

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 16 日現在

機関番号：33920

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23570148

研究課題名(和文)炎症微小環境ニッチとしてのヒアルロン酸-SHAP複合体の形成機構の研究

研究課題名(英文)Formation and function of SHAP-hyaluronan complex as a niche molecule in inflammatory microenvironment

研究代表者

木全 弘治(Kimata, Koji)

愛知医科大学・その他部局等・名誉教授

研究者番号：10022641

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：血清由来ヒアルロン酸(HA)結合タンパク質(SHAP)は、炎症や悪性腫瘍等疾患において重要な機能を発揮するHAに共有結合し、それに新しい生理活性を賦与する。本研究はSHAP-HA複合体の形成反応を触媒する酵素因子の分離、酵素活性阻害剤のスクリーニングを試みた。さらに、マウスの急性肝障害、間葉系幹細胞移植による筋挫傷後の機能性筋再生、術後癒痕性慢性痛等モデルにおいて、炎症微小環境ニッチとしてのSHAP-HA複合体の役割を解析した。

研究成果の概要(英文)：Serum-derived hyaluronan (HA)-associated proteins (SHAP) binds covalently to HA, which plays important roles in inflammation and tumor malignance, to assign it novel physiological functions. This project aims to isolate the enzymatic factor catalyzing the formation of the SHAP-HA complex and screen its inhibitor. In addition, the roles of the SHAP-HA complex as a member of inflammatory niche in mouse models of acute liver failure, functional regeneration of muscle after injury by mesenchymal stem cell transplantation, and chronic painful scar are investigated.

研究分野：細胞外マトリックス、プロテオグリカン

キーワード：炎症 酵素 細胞接着 ヒアルロン酸 血清タンパク質

1. 研究開始当初の背景

ヒアルロン酸 (HA) は、組織や器官の分化と形態形成における細胞の増殖・運動・形態変化に、また炎症や悪性腫瘍などの疾患における異常な細胞増殖・癌転移にも大きく関与するが、その作用機構は、不明な点が多い。HA はその特異に長い構造上の性質により、様々な分子と結合して高次構造体 (HA リッチマトリックス) をつくり、特有な機能を持つようになると考えられる。その主な原因は、従来の研究が HA 単独の機能の解析に始終していたことは一因であると思われる。

我々は、培養細胞の HA リッチマトリックスの解析から、その HA は血清由来の血清由来のタンパク質 (serum-derived hyaluronan-associated protein、SHAP と名付けた) と共有結合複合体を形成していることを見出した(1)。SHAP は血清成分の一つであるインター- α -トリプシンインヒビター (ITI) の重鎖サブユニット (HC) そのものに相当し、その C-末端のアスパラギン酸で、コンドロイチン硫酸プロテオグリカンである軽鎖サブユニットピクニンのコンドロイチン硫酸鎖にエステル共有結合して存在する。HA に共有結合する際、類似したエステル共有結合が形成される。従って、SHAP-HA 複合体の形成反応は、ITI の HC がそのコンドロイチン硫酸からヒアルロン酸へと転移する、すなわちエステル転移反応である(2)。この反応は、二価金属イオンキレート剤に阻害されることから、二価金属イオン要求性の酵素に触媒されることが示唆される。さらに、血清に HA を加えて保温すると、SHAP-HA 複合体が形成されることは、その酵素が血中に存在することを示唆する。近年、TSG-6 (TNF- α Stimulating Gene Product-6) は上記活性を持つとの報告があった(3)。

臨床的には、SHAP-HA 複合体は、リュウマチ性関節炎患者の関節液や、同患者と急性及び慢性の肝炎患者の血中に蓄積されていることが観察されている(4)。SHAP-HA 複合体の形成は炎症反応と密接な関連を持つと思われる。この SHAP-HA 複合体の生理機能の解明を目的に、ITI 合成不能にすることにより SHAP-HA 複合体の形成が出来ない変異マウスの作製に成功した(5)。このマウスでは、endotoxin/D-galactosamine 腹内投与による急性肝炎などの炎症実験モデルにおいて、野性型マウスに比べて顕著に抵抗性を示した。また、精製した SHAP-HA 複合体標品の電子顕微鏡像は HA が集束した網目様の高次構造体を示し、さらにこの高次構造体中の HA に単球などの免疫細胞が CD44 依存性に選択的に接着することを観察し(6,7)、SHAP の共有結合は HA に新しい細胞接着能を賦与し、炎

症反応の制御に関連するものと予測した。SHAP-HA 複合体の形成を制御できれば、炎症反応における免疫細胞の活性化とその増殖を調節できる、つまり炎症を制御できると考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、

- (1) SHAP-HA 複合体の形成機序の解明と制御手段の開発；
- (2) 炎症微小環境ニッチにおける SHAP-HA 複合体の役割の解明。

3. 研究の方法

(1) SHAP-HA 複合体の形成機序の解明と制御手段の開発

細胞培養上清から、SHAP-HA 複合体の形成反応を触媒する酵素因子を精製、同定する。また上記とは原理を全く異にする two-hybrid 法より、酵素因子を含む SHAP 結合タンパク分子を単離し、発現タンパク質の酵素活性の有無から酵素因子の可能性を調べる。酵素因子の同定に成功すれば、レコンビナント酵素を得て、反応の性質を調べ、SHAP-HA 複合体形成反応の分子機構を解析する。さらに、生薬由来糖質ライブラリーを用いて酵素活性を調節できる成分をスクリーニングする。

(2) 炎症微小環境ニッチにおける SHAP-HA 複合体の役割の解明

複数のマウス炎症モデルを用いて、SHAP-HA 複合体の役割を解析する。

① 急性肝障害モデル：LPS/D-galactosamine 投与によりマウス急性肝障害モデルを作製し、肝臓類洞内皮への好中球の接着状況を、SHAP-HA 複合体の欠損マウスと正常マウスと比較した。

② 骨格筋挫傷後の機能性筋再生モデル：マウス前脛骨筋を鉗子によって圧迫、挫滅損傷させた後、間葉系幹細胞移植により筋再生と機能回復させる。間葉系幹細胞の挙動、特に間葉系幹細胞の損傷筋組織へ定着について、SHAP-HA 複合体関連分子の影響を調べた。

③ 術後癒痕性慢性痛モデル：マウス左後肢に、後肢踵部から足趾まで、腱組織様の深部組織を広範に剥離し、皮下組織に有痛性癒着癒痕を作製した。組織形態の変化を組織切片で調べた。疼痛の程度を von Frey フィラメントの癒痕への機械刺激に対する脚引っ込み反射の閾値を測定して評価した。癒痕組織や後根神経節の遺伝子発現の変化をマイクロアレイを用いて網羅的に解析した。

4. 研究成果

(1) SHAP-HA 複合体の形成反応を触媒する血清酵素因子

①血清に酵素因子が存在するが、共雑蛋白質との分離が困難なため、細胞培養上清を用いることにした。まず、ヒト肝癌由来細胞株細胞株 HLF を検討し、無血清合成培地を用いた培養上清から酵素活性を確認できた。また、ラットグリオーマ細胞 C6 は DMEM 培地だけでも 2 週間培養でき、培養上清中に高い酵素活性が存在することも見出した。さらに、HLF 細胞に TSG-6 発現ベクターを導入し、レコンビナントタンパク質を作製する際、TSG-6 を除いた培養上清には、HLF 細胞の培養上清より遥かに高い酵素活性が存在することを発見した。TSG-6 蛋白質が HLF 細胞の酵素因子の発現を誘導したと考えている。

HLF 細胞と TSG-6 強制発現 HLF 細胞の無血清培養上清を、FLAG 抗体アフィニティーカラム (TSG-6 を除去するため)、ヘパリン親和性カラム、亜鉛イオンキレートカラム、分子篩カラムを順番に通して得た酵素活性分画を二次元電気泳動で展開し、位置や量の違う蛋白質スポットを質量分析に供し、8 個の候補蛋白質分子を得た。一方、Matchmaker2-ハイブリッドシステムを用いて、SHAP cDNA をおとりにし、肝細胞 cDNA ライブラリーをスクリーニングし、6 個の候補蛋白質分子を得た。

これらの候補分子の融合蛋白質の作製を試みた。複数の発現ベクターで試みたがうまく発現できなかった。大腸菌発現用 pFLAG-ATS と動物細胞発現用 p3xFLAG-CMV14 が比較的有効であったが、回収した候補蛋白質から、酵素様の活性を確認できなかった。酵素因子は微量で、今回の解析では回収できていない可能性が考えられる。今回の研究期間中では、精製と同定目的を達成できず、今後の課題として残る。

②上海薬物研究所から提供された生薬糖質ライブラリーから酵素活性調節物質のスクリーニングを行った。血清由来酵素因子の単離に成功していないため、部分精製分画を酵素源として使用した。計 191 サンプルのうち、11 個が酵素活性に対し抑制作用を示した。さらに、近年、TSG6 が酵素活性を持つとの報告があったため、TSG6 融合蛋白質を用いたスクリーニング実験も行った。TSG6 融合蛋白質は動物細胞では効率よく発現し、試験管反応系において酵素活性も示した。TSG6 融合蛋白質を用いたスクリーニング実験の結果は、上述結果とほぼ一致した。この結果は、これらの糖質成分は酵素活性阻害剤であることを示すと同時に、酵素因子は TSG6 と似た機構で触媒作用を持つことが示唆された。今後、これらの糖質成分の純化と構造解析をし、酵素阻害剤を開発し、製薬に応用する可能性を試みていきたい。

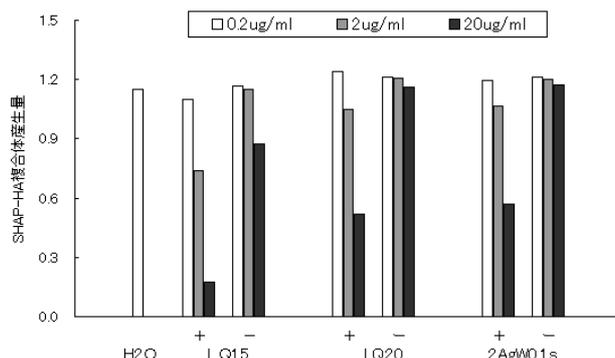


図 1 酵素活性抑制作用を示したの生薬糖質成分の例 (3 種類)。+ : サンプルを反応液に添加して共保温した。- : サンプルを反応液と共保温せず、ELISA 法による SHAP-HA 複合体の産生量を測定する直前に添加した。

(2) 炎症微小環境ニッチにおける SHAP-HA 複合体の役割の解明

①急性肝障害モデル : マウスに LPS/D-galactosamine 投与すると、急性肝障害が引起され、12 時間後死亡するが、SHAP-HA 複合体欠損マウスは野生マウスに比べ、血中 ALT 量が上昇せず、生存率も 80% 以上で、LPS/D-galactosamine に対する抵抗性を示した。LPS 投与後、肝類洞表面に多くの好中球が CD44-HA 作用を介して結合するが、その際、好中球側の CD44 及び類洞表面の HA の増加はない。しかし、類洞表面の SHAP の増加が認められたことから、培養系の細胞接着実験で観察された SHAP による CD44-HA 結合への増強効果と同様に、SHAP は好中球の肝類洞表面への接着を促進していたと思われる (7,8)。スピニングディスク型生体内共焦点顕微鏡を用いて、LPS/D-galactosamine 投与後の肝類洞表面へ好中球の接着を SHAP-HA 複合体欠損マウスと野生マウスとの間で比較したところ、SHAP-HA 複合体欠損マウスでは約 4 割低下していることを認めた。この結果は、上述推測を証明したとともに、SHAP-HA 複合体の形成の制御により、未だに致命率の高いヒトの劇症肝炎の予後を改善する可能性も示唆した。

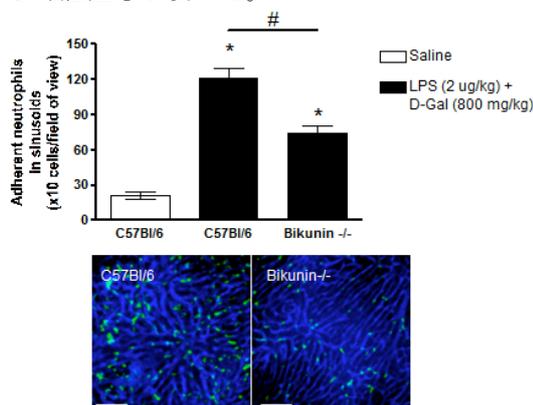


図2 LPS/D-galactosamineによる急性肝障害における肝類洞表面への好中球の接着。LPS/D-galactosamine投与6時間後に、好中球をFITC-anti-Gr1 mAbで標識し、スピニングディスク型共焦点顕微鏡で肝類洞表面における接着像を観察した。

②骨格筋挫傷後の機能性筋再生モデル：マウスES細胞より誘導した間葉系幹細胞(MSC)を挫滅損傷したマウス前脛骨筋に移植すると、骨格筋細胞へ分化し、損傷筋の修復を促進するが、正常前脛骨筋に移植した場合には骨格筋への分化は見られず、やがて移植細胞は消失した。この違いは挫滅損傷後の筋組織内微小環境を構成するマトリックス分子の相違によると考え、SHAP-HA複合体とその関連分子を中心に解析した。損傷骨格筋では、HA、ITIやCD44の発現上昇が48時間まで見られ、その後は急速に減弱した。損傷骨格筋に移植した間葉系幹細胞は損傷骨格筋の刺激を受けてTSG-6を発現していたが、正常組織に移植した間葉系幹細胞ではTSG-6の発現が認められなかった。移植前に、間葉系幹細胞を筋細胞溶解産物で刺激すると、TSG-6の発現が誘導され、その状態で移植すると、正常筋組織にも定着できるようになった。TSG-6融合タンパク質単独でも、未刺激間葉系幹細胞の正常筋組織への定着を誘導できた。さらに、TSG-6特異なsiRNAで処理すると、筋細胞溶解産物で刺激しても、間葉系幹細胞は正常組織に接着できなかった。これらの結果は、間葉系幹細胞はTSG-6を発現し、移植部にSHAP-HA複合体を形成させ、それを足場とし、移植部に定着、分化することを示唆する。今後、SHAP-HA複合体欠損マウスを用いて、この仮説をさらに検証していきたい。

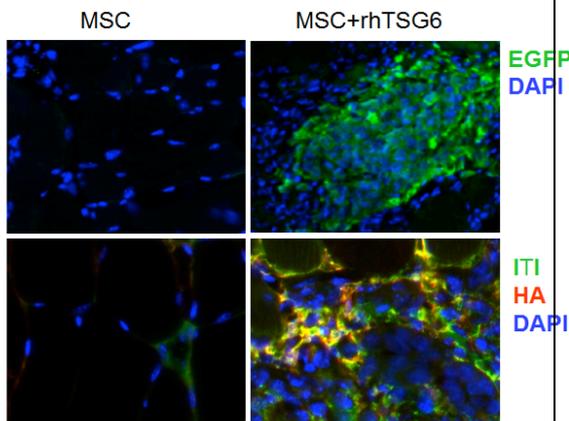


図3 上段：間葉系幹細胞(MSC) (EGFP標識、緑)は正常筋組織に移植しても、定着せず、消失するが、TSG6タンパク質存在下、正常筋組織に定着できる。下段：TSG6は筋組織にSHAP-HA複合体(黄)を形成させ、それが間葉系幹細胞の定着の

足場となる。

③術後癒着慢性痛モデル：手術に伴う筋や関節およびその周囲組織の癒着形成は、腰背部の難治性慢性疼痛の原因の一つである。組織の創傷治癒過程と慢性疼痛との関連を解析するために、マウス左後肢の足底皮下組織に有疼性癒着癒痕を作製し、癒着性慢性疼痛のモデルとした(9)。術後2時間から、術前に比べて、手術側の足底の機械刺激に対する反射閾値は顕著に低下した。その過敏状態は、組織損傷の治癒後も継続し、4週間目から2週間を掛けて、徐々に回復した。非手術側の足底も、1日遅れて過敏状態が現れ、その後手術側とほぼ同様な変化を示した。損傷治癒したかつ過敏である1週間目及び2週間目の組織を採集し、遺伝子発現の変化を解析した結果、足底癒着組織ではSHAP-HA関連分子を含み、多くの細胞外マトリックス関連遺伝子の発現の変化を認めた。一方、後根神経節では痛み感覚関連遺伝子の発現の変化を多数認めた。今後、細胞外マトリックス分子と痛み感覚分子との相互作用を解析し、癒着性慢性疼痛の分子反応機序の解明を目指したい。

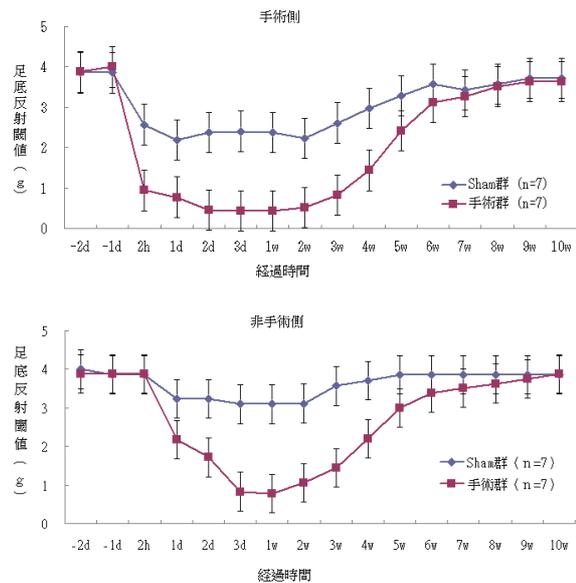


図4 マウス左後肢(手術側)腓組織様深部組織の剥離により有疼性癒着癒痕を作製した後、両足底の機械刺激に対する反射閾値の経時的変化。

Gene	1W		2W		
	SHAM	手術	SHAM	手術	
HA合成酵素	hyaluronan synthase1	1.000	2.180	1.000	1.684
	hyaluronan synthase 2	1.000	1.133	1.000	1.159
	hyaluronan synthase 3	1.000	2.232	1.000	0.906
HA受容体	CD44 antigen	1.000	4.228	1.000	2.955
	hyaluronan mediated motility receptor (HMM)	1.000	1.573	1.000	1.304
	lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1	1.000	0.497	1.000	0.671
ITI	alpha 1 microglobulin/bikunin	1.000	0.338	1.000	1.282
	inter-alpha trypsin inhibitor, heavy chain 1	1.000	0.586	1.000	0.872
	inter-alpha trypsin inhibitor, heavy chain 2	1.000	0.651	1.000	1.074
	inter-alpha trypsin inhibitor, heavy chain 3	1.000	2.079	1.000	3.630
	inter alpha-trypsin inhibitor, heavy chain 4	1.000	1.028	1.000	1.259
	inter alpha-trypsin inhibitor, heavy chain 4	1.000	0.871	1.000	0.820
inter-alpha (globulin) inhibitor H5	1.000	0.597	1.000	1.259	
転移酵素	TSG6	1.000	5.357	1.000	3.742
HA結合蛋白	hyaluronan and proteoglycan link protein 1	1.000	3.008	1.000	1.434
	aggrecan	1.000	8.102	1.000	2.445
	versican	1.000	2.218	1.000	2.052

図 5 手術後 1 週間と 2 週間に足底癒痕組織における SHAP-HA 関連遺伝子の発現の変化

<引用文献>

- ① Huang L et al, J Biol Chem, 1993, 268:26725-26730.
- ② Zhuo L, et al, J Biol Chem, 2004, 279(37):38079-82.
- ③ Milner CM et al. Biochem Soc Trans. 2006 Jun;34(Pt 3):446-50.
- ④ Zhuo L, Kimata K. Trends Glycosci Glyc, 2010, 22(124):80-88.
- ⑤ Zhuo L et al, J Biol Chem, 2001, 276:7693-7696.
- ⑥ Yingsung W et al, J Biol Chem, 2003, 278:32710-32718.
- ⑦ Zhuo L et al, J Biol Chem, 2006, 281:20303-14.
- ⑧ McDonald B et al, J Exp Med. 2008, 205(4):915-27.
- ⑨ Kajita Y et al, J Orthop Sci. 2013, 18(6):1005-11.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 16 件)

- ① 李玉強、木全弘治、飯田博己、卓麗聖、牛田享宏。マウス術後痛モデル動物が示す行動学的変化と術後癒痕部および DRG の病態。愛知医大誌, 2015, in press (査読有)
- ② Yoshioka Y, Kozawa E, Urakawa H, Arai E, Futamura N, Zhuo L, Kimata K, Ishiguro N, Nishida Y. Inhibition of hyaluronan synthesis alters sulfated glycosaminoglycans deposition during chondrogenic differentiation in ATDC5 cells. Histochem Cell Biol. 2015 May 1. (査読有)
- ③ Arranz AM, Perkins KL, Irie F, Lewis DP, Hrabe J, Xiao F, Itano N, Kimata K, Hrabetova S, Yamaguchi Y. Hyaluronan Deficiency Due to Has3 Knock-Out Causes Altered Neuronal Activity and Seizures via Reduction in Brain Extracellular Space. J Neurosci. 2014;34(18):6164-76. (査読有)
- ④ Ikuta K, Urakawa H, Kozawa E, Arai E, Zhuo L, Futamura N, Hamada S, Kimata K, Ishiguro N, Nishida Y. Hyaluronan expression as a significant prognostic

factor in patients with malignant peripheral nerve sheath tumors. Clin Exp Metastasis. 2014;31(6):715-25. (査読有)

- ⑤ Wong GW, Zhuo L, Kimata K, Lam BK, Satoh N, Stevens RL. Ancient origin of mast cells. Biochem Biophys Res Commun. 2014;451(2):314-8. (査読有)
- ⑥ Yoshioka Y, Kozawa E, Urakawa H, Arai E, Futamura N, Zhuo L, Kimata K, Ishiguro N, Nishida Y. Suppression of hyaluronan synthesis alleviates inflammatory response in murine arthritis and in human rheumatoid synovial fibroblasts. Arthritis Rheum. 2013; 65(5):1160-70. doi: 10.1002/art.37861. (査読有)
- ⑦ Ding H, Jiang J, Y Tang, Dong Y, Dong Q, Ren H, Zhuo L, Kimata K. Role of hyaluronan synthase 1 in the changes of hyaluronan content and size distribution after intracerebral hemorrhage in mice. Chin J Clin Neurosci, 2013; 21(2):138-45. (査読有)
- ⑧ Kashima Y, Takahashi M, Shiba Y, Itano N, Izawa A, Koyama J, Nakayama J, Taniguchi S, Kimata K, Ikeda U. Crucial role of hyaluronan in neointimal formation after vascular injury. PLoS One. 2013;8(3):e58760. doi: 10.1371/journal.pone.0058760. (査読有)
- ⑨ Lord MS, Day AJ, Youssef P, Zhuo L, Watanabe H, Caterson B, Whitelock JM. Sulfation of the bikunin chondroitin sulfate chain determines heavy chain-hyaluronan complex formation. J Biol Chem. 2013 Aug 9;288(32):22930-41. doi: 10.1074/jbc.M112.404186. (査読有)
- ⑩ McDonald B, Jenne CN, Zhuo L, Kimata K, Kubes P. Activation of endothelial TLR4 and Kupffer cells coordinate neutrophil adhesion within liver sinusoids during endotoxemia. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2013 Dec;305(11):G797-806. doi: 10.1152/ajpgi.00058.2013. Epub 2013 Oct 10. (査読有)
- ⑪ Mack JA, Feldman RJ, Itano N, Kimata K, Lauer M, Hascall VC, Maytin EV. Enhanced inflammation and accelerated wound closure following tetraphorbol ester application or full-thickness wounding in mice lacking hyaluronan synthases Has1 and Has3. J Invest Dermatol. 2012;132(1):198-207. (査読有)
- ⑫ Takano H, Furuta K, Yamashita K, Sakanaka M, Itano N, Gohda E, Nakayama K, Kimata K, Sugimoto Y, Ichikawa A, Tanaka S. Restriction of mast cell proliferation through hyaluronan synthesis by co-cultured fibroblasts. Biol Pharm Bull. 2012;35(3):408-412. (査読有)
- ⑬ Goncharova V, Serobyann N, Iizuka S,

Schraufstatter I, de Ridder A, Povaliy T, Wacker V, Itano N, Kimata K, Orlovskaja IA, Yamaguchi Y, Khaldoyanidi S. Hyaluronan expressed by the hematopoietic microenvironment is required for bone marrow hematopoiesis. *J Biol Chem.* 2012;287(30):25419-33. (査読有)

- ⑭ Urakawa H, Nishida Y, Wasa J, Arai E, Zhuo L, Kimata K, Kozawa E, Futamura N, Ishiguro N. Inhibition of hyaluronan synthesis in breast cancer cells by 4-methylumbelliferone suppresses tumorigenicity in vitro and metastatic lesions of bone in vivo. *Int J Cancer.* 2012;130(2):454-66. (査読有)
- ⑮ Arai E, Nishida Y, Wasa J, Urakawa H, Zhuo L, Kimata K, Kozawa E, Futamura N, Ishiguro N. Inhibition of hyaluronan retention by 4-methylumbelliferone suppresses osteosarcoma cells in vitro and lung metastasis in vivo. *Br J Cancer.* 2011; 105(12):1839-49. (査読有)
- ⑯ Yabushita H, Iwasaki K, Kanyama K, Obayashi Y, Zhuo L, Itano N, Kimata K, Wakatsuki A. Clinicopathological Role of Serum-Derived Hyaluronan-Associated Protein (SHAP)-Hyaluronan Complex in Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol Int.* 2011;2011:739150. (査読有)

[学会発表] (計4件)

- ① 木全弘治, 鳥橋茂子, 帆 澪子, 川窪雄二, 小松佳純, 永井將貴, 平山由梨, 川端佑果, 竹中-蜷川菜々, Orwan Wanachewin, 卓麗聖, 牛田享宏 損傷後の間葉系幹細胞による骨格筋肉組織の再生に必要な細胞微少環境. 第87回日本生化学会大会, 2014, 10月17日, 国立京都国際会館
- ② 吉岡裕, 小澤英史, 浦川浩, 新井英介, 二村尚久, 卓麗聖, 木全弘治, 石黒直樹, 西田佳弘. ヒアルロン酸合成阻害剤である4-methylumbelliferoneはコラーゲン誘発関節炎マウスの炎症と関節破壊を抑制する. 第27回日本軟骨代謝学会, 2014. 3. 28-3. 1, 京都
- ③ 河合浩寿, 森田博之, 北川渡, 三浦直人, 坂野章吾, 菊地正悟, 卓麗聖, 木全弘治, 今井裕一. SHAP ヒアルロン酸複合体は顕微鏡的多発血管炎における疾患活動性評価の surrogate marker となり得るか. 第56回日本腎臓学会学術総会, 2013. 5. 10~5. 12, 東京国際フォーラム
- ④ 卓麗聖. ヒアルロン酸に共有結合する血清蛋白質, SHAP の機能と疾患との関連. 神奈川科学技術アカデミー教育講座「糖鎖科学・糖鎖工学の基礎から応用」, 川崎市, 神奈川県 2013. 1. 22

[図書] (計3件)

- ① Zhuo L, Kimata K. Covalent modification of hyaluronan by serum protein and its biological consequence. In: *Hyaluronan: Medical Uses, Biological Synthesis and Role in Wound Healing* (Ed. Vitor Hugo Pomin), p1-14, Nova Science

Publishers, New York, 2014

- ② 卓麗聖, 木全弘治. 血清蛋白その他の生化学検査: ヒアルロン酸、内科 (特集検査値を読む)、2013, 111(6)、南江堂
- ③ Itano N, Kimata K. Hyaluronan synthase 1-3 (HAS1-3). Chapter 1. *Handbook of Glycosyltransferases and Related Genes* (2nd edition). Edited by Naoyuki Taniguchi, Koichi Honke, Minoru Fukuda, Hisashi Narimatsu, Yoshiki Yamaguchi, Takashi Angata. Springer. 2012.

[産業財産権]

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

木全 弘治 (KIMATA KOJI)
愛知医科大学・その他部局等・名誉教授
研究者番号: 10022641

(2) 研究分担者

卓麗聖 (LISHENG ZHUO)
愛知医科大学・公私立大学の部局等・その他
研究者番号: 00399031