

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：33919

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07054

研究課題名(和文) プロテオグリカンとフィラミンのクロストークとその変異による遺伝性骨疾患

研究課題名(英文) Crosstalk of proteoglycan and filamin and their genetic disorders

研究代表者

水本 秀二 (Shuji, Mizumoto)

名城大学・薬学部・准教授

研究者番号：40443973

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではフィラミンとプロテオグリカン(PG)のクロストークを明らかにし、遺伝性骨・皮膚疾患の発症機序の解明を目的とする。フィラミンAに変異をもつ粘液腫性心臓弁膜ジストロフィー・耳口蓋指症候群および前頭骨幹端異形成症患者の線維芽細胞由来のPG側鎖であるグリコサミノグリカン(GAG)の二糖総量が、患者由来の細胞で9~20%倍程度増加していた。さらに、フィラミンB変異をもつラーセン症候群患者由来の線維芽細胞においても、GAGが増加していた。また、PGの代謝に関与するCANT1、B3GAT3、DSEの変異によってそれぞれ偽性捻曲性骨異形成症、筋拘縮型エーラス・ダンロス症候群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、様々な遺伝性の骨格・心臓異常を引き起こすフィラミンAやB(FLNA, FLNB)の変異がプロテオグリカンの糖側鎖であるグリコサミノグリカン(GAG)の発現量に影響することを見出した。GAGの発現異常により、同様の遺伝性骨・皮膚・心疾患が引き起こされることを考慮すると、FLNAやFLNBの変異によりGAGの合成異常をきたし、結果として遺伝性疾患が発症するのではないかと考えられた。これらの知見をもとに、心臓や骨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 clarify the molecular mechanisms of hereditary skeletal and skin disorders, the crosstalk of Filamin and proteoglycans (PGs) was analyzed. We revealed that the 9-20% increase of levels of glycosaminoglycans (GAGs), which are side chains of PGs, was detected in the patients' fibroblasts from familial myxomatous polyvalvular dystrophy, Otopalatodigital syndrome, and frontometaphyseal dysplasia with mutations in Filamin A (FLNA). Furthermore, a level of GAGs was elevated in the patients' fibroblasts from Larsen syndrome with mutation in FLNB. We identified mutations in CANT1, B3GAT3, and DSE, which are involved in the metabolism of PGs, and caused pseudodiastrophic dysplasia and Ehlers-Danlos syndrome musculocontractural type.

研究分野：糖鎖生物学

キーワード：フィラミン プロテオグリカン グリコサミノグリカン 粘液腫性心臓弁膜ジストロフィー 耳口蓋指症候群 前頭骨幹端異形成症 エーラス・ダンロス症候群 偽性捻曲性骨異形成症

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

コンドロイチン硫酸 (CS)、デルマトン硫酸 (DS)、ヘパラン硫酸 (HS) は特定のコアタンパク質上のセリン残基に共有結合したプロテオグリカン (PG) の形で、細胞表面や細胞外マトリクスに存在している。CS-PG は生体内で軟骨に最も豊富に存在し、軟骨の分化・増殖、関節では水分保持やクッションの役割を担っている。一方、DS-PG は皮膚や骨に多く、コラーゲンと会合し組織の構築を担っている。細胞表面においては CS-PG や HS-PG は種々の増殖因子やモルフォゲンなどの共受容体として機能し、シグナル伝達に関与したり、細胞外マトリクスのラミニンとも相互作用している。研究代表者は、国内外の研究グループらと共同で、CS、DS、HS の生合成に関わる糖転移酵素や異性化酵素、硫酸基転移酵素をコードする遺伝子の変異によって、脊椎骨端異形成症、脊椎骨端骨幹端異形成症、広範な脱臼を特徴とするラーセン症候群や結合組織の脆弱性に基づくエーラス・ダンロス症候群が引き起こされることを見出した (Mizumoto et al., J Biol Chem, 2013)。

一方、細胞内タンパク質であるフィラミンは、A、B、C の 3 種類存在し、その N 末端側でアクチンフィラメントと結合し、アクチン繊維の架橋を調節している。また、C 末端側で受容体タンパク質、チャネルタンパク質、キナーゼなどと結合し、シグナル伝達に関与していると考えられている。フィラミン A (FLNA) の変異によって、多様な骨異形成症を示す遺伝性疾患 (耳口蓋指症候群、前頭骨幹端異形成、Melnick-Needles 症候群) が引き起こされる。さらに、フィラミン B (FLNB) の変異によって、肘・膝・股関節などの多発性関節脱臼、内反尖足、頭蓋顔面異形成を特徴とするラーセン症候群が引き起こされる。このように、細胞表面や細胞外に存在する CS/DS/HS-PG と細胞内タンパク質であるフィラミンの欠損による遺伝性の骨系統疾患が非常に類似していることに着目した。

2. 研究の目的

遺伝性の骨系統疾患に関わる CS/DS/HS-PG と FLNA または FLNB が細胞内外でクロストークしているのではないかと考え、以下の仮説を立てた。1) 細胞膜表面の PG が細胞外で基底膜のタンパク質と結合し、細胞内で FLNA あるいは FLNB と結合することにより、細胞骨格-基底膜の連携を仲介しているのではないかと。2) FLNA あるいは FLNB が PG のコアタンパク質に結合し、シグナル伝達を調節しているのではないかと。3) FLNA/FLNB が PG の生合成輸送経路の細胞輸送の調節に関わるのではないかと予想した。そこで本研究では、軟骨細胞や皮膚細胞における FLNA/FLNB と CS/DS/HS-PG の細胞内外における調節機構を解明し、FLNA、FLNB の変異や CS、DS、HS の欠損による遺伝性骨・皮膚疾患の分子レベルで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)の定量解析

健常人あるいは患者由来の細胞とコンディションドメディウムから常法に従い、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、生じた二糖の還元末端を 2-アミノベンズアミドで蛍光標識後、陰イオン交換高速液体クロマトグラフィーで解析した。また、関連する遺伝性疾患のモデル動物であるノックアウトマウスやノックアウトゼブラフィッシュ由来の様々な臓器における CS/DS/HS の二糖量についても同様に定量解析した。

(2) GAG の代謝に関わる酵素活性の測定

糖転移酵素カルシウム活性型ヌクレオチダーゼ (CANT1)、CS N-アセチルガラクトサミン転移酵素 (CSGALNACT1)、グルクロン酸転移酵素 (B3GAT3) をコードする遺伝子配列を p3XFLAG-CMV8 ベクターに組み込み、ヒト腎臓由来 239T またはアフリカミドリザル腎臓由来 COS-7 細胞に一過性に遺伝子導入した。発現した組換え型酵素を抗 DYKDDDDK 抗体が結合した樹脂を用いて免疫沈降法により精製した。精製したタンパク質を酵素源、ウリジンニリン酸 (UDP)-GalNAc または UDP-GlcA を糖供与体、ガラクトース (Gal)-Gal-メチルまたはコンドロイチンを受容体基質として用いて各酵素活性を測定した。また、CANT1 による UDP のヌクレオチダーゼ活性は、UDP を基質に用いた。

4. 研究成果

(1) フィラミン A (FLNA) に変異をもつ粘液腫性心臓弁膜ジストロフィー患者由来の線維芽細胞を用いて、CS・DS・HS の二糖総量を調べた。健常人および患者由来の線維芽細胞における各糖

鎖の二糖組成および二糖量では有意差はなかったが、二糖量については患者由来の細胞で 9%-20% 倍程度増加していた。CS の生合成異常によって、心臓弁の形成異常を引き起こすという報告と併せて考慮すると、FLNA の変異により CS の合成異常をきたし、結果として粘液腫性心臓弁膜ジストロフィーが発症するのではないかと考えられた。今後の解析が必要である。

(2) FLNA および TAK1 に変異をもつ耳口蓋指症候群および前頭骨幹端異形成症患者由来の線維芽細胞を用いて、CS・DS・HS の二糖総量を調べた。健常人および前頭骨幹端異形成症由来の線維芽細胞における各糖鎖の二糖組成および二糖量では有意差はなかったが、二糖量については患者由来の細胞で 1.2~2.2 倍程度増加していた。

(3) FLNB に変異をもつラーセン症候群患者由来の線維芽細胞を用いて、CS・DS・HS の二糖総量を調べた。健常人およびラーセン症候群由来の線維芽細胞における各糖鎖の二糖組成および二糖量では有意差はなかったが、二糖量については患者由来の細胞で増加傾向を示した。

(4) CS *N*-アセチルガラクトサミン転移酵素 (CSGALNACT1) の複合ヘテロ接合変異あるいはホモ接合変異が進行性の骨過形成を伴う骨異形成症を発症することを見出した。2 人の患者は、特徴的顔貌と進行性の骨化を伴う脊椎骨幹端異形成症を呈した。組換え型の CSGALNACT1-wild-type と比較して、CSGALNACT1-p.Asn264Ser および-p.Asp432Tyr は GalNAc 転移酵素活性が顕著に低下した。さらに健常人由来の培養線維芽細胞と比較して、患者由来の細胞では CS 鎖の本数が有意に減少していた。

(5) グルクロン酸転移酵素 (B3GAT3) のヘテロ接合変異 (R169W/R225X) と CANT1 のホモ接合変異 (E215K) により、偽性捻曲性骨異形成症を発症することを見出した。偽性捻曲性骨異形成症は四肢が短く、低身長、顔面異形成などの重篤な骨格異常を示し、新生児期あるいは乳児期に死亡する。組換え型 GlcAT-I (R169W, R225X) の糖転移活性を測定したところ、野生型の GlcAT-I と比較して顕著に活性が低下していた。さらに、患者由来の線維芽細胞においても GlcAT-I 活性が低下し、CS が減少していた。また、野生型の CANT1 と比較して、組換え型 E215K-CANT1 は顕著にヌクレオチダーゼ活性が低下していた。

(6) デルマトン硫酸エピメラーゼ (DSE) の変異が筋拘縮型のエーラス・ダンロス症候群を発症することを見出した。患者は、特徴的顔貌と皮膚の過伸展、結合組織の脆弱性を呈した。患者 1 では、DSE の 320 番目のチロシンがナンセンス変異を起こしていた。他方の患者では、DSE の 333 番目のバリンがシステインに置換し、さらにフレームシフトでその 4 アミノ酸後に終始コドンを引き起こす変異であった。健常人由来の培養線維芽細胞と比較して、患者由来の細胞では DS が有意に減少していた。

(7) 筋拘縮型エーラス・ダンロス症候群のモデル動物であるデルマトン 4-*O*-硫酸基転移酵素 (D4ST/CHST14) のノックアウトマウスでは、皮膚のコラーゲン繊維束が乱れ、DS の合成量も低下していた。さらに、このノックアウトマウスでは、脊椎の形成異常、ミオパチー症状を呈し、筋肉組織においてはデルマトン硫酸の生合成にも異常をきたしていた。これらのことから、ヒトの筋拘縮型エーラス・ダンロス症候群患者のモデルになりうるということがわかった。

(8) 様々な疾患によって影響を受ける mRNA とその発現量は、RNA-seq 解析によって網羅的に解析ができる時代となった。正常細胞やがん細胞をモデルとして、RNA-seq データを基に影響を受ける GAG をコンピューター上で予測するツールを共同で開発した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 6件 / うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Yi-Fan Huang, Shuji Mizumoto, Morihisa Fujita	4. 巻 9
2. 論文標題 Novel insight into glycosaminoglycan biosynthesis based on gene expression profiles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 709018
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2021.709018	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 Yuko Nitahara-Kasahara, Guillermo Posadas-Herrera, Shuji Mizumoto, Aki Nakamura-Takahashi, Yukiko U. Inoue, Takayoshi Inoue, Yoshihiro Nomura, Shin'ichi Takeda, Shuhei Yamada, Tomoki Kosho, Takashi Okada	4. 巻 9
2. 論文標題 Myopathy associated with dermatan sulfate-deficient decorin and myostatin in musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome: a mouse model investigation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 695021
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2021.695021	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 Yuko Nitahara-Kasahara, Shuji Mizumoto, et al.	4. 巻 14
2. 論文標題 A new mouse model of Ehlers-Danlos syndrome generated using CRISPR/Cas9-mediated genomic editing.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Disease Models & Mechanisms	6. 最初と最後の頁 dmm048963
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dmm.048963	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 Shuji Mizumoto, Shuhei Yamada	4. 巻 12
2. 論文標題 Congenital Disorders of Deficiency in Glycosaminoglycan Biosynthesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Genetics	6. 最初と最後の頁 717535
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fgene.2021.717535	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 Shuji Mizumoto, Shuhei Yamada	4. 巻 9
2. 論文標題 An Overview of in vivo Functions of Chondroitin Sulfate and Dermatan Sulfate Revealed by Their Deficient Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 764781
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2021.764781	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 Alicia B. Byrne, Shuji Mizumoto, Peer Arts, Patrick Yap, Jinghua Feng, Andreas W. Schreiber, Milena Babic, Sarah L. King-Smith, Christopher P. Barnett, Lynette Moore, Kazuyuki Sugahara, Hatice Mutlu-Albayrak, Gen Nishimura, Jan E. Liebelt, Shuhei Yamada, Ravi Savarirayan, Hamish S. Scott	4. 巻 57
2. 論文標題 Pseudodiastrophic dysplasia expands the known phenotypic spectrum of defects in proteoglycan biosynthesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Medical Genetics	6. 最初と最後の頁 454, 460
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jmedgenet-2019-106700	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 Charlotte Kvist Lautrup, Keng Wee Teik, Ai Unzaki, Shuji Mizumoto, Delphien Syx, Heng Hock Sin, Irene Kibaek Nielsen, Sara Markholt, Shuhei Yamada, Fransiska Malfait, Naomichi Matsumoto, Noriko Miyake, Tomoki Kosho	4. 巻 8
2. 論文標題 Delineation of musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome caused by dermatan sulfate epimerase deficiency	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Genetics & Genomic Medicine	6. 最初と最後の頁 e1197
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mgg3.1197	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 Takuya Hirose*, Shuji Mizumoto*, Ayana Hashimoto, Yuki Takahashi, Takahiro Yoshizawa, Yuko Nitahara-Kasahara, Naoki Takahashi, Jun Nakayama, Kazushige Takehana, Takashi Okada, Yoshihiro Nomura, Shuhei Yamada, Tomoki Kosho, Takafumi Watanabe (*equal contribution)	4. 巻 31
2. 論文標題 Systematic investigation of the skin in Chst14-/- mice: a model for skin fragility in musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by CHST14 variants (mcEDS-CHST14)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Glycobiology	6. 最初と最後の頁 137, 150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/glycob/cwaa058	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 Sarah Delbaere, Adelbert De Clercq, Shuji Mizumoto, Fredrik Noborn, Jan Willem Bek, Lien Alluyn, Charlotte Gistelincq, Delfien Syx, Phil L. Salmon, Paul J. Coucke, Goran Larson, Shuhei Yamada, Andy Willaert, Fransiska Malfait	4. 巻 8
2. 論文標題 b3galT6 knock-out zebrafish recapitulate 3GalT6-deficiency disorders in human and reveal a trisaccharide proteoglycan linkage region	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 597857
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2020.597857	査読の有無 無
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 Shuhei Yamada, Shuji Mizumoto	4. 巻 32
2. 論文標題 Congenital Disorders Caused by Defects in Catabolism of Glycosaminoglycans	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Trends in Glycoscience and Glycotechnology	6. 最初と最後の頁 E127, E133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4052/tigg.1968.1E	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 Shuji Mizumoto	4. 巻 33
2. 論文標題 Memories of Professor Kazuyuki Sugahara	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Trends in Glycoscience and Glycotechnology	6. 最初と最後の頁 E49, E50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4052/tigg.2102.7E	査読の有無 無
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 Brooke L. Farrugia, Shuji Mizumoto, Megan S. Lord, Robert L. O'Grady, Rhiannon P. Kuchel, Shuhei Yamada, John M. Whitelock	4. 巻 294
2. 論文標題 Hyaluronidase-4 is produced by mast cells and can cleave serglycin chondroitin sulfate chains into lower molecular weight forms	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 11458, 11472
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA119.008647	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 該当する

1. 著者名 Shuji Mizumoto, Andreas R. Janecke, Azita Sadeghpour, Gundula Povysil, Marie T. McDonald, Sheila Unger, Susanne Greber-Platzer, Kristen L. Deak, Task Force for Neonatal Genomics, Nicholas Katsanis, Andrea Superti-Furga, Erica E. Davis, Shuhei Yamada, Julia Vodopiutz	4. 巻 41
2. 論文標題 CSGALNACT1-congenital disorder of glycosylation: A mild skeletal dysplasia with advanced bone age	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Human Mutation	6. 最初と最後の頁 655, 667
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/humu.23952	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 Shuji Mizumoto	4. 巻 31
2. 論文標題 Functional Analysis of Dermatan Sulfate and Chondroitin Sulfate	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Trends in Glycoscience and Glycotechnology	6. 最初と最後の頁 SE98, SE99
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4052/tigg.1946.2SE	査読の有無 無
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 水本秀二	4. 巻 139
2. 論文標題 コンドロイチン/デルマトン硫酸の生合成不全による遺伝性の骨・皮膚疾患と肺がん転移の分子メカニズム	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 薬学雑誌	6. 最初と最後の頁 1495, 1500
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/yakushi.19-00140	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 Tomoki Kosho, Shuji Mizumoto, Takafumi Watanabe, Takahiro Yoshizawa, Noriko Miyake, Shuhei Yamada	4. 巻 11
2. 論文標題 Recent Advances in the Pathophysiology of Musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genes	6. 最初と最後の頁 E43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/genes11010043	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 Shuji Mizumoto, Shuhei Yamada	4. 巻 32
2. 論文標題 Congenital Disorders Caused by Defects in Anabolism of Glycosaminoglycans	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Trends in Glycoscience and Glycotechnology	6. 最初と最後の頁 E45, E51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4052/tigg.1759.1E	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44件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 18件)

1. 発表者名 Shuji Mizumoto, Alicia B Byrne, Kazuyuki Sugahara, Shuhei Yamada, Hamish S Scott
2. 発表標題 Pathogenic variants in uridine diphosphate nucleotidase (CANT1) or glucuronyltransferase (B3GAT3) causes a pseudodiastrophic dysplasia
3. 学会等名 2021 ASBMB Annual Meeting, Athens, 4/29 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sarah Delbaere, Adelbert De Clercq, 水本秀二, Fredrik Noborn, Jan Willem Bek, Lien Alluyn, Charlotte Gistelinck, Delfien Syx, Phil L. Salmon, Paul J. Coucke, Goran Larson, 山田修平, Andy Willaert, Fransiska Malfait
2. 発表標題 グリコサミノグリカンの生合成に関わるb3gal t6をノックアウトしたゼブラフィッシュにおけるグリコサミノグリカンの定量解析
3. 学会等名 第85回日本生化学会中部支部例会・シンポジウム、静岡、5/22
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sarah Delbaere, Adelbert De Clercq, 水本秀二, Fredrik Noborn, Jan Willem Bek, Lien Alluyn, Charlotte Gistelinck, Delfien Syx, Phil L. Salmon, Paul J. Coucke, Goran Larson, 山田修平, Andy Willaert, Fransiska Malfait
2. 発表標題 グリコサミノグリカンの結合領域四糖 (GlcA-Gal-Gal-Xyl) の生合成に関わるb3gal t6を欠損したゼブラフィッシュにおけるグリコサミノグリカンの定量解析
3. 学会等名 第53回日本結合組織学術大会、東京、6/26
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 花立妃子、伊藤有美、山田修平、水本秀二
2. 発表標題 グリコサミノグリカンの生合成に関わるキシロース転移酵素の活性低下が引き起こす遺伝性骨系統疾患
3. 学会等名 第53回日本結合組織学会大会、東京、6/26
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 水本秀二、Sarah Delbaere、Adelbert De Clercq、Fredrik Noborn、Jan Willem Bek、Lien Alluyn、Charlotte Gistelincq、Delfien Syx、Phil L. Salmon、Paul J. Coucke、Goran Larson、山田修平、Andy Willaert、Fransiska Malfait
2. 発表標題 コンドロイチン/デルマタン/ヘパラン硫酸の結合領域四糖の生合成に関わるb3gal t6のゼブラフィッシュ変異体におけるグリコサミノグリカンの定量
3. 学会等名 第40回日本糖質学会年会、鹿児島、10/28
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sarah Delbaere、Adelbert De Clercq、水本秀二、Fredrik Noborn、Jan Willem Bek、Lien Alluyn、Charlotte Gistelincq、Delfien Syx、Phil L. Salmon、Paul J. Coucke、Goan Larson、山田修平、Andy Willaert、Fransiska Malfait
2. 発表標題 グリコサミノグリカンの結合領域四糖の生合成に関わるb3gal t6をノックアウトしたゼブラフィッシュにおけるコンドロイチン/デルマタン/ヘパラン硫酸の定量解析
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会、横浜、11/3
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sarah Delbaere、Adelbert De Clercq、水本秀二、Fredrik Noborn、Jan Willem Bek、Lien Alluyn、Charlotte Gistelincq、Delfien Syx、Phil L. Salmon、Paul J. Coucke、Goran Larson、山田修平、Andy Willaert、Fransiska Malfait
2. 発表標題 グリコサミノグリカンの結合領域四糖の生合成に関わるb3gal t6をノックアウトしたゼブラフィッシュにおける骨・皮膚・筋肉の解析
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会大会、横浜、12/1
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 水本秀二, Sarah Delbaere, Adelbert De Clercq, Fredrik Noborn, Jan Willem Bek, Lien Alluyn, Charlotte Gistelinck, Delfien Syx, Phil L. Salmon, Paul J. Coucke, Goran Larson, 山田修平, Andy Willaert, Fransiska Malfait
2. 発表標題 脊椎異形成型エーラス・ダンロス症候群のゼブラフィッシュモデル
3. 学会等名 第2回日本エーラス・ダンロス研究会、栃木、12/11
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 水本秀二, Sarah Delbaere, Adelbert De Clercq, Fredrik Noborn, Jan Willem Bek, Lien Alluyn, Charlotte Gistelinck, Delfien Syx, Phil L. Salmon, Paul J. Coucke, Goran Larson, 山田修平, Andy Willaert, Fransiska Malfait
2. 発表標題 グリコサミノグリカンの結合領域四糖の生合成に関わるb3gal t6をノックアウトしたゼブラフィッシュの機能解析
3. 学会等名 糖鎖科学中部拠点 第17回若手の力 フォーラム、岐阜、1/13
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 清益慎也、花立妃子、伊藤有美、山田修平、水本秀二
2. 発表標題 グリコサミノグリカン生合成に関わるキシロース転移酵素1および2の遺伝性疾患を引き起こす変異が及ぼす酵素活性への影響
3. 学会等名 糖鎖科学中部拠点 第17回若手の力 フォーラム、岐阜、1/13
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 水本秀二, Sarah Delbaere, Adelbert De Clercq, Fredrik Noborn, Jan Willem Bek, Lien Alluyn, Charlotte Gistelinck, Delfien Syx, Phil L. Salmon, Paul J. Coucke, Goran Larson, 山田修平, Andy Willaert, Fransiska Malfait
2. 発表標題 3ガラクトース転移酵素6 (b3gal t6) のゼブラフィッシュ変異体におけるコンドロイチン/デルマタン/ヘパラン硫酸の定量解析
3. 学会等名 日本薬学会第142回年会、名古屋、3/28
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 清益慎也、花立妃子、伊藤有美、山田修平、水本秀二
2. 発表標題 グリコサミノグリカン生合成に関わるキシロース転移酵素の遺伝性疾患を引き起こす変異が及ぼす酵素活性への影響
3. 学会等名 日本薬学会第142回年会、名古屋、3/28
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 水本秀二, Alicia B Byrne, Peer Arts, Patrick Yap, Jinghua Feng, Andreas W Schreiber, Milena Babic, Sarah L King-Smith, Christopher P Barnett, Lynette Moore, 菅原一幸, Hatice Mutlu-Albayrak, Gen Nishimura, Jan E Liebelt, 山田修平, Ravi Savarirayan, Hamish S Scott
2. 発表標題 グルクロン酸転移酵素-Iおよびウリジンニリン酸ヌクレオチダーゼの変異による偽性捻曲性骨異形成症
3. 学会等名 第84回日本生化学会中部支部例会・シンポジウム、名古屋、5/24
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shuji Mizumoto, Alicia B Byrne, Peer Arts, Patrick Yap, Jinghua Feng, Andreas W Schreiber, Milena Babic, Sarah L King-Smith, Christopher P Barnett, Lynette Moore, Kazuyuki Sugahara, Hatice Mutlu-Albayrak, Gen Nishimura, Jan E Liebelt, Shuhei Yamada, Ravi Savarirayan, Hamish S Scott
2. 発表標題 Pathogenic variants in glucuronyltransferase-I and calcium-activated nucleotidase-1 cause pseudodiastrophic dysplasia
3. 学会等名 12th International Symposium on Glycosyltransferases (GlycoT2020), Boston (U.S.A.), 6/21 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 水本秀二, Alicia B Byrne, Peer Arts, Patrick Yap, Jinghua Feng, Andreas W Schreiber, Milena Babic, Sarah L King-Smith, Christopher P Barnett, Lynette Moore, 菅原一幸, Hatice Mutlu-Albayrak, Gen Nishimura, Jan E Liebelt, 山田修平, Ravi Savarirayan, Hamish S Scott
2. 発表標題 偽性捻曲性骨異形成症はグルクロン酸転移酵素-Iおよびウリジンニリン酸ヌクレオチダーゼの変異によって発症する
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会、横浜、9/14
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 水本秀二
2. 発表標題 グリコサミノグリカンの生合成異常による遺伝性の骨・皮膚疾患
3. 学会等名 第52回日本結合組織学術大会、大府、9/19 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shuji Mizumoto, Alicia B Byrne, Kazuyuki Sugahara, Shuhei Yamada, Hamish S Scott
2. 発表標題 A pseudodiastrophic dysplasia is caused by pathogenic variants in calcium-activated nucleotidase-1 and glucuronyltransferase-1
3. 学会等名 2020 Annual Meeting of the Society for Glycobiology, U.S.A., 11/9 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 水本秀二、Alicia B Byrne、Peer Arts、Patrick Yap、Jinghua Feng、Andreas W Schreiber、Milena Babic、Sarah L King-Smith、Christopher P Barnett、Lynette Moore、菅原一幸、Hatice Mutlu-Albayrak、西村玄、Jan E Liebelt、山田修平、Ravi Savarirayan、Hamish S Scott
2. 発表標題 UDPヌクレオチダーゼおよびGlcAT-Iの変異は偽性捻曲性骨異形成症を発症する
3. 学会等名 第39回日本糖質学会年会、東京、11/21
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shuji Mizumoto, Andreas R. Janecke, Azita Sadeghpour, Gundula Povysil, Marie T. McDonald, Sheila Unger, Susanne Greber-Platzer, Nicholas Katsanis, Andrea Superti-Furga, Kazuyuki Sugahara, Erica E. Davis, Shuhei Yamada, Julia Vodopiutz
2. 発表標題 A skeletal dysplasia with advanced bone age is caused by pathogenic variants in CSGALNACT1
3. 学会等名 12th Pan Pacific Connective Tissue Societies Symposium 2020, Melbourne (Australia), 11/24 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Brooke L. Farrugia, Shuji Mizumoto, Megan S. Lord, Shuhei Yamada, and John M. Whitelock
2. 発表標題 The role of glycosaminoglycans and their degrading enzymes in inflammatory cell homeostasis
3. 学会等名 12th Pan Pacific Connective Tissue Societies Symposium 2020, Melbourne (Australia), 11/26 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 水本秀二、山田修平
2. 発表標題 デルマトン硫酸の生合成異常によるエーラス・ダンロス症候群における糖鎖生化学的解析
3. 学会等名 第1回日本エーラス・ダンロス研究会、松本、12/12
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 水本秀二、Alicia B Byrne、Peer Arts、Patrick Yap、Jinghua Feng、Andreas W Schreiber、Milena Babic、Sarah L King-Smith、Christopher P Barnett、Lynette Moore、菅原一幸、Hatice Mutlu-Albayrak、西村玄、Jan E Liebelt、山田修平、Ravi Savarirayan、Hamish S Scott
2. 発表標題 ウリジンニリン酸ヌクレオチダーゼあるいはグルクロン酸転移酵素-Iの変異による偽性捻曲性骨異形成症
3. 学会等名 糖鎖科学中部拠点 第16回若手の力 フォーラム、名古屋、1/22
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 水本秀二、Alicia B Byrne、Peer Arts、Patrick Yap、Jinghua Feng、Andreas W Schreiber、Milena Babic、Sarah L King-Smith、Christopher P Barnett、Lynette Moore、菅原一幸、Hatice Mutlu-Albayrak、西村玄、Jan E Liebelt、山田修平、Ravi Savarirayan、Hamish S Scott
2. 発表標題 カルシウム活性型ヌクレオチダーゼ1(CANT1)と 3グルクロン酸転移酵素3(B3GAT3)の機能喪失型変異は偽性捻曲性骨異形成症を引き起こす
3. 学会等名 日本薬学会第141回年会、広島、3/27
4. 発表年 2021年

1. 発表者名	Azita Sadeghpour, J. K. Holsclaw, M. T. McDonald, W. B. Gallentine, J. Vodopiutz, A. R. Janecke, S. Yamada, S. Mizumoto, E. E. Davis, N. Katsanis, Task Force for Neonatal Genomics
2. 発表標題	Paternal Isodisomy and Blended Phenotypes: A Pediatric Case with Mosaic Trisomy 8 and a Homozygous CSGALNACT1 Missense Variant
3. 学会等名	American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) Annual Clinical Genetics Meeting, Seattle, U.S.A., 4/6 (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	水本秀二, 武田和樹, 大伴直央, 山田修平, 池川志郎
2. 発表標題	Lunatic Fringe (LFNG)の機能喪失変異による脊椎肋骨異骨症
3. 学会等名	日本生化学会中部支部第82回例会・シンポジウム、名古屋、5/25
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Brooke L. Farrugia, Shuji Mizumoto, Megan S. Lord, Shuhei Yamada, and John M. Whitelock
2. 発表標題	Human mast cells produce the mammalian chondroitinase, hyaluronidase 4
3. 学会等名	9th EMBRN International Mast Cell and Basophil Meeting / A Marcus Wallenberg symposium, Uppsala, Sweden, 6/17 (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Shuji Mizumoto, Andreas R. Janecke, Azita Sadeghpour, Gundula Povysil, Marie T. McDonald, Sheila Unger, Susanne Greber-Platzer, Task Force for Neonatal Genomics, Nicholas Katsanis, Andrea Superti-Furga, Kazuyuki Sugahara, Erica E. Davis, Shuhei Yamada, Julia Vodopiutz
2. 発表標題	Biallelic loss-of-function mutations in CSGALNACT1 cause a skeletal dysplasia with advanced bone age
3. 学会等名	43rd Human Genetics Society of Australasia Annual Scientific Meeting (HGSA2019), Wellington, New Zealand, 8/4 (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名 佐藤亨、水本秀二、大橋博文、逆井悦子、Nursel H Elcioglu、三宅紀子、松本直通、池川志郎、山田修平
2. 発表標題 脊椎骨端骨幹端異形成症患者のリンパ芽球様細胞株の産生するヘパラン硫酸の解析
3. 学会等名 第38回日本糖質学会年会、名古屋、8/20
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 水本秀二, Andreas R. Janecke, Azita Sadeghpour, Gundula Povysil, Marie T. McDonald, Sheila Unger, Susanne Greber-Platzer, Nicholas Katsanis, Andrea Superti-Furga, 菅原一幸, Erica E. Davis, 山田修平, Julia Vodopiutz
2. 発表標題 コンドロイチン硫酸の生合成を担うCSGALNACT1の変異は骨異形成症を発症する
3. 学会等名 第38回日本糖質学会年会、名古屋、8/21
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 水本秀二
2. 発表標題 プロテオグリカン糖側鎖の生合成不全に起因する遺伝性の骨・関節・皮膚・心臓・免疫・神経疾患
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会、横浜、9/18
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shuji Mizumoto
2. 発表標題 Defects in biosynthesis of glycosaminoglycan side chains of proteoglycans cause hereditary bone, skin, heart, and immune disorders
3. 学会等名 Proteoglycans Future Leaders Symposium 2019, Kanazawa, 9/29 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名	Sarah Delbaere, Shuji Mizumoto, Shuhei Yamada, Fredrik Noborn, Goran Larson, Jan Willem Bek, Phil L. Salmon, Paul Coucke, Andy Willaert, Fransiska Malfait
2. 発表標題	Loss of galactosyltransferase II, encoded by b3galt6, causes musculoskeletal abnormalities in a zebrafish model for spondylodysplastic Ehlers-Danlos syndrome and reveals the presence of a trisaccharide proteoglycan linker region
3. 学会等名	Proteoglycans Future Leaders Symposium 2019, Kanazawa, 9/29 (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Yusuke Mii, Takayoshi Yamamoto, Ritsuko Takada, Shuji Mizumoto, Makoto Matsuyama, Shuhei Yamada, Masanori Taira, Shinji Takada
2. 発表標題	Two types of heparan sulfate clusters differently regulate Wnt distribution and signaling in Xenopus embryos
3. 学会等名	Proteoglycans Future Leaders Symposium 2019, Kanazawa, 9/29 (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Shuji Mizumoto, Andreas R. Janecke, Azita Sadeghpour, Erica E. Davis, Kazuyuki Sugahara, Shuhei Yamada, Julia Vodopituz
2. 発表標題	A skeletal dysplasia with joint laxity and advanced bone age is caused by loss-of-function mutations in CSGALNACT1
3. 学会等名	11th international Conference on Proteoglycans, Kanazawa, 9/30 (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Toru Sato, Shuji Mizumoto, Hirofumi Ohashi, Etsuko Sakasai, Nursel H Elcioglu, Noriko Miyake, Naomichi Matsumoto, Shiro Ikegawa, Shuhei Yamada
2. 発表標題	Analysis of heparan sulfate produced by lymphoblastoid cell lines in patients with spondylo-epi-metaphyseal dysplasia
3. 学会等名	11th international Conference on Proteoglycans, Kanazawa, 9/30 (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名 Brooke Farrugia, Shuji Mizumoto, Megan Lord, Shuhei Yamada, John Whitelock
2. 発表標題 Human mast cells produce hyaluronidase 1 and 4, that cleaves chondroitin sulfate chains that decorate serglycin
3. 学会等名 11th international Conference on Proteoglyans, Kanazawa, 9/30 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yusuke Mii, Takayoshi Yamamoto, Ritsuko Takada, Shuji Mizumoto, Makoto Matsuyama, Shuhei Yamada, Masanori Taira, Shinji Takada
2. 発表標題 Two types of heparan sulfate clusters differently regulate Wnt distribution and signaling in Xenopus embryos
3. 学会等名 11th international Conference on Proteoglyans, Kanazawa, 10/1 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sarah Delbaere, Shuji Mizumoto, Shuhei Yamada, Fredrik Noborn, Goran Larson, Jan Willem Bek, Phil L. Salmon, Paul Coucke, Andy Willaert, Fransiska Malfait
2. 発表標題 Loss of galactosyltransferase II, encoded by b3galt6, causes musculoskeletal abnormalities in a zebrafish model for spondylodysplastic Ehlers-Danlos syndrome and reveals the presence of a trisaccharide proteoglycan linker region
3. 学会等名 11th international Conference on Proteoglyans, Kanazawa, 10/2 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mari Minatogawa, Shuji Mizumoto, Takuya Hirose, Tomomi Yamaguchi, Keiko Wakui, Takafumi Watanabe, Shuhei Yamada, Tomoki Kosho
2. 発表標題 Clinical, biochemical, and pathological investigation of a patient with musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by a novel pathogenic variant in DSE
3. 学会等名 American Society of Human Genetics (ASHG) 2019, Huston, U.S.A., 10/16 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 湊川真理、水本秀二、広瀬拓哉、山口智美、長江千愛、瀧 正志、涌井敬子、渡邊敬文、山田修平、古庄知己
2. 発表標題 新規DSE変異による筋拘縮型エーラスダンロス症候群の日本人第1例における臨床的・糖鎖医学的・病理学的特徴
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第64回大会、長崎、11/8
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉沢隆浩、嶋田 新、高橋有希、水本秀二、山田修平、古庄知己
2. 発表標題 Chst14遺伝子欠損マウスを用いた筋拘縮型エーラスダンロス症候群(mcEDS)の血管・皮膚症状の病態解析
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第64回大会、長崎、11/8
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shuji Mizumoto
2. 発表標題 Proteoglycan defect-related EDS
3. 学会等名 Scientific Meeting on The Rare Types of Ehlers-Danlos Syndromes, Tokyo, 11/19 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤有美、山田修平、水本秀二
2. 発表標題 遺伝性の骨系統疾患を引き起こすキシロース転移酵素のアミノ酸変異による酵素活性への影響
3. 学会等名 日本薬学会第140回年会、京都、3/26
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 水本秀二, Andreas R. Janecke, Azita Sadeghpour, Gundula Povysil, Marie T. McDonald, Sheila Unger, Susanne Greber-Platzer, Nicholas Katsanis, Andrea Superti-Furga, 菅原一幸, Erica E. Davis, 山田修平, Julia Vodopiutz
2. 発表標題 CSGALNACT1の機能喪失型の変異は骨異形成症を引き起こす
3. 学会等名 日本薬学会第140回年会、京都、3/28
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 水本秀二、山田修平	4. 発行年 2020年
2. 出版社 名古屋大学出版会	5. 総ページ数 296
3. 書名 コラム11：プロテオグリカンと病気、pp. 268-272、「糖鎖生物学（生命現象と糖鎖情報）」、編集：北島健、佐藤ちひろ、門松健治、加藤晃一	

〔産業財産権〕

〔その他〕

Researchmap http://www-yaku.meijo-u.ac.jp/Research/Laboratory/pathobio/index.html ORCID https://orcid.org/0000-0002-4641-1505 Google Scholar https://scholar.google.co.jp/citations?hl=ja&user=b0ZTepcAAAAJ Loop Frontiers https://loop.frontiersin.org/people/827505/overview 名城大学薬学部病態生化学研究室ホームページ http://www-yaku.meijo-u.ac.jp/Research/Laboratory/pathobio/index.html
--

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

ニュージーランド	University of Otago	University of Auckland		
オーストラリア	University of New South Wales	University of Melbourne	University of South Australia	
オーストリア	Medical University of Innsbruck			
ベルギー	Ghent University			
デンマーク	Aalborg University			
中国	江南大学			