

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月10日現在

機関番号：34512

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21390025

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機能解析

研究課題名（英文）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（和文）：硫酸化グリコサミノグリカン鎖は、タンパク質に共有結合したプロテオグリカンとして、ほとんどすべての細胞の表面や細胞外マトリックスに存在し、様々な増殖因子や形態形成因子、そして細胞外マトリックスに存在するタンパク質などと相互作用することにより機能を発揮している。従って、グリコサミノグリカン鎖の生合成は、胚発生や恒常性の維持に深く関わり、その生合成の破綻は様々な疾患を引き起こすと思われる。そこで、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、その合成を攪乱すると何がおこるのかを解析し、硫酸化グリコサミノグリカン鎖の合成異常と疾患との関連を考察した。

研究成果の概要（英文）：Proteoglycans carrying sulfated glycosaminoglycan chains are ubiquitously expressed at cell surfaces and in extracellular matrices, and glycosaminoglycan chains interact with numerous proteins, including growth factors, morphogens and extracellular-matrix proteins. These interactions form the basis of glycosaminoglycan-related biological phenomena. Thus, the biosynthesis of glycosaminoglycan regulates key events in embryonic development and homeostasis, and deranged glycosaminoglycan biosynthesis could cause diseases. Here, we examined glycosaminoglycan biosynthesis, the effects on cellular functions by alteration of glycosaminoglycan biosynthesis, and the possible association of the biosynthesis with several disease pathologies.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	5,300,000	1,590,000	6,890,000
2010年度	4,800,000	1,440,000	6,240,000
2011年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
年度			
年度			
総計	14,200,000	4,260,000	18,460,000

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・ガン抑制遺伝子・コンドロイチン硫酸・ヘパラン硫酸・遺伝性多発性外骨腫・酵素複合体

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コンドロイチン硫酸やヘパラン硫酸などの硫酸化

グリコサミノグリカン鎖の合成酵素遺伝子がほぼすべて申請者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鎖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異常の実例が数多く示されてきた。しかしながら、硫酸化グリコサミノグリカン鎖の構造や発現量の異常がどのような分子機構で、異常な表現型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

我々は世界に先駆けて、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鎖の生合成に関与する 10 種類以上の酵素遺伝子のクローニングを行ってきた。本研究では、これら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鎖の発現制御メカニズムや機能を明らかにし、その成果に基づいた病態の解明と治療のための基盤となる研究を行う。

3. 研究の方法

(1) マウスグルクロン酸転移酵素-I (*GlcAT-I*) cDNA を利用してマウス *GlcAT-I* 遺伝子を単離し、その制限酵素地図を作製した後、エキソン II にネオマイシン耐性遺伝子を挿入した遺伝子欠損マウス作製のターゲットベクターを構築した。このベクターをES細胞にトランスフェクションし、PCR および Southern blot によるスクリーニングの結果、2 クローンの相同組み換え体を得た。両クローンについて、キメラマウスを作製し、さらにヘテロマウスを得た後、C57BL/6 系統のマウスへの戻し交配を行った。さらに、ヘテロマウス同士の交配により得た胎生 2.5 日(8 細胞期)胚の遺伝子型を判定した。また、野生型の 2 細胞期胚をコンドロイチン硫酸鎖を特異的に分解する酵素であるコンドロイチナーゼで処理し、その後胚盤胞までの分化を観察した。

(2) コンドロイチン GalNAc 転移酵素-1 (*ChGn-1*)、*ChGn-2*、コンドロイチン 4-硫酸基転移酵素 (*C4ST-1*)、および *C4ST-2* を含む発現プラスミドを用いて培養細胞に遺伝子導入して作製した細胞から硫酸化グリコサミノグリカン鎖を抽出、精製し、ゲルろ過や HPLC 分析によりコンドロイチン硫酸合成量および鎖長を解析した。さらに、非還元末端に GalNAc および GalNAc(4-O-sulfate) 構造をもつ 5 糖結合領域構造を基質として、コンドロイチン重合化酵素群を酵素源に用い、コンドロイチン硫酸鎖の重合化を解析した。

(3) *Wnt-3a* を過剰発現するマウスの皮膚線維芽細胞である L 細胞 (L-*Wnt-3a* 細胞) にコンドロイチン 4-硫酸基転移酵素-1 (*C4ST-1*) 遺伝子を導入し、*C4ST-1* の発現レベルによって *Wnt-3a* の拡散が調節されることを調べた。*C4ST-1* の発現量は real-time RT-PCR 法によって求め、*Wnt-3a* の分泌量は *Wnt* シグナルによって活性を示すレポーターベクター (pTcf7wtLuc) を用いた Dual-luciferase assay およびウェスタンブロットティング法により調べた。

(4) マウス頭蓋骨由来細胞株 MC3T3-E1 細胞は、細胞同士が接着することで骨芽細胞への分化を開始することが知られているので、細胞未接着時、および接着後 0~3 5 日におけるコンドロイチン硫酸鎖総量を解析した。また、細胞未接着時に、コンドロイチン硫酸分解酵素を用いて細胞表面上のコンドロイチン硫酸鎖を分解したり、様々な種類のコンドロイチン硫酸鎖を培地に加えることで、MC3T3-E1 細胞の細胞間接着能および骨芽細胞分化能に与える影響を検討した。

4. 研究成果

(1) グルクロン酸転移酵素 (*GlcAT-I*) ノックアウトマウスを用いたグリコサミノグリカン鎖の機能解析:

硫酸化グリコサミノグリカン鎖は、ヘパラン硫酸とコンドロイチン硫酸に共通の結合領域と呼ばれる四糖構造を介しコアタンパク質に結合している。四糖結合領域の生合成は、まず 3 種類の糖転移酵素が順々に作用し、最後にグルクロン酸転移酵素-I (*GlcAT-I*) がグルクロン酸を転移することにより完成する。これまで *GlcAT-I* をコードする遺伝子は生体内にただ一つしか存在せず、本酵素の発現量により硫酸化グリコサミノグリカン鎖の合成量が制御されることが示唆されていた。我々は、*GlcAT-I* のノックアウトマウスを作成し、ホモ接合体は胎生致死になることを見いだした。致死となるステージは、主に 8 細胞期までの発生の初期段階であることが明らかとなった。この現象は、線虫の系で我々が見いだしたコンドロイチンを欠損した初期胚で細胞分裂がうまく進まず多核の細胞が蓄積する現象 (Mizuguchi, *et al.*, **Nature**, **423**, 443-448, 2003) と類似しており、実際、致死となった胚を観察すると多核になっていた。また、野生型の初期胚にコンドロイチン硫酸を特異的に分解する酵素を加えると細胞質分裂に異常が見られた。これらの結果より、線虫と同様にマウスでもコンドロイチン硫酸が初期胚の細胞質分裂に重要な機能を担うことが明らかとなった。

(2) 軟骨形成不全症や動脈硬化症の病因の解明を目指したコンドロイチン硫酸鎖の生合成機構の解析

我々は、マウスの L 細胞の変異株でコンドロイチン硫酸鎖合成が不全である変異株 (sog9) が、コンドロイチン硫酸鎖の生合成に関与するコンドロイチン 4-硫酸基転移酵素 (C4ST-1) を欠損していることを同定した。この C4ST-1 を欠損したマウスは、軟骨形成不全により生後すぐに致死となり、ヘテロ接合体マウスも変形性関節症を発症することが報告されている。現在までに我々は、C4ST-1 の発現量によりコンドロイチン硫酸鎖の総量ばかりでなく鎖長も制御されることを明らかにしているが、その制御機構は不明であった。そこで、C4ST-1 がコンドロイチン硫酸の合成に関わる酵素と共同でコンドロイチン硫酸の鎖長を制御する可能性を検討した。その結果、C4ST-1 はコンドロイチン GalNAc 転移酵素-2 (ChGn-2) と共同しコンドロイチン硫酸の鎖長を調節することが判明した。

また、LDL 受容体を欠損したマウスに高脂肪食負荷を行い、動脈硬化の進展に伴う C4ST-1 および ChGn-2 の発現変化とコンドロイチン硫酸の鎖長の変化を調べたところ、動脈硬化部位において C4ST-1 および ChGn-2 の発現が亢進し、糖鎖長が伸張し、脂質の貯留をきたしていることを明らかにした。

さらに我々は、コンドロイチン硫酸鎖の合成に関与する糖転移酵素の一つであるコンドロイチン N-アセチルガラクトサミン転移酵素-1 (ChGn-1) 遺伝子のノックアウトマウスでは、コンドロイチン硫酸鎖の本数が減少し、軟骨形成に異常が見られることを明らかにした。コンドロイチン硫酸は、N-アセチルガラクトサミン (GalNAc) とグルクロン酸の二糖が数十回交互に繰り返した構造を特徴とするが、ChGn-1 は GalNAc を転移する活性しか保持せず、どのようにコンドロイチン硫酸鎖の本数を制御するのかは不明であった。そこで、ChGn-1 がコンドロイチン硫酸の合成に関わる硫酸基転移酵素と共同でコンドロイチン硫酸鎖の本数を制御する可能性を検討したところ、ChGn-1 はコンドロイチン 4-O-硫酸基転移酵素-2 (C4ST-2) と共同でコンドロイチン硫酸鎖の本数を調節することが判明した。

(3) コンドロイチン 4-O-硫酸基転移酵素-1 (C4ST-1) による Wnt-3a の拡散制御

コンドロイチン硫酸によって拡散やシグナル伝達が調節される分子の一つに Wnt が知られている。Wnt は分泌型の糖タンパク質で発生の初期から時空間特異的に分泌され形

態形成を調節している。Wnt は産生細胞から分泌され、濃度勾配を形成しながら拡散し、受容細胞に到達することで情報を入力する。形態形成には、Wnt の拡散による濃度勾配形成過程が厳密に調節される必要があり、この過程が正しく調節されなければ、形態の形成異常が起こる。Wnt の拡散を厳密に制御することは発生を正常に進行させるために重要なことであるため、Wnt-3a 産生細胞におけるコンドロイチン硫酸による Wnt-3a の拡散制御機構について調べた。その結果、C4ST-1 の発現量の高い細胞ほど細胞表面および細胞内に蓄積した Wnt-3a 量が増加し、培地中に分泌した Wnt-3a 量が減少することがわかった。L-Wnt-3a 細胞では C4ST-1 がほとんど発現していないが、これは持続的な Wnt シグナルによる C4ST-1 の発現低下が細胞表面の糖鎖構造を変化させ Wnt-3a の拡散を促進するためであることが判明した。

(4) 骨芽細胞分化におけるコンドロイチン硫酸鎖の機能解析

コンドロイチン硫酸鎖は、骨芽細胞分化を調節していることが知られているが、その機構は不明である。そこで、マウス頭蓋骨由来細胞株 MC3T3-E1 細胞を用いて、骨芽細胞分化におけるコンドロイチン硫酸鎖の機能解析を行った。その結果、GalNAc の 4 位と 6 位が共に硫酸化された構造を多く含むコンドロイチン硫酸-E と呼ばれるコンドロイチン硫酸鎖が、MC3T3-E1 細胞上に存在する細胞接着分子である N-cadherin や cadherin-11 に特異的に結合することにより、ERK や Smad シグナル伝達を調節し、骨芽細胞分化を促進することが判明した。

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 19 件)

① Miyata, S., Komatsu, Y., Yoshimura, Y., Taya, C., Kitagawa, H., Persistent cortical plasticity by upregulation of chondroitin 6-sulfation. *Nature Neurosci.*, 査読有, 15(3), 2012, 414-422.

② Koike, T., Izumikawa, T., Tamura, J., Kitagawa, H., 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.*, 査読有, 420(3), 2012, 523-529.

③ Tamura, J., Tsutsumishita, N., Nakao, Y., Kawano, M., Kato, S., Takeda, N., Nadanaka, S., Kitagawa, H., Synthesis and interaction with midkine of biotinylated chondroitin sulfate tetrasaccharides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 査読有, 22(3), 2012, 1371-1374.

④ Izumikawa, T., Koike, T., Kitagawa, H.,

Chondroitin 4-O-sulfotransferase-2 regulates the number of chondroitin sulfate chains initiated by chondroitin N-acetylgalactosaminyltransferase-1. *Biochem. J.*, 査読有, 441(2), 2012, 697-705

⑤ Anggraeni, V. Y., Emoto, N., Yagi, K., Mayasari, D. S., Nakayama, K., Izumikawa, T., Kitagawa, H., Hirata, K., Correlation of C4ST-1 and CnGn-2 expression with chondroitin sulfate chain elongation in atherosclerosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 査読有, 406(1), 2011, 36-41.

⑥ Miyata, S., Kitagawa, H., Chondroitin sulfate proteoglycans regulate experience-dependent neuronal plasticity. *Trends Glycosci. Glycotechnol.*, 査読有, 23(133), 2011, 239-247

⑦ Saigoh, K., Izumikawa, T., Koike, T., Shimizu, J., Kitagawa, H., Kusunoki, S., Chondroitin beta-1, 4-N-acetylgalactosaminyltransferase-1 missense mutations are associated with neuropathies. *J. Hum. Genet.*, 査読有, 56(2), 2011, 143-146

⑧ Izumikawa, T., Okuura, Y., Koike, T., Sakoda, N., Kitagawa, H., Chondroitin 4-O-sulfotransferase-1 regulates the chain length of chondroitin sulfate in cooperation with chondroitin N-acetylgalactosaminyltransferase-2. *Biochem. J.*, 査読有, 434(2), 2011, 321-331.

⑨ Nadanaka, S., Kinouchi, H., Taniguchi-Morita, K., Tamura, J., Kitagawa, H., Down-regulation of chondroitin 4-O-sulfotransferase-1 by Wnt signaling triggers diffusion of Wnt-3a. *J. Biol. Chem.*, 査読有, 286(6), 2011, 4199-4208.

⑩ Nakagawa, N., Izumikawa, T., Kitagawa, H., Oka, S., 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.*, 査読有, 415(1), 2011, 109-113

⑪ 灘中 里美, 北川 裕之, 硫酸化糖鎖による形態形成因子Wntのシグナル伝達と拡散の調節機構, 生化学, 査読無, 第83巻, 第11号, 2011, 1027-1031

⑫ 三上 雅久, 北川 裕之, 神経系におけるコンドロイチン硫酸鎖の糖鎖暗号,

生化学, 査読無, 第83巻, 第3号, 2011, 231-239
⑬ 宮田 真路, 北川 裕之, 特集 糖鎖と神経疾患 グリコサミノグリカン, コンドロイチン硫酸と神経可塑性, 脳21, 査読無, Vol. 14 No. 1, 2011, 16-21

⑭ Izumikawa T., Kanagawa N., Watamoto Y., Okada M., Saeki M., Sakano M., Sugahara K., Sugihara K., Asano M., Kitagawa H., Impairment of embryonic cell division and glycosaminoglycan biosynthesis in glucuronyltransferase-I-deficient mice. *J. Biol. Chem.*, 査読有, 285(16), 2010, 12190-12196.

⑮ Okada M., Nadanaka S., Shoji N., Tamura J., Kitagawa H., Biosynthesis of heparan sulfate in *EXT1*-deficient cells. *Biochem. J.*, 査読有, 428(3), 2010, 463-471.

⑯ Dejima K., Kitagawa H., et al., Two Golgi-resident 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate transporters play distinct roles in heparan sulfate modifications and embryonic and larval development in *Caenorhabditis elegans*. *J. Biol. Chem.*, 査読有, 285(32), 2010, 24717-24728.

⑰ Watanabe, Y., Takeuchi, K., Higa-Onaga, S., Sato M., Tsujita, M., Abe, M., Natsume R., Li,

M., Furuichi, T., Saeki, M., Izumikawa, T., Hasegawa, A., Yokoyama, M., Ikegawa, S., Sakimura, K., Amizuka, N., Kitagawa, H., Igarashi, M., Chondroitin sulfate N-acetylgalactosaminyltransferase-1 is required for normal cartilage development. *Biochem. J.*, 査読有, 432(1), 2010, 47-55.

⑱ Mizumoto S., Mikami T., Yasunaga D., Kobayashi N., Yamauchi H., Miyake A., Itoh N., Kitagawa H., Sugahara K., Chondroitin 4-O-sulfotransferase-1 is required for somitic muscle development and motor axon guidance in zebrafish. *Biochem. J.*, 査読有, 419(2), 2009, 387-399

⑲ Koike T., Izumikawa T., Tamura J., Kitagawa H., FAM20B is a kinase that phosphorylates xylose in the glycosaminoglycan-protein linkage region. *Biochem. J.*, 査読有, 421(2), 2009, 157-162

[学会発表] (計 54 件)

① 泉川 友美, 北川 裕之, 他, コンドロイチン 4-O-硫酸基転移酵素-2 は, コンドロイチン N-アセチルガラクトサミン転移酵素-1 によるコンドロイチン鎖の本数合成を制御する, 日本薬学会第 132 年会 (2012. 03. 28 ~31 札幌)

② 武田 尚子, 灘中 里美, 北川 裕之, 他, ビオチンリンカーに結合したコンドロイチン硫酸オリゴ糖の合成と糖-Midkine 間の相互作用, 日本農芸化学会 2012 年度大会 (2012. 03. 22~26 京都)

③ 北川 裕之, 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, 第 19 回プロテオグリカンフォーラム (2012. 02. 11. 東京)

④ 小池 敏靖, 北川 裕之, 他, 骨芽細胞分化におけるコンドロイチン硫酸鎖の機能, 第 34 回日本分子生物学会年会 (2011. 12. 13 ~16 横浜)

⑤ Kitagawa, H., "Sugar code" regulates Wnt signaling and diffusion., The 7th International Conference on Proteoglycans (2011.10.18, Sydney)

⑥ Nadanaka, S., Kitagawa, H., et al., Down-regulation of Chondroitin 4-O-sulfotransferase-1 by Wnt Signaling Triggers Diffusion of Wnt-3a., The 7th International Conference on Proteoglycans (2011.10.16-20, Sydney)

⑦ Kitagawa, H., A Sugar code controls Wnt signaling and diffusion., Glycobiology Japan-Netherland Joint Seminar 2011 (2011.10.09, Nagoya)

⑧ 北川 裕之, コンドロイチン硫酸による骨格筋分化の制御, 第 84 回日本生化学会大会 (2011. 09. 22 京都)

⑨ 泉川 友美, 北川 裕之, 他, コンドロイチン N-アセチルガラクトサミン転移酵素-1 によるコンドロイチン硫酸鎖の本数の制御機構, 第 84 回日本生化学会大会 (2011. 09. 21~24 京都)

⑩ Izumikawa, T., Kitagawa, H., et al., Chondroitin 4-O-sulfotransferase-1 regulates the chain length of chondroitin sulfate in cooperation with chondroitin N-acetylgalactosaminyltransferase-2., 21st International Symposium on Glycoconjugates (2011.08.21~26 Vienna)

⑪ Kitagawa, H., Biosynthetic mechanism of

chondroitin sulfate chain elongation., Second Joint Austria/Japan Seminar on Comparative and Developmental Glycobiology (2011.08.20 Vienna)

⑫ 灘中 里美, 北川 裕之, 他, 硫酸化糖鎖による形態形成因子 Wnt のシングル伝達と拡散の調節機構, 第 30 回日本糖質学会年会 (2011.07.11~13 長岡)

⑬ 泉川 友美, 北川 裕之, マウス初期胚および胚性幹細胞におけるグリコサミノグリカンの機能解析, 第 58 回日本生化学会 近畿支部例会 (2011.05.21 大阪)

⑭ 泉川 友美, 北川 裕之, 他, グリコサミノグリカンのマウス初期胚および胚性幹細胞における機能解析, 日本薬学会第 131 年会 (2011.03.28~31 静岡)

⑮ 北川 裕之, コンドロイチン硫酸鎖の硫酸化コードによる神経機能の制御, 第 2 回新潟プロテオグリカン研究会 (2011.02.04.新潟)

⑯ 北川 裕之, コンドロイチン硫酸鎖の硫酸化パターンによる視覚野「臨界期」の制御, BMB2010 (2010.12.09, 神戸)

⑰ 泉川 友美, 北川 裕之, グルクロン酸転移酵素-I ノックアウトマウスを用いたグリコサミノグリカンのマウス初期胚および胚性幹細胞における機能解析, BMB2010 (2010.12.07 神戸)

⑱ 金澤 弘訓, 三上 雅久, 北川 裕之, 他, 高硫酸化コンドロイチン硫酸による神経突起伸長制御とそのメカニズムの解析, BMB2010 (2010.12.07-10, 神戸)

⑲ 宮田 真路, 北川 裕之, 他, 経験依存的な神経可塑性におけるコンドロイチン硫酸の機能, BMB2010 (2010.12.07-10, 神戸)

⑳ 小山 慎司, 三上 雅久, 北川 裕之, 他, 筋分化過程におけるコンドロイチン硫酸の機能解析, BMB2010 (2010.12.07-10, 神戸)

㉑ 木内 啓貴, 灘中 里美, 北川 裕之, 他, コンドロイチン 4-O-硫酸基転移酵素-1 による Wnt-3a の拡散制御, BMB2010 (2010.12.07-10, 神戸)

㉒ Susumu Higa Onaga, 北川 裕之, 他, コンドロイチン硫酸合成酵素欠損マウスにおける脳発達障害, Neuro2010 (2010.09.02~04 神戸)

㉓ 灘中 里美, 北川 裕之, 他, コンドロイチン 4-O-硫酸基転移酵素による Wnt-3a シグナリングの微細調節, 第 42 回日本結合組織学会・第 57 回マトリックス研究会合同学術研究会 (2010.08.19-20 秋田)

㉔ Mikami T., Kitagawa H., et al., Contactin-1 is a functional receptor for neuroregulatory chondroitin sulfate-E: Implication of a potential role for chondroitin sulfate sugar chains as extracellular signaling molecules., The 25th International Carbohydrate Symposium (ICS2010)(2010.08.01-06 Chiba)

㉕ Koike T., Kitagawa H., et al., Chondroitin 4-O-sulfotransferase-1 regulates the chain length of chondroitin sulfate in cooperation with chondroitin N-acetylgalactosaminyltransferase-2., The 25th International Carbohydrate Symposium (ICS2010)(2010.08.01-06 Chiba)

㉖ Izumikawa T., Kitagawa H., et al., Impairment of Embryonic Cell Division and Glycosaminoglycan Biosynthesis in Glucuronyltransferase-I- Deficient Mice., The

25th International Carbohydrate Symposium (ICS2010)(2010.08.01-06 Chiba)

㉗ Kitagawa H., Importance of chondroitin sulfate chains during development., The 28th Naito Conference (2010. July 27-30 Kanagawa)

㉘ 泉川 友美, 北川 裕之, 他, グルクロン酸転移酵素-I ノックアウトマウスを用いたマウス初期胚におけるグリコサミノグリカンの機能解析, 糖鎖機能研究会 (2010.07.01-02 岡崎)

㉙ Kitagawa H., Role of chondroitin sulfate in development., IASCBC(2010.5.26-29 Singapore)

㉚ 玉置 祐樹, 三上 雅久, 北川 裕之, 他, 高硫酸化コンドロイチン硫酸による神経突起伸長制御メカニズムの解析, 日本薬学会第 130 年会 (2010.03.28~30 岡山)

㉛ 佐伯 美香, 北川 裕之, 他, コンドロイチン N-アセチルガラクトサミン転移酵素-I によるコンドロイチン硫酸鎖生成機構の解析, 日本薬学会第 130 年会 (2010.03.28~30 岡山)

㉜ 木内 啓貴, 灘中 里美, 北川 裕之, 他, Wnt-3a-mediated down-regulation of chondroitin 4-O-sulfotransferase-1 gene modulates diffusion of Wnt-3a, 日本薬学会第 130 年会 (2010.03.28~30 岡山)

㉝ 北川 裕之, コンドロイチン硫酸の生合成と機能-医療への応用を目指して-, 九州大大学院理学部研究セミナー (2010.02.04 福岡)

㉞ 北川 裕之, コンドロイチン硫酸の生合成と機能-病態の解明を目指して-, 第 6 回グルコミサン研究会 (2010.01.08 東京)

㉟ 武内 恒成, 北川 裕之, 他, コンドロイチン硫酸プロテオグリカンの糖鎖生合成酵素変異マウスにおける脳形成の解析, 第 32 回日本分子生物学会年会 (2009.12.12 横浜)

㊱ 北川 裕之, Roles of glycosaminoglycans during development, 第 32 回日本分子生物学会年会 (2009.12.10 横浜)

㊲ 北川 裕之, グリコサミノグリカン鎖の生合成と機能-Sugar code の解読を目指して, 京都産業大学バイオフォーラム 2009 (2009.11.05 京都)

㊳ 灘中 里美, 北川 裕之, 他, 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, 第 59 回薬学会近畿支部大会 (2009.10.31 大阪)

㊴ 小池 敏靖, 北川 裕之, 他, キシロースリン酸化酵素である FAM20B によるグリコサミノグリカン生合成の制御, 第 82 回日本生化学会大会 (2009.10.21-24 神戸)

㊵ 宮田 真路, 北川 裕之, 他, 大脳皮質の発生に伴う細胞外マトリックス形成におけるコンドロイチン硫酸の機能解析, 第 82 回日本生化学会大会 (2009.10.21-24 神戸)

㊶ Kitagawa H., Functional regulation of chondroitin sulfate by specific sulfation., Austria/Japan Seminar on Comparative and Developmental Glycobiology (2009.09.21-22 Hayama)

㊷ Saigoh K., Kitagawa H., et al., Chondroitin beta-1,4-N-acetylgalactosaminyltransferase-1 (ChGn-1) missense mutations are associated with neuropathies., 134th Annual Meeting Baltimore, American Neurological Association, (2009.10.11-14 Maryland)

㊸ 小池 敏靖, 北川 裕之, 他, FAM20B is a Kinase that phosphorylates Xylose in the Glycosaminoglycan-Protein Linkage Region., 比

比較発生糖鎖生物学とその医工学への応用に関する日本・オーストリア二国間セミナー (2009.09.21-22 葉山)、

④ 灘中 里美、北川 裕之、他、Fine-tuning of the Cellular Response to Wnt-3a by Chondroitin 4-O-sulfotransferase-1.、比較発生糖鎖生物学とその医工学への応用に関する日本・オーストリア二国間セミナー (2009.09.21-22 葉山)、

⑤ Kitagawa H., Role of The Sulfation Pattern of Chondroitin Sulfate in Its Neuritogenic Activities., The 6th International Proteoglycan Meeting (2009.09.13-17 France)

⑥ 野村 一也、北川 裕之、他、線虫における硫酸化関連遺伝子の遺伝子ノックアウト、第 29 回日本糖質学会年会 (2009.09.09-11 高山)

⑦ 宮田 真路、北川 裕之、他、神経可塑性を制御する細胞外マトリックス形成におけるコンドロイチン硫酸の機能解析、第 29 回日本糖質学会年会 (2009.9.9-11 高山)

⑧ 久世 彩加、灘中 里美、北川 裕之、他、Involvement of EXT gene family members in the biosynthesis of heparan sulfate、第 29 回日本糖質学会年会 (2009.9.9-11 高山)

⑨ 木内 啓貴、灘中 里美、北川 裕之、他、Wnt-3a-mediated down-regulation of chondroitin 4-O-sulfotransferase-1 gene modulates diffusion of Wnt-3a、第 29 回日本糖質学会年会 (2009.9.9-11 高山)

⑩ 小池 敏靖、北川 裕之、他、FAM20B is a Kinase that Phosphorylates Xylose in the Glycosaminoglycan-Protein Linkage Region、第 29 回日本糖質学会年会 (2009.09.09-11 高山)

⑪ 泉川 友美、北川 裕之、他、A mechanism controlling the chain length of chondroitin sulfate by chondroitin 4-O-sulfotransferase-1、第 29 回日本糖質学会年会 (2009.9.9-11 高山)

⑫ 北川 裕之、コンドロイチン硫酸鎖の生合成機構と病態の解明を目指した機能の解析、第 2 回 Kobe Circulation Conference(2009.07.14 神戸)

⑬ Kitagawa H., Role of the Sulfation Pattern of Chondroitin Sulfate in its Neuritogenic Activities ., 8th Pan-Pacific Connective Tissue Societies Symposium (2009.06.05 Yokosuka)

⑭ 灘中 里美、北川 裕之、他、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、第 56 回日本生化学会近畿支部例会 (2009.05.23 大阪)

〔図書〕(計 2 件)

① 泉川 友美、北川 裕之、グリコサミノグリカングルクロン酸転移酵素-I、(Glucuronyltransferase-I: GlcAT-I 『〈series モデル動物利用マニュアル〉生物機能モデルと新しいリソース・リサーチツール』、2011、375-383

② Izumikawa T., Kitagawa H., Mice deficient in glucuronyltransferase-I., in Prog. Mol. Biol. Transl. Sci. (Lijuan Zhang, ed.), 93, 2010, 19-34, Elsevier

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1 件)

名称：骨格筋再生促進剤

発明者：北川 裕之、三上 雅久

権利者：同上

種類：特許

番号：特願 2011-202470

出願年月日：23 年 9 月 16 日

国内外の別：国内

○取得状況 (計 1 件)

名称：コンドロイチン重合化因子の同定と、その利用

発明者：北川 裕之、菅原 一幸

権利者：同上

種類：特許

番号：特許 第 4514708 号

取得年月日：22 年 5 月 21 日

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：4 0 2 2 1 9 1 5

(2)研究分担者

灘中 里美 (NADANAKA SATOMI)

神戸薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：6 0 3 7 8 5 7 8

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

(3)連携研究者

なし