

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 24 日現在

機関番号：34512

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25293014

研究課題名(和文)コンドロイチン硫酸鎖の機能解析に基づく疾患糖鎖生物学

研究課題名(英文)Glycobiology in disease based on the functional analysis of chondroitin sulfate chains

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) 14,500,000円

研究成果の概要(和文)：コンドロイチン硫酸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いる。コンドロイチン硫酸プロテオグリカンの機能の多くは、糖鎖部分であるコンドロイチン硫酸鎖の構造に大きく依存することが知られている。この研究では、コンドロイチン硫酸がマウス胚性幹細胞の多能性維持に必須の役割を果たすこと、特定の構造をもつコンドロイチン硫酸を増加させる方法が、新しいタイプの有望な骨粗鬆症治療薬になりうること、そしてコンドロイチン硫酸が線虫にも存在し、線虫を酸化ストレスから守る役割を果たしていることを明らかにした。

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 chondroitin sulfate was required to maintain the pluripotency of mouse embryonic stem cells and promoted initial embryonic stem cell commitment to differentiation compared with heparan sulfate. In addition, we showed that estrogen-induced, osteoanabolic effects were mediated via enhanced production of chondroitin sulfate-E, which could act as an osteogenic stimulant in our cell-based system. Moreover, we demonstrated that chondroitin sulfate is present in nematodes and that chondroitin 4-O-sulfation plays an important role in maintaining normal life span and oxidative stress responses.

研究分野：生化学・分子生物学・糖鎖生物学

キーワード：プロテオグリカン コンドロイチン硫酸 グリコサミノグリカン 胚性幹細胞 骨粗鬆症 線虫 酸化ストレス カドヘリン

### 1. 研究開始当初の背景

コンドロイチン硫酸鎖は、代表的な硫酸化グリコサミノグリカン多糖の一つであり、コアとなるタンパク質に共有結合したプロテオグリカンとしてあらゆる組織の細胞表面や細胞外マトリックスに分布し、発生、分化、そして形態形成や神経可塑性をはじめとする様々な生命現象に関与する。コンドロイチン硫酸プロテオグリカンの機能の多くは、糖鎖部分であるコンドロイチン硫酸鎖の構造に大きく依存することが知られている。実際、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。我々のグループをはじめとした研究から明らかとなりつつあった。

例えば骨粗鬆症は、骨吸収の亢進あるいは骨形成の低下によって生じる疾患であるが、我々は前骨芽細胞あるいは骨髄細胞に特定の構造をもつコンドロイチン硫酸鎖を添加したり、そのコンドロイチン硫酸鎖を内在的に増やすと、骨芽細胞分化が亢進することを見いだした。さらに、コンドロイチナーゼ ABC と呼ばれるコンドロイチン硫酸鎖を特異的に分解する酵素で処理することで、骨芽細胞分化が遅延することも明らかにしていることから、骨粗鬆症の発症においてもコンドロイチン硫酸鎖の構造や量が重要な役割を果たしていることが示唆された。一方、我々はコンドロイチン硫酸鎖を欠く ES 細胞の樹立にも成功していたが、この ES 細胞は、未分化能が高く、胚様体形成が起らないため三胚葉への分化が出来なかった。この結果は、ES 細胞の分化運命の決定にコンドロイチン硫酸鎖が重要な役割を担っている可能性を想起させた。

### 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合成に関わる酵素群の発現を改変することにより、ES 細胞や骨芽細胞の分化、並びに線虫の形態形成におけるコンドロイチン硫酸鎖の役割を明らかにし、その成果に基づいた病態の解明を目指す。

### 3. 研究の方法

(1) E-カドヘリンと様々な種類のコンドロイチン硫酸鎖との結合を BIAcore を用いて解析した。結合が見られたコンドロイチン硫酸鎖を、分化誘導を行う際にコンドロイチン硫酸鎖を欠く ES 細胞に加えることで、胚葉体の形成および分化誘導がレスキューされるかを real-time PCR 法を用いた分化マーカーの発現および免疫染色法を用いて調べた。さらに、分化誘導機構を明らかにするために、コンドロイチン硫酸鎖を欠く ES 細胞に特定のコンドロイチン硫酸鎖を加えた細胞を用いて、これまでに E-カドヘリンあるいはコンドロイチン硫酸鎖による制御が報告

されている分化シグナルである Rho/Rock、MAPK や SMAD シグナル経路の変化をウエスタンブロットング法により解析した。さらに、E-カドヘリンの機能阻害抗体を加えることで、分化誘導が E-カドヘリンとコンドロイチン硫酸鎖の結合を介して起こっていることを明らかにした。

(2) 四糖結合領域を模擬した様々な基質、 $[^{32}\text{P}]\text{ATP}$ 、そして FAM20B を用いて、四糖結合領域中のキシロースが  $^{32}\text{P}$  でリン酸化された基質を調製した。データベース検索より得られた脱リン酸化酵素の候補タンパク質である ACPL2 を分泌型として発現させ、調製した  $^{32}\text{P}$  でリン酸化された基質を用いて、脱リン酸化酵素活性を測定した。また、ACPL2 の分泌型タンパク質を四糖結合領域の合成に関わる他の酵素群とそれぞれ共発現させ、相互作用の有無を pull-down 法により解析した。さらに、ヒトの子宮頸癌由来細胞である HeLa 細胞において、ACPL2 を過剰発現あるいは発現を抑制し、それらの細胞より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およびヘパラン硫酸鎖の二糖組成および鎖長解析を行った。

(3) 前骨芽細胞(MC3T3-E1)やマウスの骨髄細胞にエストラジオール(E2)を添加することで、コンドロイチン硫酸の構造や量などにどのような影響がみられるのかを解析した。また、8週齢のマウスより卵巣を摘出し、6週間経過後、両方の大腿骨から骨髄細胞を回収し、同様にコンドロイチン硫酸の構造や量を解析した。さらに、コンドロイチン硫酸 E を欠くマウスを用いて、 $\mu\text{CT}$  解析、DXA 解析、および pQCT 解析を行いコンドロイチン硫酸 E の欠損によりもたらされる骨形成への影響を検証した。

(4) 線虫のデータベース検索より得られた、ヒトのコンドロイチン 4-O-硫酸基転移酵素と相同性をもつ遺伝子 *C41C4.1* を、分泌型として発現可能なベクターに組み込み、COS-1 細胞で発現させた。コンドロイチン基質に用い、発現させたタンパク質の硫酸基転移酵素活性を測定した。また、野生型線虫及び *C41C4.1* の変異体よりそれぞれ硫酸化グリコサミノグリカン鎖を抽出、精製し、HPLC 分析によりコンドロイチン硫酸およびヘパラン硫酸鎖の二糖組成解析を行った。さらに、野生型線虫及び *C41C4.1* の変異体を NaOCl や  $\text{H}_2\text{O}_2$  で処理することにより、酸化ストレスへの影響の違いを検証した。

### 4. 研究成果

#### (1) ES 細胞の分化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を欠く ES 細胞 (結合領域四糖の合成完了に関わるグルクロン

酸転移酵素-I (GlcAT-I)欠損マウスより樹立)は、野生型マウス由来の ES 細胞と比べ、未分化能が高く (LIF:Leukemia Inhibitory Factor を欠く培地でも分化しない)、細胞間の接着異常により、胚様体形成が出来ないことを見出した。この表現型は、E-カドヘリンを欠く ES 細胞と類似していた。一方、我々は、細胞接着因子である N-カドヘリンが特定のコンドロイチン硫酸鎖と結合し、骨芽細胞の分化を制御する可能性を指摘してきた。そこで、E-カドヘリンと様々なコンドロイチン硫酸鎖との結合を BIAcore を用いて解析したところ、コンドロイチン硫酸-A (CS-A)およびコンドロイチン硫酸-E (CS-E)と呼ばれる N-アセチルガラクトサミンの 4 位が硫酸化されたコンドロイチン硫酸鎖と結合が見られた。実際、コンドロイチン硫酸鎖を欠く ES 細胞に CS-A もしくは CS-E を加えると、胚葉体の形成能の回復および分化が誘導されたが、その回復は E-カドヘリンの機能中和抗体を加えると阻害された。さらに、コンドロイチン硫酸鎖を欠く ES 細胞に CS-A もしくは CS-E を加え、E-カドヘリンあるいはコンドロイチン硫酸鎖による制御が報告されている分化シグナルである Rho/Rock、MAPK や SMAD シグナル経路の変化を解析したところ、活性化 RhoA のレベルが野生型と同程度にまで回復していた。従って、ES 細胞で発現している E-カドヘリンとコンドロイチン硫酸鎖の結合が、細胞接着および分化誘導に必須であることが明らかになった。

#### (2)コンドロイチン硫酸鎖の結合領域四糖中のキシロース残基の脱リン酸化酵素の同定

コンドロイチン硫酸鎖の合成はキシロースがコアタンパク質に転移されることにより開始され、四糖からなる結合領域が合成された後、二糖単位が繰り返される領域の合成が開始される。我々が以前同定した FAM20B による一過的なキシロース残基のリン酸化は、結合領域の合成を促進するが、結合領域四糖の合成完了とともに速やかに脱リン酸化され、二糖単位が繰り返される領域の合成が開始される。今回我々は、データベースを検索することにより、この脱リン酸化酵素の同定に成功した。この脱リン酸化酵素は、上述の GlcAT-I と相互作用することにより、GlcA の転移による結合領域四糖の合成完了に伴う速やかな脱リン酸化を可能にしている事が明らかになった。

#### (3)エストロゲンによる骨芽細胞分化におけるコンドロイチン硫酸鎖の役割

女性ホルモンの一つであるエストロゲンは、破骨細胞分化を抑制し、破骨細胞のアポトーシスを促したりパラトルモンの分泌抑制およびカルシトニンの分泌を促進することで破骨細胞の機能を抑制する。一方、エストロゲンは骨芽細胞分化を亢進させること

が知られるが、詳しいメカニズムはよく分かっていない。我々は以前、CS-E と呼ばれる特定の硫酸化修飾構造をもつコンドロイチン硫酸鎖が、骨芽細胞上に存在する細胞接着分子である N-cadherin や cadherin-11 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を報告した。そこで、コンドロイチン硫酸鎖が加齢とともに減少していくこと、そして血中のエストロゲンも閉経あるいは加齢によって減少していくことから、骨芽細胞におけるコンドロイチン硫酸鎖の生合成にエストロゲンが関与している可能性を想定し研究を行った。まず、エストロゲンによる骨芽細胞分化の亢進に、コンドロイチン硫酸鎖が関与しているかを MC3T3-E1 細胞およびマウスの骨髄間質細胞を用いて調べた結果、エストロゲンによって、コンドロイチン硫酸鎖の総量および A ユニットと E ユニットと呼ばれる 2 糖が増加することが明らかとなった。逆に、骨粗鬆症のモデルとして使われている卵巣摘出マウスから骨髄間質細胞を採取しコンドロイチン硫酸鎖を解析すると、コントロールマウスに比べ A ユニットと E ユニットおよび総量が激減していた。そこで、E ユニットを合成する酵素を欠損するノックアウトマウスの脛骨を解析すると、卵巣摘出マウスと同程度に皮質骨量も海綿骨量も減り、骨芽細胞分化が障害されることにより骨粗鬆症を発症していることが判明した。これらの結果は、E ユニットを含むコンドロイチン硫酸を増加させる方法が、新しいタイプの有望な骨粗鬆症治療薬になりうることを示唆している。

#### (4)線虫コンドロイチン硫酸鎖の発見とその機能

以前我々は、線虫やマウスの初期胚において、コンドロイチン/コンドロイチン硫酸は、細胞質分裂に必須の役割を担っていることを報告してきた。また、コンドロイチン/コンドロイチン硫酸の生合成機構は、線虫からヒトに至るまで、極めて類似していることも明らかにしてきた。しかしながら、線虫において、硫酸化されたコンドロイチンの存在は、報告されていなかった。今回、線虫のデータベースを検索することにより、ヒトのコンドロイチン 4-O-硫酸基転移酵素と相同性をもつ遺伝子 *C41C4.1* を見出した。そこで、線虫からグリコサミノグリカン鎖を抽出し、コンドロイチナーゼ ABC により消化後、その分解物を解析した。その結果、硫酸化されていないコンドロイチン二糖の 0.5%程度ではあったが、N-アセチルガラクトサミンの 4 位が硫酸化されたコンドロイチン二糖が検出された。次に、*C41C4.1* を動物細胞で発現させたところ、そのタンパク質は、コンドロイチン 4-O-硫酸基転移酵素活性を保持していた。また、*C41C4.1* を欠損した線虫の変異体からグリコサミノグリカン鎖を抽出し、解析

すると、野生型に比べて4位が硫酸化されたコンドロイチン二糖がほとんど検出されず、逆にヘパラン硫酸の硫酸化の程度が上昇していた。さらに、C41C4.1を欠損した線虫は、酸化ストレスに脆弱であることも判明した。したがって、線虫にもほ乳類同様にN-アセチルガラクトサミンの4位が硫酸化されたコンドロイチンが存在し、その硫酸化は線虫を酸化ストレスから守る役割を果たしているものと考えられた。

## 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26件)

- 1 Kazumasa Saigoh, Hiroshi Kitagawa, et al. (12人中10番目) (2016) Chondroitin sulfate-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
- 2 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
- 3 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
- 4 Satomi Nadanaka, Hiroshi Kitagawa, et al. (3人中3番目) (2016) Histone Deacetylase-mediated Regulation of Chondroitin 4-O-sulfotransferase-1 (Chst11) Gene Expression by Wnt/ $\beta$ -catenin Signaling. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 480, 234-240. 査読有  
doi: 10.1016/j.bbrc.2016.10.035
- 5 Barbara A. Sorg, Hiroshi Kitagawa, et al. (7人中5番目) (2016) Casting a wide net: role of perineuronal nets in neural plasticity. *J. Neurosci.*, 36(45) 11459-11468. 査読有  
doi:10.1523/JNEUROSCI.2351-16.2016
- 6 Hiroki 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
- 7 Tomomi Izumikawa, and Hiroshi Kitagawa (2015) Amino acid sequence surrounding the chondroitin sulfate attachment site of thrombomodulin regulates chondroitin polymerization. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 460, 233-237. 査読有  
doi:10.1016/j.bbrc.2015.03.016.
- 8 Noriko Yutsudo and Hiroshi Kitagawa (2015) Involvement of chondroitin 6-sulfation in temporal lobe epilepsy. *Exp. Neurol.* 274, 126-133. 査読有  
doi:10.1016/j.expneurol.2015.07.009
- 9 Keiko Yabuno, Hiroshi Kitagawa, et al. (11人中9番目) (2015) A sulfated glycosaminoglycan

linkage region is a novel type of Human Natural Killer-1 (HNK-1) epitope expressed on aggrecan in perineuronal nets. *PLoS ONE* 10, e0144560. 査読有

doi:10.1371/journal.pone.0144560

10 Shinji Miyata, and Hiroshi Kitagawa (2016) Chondroitin 6-sulfation regulates perineuronal net formation by controlling the stability of aggrecan. *Neural Plasticity* 2016, Article ID 1305801, 13 pages. 査読有

doi:10.1155/2016/1305801

11 Shinji Miyata, and Hiroshi Kitagawa (2015) Mechanisms for modulation of neural plasticity and axon regeneration by chondroitin sulphate. *J. Biochem.* 157, 13-22. 査読有

doi:10.1093/jb/mvu067

12 Mariana Capurro, Hiroshi Kitagawa, et al. (5人中4番目) (2015) Processing by Convertases Is Required for Glypican-3-induced Inhibition of Hedgehog Signaling. *J. Biol. Chem.*, 290(12) 7576-7585. 査読有

doi:10.1074/jbc.M114.612705

13 Toshiyasu Koike, Tadahisa Mikami, Hiroshi Kitagawa et al. (5人中5番目) (2015) Chondroitin sulfate-E mediates estrogen-induced osteoanabolism. *Sci. Rep.* 5, 8994. 査読有

doi:10.1038/srep.08994

14 Tomomi Izumikawa, Tadahisa Mikami, Hiroshi Kitagawa et al. (6人中6番目) (2015) GlcUA 1-3Gal 1-3Gal 1-4Xyl (2-O-phosphate) is the preferred substrate for chondroitin N-acetylgalactosaminyltransferase-1. *J. Biol. Chem.* 290, 5438-5448. 査読有

doi:10.1074/jbc.M114.603266

15 Mai Taniguchi, Satomi Nadanaka, Hiroshi Kitagawa, et al. (17人中16番目) (2015) TFE3 is a bHLH-ZIP-type transcription factor that regulates the mammalian Golgi stress response. *Cell Struct. Funct.* 40, 13-30. 査読有

doi:10.1247/csf.14015

16 Hiroshi Kitagawa (2014) Using sugar-remodeling to study chondroitin sulfate function. *Biol. Pharm. Bull.* 37, 1705-1712. 査読有

doi:10.1248/bpb.b14-00613

17 Satomi Nadanaka, and Hiroshi Kitagawa (2014) EXTL2 controls liver regeneration and aortic calcification through xylose kinase-dependent regulation of glycosaminoglycan biosynthesis. *Matrix Biol.*, 35, 18-24. 査読有

doi:10.1016/j.matbio.2013.10.010

18 Hiroki Kinouchi, Hiroshi Kitagawa, et al. (7人中6番目) (2014) Binding Properties of Antimicrobial Agents to Lipid Membranes Using Surface Plasmon Resonance. *Biol. Pharm. Bull.*, 37(8) 1383-1389. 査読有

19 Satomi Nadanaka, Hiroshi Kitagawa, et al. (5人中5番目) (2014) Heparan sulfate containing unsubstituted glucosamine residues: Biosynthesis and heparanase inhibitory activity. *J. Biol. Chem.* 289, 15231-15243. 【Faculty of 1000】 査読有

doi:10.1074/jbc.M113.545343

20 Toshiyasu Koike, Hiroshi Kitagawa, et al. (4人中4番目) (2014) Identification of phosphatase that dephosphorylates xylose in the glycosaminoglycan-protein linkage region of proteoglycans. *J. Biol. Chem.* 289, 6695-6708. 【Faculty of 1000】 査読有

doi:10.1074/jbc.M113.520536

21 Tomomi Izumikawa, Hiroshi Kitagawa, et al. (3人中3番目) (2014) Chondroitin sulfate is

indispensable for pluripotency and differentiation of mouse embryonic stem cells. *Sci. Rep.* 4, 3701. 査読有

doi:10.1038/srep03701.

22 Tadahisa Mikami, and Hiroshi Kitagawa (2013) Biosynthesis and function of chondroitin sulfate. *Biochim. Biophys. Acta* 1830, 4719-4733. 査読有

doi:10.1016/j.bbagen.2013.06.006

23 三上 雅久, 北川 裕之  
コンドロイチン硫酸による骨格筋分化・再生過程の制御 *実験医学* Vol. 31 No. 10 (増刊) 2013 羊土社 52-57

24 Eko Purunomo, Satomi Nadanaka, Hiroshi Kitagawa, et al. (9人中8番目) (2013) Glycosaminoglycan overproduction in the aorta increases aortic calcification in murine chronic kidney disease. *J. Am. Heart Assoc.* 2, e000405. 査読有

doi:10.1161/JAHA.113.000405

25 Satomi Nadanaka, Hiroshi Kitagawa, et al. (3人中3番目) (2013) Roles of EXTL2, a member of EXT family of tumor suppressors, in liver injury and regeneration processes. *Biochem. J.* 454, 133-145. 査読有

doi:10.1042/BJ20130323

26 Tomomi Izumikawa, Hiroshi Kitagawa, et al. (6人中6番目) (2013) A chondroitin synthase-1 (ChSy-1) missense mutation in a patient with neuropathy impairs the elongation of chondroitin sulfate chains initiated by chondroitin N-acetylgalactosaminyltransferase-1. *Biochim. Biophys. Acta* 1830, 4806-4812. 査読有

doi:10.1016/j.bbagen.2013.06.017

[学会発表](計 77 件)

1 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-

2 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

3 Kitagawa, H. 46th Annual Meeting of the Society of Neuroscience (2016.11.10-16, San Diego, U.S.A) Chondroitin 6-sulfation regulates perineuronal net formation and neural plasticity.

4 Kitagawa, H. EMBO workshop on "Glycosylation in the Golgi complex (2016.10.23-30, Vico Equense, Italy) Deciphering roles of phosphorylation and sulfation in regulating trafficking and functions of proteoglycans.

5 Kitagawa, H. The 2016 Glycobiology Meeting of China (2016.08.05-07, Nantong, China) Functional analysis of chondroitin sulfate by sugar-remodeling.

6 Kitagawa, H. 2016 Annual Symposium of Hubei Province Key Laboratory of Allergy and Immunology (2016.08.03, Wuhan, China) Functional analysis of chondroitin sulfate by sugar-remodeling.

7 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-

8 Kitagawa, H. Glycoscience Japan-The Netherlands Joint Seminar 2016: Glycobiology in Health and Diseases

(2016.04.18, Leiden, Netherlands) Chondroitin sulfate in development and differentiation.

9 Kitagawa, H. 2016 Glycoforum (2016.04.11, New Taipei City, Taiwan) Using sugar-remodeling to study chondroitin sulfate function.

10 Kitagawa, H. The 3<sup>rd</sup> International Symposium on Glyco-Neuroscience (2016.01.14, Awaji) Chondroitin 6-sulfation is relevant to perineuronal net formation and temporal lobe epilepsy.

11 北川 裕之 鳥取大学地域学部研究セミナー(2015.12.08 鳥取)コンドロイチン硫酸鎖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-

12 北川 裕之 BMB2015(2015.12.04 神戸) Basal-like型乳がん細胞の浸潤におけるコンドロイチン硫酸鎖の役割

13 Kitagawa, H. 23<sup>rd</sup> International Symposium on Glycoconjugates (2015.09.15-20 Split, Croatia) Estrogen-induced osteoanabolism is mediated via enhanced production of chondroitin sulfate-E.

14 北川 裕之 第32回 ROD-21研究会(2015.08.22 神戸)グリコサミノグリカン鎖と血管・腎石灰化

15 宮田 真路, 北川 裕之 第38回日本神経科学大会 Neuroscience2015 (2015.07.28-31 神戸)コンドロイチン硫酸プロテオグリカンの硫酸化は大脳皮質の発生における神経細胞の移動と形態形成を制御する

16 北川 裕之 弘前大学大学院医学研究科糖鎖医学講座研究報告会(2015.03.06 弘前大学医学部コミュニケーションセンター)エストロゲンによる骨芽細胞分化とコンドロイチン硫酸

17 Kitagawa, H., Miyata, S., Mikami, T., Nadanaka, S. SFG & JSCR 2014 Joint Annual Meeting (2014.11.16-19, Honolulu, U.S.A.) Regulation of neuronal development by glycosaminoglycans.

18 北川 裕之 第87回日本生化学会大会(2014.10.16 京都)エストロゲンによる骨芽細胞分化におけるコンドロイチン硫酸鎖の役割

19 Kitagawa, H. Fourth ECMNET Conference (2014.09.29-10.02, Antalya, Turkey) Roles of sulfated glycosaminoglycan chains in neural development.

20 北川 裕之 平成26年度第2回「メディスナルナノテク研究会」(2014.09.19 神戸)糖鎖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に向けて

21 Kitagawa, H. 第37回日本神経科学大会(2014.09.11 - 13 横浜) Roles of glycosaminoglycans in neuronal development.

22 北川 裕之 新学術領域合同公開シンポジウム「新学術の最前線~プラズマと生物と医療の協奏曲~」(2014.08.09 名古屋)コンドロイチン硫酸の硫酸化構造による神経可塑性と神経細胞の移動の制御

23 Kitagawa, H. Development, maintenance and physiology of neural circuits (2014. 04. 29-30, Paris, France) Involvement of glycosaminoglycan chains in neural development and plasticity.

24 北川 裕之 H25年度 生理学研究所研究会「構造の多様性に立脚した糖鎖機能の解明に

向けて」(2013.11.14 岡崎)プロテオグリカン研究の魅力～細胞の分化を制御するコンドロイチン硫酸  
25 北川 裕之 第64回FCCAセミナー FCCAグライコサイエンス若手フォーラム2013 (2013.08.08 大阪)糖鎖リモデリングによるコンドロイチン硫酸の機能解析  
26 北川 裕之 京大再生医学研究所田畑研セミナー(2013.07.06 京都)コンドロイチン硫酸による幹細胞分化や神経可塑性の制御

〔図書〕(計 10 件)

1 Mikami, T., and Kitagawa, H. (2015) Glycosaminoglycans: modes of action for possible new avenue for therapeutic intervention. *Glycoscience: Biology and Medicine* (Taniguchi, N., Endo, T., Hart, G.W., Seeberger, P.H., and Wong, C.H., eds) pp. 511-517, Springer.

2 Mikami, T., and Kitagawa, H. (2015) Glycan structure and neural plasticity. Sugar chains (Taniguchi, N., Suzuki, T., and Ohtsubo, K., eds) pp. 107-126, Springer.

3 灘中 里美, 北川 裕之  
「糖鎖の新機能開発・応用ハンドブック 創薬・医療から食品開発まで」(NTS 双文社印刷) pp.36-40(2015) 第1章生体内の糖鎖 第3節 プロテオグリカン コンドロイチン硫酸

4 Shunji Tomatsu, Tadahisa Mikami, Hiroshi Kitagawa, et al. (8人中6番目) (2015) Chondroitin and keratan sulfate. Sulfated Polysaccharides (Gama, M., Nader, H., and de Oliveira Rocha, H., eds) pp. 17-71, Nova Science Publishers.

5 三上雅久, 北川裕之  
第5章糖質 **スタンダード薬学シリーズII 4 生物系薬学 I. 生命現象の基礎** (東京化学同人) pp. 28-34 (2015)

6 Kitagawa, H., and Nadanaka, S. (2014) Chondroitin polymerizing factor, chondroitin polymerizing factor 2, chondroitin sulfate synthase 1, 3 (CHPF, CHPF2, CHSY1, CHSY3). *Handbook of Glycosyltransferases and Related Genes*, 2nd Ed (Taniguchi, N., Honke, K., Fukuda, M., Narimatsu, H., Yamaguchi, Y., and Angata, T., eds) pp. 947-963, Springer

7 Kitagawa, H., and Nadanaka, S. (2014) Exostosin 1, 2 (EXT1, 2). *Handbook of Glycosyltransferases and Related Genes*, 2nd Ed (Taniguchi, N., Honke, K., Fukuda, M., Narimatsu, H., Yamaguchi, Y., and Angata, T., eds) pp.905-923, Springer.

8 Kitagawa, H., and Nadanaka, S. (2014) Exostosin (multiple)-like 1-3 (EXTL1-3). *Handbook of Glycosyltransferases and Related Genes*, 2nd Ed (Taniguchi, N., Honke, K., Fukuda, M., Narimatsu, H., Yamaguchi, Y., and Angata, T., eds) pp. 885-903, Springer.

9 Kitagawa, H., and Nadanaka, S. (2014) Beta-1,3-glucuronyltransferase 3 (glucuronyltransferase D) (B3GAT3). *Handbook of Glycosyltransferases and Related Genes*, 2nd Ed (Taniguchi, N., Honke, K., Fukuda, M., Narimatsu, H., Yamaguchi, Y., and Angata, T., eds) pp. 849-861, Springer.

10 Mikami, T., and Kitagawa, H. (2014) Glycosaminoglycans: their modes of action

for a possible new avenue for therapeutic intervention. *Glycoscience: Biology and Medicine* (Taniguchi, N., Endo, T., Hart, G.W., Seeberger, P.H., and Wong, C.H., eds) pp. 511-517, Springer.

〔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 : 40221915

### (2)連携研究者

灘中 里美 (NADANAKA, Satomi)  
神戸薬科大学・薬学部・講師  
研究者番号 : 60378578

三上 雅久 (MIKAMI, Tadahisa)  
神戸薬科大学・薬学部・講師  
研究者番号 : 20330425