogen C-terminal domainにおけるC型糖鎖修飾の発見
3. 学会等名 日本農芸化学会関東支部会2019年度大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三浦 一輝、松木 渉、高尾 賢一、清水 史郎
2. 発表標題 Vibsanin A誘導体の新規生物活性評価および作用標的の同定
3. 学会等名 日本農芸化学会関東支部会2019年度大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Siro Simizu, Satoshi Yoshimoto, Kazuhiro Katayama, Takehiro Suzuki, Kazuki Miura, Naoshi Dohmae
2. 発表標題 Involvement of C-mannosylation of Isthmin-1 in the its secretion
3. 学会等名 25th International Symposium on Glycoconjugates (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yushiyuki Osada, Takehiro Suzuki, Kazuki Miura, Naoshi Dohmae, Siro Simizu
2. 発表標題 Microfibril-associated glycoprotein 4 is C-mannosylated in human cells
3. 学会等名 25th International Symposium on Glycoconjugates (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hayato Mizuta, Ayane Takakusaki, Takehiro Suzuki, Keisuke Otake, Kazuki Miura, Naoshi Dohmae, Siro Simizu
2. 発表標題 RAMP1 is C-mannosylated at Trp56 in cultured human cells
3. 学会等名 25th International Symposium on Glycoconjugates (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長田 祥征、鈴木 健裕、三浦 一輝、堂前 直、清水 史郎
2. 発表標題 ヒトがん細胞においてMFAP4はC型糖修飾を受ける
3. 学会等名 第38回日本糖質学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森 研人、鈴木 健裕、三浦 一輝、堂前 直、清水 史郎
2. 発表標題 FGL1のグルコシルガラクトシルヒドロキシ化が機能に及ぼす影響
3. 学会等名 第38回日本糖質学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉本 哲、片山 和洸、鈴木 健裕、三浦 一輝、堂前 直、清水 史郎
2. 発表標題 C型糖修飾によるIsthmin-1への影響
3. 学会等名 第38回日本糖質学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水 史郎、林 聡一郎
2. 発表標題 血管擬態形成はCEACAM1によって制御される
3. 学会等名 第28回 日本がん転移学会学術集会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡邊 理紗、文東 美紀、上田 順子、村田 唯、石井 貴男、鷓飼 渉、橋本 恵理、笠井 清登、清水 史郎、加藤 忠史、岩本 和也
2. 発表標題 ヒト死後脳の神経細胞におけるLINE-1プロモーターのエピジェネティック修飾状態の検討
3. 学会等名 第41回日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林 聡一郎、長田 祥征、三浦 一輝、清水 史郎
2. 発表標題 細胞接着因子CEACAM1による血管擬態形成の抑制
3. 学会等名 日本がん分子標的治療学会 第23回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三浦 一輝、松木 渉、高尾 賢一、清水 史郎
2. 発表標題 Vibsanin Aの構造活性相関とその誘導体が持つ新規生物活性の評価
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会 第14回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水 史郎
2. 発表標題 低分子化合物による細胞機能の解析
3. 学会等名 特別講義 長浜バイオ大学（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大竹 慶祐、室井 誠、丹羽 祐貴、宮寄 奏、笹澤 有紀子、長田 裕之、清水 史郎
2. 発表標題 Cytosporolide類の細胞増殖抑制活性における責任分子標的の同定
3. 学会等名 日本がん分子標的治療学会 第22回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 水田 隼斗、丹羽 祐貴、堂前 直、清水 史郎
2. 発表標題 C-mannosylationによるR-spondin2 の機能制御
3. 学会等名 日本がん分子標的治療学会 第22回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Keisuke Otake, Makoto Muroi, Yuki Niwa, Ken-ichi Takao, Hiroyuki Osada, Siro Simizu
2. 発表標題 Identification of molecular targets on inhibitory activity of cell proliferation by cytosporolide analogs
3. 学会等名 The 9th Japan-Korea Chemical Biology Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yudai Ishizawa, Yuki Niwa, Takehiro Suzuki, Naoshi Dohmae, Siro Simizu
2. 発表標題 Glucosyl-galactosyl-hydroxylation of CCN1 regulates its secretion
3. 学会等名 29th International Carbohydrate Symposium in 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Satoshi Yoshimoto, Siro Simizu
2. 発表標題 Functional analysis of the promoter region of C-mannosyltransferase DPY19L3
3. 学会等名 29th International Carbohydrate Symposium in 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川原 遼太、丹羽 祐貴、清水 史郎
2. 発表標題 インテグリン 1は血管凝態形成に重要な因子である
3. 学会等名 第27回 日本がん転移学会学術集会・総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石沢 雄大、丹羽 祐貴、鈴木 健裕、堂前 直、清水 史郎
2. 発表標題 CCN1におけるglucosyl-galactosyl-hydroxylationの機能解析
3. 学会等名 第37回日本糖質学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 横山 典弘、柳原 凌太郎、小松 良亮、三浦 一輝、丹羽 祐貴、清水 史郎
2. 発表標題 トポロジー解析によるDPY19L1活性中心の探索
3. 学会等名 第37回日本糖質学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 清水 史郎
2. 発表標題 C-mannosylation - 基質と酵素の探索
3. 学会等名 日本農芸化学会中部支部 第183回例会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 水田 隼斗、丹羽 祐貴、清水 史郎
2. 発表標題 C-mannosylation of R-spondin2 as a potential cancer biomarker
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西谷 拓海, 鈴木 健裕, 丹羽 祐貴, 三浦 一輝, 堂前 直, 清水 史郎
2. 発表標題 R-spondin1 におけるリン酸化の機能解析
3. 学会等名 日本農芸化学会関東支部会2018年度大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 横山 典弘, 柳原 凌太郎, 三浦 一輝, 丹羽 祐貴, 清水 史郎
2. 発表標題 トポロジー解析によるDPY19L1のC-mannosyltransferase活性中心の探索
3. 学会等名 日本農芸化学会関東支部会2018年度大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉本 哲、三浦 一輝、清水 史郎
2. 発表標題 ヒトC型糖転移酵素DPY19L3のプロモーター解析
3. 学会等名 日本農芸化学会関東支部会2018年度大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三浦 一輝、松木 渉、高尾 賢一、清水 史郎
2. 発表標題 Vibsanin A誘導体の生物活性評価および標的分子の同定
3. 学会等名 日本農芸化学会関東支部会2018年度大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

慶應義塾大学 理工学部 応用化学科 生物化学研究室 <a href="https://www.applc.keio.ac.jp/~simizu/index.html">https://www.applc.keio.ac.jp/~simizu/index.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

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