

令和 4 年 6 月 2 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03415

研究課題名(和文) ALKの新規リガンドとその活性化機構

研究課題名(英文) A new ligand for ALK and its activation mechanism

研究代表者

門松 健治 (Kadomatsu, Kenji)

名古屋大学・医学系研究科・教授

研究者番号：80204519

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：研究代表者らは神経軸索再生を阻害する受容体型チロシンフォスファターゼPTPR に対抗する新しいキナーゼを探索し、ALKに強い神経軸索再生能を発見し、硫酸化糖鎖の一つデルマトン硫酸(DS)が強力にALKを活性化し、ALK依存的に神経軸索再生を促進することを見出した。本研究では、DSがALKに対して十分な親和性とクラスターリング誘導を起こすことを明らかにした。さらに近位依存性標識法BioIDにより、ALKとPTPRとの相互作用する分子群を同定した。その結果、この相反する機能を持つ2つの酵素に共通する基質分子群があることが判明した。今後はこれらの分子スイッチの生理学的意味について、研究を展開できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

受容体型チロシンキナーゼと受容体型テロシンキナーゼと受容体型チロシンフォスファターゼのクロストークは予想はされてきたが、その具合を示す例は少ない。本研究によって光が見えはじめたALKとPTPRのクロストークは、新しい生命制御機構の1つを提示するものである。既に研究代表者らは、神経系でその生物学的意味についてもアドレスできる立場にあるが、両者は、神経発達・回路形成・再編などに関わる可能性があり、関連する疾病の病態解明、治療法開発につながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：The principal investigators searched for a new kinase that opposes the receptor-type tyrosine phosphatase PTPR, which inhibits neuroaxonal regeneration, and discovered that ALK (anaplastic lymphoma kinase) promotes neuroaxonal regeneration. In addition, the study found that dermatan sulfate (DS), a sulfated glycan, strongly activates ALK and promotes neuroaxonal regeneration in an ALK-dependent manner. In the current study, we demonstrated that DS has sufficient affinity for ALK and induces its clustering. Furthermore, we identified a group of molecules interacting with ALK and PTPR by the proximity-dependent labeling method BioID. The results revealed that there is a group of substrate molecules common to these two enzymes with opposing functions. Future studies can be developed on the physiological significance of these molecular switches.

研究分野：生化学

キーワード：ALK 受容体型チロシンキナーゼ デルマトン硫酸 神経軸索再生 受容体型チロシンフォスファターゼ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我々は CS-PTPR axis が神経軸索再生の障害に働く機構を研究してきた。問いの一つは、同じグリコサミノグリカンでありながら HS は受容体 PTPR も共有するにも関わらず、軸索再生促進に働く、これは何故かということであった。もう一つの大きな問いは、CS-PTPR axis の下流(細胞内)で何が起きているのか、というものであった。まず、1番目の問いについて、我々は HS と CS という長大な糖鎖の中に PTPR に働く機能ドメインを同定した。つまり、天然の HS には長い機能ドメインがあり、CS には短い機能ドメインしか存在しない。その結果、HS は PTPR を多量体化し、CS は単量体化する。受容体型チロシンフォスファターゼは単量体化によって活性化するので CS-PTPR axis が PTPR を活性化する。我々はさらに PTPR の基質としてコータクチンを同定した。コータクチンの脱リン酸化はアクチン重合を抑制し、その結果、オートファゴソームとリソソームの融合が阻害される。それは、オートファゴソームの蓄積を招き、dystrophic endball と呼ばれる損傷軸索末端に特徴的に見られる形状を誘導する。コータクチンの機能抑制あるいはオートファゴソーム・リソソーム融合に必須の SNARE タンパク質の機能抑制でもオートファゴソームの蓄積と dystrophic endball 形成が誘導されることも証明できた。したがって、我々の研究は CS-PTPR axis オートファジー流中断 dystrophic endball 形成という新しいシグナリングが神経軸索再生障害の病態であることを明確に示したことになる (Sakamoto et al, Nature Chem Biol, 2019)。以上の結果を受けて、CS-PTPR axis に対抗する軸索再生促進の軸があると想定して探索した結果、今回提案する DS-ALK axis を見出した。

ALK の中枢神経での機能はほとんど分かっていない。また、その生理的リガンドが未だ不明である。神経軸索再生を阻害する受容体型チロシンフォスファターゼ PTPR に対抗する新しいキナーゼを探索し、ALK に強い神経軸索再生能を発見した。PTPR リガンドとのアナロジーを想定して硫酸化糖鎖をスクリーニングすると、硫酸化糖鎖の一つデルマタン硫酸 (DS) が強力に ALK を活性化し、ALK 依存的に神経軸索再生を促進することが分かった。

2. 研究の目的

本研究の核心は、ALK の新リガンドとして発見した DS の生理的意義は何かである。それを知るために、DS による ALK 活性化機構を解明し、その生理・病態への関わりを明らかにすることを目的にした。

3. 研究の方法

本研究では ALK の新リガンド DS の生理的意義を知るために、DS による ALK 活性化機構を解明し、その生理・病態への関わりを明らかにする。

(1) DS による ALK 活性化機構の解明

ALK を活性化させる生理的リガンドの要件は、まず ALK に対して十分な親和性とクラスターリング誘導を起こすこと、を挙げることができる。ここではこのことにアドレスする。

DS 長と ALK の結合定数

既に糖鎖の長さ(鎖長と略す)4糖以上であれば、ALK の自己リン酸化を誘導することを見出している。DS 鎖長 4、6、8、16糖まで利用可能なのでこれらと ALK (N 末端領域のビオチン化タンパク質)の結合の K_D 値を、表面プラズモン共鳴を利用して算出する。鎖長と ALK への結合性に相関があるのか、興味深い。

DS と ALK の結合様式

DS 鎖長が長いほどクラスター化が進むことが予想されるが、詳細は不明である。カロ

リメトリを用いて DS 4、6、8、16 糖と ALK (N 末端領域 : GST 融合タンパク質) の結合について、結合量比を算出する。

自己リン酸化

EML4-ALK 融合タンパク質の活性化を考慮すると内在性の ALK もクラスター化による自己リン酸化が活性化機構と予想できる。ALK 全長の発現ベクター(作成済み)を HEK293T 細胞に発現させ、DS 4、6、8、16 糖を倍地中に加えて ALK の自己リン酸化を定量する。このリン酸化と上記 2) の結合様式の間に関連性があるか否か、興味深い。

ALK の結合ドメイン

これまでの記述では DS との結合を ALK の N 末端領域で見るとしてきた。Schlessinger らのヘパリンの報告でこのドメインが結合することが示され、実際我々のデータも DS とこのドメインの結合でほぼ全てを説明できる。しかしこれは ALK の他の細胞外ドメインとの結合を除外するものではなく、その可能性を探る。各ドメインと DS の結合を主に表面プラズモン共鳴を用いて算出する。もし、N 末領域以外に強い結合ドメインを見出した場合は、2) のカロリメトリを用いて結合様式を算出し、3) の自己リン酸化との関連を検証する。

(2)DS-ALK axis の生理的役割の解明

もう一つの生理的リガンドの要件は生理的に生体に存在し ALK と共存しうる発現を示し、さらに内在性の ALK を十分に活性化し、表現型を表出することである。これらにアドレスするために以下の実験を行う。

DS プロテオグリカン、DS ならびに活性化 ALK の局在

DS を担うプロテオグリカン (PG) を総称して DSPG というが、その代表は biglycan、decorin である。これらの局在を特異抗体 (Abcam ab49701、ab175404 など)、DS の局在 (抗体 SIGMA HPA014764 など) を特に胎生 15.5 日の胎仔を用いて中枢神経および末梢神経の投射部位を中心に詳細な解析を行う。ALK については自己リン酸化 (Y1604) (抗体 CST #3341 など) を見ることにより、生体内での活性化状況を把握できる。中でも、既に DS が成体皮膚、血管等に発現することが知られているので、ALK の状態を注視したい。

DS が内在性 ALK を活性化することの証明

DS が初代培養神経軸索再生を ALK 依存的に促進することを既に見出している。すなわち ALK ノックダウンあるいは ALK 阻害剤クリゾチニブが DS による軸索再生を抑制する。さらに DS は初代培養神経軸索先端で内在性 ALK の自己リン酸化を誘導する。この状況下で、上述の 1-4) で確定する ALK の結合ドメインをデコイとして投与する実験を行う。DS を特異的にトラップすると ALK 自己リン酸化が抑制されると予想される。

また、DSPG の一つ biglycan を発現する COS 細胞と後根神経節の共培養を行う。ここでは後根神経節の神経軸索先端の ALK が COS 細胞から分泌される biglycan 上の DS を感知して、軸索先端では ALK 自己リン酸化が起き、さらに COS 細胞寄りに軸索伸長が誘導されることが期待される。

病的状況下での DS-ALK の意義

損傷軸索末端は dystrophic endball と呼ばれる特異的な形状を呈する。我々は CS-PTPR axis がコータクチンのチロシンリン酸化を外し、その結果オートファジーの中断を引き起こし、これが必要十分条件となって dystrophic endball を誘導することを証明してきた。このシグナリングに DS-ALK がどう影響するかを検証する。この結果は

受容型のチロシンフォスファターゼとチロシンキナーゼのクロストークという観点からも興味深い。

axisの生理的役割の解明

PTPR の基質として、われわれはcortactinを同定したが、その他にもいくつかの基質が報告されている。ALKが軸索上でPTPR と拮抗するならば、PTPR の基質をリン酸化する可能性がある。幸いPTPR の基質の網羅的同定に、BioID法を用いて成功した。この方法を用いて、ALKの基質の網羅的同定を目指す。

4 . 研究成果

DSが内在性ALKを活性化することを証明し、DSが初代培養神経軸索再生をALK依存的に促進することを見出した。すなわちALKノックダウンあるいはALK阻害剤クリゾチニブがDSによる軸索再生を抑制し、さらにDSは初代培養神経軸索先端で内在性ALKの自己リン酸化を誘導した。さらに、DSにはALKに対してグリコサミノグリカンの中で最も強い結合能があり、4糖以上のDSがALKの自己リン酸化を誘導することを明らかにした。また、ALKの活性化機構の全容解明のために近位依存性標識法BioIDにより、ALKと相互作用する分子群を同定した。加えて従前の研究代表者らの研究成果によりPTPR とALKのクロストークが予想されるためにPTPR と相互作用する分子群もBioID法により同定した。その結果、この相反する機能を持つ2つの酵素に共通する基質分子群があることが判明した。すなわちALKによってリン酸化され、PTPR によって、脱リン酸化される分子群である。これまではレクチンと総称される、結合機能をメインとする糖鎖結合タンパク質は存在したが、シグナル伝達を伴う酵素活性を有する受容体への注目はなかった。従って、本研究は糖鎖によるシグナル伝達という新しいコンセプトを確立する上でも重要である。今後はこれらの分子スイッチの生理学的意味について、神経を舞台に研究が展開できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 23件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Segi N, Ozaki T, Suzuki Y, Ouchida J, Imagama S, Kadomatsu K, Sakamoto K.	4. 巻 -
2. 論文標題 Close association of polarization and LC3, a marker of autophagy, in axon determination in mouse hippocampal neurons.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Exp Neurol.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.expneurol.2022.114112.	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 Ryuge A, Kosugi T, Maeda K, Banno R, Gou Y, Zaitzu K, Ito T, Sato Y, Hirayama A, Tsubota S, Honda T, Nakajima K, Ozaki T, Kondoh K, Takahashi K, Kato N, Ishimoto T, Soga T, Nakagawa T, Koike T, Arima H, Yuzawa Y, Minokoshi Y, Maruyama S, Kadomatsu K.	4. 巻 6
2. 論文標題 Basigin deficiency prevents anaplerosis and ameliorates insulin resistance and hepatosteatosis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JCI Insight.	6. 最初と最後の頁 e142464
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1172/jci.insight.142464.	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 Garcia-Jimenez MJ, Gil-Caballero S, Maza S, Corzana F, Juarez-Vicente F, Miles JR, Sakamoto K, Kadomatsu K, Garccia-Dominguez M, de Paz JL, Nieto PM.	4. 巻 27
2. 論文標題 Midkine Interaction with Chondroitin Sulfate Model Synthetic Tetrasaccharides and Their Mimetics: The Role of Aromatic Interactions.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemistry.	6. 最初と最後の頁 12395-12409
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/14690667211003196.	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 Minohara S, Fujishiro M, Lee XP, Imai A, Hashimoto M, Hasegawa C, Kuroki T, Kadomatsu K, Kumazawa T, Kato A, Matsuyama T.	4. 巻 27
2. 論文標題 High-throughput identification and determination of aminoglycoside antibiotics in human plasma using UPLC-Q-ToF-MS.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Eur J Mass Spectrom.	6. 最初と最後の頁 63-70
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/14690667211003196.	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 Machino M, Gong Y, Ozaki T, Suzuki Y, Watanabe E, Imagama S, Kadomatsu K, Sakamoto K.	4. 巻 170
2. 論文標題 Dermatan sulfate is an activating ligand of anaplastic lymphoma kinase.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Biochem.	6. 最初と最後の頁 631-637
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvab085.	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 Komata Y, Tsubota S, Sakamoto K, Ikematsu S, Kadomatsu K.	4. 巻 83
2. 論文標題 Screening of novel Midkine binding protein by BioID2-based proximity labeling.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nagoya J Med Sci.	6. 最初と最後の頁 495-508
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18999/nagjms.83.3.495.	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 Sakamoto K, Ozaki T, Kadomatsu K.	4. 巻 9
2. 論文標題 Axonal Regeneration by Glycosaminoglycan.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Cell Dev. Biol.	6. 最初と最後の頁 702179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2021.702179.	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 Inada R, Miyamoto K, Tanaka N, Moriguchi K, Kadomatsu K, Takeuchi K, Igarashi M, Kusunoki S.	4. 巻 31
2. 論文標題 Chondroitin sulfate N-acetylgalactosyltransferase-1 knockout shows milder phenotype in experimental autoimmune encephalomyelitis than in wild type.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Glycobiology.	6. 最初と最後の頁 260-265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/glycob/cwaa072.	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 Kitazawa K, Nadanaka S, Kadomatsu K, Kitagawa H.	4. 巻 4
2. 論文標題 Chondroitin 6-sulfate represses keratinocyte proliferation in mouse skin, which is associated with psoriasis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Commun Biol.	6. 最初と最後の頁 114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-020-01618-5.	査読の有無 無
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 Sakamoto K, Ozaki T, Suzuki Y, Kadomatsu K.	4. 巻 22
2. 論文標題 Type IIa RPTPs and Glycans: Roles in Axon Regeneration and Synaptogenesis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 5524
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22115524.	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 Huang Y, Tsubota S, Nishio N, Takahashi Y, Kadomatsu K.	4. 巻 112
2. 論文標題 Combination of tumor necrosis factor- and epidermal growth factor induces the adrenergic-to-mesenchymal transdifferentiation in SH-SY5Y neuroblastoma cells.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 715-724
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14760.	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 Gong Y, Abudureyimu S, Kadomatsu K, Sakamoto K.	4. 巻 169
2. 論文標題 PTPR -interacting proteins by proximity-labelling assay.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Biochem.	6. 最初と最後の頁 187-194
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvaa141.	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 Ito S, Ozaki T, Morozumi M, Imagama S, Kadomatsu K, Sakamoto K.	4. 巻 340
2. 論文標題 Enoxaparin promotes functional recovery after spinal cord injury by antagonizing PTPR .	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Exp. Neurol.	6. 最初と最後の頁 113679
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.expneurol.2021.113679.	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 Carmen W, Walter van den B, Gillian D, Martin F, Michelle L, Fabrizio De P, Alexander G, Nishigori H, Young Mee L, Maarten F, Kasuya H, Franco B, Reinhard H, Hong Sik L, J.P.T.M van L, Christina M, Kadomatsu K, John A, Francis C.	4. 巻 10
2. 論文標題 Continuing medical education during pandemic waves of COVID-19: Consensus from medical faculties in Asia, Australia and Europe.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 AMEE Journal.	6. 最初と最後の頁 64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15694/mep.2021.000064.1	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 Yamashita K, Kiyonari S, Tsubota S, Kishida S, Sakai R, Kadomatsu K.	4. 巻 111
2. 論文標題 Thymidylate synthase inhibitor raltitrexed can induce high levels of DNA damage in MYCN-amplified neuroblastoma cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 2431-2439
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14485.	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 Kinoshita D, Shishido T, Takahashi T, Yokoyama M, Sugai T, Watanabe K, Tamura H, Nishiyama S, Takahashi H, Arimoto T, Miyamoto T, Watanabe T, Kishida S, Kadomatsu K, Abe JI, Takeishi Y, Konta T, Kubota I, Watanabe M.	4. 巻 10
2. 論文標題 Growth Factor Midkine Aggravates Pulmonary Arterial Hypertension via Surface Nucleolin.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 10354
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-67217-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 Imagama S, Ogino R, Ueno S, Murayama N, Takemoto N, Shimmyo Y, Kadoshima T, Tamura S, Kuroda M, Matsuyama Y, Kadomatsu K, Morita Y, Inoue T, Ishiguro N.	4. 巻 15
2. 論文標題 Systemic treatment with a novel basic fibroblast growth factor mimic small-molecule compound boosts functional recovery after spinal cord injury.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0236050
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal	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 Funahashi Y, Kato N, Masuda T, Nishio F, Kitai H, Ishimoto T, Kosugi T, Tsuboi N, Matsuda N, Maruyama S, Kadomatsu K.	4. 巻 99
2. 論文標題 miR-146a targeted to splenic macrophages prevents sepsis-induced multiple organ injury.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Lab. Invest.	6. 最初と最後の頁 1130-1142.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41374-019-0190-4.	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 Narentuya, Takeda-Uchimura Y, Foyez T, Zhang Z, Akama TO, Yagi H, Kato K, Komatsu Y, Kadomatsu K, Uchimura K.	4. 巻 9
2. 論文標題 GlcNAc6ST3 is a keratan sulfate sulfotransferase for the protein-tyrosine phosphatase PTPRZ in the adult brain.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 4387
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-40901-2.	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 -

1. 著者名 Yoshioka T, Kosugi T, Masuda T, Watanabe T, Ryuge A, Nagaya H, Kayaho M, Sato Y, Katsuno T, Kato N, Ishimoto T, Yuzawa Y, Maruyama S, Kadomatsu K.	4. 巻 189
2. 論文標題 CD147/Basigin Deficiency Prevents the Development of Podocyte Injury through FAK Signaling.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Am J Pathol.	6. 最初と最後の頁 1338-1350.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2019.04.003.	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 Sakamoto K, Ozaki T, Yen-Chun Ko, Cheng-Fang Tsai, Gong Y, Morozumi M, Ishikawa Y, Uchimura K, Nadanaka S, Kitagawa H, Medel Manuel L, Zulueta, Anandaraju Bandaru, Tamura J, Shang-Cheng Hung, Kadomatsu K.	4. 巻 15
2. 論文標題 Glycan sulfation patterns define autophagy flux at axon tip via PTPR -cortactin axis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nat Chem Biol.	6. 最初と最後の頁 699-709.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41589-019-0274-x.	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 Hayasaki T, Ishimoto T, Doke T, Hirayama A, Soga T, Furuhashi K, Kato N, Kosugi T, Tsuboi N, Lanasp MA, Johnson RJ, Maruyama S, Kadomatsu K.	4. 巻 71
2. 論文標題 Fructose increases the activity of sodium hydrogen exchanger in renal proximal tubules that is dependent on ketohexokinase.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Nutr Biochem.	6. 最初と最後の頁 54-62.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jnutbio.2019.05.017	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 Takeda-Okuda N, Mizumoto S, Zhang Z, Kim SK, Lee CH, Jeon BT, Hosaka YZ, Kadomatsu K, Yamada S, Tamura JI.	4. 巻 36
2. 論文標題 Compositional analysis of the glycosaminoglycan family in velvet antlers of Sika deer (Cervus nippon) at different growing stages.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Glycoconj. J.	6. 最初と最後の頁 127-139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10719-019-09859-1.	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 Nariai Y, Kamino H, Obayashi E, Kato H, Sakashita G, Sugiura T, Migita K, Koga T, Kawakami A, Sakamoto K, Kadomatsu K, Nakakido M, Tsumoto K, Urano T.	4. 巻 663
2. 論文標題 Generation and characterization of antagonistic anti-human interleukin (IL)-18 monoclonal antibodies with high affinity: Two types of monoclonal antibodies against full-length IL-18 and the neopeptide of inflammatory caspase-cleaved active IL-18.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Arch. Biochem. Biophys.	6. 最初と最後の頁 71-82.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.abb.2019.01.001.	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 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 9件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Kadomatsu K.
2. 発表標題 Chondroitin sulfate, heparan sulfate and PTP :Roles in axon regeneration and synaptogenesis.
3. 学会等名 3rd Australasian Glycoscience Symposium (3rd AGS). (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 門松健治
2. 発表標題 生命科学の中のヒューマングライコムプロジェクト
3. 学会等名 第40回日本糖質学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 門松健治
2. 発表標題 ヒト糖鎖プロジェクトと医療
3. 学会等名 第2回生体防御医学セミナー (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 門松健治
2. 発表標題 基礎医学から産学官民連携まで～老化との包括的な対峙
3. 学会等名 第63回 日本老年医学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 門松健治
2. 発表標題 糖鎖って何? ~ 「糖鎖、ゲノム、タンパク質」命(いのち)を紡ぐ3つの鎖~
3. 学会等名 第1回 iGCOREサイエンスカフェ(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 門松健治
2. 発表標題 傷ついた神経はなぜ再生しないのか
3. 学会等名 第11回 形態科学シンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kadomatsu K.
2. 発表標題 Future of Glycoscience.
3. 学会等名 Glyco-Neuroscience Workdhop(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kadomatsu K.
2. 発表標題 Chondroitin Sulfate as a Ligand Glycan that Disrupts Autophagy Flux at Axon Tips.
3. 学会等名 G-Chain国際シンポジウム(生命の鎖)(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kadomatsu K.
2. 発表標題 Chondroitin sulfate as a ligand that disrupts autophagy flux at axon tips.
3. 学会等名 Proteoglycans 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 坂元一真 尾崎智也 坪田庄真 郷詩織 鈴木佑治 門松健治	4. 発行年 2022年
2. 出版社 丸善プラネット	5. 総ページ数 6
3. 書名 「神経回路再生ならびに小児がん神経芽腫の研究」 最先端ナノライフシステム研究第 編 マイクロ・ナノメカトロニクス研究 3章	

1. 著者名 門松健治	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Clinical Neuroscience	5. 総ページ数 4
3. 書名 細胞のメカニズムと神経疾患～オートファジーと軸索、神経変性疾患～	

1. 著者名 北島健 佐藤ちひろ 門松健治 加藤晃一	4. 発行年 2020年
2. 出版社 名古屋大学出版会	5. 総ページ数 16
3. 書名 「糖鎖生物学」 神経と糖鎖(1)-神経発生と再生	

1. 著者名 門松健治	4. 発行年 2020年
2. 出版社 生化学	5. 総ページ数 4
3. 書名 Human Glycome Project への世界と日本の動き ~ 本特集の序に代えて ~	

〔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
研究 分 担 者	坂元 一真 (Sakamoto Kazuma) (60612801)	名古屋大学・医学系研究科・准教授 (13901)	

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