

令和 3 年 6 月 8 日現在

機関番号：33920
 研究種目：基盤研究(B) (一般)
 研究期間：2018～2020
 課題番号：18H02646
 研究課題名(和文) 病態の組織破壊・修復を制御する細胞外プロテオグリカンの代謝と分解産物の新規機能

 研究課題名(英文) Turnover of proteoglycans and function of their degradation products in tissue destruction and repair process

 研究代表者
 渡辺 秀人 (Watanabe, Hideto)

 愛知医科大学・付置研究所・教授

 研究者番号：90240514
 交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：細胞外マトリックス変容の際に高発現するバーシカンとその分解産物バーシカインの生体内機能を明らかにする目的で、蛋白質分解酵素抵抗性バーシカンを発現するノックインマウスを作出し解析した。同マウスホモ接合体は一定数が胎生後期に臓器出血を呈して死亡すること、出生したマウスは合趾症を示すことがわかった。創傷治癒モデルと腸炎モデルにて解析した結果、ADAMTS群がバーシカンコア蛋白質の特定部位を切断することによって同分子が代謝されること、蓄積されたバーシカンはTGFβシグナルの亢進を通じて線維芽細胞の筋線維芽細胞への分化を促進する一方、代謝産物のバーシカインは当該の分化を抑制することが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

炎症における組織破壊と修復の過程ならびに腫瘍浸潤過程においてECMがダイナミックに変容する際にバーシカンは仮設マトリックスの形成に中心的な役割を果たすといわれている。本研究成果は、同分子のADAMTS群による分解の意義と代謝産物であるG1断片バーシカインの生体内機能を世界で初めて明示したものとして意義が大きい。G1断片がマトリカインとして機能するという事実は、マトリカインの概念を支持する新たな例といえる。今後はバーシカインの作用機構の詳細を解明し、病態の人為的制御方法の開発に繋げたい。

研究成果の概要(英文)：Versican is a large proteoglycan expressed at high levels in tissues during development and remodeling in pathological conditions. Its core protein is cleaved at a region close to the N-terminal end of CSbeta domain by ADAMTS family proteinases. Here, using a CRISPR/Cas9 system, we generated knock-in mice (V1R), which express an ADAMTS cleavage-resistant versican. Some V1R homozygote mice, termed R/R, exhibit syndactyly and organ hemorrhage at late embryonic stages. In wound healing experiments, R/R wound shows versican accumulation and activated TGFbeta-signaling in the early stage, leading to faster healing than wild type wound. The wound region showed higher levels of overall cell proliferation including endothelial cells and myofibroblasts, and increased levels of inflammatory cell infiltration. These results demonstrate that the cleavage site determines versican turnover and that versican plays a central role in the provisional matrix during the wound repair.

研究分野：実験病理学

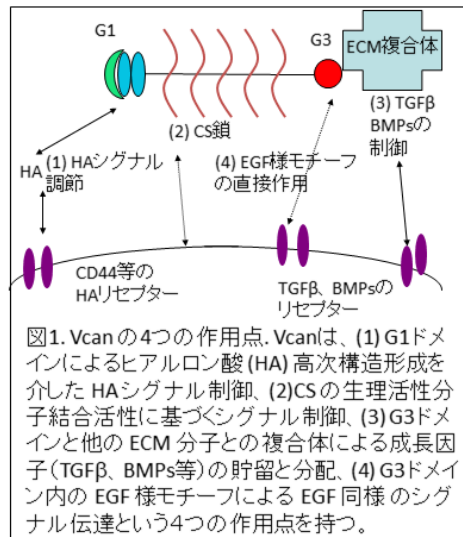
キーワード：バーシカン プロテオグリカン 創傷治癒 ノックインマウス 細胞外マトリックス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

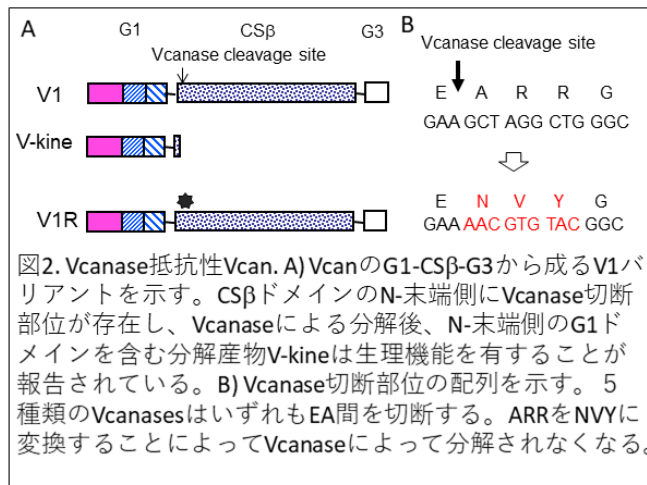
1. 研究開始当初の背景

動物の個体は細胞のみから構成されるわけではなく、細胞周囲に細胞外マトリックス (Extracellular Matrix, ECM) と呼ばれる特殊な構造を有している。ECM は臓器や組織を構築すると同時に生理活性分子の蓄積や濃度勾配の形成を行い、細胞へのシグナル伝達を制御し細胞外微小環境の本体として機能する。炎症と修復の過程では ECM を含む組織の破壊と構築さらには改築が観察される。生体内秩序を逸脱した間質結合組織の増生は線維症として知られ、肺、肝臓等に発症すると臓器本来の機能が失われ重篤な病態となる。また癌の浸潤転移等の病態では ECM は細胞外微小環境の本体として癌細胞の挙動を制御する。このように ECM は種々の病態の場となっており、その形成と代謝機構の理解は様々な病態の発症・進展の解明ならびに疾患の治療開発に繋がる。

ECM 分子群のうち巨大コンドロイチン硫酸 (Chondroitin Sulfate, CS) プロテオグリカンとして知られるパーシカン (Versican, 以下 Vcan) は、その普遍的発現、他の ECM 分子群との特異的結合能、培養系にて観察される細胞挙動制御作用、遺伝子欠損マウスが重篤な表現型を呈するという事実から、ECM のダイナミズムを司る分子と推測されてきた。これまでの研究成果から、Vcan は胎生期に一過性に高発現し、一時的あるいは暫定的ないわゆる仮設マトリックス (Provisional Matrix) を形成するとともに細胞の遊走と分化を促進するという概念が確立されつつある。Vcan のコア蛋白質は両端に球状ドメイン (それぞれ G1、G3) を、中央に CS 付加ドメインを持ち、1) G1 ドメインを介したヒアルロン酸シグナルの制御、2) G3 ドメインと他の ECM 分子の複合体による TGFbeta 等の成長因子の貯留と分配、3) CS 鎖と生理活性分子結合活性に基づくシグナル制御、4) G3 ドメイン内に存在する EGF 様モチーフによる EGF 同様のシグナル伝達の計 4 種類の作用点を介して上記の機能を発揮していると考えられている (図 1)。



胎生期の組織構築の過程では Vcan の発現と同調するように仮設マトリックスは形成され消失し、本来あるべき ECM 分子によって置き換えられ、成熟した ECM が完成する。Vcan の分解に関しては、A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs (ADAMTS) 群の蛋白質分解酵素 ADAMTS-1, 4, 5, 9, 15, 20 がいずれも Vcan CS ドメイン内の特定配列を切断することが明らかとなり、現在これら 5 種類の ADAMTSs はパーシカナーゼ (Versicanases, 以下 Vcanases) と呼ばれている。さらに ADAMTS 遺伝子欠損マウスの解析から Vcan の分解が細胞のアポトーシスに必要なこと、Vcan コア蛋白質切断後の N - 末端側の産物に線維芽細胞増殖促進作用、多発性骨髄腫の免疫制御反応亢進作用等の生理活性が存在することが最近明らかとなり、同産物はパーシカイン (Versikine, 以下 V-kine) と命名され、その機能解析が幾つかの研究施設にて開始されつつある (図 2)。



上記の研究の趨勢を踏まえると、現在の ECM/Vcan 研究において明らかにすべき重要な疑問は、1) Vcan はそのまま留まっていたらいけないのか、2) 病変部において Vcan の分解を担うのはどの Vcanase なのか、Vcanases 以外に Vcan 代謝を担う蛋白質分解酵素はないのか、3) 局所に産生される V-kine の生体内機能は何かであり、突き詰めれば「Vcan の代謝の意義は何か」に集約される。

2. 研究の目的

本研究の目的は ECM の変容の際に高発現する Vcan ならびにその分解産物である V-kine の生体内機能を明らかにし、Vcan 代謝の鍵となる蛋白質分解酵素を決定し、これらの結果を基に組織破壊後の修復過程における Vcan 代謝の意義を解明することである。

3. 研究の方法

- (1) 病態モデルマウスの解析と V-kine の投与あるいは生体内発現による病態変化の観察
 - Vcan の CS ドメイン内に存在する Vcanase 共通の切断配列に変異を導入すると Vcanase 抵抗

性 Vcan を発現できることを哺乳動物発現系にて確認した。次に、CRISPR/Cas9 の技術を用いて同一の変異をマウスゲノム内に導入することによって Vcanase 抵抗性 Vcan を発現する「Vcanase-resistant Vcan 発現ノックインマウス (V1R)」を作成した(図 2、3 参照、広島大学 本田浩章教授との共同研究)。本研究ではまず V1R のホモ接合体 R/R マウスと野生型マウスに下記 4 種類の病態を作成して比較解析した。

病態モデルは、皮膚創傷治癒モデル(背部に全層性の皮膚欠損を作成) デキストラン硫酸ナトリウム(DSS)誘発性腸炎モデル(飲水中に DSS を投与し、急性および慢性腸炎を作成) 四塩化炭素肝線維症モデル(週 2 回計 8 週間腹腔内投与) 腫瘍移植実験(皮下に腫瘍を移植し、腫瘍の大きさ、血管新生、腫瘍間質の変化等を検討)とした。なお様々な腫瘍細胞株移植の予備実験の結果、豊富な実験結果の蓄積を持つ QRsP11 線維肉腫株と mT3 膀胱癌細胞株を用いて実験を行うこととした。

解析方法に関しては 形態学的解析(通常の組織染色ならびに免疫染色) 生化学的解析、qRT-PCR 等を行う。対象分子は、i) ECM 分子群、ii) 蛋白質分解酵素群(ADAMTS 群、マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)群等) iii) 間質線維芽細胞マーカー(SMA、vimentin 等) iv) 血管、リンパ管マーカー(CD31、CD34、LYVE1) v) 炎症細胞マーカー(CD11b、F4/80 他各種) vi) 炎症性サイトカインや TGF、VEGF 等の生理活性分子とした。

V-kine の投与あるいは発現: R/R マウスにみられる野生型との病態の差異は Vcanases によって分解されない Vcan の蓄積によるのか、あるいは V-kine の産生の欠如によるのかは V-kine 機能回復実験によって判明する。野生型マウスの病変部に V-kine を投与すれば V-kine の生体内機能の有無と程度が明らかとなる。そこで野生型と R/R の病変局所に V-kine を投与あるいは発現して解析を行った。

(2) 病変部の Vcan 代謝において決定的な役割を果たす蛋白質分解酵素の同定

qRT-PCR 法を駆使して、5 種類の Vcanases のうち病変部にて発現の高い酵素を絞り込んだ。炎症や癌等のヒト病態組織切片に対して Vcan、V-kine、さらには候補の Vcanase について免疫染色を行い、マウスとヒトの病態において重要と思われる Vcanase の判定を試みた。Vcanase の遺伝子欠損マウスに各種病態モデルを作成し Vcan の分解、V-kine の産生を評価するとともに野生型と比較して病態の差異の有無を検討した。

(3) Vcan や V-kine の機能を介する生理活性物質や受容体、シグナル経路の同定

病変部における Vcan や V-kine の作用機構の詳細な解明を試みた。Vcan の 4 つ作用点(図 1 参照)を踏まえて HA とその受容体、TGF スーパーファミリーのシグナル経路、CS 鎖の物性による影響等を検討していく。同時に、マイクロアレイ解析、プロテオーム解析(iTRAQ 法)等を駆使して新たな介在分子やシグナル伝達経路の探索を行い、候補の分子やシグナル経路を絞り込んだ後は、上記 1) の解析手法を活用して解析を進めた。

4. 研究成果

Vcanase 抵抗性 Vcan を発現する「Vcanase-resistant Vcan 発現ノックインマウス (V1R)」の実験群を調製し、生理的状态と各種病態モデルにて解析を行った。

(1) 生理的条件下におけるマウスの解析結果

野生型(以下 W/W)と比較して V1R のホモ接合体(以下 R/R)は、出生子数が少ないこと、合趾症を呈することがわかった。出生子数減少の原因を解明したところ、胎児は胎生約 14.5 日(E14.5)までは正常に発育するが E16.5 では臓器出血を呈する胎児が一定数見られた。胎生期の血管の解析を遂行中である。合趾症の有無は同じ C57BL6/N 系統でもラインによって発症頻度が異なること、すなわち遺伝的浸透性が 100%ではないことがわかった。そこで合趾症を呈する R/R の雌雄を交配させることにより遺伝的浸透性がほぼ 100%の系列を樹立し実験群として使用することとした。合趾症に関して組織学的検討を行ったところ、趾の骨形成に異常はなく表皮と真皮の部分の分離不全が観察された。

(2) 皮膚創傷治癒モデル

生後約 12 週齢の W/W および R/R マウスの背部に 8 mm トレパンを用いて全層性の皮膚欠損を作成し、治癒過程を観察評価した。その結果、W/W と比較して R/R では治癒が速いこと、創部では Vcan の貯留量が多いこと、TGF シグナルが亢進していることがわかった。また真皮線維芽細胞の増殖と筋線維芽細胞への分化が亢進していること、浸潤マクロファージ量が増加しており M1 系へシフトしていることがわかった。W/W と R/R の背部皮膚から線維芽細胞を採取・分離して培養系にて検討したところ、R/R 線維芽細胞では Vcan、I, III 型コラーゲン、ヒアルロン酸の貯留・沈着量の増加、TGF シグナル伝達の亢進、筋線維芽細胞への分化の促進が観察された。以上の一連の結果から、創傷の創部に Vcan が発現し、同分子の代謝が主として ADAMTS 群の蛋白質分解酵素によって行われること、Vcan が TGF のシグナル制御を通じて創傷治癒を促進することが明らかとなった。

(3) デキストラン硫酸ナトリウム(DSS)誘発性腸炎モデル

生後約 12 週齢の W/W および R/R マウスに DSS 含有の飲水を 5 日間投与して急性腸炎を誘発し、投与開始 8 日後に腸の状態を解析した。マウスの体重、血便の程度、腸管の長さ、組織学的スコア等を測定した結果、R/R マウスでは W/W と比較して腸炎の程度が軽度であることがわかった。R/R の腸管では Vcan の蓄積とマクロファージの浸潤が亢進していた。さらに腸炎病巣から細胞を採取し、マクロファージと間質細胞を FACS にて分離し培養を行い各種細胞に関して検討

を行った。マクロファージに関しては、M1、M2 の両者が同様に増加していた。間質細胞に関しては R/R において筋線維芽細胞の比率が高かった。さらに間質線維芽細胞とマクロファージについて膜を隔てた重層共培養系を考案、確立し検討を行ったところ、野生型マクロファージと R/R 線維芽細胞にて筋線維芽細胞への分化抑制が観察され、当該培養系の結果から V_{kine} が線維芽細胞の筋線維芽細胞への分化を抑制していることが示唆された。そこで線維芽細胞に V_{kine} を強制発現させたところ同分化は抑制された。以上の結果より、炎症部位における V_{can} を基質として ADAMTSs によって産生される V_{kine} が線維芽細胞の筋線維芽細胞への分化を抑制し、炎症を増強させていることが強く示唆された。なお本研究成果は投稿準備中である。

(4) 腫瘍移植実験

C57BL6 系マウスに生着できる膀胱癌株 mT3-2H3 を W/W マウスならびに R/R の背部に移植し、腫瘍塊の検討を行っている。

炎症における組織破壊と修復の過程ならびに腫瘍浸潤過程において ECM がダイナミックに変容する際に V_{can} は仮設マトリックスの形成に中心的な役割を果たすといわれている。本研究成果は、同分子の ADAMTS 群による分解の意義と代謝産物である G1 断片 (V_{kine}) の生体内機能を世界で初めて明示したものとして意義が大きい。G1 断片がマトリカインとして機能するという事実は、マトリカインの概念を支持する新たな例といえる。今後は V_{kine} の作用機構の詳細を解明し、病態の人為的制御方法の開発に繋げたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Zayed Mohammed, Iohara Koichiro, Watanabe Hideto, Ishikawa Mami, Tominaga Michiyo, Nakashima Misako	4. 巻 12
2. 論文標題 Characterization of stable hypoxia-preconditioned dental pulp stem cells compared with mobilized dental pulp stem cells for application for pulp regenerative therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Stem Cell Research & Therapy	6. 最初と最後の頁 1-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13287-021-02240-w	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 Higuchi Tomoko, Suzuki Daisuke, Watanabe Takafumi, Fahnchaksai Kanda, Ota Keiko, Yokoo Kazuhisa, Furukawa Hiroshi, Watanabe Hideto	4. 巻 16
2. 論文標題 Versican contributes to ligament formation of knee joints	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0250366	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 Islam Shamima, Watanabe Hideto	4. 巻 68
2. 論文標題 Versican: A Dynamic Regulator of the Extracellular Matrix	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Histochemistry & Cytochemistry	6. 最初と最後の頁 763 ~ 775
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1369/0022155420953922	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 Iohara Koichiro, Zayed Mohammed, Takei Yoshifumi, Watanabe Hideto, Nakashima Misako	4. 巻 8
2. 論文標題 Treatment of Pulpectomized Teeth With Trypsin Prior to Transplantation of Mobilized Dental Pulp Stem Cells Enhances Pulp Regeneration in Aged Dogs	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Bioengineering and Biotechnology	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fbioe.2020.00983	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 Hong CC., Tang AT., Detter MR., Choi JP., Wang R, Yang X, Guerrero A., Wittig CF., Hobson N, Girard R, Lightle R, Moore T, Shenkar R, Polster SP., Goddard LM., Ren AA., Leu NA, Sterling S, Yang J, Li L, Chen M, Mericko-Ishizuka P, Dow LE., Watanabe H, Schwaninger M, Min W, Marchuk DA., Zheng X, Awad IA., Kahn ML.	4. 巻 217
2. 論文標題 Cerebral cavernous malformations are driven by ADAMTS5 proteolysis of versican	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 1-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20200140	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 Zayed Mohammed, Iohara Koichiro, Watanabe Hideto, Nakashima Misako	4. 巻 10
2. 論文標題 CCR3 antagonist protects against induced cellular senescence and promotes rejuvenation in periodontal ligament cells for stimulating pulp regeneration in the aged dog	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-65301-9	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 Hishida Kensaku, Hatano Sonoko, Furukawa Hiroshi, Yokoo Kazuhisa, Watanabe Hideto	4. 巻 8
2. 論文標題 Effects of Fibroblast Growth Factor 2 on Burn Injury and Repair Process	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open	6. 最初と最後の頁 e2757 ~ e2757
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/GOX.0000000000002757	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 Hatano Sonoko, Watanabe Hideto	4. 巻 11
2. 論文標題 Regulation of Macrophage and Dendritic Cell Function by Chondroitin Sulfate in Innate to Antigen-Specific Adaptive Immunity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2020.00232	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 Islam Shamima, Chuensirikulchai Kantinan, Khummuang Saichit, Keratibumrungpong Tanyaporn, Kongtawelert Prachya, Kasinrer Watchara, Hatano Sonoko, Nagamachi Akiko, Honda Hiroaki, Watanabe Hideto	4. 巻 87
2. 論文標題 Accumulation of versican facilitates wound healing: Implication of its initial ADAMTS-cleavage site	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Matrix Biology	6. 最初と最後の頁 77~93
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.matbio.2019.10.006	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 Mittal Nishant, Yoon Sung Han, Enomoto Hirokazu, Hiroshi Miyama, Shimizu Atsushi, Kawakami Atsushi, Fujita Misato, Watanabe Hideto, Fukuda Keiichi, Makino Shinji	4. 巻 9
2. 論文標題 Versican is crucial for the initiation of cardiovascular lumen development in medaka (<i>Oryzias latipes</i>)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-45851-3	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 Khummuang Saichit, Chuensirikulchai Kantinan, Pata Supansa, Laopajon Witida, Chruewkamlow Nuttapol, Mahasongkram Kodchakorn, Sugiura Nobuo, Watanabe Hideto, Tateno Hiroaki, Kamuthachad Ludthawun, Wongratanacheewin Surasakdi, Takheaw Nuchjira, Kasinrer Watchara	4. 巻 31
2. 論文標題 Characterization and functional analysis of novel circulating NK cell sub-populations	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 515~530
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxz027	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 Ida-Yonemochi Hiroko, Morita Wataru, Sugiura Nobuo, Kawakami Ryosuke, Morioka Yuki, Takeuchi Yuka, Sato Toshiya, Shibata Shunichi, Watanabe Hideto, Imamura Takeshi, Igarashi Michihiro, Ohshima Hayato, Takeuchi Kosei	4. 巻 8
2. 論文標題 Craniofacial abnormality with skeletal dysplasia in mice lacking chondroitin sulfate N-acetylgalactosaminyltransferase-1	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-35412-5	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 Tezuka Takehiko, Ota Akinobu, Karnan Sivasundaram, Matsuura Katsuhiko, Yokoo Kazuhisa, Hosokawa Yoshitaka, Vigetti Davide, Passi Alberto, Hatano Sonoko, Umezawa Kazuo, Watanabe Hideto	4. 巻 293
2. 論文標題 The plant alkaloid conophylline inhibits matrix formation of fibroblasts	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 20214 ~ 20226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA118.005783	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 Karamanos Nikos K., Piperigkou Zoi, Theocharis Achilleas D., Watanabe Hideto, Franchi Marco, Baud St?phanie, Br?zillon St?phane, G?tte Martin, Passi Alberto, Vigetti Davide, Ricard-Blum Sylvie, Sanderson Ralph D., Neill Thomas, Iozzo Renato V.	4. 巻 118
2. 論文標題 Proteoglycan Chemical Diversity Drives Multifunctional Cell Regulation and Therapeutics	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemical Reviews	6. 最初と最後の頁 9152 ~ 9232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.chemrev.8b00354	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 Hor Seanghai, Kodama Takumi, Sugiura Nobuo, Kondou Hikaru, Yanagida Mio, Yanagisawa Keiya, Shibasawa Aoki, Tsuzuki Bunta, Fukatsu Naoto, Nagao Kazuya, Yamana Kenji, Hidari Kazuya I. P. J., Watanabe Hideto, Habuchi Osami, Nakano Hirofumi	4. 巻 35
2. 論文標題 Chemical synthesis of 4-azido- -galactosamine derivatives for inhibitors of N-acetylgalactosamine 4-sulfate 6-O-sulfotransferase	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Glycoconjugate Journal	6. 最初と最後の頁 477 ~ 491
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10719-018-9839-2	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 Tadai Kouki, Shioiri Tatsumasa, Tsuchimoto Jun, Nagai Naoko, Watanabe Hideto, Sugiura Nobuo	4. 巻 164
2. 論文標題 Interaction of receptor type of protein tyrosine phosphatase sigma (RPTP) with a glycosaminoglycan library	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 41 ~ 51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvy027	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 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Islam Shamima、Chuensirikulchai Kantinan、Khummuang Saichit、Keratibumrunpong Tanyaporn、Kongtawelert Prachya、Kasinrerk Watchara、Hatano Sonoko、Nagamachi Akiko、Honda Hiroaki、Watanabe Hideto
2. 発表標題 Accumulation of versican facilitates wound healing: implication of its initial ADAMTS-cleavage site
3. 学会等名 11th International conference on proteoglycans (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shioiri Tatsumasa, Tsumimoto Jun, Ishihara Masayuki, Gutavsson Tobias, Salanti Ali, Watanabe Hideto, Sugiura Nobuo
2. 発表標題 Chondroitin sulfate A-liposome: toward an efficient therapy of placental malaria
3. 学会等名 11th International conference on proteoglycans (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡辺秀人
2. 発表標題 コンドロイチン硫酸の構造と機能：病態の進展と制御
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡辺秀人
2. 発表標題 コンドロイチン硫酸のシグナル制御と生体内機能
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shamima Islam, Akiko Nagamachi, Hiroaki Honda, Hideto Watanabe
2. 発表標題 Versican turnover: relevance in physiological and pathological conditions
3. 学会等名 Gordon Research Conference on Proteoglycans (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hideto Watanabe
2. 発表標題 Versican and its turnover: relevance in physiological and pathological conditions
3. 学会等名 FEBS -Advanced Lecture Course: Extracellular Matrix: Cell Regulation, Epigenetics and Modeling (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
連携研究者	永井 尚子 (Nagai Naoko) (00367799)	愛知医科大学・分子医科学研究所・助教 (33920)	
連携研究者	土本 純 (Tsuchimoto Jun) (70632868)	愛知医科大学・分子医科学研究所・助教 (33920)	

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