

筑波大学 基礎医学系 年次報告書

平成18年度



筑波大学 基礎医学系年次報告書

2006 Annual Report



平成18年度

はじめに

基礎医学系の概要

基礎医学系は、教授を中心とした研究グループ制を採っています。これまで、任期制を導入して戦略的な人事を展開し有能な若手教授を集めています。また、外部資金の獲得数は学内でも第1位です。研究分野は、解剖学、病理学、生理学、生化学、薬理学、免疫学、感染生物学、先端医学、応用医学の9分野あり、全部で23研究グループに分かれて研究を推進しています。研究は年々活性化されてきており、特に神経科学、心血管系の生理・病態生理、発生と分化の制御機構、病原性微生物およびウイルス、生理活性物質などに関する領域で優れた業績を挙げています。



基礎医学系長 太田敏子

今年度の活動

基礎医学系が中心となり、第8回 AEARU(東アジア研究型大学協会)国際ワークショップ(11/4～11/6)がつくば国際会議場において開催されました。海外2大学(台湾清華大学、韓国浦項工科大学)、国内5大学(東京大学、東京工業大学、東北大学、京都大学、筑波大学)から153名の参加者により活発な議論が展開され、盛況のうちに終わりました。企画されたポスター発表では、人間総合科学研究科の3人の大学院生に優秀ポスター賞が授与されました。

研究面では、山本雅之教授(分子発生生物学)らの研究チームが、血液細胞のもとになる造血幹細胞の体内での動きを動画で撮影することに世界で初めて成功し、米科学アカデミー紀要(電子版)に発表して注目を浴びました。また、若手講師も NEDO の産業技術研究助成事業に採択され、今後の活躍が期待されます。

年報の意図

基礎医学系では、より戦略的に共同研究や各種外部資金の獲得にチャレンジし、各々の研究分野において世界の先端をリードして行きたいと考えています。そのためには、多くの方に研究内容や公表論文などを知っていただき、研究者間の高度ネットワークを構築することが極めて重要であることに思い至り、基礎医学系の年報を創刊することになりました。巻末には、キーワードで簡単に研究グループを検索できる索引を作りました。共同研究したいテーマに取り組んでいるグループ、或いは共同研究したい実験技術を持っているグループなどを探す時にご利用いただければ幸いです。

目次

AEARU 開催	ii
新聞報道等	iv
研究グループ紹介	
1. 神経内分泌学グループ	1
2. 解剖学・発生学グループ	2
3. 神経生物学グループ	3
4. 診断病理学グループ	4
5. 実験病理学グループ	5
6. 腎・血管病理学グループ	6
7. システム神経科学グループ	7
8. 神経生理学グループ	8
9. 循環生理学グループ	9
10. 生殖生化学グループ	10
11. 分子細胞生物学グループ	11
12. 遺伝子制御学グループ	12
13. 生理化学グループ	13
14. 分子薬理学グループ	14
15. ウイルス学グループ	15
16. 微生物学グループ	16
17. 免疫学グループ	17
18. 分子発生生物学グループ	18
19. 分子神経生物学グループ	19
20. 遺伝医学グループ	20
21. 実験動物学グループ	21
22. 再生医学グループ	22
23. 診断生化学グループ	23
24. 医学物理学グループ	24
研究業績	25
キーワード索引	51

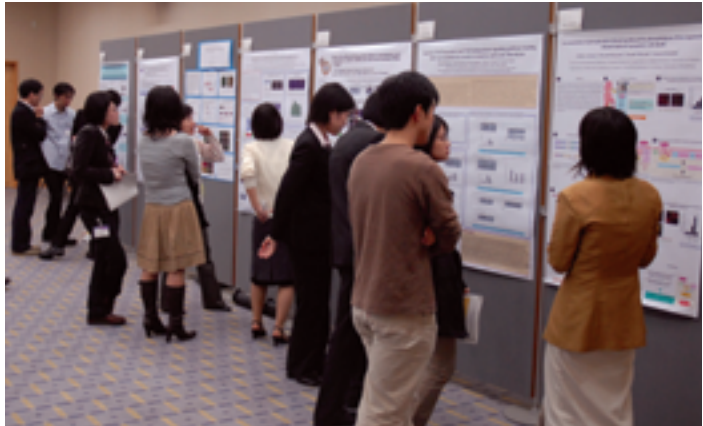
AEARU 合同ワークショップ開催

「第8回 AEARU ライフサイエンスに関する合同ワークショップ (Toward the Establishment of New Frontier in Life Sciences)」が、2006年11月4日～6日、筑波大学大学院人間総合科学研究科主催により、つくば国際会議場において開催され、基礎医学系教員が中心となってその準備と運営にあたりました。

AEARU (The Association of East Asian Research Universities: 東アジア研究型大学協会) は、東アジア地域における17の研究型大学で構成される国際大学連合です。東アジアにおける研究者と学生の交流、共同プロジェクトの推進など、国際間協力を推進することを目的として1996年に設立され、現在は、本学を始めとして国内6大学、国外11大学が会員校となっています。

今回のワークショップでは分子生物学と生物工学分野において各大学で先端的な研究を展開している研究者が集い、最新の研究情報交換を行うとともに、新たな共同研究の可能性を探りました。国内外7大学から152名が参加して質の高い活発な討論が行なわれ、特に、多くの大学院生の参加がありました。このように、次世代を担う研究者の卵たちが、研究発表と討論を通じて、東アジア地域における国際研究協力の重要性を認識する機会になったことは大きな成果であったと言えます。





研究グループ紹介

1. 神経内分泌学グループ

久野節二 (教授)、野上晴雄 (助教授)、首藤文洋 (講師)

1. 小胞性グルタミン酸トランスポーター (VGLUT) に関する形態学的並びに発生学的研究

脳の主要な神経伝達物質として知られる興奮性アミノ酸のグルタミン酸に関する研究を進めている。特にグルタミン酸作動性機能に必須の小胞性グルタミン酸輸送体 (VGLUT) の遺伝子とタンパク質の発現を、主に形態学的手法により解析し、神経システムの形成における興奮性神経伝達の役割にアプローチしている。これまでにラットおよびマウスの成熟動物を対象に、下垂体後葉ホルモン分泌系における VGLUT 遺伝子発現を報告し、また中脳ドーパミン作動性神経系については、脳内報酬系 A10 ドーパミン神経における VGLUT2 発現を証明した。現在は、胎生期や新生仔期における神経発生・大脳皮質形成・海馬発生を中心に、脳発生におけるグルタミン酸の神経生物学的役割について、VGLUT 発現に基づいた解析を進め、これまでに出生前ストレス暴露が生後早期にグルタミン酸作動性神経の発達遅延を引き起こすことを報告した。

2. 成長ホルモン(GH)とプロラクチン(PRL)に関する形態学的、分子生物学的研究

(1) GH 細胞と PRL 細胞の胎生期機能発達に関する研究

GH と PRL は共通の祖先分子を持つ近縁のホルモンであり、ともに下垂体特異的転写因子である pit-1 により遺伝子発現が調節されている。現在 GH 細胞や PRL 細胞の分化メカニズムについては、GH 細胞が先に分化し後にその一部が PRL 細胞に分化転換するというモデルが広く信じられている。しかし我々は胎生期のマウス下垂体の期間培養実験から、胎生 15 日の下垂体には GH 細胞と PRL 細胞のどちらにでも分化可能な共通前駆細胞が存在することを示唆するデータを得ており、現在 GH、PRL 細胞の分化・発達に関する新たなモデルの提唱とその証明に向けて研究を進めている。

(2) GH 放出ホルモン受容体(GHRH) 遺伝子の転写調節に関する研究

これまでに我々はラット下垂体における GHRH 受容体遺伝子発現はグルココルチコイド(GC)と甲状腺ホルモン(T)により相乗的に増強されることを示してきた。最近その分子機構を解明するためにラット GHRH- 受容体遺伝子の上流域をクローニングし、pit-1 結合部位、GC と T の応答配列(GRE,TRE)

を決定した。現在は GC の作用発現における pit-1 の役割や GC と T の GHRH- 受容体遺伝子の相乗的な転写活性化の分子機構について研究を行っている。

(3) 脳内における GH、PRL およびその受容体の発現調節機構に関する研究

下垂体由来の、あるいは脳内で産生される GH や PRL が様々な脳機能に影響を与えることが明らかにされてきている。我々は GH や PRL、およびその受容体の遺伝子発現調節の研究を通して、正常な脳機能の維持・発達、特に感性に関わる脳機能の発達に対するこれらホルモンの役割の解明を目指している。

3. 絵画鑑賞時の前頭葉活動に関する光トポグラフィ研究

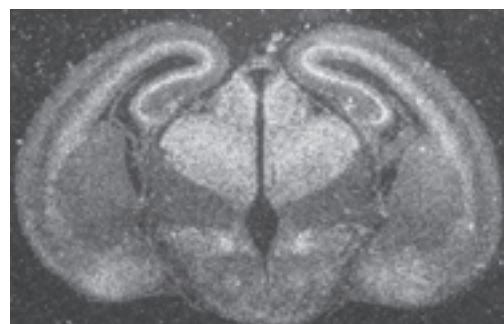
芸術学系教員との共同研究として脳神経科学なアプローチから芸術作品の鑑賞構造など感性に関わる脳機能を解明する学際的研究に取り組んでおり、現在ヒトが具象的絵画と抽象的絵画を鑑賞する際の脳活動について光トポグラフィによる前頭葉血流量計測や注視点移動解析を行い、モチーフが異なる絵画鑑賞時の脳機能の差異について研究を進めている。

特筆すべき事項

小笠原清基(感性認知脳科学専攻 3 年次) 日本下垂体研究会学術集会最優秀発表賞受賞 (2006 年 8 月)

関連の深い学会

日本神経科学会、日本解剖学会、日本感性工学会、北米神経科学会



マウス胎仔脳に発現する VGLUT2 遺伝子

2. 解剖学・発生学グループ

高橋 智 (教授)、一條裕之 (助教授)、工藤 崇 (助教授)、依馬正次 (講師)

私達の研究室では、発生工学を用いて作製した遺伝子改変マウスを病理組織学的手法で解析することにより、生体内における転写因子の機能解析を行っています。現在、下記のような研究テーマについて研究を行っています。

1. 臓器形成の分子メカニズム

臓器形成の分子メカニズムを Large Maf 群転写因子の機能解析を中心にアプローチしています。Large Maf 群転写因子は、日本で発見されたがん原遺伝子 v-Maf のファミリー遺伝子で、細胞のがん化に重要な機能を果たしていると考えられています。実際、白血病の一つである多発性骨髄腫では、Large Maf 群転写因子の c-Maf および MafB の過剰発現が全症例の約 30% で報告されており、この転写因子群の過剰発現が、直接がん化を引き起こしていると考えられています。私たちのこれまでの研究により、Large Maf 群転写因子は、高等動物では c-Maf、MafB、Nrl、MafA の 4 種類が存在していることが明らかになっています。これらの転写因子は、免疫担当細胞、目の水晶体、中枢神経系、体節形成において重要な機能を有していることが既に報告されており、正常の細胞の分化においても、Large Maf 群転写因子が必須であることが明らかにされつつあります。この研究では、Large Maf 群転写因子の遺伝子改変マウスを作製して解析することにより、細胞のがん化と分化における Large Maf 群転写因子の機能を明らかにすることを目的としています。

2. 疾患感受性の分子機構の解明

個体の疾患感受性は、免疫系の制御を司る T 細胞のサブセットバランスにより決定されています。T 細胞サブセットは Th1 と Th2 に分画され、Th1 細胞の形成には T-bet が、Th2 細胞の形成には転写因子 GATA-3 と c-Maf が重要であることが明らかになってきました。疾患感受性決定に対する転写因子の機能を T-bet、GATA-3 と c-Maf を中心に解析しています。

3. 血球・血管内皮細胞の発生・分化の分子機構の研究

血球・血管内皮細胞の発生機構を、転写因子 SCL (Tal1)、Runx1 (AML1)、CBFbeta、受容体型チロシンキナーゼ Flk1 に着目しながら研究を進めています。最初期に出現する血球細胞 (1 次造血細胞) は卵黄嚢血島領域 (blood island) に位置する未分化中胚葉細胞群に起源があり、血管内皮細胞とともに発生します。このような血管内皮・血球細胞の時空間的に密接な関

係から、2 つの細胞には共通の前駆細胞 (ヘマンジオブラスト) が存在するのではないかと仮説が約 1 世紀前に提唱されました。私たちは、血球・血管内皮細胞が全く発生しない Flk1 欠損マウス、Flk1 遺伝子座に転写因子 Tal1 を導入した遺伝子改変マウス、Flk1 遺伝子座に GFP を導入した遺伝子改変マウス等、様々なトランスジェニックマウスを用いて、血球・血管内皮細胞の発生・分化の分子機構の研究を進めています。

4. 神経回路形成機構の研究

神経回路の形成機構を視覚系 (ニワトリ網膜視蓋投射とマウス一次視覚野) において研究しています。神経細胞は軸索を定まった経路に伸長させ、神経回路網を形成します。正確な回路網形成は高次神経機能の構造的基盤であり、網膜視蓋投射は回路網形成のモデルシステムとして注目されています。網膜神経節細胞の軸索は眼球を出て視交叉を形成した後、間脳表面を扇状に拡がって後背側へ伸長し視蓋へ投射しますが、前方の終脳へは侵入しません。終脳間脳境界には網膜軸索の終脳への侵入を阻止する機構があると考えられています。私たちはニワトリ網膜視蓋投射において、終脳由来拡散性コンドロイチン硫酸プロテオグリカン (CSPGs) がその糖鎖 (コンドロイチン硫酸; CSs) によって網膜神経節細胞の軸索伸長を抑制し、終脳へ侵入することを妨げ、網膜軸索路の前方の境界を規定することを示しました。CSs の構造多様性と軸索路形成における機能特異性に着目して研究をしています。

関連の深い学会

日本生化学会、日本分子生物学会、日本癌学会、日本病理学会、日本実験動物学会、日本解剖学会、日本発生生物学会、日本神経科学学会、日本糖質学会

Maf 転写因子群とヒト疾患



3. 神経生物学グループ

志賀 隆 (教授)、先崎浩次 (講師)

解剖学・神経生物学グループは、「神経回路網」の形成機構について、マウスやラットなどの実験動物を用いて様々な観点から研究を行っています。神経回路は、ニューロンが標的領域まで軸索を伸長した後、標的ニューロンを認識し、その樹状突起とシナプス結合することによって形成されます。神経回路網の形成機構の解明は発生神経生物学における重要課題の1つであるのみでなく、自閉症などの発達障害や神経損傷時の軸索再生機構の解明の手掛かりを与えると考えられます。当グループは、次のようなテーマで神経回路網の形成機構の解明に取り組んでいます。

1. シナプス形成と樹状突起の発達を制御するモノアミンと神経ペプチドの解析

セロトニン(5-HT)、ノルアドレナリンやドーパミンなどのモノアミン、およびカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)やサブスタンスPなどの神経ペプチドはシナプスで神経伝達物質として作用し、さらにモノアミンは様々な精神疾患との関連が指摘されています。一方、モノアミンや神経ペプチドは発生早期から神経系に出現することから神経発生への関与が示唆されています。私達はスライス培養系を用いて、5-HTが5-HT 1A受容体を介してラット小脳プルキンエ細胞の樹状突起の発達を促進する一方、5-HT 2A受容体を介して発達を抑制することを明らかにしました(Kondoh et al., 2004)。また、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)を用いた個体レベルでの実験により、5-HTがマウス海馬のシナプス形成を促進することを明らかにしました(Ishiwata et al., 2005)。ところで、5-HT、ノルアドレナリン、ドーパミンには多数の受容体サブタイプが存在し、その大部分はGタンパク共役型(Gi/o, Gs, Gq/11)です。そこで、これら受容体サブタイプの神経発生における役割を明らかにするために、ラット胎仔の脳皮質や海馬の分散培養法を用いて、樹状突起の発達とシナプス形成への作用を調べています。これらのモノアミンに加えて、神経ペプチドの機能も解析中で、これまでにCGRPが樹状突起の発達やシナプス形成を促進することを明らかにしています(夏目他、第29回日本神経科学学会、2006)。

2. Runx ファミリー転写因子の神経回路形成における機能解析

Runx ファミリー転写因子は哺乳類では Runx1 ~ 3

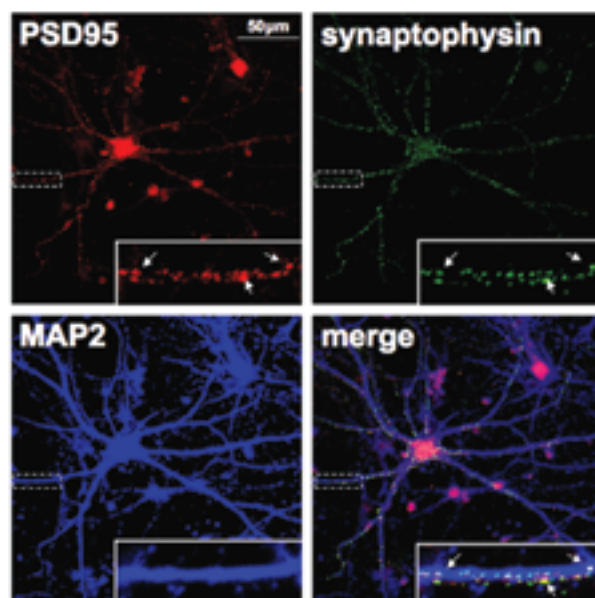
の3つが同定され、Runx1は主に造血幹細胞に発現し、急性骨髄性白血病の原因遺伝子の1つとされ、Runx2は骨芽細胞に発現し、鎖骨頭蓋異形成症との関連が、またRunx3は消化管粘膜上皮細胞に発現し、胃ガンの抑制遺伝子であることが示されています。このようにRunxファミリー転写因子は発生過程において重要な役割を持ち、疾患との関連が明らかにされていません。一方、Runx1とRunx3は神経系でも発現しますが、その機能は十分に解明されていません。そこで私達はRunx1およびRunx3の神経発生における役割を解明するために、遺伝子欠損マウスを用いて、脊髄神経節や脳神経節に注目し、体性感覚(皮膚感覚と固有感覚)を伝達する神経回路の形成について、形態学的手法を用いて解析しています(Yoshikawa et al., 2006)。なお、Runx1の解析は、高橋智先生と尾崎繁先生(筑波大学大学院人間総合研究科)、Runx3の解析は伊藤嘉明先生(シンガポール大学)と尾崎繁先生との共同研究です。

3. 軸索伸長の抑制機構の解析

脊髄神経節をモデル系として用いて、軸索伸長の抑制因子であるSemaphorinとコンドロイチン硫酸プロテオグリカンの役割を解析しています。

関連の深い学会

日本神経科学学会、日本解剖学会、日本感性工学会、北米神経科学学会



4. 診断病理学グループ

野口雅之（教授）、飯嶋達生（助教授）、加野准子（講師）、穴見洋一（助手）

診断病理学グループは野口雅之、飯嶋達生、加野准子、穴見洋一の4名が基礎医学系に、森下由起雄、稲留征典の2名が臨床医学系に、さらに近藤譲、菅野雅人の2名が病院の病理専任レジデントに所属しており、基礎と臨床の混合したグループです。我々の合い言葉は『形態から分子へ』で疾患、特に悪性腫瘍の最終診断となっている特徴的な病理形態所見に着目し、その分子生物学的意味を明らかにする事によって悪性腫瘍をはじめとする疾病の診断治療に対する新しい方向性を見つけて行く事にあります。本年の主な活動内容は以下のとおりです。

1. つくばヒューマンティッシュセンター (THTC) の立ち上げ

診断病理学グループはその性質上大学病院の病理診断はもとより、地域の病院の病理診断を引き受ける必要性に迫られています。確かに医療にとって最も大切な『正確な診断』の精度を確保することは我々の義務でもあります。一方この病理診断を行う病理医が茨城県下ではたった23名しかいないという事実もあります。そこで我々のグループは診療と研究教育の両立を目指して上記のTHTCを大学病院の中央診療部門の一つとして立ち上げることにしました。THTCは初期研修医が研修するような地域の中核病院の中で病理医がいらないような病院を対象にその病理診断や病理解剖を受託するセンターです。定期的に診断カンファランスを行う他、病理解剖では出張CPCも行います。さらに症例報告や症例をまとめた臨床研究についてもサポートを行う他、各病院における医療の精度向上に役に立つセンターになります。また受託によって得た収益をもとに病理医養成を行い、不足する病理医を増やして行くことも目的に挙げられます。

2. 肺腺癌の発生と増悪の分子機構解明に関する研究

我々の最大の研究課題である肺腺癌の研究については本年度が最終年度である厚生労働省がん研究助成金総合研究班『肺がんの要因と病態に関する研究』を基盤に研究を進めました。特に小型の肺腺癌を対象にその上皮内癌である細気管支肺胞上皮癌(BAC)から初期浸潤癌に増悪する分子機構はどのようになっているのかについて主に発現遺伝子のプロファイルを作製して差次的遺伝子解析を行いました。その結果幾つかの興味ある遺伝子発現異常が発見されました。たとえばBax inhibitor-1 (BI-1)やOCIAD2などの遺伝子があります。BI-1はBax遺伝子の機能を抑制する働きのある遺

伝子です。この遺伝子は上皮内癌であるBACでは高発現していますが初期浸潤癌になると発現が低下します。つまりBI-1が発現している腫瘍は予後が良いという事になります。一般の肺腺癌ではBaxの発現が亢進している事実を考慮すると、おそらく上皮内癌の段階ではアポトーシス機構が正常に働いており、これを抑制しないと生存出来ないためにBACではBI-1が高発現しているのですが、進行癌になるとアポトーシス機構そのものが破たんするのでBI-1の発現は必要なくなるのではないかと考えられます。OCIAD2は人卵巣癌の発現遺伝子プロファイルの中から自己抗体ができるような腫瘍抗原の一つとして見つかったOCIAD1と類似した遺伝子で、BACでは発現がありませんが初期浸潤癌の中に発現亢進してくる一群がある事がわかりました。多数の初期浸潤癌を対象に解析するとOCIAD2遺伝子発現のある腫瘍は無い腫瘍に比べて予後が良い事がわかりました。つまりOCIAD2は初期浸潤癌の悪性度マーカーになる遺伝子です。

3. その他

肝幹細胞研究では極めて初期の胎児肝細胞で選択的に高発現するDkk3遺伝子を差次的発現遺伝子解析で明らかにし、現在Dkk3が肝細胞の分化に与える影響を解析中です。また肺腺癌、特に前癌病変が男性に比べて女性に多く見つかる事実に着目し、A/Jマウスを用いた肺腺癌の発癌の性差に関する研究も進行中です。

第21回日本肺癌学会ワークショップ

テーマ：肺がん診断病理学がめざすもの

プログラム 抄録集



会期に平成18年7月22日(土)

会場につくば国際会議場
中ホール300

主催 日本肺癌学会
世話人 野口 雅之
事務局 筑波大学大学院人間総合科学研究科
腫瘍学専攻病理学（診断病理）
〒305-8575 茨城県つくば市東3-1-1
TEL: 029-853-3000 FAX: 029-853-9190
ホームページ <http://www.haijken.jp/11work.html>

5. 実験病理学グループ

加藤光保 (教授)、伊東 進 (助教授)、鈴木裕之 (助手)

実験病理学研究室は、トランスフォーミング増殖因子 β (TGF- β) が、がんの発生・進展に及ぼす作用について研究しています。TGF- β は、個体の発生、細胞分化、細胞増殖、アポトーシス、細胞外マトリックスの産生、免疫能の制御、血管新生、血圧の調節など多細胞生物の発生と生存に必要な多様な生命活動を調節しています。TGF- β のシグナルは、TGF- β 受容体によって活性化されると核に移行して転写制御因子として働く Smad を介して多様な作用を示します。私達は、個別の作用の発現に重要な Smad の標的を同定し、その転写制御や機能の発現機序を明らかにする研究を行ってきました。これまでに、TGF- β シグナル自身を制御する Smad6 (Ishida, 2000)、細胞増殖制御に関係する c-myc (Yagi, 2002; Sasaki, 2003)、線維化に関与するコラーゲン遺伝子 (Yamane, 2005) の転写制御や血管新生に関与する Id1 (Itoh, 2004) の機能制御に関する研究成果を報告してきました。また、TGF- β シグナルの制御に関与する ELAC2 (Noda, 2006) や TMEPAI を新たに同定し、その作用機序を解析してきました。

現在、TGF- β や ephrin のシグナルに関連する分子による重層扁平上皮や腸粘膜上皮の組織構築の制御機構に関する研究を開始しており (Ikebe, 2006)、顕微鏡で観察される細胞集団のかたちが、どのような制御機構によって維持されているかを明らかにすることで、がん細胞の特性についても新たな視点から捉えられる可能性があると考え、病理組織形態学と分子生物学が一体となった新しい研究スタイルを確立しようと努めています。この中で、組織の維持に中心的な役割を果たしている組織幹細胞についての研究も行っています。

現在の主な研究テーマは以下のとおりです。

1. がんの発生と進展に関与する TGF- β シグナルの標的に関する研究

Nrf2 は、化学発がん物質の代謝を担う異物代謝経路の第 2 相酵素群や抗酸化物質の発現を誘導する転写因子です。私達は、特定の細胞で TGF- β が Nrf2 の機能を抑制することを見だしその機序を解析しています。

TGF- β -stimulated clone 22 (TSC-22) は、細胞増殖抑制活性を持つ TGF- β の標的 です。私達は TSC-22 の生理作用とその作用機序について独自の解析を進めています。

Ephrin は、細胞間反発力の発生により細胞集団の配

列や運動を制御します。このシグナル分子の研究は、病理組織形態とがんの細胞生物学的特性に関する新しい分野を開拓する可能性を秘めています。

2. TGF- β シグナルによる血管新生の機序に関する研究

TGF- β I 型受容体による Smad2 と Smad3 の活性化が血管新生に果たす役割についてノックインマウスやコンディショナルノックアウトマウスを用いて解析しています。また、血管新生を誘導する Id1 が作用する転写制御因子群の機能的ネットワークの解析を進めています。

3. TGF- β シグナルの新規制御機構の研究

Smad 複合体による転写制御機構における Smad の翻訳後修飾の役割や新たに同定した TMEPAI の TGF- β シグナル抑制機序ならびにその生理機能について *in vitro* の実験から遺伝子改変マウスの解析まで多角的な研究を行っています。

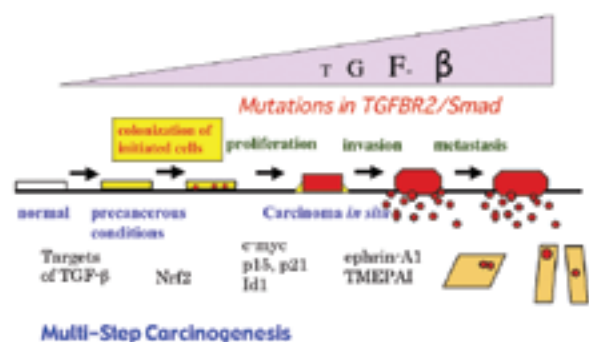
関連の深い学会

日本癌学会、日本病理学会、日本分子生物学会、FASEB Summer Research Conferences;

TGF- β Superfamily (隔年)、

TGF- β meeting in Uppsala (毎年)

Roles of TGF- β in Multi-Step Carcinogenesis Process



6. 腎・血管病理学グループ

長田道夫（教授）、相田久美（講師）

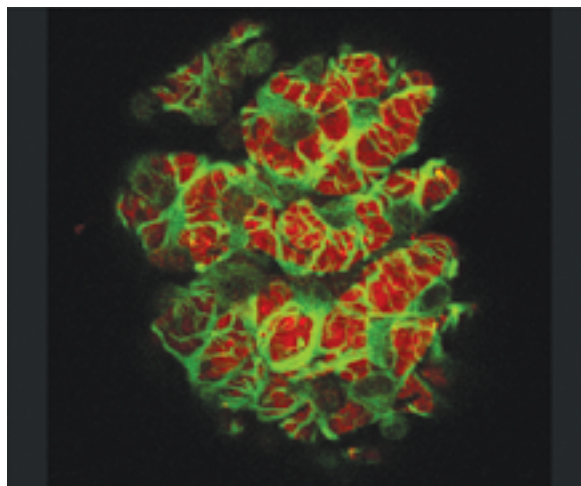
病理学は、疾患の病態を実際の病変から形態と分子情報を抽出・可視化することにより、疾患原因の解明を目的とする学問です。そして、得られた成績（情報）は、できる限り生体に戻して、その意義を確認するという作業を必要としています。

腎・血管病理グループは、主に生活習慣病の基礎的病態をなす動脈硬化症、糖尿病および慢性腎臓病の原因、進展機構を明らかにするための病理学的研究をしています。研究領域としては、とくに近年話題となっている慢性腎臓病（CKD）の直接原因である糸球体硬化症のメカニズムについて、上皮細胞の障害に対する細胞生物学的応答を中心に検討しています。これまで、podocyte（足細胞）の障害が糸球体硬化の原因となること、そしてこれは腎疾患によらない共通の経路であることを示し、podocyte の発生系譜と終末分化細胞としての意義、さらに分化や脱分化における細胞周期因子の関与等を明らかにしてきました。同時に、糸球体の予後因子として最も重要な半月体形成と線維化についても、実験モデルと培養細胞による研究を行い、CTGF を始めとする成長因子が、糸球体硬化を促進すること、そしてここには間葉細胞由来の上皮細胞の形質や極性の変換が重要であることを報告してきました。現在、遺伝子改変動物などを用いて糸球体硬化と上皮増殖、極性獲得、基質産生刺激、細胞死などの関連について検討しています。また、他学との共同研究により、多発性嚢胞腎の遺伝子（pkd-1）と形質（病変形成）の関連についてノックアウトキメラマウスを用いて明らかにし、糖尿病性腎症の発症進展に関わる

HNF-6 遺伝子の役割、および糖尿病性腎症進展における eNOS の関与などについて、遺伝子改変動物を用いて行うなど、学外諸施設とも積極的に共同研究を行っています。

腎・血管病理グループでは、腎生検病理診断やその啓蒙活動などに関しても幅広く活動しています。現在、筑波大学腎臓内科、東京女子医科大学、国立成育医療センター、松山日赤病院など、多施設との連携を密にしながら、正確な腎生検病理診断をモットーとして臨床医学に深く関わっています。腎臓病理診断啓蒙活動においては、ループス腎炎国際診断基準の改訂にメンバーとして直接寄与し、新しい分類の重要性を広めるとともに、移植腎慢性拒絶反応の新しい診断基準の確立のための傍尿細管毛細血管病変の特定など、臨床へのフィードバックを考慮した病理診断について広く検討しています。海外からの留学生も受け入れており、最近では腎血管の老化についての形態学的研究を行っています。これらの腎生検病理診断を通して気づいた病変、臨床症例から抽出した問題点などを、実験系に移して基礎検討を行っており、これが病理学のひとつのあり方だと考えています。

また、医療科学類学生の卒業研究も受け入れています。最近では、podocyte 障害が、妊娠高血圧症候群における蛋白尿に関わっていることや、尿中 podocyte は蛋白尿よりも鋭敏な糸球体障害マーカーであることなどの新しい知見を、産婦人科、腎臓内科との共同研究から明らかにしています。



写真の図は糸球体における nestin（緑）と actin（赤）の局在を共焦点レーザー顕微鏡にて調べたもの。

7. システム神経科学グループ

設楽宗孝（教授）、山本三幸（助教授）、尾崎 繁（講師）

我々が日常行う様々な行動のコントロールは脳によってなされています。では、脳のもつ様々な機能は、どのような仕組みによって実現しているのでしょうか？脳の働きは、コンピューターに比較されることがあります。情報処理を行うという点においては、同じものですが、脳にはコンピューターにない特徴、即ち、非常に複雑な計算を同時並行的に行って、100%正確ではなくても、かなり妥当であると考えられる解答を、すばやく導きだすことができるという特徴があります。これは、コンピューターとは異なる情報処理原理によって作動していると考えられ、その動作原理（情報処理原理）を、脳をシステムとして捉えて研究することにより解明しようとするのが、システム神経科学研究です。当グループでは、動物モデルによるニューロン活動記録から、ヒトの脳機能イメージングなどの様々な手法を用いた研究によって、この情報処理の仕組みの解明を目指しています。

1. 動機づけに基づく目標到達行動の脳内情報処理メカニズム

行動のゴールである報酬を獲得しようという「動機：モチベーション」に基づいて、計画をたてて、学習によって、より効率的な行動をとるようになる時の脳内情報処理メカニズムを調べています。そのために、報酬の期待や予測、報酬の価値や確率に関わる脳の情報処理を中心に、動物モデルによる生理学実験と数理モデル解析を融合した研究を進めています。

2. 人の感性に伴う脳活動

脳機能イメージング（fMRI や光トポグラフィなど）を用いて、ある行動を遂行中の人間の脳活動を調べて

います。現在は、様々な様式の絵画を鑑賞中の脳活動の違いや、芸術的な創造を行っているときの脳活動、さらに企業との提携で、色や光が人間の精神状態に与える影響などを計測しています。

3. 脳の回路形成のメカニズム

“脳のはたらき”の基盤となる神経回路が、発生過程でどのように構築されるのかを、調べています。そのために、身体感覚と運動の機能を支える脊髄の神経回路を実験モデルとし、遺伝子改変マウス等を用いた、電気生理学的、あるいは、形態学的な解析を行っています。

受賞

1. 梅津大輔：2005年度自動車技術会大学院研究奨励賞（2006年3月）

頸部筋活動を用いたドライバ・ビークル・マッチング評価の試み <http://www.tsukuba.ac.jp/koho/booklets/sokuho/sokuho060323.pdf>

2. 日本人間工学会中国四国支部優秀論文賞（2006年4月）

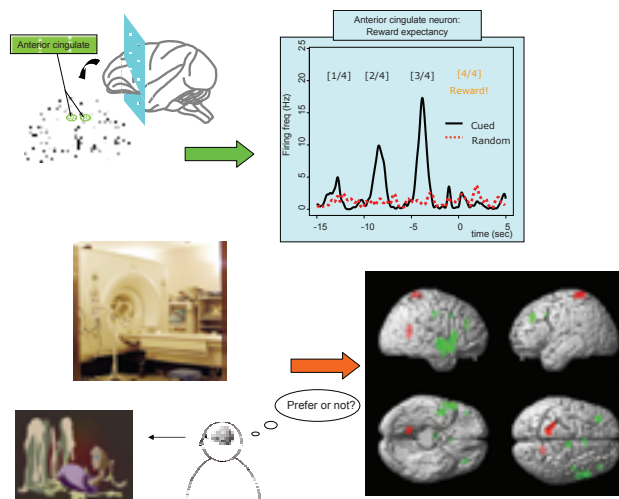
梅津大輔、小島奉子、尾崎 繁、五十嵐浩也、照井直人、岩本義輝 加速時におけるドライバ・ビークル・マッチング定量化の検討 第38回日本人間工学会中国四国支部大会講演論文集 p.50-51 (2005).

関連の深い学会

日本生理学会、日本神経科学学会

Society for Neuroscience (USA)

日本神経回路学会、日本感性工学会、日本心理学会



8. 神経生理学グループ

吉田 薫（教授）、岩本義輝（助教授）

私たちの研究室では、眼球運動をモデルとして取り上げ、運動制御と運動学習の神経機構を研究している。眼球は高度に発達した感覚器官であるが、その機能は精密な眼球運動によってはじめて発揮される。例えば、網膜の視細胞密度は部位によって異なり、視力の高い領域は中心窩に限局している。したがって、解像度の高い視覚情報を得るためには、対象の像を中心窩で正確にとらえる眼球運動（サッケード）が必要となる。また、行動中に明瞭な視覚を得るためには、頭部の動揺を打ち消し網膜像のぶれをふせぐ代償性眼球運動が必要となる。私たちは、電気生理学的手法をはじめとする様々な方法を用い、合目的な眼球運動を生み出す神経回路と、その特性を最適化する学習メカニズムの解明を目指している。

1. 眼球運動の制御メカニズムの研究

目標の位置や動きに関する視覚情報や、頭の動きに関する前庭情報が、合目的な運動情報に変換される過程を明らかにすることを目標としている。覚醒行動中の動物を用い、単一ニューロンがコードする情報の解析、ニューロン間の結合様式とシナプス作用にもとづく神経回路解析、刺激や不活性化を用いた行動解析等、様々なレベルでの研究を進めている。これまで、細胞内標識による軸索投射様式の同定、スパイクトリガー法によるシナプス結合の証明など、新たな手法を覚醒動物実験系で確立し、サッケードや眼振急速相の運動指令を生成する回路、速度信号を位置信号に変換する神経積分回路の機能と構成を明らかにしてきた。また、細胞内誘導による膜電位記録と伝達物質受容体阻害薬の電気泳動的投与方法を用いて、興奮性入力と抑制性入力の相互作用を調べ、サッケードと注視を切り替える機序を明らかにすることができた。

2. 運動学習のメカニズムの研究

正確で円滑な運動は学習機構に支えられている。サッケードの学習は、精密で速い運動の学習機構を研究する優れたモデルである。訓練したサルを用い、サッケード学習の誘発パラダイムと、単一ニューロン活動の記録、薬物微量局所投与による可逆的機能遮断、微小電流刺激などの手法を組み合わせ、運動学習の脳内メカニズム解明を目指している。これまでに、運動学習中に小脳核ニューロンのスパイク活動が変化することを明らかにし、小脳信号が脳幹網様体ニューロンを介して運動ニューロンに伝えられることを示した。ま

た、新たに開発した行動学的課題を用いて、先行学習の経験により学習スピードが上昇する現象を見出し、複数の可塑的過程が同時に学習に関与することを示した。さらに、学習経験の効果には週を超える長期的記憶機構が関わること、サッケード学習の新たな空間特性を見出している。また、学習を引き起こす誤差信号の伝達経路は全く不明であったが、最近、微小電流刺激によりサッケード学習が誘発される部位を見出し、誤差信号経路解明の突破口を開こうとしている。

3. 錯視図形によるサッケードの修飾機序に関する研究

ヒトにおいて、錯視図形を用いて、知覚と運動の相互作用を調べている。線分両端に外向きまたは内向き矢印のある図形は強い錯視効果を持ち、線分の長さが実際の長さとは異なって知覚される。また錯視はサッケードにも影響を与え、*dysmetria* を起こす。このためサッケード終了時に誤差が生じる。私たちは錯視で生じた誤差が、目標をずらすことにより人為的に与えた誤差と同様の適応学習を引き起こすか、また、学習による誤差の減少が知覚に与える影響を明らかにしたいと考えている。これまでに、繰り返しにより *dysmetria* が減少することを観察しており、今後、その特性を詳しく解析するとともに、心理学的手法を用いて知覚の変化を調べたいと考えている。

関連の深い学会：

日本生理学会、日本神経科学会、Society for Neuroscience



9. 循環生理学グループ

照井直人（教授）、杉野一行（講師）、小金澤禎史（助手）

1. 交感神経地域性反応を生み出す中枢メカニズムに関する研究

心臓・血管の運動を支配する交感神経の活動は常に一様に調節されているわけではなく、それぞれが支配する各血管・臓器ごとに異なる反応を示す（交感神経地域性反応）ことが知られており、我々は、この交感神経地域性反応が、循環調節中枢ニューロンの機能分化によりもたらされていることを、単一ニューロンレベルから明らかにしてきた。中枢性の循環調節機構は、生体システム全体におよぶ制御系であり、*in vivo* 標本による実験は、生理的条件下での生体システムとしての循環調節機構を理解する上で、重要な結果を得ることが可能である。当研究室では、血圧、心拍、血流等の循環パラメータのみならず、電気生理学的手法により、中枢ニューロンおよび末梢交感神経活動等多くの生体信号を同時に記録する技術を確立しており、この技術を用いて、生体システムとしての中枢性循環調節機構の解明に挑んでいる。

2. 人工脳脊髄液灌流標本による交感神経自発放電発生機構に関する研究

交感神経系による循環調節機構は生体の恒常性維持にとって重要な役割を果たしている。しかしながら、心臓・血管運動調節中枢の実体については、未だに多くのブラックボックスが存在しており、このブラックボックスを明らかにするために、人工脳脊髄液灌流標本をもちいて、循環中枢ニューロン特性のより詳細な解析を行っている。本標本は、*in vivo* 標本においては難しい循環調節中枢ニューロンに対するパッチクランプ法の適用を可能にしながら、末梢神経からの出力を同時に測定することが可能であり、循環調節中枢の研究においては非常に重要なものである。現在、特に、末梢の交感神経にみられる緊張性放電を生み出す循環調節中枢機構の解明に着手している。

3. 血管運動 (vasomotion) の生理学的意義に関する研究

細動脈の自発的で周期的な血管収縮は、血管運動 (vasomotion) と言われ、ヒトを含む種々の動物の様々な臓器で観察されており、哺乳類の微小循環系に見られる普遍的現象である。微小循環系の主要な役割は、物質の運搬であり、血液中の水や溶質は血管壁を通して周囲組織との間で交換される。数学モデルから、血

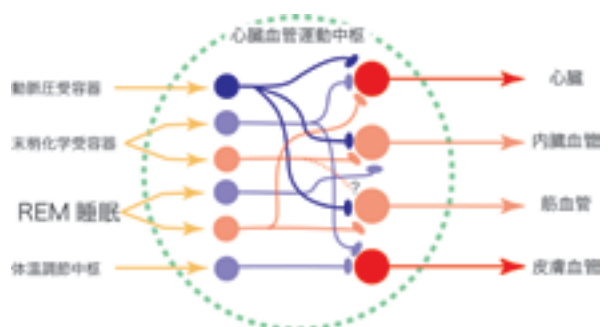
液灌流は一定であるよりも周期的に変化している方が物質交換に有利であるとされ、vasomotion は、血管内と組織間の物質交換効率を上げることが予想されてはいたものの、vasomotion の生理学的意義を検討できる *in vivo* 標本作製が困難であったことから、これまで実証はされていなかった。我々は、麻酔下動物の *in vivo* 標本で vasomotion の発現をコントロールする方法を開発し、この方法を用いて、小分子水溶性物質の組織と毛細血管間の交換は vasomotion により促進されることを実証し、vasomotion は組織と血管の間での物質交換を促進するという vasomotion の生理学的意義を明らかにした。

4. 高次運動学習の研究

日常生活動作など後天的に獲得した動作の多くは、それに含まれる運動要素を逐一意識することなく実行できるが、それには大脳基底核の関与が大きい。我々は刺激の識別や状況判断と動作の学習について、ネコ、サルを用いて、大脳皮質高次運動野、大脳基底核を中心とした電気生理学的、薬理学的研究を行っている。

5. 細胞小器官運動の研究

繊毛、鞭毛、収縮胞など、細胞小器官の運動のメカニズムとその制御機構について電気生理学的な研究を行っている。繊毛、鞭毛の運動は細胞の膜興奮を通して制御されているが、運動蛋白からなる微細構造間の相互作用パターンの制御には特にカルシウムイオンの関与が大きいことが示唆されており、カルシウム蛍光色素、電位固定方などを用いた研究を行っている。また、収縮胞は膜の張力の時間変化が内溶液の蓄積や排出に重要な役割を演じており、イオンチャネル、水チャネル、ATP、接触刺激などの関与についてオルガネラパッチクランプ法を用いた研究を行っている。



10. 生殖生化学グループ

岡村直道 (教授)、松田 学 (講師)

生物のそれぞれの種に特徴的な遺伝形質は、「生殖」によって継代的に伝達されている。生殖は、非常に複雑で多様な生物現象が、種固有の一定の秩序・様式に従って進行して初めて成立するものである。生殖生化学グループは哺乳動物に共通した生殖様式を明らかにすることを目指して平成 17 年 4 月より研究活動を開始した。現在は、雄の生殖細胞である精子が受精能を獲得するメカニズムの解明と、「哺乳動物」の名の由来にもなっている生殖様式の一つである「哺乳」を支える乳腺の形態形成と乳汁分泌の制御機構の解明の二つを柱として研究を進めている。

1. 精子の側から哺乳動物の生殖システムを理解する

哺乳動物の精子が、精巣で形成され、精巣上で機能的に成熟して、射精、capacitation、先体反応を経て受精に至るまでの過程は、精子と体細胞や卵との直接・間接の相互作用なくしては成立し得ない。その意味で、精子分化の過程は、単に雄の生殖システム解明の対象にとどまらず、細胞分化や形態形成の鍵を握る細胞間相互作用・細胞間情報伝達機構を解析するモデル系の一つであるといえる。この考えに基づいて、「精子形成」と「精子の機能的成熟」の分子機構の解明を目指して研究を行なっている。

前者については、成熟マウスの精子形成を一時的に阻害することにより精細管内の精細胞が未分化精原細胞（生殖幹細胞）のみとなる状態を作り出し、生殖幹細胞が自己複製と分化を再開して精子形成が回復するまでの過程を詳細に解析することによって、精子形成の各段階に精細胞内で特異的に発現するタンパク質、またそれを制御する体細胞側の因子を明らかにすることを試みている。

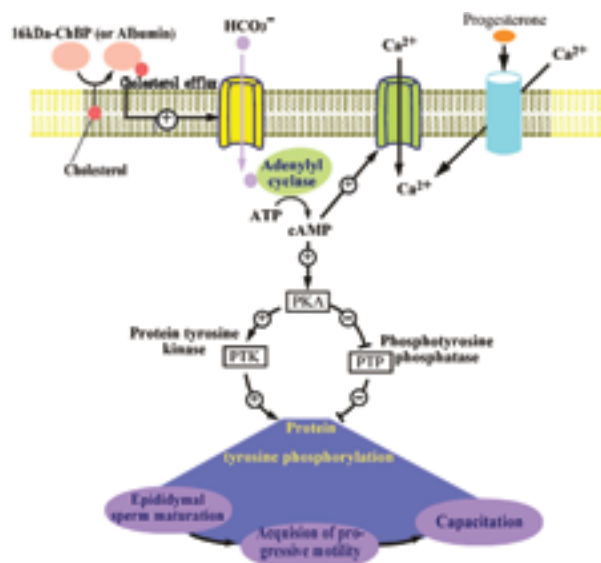
後者については、精子成熟を担う精巣上体分泌タンパク質として既に同定したコレステロール結合タンパク質 (16kDa-ChBP) の働きに注目している。精子細胞膜からのコレステロールの流出が受精能の獲得に重要であることが指摘されているが、そのメカニズムについてはまだ明らかにされていない。我々は、16kDa-ChBP の作用によって精子細胞膜のコレステロールが抜き取られることが起点となって精子細胞内のシグナル伝達系が動き出し、最終的に精子が先体反応可能となるのではないかと考えて、重炭酸イオン感受性アデニル酸シクラーゼを介した精子細胞内シグナル伝達系への 16kDa-ChBP の作用を解析している。

2. 乳腺から探るモノアミンの新しい生理作用

哺乳動物の名の由来でもある哺乳というドラマチックな現象は、中枢からのプロラクチンをはじめとするシステミックホルモンの制御により営まれている。乳腺はそれらの情報を受けて発達し乳汁分泌を行なうが、その乳腺局所での情報処理の機構や、乳腺から他器官へのフィードバック機構は、まだ多くの謎に包まれている。本研究室では、乳腺で産生されるモノアミンの働きに着目して、その泌乳調節機構や乳腺の発達や退縮への関わりを探る一方、乳腺から全身への情報を担うマンモカインの探索も行なっている。モノアミンの新たな生理作用の解析を切り口として、本能としての子育てのメカニズムの理解に繋がりたい。

関連の深い学会

日本生化学会、日本動物学会、日本繁殖生物学会、日本生殖内分泌学会、日本比較内分泌学会、Endocrine Society



精子細胞内シグナル伝達と受精能の獲得

11. 分子細胞生物学グループ

入江賢児（教授）、内木隆寛（助手）

研究テーマ

細胞の極性形成と非対称分裂を制御する mRNA 局在と局所的翻訳の制御機構

多細胞生物の発生や分化の過程では、さまざまなタンパク質が、細胞内において時間的・空間的に不均等に局在または合成され、これが各細胞の運命決定・特異的な機能発現に重要な役割を果たしています。タンパク質の不均等な分配を導く方法として、mRNA の細胞内局在と局所的な翻訳の機構があります。アフリカツメガエルやショウジョウバエの発生過程において、分化因子をコードする mRNA が細胞内のある部位に局在し、局所的に翻訳されることが知られており、mRNA の細胞内局在と局所的な翻訳は、発生や分化の過程において、タンパク質の時空間的な発現を保証する上で有用な機構です。また、mRNA 局在や局所的な翻訳は、神経細胞の樹状突起においても報告されているように、神経における局所的なシナプス形成や可塑性にも関与しています。一方で、mRNA やタンパク質の細胞内局在は、多くの場合その細胞の局在に由来することから、mRNA・タンパク質の不均等な局在機構を理解するためには、細胞極性の確立の分子機構の解明が不可欠です。分子細胞生物学グループでは、細胞の極性形成と非対称分裂を制御する mRNA 局在と局所的な翻訳の制御機構について、出芽酵母および培養細胞を用いて統合的に明らかにすることを目指しています。

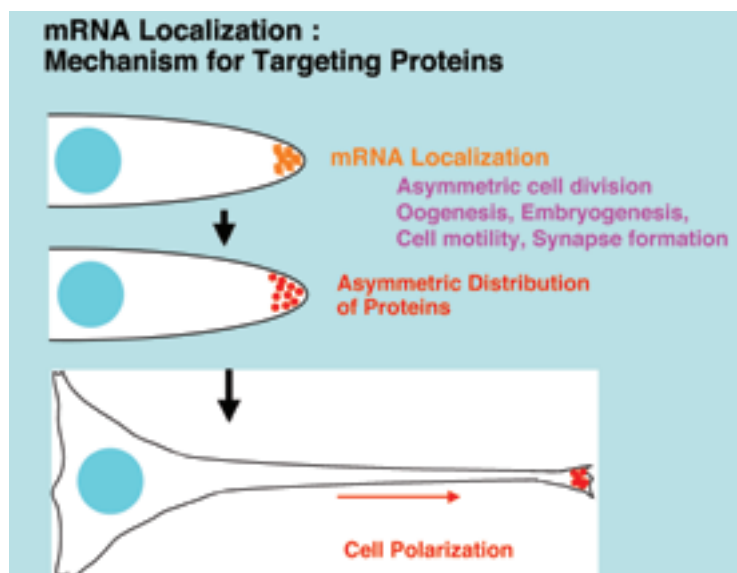
私たちの研究は、発生や分化、神経における局所的なシナプス形成や可塑性など、高次の生命現象の分子機構の解明につながると考えています。

受賞

1. 大学院修士課程 1 年長谷川優子が第 8 回 RNA ミーティング（平成 18 年 7 月 18 日～20 日、兵庫県立淡路夢舞台国際会議場）で Best Presentation 賞を受賞した。
2. 大学院修士課程 1 年長谷川優子が The 8th AEARU Joint Workshop on Life Sciences（平成 18 年 11 月 4 日～6 日、つくば国際会議場）で Most Impressive Poster Presentation Gold Award を受賞した。

関連の深い学会

日本分子生物学会、日本生化学会、日本細胞生物学会、日本 RNA 学会



12. 遺伝子制御学グループ

久武幸司（教授）、福田 綾（講師）

生物の遺伝情報は DNA 配列としてコードされています。しかし DNA 配列の情報は RNA にコピーされ、次にリボソーム上で翻訳されタンパク質となることが必要です。DNA が RNA にコピーされる段階は転写と呼ばれ、RNA ポリメラーゼという酵素がこの反応を行います。この酵素の活性を直接的または間接的に制御する多くのタンパク質が知られており、転写因子と呼ばれています。転写因子には、特定の DNA 配列に結合する転写制御因子や、転写開始に必須の基本転写因子、両者を機能的に仲介するメディエーターやコアクチベーターと呼ばれる因子が知られています。また、転写伸長反応を制御する因子やクロマチン修飾因子なども数多く知られており、多くの因子がいかに機能的相互作用して転写を制御するかは、興味ある問題です。

当研究室では、鋳型となるクロマチンの構造変化と、鋳型に作用する因子に焦点を当てて転写制御の解明を目指しており、現在は以下のテーマを中心に研究しています。

- 1) ヒストン H3 のリン酸化の制御機構
- 2) 新規コアクチベーターの機能解析
- 3) 新規クロマチン修飾（および脱修飾）因子の同定

1. ヒストン H3 のリン酸化のメカニズム

細胞が種々の刺激を受けると急速に誘導される遺伝子があり、前初期遺伝子 (immediate early gene) と呼ばれます。これらの遺伝子は細胞外部からの情報に真っ先に反応し、その後に見られる遺伝子発現制御を調節していると考えられ、最も良く知られているのが c-fos 遺伝子です。

c-fos 遺伝子の誘導時にはヒストン H3 の S10 のリン酸化が起こり、MSK と呼ばれるキナーゼがこのリン酸化に関与しています。しかし、H3 の S10 のリン酸がどの様に起こり、また転写反応をどの様にして促進するかは、ほとんど分かっていません。当研究室では、再構成クロマチンを用いて、H3 の S10 のリン酸

の機序を解析おり、特にヒストンリン酸化の制御機構、リン酸化促進因子の解析、他のヒストン修飾との機能的相互作用、リン酸化ヒストンに結合因子の単離などを目指し、研究を進めています。

2. 新規コアクチベーターの機能解析

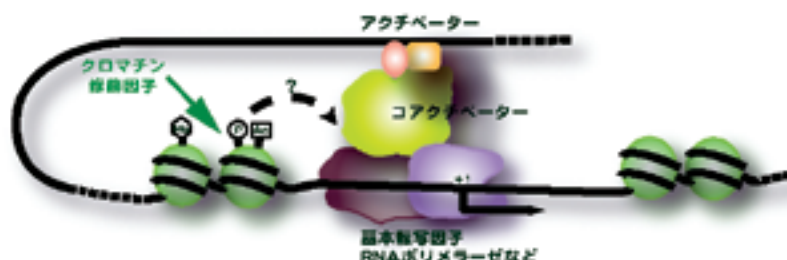
c-fos 遺伝子のプロモーターには、SRF、ELK-1、CREB、ATF1 などの転写因子が結合し、転写を活性化しますが、この転写活性化には上記転写因子以外にもコアクチベーターが必要です。当研究室では、生化学的方法によって、c-fos 遺伝子の転写を促進する因子 (NF45/NF90 または ILF2/ILF3 と呼ばれる) を同定しました。この因子は二本鎖 RNA 結合ドメインをもち、RNA に結合して核外に輸送することが知られています。NF 複合体は幾つかのタンパク質と結合しており、転写開始のみならず転写後の過程にも作用する多機能因子と考えられます。当研究室では、NF 複合体の転写調節機能とその制御、NF 複合体結合因子の同定、NF 複合体結合 RNA などの解析を行っています。

3. 新規クロマチン修飾（脱修飾）因子の同定

ヒストン修飾の研究は近年盛んに行われ、アセチル化酵素やメチル化酵素など修飾に関わる分子が次々に同定されています。最近では LSD1 や JHDM などのヒストン脱メチル化酵素も発見され、ヒストンメチル化が可逆的に制御されることが明らかにされました。しかし未知のヒストン修飾因子も多く、これらの同定はクロマチンの構造変化や遺伝子の発現制御機構を解明する上で非常に重要です。当研究室では未同定のクロマチン修飾因子の単離・同定と機能解析を目的とし、培養細胞などの生体試料からクロマトグラフィーにより新規因子の精製を試みています。

関係の深い学会

日本分子生物学会、日本生化学会



13. 生理化学グループ

金保安則（教授）、横関健昭（講師）

細胞内シグナル伝達は、ヒトをはじめとする哺乳動物の発生や恒常性の維持に必要な不可欠であり、生命現象の根幹といっても過言ではない。シグナル伝達系の破綻は様々な疾患の発症原因となる。したがって、シグナル伝達機構の解明は発症メカニズムの理解に繋がりを、さらには診断法、治療法、創薬の開発など、臨床応用医学に貢献できる。生理化学研究グループでは、臨床応用医学に貢献できる基礎医学的研究基盤を構築することを目的として、「脂質性シグナル伝達系の生理機能の解析」に取り組んでいる。

脂質性シグナル伝達とは、細胞内のリン脂質代謝酵素によって細胞膜構成リン脂質が代謝され、その代謝産物がシグナル伝達分子として機能するシグナル伝達系である。生理化学研究グループでは、脂質性シグナル伝達系において重要な役割を担うと考えられている二種類のリン脂質代謝酵素、イノシトール 4-リン酸 5-キナーゼとホスホリパーゼDについて解析している。また、それらの活性化因子についての解析も行っている。

イノシトール 4-リン酸 5-キナーゼ(PIP5K) :

PIP5Kは脂質性シグナル分子のホスファチジルイノシトール 4,5-ニリン酸を産生する酵素である。哺乳類 PIP5Kには、 α 、 β 、 γ の三種類のアイソザイムが同定されており、PIP5K γ については、PIP5K γ 635、PIP5K γ 661、PIP5K γ 687の三種類のスプライシングバリエーションが存在する。それぞれのPIP5Kアイソザイムやスプライシングバリエーションは、生理的条件下では特異的な活性調節機構でその活性が制御されており、様々な生理機能を分担して役割を果たしていると考えられているが、それらについては不明な点が多い。我々は、個々のPIP5Kアイソザイムやスプライシングバリエーションに特異的な活性調節機構と生理機能について、分子レベル、細胞レベルおよび個体レベルで解析している。

これまでに、PIP5Kは低分子量G蛋白質のARFにより活性化されること、PIP5K β は神経細胞においてスパイン形成や軸索伸長を負に制御していること、PIP5K α はアレルギー反応を負に制御していること、などを見出している。

今年度は、PIP5K γ 661はクラスリン依存的エンドサイトーシスにおいて中心的な役割を果たすアダプター蛋白質AP-2複合体と特異的に相互作用して活性化され、このシグナル伝達系は海馬神経細胞におけるクラ

スリン依存的なシナプス小胞の回収に連携していることを明らかにした。また、個体レベルでのPIP5Kの生理機能とPIP5Kが関与するシグナル伝達系の破綻がどのような疾患に関連しているのかを解析するために、各PIP5Kアイソザイムの遺伝子ノックアウトマウスを作製している。

ホスホリパーゼD(PLD) :

PLDは脂質性シグナル伝達分子のホスファチジン酸を産生する酵素である。哺乳類PLDについては、PLD1とPLD2の二種類のアイソザイムが同定されている。PLDの各アイソザイムについても、それぞれに特有の活性調節機構により活性が制御されており、固有の生理機能を発揮すると考えられている。しかしながら、それらについても不明な点が多く、PLDについてもPIP5Kと同様の戦略で解析を進めている。

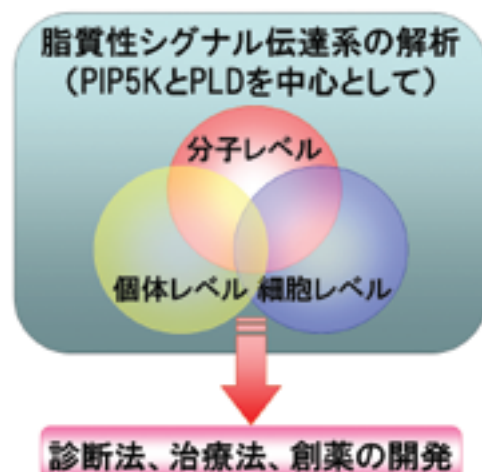
今年度は、すでにPLDアイソザイムの遺伝子ノックアウトマウスの作製を完了しているが、それらの解析については、現在進行中である。

受賞

1. 金保安則:竹田国際貢献賞(平成18年9月15日)
2. 中野亜希子:Biochemical Journal Young Investigator Award(平成18年7月13日)

関連の深い学会

日本生化学会、日本脂質生化学会、日本細胞生物学会、日本分子生物学会



14. 分子薬理学グループ

桜井 武 (助教授)、三輪佳宏 (講師)、山中章弘 (講師)

1) 新規生理活性ペプチドの検索

私たちの研究室では、これまでに循環器系や神経系で働くいくつかの重要な生理活性ペプチドの同定を成功させてきました。エンドセリン、オレキシン、Neuropeptide B (NPB)、Neuropeptide W (NPW)、QRFP などです。これらは、循環系の制御や発生、視床下部・大脳辺縁系において睡眠・覚醒の制御、情動の制御などにきわめて重要な働きをしていることが私たちの研究により明らかになってきました。近年は神経系の研究が中心になっていますが、神経系のみではなく、さまざまな系で働く生理活性物質を探索しています。

2) 生理活性物質ペプチドの生理的役割の解明

私たちのグループ自らが同定した生理活性物質に対して、遺伝子改変動物を用いて、その生理的重要性を明らかにするというやり方で研究を進めています。現在は視床床下部・辺縁系の機能や動物の感情、情動、行動の研究をしています。最近では、神経ペプチド、オレキシン (orexin) や、NPB、NPW に関する研究がメインになっています。遺伝子改変マウスをもちいて、それらの生理的な機能を探っています。

分子レベル、細胞レベルの機能にもアプローチしつつ、個体レベルの機能を理解することを目標に研究を進めています。そのために、分子生物学、発牛工学、遺伝学、薬理学、組織学、電気生理学など、さまざまな手法を用いて、個体レベルの生物学を細胞レベル、分子レベルで行うことを目標にしています。たとえば、遺伝子改変マウスを用いた生理学的解析、免疫組織化学および行動薬理的解析を組み合わせることによって、個体レベルで生じる現象の細胞レベルや遺伝子レベルでのメカニズムの解明を行っています。電気生理学的解析では、脳スライス標本を用いたスライスパッチクランプ解析や、*in vivo* における細胞外記録によって神経活動やチャンネル電流の記録を行い、詳細な神経回路網の同定を行っています。

これらの研究は、ヒトの生理現象や疾患における病態生理を理解するための知識を得ることを目指して進めており、これまでも、睡眠・覚醒の制御機構の解明、ナルコレプシーの病態生理の解明など、世界的に高く評価される研究結果を公表してきました。

3) バイオイメージング技術の開発に関する研究

現在の生命科学においては、様々な分子の機能と生命現象の間の相関を明らかにすることが重要になっています。そこで、生きたままの細胞や動物個体における分子イメージング手法の開発によって、分子レベルの機能と生物全体としての現象を同時にリアルタイムで観察することを可能にすることを目指して研究を行っています。具体的には、生きた細胞中での様々な分子間相互作用を蛍光の色の変化として時間軸にそって解析できる実験系の開発、マウス体内での全身の細胞への薬物移行を生きたままの状態でも解析できるプローブの開発、発光と蛍光を組み合わせた新しい分子間相互作用のハイスループット検出系の開発を実施しています。

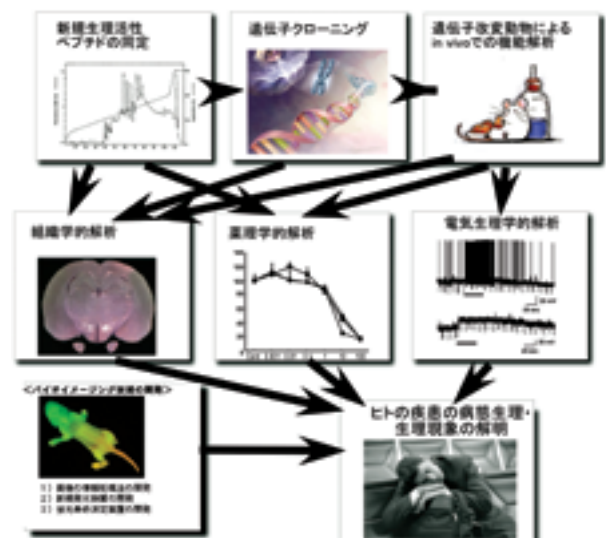
またイメージング技術に軸足を置きながら、様々な他の異分野との融合的な研究も推進しています。現状では、情報系との連携による「マウスモデル薬物動態数理解析」、化学系との連携による、「新規発光基質の開発」、「天然生理活性物質の機能解析」、物理工学系との連携による「蛍光寿命フローサイトメーターとそのためのアプリケーションの開発」を推進しています。

受賞

日本薬理学会年会 優秀発表賞 (辻野なつ子)

関連の深い学会

日本薬理学会、日本神経科学会、日本生理学会、日本分子生物学会、日本細胞生物学会、Society for Neuroscience



15. ウイルス学グループ

永田恭介 (教授)、竹内 薫 (助教授)、奥脇 暢 (講師)、齋藤祥子 (助手)

本研究グループでは、ウイルスおよび真核細胞のゲノムの複製と転写の分子機構の解明を主軸に、関連したウイルス疾患と細胞がん化のメカニズムの解明に向けた研究を行なっている。

ウイルス増殖と病原性発現の分子機構と宿主因子

ウイルスの増殖と病原性発現には、ウイルス由来の因子のみならず多様な宿主細胞因子(宿主因子)が関与している。本研究グループでは、宿主因子の同定と機能解析およびウイルス因子の機能解析の両面から、増殖と病原性発現の分子メカニズムについて解析を行っている。実際、インフルエンザウイルスとアデノウイルスのゲノムの複製と転写の分子機構に関する研究からは、RAF-1/Hsp90、RAF-2/NPI-5/BAT-1/UAP56、IREF-1、IREF-2、TAF-I/SET、TAF-II/NAP-1 および TAF-III/B23/nucleophosmin を同定した。自然界における宿主域の問題を含めて、細胞ごとに異なる増殖性や病原性の違い(麻疹ウイルスとインフルエンザウイルス)や、8本に分節化されているインフルエンザウイルスゲノムの選別と集合のメカニズムについての解析をすすめている。これらの諸課題の総合的な理解のうえに、ウイルス疾患の制御を目指し、加えてウイルスの医工学的及び臨床での応用を視野に、新規のウイルスベクターの開発も目指している。

クロマチンと核の構造/機能制御の分子機構

真核細胞ゲノムはヒストンをはじめとした各種のクロマチンタンパク質と複合体を形成してクロマチン構造を形成し、核内でのゲノム機能発現の実体となっている。本研究グループでは、ヌクレオソームやクロマチンの構造変換から核内高次構造のダイナミックな変化によるゲノム機能発現のメカニズムについて研究をすすめている。上述したヒストンシャペロンである TAF-I、-II、-III、熱ショックタンパク質である RAF-1 やスプライソソーム形成に関与する RAF-2 はいずれも変換活性に重要な酸性アミノ酸に富んだ領域を持つことから、我々はこれらの因子を酸性分子シャペロン群と呼んでいる。現在、それぞれの酸性分子シャペロンの細胞内機能について詳細な解析を進めているところである。また、遺伝子発現の促進と抑制に関わるだけでなく、特異的な遺伝子発現のパターン形成と維持にも関わっていると考えられる核内高次構造の構造と機能制御機構の解明も重要な課題である。さらに、我々は、試験管内において機能的な細胞核の再構成と解体により高次な細胞核機能が明らかになると考え、実験系の構築中である。この研究は、核のリプログラミング機構

の解明に直結しており、再生医学の基礎研究ともなっている。(EMBO Workshop "Functional Organization of the Cell Nucleus", May 5-8, 2006, Pargue における「TAF-III の機能解析に関する研究」発表で、大学院生の村野健作が優秀発表賞を受賞した。)

細胞がん化の分子機構

細胞のがん化は、がんは遺伝子の変異によって起こるが、細胞形質の変化にはエピジェネティックな過程の関与も考えられている。本研究グループでは、急性骨髄性白血病患者に見られる転座型がん遺伝子 SET-CAN および DEK-CAN を対象として、生化学的な解析から個体を用いた解析まで行うことで、新しいがん化メカニズムの解明を目指している。エピジェネティックな過程の関与については、がん化した細胞のがん遺伝子の KO による解析を、染色体転座機構については *cell-free* 系の解体と再構成による解析をすすめている。

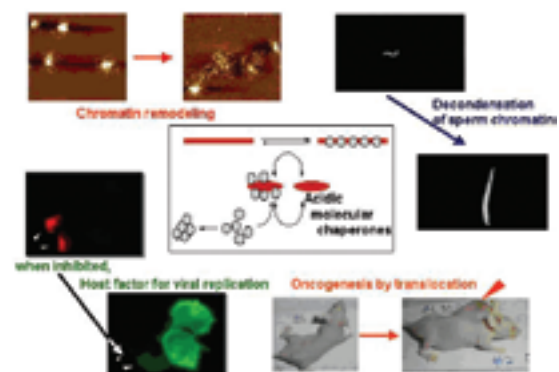
細胞の抗ウイルス活性とウイルスの抗細胞の抗ウイルス機構

ウイルス感染では、インターフェロン(IFN)が自然免疫系として大きな役割を果たしており、本研究グループでは IFN に関連した課題を推進している。I 型 IFN によって発現誘導を受けるタンパク質の一つである Mx タンパク質が、ウイルス感染細胞の細胞死を促進し子孫ウイルス産生量を抑制することが個体にとっての防御となっている可能性を示した。一方、多くのウイルスは IFN による生体防御システムを回避する機構を獲得している。パラミクソウイルス科に属する麻疹ウイルスにおいては、あるウイルスタンパク質が抗 IFN 活性を有することを明らかとした。

関連の深い学会

日本分子生物学会、日本ウイルス学会、日本癌学会、日本生化学会、日本薬学会、The American Society for Microbiology

Acidic molecular chaperones and their roles



16. 微生物学グループ

太田敏子（教授）、斎藤慎二（助教授）、黒田 誠（講師）、森川一也（講師）

われわれは、「感染症」を病原体（病原性）と宿主細胞（免疫機構）の両面から捉え、病原細菌細胞の情報感知～シグナル伝達～遺伝子発現という生物体としての環境応答機構の解明を通して、感染症の成立メカニズムに迫ろうとしている。一方、病原体の侵入に対して防御機構で対抗している宿主細胞において最初の段階で働く自然免疫に注目して、その分子機構を解明し感染症の征圧を目指している。

1. シグマ因子に関する研究

黄色ブドウ球菌の3種類のシグマ因子（プロモータ認識因子）のうち SigB および SigH は、様々な環境に「応答する」ための転写因子である。これまで、SigB が抗菌ペプチド耐性やその他ストレス耐性に重要な役割を果たしていること（業績 11 他）、また、未知の SigB 制御系の存在を示唆する結果を報告し（業績 7）、現在その実体を探求中である。一方、SigH は、ある特別な環境で初めて活性を示し、「DNA 取り込み装置」のホモログを発現させることを明らかにした（投稿準備中）。SigH と本菌の「進化」の関連に注目して研究を進めている。

2. 核様体動態に関する研究

細菌ゲノムは核様体構造をとる。黄色ブドウ球菌では酸化ストレスに反応して核様体凝集が起こることを明らかにし、さらにその制御系の進化解析によって細菌における核様体凝集の意義を示した（業績 9）。また、細菌のゲノム凝集には DNA トポロジーの制御が必要であること（業績 4）、核様体の基本構造には一本鎖 RNA が関与すること（業績 6）などの結果を得ている。

3. ゲノム解読と病原性因子に関する研究

黄色ブドウ球菌や尿路感染ブドウ球菌のゲノム解読を行い（業績 12）、ゲノム情報全体から推測される病原性について重点的に検討してきた。組織定着性に関与する 20 種類の細胞壁架橋タンパク質の発現様式を解析し、細胞接着時における SasG の発現増強を明らかにした。SasG 変異株ではバイオフィーム形成能が消失しており、感染時における免疫回避に関与することが示唆され、現在、SasG のワクチン候補蛋白質としての有用性などを検討している。また、ゲノム解読により初めて明らかになった超巨大蛋白質 Ebh (1.1MDa) が細胞壁・膜間の恒常性を維持する大きな構造体を形成していることを明らかにし、この生理的機能について解析を進めている。

4. 宿主-病原体間の相互作用に関わる分子応答の研究

宿主では、病原体の侵入に対して最初の段階で働く

のが自然免疫機構であり、病原体成分の大きなパターンを直接認識し、様々な病原体に対して幅広く感染防御反応を誘導する。宿主-病原体間の相互作用に関わる分子応答のうち、グラム陰性菌の細胞壁成分であるリポ多糖(LPS)は、自然免疫系センサーとして代表的な因子で、様々な生理活性物質の産生を誘導し、宿主細胞に作用して複雑多岐な活性を現わす。この LPS に注目し、これが自然免疫や追隨して起こる獲得免疫応答の調節にどのように関わるのか解析している。最近、LPS による IL-12 の抑制調節機構を見出し（業績 10）、自然免疫応答における過剰応答を調節する機構について解析を進めている。

5. MRSA の病原性因子の結晶解析の研究

代表的な院内感染起因菌 MRSA には、感染の第 1 ステップである組織接着因子群、感染を拡げる多種の毒素群や酵素群、薬剤耐性に関わる因子群、病原性因子の発現調節遺伝子群の 4 つの病原性戦略がある。平成 18 年度より国家プロジェクト「タンパク 3000 プロジェクト」に組み込まれて、これらの因子の網羅的結晶解析を進めている。これまでに、数種類のターゲットタンパク質の結晶構造が解かれている。薬剤応答蛋白質 Drp35 がヒト解毒酵素に類似した β -プロペラ構造をとっていること（業績 1）、EssC は Sec- システムに依存しない新規の分泌システムであること（業績 3）、超巨大蛋白質 Ebh が特異なリピート構造を取っていることなどを見出している。

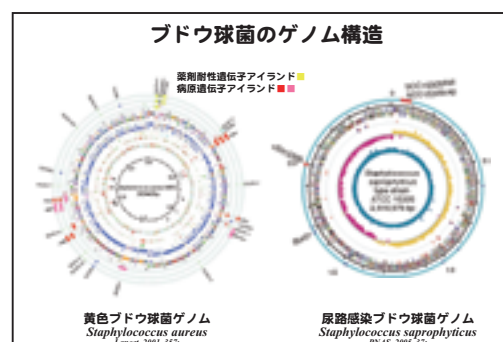
受賞

日本細菌学会奨励賞（業績 12）

基礎医学系医科学交流会優秀論文賞（太田敏子賞）

関連の深い学会

日本細菌学会、日本分子生物学会、日本生化学会、American Society of Microbiology (ASM), International Society of Staphylococci and Staphylococcal Infections (ISSSI), Molecular Genetics of Bacteria and Phages Meeting



17. 免疫学グループ

渋谷 彰（教授）、渋谷和子（助教授）、本多伸一郎（講師）、田原聡子（助手）

研究内容

ヒトなどの高等動物では病原微生物、がん、移植片などをはじめとした抗原の侵入に対して、はじめに侵入局所で非特異的な抗原認識による病原体排除機構である自然免疫が作動し、時間的、空間的な最前線である生体防御を行なっている。その後、免疫細胞によりリンパ組織に運ばれた病原微生物をリンパ球が特異的に認識し、記憶することによって、再感染などの抗原の再暴露時にこれを速やかにかつ強力に排除する獲得免疫が成立する。この獲得免疫の成立こそ高等動物における免疫システムの最も基本的な戦略である。

獲得免疫の成立には自然免疫応答の先行が必須であることが知られている。しかし、自然免疫から獲得免疫への連携の分子メカニズムについては未だ多くの謎が残されている。本研究室ではこれまで自然免疫応答を担う免疫細胞に発現する新規の免疫系受容体を同定し、その機能解析を通して、自然免疫から獲得免疫への連携における未解決の課題を明らかにし、新しい免疫制御法を開発することを目標としてきた。

その中で本研究室では、1) 20年以上その存在が示唆されていながら同定されていなかったIgM/IgA免疫グロブリン受容体(FcαμR) (Shibuya et al, Nature Immunol, 2000)、2) 新しいNK細胞活性化受容体であるDNAM-1 (第7回ヒト白血球分化抗原国際会議でCD226に認定) (Shibuya et al, Immunity 1996)、3) マクロファージ、樹状細胞の活性化を制御するペ

ア型MAIRファミリー分子群(第8回同国際会議でCD300に認定)(Yotsumoto et al, J Exp Med, 2003)を世界に先駆けて同定した。これまで、これらの分子のin vitroでの機能解析を進めるとともに、いずれも遺伝子欠損マウスを作製し、これらの分子の生体内免疫応答における機能解析を行っている。

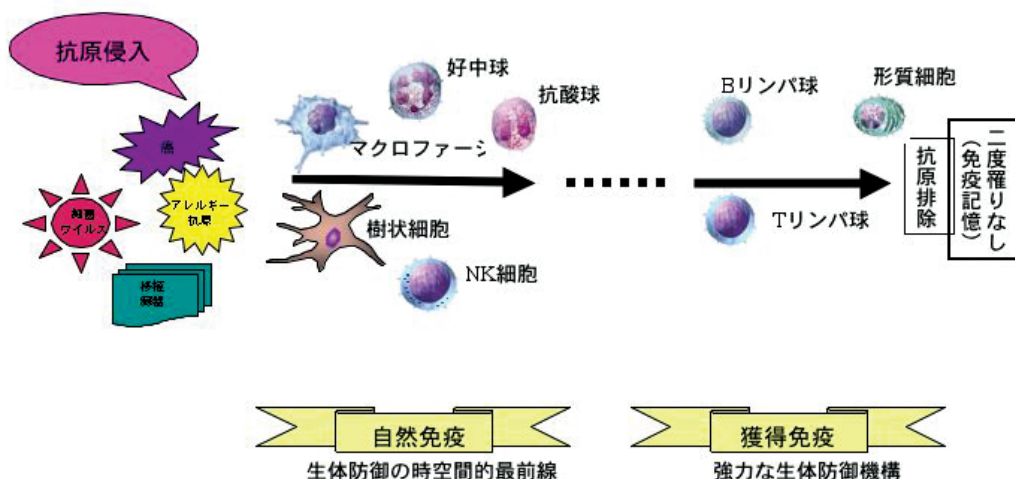
特記事項(受賞)

1. 第1回つくば医科学研究会(2006年1月)で、田原聡子助手が太田敏子(基礎医学系長)賞、桐医会奨励賞をダブル受賞した。
2. 甲斐平康院生(D4)の論文がImmunology誌の表紙(下記原著論文#9)を飾った。
3. 本多伸一郎講師と渋谷彰教授の共著総説がSeminar in Immunopathology (Review誌)の表紙を飾った。
4. 平成18年度学術振興会特別研究員に中橋ちぐさ院生(D4)が採用された。平成19年度学術振興会特別研究員に栗田尚樹院生(D2)、張愉紀子院生(D1)が内定した。
5. 平成16-18年度のTARAプロジェクトの採択に引き続き、平成19-20年度から継続採択が決定した。

関連の深い学会

日本免疫学会、アメリカ免疫学会、日本血液学会、日本分子生物学会

自然免疫から獲得免疫への連携の分子機構の解明とその制御



18. 分子発生生物学グループ

山本雅之（教授）、本橋ほづみ（助教授）、小林 聡（講師）、小林麻己人（講師）、清水律子（講師）、勝岡史城（助手）

細胞の核の中に折りたたまれた遺伝情報が発現するという現象は、細胞がその一生を終えるまで、絶え間なく繰り返される生物現象の基礎となっている。当研究グループは、細胞の一生を、未分化細胞が分化・成熟する過程、および、細胞が成熟した後に変化する環境の中で恒常性を維持する過程と、大きく二つに分けて捉え、それぞれを制御する遺伝子の発現制御機構を解析している。

1. 造血細胞の分化の遺伝子発現制御機構

血液細胞の分化過程には、いくつかの鍵になる制御因子が存在し、多くの血液疾患が、それらの因子の機能異常を基盤として発症することもよく知られている。このような制御因子の失調を解析するために、ゼブラフィッシュやマウス個体を用いた分子発生生物学的手法は有力である。当研究グループでは、造血幹細胞の維持や増殖に重要な転写因子 GATA-2 と、赤血球・巨核球の分化に必須な転写因子 GATA-1 に注目し、個体内での発現制御機構の解析に取り組んでいる。

本年度は、GATA-2 遺伝子の血球特異的なプロモーター制御により緑色蛍光タンパク質 (GFP) を発現するマウスを用いて、Lin-cKit+Sca1+ という未分化な細胞が発現する表面マーカーを示しかつ GFP を発現している細胞の中に、放射線照射されたマウスの骨髄を再構築できる造血幹細胞が濃縮されていることを明らかにした。さらに、骨髄中での GFP 発現細胞の可視化に成功し、造血幹細胞が幹細胞ニッチ内の骨芽細胞に接触し、増殖もせず単独に存在していることを明らかにしている。また、当研究グループでは、遺伝子の発現を生体でモニター出来るシステムを用いて、貧血誘導や低酸素条件下などのストレス造血時には、まず造血を促すサイトカインであるエリスロポエチンの濃度が上昇し、それをトリガーとして GATA-1 遺伝子が発現し、やや遅れてグロビン遺伝子の発現が上昇することを見いだした。このような赤血球造血に重要な因子の発現をリアルタイムで解析するこの手法は、造血の恒常性維持機構の解明に大きく寄与すると考えている。

2. 環境応答の分子機構の解明

日常的に摂取している「食物および酸素」は、動物にとって主要な環境因子であるが、毒性を有するものや、摂取量の過不足が病態発症に関与するものもあることが知られている。生体は、これらの「環境」からのストレスに対し、遺伝子レベルで応答することにより、恒常性を維持することができる。このような生体防御機構は、その機能破綻が多くの疾病発症に関与することも知られている。当研究グループでは、環境応答・生体防御の分子メカニズムを解明することができ

れば、様々な病気の予防や治療に役立つと考え、「食物および酸素」の毒性や過不足に対する生体の応答機構を遺伝子レベルで解き明かすことに挑戦している。

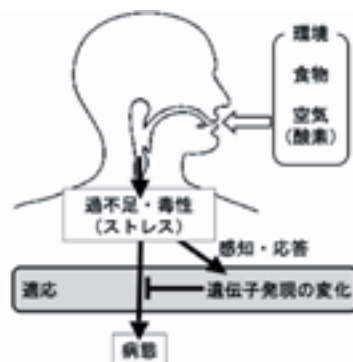
本年度の最も大きな成果は、酸化ストレス応答を制御する転写因子 Nrf2 を中心とした解析から得られた。Nrf2 は、定常状態で Keap1 によって抑制されている。この Keap1 が Nrf2 を分解するプロテアソーム複合体の基質認識のアダプター因子であることを示し、その基質認識機構を構造生物学的手法で明らかにした。さらに、Nrf2 が一部の標的遺伝子の転写を活性化する際に、共役因子である BRG1 を利用していることを明らかにし、標的遺伝子により利用する共役因子が異なることを示した。また、Nrf2 のパートナー因子である小 Maf 群因子が、SUMO 化されることを報告し、転写抑制に必須であることを示した。

受賞

田内雅史／人間総合科学研究科医学5専攻優秀論文賞、2006.3、筑波大学人間総合科学研究科
菊池優子／医科学研究科優秀論文賞、2006.3、筑波大学医科学研究科
金 起範／第8回 AEARU 国際ワークショップ優秀ポスター賞(銀賞)、2006.11.17、筑波大学基礎医学系
鈴木隆史／第8回 AEARU 国際ワークショップ優秀ポスター賞(銅賞)、2006.11.17、筑波大学基礎医学系

関連の深い学会

日本分子生物学会、日本生化学会、日本癌学会、日本血液学会、日本発生生物学会、小型魚類研究会、幹細胞シンポジウム、腎とエリスロポエチン研究会、The American Society of Hematology、International Conference on GATA Transcription Factors、Hemoglobin Switching Meeting、International Luebeck Conference on Erythropoietin



生体は環境要素（食物・酸素）の過不足や毒性、変動を感知・応答し、遺伝子発現を変化させることにより適応している。環境応答機構の破綻は様々な病態を引き起こす。

19. 分子神経生物学グループ

榎 正幸 (教授)、塩見健輔 (講師)、島中由美子 (講師)、榎 和子 (講師)

私たちは、脳の動きの基本となる神経回路がどのようにして作り出されるかをマウスとゼブラフィッシュを用いて調べています。神経回路は、胎児期に、神経細胞の分化、移動、軸索誘導、シナプス形成を経て作成されます。この時、神経細胞は、周囲から様々な情報を受け取って回路を作りますので、この情報が正確に伝わらないと、正しい神経回路が出来上がりません。私たちは、神経発生に関わる遺伝子を同定し、神経回路形成を制御するメカニズムを明らかにしようとしています。

1. ヘパラン硫酸をリモデリングする新しいスルファターゼの研究

ヘパラン硫酸は、二糖の繰り返しから成る糖鎖で、プロテオグリカンのコア蛋白質に結合した形で、細胞表面や細胞外基質中に存在し、細胞外シグナル伝達分子の活性を制御します。シグナル分子との結合には、ヘパラン硫酸中に特定のパターンで硫酸基が配置することが必要であり、この硫酸化パターンを決めるのは、生合成時に働く硫酸転移酵素であると考えられてきました。しかし、私たちが発見した、新しいスルファターゼ (SulfFP1 と SulfFP2) は、出来上がったヘパラン硫酸に作用し、特定の硫酸基を選択的に分解するエンドスルファターゼ活性を持つことから、ヘパラン硫酸のリモデリングを介してプロテオグリカンの働きを調節すると考えられています。SulfFP1 と SulfFP2 の単独ノックアウトマウスを作成したところ目立った異常は見られませんでした。ダブルノックアウトマウスは生まれて直ぐに死亡しました。新生マウスの脳を調べたところ、特定の神経繊維の走行に異常が見られ、ヘパラン硫酸の組成を調べると 6-硫酸が過剰に付いていました。従って、SulfFP 遺伝子が働いてヘパラン硫酸の特定の硫酸化パターン構造を作り出すことが、神経回路を正しく形成するために必要であることを初めて明らかにすることが出来ました。

2. 細胞外酵素オートタキシンの研究

神経回路形成で重要な役割を担うフロアープレート細胞に特異的に発現する遺伝子として単離したオートタキシンは、最近の研究により、細胞外でリゾフォスファチジン酸 (LPA) を合成する LysoPLD 活性を持つ酵素であることが明らかになりました。ノックアウトマウスは、卵黄嚢の血管形成不全のため胎生 9 日頃に致死になるため、今後、コンディショナルノックア

ウトマウスを用いて神経系における機能を解析する計画です。

3. Wnt シグナル活性化因子 Ccd の研究

Wnt シグナルは、細胞増殖、極性形成、移動、分化、シナプス形成などを制御し、発癌とも関連しています。私たちは、ゼブラフィッシュ胚から、神経発生を制御する新しい分子 Coiled-coil-DIX1 (Ccd1) を単離し、これが Wnt/ β カテニン経路を活性化する因子であることを明らかにしました。更に、マウス Ccd1 とゼブラフィッシュ Ccd2 を解析し、N末にアクチン結合ドメインである Calponin homology ドメインを持った新しいサブタイプを同定しました。現在、ゼブラフィッシュ胚とノックアウトマウスを用いて機能解析を進めています。

4. 神経細胞移動の研究

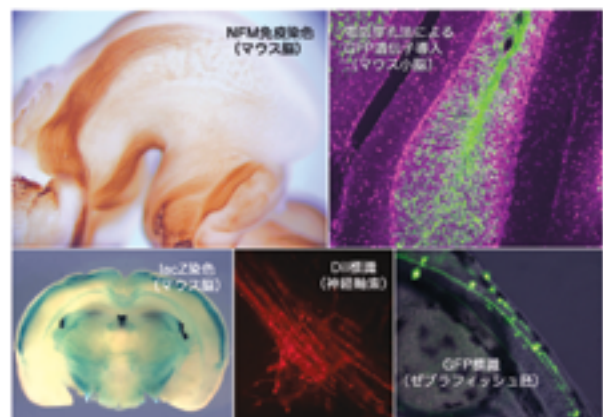
神経細胞は、誕生した場所から移動し、離れた場所で成熟することが知られています。私たちは、小脳前核細胞と大脳皮質細胞をモデル系とし、細胞移動を制御する分子メカニズムを研究しています。この研究のために、マウス胎児脳にエレクトロポレーション (電気穿孔法) を用いて GFP 遺伝子を導入し、細胞の移動を観察できる系を確立しました。

5. 運動神経投射異常マウスの解析

運動神経は、各々特定の筋肉を支配していますが、運動神経軸索を特定の標的へガイドする分子メカニズムは良く分かっていません。私たちは、特定の筋肉への神経投射が異常になった自然発症変異マウスを用いて、運動神経軸索をガイドする機構を研究しています。

関連の深い学会

日本神経科学学会、日本生化学会、日本分子生物学会、Society for Neuroscience



20. 遺伝医学グループ

有波忠雄（教授）、石黒浩毅（講師：休職中）、野口恵美子（講師）

ゲノム解析から疾患の分子病態を探る研究を行っている。主な対象疾患は精神疾患（統合失調症、アルコール依存症、神経性食欲不振症など）およびアレルギー性疾患（気管支喘息、アトピー性皮膚炎、花粉症）である。遺伝学的なアプローチから発症に関与している遺伝子を同定することでこれらの疾患の分子病態がより明らかになり、それに基づいてよりよい治療法および個別化医療の開発が可能になると考えている。いずれも大きなサンプルサイズを必要としており、多くの研究機関との共同研究を展開している。

1. 精神疾患に関する研究

統合失調症はゲノムワイド連鎖解析、ゲノムワイド関連解析を実施した。現在、世界最大級の大規模なサンプルサイズで確認している段階である。また、ヒト死後脳を使ったトランスクリプトーム解析、DNAメチル化解析や個別の転写産物の発現解析を行った。さらに、モデルマウスや遺伝子改変マウスのトランスクリプトーム解析やその他の解析も実施し、総合的に関連遺伝子を同定するシステムを整えた。同定された関連遺伝子はパスウェイ解析を行い、治療的介入が可能なパスウェイを同定して、マウスを使って治療、介入の可能性を探っている。この他に治療に対する反応性、副作用脆弱性のゲノム解析も他施設との共同研究で行っており、ゲノムワイド関連解析を終了している。アルコール依存症、神経性食欲不振症、うつ病はこれまでの研究成果に基づいて候補遺伝子解析を行い、関連遺伝子を同定した。現在、変異遺伝子の機能を細胞レベル、マウスでの解析を行って、病態との関わりを解明している。

2. アレルギー性疾患に関する研究

気管支喘息ではゲノムワイド連鎖解析とゲノムワイド関連解析を行い、さらに大規模なサンプル集団で確認して、関連遺伝子を同定してきた。また、喘息の発作時と非発作時の末梢血単核球のトランスクリプトーム解析、プロテオーム解析を行い、発作と関連している遺伝子、タンパク質を同定して、発作の重症化に関わる因子の解明を行った。

アトピー性皮膚炎はゲノムワイド連鎖解析を実施した。この結果に基づいて連鎖領域内にある関連遺伝子を同定し、さらに大規模な関連解析によりアトピー性皮膚炎にかかりやすい体質の解明を行っている。

花粉症もゲノムワイド連鎖解析に基づいて関連遺伝子を同定した。この他に、ゲノムワイド関連解析の結果に基づいて、別の集団で関連遺伝子を確認する作業をすすめている。また、舌下免疫療法による症状改善の要因を探るためトランスクリプトーム解析、プロテオーム解析を行い、この治療法の治療効果に関わる分子機構や治療に対する反応性の個人差の解明を行った。これにより、舌下免疫療法に対する新しい治療法や個別化医療の確立を目指している。

この他にアレルギー性疾患に対するプロバイオティクスによる予防、治療に関する研究に着手した。

関連の深い学会

日本人類遺伝学会、日本精神神経学会、日本生物学的精神医学会、日本アレルギー学会、日本分子生物学会



21. 実験動物学グループ

八神健一（教授）、杉山文博（助教授）、國田 智（講師）

実験動物は、微生物的に良好な品質状態に維持され、しかも動物の特徴が遺伝的に明確に示されることにより、広く医学・生命科学研究に利用されます。私たちはこれらの観点より、実験動物の品質管理技術に関する研究として、実験動物に感染するウイルスや細菌の病原性の解明や診断技術の開発研究等を行っています。また、遺伝子改変マウスやミュータントマウスの開発やその病態特性を解析し、疾患モデルとしての有用性の評価や疾患の原因遺伝子を探るための遺伝的研究、さらに、再生医学研究に利用可能なマウス ES 細胞の開発にも取り組んでいます。

1. 実験動物の感染症の研究

パルボウイルスやヘリコバクター等の増殖機構や病原性、パルボウイルスによる腫瘍抑制やヘリコバクターによる発癌機構の分子メカニズムを解析し、遺伝子改変等により関連疾患（自己免疫病、造血障害、肝癌等）のモデル動物の開発を進めています。

1) パルボウイルスによる腫瘍抑制機構

パルボウイルスは 1 本鎖 DNA をゲノムとして、胎仔死亡や造血障害、脳炎、肝炎を起こすことが知られている。また興味ある特性として抗腫瘍活性を持つことである。しかし、その分子機構は明らかにされていない。私達の研究室では

- ①パルボウイルスが感染した腫瘍細胞の腫瘍形成能を低下させること、
- ②パルボウイルス NS 遺伝子発現が腫瘍細胞の形態変化の引き金となること、
- ③ NS 遺伝子は抗腫瘍活性を示すこと、
- ④ウイルス因子が腫瘍細胞のゲノムに対しエピジェネティックな修飾を行うこと、

を明らかにした。現在、パルボウイルスの抗腫瘍活性の分子機構を、NS 遺伝子を介したエピジェネティックな修飾機構より解析を進めている。

2) ヘリコバクターによる肝炎・肝癌発生の分子メカニズム

マウスではヘリコバクター感染により、慢性活動肝炎や肝細胞癌が誘導される。

その病因の一つとされるのが Cytolethal distending toxin (CDT) という毒素である。CDT が誘導する細胞傷害のメカニズムを、細胞増殖や細胞周期を制御する宿主因子への影響を指標として解析を進めている。

3) 遺伝子改変等により関連疾患のモデル動物の開発

4) 感染症診断技術の開発

2. 循環器疾患の関連遺伝子の探索と病態特性に関する研究

高血圧など循環器疾患の原因となる遺伝子の探索や疾患候補遺伝子を利用した遺伝子改変マウスの作製を通じて、病態モデルの開発やその病態特性の解析を進めています。また、各種幹細胞の樹立やその応用研究も目指しています。

1) 血圧遺伝子の探索と遺伝子改変マウスの作製

ヒト高血圧は複数の遺伝子が関わる多因子疾患であるが、決定的な原因遺伝子は同定されていない。私達の研究室では

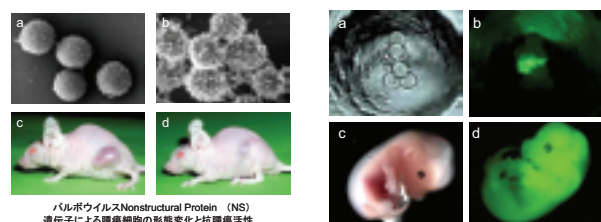
- ①近交系マウス系統間において基礎血圧値に相違が見られること、
 - ②近交系マウスゲノムの系統間比較により、血圧に連鎖する遺伝子座を複数同定できること、
 - ③マウス血圧遺伝子座はヒト高血圧遺伝子座と同じ領域にマップされること、
- より、近交系マウスを用い、高血圧を発症させる遺伝子の同定と、遺伝子改変マウスの開発を進めている。

2) マウス多能性幹細胞の開発とその応用研究

マウス ES 細胞は胚盤胞内部細胞塊より発生する特殊な細胞であり、体を構成する全ての細胞に分化する能力がある。現在、遺伝子欠損マウスの作製に必須な細胞として、また再生医療のための有用な細胞として注目されている。しかし、マウス ES 細胞樹立の成功は系統に依存する。私達の研究室では近交系や遺伝子改変マウスなど多様なマウス系統より ES 細胞の開発研究を行っており、遺伝子欠損マウス作製への応用も試みている。

関連の深い学会

日本実験動物学会、日本疾患モデル学会、日本分子生物学会、日本ウイルス学会、日本獣医学会



パルボウイルス Nonstructural Protein (NS) 遺伝子による腫瘍細胞の形態変化と抗腫瘍活性

- リンパ系由来の C57NT 細胞
- NS 遺伝子発現を有する腫瘍細胞
- C57NT 細胞を移植されたマウス
- 移植後、宿主側の腫瘍組織の発達が観察
- NS 遺伝子が発現する C57NT 細胞
- 移植後、腫瘍組織の発達が弱く、NS 遺伝子の抗腫瘍活性の作用が示された

- 図 グリーン C57BL/6J マウス ES 細胞の樹立
- 左の図は全身の細胞で緑色蛍光する特殊な遺伝子導入マウスより樹立した B6G2-ES 細胞の樹立への発生を示している。
- 1) 初期胚を細胞融合し、レシビエントの 4n 胚を作製する。
 - 2) 緑色蛍光する ES 細胞と 4n 胚とでキメラ胚を作製する (a,b)
 - 3) ES 細胞のみから発生したマウス胎仔 (c,d)

22. 再生医学グループ

大根田 修 (教授)、大川(鎮西)敬子 (講師)、三好浩稔 (講師)、山下年晴 (助手)

1. 幹細胞・ハイポキシアグループ

近年、胚性幹細胞 (ES) だけでなく、間葉系幹細胞・血管内皮前駆細胞といった未分化細胞が骨髄や臍帯血に存在することが証明され、組織再生及び難治療性疾患の治療などの再生医療に重要な役割を果たすことが期待されている。特にこれらの細胞を用いた治療法を開発する上で、幹細胞の増殖及び分化機構の解明は、より高い治療効果を得るために重要である。当研究グループでは、基礎研究より得られた知見を臨床応用に生かすことを常に念頭に置いてトランスレーショナル・リサーチを実施している。

具体的には、ES 細胞・ヒト臍帯血・ヒト骨髄を材料として、幹細胞を分取して解析を行っており、有用な幹細胞とはどのような性質を持つのか、またそれらの新たな分離方法を模索している。さらに幹細胞の治療効果を評価できる動物モデルの開発も行っている。

また、幹細胞の増殖および分化の制御には幹細胞を取り巻く環境に対する応答性が重要である。中でも酸素濃度は非常に重要な要素であり、細胞内において酸素分圧の恒常性に関連している転写因子 HIF (hypoxia inducible factor) と幹細胞の増殖および分化との関連を遺伝子改変マウスを用いて分子レベルで解析を行っている。

2. 医工学グループ

i) 再生医工学的手法を用いたバイオ人工臓器の開発

再生医工学的なアプローチからバイオ人工臓器を開発することを目的として、多孔質樹脂を担体とする三次元培養を行っている。対象とする人工臓器は、バイオ人工肝臓と生体外造血システムである。バイオ人工肝臓の開発では、生体外でも増殖する胎仔肝臓細胞

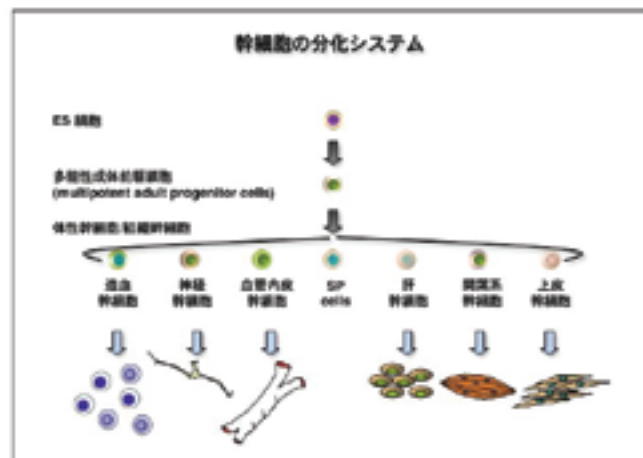
(FLC) を細胞源に、また刺激因子として oncostatin M など数種類のサイトカインや増殖因子を用いている。刺激因子の組み合わせや添加時期を調節することで、三次元培養系において FLC の増殖や機能を大幅に向上させることを試みている。一方、生体外造血システムの開発においては、生体内に近い環境で培養することを目的として、多孔質担体上で FLC とストローマ細胞との共培養を行い、FLC 中の造血前駆・幹細胞 (HSC) の増幅を試みている。この際、ストローマ細胞の種類や増殖抑制方法が HSC の増幅に及ぼす影響について検討している。以上の研究に加えて、灌流培養システムの開発とスケールアップ、三次元培養担体への細胞播種方法の開発、細胞の三次元凍結保存法の確立など、実用化に必要な技術の研究も適宜行っている。

ii) 循環系の再生医工学

心筋梗塞や動脈硬化など傷害された血管に対する治療はまだ満足できるものではなく、再生医工学的治療がその打開策として期待されている。そこで、血管壁が種々の傷害から治癒・再生する過程について、特に血管の柔らかさや血液流動による作用といった物理的因子に注目して解析している。具体的には、骨髄由来細胞の分化に血流刺激や基材の柔らかさが及ぼす作用を調べている。また、筋肉や神経を栄養する血管の血流動態の直接計測、血球内皮細胞相互作用の可視化など、ビデオ顕微鏡を使った定量的研究も進めている。

関連の深い学会

日本血液学会、日本再生医療学会、日本分子生物学会、日本生化学会、日本癌学会、日本人工臓器学会、化学工学会、日本生体医工学会、日本微小循環学会、日本バイオレオロジー学会、日本細胞生物学会



23. 診断生化学グループ

浦山 修 (教授)、中川 嘉 (講師)

1. 陽性ストレスの生理的意義とメカニズムの研究

診断生化学グループ(浦山、中川)は、2006年4月に学系棟5階の研究室において研究活動を開始した。2003年にヒト・ゲノムの全容が明らかになって、分子生物学や生化学をもって、「心」の問題に取り組むことが可能となった。中でも、陽性感情がもたらす心身の健康状態を定量的に評価かつ診断することは、今後ますます重要になると考えられる。

ストレス (stress) という言葉には、元来、不快なもの (distress) とともに快さ (eustress) も含まれている (H. Selye, 1935)。N. Cousins が笑いにより自身自身の膠原病を克服した報告 (1976) をきっかけに、笑いの科学的な研究が始まった。一連の研究で、笑いが免疫能を高めることが明らかにされている。我われは、生活習慣病の一つの糖尿病に注目した。

糖尿病 (2型) の発症要因として、カロリーの過剰摂取や運動不足のほかにストレスが問題となっている。陰性ストレス (不安や過度の緊張など) が血糖値を上昇させるならば、逆に陽性ストレス (快適や楽しみなど) は血糖値を低下させる可能性がある。2型糖尿病患者の協力を得て、笑いの負荷実験を行った (2003)。その結果、漫才鑑賞では、対照 (講義) と比較し、食後血糖値の上昇が抑制された。その笑いの効果はインスリン分泌とは無関係で、中枢神経系や自律神経系の関与が示唆された。白血球を用いた網羅的な遺伝子解析では、21,000 遺伝子中 23 遺伝子の発現変化が観察された (短期効果)。そこで、笑いの長期効果と神経系における遺伝子発現の変化を検証するために、動物実験を計画した。海外の報告を参考に、健康ラットに Tickling (くすぐり) 刺激を与えたところ、高周波数の音声を収録できた。“Laughing rat” (モデル実験系) が確立できたので、今後糖尿病ラットを用



< Laughing rat >

いて陽性ストレスによる遺伝子発現の変化を検討していく予定である。

なお、この研究は (財) 国際科学振興財団・パイオ研究所との共同研究である。

2. 生活習慣病改善因子 TFE3 による生活習慣病治療への分子基盤の確立

生活習慣病の改善に働く転写因子として、TFE3 を同定した。TFE3 は肝臓において IRS-2 の発現を上昇させることによりインスリンシグナルの増強に働くとともに、Insig-1 を上昇させることで脂肪合成を抑制することにより生活習慣病の改善に働くことを明らかにしている。現在、TFE3 を様々なエネルギー代謝に関与する臓器で発現するトランスジェニックマウスを作製し、TFE3 を中心とした新たな生活習慣病の治療戦略の構築を目指し、研究を行っている。

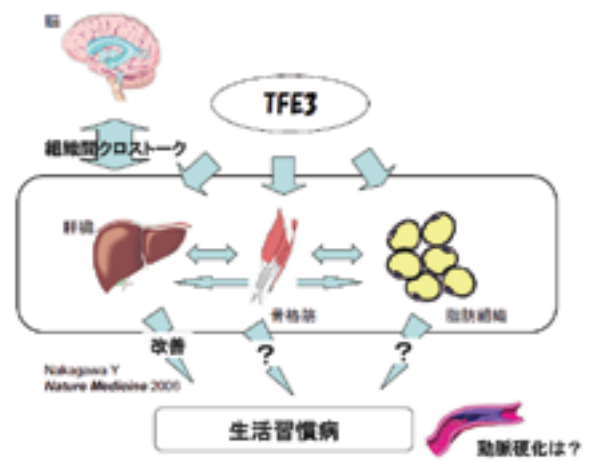
特記事項

研究助成 中川 嘉

- ・ 2006 シンポジウム糖尿病 研究助成
- ・ 日本心臓財団 動脈硬化 Update 2006 研究助成
- ・ (財) 金原一郎記念医学医療振興財団 第 21 回基礎医学医療研究助成
- ・ (財) 持田記念医学薬学振興財団 平成 18 年度研究助成
- ・ (財) 興和生命科学振興財団 平成 18 年度研究助成
- ・ (財) 地域医学研究基金 研究助成

関連の深い学会

日本生化学会、日本分子生物学会、日本糖尿病学会、日本臨床検査医学会



< TFE3 による生活習慣病治療戦略 >

24. 医学物理学グループ

長島泰夫 (教授)、榮 武二 (教授)、安岡 聖 (講師)、照沼利之 (助手)

医学物理学研究グループは、これまで加速器質量分析を使った学際的な研究を行ってきた長島(教授)に、陽子線治療の理工学的な研究を行ってきた榮(教授)、安岡(講師)、照沼(助手)が加わって、新しくできたグループです。加速器質量分析のテーマとしては、南極ふじドーム 3000m アイスコアの分析、放射線遮蔽用コンクリートブロックの分析などがあり、最先端の分析技術の開発と応用について研究が行われてきました。今後は加速器を使ったがん治療のための医学物理学分野を加えて、様々な研究を行っていきます。陽子線治療は、癌に必要な量の放射線を照射しながら、周囲の正常組織への影響を少なくできる新しい放射線療法です。筑波大学では 1983 年以來の高エネルギー加速器研究機構での臨床研究に引き続き、新しい施設において 2001 年 9 月より治療を開始しました。呼吸で動く臓器の癌を精度良く照射する方法として、呼吸同期照射法が筑波大学で開発され、実用化されました。

特殊な医療用機器の大型化、複雑化が進むなか、これらのシステムを安全に、効率的に運転しつつ、高い品質を実現するには、医学物理学分野の知見が益々重要になると考えられます。以下に研究テーマの例を示します。

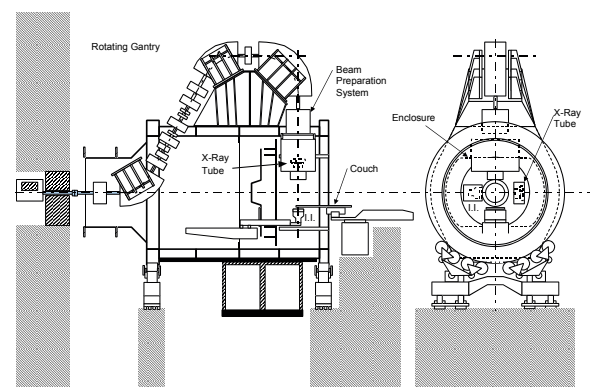
1. 放射線・粒子線治療の高精度化、安全性向上のための研究
2. 加速器を使った新しい治療技術の開発
3. 品質管理のための新技術の開発
4. 体内の線量分布を精度良く評価する技術の開発

受賞

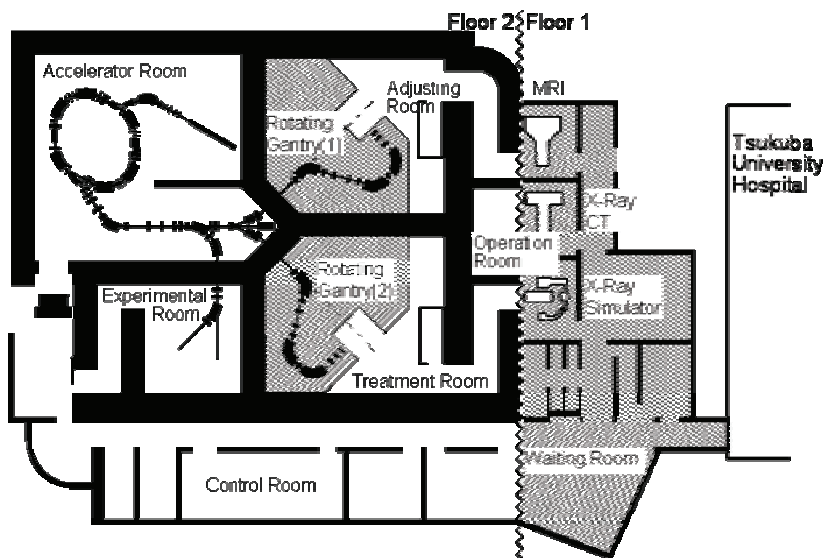
第 2 回 (平成 17 年度) 日本原子力学会北関東支部技術功労賞 (高エネルギー加速器研究機構および筑波大学の陽子加速器とビーム利用基盤装置開発運転グループ)

関連の深い学会

日本医学物理学会、日本医学放射線学会、PTCOG (粒子線治療の国際学会)、応用物理学会、日本原子力学会、日本物理学会



治療照射装置 (回転ガントリー) の概略図



筑波大学陽子線医学利用研究センター平面図

研究業績

研究業績

1

解剖学（神経内分泌学グループ）

久野節二（教授）、野上晴雄（助教授）、首藤文洋（講師）

1. Nogami, H., Ogasawara, K., Mimura, Y., Mogi, K., Shutoh, F. & Hisano, S. Developmentally-regulated expression of tissue specific splice variant of rat vesicular glutamate transporter 1 in retina and pineal gland. *J. Neurochem.* **99**, 142-153 (2006).
2. Shutoh, F., Ohki, M., Kitazawa, H., Itohara, S. & Nagao, S. Memory trace of motor learning shifts transsynaptically from cerebellar cortex to nuclei for consolidation. *Neuroscience* **139**, 767-777 (2006).
3. Kawasaki, K., Shutoh, F., Nogami, H. & Hisano, S. VGLUT2 expression is up-regulated in neurohypophysial vasopressin neurons of the rat after osmotic stimulation. *Neurosci. Res.* **56**, 124-127 (2006).
4. Kawano, M., Kawasaki, A., Sakata-Haga, H., Fukui, Y., Kawano, H., Nogami, H. & Hisano, S. Particular subpopulations of midbrain and hypothalamic dopamine neurons express vesicular glutamate transporter 2 in the rat brain. *J. Comp. Neurol.* **498**, 581-595 (2006).
5. Sugiyama, M., Ina, A. & Hisano, S. An effect of prenatal stress on early postnatal development of glutamatergic neurons in the mouse brain. *Kansei Eng. Int.* **6**, 35-42 (2006).
6. Fukuda, T., Hisano, S. & Toyooka, H. Moderate hypercapnia-induced anesthetic effects and endogenous opioids. *Neurosci. Lett.* **403**, 20-23 (2006).
7. Shutoh, F., Suzuki, T. & Kobayashi, H. Modulatory effects of cannabinoid receptor ligands on dopamine release from synaptosomes of the nucleus accumbens, striatum and frontal cortex in rat brain. *Kansei Eng. Int.* **6**, 43-50 (2006).
8. Fukuda, T., Watanabe, K., Hisano, S. & Toyooka, H. Licking and c-fos expression in the dorsal horn of the spinal cord following the formalin test. *Anesthesia & Analgesia* **102**, 811-814 (2006).
9. Nogami, H., Hiraoka, Y., Inoue, K., Iso, S. & Hisano, S. Regulation of 5'-promotor activity of the rat growth hormone (GH) and GH-releasing hormone (GHRH) receptor genes in the MtT/E cells. *Neuroendocrinology* (in press).
10. Fukuda, T., Furukawa, H., Hisano, S. & Toyooka, H. Systemic clonidine activates neurons of the dorsal horn, but not the locus ceruleus (A6) and A7 area, after a formalin test: the importance of the dorsal horn in the antinociceptive effects of clonidine. *J. Anesth* (in press).
11. Sun XZ, Zhang R, Cui C, Harada, Y., Hisano, S. & Fukui, Y. Animal models of Xeroderma pigmentosum, In: Molecular Mechanisms of Xeroderma pigmentosum, Eds. S. Ahmad, F. Hanaoka, Landes Bioscience Publication (in press).

2

解剖学（解剖学・発生学グループ）

高橋 智（教授）、一條裕之（助教授）、工藤 崇（助教授）、依馬正次（講師）

1. Ema, M., Takahashi, S. & Rossant, J. Deletion of selection cassette but not cis-acting elements in targeted Flk1-lacZ allele reveals Flk1 expression in multipotent mesodermal progenitors. *Blood* **107**, 111-7 (2006).
2. Yanagita, M., Endo, S., Takahashi, K., Fukatsu, A., Sugiyama, F., Kunita, F., Takahashi, S., Kita, T., Yanagisawa, M. & Sakurai, T. Mice lacking USAG-1, a novel antagonist for bone

- morphogenetic proteins, are resistant to kidney disease. *J. Clin. Invest* **116**, 70-9 (2006).
3. Morito, N., Yoh, K., Fujioka, Y., Nakano, T., Shimohata, H., Yamada, A., Maeda, A., Matsuno, F., Hata, H., Suzuki, A., Imagawa, S., Mitsuya, H., Esumi, H., Koyama, A., Yamamoto, M., Mori, N. & Takahashi, S. Overexpression of c-Maf contributes to T-cell lymphoma in both mice and human. *Cancer Res* **66**, 812-9 (2006).
 4. Li, Y., Azuma, A., Usuki, J., Abe, S., Matsuda, K., Sunazuka, T., Shimizu, T., Hirata, Y., Inagaki, H., Kawada, T., Takahashi, S., Kudoh, S. & Omura, S. EM703 improves bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice by the inhibition of TGF-beta signaling in lung fibroblasts. *Respir. Res* **7**, 1-16 (2006).
 5. Comelli, E.M., Head, S.R., Gilmartin, T., Whisenant, T., Haslam, S.M., North, S.J., Wong, N.K., Kudo, T., Narimatsu, H., Esko, J.D., Drickamer, K., Dell, A. & Paulson, J.C. A focused microarray approach to functional glycomics: transcriptional regulation of the glycome. *Glycobiology* **16**, 117-31 (2006).
 6. Suzuki, N., Ohneda, O., Minegishi, N., Nishikawa, S., Ohta, T., Takahashi, S., Engel, J.D. & Yamamoto, M. Gata2 transcription combined with Scf expression defines hematopoietic stem cells in the bone marrow niche. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* **103**, 2202-7 (2006).
 7. Ichijo, H. Restricted distribution of D-unit-rich chondroitin sulfate carbohydrate chains in the neuropil encircling the optic tract and on a subset of retinal axons in chick embryos. *J. Comp. Neurol* **495**, 470-9 (2006).
 8. Eremina, V., Cui, S., Gerber, H., Ferrara, N., Haigh, J., Nagy, A., Ema, M., Rossant, J., Jothy, S., Miner, J.H. & Quaggin, S.E. Vascular endothelial growth factor signaling in the podocyte-endothelial compartment is required for mesangial cell migration and survival. *J. Am. Soc. Nephrol* **17**, 724-35. (2006).
 9. Suzuki, E., Tsutsumi, A., Goto, D., Matsumoto, I., Ito, S., Otsu, M., Onodera, M., Takahashi, S., Sato, Y. & Sumida, T. Gene transduction of transcription of tristetraprolin or its active domain reduces TNF- α production by Jurkat T cells. *Int. J. Mol. Med* **17**, 801-9 (2006).
 10. Iwase, S., Shono, N., Honda, A., Nakanishi, T., Kashiwabara, S-I., Takahashi, S. & Baba, T. A component of BRAF-HDAC complex, BHC80 is required for neonatal survival in mice. *FEBS letter* **580**, 3129-35 (2006).
 11. Nakajima, O., Okano, S., Harada, H., Kusaka, T., Gao, X., Hosoya, T., Suzuki, N., Takahashi, S. & Yamamoto, M. Transgenic rescue of erythroid 5-aminolevulinic synthase-deficient mice results in the formation of ring sideroblasts and siderocytes. *Genes Cells* **11**, 685-700 (2006).
 12. Wada, T., Haigh, J.J., Ema, M., Hitoshi, S., Chaddah, R., Rossant, J., Nagy, A. & van der Kooy D. Vascular endothelial growth factor directly inhibits primitive neural stem cell survival but promotes definitive neural stem cell survival. *J. Neurosci* **26**, 6803-12, (2006).
 13. Kiwamoto, T., Ishii, Y., Morishima, Y., Yoh, K., Maeda, A., Ishizaki, K., Iizuka, T., Hegab, A.E., Matsuno, Y., Homma, S., Nomura, A., Sakamoto, T., Takahashi, S. & Sekizawa, K. Th1/Th2-specific transcription factors regulate development of airway remodeling. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med* **174**, 142-51 (2006).
 14. Kimura, T., Ishii, Y., Yoh, K., Takahashi, S., Morishima, Y., Iizuka, T., Kiwamoto, T., Matsuno, Y., Homma, S., Nomura, A., Sakamoto, T., Koyama, A. & Sekizawa, K. Aggravation of Bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice overexpressing GATA-3 Gene. *Am. J. Pathol* **169**, 96-104 (2006).
 15. Shimohata, H., Yoh, K., Morito, N., Shimano, H., Kudo, T. & Takahashi, S. MafK

- overexpression in pancreatic β -cells caused impairment of glucose-stimulated insulin secretion. *Biochem. Biophys. Res. Commun* **346**, 671-80 (2006).
16. Moriguchi, T., Hamada, M., Morito, N., Terunuma, T., Hasegawa, K., Zhang, C., Yokomizo, T., Esaki, R., Kuroda, E., Yoh, K., Kudo, T., Nagata, M., Greaves, D.R., Engel, J.D., Yamamoto, M. & Takahashi, S. MafB is essential for renal development and F4/80 expression in macrophage. *Mol. Cell. Biol* **26**, 5715-27 (2006).
 17. Matsumoto, K., Imagawa, S., Obara, N., Suzuki, N., Takahashi, S., Nagasawa, T. & Yamamoto, M. 2-oxoglutarate downregulates expression of vascular endothelial growth factor and erythropoietin through decreasing hypoxia-inducible factor-1 α and inhibits angiogenesis. *J. Cell. Physiol* **209**, 333-40 (2006).
 18. Kato, T., Shimano, H., Yamamoto, T., Yokoo, T., Endo, Y., Ishikawa, M., Matuzaka, T., Nakagawa, Y., Yahagi, N., Takahashi, A., Sone, H., Suzuki, H., Toyoshima, H., Hasty, A.H., Takahashi, S., Gomi, H., Izumi, T. & Yamada, N. Granuphilin is activated by SREBP-1c and involved in impaired insulin secretion in diabetic mice. *Cell. Metabolism* **2**, 143-54 (2006).
 19. Moriguchi, T., Nakano, T., Hamada, M., Maeda, A., Fujioka, Y., Kuroha, T., Huber, R.E., Hasegawa, S.L., Rao, A., Yamamoto, M., Takahashi, S., Lim, K.C. & Engel, J.D. Gata3 participates in a complex transcriptional feedback network to regulate sympathoadrenal differentiation. *Development* **133**, 3871-81 (2006).
 20. Ema, M., Yokomizo, T., Wakamatsu, A., Terunuma, T., Yamamoto, M. & Takahashi, S. Primitive erythropoiesis from mesodermal precursors expressing VE-cadherin, PECAM-1, Tie2, endoglin and CD34 in the mouse embryo. *Blood* **108**, 4018-24 (2006).
 21. Kudo, T., Fujii, T., Ikegami, S., Inokuchi, K., Takayama, Y., Ikehara, Y., Nishihara, S., Togayachi, A., Takahashi, S., Tachibana, K., Yuasa, S. & Narimatsu, H. Mice lacking α 1,3-fucosyltransferase IX demonstrate disappearance of Lewis x structure in brain and increased anxiety-like behaviors. *Glycobiology* **17**, 1-9 (2007).
 22. Ishizaki, K., Yamada, A., Yoh, K., Nakano, T., Shimohata, H., Maeda, A., Fujioka, Y., Kawachi, Y., Shibuya, K., Otsuka, F., Shibuya, A. & Takahashi, S. Th1 and Type 1 cytotoxic T cells dominant responses in T-bet over-expression transgenic mice that develop contact dermatitis. *J. Immunol.* **178**, 605-12 (2007).
 23. Yokomizo, T., Takahashi, S., Mochizuki, N., Kuroha, T., Ema, M., Wakamatsu, A., Shimizu, R., Ohneda, O., Osato, M., Okada, H., Komori, T., Ogawa, M., Nishikawa, S-i., Ito, Y. & Yamamoto, M. Characterization of GATA-1(+) hemangioblastic cells in the mouse embryo. *EMBO J.* **26**, 184-96 (2007).
 24. Yoshikawa, M., Senzaki, K., Yokomizo, T., Takahashi, S., Ozaki, S. & Shiga, T. Runx1 selectively regulates cell fate specification and axonal projections of dorsal root ganglion neurons. *Dev. Biol.* (in press).
 25. Hamanaka, S., Nabekura, T., Otsu, M., Yoshida, H., Nagata, M., Usui, J., Takahashi, S., Nagasawa, T., Nakauchi, H. & Onodera, M. Stable Transgene Expression in Mice Generated from Retrovirally Transduced Embryonic Stem Cells. *Mol Ther.* (in press).

3

解剖学（神経生物学グループ）

志賀 隆（教授）、先崎浩次（講師）

1. Shiga, T., Suda, K., Yoshida, H., Nakamura, S., Natsume, M., Yoshikawa, M. & Senzaki, K. Serotonin as a major regulator of brain development: implications for mental developmental disorder. A review. *Int. J. Kansei Engineering*. **2**, 19-24 (2006).
2. Yoshikawa, M., Senzaki, K., Yokomizo, T., Takahashi, S., Ozaki, S. & Shiga, T. Runx1 regulates cell fate specification and axonal projections of dorsal root ganglion neurons. *Dev. Biol.* (in press).
3. Masuda, T. & Shiga, T. Roles of chondroitin sulfate proteoglycans in the formation of axonal trajectories of dorsal root ganglion. In "Neural proteoglycans" Research Signpost, Kerala, India, (in press).
4. 志賀 隆. 細胞接着分子と時計、時間生物学事典(石田、本間編、朝倉書店、in press).

4

病理学（診断病理学グループ）

野口雅之（教授）、飯嶋達生（助教授）、加野准子（講師）、穴見洋一（助手）

1. Tanaka, R., Ishiyama, T., Uchihara, T., Inadome, Y., Iijima, T., Morishita, Y., Kano, J., Goya, T. & Noguchi, M. Expression of the bax inhibitor-1 gene in pulmonary adenocarcinoma. *Cancer* **106**, 648-53 (2006).
2. Yamada, K., Kano, J., Tsunoda, H., Yoshikawa, H., Okubo, C., Ishiyama, T. & Noguchi, M. Phenotypic characterization of endometrial stromal sarcoma of the uterus. *Cancer Sci.* **97**, 106-12 (2006).
3. Asamura, H., Kameya, T., Matsuno, Y., Noguchi, M., Tada, H., Ishikawa, Y., Yokose, T., Jiang, S., Inoue, T., Nakagawa, K., Tajima, K. & Nagai, K. Neuroendocrine neoplasms of the lung: A prognostic spectrum. *J. Clin. Oncol.* **24**, 70-75 (2006).
4. Onizawa, K., Yoshida, H., Ohara, K. & Noguchi, M. Predictive factors for the histologic response to preoperative radiotherapy in advanced oral cancer. *J. Oral Maxillofac. Surg.* **64**, 81-86 (2006).
5. Matsumoto, S., Iwakawa, R., Kohno, T., Suzuki, K., Matsuno, Y., Yamamoto, S., Noguchi, M., Shimizu, E. & Yokota, J. Frequent EGFR mutations in noninvasive bronchioloalveolar carcinoma. *Int. J. Cancer* **118**, 2498-2504 (2006).
6. Shu, Y., Iijima, T., Sun, W., Kano, J., Ishiyama, T., Okubo, C., Anami, Y., Tanaka, R., Fukai, S. & Noguchi, M. The ACIN1 gene is hypermethylated in early stage lung adenocarcinoma. *J. Thorac. Oncol.* **2**, 160-167 (2006).
7. Tomiyama, N., Yasuhara, Y., Nakajima, Y., Adachi, S., Arai, Y., Kusumoto, M., Eguchi, K., Kuriyama, K., Sakai, F., Noguchi, M., Murata, K., Murayama, S., Mochizuki, T., Mori, K. & Yamada, K. CT-guided needle biopsy of lung lesions: A survey of severe complication based on 9783 biopsies in Japan. *Eur. J. Radiol.* **59**, 60-64 (2006).
8. Takeuchi, T., Minami, Y., Iijima, T., Kameya, T., Asamura, H. & Noguchi, M. Characteristics of loss of heterozygosity in large cell neuroendocrine carcinomas of the lung and small cell lung carcinomas. *Pathol. Int.* **56**, 434-439 (2006).
9. Liengswangwong, U., Karalak, A., Morishita, Y., Noguchi, M., Khuhaprema, T.,

- Srivatanakul, P. & Miwa, M. Immunohistochemical expression of mismatch repair genes: A screening tool for predicting mutator phenotype in liver fluke infection-associated intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J. Gastroenterol.* **12**, 3740-3745 (2006).
10. Ichimura, H., Ishikawa, S., Yamamoto, T., Onizuka, M., Inadome, Y., Noguchi, M. & Sakakibara, Y. Effectiveness of steroid treatment for hoarseness caused by idiopathic fibrosing mediastinitis: Report of a case. *Surg. Today* **36**, 382-384, (2006).
 11. Okubo, C., Minami, Y., Tanaka, R., Uchihara, T., Anami, Y., Furuya, S., Morishita, Y., Iijima, T. & Noguchi, M. Analysis of differentially expressed genes in neuroendocrine carcinomas of the lung. *J. Thoracic. Oncol.* (in press).
 12. Ishiyama, T., Kano, J., Anami, Y., Onuki, T., Iijima, T., Morishita, Y., Yokota, J. & Noguchi, M. OCIA domain containing 2 is highly expressed in advanced bronchioloalveolar carcinoma and associated with better prognosis. *Cancer Sci.* (in press).
 13. 近藤譲、穴見洋一、飯嶋達生、野口雅之、渡邊美穂、金子道夫、土屋永寿. 化学療法・放射線療法により、軟骨への分化が亢進したと考えられた胸膜胚芽腫の1例. *肺癌* **46**, 167-168 (2006).
 14. 鈴木悦、古屋周一郎、森下由紀雄、野口雅之. 病理検査における医療事故防止を目指した病理検査システム. *Medical Technology*, 医歯薬出版, **34**, 409-412 (2006).
 15. 森下由紀雄、深澤政勝、野口雅之. 2.呼吸器 第2章 細胞診編 *病理と臨床* (臨時増刊号)・別冊、文光堂、**24**, 279-287 (2006).
 16. 野口雅之. 野口の分類. *気管支学* **28**, 431-435 (2006).

5

病理学 (実験病理学グループ)

加藤光保 (教授)、伊東 進 (助教授)、鈴木裕之 (助手)

1. Noda, D., Itoh, S., Watanabe, Y., Inamitsu, M., Dennler, S., Itoh, F., Koike, S., Danielpour, D., ten Dijke, P. & Kato, M. ELAC2, a putative prostate cancer susceptibility gene product, potentiates TGF- β /Smad-induced growth arrest of prostate cells. *Oncogene* **25**, 5591-5600 (2006).
2. Inamitsu, M., Itoh, S., Hellman, U., ten Dijke, P. & Kato, M. Methylation of Smad6 by protein arginine N-methyltransferase 1. *FEBS letters.* **580**, 6603-6611 (2006).
3. Ikebe, D., Wang, B., Suzuki, H. & Kato, M. Suppression of keratinocyte stratification by a dominant negative JunB mutant without blocking cell proliferation. *Genes Cells* **12**, 197-207 (2007).

6

病理学 (腎・血管病理学グループ)

長田道夫 (教授)、相田久美 (講師)

1. Takahashi, S., Watanabe, S., Wada, N., Murakami, H., Funaki, S., Yan, K., Kondo, Y., Harada, K., & Nagata, M. Charge selective function in childhood glomerular diseases. *Pediatr Res.* **59**, 336-40 (2006).
2. Aita, K, Ito, S., Tanabe, K., Toma, H., Yamaguchi, Y. & Nagata M. Early recurrence of dense

- deposit disease with marked endocapillary proliferation after renal transplantation. *Pathol Int.* **6**, 101-9 (2006).
3. Obikane, K., Nakashima, T., Watarai, Y., Morita, K., Cho, K., Tonoki, H., Nagata M. & Sasaki, S. Renal failure due to tubulointerstitial nephropathy in an infant with cranioectodermal dysplasia. *Pediatr Nephrol.* **21**, [Epub ahead of print] (2006).
 4. Shimizu, Y., Nagata, M., Usu, J., Hirayama, K., Yoh, K., Yamagata, K., Kobayashi, M., Koyama, A. Tissue-specific distribution of an alternatively spliced COL4A5 isoform and non-random X chromosome inactivation reflect phenotypic variation in heterozygous X-linked Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* **21**(6), 1582-7 (2006).
 5. Haraguchi, K., Shimura, H., Ogata, R., Inoue, H., Saito, T., Kondo, T., Nagata, M., & Kobayashi, T. Focal segmental glomerulosclerosis associated with essential thrombocythemia. *Clin Exp Nephrol.* **10**(1), 74-7 (2006).
 6. Kanetsuna, Y., Hirano, K., Nagata, M., Gannon, MA., Takahashi, K., Harris, RC., Breyer, MD., Takahashi, T. Characterization of Diabetic Nephropathy in a Transgenic Model of Hypoinsulinemic Diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol.* **291**, F1315-F1322 (2006).
 7. Shimizu, M., Kondo, S., Urushihara, M., Takamatsu, M., Kanemoto, K., Nagata, M. & Kagami S. Role of integrin-linked kinase in epithelial-mesenchymal transition in crescent formation of experimental glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* **21**(9), 2380-90 (2006).
 8. Kai, H., Shimizu, Y., Hagiwara, M., Yoh, K., Hirayama, K., Yamagata, K., Ohba, S., Nagata M., & Koyama A. Post-MRSA infection glomerulonephritis with marked Staphylococcus aureus cell envelope antigen deposition in glomeruli. *J Nephrol.* **19**(2), 215-9 (2006).
 9. Takahashi, S., Wada, N., Murakami, H., Funaki, S., Inagaki, T., Harada, K., & Nagata M. Triggers of relapse in steroid-dependent and frequently relapsing nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* **17**, [Epub ahead of print] (2006).
 10. Moriguchi, T., Hamada, M., Morito, N., Terunuma, T., Hasegawa, K., Zhang, C., Yokomizo, T., Esaki, R., Kuroda, E., Yoh, K., Kudo, T., Nagata, M., Greaves, DR, Engel, JD., Yamamoto, M., & Takahashi, S. MafB is essential for renal development and F4/80 expression in macrophages. *Mol Cell Biol.* **26**(15), 5715-27 (2006).
 11. Aita, K. & Seki, K. Carcinosarcoma of the liver producing granulocyte-colony stimulating factor. *Pathol Int.* **56**(7), 413-9 (2006).
 12. 長田道夫. 腎臓の発生に関わる分子機構, 腎臓の器官形成と成長. *日本臨床* **64**, 38-41 (2006).
 13. 鈴木大成、相田久美、長田道夫. HIV 関連腎症. *腎と透析* **59**, 411-415 (2006).
 14. 長田道夫. 糸球体内の上皮増殖. *腎と透析* **61**, 369-374 (2006).
 15. 長田道夫. ループス腎炎の組織活動性評価と改訂国際分類. *医学のあゆみ* **219**, 577-581 (2006).
 16. 長田道夫. 膠原病関連糸球体疾患 - 腎生検 ABC - 臨床に役立つ病理診断法の手引き - . *病理と臨床* **24**, 1043-1051 (2006).
 17. 大城幸雄, 文由美, 山本祐二, 相田久美, 大河内信弘. 鼠径部膀胱ヘルニアの 1 例. *日本臨床外科学会雑誌* **67**, 264-267 (2006).
 18. 大城幸雄, 文由美, 山本祐二, 相田久美. 術前 TS-1/CDDP 併用療法が著効し根治切除となった Stage IV 進行胃癌の 1 例. *癌と化学療法* **33**, 667-670 (2006).

7

生理学（システム神経科学グループ）

設楽宗孝（教授）、山本三幸（助教授）、尾崎 繁（講師）

1. Ishii, S., Shidara, M., & Shibata, K. A model to explain the emergence of reward expectancy neurons using reinforcement learning and neural network. *Neurocomputing* **69**, 1327-1331 (2006).
2. Kinugasa, T., Kudo, N. & Ozaki, S. Peripheral targets influence sensory-motor connectivity in the neonatal spinal cord: Sciatic nerve axotomy in Bax-deficient mice. *Neurosci. Res.* **54**, 30-37 (2006).
3. Ozaki, S. & Iwamoto, I. Can we evaluate kansei by physiological measurement? *Kansei Engineering International* **6**, 25-28 (2006).
4. Yoshikawa, M., Senzaki, K., Yokomizo, T., Takahashi, S., Ozaki, S. & Shiga, T. Runx1 selectively regulates cell fate specification and axonal projections of dorsal root ganglion neurons. *Developmental Biology*, (in press).
5. Kowatari, K., Yamane, S. & Yamamoto, M. Realistic and nonrealistic art works of human portrait activated different cortical neural networks. in "Neural networks" edited by Columbus, F., Nova Science Publishers, Inc. N.Y. (in press).
6. 設楽宗孝. 長期及び短期の報酬期待をコードするニューロン、*Clinical Neuroscience* Vol.24 No.3, pp.350-351 (2006).
7. 山本三幸. 第6章：視覚および第13章：脳の高次機能. *はじめの一歩の生理学*、羊土社 (in press).
8. 尾崎繁. 生物学大辞典（石川統、黒岩常祥、塩見正衛他編、東京化学同人、東京、in press）.
9. 尾崎繁. 第4章：筋および第11章：運動. *はじめの一歩の生理学*、羊土社 (in press).

8

生理学（神経生理学グループ）

吉田 薫（教授）、岩本義輝（助教授）

1. Kondo, M., Tsuboi, Y., Yamamoto, T., Inage, T., Iwamoto, Y. & Kamogawa, H. The location of brainstem neurons with bilateral projections to the motor nuclei of jaw openers in the cat. *Neurosci. Lett.* **403**, 250-255 (2006).
2. Ozaki, S. & Iwamoto, Y. Can we evaluate Kansei by physiological measurement? *Kansei Engineering International* **6**, 25-28 (2006).
3. Kanda, T., Iwamoto, Y., Yoshida, K. & Shimazu, H. Glycinergic inputs cause the pause of pontine omnipause neurons during saccades. *Neurosci. Lett.* (in press) .

9

生理学（循環生理学グループ）

照井直人（教授）、杉野一行（講師）、小金澤禎史（助手）

1. Sakurai, T. & Terui, N. Effects of sympathetically induced vasomotion on tissue-capillary fluid exchange. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **291**, H1761-7 (2006).

2. Horaguchi, T. & Sugino, K. Different memory types for generating saccades at different stages of learning. *Neurosci Res* **55**, 271-84 (2006).
3. Koganezawa, T. et al. Local regulation of skin blood flow during cooling involving presynaptic P2 purinoceptors in rats. *Br J Pharmacol* **148**, 579-86 (2006).
4. Tanida, M. et al. Effect of peripheral administration of leptin on the renal sympathetic nerve activity in high-fat diet-related hypertensive rats. *Life Sci* **78**, 1149-54 (2006).
5. Koganezawa, T., Paton, J.F.R. & Terui, N. Mechanisms of generation for sympathetic spontaneous discharge on the cardiovascular center in the medulla oblongata; the study by an in situ arterially perfused preparation. *J. Physiol. Sci.* **56(Suppl)**, S26 (2006)
6. Nalivaiko, E., Antunes, V., Koganezawa, T. & Paton, J.F.R. Control of contractile cardiac function in the rat. *FASEB J.* **20** (4), A368 (2006).
7. Koganezawa, T. & Terui, N. Differential responsiveness of RVLM sympathetic premotor neurons to hypoxia in the rabbit. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **292**, H408-14 (2007).
8. 照井直人. 循環の調節機序、特殊部位の循環、循環のホメオスタシス. *ギャノンゲ生理学原著 22 版*、616-664 (岡田泰伸監訳、丸善、東京、2006).
9. 照井直人. 自律神経反射. *自律神経の基礎と臨床・第3版*、107-112 (後藤由夫、本郷道夫編、医薬ジャーナル、大阪、2006).

10

生化学 (生殖生化学グループ)

岡村直道 (教授)、松田 学 (講師)

1. Masui F, Kurosaki K, Mori T, Matsuda M. Persistent trefoil factor 1 expression imprinted on mouse vaginal epithelium by neonatal estrogenization. *Cell Tissue Res.* **323**, 167-75 (2006).
2. Sakakura, Y. et al. Expression and function of cystine/glutamate transporter in neutrophils. *J. Leukocyte Biol.* (in press).

11

生化学 (分子細胞生物学グループ)

入江賢児 (教授)、内木隆寛 (助手)

1. Inagaki, M., Irie, K., Ishizaki, H., Tanaka-Okamoto, M., Miyoshi, J. & Takai, Y. Role of cell adhesion molecule nectin-3 in spermatid development. *Genes Cells* **11**, 1125-32 (2006).
2. Yamada, A., Fujita, N., Sato, T., Okamoto, R., Ooshio, T., Hirota, T., Morimoto, K., Irie, K. & Takai, Y. Requirement of nectin, but not cadherin, for formation of claudin-based tight junctions in annexin II-knockdown MDCK cells. *Oncogene.* **25**, 5085-102 (2006).
3. Sato, T., Fujita, N., Yamada, A., Ooshio, T., Okamoto, R., Irie, K. & Takai, Y. Regulation of the assembly and adhesion activity of E-cadherin by nectin and afadin for the formation of adherens junctions in Madin-Darby canine kidney cells. *J Biol Chem.* **281**, 5288-99 (2006).
4. Miyaoka, Y., Tanaka, M., Naiki, T. & Miyajima, A. Oncostatin M Inhibits Adipogenesis through the RAS/ERK and STAT5 Signaling Pathways. *J Biol Chem.* **281**, 37913-20 (2006).
5. 入江賢児. 酵母における mRNA 局在と局所的翻訳の制御機構. *実験医学* **25**, 31-38 (2007).

12

生化学 (遺伝子制御学グループ)

久武幸司 (教授)、福田 綾 (講師)

1. 福田綾、久武幸司. 生化学ミニレビュー「ヒストンのメチル化と転写調節」、*生化学* (in press).
2. 久武幸司. *転写因子・遺伝子制御キーワードブック* (田村隆明、山本雅之編、羊土社、東京、2006).

13

薬理学 (生理化学グループ)

金保安則 (教授)、横関健昭 (講師)

1. Su, W., Chardin, P., Yamazaki, M., Kanaho, Y. & Du, G. RhoA-mediated phospholipase D1 signaling is not required for the formation of stress fibers and focal adhesions. *Cell Signal.* **18**, 469-478 (2006).
2. Suzuki, T., Kanai, Y., Hara, T., Sasaki, J., Sasaki, T., Kohara, M., Maehama, T., Taya, C., Shitara, H., Yonekawa, H., Frohman, MA., Yokozeki, T. & Kanaho, Y. Crucial role of the small GTPase ARF6 in hepatic cord formation during liver development. *Mol. Cell. Biol.* **26**, 6149-6156 (2006).
3. Okahara, F., Itoh, K., Nakagawara, A., Murakami, M., Kanaho, Y. & Maehama, T. Critical role of PICT-1, a tumor suppressor candidate, in phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate signals and tumorigenic transformation. *Mol. Biol. Cell* **17**, 4888-4895 (2006).
4. Nishio, M., Watanabe, K., Sasaki, J., Taya, C., Takasuga, S., Iizuka, R., Balla, T., Yamazaki, M., Watanabe, H., Itoh, R., Kuroda, S., Horie, Y., Forster, I., Mak, TS., Yonekawa, H., Penninger, JM., Kanaho, Y., Suzuki, A., Sasaki, T. Control of cell polarity and motility by the PtdIns(3,4,5)P(3) phosphatase SHIP1. *Nat. Cell Biol.* **9**, 36-44 (2007).
5. Nakano-Kobayashi, A., Yamazaki, M., Unoki, T., Hongu, T., Murata, C., Taguchi, C., Katada, T., Frohman, MA., Yokozeki, T., and Kanaho, Y. Role of activation of PIP5Kgamma661 by AP-2 complex in synaptic vesicle endocytosis. *EMBO J.* (in press)
6. 金保安則、中野亜希子、横関健昭. ホスファチジルイノシトール 4-リン酸 5-キナーゼの活性化機構と生理機能. *生化学* **78**, 853-866 (2006).

14

薬理学 (分子薬理学グループ)

桜井 武 (助教授)、三輪佳宏 (講師)、山中章弘 (講師)

1. Yanagita, M., Okuda, T., Endo, S., Tanaka, M., Takahashi, K., Sugiyama, F., Kunita, S., Takahashi, S., Fukatsu, A., Yanagisawa, M., Kita, T. & Sakurai T. Uterine sensitization-associated gene-1 (USAG-1), a novel BMP antagonist expressed in the kidney, accelerates tubular injury. *J Clin Invest.* **116**, 70-9 (2006).
2. Narita, M., Nagumo, Y., Hashimoto, S., Narita, M., Khotib, J., Miyatake, M., Sakurai, T., Yanagisawa, M., Nakamachi, T., Shioda, S. & Suzuki, T. Direct involvement of orexinergic systems in the activation of the mesolimbic dopamine pathway and related behaviors

- induced by morphine. *J Neurosci.* **26**, 398-405 (2006).
3. Obara, K., Uchino, M., Koide, M., Yamanaka, A. & Nakayama, K. Stretch-induced triphosphorylation of myosin light chain and myogenic tone in canine basilar artery. *Eur J Pharmacol* **534**, 141-51 (2006).
 4. Zhang, W., Sakurai, T., Fukuda, Y. & Kuwaki, T. Orexin neuron-mediated skeletal muscle vasodilation and shift of baroreflex during defense response in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* **290**, R1654-63 (2006).
 5. Toshinai, K., Yamaguchi, H., Sun, Y., Smith, R.G., Yamanaka, A., Sakurai, T., Date, Y., Mondal, M.S., Shimbara, T., Kawagoe, T., Murakami, N., Miyazato, M., Kangawa, K. & Nakazato, M. Des-acyl ghrelin induces food intake by a mechanism independent of the growth hormone secretagogue receptor. *Endocrinology* **147**, 2306-14 (2006).
 6. Yamada, T., Ohtani, S., Sakurai, T., Tsuji, T., Kunieda, T. & Yanagisawa, M. Reduced expression of the endothelin receptor type B gene in piebald mice caused by insertion of a retroposon-like element in intron 1. *J Biol Chem.* **281**, 10799-807 (2006).
 7. Nakamachi, T., Matsuda, K., Maruyama, K., Miura, T., Uchiyama, M., Funahashi, H., Sakurai, T. & Shioda, S. Regulation by orexin of feeding behaviour and locomotor activity in the goldfish. *J Neuroendocrinol.* **18**, 290-7 (2006).
 8. Yoshimi, R., Yamaji, S., Suzuki, A., Mishima, W., Okamura, M., Obana, T., Matsuda, C., Miwa, Y., Otsuki, Y. & Ishigatsubo, Y. The g-Parvin-Integrin-linked kinase complex is critically involved in Leukocyte-substrate interaction, *J. Immunology.* **176**, 3611-3624, (2006).
 9. Mochizuki, T., Klerman, E.B., Sakurai, T. & Scammell, T.E. Elevated body temperature during sleep in orexin knockout mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* **291**, R533-40 (2006).
 10. Yamanaka, A. Muraki, Y., Ichiki, K., Tsujino, N., Kilduff, T.S., Goto, K. & Sakurai, T. Orexin neurons are directly and indirectly regulated by catecholamines in a complex manner. *J Neurophysiol* **96**, 284-98 (2006).
 11. Fujiki, N., Yoshida, Y., Zhang, S., Sakurai, T., Yanagisawa, M. & Nishino, S. Sex difference in body weight gain and leptin signaling in hypocretin/orexin deficient mouse models. *Peptides* **27**, 2326-31 (2006).
 12. Xie, X., Crowder, T.L., Yamanaka, A., Morairty, S.R, Lewinter, R.D., Sakurai, T. & Kilduff, T.S. GABA(B) receptor-mediated modulation of hypocretin/orexin neurones in mouse hypothalamus. *J Physiol.* **574**, 399-414 (2006).
 13. Takayasu, S., Sakurai, T., Iwasaki, S., Teranishi, H., Yamanaka, A., Williams, S.C., Iguchi, H., Kawasawa, Y.I., Ikeda, Y., Sakakibara, I., Ohno, K., Ioka, R.X., Murakami, S., Dohmae, N., Xie, J., Suda, T., Motoike, T., Ohuchi, T., Yanagisawa, M. & Sakai, J. A neuropeptide ligand of the G protein-coupled receptor GPR103 regulates feeding, behavioral arousal, and blood pressure in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **103**, 7438-43 (2006).
 14. Kitamura, Y., Tanaka, H., Motoike, T., Ishii, M., Williams, S.C., Yanagisawa, M. & Sakurai, T. Distribution of neuropeptide W immunoreactivity and mRNA in adult rat brain. *Brain Res.* **1093**, 123-34 (2006).
 15. Ueno, A., Miwa, Y., Miyoshi, K., Horiguchi, T., Inoue, H., Ruspita, I., Abe, K., Yamashita, K., Hayashi, E. & Noma, T. Constitutive Expression of Thrombospondin 1 in MC3T3-E1 Osteoblastic Cells Inhibits Mineralization *Journal of cellular physiology* **209**, 322-332 (2006).
 16. Maeda, A., Nakashiro, K., Hara, S., Sasaki, T., Miwa, Y., Tanji, N., Yokoyama, M.,

- Hamakawa, H. & Oyasu, R. Inactivation of AR activates HGF/c-Met system in human prostatic carcinoma cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **347**, 1158-1165 (2006).
17. Sakurai, T. Roles of orexins and orexin receptors in central regulation of feeding behavior and energy homeostasis. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. **5**, 313-25 (2006).
 18. Sakurai, T. Input and Output of Orexin/Hypocretin Neurons: Link Between Arousal Pathways and Feeding Behavior. Bassetti, C.L., Billard, M., and Mignot, E. ed. *Lung Biology in Health and Disease* **22**, 399-410 (2007).
 19. Sakurai, T. The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. *Nat. Rev. Neurosci.* **8**, 171-181 (2007).
 20. 桜井武. オレキシンと摂食障害. *Pharma Medica* **24**, 23-27 (2006).
 21. 桜井武. オレキシンがつかさどる摂食・覚醒・情動. *医学のあゆみ* **217**, 217-219 (2006).
 22. 桜井武. オレキシン - 睡眠・覚醒と摂食行動の制御系. *内分泌・糖尿病科* **22**, 505-515 (2006).
 23. 桜井武. オレキシンによる摂食および睡眠・覚醒サイクルの制御. *CLINICAL NEUROSCIENCE* **24**, 877-880 (2006).
 24. 桜井武. オレキシン・MCH 食欲制御ホルモンと生活習慣病. *BIO Clinica* **21**, 36-43, (2006).
 25. 田中順子、三輪佳宏. 「フローサイトメトリーのすすめ?」. *バイオテクノロジージャーナル* **6**, 377-382 (2006).
 26. 桜井武. オレキシン - 最近の進歩. *Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌 2006*, 169-175 (金澤康徳、武谷雄二、関原久彦、山田信博編、中外出版社, 2006).
 27. 桜井武. オレキシン神経系 - 内外の環境に応じて適切な睡眠・覚醒ステージを保つ機構. *医学のあゆみ* **220**, 285-290 (2006).
 28. 桜井武. 基礎医学とのダイアローグ - オレキシン. *THE LUNG perspective* **14**, 197-205 (2006).
 29. 桜井武. 創薬ターゲットとしてのオーファン G タンパク質共役型受容体. *実験医学* **24**, 706-713 (2006).

15

感染生物学 (ウイルス学グループ)

永田恭介 (教授)、竹内 薫 (助教授)、奥脇 暢 (講師)、齋藤祥子 (助手)

1. Haruki, H., Okuwaki, M., Miyagishi, M., Taira, K & Nagata, K. Involvement of TAF-I/SET in transcription of adenovirus early genes as a positively acting factor. *J. Virol.* **80**, 794-801 (2006).
2. Takizawa, N., Watanabe, K., Nouno, K., Kobayashi, N. & Nagata, K. Association of functional influenza viral proteins and RNAs with nuclear chromatin and sub-chromatin structure. *Microbes and Infection* **8**, 823-833 (2006).
3. Numajiri, A., Mibayashi, M. & Nagata, K. Stimulus- and domain-dependent cell death acceleration by an IFN-inducible protein, human MxA. *J. Interf. Cytok. Res.* **26**, 214-219 (2006).
4. Gyurcsik, B., Haruki, H., Takahashi, T., Mihara, H. & Nagata K. Binding modes of the precursor of adenovirus major core protein VII to DNA and Template Activating Factor-I:

- Implication for the mechanism of remodeling of the adenovirus chromatin. *Biochemistry* **45**, 303-313 (2006).
5. Jin, C., Kato, K., Chimura, T., Yamasaki, T., Nakade, K., Murata, T., Li, H., Pan, J., Zhao, M., Sun, K., Chiu, R., Ito, T., Nagata, K., Horikoshi, M. & Yokoyama, K. Regulation of histone acetylation and nucleosome assembly by transcription factor JDP2. *Nature Struct. Mol. Biol.* **13**, 331-338 (2006).
 6. Wagner, S., Weber, S. W., Markus, A. K., Nagata, K. & Bauer, U-T. SET-mediated promoter hypoacetylation is a prerequisite for coactivation of the estrogen-responsive PS2 gene by PRMT1. *J. Biol. Chem.* **281**, 27242-27250 (2006).
 7. Watanabe, K., Fuse, T., Asano, I., Tsukahara, F., Maru, Y., Nagata, K., Kitazato, K. & Kobayashi, N. Identification of Hsc70 as an influenza virus matrix protein (M1) binding factor involved in the virus life cycle. *FEBS Lett.* **580**, 5785-5790 (2006).
 8. Turan, K. & Nagata, K. Chitosan-DNA nanoparticles: The effect of cell type and hydrolysis of chitosan on in vitro DNA transfection. *Pharm. Develop. Technol.* **11**, 503-512 (2006).
 9. Naito, T., Momose, F., Kawaguchi, A. & Nagata, K. Involvement of Hsp90 in assembly and nuclear import of the influenza virus RNA polymerase subunits. *J. Virol.* **81**, 1339-1349 (2007).
 10. Kato, K., Miyaji-Yamaguchi, M., Okuwaki, M. & Nagata, K. Histone acetylation-independent transcription stimulation by a histone chaperone. *Nucleic Acids Res.* (in press).
 11. Nishie, T., Nagata, K. & Takeuchi, K. The C protein of wild-type measles virus has the ability to shuttle between the nucleus and the cytoplasm. *Microbes and Infection* (in press).
 12. 川口敦史、永田恭介. インフルエンザウイルスゲノムの機能制御と宿主因子. *ウイルス* **56**, 99-108 (2006).
 13. 永田恭介、加藤広介、滝沢直己. ウイルス感染における核機能. *蛋白質・核酸・酵素 (増刊 “細胞核の世界”)* **51**, 2274-2286 (2006).
 14. 滝沢直己、永田恭介. 学会印象記「第53回日本ウイルス学会学術集会」. *臨床と微生物* **33**, 208-208 (2006).
 15. 永田恭介. 書評「原著が読みたいくなるウイルス研究の物語」, *ウイルス* **56**, 267-268 (2006).
 16. 永田恭介. 人体を支配するしくみ. *ニュートンムック*, 46-49(2006).
 17. 永田恭介. *転写因子・転写制御キーワードブック* (田村隆明、山本雅之編、羊土社、東京、2006).
 18. 永田恭介、松本健. DNA 結合調節因子、NFI. *廣川タンパク質化学 第3巻 遺伝情報発現調節タンパク質*, 343-352 (名取俊二、中西義信、堀越正美編、広川書店、東京、2006).
 19. 永田恭介、浅賀正充. 遺伝子の構造機能に学ぶ. *アドバンスト・バイオミメティクス シリーズ2, “ファイバー” スーパーバイオミメティクスー近未来の新技术創成ー*, 126-135 (本宮達也監修、エヌ・ティー・エス、東京、2006).
 20. Okuwaki, M., Murano, K., Kato, K., Nagata, K. Molecular and physiological roles of histone chaperone. Ed. by Kiyama, R., Shimizu, M. *Recent DNA Structure, Chromatin and Gene Expression*. Kerala: Transworld Research Network, 121-144 (2006).
 21. Nagata, K., Takeyasu, K. *Nuclear Dynamics -Molecular Biology and Visualization of the Nucleus-*. Tokyo: Springer, (2006).
 22. 永田恭介. *Chapter11 ウイルスとファージ. ベーシックマスター分子生物学*, 253-268 (東中川徹、大山隆、清水光弘編、オーム社、東京、2006).

太田敏子 (教授)、斎藤慎二 (助教授)、黒田 誠 (講師)、森川一也 (講師)

1. Ohniwa, R. L., Morikawa, K., Kim, J., Kobori, T., Hizume, K., Matsumi, R., Atomi, H., Imanaka, T., Ohta, T., Yoshimura, S. H., and Takeyasu, K. Atomic force microscopy dissects the hierarchy of genome architectures in eukaryote, prokaryote and chloroplast. *Microscopy and Microanalysis* **13**, 1-10 (2006).
2. Higashide, M., Kuroda, M., Ohkawa, S. and Ohta, T. Evaluation of a cefoxitin disk diffusion test for the detection of *mecA*-positive methicillin-resistant *Staphylococcus saprophyticus*. *Int. J. Antimicrob. Agents* **27**, 500-4 (2006).
3. Morikawa, K., Ohniwa, R. L., Kim, J., Maruyama, A., Ohta T., and Takeyasu, K. Bacterial nucleoid dynamics: oxidative stress response in *Staphylococcus aureus*. *Genes Cells* **11**, 409-423 (2006).
4. Saito, S., Matsuura, M., & Hirai, Y. Regulation of lipopolysaccharide-induced interleukin-12 production by activation of repressor element GA-12 through hyperactivation of the ERK pathway. *Clin. Vaccine Immunol.* **13**, 876-83 (2006).
5. Dorschner, R. A., Lopez-Garcia, B., Peschel, A., Kraus, D., Morikawa, K., Nizet, V., and Gallo, R. L. The mammalian ionic environment dictates microbial susceptibility to antimicrobial defense peptides. *FASEB J.* **20**, 35-42 (2006).
6. Tanaka, Y., Morikawa, K., Ohki, Y., Yao, M., Tsumoto, K., Watanabe, N., Ohta, T., and Tanaka, I. Structural and mutational analyses of Drp35 from *Staphylococcus aureus*: a possible mechanism for its lactonase activity. *J. Biol. Chem.* (in press).
7. Kuroda, M., Nagasaki, S., and Ohta, T. Sesquiterpene Farnesol inhibits C₅₅ lipid carrier recycling of murein monomer precursor contributing to increased susceptibility to β -lactams in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Antimicrob. Chemother.* (in press) .
8. Tanaka, Y., Kuroda, M., Yasutake, Y., Yao, M., Tsumoto, K., Watanabe, N., Ohta, T. & Tanaka, I. Crystal structure analysis reveals a novel forkhead-associated (FHA) domain of ESAT-6 secretion system C (EssC) protein in *Staphylococcus aureus*. *PROTEINS: Structure, Function, and Bioinformatics* (in press).
9. Ohniwa, R. L., Morikawa, K., Kim, J., Ohta, T., Ishihama, A., Wada, C., and Takeyasu, K. Dynamic state of DNA topology is essential for genome condensation in bacteria. *EMBO J.* (in press) .
10. Morikawa, K., Ohniwa, R. L., Kim, J., Takeshita, S. L., Maruyama, A., Inose, U., Takeyasu, K., and Ohta, T. Biochemical, molecular genetic, and structural analyses of the staphylococcal nucleoid. *Microscopy and Microanalysis* (in press).
11. Inose, Y., Takeshita, S. L., Hidaka, T., Higashide, M., Mauyama, A., Hayashi, H., Morikawa, K., and Ohta, T. Genetic characterization of the natural SigB variants found in clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *J. Gen. Appl. Microbiol.* **52(5)** (in press).
12. 黒田誠. 平成 18 年度黒屋奨学賞受賞論文: ブドウ球菌属のゲノム解析とゲノムから見える薬剤耐性・病原因子の解析. 日本細菌学雑誌、**61 卷 (2)**、235-41 (2006).

渋谷 彰 (教授)、渋谷和子 (助教授)、本多伸一郎 (講師)、田原 聡子 (助手)

1. Shibuya A & Honda S. Molecular and functional characteristics of the Fc α / μ R, a novel Fc receptor for IgM and IgA. *Seminar in Immunohistopathol* **28**, 377-382 (2006).
2. Tahara-Hanaoka, S., Shibuya, K., Kai, H., Miyamoto, A., Morikawa, Y., Ohkochi, N., Honda, S. & Shibuya, A. Tumor rejection by the poliovirus receptor family ligands of the DNAM-1 (CD226) receptor. *Blood*, **107**,1491-96 (2006).
3. Shirakawa, J., Wang, Y., Tahara-Hanaoka, S., Honda, S., Shibuya, K. & Shibuya A. LFA-1-dependent lipid raft recruitment of DNAM-1 (CD226) in CD4+ T cell. *Int Immunol.* **18**, 951-57 (2006).
4. Shibuya, K., Shibata, K., Tahara-Hanaoka, S. & Shibuya A. Comment on "CD226 Is Specifically Expressed on the Surface of Th1 Cells and Regulates Their Expansion and Effector Functions". *J Immunol.* **176**, 3855-56 (2006).
5. Sakaguchi, M., Shingo, T., Shimazaki, T., Okano, HJ., Shiwa, M., Ishibashi, S., Oguro, H., Ninomiya, M., Kadoya, T., Horie, H., Shibuya, A., Mizusawa, H., Poirier, F., Nakauchi, H., Sawamoto, K. & Okano H. A carbohydrate-binding protein, Galectin-1, promotes proliferation of adult neural stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **103**, 7112-17 (2006).
6. Murayama, A., Sakura, K., Nakayama, M., Yasuzawa, K., Fujita, E., Wang, Y., Ushijima, T., Shibuya, K., Shibuya, A., Kawabe, Y. & Yanagisawa, J. A specific CpG site demethylation in the human interleukin 2 gene promoter is an epigenetic memory. *EMBO J.* **25**, 1081-92 (2006).
7. Kai, H., Shibuya, K., Wang, Y., Kameta, H., Kameyama, T., Tahara-Hanaoka, S., Miyamoto, A., Honda, S., Matsumoto, I., Koyama, A., Sumida, T. & Shibuya, A. Critical role of M. tuberculosis for dendritic cell maturation to induce collagen-induced arthritis in H-2b background of C57BL/6 mice. *Immunology.* **118**, 233-39 (2006).
8. Cho, Y., Usui, K., Honda, S., Tahara-Hanaoka, S., Shibuya, K. & Shibuya, A. Molecular characteristics of IgA and IgM Fc binding to the Fc α / μ R. *Biochem Biophys Res Commun.* **345**, 474-78 (2006).
9. Nakahashi, C., Tahara-Hanaoka, S., Totsuka, N., Okoshi, Y., Takai, T., Ohkochi, N., Honda, S-I., Shibuya, K. & Shibuya, A. Dual assemblies of an activating immune receptor, MAIR-II, with ITAM-bearing adapters DAP12 and FcR γ chain on peritoneal macrophages. *J Immunol.* **15**:178 (2), 765-70 (2007).
10. Wang, Y., Kai, H., Chang, F., Shibata, K., Tahara-Hanaoka, S., Honda, S-I., Shibuya, A. & Shibuya, K. A critical role of LFA-1 in the development of Th17 cells and induction of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Biochem Biophys Res Commun.* **23**, 353(4), 857-62 (2007).
11. Ishizaki, K., Yamada, A., Yoh, K., Nakano, T., Shimohata, H., Maeda, A., Fujioka, Y., Morito, N., Kawachi, Y., Shibuya, K., Otsuka, F., Shibuya, A. & Takahashi, S. Th1 and Type 1 Cytotoxic T Cells Dominate the Responses in Tbet Over- expression Transgenic Mice that Develop Contact Dermatitis. *J Immunol.* **15**:178(2), 765-70 (2007).
12. 田原聡子, 渋谷 彰. DNAM-1(CD226) リガンドを介した腫瘍の拒絶. *血液・腫瘍科* **53**, 564-70 (2006).
13. 大越 靖, 渋谷 彰. 分子レベルからみた T/NK 細胞分化. *血液・腫瘍科* **51**, 564-70 (2006).

14. 田原聡子, 渋谷和子, 渋谷彰. リンパ球接着分子 DNAM-1(CD226) のリガンドの同定とその機能. *Annual Review 免疫* 2006, 134 (2006).

先端医学 (分子発生生物学グループ)

山本雅之 (教授)、本橋ほづみ (助教授)、小林 聡 (講師)、小林麻己人 (講師)、清水律子 (講師)、勝岡史城 (助手)

1. Kobayashi, A., Kang, M-I., Watai, Y., Tong, K.I., Shibata, T., Uchida, K. & Yamamoto, M. Oxidative and electrophilic stresses activate Nrf2 through inhibition of ubiquitination activity of Keap1. *Mol. Cell. Biol.* **26**, 221-9 (2006).
2. Okawa, H., Motohashi, H., Kobayashi, A., Aburatani, H., Kensler, T.W. & Yamamoto, M. Hepatocyte-specific deletion of the *keap1* gene activates Nrf2 and confers potent resistance against acute drug toxicity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **339**, 79-88 (2006).
3. Uwayama, J., Hirayama, A., Yanagawa, T., Warabi, E., Sugimoto, R., Itoh, K., Yamamoto, M., Yoshida, H., Koyama, A. & Ishii, T. Tissue Prx I in the protection against Fe-NTA and the reduction of nitroxyl radicals. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **339**, 226-31 (2006).
4. Umemura, T., Kuroiwa, Y., Kitamura, Y., Ishii, Y., Kanki, K., Kodama, Y., Itoh, K., Yamamoto, M., Nishikawa, A. & Hirose, M. A crucial role of Nrf2 *in vivo* in defense against oxidative damage by an environmental pollutant, pentachlorophenol. *Toxicol. Sci.* **90**, 111-9 (2006).
5. Nagai, H., Kubo, M., Abe, R., Yamamoto, M. & Nohara, K. Constitutive activation of the aryl hydrocarbon receptor in T-lineage cells induces thymus involution independently of the Fas/Fas ligand-signaling pathway. *Int. Immunopharmacol.* **6**, 279-86 (2006).
6. Morito, N., Yoh, K., Fujioka, Y., Nakano, T., Shimohata, H., Hashimoto, Y., Yamada, A., Maeda, A., Matsuno, F., Hata, H., Suzuki, A., Imagawa, S., Mitsuya, H., Esumi, H., Koyama, A., Yamamoto, M., Mori, N. & Takahashi, S. Overexpression of c-Maf contributes to T-cell lymphoma in both mice and human. *Cancer Res.* **66**, 812-9 (2006).
7. Fujiwara, T., Harigae, H., Takahashi, S., Furuyama, K., Nakajima, O., Sun, J., Igarashi, K., Yamamoto, M., Sassa, S., Kaku, M. & Sasaki, T. Differential gene expression profiling between wild type and ALAS2-null erythroblasts: Identification of novel heme regulated genes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **340**, 105-10 (2006).
8. Suzuki, N., Ohneda, O., Minegishi, N., Nishikawa, M., Ohta, T., Takahashi, S., Engel, J.D. & Yamamoto, M. Combinatorial *Gata2* and *Sca1* expression defines hematopoietic stem cells in the bone marrow niche. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **103**, 2202-7 (2006).
9. Satoh, K., Kagaya, Y., Nakano, M., Ito, Y., Ohta, J., Tada, H., Karibe, A., Sakuma, M., Minegishi, N., Suzuki, N., Yamamoto, M., Ono, M., Watanabe, J., Shirato, K., Ishii, N., Sugamura, K. & Shimokawa, H. Important role of endogenous erythropoietin system to recruit endothelial cells in hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. *Circulation* **113**, 1442-50 (2006).
10. Padmanabhan, B., Tong, K.I., Ohta, T., Nakamura, Y., Scharlock, M., Ohtsuji, M., Kang, M-I., Kobayashi, A., Yokoyama, S. & Yamamoto, M. Structural basis for defects of Keap1 activity provoked by its point mutations in lung cancer. *Mol. Cell.* **21**, 689-700 (2006).
11. Tong, K.I., Katoh, Y., Kusunoki, H., Itoh, K., Tanaka, T. & Yamamoto, M. Keap1 recruits

- Neh2 through binding to ETGE and DLG motifs: characterization of the two-site molecular recognition model. *Mol. Cell. Biol.* **26**, 2887-900 (2006).
12. Thimmulappa, R.K., Lee, H., Rangasamy, T., Reddy, S.P., Yamamoto, M., Kensler, T.W. & Biswal, S. Nrf2 is a critical regulator of innate immune response and survival during experimental sepsis. *J. Clin. Invest.* **116**, 984-95 (2006).
 13. Suzuki, M., Ohneda, K., Ohmura, S., Tsukamoto, S., Ohneda, O., Philipsen, S. & Yamamoto, M. Real-time monitoring of stress erythropoiesis *in vivo* using *Gata1*- and β -globin LCR-luciferase transgenic mice. *Blood* **108**, 726-33 (2006).
 14. Yamamoto, T., Kyo, M., Kamiya, T., Tanaka, T., Engel, J.D., Motohashi, M. & Yamamoto, M. Predictive base substitution rules that determine the binding and transcriptional specificity of Maf recognition elements. *Genes Cells* **11**, 575-91 (2006).
 15. Nakajima, O., Okano, S., Harada, H., Kusaka, T., Gao, X., Hosoya, H., Suzuki, N., Takahashi, S & Yamamoto, M. Transgenic rescue of erythroid 5-aminolevulinate synthase-deficient mice results in the formation of ring sideroblasts and siderocytes. *Genes Cells* **11**, 685-700 (2006).
 16. Motohashi, H., Katsuoka, F., Miyoshi, C., Uchimura, Y., Saitoh, H., Francastel, C., Engel, J.D. & Yamamoto, M. MafG sumoylation is required for active transcriptional repression. *Mol. Cell. Biol.* **26** 4652-63 (2006).
 17. Moriguchi, T., Hamada, M., Morito, N., Terunuma, T., Hasegawa, K., Zhang, C., Yokomizo, T., Esaki, R., Kuroda, E., Yoh, K., Kudo, T., Nagata, M., Engel, J.D., Yamamoto, M & Takahashi, S. MafB is essential for renal development and F4/80 expression in macrophage. *Mol. Cell. Biol.* **26**, 5715-27 (2006).
 18. Zhu, H., Zhang, L., Itoh, K., Yamamoto, M., Ross, D., Trush, M.A., Zweier, J.L. & Li, Y. Nrf2 controls bone marrow stromal cell susceptibility to oxidative and electrophilic stress. *Free Radic. Biol. Med.* **41**, 132-43 (2006).
 19. Singh, A., Rangasamy, T., Thimmulappa, R.K., Lee, H., Osburn, W.O., Brigelius-Flohe, R., Kensler, T.W., Yamamoto, M. & Biswal, S. Glutathione peroxidase 2, the major cigarette smoke-inducible isoform of GPX in lungs is regulated by Nrf2. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **35**, 639-50 (2006).
 20. McMahon, M.J., Thomas, N., Itoh, K., Yamamoto, M. & Hayes, J.D. Dimerization of substrate adaptors can facilitate cullin-mediated ubiquitylation of proteins by a 'tethering' mechanism: A two-site interaction model for the Nrf2-Keap1 complex. *J. Biol. Chem.* **281**, 24756-68 (2006).
 21. Sakurai, T., Kanayama, M., Shibata, T., Itoh, K., Kobayashi, A., Yamamoto, M. & Uchida, K. Ebselen, a seleno-organic antioxidant, as an electrophile. *Chem. Res. Toxicol.* **19**, 1196-204 (2006).
 22. Moriguchi, T., Nakano, T., Hamada, M., Maeda, A., Fujioka, Y., Kuroha, T., Huber, R., Hasegawa, S., Rao, A., Yamamoto, M., Takahashi, S., Lim, K.C. & Engel, J.D. GATA-3 participates in a complex transcriptional feedback network to regulate sympathoadrenal differentiation. *Development* **133**, 3871-81 (2006).
 23. Zhang, Y., Crouch, D.H., Yamamoto, M. & Hayes, J.D. Negative regulation of Nrf1 (nuclear factor-erythroid 2 p45-related factor 1) by its N-terminal domain is independent of Keap1: The Nrf1 and Nrf2 transcription factors are located to different sub-cellular compartments and are negatively controlled by distinct mechanisms. *Biochem. J.* **399**, 373-85 (2006).
 24. Zhang, J., Ohta, T., Maruyama, A., Hosoya, T., Nishikawa, K., Maher, J.M., Shibahara, S.,

- Itoh, K. & Yamamoto, M. BRG1 Interacts with Nrf2 to selectively mediate HO-1 induction in response to oxidative stress. *Mol. Cell. Biol.* **26**, 7942-52 (2006).
25. Mukai, H.Y., Motohashi, H., Ohneda, O., Suzuki, N., Nagano, M. & Yamamoto, M. Transgene insertion into the proximity of the c-myc gene disrupts erythroid-megakaryocytic lineage bifurcation. *Mol. Cell. Biol.* **26**, 7953-65 (2006).
 26. Hosoya-Ohmura, S., Mochizuki, N., Suzuki, M., Ohneda, O., Ohneda, K. & Yamamoto, M. GATA-4 incompletely substitutes for GATA-1 in promoting both primitive and definitive erythropoiesis *in vivo*. *J. Biol. Chem.* **281**, 32820-30 (2006).
 27. Matsumoto, K., Imagawa, S., Obara, N., Suzuki, N., Takahashi, S., Nagasawa, T. & Yamamoto, M. 2-Oxoglutarate downregulates expression of vascular endothelial growth factor and erythropoietin through decreasing hypoxia-inducible factor-1alpha and inhibits angiogenesis. *J. Cell. Physiol.* **209**, 333-40 (2006).
 28. Ema, M., Yokomizo, T., Wakamatsu, A., Terunuma, T., Yamamoto, M. & Takahashi, S. Primitive erythropoiesis from mesodermal precursors expressing VE-cadherin, PECAM-1, Tie2, endoglin and CD34 in the mouse embryo. *Blood*, **108**, 4018-24 (2006).
 29. Thimmulappa, R.K., Scollick, C., Traore, K., Yates, M., Trush, M.A., Liby, K.T., Sporn, M.B., Yamamoto, M., Kensler, T.W. & Biswal, S. Nrf2-dependent protection from LPS induced inflammatory response and mortality by CDDO-Imidazolide. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **351**, 883-9 (2006)
 30. Yu X, Egner PA, Wakabayashi J, Wakabayashi N, Yamamoto M, Kensler TW. Nrf2-mediated induction of cytoprotective enzymes by 15-deoxy-Delta12,14-prostaglandin J2 is attenuated by alkenal/one oxidoreductase. *J. Biol. Chem.* **281**, 26245-529 (2006).
 31. Ohneda, O. & Yamamoto, M. In vitro differentiation of mouse ES cells into haematopoietic cells. *OUP Practical Approach on Embryonic Stem Cells* (Notarianni, E. and Evans, M.J, eds.), 169-88 (2006).
 32. Kobayashi, M. & Yamamoto, M. Nrf2-Keap1 regulation of cellular defense mechanisms against electrophiles and reactive oxygen species. *Adv. Enz. Regl.* Elsevier Science B.V., New York, **46**, 113-40 (2006).
 33. Tong, K.I., Kobayashi, A., Katsuoka, F. & Yamamoto, M. Two-site substrate recognition model for the Keap1-Nrf2 System: a hinge and latch mechanism. *Biol. Chem.* **387**, 1311-20 (2006).
 34. Horiuchi, K., Umetani, M., Minami, T., Okayama, H., Takeda, S., Yamamoto, M., Aburatani, H., Reid, P.C., Housman, D.E., Hamakubo, T. & Kodama, T. Wilms' tumor 1-associating protein regulates G2/M transition through stabilization of cyclin A2 mRNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **103**, 17278-83 (2006).
 35. Sekine, H., Mimura, J., Yamamoto, M. and Fujii-Kuriyama, Y. Unique and overlapping transcriptional roles of Arnt (Arylhydrocarbon receptor nuclear translocator) and Arnt2 in xenobiotic and hypoxic responses. *J. Biol. Chem.* **281**, 37507-16 (2006).
 36. Motohashi, H. & Yamamoto, M. Carcinogenesis and transcriptional regulation through Maf recognition elements. *Cancer Sci.* **98**, 135-9 (2007).
 37. Warabi, E., Takabe, W., Minami, T., Inoue, K., Itoh, K., Yamamoto, M., T Ishii., T, Kodama, T. & Noguchi, N. Shear stress stabilizes NF-E2 related factor 2 and induces antioxidant genes in endothelial cells: Role of reactive oxygen/nitrogen species. *Free. Rad. Biol. Med.* **42**, 260-9 (2007).
 38. Yokomizo, T., Takahashi, S., Mochizuki, N., Kuroha, T., Ema, M., Wakamatsu, A., Shimizu,

- R., Ohneda, O., Osato, M., Okada, H., Komori, T., Ogawa, M., Nishikawa, S-I., Ito, Y. & Yamamoto, M. Characterization of GATA-1+ hemangioblastic cells in the mouse embryo. *EMBO J.* **26**, 184-96 (2007).
39. Yates, M.S., Tauchi, M., Katsuoka, F., Flanders, K.C., Liby, K.T., Honda, T., Gribble, G.W., Johnson, D.A., Johnson, J.A., Burton, N.C., Guilarte, T.R., Yamamoto, M., Sporn, M.B. & Kensler, T.W. Pharmacodynamic characterization of chemopreventive triterpenoids as exceptionally potent inducers of Nrf2-regulated genes. *Mol. Cancer Therapeutics* **6**, 154-162 (2007).
40. Okada, K., Shoda, J., Kano, M., Suzuki, S., Ohtake, N., Yamamoto, M., Takahashi, H., Utsunomiya, H., Oda, K., Sato, K., Watanabe, A., Ishii, T., Itoh, K., Yamamoto, M., Yokoi, T., Yoshizato, K., Sugiyama, Y. & Suzuki, H. Inchinkoto, an herbal medicine, and its ingredients dually exert Mrp2/MRP2-mediated choleresis and Nrf2-mediated antioxidative action in rat livers. *Am. J. Physiol.* (in press).
41. Kitamura, Y., Umemura, T., Kanki, K., Kodama, Y., Kitamoto, S., Saito, K., Itoh, K., Yamamoto, M., Masegi, T., Nishikawa, A. & Hirose, M. Increased susceptibility to hepatocarcinogenicity of Nrf2-deficient mice exposed to 2-amino-3-methylimidazo [4,5-f] quinoline. *Cancer. Sci.* (in press).
42. Imagawa, S., Matsumoto, K., Horie, M., Ohkoshi, N., Nagasawa, T., Doi, T., Suzuki, N. & Yamamoto, M. Does K-11706 enhance performance and why? *Int. J. Sports. Med.* (in press).
43. Marzec, J.M., Christie, J.D., Reddy, S.P., Jedlicka, A.E., Vuong, H., Lanken, P.N., Aplenc, R., Yamamoto, T., Yamamoto, M., Cho, H-Y. & Kleeberger, S.R. Functional polymorphisms in the transcription factor NRF2 increase the risk of acute lung injury. *FASEB J.* (in press).
44. Koga, S., Yamaguchi, N., Abe, T., Minegishi, M., Tsuchiya, S., Yamamoto, M. & Minegishi, N. Cell cycle-dependent oscillation of GATA2 expression in hematopoietic cells. *Blood* (in press).
45. Asou, N., Yanagida, M., Huang, L., Yamamoto, M., Shigesada, K., Mitsuya, H., Ito, Y. & Osato, M. Concurrent transcriptional deregulation of AML1/RUNX1 and GATA factors by the AML1-TRPS1 chimeric gene in t(8;21)(q24;q22) acute myeloid leukemia. *Blood* (in press).
46. 勝岡史城 & 山本雅之. Keap1-Nrf2 システムが担う生体防御機構. *細胞工学* **25**, 153-156 (2006).
47. 大川裕美 & 山本雅之. Nrf2-Keap1 系が制御する生体の環境応答. *ファルマシア* **42**, 685-9 (2006).
48. 安部加奈子 & 清水律子. GATA-1 の機能異常と白血病 - 発現低下と構造異常 -. *血液・腫瘍科* **52**, 625-30 (2006).
49. 鈴木隆史 & 山本雅之. Keap1-Nrf2 システムによるレドックスシグナル応答メカニズム. *実験医学* **24**, 1737-43 (2006).
50. 小林麻己人 & 竹内未紀. 赤血球分化を制御する遺伝子ネットワーク. *細胞工学* **25**, 13-6 (2006).
51. 小林 聡 & Kit I. Tong. 第II章ユビキチン系の生理と病態 B ユビキチンと代謝応答「ユビキチンリガーゼアダプターと酸化ストレスセンサー —Nrf2-Keap1 系と Cul3 による酸化ストレス応答機構」、ユビキチン-プロテアソーム系とオートファジー 作動機構と病態生理, pp1304-8. (田中啓二, 大隅良典編, 共立出版, 2006).
52. 小林 牧. 血球分化の転写制御 pp261-2 ; GATA-1,-2,-3. pp103-4 ; EKLF. p92 ; PU.1.

p169; Scl/tal1. p204. 転写因子・転写制御キーワードブック (田村隆明, 山本雅之編, 羊土社, 2006).

53. 向井陽美&山本雅之. 第1部基礎, II赤血球, B赤血球の生化学と機能, 3ヘモグロビンの構造と機能. 三輪血液病学・第3版, pp171-82, 文光堂 (2006).
54. 田村隆明&山本雅之編. 転写因子・転写制御キーワードブック, 羊土社 (2006).

19

先端医学 (分子神経生物学グループ)

榎 正幸 (教授)、塩見健輔 (講師)、畠中由美子 (講師)、榎 和子 (講師)

1. Koike, S., Keino-Masu, K., Ohto, T., & Masu, M. The N-terminal hydrophobic sequence of autotaxin (ENPP2) functions as a signal peptide. *Genes Cells* **11**, 133-142 (2006).
2. Soma, K., Shiomi, K., Keino-Masu, K., & Masu, M. Expression of mouse *Coiled-coil-DIX1 (Ccd1)*, a positive regulator of Wnt signaling, during embryonic development. *Gene Expression Patterns* **6**, 325-330 (2006).
3. Takayanagi, S., Hiroyama, T., Yamazaki, S., Nakajima, T., Morita, Y., Usui, J., Eto, K., Motohashi, T., Shiomi, K., Keino-Masu, K., Masu, M., Oike, Y., Mori, S., Yoshida, N., Iwama, A., & Nakauchi, H. Genetic marking of hematopoietic stem and endothelial cells: Identification of the *Tmtsp* genes encoding a novel cell-surface protein with the thrombospondin-1 domain. *Blood* **107**, 4317-4325 (2006).
4. Kamimura, K., Koyama, T., Habuchi, H., Ueda, R., Masu, M., Kimata, K., & Nakato, H. Specific and flexible roles of heparan sulfate modifications in *Drosophila* FGF signaling. *J. Cell Biol.* **174**, 773-778 (2006).
5. Okada, T., Keino-Masu, K., & Masu, M. Migration and nucleogenesis of mouse precerebellar neurons visualized by *in utero* electroporation of a green fluorescent protein gene. *Neurosci. Res.* **57**, 40-49 (2007).
6. Masu, M & Keino-Masu, K. Role of heparan sulfate 6-O-endosulfatases in the nervous system. In: *Neural Proteoglycans* (Ed. by Maeda, N.), Research Signpost (in press).

20

応用医学 (遺伝医学グループ)

有波忠雄 (教授)、石黒浩毅 (講師: 休職中)、野口恵美子 (講師)

1. Onaivi, E.S., Ishiguro, H., Gong, J.P., Patel, S., Perchuk, A., Meozzi, P.A., Myers, L., Mora, Z., Tagliaferro, P., Gardner, E., Brusco, A., Akinshola, B.E., Liu, Q.R., Hope, B., Iwasaki, S., Arinami, T., Teasenfitz, L., & Uhl, G.R. Discovery of the Presence and Functional Expression of Cannabinoid CB2 Receptors in Brain. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1074**, 514-536 (2006).
2. Nishimura, F., Shibasaki, M., Ichikawa, K., Arinami, T., & Noguchi, E. Failure to find an association between CD14-159C/T polymorphism and asthma: a family-based association test and meta-analysis. *Allergol. Int.* **55**, 55-85 (2006).
3. Fukuda, Y., Koga, M., Arai, M., Noguchi, E., Ohtsuki, T., Horiuchi, Y., Ishiguro, H., Niizato, K., Iritani, S., Itokawa, M., & Arinami, T. Monoallelic and Unequal Allelic Expression of the

- HTR2A Gene in Human Brain and Peripheral Lymphocytes. *Biol. Psychiatry* **60**, 1331-35 (2006).
4. Aoki, T., Hirota, T., Tamari, M., Ichikawa, K., Takeda, K., Arinami, T., Shibasaki, M., & Noguchi, E. An association between asthma and TNF-308G/A polymorphism: meta-analysis. *J. Hum. Genet.* **51**, 677-85 (2006).
 5. Zhang, J., Migita, O., Koga, M., Shibasaki, M., Arinami, T., & Noguchi, E. Determination of structure and transcriptional regulation of CYSLTR1 and an association study with asthma and rhinitis. *Pediatr. Allergy Immunol.* **17**(4):242-249, (2006).
 6. Noguchi, E., Ohtsuki, Y., Tokunaga, K., Yamaoka-Sageshima, M., Ichikawa, K., Aoki, T., Shibasaki, M., & Arinami, T. ADAM33 polymorphisms are associated with asthma susceptibility in a Japanese population. *Clin. Exp. Allergy* **36**, 602-8, (2006).
 7. Horiuchi, Y., Arai, M., Niizato, K., Iritani, S., Noguchi, E., Ohtsuki, T., Koga, M., Kato, T., Itokawa, M., & Arinami, T. A Polymorphism in the PDLIM5 Gene Associated with Gene Expression and Schizophrenia. *Biol. Psychiatry* **59**, 434-39 (2006).
 8. Onaivi, E.S., Ishiguro, H., Sejal, P., Meozzi, P.A., Myers, L., Tagliaferro, P., Hope, B., Leonard, C.M., Uhl, G.R., Brusco, A., & Gardner, E. Methods to study the behavioral effects and expression of CB2 cannabinoid receptor and its gene transcripts in the chronic mild stress model of depression. *Methods Mol. Med.* **123**, 291-98 (2006).
 9. Uhl, G.R., Ishiguro, H., Onaivi, E.S., Zhang, P.W., Akinshola, B.E., Lin, Z., Hope, B., Leonard, C.M., & Liu, Q.R. Molecular neurobiological methods in marijuana-cannabinoid research. *Methods Mol. Med.* **123**, 1-17 (2006).
 10. Gong, J.P., Onaivi, E.S., Ishiguro, H., Liu, Q.R., Tagliaferro, P.A., Brusco, A., & Uhl, G.R. Cannabinoid CB2 receptors: immunohistochemical localization in rat brain. *Brain Res.* **1071**, 10-23 (2006).
 11. Ishiguro, H., Liu, Q.R., Gong, J.P., Hall, F.S., Ujike, H., Morales, M., Sakurai, T., Grumet, M., & Uhl, G.R. NrCAM in addiction vulnerability: positional cloning, drug-regulation, haplotype-specific expression, and altered drug reward in knockout mice. *Neuropsychopharmacology* **31**, 572-84 (2006).
 12. Arinami, T. Analyses of the associations between the genes of 22q11 deletion syndrome and schizophrenia. *J. Hum. Genet.* **51**, 1037-45 (2006).
 13. Nakayama, J., & Arinami, T. Molecular genetics of febrile seizures. *Epilepsy Res.* **70 Suppl 1**: S190-8 (2006)
 14. Ishiguro, H., Iwasaki, S., Teasentz, L., Higuchi, S., Horiuchi, Y., Saito, T., Arinami, T., & Onaivim ES. Involvement of cannabinoid CB2 receptor in alcohol preference in mice and alcoholism in humans. *Pharmacogenomics J.* (in press).
 15. Kanemoto, N., Kanemoto, K., Kamoda, T., Hasegawa, M., & Arinami, T. A case of Moebius syndrome presenting with congenital bilateral vocal cord paralysis. *Eur. J. Pediatr.* (in press).
 16. Ishiguro, H., Horiuchi, Y., Koga, M., Inada, T., Iwata, N., Ozaki, N., Ujike, H., Muratake, T., Someya, T., & Arinami, T. RGS4 is not a susceptibility gene for schizophrenia in Japanese: Association study in a large case-control population. *Schizophr. Res.* (in press).
 17. 有波忠雄. ドパミン受容体. *分子精神医学* **6**, 429-32 (2006).
 18. 有波忠雄. 分子遺伝学総論・方法論：とくに精神疾患に焦点を当てて. *神経研究の進歩* **50**, 660-72 (2006).

応用医学（実験動物学グループ）

八神健一（教授）、杉山文博（助教授）、國田 智（講師）

1. Kunita, S., Chaya, M., Hagiwara, K., Ishida, T., Takakura, A., Sugimoto, T., Iseki, H., Fuke, K., Sugiyama, F., Yagami, K. Development of ELISA Using Recombinant Antigens for Specific Detection of Mouse Parvovirus Infection. *Exp. Anim.* **55**, 117-24 (2006).
2. Yanagita, M., Okuda, T., Endo, S., Tanaka, M., Takahashi, K., Sugiyama, F., Kunita, S., Takahashi, S., Fukatsu, A., Yanagisawa, M., Kita, T., Sakurai, T. Uterine sensitization-associated gene-1 (USAG-1), a novel BMP antagonist expressed in the kidney, accelerates tubular injury. *J. Clin. Invest.* **116**, 70-9 (2006).
3. Shimizu, Y., Motohashi, N., Iseki, H., Kunita, S., Sugiyama, F., Yagami, K. A novel subpopulation lacking Oct4 expression in the testicular side population. *Int. J. Mol. Med.* **17**, 21-8 (2006).

応用医学（再生医学グループ）

大根田 修（教授）、大川（鎮西）敬子（講師）、三好浩稔（講師）、山下年晴（助手）

1. Hosoya-Ohmura, S., Mochizuki, N., Suzuki, M., Ohneda, O., Ohneda, K. & Yamamoto, M. GATA-4 incompletely substitutes for GATA-1 in promoting both primitive and definitive erythropoiesis in vivo. *J Biol Chem.* **281**, 32820-30 (2006).
2. Mukai, H.Y., Motohashi, H., Ohneda, O., Suzuki, N., Nagano, M. & Yamamoto, M. Transgene insertion into proximity of the c-myb gene disrupts erythroid-megakaryocytic lineage bifurcation. *Mol. Cell Biol.* **26**, 7953-65 (2006).
3. Suzuki, M., Ohneda, K., Hosoya-Ohmura, S., Tsukamoto, S., Ohneda, O., Philipsen, S. & Yamamoto, M. Real-time monitoring of stress erythropoiesis in vivo using Gata1 and beta-globin LCR luciferase transgenic mice. *Blood* **108**, 726-33 (2006).
4. Suzuki, N., Ohneda, O., Minegishi, N., Nishikawa, M., Ohta, T., Takahashi, S., Engel, J.D. & Yamamoto, M. Combinatorial Gata2 and Sca1 expression defines hematopoietic stem cells in the bone marrow niche. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **103**, 2202-7 (2006).
5. Ehashi, T., Ohshima, N. & Miyoshi, H. Three-dimensional culture of porcine fetal liver cells for a bioartificial liver. *J. Biomed. Mater. Res. A* **77**, 90-6 (2006).
6. Ohneda, O. & Yamamoto, M. *In vitro* differentiation of mouse ES cells into haematopoietic cells. *Embryonic Stem Cells-Practical Approach, Oxford University Press Chapter 7*, 169-88 (2006). (Edited by E. Notarianni and M. J Evans)
7. Yokomizo, T., Takahashi, S., Mochizuki, N., Kuroha, T., Ema, M., Wakamatsu, A., Shimizu, R., Ohneda, O., Osato, M., Okada, H., Komori, T., Ogawa, M., Nishikawa, S., Ito, Y., & Yamamoto, M. Characterization of GATA-1(+) hemangioblastic cells in the mouse embryo. *EMBO J.* **26**, 184-96 (2007).
8. Ehashi, T., Koyama, T., Ookawa, K., Ohshima, N. & Miyoshi H. Effects of oncostatin M on secretion of vascular endothelial growth factor and reconstruction of liver-like structure by fetal liver cells in monolayer and three-dimensional cultures. *J. Biomed. Mater. Res. A* (in press).

応用医学（診断生化学グループ）

浦山 修（教授）、中川 嘉（講師）

1. Hayashi, T., Urayama, O., Kawai, K., Hayashi, K., Iwanaga, S., Ohta, M., Saito, T. & Murakami, K. Laughter regulates gene expression in patients with type 2 diabetes. *Psychother. Psychosom.* **75**, 62-65 (2006).
2. Oyamada, H., Kamada, Y., Saito, N., Tsuda, A., Urayama, O., Yamada, H., Hirasawa, H., Yamaguchi, K., Ueki, S. & Chihara, J. RANTES production from mononuclear cells in response to the specific allergen in asthma patients. *Allergology International* **55**, 253-259 (2006).
3. Nakagawa, Y., Shimano, H., Yoshikawa, T., Ide, T., Tamura, M., Yamamoto, T., Inoue, N., Matsuzaka, T., Takahashi, A., Hasty, AH., Suzuki, H., Sone, H., Toyoshima, H., Yahagi, N. & Yamada, N. TFE3 transcriptionally activates hepatic IRS-2, participates in insulin signaling and ameliorates diabetes. *Nature Medicine* **12**, 107-113 (2006).
4. Kato, T., Shimano, H., Yamamoto, T., Yokoo, T., Endo, Y., Ishikawa, M., Matsuzaka, T., Nakagawa, Y., Kumadaki, S., Yahagi, N., Takahashi, A., Sone, H., Suzuki, H., Toyoshima, H., Hasty, AH., Takahashi, S., Gomi, H., Izumi, T. & Yamada, N. Granuphilin is activated by SREBP-1c and involved in impaired insulin secretion in diabetic mice. *Cell Metabolism* **4**, 143-54 (2006).
5. Nakanishi, H., Aoki, N., Nakagawa, Y., Jin-no, S., Aoyama, K., Oshima, K., Ohira, S., Sato, C., Nadano, D. & Matsuda, T. Weaning-induced expression of a milk-fat globule protein, MFG-E8, in mammary glands as demonstrated by the analysis of its mRNA, protein and phosphatidylseine-binding activity. *Biochemical Journal* **395**, 21-30 (2006).
6. 浦山 修. 高インスリン血症の診断－インスリン抵抗性による高インスリン血症を中心に. *微研ジャーナル友* **29**(2), 3-7(2006).
7. 中川 嘉, 島野 仁. インスリン感受性調節因子としてのTFE3. *Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌* **2007**, 7-13 (2007).
8. 浦山 修, その他. *臨床検査学講座／臨床化学検査学 (第2版)*. 医歯薬出版 (2006).

応用医学（医学物理学グループ）

長島泰夫（教授）、榮 武二（教授）、安岡 聖（講師）、照沼 利之（助手）

1. Sase, S., Sasaki, T., Fukukita, H., Sakae, T., Akine, Y., Determination of gate-on and-off timing in respiration-gated radiotherapy, *Radiol. Technol.* **62**, No.12, 1682-1689 (2006).
2. Tayama, R., Fujita, Y., Tadokoro, M., Fujimaki, H., Sakae, T. & Terunuma, T., Measurement of neutron dose distribution for a passive scattering nozzle at the Proton Medical Research Center (PMRC), *Nucl. Instr. and Meth. in Phys. Res. A* **564**, 532-536 (2006).
3. Nohtomi, A., Takata, N. & Sakae, T., A correction factor for effects of scattered X-rays at calibration of ionization chamber in low energy X-ray standard fields, *J. Nucl. Sci. Tech.* **44**, No.2, 1-5 (2007).
4. 榮 武二. 陽子線がん治療システムの効果と仕組み. *先端科学技術要覧*, OHM 編集部編, 428-429 (2006).

内田 和彦 (助教授)

1. Ishikawa, T., Miwa, M., & Uchida, K. Quantitation of tissue-specific mRNA of thyroid in peripheral blood for early detection of thyroid papillary carcinoma. *Thyroid*, **16**, 435-42 (2006).
2. Thuwajit, C., Thuwaji, P., Uchida, K., Daorueang, D., Kaewkes, S., Wongkham, S., & Miwa, M. Gene expression profiling defined pathways correlated with fibroblast cell proliferation induced by *Opisthorchis viverrini* excretory/ secretory product. *World J. Gastroenterol.*, **12**, 3585-92 (2006).
3. Miyazaki, K., Shibahara, T., Sato, D., Uchida, K., Suzuki, H., Matsui, H., Yanaka, A., Nakahara, A., & Matsuzaki, Y. Influence of chemotherapeutic agents and cytokines on the expression of 5-fluorouracil-associated enzymes in human colon cancer cell lines. *J. Gastroenterol.* **41**, 140-50 (2006).
4. Uchida, K. Gene expression profiling for biomarker discovery. In *BioArrays: From Basics to Diagnostics*, edited by Appasani, K. Humana Press, Totowa, NJ (in press).
5. Shimazui T, Ami Y, Yoshikawa K, Uchida K, Kojima T, Oikawa T, Nakamura K, Honda N, Hinotsu S, Miyazaki J, Kunita N and Akaza H. Prediction of in vitro response to interferon-alpha in renal cell carcinoma cell lines. *Cancer Sci.* (in press).

宮増フラミニア (助教授)

1. Miyamasu, F. Problem-Based Learning in the English-for-Medical-Purposes Class. *J Med Eng Educ.* **6**(1), 21-27 (2006).

升 秀夫 (助手)

1. 熊坂隆行、升 秀夫、藤村友佳織 & 山田好秋. 病院に勤務する看護師への調査による動物介在についての見解. *日本動物看護学会雑誌*. Vol.11(1), 49-59(2006).
2. 熊坂隆行、升 秀夫. 動物介在看護 (ファームプレス, 東京, 2006).

キーワード索引

A		H	
ACIN1	4	HeLa 細胞	12
AFM	16	HIF(hypoxia inducible factor)	22
AMS	24	HPLC	1,10,19
AP-2 複合体	13	I	
APC	5	Id	5
ARF	13	in situ ハイブリダイゼーション	1,3,19
B		in vivo イメージング(装置)	14,18
Bax inhibitor-1 (BI-1)	4	ITAM	17
BTEB2 (Klf5)	2	ITIM	17
B 細胞	17	K	
C		Keap1	18
cDNA microarray 法	4	L	
CGRP	3	lacZ	19
c-myc	5	Large Maf	2
Coiled-coil-DIX	19	Laughing rat	23
Collagen-Induced Arthritis	17	LPS	16
CT 検診	4	M	
CT- 水等価厚変換式	24	Maf	18
D		MRI	24
DEK-CAN	15	mRNA 局在	11
Dil 染色	7	MxA	15
Dil 標識	19	N	
Dkk3	4	NAP-1	15
DNA アレイ	16	neuronatin	4
DNA 依存 RNA ポリメラーゼ	15	NKT 細胞	17
DNA シークエンス	19	NK 細胞	17
DNA チップ	20	NPB	14
DNA 取り込み装置	16	NPW	14
E		Nrf2	18,5
EB ウイルスベクター	14	nucleophosmin/B23	15
EGFR	4	O	
ELISA	10,17	OCIA domain containing 2 (OCIAD2)	4
ephrin	5	P	
ER	11	P3 実験	15
ES 細胞	2,21	PCR	16,19
Experimental Autoimmune Encephalitis	17	pit-1	1
F		PKR	12
FACS	22	Q	
FISH	15	QA	24
Flk1	2	QC	24
flow motion	9	QTL 解析	21
fMRI	7	R	
FPCL	16	RAF	15
G		RAG	15
GATA-1	18	RIA	10
GATA-2	18	RNA	15
GATA-3	2	RNAi	23
GFP	18,19		
G 蛋白質共役型受容体	14		

RNA 依存 RNA ポリメラーゼ	15
RNA 結合タンパク質	11
RUN-ON アッセイ	16
Runx	3

S

Semaphorin	3
SET-CAN	15
Smad	5
SMART	15
SNP	20
STAT	15

T

TAF-I	15
T-bet	2
TGF-β	5
Th1	17
Th2	17
Th17	17
TMEPAI	5
TOF-MS	10,12,15,16
TSC-22	5
T 細胞	17

V

vasomotion	9
------------	---

W

Wnt	5,19
-----	------

β

β- カテニン	5,19
---------	------

ア

悪性度判定	4
アクチン	11
足細胞	6
アセチル化	12
アデニル酸シクラーゼ	10
アデノウイルス	15
アデノウイルスベクター	23
アトピー性皮膚炎	20
アフリカツメガエル	15
アポトーシス	5,17
アルコール依存症	20
アレルギー	2,13,17,20
安全性	24
安定性	24

イ

イオンチャンネル	9
異型腺腫様過形成	4
異常メチル化	4
移植	17
移植腎拒絶反応	6

位置記憶	9
遺伝子	19
遺伝子解析	16,21
遺伝子改変動物 (マウス)	2,6,7,10,12,13,14,17,18,19,21,22,23
遺伝子工学	10
遺伝子破壊株	16
遺伝子発現	16,23
遺伝子発現異常	4
遺伝子発現クローニング	17
遺伝子発現制御	18
遺伝性疾患	20
異物代謝	18
イメージング	11
イメージングプレート	24
医療関連死モデル事業	4
インスリン	23
インターフェロン	15
インフルエンザウイルス	15

ウ

ウイルス	15
ウイルス培養	21
ウイルスベクター	2
ウェスタンブロット	12,16
ウサギ	9
うつ病	20
運動学習	8,9
運動記憶	9
運動神経	19
運動制御	8

エ

エストロゲン	1
エネルギー代謝	23
エピジェネシス	21
エレクトロポレーション (装置)	16,19
延髄	9
エンドサイトーシス	13

オ

黄色ブドウ球菌	16
オートタキシン	19
おたふく風邪ウイルス	15
オレキシン	14

カ

絵画鑑賞	1,7
海馬	1,3
外分泌	10
可逆的不活性化	8
核	15
学習記憶	8
学習誘発	8
核小体	15

獲得免疫	17
核マトリックス	15
核様体	16
下垂体後葉	1
下垂体前葉	1
加速器	24
可塑性	8
活性化受容体	17
活性化抑制受容体	17
活性酸素	10
花粉症	20
顆粒球	17
カルシウム	10
カルシウムイメージング	14
癌 (がん)	5,18
がん化	15
眼球運動 (計測装置)	8
環境応答	16,18
幹細胞	17
肝細胞	22
幹細胞ニッチ	18
間質性腎炎	6
感性	7
感性機能	1
感染	15
肝前駆細胞	4
感染症	16,21
感染動物実験	21
がん免疫	17
間葉系幹細胞	22
灌流培養	22
関連解析	20

キ

器官形成	10
気管支喘息	20
器官培養	1
キナーゼ	12
基本転写因子	12
キメラマウス	21
強化学習理論	7
共焦点 (レーザー) 顕微鏡	1,3,16,18,19
胸腺	17
胸腺腫	4
強度変調照射	24
胸膜肺芽腫	4
巨核球	18
局所的翻訳	11
虚血	22
筋萎縮	19

ク

組換え体タンパク質発現	12
グラム陽性菌	16

グルココルチコイド	1
グルタミン酸	1
クローニング	19
クロマチン	12,15
クロマチン再構成	12
クロマチン免疫沈降法	15
クロマチンリモデリング	15

ケ

蛍光	14
蛍光顕微鏡	13
蛍光抗体法	16
蛍光寿命	14
蛍光タンパク質	14,18
蛍光標識	22
経皮的肺生検	4
血管運動	9
血管形成	2,19
血管新生	5,22
血管内皮前駆細胞	22
血球発生	2
血球検査	2
血球内皮相互作用	22
結晶構造解析	18
血糖値	23
解毒	18
ゲノム	20
ゲノム異常	4
原子間力顕微鏡 (AFM)	16

コ

コアクチベーター	12
交感神経	9
高血圧	21
抗原受容体	17
高次運動中枢	9
甲状腺ホルモン	1
酵素	10
抗体	10
行動	10
行動解析	20
行動決定	7
行動実験	19
行動薬理学	14
酵母	11,15
呼吸同期照射	24
子育て	10
個体発生	18
骨髄	22
骨髄移植	17
固有感覚	3
コレステロール	10
コンドロイチン硫酸プロテオグリカン	3
コンフォーマル照射	24

サ	
細気管支肺胞上皮癌	4
細菌ゲノム	16
細菌リポ多糖 (LPS)	16
再現性	24
再生医工学	22
臍帯血	22
細動脈	9
サイトカイン	15,17,18
細胞運動	9
細胞極性	11
細胞形態形成	13
細胞骨格	6,11
細胞周期因子	6
細胞小器官	9
細胞診断学	4
細胞生物学	19
細胞治療	22
細胞内局在	11,18
細胞内記録	8
細胞培養	3,6,10,17,21
細胞分化	18
細胞壁架橋接着因子	16
錯視	8
サッケード	8,9
サル	7,8
酸化ストレス	18
三叉神経節	3
三次元培養	22
酸性分子シャペロン	15
シ	
視覚	8
視覚誤差	8
視覚刺激提示装置	8
子宮腺筋症	10
糸球体腎炎	2
軸索	13
軸索ガイダンス	19
軸索伸長	3
軸索反発因子	3
シグナル伝達	13,16,17,19
シグマ因子	16
試験管内転写	12
自己免疫	2,17
脂質代謝	23
脂質メディエーター	19
視床下部	1,9,14
自然抗体	17
自然免疫	15,16,17
質量分析	14
シナプス形成	3
シナプス結合	8

シナプス小胞	13
自閉症	3
収縮胞	9
重炭酸イオン	10
宿主細胞因子	15
樹状細胞	17
樹状突起	3
受精	10
受精能獲得 (capacitation)	10
授乳	10
受容体	1,3
腫瘍抑制	21
循環	9
循環調節中枢	9
松果体	1
条件記憶	9
条件判断	9
情動	14
小脳前核細胞	19
小胞性グルタミン酸トランスポーター	1
情報理論	7
腎炎	6
シンクロトロン	24
神経	11
神経ガイダンス	2
神経回路	8
神経回路形成	3,7
神経科学	19
神経系	23
神経細胞	13,14
神経細胞移動	19
神経信号	8
神経性食欲不振症	20
神経内分泌機能	1
神経発生	2,3,19
神経ペプチド	1,3
腎血管障害	6
人工肝臓	22
人工臓器	22
浸潤	5
腎臓	6
親電子性物質	18
心電図	1
浸透圧調節	9
腎発生	6
ス	
随意運動	9
水晶体	2
睡眠解析	14
睡眠覚醒	14
ストレス	20,23
ストローマ細胞	22

スパイン	13
スライスパッチクランプ	14
スリット膜	6
スルファターゼ	19

セ

生化学	15,19
生化学検査	2
生活習慣病	21,23
精子	10
精子幹細胞	21
精子形成	10
精子成熟	10
精子分化	17
性周期	10
生殖幹細胞	10
生殖免疫	17
精神疾患	3,20
精巢	10
精巢上体	10
生体アミン	1
先体反応	10
生体防御	15,17
成長ホルモン細胞分化	1
生理活性物質	14
脊髄	3
脊髄神経節	3
積層型エネルギーフィルター	24
舌下免疫療法	20
赤血球	18
摂食行動	14
摂食調節機構	1
接着分子	17
ゼブラフィッシュ	15,16,18,19
セルソーター	18
セルトリ細胞	10
セロトニン	3,10
前がん状態	4
線条体	9
染色体転座	15
前庭刺激装置	8
前頭葉脳活動	1
繊毛運動	9
繊毛逆転	9
線量分布計算	24
線量分布測定	24

ソ

臓器形成	2
造血	18,22
造血幹細胞	18,22
増殖	5,22
創造性	7
組織解析	2

組織幹細胞	5
組織培養	15

タ

体温調節中枢	9
体外受精	10
大細胞神経内分泌癌	4
胎仔肝臓細胞	22
体性感覚	3
大腸菌	2,16
体内線量分布測定	24
大脳基底核	9
大脳皮質	1,3,19
大脳辺縁系	1
多孔質樹脂	22
多発性骨髄腫	2
単一ニューロン活動記録	8,9
単一ユニット記録	7
蛋白結晶構造解析	16
タンパク質間相互作用	18
タンパク質精製	12
タンパク質分解	14,18
蛋白尿	6

チ

知覚	8
中脳	1
超音波	24
治療計画システム	24
チロシンリン酸化	10

テ

低酸素	9,18
低酸素応答	22
低分子量G蛋白質	13
適応	8
手続き記憶	9
転移	5
電気泳動投与	8
電気刺激	9
電気生理	9
電気生理学	7
電子顕微鏡	3,16
転写	5,15
転写因子	3,12,16,18,22,23
転写制御	12
転写調節	1
転写調節因子	7
伝達阻害	8

ト

動機づけ	7
凍結保存	22
統合失調症	20
糖代謝	23

糖尿病	2,23
糖尿病性腎症	6
糖尿病ラット	23
動物モデル	23
動脈硬化	6
透明帯	10
ドーパミン	3
突然変異フィッシュ	18
突然変異マウス	19
トランスクリプトーム	20
トランスジェニックマウス	2
トランスレーショナルリサーチ	22

ナ

内分泌	10
内分泌攪乱物質	10
内分泌器官発生	1
慣れ	9

ニ

二次元電気泳動	10
二糖組成解析	19
二本鎖 RNA	12
乳癌	10
乳腺	10
ニューロエコノミクス	7
ニューロン活動	7
ニワトリ	2
妊娠	10
妊娠高血圧症	6

ヌ

ヌクレオソーム	15
---------	----

ネ

ネコ	8
ネフローゼ症候群	6
年代測定	24
粘膜免疫	17

ノ

脳	1
脳機能イメージング	7
脳神経節	3
脳スライスカルシウムイメージング	14
脳組織解析	1
脳内電気刺激	8
脳発生	1
嚢胞腎	6
ノザンプロット	16
ノックアウトマウス	2
ノルアドレナリン	3

ハ

バイオマテリアル	22
バイオメカニクス	22

バイオリアクター	22
胚性幹細胞	22
肺腺がん	4
胚操作	21
ハイブリドーマ	17
培養	22
培養細胞	11,16
バキュロウイルス	12
パスウエイ解析	20
発癌	2,5,12,21
白血病	2
発光	14
発生	2,11
発生学	19
発達障害	3
パラミクソウイルス	15
パルボウイルス	21
半月体	6

ヒ

光造形	24
光トポグラフィー	1,7
微小環境	22
微小循環	9,22
微小電気刺激法	7
ヒスタミン	10
ヒストン	12,15
微生物検査	21
脾臓	17
非対称分裂	11
ビデオ顕微鏡	22
ヒト	8,10
皮膚感覚	3
皮膚血管	9
皮膚コンダクタンス	1
病原性	16
病理	6
病理診断学	4
病理組織診断	6
貧血	18

フ

複製	15
不死化細胞株	4
フタ	10
物質交換	9
フローサイトメトリー	14,17
プロテオーム (解析)	10,20
プロテオグリカン	19
プロラクチン	10
プロラクチン細胞分化	1
分化	11,19,22
分子シャペロン	15
分子集合	15

分子生物学	19
吻側延髄腹外側部	9
へ	
ペアレセプター	17
ペースメーカー	9
ヘパラン硫酸	19
ペプチド	14
ヘリコバクター	21
辺縁 B 細胞	17

ホ

報酬期待	7
報酬予測	7
放出反応	13
ホスファチジルイノシトール 4,5- ニリン酸	13
ホスファチジルイノシトール 4- リン酸 5- キナーゼ	13
ホスファチジン酸	13
ホスホリパーゼD	13
ポドサイト	6
哺乳動物細胞	12
ホメオレシス	10
ポリソーム	11
ホルモン	10
翻訳制御	11

マ

マイクロアレイ	15,21
マイクロダイアリシス	10
マウス	1,2,3,6,7,10,15,19,21,22
マウス in vivo 細胞外記録	14
マウス全胚培養	19
膜電位	9
マクロファージ	2,17
麻疹ウイルス	15
マルチユニット記録	7

ミ

ミオシン	11
脈絡叢	1
ミルクスタシス	10

ム

無細胞系	15
------	----

メ

メサングウム細胞	6
メチル化	12
メディエーター	12
免疫	17
免疫染色	2,7,10,11,13
免疫測定	21
免疫組織化学	1,3,6,19

モ

毛細血管	9
網羅的遺伝子解析	23
網羅的解析	4
モノアミン	3,10
モノクローナル抗体 (作成)	17
モルフォリノ・オリゴヌクレオチド	19

ヤ

薬剤性腎毒性	6
薬物動態	14

ユ

輸送	11
----	----

ヨ

陽子線治療	24
陽性ストレス	23

ラ

ライナック	24
ラット	1,3,6,9
卵	10

リ

力学的刺激	22
リゾフォスファチジン酸	19
リボソーム	11
硫酸化パターン	19
量子ドット	14
リン酸化	12
リン酸化タンパク質	10
リン脂質	13
リンパ節	17

ル

ルシフェラーゼ	18
---------	----

レ

霊長類	7
レドックス制御	10
レトロウイルスベクター	12,17
連鎖解析	20
レンチウイルスベクター	17

ワ

笑い	23
----	----

平成 18 年度 筑波大学基礎医学系年次報告書

発行日：平成 19 年 3 月

発行者：筑波大学基礎医学系

代表：太田敏子

305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1

筑波大学基礎医学系長室

TEL: 029-853-3003

<http://www.md.tsukuba.ac.jp/basic-med/>

印刷所：松枝印刷株式会社

303-34 常総市水海道天満町 2438

TEL: 0297-23-2333, FAX: 0279-23-5865

編集：榎 正幸、古庄葉子