

令和元年6月16日現在

機関番号：34512

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05088

研究課題名(和文)コンドロイチン硫酸の発現制御機構と疾患糖鎖生物学

研究課題名(英文)Regulatory mechanism of chondroitin sulfate expression and glycobiology in disease

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) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：コンドロイチン硫酸(CS)プロテオグリカンは、細胞接着、細胞の増殖や分化、形態形成などの様々な生命活動の制御に関わっており、その機能の多くは、糖鎖部分であるCS鎖の構造に依存する。本研究では、フコシル化CSによる神経突起伸長活性がBDNFシグナル伝達経路の活性化を介することや、インテグリン V₃がCS-D受容体として機能することによりCS-Dによる神経突起形成が制御されることを明らかにした。また、CS-EのN-カドヘリンへの結合は、エンドサイトーシスを介するN-カドヘリン/ -カテニン経路の活性化を引き起こし、乳がん細胞株 BT-549 細胞の浸潤を促進させ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

本研究から、コンドロイチン硫酸鎖を認識する新たな受容体が複数同定され、神経分化・再生やがん細胞の増殖・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、神経分化・再生やがん細胞の増殖・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 proteoglycans have been implicated as regulators of a variety of biological events, including cell-cell and cell-matrix adhesion, cell proliferation, morphogenesis, and neurite outgrowth. Many of the physiological roles of chondroitin sulfate proteoglycans are attributed to the chondroitin sulfate side chains. In this study, we found that a fucosylated chondroitin sulfate from *A. japonicus* promotes neurite outgrowth as well as chondroitin sulfate-E through BDNF signaling and that chondroitin sulfate-D-mediated neurite outgrowth is exerted via neuronal cell surface integrin V₃. In addition, we showed that binding of chondroitin sulfate-E to N-cadherin triggers endocytosis-dependent activation of the N-cadherin/ -catenin pathway to enhance the metastatic properties of a basal-like breast cancer cell line BT-549.

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 神経突起伸長 ガンの増殖・転移
カドヘリン インテグリン

1. 研究開始当初の背景

コンドロイチン硫酸鎖は、硫酸化グリコサミノグリカン鎖の一種であり、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きた。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。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ようになっていた。

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さらなる作用機序解明を目指して、新たなコンドロイチン硫酸受容体分子の存在を、神経突起伸長促進作用や乳がん細胞の浸潤と増殖の制御機構を解析することにより明らかにし、その成果に基づいた病態の解明を目指した。

3. 研究の方法

1) フコシル化コンドロイチン硫酸による神経突起伸長活性の解析

単離精製した *A. japonicus* 由来のフコシル化コンドロイチン硫酸のコンドロイチン硫酸鎖骨格の硫酸化パターンを、市販のコンドロイチン硫酸鎖標品であるコンドロイチン硫酸-C およびコンドロイチン硫酸-E と比較分析するために、各々のコンドロイチン硫酸分解酵素処理により得られた不飽和コンドロイチン硫酸二糖単位を蛍光標識し、HPLC で分析した。次に、単離精製したフコシル化コンドロイチン硫酸の神経突起伸長促進活性を評価するため、フコシル化コンドロイチン硫酸、または市販のコンドロイチン硫酸鎖標品であるコンドロイチン硫酸-C およびコンドロイチン硫酸-E を、poly-L-ornithine (PLO) コートしたチャンバースライドにコートし、それらの基質上でマウスの海馬神経細胞を 24 時間培養したのち、各神経細胞の最長神経突起長を計測した。さらに、次に化学合成したフコシル化コンドロイチン硫酸三糖 -D-GalNAc(4,6-*O*-disulfate)(1-4)[β -L-fucose(2,4-*O*-disulfate)(1-3)]- β -D-GlcA を用い、フコシル化コンドロイチン硫酸の神経突起伸長活性と構造との相関を解析した。また、BDNF に対する中和抗体を用い、コンドロイチン硫酸-E および *A. japonicus* 由来フコシル化コンドロイチン硫酸、および各々に対応する合成オリゴ糖であるコンドロイチン硫酸-E 四糖およびフコシル化コンドロイチン硫酸三糖介在性の神経突起伸長促進活性に及ぼす影響を検討した。

2) 高硫酸化コンドロイチン硫酸-D による神経突起伸長促進機構の解析

インテグリン(ITG)にリガンドが結合すると、ITG の主要な細胞内シグナル伝達分子である FAK (focal adhesion kinase) の活性化を介して、細胞外マトリックスと細胞間の接着性の亢進、および神経突起の伸長を含む神経細胞分化の促進が誘導される。そこで、コンドロイチン硫酸-D を含む様々なコンドロイチン硫酸鎖基質上で培養したマウス海馬神経細胞において、様々なコンドロイチン硫酸鎖基質への接着性および、FAK の活性化体であるリン酸化 FAK の発現動態を免疫染色法により解析した。また、一般に ITG を介して活性化された FAK は、その下流のシグナル分子である Src ファミリーチロシンキナーゼ (Src/Fyn) を活性化するので、FAK を阻害する Genistein、および Src/Fyn を含むチロシンキナーゼの阻害剤である PP2 を用いて、コンドロイチン硫酸-D による神経突起伸長に及ぼす影響を検討した。さらに、神経突起伸長を促進するコンドロイチン硫酸-D 受容体として機能する ITG の構成サブユニットを同定するため、胎生 16 日齢のマウス胎仔由来海馬片において、神経細胞分化に関与する主要な ITG の構成サブユニットの mRNA 発現量を Real-time PCR 法により定量した。また、ITG の β 鎖を同定するために、各 β 鎖に対する機能阻害を試み、ITG β 1 に対してはその中和抗体である α -ITG β 1 を、ITG β 3 に対しては ITG α V β 3 に特異

的な阻害ペプチドである cyclo (Arg-Gly-Asp-D-Phe-Val) を用いた。さらに、ITG α V β 3 のコンドロイチン硫酸-D 受容体としての妥当性を検証するために、ITG α V β 3 コンドロイチン硫酸-D との相互作用を BIAcore により解析した。

3) コンドロイチン硫酸による乳がん細胞の浸潤と増殖の制御機構

コンドロイチン硫酸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 BT549 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、マトリゲルインペ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の責任分子が N-カドヘリンであるかを調べるため、抗 N-カドヘリン抗体で N-カドヘリンとコンドロイチン硫酸との結合をブロックした BT549 細胞の浸潤能をマトリゲルインページョンアッセイ法で解析した。さらに、コンドロイチン硫酸による N-カドヘリンの切断が起きた後の状態を再現するために、BT549 細胞に N-カドヘリンの C 末端側の細胞質ドメインを安定的に発現させた細胞を作製した。この細胞は β -カテニン依存的な転写が構成的に活性化し浸潤能が上昇していた。また、コンドロイチン 4-O-硫酸基転移酵素-1 (C4ST-1) 遺伝子をノックアウトした BT549 細胞も作製した。これらの細胞に β -カテニンおよびマトリクスメタロプロテアーゼ 9 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、マトリゲルインページョンアッセイ法により浸潤能を調べた。

4. 研究成果

1) フコシル化コンドロイチン硫酸による神経突起伸長活性の解析

多様な生理活性を持つナマコ (*Apostichopus japonicus*) 由来のフコシル化コンドロイチン硫酸に着目し、この神経突起伸長促進活性の解析を試みた。*A. japonicus* 由来フコシル化コンドロイチン硫酸は、HPLC を用いた構造解析の結果、E unit [GlcA-GalNAc(4,6-O-disulfate)] を主要構成二糖単位にもつコンドロイチン硫酸鎖を基本骨格として、様々なパターンの硫酸化フコース分枝をもつ硫酸化多糖であることが明らかとなった。フコシル化コンドロイチン硫酸の神経突起伸長活性は、E unit が比較的少ないにもかかわらず、イカ軟骨由来のコンドロイチン硫酸-E に匹敵した。さらに化学合成したフコシル化コンドロイチン硫酸三糖は、同じく化学合成したコンドロイチン硫酸-E 四糖と同程度の神経突起伸長活性を示した。これらのことから、フコシル化コンドロイチン硫酸中のフコース分枝はコンドロイチン硫酸-E 介在性神経突起伸長の活性を相補する働きがあると考えられた。また、BDNF に対する中和抗体を用い、コンドロイチン硫酸-E および *A. japonicus* 由来フコシル化コンドロイチン硫酸、および各々に対応する合成オリゴ糖であるコンドロイチン硫酸-E 四糖およびフコシル化コンドロイチン硫酸三糖介在性の神経突起伸長促進活性に及ぼす影響を検討したところ、いずれにおいても、isotype control と比較して抗 BDNF 抗体の添加では、神経突起伸長促進活性が有意に低下した。このことから、フコシル化コンドロイチン硫酸およびフコシル化コンドロイチン硫酸三糖介在性の神経突起伸長促進活性は BDNF シグナル伝達経路の活性化を介する可能性が示唆された。このようなフコシル化コンドロイチン硫酸三糖構造の生理活性とコンドロイチン硫酸-E 四糖構造の生理活性との相関は、コンドロイチン硫酸鎖の生理活性の発現機構を包括的に理解する一助となりうると考えられた。

2) 高硫酸化コンドロイチン硫酸-D による神経突起伸長促進機構の解析

これまでに我々は、海馬神経細胞において、高硫酸化コンドロイチン硫酸サブタイプの1つであるコンドロイチン硫酸-E が、神経細胞特異的な細胞接着分子である Contactin-1 (CNTN-1) のリガンドとして機能することにより、軸索様の神経突起形成を促進することを明らかにしている。一方で興味深いことに、コンドロイチン硫酸-E とは異なる硫酸化パターンをもつ高硫酸化コンドロイチン硫酸-D は、コンドロイチン硫酸-E とは異なり、樹状突起様の神経突起形成を促進する作用を示す。これらのことから、コンドロイチン硫酸-E 受容体である CNTN-1 とは異なる細胞接着分子がコンドロイチン硫酸-D 受容体として機能することが示唆されるが、その同定には至っていなかった。そこで本研究では、コンドロイチン硫酸-D 受容体の候補分子として細胞外マトリクス受容体の代表格であるインテグリン (ITG) ファミリーに着目し、コンドロイチン硫酸-D による神経突起形成メカニズムの解析を試みた。

コンドロイチン硫酸-D により促進される海馬神経細胞の神経突起伸長は、ITG シグナルの主要な細胞内シグナル伝達経路である FAK-Src/Fyn カスケードの活性化を介することが判明した。さらに、コンドロイチン硫酸-D 依存性な神経突起伸長に關与する ITG 分子を探索した結果、ITG 分子の中でも ITG α V β 3 がコンドロイチン硫酸-D と結合親和性を示すこと、ITG α V β 3 の機能阻害によってコンドロイチン硫酸-D による神経突起形成が有意に抑制されることを見出した。これらのことから、ITG α V β 3 がコンドロイチン硫酸-D 受容体として機能することにより、コンドロイチン硫酸-D による樹状突起様の神経突起形成が制御されている可能性が示唆された。

3)コンドロイチン硫酸による乳がん細胞の浸潤と増殖の制御機構

がん細胞の浸潤は、がん細胞と標的組織の細胞外マトリクスが結合することにより始まり、この過程で細胞外マトリクスからがん細胞に種々のシグナルが入力される。それゆえ、がん細胞の浸潤を制御する細胞外マトリクス分子の同定と入力されたシグナルによってどのようにがん細胞の浸潤が制御されるのかを理解することが必要である。我々は細胞外マトリクス成分の1種であるコンドロイチン硫酸によって高転移性の basal-like 型乳がん細胞株 BT-549 細胞の浸潤が促進することを見出した。BT-549 細胞の表面には N-カドヘリンが存在し、コンドロイチン硫酸が結合するとカベオラ依存的に N-カドヘリンが細胞内に取り込まれ、膜近傍で切断され細胞質ドメインが遊離した。この遊離した細胞質ドメインには β -カテニンが結合しているため、 β -カテニンの下流にあるマトリクスメタロプロテアーゼ 9 遺伝子の発現が上昇し、BT-549 細胞の浸潤が促進した。このようなエンドサイトーシスを介する N-カドヘリン/ β -カテニン経路の活性化による浸潤能の上昇は、コンドロイチン硫酸-E の添加により促進され、逆にコンドロイチン硫酸-E の合成に必須の酵素であるコンドロイチン 4-O-硫酸基転移酵素-1 (C4ST-1) のノックアウトにより抑制された。これらの結果から、がん細胞が組織に浸潤しようとする際、がん細胞は宿主側のコンドロイチン硫酸-E 及びがん細胞自身がつくるコンドロイチン硫酸-E を利用して浸潤能を高めている可能性が示唆された。さらに、我々はコンドロイチン硫酸-E がよく似た機構により BT-549 細胞の増殖も促進することを見出した。したがって、C4ST-1 によって合成されるコンドロイチン硫酸-E は basal-like 型乳がんの治療標的になる可能性がある。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 24 件)

Miharu Shida, Tadahisa Mikami, Jun-ichi Tamura and Hiroshi Kitagawa (2019) Chondroitin sulfate-D promotes neurite outgrowth by acting as an extracellular ligand for neuronal integrin α V β 3. **Biochim. Biophys. Acta** 1863, 1319-1331. 査読有 doi: 10.1016/j.bbagen.2019.06.004

Kazuma Sakamoto, Satomi Nadanaka, Hiroshi Kitagawa, et al. (13人中10番目) (2019) Glycan sulfation patterns define autophagy flux at axon tip PTPR β -cortactin axis. **Nature Chem. Biol.** 15, in press. 査読有 doi:10.1038/s41589-019-0274-x

Imam Manggalya Adhikara, Keiko Yagi, Dyah Samti Mayasari, Koji Ikeda, Hiroshi Kitagawa, et al. (11人中5番目) (2019) Chondroitin sulfate N-acetylgalactosaminyltransferase-2 deletion alleviates lipoprotein retention in early atherosclerosis and attenuates aortic smooth muscle cell migration. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 509, 89-95. 査読有 doi:10.1016/j.bbrc.2018.12.068

Yamada Jun, Satomi Nadanaka, Hiroshi Kitagawa, Kosei Takeuchi, and Shozo Jinno (2018) Increased synthesis of chondroitin sulfate proteoglycan promotes adult hippocampal neurogenesis in response to enriched environment. **J. Neurosci.** 38 (39) 8496-8513. 査読有 doi: 10.1523/JNEUROSCI.0632-18.2018

Satomi Nadanaka, Hiroki Kinouchi, and Hiroshi Kitagawa (2018) Chondroitin sulfate-mediated N-cadherin/ β -catenin signaling is associated with basal-like breast cancer cell invasion. **J. Biol. Chem.** 293, 444-465. 査読有 doi:10.1074/jbc.M117.814509

Kenya Matsushita, Tomomi Nakata, Naoko Takada-Okuda, Satomi Nadanaka, Hiroshi Kitagawa, and Jun-ichi Tamura (2018) Synthesis of chondroitin sulfate CC and DD tetrasaccharides and interactions with 2H6 and LY111. **Bioorg. Med. Chem.** 26, 1016-1025. 査読有 doi:10.1016/j.bmc.2018.01.011

Satomi Nadanaka, and Hiroshi Kitagawa (2018) Exostosin-like 2 regulates FGF2 signaling by controlling the endocytosis of FGF2. **Biochim. Biophys. Acta** 1862, 791-799. 査読有 doi:10.1016/j.bbagen.2018.01.002

Shinji Miyata, Satomi Nadanaka, Michihiro Igarashi and Hiroshi Kitagawa (2018) Structural variation of chondroitin sulfate chains contributes to molecular heterogeneity of perineuronal nets. **Front. Integr. Neurosci.** 12, 3. 査読有 doi: 10.3389/fnint.2018.00003

三上 雅久, 北川 裕之 (2018)コンドロイチン硫酸の発現調節酵素による骨格筋分化・再生制御 日本応用酵素協会誌 No.53 1-11. 査読無

Norihiko Takeda, Hiroshi Kitagawa, et al. (10人中7番目) (2017) FLUORESCENCE QUENCHING INDUCED BY SEQUENTIAL ADDITION-AROMATIZATION OF A BODIPY-CONTAINING DIENYLIMINE WITH THIOLS. **HETEROCYCLES** 94 (4), 750-762. 査読有 Doi: 10.3987/COM-16-13643

Xubin Hou, Hiroshi Kitagawa, et al. (14人中10番目) (2017) Chondroitin Sulfate Is Required for Onset and Offset of Critical Period Plasticity in Visual Cortex. **Sci. Rep.** 7, 12646. 査読有 doi:10.1038/s41598-017-04007-x

Sujeong Yang, Hiroshi Kitagawa, et al. (10人中7番目) (2017) Antibody recognising 4-sulphated chondroitin sulphate proteoglycans restores memory in tauopathy-induced neurodegeneration. **Neurobiol. Aging** 59, 197-209. 査読有 DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.08.002

- Nozomu Yoshioka, Hiroshi Kitagawa, et al. (10人中6番目) (2017) Abnormalities in perineuronal nets and behavior in mice lacking CSGalNAcT1, a key enzyme in chondroitin sulfate synthesis. **Mol. Brain** 10, 47. 査読有 DOI:10.1186/s13041-017-0328-5
- Shinji Miyata, and Hiroshi Kitagawa (2017) Formation and remodeling of the brain extracellular matrix in neural plasticity: Roles of chondroitin sulfate and hyaluronan. **Biochim. Biophys. Acta** 1861 (10), 2420-2434. 査読有 doi:10.1016/j.bbagen.2017.06.010
- Tadahisa Mikami, and Hiroshi Kitagawa (2017) Sulfated glycosaminoglycans: their distinct roles in stem cell biology. **Glycoconjugate J.** 34, 725-735. 査読有 doi:10.1007/s10719-016-9732-9
- Miharu Shida, Tadahisa Mikami, Jun-ichi Tamura and Hiroshi Kitagawa (2017) A characteristic chondroitin sulfate trisaccharide unit with a sulfated fucose branch exhibits neurite outgrowth-promoting activity: Novel biological roles of fucosylated chondroitin sulfates isolated from the sea cucumber *Apostichopus japonicus*. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 487, 678-683. 査読有 doi:10.1016/j.bbrc.2017.04.114
- 灘中 里美、北川 裕之 (2017) 「がんの発生と進行に関わるヘパラン硫酸」生化学 第89巻 第5号 pp. 681-688 査読有 doi:10.14952/SEIKAGAKU.2017.890681
- Hiroataka Kinouchi, Hiroshi Kitagawa, et al. (4人中3番目) (2016) Surface Plasmon Resonance Assay of Inhibition by Pharmaceuticals for Thyroxine Hormone Binding to Transport Proteins. **Anal. Biochem.** 492, 43-48. 査読有 DOI:10.1016/j.ab.2015.09.004
- 19 Shinji Miyata, and Hiroshi Kitagawa (2016) Chondroitin 6-sulfation regulates perineuronal net formation by controlling the stability of aggrecan. **Neural Plasticity** 2016, 1305801, 13 pages. 査読有 DOI:10.1155/2016/1305801
- 20 Kazumasa Saigoh, 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
- 21 Hiroka Takase, Satomi Nadanaka, Hiroshi Kitagawa, et al. (9人中7番目) (2016) Structural requirements of glycosaminoglycans for facilitating amyloid fibril formation of human serum amyloid A. **Amyloid** 23 (2) 67-75. 査読有 DOI:10.3109/13506129.2016.1168292
- 22 Tomomi Izumikawa, Hiroshi Kitagawa, et al. (13人中13番目) (2016) Chondroitin 4-*O*-sulfotransferase is indispensable for sulfation of chondroitin and plays an important role in maintaining normal life span and oxidative stress responses in nematodes. **J. Biol. Chem.** 291 (44), 23294-23304. 査読有 doi:10.1074/jbc.M116.757328
- 23 Satomi Nadanaka, Hiroki Kinouchi, and Hiroshi Kitagawa (2016) Histone Deacetylase-mediated Regulation of Chondroitin 4-*O*-sulfotransferase-1 (Chst11) Gene Expression by Wnt/ β -catenin Signaling. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 480, 234-240. 査読有 DOI:10.1016/j.bbrc.2016.10.035
- 24 Shinji Miyata, and Hiroshi Kitagawa (2016) Chondroitin sulfate and neuronal disorders. **Front. Biosci.** 21(7) 1330-1340. DOI:10.2741/4460. 査読有

〔学会発表〕(計 62 件) 以下招待講演のみ記載

- 1 北川 裕之 神戸大学・神戸薬科大学合同シンポジウム (2019.2.22 神戸)
硫酸化糖鎖の機能解析に基づく疾患糖鎖生物学
- 2 Kitagawa, H. Controlling neuronal plasticity; developmental disorders and repair (2018.12.6-7 Prague, Czech Republic) Deciphering the structural and functional diversity of chondroitin sulfate chains in the brain.
- 3 北川 裕之 第16回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム (2018.11.27 東京) コンドロイチン硫酸鎖による新たな細胞増殖の制御機構
- 4 北川 裕之 酵素研究会 第44回研究発表会 (2018.11.19 大阪) コンドロイチン硫酸の発現調節酵素による骨格筋分化・再生制御
- 5 北川 裕之 第91回日本生化学会大会(2018.09.25 京都) コンドロイチン硫酸による乳がん細胞の浸潤と増殖の制御機構
- 6 北川 裕之 2017年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017) (2017.12.07 神戸)
限定的な硫酸化修飾を受けたコンドロイチン硫酸プロテオグリカンによる骨リモデリングの制御
- 7 北川 裕之 第60回日本神経化学会大会 (2017.9.7-9 仙台) コンドロイチン硫酸の硫酸化構造による神経機能の制御
- 8 北川 裕之 神戸薬科大学 学長裁量経費に基づく老化に関する学内共同研究プログラム 第1回公開報告会 (2017.06.24 神戸) 女性ホルモンの減少に伴うコンドロイチン硫酸の構造変化と疾患
- 9 Kitagawa, H. CEREBRAL CORTEX PLASTICITY: IN AND AROUND FAST-SPIKING INHIBITORY INTERNEURONS (2017.05.04 Paris, France) Glycosaminoglycans in neural development.
- 10 北川 裕之 東京理科大学総合研究院バイオオルガノメタリクス研究部門研究交流会 (2017.03.07 東京) コンドロイチン硫酸の機能解析に基づく疾患糖鎖生物学-革新的治療薬の開発を目指して-

- 11 北川 裕之 平成28年度 新学術領域「神経糖鎖生物学」最終班会議(2017.03.03-04 名古屋 神経細胞への分化過程におけるプロテオグリカンの糖鎖修飾制御機構)
- 12 Kitagawa, H. 46th Annual Meeting of the Society of Neuroscience (Nov. 12-16, 2016, San Diego, U.S.A.) Chondroitin 6-sulfation regulates perineuronal net formation and neural plasticity.
- 13 Kitagawa, H. EMBO workshop on "Glycosylation in the Golgi complex" (Oct. 23-30, 2016, Vico Equense, Italy) Deciphering roles of phosphorylation and sulfation in regulating trafficking and functions of proteoglycans.
- 14 Kitagawa, H. The 2016 Glycobiology Meeting of China (Aug. 05-7, 2016, Nantong, China) Functional analysis of chondroitin sulfate by sugar-remodeling.
- 15 Kitagawa, H. 2016 Annual Symposium of Hubei Province key Laboratory of Allergy and Immunology (Aug. 03, 2016, Wuhan, China) Functional analysis of chondroitin sulfate by sugar-remodeling.
- 16 北川 裕之 第63回日本生化学会近畿支部例会(2016.05.21 神戸) 硫酸化糖鎖の生合成機構を操り、細胞機能を制御する-糖鎖モデリングに基づく創薬開発を目指して-
- 17 Kitagawa, H. Glycoscience Japan-The Netherlands Joint Seminar 2016: Glycobiology in Health and Diseases (2016.04.19-22, Leiden, Netherlands) Chondroitin sulfate in development and differentiation.
- 18 Kitagawa, H. Glycoforum & MICC-4 (2016.04.11-13, Taipei, Taiwan) Using sugar-remodeling to study chondroitin sulfate function.

〔図書〕(計2件)

- 1 三上 雅久、北川 裕之(2018)「糖鎖と骨・関節 骨疾患」未来を創るグライコサイエンス 我が国のロードマップ(日本糖鎖科学コンソーシアム編) pp.80-82.総ページ数 333
- 2 灘中 里美、北川 裕之(2018)「遺伝子改変マウス:グリコサミノグリカン」未来を創るグライコサイエンス 我が国のロードマップ(日本糖鎖科学コンソーシアム編) pp. 217-219. 総ページ数 333

〔その他〕

ホームページ等

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

6. 研究組織

(1) 研究協力者

研究協力者氏名: 灘中 里美

ローマ字氏名: NADANAKA, Satomi

研究協力者氏名: 三上 雅久

ローマ字氏名: MIKAMI, Tadahisa

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、研究者個人に帰属されま