

平成22年5月10日現在

研究種目：特定領域研究
研究期間：2005～2009
課題番号：17024006
研究課題名（和文） 神経回路形成の動態を制御する新規細胞間シグナルの解析
研究課題名（英文） Studies on signaling molecules that regulates dynamics of neural network formation

研究代表者

榊 正幸 (MASU MASAYUKI)
筑波大学・大学院人間総合科学研究科・教授
研究者番号：20243032

研究成果の概要（和文）：発生期に、神経細胞は、分化誘導、軸索ガイダンス、シナプス形成を制御するシグナルを受容し、機能的な回路網を作り上げる。本研究は、ヘパラン硫酸の6位を脱硫酸化するスルファターゼ遺伝子 (SulfFP1 と SulfFP2) と細胞外でリゾフォスファチジン酸を合成する Enpp2 遺伝子に注目し、ノックアウトマウスの解析を通して、糖鎖と脂質メディエーターを介した制御が神経回路形成に重要であることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：Neural circuits are formed by the combined actions of extracellular signals that regulate cell differentiation, axon guidance, and synaptogenesis. In this study, we focus on novel sulfatases (SulfFP1 and SulfFP2) that hydrolyzes 6-O-sulfate in the heparan sulfate chain, and also on Enpp2 involved in extracellular production of lysophosphatidic acid. We have shown that dynamic regulation of heparan sulfate and lipid mediators plays important roles in neural development.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|------------|------|------------|
| 2005年度 | 21,400,000 | 0 | 21,400,000 |
| 2006年度 | 19,700,000 | 0 | 19,700,000 |
| 2007年度 | 18,900,000 | 0 | 18,900,000 |
| 2008年度 | 18,900,000 | 0 | 18,900,000 |
| 2009年度 | 19,800,000 | 0 | 19,800,000 |
| 総計 | 98,700,000 | 0 | 98,700,000 |

研究分野：神経科学

科研費の分科・細目：脳神経科学・神経科学一般

キーワード：脳・神経、発生、糖鎖、脂質

1. 研究開始当初の背景

神経回路は、胎児期に、神経細胞の分化、軸索誘導、シナプス形成、活動依存的な回路再編を経て形成される。この過程で、神経細胞は周囲の細胞や細胞外環境から種々のシグナルを受け取り、機能的な神経回路を構築する。これまでの研究により、分化した神経細胞の軸索を特定の標的へ誘導する軸索ガ

イダンス分子が発見され、次いで、特異的な受容体が同定された。神経軸索は、これらを介した軸索の誘引と反発により誘導され、正しい神経回路が形成される。また、近年、軸索ガイダンスの制御調節機構として、ヘパラン硫酸プロテオグリカンの役割が注目されている。

ヘパラン硫酸プロテオグリカンは、細胞外

に存在する糖蛋白質であり、細胞の増殖、分化、形態形成などを調節する。これら多様な生物活性は、プロテオグリカンのコア蛋白に共有結合しているヘパラン硫酸糖鎖とシグナル分子、受容体、細胞外マトリクス分子の相互作用により発揮される。ヘパラン硫酸は、ウロン酸（グルクロン酸またはイズロン酸）と *N*-アセチルグルコサミンからなる二糖が繰り返した構造を持ち、グルクロン酸またはイズロン酸の 2-*O*位と *N*-アセチルグルコサミンの 6-*O*位、*N*-位の 3カ所が主に硫酸化されている。ヘパラン硫酸は、糖鎖の全長にわたって不均一なエピマー化と硫酸化構造をから成る構造多様性を持ち、特定の構造がリガンド結合の特異性と親和性を規定すると言われている。中でも、6-*O*硫酸の割合が、発生、加齢、癌化などに伴って変化すること、それにより FGF シグナル伝達に変化が見られることから、6-*O*硫酸がヘパラン硫酸依存性シグナル伝達にとって重要であると考えられている。

ヘパラン硫酸は、直鎖状の二糖の繰り返し構造が合成された後、*N*-脱アセチル化・硫酸化、エピマー化、硫酸転移が起こり、多様性を持つ構造が完成する。これまで、ヘパラン硫酸の硫酸化パターンは、生合成時に働く複数の硫酸転移酵素の働きにより決定されると考えられてきた。しかしながら、我々が発見した Sulfatase FP1 と Sulfatase FP2 が、ヘパラン硫酸糖鎖中の *N*-アセチルグルコサミンの 6-*O*位の硫酸基を選択的に加水分解する活性を持つこと、*in vitro* で Wnt シグナルを活性化し、FGF シグナルを抑制するなどの機能を持つことが明らかにされるにつれて、これらエンド型スルファターゼも硫酸化パターンの形成を変化させることにより、ヘパラン硫酸機能を調節する重要な因子であると考えられるようになってきた。

一方、*Enpp2* 遺伝子がコードするオートタキシンは、細胞外でリゾフォスファチジン酸 (LPA) を合成する酵素である。LPA は、少なくとも 6 種類の特異的な G 蛋白質共役型受容体を介して、細胞の増殖、分化、生存、移動などを制御すると考えられている。LPA 受容体は胎児神経系で強く発現しており、神経前駆細胞の分裂を促進するというデータも報告されている。しかしながら、オートタキシンによる細胞外 LPA 産生の神経発生における働きは不明であった。

2. 研究の目的

Sulfatase FP は、ヘパラン硫酸の脱硫酸化修飾を介して細胞外シグナルを調節すると考えられるが、その生理機能についてはよく分かっていない。また、*Enpp2* 遺伝子がコードするオートタキシンは、細胞外で LPA を合成するが、その生理的な意義は不明であった。そこで、本研究では、ノックアウトマ

ウスを用いて、これらの遺伝子の神経回路形成における役割を解明することを目的とした。

3. 研究の方法

定法に従って、ノックアウトマウスを作成し、形態学的、生化学的、機能的な異常の有無を調べた。更に、見出した異常については、その成因となる分子機序を追求した。

4. 研究成果

(1) *SulfFP* ノックアウトマウスの作成と解析

SulfFP1 と *SulfFP2* の単独遺伝子破壊マウスは、外見上大きな異常は見られなかった。そこで、新生児マウスの脳からヘパラン硫酸を抽出し、ヘパリナーゼを用いて二糖単位に分解した後、その組成を HPLC で解析した。その結果、*SulfFP1* または *SulfFP2* ノックアウトマウスの脳から取り出したヘパラン硫酸では、野生型マウスに比べて、 Δ UA2S-GlcNS6S の割合が増加し、 Δ UA2S-GlcNS の割合が減少していた。従って、*SulfFP* が、生体内で 6 位の硫酸基を分解する活性を持ち、ヘパラン硫酸の生理的な硫酸化パターンを作り出すために機能していることが明らかとなった。更に、ダブルノックアウトマウスでは、 Δ UA2S-GlcNS6S と Δ UA2S-GlcNS の割合が、より大きく変化していたことから、*SulfFP1* と *SulfFP2* は、redundant に働くと考えられた。

(2) *SulfFP* ノックアウトマウスにおける神経回路形成異常

ダブルノックアウトマウスの脳を調べたところ、大きな形態異常は無いが、皮質脊髓路の形成に異常があることが分かった。ニューロフィラメント抗体で染色した新生児脳を観察すると、ダブルノックアウトマウスの中脳側面で馬蹄形の異常な神経線維の走行が見られた。大脳脚付近を走行していることから皮質脊髓路であると推測された。そこで、大脳皮質へ DiI を注入して皮質脊髓路を標識したところ、この異常な神経線維が DiI 標識され、大脳皮質から由来する線維であることが確認された。皮質脊髓路線維は、正常では、大脳皮質第 5 層に起始し、内包を経て後方へ伸長した後、視床下部後部の側面で脳表に出て、橋内側へ向かって伸長してから、橋核の中を貫通し、延髄腹側部を下降する。その後、延髄で背側へ方向を変えて正中を交差し、脊髓へ下降する。この長い経路の中で、netrin、slit、ephrin、Wnt など数多くの軸索ガイダンス分子の作用を受けて、最終標的へ誘導されることが知られている。ダブルノックアウトマウスの皮質脊髓路線維は、橋のレベルで内側へ向かわず、外側を背側に向かって伸長し、上丘・下丘へ向かった後、多くの線維が橋へ戻ってくるのが観察された。これは、あたかも皮質脊髓路線維が、腹側の

軸索反発因子に反発されているか、もしくは、背側の軸索誘引因子によって誘引されているように思われた。

皮質脊髄路の異常は、両方の遺伝子が破壊された場合にのみ観察され、*SulfFP1* か *SulfFP2* のいずれかの遺伝子の1コピーが残っていても観察されなかった。従って、2つの遺伝子が重複して発現している部位で機能喪失が起こった場合にのみ引き起こされる可能性が高いと考えられた。そこで、胎生15日の遺伝子発現を *in situ* ハイブリダイゼーションにより調べたところ、*SulfFP2* が比較的広く発現しているのに対し、*SulfFP1* は大脳皮質、脳室脈絡叢、第三脳室の脳室帯に比較的限局して発現しており、2つの遺伝子が重複して強く発現しているのは、大脳皮質と第三脳室の脳室帯の細胞であった。

そこで、*SulfFP* 遺伝子がどこで発現することが皮質脊髄路の形成に必要であるかを調べるために、電気穿孔法を用いて *SulfFP* 遺伝子を脳の様々な部位に導入し、ダブルノックアウトマウスの皮質脊髄路形成異常が回復するかどうかを調べた。その結果、視床下部後方から中脳にかけて *SulfFP* 遺伝子を導入した場合に、表現型が回復することが分かった。更に、この領域の第三脳室脳室帯の細胞（放射状グリア細胞）に特異的に *SulfFP* 遺伝子を導入する方法を確立し、放射状グリア細胞に *SulfFP* 遺伝子を発現にさせることにより表現型が回復することを明らかにした。更に放射状グリア細胞に発現させた *SulfFP* 蛋白質は、皮質ニューロンの軸索が走行する髄膜直下に局在することが分かった。以上の結果から、放射状グリア細胞に発現する *SulfFP* 遺伝子は、皮質脊髄軸索の伸長経路でヘパラン硫酸を変化させることにより、皮質軸索を誘導していると考えられた。

最後に皮質脊髄路形成異常を引き起こす責任分子として、軸索反発物質 *Slit2* を同定した。*Slit2* mRNA は第三脳室の脳室帯に多量に発現していた。また、*Slit2* 蛋白質がヘパリンに強く結合し、特に6-O位の硫酸基が結合に必要なこと、*Slit2* ノックアウトマウスで皮質ニューロンの軸索走行が異常になることがこれまでの研究により明らかにされていた。そこで、*SulfFP* ダブルノックアウトマウスでは、ヘパラン硫酸の6位が過剰に硫酸化された結果、*Slit2* 蛋白質が異常に蓄積し、皮質ニューロンの軸索を反発していると考えた。実際、*Robo2-Fc* 結合によりダブルノックアウトマウス脳における *Slit2* 蛋白質の局在を調べたところ、コントロールのマウスに比べて、多量に *Slit2* 蛋白質が皮質ニューロンの軸索走行路上に存在していた。

以上の結果から、*SulfFP* は、ヘパラン硫酸の生理的な硫酸化パターンを作り出すこと

により、*Slit* 蛋白質の局在を制御し、皮質脊髄路の形成に必須の役割を担っていることが明らかになった。

(3) 脂質メディエーターLPAを介した神経回路形成

Enpp2 ノックアウトマウスは、胎生8-9日頃に死亡し、卵黄嚢の血管形成異常のほか、embryonic turningの異常、尿膜形成異常、水疱形成、神経管閉鎖不全などを示した。この時期に *Enpp2* を多量に発現する卵黄嚢臓側内胚葉細胞でエンドソームの融合やリソソームの形成が障害されていることを明らかにした。また、全胚培養系を用いて、臓側内胚葉細胞におけるリソソーム形成異常が Rho-ROCK-LIMK シグナルの低下によって引き起こされることを明らかにした。

Enpp2 ノックアウトマウスが早期胎生致死であるため、神経回路形成における役割を調べることは出来なかった。そこで、Nestin-Cre マウスを用いて脳特異的な *Enpp2* ノックアウトマウスを作成した。脳特異的 *Enpp2* ノックアウトマウスでは、ニューロンおよびグリアにおける *Enpp2* 発現は完全に消失していたが、目立った異常は観察されなかった。しかしながら、脳で *Enpp2* が発現する大脳皮質に注目して調べたところ、大脳皮質の特定の錐体神経細胞に微細な形態異常が生じることを見いだした。最近リゾフォスファチジン酸のシナプス形成・可塑性への関与が報告されており、今後、この形態異常の詳細と神経機能との関連を調べる必要がある。

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11件)

① Nagamine S, Keino-Masu K, Shiomi K, Masu M. Proteolytic cleavage of the rat heparan sulfate 6-O-endosulfatase *SulfFP2* by furin-type proprotein convertases. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 査読有、391巻、2010、107-112

② Koike S, Keino-Masu K, Ohto T, Sugiyama F, Takahashi S, Masu M. Autotaxin/lysophospholipase D-mediated lysophosphatidic acid signaling is required to form distinctive large lysosomes in the visceral endoderm cells of the mouse yolk sac. *J. Biol. Chem.* 査読有、284巻、2009、33561-33570

③ Ikeuchi Y, Stegmüller J, Netherton S, Huynh MA, Masu M, Frank D, Bonni S, Bonni A. A SnoN-Ccd1 pathway promotes axonal morphogenesis in the mammalian brain. *J. Neurosci.* 査読有、29巻、2009、4312-4321

④ Hatanaka Y, Matsumoto T, Yanagawa Y,

Fujisawa H, Murakami F, Masu M. Distinct roles of neuropilin 1 signaling for radial and tangential extension of callosal axons. *J. Comp. Neurol.* 査読有、514 巻、2009、215-225

⑤ Okada T, Keino-Masu K, Masu M. Migration and nucleogenesis of mouse precerebellar neurons visualized by *in utero* electroporation of a green fluorescent protein gene. *Neurosci. Res.* 査読有 57 巻、2007、40-49

⑥ Kamimura K, Koyama T, Habuchi H, Ueda R, Masu M, Kimata K, Nakato H. Specific and flexible roles of heparan sulfate modifications in *Drosophila* FGF signaling. *J. Cell Biol.* 174 巻、査読有、2006、773-778

⑦ Takayanagi S, Hiroshima T, Yamazaki S, Nakajima T, Morita Y, Usui J, Eto K, Motohashi T, Shiomi K, Keino-Masu K, Masu M, Oike Y, Mori S, Yoshida N, Iwama A, Nakauchi H. Genetic marking of hematopoietic stem and endothelial cells: Identification of the *Tmtsp* genes encoding a novel cell-surface protein with the thrombospondin-1 domain. *Blood* 107 巻、査読有、2006、4317-4325

⑧ Soma K, Shiomi K, Keino-Masu K, Masu M. Expression of mouse *Coiled-coil-DIX1* (*Ccd1*), a positive regulator of Wnt signaling, during embryonic development. *Gene Exp. Patterns* 6 巻、2006、325-330

⑨ Koike S, Keino-Masu K, Ohto T, Masu M. The N-terminal hydrophobic sequence of autotaxin (ENPP2) functions as a signal peptide. *Genes Cells* 査読有、11 巻、2006、133-142

⑩ Nagamine S, Koike S, Keino-Masu K, Masu M. Expression of a heparan sulfate remodeling enzyme, heparan sulfate 6-O-endosulfatase *sulfatase FP2*, in the rat nervous system. *Brain Res. Dev. Brain Res.* 査読有 159 巻、2005、135-143

⑪ Shiomi K, Kanemoto M, Keino-Masu K, Yoshida S, Soma K, Masu M. Identification and differential expression of multiple isoforms of mouse *Ccd1* (*Coiled-coil-DIX1*), a positive regulator of Wnt signaling. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 査読有 135 巻、2005、169-180

[学会発表] (計 41 件)

① 寺脇慎一、矢野孝明、塩見健輔、榎正幸、庄村康人、小森博文、柴田直樹、樋口芳樹. Wnt シグナル伝達の活性化を制御する新規因子 *Coiled-Coil DIX1* (*CCD1*) の持つ *DIX* ドメインの X 線結晶構造解析、日本結晶学会 2009 年

年会、2009/12/5-6、西宮

② 岡田拓也、榎和子、長嶺聖史、國田智、高橋智、榎正幸. 電気穿孔法で導入した *SulfFP1* と *SulfFP2* で *SulfFP* 欠損マウスの表現型回復の効果が異なる、第 32 回日本神経科学大会 2009/9/16-18、名古屋

③ 岡田拓也、榎和子、長嶺聖史、國田智、高橋智、榎正幸. ヘパラン硫酸エンドスルファターゼ *SulfFP1/2* 導入による神経軸索走行回復効果、第 29 回日本糖質学会年会 2009/9/9-11、高山

④ Masu M, Koike S, Ohto T, Keino-Masu K. Cellular Functions of Autotaxin in Neural and Non-neural Systems. FASEB summer research conferences "Lysophospholipid Mediators in Health and Disease" 2009/6/28-7/3, Carefree, Arizona, U.S.A.

⑤ Koike S, Keino-Masu K, Ohto T, Sugiyama F, Takahashi T, Masu M. Autotaxin-mediated Control of Actin Dynamics through Rho-ROCK-LIM kinase Pathway is Required for Endocytic Vesicle Fusion and Lysosome Biogenesis in Yolk Sac Visceral Endoderm Cells. The 48th annual meeting of the American Society for Cell Biology. 2008/12/13-17, San Francisco (USA)

⑥ 榎正幸、岡田拓也、長嶺聖史、塩見健輔、丹波道子、石嶺久子、大戸達之、國田智、高橋智、榎和子. 神経発生におけるヘパラン硫酸エンドスルファターゼの役割、第 51 回日本神経化学学会大会 2008/9/11-13、富山

⑦ 榎正幸、丹波道子、長嶺聖史、石嶺久子、大戸達之、國田智、高橋智、榎和子. ヘパラン硫酸エンドスルファターゼ欠損マウス臓器におけるヘパラン硫酸二糖解析、第 28 回日本糖質学会年会、2008/8/18-20、つくば

⑧ 岡田拓也、榎和子、長嶺聖史、國田智、高橋智、榎正幸. ヘパラン硫酸 6-O-エンドスルファターゼは正常な神経回路形成に必要である、第 28 回日本糖質学会年会 2008/8/18-20、つくば

⑨ 榎和子、岡田拓也、塩見健輔、長嶺聖史、丹波道子、石嶺久子、大戸達之、國田智、高橋智、榎正幸. エンドスルファターゼによるヘパラン硫酸リモデリングと生体シグナル制御、第 28 回日本糖質学会年会 2008/8/18-20、つくば

⑩ 塩見健輔、桑野剛英、榎和子、榎正幸. ゼブラフィッシュ *sulfFP* 遺伝子の機能解析、第 31 回日本神経科学大会、2008/7/9-11、東京

⑪ 榎正幸、村上さおり、岡田拓也、榎和子. グリピカンとシンデカン遺伝子のマウス胎児脳における発現、第 31 回日本神経科学大会 2008/7/9-11、東京

⑫岡田拓也、榎和子、長嶺聖史、國田智、高橋智、榎正幸. SulfFP 欠損マウスの表現型回復実験、第 31 回日本神経科学大会 2008/7/9-11、東京

⑬Masu M, Okada T, Nagamine S, Keino-Masu K. Heparan sulfate endosulfatases are required for normal brain development. 17th Biennial meeting of the International Society for Developmental Neuroscience, 2008/6/1-4, Asilomar, CA, USA

⑭榎和子、長嶺聖史、丹波道子、石嶺久子、大戸達之、國田智、高橋智、榎正幸. ヘパラン硫酸 6-0-エンドスルファターゼ欠損マウスにおけるヘパラン硫酸組成、第 30 回日本分子生物学会年会・第 80 回日本生化学会大会、2007/12/11-15、横浜

⑮榎和子. 新規のエンドスルファターゼ SulfFP によるヘパラン硫酸糖鎖修飾の生理機能の解明、第 5 回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム 2007/11/26-27、品川

⑯ Koike S, Keino-Masu K, Masu M. Expression and functional roles of autotaxin in mouse nervous system. The 37th Annual meeting of the Society for Neuroscience 2007/11/3-7, San Diego (USA)

⑰ Okada T, Keino-Masu K, Masu M. Electroporation-based analysis of signaling molecules regulating migration and necleogenesis. The 37th Annual meeting of the Society for Neuroscience 2007/11/3-7, San Diego (USA)

⑱岡田拓也、榎和子、榎正幸. 小脳に投射する三叉神経脊髄路核神経細胞の起源と発生. 第 30 回日本神経科学大会・第 50 回日本神経化学会大会・第 17 回日本神経回路学会大会 2007/9/10-12、横浜

⑲塩見健輔、桑野剛英、榎和子、榎正幸. ゼブラフィッシュ胚発生における SulfaaseFP3 遺伝子の機能解析. 第 30 回日本神経科学大会・第 50 回日本神経化学会大会・第 17 回日本神経回路学会大会 2007/9/10-12、横浜

⑳Horiuchi Y, Ishiguro H, Koga M, Inada T, Muratake T, Someya T, Keino-Masu K, Masu M, Arinami T. Association study of the sulfatase 1 (SULF1) gene and bipolar disorder. 第 29 回日本生物学的精神医学会・第 37 回日本神経精神薬理学会、2007/7/11-13、札幌

㉑小池誠一、榎和子、大戸達之、杉山文博、高橋智、榎正幸. Autotaxin はマウス臓側内胚葉細胞の小胞輸送を制御する. 第 40 回日本発生生物学会・第 59 回日本細胞生物学会合同大会 2007/5/28-30、福岡

㉒塩見健輔、長嶺聖史、岡田拓也、榎和子、榎正幸. ヘパラン硫酸修飾酵素 SulfFP による形態形成制御. 第 40 回日本発生生物学会・第 59 回日本細胞生物学会合同大会ミニ

シンポジウム「細胞外マトリックスによる細胞運命制御」(シンポジウム・招待) 2007/5/28-30、福岡

㉓ Shiomi K, Keino-Masu K, Masu M. Functional analysis of the type A coiled-coil-DIX proteins. The 8th AEARU Joint Workshop on Life Science、2006/11/4-6、つくば

㉔Okada T, Keino-Masu K, Masu M. Migration and nucleogenesis of mouse precerebellar neurons visualized by in utero electroporation of a green fluorescent protein gene. The 8th AEARU Joint Workshop on Life Science、2006/11/4-6、つくば

㉕Koike S, Keino-Masu K, Ohto T, Sugiyama F, Takahashi S, Masu M. Functional characterization of an exoenzyme autotaxin in the mouse early development. The 8th AEARU Joint Workshop on Life Science、2006/11/4-6、つくば

㉖ Keino-Masu K, Masu M. An anatomical study of a spontaneous mutant, PMA mouse. The 8th AEARU Joint Workshop on Life Science、2006/11/4-6、つくば

㉗榎正幸. 神経発生を制御するヘパラン硫酸エンドスルファターゼの働き(招待講演) 第 6 回神経組織プロテオグリカン研究会 2006/7/22、京都

㉘ 塩見健輔、榎和子、榎正幸. Coiled-coil-DIX A タンパク質の機能解析. 第 29 回日本神経科学大会、2006/7/19-21、京都

㉙鈴木雄策、塩見健輔、田村剛一郎、内田博、榎和子、榎正幸. ゼブラフィッシュスルファターゼ SulfFP3 の単離と解析. 第 29 回日本神経科学大会 2006/7/19-21、京都

㉚石橋紀世、榎和子、大戸達之、國田智、高橋智、榎正幸. ヘパラン硫酸 6-エンドスルファターゼ SulfFP1 欠損マウスにおける小脳発達. 第 29 回日本神経科学大会、2006/7/19-21、京都

㉛岡田拓也、長嶺聖史、榎和子、大戸達之、國田智、高橋智、榎正幸. ヘパラン硫酸 6-エンドスルファターゼは脳の正常な発生に必要である. 第 29 回日本神経科学大会、2006/7/19-21、京都

㉜榎和子、岡本武人、首藤文洋、山崎信幸、宮川剛、大戸達之、國田智、高橋智、永雄総一、榎正幸. ヘパラン硫酸エンドスルファターゼ SulfFP1 欠損マウスにおける運動学習. 第 29 回日本神経科学大会、2006/7/19-21、京都

㉝榎和子、岡本武人、首藤文洋、山崎信幸、宮川剛、大戸達之、國田智、高橋智、永雄総一、榎正幸. ヘパラン硫酸エンドスルファターゼ SulfFP1 欠損マウスにおける運動学習、第 29 回日本神経科学大会のサテライトシン

ポジウム”Mouse genetical manipulations as tools for understanding brain function”、2006/7/18、京都

③④Koike S, Keino-Masu K, Ohto T, Sugiyama F, Takahashi S, Masu M. Autotaxin is essential for blood vessel formation. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress (第79回日本生化学会大会・第29回日本分子生物学会年会) 2006/6/18-23、京都

③⑤小池誠一、大戸達之、榎和子、榎正幸. Autotaxin のN末端疎水性配列はシグナルペプチドとして働く. 第28回日本分子生物学会年会 2005/12/7-10、福岡

③⑥長嶺聖史、吉田さちね、岡田拓也、榎和子、大戸達之、小池誠一、高橋智、榎正幸. ヘパラン硫酸6-O-エンドスルファターゼであるスルファターゼFP1とスルファターゼFP2は中枢神経系の正常発達に必要なものである. 第78回日本生化学会大会ワークショップ「脳神経系の構築と機能分子」2005/10/19-22、神戸

③⑦ Nagamine S, Yoshida S, Okada T, Keino-Masu K, Ohto T, Koike S, Takahashi S, Masu M. Heparan sulfate 6-O-endosulfatases, SulfataseFP1 and SulfataseFP2, are required for normal development of the central nervous system. 第78回日本生化学会大会 2005/10/19-22、神戸

③⑧畠中由美子、山口正洋、村上富士夫、榎正幸. 発生過程における海馬特異的遺伝子R-SPONDIN2の機能解析. 第28回日本神経科学大会、2005/7/26-28、横浜

③⑨榎和子、榎正幸. PMA マウスにおける神経走行の解析. 第28回日本神経科学大会 2005/7/26-28、横浜

④⑩塩見健輔、榎和子、榎正幸、ゼブラフィッシュ *ccd2* (coiled-coil-DIX2) の単離と機能解析. 第28回日本神経科学大会 2005/7/26-28、横浜

④⑪榎正幸、相馬克徳、塩見健輔、榎和子. マウス *Ccd1* の機能解析と胎児期における発現解析. 第28回日本神経科学大会 2005/7/26-28、横浜

[図書] (計2件)

- ① Keino-Masu K, Masu M. Heparan sulfate endosulfatase assay. In: Experimental Glycoscience (ed. by N. Taniguchi et al.), Springer-Verlag, 2008、123-124
- ② Masu M, Keino-Masu K. Role of heparan sulfate 6-O-endosulfatases in the nervous system. In: Neural Proteoglycans (ed. by N. Maeda), Kerala, India, Research Signpost, 2007、103-114

[その他]

<http://www.md.tsukuba.ac.jp/basic-med/molneurobiol/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

榎 正幸 (MASU MASAYUKI)

筑波大学・大学院人間総合科学研究科・教授

研究者番号：20243032

(2) 研究分担者

榎 和子 (MASU KAZUKO)

筑波大学・大学院人間総合科学研究科・講師

研究者番号：50344883

塩見 健輔 (SHIOMI KENSUKE)

筑波大学・大学院人間総合科学研究科・講師

研究者番号：00311598