

平成 21 年 4 月 7 日現在

研究種目：基盤研究 (B)
研究期間：2007～2008
課題番号：19390025
研究課題名 (和文) 病態の解明と治療を目指した硫酸化グリコサミノグリカンの生合成機構と機能の解析
研究課題名 (英文) Biosynthetic mechanism and functional analysis of sulfated glycosaminoglycans aimed at elucidating the pathology and therapy
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

研究成果の概要：硫酸化グリコサミノグリカンと呼ばれる糖鎖は、タンパク質と共有結合をしたプロテオグリカンと呼ばれる形で、ほとんど全ての細胞表面や細胞と細胞との間隙に存在している。最近、ヒトの癌や遺伝病の原因として硫酸化グリコサミノグリカン鎖の合成異常の実例が多く示されている。本研究では、硫酸化グリコサミノグリカン鎖がどのように合成され、どのようにその機能を発揮するのか、またその合成がうまくできないとなぜ異常が生じるかを細胞レベル解析し、その一例を示した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	7,700,000	2,310,000	10,010,000
2008年度	7,000,000	2,100,000	9,100,000
年度			
年度			
年度			
総計	14,700,000	4,410,000	19,110,000

研究分野：生化学・分子生物学・糖鎖生物学

科研費の分科・細目：薬学・生物系薬学

キーワード：プロテオグリカン、グリコサミノグリカン、糖転移酵素、酵素複合体、ガン抑制遺伝子、コンドロイチン硫酸、ヘパラン硫酸、硫酸基転移酵素

1. 研究開始当初の背景

プロテオグリカンの糖側鎖であるヘパラン硫酸やコンドロイチン硫酸などの硫酸化グリコサミノグリカンの合成酵素遺伝子がほぼすべて我々や他の研究者によってクローニングされ、発生における組織形成や形態形成などの基本的生命現象への硫酸化グリコサミノグリカンの深い関与が実証されてきた。また、ハエや線虫の変異体やヒトの癌や遺伝病の原因としての硫酸化グリコサミノグリカン鎖の合成異常の実例が示され

めた。特にヘパラン硫酸鎖が増殖因子や形態形成因子などと結合し、それらのシグナル伝達を制御していることは広く認識されるようになったが、コンドロイチン硫酸鎖の重要性はあまり認識されていなかった。また、糖鎖異常がどのような分子メカニズムで、異常なフェノタイプを引き起こすかは糖鎖構造の情報が不足しており、ほとんど解明されていなかった。

2. 研究の目的

ヘパラン硫酸やコンドロイチン硫酸などの硫酸化グリコサミノグリカンは、発生における組織形成や形態形成などの基本的生命現象に深く関与することが明らかとなってきた。我々は、硫酸化グリコサミノグリカンの機能発現は生合成のレベルで厳密に制御されていると予想し、我々が現在までにクローニングした遺伝子をツールとして、それらの遺伝子産物である合成酵素の活性や発現を改変することにより、硫酸化グリコサミノグリカンの発現制御メカニズムや機能を明らかにしようと考えた。

3. 研究の方法

様々な酵素の膜貫通ドメインに対応すると考えられるN末端側から数十アミノ酸を細胞外分泌シグナルである insulin leader と protein A-tag のシーケンスと組換えることにより、COS-1細胞で protein A-tag と融合した様々な変異体を含む分泌型組換え酵素を発現させた。培養上清を IgG-Sepharose と 4°C で 1 時間混合し、protein A-tag との融合タンパク質を結合させ、酵素活性測定およびウエスタンブロッティングに用いた。

また、HeLa 細胞や L 細胞で様々な変異体を含む酵素群を過剰発現あるいはノックダウンした細胞を構築し、これらが示すコンドロイチン硫酸鎖の二糖組成を解析した。

さらに、Wnt-3a に対する応答性の比較、および Wnt-3a シグナルに関与する糖鎖構造の解析は、Wnt-3a シグナルに反応して蓄積する β -カテニンをウエスタンブロッティング法によって検出し、比較することで行った。また、BIAcore を用いて様々なコンドロイチン硫酸鎖と Wnt-3a との相互作用解析を行った。

Contactin-1 を過剰発現する Neuro-2a 細胞を樹立し、高硫酸化コンドロイチン硫酸基質上で培養し、突起伸長の程度を評価した。さらに、contactin-1 に対する中和抗体を用いて機能阻害実験も行った。

4. 研究成果

(1) ヒトのコンドロイチン硫酸鎖の骨格構造の生合成

これまでにヒトのコンドロイチン硫酸鎖の合成に関与する酵素は 6 種類同定され、ファミリーを形成していることが判明している。我々は以前、コンドロイチン硫酸鎖の重合化がその内の 2 種、コンドロイチン合成酵素-1 (ChSy-1) とコンドロイチン重合化因子 (ChPF) の複合体により担われることを報告した。そこで、ファミリーを形成しているタンパク質の中でそれぞれ ChSy-1 と ChPF とアミノ酸の相同性の高いコンドロイチン合成

酵素-2 (ChSy-2) およびコンドロイチン硫酸グルクロン酸転移酵素 (CSGlcA-T) も同様にコンドロイチン硫酸鎖の重合化に関与するかを検討した。その結果、ChSy-1、ChSy-2、CSGlcAT (後に ChSy-3 と命名した) および ChPF の 4 種のタンパク質の様々な組み合わせの複合体によっても、コンドロイチン硫酸鎖の二糖繰り返し領域の重合が起こることを明らかにした。

(2) プロテオグリカンのグリコサミノグリカンとタンパク質の橋渡し構造の修飾とその役割

プロテオグリカンのコアタンパク質とグリコサミノグリカン鎖をつなぎ合わせる結合領域は、ヘパラン硫酸やコンドロイチン硫酸で共通の四糖構造をとっているが、その糖残基がリン酸基や硫酸基で様々な修飾されている。特に、硫酸基による修飾は、コンドロイチン硫酸に特徴的であることが報告されていることから、結合領域の硫酸化がグリコサミノグリカン鎖の種類を決定する可能性が提唱されている。しかしながら、どのような硫酸基転移酵素がこの結合領域の硫酸化に関与するのかは不明であった。そこで、コンドロイチン硫酸鎖の GalNAc の 6 位に硫酸基を転移させる 2 種類の硫酸基転移酵素、コンドロイチン-6-O-硫酸基転移酵素-1 (C6ST-1) と-2 (C6ST-2) を組換え型酵素として発現させ、結合領域への硫酸化を触媒するかどうかを検討した。その結果、C6ST-1 のみが結合領域に硫酸基を転移させる活性をしめした。

また、結合領域のリン酸化や硫酸化の意義を調べるため、結合領域の様々な位置がリン酸化や硫酸化された合成糖鎖を用いて、結合領域を完成させる酵素であるグルクロン酸転移酵素-I の活性がどのように変化するかを検討した。その結果、結合領域が硫酸化されたりリン酸化されたりすると、グルクロン酸転移酵素-I の活性が大きく変動し、特に Gal の 6 位が硫酸化されたり Xyl の 2 位がリン酸化されると、グルクロン酸転移酵素-I の活性が増大することが判明した。したがって、結合領域の修飾は、グリコサミノグリカン鎖の合成量に影響を与えることが示唆された。

(3) Wnt-3a の signal 伝達や分布におけるコンドロイチン硫酸鎖の役割

コンドロイチン硫酸鎖の硫酸基転移酵素の一つ、コンドロイチン-4-O-硫酸基転移酵素-1 (C4ST-1) を欠損させたマウスでは軟骨形成過程が正常に進行せず、BMP2 や TGF- β シグナルが影響を受ける。軟骨の形成には Wnt シグナルも重要であり、C4ST-1 の欠損による Wnt シグナル伝達の乱れが軟骨形成異常の一因となる可能性も想起された。また、変形

性関節症の初期病変として、細胞外マトリックスのコンドロイチン硫酸鎖の減少が認められており、軟骨細胞のコンドロイチン硫酸鎖の発現量を実験的に操作すると Wnt3a/ β -カテニン経路のシグナルの流れが調節されることも示されているため、コンドロイチン硫酸鎖の合成異常が Wnt のシグナル伝達を変化させ変形性関節症が発症する可能性も示唆されている。我々は C4ST-1 の発現が欠損した sog9 細胞を用いて、C4ST-1 の発現レベルにより Wnt-3a シグナリングが調節されることを明らかにした。さらに、Wnt-3a が実際にコンドロイチン硫酸-E と強く結合することを明らかにした。したがって、C4ST-1 は Wnt-3a に結合性を示すコンドロイチン硫酸-E 様の構造を合成し、Wnt-3a の細胞表面濃度を増加させ、細胞が効率良く Wnt-3a に応答できるよう機能していることが示唆された。一般に、形態形成因子の濃度依存的に細胞応答が調節されるモデルが提唱されているが、今回の結果から、たとえ同じ濃度であっても、形態形成因子に対する結合能を細胞自律的に変化させることで異なる応答を起こすことができる可能性が示された。

(4) 高硫酸化コンドロイチン硫酸鎖による神経突起伸長作用の発現メカニズムの解析

コンドロイチン硫酸プロテオグリカン、中枢神経系の細胞外マトリックスにも豊富に存在し、硫酸化の程度やパターン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、神経回路網の形成に重要な役割を果たしていると考えられている。これまでに連携研究者の菅原らは、高硫酸化二糖単位を多く含むコンドロイチン硫酸に、海馬神経細胞の神経突起の伸長を促進する作用があることを見出しているが、その機能発現メカニズムについては不明であった。我々は、神経芽細胞由来株である Neuro-2a 細胞を、高硫酸化コンドロイチン硫酸鎖をコートした基質上で培養した場合には、ほとんど突起の伸長が誘導されないことを見いだした。このことから、Neuro-2a 細胞では、海馬神経細胞とは異なり、高硫酸化コンドロイチン硫酸を受容するレセプター分子の発現が低下もしくは欠損している可能性が想起された。そこで我々は、神経細胞上に発現するコンドロイチン硫酸レセプター候補分子の同定と、その機能解析を試みた。Neuro-2a 細胞において海馬神経細胞と比較して mRNA の発現が有意に低下している分子をリアルタイム RT-PCR 法により検索したところ、神経接着分子の 1 つであり、コンドロイチン硫酸プロテオグリカンフォスファカンと結合することが知られている contactin-1 が候補分子の 1 つと考えられた。そこで、contactin-1 を過剰発現する Neuro-2a 細胞を樹立し、高硫酸化コンドロイ

チン硫酸基質上で培養した結果、突起を伸ばす細胞の割合が有意に増加した。このことから、Neuro-2a 細胞上に発現した contactin-1 が高硫酸化コンドロイチン硫酸のレセプターとして機能し、突起伸長促進作用を媒介していると考えられた。

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 8 件)

① Mikami, T., Yasunaga, D., and Kitagawa, H. Contactin-1 Is a Functional Receptor for Neuroregulatory Chondroitin Sulfate-E. **J. Biol. Chem.**, 査読有, 284 (7), (2009), 4494-4499.

② Kitagawa, H., Tsutsumi, K., Ikegami-Kazuhara, A., Nadanaka, S., Goto, F., Ogawa, T., and Sugahara, K. Sulfation of the Galactose Residues in the Glycosaminoglycan-Protein Linkage Region by Recombinant Human Chondroitin 6-O-Sulfotransferase-1. **J. Biol. Chem.**, 査読有, 283 (41), (2008), 27438-27443.

③ Nadanaka, S., Ishida, M., Ikegami, M., and Kitagawa, H. Chondroitin 4-O-Sulfotransferase-1 Modulates Wnt-3a Signaling through Control of E Disaccharide Expression of Chondroitin Sulfate. **J. Biol. Chem.**, 査読有, 283 (40), (2008), 27333-27343.

④ Tone, Y., Pedersen, L. C., Yamamoto, T., Izumikawa, T., Kitagawa, H., Nishihara, J., Tamura, J., Negishi, M., and Sugahara, K. 2-O-Phosphorylation of Xylose and 6-O-Sulfation of Galactose in the Protein Linkage Region of Glycosaminoglycans Influence the Glucuronyltransferase-I Activity Involved in the Linkage Region Synthesis. **J. Biol. Chem.**, 査読有, 283 (24), (2008), 16801-16807.

⑤ Nadanaka, S., and Kitagawa, H. Heparan Sulphate Biosynthesis and Disease **J. Biochem.**, 査読有, 144 (1), (2008), 7-14.

⑥ Izumikawa, T., Koike, T., Shiozawa, S., Sugahara, K., Tamura, J., and Kitagawa, H. Identification of Chondroitin Sulfate Glucuronyltransferase as Chondroitin Synthase-3 Involved in Chondroitin Polymerization: Chondroitin Polymerization Is Achieved by Multiple Enzyme Complexes Consisting of Chondroitin Synthase Family Members. **J. Biol. Chem.**, 査読有, 283 (17), (2008), 11396-11406.

(土)Izumikawa, T., Uyama, T., Okuura, Y., Sugahara, K., and Kitagawa, H.

Involvement of Chondroitin Sulfate Synthase-3 (Chondroitin Synthase-2) in Chondroitin Polymerization through Its Interaction with Chondroitin Synthase-1 or Chondroitin Polymerizing Factor.

Biochem. J., 査読有, 403 (3), (2007), 545-552.

⑧Purushothaman, A., Fukuda, J., Mizumoto, S., Ten Dam, G. B., van Kuppevelt, T. H., Kitagawa, H., Mikami, T., and Sugahara, K.

Functions of Chondroitin Sulfate/Dermatan Sulfate Chains in Brain Development:

Critical Roles of E and iE Disaccharide Units Recognized by Single Chain Antibody GD3G7

J. Biol. Chem., 査読有, 282 (27), (2007), 19442-19452.

〔学会発表〕(計 37 件)

①安永大輝, 三上雅久, 北川裕之

第6回神戸薬科大学ハイテクリサーチ・シンポジウム ハイテク・リサーチ・センター整備事業継続事業研究講演 (2009. 3. 21 神戸) 高硫酸化コンドロイチン硫酸による神経突起伸長作用の発現機構の解析

②庄司奈緒子, 鍵山正二, 灘中里美, 北川裕之

第6回神戸薬科大学ハイテクリサーチ・シンポジウム ハイテク・リサーチ・センター整備事業継続事業研究講演 (2009. 3. 21 神戸) EXTL2のグリコサミノグリカン鎖合成への関与

③奥浦由佳, 泉川友美, 北川裕之

日本薬学会第129年会 (2009. 3. 26~28京都) コンドロイチン 4-O-硫酸基転移酵素によるコンドロイチン硫酸鎖合成の制御

④岡田めぐみ, 庄司奈緒子, 灘中里美, 北川裕之

日本薬学会第129年会 (2009. 3. 26~28京都) EXTL1欠損細胞におけるヘパラン硫酸鎖合成の解析

⑤北川裕之

新潟大学医学部研究セミナー (2009. 3. 6新潟) コンドロイチン硫酸鎖の生合成と機能

⑥出嶋克史, 瀬古玲, 山下克子, 泉川友美, 北川裕之, 菅原一幸, 野村和子, 水口惣平, 村田大輔, 安藤恵子, 三谷昌平, 野村一也 第31回日本分子生物学会年会第81回日本生化学学会大会合同大会 (2008. 12. 9~12 神戸) *C. elegans*を用いた硫酸化修飾関連遺伝子の器官形成における役割と硫酸供与体PAPSの合成・輸送機構の解析

⑦安永大輝, 三上雅久, 北川裕之 第31回日本分子生物学会年会第81回日本生化学学会大会合同大会 (2008. 12. 9~12 神戸) 高硫酸化コンドロイチン硫酸による神経突起伸長作用の発現メカニズムの解析

⑧木内啓貴, 池上優美, 石田美穂, 灘中里美, 北川裕之

第31回日本分子生物学会年会第81回日本生化学学会大会合同大会 (2008. 12. 9~12 神戸) Chondroitin 4-O-sulfotransferase-1 Modulates Wnt-3a Signaling Through Control of E Disaccharide Expression of Chondroitin Sulfate

⑨小池敏靖, 泉川友美, 北川裕之

第31回日本分子生物学会年会第81回日本生化学学会大会合同大会 (2008. 12. 9~12 神戸) コンドロイチンGalNAc転移酵素-2のコンドロイチン硫酸鎖合成への関与

⑩北川裕之

第6回日本糖質科学コンソーシアムシンポジウム (2008. 12. 3-4 東京)

コンドロイチン硫酸鎖の神経突起伸長活性の発現機構

⑪庄司奈緒子, 岡田めぐみ, 田中慎也, 灘中里美, 北川裕之

第58回日本薬学会近畿支部総会・大会 (2008. 10. 25 神戸)

EXTL1欠損細胞におけるEXTL3のヘパラン硫酸鎖合成への関与

⑫安永大輝, 福田純子, 三上雅久, 北川裕之 第58回日本薬学会近畿支部総会・大会 (2008. 10. 25 神戸)

高硫酸化コンドロイチン硫酸による神経突起伸長作用の発現メカニズムの解析

⑬灘中里美, 石田美穂, 池上優美, 北川裕之 第58回薬学会近畿支部総会・大会 (2008. 10. 25 神戸)

コンドロイチン-4-O-硫酸基転移酵素-1によるWnt-3aシグナリングの微細調節

⑭安永大輝, 水本秀二, 小林直樹, 三上雅久, 三宅歩, 伊藤信行, 菅原一幸, 北川裕之

第28回日本糖質学会年会 (2008. 8. 18~20 つくば)

ゼブラフィッシュ胚発生過程におけるコンドロイチン 4-O-硫酸基転移酵素-1の機能

⑮岡田めぐみ, 田中慎也, 灘中里美, 北川裕之

第28回日本糖質学会年会 (2008. 8. 18~20 つくば)

EXTL3のヘパラン硫酸合成への関与

⑯宮田真路, 迫田直樹, 三上雅久, 菅原一幸, 多屋長治, 北川裕之

第28回日本糖質学会年会 (2008. 8. 18~20 つくば)

C6ST-1過剰発現マウスを用いた脳におけるコンドロイチン硫酸鎖の機能解析

⑰小池敏靖, 泉川友美, 塩澤章子, 菅原一幸, 田村純一, 北川裕之

第28回日本糖質学会年会 (2008. 8. 18~20 つくば)

4種のコンドロイチン合成酵素ファミリーの酵素複合体によるコンドロイチン鎖の合成機

構

⑱山田修平, 榎本典子, 檜垣鮎美, 宮田かおる, 金岩知之, 水本秀二, S. S. Deepa, 北川裕之, 菅原一幸

第28回日本糖質学会年会 (2008. 8. 18~20 つくば)

組替え体ヒトヒアルロニダーゼ-4の基質特異性の研究

⑲Nadanaka, S., Ishida, M., Ikegami, M., Kitagawa, H.

第60回日本細胞生物学会大会 (2008. 6. 29~7. 1 横浜)

Fine-tuning of the Cellular Response to Wnt-3a by Chondroitin 4-O-Sulfotransferase-1

⑳Ikegami, M., Ishida, M., Nadanaka, S., Kitagawa, H.

XXIV International Carbohydrate Symposium (2008.7.27-8.1 Oslo)

Chondroitin 4-O-sulfotransferase-1 Modulates Wnt-3a Signaling Through Control of E Disaccharide Expression of Chondroitin Sulfate

㉑Izumikawa, T., Koike, T., Shiozawa, S., Sugahara, K., Tamura, J., Kitagawa, H.

XXIV International Carbohydrate Symposium (2008.7.27-8.1 Oslo)

Identification of Chondroitin Sulfate Glucuronyltransferase as Chondroitin Synthase-3 Involved in Chondroitin Polymerization : CHONDROITIN POLYMERIZATION IS ACHIEVED BY MULTIPLE ENZYME COMPLEXES CONSISTING OF CHONDROITIN SYNTHASE FAMILY MEMBERS

㉒泉川友美, 小池敏靖, 塩澤章子, 奥浦由佳, 田村純一, 菅原一幸, 北川裕之

第9回関西グライコサイエンスフォーラム (2008. 5. 17 大阪)

コンドロイチン合成酵素複合体によるコンドロイチン鎖の合成機構

㉓北川裕之

日本薬学会第128年会 (2008. 3. 26 横浜)

グリコサミノグリカン鎖の合成異常と骨疾患

㉔安永大輝, 水本秀二, 小林直樹, 三上雅久, 三宅歩, 伊藤信行, 菅原一幸, 北川裕之

日本薬学会第128年会 (2008. 3. 26~28横浜)

コンドロイチン4-O-硫酸基転移酵素-1のゼブラフィッシュ胚発生過程における機能の解析

㉕藪田ゆみ, 三上雅久, 北川裕之

日本薬学会第128年会 (2008. 3. 26~28横浜)

多核化を伴う骨格筋分化過程におけるコンドロイチン硫酸の発現変動

㉖田中慎也, 岡田めぐみ, 庄司奈緒子, 灘中里美, 北川裕之

日本薬学会第128年会 (2008. 3. 26~28横浜)

へパラン硫酸生合成におけるEXTL3の関与

㉗鍵山正二, 周少波, 庄司奈緒子, 谷口史恭,

江草徳幸, 灘中里美, 多屋長治, 菅原一幸, 北川裕之

第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学大会合同大会 (2007. 12. 11~15 横浜)

The tumor suppressor *EXT*-like gene *EXTL2* regulates glycosaminoglycan amounts

㉘池上優美, 石田美穂, 灘中里美, 菅原一幸, 北川裕之

第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学大会合同大会 (2007. 12. 11~15横浜)

Wnt-3aシグナル伝達におけるグリコサミノグリカンの関与

㉙迫田直樹, 三上雅久, 菅原一幸, 多屋長治, 北川裕之

第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学大会合同大会 (2007. 12. 11~15横浜)

コンドロイチン6-O-硫酸基転移酵素-1を過剰発現するトランスジェニックマウスの脳に発現するコンドロイチン硫酸の解析

㊀小池敏靖, 宇山徹, 迫田直樹, 奥浦由佳, 泉川友美, 菅原一幸, 北川裕之

第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学大会合同大会 (2007. 12. 11~15横浜)

コンドロイチン GaINAc 転移酵素-1 および-2 のコンドロイチン硫酸鎖生合成への関与

㊁三上雅久, 森田知子, 竹中裕美, 安永大輝, 藪田ゆみ, 菅原一幸, 北川裕之

第57回日本薬学会近畿支部大会 (2007. 10. 27 高槻)

コンドロイチン硫酸の硫酸化を担う硫酸基転移酵素による軟骨分化制御

㊂水口惣平, 野村和子, 出嶋克史, 泉川友美, 江草徳幸, 谷口史恭, 田村純一, 安藤恵子,

三谷昌平, 北川裕之, 菅原一幸, 野村一也

第27回日本糖質学会年会 (2007. 8. 1~3福岡)

モデル生物 *C. elegans* を用いたへパラン硫酸の生体内機能解析

㊃庄司奈緒子, 周少波, 谷口史恭, 江草徳幸, 灘中里美, 多屋長治, 菅原一幸, 北川裕之

第27回日本糖質学会年会 (2007. 8. 1~3福岡)

*EXTL2*を過剰発現するトランスジェニックマウスの解析

㊄奥浦由佳, 泉川友美, 宇山徹, 菅原一幸, 北川裕之

第27回日本糖質学会年会 (2007. 8. 1~3福岡)

Involvement of chondroitin sulfate synthase-3(ChSy-2)in chondroitin polymerization

㊅森田知子, 竹中裕美, 安永大輝, 藪田ゆみ, 記村真衣, 三上雅久, 菅原一幸, 北川裕之

第27回日本糖質学会年会 (2007. 8. 1~3福岡)

Expression profiles of chondroitin sulfate sulfotransferases in chondrogenic ATDC5 cells

㊆泉川友美, 塩澤章子, 田村純一, 菅原一幸, 北川裕之

第27回日本糖質学会年会 (2007. 8. 1~3福岡)

Involvement of chondroitin sulfate

glucuronyltransferase(Chondroitin synthase-3) in chondroitin polymerization

⑦ Kitagawa H., Izumikawa T., Mizuguchi S., Dejima K., Nomura K. H., Egusa F., Taniguchi F., Tamura J., Gengyo-Ando K., Mitani S., Nomura K., Sugahara K.

第19回複合糖質国際シンポジウム (Glyco 19) (2007. 7. 15~22 ケアンズ)

Expression of *rib-1*, a *Caenorhabditis elegans* Homolog of the Human Tumor Suppressor *EXT* Genes, Is Indispensable for Heparan Sulfate Synthesis and Embryonic Morphogenesis.

[図書] (計 2 件)

1. Mizumoto, S., and Kitagawa, H.
Heparan sulfate synthesis and related genes.
in Experimental Glycoscience (Glycobiology) (Taniguchi, N., Suzuki, A., Ito, Y., Narimatsu, H., Kawasaki, T., and Hase, S., eds.), Springer, (2008), pp. 59-63.

2. Uyama, T., Kitagawa, H., and Sugahara, K.
Biosynthesis of Glycosaminoglycans and Proteoglycans.
In Comprehensive Glycoscience (Johannis P. Kamerling, ed.), Elsevier, UK., (2007), pp. 79-104.

[産業財産権]

○出願状況
なし

○取得状況
なし

[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：4 0 2 2 1 9 1 5

(2) 研究分担者

三上 雅久 (MIKAMI TADAHISA)
神戸薬科大学・薬学部・講師
研究者番号：2 0 3 3 0 4 2 5
菅原 一幸 (SUGAHARA KAZUYUKI)
(2007 年度)
北海道大学・先端生命科学研究院・教授
研究者番号：6 0 1 5 4 4 4 9

(3) 連携研究者

菅原 一幸 (SUGAHARA KAZUYUKI)
(2008 年度)
北海道大学・先端生命科学研究院・教授
研究者番号：6 0 1 5 4 4 4 9