

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：34512

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2011～2015

課題番号：23110003

研究課題名(和文)コンドロイチン硫酸を中心とした糖鎖による神経活動の制御機構

研究課題名(英文)Regulatory mechanisms of neuronal activity by chondroitin sulfate chains

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) 109,300,000円

研究成果の概要(和文)：コンドロイチン硫酸(CS)は、中枢神経系のマトリックスに豊富に存在することが知られ、神経可塑性の制御などに重要な役割を果たしていると考えられている。CSは、グルクロン酸とN-アセチルガラクトサミンが交互に繰り返した構造を基本糖鎖骨格にもち、その様々な部位が硫酸化修飾を受けて構造多様性を獲得する。我々は、CSの硫酸化パターンによって神経可塑性が調節されると考え、6位が硫酸化されたCSを多く発現するトランスジェニックマウスを作成した。その結果、脳においてCSは、硫酸化パターンの違いにより神経細胞の機能を調節することで、神経可塑性を制御することが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：Chondroitin sulfate (CS), a major component of the brain extracellular matrix, is reported to play a role in controlling critical period plasticity. Digestion of CS chains has shown to restore visual cortical plasticity in adult animals, but the underlying mechanisms remain unknown. CS chain is a linear polysaccharide consisting of repeating disaccharide units that can be substituted with sulfate groups at various positions, thereby producing characteristic sulfation patterns. Thus we hypothesized that sulfation patterns of CS chains regulate the critical period plasticity. Using transgenic mouse model overexpressing chondroitin 6-sulfotransferase-1, we found that a developmental increase in the 4-sulfation/6-sulfation ratio of CS chains leads to the termination of the critical period in the mouse visual cortex. These results suggest that specific sulfation patterns of CS chains regulate the maturation of parvalbumin-expressing interneurons.

研究分野：生化学・分子生物学・糖鎖生物学

キーワード：プロテオグリカン コンドロイチン硫酸 神経可塑性 抑制性神経細胞 グリコサミノグリカン 糖鎖受容体 糖鎖シグナル ペリニューロナルネット

1. 研究開始当初の背景

コンドロイチン硫酸鎖は、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が交互に繰り返した構造を基本糖鎖骨格にもち、そ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と考えられている。特にコンドロイチン硫酸プロテオグリカンは、中枢神経系のマトリックスに豊富に存在することが知られ、その硫酸化構造は脳の発達に伴い劇的に変化することから、硫酸化の程度と構造の異なるコンドロイチン硫酸鎖がそれぞれ異なる機能を発揮し、神経可塑性の制御などに重要な役割を果たしていると考えられている。

神経可塑性とは、新たな経験によって脳が神経回路を再編成する能力のことである。脳は臨界期と呼ばれる生後初期の一定期間にのみ高い可塑性を示すが、成体において可塑性が低下する機構はよく分かっていない。多くの研究から、興奮性と抑制性の神経回路のバランスによって、臨界期が調節されることが示されている。特に、パルプアルブミンというカルシウム結合タンパク質を発現する抑制性神経細胞 (PV 細胞) が臨界期可塑性に大きく貢献すると考えられている。コンドロイチン硫酸は脳の発生に伴い PV 細胞の周囲に濃縮し、ペリニューロナルネット (PNN) と呼ばれる特殊な細胞外マトリックスを形成する。コンドロイチン硫酸の PNN への濃縮は、生後の比較的遅い時期に開始され、臨界期の終了後に完了する。臨界期の終了した成体に、コンドロイチン硫酸鎖を分解する酵素であるコンドロイチナーゼ ABC を注入し、PNN を除去すると、視覚野の可塑性が回復する。また、脊髄損傷を起こした動物にコンドロイチナーゼ ABC を投与することで、損傷神経の再生が劇的に回復することからも、コンドロイチン硫酸は、可塑性や軸索再生を阻害する物理的障壁であると認識されている。しかしながら、特定のコンドロイチン硫酸が軸索伸長を促進することも知られており、このようなコンドロイチン硫酸の機能多様性の少なくとも一部は、コンドロイチン硫酸鎖の構造多様性に起因すると考えられている。

2. 研究の目的

脳のコンドロイチン硫酸鎖は、*N*-アセチルガラクトサミンの 4 位が硫酸化された 4-硫酸化コンドロイチンと 6 位が硫酸化された 6-硫酸化コンドロイチンに大別でき、発生初

期に豊富に存在する 6-硫酸化コンドロイチンは、成体になると減少する。我々は、コンドロイチン硫酸鎖の硫酸化パターンによって神経可塑性が調節されると考え、6-硫酸化コンドロイチンを過剰発現するトランスジェニック (*C6ST-1* TG) マウスを作成し、解析した。

3. 研究の方法

野生型マウスや *C6ST-1* TG マウスの脳からグリコサミノグリカン鎖を抽出、精製し、コンドロイチナーゼ ABC を作用させ 2 糖にまで分解した。その後、2-アミノベンズアミドを用いて還元末端を標識し、それらの構造を HPLC により分析した。

野生型マウスや *C6ST-1* TG マウスにおける眼優位性の可塑性の解析は、臨界期前、臨界期中および臨界期後に短期間の単眼遮蔽を行った後、麻酔下で視覚野両眼視領域からの視覚誘発電位 (VEP: visual-evoked potential) の記録により行った。

子宮内エレクトロポレーション法を用いて、胎生 12 日の野生型マウス的大脑基底核原基に、*C6ST-1* 発現プラスミドおよび黄色蛍光タンパク質 (YFP) 発現プラスミドを同時に導入することにより、PV 細胞に選択的に遺伝子導入を行った。生後 30 日に脳切片を作成し、免疫組織染色により、遺伝子が導入された細胞を同定し解析した。

生後 1 日目、15 日目、30 日目、45 日目、120 日目の *C6ST-1* TG マウスと野生型マウスの脳から、PBS、0.5% Triton X-100、および 6M urea をそれぞれ含む緩衝液を用いてタンパク質を抽出し、各画分に含まれる種々のプロテオグリカンの発現をウエスタンブロッティング解析により調べた。

野生型マウスと *C6ST-1* TG マウスに、カイン酸 (25 mg/kg) を腹腔内投与し、側頭葉てんかん発作を誘発させた。

4. 研究成果

(1) 野生型マウスの脳では、6-硫酸化コンドロイチンは発生初期に多く存在し、発生に伴い減少した。一方、4-硫酸化コンドロイチンは発生に伴い増加し、成体ではコンドロイチン硫酸鎖全体の 90% 以上が 4-硫酸化コンドロイチンであった。その結果、6-硫酸化コンドロイチンに対する 4-硫酸化コンドロイチンの比率 (4S/6S 比) は臨界期を挟んで顕著に増加することが分かった。*C6ST-1* TG マウスの脳では、野生型と比べ 6-硫酸化コンドロイチンが増加し、4-硫酸化コンドロイチンが減少していた。その結果、野生型と比べ 4S/6S 比が顕著に低下しており、成体でも未熟な硫酸化パターンを維持していた。しかしながら、コンドロイチン硫酸鎖の総量は発生に伴い一定に保たれており、野生型と *C6ST-1* TG マウスで差はなかった。

(2) コンドロイチン硫酸鎖の硫酸化パター

ンが、眼優位性可塑性に影響するのかを検討した。臨界期における眼優位性可塑性は、野生型と *C6ST-1* TG マウスで同様に見られた。次に、臨界期の終了した成体(生後 60-90 日)における単眼遮蔽の影響を調べた。野生型マウスでは可塑性が低下しており、3 日間の単眼遮蔽によって VEP の対側/同側比は変化しなかったが、*C6ST-1* TG マウスは有意な低下を示した。したがって、*C6ST-1* TG マウスは通常の臨界期が終了した成体でも、臨界期と同様の眼優位性可塑性を維持していることが明らかとなった。

(3)コンドロイチン硫酸鎖の硫酸化パターンが、PV 細胞周囲に形成される PNN に与える影響を検討した。PNN は古典的なマーカーである WFA レクチンで染色され、成体の野生型マウス視覚野では、全体の約 90%の PV 細胞が、WFA 陽性の PNN によって覆われていた。一方、*C6ST-1* TG マウスでは、WFA 陽性 PNN 数が有意に減少していたが、PV 細胞の数自体は、野生型と同程度であった。さらに、*C6ST-1* TG マウスの一部の PV 細胞周囲には、6-硫酸化コンドロイチンを認識する CS56 抗体によって染色される PNN が新たに形成されており、この CS56 抗体陽性 PNN は、WFA 陽性 PNN とは共局在しなかった。以上の結果から、6-硫酸化コンドロイチンを多く発現させることによって、PV 細胞周囲の WFA 陽性 PNN の形成が低下し、6-硫酸化コンドロイチンに富む CS56 抗体陽性 PNN が形成されることが分かった。

(4)PV 細胞の成熟には、網膜と外側膝状体で合成されたホメオタンパク質 *Otx2* が、軸索内を輸送され視覚野まで到達し PV 細胞に選択的に蓄積されることが必要である。我々は、PNN の硫酸化パターンが *Otx2* の取り込みに関与するのではないかと考えた。特異的抗体を用いて視覚野における *Otx2* タンパクの局在を解析したところ、野生型マウスでは多くの PV 細胞に *Otx2* の蓄積が見られたが、*C6ST-1* TG マウスでは *Otx2* 陽性細胞数が顕著に減少していた。さらに、野生型マウスでは、*Otx2* の蓄積が見られた PV 細胞のほとんどは、WFA 陽性 PNN によって覆われていたが、*C6ST-1* TG マウスで見られた CS56 陽性 PNN に覆われた PV 細胞には *Otx2* は蓄積しなかった。したがって、*C6ST-1* TG マウスでは、6-硫酸化コンドロイチンに富む CS56 抗体陽性 PNN が形成されるが、この PNN は軸索末端から分泌された *Otx2* を保持することができず、PV 細胞への蓄積が低下すると考えられた。

(5) *C6ST-1* TG マウスは、 β -アクチンプロモーターの下流で *C6ST-1* を発現するので、すべての細胞で *C6ST-1* が過剰発現している。そのため、どの細胞が合成するコンドロイチン硫酸鎖によって、PNN の構造が変化しているのか不明であった。そこで、子宮内電トロポレーション法を用いて、胎生 12 日の

野生型マウス的大脑基底核原基に、*C6ST-1* 発現プラスミドを導入した。その後、生後 30 日で視覚野の免疫染色を行った結果、遺伝子導入された PV 細胞の周囲にのみ CS56 陽性 PNN が形成されており、遺伝子導入されていない PV 細胞周囲には CS56 陽性 PNN は形成されなかった。また、遺伝子導入されて CS56 陽性 PNN で覆われた PV 細胞には、*Otx2* が蓄積していなかった。以上の結果から、PV 細胞自身の合成するコンドロイチン硫酸鎖の硫酸化パターンによって、*Otx2* の取り込みが調節されることが分かった。

(6)コンドロイチン硫酸鎖の硫酸化パターンが、PV 細胞の電気生理学的性質にどのような影響を与えるのか解析した。*C6ST-1* TG マウスの PV 細胞は、発火頻度は正常だが、スパイク幅が野生型に比べ有意に長かった。また、*C6ST-1* TG マウスでは、PV 細胞の静止膜電位も野生型マウスに比べ脱分極側に变化しており、これらの電気生理学的特性は、未熟な PV 細胞の性質と類似していた。そこで、*C6ST-1* TG マウスでは実際に抑制性神経回路の効果が低下しているのか、視覚野神経細胞の視覚応答性を比較することで検討したところ、*C6ST-1* TG マウスは野生型に比べ視覚刺激提示後の発火が持続していた。以上の結果から、6-硫酸化コンドロイチンの過剰発現により、PV 細胞は電気生理学的性質に成熟できず、抑制性神経回路の効果が低下することが分かった。

(7)6-硫酸化コンドロイチンがどのように PNN の形成を制御しているのかを *C6ST-1* TG マウスを用いて解析した。*C6ST-1* TG マウスと野生型マウスの脳における種々のプロテオグリカンの発現をウエスタンブロッティング解析により調べたところ、*C6ST-1* TG マウスの脳において、PNN の主要な成分として知られるアグリカンのみが選択的に減少していた。また、WFA を用いた組織染色からも、野生型マウスと比べ *C6ST-1* TG マウスでは PNN へのアグリカンの蓄積が特異的に減少していることが判明した。さらに、*C6ST-1* TG マウスにおける脳由来のアグリカンは、野生型マウス由来のものに比べ、マウス脳に発現してアグリカンを分解することが知られる ADAMTS-5 (aggrecanase-2) による分解を受けやすいことがわかった。したがって、アグリカン上のコンドロイチン硫酸の硫酸化構造はアグリカンの安定性に影響を与え、その結果 PNN の形成や神経可塑性を制御していることが示唆された。

(8)コンドロイチン硫酸鎖の硫酸化パターンが、てんかん発作の発症にかかわる可能性を検討した。カイニン酸投与後の野生型マウス的大脑皮質と海馬で、6-硫酸化コンドロイチンが増加し 4S/6S 比が低下した。また、カイニン酸投与後 120 分間、けいれん発作の比

較を行ったところ、C6ST-1 TG マウスは、野生型マウスよりてんかん発作が起きやすく、加えてカニンニン酸投与後 2 時間以内の死亡率が高いことが判明した。以上の結果から、てんかんの発症や、てんかんを繰り返す難治性てんかんの発症過程に、6-硫酸化コンドロイチンが関与している可能性が示唆された。

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 29 件)

¹ Shinji Miyata, and Hiroshi Kitagawa (2016) Chondroitin sulfate and neuronal disorders. *Front. Biosci.* 21, 1330-1340. 査読有

<https://www.bioscience.org/2016/v21/af/4460/2.htm>

² Kazumasa Saigoh, Shinji Miyata, Hiroshi Kitagawa, et al. (12 人中 10 番目) (2016) Chondroitin sulfate

β -1,4-N-acetylgalactosaminyltransferase-1 (ChGn-1) polymorphism; association with progression of multiple sclerosis. *Neurosci. Res.*, 108, 55-59. 査読有

DOI; 10.1016/j.neures.2016.01.002

³ Shinji Miyata, and Hiroshi Kitagawa (2016) Chondroitin 6-sulfation regulates perineuronal net formation by controlling the stability of aggrecan. *Neural Plasticity* 2016, Article ID 1305801, 13 pages. 査読有

DOI; 10.1155/2016/1305801

⁴ Keiko Yabuno, Shinji Miyata, Hiroshi Kitagawa, et al. (11人中9番目) (2015) A sulfated glycosaminoglycan linkage region is a novel type of Human Natural Killer-1 (HNK-1) epitope expressed on aggrecan in perineuronal nets. *PLoS ONE* 10, e0144560. 査読有

Doi:10.1371/journal.pone.0144560

⁵ Noriko Yutsudo and Hiroshi Kitagawa (2015) Involvement of chondroitin 6-sulfation in temporal lobe epilepsy. *Exp. Neurol.* 274, 126-133. 査読有

DOI:10.1016/j.expneurol.2015.07.009

⁶ Toshiyasu Koike, Tadahisa Mikami, Hiroshi Kitagawa et al. (5人中5番目) (2015) Chondroitin sulfate-E mediates estrogen-induced osteoanabolism. *Sci. Rep.* 5, 8994. 査読有

DOI: 10.1038/srep 08994

⁷ Tomomi Izumikawa, and Hiroshi Kitagawa (2015) Amino acid sequence surrounding the chondroitin sulfate attachment site of thrombomodulin regulates chondroitin polymerization. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 460, 233-237. 査読有

DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.03.016.

⁸ Tomomi Izumikawa, Ban Sato, Tadahisa Mikami, Jun-ichi Tamura, Hiroshi Kitagawa et al. (6 人中 6 番目) (2015) GlcUA β 1-3Gal β 1-3Gal β 1-4Xyl(2-O-phosphate) is the preferred substrate for chondroitin N-acetylgalactosaminyltransferase-1. *J. Biol. Chem.* 290, 5438-5448. 査読有

DOI ;10.1074/jbc.M114.603266

⁹ Mai Taniguchi, Satomi Nadanaka, Hiroshi Kitagawa, et al. (17 人中 16 番目) (2015) TFE3 is a bHLH-ZIP-type transcription factor that regulates the mammalian Golgi stress response. *Cell Struct. Funct.* 40, 13-30. 査読有

DOI;10.1247/csf.14015

¹⁰ Tadahisa Mikami, and Hiroshi Kitagawa (2015) Glycan structure and neural plasticity. *Sugar chains* (Taniguchi, N., Suzuki, T., and Ohtsubo, K., eds) Springer, pp. 107-126. 査読有

DOI ;10.1007/978-4-431-55381-6_7

¹¹ Shinji Miyata, and Hiroshi Kitagawa (2015) Mechanisms for modulation of neural plasticity and axon regeneration by chondroitin sulphate. *J. Biochem.* 157, 13-22. 査読有

DOI: 10.1093/jb/mvu067

¹² Hiroshi Kitagawa (2014) Using sugar-remodeling to study chondroitin sulfate function. *Biol. Pharm. Bull.* 37, 1705-1712. 査読有

DOI:10.1248/bpb.b14-00613

¹³ Satomi Nadanaka, Jun-ichi Tamura, Hiroshi Kitagawa, et al. (5人中5番目) (2014) Heparan sulfate containing unsubstituted glucosamine residues: Biosynthesis and heparanase inhibitory activity. *J. Biol. Chem.* 289, 15231-15243.

【Faculty of 1000】査読有

DOI;10.1074/jbc.M113.545343

¹⁴ Katsuichi Miyamoto, Hiroshi Kitagawa, et al. (7人中6番目) (2014) Chondroitin 6-O-sulfate ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. *Glycobiology.* 24, 469-475. 査読有

DOI; 10.1093/glycob/cwu014

¹⁵ Toshiyasu Koike, Ban Sato, and Hiroshi Kitagawa et al. (4人中4番目) (2014) Identification of phosphatase that dephosphorylates xylose in the glycosaminoglycan-protein linkage region of proteoglycans. *J. Biol. Chem.* 289, 6695-6708.

【Faculty of 1000】査読有

DOI; 10.1074/jbc.M113.520536

¹⁶ Tomomi Izumikawa, Ban Sato, and Hiroshi Kitagawa (2014) Chondroitin sulfate is indispensable for pluripotency and differentiation of mouse embryonic stem cells. *Sci. Rep.* 4, 3701. 査読有

DOI:10.1038/srep03701.

¹⁷ Kosei Takeuchi, Shinji Miyata, Hiroshi Kitagawa et al. (19 人中 18 番目) (2013) Chondroitin sulphate N-acetylgalactosaminyl-transferase-1 inhibits recovery from neural injury. *Nature Commun.* 4, 2740. 査読有

DOI:10.1038/ncomms3740.

¹⁸ Eko Purunomo, Satomi Nadanaka, Hiroshi Kitagawa, et al. (9 人中 8 番目) (2013) Glycosaminoglycan overproduction in the aorta increases aortic calcification in murine chronic kidney disease. *J. Am. Heart Assoc.* 2, e000405. 査読有

DOI: 10.1161/JAHA.113.000405

¹⁹ Tomomi Izumikawa, Hiroshi Kitagawa, et al. (6 人中 6 番目) (2013) A chondroitin synthase-1 (ChSy-1) missense mutation in a patient with neuropathy impairs the elongation of chondroitin sulfate chains initiated by chondroitin N-acetylgalactosaminyltransferase-1. *Biochim. Biophys. Acta* 1830, 4806-4812. 査読有

DOI.10.1016/j.bbagen.2013.06.017

²⁰ Satomi Nadanaka, Shoji Kagiya, and Hiroshi Kitagawa (2013) Roles of EXT2, a member of EXT family of tumor suppressors, in liver injury and regeneration processes. *Biochem. J.* 454, 133-145. 査読有

Doi; 10.1042/BJ20130323

²¹ Tadahisa Mikami, and Hiroshi Kitagawa (2013) Biosynthesis and function of chondroitin sulfate.

Biochim. Biophys. Acta 1830, 4719-4733. 査読有

DOI:10.1016/j.bbagen.2013.06.006

22 Satomi Nadanaka, Hiroshi Kitagawa, et al. (8人中8番目) (2013) EXTL2, a member of EXT family of tumor suppressors, controls glycosaminoglycan biosynthesis in a xylose kinase-dependent manner. *J. Biol. Chem.* 288, 9321-9333. 査読有

DOI ;10.1074/jbc.M112.416909

23 Tadahisa Mikami, Hiroshi Kitagawa, et al. (4人中4番目) (2012) Chondroitin sulfate is a critical determinant for skeletal muscle development/regeneration and improvement of muscular dystrophy. *J. Biol. Chem.* 287, 38531-38542. 査読有

DOI ;10.1074/jbc.M111.336925

24 Toshiyasu Koike, Jun-ichi Tamura, Hiroshi Kitagawa, et al. (4人中4番目) (2012) Chondroitin sulfate-E fine-tunes osteoblast differentiation via ERK1/2, Smad3 and Smad1/5/8 signaling by binding to N-cadherin and cadherin-11. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 420, 523-529. 査読有

DOI ;10.1016/j.bbrc.2012.03.024

25 Shinji Miyata, Yukio Komatsu, Hiroshi Kitagawa, et al. (5人中5番目) (2012) Persistent cortical plasticity by upregulation of chondroitin 6-sulfation. *Nature Neurosci.* 15, 414-422. 査読有

DOI ;10.1038/nn.3023

26 Tomomi Izumikawa, Hiroshi Kitagawa, et al. (3人中3番目) (2012) Chondroitin 4-O-sulfotransferase-2 regulates the number of chondroitin sulfate chains initiated by chondroitin N-acetylgalactosaminyltransferase-1. *Biochem. J.* 441, 697-705. 査読有

DOI ;10.1042/BJ20111472

27 Jun-ichi Tamura, Satomi Nadanaka, Hiroshi Kitagawa, et al. (8人中8番目) (2012) Synthesis and the interaction with midkine of biotinylated chondroitin sulfate tetrasaccharides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 22, 1371-1374. 査読有

DOI ;10.1016/j.bmcl.2011.12.054

28 Shinji Miyata, and Hiroshi Kitagawa (2011) Chondroitin sulfate proteoglycans regulate experience-dependent neuronal plasticity. *Trends Glycosci. Glycotechnol.* 23, 239-247. 査読有

DOI;10.4052/tigg.23.239

29 Naoki Nakagawa, Tomomi Izumikawa, Hiroshi Kitagawa and Shogo Oka (2011) Sulfation of glucuronic acid in the linkage tetrasaccharide by HNK-1 sulfotransferase is an inhibitory signal for the expression of a chondroitin sulfate chain on thrombomodulin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 415, 109-113. 査読有

DOI;10.1016/j.bbrc.2011.10.023

[学会発表](計 109 件)

1 Kitagawa, H. The 3rd International Symposium on Glyco-Neuroscience (2016.01.14-16, Awaji) Chondroitin 6-sulfation is relevant to perineuronal net formation and temporal lobe epilepsy.

2 Miyata, S., Komatsu, Y., Yoshimura, Y., Taya, C., Kitagawa, H. BMB2015 (2015.12.01 神戸) Neurocan, a brain chondroitin sulfate proteoglycan, regulates neuronal migration and morphogenesis during corticogenesis.

3 Kitagawa, H. International Symposium on Glyco-Neuroscience (2014. 1. 09-11 Awaji)

Roles of chondroitin sulfate in neural development and plasticity.

4 Kitagawa, H. Development, maintenance and physiology of neural circuits (2014. 04. 29-30 Paris) Involvement of glycosaminoglycan chains in neural development and plasticity.

5 宮田 真路, 北川 裕之 第66会日本細胞生物学会大会 (2014.06.11 奈良) コンドロイチン硫酸による大脳皮質形成と神経可塑性の制御

6 北川 裕之 新学術領域合同公開シンポジウム「新学術の最前線~プラズマと生物と医療の協奏曲~」(2014.08.09 名古屋) コンドロイチン硫酸の硫酸化構造による神経可塑性と神経細胞の移動の制御

7 Kitagawa, H., Miyata, S., Mikami, T., Nadanaka, S. SFG & JSCR 2014 Joint Annual Meeting (2014.11.16-19, Honolulu Hawaii) Regulation of neuronal development by glycosaminoglycans.

8 Kitagawa, H. 第37回日本神経科学大会 (2014.09.11-13 横浜) Roles of glycosaminoglycans in neuronal development.

9 Kitagawa, H. Fourth ECMNET Conference (2014.09.29-10.02 Antalya, Turkey) Roles of sulfated glycosaminoglycan chains in neural development.

10 北川 裕之 H25年度 生理学研究所研究会「構造の多様性に立脚した糖鎖機能の解明に向けて」(2013.11.14 岡崎) プロテオグリカン研究の魅力~細胞の分化を制御するコンドロイチン硫酸

11 北川 裕之 第11回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム (2013.10.25~26 仙台) 神経系におけるコンドロイチン硫酸の役割

12 北川 裕之 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業) 神経変性疾患に関する調査研究班「病態に根ざしたALSの新規治療法開発」分科班平成25年度ワークショップ(2013.09.27 東京) 神経可塑性や神経細胞の移動におけるコンドロイチン硫酸の役割

13 Kitagawa, H. 8th International Conference on Proteoglycans (2013.08.25-29 Frankfurt) Roles of chondroitin sulfate in neural development and plasticity.

14 北川 裕之 第64回FCCAセミナー FCCAグライコサイエンス若手フォーラム2013 (2013.08.08 大阪) 糖鎖リモデリングによるコンドロイチン硫酸の機能解析

15 北川 裕之 新学術領域「神経糖鎖生物学」2013年夏の班会議 (2013.07.23~25 滋賀) EXTL2によるグリコサミノグリカン合成調節機構とその破綻が神経発生に与える影響

16 北川 裕之 日本薬学会第133年会 (2013.03.28~30 横浜) 糖鎖リモデリングによるコンドロイチン硫酸の機能解析

17 北川 裕之 生理学研究所セミナー (2013.03.16 岡崎) 糖鎖集合状態の変化による幹細胞近接場制御」コンドロイチン硫酸の構造変化による細胞機能制御

18 北川 裕之 文部科学省 科研費 新学術領域研究「統合的神経機能の制御を標的とした糖鎖の作動原理解明」第4回領域会議 (2013.01.15-17 宮崎) 新規のグリコサミノグリカン合成調節機構の脳神経系での役割

19 北川 裕之 2012年度第85回日本生化学会大会 (2012.12.14 福岡) 発生・分化におけるコンドロイチン硫酸鎖とその受容体を介したシグナル伝達

20 北川 裕之 包括型脳科学研究推進支援ネットワーク「夏のワークショップ「神経糖鎖生物学」公開班会議(2012.07.26 仙台)コンドロイチン硫酸を中心とした糖鎖による神経活動の制御機構

21 北川 裕之 第19回プロテオグリカンフォーラム(2012.02.11 東京)コンドロイチン硫酸鎖による骨格筋分化と神経可塑性の制御
22 Kitagawa, H. The 7th International Conference on Proteoglycans (2011.10.18, Sydney) "Sugar code" regulates Wnt signaling and diffusion.

23 Kitagawa, H. Glycobiology Japan-Netherlands Joint Seminar 2011 (2011.10.09, Nagoya) A Sugar code controls Wnt signaling and diffusion.

〔図書〕(計8件)

1 Mikami, T., and Kitagawa, H. (2015) Glycosaminoglycans: modes of action for possible new avenue for therapeutic intervention. *Glycoscience: Biology and Medicine* (Taniguchi, N., Endo, T., Hart, G.W., Seeberger, P.H., and Wong, C.H., eds) pp. 511-517, Springer.

2 Mikami, T., and Kitagawa, H. (2015) Glycan structure and neural plasticity. Sugar chains (Taniguchi, N., Suzuki, T., and Ohtsubo, K., eds) pp. 107-126, Springer.

3 灘中 里美, 北川 裕之
「糖鎖の新機能開発・応用ハンドブック 創薬・医療から食品開発まで」(NTS 双文社印刷) pp.36-40(2015) 第1章生体内の糖鎖 第3節 プロテオグリカン コンドロイチン硫酸

4 Kitagawa, H., and Nadanaka, S. (2014) Chondroitin polymerizing factor, chondroitin polymerizing factor 2, chondroitin sulfate synthase 1, 3 (CHPF, CHPF2, CHSY1, CHSY3). *Handbook of Glycosyltransferases and Related Genes, 2nd Ed* (Taniguchi, N., Honke, K., Fukuda, M., Narimatsu, H., Yamaguchi, Y., and Angata, T., eds) pp. 947-963, Springer

5 Kitagawa, H., and Nadanaka, S. (2014) Exostosin 1, 2 (EXT1, 2). *Handbook of Glycosyltransferases and Related Genes, 2nd Ed* (Taniguchi, N., Honke, K., Fukuda, M., Narimatsu, H., Yamaguchi, Y., and Angata, T., eds) pp.905-923, Springer.

6 Kitagawa, H., and Nadanaka, S. (2014) Exostosin (multiple)-like 1-3 (EXTL1-3). *Handbook of Glycosyltransferases and Related Genes, 2nd Ed* (Taniguchi, N., Honke, K., Fukuda, M., Narimatsu, H., Yamaguchi, Y., and Angata, T., eds) pp. 885-903, Springer.

7 Kitagawa, H., and Nadanaka, S. (2014) Beta-1,3-glucuronyltransferase 3 (glucuronyltransferase I) (B3GAT3). *Handbook of Glycosyltransferases and Related Genes, 2nd Ed* (Taniguchi, N., Honke, K., Fukuda, M., Narimatsu, H., Yamaguchi, Y., and Angata, T., eds) pp. 849-861, Springer.

8 Mikami, T., and Kitagawa, H. (2014) Glycosaminoglycans: their modes of action for a possible new avenue for therapeutic intervention. *Glycoscience: Biology and Medicine* (Taniguchi, N., Endo, T., Hart, G.W., Seeberger, P.H., and Wong, C.H.,

eds) pp. 511-517, Springer.

〔産業財産権〕

出願状況(計4件)

名称:「ヘパラーゼ阻害剤及びヘパラーゼ阻害剤のスクリーニング方法」

発明者:北川裕之, 灘中里美, 田村純一

権利者:同上

種類:特許

番号:特願 2013-075157

出願年月日:2013.03.29

国内外の別:国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.kobepharma-u.ac.jp/~biochem/>

6. 研究組織

(1)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

(2)研究分担者

田村 純一 (TAMURA, Jun-ichi)

鳥取大学・地域学部・教授

研究者番号:30221401

(3)連携研究者

灘中 里美 (NADANAKA, Satomi)

神戸薬科大学・薬学部・講師

研究者番号:60378578

三上 雅久 (MIKAMI, Tadahisa)

神戸薬科大学・薬学部・講師

研究者番号:20330425

宮田 真路 (MIYATA, Shinji)

名古屋大学・生命農学研究科・特任助教

研究者番号:60533792

佐藤 伴 (SATO, Ban)

筑波大学・生命環境系生物科学分野・特任助教

研究者番号:90443126

平岡 秀一 (HIRAOKA, Syuichi)

神戸薬科大学・薬学部・研究員

研究者番号:20291156

北澤 和之 (KITAZAWA, Kazuyuki)

神戸薬科大学・薬学部・特別契約研究員

研究者番号:30770333

(3)研究協力者

永楽 星子 (EIRAKU, Hoshiko)

湯通堂 紀子 (YUZUDOU, Noriko)

志田 美春 (SIDA, Miharuru)