

令和元年5月14日現在

機関番号：33919

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08251

研究課題名(和文) Golginによるグリコサミノグリカン生合成調節機構と遺伝性骨・皮膚疾患との関連

研究課題名(英文) Mechanism of biosynthesis of glycosaminoglycan by Golgin, and its hereditary bone and skin disorders

研究代表者

水本 秀二 (Mizumoto, Shuji)

名城大学・薬学部・助教

研究者番号：40443973

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究はGolginやグリコサミノグリカン(GAG)生合成酵素の変異による遺伝性骨・皮膚疾患における発症機序の解明を目的とする。Golginタンパク質の一種であるGORABの変異に起因する骨異形成性老人性皮膚症のモデルマウス(Gorab欠損マウス)の解析を行った。Gorab欠損マウスはデルマタン硫酸の合成量が低下し、TGF-ベータのシグナル伝達が亢進していることがわかった。また、GAGの生合成に関与するEXTL3、CSGALNACT1、B3GAT3の変異によってそれぞれ免疫異常を伴う脊椎骨端骨幹端異形成症、関節弛緩を伴う骨異形成症、骨減少症を発症することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、グリコサミノグリカンの生合成に関わる糖転移酵素やゴルジ体タンパク質(Golgin)の変異に起因する遺伝性の骨系統疾患、皮膚疾患、免疫疾患を同定した。さらにそれらの遺伝病患者においてはグリコサミノグリカンの糖鎖の生合成異常を引き起こし、発症することも明らかにした。これらの知見をもとに、将来骨系統・皮膚・免疫疾患における治療法および診断法の開発や治療に貢献できると推察され、本研究成果の学術的意義および社会的意義は非常に大きい。

研究成果の概要(英文)：To understand the roles of Golgin and glycosaminoglycans (GAGs) in hereditary skeletal and skin disorders, Gorab-knockout mice were utilized for the analysis. We revealed that dermatan sulfate was significantly reduced in the knockout mice compared to the wild-type mice. We have identified mutations in EXTL3, CSGALNACT1, and B3GAT3, which caused spondylo-epi-metaphyseal dysplasia with immunodeficiency, a mild skeletal dysplasia with joint laxity, and severe osteopenia with fractures, respectively. Mutations in CHST14 cause a Ehlers-Danlos syndrome musculocontractural type 1. Dermatan sulfate was not detected in the urine of patients with mutations in CHST14. These results suggest that the quantification of dermatan sulfate in urine is applicable to an initial diagnosis of dermatan sulfate-defective Ehlers-Danlos syndrome. These results indicate that defects in Gorab and GAG-biosynthetic enzymes are responsible for the normal development of bone and skin.

研究分野：糖鎖生物学

キーワード：Golgin プロテオグリカン グリコサミノグリカン GORAB エーラス・ダンロス症候群 脊椎骨端骨幹端異形成症 骨異形成性老人性皮膚症 免疫不全症

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

研究代表者はコンドロイチン硫酸 (CS) やデルマトン硫酸 (DS) の生合成に関わる糖転移酵素や硫酸基転移酵素の遺伝子変異によって、それぞれ脊椎・骨端異形成症やエーラス・ダンロス症候群が引き起こされることを多数見いだした。一方、Golgin は、ゴルジ体の機能調節や分泌タンパク質の小胞輸送の膜の融合などに関与するコイルドコイルタンパク質の総称である。Golgin の一つである GORAB の変異が老人様皮膚萎縮骨形成異常症を引き起こす。この患者の臨床症状の特徴は皮膚のしわが多く骨粗鬆症で、DS の合成に関わる酵素の変異による早老型のエーラス・ダンロス症候群の症状とかなり重複していた。これらの知見から研究代表者は以下の仮説を立てた。1) 特定の Golgin が CS や DS あるいはプロテオグリカンのコアタンパク質を含む小胞に特異的に結合し、ゴルジ体への輸送を調節しているのではないかと推察した。

2. 研究の目的

上述した背景から本研究では、小胞輸送における Golgin による CS-、DS-プロテオグリカンの生合成輸送経路の調節機構を解明し、さらに CS や DS の生合成異常や Golgin の異常による遺伝性骨・皮膚疾患の発症メカニズムを明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) グリコサミノグリカン (GAG) 合成に関わる糖転移酵素の活性測定

糖転移酵素 B3GAT3、CSGALNACT1、EXTL3 をコードする遺伝子配列を p3XFLAG-CMV8 ベクターに組み込み、239T 細胞に一過性に遺伝子導入した。組換え型酵素、UDP-糖、受容体基質を用いて各酵素活性を測定した。

(2) グリコサミノグリカンの定量解析

健常人あるいは患者由来の細胞や尿から常法に従い、GAG 画分を抽出精製した。コンドロイチナーゼ、ヘパリナーゼを用いて CS/DS および HS を特異的に二糖に分解し、蛍光標識後、陰イオン交換高速液体クロマトグラフィーで解析した。

4. 研究成果

(1) 骨異形成性老人性皮膚症のモデルマウス (Gorab 欠損マウス) は DS が低下する

Gorab ノックアウトマウスを用いて、GAG の定量と骨異形成性老人性皮膚症の発症機序の解析を行った。Gorab ノックアウトマウスの皮膚および軟骨の DS が顕著に低下していた。一方、CS および HS の量は、野生型と Gorab ノックアウトマウスで差はなかった (Chan *et al.*, PLoS Genet 2018)。

(2) デルマトン 4-O-硫酸基転移酵素-1 (D4ST1) の欠損によるエーラス・ダンロス症候群患者由来の尿中 DS の定量解析

患者と同姓でほぼ同年齢の健常人由来の尿検体においては、顕著に DS が検出されたが、患者由来の尿中では、DS は全く検出されなかった (Mizumoto *et al.*, Clin Biochem 2017)。尿サンプルを用いて簡便な DS の定量によるエーラス・ダンロス患者の早期簡便診断予測法を開発した。

(3) B3GAT3 の変異による多発性骨折と骨粗鬆症

B3GAT3 の変異によって重篤な骨粗鬆症、筋緊張低下、心形成異常、骨格異常をきたす患者を見出した (Job *et al.*, BMC Medical Genetics 2016)。野生型の B3GAT3 と比較して、L224Q 変異 B3GAT3 では顕著に糖転移活性が低下していた。次に GAG の定量解析を行ったところ、健常人由来の線維芽細胞と比較して、患者由来の細胞では GAG の合成量が顕著に低下していた。

(4) CSGALNACT1 の変異による関節弛緩を伴う骨異形成症

CSGALNACT1 の複合ヘテロ接合変異 (p. Pro384Arg/エキソン 5-8 を含む 55.3 kbp の欠損) によって、軽度の骨異形成症と関節弛緩症が引き起こされる (Vodopiutz *et al.*, Hum Mutat 2017)。Pro384Arg 変異型の CSGALNACT1 は野生型の CSGALNACT1 と比較して、N-アセチルガラクトサミン転移活性が顕著に低下していた。しかしながら、健常人と患者由来の線維芽細胞および尿の GAG の合成量に顕著な差はなかった。

(5) EXTL3 の変異は免疫不全を伴う脊椎骨端骨幹端異形成症を引き起こす

免疫異常を伴う脊椎骨端骨幹端異形成症が EXTL3 のホモ接合変異 (p. Pro318Leu) によって発症することを見出した (Guo *et al.*, J. Hum. Genet. 2017)。患者は、重篤な脊椎の扁平化と後側彎、骨盤の変形、大腿骨骨端・骨幹端の異形成、短指症、T 細胞と免疫グロブリンの減少などの症状を示した。組換え型の EXTL3-wild-type と比較して、EXTL3-p. Pro318Leu は N-アセチルグルコサミン転移酵素活性が顕著に低下していた。

(6) LFNG 機能喪失変異による脊椎肋骨異骨症

LFNG の複合ヘテロ接合変異 (p. Leu156Arg/p. Arg286Trp, p. Lys124Asnfs*/p. Asp201Asn) を持つ 2 人の日本人脊椎肋骨異骨症患者を見出した (Takeda *et al.*, Mol Genet Genomic Med 2018; Otomo *et al.*, J. Hum. Genet 2019)。患者は共に、重篤な側弯症および多発性の椎骨形成異常を示した。野生型 LFNG と比較して、変異型 LFNG (LFNG-p. Leu156Arg, -p. Arg286Trp, -p. Asp201Asn) は GlcNAc 転移酵素活性が顕著に低下していた。したがって、患者では LFNG

の変異によって糖転移活性が低下し、糖側鎖 (-Fuc-GlcNAc-Gal-Sia) の合成異常を引き起こし、その結果、脊椎肋骨異骨症を発症すると推察された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 15 件)

- (1) Takuya Hirose, Naoki Takahashi, Prasarn Tangkawattana, Jun Minaguchi, **Shuji Mizumoto**, Shuhei Yamada, Noriko Miyake, Shujiro Hayashi, Atsushi Hatamochi, Jun Nakayama, Tomomi Yamaguchi, Ayana Hashimoto, Yoshihiro Nomura, Kazushige Takehana, Tomoki Kosho, and Takafumi Watanabe, 「Structural alteration of glycosaminoglycan side chains and spatial disorganization of collagen networks in the skin of patients with mcEDS-CHST14」, **Biochimica et Biophysica Acta – General Subjects**, 査読有、原著論文、1863(3)、623-631、2019、Doi.org/10.1016/j.bbagen.2018.12.006.
- (2) Nao Otomo, **Shuji Mizumoto**, Hsing-Fang Lu, Kazuki Takeda, Belinda Campos-Xavier, Lauréane Mittaz-Crettol, Long Guo, Kazuharu Takikawa, Masaya Nakamura, Shuhei Yamada, Morio Matsumoto, Kota Watanabe, Shiro Ikegawa, 「Identification of Novel LFNG Mutations in Spondylocostal Dysostosis」, **Journal of Human Genetics**, 査読有、原著論文、64(3)、261-264、2019、Doi:10.1038/s10038-018-0548-2.
- (3) Kazuki Takeda, Ikuyo Kou, **Shuji Mizumoto**, Shuhei Yamada, Noriaki Kawakami, Masahiro Nakajima, Nao Otomo, Yoji Ogura, Noriko Miyake, Naomichi Matsumoto, Toshiaki Kotani, Hideki Sudo, Ikuho Yonezawa, Koki Uno, Hiroshi Taneichi, Kei Watanabe, Hideki Shigematsu, Ryo Sugawara, Yuki Taniguchi, Shohei Minami, Masaya Nakamura, Morio Matsumoto, Japan Early Onset Scoliosis Research Group, Kota Watanabe, and Shiro Ikegawa, 「Screening of known disease genes in congenital scoliosis」, **Molecular Genetics & Genomic Medicine**, 査読有、原著論文、6(6)、966-974、2018、Doi: 10.1002/mgg3.466.
- (4) **Shuji Mizumoto**, 「Defects in Biosynthesis of Glycosaminoglycans Cause Hereditary Bone, Skin, Heart, Immune, and Neurological Disorders」, **Trends in Glycoscience and Glycotechnology**, 査読有、総説、30(174)、E67-E89、2018、Doi:10.4052/tigg.1812.2E.
- (5) Wing Lee Chan, Magdalena Steiner, Tomasz Witkos, Johannes Egerer, Bjorn Busse, **Shuji Mizumoto**, Jan M. Pestka, Haikuo Zhang, Ingrid Hausser, Layal Abo Khayal, Claus-Eric Ott, Mateusz Kolanczyk, Bettina Willie, Thorsten Schinke, Chiara Paganini, Antonio Rossi, Kazuyuki Sugahara, Michael Amling, Petra Knaus, Danny Chan, Martin Lowe, Stefan Mundlos, Uwe Kornak, 「Impaired proteoglycan glycosylation, elevated TGF- β signaling, and abnormal osteoblast differentiation as the basis for bone fragility in a mouse model for gerodermia osteodysplastica」, **PLoS Genetics**, 査読有、原著論文、14(3)、e1007242、2018、Doi: 10.1371/journal.pgen.1007242.
- (6) Takahiro Yoshizawa, **Shuji Mizumoto**, Yuki Takahashi, Shin Shimada, Kazuyuki Sugahara, Jun Nakayama, Shin'ichi Takeda, Yoshihiro Nomura, Yuko Nitahara-Kasahara, Takashi Okada, Kiyoshi Matsumoto, Shuhei Yamada, and Tomoki Kosho, 「Vascular abnormalities in the placenta of Chst14^{-/-} fetuses: implications in the pathophysiology of perinatal lethality of the murine model and vascular lesions in human CHST14/D4ST1 deficiency」, **Glycobiology**, 査読有、原著論文、28(2)、80-89、2018、Doi:10.1093/glycob/cwx099.
- (7) Satoshi Aoki, Akiko Saito-Hakoda, Takeo Yoshikawa, Kyoko Shimizu, Kiyomi Kisu, Susumu Suzuki, Kiyoshi Takagi, **Shuji Mizumoto**, Shuhei Yamada, Toin H. van Kuppevelt, Atsushi Yokoyama, Taiji Matsusaka, Hiroshi Sato, Sadayoshi Ito, and Akira Sugawara, 「The reduction of heparan sulphate in the glomerular basement membrane does not augment urinary albumin excretion」, **Nephrology Dialysis Transplantation**, 査読有、原著論文、33(1)、26-33、2018、Doi:10.1093/ndt/gfx218.
- (8) Yusuke Mii, Takayoshi Yamamoto, Ritsuko Takada, **Shuji Mizumoto**, Makoto Matsuyama, Shuhei Yamada, Shinji Takada and Masanori Taira, 「Roles of two types of heparan sulfate clusters in Wnt distribution and signaling in Xenopus」, **Nature Communications**, 査読有、原著論文、8(1)、1973、2017、Doi: 10.1038/s41467-017-02076-0.
- (9) † **Shuji Mizumoto**, Tomoki Kosho, Atsushi Hatamochi, Tomoko Honda, Tomomi Yamaguchi, Nobuhiko Okamoto, Noriko Miyake, Shuhei Yamada, and †Kazuyuki Sugahara (corresponding authors), 「Defect in dermatan sulfate in urine of patients with Ehlers-Danlos syndrome caused by a CHST14/D4ST1 deficiency」, **Clinical Biochemistry**, 査読有、原著論文、50(12)、670-677、2017、DOI:10.1016/j.clinbiochem.2017.02.018.

- (10) 水本秀二、「グリコサミノグリカン-タンパク質橋渡し領域の生合成不全によるプロテオグリカンリンカー病」、**生化学**、査読有、総説、89(2)、259-263、2017、DOI: 10.14952/SEIKAGAKU.2017.89.
- (11) Shuji Mizumoto, Tomoki Kosho, Shuhei Yamada, Kazuyuki Sugahara、「Pathophysiological Significance of Dermatan Sulfate Proteoglycans Revealed by Human Genetic Disorders」、**Pharmaceuticals** (Basel)、査読有、総説、10(2)、E34、2017、Doi:10.3390/ph10020034.
- (12) *Long Guo, *Nursel H Elcioglu, *Shuji Mizumoto, Zheng Wang, Bilge Noyan, Hatice M Albayrak, Shuhei Yamada, Naomichi Matsumoto, Noriko Miyake, Gen Nishimura, Shiro Ikegawa (equal contribution)、「Identification of biallelic *EXTL3* mutations in a novel type of spondylo-epi-metaphyseal dysplasia」、**Journal of Human Genetics**、査読有、原著論文、62(8)、797-801、2017、Doi:10.1038/jhg.2017.38.
- (13) Julia Vodopiutz, Shuji Mizumoto, Ekkehard Lausch, Antonio Rossi, Sheila Unger, Nikolaus Janocha, Rainer Seidl, Susanne Greber-Platzer, Shuhei Yamada, Thomas Müller, Bernd Jilma, Rudolf Ganger, Andrea Superti-Furga, Shiro Ikegawa, Kazuyuki Sugahara, Andreas R. Janecke、「Chondroitin sulfate *N*-acetylgalactosaminyltransferase-1 (CSGalNAcT-1) deficiency results in a mild skeletal dysplasia and joint laxity」、**Human Mutation**、査読有、原著論文、38(1)、34-38、2017、DOI:10.1002/humu.23070.
- (14) *Florian Job, *Shuji Mizumoto, Laurie Smith, Natario Couser, Ashley Brazil, Howard Saal, Melanie Patterson, Margaret I. Gibson, Sarah Soden, Neil Miller, Isabelle Thiffault, Carol Saunders, Shuhei Yamada, Katrin Hoffmann, Kazuyuki Sugahara, Emily Farrow. (*equal contribution)、「Functional validation of novel compound heterozygous variants in B3GAT3 resulting in severe osteopenia and fractures: expanding the disease phenotype」、**BMC Medical Genetics**、査読有、原著論文、17(1)、86、2016、DOI:10.1186/s12881-016-0344-9.
- (15) Kenji Suzuki, Somasundaram Arumugam, Junji Yokoyama, Yusuke Kawachi, Yutaka Honda, Hiroki Sato, Yutaka Aoyagi, Shuji Terai, Kazuichi Okazaki, Yasuo Suzuki, Shuji Mizumoto, Kazuyuki Sugahara, Raja Atreya, Markus F. Neurath, Kenichi Watanabe, Taishi Hashiguchi, Hiroyuki Yoneyama, Hitoshi Asakura、「Pivotal role of carbohydrate sulfotransferase 15 in fibrosis and mucosal healing in mouse colitis」、**PLoS ONE**、査読有、原著論文、11(7)、e0158967. 2016、Doi:10.1371/journal.pone.0158967.

[学会発表] (計 25 件) ○は発表者を表す。

- (1) ○Brooke L. Farrugia, Shuji Mizumoto, Megan S. Lord, Shuhei Yamada, Bruce Caterson, and John M. Whitelock、「Human mast cells produce the mammalian chondroitinase, hyaluronidase 4, and generate unique chondroitin sulphate structures」、**Matrix Biology Society of Australia and New Zealand, Annual Meeting 2018**、2018/12/6、Auckland、口頭発表。
- (2) ○Shuji Mizumoto、「骨・関節疾患におけるコンドロイチン硫酸/デルマトン硫酸の役割」、**日本薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会 2018**、2018/11/4、静岡県立大学(静岡)、口頭発表(招待講演)。
- (3) ○Brooke Farrugia, Megan Lord, Shuji Mizumoto, Shuhei Yamada, Bruce Caterson, John Whitelock、「The mammalian chondroitinase, hyaluronidase 4, is produced by human mast cells and generates chondroitin sulfate cleavage neo-epitopes」、**The AWTRS/MEPSA/ASDR Cutaneous Biology Meeting 2018**、Brisbane, Australia、2018/10/30 口頭発表。
- (4) ○Shuji Mizumoto, Tomoki Kosho, Atsushi Hatamochi, Tomoko Honda, Tomomi Yamaguchi, Nobuhiko Okamoto, Noriko Miyake, Kazuyuki Sugahara, Shuhei Yamada、「Musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by a CHST14 deficiency results in defect in urinary dermatan sulfate」、**The International Symposium on the Ehlers-Danlos Syndromes (EDS)**、Ghent, Belgium、2018/9/27、ポスター発表。
- (5) Wing Lee Chan, Magdalena Steiner Tomasz Witkos, Johannes Egerer, Björn Busse, ○Shuji Mizumoto, Jan M. Pestka, Haikuo Zhang, Ingrid Hausser, Loyal Abo Khayal, Claus-Eric Ott, Mateusz Kolanczyk, Bettina Willie, Thorsten Schinke, Chiara Paganini, Antonio Rossi, Kazuyuki Sugahara, Michael Amling, Petra Knaus, Danny Chan, Martin Lowe, Stefan Mundlos, Uwe Kornak、「A mouse model for geroderma osteodysplastica, Gorab-null mice, shows a reduction in glycosaminoglycans」、**第 91 回日本生化学会大会**、国立京都国際会館(京都)、2018/9/24、ポスター発表。
- (6) ○水本秀二, Long Guo, Nursel H Elcioglu, Zheng Wang, Bilge Noyan, Hatice M Albayrak, 松本直通, 三宅紀子, 西村玄, 山田修平, 池川志郎, 「ヘパラン硫酸の生合成を担う *EXTL3* の変異は免疫不全を伴う脊椎骨端骨幹端異形成症を引き起こす」、**糖鎖科学中部拠点 第 15 回若手の力 フォーラム**、静岡県立大学(静岡)、2018/9/6、口頭発

表.

- (7) ○水本秀二, Long Guo, Nursel H Elcioglu, Zheng Wang, Bilge Noyan, Hatice M Albayrak, 松本直通, 三宅紀子, 西村玄, 山田修平, 池川志郎, 「免疫異常を伴う脊椎骨端骨幹端異形成症はヘパラン硫酸の生合成を担う EXTL3 の変異により引き起こされる」、**第 37 回日本糖質学会年会**、仙台国際センター (仙台)、2018/8/30、口頭発表。
- (8) ○Shuhei Yamada, Shuji Mizumoto, Hirofumi Ohashi, Etsuko Sakasai, Nursel H Elcioglu, Noriko Miyake, Naomichi Matsumoto, Daisuke Ibi, Akira Sugawara, and Shiro Ikegawa, 「Structural studies on heparan sulfate produced by the lymphoblastoid cell lines prepared from a patient with a mutation in EXTL3 and embryonic cells from Extl3-deficient mice」、**Gordon Research Conference on Proteoglycans 2018**、2018 7/8-13、Proctor Academy, Andover, USA、ポスター発表。
- (9) ○Brooke L. Farrugia, Shuji Mizumoto, Megan S. Lord, James Melrose, Shuhei Yamada, Bruce Caterson, and John M. Whitelock, 「The mammalian chondroitinase, hyaluronidase 4, is produced by human mast cells: its role in modulating the structure of chondroitin sulfate and regulating tissue remodeling」、**Gordon Research Conference on Proteoglycans 2018**、2018 7/8-13、Proctor Academy, Andover, USA、口頭およびポスター発表。
- (10) ○水本秀二、「平成 30 年度日本薬学会東海支部学術奨励賞受賞講演：グリコサミノグリカンの生合成異常による骨・皮膚疾患の糖鎖解析と癌転移における役割」、**第 64 回日本薬学会東海支部総会・大会**、金城学院大学(名古屋)、2018/6/30、口頭発表。
- (11) ○鈴木麻未、幸村省吾、水本秀二、菅原一幸、山田修平、「ルイス肺がん細胞の腫瘍形成における RAGE 欠損の影響」、**第 64 回日本薬学会東海支部総会・大会**、金城学院大学(名古屋)、2018/6/30、口頭発表。
- (12) ○篠田はるか、持永磨奈美、伊藤有沙、水本秀二、逆井悦子、大橋博文、山田修平、「リンパ芽球様細胞株の産生するグリコサミノグリカンの解析」、**第 64 回日本薬学会東海支部総会・大会**、金城学院大学(名古屋)、2018/6/30、口頭発表。
- (13) ○Shuji Mizumoto, Long Guo, Nursel H Elcioglu, Zheng Wang, Bilge Noyan, Hatice M Albayrak, Naomichi Matsumoto, Noriko Miyake, Gen Nishimura, Shuhei Yamada, and Shiro Ikegawa, 「A novel type of spondylo-epi-metaphyseal dysplasia with immuno-deficiency caused by mutation in EXTL3 encoding a glycosyltransferase responsible for biosynthesis of heparan sulfate」、**The 11th International Symposium on Glycosyltransferases (GlycoT2018)**、Qingdao, China、2018/6/21、ポスター発表。
- (14) Long Guo, Nursel H Elcioglu, ○Shuji Mizumoto, Zheng Wang, Bilge Noyan, Hatice M Albayrak, Shuhei Yamada, Naomichi Matsumoto, Noriko Miyake, Gen Nishimura, Shiro Ikegawa, 「ヘパラン硫酸生合成酵素である EXTL3 の変異は免疫異常を伴う新たなタイプの脊椎骨端骨幹端異形成症を引き起こす」、**日本生化学会中部支部第 82 回例会・シンポジウム**、岐阜大学(岐阜)、2018/05/19、ポスター発表。
- (15) Shuji Mizumoto, ○Shuhei Yamada, Tomoki Kosho, Atsushi Hatamochi, Tomoko Honda, Tomomi Yamaguchi, Nobuhiko Okamoto, Noriko Miyake, and Kazuyuki Sugahara, 「Ehlers-Danlos syndrome caused by mutations in CHST14/D4ST1 results in defect of urinary dermatan sulfate」、**7 Lakes Proteoglycans Conference**、Varese, Italy、2017/9/10-14、口頭およびポスター発表。
- (16) ○Brooke L. Farrugia, Shuji Mizumoto, Megan S. Lord, Shuhei Yamada, Bruce Caterson, and John M. Whitelock, 「The mammalian chondroitinase, hyaluronidase 4, is produced by human mast cells and generates CS cleavage neo-epitopes」、**7 Lakes Proteoglycans Conference**、Varese, Italy、2017/9/10-14、口頭およびポスター発表。
- (17) ○幸村省吾、鈴木麻未、水本秀二、菅原一幸、山田修平、「ルイス肺がん細胞による腫瘍形成における RAGE の役割に関する研究」、**第 63 回日本薬学会東海支部総会・大会**、岐阜薬科大学・岐阜大学医学部(岐阜市)、2017/7/8、口頭発表。
- (18) ○Shuji Mizumoto, Yusuke Yoshikawa, Shuhei Yamada, Kosei Takeuchi, Yoshiaki Nakayama, Akira Kurosaka, Keiichiro Matsushima, Nobuyuki Miyamoto, Wataru Takada, Hirofumi Kadera, Naomichi Matsumoto, Hirofumi Saito, Gunnar Dick, James W. Fawcett, Jessica C. F. Kwok, and Kazuyuki Sugahara, 「Integrated neuroglycobiology for proteoglycans and chondroitin sulfate-binding proteins」、**平成 28 年度新学術領域「神経糖鎖生物学」最終シンポジウム**、JP タワー名古屋(名古屋)、2017/3/3、口頭およびポスター。
- (19) ○水本秀二、古庄知己、籠持淳、本田智子、山田修平、菅原一幸、「デルマタン 4-O-硫酸

基転移酵素-1 の欠損によるエーラス・ダンロス症候群患者由来の尿中デルマタン硫酸の定量解析」、

日本薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会 2016、長良川国際会議場・岐阜都ホテル(岐阜)、2016/10/30、口頭発表。

- (20) ○水本秀二, Florian Job, Laurie Smith, Natario Couser, Ashley Brazil, Howard Saul, Melanie Patterson, Margaret I. Gibson, Sarah Soden, Neil Miller, Isabelle Thiffault, Carol Saunders, 山田修平, Katrin Hoffman, 菅原一幸, Emily Farrow、「グリコサミノグリカンの生合成に関わる糖転移酵素の変異による多発性骨折と骨粗鬆症」、**第 89 回日本生化学会大会**、仙台国際センター・東北大学川内北キャンパス(仙台)、2016/9/27、ポスター発表。
- (21) 水本秀二, 古庄知己, 本田智子, 中島正宏, Thomas Muller, 三宅紀子, 簗持淳, 松本直通, Andreas R Janecke, 池川志郎, 菅原一幸, ○山田修平、「デルマタン硫酸の生合成不全によるエーラス・ダンロス症候群の糖鎖生物学的研究」、**第 35 回日本糖質学会年会**、高知市文化プラザ(高知)、2016/9/3、ポスター発表。
- (22) ○水本秀二、「第 19 回日本糖質学会奨励賞受賞講演 : グリコサミノグリカンの生合成異常による骨・皮膚疾患の糖鎖解析と癌転移における役割」、**第 35 回日本糖質学会年会**、高知市文化プラザ(高知)、2016/9/1、口頭発表。
- (23) ○Shuji Mizumoto, Tomoki Kosho, Atsushi Hatamochi, Tomoko Honda, Shuhei Yamada, and Kazuyuki Sugahara、「Quantification of dermatan sulfate from urine in Ehlers-Danlos syndrome caused by carbohydrate sulfotransferase 14 (CHST14)/dermatan 4-O-sulfotransferase-1 (D4ST1) deficiency」、**XXVIII International Carbohydrate Symposium (ICS2016)**、Marriott Hotel, New Orleans, USA, 2016/7/19、ポスター発表。
- (24) ○Shuji Mizumoto, Florian Job, Laurie Smith, Natario Couser, Ashley Brazil, Howard Saul, Melanie Patterson, Margaret I. Gibson, Sarah Soden, Neil Miller, Isabelle Thiffault, Carol Saunders, Shuhei Yamada, Katrin Hoffman, Kazuyuki Sugahara, Emily Farrow、「Multiple fractures and severe osteoporosis caused by mutations in a glycosyltransferase responsible for biosynthesis of glycosaminoglycans」、**The 10th International Symposium on Glycosyltransferases (GlycoT2016)**、The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada, 2016/6/20、ポスター発表。
- (25) ○水本秀二, 古庄知己, 簗持淳, 本田智子, 山田修平, 菅原一幸、「エーラス・ダンロス症候群患者由来の尿中デルマタン硫酸の定量」、**第 80 回日本生化学会中部支部例会・シンポジウム**、三重大学(津)、2016/5/21、ポスター発表。

[その他]

(1) 受賞等

水本秀二、第 19 回日本糖質学会奨励賞、2016 年 9 月 1 日。

水本秀二、平成 30 年度日本薬学会東海支部学術奨励賞、2018 年 6 月 30 日。

(2) 招待講演

水本秀二、神戸薬科大学・特別研究セミナー(神戸)、2018 年 6 月 13 日。

水本秀二、National Glycoengineering Research Center (NGRC) Seminar, Shandong University, Quindao, China, 2018 年 6 月 21 日。

(3) ホームページ等

<http://www-yaku.meijo-u.ac.jp/Research/Laboratory/pathobio/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

該当なし

(2) 研究協力者

①菅原 一幸 (SUGAHARA KAZUYUKI) 北海道大学大学院先端生命科学研究院・名誉教授・60154449

②山田 修平 (YAMADA SHUHEI) 名城大学・薬学部・教授・70240017

③池川 志郎 (IKEGAWA SHIRO) 理化学研究所・骨関節疾患研究チーム・主任研究員・30272496

④松本 直通 (MATSUMOTO NAOMICHI) 横浜市立大学・医学研究科・教授・80325638

⑤三宅 紀子 (MIYAKE NORIKO) 横浜市立大学・医学研究科・准教授・40523494

⑥古庄 知己 (KOSHO TOMOKI) 信州大学・医学部・遺伝医学・教授・90276311

⑦吉沢 隆浩 (YOSHIKAWA TAKAHIRO) 信州大学・基盤研究支援センター・助教・40713392

⑧Andreas Janecke, Innsbruck Medical University, Austria

⑨Julia Vodopitutz, Medical University of Vienna, Austria

⑩Uwe Kornak, Max-Planck-Institute, Germany

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。