

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 31 日現在

機関番号：33919

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25860037

研究課題名(和文) 癌・アルツハイマー病に関わるRAGEと相互作用するコンドロイチン硫酸の役割

研究課題名(英文) Roles of chondroitin sulfate interacting with RAGE involved in tumor and Alzheimer's disease

研究代表者

水本 秀二 (Shiji, Mizumoto)

名城大学・薬学部・助教

研究者番号：40443973

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)： 癌の肺転移の分子メカニズムにおけるコンドロイチン硫酸とReceptor for Advanced Glycation-End product (RAGE)の役割を解明するため、RAGEノックアウトマウスを用いて解析した。その結果、RAGEおよびコンドロイチン硫酸が、癌転移や神経突起の形成に関与していることを明らかにした。また、酵母(*Pichia pastoris*)を用いた組換え型RAGEの大量発現系を確立した。さらに、コンドロイチン硫酸の生合成に関わる糖転移酵素の変異によって、ヒトの低身長・脊柱側彎症の遺伝病も発見した。

研究成果の概要(英文)： To understand the roles of chondroitin sulfate and Receptor for Advanced Glycation-End product (RAGE) in tumor metastasis, RAGE-knockout mice were utilized for the analysis. We revealed that RAGE and chondroitin sulfate are involved in tumor metastasis and neuriteogenesis based on the analyses of RAGE-knockout mice. We developed the production of recombinant RAGE using *Pichia pastoris*. Furthermore, we have identified a patient with short stature and bone dysplasia caused by mutation in the genes encoding chondroitin sulfate-biosynthetic glycosyltransferase.

研究分野：糖鎖生物学

キーワード：コンドロイチン硫酸 RAGE 癌 アルツハイマー病 プロテオグリカン ヘパラン硫酸 骨・皮膚疾患

## 1. 研究開始当初の背景

我々は、*N*-アセチルガラクトサミン (GalNAc)<sub>4,6</sub>-ジ硫酸構造を含む E 二糖単位をもつコンドロイチン硫酸-E (CS-E)が、マウス Lewis 肺癌細胞株で高発現し、その細胞の肺への転移が、抗 CS-E ファージ抗体あるいは CS-E 多糖鎖を予めマウスに静注で前処理すると、癌細胞の肺への転移が著しく阻害されることを見出した。そこで、CS-E と特異的に結合する受容体が肺に存在するのではないかと考え、CS-E を固相化したアフィニティカラムで、肺の抽出物から CS-E に結合するタンパク質を質量分析 (MALDI-TOF/MS) で同定を試みたところ、Receptor for Advanced Glycation-End product (RAGE) を見つけた (Mizumoto *et al.*, J. Biol. Chem., 2012)。RAGE は、がん・アルツハイマー病・糖尿病・肺線維症・老化など様々な疾患に関与している (Taguchi *et al.*, Nature, 2000)。したがって、肺に転移する癌細胞は、RAGE と結合することで転移がおこることが強く示唆された。

## 2. 研究の目的

CS はプロテオグリカンの糖側鎖として、哺乳動物のほとんどの細胞表面に発現している。肺に転移する癌細胞表面上の CS と肺に特異的に発現している RAGE が結合することで、癌細胞が肺へ転移することを見出した。そこで本研究では、癌の肺転移の分子メカニズムにおける CS と RAGE の役割を解明し、CS あるいは RAGE を用いた創薬の可能性を追求することにした。さらに、CS が関わるヒトの遺伝病についても研究した。これら疾患の将来的な治療法の開発へと繋げたい。

## 3. 研究の方法

(1) 酵母を用いた組換え型 RAGE の大量調製  
分泌型タンパク質として培養液中に発現させるため、ヒト RAGE の発現ベクター pPICZ-B/hRAGE-FLAG-myc-His を構築した。次に、酵母 *Pichia pastoris* に上記の発現ベクターを遺伝子導入し、組換え型 RAGE を安定発現する酵母を樹立した。組換え型 RAGE-FLAG-myc-His を含む酵母のコンディションドメディウムを透析膜、陰イオン交換カラム HiTrap SP HP カラム、HisTrap HP カラム、Heparin HP カラムを用いて精製した。精製後、SDS-PAGE およびウエスタンブロッティングにより、精製した RAGE を検出した。

(2) RAGE ノックアウトマウスにおける CS の定量解析

生後 6 ヶ月齢の野生型、ヘテロ接合変異、ホモ接合変異型マウスの脳および肺を摘出し、常法に従い CS・DS 鎖の抽出および精製を行い、CS を分解するコンドロイチナーゼ AC、DS を分解するコンドロイチナーゼ B によ

る消化をそれぞれ行った。生じた不飽和二糖を蛍光標識後、ポリアミン結合シリカカラム YMC-Pack PA-G を用い、陰イオン交換 HPLC で二糖組成を分析した。

(3) RAGE ノックアウトマウスにおける癌転移  
RAGE ノックアウトマウスに Lewis 肺癌細胞を尾静脈から移入し、3 週間後に肺に形成された癌の数を計数し、野生型マウスと比較した。

(4) RAGE ノックアウトマウス由来海馬神経細胞の CS-E による神経突起伸長に対する影響  
RAGE ノックアウトマウスから、海馬神経細胞を抽出し、CS-E をコートしたカバースリップ上で培養し、神経突起形成における野生型マウスと比較した。

(5) CS 合成に関わる糖転移酵素の変異によるヒトの骨形成異常症の解析

脊柱側彎症・低身長などの骨格異常を呈する患者をインドネシアのニアス島で発見し、共同研究者である Nünberg 博士らによって、CS とコアタンパク質とを橋渡しする共通の四糖結合領域の 4 番目のグルクロン酸 (GlcA) 残基を付加するグルクロン酸転移酵素-I (GlcAT-I) をコードする遺伝子に変異 (c.419C>T, Pro140Leu) を発見した。そこで、野生型および P140L 変異型の GlcAT-I の酵素活性および CS の定量解析を行った。

## 4. 研究成果

(1) 酵母を用いた組換え型 RAGE の大量調製  
酵母で組換え型 RAGE を発現させ、種々のカラムを用いて精製後、SDS-PAGE および銀染色により検出することで、精製度を調べた。その結果、不純物のタンパク質のバンドがほとんど検出されず、高純度の RAGE が精製できたことが分かった (図 1)。



(2) RAGE ノックアウトマウスにおける CS の定量解析

RAGE ノックアウトマウスの脳および肺の CS および DS の定量および硫酸化修飾構造について調べた (図 2)。その結果、RAGE ノックアウトマウスと野生型マウスの脳および肺の CS の含有量および二糖組成に顕著な差はなかった。一方、肺の DS は野生型マウスでは検出されなかったが、RAGE ノックアウトマウスにおいて検出された (結果は示さず)。RAGE ノ

ックアウトマウスは、肺の線維化に寄与している可能性が示唆された。

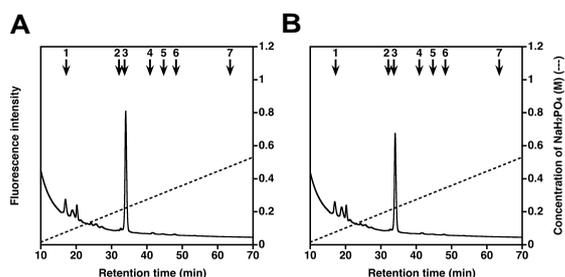


図 2 RAGE KO マウスおよびそのコントロールマウスの脳に存在する CS/DS 由来の不飽和二糖の代表的な陰イオン交換クロマトグラム。縦軸は蛍光強度、横軸は保持時間を示す。A、ヘテロ変異型マウス由来; B ホモ変異型マウス由来の脳。1,  $\Delta$ HexUA-GalNAc; 2,  $\Delta$ HexUA-GalNAc(6S); 3,  $\Delta$ HexUA-GalNAc(4S); 4,  $\Delta$ HexUA(2S)-GalNAc(6S); 5,  $\Delta$ HexUA(2S)-GalNAc(4S); 6,  $\Delta$ HexUA-GalNAc(4S,6S); 7,  $\Delta$ HexUA(2S)-GalNAc(4S,6S). \*,  $\Delta$ HexUA-GlcNAc.

(3) RAGE ノックアウトマウスにおける癌転移  
(4) 神経突起伸長に対する影響

RAGE ノックアウトマウスを用いた癌転移と神経突起に対する影響の結果は、論文未発表のため、詳細なデータは省略するが、RAGE ノックアウトマウスでは、癌の転移が有意に抑制された。また、神経突起形成には、抑制傾向が観察された。したがって、RAGE は CS と協調的に癌の転移や神経突起の形成に関わっていることが示唆された。

(5) CS 合成に関わる糖転移酵素の変異によるヒトの骨形成異常症の解析

健康人または患者由来のリンパ芽球細胞のホモジェネートを酵素源として、GlcAT-I 酵素活性を測定したところ、患者では GlcA 転移活性が有意に低下していた(図 3)。次に CS 鎖の定量解析を行ったところ、健康人由来のリンパ芽球細胞と比較して、患者由来の細胞では CS、DS 鎖の合成本数および総量が顕著に低下していた(結果は示さず)。したがって、この GlcAT-I の変異が、CS、DS 鎖の合成不全が軟骨や骨の形成を広くに乱す一群の「グリコサミノグリカン結合領域病」を引き起こすことが判明した。

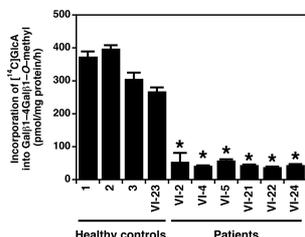


図 3 GlcAT-I 変異患者由来細胞の GlcAT-I 活性測定。細胞のライセートを酵素源として、*in vitro* で GlcAT-I 活性を測定した。縦軸は GlcA 転移活性、横軸は、健康人および患者由来の細胞を表す。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 17 件)

(1) 水本秀二、山田修平、菅原一幸、Receptor for Advanced Glycation End-products

(RAGE) ノックアウトマウスのコンドロイチン硫酸・デルマタン硫酸の構造解析、**名城大学総合研究所紀要**、査読無、21、(2016)、年、13-16.

(2) \*Birgit S. Budde, \*Shuji Mizumoto, Ryo Kogawa, Christian Becker, Janine Altmüller, Holger Thiele, Franz Rüschemdorf, Mohammad R. Toliat, Gerrit Kaleschke, Johannes M. Hämmerle, Wolfgang Höhne, Kazuyuki Sugahara, Peter Nürnberg, Ingo Kennerknecht (\*equal contribution), Skeletal dysplasia in a consanguineous clan from the island of Nias/Indonesia is caused by a novel mutation in B3GAT3, **Human Genetics**、査読有、134(7)、(2015)、691-704、DOI:10.1007/s00439-015-1549-2.

(3) Marina Koutsidoumpa, Evangelia Poimenidi, Evangelia Pantazaka, Christina Theodoropoulou, Angeliki Skoura, Vasileios Megalooikonomou, Nelly Kieffer, Jose Courty, Shuji Mizumoto, Kazuyuki Sugahara, Evangelia Papadimitriou, Receptor protein tyrosine phosphatase beta/zeta is a functional binding partner for vascular endothelial growth factor. **Molecular Cancer**、査読有、14(1)、(2015)、#19、DOI:10.1186/s12943-015-0287-3.

(4) Shuji Mizumoto, Shuhei Yamada, and Kazuyuki Sugahara, Molecular interactions between chondroitin-dermatan sulfate and growth factors/receptors/matrix proteins, **Current Opinion in Structural Biology**、査読有、34、(2015)、35-42、DOI:10.1016/j.sbi.2015.06.004.

(5) \*Shuji Mizumoto, Shuhei Yamada, and \*Kazuyuki Sugahara (\*corresponding author), Mutations in biosynthetic enzymes for the protein linker region of chondroitin/ dermatan/heparan sulfate cause skeletal and skin dysplasias, **BioMed Research International**、査読有、2015、(2015)、article ID 861752 (7 pages)、DOI: 0.1155/2015/861752.

(6) 水本秀二、山田修平、菅原一幸、酵母 (*Pichia pastoris*) を用いた Receptor for Advanced Glycation End-products (RAGE) の発現、**名城大学総合研究所紀要**、査読無、20、(2015)、年、231-234.

(7) 山田修平、大岩友香、水本秀二、小島良二、永松正、中枢神経系におけるコンドロイチン硫酸/ヒアルロン酸代謝分解酵素の同定、**名城大学総合研究所紀要**、査読無、20、(2015)、年、149-152.

(8) Peraphan Pothacharoen, Sumet Najarus, Jongkolnee Settakorn, Shuji Mizumoto, Kazuyuki Sugahara, Prachya Kongtawelert, Effects of sesamin on the biosynthesis of chondroitin sulfate proteoglycans in human articular chondrocytes in primary culture,

**Glycoconjugate Journal**、査読有、31(3)、(2014)、221-230、DOI: 10.1007/s10719-013-9514-6.

(9) Daisuke Kawamura, Tadao Funakoshi, Shuji Mizumoto, Kazuyuki Sugahara, Norimasa Iwasaki, Sulfation patterns of exogenous chondroitin sulfate affect chondrogenic differentiation of ATDC5 cells,

**Journal of Orthopaedic Science**、査読有、19(6)、(2014)、1028-1035、DOI:10.1007/s00776-014-0643-y.

(10) \*Shuji Mizumoto, Shuhei Yamada, and \*Kazuyuki Sugahara (\*corresponding author), Human Genetic Disorders and Knockout Mice Deficient in Glycosaminoglycan,

**BioMed Research International**、査読有、2014、(2014)、article ID 495764 (24 pages)、DOI:10.1155/2014/495764.

(11) Shuji Mizumoto, Duriya Fongmoon, Kazuyuki Sugahara, Interaction of chondroitin sulfate and dermatan sulfate from various biological sources with heparin-binding growth factors and cytokines,

**Glycoconjugate Journal**、査読有、30(6)、(2013)、619-632、DOI: 10.1007/s10719-012-9463-5.

(12) \*Masahiro Nakajima, \*Shuji Mizumoto, \*Noriko Miyake, Ryo Kogawa, Aritoshi Iida, Hironori Ito, Hiroshi Kitoh, Aya Hirayama, Hiroshi Mitsubuchi, Osamu Miyazaki, Rika Kosaki, Reiko Horikawa, Angeline Lai, Roberto Mendoza-Londono, Lucie Dupuis, David Chitayat, Andrew Howard, Gabriela F. Leal, Denise Cavalcanti, Yoshinori Tsurusaki, Hiroto Saito, Shigehiko Watanabe, Ekkehart Lausch, Sheila Unger, Luisa Bonafé, Hirofumi Ohashi, Andrea Superti-Furga, Naomichi Matsumoto, Kazuyuki Sugahara, Gen Nishimura, Shiro Ikegawa (\*equal contribution),

Mutations in *B3GALT6*, which encodes a glycosaminoglycan linker region enzyme, cause a spectrum of skeletal and connective tissue disorders,

**American Journal of Human Genetics**、査読

有、92(6)、(2013)、927-934、DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.04.003.

(13) \*Thomas Müller, \*Shuji Mizumoto, \*Indrajit Suresh, Yoshie Komatsu, Julia Vodopiutz, Munis Dünder, Volker Straub, Arno Lingenhel, Andreas Melmer, Silvia Lechner, Johannes Zschocke, Kazuyuki Sugahara, Andreas R. Janecke (\*equal contribution), Loss of dermatan sulfate epimerase (DSE) function results in musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome,

**Human Molecular Genetics**、査読有、22(18)、(2013)、3761-3772、DOI:10.1093/hmg/ddt227.

(14) \*Aritoshi Iida, \*Pelin Ozlem Simsek-Kiper, \*Shuji Mizumoto, Touna Hoshino, Nursel Elcioglu, Eva Horemuzova, Stefan Geiberger, Gozde Yesil, Hulya Kayserili, Gulen Eda Unite, Koray Boduroglu, Shigehiko Watanabe, Hirofumi Ohashi, Yasemin Alanay, Kazuyuki Sugahara, Gen Nishimura, Shiro Ikegawa, Clinical and radiographic features of the autosomal recessive form of brachyolmia caused by *PAPSS2* mutations,

**Human Mutation**、査読有、34(10)、(2013)、1381-1386、DOI: 10.1002/humu.22377.

(15) Shuji Mizumoto, Shiro Ikegawa, Kazuyuki Sugahara, Human genetic disorders caused by defective genes encoding biosynthetic enzymes for sulfated glycosaminoglycans,

**Journal of Biological Chemistry**、査読有、288(16)、(2013)、10953-10961、DOI:10.1074/jbc.R112.437038.

(16) 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、DOI:10.1111/febs.12156.

(17) Shuji Mizumoto, Reduction of chondroitin 4-O-sulfotransferase-1 expression causes Costello syndrome,

**Trends in Glycoscience and Glycotechnology**、査読有、25(142)、(2013)、87-89、DOI:10.4052/tigg.25.87.

〔学会発表〕(計13件) は発表者を表す。

(1) Shuji Mizumoto, Tomomasa Yamanaka, Sae Nagai, Shuhei Yamada, Detection of the degradation activities of chondroitin sulfate and hyaluronan in mouse brain as well as cultured cell lines,

The 3rd International Symposium on Glyco-Neuroscience、2016/1/14、Awaji Yumebutai International Conference Center (兵庫県淡路市)、ポスター発表。

(2) Shuji Mizumoto, Birgit S. Budde, Ryo Kogawa, Christian Becker, Janine Altmüller, Holger Thiele, Franz Ruschendorf, Mohammad R. Toliat, Gerrit Kaleschke, Johannes M. Hammerle, Wolfgang Hohne, Kazuyuki Sugahara, Peter Nurnberg, Ingo Kennerknecht、グリコサミノグリカンの生合成に関わるグルクロン酸転移酵素-Iの変異によるインドネシアのニアス島で見つかった骨疾患

**第38回日本分子生物学会年会・第88回日本生化学会大会・合同大会**、2015/12/1、神戸ポートアイランド (兵庫県神戸市)、口頭およびポスター発表。

(3) 水本秀二、Birgit S. Budde、古川諒、Peter Nurnberg、Ingo Kennerknecht、菅原一幸、低身長を特徴とする遺伝性骨疾患はグリコサミノグリカンの生合成に関わる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、

**糖鎖科学中部拠点 第12回若手のカフォーラム**、2015/11/28、名城大学 (愛知県名古屋市)、口頭発表。

(4) Shuji Mizumoto, Birgit S. Budde, Ryo Kogawa, Christian Becker, Janine Altmüller, Holger Thiele, Franz Ruschendorf, Mohammad R. Toliat, Gerrit Kaleschke, Johannes M. Hammerle, Wolfgang Hohne, Kazuyuki Sugahara, Peter Nurnberg, Ingo Kennerknecht、Loss-of-function mutation of glucuronyltransferase-I causes skeletal dysplasia in a consanguineous clan from the island of Nias/Indonesia、

**9th International Conference on Proteoglycans and 10th Pan-Pacific Connective Tissue Societies Symposium**、2015/8/24、Ewha Womans University (Seoul, Korea)、口頭およびポスター発表。

(5) 水本秀二、Birgit S. Budde、古川諒、Christian Becker、Janine Altmüller、Holger Thiele、Franz Rüschemdorf、Mohammad R. Toliat、Gerrit Kaleschke、Johannes M. Hämmerle、Wolfgang Höhne、菅原一幸、Peter Nürnberg、Ingo Kennerknecht、グリコサミノグリカンの生合成に関わるグルクロン酸転移酵素-Iの新規変異による骨疾患の糖鎖生物学的研究、

**第34回日本糖質学会年会**、2015/7/31、東京大学 (東京都) 口頭発表。

(6) 水本秀二、Birgit S. Budde、古川諒、

Christian Becker, Janine Altmüller, Holger Thiele, Franz Rüschemdorf, Mohammad R. Toliat, Gerrit Kaleschke, Johannes M. Hämmerle, Wolfgang Höhne, 菅原一幸, Peter Nürnberg, Ingo Kennerknecht、コンドロイチン・デルマトン・ヘパラン硫酸の生合成に関わるグルクロン酸転移酵素-Iの変異(P140L)による骨疾患の糖鎖生物学的研究、

**第79回日本生化学会中部支部例会・シンポジウム**、2015/5/23、信州大学 松本キャンパス (長野県松本市)、ポスター発表。

(7) Shuji Mizumoto, Masahiro Nakajima, Thomas Müller Noriko Miyake, Ryo Kogawa, Yoshie Komatsu, Naomichi Matsumoto, Andreas R Janecke, Shiro Ikegawa, Kazuyuki Sugahara、Spondyloepimetaphyseal dysplasia and Ehlers-Danlos syndrome caused by mutations of glycosaminoglycan biosynthetic enzymes, GalT-II and DS-epimerase、

**Joint Meeting of the Society for Glycobiology and the Japanese Society of Carbohydrate Research**、2014/11/19、Hilton Hotel (Honolulu, Hawaii, USA)、ポスター発表。

(8) 水本秀二、プロテオグリカン糖側鎖の生合成異常による遺伝性の骨・皮膚疾患、**第87回日本生化学会大会**、2014/10/16、京都国際会議場 (京都府京都市)、招待講演。

(9) 水本秀二、飯田有俊、Pelın Özlem Simsek-Kiper, 星野冬馬, Nursel Elcioglu, Eva Horemuzova, Stefan Geiberger, Gozde Yesil, Hülya Kayserili, Gülen Eda Utine, Koray Boduroglu, 渡邊成彦, 大橋博文, Yasemin Alanay, 西村玄, 池川志郎, 菅原一幸、PAPS合成酵素2の変異は常染色体劣性型短脊柱症を引き起こす、

**第33回日本糖質学会年会**、2014/8/11、名古屋大学 (愛知県名古屋市) ポスター発表。

(10) 水本秀二、グリコサミノグリカンの生合成異常による遺伝性の骨・皮膚疾患、**第22回PGフォーラム(第46回日本結合組織学会学術大会・第61回マトリックス研究会大会・合同学術大会)**、2014/6/7、ウインク愛知 (愛知県名古屋市)、招待講演。

(11) 水本秀二、飯田有俊、Pelın Özlem Simsek-Kiper, 星野冬馬, Nursel Elcioglu, Eva Horemuzova, Stefan Geiberger, Gozde Yesil, Hülya Kayserili, Gülen Eda Utine, Koray Boduroglu, 渡邊成彦, 大橋博文, Yasemin Alanay, 西村玄, 池川志郎, 菅原一幸、PAPS合成酵素2の変異によって引き起こされる常染色体劣性型短脊柱症、

**日本薬学会第134回年会**、2014/3/30、熊本

大学工学部(熊本県熊本市)、口頭発表.

(12) 水本秀二, 中島正宏, Thomas Müller, 三宅紀子, Indrajit Suresh, 古川諒, 小松由枝, 松本直通, Andreas R Janecke, 池川志郎, 菅原一幸、グリコサミノグリカンの生合成に関わる酵素の新規変異による脊椎骨端骨幹端異形成症とエーラス・ダンロス症候群の糖鎖生物学的研究、**第 32 回日本糖質学会年会**、2013/8/5、大阪国際交流センター(大阪府大阪市) 口頭発表.

(13) 水本秀二, 中島正宏, Thomas Müller, 三宅紀子, Indrajit Suresh, 古川諒, 小松由枝, 松本直通, Andreas R Janecke, 池川志郎, 菅原一幸、コンドロイチン硫酸/デルマトン硫酸の生合成に関わる酵素の変異による骨・皮膚疾患の糖鎖生物学的研究、**日本生化学会北海道支部 支部例会第 50 回記念大会**、2013/7/26、北海道大学医学部フラス会館(北海道札幌市) 口頭発表.

[図書](計4件)

(1) Kazuyuki Sugahara, Shuji Mizumoto, Shuhei Yamada, Chondroitin Sulfate, In **Encyclopedia of Polymeric Nanomaterials** (Springer-Verlag Berlin Heidelberg), 2015/6/21, pp. 389-397 (total 2672 pages) DOI:10.1007/978-3-642-36199-9\_350-1.

(2) 水本秀二、菅原一幸、「ヘパラン硫酸」, In **糖鎖の新機能開発・応用ハンドブック～創薬・医療からヘルスケアまで～**(監修秋吉一成、編集委員長 津本 浩平、編集委員、加藤晃一、鷹羽武史、深瀬浩一、古川鋼一)、(株)エヌ・ティー・エス、2015/8/12 初版、pp. 41-51(全 628 頁)、ISBN978-4-86043 -409-0.

(3) 山田修平、水本秀二、菅原一幸、「グリコサミノグリカン・プロテオグリカンの分解」, In **糖鎖の新機能開発・応用ハンドブック～創薬・医療からヘルスケアまで～**(監修秋吉一成、編集委員長 津本 浩平、編集委員、加藤晃一、鷹羽武史、深瀬浩一、古川鋼一)、(株)エヌ・ティー・エス、2015/8/12 初版、pp. 62-68(全 628 頁)、ISBN978-4-86043 -409-0.

(4) Tomoki Kosho, Shuji Mizumoto, Kazuyuki Sugahara, Carbohydrate (N-acetyl-D-galactosamine 4-O) sulfotransferase 14 (CHST14), In **Handbook of Glycosyltransferases and Related Genes** (Naoyuki Taniguchi, Koichi Honke, Minoru Fukuda, Hisashi Narimatsu, Yoshiki Yamaguchi and Takashi Angata, eds.), Springer, 2014/3/5, vol. 2, pp.

1135-1148 (total 1163 pages)、ISBN: 978-4-431-54239-1.

[その他]

(1) ホームページ等

<http://www-yaku.meijo-u.ac.jp/Research/Laboratory/pathobio/index.html>

(2) 受賞等

Travel Award: Shuji Mizumoto

9th International Conference on Proteoglycans and 10th Pan-Pacific Connective Tissue Societies Symposium, August 23-27, 2015, Seoul, Korea, Ewha Womans University.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

水本 秀二 (MIZUMOTO SHUJI)

名城大学・薬学部・助教

研究者番号: 40443937

(2) 研究協力者

菅原 一幸 (SUGAHARA KAZUYUKI)

北海道大学大学院先端生命科学研究院・

名誉教授

研究者番号: 60154449

山田 修平 (YAMADA SHUHEI)

名城大学・薬学部・教授

研究者番号: 70240017

池川 志郎 (IKEGAWA SHIRO)

理化学研究所・骨関節疾患研究チーム・主任研究員

研究者番号: 30272496

松本 直通 (MATSUMOTO NAOMICHI)

横浜市立大学・医学研究科・教授

研究者番号: 80325638

三宅 紀子 (MIYAKE NORIKO)

横浜市立大学・医学研究科・准教授

研究者番号: 40523494

古庄 知己 (KOSHO TOMOKI)

信州大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号: 90276311

Andreas Janecke

Innsbruck Medical University, Austria

Peter Nürnberg

University of Cologne, Germany

Ingo Kennerknecht

Institute of Human Genetics,  
Westfälische Wilhelms, Universität,  
Münster, Germany