

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：34512

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03386

研究課題名(和文) 硫酸化糖鎖の合成異常に起因する疾患糖鎖生物学

研究課題名(英文) Glycobiology in diseases arising from impaired synthesis of sulfated glycosaminoglycans

研究代表者

北川 裕之 (Kitagawa, Hiroshi)

神戸薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：40221915

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：硫酸化糖鎖の一種であるコンドロイチン硫酸(CS)プロテオグリカン、細胞表面や細胞外マトリックスに存在し、様々な生命活動の制御に関わっている。その多彩な機能の多くは、多様な合成酵素の発現制御によって作られるCS鎖の構造に依存する。本研究では、6-硫酸化コンドロイチンを合成するコンドロイチン6-硫酸基転移酵素-1遺伝子を欠損したマウスでは野生型マウスと比べて皮膚の肥厚が認められ、この原因が表皮幹細胞の増殖亢進によることを明らかにした。また逆に、6-硫酸化コンドロイチンを増やしたマウスは、骨硬化症を発症した。さらに、CSがROR1を介して乳がん細胞の悪性度を高めている可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究から、コンドロイチン硫酸鎖の合成異常が、表皮幹細胞の増殖や骨代謝に影響を与え、疾患を発症する原因となることや、がん細胞の増殖・浸潤過程でもコンドロイチン硫酸鎖がシグナル分子として機能することが明らかとなった。本研究の成果は、コンドロイチン硫酸鎖の発現や構造をコントロールすることによって、表皮幹細胞の増殖や骨代謝、さらにはがん細胞の増殖・浸潤が制御可能であることを示し、学術的にも意義深い。また、従来の作用点とは全く異なる革新的な治療薬の開発が可能になると思われる。

研究成果の概要(英文)：Chondroitin sulfate (CS) proteoglycans are ubiquitously distributed on cell surfaces and within extra/pericellular matrices, which provide functional microenvironments to regulate diverse cellular processes. These divergent functions of CS proteoglycans are exerted largely through their CS chains with structural heterogeneity, which are created by collaborative and/or competitive actions of anabolic enzymes for CS biosynthesis. In this study, we found that chondroitin 6-O-sulfotransferase-1 (C6ST-1) knock-out leads to keratinocyte hyperproliferation and impaired skin permeability. In addition, C6ST-1 transgenic mice, which have a higher abundance of 6-O-sulfated chondroitin sulfate, exhibit a higher bone mineral density. Moreover, CS promotes cancer aggressiveness through the ROR1/JNK axis in MDA-MB-231 cells. These findings strongly indicate the physiological significance of the specific sulfation in CS chains.

研究分野：生化学・分子生物学・糖鎖生物学

キーワード：コンドロイチン硫酸 プロテオグリカン グリコサミノグリカン ガンの増殖・転移 表皮幹細胞 乾癬 Raine 症候群 FAM20C

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。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

コンドロイチン硫酸鎖は、硫酸化糖鎖の一種であり、コアタンパク質に共有結合したコンドロイチン硫酸プロテオグリカンとして、ほとんど全ての細胞表面や細胞外マトリックスに存在している。コンドロイチン硫酸鎖は、グルクロン酸と *N*-アセチルガラクトサミンの二糖が交互に繰り返された直鎖状の構造を基本骨格にもち、その二糖の様々な部位が基質特異性の異なる硫酸基転移酵素群によって硫酸化修飾を受けて構造多様性を獲得する。これまでの研究から、コンドロイチン硫酸プロテオグリカンは、細胞の接着、増殖、分化、形態形成の制御といった多彩な機能を発揮し、その機能発現には、糖鎖部分であるコンドロイチン硫酸鎖の特異的な硫酸化構造が深く関与していることが明らかとなっている。しかしながら、個々の生命現象が、コンドロイチン硫酸鎖によってどのように制御されるか、それらの分子メカニズムに迫る解析はほとんど行われていなかった。これまでに我々は、コンドロイチン硫酸鎖が豊富に存在する脳神経系の代表的な細胞分化過程である「神経突起形成」におけるコンドロイチン硫酸鎖の機能と制御メカニズムの解明を試み、神経突起の伸長を促進する固有のコンドロイチン硫酸鎖を認識する「コンドロイチン硫酸受容体分子の存在」と「コンドロイチン硫酸鎖が細胞外シグナル分子として機能しうる」という新たな機能的側面を初めて明らかにしてきた。また、我々の研究室を中心とした研究から、コンドロイチン硫酸鎖の生合成に関わる糖転移酵素や硫酸基転移酵素をはじめとする糖鎖修飾酵素の全貌が明らかとなり、コンドロイチン硫酸鎖の構造多様性は、硫酸化修飾のみならず、その鎖長や、1本のコアタンパク質上に載るコンドロイチン硫酸鎖の本数の違いによっても産み出されることがわかってきた。実際、生体内でのコンドロイチン硫酸鎖の発現は、その生合成/分解システムのバランスにより厳密に制御されており、これらのバランスの破綻は、発生異常や病態発現機序の一因となりうるということが明らかになっていた。

2. 研究の目的

上述の背景をもとに、本研究では、コンドロイチン硫酸鎖の合成や分解に関わる酵素の活性や発現を細胞や動物個体で改変することにより、コンドロイチン硫酸鎖の発現制御機構解析に基づく疾患糖鎖生物学を遂行しようと考えた。

3. 研究の方法

(1) コンドロイチン硫酸による乳がん細胞の浸潤促進機構の解析

コンドロイチン硫酸の構造により乳がん細胞の浸潤能が変化するかどうかを調べるために、basal-like 型乳がんのモデル細胞である MDA-MB-231 細胞をコンドロイチン硫酸-A、コンドロイチン硫酸-C あるいはコンドロイチン硫酸-E で刺激後、マトリゲルインベージョンアッセイ法で解析した。また、コンドロイチン硫酸による浸潤能の上昇が ROR1 に依存するのかを調べるため、ROR1 に対応する siRNA を導入し、real-time PCR 法により標的遺伝子の発現抑制率を測定後、マトリゲルインベージョンアッセイ法により浸潤能を調べた。さらに、ROR1 のリガンドとして WNT5A が知られているので、WNT5A に対応する siRNA を導入し、real-time PCR 法により標的遺伝子の発現抑制率を測定後、マトリゲルインベージョンアッ

セイ法により浸潤能を調べた。WNT5A-ROR 経路の下流で JNK (c-Jun N-terminal kinase/stress-activated protein kinase) と呼ばれるキナーゼが活性化することが知られているので、MDA-MB-231 細胞を JNK 阻害剤 (SP600125) で処理し、マトリゲルインベーションアッセイ法により浸潤能を調べた。また、様々な構造をもつ化学合成したコンドロイチン硫酸オリゴ糖を MDA-MB-231 細胞に添加し、細胞の JNK のリン酸化レベルを調べた。

(2) 6-硫酸化コンドロイチン構造の減少が表皮幹細胞の性質を変化させ乾癬を発症しやすい素因をつくる

表皮は外側から順に、角質層、顆粒層、有棘層、基底層という4層から構成される。6-硫酸化コンドロイチン構造の合成に関わるコンドロイチン 6-硫酸基転移酵素-1 (*C6ST-1*) を欠損したマウス (*C6ST-1* 欠損マウス) の皮膚の組織学的な解析を行った。また、表皮には性質の異なる2種類の幹細胞が共存するが、6-硫酸化コンドロイチンがどちらの幹細胞の存在部位に発現するかを調べた。さらに、*C6ST-1* 欠損マウス及び野生型マウスで、2種類の表皮幹細胞の数や発現部位に違いがあるかどうかを調べた。表皮幹細胞の異常な増殖に関わるシグナル伝達経路の同定と6-硫酸化コンドロイチンが表皮幹細胞の増殖を制御する仕組みを調べた。増殖シグナル経路の異常な活性化が6-硫酸化コンドロイチンの添加により正常レベルに戻るかどうかも検討した。6-硫酸化コンドロイチンが欠損した皮膚のバリア機能について調べた。また、マウス皮膚に薬剤 (イミキモド) を塗布することによりヒト乾癬と類似した病態を作り出すことができるので、*C6ST-1* の発現レベルが異なるマウスを用いてイミキモド誘発乾癬モデルを作出し、各マウスの表皮幹細胞の増殖に関わるシグナル伝達経路の活性化、皮膚の厚みを経時的に追跡し、*C6ST-1* の発現レベルが乾癬の病態に与える影響を調べた。

(3) FAM20C 変異によるコンドロイチン硫酸の硫酸化構造変化が骨硬化症の発症に繋がる

FAM20C の機能解明のため、FAM20C および Raine 症候群患者にみられる変異型 FAM20C の組換えタンパク質を調製し、橋渡し糖鎖構造を模擬した種々の基質に対するキシロースキナーゼ活性を測定した。また、HeLa 細胞やヒト骨芽細胞株において、FAM20C および変異型 FAM20C の安定過剰発現株を樹立し、コンドロイチン硫酸を含む硫酸化グリコサミノグリカンの産生量や硫酸化構造に変化が生じるかを二糖組成解析やゲルろ過クロマトグラフィーを駆使して調べた。樹立した骨芽細胞株については、バイオミネラル形成への影響についても検証した。さらに、FAM20C または変異型 FAM20C とコンドロイチン硫酸の4-硫酸化を触媒する酵素であるコンドロイチン 4-硫酸基転移酵素-1 (*C4ST-1*) を細胞内で共発現させた場合において、*C4ST-1* の機能に変化がみられるかを、硫酸化活性とプルダウン法による相互作用解析により調べた。また、コンドロイチン硫酸の4-硫酸化が相対的に低下した遺伝子改変マウス (*C6ST-1* トランスジェニックマウス) および野生型マウスの骨密度を比較解析することで、変異型 FAM20C で引き起こされるコンドロイチン硫酸の硫酸化バランスと骨硬化様症状の顕在化との関連を検証した。

4. 研究成果

(1) コンドロイチン硫酸による乳がん細胞の浸潤促進機構の解析

トリプルネガティブ (TNBC) 型乳がん に属する basal-like 型乳がんは、TNBC の中でも特に

再発率が高く、予後の悪いがんとして知られている。このタイプの乳がんではコンドロイチン硫酸の硫酸基転移酵素のうち、コンドロイチン 4-硫酸基転移酵素-1 (C4ST-1) 及び 4-硫酸化 GalNAc 6-硫酸基転移酵素 (GalNAc4S-6ST) を高発現するものが比較的多い。これらの硫酸基転移酵素は GalNAc の 4 位と 6 位が硫酸化された E ユニットと呼ばれる二糖単位の合成に関わる。E ユニットの含量が高いコンドロイチン硫酸-E は 2 種の basal-like 型乳がん細胞株、BT-549 及び MDA-MB-231 細胞の浸潤能を上昇させる活性をもつ。BT-549 細胞では N-カドヘリンがコンドロイチン硫酸-E 受容体として働くことが判明した。MDA-MB-231 細胞は N-カドヘリンを発現していないが、WNT5A の受容体として知られる ROR1 を高発現する。E ユニットの含むコンドロイチン硫酸-E が ROR1 によって認識されるかどうかを調べたところ、WNT5A の存在下でコンドロイチン硫酸-E が ROR1 に結合することがわかった。また、E ユニットの合成に関わる GalNAc4S-6ST の発現を抑制すると JNK の活性が低下し乳がん細胞の浸潤能や運動能が抑制された。これらのことから、E ユニットの含むコンドロイチン硫酸-E が ROR1 を介して乳がんの特性を制御する細胞内シグナル伝達に関与し、乳がん細胞の悪性度を高めている可能性が示唆された。

(2) 6-硫酸化コンドロイチン構造の減が表皮幹細胞の性質を変化させ乾癬を発症しやすい素因をつくる

6-硫酸化コンドロイチン構造はコンドロイチン 6-硫酸基転移酵素-1 (C6ST-1) によって合成されるため、本研究では *C6ST-1* 遺伝子を遺伝的に欠損したマウスを用いて実験を行った。*C6ST-1* 欠損マウスでは野生型マウスと比べて皮膚の肥厚が認められ、この原因が表皮幹細胞の増殖亢進によることが明らかとなった。また、細胞増殖の亢進は上皮細胞増殖因子受容体 (EGFR) が関与するシグナル伝達経路の活性化に起因していた。6-硫酸化コンドロイチン構造がなくなると、なぜ増殖が活発になるのか？その分子機構を調べた結果、6-硫酸化コンドロイチン構造を含む糖鎖は EGFR に結合し、増殖因子の結合をブロックすることで細胞が過剰に増えないようにブレーキをかけているが、6-硫酸化コンドロイチン構造がなくなると抑制が効かなくなり増殖が亢進することが明らかになった。さらに重要なことは、*C6ST-1* 欠損表皮幹細胞の過剰な増殖は、6-硫酸化コンドロイチン構造を含む糖鎖の添加により正常レベルに回復した。この知見は、6-硫酸化コンドロイチン構造を含む糖鎖を用いて乾癬を予防できる可能性を示唆している。

皮膚は、アレルゲンなどの有害物質や病原菌などの体内への侵入や体内からの水分の蒸発を阻止するバリアとしてのはたらきをもつが、6-硫酸化コンドロイチン構造の減少によって厚くなった皮膚のバリア機能を調べた結果、体内からの水分の蒸散量が増加し、トルイジンブルーも浸透しやすくなっていることが明らかになった。6-硫酸化コンドロイチン構造の減少した皮膚は、水分不足により乾燥し、外部環境からの刺激に敏感になっているが、乾癬は発症していなかった。そこで、薬剤を塗布することで野生型マウスと *C6ST-1* 欠損マウスに乾癬を実験的に誘発した結果、*C6ST-1* 欠損マウスでは、より短時間で症状が現れることが明らかになった。なお、6-硫酸化コンドロイチン構造は、正常レベルより半減するだけで、皮膚の肥厚やバリア機能の低下が認められることも明らかになった。

以上の結果から、乾癬の素因をつくる潜在的な皮膚の脆弱性に関わる疾患感受性遺伝子として *C6ST-1* 遺伝子を同定し、この遺伝子の発現低下による 6-硫酸化コンドロイチン構造の減少が表皮幹細胞の過剰な増殖と皮膚のバリア機能の低下を引き起こし、皮膚の脆弱性の原因となっている可能性が示唆された。

(3) FAM20C 変異によるコンドロイチン硫酸の硫酸化構造変化が骨硬化症の発症に繋がる

骨組織の恒常性は、骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収のバランスによって維持されている。FAM20C には、カゼインキナーゼとしての働きのみならず、コンドロイチン硫酸に代表される硫酸化糖鎖の橋渡し糖鎖構造中のキシロースをリン酸化する（キシロースキナーゼ）活性があることを明らかにした。さらに、FAM20C には、コンドロイチン硫酸の 4-硫酸化を触媒する酵素（C4ST-1）と結合し、その 4-硫酸化活性を高めるという、新たな機能を持ち合わせていることを見出した。興味深いことに、Raine 症候群患者にみられる変異型 FAM20C は、キシロースキナーゼとしての機能を保持していたが、C4ST-1 と結合できなくなることが判明した。

コンドロイチン硫酸の硫酸化は、主に C4ST-1 による 4-硫酸化と C6ST-1 による 6-硫酸化に大きく依存し、4-硫酸化と 6-硫酸化の割合を示す 4S/6S 比でコンドロイチン硫酸の硫酸化状態を評価することができる。実際、変異型 FAM20C を導入したヒトの骨芽細胞株では、4S/6S 比の顕著な低下が観察され、骨硬化につながるバイオミネラル形成が亢進することが明らかになった。さらに、この変異型 FAM20C によって引き起こされた 4S/6S 比の低下をマウスで再現するように仕向けると、細胞や個体レベルのいずれにおいても骨硬化様の特徴を示すようになった。

以上の結果から、FAM20C の変異によって引き起こされるコンドロイチン硫酸の硫酸化バランス（4S/6S 比）の破綻が、Raine 症候群における骨硬化症状の発症の原因となっている可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Tanaka Masafumi, Takarada Toru, Nadanaka Satomi, Kojima Risa, Hosoi Kimiko, Machiba Yuki, Kitagawa Hiroshi, Yamada Toshiyuki	4. 巻 742
2. 論文標題 Influences of amino-terminal modifications on amyloid fibril formation of human serum amyloid A	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Archives of Biochemistry and Biophysics	6. 最初と最後の頁 109615
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.abb.2023.109615	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 Uemura Asumi, Nadanaka Satomi, Kitagawa Hiroshi, Tamura Jun-ichi	4. 巻 81
2. 論文標題 Synthesis of biotinylated chondroitin sulfate DA and AD tetrasaccharides composed of hetero-type disaccharide units, and their interactions with the mAb MO-225	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 117191
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bmc.2023.117191	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 Koike Toshiyasu, Mikami Tadahisa, Tamura Jun-Ichi, Kitagawa Hiroshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Altered sulfation status of FAM20C-dependent chondroitin sulfate is associated with osteosclerotic bone dysplasia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 7952
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-022-35687-3	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 Maeda Shoichiro, Yamada Jun, Iinuma Kyoko M., Nadanaka Satomi, Kitagawa Hiroshi, Jinno Shozo	4. 巻 179
2. 論文標題 Chondroitin sulfate proteoglycan is a potential target of memantine to improve cognitive function via the promotion of adult neurogenesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 British Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 4857 ~ 4877
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/bph.15920	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 Suzuki Takeshi, Sato Yoshitaka, Okuno Yusuke, Goshima Fumi, Mikami Tadahisa, Umeda Miki, Murata Takayuki, Watanabe Takahiro, Watashi Koichi, Wakita Takaji, Kitagawa Hiroshi, Kimura Hiroshi	4. 巻 5
2. 論文標題 Genome-wide CRISPR screen for HSV-1 host factors reveals PAPSS1 contributes to heparan sulfate synthesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 649
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-022-03581-9	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 Nadanaka Satomi, Tamura Jun-ichi, Kitagawa Hiroshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Chondroitin Sulfates Control Invasiveness of the Basal-Like Breast Cancer Cell Line MDA-MB-231 Through ROR1	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	6. 最初と最後の頁 914838
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2022.914838	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 Nadanaka Satomi, Bai Yaqiang, Kitagawa Hiroshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Cleavage of Syndecan-1 Promotes the Proliferation of the Basal-Like Breast Cancer Cell Line BT-549 Via Akt SUMOylation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 659428
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2021.659428	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 Yang Sujeong, Gigout Sylvain, Molinaro Angelo, Naito-Matsui Yuko, Hilton Sam, Foscarin Simona, Nieuwenhuis Bart, Tan Chin Lik, Verhaagen Joost, Pizzorusso Tommaso, Saksida Lisa M., Bussey Timothy M., Kitagawa Hiroshi, Kwok Jessica C. F., Fawcett James W.	4. 巻 26
2. 論文標題 Chondroitin 6-sulphate is required for neuroplasticity and memory in ageing	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Psychiatry	6. 最初と最後の頁 5658 ~ 5668
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41380-021-01208-9	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 Haryono Andreas, Ikeda Koji, Nugroho Dhite Bayu, Ogata Takehiro, Tsuji Yumika, Matoba Satoaki, Moriwaki Kensuke, Kitagawa Hiroshi, Igarashi Michihiro, Hirata Ken ichi, Emoto Noriaki	4. 巻 11
2. 論文標題 ChGn 2 Plays a Cardioprotective Role in Heart Failure Caused by Acute Pressure Overload	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 e023401
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.121.023401	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 Akasaka-Manyo Keiko, Manyo Hiroshi, Nadanaka Satomi, Kitagawa Hiroshi, Kondo Yoshitaka, Ishigami Akihito, Endo Tamao	4. 巻 167
2. 論文標題 Decreased ADAM17 expression in the lungs of -Klotho reduced mouse	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 483 ~ 493
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvz113	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 Nadanaka Satomi, Hashiguchi Taishi, Kitagawa Hiroshi	4. 巻 34
2. 論文標題 Aberrant glycosaminoglycan biosynthesis by tumor suppressor EXTL2 deficiency promotes liver inflammation and tumorigenesis through Toll like 4 receptor signaling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 8385 ~ 8401
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201902076R	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 Takechi Mina, Oshima Kenzi, Nadano Daita, Kitagawa Hiroshi, Matsuda Tsukasa, Miyata Shinji	4. 巻 1864
2. 論文標題 A pericellular hyaluronan matrix is required for the morphological maturation of cortical neurons.	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 129679
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbagen.2020.129679	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 Pu Annie, Mishra Manoj K., Dong Yifei, Ghorbanigazar Samira, Stephenson Erin L., Rawji Khalil S., Silva Claudia, Kitagawa Hiroshi, Sawcer Stephen, Yong V. Wee	4. 巻 17
2. 論文標題 The glycosyltransferase EXTL2 promotes proteoglycan deposition and injurious neuroinflammation following demyelination	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neuroinflammation	6. 最初と最後の頁 220
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12974-020-01895-1	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 Nadanaka Satomi, Miyata Shinji, Yaqiang Bai, Tamura Jun-ichi, Habuchi Osami, Kitagawa Hiroshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Reconsideration of the Semaphorin-3A Binding Motif Found in Chondroitin Sulfate Using Galnac4s-6st-Knockout Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 1499
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom10111499	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 Sugitani Kei, Egorova Diana, Mizumoto Shuji, Nishio Shunsuke, Yamada Shuhei, Kitagawa Hiroshi, Oshima Kenzi, Nadano Daita, Matsuda Tsukasa, Miyata Shinji	4. 巻 1865
2. 論文標題 Hyaluronan degradation and release of a hyaluronan-aggreccan complex from perineuronal nets in the aged mouse brain	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 129804
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbagen.2020.129804	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 Matsuo Muneaki, Nadanaka Satomi, Soga Minami, Sugiyama Taku, Serigano Shota, Shimano Kenjiro, Ichinose Fumio, Nakamura Takuji, Maeda Toshiyuki, Houkin Kiyohiro, Era Takumi, Kitagawa Hiroshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Vulnerability to shear stress caused by altered peri-endothelial matrix is a key feature of Moyamoya disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1552
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-81282-9	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 Kitazawa Kazuyuki, Nadanaka Satomi, Kadomatsu Kenji, Kitagawa Hiroshi	4. 巻 4
2. 論文標題 Chondroitin 6-sulfate represses keratinocyte proliferation in mouse skin, which is associated with psoriasis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-020-01618-5	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 Adhikara Imam Manggalya, Yagi Keiko, Mayasari Dyah Samti, Suzuki Yoko, Ikeda Koji, Ryanto Gusti Rizky Teguh, Sasaki Naoto, Rikitake Yoshiyuki, Nadanaka Satomi, Kitagawa Hiroshi, Miyata Okiko, Igarashi Michihiro, Hirata Ken-ichi, Emoto Noriaki	4. 巻 41
2. 論文標題 Chondroitin Sulfate <i>N</i> -acetylgalactosaminyltransferase-2 Impacts Foam Cell Formation and Atherosclerosis by Altering Macrophage Glycosaminoglycan Chain	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology	6. 最初と最後の頁 1076 ~ 1091
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/ATVBAHA.120.315789	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 Katagiri Takayuki, Uemura Shun, Ushiki Takashi, Nakajima-Takagi Yaeko, Oshima Motohiko, Mikami Tadahisa, Kawasaki Asami, Ishiguro Hajime, Tanaka Tomoyuki, Sone Hirohito, Kitagawa Hiroshi, Igarashi Michihiro, Iwama Atsushi, Masuko Masayoshi	4. 巻 96
2. 論文標題 Distinct effects of chondroitin sulfate on hematopoietic cells and the stromal microenvironment in bone marrow hematopoiesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Experimental Hematology	6. 最初と最後の頁 52 ~ 62.e5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exphem.2021.02.003	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 Mikami Tadahisa, Kitagawa Hiroshi	4. 巻 33
2. 論文標題 Chondroitin Sulfate Glycosaminoglycans Regulate Distinct Cell Surface Receptor-Mediated Neuronal Functions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Trends in Glycoscience and Glycotechnology	6. 最初と最後の頁 E11 ~ E16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4052/tigg.2004.1E	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26件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 田中 将史, 竇田 徹, 山田 俊幸, 灘中 里美, 北川 裕之
2. 発表標題 血清アミロイドAの科学修飾が構造特性やアミロイド繊維形成に及ぼす影響
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 今元 悠登, 灘中 里美, 北川 裕之
2. 発表標題 タウの凝集におけるコンドロイチン硫酸の重要性
3. 学会等名 第72回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 武淵 明裕夢, 武智 美奈, 佐藤 ちひろ, 北島 健, 北川 裕之, 宮田 真路
2. 発表標題 発生期大脳皮質において形成される細胞外マトリックス分子複合体の機能解析
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 武淵 明裕夢, 宮田 真路, 灘中 里美, 北川 裕之
2. 発表標題 発生期大脳皮質におけるコンドロイチン硫酸鎖の機能解析
3. 学会等名 第41回日本糖質学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野澤 優衣、北川 裕之、宮田 真路
2. 発表標題 ペリニューロナルネットの構造多様性に関する硫酸基転移酵素の探索
3. 学会等名 第41回日本糖質学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三上 雅久、北川 裕之
2. 発表標題 骨格筋におけるコンドロイチン硫酸の加齢性構造変化と再生・維持機能に与える影響
3. 学会等名 第41回日本糖質学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 灘中 里美、田村 純一、北川 裕之
2. 発表標題 コンドロイチン硫酸による乳がん細胞の浸潤能促進機構の解析
3. 学会等名 第41回日本糖質学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 武淵 明裕夢、武智 美奈、佐藤 ちひろ、北島 健、北川 裕之、宮田 真路
2. 発表標題 発生期の脳皮質に形成される細胞外マトリクスは神経細胞移動に必要である
3. 学会等名 NEURO2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hajime Ishiguro, Takashi Ushiki, Atsuko Honda, Tadahisa Mikami, Hiroshi Kitagawa, Masayoshi Masuko, Kazunori Sango, Michihiro Igarashi, Hirohito Sone.
2. 発表標題 Genetically Reduced Chondroitin Sulfate Prevents the Progression of Diabetic Neuropathy via Pericyte Functions.
3. 学会等名 The 81st Scientific Sessions American Diabetes Association (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 R. Grecco-Machado, D. Brown, Y. Naito-Mastui, P. Gomez-Picos, K. Ovens, I. McQuillian, I. Pickering, G. George, H. Kitagawa, B. F. Eames
2. 発表標題 Arsl: a novel chondroitin sulfatase acts during cartilage maturation
3. 学会等名 Society for Developmental Biology (SDB) 80th Annual Meetin (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西原 祥子、木下 聖子、梅谷内 晶、細田 正恵、伊藤 和義、山口 芳樹、真鍋 法義、大野 詩歩、稲森 啓一郎、井ノ口 仁一、灘中 里美、北川 裕之、城田 松之、木下 賢吾
2. 発表標題 全ヒト糖鎖関連遺伝子Variantの網羅的抽出と解析
3. 学会等名 第40回日本糖質学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 灘中 里美、北川 裕之
2. 発表標題 シンデカン - 1 を利用したBasal-like型乳がん細胞の巧みな増殖戦略
3. 学会等名 第40回日本糖質学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 武淵 明裕夢、武智 美奈、佐藤 ちひろ、北島 健、北川 裕之、宮田 真路
2. 発表標題 発生期の脳皮質で形成されるヒアルロン酸を含む細胞外マトリクスの解析
3. 学会等名 第40回日本糖質学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 武淵 明裕夢、武智 美奈、佐藤 ちひろ、北島 健、北川 裕之、宮田 真路
2. 発表標題 胎仔期脳皮質においてヒアルロン酸/ニューロカン/テネイシンCの三者複合体が形成される
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 篠田 知果、西岡 宗一郎、小林 功、灰谷 - 笠嶋 めぐみ、立松 謙一郎、飯塚 哲也、木下 崇司、三谷 藍、大石 高生、兼子 明久、今村 公紀、宮部 - 西脇 貴子、北川 裕之、灘中 里美、瀬筒 秀樹、伊藤 孝司
2. 発表標題 ムコ多糖症 型ニホンザルへの遺伝子組換えカイコ由来ヒトリソソーム酵素の補充効果
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北川 裕之
2. 発表標題 糖鎖を知る - 病気への挑戦 -
3. 学会等名 神戸薬科大学エクステンションセンター e-learning講座 第47回卒後研修講座(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北川 裕之
2. 発表標題 硫酸化グリコサミノグリカンの合成異常による炎症性疾患発症機構の解析
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三上 雅久、北川 裕之
2. 発表標題 コンドロイチン硫酸の骨格筋維持機構における役割と加齢性構造変化
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤 孝司、西岡 宗一郎、篠田 知果、竹内 美絵、月本 準、佐々井 優弥、大石 高生、灘中 里美、北川 裕之、原園 景、石井 明子、小林 功、笠嶋 めぐみ、立松 謙一郎、瀬筒 秀樹
2. 発表標題 組換えカイコと天然糖鎖資源を活用するネオグライコバイオロジクスの創製と機能評価
3. 学会等名 日本薬学会142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大平 早紀、中山 喜明、野中 元裕、宗兼 将之、佐野 紘平、向 高弘、三上 雅久、北川 裕之、増田 友紀、伊藤 信行、小西 守周
2. 発表標題 腫瘍免疫制御因子Neudesinの阻害ペプチドの開発
3. 学会等名 第70回日本薬学会関西支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井村 朱里, 藤本 麻里, 香川 倫乃, 伊藤 宜広, 三上 雅久, 北川 裕之
2. 発表標題 骨格筋内コンドロイチン硫酸鎖の加齢性構造変化とサルコペニア発症との関連
3. 学会等名 第70回日本薬学会関西支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三上 雅久, 北川 裕之
2. 発表標題 コンドロイチン硫酸の骨格筋可塑性における役割と加齢性変化
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 灘中 里美, 田中 将史, 中山 尋量, 北川 裕之
2. 発表標題 グリコサミノグリカンの合成異常に着目したAAアミロイドーシス発症制御因子の解明
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 Bai Yaqiang, 灘中 里美, 橋口 太志, 北川 裕之
2. 発表標題 グリコサミノグリカンの合成異常による肝細胞がん発生メカニズムの解析
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 篠田 知果, 西岡 宗一郎, 小林 巧, 炭谷-笠嶋 めぐみ, 灘中 里美, 木下 崇司, 三谷 藍, 松崎 祐二, 飯野 健太, 瀬筒 秀樹, 今村 公紀, 大石 高生, 北川 裕之, 伊藤 孝司
2. 発表標題 ムコ多糖症 1 型ニホンザル由来細胞への糖鎖改変型イズロニダーゼのリソソーム輸送
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 森下 雅子, 森本 卓也, 志田 美春, 三上 雅久, 北川 裕之
2. 発表標題 コンドロイチン硫酸-Dによるインテグリン V 3の活性化は神経突起伸長や神経分化を制御する
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 Nadanaka, S., and Kitagawa, H.	4. 発行年 2023年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 238
3. 書名 Glycosignals in Cancer	

1. 著者名 Mikami, T., Kitagawa, H.	4. 発行年 2023年
2. 出版社 Humana Press	5. 総ページ数 317
3. 書名 Proteoglycans. Methods in Molecular Biology	

1. 著者名 Mikami, T., and Kitagawa, H.	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Elsevier	5. 総ページ数 484
3. 書名 Comprehensive Glycoscience 2nd edition, Volume 3	

〔産業財産権〕

〔その他〕

神戸薬科大学 生化学研究室 http://www.kobepharma-u.ac.jp/~biochem/
--

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
研究協力者	灘中 里美 (Nadanaka Satomi) (60378578)	神戸薬科大学・薬学部・准教授 (34512)	
研究協力者	三上 雅久 (Mikami Tadahisa) (20330425)	神戸薬科大学・薬学部・講師 (34512)	

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

英国	ケンブリッジ大学	リード大学		
イタリア	CNR	フローレンス大学		
カナダ	カルガリー大学			