

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 17 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390016

研究課題名(和文) 癌転移におけるコンドロイチン硫酸の役割に関する分子メカニズムの解明

研究課題名(英文) Molecular mechanism for roles of chondroitin sulfate in tumor metastasis

研究代表者

菅原 一幸 (Sugahara, Kazuyuki)

北海道大学・先端生命科学研究所(研究院)・学術研究員

研究者番号：60154449

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,200,000円、(間接経費) 4,260,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、癌の転移の分子メカニズムにおけるコンドロイチン硫酸(CS)の役割を解明し、CSを用いた創薬の可能性を追求した。その結果、肺癌細胞の転移に関わるCS鎖の受容体として、Receptor for Advanced Glycation End-products (RAGE)を同定した。さらに、CSの合成に関わる酵素の遺伝子発現を抑制すると、肺への癌細胞の転移が阻害されることも見出した。従って、CSの癌転移における役割の解明だけでなく、将来的な抗癌剤の開発に繋がるものと考えられる。これらの成果について国際誌に原著論文3報、総説2報を発表した。また、国内・国際学会での発表を15回行った。

研究成果の概要(英文)：Previously, we have demonstrated that Lewis lung carcinoma (LLC)-derived tumor cell line with high metastatic potential shows a higher proportion of E-disaccharide units, GlcUA-GalNAc(4, 6-O-disulfate), in CS chains, which are recognized by phage display antibody. Interestingly, the antibody strongly inhibited the pulmonary metastasis. In this research, to elucidate the molecular mechanism for tumor metastasis involved in the CS chains. The receptor molecule for CS chains containing E-disaccharides, Receptor for Advanced Glycation End-products (RAGE), was identified by proteomics approach. Furthermore, the colonization of the lungs by LLC cells was effectively inhibited by an anti-RAGE antibody. These results provide the clear evidence that RAGE is at least one of the critical receptors for CS chains expressed at the tumor cell surface and involved in experimental lung metastasis, and that CS/HS and RAGE are potential molecular targets in the treatment of pulmonary metastasis.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学

キーワード：癌 転移 コンドロイチン硫酸 ヘパラン硫酸 RAGE ルイス肺癌細胞 グリコサミノグリカン プロテオミクス

1. 研究開始当初の背景

コンドロイチン硫酸(CS)はプロテオグリカンとよばれる複合糖質の糖側鎖として細胞表面や細胞外マトリクスに普遍的に存在している。その機能としては、細胞分裂、シグナル伝達、軟骨の分化、水分保持など多岐にわたっている。我々は、脊椎動物では発現の弱い D タイプ [GlcA(2S)-GalNAc(6S)] や E タイプ [GlcA-GalNAc(4S, 6S)] (GlcA, GalNAc, 2S, 4S, 6S は、それぞれグルクロン酸、N-アセチルガラクトサミン、2-O-硫酸、4-O-硫酸、6-O-硫酸を表す)を有する CS (全 CS の高々数%) の予想外の重要な機能の発見でも世界をリードしてきた。CS-D が海馬ニューロンの神経突起伸長促進活性をもつことを見だし、ジ硫酸化 D 二糖単位をもつ八糖配列がプレイオトロフィンや肝細胞増殖因子を捕捉し、神経細胞に提示する分子メカニズムを初めて示した。また、E 二糖単位をもつ CS-E のヘルペスウイルスの初期感染の細胞表面レセプター機能も示し、それまで見向きもされていなかった CS にも重要な機能があることを実証した。

驚くべきことに、CS-E を認識する抗体で癌細胞の肺への転移が著しく阻害された。また興味深いことに、多くのヒトの癌組織がこの抗体で強く染色され、一種の腫瘍マーカーである可能性も出てきた。本研究では、これらの癌の転移の分子メカニズムにおける CS の役割やその他の CS の関わる疾病を解明し、将来的な CS や CS に関連した化合物を用いた創薬の可能性を追求する。

2. 研究の目的

我々は、初めてコンドロイチン合成酵素のクローニングに成功し、続いて CS 鎖が細胞分裂に必須であることを世界に先駆けて発見した。また、CS 合成酵素の変異による遺伝病も発見し、CS の中枢神経系での重要な機能を証明するなど、この分野で世界をリードしてきた。さらに、CS の珍しい多硫酸化構造(D や E 二糖単位)が神経突起の伸長制御、単純ヘルペスウイルスの感染、肺癌や骨肉腫の転移に深く関与していることを発見し、CS 鎖中の特定の硫酸化配列が、対応する CS 結合タンパク質の調節を担い、様々な生理機能や病態における機能を調節しているのではないかとこの作業仮説を立てた。そこで、本研究では、癌細胞表面で CS 鎖をもつプロテオグリカンおよびその構造を認識する肺や肝臓の標的細胞表面の CS 認識タンパク質を同定し、転移の機作を解明することを目的とした。さらに、CS とその結合タンパク質が関わる様々な疾患についても、分子メカニズムを解明し、将来的な創薬や治療の開発の基盤を形成することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 癌細胞の転移標的臓器の CS-E 認識タンパク質の同定： 血管内皮に想定される

CS-E に対するレセプターを同定する。CS-E 固相化カラムを調製し、アフィニティークロマトグラフィーと SDS-PAGE でレセプタータンパクを単離し、常法により質量分析器(MALDI-TOF MS)で分析し、同定する。その有力な候補分子について、各種臓器での遺伝子発現やタンパク質の発現パターンの解析も行い、確認する。

肺に存在する特定の CS-E 結合タンパク質が同定できれば、それらのペプチドワクチンのシーズを探求する目的で、それらのタンパク質のどのペプチド領域と CS-E が結合するかを調べる。具体的には、標的タンパク質の様々なペプチド断片を化学合成し、酵素結合免疫吸着検定法(ELISA)や表面プラズモン共鳴 BIAcore を利用し、結合定数を比較する。

(2) 癌細胞を用いた CS 鎖生合成酵素遺伝子発現の網羅的解析： 癌細胞における CS 合成に関わる硫酸基転移酵素群の遺伝子発現プロファイルをリアルタイム RT-PCR によって比較し、腫瘍マーカーとなりうる候補遺伝子を調べ、CS 鎖の硫酸化修飾構造の解析結果との相関を明らかにする。

(3) siRNA による癌細胞の転移阻害実験： E 二糖単位の合成に係わる 2 種類の硫酸基転移酵素(コンドロイチン 4-硫酸基転移酵素およびコンドロイチン-4-硫酸 6-硫酸基転移酵素)の siRNA もしくは恒常的に siRNA を発現するベクターを用いて安定導入株を樹立し、それらの癌細胞を用いて、マウスに移入し、転移能の比較を行う。

(4) 癌細胞を用いた CS 鎖の硫酸化構造の網羅的解析： 特定の癌細胞や癌組織において、CS 糖鎖の硫酸化修飾構造の多様性を推定している。そこで、様々な癌由来の細胞や組織と対応する正常細胞あるいは組織についても、それらの CS 構造を網羅的に解析し、腫瘍マーカーとなりうる CS 鎖の構造変化を検索する。

(5) CS が関わる疾患の解析： CS 鎖はヒトのあらゆる組織に普遍的に存在していることから、癌だけでなく、様々な疾患に関与しているのではないかと予想される。そこで、CS の関わる骨や神経変性疾患等の病態における CS の関与とその分子メカニズムを明らかにするため、各疾患における CS の定量解析、酵素活性測定を行う。

4. 研究成果

(1) 肺癌細胞の転移に関わる CS 鎖の受容体として、Receptor for Advanced Glycation End products (RAGE)を同定した(論文)。

(2) また、抗 RAGE 抗体で、肺癌細胞の転移が有意に阻害されることも見出した。さらに、CS 鎖の合成に関わる N-アセチルガラクトサ

ミン 4-硫酸-6-O-硫酸基転移酵素の遺伝子発現をノックダウンすると、肺への癌細胞の転移が抑制されることも見出した(論文)。

(3) これらの研究成果が認識され、CS に関わる癌の転移に関する総説が *FEBS Journal* に掲載された(論文)。以上のことから、CS の癌転移における役割の解明だけでなく、将来的な抗癌剤の開発に繋がるものと考えられる。

(4) RAGE と結合する糖鎖構造を網羅的に明らかにするため、まず RAGE と結合する CS のオリゴ糖画分を非酵素処理で大量調製した。具体的には、高温・高圧の亜臨海水を用いて、イカ軟骨由来のコンドロイチン硫酸を処理し、低分子化した。その生成物をゲル過クロマトグラフィーでサイズ分画し、各種のオリゴ糖を調製した。さらにヘパリンについても同様に低分子化した。それらのサイズ依存性オリゴ糖を用いて酵素結合免疫吸着検定法(ELISA)により、RAGE とコンドロイチン硫酸の結合に必要な鎖長が少なくとも 10 糖が必要であることを見出した(未発表)。さらに、RAGE が認識する糖鎖配列解析をハイスループットにするため、コンドロイチン硫酸のオリゴ糖鎖を基盤に固相化したマイクロアレイを開発した(未発表)。

(5) 上述した E-unit を多く含むイカ軟骨由来の CS 鎖およびエビ頭部由来のヘパラン硫酸が、日本脳炎ウイルス、肝炎ウイルスの感染を阻害できることも発見し、抗ウイルス薬の開発に向けて、一歩を踏み出した(論文)。

(6) コンドロイチン硫酸鎖の生合成に関わるグルクロン酸転移酵素(GlcAT-I)の遺伝子変異が、ラーセン症候群を引き起こす遺伝病も同定した(論文)。また、コンドロイチン硫酸鎖中のグルクロン酸をイズロン酸に異性化する、デルマタン硫酸合成反応に関わり、双極性躁鬱病の原因遺伝子と推察されるデルマタン硫酸エピメラーゼ 2 (DSE2)の脳における遺伝子発現制御と糖鎖構造変化の相関を明らかにした(論文)。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 11 件)

Shuji Mizumoto, Kazuyuki Sugahara, "Glycosaminoglycans are functional ligands for Receptor for Advanced Glycation End-products (RAGE) in tumors", *FEBS Journal*, 査読有, 280(10), 2013, 2462-2470.

Shuji Mizumoto, Moto Watanabe, Shuhei Yamada, Kazuyuki Sugahara, "Expression of N-acetylgalactosamine

4-sulfate 6-O-sulfotransferase involved in chondroitin sulfate synthesis is responsible for pulmonary metastasis", *BioMed Research International*, 査読有, 2013, 656319.

Fumi Kobayashi, Shuhei Yamada, Shuhei Taguwa, Chikako Kataoka, Satomi Naito, Yoshiki Hama, Hideki Tani, Yoshiharu Matsuura, Kazuyuki Sugahara, "Specific interaction of the envelope glycoproteins E1 and E2 with liver heparan sulfate involved in the tissue tropism of hepatitis C virus", *Glycoconjugate Journal*, 査読有, 29(4), 2012, 211-220.

Shuji Mizumoto, Jun Takahashi, Kazuyuki Sugahara, "Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) Functions as a Receptor for Specific Sulfated Glycosaminoglycans, and Anti-RAGE Antibody or The Sulfated Glycosaminoglycans Delivered in vivo Inhibit Pulmonary Metastasis of Tumor Cells", *Journal of Biological Chemistry*, 査読有, 287(23), 2012, 18985-18994.

Taishi Hashiguchi, Shuji Mizumoto, Yuko Nishimura, Jun-ichi Tamura, Shuhei Yamada, Kazuyuki Sugahara, "Involvement of HNK-1 Sulfotransferase in the Biosynthesis of Chondroitin Sulfate and the GlcUA(3-O-sulfate)-Gal-Gal-Xyl Tetrasaccharide Found in α -Thrombomodulin from Human Urine", *Journal of Biological Chemistry*, 査読有, 286(38), 2011, 33003-33011.

Jiancheng Chen, Shuhei Yamada, Yoshiki Hama, Ajaya Kumar Shetty, Takanari Kobayashi, Hiroshi Oda, Kosuke Seiki, Eunmi Kim, Takashi Kimura, Naonori Takahashid, Kazuya Hidari, Takashi Suzuki, Yasuo Suzuki, Kazuyuki Sugahara, "Unique heparan sulfate from shrimp heads exhibits a strong inhibitory effect on infections by dengue virus and Japanese encephalitis virus", *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 査読有, 412(1), 2011, 136-142.

*Sevjidmaa Baasanjav, *Lihadh Al-Gazali, *Taishi Hashiguchi, Shuji Mizumoto, Bjoern Fischer, Denise Horn, Dominik Seelow, Bassam R. Ali, Samir A.A. Aziz, Ruth Langer, Ahmed A.H. Saleh, Christian Becker, Gudrun Nürnberg, Vincent Cantagrel, Joseph G. Gleeson, Delphine Gomez, Jean-Baptiste Michel,

Sigmar Stricker, Tom H. Lindner, Peter Nürnberg, Kazuyuki Sugahara, Stefan Mundlos, Katrin Hoffmann, (*equal contribution) "Faulty initiation of proteoglycan synthesis causes cardiac and joint defects", **American Journal of Human Genetics**, 査読有, 89 (1), 2011, 15-27.

Eunmi Kim, Megumi Okumura, Hirofumi Sawa, Tadaaki Miyazaki, Daisuke Fujikura, Shuhei Yamada, Kazuyuki Sugahara, Michihito Sasaki, Takashi Kimura, "Paradoxical effects of chondroitin sulfate-E on Japanese encephalitis viral infection", **Biochemical and Biophysical Research Communications**, 査読有, 409(4), 2011, 717-722.

Chizuru Akatsu, Shuji Mizumoto, Tomoyuki Kaneiwa, Marco Maccarana, Anders Malmström, Shuhei Yamada, Kazuyuki Sugahara, "Dermatan sulfate epimerase 2 is the predominant isozyme in the formation of the chondroitin sulfate/dermatan sulfate hybrid structure in postnatal developing mouse brain", **Glycobiology**, 査読有, 21(5), 2011, 565-574.

Shuhei Yamada, Kazuyuki Sugahara, Saat Özbek, "Evolution of Glycosaminoglycans : Comparative Biochemical Study", **Communicative & Integrative Biology**, 査読有, 2011, 4, 150-158.

Taishi Hashiguchi, Takanari Kobayashi, Duriya Fongmoon, Ajaya Kumar Shetty, Shuji Mizumoto, Nobuyuki Miyamoto, Toshikazu Nakamura, Shuhei Yamada, Kazuyuki Sugahara, "Demonstration of the hepatocyte growth factor signaling pathway in the in vitro neuritogenic activity of chondroitin sulfate from ray fish cartilage", **Biochimica et Biophysica Acta (General Subjects)**, 査読有, 1810(4), 2011, 406-413.

{学会発表}(計28件)

Kazuyuki Sugahara, Shuji Mizumoto, 「Mechanism of glycosaminoglycan-mediated tumor metastasis」(招待講演)、The 27th International Carbohydrate Symposium、2014/01/15、Indian Institute of Science (India)

Peraphan Pothacharoen, Duriya Fongmoon, Shuji Mizumoto, Kazuyuki Sugahara, Prachya Kongtawler, 「Development of novel monoclonal antibodies against chondroitin sulfate,

and their application to glycobiology and glycopathology」、The 5th annual conference for Asian Communications of Glycobiology and Glycotechnology、2013.10.14-18、Khon Kaen University (Thailand.)

Kazuyuki Sugahara, 「Wobble chondroitin sulfate oligosaccharide motifs and mass production of oligosaccharides」(招待講演)、The 21st Symposium on Glycosaminoglycans、2013.9.19、Villa Vigoni (Italy)

Rangappa KS, Basappa, Mantelingu K, Sadashiva MP, Feng Li, Gautam Sethi, Kazuyuki Sugahara, 「Novel Class of Tetrahydropyridine-fused Pyrazoles, Isoxazolines, and HS-Mimetic Small Molecules as Anti-cancer Agents」、The 14th tetrahedron symposium、2013.6.25-28、Hilton Vienna (Austria)

Kazuyuki Sugahara, Jun Takahashi, Shuji Mizumoto, 「Receptor for Advanced Glycation End-products (RAGE) Functions as Receptor for Sulfated Glycosaminoglycans (GAGs): Anti-RAGE Antibody or Sulfated GAGs Inhibit Lung Metastasis of Tumor Cells」、22nd International Symposium on Glycoconjugates、2013.6.28、Dalian Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences (China)

Kazuyuki Sugahara, Shuhei Yamada, Shuji Mizumoto, Keiichiro Matsushima, Haruo Ura, and Nobuyuki Miyamoto, 「Mass preparation of oligosaccharides with intestinal absorption capacity by hydrolysis of chondroitin sulfate polysaccharides with subcritical water microreaction system」、The 13th International Conference on Functional and Medical Foods with Bioactive Compounds: Science and Practical Applications/The First International Symposium of Academic Society for Functional Foods and Bioactive Compounds、2013.5.11-12、The Kyoto Prefectural University (Kyoto)

高橋潤, 水本秀二, 菅原一幸, 「Receptor for Advanced Glycation End products (RAGE)は肺転移に関わるがん細胞表面のグリコサミノグリカン受容体として機能する」、第85回日本生化学会大会、2012.12.15-16、福岡国際会議場(福岡市)

Kazuyuki Sugahara, 「Receptor for

Advanced Glycation End-products (RAGE) Functions as a Receptor for Pulmonary Metastasis Mediated by Sulfated Glycosaminoglycans」(招待講演)、2nd International Anatomical Sciences and Cell Biology Conference/36th Annual Conference of the Anatomy Association of Thailand、2012.12.6-8. Chiang Mai Univ. (Thailand)

Kazuyuki Sugahara、「GAG signals involved in pulmonary metastasis of tumor cells」、The 20th Symposium on glycosaminoglycans、2012.9.20、Villa Vigoni (Italy)

Shuji Mizumoto、Jun Takahashi、Kazuyuki Sugahara、「Receptor for Advanced Glycation End-products (RAGE) functions as a receptor for glycosaminoglycans involved in pulmonary metastasis」、The 10th International Symposium for Future Drug Discovery and Medical Care、2012.10.3、Hokkaido Univ. (Sapporo)

水本秀二、高橋潤、菅原一幸、「RAGEは癌細胞の肺転移に関わるコンドロイチン硫酸の受容体として機能する」、第31回日本糖質学会年会、2012.9/20、鹿児島市民ホール(鹿児島市)

菅原一幸、「糖鎖生物学による癌の肺転移の分子メカニズムの解明 抗癌剤開発に向けての洞察」(招待講演)、第16回未来創薬・医療イノベーションセミナー(国際会議)、2012.7.31、北海道大学(札幌市)

Kazuyuki Sugahara、「Characterization of a receptor for glycosaminoglycans that mediate experimental lung metastasis」(招待講演)、The 15th Gordon Research Conference on Proteoglycans、2012.7.10、Proctor Academy (USA)

高橋潤、水本秀二、菅原一幸、「がんの肺転移に関わるグリコサミノグリカン受容体(RAGE)の同定」、第49回日本生化学会北海道支部例会、2012.7.20、北海道大学(札幌市)

水本秀二、高橋潤、菅原一幸、「Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE)は癌細胞の肺転移に関わるコンドロイチン硫酸の受容体として機能する」、日本薬学会北海道支部第138回例会、2012.6.16、札幌コンベンションセンター(札幌市)

羽磨紀城、陳建成、Ajaya Kumar Shetty、小林孝成、織田浩司、清木興介、

Eunmi Kim、木村享史、菅原一幸、山田修平、「ユニークな構造と機能をもつエビ頭部に由来するヘパラン硫酸」、日本薬学会第132年会、2012.3.29、北海道大学(札幌市)

高橋潤、水本秀二、菅原一幸、「がん細胞の肺転移に関わる硫酸化グリコサミノグリカンの受容体の同定」、日本薬学会第132年会、2012.3.29、北海道大学(札幌市)

水本秀二、Sevjidmaa Baasanjav、Lihadh Al-Gazali、橋口太志、Bjoern Fischer、Denise Horn、Dominik Seelow、Bassam R. Ali、Samir A.A. Aziz、Ruth Langer、Ahmed A.H. Saleh、Christian Becker、Gudrun Nürnberg、Vincent Cantagrel、Joseph G. Gleeson、Delphine Gomez、Jean-Baptiste Michel、Sigmar Stricker、Tom H. Lindner、Peter Nürnberg、Stefan Mundlos、Katrin Hoffmann、菅原一幸、「グルクロン酸転移酵素-Iの変異によって引き起こされる新規ラーセン様症候群」、日本薬学会第132年会、2012.3.29、北海道大学(札幌市)

Yoshiki Hama、Chen Jiancheng、Ajaya Kumar Shetty、Takanari Kobayashi、Hiroshi Oda、Kosuke Seiki、Eunmi Kim、Takashi Kimura、Kazuyuki Sugahara、Shuhei Yamada、「Shrimp head heparan sulfate with unique structure and function」、The IGP International Symposium 2012、2012.3.2、Hokkaido Univ. (Sapporo)

T. Hashiguchi、S. Mizumoto、Y. Nishimura、J. Tamura、S. Yamada、K. Sugahara、「Involvement of HNK-1 Sulfotransferase in the Biosynthesis of Chondroitin Sulfate and the GlcUA(3-O-sulfate)-Gal-Gal-Xyl Tetrasaccharide Found in a-Thrombomodulin from Human Urine」、7th International Conference on Proteoglycans、2011.10.18、Q STATION (Australia)

²¹ S. Baasanjav、L. Al-Gazali、T. Hashiguchi、S. Mizumoto、B. Fischer、D. Horn、D. Seelow、B. R. Ali、S.A.A. Aziz、R. Langer、A. A.H. Saleh、C. Becker、G. Nürnberg、V. Cantagrel、J. G. Gleeson、D. Gomez、J.-B. Michel、S. Stricker、T. H. Lindner、P. Nürnberg、K. Sugahara、S. Mundlos、K. Hoffmann、「Loss-of-function mutation of glucuronyltransferase-I causes Larsen-like syndrome」、7th International Conference on Proteoglycans、2011.10.18、Q STATION (Australia)

²² Chizuru Akatsu、Shuji Mizumoto、

Tomoyuki Kaneiwa, Marco Maccarana, Anders Malmström, Shuhei Yamada, Kazuyuki Sugahara, 「Analysis of the expression pattern of dermatan sulfate epimerase-2, which is involved in the bipolar disorder, in the mouse brain during postnatal development」, The 9th International Symposium for Future Drug Discovery and Medical Care, 2011.9.29-30, Hokkaido Univ. (Sapporo)

23 Sevidmaa Baasanjav, Lihadh Al-Gazali, Taishi Hashiguchi, Shuji Mizumoto, Bjoern Fischer, Denise Horn, Dominik Seelow, Bassam R. Ali, Samir A.A. Aziz, Ruth Langer, Ahmed A.H. Saleh, Christian Becker, Gudrun Nürnberg, Vincent Cantagrel, Joseph G. Gleeson, Delphine Gomez, Jean-Baptiste Michel, Sigmar Stricker, Tom H. Lindner, Peter Nürnberg, Kazuyuki Sugahara, Stefan Mundlos, Katrin Hoffmann, 「A deficiency of glycosaminoglycans causes cardiac and joint disorders」, 第84回日本生化学会大会 2011.9.24, 国立京都国際会館(京都市)

24 Kazuyuki Sugahara, 「Involvement of chondroitin sulphate E-type structure in the experimental metastasis of the Lewis lung carcinoma cell line」(招待講演), The 3rd FEBS-MPST Advanced Lecture Course on Matrix Pathobiology, Signaling and Molecular Targets, 2011.9.6, Spetses Hotel and the Anargyrios College (Greece)

25 羽磨紀城、陳建成、Ajaya Kumar Shetty、小林孝成、織田浩司、清木興介、Eunmi Kim、木村享史、菅原一幸、山田修平、 「エビ頭部に由来するヘパラン硫酸の構造と生物活性」, 第30回日本糖質学会年会, 2011.7.11-13, 長岡リリックホール(長岡市)

26 渡邊基夫、水本秀二、山田修平、菅原一幸、 「ルイス肺癌細胞表面上のコンドロイチン硫酸 E 構造の発現低下による転移抑制」, 第30回日本糖質学会年会, 2011.7.11-13, 長岡リリックホール(長岡市)

27 水本秀二、渡邊基夫、山田修平、菅原一幸、 「ルイス肺癌細胞表面上のコンドロイチン硫酸 E 構造の発現低下による転移抑制」, 日本薬学会北海道支部第136回例会, 2011.5.21, 札幌コンベンションセンター(札幌市)

28 陳建成、羽磨紀城、Ajaya Kumar Shetty、小林孝成、織田浩司、清木興介、木村享史、高橋尚徳、左一八、鈴木隆、鈴木康夫、山田修平、菅原一幸、 「エビ頭部由来ヘパラン硫酸の構造と機能の研究」, 日本薬学会北海

道支部第136回例会, 2011.5.21, 札幌コンベンションセンター(北海道)

〔図書〕(計2件)

Kazuyuki Sugahara, Shuji Mizumoto, 「ISCSM2011 Chondroitin sulfate E-type structure at tumor cell surface is involved in experimental metastasis (Chapter 3)」, **Advances in Experimental Medicine and Biology** "Biochemical Roles of Eukaryotic Cell Surface Macromolecules", (P. R. Sudhakaran and A. Surolia, eds), Springer, New York, vol. 749, pp.33-45, 2012

Shuji Mizumoto, Kazuyuki Sugahara, 「Bone and Skin Disorders Caused by a Disturbance in the Bioynthesis of Chondroitin Sulfate and Dermatan Sulfate」, **Extracellular matrix: Pathobiology and signaling**, (N. Karamanos ed.), Walter De Gruyter, Berlin, Germany, pp. 97-118, 2012

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)
該当なし

取得状況(計0件)
該当なし

〔その他〕
該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

菅原一幸 (SUGAHARA Kazuyuki)
北海道大学・大学院先端生命科学研究院・学術研究員
研究者番号: 60154449

(2) 研究分担者

山田修平 (YAMADA Shuhei)
北海道大学・大学院先端生命科学研究院・准教授
研究者番号: 70240017
(平成23年度のみ)

(3) 連携研究者

水本秀二 (MIZUMOTO Shuji)
名城大学・薬学部・助教
研究者番号: 40443973