

筑波大学 基礎医学系 年次報告書

平成19年度



筑波大学 基礎医学系年次報告書

2007 Annual Report



平成19年度

はじめに

基礎医学系長 渋谷 彰

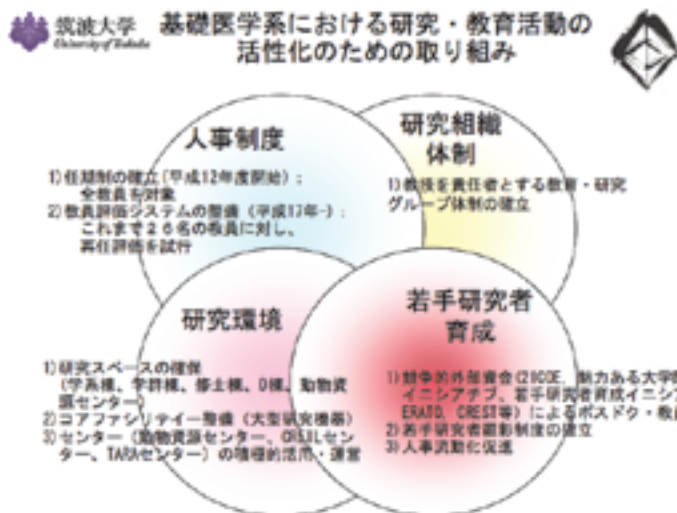
昨年度、基礎医学系では、年間の活動をまとめた年次報告書を作成し、関係各方面に私共の活動に対するご理解とご支援をお願い致しました。これは、自らの教員活動を総括し、反省する機会としても有意義なものでした。平成19年度も引続き、年次報告書として小誌を作成いたしましたので、ご高覧頂けましたら幸いです。

基礎医学系ではこれまで、研究・教育活動の活性化のために、効率よく教育・研究を推進するための研究組織体制の整備、任期制の確立、研究環境の整備、そして若手研究者育成のための工夫など、様々な独自の取り組みを継続的に改良を重ねながら行ってきました。

平成19年度は、教育・研究グループ体制を、教授を責任者とした形でより明確にしました。また、任期制に係る再任評価を10名の教授を含む14名の教員を対象として行いました。この際、研究・教育グループ体制の責任者である10名の教授には、任期中の活動の総括と、次の任期における研究・教育活動の抱負を公開講演会で表明してもらい、これを再任評価の参考としました。一方、科学技術振興調整費による若手研究者育成プログラムに、基礎医学系が中心となって申請した「次代を担う若手大学人育成イニシアティブ」が採択され、国際公募によって基礎医学系関連の7名の若手准教授、助教をテニュアトラック制度のもとで採用でき、基礎医学系に新たな風が吹き込まれました。

これまでの様々な取り組みの成果の一端は、小誌に記載いたしました平成19年度の各

研究・教育グループの活動成果と、発表された計269編の研究論文に示されているものと思われます。しかしながら、個々の教員としても、組織としても、なお改善を要する部分がないかを冷静に分析し、高い志をもって、一層の努力を重ねる必要があると考えています。関係各方面からのご指導、ご鞭撻をお願い申し上げます。



目次

基礎医学系公開講演会	ii
第2回つくば医科学研究交流会	iii
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. 診断生化学グループ	13
14. 生理化学グループ	14
15. 分子薬理学グループ	15
16. ウイルス学グループ	16
17. 微生物学グループ	17
18. 免疫学グループ	18
19. 遺伝医学グループ	19
20. 分子発生生物学グループ	20
21. 分子神経生物学グループ	21
22. 実験動物学グループ	22
23. 再生医学グループ	23
24. 医学物理学グループ	24
25. 放射線生物学グループ	25

研究業績	27
------	----

キーワード索引	49
---------	----

基礎医学系公開講演会

2007.9.19, 21

基礎医学系ならびに生命科学動物資源センターでは、平成14年度より任期制（任期5年）を導入していますが、9月19日、21日の両日、本年度基礎医学系で再任評価を受ける10名の教授、ならびに生命科学動物資源センターで再任評価を受ける2名の教授による公開講演会を開催しました。会場となった医学群臨床講義室Aには、両日とも多数の来場者があり、同会は盛況のうちに閉会しました。



清水 一彦人間総合科学研究科長の挨拶

講演日程：

<第1回>

2007年9月19日（水）

ご挨拶 波多野 澄雄 副学長

「がんの発生と進展における TGF- β シグナルの作用」	加藤 光保	教授
「私の活動あれこれ」	久野 節二	教授
「腎臓病理学の展開」	長田 道夫	教授
「神経発生の研究と解剖学教育」	志賀 隆	教授
「肺癌研究と病理医育成」	野口 雅之	教授
「モデル動物と生命科学動物資源センター」	八神 健一	教授

<第2回>

2007年9月21日（金）

ご挨拶 清水 一彦 人間総合科学研究科長

「統合失調症のゲノム解析」	有波 忠雄	教授
「哺乳動物の精子形成・成熟のメカニズム」	岡村 直道	教授
「自然免疫作動の分子機構」	渋谷 彰	教授
「Activation and regulation of replicons: genomes, and science and education」	永田 恭介	教授
「運動学習と誤差信号」	吉田 薫	教授
「発生工学を用いた大 Maf 群転写因子の機能解析」	高橋 智	教授



第2回つくば医科学研究交流会

2007.11.10

基礎医学系では、研究グループの垣根を超えた交流による研究活動の活性化と若手研究者の顕彰制度の確立を目的として、毎年1回つくば医科学研究交流会を開催しています。今年は、11月10日、三菱化学つくばクリエイションセンターにて第2回つくば医科学研究交流会を開催しました。17の発表が行われ、参加者178名による活発な論議が行われ盛況のうちに閉会しました。なお、発表における受賞者は次のとおりです。



- ◆太田敏子賞(優秀論文賞)：川口 敦史 研究員(人間総合科学研究科, 感染生物学)
- ◆つくば医科学研究奨励賞：長野 真澄 研究員(同, 再生医学)
内木 隆寛 助教(同, 分子細胞生物学)
小田(中橋) ちぐさ 研究員(同, 免疫学)
- ◆筑波分子医学協会奨励賞：鈴木 教郎 氏(ERATO グループリーダー, 分子発生生物学)
角 大悟 講師(人間総合科学研究科, 環境医学)
- ◆優 秀 質 問 賞：小林 枝里 氏(人間総合科学研究科修士課程2年, 分子発生生物学)
李 麗 氏(同博士課程2年, 分子発生生物学)
浅賀 正充 氏(同3年, 感染生物学)
鵜木 隆光 氏(同2年, 生理化学)



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 (准教授)、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

我々の研究グループでは、脳の情報伝達において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連した研究を進めている。興奮性神経伝達は脳内の主要な情報伝達機構であり、様々な脳活動と密接に関わっている。特に、この伝達機構に必須の物質である小胞性グルタミン酸トランスポーター (VGLUT) が脳機能で果たす役割について形態学的手法を中心に多角的に解析している。VGLUT は発生・生後発達段階の脳での神経システム形成に深く関わることが分かっており、マウスやラットの胎子における発生段階や新生仔における生後発達段階を対象として大脳皮質や嗅球、松果体などの神経システム構築における VGLUT の役割について研究を進めている。本年度はシナプスが形成される以前の非常に早期に既に脳細胞がこの輸送体遺伝子を発現することを明らかにし、脳形成期のニューロンの分化や移動に関連したグルタミン酸の機能について報告した。成熟動物を使った研究では、VGLUT の生理機能との関わりや実験的な環境変化に対する適応反応としての VGLUT 遺伝子の発現調節について研究を進めているほか、セロトニン作動性神経やドーパミン作動性神経などモノアミン作動性神経での VGLUT 発現について形態学的に調べている。特に、セロトニン作動性神経では脳内の領域によって VGLUT 発現が著しく異なることを見出し、セロトニン神経によるグルタミン酸放出が果たす役割について研究を進めている。また、本年度は合成グルココルチコイドであるデキサメサゾン投与が、視床下部ニューロペプチド Y の遺伝子発現に影響することについて報告した。

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器官培養実験から、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

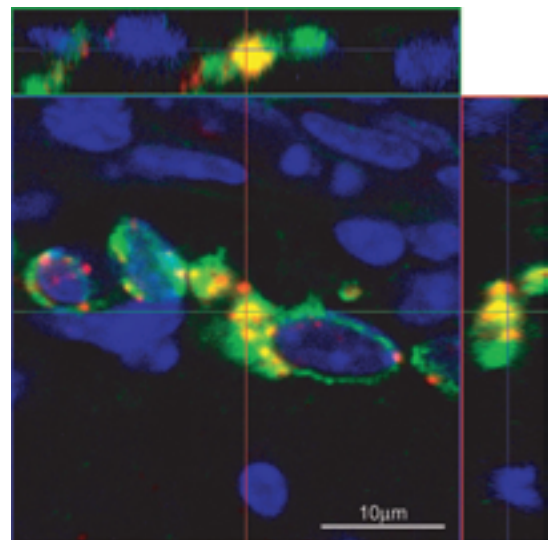
下垂体由来の、あるいは脳内で産生される GH や PRL が様々な脳機能に影響を与えることが明らかにされてきている。我々は GH や PRL、およびその受容体の遺伝子発現調節の研究を通して、正常な脳機能の維持・発達、特に感性に関わる脳機能の発達に対するこれらホルモンの役割の解明を目指している。

3. 「快い」感覚刺激がもたらす生理的効果についての分野横断的研究

これまでに芸術学系教員との共同研究として脳神経科学的アプローチから芸術作品の鑑賞行動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きた。現在はこのほかに、嗅覚と聴覚を対象に「快い」感覚刺激がもたらす脳機能に対する効果に研究対象を広げ、「高次脳機能」とについてのヒトを対象とした光トポグラフィーによる前頭葉血流計測と「本能」についての実験動物を対象とした生化学的、形態学的解析を組み合わせ研究を進めている。

関連の深い学会

日本解剖学会、日本神経科学学会、
日本感性工学会



マウス胎子大脳皮質で VGLUT2 遺伝子発現を示す Cajal-Retzius 細胞

2. 解剖学・発生学グループ

高橋 智 (教授)、一條裕之 (准教授)、工藤 崇 (准教授)、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および培養細胞を病理組織学的手法および分子生物学的な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。2007年度のトピックスとしては、転写因子 Klf5 が ES 細胞の未分化性の維持に重要な機能を有していることを同定した点です。研究室では以下の4つの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予想されています。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。これらの転写因子について、遺伝子欠損マウス及び遺伝子導入マウスを作製し、MafA が膵臓の β 細胞の機能発現に必須であることを明らかにしました。また、c-Maf および MafB がマクロファージの機能発現に必須の転写因子であることを明らかにしつつあります。現在はこれらの転写因子の、疾患発症における関与について解析を行っています。

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。これらの転写因子を T 細胞に過剰発現したマウスを作製し、様々な疾患を誘導したときの感受性を解析することによって、それらの疾患発症における Th1 および Th2 の関与を解析しています。

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。また、胚性幹細胞の未分化性の維持機構についても解析を行っており、Klf5 が未分化性の維持に重要であることを明らかにしました。

4. 神経回路形成機構の研究

神経回路の作り方 (神経回路網形成) と神経回路の使い方 (個体における経験の標識) を研究しています。回路網形成についてはこれまでにコンドロイチン硫酸プロテオグリカンがニワトリ胚の網膜軸索路形成の境界形成と chronological sorting に関わることを見いだしました。現在、コンドロイチン硫酸糖鎖の構造多様性が成長円錐行動に及ぼす効果をタイムラプス培養系を用いて探索するとともに、伸長中の軸索が糖鎖を含む細胞外環境を改変するという現象を探究しています。他方、遺伝子導入マウスにおいて神経細胞活動性の総和 (積分) に対応する標識を可能にする方法を確立しました: この方法を利用して、反屈束の機能的な非対称性を探究しています。

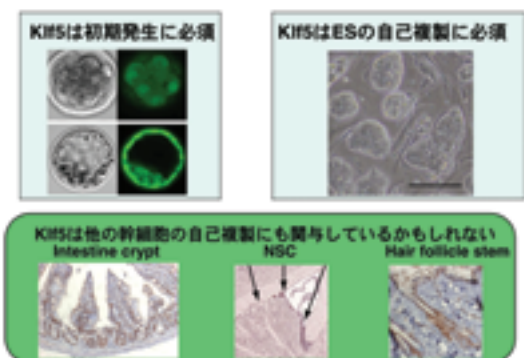
特記すべき事項

高橋 智教授 (財) 病態代謝研究会研究助成および第 39 回内藤記念科学奨励金

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、日本糖鎖学会、Society for Neuroscience

Essential role of Klf5 on normal ES self-renewal



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、樹状突起や細胞体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脳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てきました (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、スパイン形成や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、これまでにカルシトニン遺伝子関連ペプチド (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。

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、

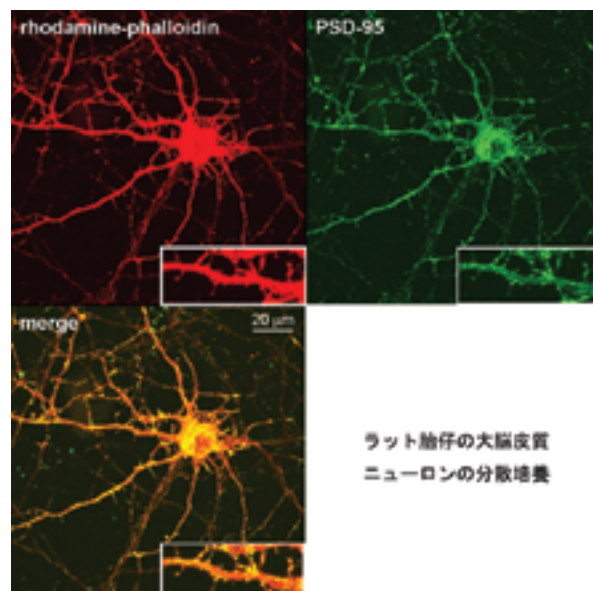
急性骨髄性白血病の原因遺伝子の1つとされ、Runx2 は骨芽細胞に発現し、鎖骨頭蓋異形成症との関連が、また Runx3 は消化管粘膜上皮細胞に発現し、胃ガンの抑制遺伝子であることが示されています。このように Runx ファミリー転写因子は細胞分化や増殖に重要な役割を持ち、疾患との関連が明らかにされています。一方、Runx1 と Runx3 は神経系でも発現しますが、その機能は十分に解明されていません。そこで私達は Runx1 および Runx3 の神経発生における役割を解明するために、遺伝子欠損マウスを用いて、脊髄神経節や三叉神経節に注目し、体性感覚 (皮膚感覚と固有感覚) を伝達する神経回路の形成について、形態学的手法や細胞培養法を用いて解析しています (Yoshikawa et al., 2007)。これまでに、Runx1 と Runx3 が脊髄神経節や三叉神経節のニューロンの細胞分化や軸索ガイダンスに重要な役割を果たすことを明らかにしました。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。

特記すべき事項

吉川雅朗 平成 18 年度 COE “こころを解明する感性科学の推進” 優秀論文賞

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）、加野准子（講師）、穴見洋一（助教）

診断病理学グループは野口雅之、加野准子、穴見洋一の3名が基礎医学系に所属、森下由紀雄、稲留征典の2名が臨床医学系に所属、南優子、杉田真太郎、近藤譲の3名がつくばヒト組織診断センター (THDC) に所属、さらに菅野雅人、坂下信悟の2名が病院の病理専任レジデント（後期研修）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いく事にあります。本年の主な活動内容は以下のとおりです。

1) つくばヒト組織診断センター (THDC) の立ち上げと運営

去年から試行していた「つくばヒト組織診断センター (THDC)」を本年度4月から大学附属病院中央診療施設の一つの部局として正式にスタートさせることに成功しました。大学周辺の教育関連病院の病理診断を受け持つとともに THDC 所属の医師を雇用し将来の病理専門医めざして研修が開始されました。すでに生検や手術標本の他に病理解剖も受け入れており、出張 CPC も行いました（龍ヶ崎済生会病院）。THDC を通した我々の地域貢献は新聞紙上でも取り上げられ大きな評価を得ることができました。(iv, v ページ参照) 今後も高い能力を持った病理専門医の育成を行うと共に、茨城県における正確で高品質な病理診断の提供のために貢献していきます。

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去年度まで継続して研究を行ってきた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」が今年度からさらに3年間の継続を認められ、新たな気持ちで研究を開始しました。去年までは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について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って来ましたが、今年度からは cDNA microarray を利用して解析を進めています。また富士フィルムとの共同研究で array CGH を利用したゲノム解析にも着手しました。去年度までに明らかにしてきた腺癌における OCIAD2 蛋白の過剰発現や、腺癌にのみ認められる SAMD14 遺伝子の過剰メチル化などの機能的解析も続けています。また AJ マウスを用いた肺腺癌の発癌実験の過程でラクトフェリン (Lf) の発現が癌細胞の増殖や増悪に抑制的に働くことを明らかに

し、この抑制機能には Lf の受容体であるインテレクチン (ItI) の発現が重要であることも確認出来ました。今後ヒト肺腺癌細胞株を用いてさらに検討を重ねるとともにヒト肺腺癌切除例の中に ItI を発現している症例がどの程度存在するのかなどの詳しい検討を進めて行く予定です。

3) その他の研究として

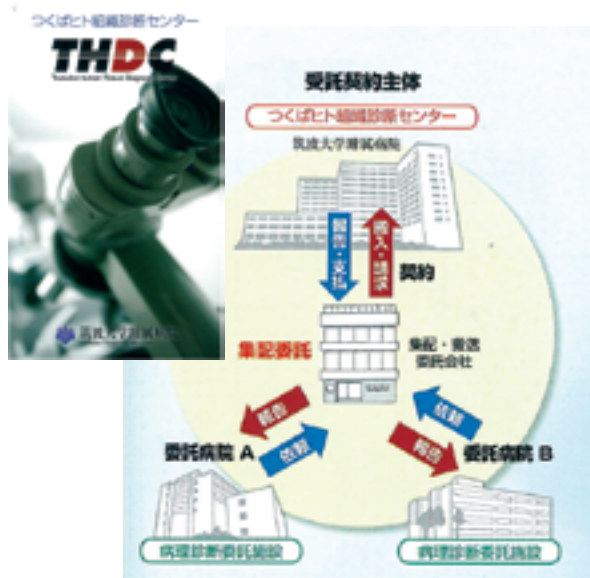
肝幹細胞研究では極めて初期の胎児肝細胞で選択的に高発現する Dkk3 遺伝子を差次的発現遺伝子解析で明らかにし、さらに Dkk3 の肝細胞の分化に与える影響を解析中です。Dkk3 は肝の胎児性蛋白として有名な AFP の発現に先立って発現する極めて肝前駆細胞に近い細胞に特徴的な遺伝子産物であることを突き止めました。さらに肝芽腫症例の 80% 以上に Dkk3 の過剰発現例がある事を明らかにし、Dkk3 の発癌増悪に関する機能解析も開始しました。

4) 社会的貢献として

厚生労働省の「医療関連死の分析モデル事業」にも参加し、2例の症例について第3者解剖を行いました。それぞれの症例について臨床評価委員会を病理医、臨床医、法律家などで組織し、報告書をまとめてご遺族、医療機関に説明を行いました。このようにして適切な医療に関する評価機構としての役割を果たしました。

関係の深い学会

日本病理学会、日本臨床細胞学会、日本癌学会、日本肺癌学会、国際肺癌学会、日本再生医療学会



5. 実験病理学グループ

加藤光保（教授）、伊東 進（准教授）、鈴木裕之（助教）

実験病理学研究グループは、がんの発生と進展におけるトランスフォーミング増殖因子β(TGF-β)ファミリーの作用について研究しています。TGF-βは、ほとんどすべての細胞が分泌し作用を受けるサイトカインで、細胞の違いによって多様な反応を惹起します。私達は、この多様性の分子メカニズムを明らかにするために、TGF-βシグナルによって発現量が変化する遺伝子群の中から特定の作用を担う標的遺伝子を同定し、その転写制御機構を明らかにするとともに、がんの発生や進展に関与する反応だけを特異的に抑制する新規発がん予防法や分子標的治療法を開発することを研究目的としています。

現在、①化学発がん物質やフリーラジカルによるDNA傷害を防ぐNrf2-小Maf群転写因子複合体の機能をTGF-βシグナルが抑制することの発見、②多くのがん細胞で発現が亢進している機能不明の分子として報告されていたTMEPAIが、TGF-βシグナルの標的遺伝子であり、TGF-βシグナルを抑制する機能を有することの発見、③細胞増殖抑制活性をもつTGF-βの標的遺伝子として知られていたTGF-β stimulated clone-22 (Tsc-22)の標的分子の発見、④血管新生におけるTGF-βファミリーの作用に関する遺伝子改変マウスを用いた解析と血管新生に働く標的遺伝子であるId1の作用機構の発見、⑤ephrin-A1が腫瘍の悪性化に関与することの遺伝子改変マウスを用いた実証などの成果を元に、さらに、精力的に研究を進めています。研究方法としては、多様な変異分子を作製して分子機能を解析する分子生物学的手法と病理組織学を主体としています。特に、遺伝子改変マウスを作製し、その病理像について3次元構造を再構築して解析する独自の研究分野を開拓することを目指しています。この方法により、大腸粘膜上皮において、組織幹細胞の動態と正常組織の維持機構を明らかにするとともに、腫瘍化した組織におけるがん幹細胞の動態と組織構造の変化を解析することを試みています。

5年前にスタートした本研究グループも、現在、教員3名、ポスドク研究員2名、博士課程学生6名、修士課程学生4名、卒業研究学生2名が所属する研究グループに成長し、ひとりひとりがテーマを持って研究を進めています。自らの実験研究の面白さにのめり込み、主体的に研究を推進していく学生を育成すること、信頼と友情の上に成り立つ徹底的に厳しいグループ内での議論によりお互いを高めあう環境を醸成することを大切にしています。また、実験研究とともに皆で夜にバドミントンやジョギングをするなど、よ

く学びよく遊ぶのがグループのスタイルです。

特記すべき事項

加藤光保（教授） 平成19年度

社）日本化学工業協会研究助成、長期自主研究化学発がん物質の解毒を抑制する宿主主要因-トランスフォーミング増殖因子βシグナルによるNrf2活性の抑制機構の解析

鈴木裕之（助教） 2007年2月

第22回名古屋癌治療国際シンポジウム

BMS Award 2007

平成19年度 武田科学振興財団薬学系研究奨励金

Tsc-22による幹細胞の増殖制御機構

田中 礼（博士3年） 2007年12月

第15回日本血管生物医学会

Young Investigator Award

特許 特願 2007-260613

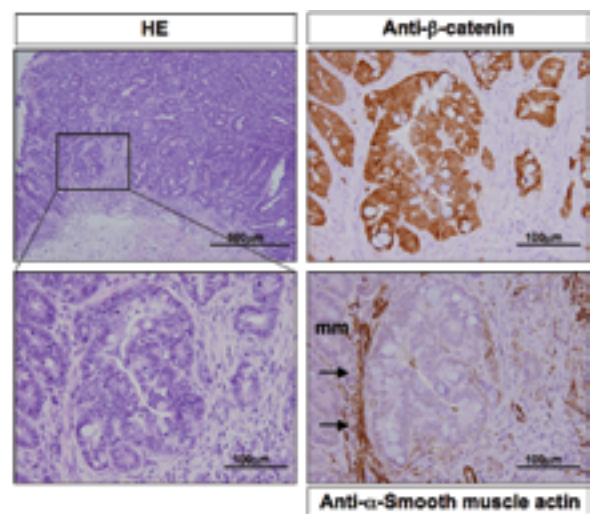
新規なレポータープラスミド

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

TTGF-β meeting in Uppsala

FASEB Summer Research Conference; TGF-β Superfamily



Apc^{min/+} マウスに発生する消化管腺腫に ephrin-A1 を過剰発現させると、浸潤性増殖を示すようになります(左上下; HE 染色)。β-catenin 全体が強陽性に染色される腫瘍細胞が(右上)、分化した腺管構造を形成したまま、α-smooth muscle actin 陽性の粘膜筋板(右下; mm)を越えて増殖しており、周囲には、α-smooth muscle actin 陽性の新生血管と筋線維芽細胞細胞を含む腫瘍間質の増生を伴っています(右下)。(博士4年時発表ほか、Oncogene *in press* より)

6. 腎・血管病理学グループ

長田道夫（教授）、相田久美（講師）

慢性腎疾患の進展に関わる病理学的研究について、いくつかの方面から研究している。

従来、慢性腎疾患の原因である糸球体硬化には、免疫学的機序、とりわけ腎臓内での炎症が関与すると考えられてきた。しかし、当グループでは、糸球体固有の上皮系細胞の細胞生物学的変化が、腎臓病の原因に関わらない糸球体の共通の硬化機序であるとの考えの基に、主に糸球体硬化を促す上皮細胞の細胞周期と形質変換について研究を行っている。この説は、現在では糖尿病性腎症、高血圧性腎症をはじめとした多くの異なった疾患において、糸球体の主要な硬化機序と広く認識されているが、未だ不明である点が多く、今後、さらに検討を進めていく必要がある。

現在、進行中の研究課題を列記する。学外との共同研究も盛んに行っている。

1. 細胞周期抑制因子 p21 欠損マウスにおける抗基底膜抗体腎炎の解析。

細胞周期抑制因子 p21 family (p21, p27, p57) はそれぞれ異なる機能がおり、p27, p57 は、正常糸球体では podocyte に発現して終末分化細胞としての形質を維持する。一方 p21 は、正常では糸球体に発現しないが、障害時に podocyte に強発現する。P21 欠損マウスの podocyte を、LacZ でモニターし、腎炎における形質変換や糸球体硬化への関与について検討している。

2. 尿中に排泄される糸球体上皮細胞と上皮細胞膜シアル酸（ポドカリキシン）の意義。

Podocyte が糸球体から消失することで、蛋白尿が出ると考えられている。Podocyte は再生しないと考えられるため、糸球体は一旦 podocyte を失うと蛋白尿が継続し糸球体硬化に至るとの考えが主流である。しかし、一過性に大量の蛋白尿が出る妊娠高血圧例では、尿中落下 podocyte が蛋白尿と並行し、出産後蛋白尿が消失すると尿中 podocyte も消失することを明らかにした。すなわち、podocyte を失った糸球体では何らかの濾過障壁の修復が成されていることを示している（医療科学類、江藤美緒さんの卒業研究）。また、最近では慢性腎疾患では、尿中 podocyte よりも尿中ポドカリキシンが急性の podocyte 障害を反映するマーカーであることを明らかにしている（医療科学類、横山千恵さん、高橋あゆみさんの卒業研究）。

3. 糸球体の癒痕修復における糖鎖修飾の意義について。

糸球体硬化の一因は、糸球体壁側上皮細胞の増殖や基質産生であるが、その典型である半月体形成性腎炎においては、壁側細胞が増殖し極性を獲得した後、細胞減数しながら癒痕を形成する。この癒痕機序につい

ては不明であるが、上皮系細胞の極性や増殖に関与すると考えられる糖鎖修飾が、壁側細胞の細胞学的変化に関与する可能性を考え、これを制御することで糸球体硬化の抑止につながるとの仮説の基に実験モデルを用いて検討している。

4. 糖尿病性腎症のモデル動物の開発と糸球体病変の解析。

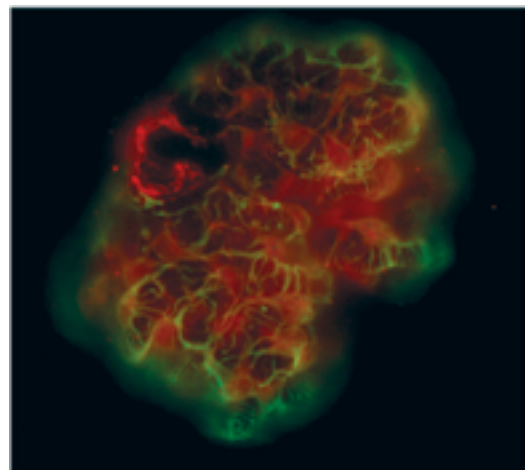
糖尿病腎合併症は慢性腎不全の最も重要な原因であるが、糖尿病という病態がどのように腎症を発症・進展させるかについては不明である。いくつかの、自然発症あるいは遺伝子変換動物を用いて、主に糸球体の変化について病理学的に検討してきた結果、糸球体上皮細胞の障害、メサンギウム細胞への eNOS による防御機構の破綻などが、病変の進展に関与することが明らかとなった。さらに、新しいモデルを用いて検討する。

5. 腎生検病理診断における診断レベル向上のための標準化。

腎生検病理診断は、病理診断の中でも特殊で難しい領域である。WHO の分類に入らない疾患や病態も最近増加し、さらに病変への観察者間の評価の違いなども病理診断を困難にしている。この点について、日本腎臓学会において委員会を組織し、診断レベルの向上に努めており、当グループはそのプロジェクトに参画し、これまで、当大学腎臓内科との共同研究として、ループス腎炎や ANCA 関連腎炎についての問題点を明らかにしてきた。

関連の深い学会

日本病理学会、日本腎臓学会、日本小児科学会
日本小児腎臓病学会、日本臨床細胞学会
International Society of Nephrology
American Society of Nephrology、日本腎病理協会



ラット腎糸球体における中間型フィラメント (Nestin, Vimentin) の発現

7. システム神経科学グループ

設楽宗孝 (教授)、山本三幸 (准教授)、尾崎 繁 (講師)、水挽貴至 (助教)

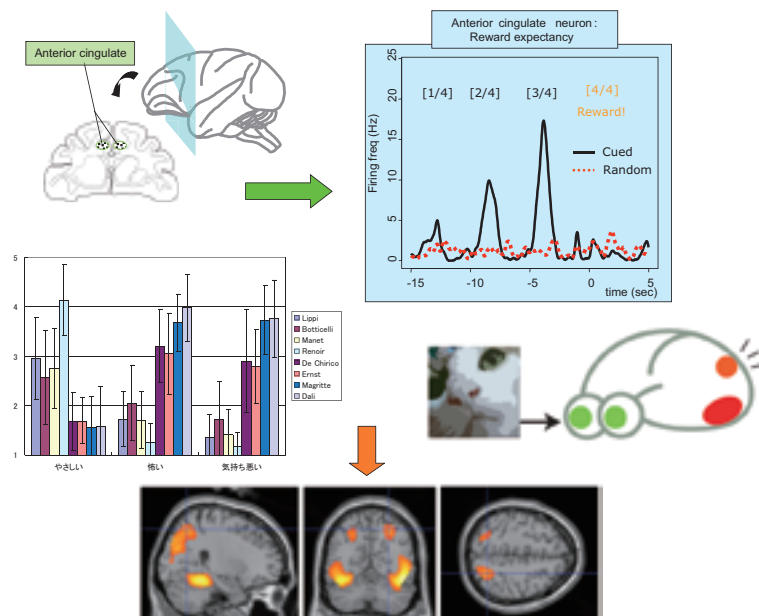
我々が日常行う様々な行動のコントロールは脳によってなされています。では、脳のもつ様々な機能は、どのような仕組みによって実現しているのでしょうか？脳の働きは、コンピューターに比較されることがあります。情報処理を行うという点においては、同じものですが、脳にはコンピューターにない特徴、即ち、非常に複雑な計算を同時並行的に行って、100%正確ではなくても、かなり妥当であると考えられる解答を、すばやく導きだすことができるという特徴があります。これは、コンピューターとは異なる情報処理原理によって作動していると考えられ、その動作原理(情報処理原理)を、脳をシステムとして捉えて研究することにより解明しようとするのが、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、絵画を鑑賞中の人の脳活動からその人がどの絵画をみているか推測することができるかどうか(デコード)の研究、人間が何かを「好き」になるときに脳内のニューロンネットワークにどのような変化が起きているかの研究、および人の情動反応と遺伝子多型との関わりを研究しています。それぞれの人の個性というのが遺伝子レベルでどう表現され、それがどのような脳活動パターンとして現れるか、について研究しています。

(3) 脳の回路形成のメカニズム

“脳の情報処理”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、身体の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。

特記すべき事項

日本感性工学会平成19年度論文賞(2007年8月)
Ozaki, S. & Iwamoto, Y. Can we evaluate *kansei* by physiological measurement? *Kansei Engineering International* 6, 25-28 (2006).

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 (准教授)

私たちの研究室では、眼球運動をモデルとして、運動制御と運動学習の神経機構を研究しています。霊長類は高度に発達した視覚機能を備えていますが、その機能は精密な眼球運動により支えられています。眼球運動の制御系は幾つかのサブシステムに分けられ、それぞれ目的的で明確な機能をもつことが特色です。たとえば、サッケード眼球運動は興味の対象に視線を向け、その像を視力の高い中心窩で捉える役割を果たし、前庭性眼球運動は、頭部が動いた時に網膜上で像がぶれるのを防ぐ役割を果たしています。眼球運動系は末梢の力学的構成が単純で、運動の記述に必要なパラメータの数が少ないことも特色のひとつです。運動が単純で目的が明確なシステムを取り上げることにより、ニューロン活動や神経回路の振る舞いと運動との関係を解析し、合目的な運動を生み出す脳内プロセスと、制御回路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ます。

1) 眼球運動の神経回路

実際に眼球運動を行なっている動物の脳から記録を行なうと、眼球運動やその原因となる感覚入力と関連した活動を示す様々なニューロンが見つかります。これらのニューロンの役割を理解するためには、個々のニューロンがコードする信号を調べると同時に、その結合様式とシナプス作用を同定し、神経回路上の位置を明らかにすることが必要です。ニューロン間の入出力関係を調べるため、電気生理学的方法に加え、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解析、細胞内記録による膜電位解析など、新たな手法を覚醒動物実験に導入し、サッケードや眼振急速相の運動指令を生成する回路、速度指令を位置指令に変換する神経積分回路の機能を明らかにしてきました。現在、単一ニューロンレベルで神経伝達を阻害する方法を用いて興奮性入力と抑制性入力を分離し、サッケードと注視を切り替えるメカニズムの解析を進めています。

2) サッケードの学習機構

サッケードは極めて速く持続が短いため、運動遂行中は視覚フィードバックを利用できません。この制約にも拘らず、サッケードは非常に正確です。サッケードの正確さは、運動終了時の誤差にもとづいて次の運動を修正する学習機構によって維持されています。この学習はサッケード適応と呼ばれ、実験的には、サッケード中にターゲットをずらし人工的に誤差を与える方法で誘発することができます。

私たちは、訓練したサルを用い、ニューロン活動の解析、脳局所の可逆的不活性化、微小電流刺激などの手法を組み合わせ、サッケード適応の脳内メカニズムを調べています。行動レベルの解析では、学習の誘発と消去を組み合わせ種々の課題を用い、学習記憶の時間的空間的特性を調べ、先行学習の記憶により次の学習の効率が促進されること、促進にはサッケード

出力の変化を担う可塑的過程とは別に、複数の可塑的過程が関与することが分ってきました。ニューロンレベルの解析では、サッケード適応に重要な役割を果たすとされる小脳からの出力経路を、単一ニューロン活動の連続記録により解析しています。小脳核ニューロンの活動が学習の進行とともに変化すること、さらに、小脳からの学習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明らかにしました。

教師の役割を果たす誤差信号が脳内でどのように表現され、どのような経路により小脳に伝えられるかは、これまで全く分っていません。私たちは、中脳被蓋の微小電流刺激によりサッケード学習を誘発することに成功し、この部位が誤差信号を伝えることを明らかにすることができました。これを突破口として、誤差信号の性質と伝達経路の解析を進めています。脳内刺激により誘発される学習の効果は極めて強く、またシナプス結合の解析する小脳の学習機構を解析する有力な手段となると考えています。

3) 錯視図形とサッケード適応

ヒトを対象とした研究では、錯視現象に着目し、知覚と運動の相互作用を調べています。線分の両端に矢羽をつけた Müller-Lyer 図形は、強い幾何学的錯視を起こす図形として有名です。線分だけの場合に比べ、内向き矢羽をもつ線分は短く、外向き矢羽をもつ線分は長く知覚されます。錯視図形はサッケードの振幅にも影響を及ぼし、知覚と同じ方向に運動の誤差を生じます。適応学習の誘発法を応用し、錯視図形を繰り返して提示すると、主観的錯視量は殆ど変化しないにも拘らず、サッケードの誤差は次第に減少することが分ってきました。この学習の時間経過は非常に速く、その特性を詳しく解析しています。

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）、小金澤禎史（助教）

循環生理グループでは、循環動態を調節する交感神経系の中核機構を解明することを目的に研究を行っている。主な研究課題は、交感神経プレモータニューロンの分化をニューロン単位で証明すること、交感神経の自発活動の発生機構を解明することである。

1. 交感神経地域性反応を生み出す中枢機構に関する研究

心臓・血管の運動を支配する交感神経の活動は常に一樣に変化するわけではない。それぞれが支配する臓器、血管床毎に調節されている。例えば体温調節時は皮膚血管を支配する交感神経活動が変化するが、内臓や筋の血管を支配する交感神経はほとんど変化しない。一方、低酸素状態にすると内臓血管を支配する交感神経の活動が増加するが、心臓交感神経はその活動が減少し、心拍数が減少する。これは低酸素の状況で脳血流を維持し心臓における酸素消費を増やさないという動物の採用した戦略である。このように、ヒトを含めた哺乳類の交感神経活動は、その支配する臓器や血管床毎に活動が異なる場合がありこれを交感神経地域性反応という。

交感神経地域性反応を生じさせる神経機構はほとんど明らかにされていない。交感神経節前線維を支配する延髄の交感神経プレモータニューロンが器官別、血管床別に分化していると推定されるが、その明確な証拠はない。われわれは従来から延髄の交感神経プレモータニューロンの同定を行ってきた。その結果、心臓交感神経と皮膚交感神経を支配するプレモータニューロンを同定するのに成功した。さらに防御反応やREM睡眠時の内臓と筋血流の変化がことなることを利用して、内臓血管あるいは筋血管を支配する交感神経プレモータニューロンの同定を現在行っている。

2. 人工脳脊髄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

交感神経には常に自発活動が見られるが、その発生原因は明らかでない。ペースメーカーとなる細胞があるという説とネットワークを構成しているニューロン群があってこのネットワーク内を情報が回る事によって生ずるという説がある。人工脳脊髄液を心臓から灌流し *in vivo* に近い標本を作成し、すべてのシナプス入力を断つような条件で、低酸素状態にした場合の延髄の交感神経プレモータニューロンの活動を記録し、この問題を解決することを試みている。これまでの実験結果は、ニューロン自体の特性が低酸素等の負荷で

変化することを示している。この標本はこれまで *in vivo* では非常に難しいパッチクランプが可能である。そこで、さらにパッチクランプを用い、交感神経プレモータニューロンが低酸素等の負荷を与えたときどのような性質の変化が生ずるかを解析していくことにより上記の説を検証する。

3. 血管運動（vasomotion）の生理学的意義に関する研究

細動脈の自発的周期的血管収縮は vasomotion と呼ばれ、ヒトを含む種々の哺乳類、種々の組織で観察されている。vasomotion は筋原性に発現し、細動脈のセグメント毎に独立した収縮が血管の走行にしたがって移動する。毛細血管が血液—組織間の物質交換の場であるが、その直前の細動脈が周期的に収縮弛緩を繰り返す、毛細血管内の血流が定常的でなく、波を打つように変化することは、この物質交換を促進すると容易に推定される。しかしながら、これを実証した実験はない。我々は麻酔下の動物で vasomotion を任意に惹起させる方法を開発し、物質交換における vasomotion の役割を明らかにすることを試みた。その結果、組織中に注入した物質は、vasomotion が発生すると、発生しないときに比べ速やかに血液によって洗い流されることを実験的に証明した。Vasomotion が物質交換を促進するという生理学的意義が明らかにされたと結論できる。

特記すべき事項

小金澤禎史助教

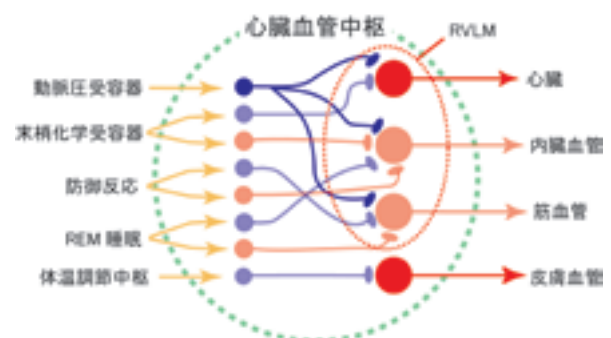
・財) 武田科学振興財団研究助成

・財) 金原一郎記念医学医療振興財団研究助成

関連の深い学会

日本生理学会、日本神経科学会、

Society for Neuroscience



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、雄の生殖細胞である精子が形成されて受精能を獲得するまでの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きた。本年度は、精母細胞特異的に発現するものとして新たに同定したタンパク質（SK）、また、伸長精子細胞に発現することを見出したタンパク質（TDP）が、それぞれRNAヘリカーゼ活性、カルシウム結合活性を持つことを明らかにし、それらの精子形成における役割について詳細な解析を進めている。後者については、我々はコレステロール結合タンパク質である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のシグナル伝達系が動き出し、最終的に精子が受精能を獲得して先体反応可能となるのではないかと考えている。本年度は、capacitation（受精能獲得反応）

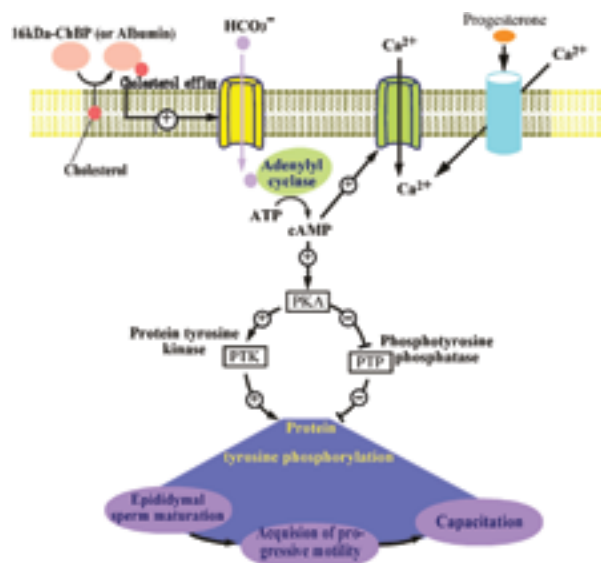
の直接的な引き金となるチロシンリン酸化タンパク質の網羅的同定を試みた。

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動きに着目して、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げたい。

関係の深い学会：

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（助教）

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。

研究テーマ

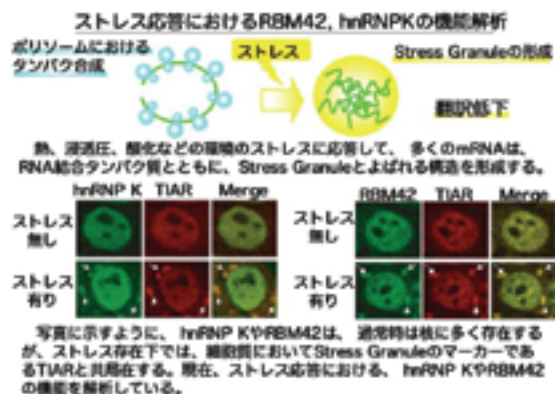
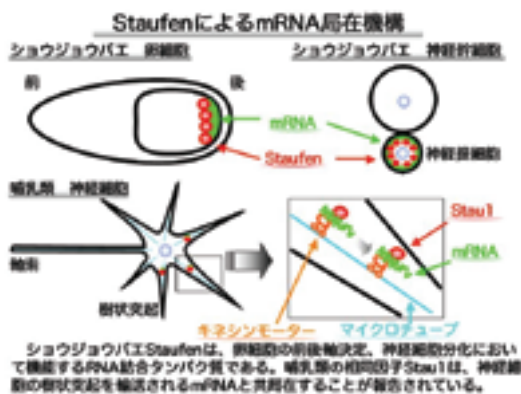
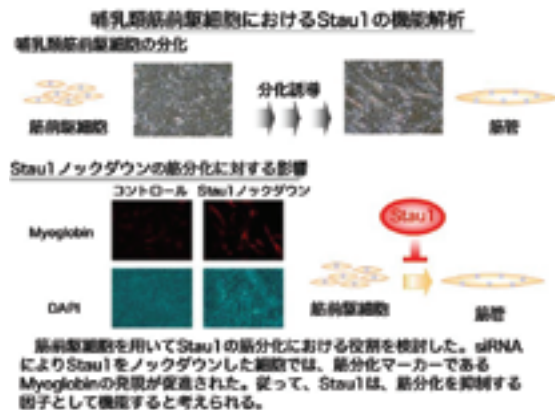
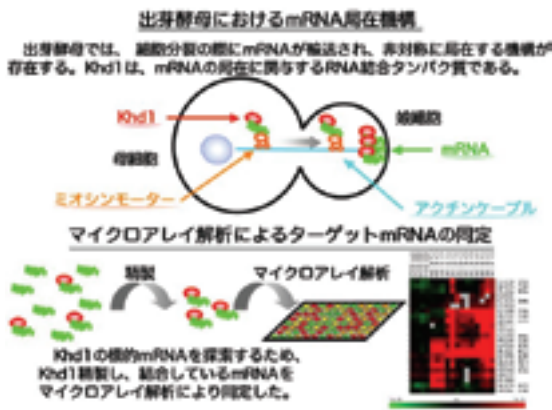
1. mRNA局在と局所的翻訳の分子機構
2. ストレス応答におけるRBM42, hnRNPKの機能解析
3. 哺乳類筋前駆細胞におけるStau1の機能解析

特記すべき事項

- (1) 大学院修士課程1年長谷川優子がRNA研究若手の会2007（平成19年9月10日～12日、ニチイ学館神戸ポートアイランドセンター）でベストプレゼン賞を受賞した。
- (2) 助教の内木隆寛が第2回つくば医科学研究交流会（平成19年11月10日、つくばクリエーションセンター）において、つくば医科学研究奨励賞を受賞した。

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あります。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、多くの因子が互い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 のリン酸がどのように制御されているかは、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 のリン酸化の機序を解析しており、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

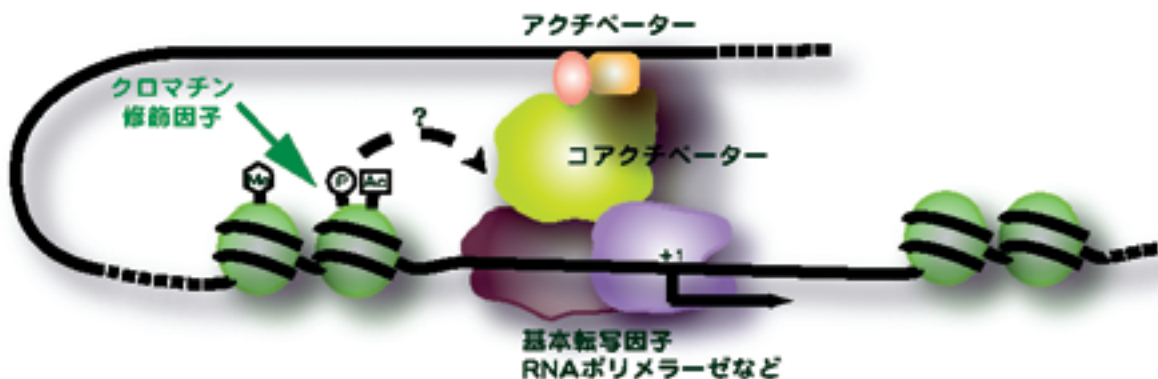
c-fos 遺伝子のプロモーターには、SRF、ELK-1、CREB、ATF1 などの転写因子が結合し転写を活性化しますが、上記転写因子以外にもコアクチベーターが必要です。当研究室では、c-fos 遺伝子の転写を促進する因子 (NF45/NF90 または ILF2/ILF3 と呼ばれる) を同定しました。この因子は二本鎖 RNA 結合ドメインをもち、RNA に結合して核外に輸送することが知られています。NF 複合体は幾つかのタンパク質と結合しており、転写開始のみならず転写後の過程にも作用する多機能因子と考えられます。当研究室では、NF 複合体の転写調節機能とその制御、NF 複合体結合因子の同定、NF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

関連の深い学会

日本分子生学会、日本生化学会



13. 診断生化学グループ

浦山 修 (教授)、中川 嘉 (講師)

1. 陽性ストレスに関する研究

笑いを誘う刺激が2型糖尿病患者の食後血糖の上昇を抑制したことから、陽性ストレスの生理的意義とメカニズムについて研究を続けている。

<ヒトにおける研究>

陽性ストレス刺激が糖尿病の三次予防（合併症の進展を抑える）に有効かどうかを明らかにするために、糖尿病腎症（合併症の血管病変の原因物質としてレニン・アンジオテンシン系の異常が知られている）の患者に漫才を鑑賞してもらったところ、血中プロレニン値の低下（正常化）と末梢白血球のプロレニン受容体遺伝子の発現の増加が観察された。このことから、陽性ストレスが細小血管障害の進行を抑止する可能性が示唆された。7月には、遺伝子解析対象として口腔粘膜細胞の活用を考えて、心理的ストレスの負荷実験を行った。12月9日には、歯周病（第6の合併症）を合併した糖尿病患者と健常者ボランティアの協力、そして1,100人の一般参加を得て、つくば国際会議場において「笑い与健康 Part 4」のイベントを催した。その中で、コント鑑賞前後の唾液分泌や口腔内病変への影響（茨城県歯科医師会の協力）、血液生化学成分や免疫担当細胞の活性測定、さらに白血球と口腔粘膜の擦過細胞の網羅的遺伝子発現の変化を調べた。目下、データの解析中である。

<動物を用いた研究>

笑いの効果（上記）にはインスリンは直接関係せず、中枢神経及び自律神経系の関与が示唆された。そこで動物実験を計画し、海外の先行研究を参考に、モデル実験系（Laughing rat）を作製した。4週齢の健常ラットにTickling（くすぐり）刺激を与えると、高周波数50 kHzの音声が収録できた。今のところ、ラットにおけるTickling刺激は、唯一、ヒトの笑い誘発の刺激に相当すると考えられる。この刺激実験を2型糖尿病のモデルである6週齢（急激な血糖上昇が認められる）のGoto-Kakizakiラットで行い、中枢神経系における遺伝子発現の変化をDNAマイクロアレイとリアルタイムPCRで検討中である。

なお、これら一連の研究は（財）国際科学振興財団との共同研究である。

2. 生活習慣病における糖・脂質代謝調節機構の解明に関する研究

ヒトをはじめとする哺乳類の生体における糖・脂質代謝調節はそれに関わる酵素群のタンパク修飾による活性制御より、転写レベルでの制御が重要であると考

えられている。この調節の異常が生活習慣病などの病気の発症に深く結びつくことが知られている。そのため、我々は糖・脂質代謝酵素群の転写調節機構の解明から新たな病態の治療法の確立を目指し、研究を行っている。研究では、転写を制御する転写因子を標的に、細胞レベル（*in vitro*）での遺伝子機能からその遺伝子のマウス個体（*in vivo*）での機能、生化学的な作用まで解析を行い、病態との関連を解析している。現在までに、脂質の合成を促進する転写因子SREBPが高脂血症のみならず糖尿病の発症にも積極的に関与すること、糖・脂質合成を抑制することで生活習慣病の改善に機能する因子TFE3の同定、さらに機能性分子としての脂肪酸の生活習慣病病態との関連などを報告している。

現在のプロジェクトでは、新たな病態を改善する転写因子を同定・解析しており、SREBP、TFE3を含めたそれら転写因子をはじめとする機能性分子群による糖・脂質代謝の分子制御ネットワークの構築を目指し、解析を進めている。

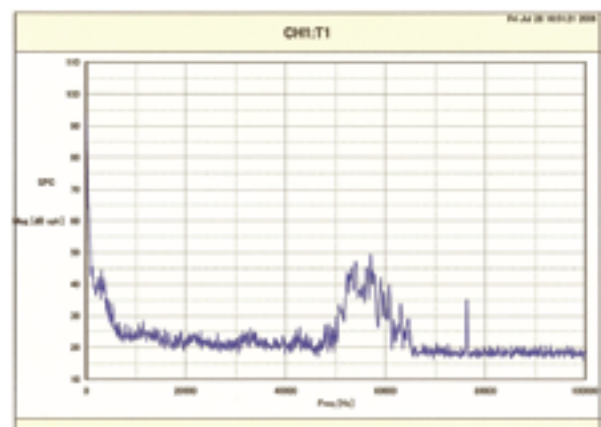
特記すべき事項

中川 嘉講師

- ・財）医科学応用研究財団研究助成
- ・財）病態代謝研究会研究助成
- ・財）武田科学振興財団研究助成
- ・財）ノバルティス科学振興財団研究助成

関連の深い学会

日本糖尿病学会、日本分子生物学会、日本生化学会、日本臨床検査医学会



Tickling 刺激負荷によるラットの55 kHzの音声

14. 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、シグナル伝達機構とその破綻による疾患についての解析を行っている。

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、それぞれに特異的な活性調節機構でそれら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。また最近、PIP5K γ 661 はクラスリン依存性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性的なシナプス小胞の回

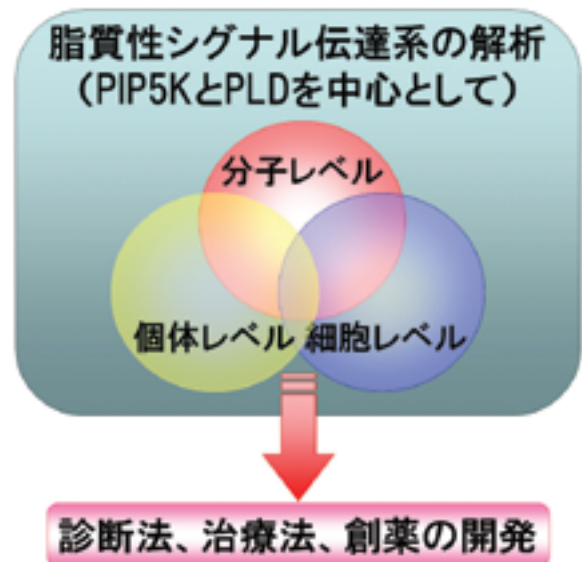
収に連携していることを明らかにした。これらの知見を基盤として、個体レベルでの PIP5K の生理機能と PIP5K が関与するシグナル伝達系の破綻がどのような疾患に関連しているのかを解析するために、各 PIP5K アイソザイムの遺伝子ノックアウトマウスを作製している。

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。また、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。

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



15. 分子薬理学グループ

桜井 武 (准教授)、入鹿山容子 (講師)、三輪佳宏 (講師)、山中章弘 (講師)

1. 新規生理活性物質の検索

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明らかになっており、世界的に大変注目を集めています。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おり、ペプチドだけではなく低分子量物質もリガンドとして同定に成功しています。

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、発生工学、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、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

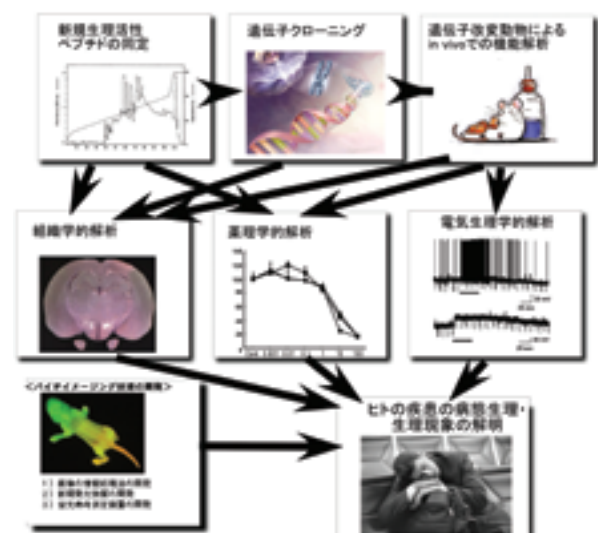
命現象の間の相関を明らかにすることが重要です。そこで、生きたままの細胞や動物個体における分子イメージング手法の開発によって、分子レベルの機能と生物全体としての現象を同時にリアルタイムで観察することを可能にすることを目指して研究を行っています。本年度は、これまでに開発してきた、分子間相互作用依存性のタンパク質分解制御を利用する蛍光イメージング技術に関して、1) 線虫転写因子の機能解析への応用、2) 昆虫類でのイメージング技術への応用、3) 分子間相互作用依存性タンパク質分解制御を担う細胞内分子の同定を進めることができました。またイメージングを通じて様々な他の異分野との融合的な研究も推進した。情報系との連携による「マウスモデル薬物動態数理解析」では、具体的なモデル構築と実測データを当てはめることによるパラメーターの解析までを実施した。化学系との連携による、「新規発光基質の開発」では、発光タンパク質の変異導入系を構築し、系統的に機能の優れた変異体探索が可能になりました。「蛍光寿命フローサイトメーター開発」においては、新規な蛍光寿命測定用蛍光プローブの開発に成功しました。

特記すべき事項

三輪佳宏講師「平成 19 年度 島津科学技術振興財団研究開発助成金」に採択

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



16. ウイルス学グループ

永田恭介（教授）、竹内 薫（准教授）、奥脇 暢（講師）、齋藤祥子（助教）

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/MCM2-7、IREF-2、Tat-SF1、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 スプライノ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や核小体の再構成と解体により高次の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。

細胞がん化の分子機構

細胞のがん化は、がんに関わる遺伝子の変異や転座

などによって起こるが、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（Tg マウスや *ex vivo* 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。

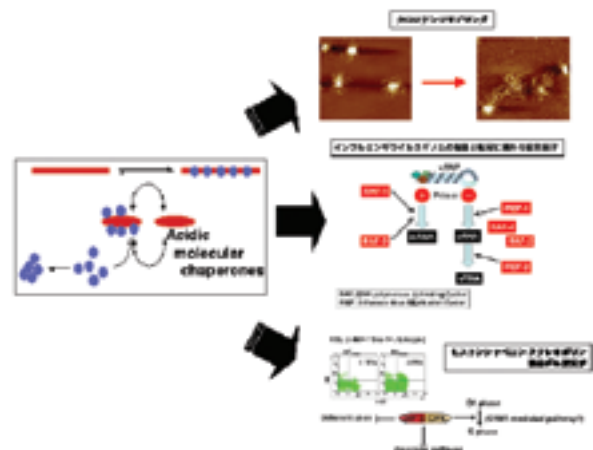
特記すべき事項

奥脇 暢講師

- ・財）金原一郎記念医学医療財団研究助成
- ・平成 19 年度戦略的創造研究推進事業個人研究型「さきがけタイプ」に採択

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



17. 微生物学グループ

斎藤慎二（准教授）、森川一也（講師）、大庭良介（助教）

微生物学グループでは、感染症を病原体と宿主という2つの生物体の相互応答の結果引き起こされる疾患と捉え、病原細菌の共生・環境応答・感染確立にいたる仕組みの全体像を分子レベルで理解し、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宿主で最初の段階に働く防御機構である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。

共生、ブドウ球菌の宿主への接着

感染は宿主細胞に菌が接着することから始まり、菌体表層タンパク質は、接着因子として感染成立に寄与しているとされる。黄色ブドウ球菌の細胞壁架橋型表層タンパク質は21種類あり、そのうち9種類の機能は未だ不明である。感染症の制御を目指し、これらの機能解析をすすめている。また、上皮細胞を細菌感染に対する宿主、組織の防御の最前線と捉え、細菌の接着-防御誘導に関わる分子応答を宿主-病原菌双方から解析している。

環境応答シグマ因子による外界刺激に対する応答

シグマ因子はRNAポリメラーゼの構成因子であり、特定のプロモータ配列を認識して転写を開始する。Sig Bは、様々なストレスに応答した転写を担う。これまでに、MRSAではSig Bの発現が増強していること、Sig Bを人工的に強制発現させると細胞壁を肥厚させて薬剤や抗菌ペプチドの耐性を上昇させることなどを明らかにしたが、ストレスに応答したSig Bの活性制御メカニズムについてはその多くが分かっておらず現在の重要な研究テーマの一つである。我々は、いくつかの結果から未知のSig B制御因子の存在を予想し、その正体を明らかにするための研究を進めている。一方、Sig Hは、ある特別な環境に置かれたときに初めて活性を示し、「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。Sig Hが黄色ブドウ球菌の「進化」を加速させる因子であることの検証を進めている。

核様態動態からみる菌の生存戦略

細菌のゲノムは核様体（ヌクレオイド）という構造をとり、ヌクレオイドに共通の基本構造は通常、直径30nmと80nmのファイバーとして観察される。これらの基本構造は、転写・複製・染色体分配や環境応答

によって変化する。生物情報科学や遺伝子操作解析により、これら構造や応答を実現しているメカニズムの研究を進めている。

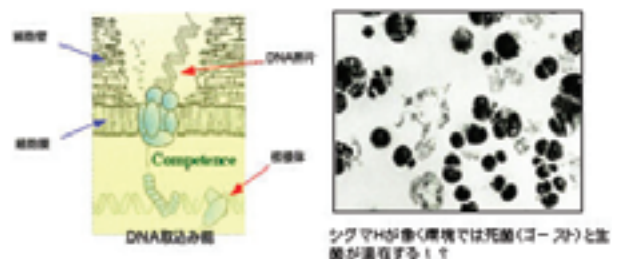
宿主-病原体間の相互作用に関わる分子応答

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、病原体成分の大まか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。グラム陰性菌の細胞壁成分である細菌リポ多糖（LPS）は、自然免疫系センサーに認識される代表的な病原体因子で、様々な生理活性物質の産生を誘導し、宿主に作用して複雑多岐な活性を現わす。我々は、宿主-病原体間の相互作用に関わる分子応答の解析、特に、細菌感染に対する初期応答で重要な役割を担う自然免疫系細胞の細菌感染やLPSなどの病原体因子に対する応答、追隨して起こる獲得免疫応答の機能発現機構について解析を行い、自然免疫、獲得免疫応答の調節機構を明らかにしようとしている。最近、LPSによるIL-12の抑制調節機構を見出し、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。

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、日本免疫学会、
American Society of Microbiology (ASM)、
International Society of Staphylococci and Staphylococcal Infections (ISSSI)、
Molecular Genetics of Bacteria and Phages Meeting、
International Endotoxin and Innate Immunity Society (IEIS)

グラム陽性細菌のコピテンシス (DNA取り込み能) 機構の研究



グラム陽性細菌のコピテンシス機構図

18. 免疫学グループ

渋谷 彰（教授）、渋谷和子（准教授）、本多伸一郎（講師）、田原聡子（助教）

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 (Fcα/μR) (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きた。本年は、これらの遺伝子欠損マウスの解析から、Fcα/μRがT細胞非依存性抗原に対する液性免疫応答を負に制御すること、DNAM-1が腫瘍に対する拒絶や免疫監視に重要な役割を担うこと、またMAIRファミリー分子群のうちMAIR-I, MAIR-IIが炎症反応に重要な役割をになっていることなどを明らかにした。

特記すべき事項

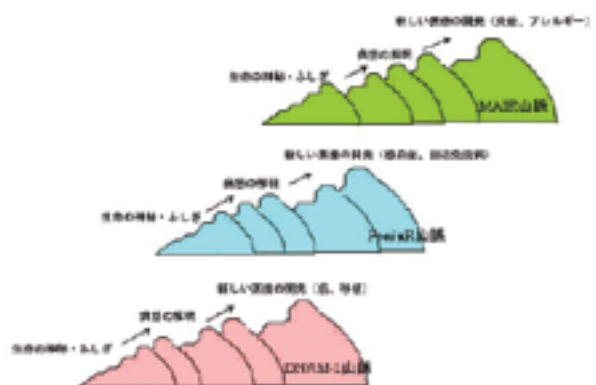
1. 第2回つくば医科学研究会（2007年11月）で、小田ちぐさ研究員がつくば医科学研究奨励賞を受賞した。
2. 平成20年度学術振興会特別研究員に戸塚直也院生（D1）の採用が決定された。
3. 「急性移植片対宿主病の予知診断キットと分子標的療法の開発」の研究課題が保健医療分野における基礎研究推進事業（2007 - 2011年）に採択された。
4. 渋谷和子准教授 財) 病態代謝研究会研究助成金

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



筑波山神社にて
研究室恒例の春の筑波山登山



我々がめざす研究の方向性

19. 遺伝医学グループ

有波忠雄（教授）、野口恵美子（講師）、石黒浩毅（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、うつ病など）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。同定した関連遺伝子と病態との関係をマウスなどで解析し、治療薬候補の検索を行っている。

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、ヒト死後脳を使つての遺伝子発現解析、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個々の遺伝子発現解析、行動解析も実施し、総合的に関連遺伝子を同定し、分子病態を解明するシステムで研究を行っている。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、確認解析も終了しており、同定された遺伝子と症状との関係を実験的に証明する試みをしている。

アルコール依存症、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。また、細胞実験から新たな依存症に関わる分子を同定し、依存症の病態を解明する方向で進んでいる。

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

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。

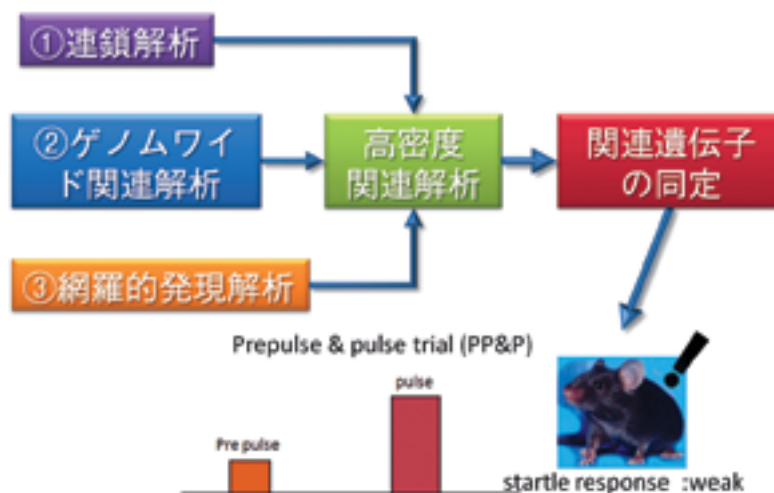
花粉症もゲノムワイド連鎖解析に基づいた関連遺伝子を同定した。この他に、ゲノムワイド関連解析の結果に基づいて、別の集団で関連遺伝子を確認する作業をすすめている。また、花粉症の時期とそれ以外の時期、花粉暴露実験や舌下免疫療法などによるトランスクリプトーム解析、プロテオーム解析を行い、この治療法の治療効果に関わる分子機構や治療に対する反応性の個人差の解明を行っている。これにより、舌下免疫療法など個別化医療に役立つ成果を目指している。

特記すべき事項

- 1) 有波忠雄教授（財）先進医療研究振興財団研究助成
- 2) 石黒浩毅講師 公益信託今井きみ記念ストレス関連疾患研究助成

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



20. 分子発生生物学グループ

小林麻己人（講師）、清水律子（講師）、勝岡史城（助教）

私たちの研究グループでは、血球の分化、低酸素応答、酸化ストレス応答の分子機構といった、大きく3つの分野を中心に研究を行っている。これらの仕事に共通したテーマは、酸素である。生体は、酸素の運搬の主役である赤血球の分化を精密に制御し、酸素の不足に足しては、低酸素を感知して必要な遺伝子を誘導し、また酸化ストレスといった状態では、遺伝情報やタンパク質の機能を保護するために、様々な防御系の遺伝子を誘導する。私たちは、これらの転写制御機構の解析を、マウス個体、またはゼブラフィッシュを用いて解析している。

1. 転写因子 GATA-1 と GATA-2 の機能解析

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。

一方、ゼブラフィッシュを用いた解析では、赤血球前駆細胞での GATA-1 遺伝子の発現が減弱する突然変異ゼブラフィッシュ系統を4系統単離し、その原因遺伝子を特定した。これらの中に、GATA-1 遺伝子の発現を制御することにより造血幹細胞から赤血球へ方向性を司る因子がいると予想する。実際に、エピジェネティック制御の関連因子が含まれており、造血発生における新しい制御機構の発見が期待される。

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。生物は環境ストレスに対しての防御系を複数維持しているが、セレノシステイン tRNA の部分欠失マウスの解析から、セレノシステインタンパク質群は、定常状態の酸化ストレス防御系として特に重要であり、これらの欠失では、Nrf2/Keap1 による転写誘導を介した酸化ストレス防御系が活性化されることを本年度報告した。また、Keap1 は定常状態で Nrf2 を分解する酵素複合体のアダプター分子であるが、2分子の Keap1 に対して、1分子の Nrf2 が2カ所の結合部位で作用するという“Hinge and Latch（蝶番と罫）”モデルを提唱した。

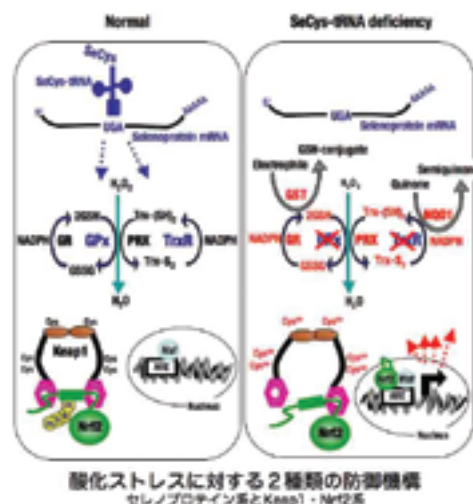
進化的解析をしたところ、Keap1 は昆虫より高等な動物で存在することがわかった。特徴的なことに、魚類は2種類の Keap1 を保持する。ゼブラフィッシュの2種の Keap1 は、ともに Nrf2 活性を抑制したが、興味深いことに、応答できる誘導剤の種類が異なっていた。このことは、Keap1 が Nrf2 誘導剤センサーとして働くことを実証すると同時に、多種の誘導剤に応答するために複数のセンサー部位を駆使することを示唆した。一方、Nrf2 標的遺伝子の誘導が異常となる突然変異ゼブラフィッシュ系統を10系統単離し、そのうち一部の原因遺伝子を特定した。これらの中には、クロマチン因子や細胞内ストレスに関与する因子が含まれており、Nrf2-Keap1 システムの多様性を示す結果となった。

特記すべき事項

山本雅之教授：つくば賞受賞
財団法人茨城県科学技術振興財団（2007.9.28）

関連が深い学会

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



21. 分子神経生物学グループ

榎 正幸 (教授)、塩見健輔 (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巨大な糖鎖で、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マトリックス中に存在し、細胞外シグナル伝達を制御します。シグナル分子との相互作用には、ヘパラン硫酸中の特定の硫酸化パターンが必要ですが、私たちが発見した、新しいスルファターゼ (SulfFP1 と SulfFP2) は、ヘパラン硫酸に作用して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シグナル分子の動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。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。更に、ダブルノックアウトマウスは生まれて直ぐに死亡し、その脳を調べると、特定の神経線維の走行に異常が見られました。従って、SulfFP 遺伝子が作り出すヘパラン硫酸の特定の構造が、正しい神経回路の形成と生存に必要であるということができます。

2. LPA 産生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、細胞外でリゾホスファチジン酸 (LPA) を合成する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が卵黄嚢の血管形成不全のため胎生 9 日頃に致死になり、臓側内胚葉細胞に特徴的な異常が生じることを明らかにしました。現在は、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しています。

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ており、発癌とも深い関係

があります。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があることを発見しました。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、誕生した場所から特定の脳部位へ移動し、そこで成熟することが知られています。私たちは、長距離を移動する小脳前核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

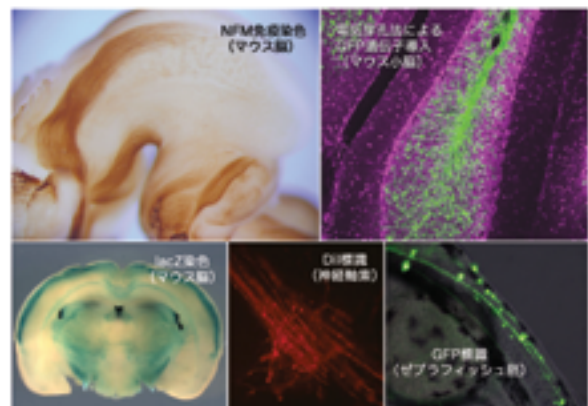
運動神経は、各々特定の筋肉を支配していますが、運動神経軸索を特定の標的へガイドする分子メカニズムは良く分かっていません。私たちは、特定の筋肉への神経投射が異常になった自然発症変異マウスを用いて、運動神経軸索をガイドする機構を研究しています。

特記すべき事項

大学院生の岡田拓也君が、人間総合科学研究科長賞と COE 優秀論文賞に選ばれました (平成 18 年)。

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



22. 実験動物学グループ

八神健一（教授）、杉山文博（准教授）、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。私達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、生活習慣病等の多因子疾患のモデルマウスの開発や原因遺伝子の探索、さらに、遺伝子改変マウスの作製技術の開発研究として、有用性の高いマウス 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が、その分子機構は明らかにされていない。私達は、パルボウイルスの NS 遺伝子が宿主細胞のゲノムに対しエピジェネティックな修飾を行い、細胞の様々な遺伝子発現に影響することを明らかにした。現在、この現象がパルボウイルスの病原性や抗腫瘍活性を誘導することを証明するため、詳細な解析を続けている。

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) という細胞傷害性タンパク質である。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) 感染症診断技術の開発

実験動物感染症の診断技術の改良をめざし、遺伝子組換え抗原やマイクロビーズを用いたマルチプレックス血清診断法の開発、ならびにモノクローナル抗体を利用した迅速抗原診断法の開発を行っている。

2. 病態特性の評価に関する研究

高血圧など循環器疾患の原因となる遺伝子の検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) 高血圧遺伝子の探索と病態モデルの開発

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。私達は量的形質遺伝子座 (QTL) 解析によりマウス高血圧、糖尿病および肥満と連鎖する複数の遺伝子座を同定し、これらの責任遺伝子の探索のためコンソミック系マウスの作製を進めている。

2) 脳梁欠損の責任遺伝子の解析

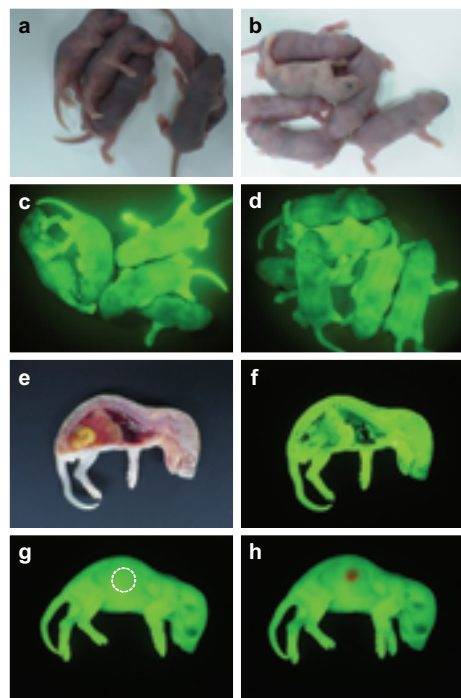
脳梁欠損の一部は多遺伝子疾患の様相をみせる。我々は遺伝子挿入変異によりヒト脳梁欠損症と類似した脳梁欠損マウスを作製した。現在、責任遺伝子の同定と多遺伝子支配の可能性を検討している。

3) マウス ES 細胞の開発とその応用研究

マウス ES 細胞は、遺伝子欠損マウスの作製に必須な細胞として、また再生医療の研究に有用な細胞として注目されている。しかし、従来から使われてきた ES 細胞は、129 系統や交雑群由来であるため、遺伝子欠損マウスの解析には数年に及ぶコンジェニック化を経ねばならないことが多かった。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 細胞の開発を行っており、これまでに C57BL/6 や BALB/c 等の汎用性の高い近交系マウスから ES 細胞を樹立し、遺伝子欠損マウス作製への応用も進めている。

関連の深い学会

日本実験動物学会、日本分子生物学会、日本疾患モデル学会、日本ウイルス学会



td-kaede ES 細胞より発生した 100%キメラマウス。この ES 細胞は、紫外線照射により緑色から赤色に色が変わる。特定の細胞を変色させ、その後の細胞の動態をトレースできる。a,b,e) 明視野観察による td-kaede ES 細胞から発生した 100%キメラマウス、c,d,f,g) 紫外線照射前の蛍光観察、h) 紫外線照射後の蛍光観察

23. 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 (助教)

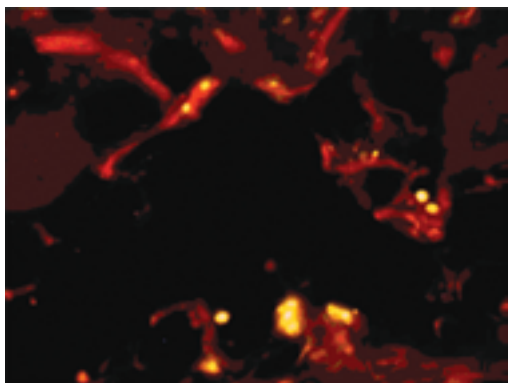
1. 幹細胞・ハイポキシアグループ

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だけでなく脂肪組織等にまで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となる。このように基礎研究に於いて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基礎から臨床へのトランスレーショナルリサーチを実施している。

当研究グループでは、幹細胞の持つ機能、分化を制御する因子の制御機構および微小環境応答の解明を目指して研究を進めている。我々はヒト臍帯血・骨髄・脂肪組織を材料として、これらより幹細胞を分取して解析を行っているが、臨床応用に際して求められているのが、より治療効果の高い幹細胞であるので、有用な幹細胞とはどのような性質を持つのか、またそれらの効率よく分取するための新たな分離方法を開発している。

幹細胞の増殖及び分化の制御には幹細胞を取り巻く環境及びそれに対する応答性が重要であることが分かっており、中でも酸素濃度は非常に重要な要素である、そこで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) と幹細胞の増殖及び分化との関連を分子レベル解明するために、HIF 転写因子群の遺伝子改変マウスを用いて HIF 転写因子群の機能解析を行っている。

このように幹細胞の持つ特性を分子レベルで解析することによって、目的に即した適材適所な幹細胞による治療法の開発へと結びつけることが出来る。また治療法の開発に関しては臨床医学系との共同研究によって現在遂行中である。



虚血によって誘導された新生血管(赤色)に取り込まれた EPC(黄色)

2. 医工学グループ

2-1. 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、多孔質樹脂を担体とする三次元培養系を利用したバイオ人工臓器の開発を行っている。まずバイオ人工肝臓の開発では、胎仔肝臓細胞 (FLC) の三次元培養系において、種々の刺激因子(サイトカイン、増殖因子、胆汁酸成分など)の組合せや添加時期を調節することによって、生体外で FLC を効率的に分化・増殖できる培養条件の確立を目指している。生体外造血システムの開発では、担体上で FLC とストローマ細胞との三次元共培養を行い、FLC 中の造血前駆・幹細胞(HSPC)の増幅を試みている。この際、担体上に形成したストローマ細胞層に三次元凍結保存などの処理を施すことにより、これらの処理が HSPC の増幅に及ぼす影響について検討している。

2-2. 循環系の再生医工学

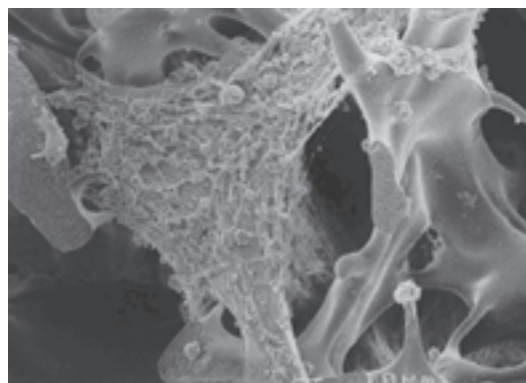
心筋梗塞や動脈硬化など傷害された血管に対する治療法はまだ満足できるものではなく、再生医工学的治療がその打開策として期待されている。そこで、血管が種々の傷害から治癒・再生する過程について、特に血管の柔らかさや血液流動による作用といった物理的因子に注目して基礎的検討を行っている。具体的には、骨髄由来細胞の分化に血流刺激や基材の柔らかさが及ぼす作用を調べている。また、筋肉や神経を栄養する血管の血流動態の直接計測、血球内皮細胞相互作用の可視化など、ビデオ顕微鏡を使った定量的研究も進めている。

特記すべき事項

大川敬子講師、日本人工臓器学会 Yoshimi Memorial T. M. P. Grant (2007 年 10 月)

関連の深い学会

日本人工臓器学会、日本分子生物学会、日本癌学会、日本血液学会、日本再生医療学会



多孔質樹脂担体上で三次元培養された胎仔肝臓細胞

24. 医学物理学グループ

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、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)が担当しています。放射線基礎医学分野のグループとして、放射線生物学研究グループと本グループが教育・研究活動を行っています。我々は、加速器を使ったがん治療のために医学物理学分野、物理・工学分野の様々な研究を行っています。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。

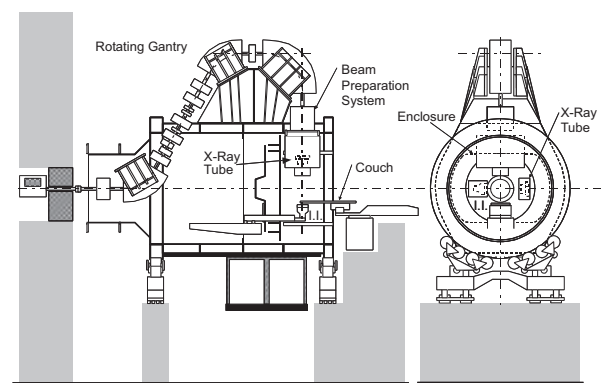
特殊な医療用機器の大型化、複雑化が進むなか、これらのシステムを安全に、効率的に運転しつつ、高い品質を実現するには、医学物理学分野の知見が益々重要になると考えられます。以下に研究テーマの例を示します。

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

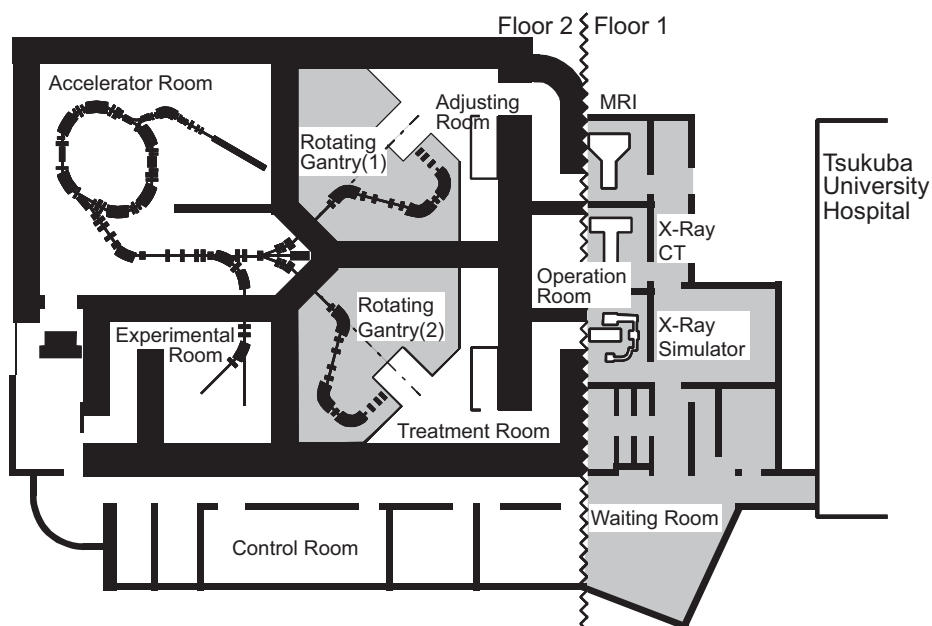
図は、筑波大学陽子線医学利用研究センターの平面図です。2階に治療専用加速器(シンクロトロン、最大エネルギー250MeV)と回転ガントリーを備えた治療照射室2室があります。この他、照射技術開発と、生物照射のための実験室があります。1階には、関連設備として専用のCT、シミュレータ、MRが設置されています。本研究グループは、陽子線治療の実際の現場に重要となるテーマに取り組むことを研究の方針にしており、治療時の品質管理活動にも積極的に参加しています。

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



回転ガントリー



筑波大学陽子線医学利用研究センターの平面図

25. 放射線生物学グループ

坪井康次 (教授)

放射線生物学グループでは、癌をはじめとする病変に対する放射線治療、特に陽子線治療をより効果的にするために特化した生物学的「目的研究」を展開することを目指しています。

基礎的な放射線生物学では、分子レベルや細胞レベルで様々な放射線が組織や細胞に及ぼす影響を解明することを目的としており、その中心は、電離放射線がDNAに生じる傷害とそれを修復するメカニズムを解明することです。それに対して、本研究グループでは、単にそのメカニズム自身を基礎的に追求するのではなく、より臨床志向性を持って研究のシーズを探って仮説を立て、それを生物学的に証明して臨床への橋渡しをすることを目指しています。

I. 悪性腫瘍に対する高線量照射に関する基礎的研究

陽子線治療の重要な役割の一つは、従来のエックス線治療では十分な効果が得られなかった難治性疾患に対して有効性を発揮することです。基本的に腫瘍細胞は吸収線量依存的に生物学的反応を示しますが、エックス線治療では正常組織への有害事象を防ぐために実際の投与線量には大きな制限があります。それに対して陽子線の特徴は空間的選択性が極めて高いことで、周囲の正常な組織を温存して狙った部位に高線量の照射が可能となります。Fig. 1 にその一例を示しました。このプロトコールでは難治性腫瘍である悪性グリオーマの腫瘍の中心部に従来では不可能だった 96 Gy 以上の照射を行うことができます。また私たちはこれまで、腫瘍細胞や正常線維芽細胞を対象として粒子線が照射された場合に起きる細胞周期の変化(Fig. 2)、細胞死のモダリティーとそれらの出現頻度を検討してきました(Fig. 3)。特に、正常細胞(Fibroblast)と腫瘍細胞(Glioblastoma)では照射後の細胞周期の変化に大きな差があることがわかります。これらの検討の結果、

エックス線と陽子線では細胞傷害のメカニズムが異なることが示唆されてきています。今後はそれらを基により効率的な陽子線治療を行うことを目指す計画です。

II. 放射線と腫瘍免疫の相互作用

手術、放射線、化学療法は多くの癌に対する基本的な治療法ですが、これからはさらに低侵襲で有効な治療法が望まれています。厚生労働省が掲げる癌に対する国策の中にも癌免疫療法の確立が一つの目標として挙げられていますが、我々もこれまでに癌に対する特異的免疫療法の開発を行ってきました。特に、放射線治療と自家腫瘍ワクチンによる特異的免疫療法の併用効果に注目して、それをサポートする基礎的研究を行ってきました。その結果、Fig. 4 に示しましたように放射線照射することで腫瘍細胞では Apoptosis が起きるのみならず、Fas や MHC-I などの複数の免疫関連分子の発現が亢進し、特異的腫瘍免疫療法の効果が増強されることが示されました。それらに基づき、難治性の悪性脳腫瘍に対する放射線と自家腫瘍ワクチンの併用効果を多施設臨床試験で検討中です。さらに今年度からは肝癌に対する陽子線治療と新たな免疫療法の併用効果を検討する計画です。

特記すべき事項

平成 19 年度いばらき研究開発事業採択
課題：「陽子線照射と免疫補助療法を併用する新たな肝癌治療法の開発」

関係の深い学会

日本放射線影響学会、日本放射線腫瘍学会、日本癌治療学会、日本癌学会、日本脳神経外科学会、ICRR、ASCO、AACR

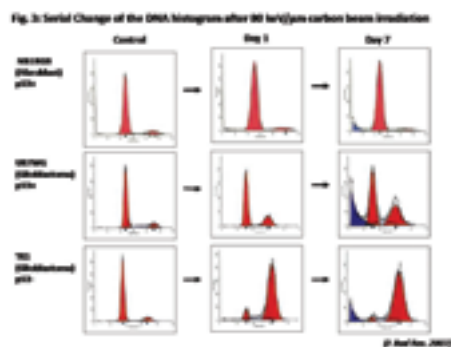
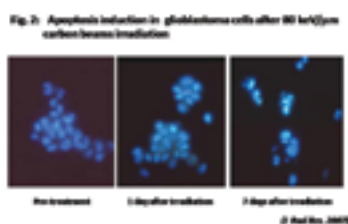
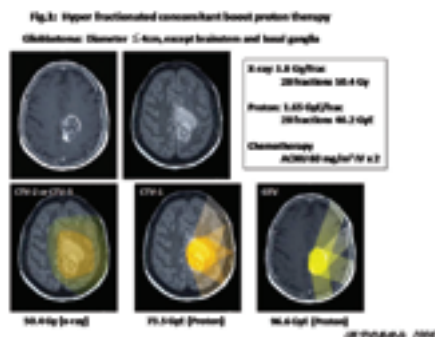
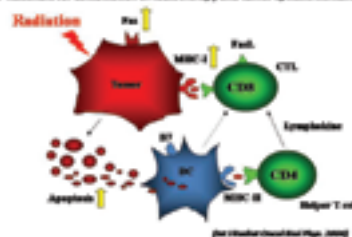


Fig. 4: Rationale for combination of radiotherapy and tumor specific immunotherapy



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（准教授）、首藤文洋（講師）

1. Yoshida, S., Ina, A., Konno, J., Wu, T., Shutoh, F., Nogami, H., & Hisano, S. The ontogenic expressions of multiple vesicular glutamate transporters (VGLUT) during postnatal development of rat pineal gland. *Neuroscience*. (in press).
2. Konno, J., Yoshida, S., Ina, A., Ohmomo, H., Shutoh, F., Nogami, H. & Hisano, S. Upregulated expression of neuropeptide Y in hypothalamic-pituitary system of rats by chronic dexamethasone administration. *Neurosci. Res.* (in press).
3. Shutoh, F., Ina, A., Yoshida, S., Konno, J. & Hisano, S. Two distinct subtypes of serotonergic fibers classified by co-expression with vesicular glutamate transporter 3 in rat forebrain. *Neurosci. Lett.* (in press).
4. Ina, A., Sugiyama, M., Konno, J., Yoshida, S., Ohmomo, H., Nogami, H., Shutoh, F. & Hisano, S. Cajal-Retzius cells and subplate neurons differentially express vesicular glutamate transporters 1 and 2 during development of mouse cortex. *Eur. J. Neurosci.*, **26**, 615-23 (2007).
5. Nogami, H., Hoshino, R., Ogasawara, K., Miyamoto, S. & Hisano, S., Region-specific expression and hormonal regulation of the first exon variants of rat prolactin receptor mRNA in rat brain and anterior pituitary gland. *J. Neuroendocrinol.* **19**, 583-93 (2007).
6. Sadakata, T., Kakegawa, W., Mizoguchi, A., Washida, M., Katoh-Semba, R., Shutoh, F., Okamoto, T., Nakashima, H., Kimura, K., Tanaka, M., Sekine, Y., Itoharu, S., Yuzaki, M., Nagao, S. & Furuichi, T. Impaired cerebellar development and function in mice lacking CAPS2, a protein involved in neurotrophin release. *J. Neurosci.* **27**, 2472-2482 (2007).
7. 野上晴雄. 成長ホルモン放出ホルモン(分担執筆). ホルモンハンドブック新訂 eBook 版, 日本比較内分泌学会編, 南江堂 (2007).

2

解剖学（解剖学・発生学グループ）

高橋 智（教授）、一條裕之（准教授）、工藤 崇（准教授）、依馬正次（講師）

1. Ichijo, H. Structural diversity of chondroitin sulfates and formation of retinotectal pathway. *Neural Proteoglycans*. 139-52, edited by Nobuaki Maeda, Research Signpost (2007).
2. 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 alpha1,3-fucosyltransferase IX demonstrate disappearance of Lewis x structure in brain and increased anxiety-like behaviors. *Glycobiology* **17**, 1-9 (2007).
3. 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 responses in T-bet over-expression transgenic mice that develop allergic contact dermatitis. *J Immunol.* **178**, 605-12 (2007).
4. 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).

5. 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 cell. *Mol Ther.* **15**, 560-5 (2007).
6. Idate-Murakami, Y., Yatabe, Y., Sakaguchi, T., Sasaki, E., Yamashita, Y., Morito, N., Yoh, Y., Fujioka, Y., Matsuno, F., Hata, H., Mitsuya, H., Imagawa, S., Suzuki, A., Esumi, H., Sakai, M., Takahashi, S. & Mori, N. c-Maf expression in angioimmunoblastic T cell lymphoma. *Am J Surgical Pathol.* **31**, 1695-702 (2007).
7. Shigematsu, Y., Yoshida, N., Miwa, Y., Mizobuti, A., Suzuki, Y., Tanimoto, Y., Takahashi, S., Kunita, S., Sugiyama, F. & Yagami, K. Novel embryonic stem cells expressing tdKaede protein photoconvertible from green to red fluorescence. *Int J Mol Med.* **20**, 439-44 (2007).
8. Matsuno, Y., Ishii, Y., Yoh, K., Morishima, Y., Haraguchi, N., Kikuchi, N., Iizuka, T., Kikuchi, N., Kiwamoto, T., Homma, S., Nomura, A., Sakamoto, T., Ohtsuka, M., Hizawa, N. & Takahashi, S. Overexpression of GATA-3 protects against the development of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir. Crit. Care Med.* **176**, 1015-25 (2007).
9. Oishi, H., Mizuki, S., Terada, M., Kudo, M., Araki, K., Araki, M., Nose, M. & Takahashi, S. Increased expression of soluble form of VCAM-1 aggravates autoimmune arthritis in MRL-*Fas*^{lpr} mice. *Pathol Int.* **57**, 734-40 (2007).
10. Matsumura, H., Kudo, T., Harada, A., Esaki, R., Suzuki, H., Kato, M. & Takahashi, S. Suppression of MafA dependent transcription by transforming growth factor- β signaling. *Biochem Biophys Res Commun.* **364**, 151-6 (2007).
11. Jaloszynski, P., Murata, S., Shinkai, Y., Takahashi, S., Kumagai, Y., Nishimura, S. & Yamamoto, M. Dysfunction of Nrf2 decreases KBrO(3)-induced oxidative DNA damage in Ogg1-null mice. *Biochem Biophys Res Commun.* **364**, 966-71 (2007).
12. Hosoya, T., Harada, N., Mimura, J., Motohashi, H., Takahashi, S., Nakajima, O., Morita, M., Kawachi, S., Yamamoto, M. & Fujii-Kuriyama, Y. Inducibility of cytochrome P450 1A1 and chemical carcinogenesis by benzo[a]pyrene in AhR repressor-deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun.* **365**, 562-7 (2008).
13. Suzuki, T., Kelly, V.P., Motohashi, H., Nakajima, O., Takahashi, S., Nishimura, S. & Yamamoto, M. Deletion of the selenocysteine tRNA gene in macrophages and liver results in compensatory gene induction of cytoprotective enzymes by Nrf2. *J. Biol. Chem.* **283**, 2021-30 (2008).
14. Izuhara, Y., Nangaku, M., Takizawa, S., Takahashi, S., Shao, J., Oishi, H., Kobayashi, H., van Ypersele de Strihou, C. & Miyata, T. A novel class of advanced glycation inhibitors ameliorates renal and cardiovascular damage in experimental rat models. *Nephrol Dial Transplant* **23**, 497-509 (2008).
15. Carvalho, R.L.C., Itoh, F., Goumans, M.-J., Lebrin, F., Kato, M., Takahashi, S., Ema, M., Itoh, S., Marga van Rooijen, M.V., Bertolino, P., Dijke, P.T. & Mummery, C.L. Compensatory mechanisms activated during vasculogenesis in mice by TGF β -receptor deletion. *J Cell Sci.* (in press).
16. Shi, L., Itoh, F., Itoh, S., Takahashi, S., Yamamoto, M. & Kato, M. Ephrin-A1 promotes the malignant progression of intestinal tumors in *Apc*^{min/+} mice. *Oncogene* (in press).
17. Yokomizo, T., Hasegawa, K., Ishitobi, H., Ema, M., Osato, M., Ito, Y., Yamamoto, M. & Takahashi, S. Runx1 is involved in primitive erythropoiesis in the mouse. *Blood* (in press).
18. Izuhara, Y., Takahashi, S., Nangaku, M., Takizawa, S., Ishida, H., Kurokawa, K., van Ypersele de Strihou, C., Hirayama, N. & Miyata, T. Inhibition of plasminogen activator

inhibitor-1: its mechanism and effectiveness on coagulation and fibrosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* (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. 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.* **303**, 663-74 (2007).
2. Kato, T., Ohtani-Kaneko, T., & Shiga, T. Dorsal root ganglion regulates the transient ERK activation in the dorsal horn of the spinal cord during development. *Neurosci. Res.* **58**, 402-5 (2007).
3. Masuda, T., Sakuma, C., Taniguchi, M., Kobayashi, K., Kobayashi, K., Shiga, T. & Yaginuma, H. Guidance cues from the embryonic dorsal spinal cord chemoattract dorsal root ganglion axons. *Neuroreport* **18**, 1645-9 (2007).
4. Masuda, T. & Shiga, T. Roles of chondroitin sulfate proteoglycans in the formation of axonal trajectories of dorsal root ganglion. In “Neural proteoglycans” pp.127-137. Research Signpost, Kerala, India (2007).
5. 志賀 隆. 細胞接着分子と時計. 時間生物学辞典 (石田, 本間編, 朝倉書店, in press).
6. 志賀 隆. 生物学大辞典 (石川, 黒岩, 塩見他編, 東京化学同人, in press).

4

病理学（診断病理学グループ）

野口雅之（教授）、加野准子（講師）、穴見洋一（助教）

1. Kano, J., Ishiyama, T., Iijima, T., Morishita, Y., Murata, S., Hisakura, K., Ohkohchi, N. & Noguchi, M. Differentially expressed genes in a porcine adult hepatic stem-like cell line and their expression in developing and regenerating liver. *Lab Invest.* **88**, 132-143 (2008).
2. 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.* **98**, 50-57 (2007).
3. Uchihara, T., Okubo, C., Tanaka, R., Minami, Y., Inadome, Y., Iijima, T., Morishita, Y., Fujita, J. & Noguchi, M. Neuronatin expression and its clinicopathological significance in pulmonary non-small cell carcinoma. *J. Thorac. Oncol.* **2**, 796-801 (2007).
4. Carter, D., Vazquez, M., Flieder, D.B., Brambilla, E., Gazdar, A., Noguchi, M., Travis, W.D., Kramer, A., Yip, R., Yankelevitz, D.F., & Henschke; ELCAP, NY-ELCAP. Comparison of pathologic findings of baseline and annual repeat cancers diagnosed on CT screening. *Lung Cancer* **56**, 193-199 (2007).
5. Sugita, S., Iijima, T., Furuya, S., Kano, J., Yanaka, A., Ohta, K., Kojima, H., & Noguchi, M. Gastric T-cell lymphoma with cytotoxic phenotype. *Pathol. Int.* **57**, 108-114 (2007).
6. 井口けさ人, 稲垣雅春, 小貫琢哉, 小林敬祐, 鈴木恵子, 野口雅之. 胸腔内播種を認めた肺過誤腫の1切除例. *肺癌* **47**, 285-286 (2007).

7. 野口雅之. 肺癌病理分類の問題点と今後の方向性. *肺癌のすべて－呼吸器 common disease の診療－*. 63-65 (2007).
8. 穴見洋一, 野口雅之. 野口分類の臨床的価値. *日本医事新報*, 日本医事新報社, **4323** 114-115 (2007).
9. 穴見洋一, 野口雅之. 肺癌取扱い規約の主な問題点－縮小手術をどのように記載するか－. *検査と技術* **5**, 476-478 (2007).
10. 穴見洋一, 野口雅之. 肺腺癌研究の進歩. *MOOK「肺癌の臨床 2007～2008」*, 21-26 (2007).
11. 穴見洋一, 野口雅之. 前がん病変の早期診断 (分子生物学的側面も加味して). *MOOK「肺癌の臨床 2007～2008」*, 59-63 (2007).
12. 中島康雄, 足立秀治, 荒井保明, 江口研二, 楠本昌彦, 栗山啓子, 酒井文和, 富山憲幸, 野口雅之, 望月輝一, 村田喜代史, 村山貞之, 森清志, 山田耕三, 安原美文. Consensus of percutaneous lung needle biopsy — Statement from Japanese society of lung needle biopsy —. *肺生検研究会ステートメント Jpn. J. Intervent. Radiol.* **22**, 256-261 (2007).

5

病理学 (実験病理学グループ)

加藤光保 (教授)、伊東 進 (准教授)、鈴木裕之 (助教)

1. Shi, L., Itoh, F., Itoh, S., Takahashi, S., Yamamoto, M. & Kato, M. Ephrin-A1 promotes the malignant progression of intestinal tumors in *Apc^{min/+}* mice. *Oncogene* (in press).
2. Suzuki, H., Kato, Y., Kato-Kaneko, M., Okita, Y., Narimatsu, H. & Kato, M. Induction of podoplanin by transforming growth factor- β in human fibrosarcoma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **582**, 341-5 (2008).
3. Carvalho, R.L.C.*, Itoh, F.*, Goumans, M.-J., Lebrin, F., Kato, M., Takahashi, S., Ema, M., Itoh, S., van Rooijen, M., Bertolino, P., ten Dijke, P. & Mummery, C.L. Compensatory mechanisms activated during vasculogenesis in mice by TGF β -receptor deletion. *J. Cell Sci.* **120**, 4269-77 (2007). (*equally contributed)
4. Matsumura, H., Kudo, T., Harada, A., Esaki, R., Suzuki, H., Kato, M. & Takahashi, S. Suppression of MafA dependent transcription by transforming growth factor- β signaling. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **364**, 151-6 (2007).
5. Itoh, S. & ten Dijke P. Negative regulation of TGF- β receptor/ Smad signal transduction. *Curr. Opin. Cell Biol.* **19**, 176-84 (2007).
6. 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).
7. 伊東進, 加藤光保. TGF- β ファミリーシグナルとその調節機構. *細胞* **39**, 322-6 (2007).
8. 加藤光保. 第20章 がん, ヒトの生物学 (永田恭介監訳), 丸善株式会社, 東京, (2007).
9. 加藤光保. 第2章 炎症, ルービン病理学 (鈴木, 中村, 深山, 山川, 吉野監訳), 西村書店, 東京, (2007).
10. 加藤光保. 腫瘍の発生・進展と TGF- β , 遺伝子医学 *MOOK6*, pp176-179, メディカルドゥ, 東京 (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., Wada, N., Murakami, H., Funaki, S., Inagaki, T., Harada, K., Nagata, M. Triggers of relapse in steroid-dependent and frequently relapsing nephrotic syndrome. *Ped Nephrol.* **22**, 232-236 (2007).
2. 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.* **15**, 560-565 (2007).
3. Aita, K., Yamaguchi, Y., Horita, S., Ohno, M., Tanabe, K., Fuchinoue, S., Teraoka, S., Toma, H., Nagata, M. Thickening of the peritubular capillary basement membrane is a useful diagnostic marker of chronic rejection in renal allografts. *Am J Transplant.* **7**(4), 923-9 (2007).
4. Kanetsuna, Y., Takahashi, K., Nagata, M., Gannon, MA., Breyer, MD., Harris, RC., Takahashi, T. Deficiency of endothelial nitric-oxide synthase confers susceptibility to diabetic nephropathy in nephropathy-resistant inbred mice. *Am J Pathol.* **170**(5), 1473-84 (2007).
5. Liu, E., Morimoto, M., Kitajima, S., Koike, T., Yu, Y., Shiiki, H., Nagata, M., Watanabe, T., Fan, J. Increased expression of vascular endothelial growth factor in kidney leads to progressive impairment of glomerular functions. *J Am Soc Nephrol.* **18**(7), 2094-104 (2007).
6. Hagiwara, M., Yamagata, K., Matsunaga, T., Arakawa, Y., Usui, J., Shimizu, Y., Aita, K., Nagata, M., Koyama, A., Zhang, B., Mastunaga, A., Saku, K., Saito, T. A Novel Apolipoprotein E Mutation, Apoe Tsukuba (Arg 114 Cys), in Lipoprotein Glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant.* [Epub ahead of print 2007 Oct 28].
7. Suzuki, T., Horita, S., Kadoya, K., Mitsuiki, K., Aita, K., Harada, A., Nitta, K., Nagata, M. C4d Immunohistochemistry in glomerulonephritis with different antibodies. *Clin Exp Nephrol.* **11**(4), 287-91. (Epub 2007).
8. 伊藤裕太, 植田琢也, 相田久美, 椎具真成, 南 学. 上腸間膜動静脈血栓症による急性腹症で発症した intravascular lymphoma の 1 例. *臨床放射線* **52** 巻 5 号 P686-690, (2007).

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 (准教授)、尾崎 繁 (講師)、水挽貴至 (助教)

1. Mizuhiki, T., Richmond, BJ. & Shidara, M. Mode changes in activity of single neurons in anterior insular cortex across trials during multi-trial reward schedules. *Neurosci Res.* **57**, 587-591 (2007).
2. 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* **303**, 663-674 (2007).
3. 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).

4. 山本三幸 (分担執筆). 第 6 章: 視覚 および第 13 章: 脳の高次機能, *はじめの一步の生理学*, 羊土社 (2007).
5. 尾崎 繁 (分担執筆). 第 4 章: 筋収縮および第 11 章: 運動, *はじめの一步の生理学*, 羊土社 (2007).
6. 尾崎 繁 (分担執筆). 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).

8

生理学 (神経生理学グループ)

吉田 薫 (教授)、岩本義輝 (准教授)

1. Kojima, Y., Iwamoto, Y., Robinson, F., Noto, C. & Yoshida, K. Premotor inhibitory neurons carry signals related to saccade adaptation in the monkey. *J. Neurophysiol.* (in press).
2. Kojima, Y., Yoshida, K. & Iwamoto, Y. Microstimulation of the midbrain tegmentum creates learning signals for saccade adaptation. *J. Neurosci.* **27**, 3759-3767 (2007).
3. Kanda, T., Iwamoto, Y., Yoshida, K. & Shimazu, H. Glycinergic inputs cause the pause off pontine omnipause neurons during saccades. *Neurosci. Lett.* **413**, 16-20 (2007).

9

生理学 (循環生理学グループ)

照井直人 (教授)、小金沢禎史 (助教)

1. Koganezawa, T. & Terui, N. Differential responsiveness of RVLM sympathetic premotor neurons to hypoxia in rabbits. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **292**, H408-11(2007).
2. Shimonura, Y., Koganezawa, T. & Terui, N. The role of the rostral ventrolateral medulla in the viscerosympathetic reflex. *J. Physiol. Sci.* **57**, s207 (2007).
3. 小金沢禎史, 照井直人. 延髄腹外側部と循環調節. *Clinical Neuroscience* **25**, 405-7 (2007).
4. 照井直人. 循環系. *ヒトの生物学* (永田恭介監訳), 丸善, 東京, 125-44 (2007).
5. 照井直人. 生体の持つ調節メカニズム他. *はじめの一步のイラスト生理学*, pp10-13, 99-105, 116-138, 162-167 (照井直人編, 羊土社, 東京, 2007).
6. 小金沢禎史, 照井直人. 自律神経反射: 心・血管系, *自律神経機能検査第 4 版*, pp43-49 (島津邦男他編, 文光堂, 東京, 2007).

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. Sakakura, Y. et al. Expression and function of cystine/glutamate transporter in neutrophils. *J. Leukocyte Biol.* **81**, 974-982 (2007).

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 (助教)

1. Ooshio, T., Fujita, N., Yamada, A., Sato, T., Kitagawa, Y., Okamoto, R., Nakata, S., Miki, A., Irie, K., Takai, Y. Cooperative roles of Par-3 and afadin in the formation of adherens and tight junctions. *J Cell Sci.* **120**(Pt 14), 2352-65 (2007).
2. Wakamatsu, K., Ogita, H., Okabe, N., Irie, K., Tanaka-Okamoto, M., Ishizaki, H., Ishida-Yamamoto, A., Iizuka, H., Miyoshi, J., Takai, Y. Up-regulation of loricrin expression by cell adhesion molecule nectin-1 through Rap1-ERK signaling in keratinocytes. *J Biol Chem.* **282**(25), 18173-81 (2007).
3. Naiki, T., Saijou, E., Miyaoka, Y., Sekine, K., Miyajima, A. TRB2, a mouse Tribbles ortholog, suppresses adipocyte differentiation by inhibiting AKT and C/EBP beta. *J Biol Chem.* **282**(33), 24075-82 (2007).
4. 入江賢児. 酵母における mRNA 局在と局所的翻訳の分子機構. *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. ヒストンのメチル化と転写調節. *生化学* **79**, 362-365 (2007).
2. 嶋田美穂, 中太智義, 福田綾 & 久武幸司. c-fos 遺伝子の転写誘導時に起こるヒストン H3 リン酸化の制御機構. *実験医学* **25**(10), 85-89 (2007).
3. 久武幸司. *ヒトの生物学* (永田恭介監訳, 丸善, 2007).

13

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., Hori, M., Sakamoto, S., Nasir, U.M., Iwanaga, S., Hayashi, K., Suzuki, F., Kawai, K., Murakami, K. Laughter modulates prorenin receptor gene expression in patients with type 2 diabetes. *J Psychosomatic Research* **62**, 703-6 (2007).
2. Matsuzaka, T. et al. Crucial role of a long-chain fatty acid elongase, EloV6, in obesity-induced insulin resistance. *Nat Med.* **13**, 1193-202 (2007).
3. Yamamoto, T. et al. Protein kinase A suppresses sterol regulatory element-binding protein-1c expression via phosphorylation of liver X receptor in the liver. *J Biol Chem.* **282**, 11687-95 (2007).
4. Takeuchi, Y. et al. In vivo promoter analysis on refeeding response of hepatic sterol regulatory element-binding protein-1c expression. *Biochem Biophys Res Commun.* **363**, 329-35 (2007).
5. Nakakuki, M. et al. A transcription factor of lipid synthesis, sterol regulatory element-binding protein (SREBP)-1a causes G(1) cell-cycle arrest after accumulation of cyclin-dependent kinase (cdk) inhibitors. *Febs J.* **274**, 4440-52 (2007).

6. Sekiya, M. et al. SREBP-1-independent regulation of lipogenic gene expression in adipocytes. *J Lipid Res.* **48**, 1581-91 (2007).
7. Aoki, N. et al. Identification and characterization of microvesicles secreted by 3T3-L1 adipocytes: redox- and hormone-dependent induction of milk fat globule-epidermal growth factor 8-associated microvesicles. *Endocrinology* **148**, 3850-62 (2007).
8. 中川 嘉, 島野 仁. 血糖値を下げる蛋白質 TFE3. *検査と技術* **35**(7), 710-715 (医学書院, 2007).
9. 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 (中外医学社, 2007).
10. 中川 嘉, 島野 仁. 転写因子 SREBP-1c, TFE3 の関与. *週刊医学のあゆみ* **220**(13), 1078-1084 (医歯薬出版, 2007).
11. 中川 嘉, 島野 仁. TFE3 とメタボリックシンドローム. *最新医学* **62**(9), 1946-1951 (最新医学社 2007).
12. 中川 嘉. 生活習慣病改善遺伝子 TFE3 の動脈硬化治療戦略の構築. *THERAPEUTIC RESEARCH* **28**(3), 363 (ライフサイエンス出版, 2007).
13. 中村仁志夫, 浦山修, その他. 臨床検査技師国家試験問題と教育内容との整合性についての検討 - 9年間の問題基準検討委員会のあゆみを振り返って. *臨床病理* **55**, 24-34 (2007).

14

薬理学 (生理化学グループ)

金保安則 (教授)、横関健昭 (講師)

1. 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, T.S., Yonekawa, H., Penninger, J.M., 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).
2. Nakano-Kobayashi, A., Yamazaki, M., Unoki, T., Hongu, T., Murata, C., Taguchi, R., Katada, T., Frohman, M.A., Yokozeki, T. & Kanaho, Y. Role of activation of PIP5Kg661 by AP-2 complex in synaptic vesicle endocytosis. *EMBO J.* **26**, 1105-1116 (2007).
3. Kanaho, Y., Nakayama, K., Frohman, M.A. & Yokozeki, T. Regulation of phosphatidylinositol 4-phosphate 5-kinase activity by partner proteins. *Methods Enzymol.* (in press)
4. Kanaho, Y., Nakano-Kobayashi, A. & Yokozeki, T. Novel activation mechanism and physiological function of PIP5Kg661. *Adv. Enzyme Regul.* (in press).
5. 金保安則, 中野亜希子, 横関健昭. リン脂質キナーゼ PIP5Kg661 による新奇なシナプス小胞エンドサイトーシス制御機構. *細胞工学* **26**, 550-551 (2007).

15

薬理学 (分子薬理学グループ)

桜井 武 (助教授)、入鹿山容子 (講師)、三輪佳宏 (講師)、山中章弘 (講師)

1. Tsunematsu, T., Fu, L., Yamanaka, A., Ichiki, K., Tanoue, A., Sakurai, T. & van den Pol,

- A.N. Vasopressin increases locomotion through a V1a receptor in orexin/hypocretin neurons- implications for water homeostasis. *J. Neurosci.* (in press).
2. Takizuka, A., Minami, K., Uezono, Y., Horishita, T., Yokoyama, T., Shiraishi, M., Sakurai, T., Shigematsu, A. & Ueta, Y. Dexmedetomidine inhibits muscarinic type 3 receptors expressed in *Xenopus* oocytes and muscarine-induced intracellular Ca(2+) elevation in cultured rat dorsal root ganglia cells. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* **375**, 293-301 (2007).
 3. Minami, K., Uezono, Y., Sakurai, T., Horishita, T., Shiraishi, M. & Ueta, Y. Effects of Anesthetics on the Function of Orexin-1 Receptors Expressed in *Xenopus Oocytes*. *Pharmacology*. **79**, 236-242 (2007).
 4. Zhang, S., Zeitzer, J.M., Sakurai, T., Nishino, S. & Mignot, E. Sleep/wake fragmentation disrupts metabolism in a mouse model of narcolepsy. *J Physiol.* **581**, 649-663 (2007).
 5. Kagoshima, H., Nimmo, R., Saad, N., Tanaka, J., Miwa, Y., Mitani, S., Wooland, A. The *C. elegans* CBF β homologue BRO-1 interacts with the Runx factor, RNT-1, to promote stem cell proliferation and self-renewal. *Development* **134**, 3905-3915 (2007).
 6. Shigematsu, Y., Yoshida, N., Miwa, Y., Mizobuti, A., Suzuki, Y., Tanimoto, Y., Takahashi, S., Kunita, S., Sugiyama, F., Yagami, K-I. Novel embryonic stem cells expressing tdKaede protein photoconvertible from green to red fluorescence. *Int. J. Mol. Med.* **20**, 439-444 (2007).
 7. Shibata, M-A., Miwa, Y., Morimoto, J., Otsuki, Y. Easy stable transfection of a human cancer cell line by electroporation with an Epstein-Barr virus-based plasmid vector. *Med. Mol. Morphol.* **40**, 103-107 (2007).
 8. Uchida, D., Onoue, T., Tomizuka, Y., Begum, N. M., Miwa, Y., Yoshida, H., Sato, M. Involvement of an autocrine stromal cell derived factor-1/CXCR4 system on the distant metastasis of human oral squamous cell carcinoma. *Mol. Cancer Res.* **5**, 685-694 (2007).
 9. Ohno, K. and Sakurai, T. Orexin neuronal circuitry: Role in the regulation of sleep and wakefulness. *Front Neuroendocrinol.* (in press).
 10. Sakurai T. Neural Circuit of Orexin (Hypocretin):Maintaining Sleep and Wakefulness. *Nat. Rev. Neurosci.* **8**, 171-181 (2007).
 11. Sakurai, T. Input and Output of Orexin/Hypocretin Neurons:Link Between Arousal Pthways and Feeding Behavior. Bassetti, C.L., Billard, M., and Mignot, E. ed. Lung Biology in Health and Disease Vol.22: Narcolepsy and Hypersomnia 399-410 Informa Healthcare, USA, Inc., (2007).
 12. 桜井 武. オレキシンとメタボリックシンドローム. *実験医学増刊号* **25**, 122-130, (2007).
 13. 桜井 武. オレキシンの発見. *日薬理誌 (Folia Pharmacol. Jap.)* **130**, 19-22 (2007).
 14. 桜井 武. オレキシン産生神経の生理機能－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. *ホルモンと臨床* **55**, 3-11 (2007).
 15. 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 (2007).
 16. 桜井 武. オレキシン, *精神 KEYWORD* 第4版, p154-156, 先端医学社, (2007).
 17. 三輪佳宏(編集). -実験がうまくいく- 蛍光・発光試薬の選び方と使い方, 羊土社 (2007年10月).

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

1. Kato, K., Miyaji-Yamaguchi, M., Okuwaki, M. & Nagata, K. Histone acetylation-independent transcription stimulation by a histone chaperone. *Nucleic Acids Res.* **35**, 705-715 (2007).
2. 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).
3. 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* **9**, 344-354 (2007).
4. Samad, M. A., Okuwaki, M., Haruki, H., & Nagata, K. Physical and functional interaction between a nucleolar protein nucleophosmin/B23 and adenovirus basic core proteins. *FEBS Lett.* **581**, 3283-3288 (2007).
5. Kawaguchi, A., & Nagata, K. *De novo* replication of the influenza virus RNA genome is regulated by a DNA replicative helicase, MCM. *EMBO J.* **26**, 4566-4575 (2007).
6. Naito, T., Kiyasu, K., Sugiyama, K., Kimura, A., Nakano, R., Matsukage, A., Nagata, K. A novel influenza virus replicon system in yeast identified Tat-SF1 as a stimulatory host factor for viral RNA synthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **104**, 18235-18240 (2007).
7. Saito, S., Nouno, K., Shimizu, R., Yamamoto, M., & Nagata, K. Impairment of erythroid and megakaryocytic differentiation by a leukemia-associated and t(9;9)-derived fusion gene product, SET/TAF-I β -CAN/Nup214. *J. Cell. Physiol.* **214**, 322-333 (2008).
8. Murata, T., Jin, C., Kato, K., Yamasaki, T., Noguchi, M., Nakade, K., Pan, J., Nagata, K., & Yokoyama, K. K. Assaying of nucleosome-assembly and histone acetyltransferase-inhibition (HAT-inhibition). *Nature Protocols*, DOI: 10.1038/nprot.341. (2007).
9. 奥脇暢, 小松哲郎, 永田恭介. ヒストンシャペロン. *実験医学* (増刊 “転写因子による生命現象解明の最前線 – クロマチン制御機構・エピジェネティクスと転写因子複合体ネットワークの包括的解明 –”) **25**, 36-45 (2007).
10. 永田恭介, 内藤忠相, 滝沢直己. インフルエンザウイルスの増殖を制御する宿主因子. *蛋白質・核酸・酵素* (増刊 “ウイルス研究の現在と展望”) **52**, 1200-1206 (2007).
11. 門田伸一, 永田恭介. ウイルス感染と RNA. *細胞* **39**, 513-517 (2007).
12. 永田恭介. ウイルスタンパク質の善玉利用. 東京工業大学大学院生命理工学研究科編. *タンパク質の本*. 東京, 日刊工業新聞社, 128-129 (2007).
13. 永田恭介. 染色体動態とエピジェネティクス. *遺伝 別冊 日本の遺伝学の潮流*. 東京, エヌ・ティー・エス, 157-158 (2007).
14. 永田恭介. ヒストンシャペロンの機能特性. *遺伝 別冊 日本の遺伝学の潮流*. 東京, エヌ・ティー・エス, 176-180 (2007).
15. 永田恭介. ゲノミクスと DNA 塩基配列. 田沼靖一監訳. *クラーク分子生物学*. 東京, 丸善, 713-746 (2007).
16. 永田恭介. *ヒトの生物学* (監訳). 東京, 丸善 (2007).
17. 竹内薫, 永田恭介. 胆道閉鎖症病因ウイルス探索の動向. *小児外科* **40**, 12-16 (2008).

感染生物学（微生物学グループ）

斎藤慎二（准教授）、森川一也（講師）、大庭良介（助教）

1. 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.* **282**, 5770-5780 (2007)
2. Ohniwa, RL., Morikawa, K., Takeshita, SL., Kim, J., Ohta, T., Wada, C. and Takeyasu, K. Transcription-coupled Nucleoid Architecture in Bacteria. *Genes Cells.* **12**, 1141-52 (2007)
3. Shindo, E., Kubo, K., Ohniwa, RL., Takeyasu, K. and Yoshikawa, K. In situ analysis of the higher-order genome structure in a single *Escherichia coli* cell. *J Biotech.* doi:10.1016 (2007).
4. Shimizu, T., Kawakami, S., Sato, T., Sasaki, T., Higashide, M., Mahata, T., Ohta, T. and Noda, M. The Serine 31 residue of the B subunit of Shiga toxin 2 is essential for secretion in enterohemorrhagic *Escherichia coli*. *Infection and Immunity* **75**, 2189-2200 (2007).
5. Shimizu, T., Sato, T., Kawakami, S., Ohta, T., Noda, M. and Hmahata, T. Receptor affinity, stability and binding mode of shiga toxins are determinants of toxicity. *Microbial Pathogenesis* **43**, 88-95 (2007).
6. Kuroda, M., Nagasaki, S., Ito, R. and Ohta, T. Sesquiterpene farnesol as a competitive inhibitor of lipase activity of *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol. Lett.* **273**, 28-34 (2007).
7. Kuroda, M., Nagasaki, S. and Ohta, T. Sesquiterpene Farnesol increases the susceptibility to b-lactams due to the inhibition of C55 lipid carrier recycling in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Antimicrob. Chemother.* **59**(3), 425-432 (2007).
8. Tanaka, Y., Kuroda, M., Yasutake, Y., Yao, M., Tsumoto, K., Watanabe, N., Ohta, T. and Tanaka, I. Crystal structure analysis reveals novel forkhead-associated (FHA) domain of ESAT-6 secretion system C (EssC) protein in *Staphylococcus aureus*. *Proteins-Structure Function and Informatics* **69**, 659-664, (2007).
9. Ohniwa, RL., Hibino, A. and Takeyasu, K. Perspective Factor; Past, Present and Future of Life Sciences. *PROCEEDINGS OF International Society for Scientometrics and Infometrics 2007, II*, 908-909 (2007).
10. Ohniwa, RL., Morikawa, K., Kim, J., Kobori, T., Hizume, K., Matsumi, R., Atomi, H., Imanaka, T., Ohta, T., Yoshimura, SH., Wada, C. and Takeyasu, K. Atomic Force Microscopy Dissects the Hierarchy of Genome Architectures in Eukaryote, Prokaryote and Chloroplast. *Microscopy & Microanalysis* **13**, 3-12 (2007).
11. Morikawa, K., Ohniwa, RL., Kim, J., Takeshita, SL., Maruyama, A., Inose, Y., Takeyasu, K. and Ohta, T. Biochemical, Molecular Genetic, and Structural Analyses of the Staphylococcal Nucleoid. *Microscopy & Microanalysis* **13**, 30-35 (2007).

免疫学（免疫学グループ）

渋谷 彰（教授）、渋谷和子（准教授）、本多伸一郎（講師）、田原聡子（助教）

1. 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.* **178**, 765-70 (2007).
2. Ishizaki, K., Yamada, A., Yoh, K., Nakano, T., Fujioka, Y., Kawachi, Y., Shibuya, K., Otsuka, F., Shibuya, A., Takahashi, S. Th1 and type 1 cytotoxic T cells dominant responses in T-bet overexpression transgenic mice develops allergic contact dermatitis. *J Immunol.* **178**, 605-12 (2007).
 3. 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.* **353**, 857-62 (2007).
 4. Hara, H., Ishihara, C., Takeuchi, A., Imanishi, T., Xue, L., Morris, SW., Inui, M., Takai, T., Shibuya, A., Saijo, S., Iwakura, Y., Ohno, N., Koseki, H., Yoshida, H., Penninger, JM., Saito, T. The adaptor protein CARD9 is essential for the activation of myeloid cells through ITAM-associated and Toll-like receptors, *Nature Immunol.* **8**, 619-29 (2007).
 5. Kikuno, K., Kang, DW., Tahara, K., Torii, I., Kubagawa, HM., Ho, KJ., Baudino, L., Nishizaki, N., Shibuya, A., Kubagawa, H. Unusual biochemical features and follicular dendritic cell expression of human Fc α /mu receptor. *Eur J Immunol.* **37**, 3540-3550 (2007).
 6. Nakano, T., Tahara-Hanaoka, S., Nakahashi, C., Can, I., Totsuka, N., Honda, S-I., Shibuya, K., Shibuya, A. Activation of neutrophils by a novel triggering immunoglobulin-like receptor MAIR-IV. *Mol Immunol.* **45**, 289-294 (2008).
 7. Can, I., Tahara-Hanaoka, S., Hitomi, K., Nakano, T., Nakahashi-Oda, C., Kurita, N., Honda, S., Shibuya, K., Shibuya, A. Caspase-independent cell death by CD300LF (MAIR-V), an inhibitory immunoglobulin-like receptor on myeloid cells. *J Immunol.* **180**, 207-213(2008).
 8. Can, I., Tahara-Hanaoka, S., Shibuya, A. Expression of a Splicing Isoform of MAIR-V (CD300LF), an inhibitory immunoglobulin-like receptor on myeloid cells. *Hybridoma.* (in press).
 9. 甲斐 平康, 渋谷 和子. DNAM-1 と Th 細胞の分化, *臨床免疫・アレルギー科* **48**(1), 98-104, 2007.
 10. 渋谷 彰. ITAM 依存性および非依存性 NK 細胞活性化レセプター. *実験医学* **25**, 1301-1307, 2007.
 11. 井口 研子, 渋谷 彰. 免疫システム (訳). *ヒトの生物学* (永田恭介監訳), pp290-315, 丸善, 2007.
 12. 渋谷 彰. 自然免疫作動の分子機構とその制御法の開発, *TARA NEWS* **36**, 2-7, 2007.
 13. 渋谷 彰. IgM 受容体. シリーズことばのカルテ, *メデイカルトリビューン*. 2008 年 1 月 24 日.

有波忠雄 (教授)、野口恵美子 (講師)、石黒浩毅 (講師)

1. Hirota, T., Harada, M., Sakashita, M., Doi, S., Miyatake, A., Fujita, K., Enomoto, T., Ebisawa, M., Yoshihara, S., Noguchi, E., Saito, H., Nakamura, Y., & Tamari, M. Genetic polymorphism regulating ORMDL3 expression is associated with childhood atopic asthma

- in a Japanese population. *J. Allergy Clin. Immunol.* (in press).
2. Nishioka, T., Uchida, K., Meno, K., Ishii, T., Aoki, T., Imada, Y., Makino, Y., Hirata, K., Matsumoto, Y., Arinami, T., & Noguchi, E. Alpha-1-antitrypsin and complement component C7 are involved in asthma exacerbation. *Proteomics* (in press).
 3. Albalushi, T., Horiuchi, Y., Ishiguro, H., Koga, M., Inada, T., Iwata, N., Ozaki, N., Ujike, H., Watanabe, Y., Someya, T., & Arinami, T. Replication study and meta-analysis of the genetic association of GRM3 gene polymorphisms with schizophrenia in a large Japanese case-control population. *Am. J. Med. Genet. B. (Neuropsychiatr. Genet.)*. (in press, 2007 Oct 19 Epub).
 4. Ohtsuki, T., Koga, M., Ishiguro, H., Horiuchi, Y., Arai, M., Niizato, K., Itokawa, M., Inada, T., Iwata, N., Iritani, S., Ozaki, N., Kunugi, H., Ujike, H., Watanabe, Y., Someya, T., Arinami, T. A polymorphism of the metabotropic glutamate receptor mGluR7 (GRM7) gene is associated with schizophrenia. *Schizophrenia Research* (in press).
 5. Ohtsuki, T., Horiuchi, Y., Koga, M., Ishiguro, H., Inada, T., Iwata, N., Ozaki, N., Ujike, H., Watanabe, Y., Someya, T., Arinami, T. Association of polymorphisms in the haplotype block spanning the alternatively spliced exons of the NTNG1 gene at 1p13.3 with schizophrenia in Japanese populations. *Neuroscience Letters* (in press).
 6. Inada, T., Koga, M., Ishiguro, H., Horiuchi, Y., Syu, A., Yoshio, T., Takahashi, N., Ozaki, N., Arinami, T. Pathway-based association analysis of genome-wide screening data suggest that genes associated with the c-aminobutyric acid receptor signaling pathway are involved in neuroleptic-induced, treatment-resistant tardive dyskinesia. *Pharmacogenetics and Genomics* (in press).
 7. Enomoto, H., Noguchi, E., Iijima, S., Takahashi, T., Hayakawa, K., Ito, M., Kano, T., Aoki, T., Suzuki, Y., Koga, M., Tamari, M., Shiohara, T., Otsuka, F., & Arinami, T. Single nucleotide polymorphism-based genome-wide linkage analysis in Japanese atopic dermatitis families. *BMC Dermatol.* **28**, 7, 5 (2007).
 8. Horiuchi, Y., Ishiguro, H., Koga, M., Inada, T., Iwata, N., Ozaki, N., Ujike, H., Muratake, T., Someya, T., & Arinami, T. Support for association of the PPP3CC gene with schizophrenia. *Mol. Psychiatry* **12**, 891-3 (2007).
 9. Kaneko, N., Muratake, T., Kuwabara, H., Kurosaki, T., Takei, M., Ohtsuki, T., Arinami, T., Tsuji, S., & Someya, T. Autosomal linkage analysis of a Japanese single multiplex schizophrenia pedigree reveals two candidate loci on chromosomes 4q and 3q. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr. Genet.* **144**, 735-42 (2007).
 10. Ishiguro, H., Walther, D., Arinami, T., & Uhl, GR. Variation in a bicarbonate co-transporter gene family member SLC4A7 is associated with propensity to addictions, a study using fine-mapping and three samples. *Addiction.* **102**, 1320-5 (2007).
 11. Iwasaki, S., Ishiguro, H., Higuchi, S., Onaivi, ES., & Arinami, T. Association study between alcoholism and endocannabinoid metabolic enzyme genes encoding fatty acid amide hydrolase and monoglyceride lipase in a Japanese population. *Psychiatr. Genet.* **17**, 215-20 (2007).
 12. Koga, M., Ishiguro, H., Horiuchi, Y., Albalushi, T., Inada, T., Iwata, N., Ozaki, N., Ujike, H., Muratake, T., Someya, T., & Arinami, T. Failure to confirm the association between the FEZ1 gene and schizophrenia in a Japanese population. *Neurosci. Lett.* **417**, 326-9 (2007).
 13. Ishiguro, H., Koga, M., Horiuchi, Y., Inada, T., Iwata, N., Ozaki, N., Ujike, H., Muratake, T., Someya, T., & Arinami, T. PICK1 is not a susceptibility gene for schizophrenia in a Japanese

- population: association study in a large case-control population. *Neurosci. Res.* **58**, 145-8 (2007).
14. Ishiguro, H., Iwasaki, S., Teasentz, L., Higuchi, S., Horiuchi, Y., Saito, T., Arinami, T., & Onaivi, ES. Involvement of cannabinoid CB2 receptor in alcohol preference in mice and alcoholism in humans. *Pharmacogenomics J.* **7**, 380-5 (2007).
 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.* **166**, 831-3 (2007).
 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.* **89**, 161-64 (2007).
 17. 有波忠雄. 精神疾患とゲノム. *最新医学* **62**, 2142-52, (2007).
 18. 有波忠雄. 遺伝と環境のかかわり. *精神科* **11**, 181-6, (2007).
 19. 野口恵美子. アレルギー疾患の遺伝要因. *日本小児アレルギー学会雑誌* **21**, 69-74, (2007).
 20. 野口恵美子. 喘息の薬理遺伝学. *International Review of Asthma* **9**, 56-65, (2007).
 21. 野口恵美子. 喘息治療における pharmacogenetics. *臨床免疫・アレルギー科* **47**, 664-9, (2007).
 22. 堀内泰江, 石黒浩毅. PPP3CC とカルシウム関連. *Schizophrenia Frontier*, メディカルビュー社 **8**, 29-33, (2007).
 23. 野口恵美子. 第4巻第9章 障害理解のための遺伝医学. *障害理解のための医学・生理学*, p438-486, 明石書店. (2007).

20

先端医学 (分子発生生物学グループ)

小林麻己人 (講師)、清水律子 (講師)、勝岡史城 (助教)

1. Yokomizo, T. et al. Characterization of GATA-1+ hemangioblastic cells in the mouse embryo. *EMBO J.* **26**, 184-96 (2007).
2. Kitamura, Y. et al. Increased susceptibility to hepatocarcinogenicity of Nrf2-deficient mice exposed to 2-amino-3-methylimidazo [4,5-f] quinoline. *Cancer Sci.* **98**, 19-24 (2007).
3. Warabi, E. et al. 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**, 260-269 (2007).
4. Okada, K. et al. Inchinkoto, an herbal medicine, and its ingredients dually exert Mrp2/MRP2-mediated choleresis and Nrf2-mediated antioxidative action in rat livers. *Am J Physiol Gastrointestinal Liver Physiol.* **295**, G1450-G1463 (2007).
5. Yates, MS. et al. Pharmacodynamic characterization of chemopreventive triterpenoids as exceptionally potent inducers of Nrf2-regulated genes. *Mol Cancer Therapeutics.* **6**, 154-161 (2007).
6. Imagawa, S. et al. Doe K-11706 enhance performance and why? *Int J Sports Med.* **28**, 928-933 (2007).
7. Marzec, JM. et al. Functional polymorphisms in the transcription factor NRF2 increase the risk of acute lung injury. *FASEB J.* **21**, 2237-2246 (E-pub; March 23, 2007).

8. Asou, N. et al. 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* **109**, 4023-4027 (2007).
9. Koga, S. et al. Cell cycle-dependent oscillation of GATA2 expression in hematopoietic cells. *Blood* **109**, 4200-4208 (2007).
10. Ferreira, R. et al. Dynamic regulation of Gata factor levels is more important than their identity. *Blood* **109**, 5481-5490 (2007).
11. Zhang, J. et al. Nrf2 Neh5 domain is differentially utilized in the transactivation of cytoprotective genes. *Biochem J.* **404**, 459-466 (2007).
12. Khandekar, M. et al. A Gata2 intronic enhancer confers its pan-endothelia-specific regulation. *Development* **139**, 1703-1712 (2007).
13. Tanabe, O. et al. Embryonic and fetal beta-globin gene repression by the orphan nuclear receptors, TR2 and TR4. *EMBO J.* **26**, 2295-2306 (2007).
14. Shimizu, R. et al. GATA-1 self-association controls erythroid development in vivo. *J Biol Chem.* **282**, 15862-15871 (2007).
15. Reddy, NM. et al. Deficiency in Nrf2-GSH signaling impairs type II cell growth and enhances sensitivity to oxidants. *Am J Res Cell Mol Biol.* **37**, 3-8 (2007).
16. Shah, ZA. et al. Role of reactive oxygen species in modulation of Nrf2 following ischemic reperfusion injury. *Neuroscience* **147**, 53-59 (2007).
17. Aoki, Y. et al. Enhanced spontaneous and benzo[a]pyrene-induced mutations in the lung of Nrf2-deficient gpt delta mice. *Cancer Res.* **67**, 5643-5648 (2007).
18. Maher, JM. et al. Oxidative and electrophilic stress induces Mrp transporters via the Nrf2 transcriptional pathway. *Hepatology* **46**, 1597-1610 (2007).
19. Saito, S., Nouno, K., Shimizu, R., Yamamoto, M. & Nagata, K. Impairment of erythroid and megakaryocytic differentiation by a leukemia-associated and t(9;9)-derived fusion gene product, SET/TAF-Ib-CAN/Nup214. *J Cell Physiol.* **214**, 322-333 (2007).
20. Wang, J. et al. Role of Nrf2 in protection against intracerebral hemorrhage injury in mice. *Free Rad Biol Med.* **43**, 408-414 (2007).
21. Iida, K. et al. Nrf2 and p53 cooperatively protect against BBN-induced urinary bladder carcinogenesis. *Carcinogenesis* **28**, 2398-2403 (2007).
22. Shin, S. et al. NRF2 modulates aryl hydrocarbon receptor signaling: Influence on adipogenesis. *Mol Cell Biol.* **27**, 7188-7197 (2007).
23. Tong, KI. et al. DIFFERENT Electrostatic potentials define ETGE and DLG motifs as hinge and latch in oxidative stress response. *Mol Cell Biol.* **27**, 7511-7521 (2007).
24. Osburn, WO. et al. Increased colonic inflammatory injury and formation of aberrant crypt foci in Nrf2-deficient mice upon dextran sulfate treatment. *Int J Cancer* **121**, 1883-1891 (2007).
25. Watai, Y. et al. Subcellular localization and cytoplasmic complex status of endogenous Keap1. *Genes Cells* **12**, 1163-1178 (2007).
26. Toyama, T. et al. Cytoprotective role of Nrf2/Keap1 system in methylmercury toxicity. *Biochem Biophys Res Commun.* **363**, 645-650 (2007).
27. Sawa, T. et al. Potential involvement of pathophysiologically formed 8-nitroguanosine 3',5'-cyclic monophosphate in nitric oxide-induced signal transduction. *Nature Chem Biol.* **3**, 727-735 (2007).
28. Zhang, Y., Lucocq, JM., Yamamoto, M. & Hayes, JD. The N-terminal homology box 1

- (NHB1) sequence in transcription factor Nrf1 is required to anchor it to the endoplasmic reticulum and also to enable its Asn-glycosylation. *Biochem J.* **408**, 161-172 (2007).
29. Tanabe, O. et al. The TR2 and TR4 orphan nuclear receptors repress Gata1 transcription. *Genes Dev.* **21**, 2832-2844 (2007).
 30. Komatsu, M. et al. Loss of p62/SQSTM1 suppresses cytoplasmic inclusion body formation and liver injury in autophagy-deficient mouse. *Cell* **131**, 1149-1163 (2007).
 31. Kimura, M. et al. Molecular basis distinguishing the DNA binding profile of NRF2-MAF heterodimer from that of MAF homodimer. *J Biol Chem.* **282**, 33681-33690, 2007
 32. Nangaku, M. et al. A novel class of prolyl hydroxylase inhibitors induces angiogenesis and exerts organ protection against ischemia. *Arterioscler Thromb Vas Biol.* **27**, 2548-2554 (2007).
 33. Higgins, LG., avin, C., Itoh, K., Yamamoto, M. & Hayes, JD. Induction of cancer chemopreventive enzymes by coffee is mediated by transcription factor Nrf2. Evidence that the coffee-specific diterpenes cafestol and kahweol confer protection against acrolein. *Toxicol Appl Pharm.* **226**, 328-337 (2007).
 34. Papaiahgari, S. et al. Genetic and pharmacologic evidence links oxidative stress to ventilator-induced lung injury in mice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Sep 27 [Epub ahead of print].
 35. Jałoszyński, P. et al. Dysfunction of Nrf2 decreases KBrO₃-induced oxidative DNA damage in Ogg1-null mice. *Biochem Biophys Res Commun.* **364**, 966-971 (2007).
 36. Motohashi, H. and Yamamoto, M. Carcinogenesis and transcriptional regulation through Maf recognition elements. *Cancer Sci.* **98**, 135-139 (2007).
 37. Kobayashi, M. & Yamamoto, M. Regulation of GATA-1 gene expression. *J. Biochem.* **142**, 1-10 (2007).
 38. Ashino, T. et al. Negative feedback regulation of lipopolysaccharide-induced inducible nitric oxide synthase gene expression by heme oxygenase-1 induction in macrophages. *Mol Immunol.* **45**, 2106-2115 (2008).
 39. Satoh, T. et al. Carnosic acid, a catechol-type electrophilic compound, protects neurons both in vitro and in vivo through activation of the Keap1/Nrf2 pathway via S-alkylation of targeted cysteines on Keap1. *J Neurochem.* **104**, 1116-1131 (2008).
 40. Hoshino, T. et al. Reduced BMP4 abundance in Gata2 hypomorphic mutant mice result in uropathies resembling human CAKUT. *Genes Cells* **13**, 159-170 (2008).
 41. Shi, L. et al. Ephrin-A1 promotes the malignant progression of intestinal tumors in Apcmin/+ mice. *Oncogene* 2008 Feb 4 [Epub ahead of print].
 42. Yamashita, T. et al. Abnormal heart development and lung remodeling in mice lacking a HIF-related bHLH-PAS protein NEPAS. *Mol Cell Biol.* **28**, 1285-1297 (2008).
 43. Suzuki, T. et al. Deletion of the selenocysteine tRNA gene in macrophage and liver results in compensatory gene induction of cytoprotective enzymes by Nrf2. *J Biol Chem.* **283**, 2021-2030 (2008).
 44. Li, L. et al. Molecular evolution of Keap1: Two Keap1 molecules with distinctive IVR structures are conserved among fish. *J Biol Chem.* **283**, 3248-3255 (2008).
 45. Reddy, NM. et al. Genetic dissection of the Nrf2-dependent redox signaling regulated transcriptional programs of cell proliferation and cytoprotection. *Physiol Genomics* (in press).
 46. Suzuki, N., et al. Use of gene manipulated mice in the study of *erythropoietin* gene expression. *Method Enzymol.* Oxygen Biology and Hypoxia, (in press).

21

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）、榎 和子（講師）

1. 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).
2. Masu, M. & Keino-Masu, K. Role of heparan sulfate 6-O-endosulfatases in the nervous system. In: Neural Proteoglycans (ed. by N. Maeda), Kerala, India, *Research Signpost*, pp. 103-114 (2007).
3. Keino-Masu, K. & Masu, M. Heparan sulfate endosulfatase assay. In: Glycoscience Lab Manual (ed. by N. Taniguchi et al.), *Springer-Verlag*. (in press).
4. 榎 正幸. Chapter10 神経系. ヒトの生物学, pp.200-225 (永田恭介監訳: Fifth Edition, Human Biology, ed. by Daniel D. Chiras, 丸善, 東京, 2007).

22

応用医学（実験動物学グループ）

八神健一（教授）、杉山文博（准教授）、國田 智（講師）

1. Tanimoto, Y., Iijima, S., Suzuki, Y., Daitoku, Y., Hasegawa, Y., Mizuno, S., Ishige, T., Kudo, T., Takahashi, S., Kunita, S., Sugiyama, F. & Yagami, K. Embryonic stem cells derived from C57BL/6J and C57BL/6N. *Com. Med.* (in press).
2. Sasaki, H., Kawamoto, E., Kunita, S. & Yagami, K. Comparison of the *in vitro* susceptibility of rodent isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Pasteurella pneumotropica* to enrofloxacin. *J. Vet. Diagn. Invest.* **19**, 557-60 (2007).
3. Shigematsu, Y., Yoshida, N., Miwa, Y., Mizobuti, A., Suzuki, Y., Tanimoto, Y., Takahashi, S., Kunita, S., Sugiyama, F. & Yagami, K. Novel embryonic stem cells expressing tdKaede protein photoconvertible from green to red fluorescence. *Int. J. Mol. Med.* **20**, 439-44 (2007).
4. Nishihara, E., Tsaih, S.W., Tsukahara, C., Langley, S., Sheehan, S., DiPetrillo, K., Kunita, S., Yagami, K., Churchill, G.A., Paigen, B. & Sugiyama, F. Quantitative trait loci associated with blood pressure of metabolic syndrome in the progeny of NZO/HILtJxC3H/HeJ intercrosses. *Mamm. Genome* **18**, 573-83 (2007).
5. 國田 智, 八神健一. マウスにおけるパルボウイルス感染. *アニテクス* **19**, 53-55 (2007).
6. 八神健一. 動物実験等の適正管理に関する国動協の取り組み. *Labio* **21** 27, 5-7 (2007).
7. 國田 智. 動物由来細胞の品質・安全性等の確保: 早川堯行監修. *バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保*. p. 667-687. Life-Science Information Center. (2007).

23

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（助教）

1. Yamashita, T., Ohneda, O., Nagano, M., Iemitsu M., Makino, Y., Tanaka, H., Miyauchi, T., Goto, K., Ohneda, K., Fujii-Kuriyama, Y., Poellinger, L. & Yamamoto, M. Abnormal heart

development and lung remodeling in mice lacking a HIF-related bHLH-PAS protein NEPAS. *Mol. Cell. Biol.* **28**, 1285-1297 (2008).

2. Ohneda, O., Nagano, M., & Fujii-Kuriyama, Y. Role of hypoxia-inducible factor-2alpha in endothelial development and hematopoiesis. *Methods in Enzymology* **475**, 200-218 (2007).
3. Nangaku, M., Izuhara, Y., Takizawa, S., Yamashita, T., Fujii-Kuriyama, Y., Ohneda, O., Yamamoto, M., van Ypersele de Strihou, C., Hirayama, N. & Miyata, T. A novel class of prolyl hydroxylase inhibitors induces angiogenesis and exerts organ protection against ischemia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **27**, 2548-2554 (2007).
4. Nagano, M., Yamashita, T., Hamada, H., Ohneda, K., Kimura, K., Nakagawa, T., Shibuya, M., Yoshikawa, H. & Ohneda, O. Identification of functional endothelial progenitor cells suitable for the treatment of ischemic tissue using human umbilical cord blood. *Blood*. **110**, 151-160 (2007).
5. Kojima, I., Tanaka, T., Inagi, R., Kato, H., Yamashita, T., Sakiyama, A., Ohneda, O., Takeda, N., Sata, M., Miyata, T., Fujita, T. & Nangaku, M. Protective role of hypoxia-inducible factor-2alpha against ischemic damage and oxidative stress in the kidney. *J. Am. Soc. Nephrol.* **18**, 1218-1226 (2007).
6. 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* **82**, 73-79 (2007).
7. Iguchi, K., Oh, G., Ookawa, K., Yanagi, K., Sakai, M., Yamamoto, T., Ishikawa, S. & Onizuka, M. In vivo observation of pulmonary micrometastasis of colon cancer in normal rats. *Microvasc. Res.* **73**, 206-213 (2007).
8. 山下年晴, 大根田修. HIF の *in vivo* モデルによる機能解析. *実験医学* **25**, 2127-2131 (2007).

24

放射線基礎医学（医学物理学グループ）

榮 武二（教授）、安岡 聖（講師）、照沼利之（助手）

1. Uzawa, A., Ando, K., Furusawa, Y., Kagiya, G., Fuji, H., Hata, M., Sakae, T., Terunuma, T., Scholz, M., Ritter, S. and Peschke, P. Biological intercomparison using gut crypt survivals for proton and carbon-ion beams, *J. Rad. Res.* **48 A** (2007).
2. Terunuma, T., Sakae, T., Hayakawa, Y., Nohtomi, A., Takada, Y., Yasuoka, K. and Maruhashi, A. Waveform simulation based on 3D dose distribution for acoustic wave generated by proton beam irradiation, *Med. Phys.* **34**(9) 3642-3648 (2007).
3. Hata, M., Tokuyue, K., Sugahara, S., Tohno, E., Fukumitsu, N., Hashimoto, T., Ohnishi, K., Nemoto, K., Ohara, K., Sakae, T., Akine, Y. Proton irradiation in a single fraction for hepatocellular carcinoma patients with uncontrollable ascites: Technical considerations and results, *Strahlentherapie und Onkologie* **183**, No.8, 411-416 (2007).
4. 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).
5. 榮 武二. 陽子線によるがん治療の現状と展望. *応用物理*, 第 76 巻、第 4 号 (2007).

坪井康次（教授）

1. Tsuboi, K., Moritake, T., Tsuchida, Y., Tokuyue, K., Matsumura, A. & Ando, K. Cell cycle checkpoint and apoptosis induction in glioblastoma cells and fibroblasts irradiated with carbon beam. *J. Radiat. Res.* **48**, 317-325 (2007). (Epub 2007 Jun 5)
2. Ishikawa, E., Tsuboi, K., Yamamoto, T., Muroi, A., Enomoto, T., Takano, S., Matsumura, A. & Ohno, T. A clinical trial of autologous formalin-fixed tumor vaccine for glioblastoma multiforme patients. *Cancer Sci.* **98**, 1226-1233 (2007). (Epub 2007 May 22)
3. Osuka, S., Takano, S., Enomoto, T., Ishikawa, E., Tsuboi, K. & Matsumura, A. Endoscopic observation of pathophysiology of ventricular diverticulum. *Childs Nerv. Syst.* **23**, 897-900 (2007). (Epub 2007 Mar 27)
4. Osuka, S., Tsuboi, K., Takano, S., Ishikawa, E., Tokue, K., Akine, Y. & Matsumura, A. Long-term functional outcome of patients with intracranial germinoma. *J. Neurooncol.* **83**, 71-9 (2007). (Epub 2007 Jan 24)
5. 坪井康次, 石川栄一, 松村 明. 悪性脳腫瘍に対する特異的免疫療法, -特に自家腫瘍ワクチン療法を中心に. *脳神経外科速報*, メディカ出版, **Vol.17(5)**, 600-609, 2007.

分子腫瘍学

内田和彦（准教授）

1. Uchida, K. Gene expression profiling for biomarker discovery. In *BioArrays: From Basics to Diagnostics*, edited by Appasani, K. Humana Press, Totowa, NJ, pp95-106 (2007).
2. Yano, Y., Kamma, H., Matsumoto, H., Fujiwara, M., Bando, H., Hara, H., Yashiro, T., Ueno, E., Ito, K. & Uchida, K. Growth suppression of thyroid cancer cells by adenylcyclase activator. *Oncol. Rep.* **18**, 441-5 (2007).
3. Shimazui, T., Ami, Y., Yoshikawa, K., Uchida, K., Kojima, T., Oikawa, T., Nakamura, K., Honda, N., Hinotsu, S., Miyazaki, J., Kunita, N. & Akaza, H. Prediction of *in vitro* response to interferon-alpha in renal cell carcinoma cell lines. *Cancer. Sci.* **98**, 529-534 (2007).
4. Uchida, K., Suzuki, H., Meno, K., Ishii, T., Fujimoto H., Yamaguchi, E., Takeda, Y., Takano J., Nagashima, R. & Shiraki K, et al. Comprehensive differential serum peptidome profiling by non-labeling quantitative 2D-LC MALDI-TOF MS reveals novel peptide biomarkers discriminating the chronic liver disease. *Mol. Cell. Proteomics* HUPO 2007, 393 (2007).
5. Ide, M., Ishii, T., Iwayama, Y., Watanabe, A., Hori, T., Mizukami K., Yoshikawa T., Katagiri, T., Uchida, K. & Asada, T. Proteomic analysis for searching of quantitative trait genes in B6 and C3H mice. *Mol. Cell. Proteomics* HUPO 2007, 391 (2007).
6. Nishioka, T., Uchida, K., Meno, K., Ishii, T., Aoki, T., Imada, Y., Makino, Y., Hirata, K., Matsumoto, Y., Arinami, T. & Noguchi, E. Alpha-1-antitrypsin and complement component C7 are involved in asthma exacerbation. *Proteomics* (in press).

国際協力学

菊本 虔 (教授)

1. 新谷由紀子&菊本虔. 日本における大学発ベンチャーの特色と変遷－6年間の全国調査結果から－. *VENTURES REVIEW* **10**, 51-54 (2007).
2. 新谷由紀子&菊本虔. 産学連携活動に対する評価基準に関する一考察－大学知的財産本部整備事業の中間評価の検討－. *現代社会と大学評価* **3**, 105-128 (2007).
3. 新谷由紀子&菊本虔. 発明の持分割合の決定にかかわる課題に関する研究－産学連携において生じた発明に係る権利者の特定に関する一考察 その2－. *ISAS* **11-1**, 21-32 (2007).
4. 新谷由紀子&菊本虔. 発明者の特定にかかわる課題に関する研究－産学連携において生じた発明に係る権利者の特定に関する一考察 その1－. *ISAS* **11-1**, 7-20 (2007).

寄生虫学

升 秀夫 (助手)

1. 熊坂隆行, 升 秀夫, 川上嘉明, 長谷川由希恵, 菅野裕子, 臼井明子, 行木ユキ江, 恩田絵里, 笠原かすみ, 斎藤利章, 坂本 敏, 山田好秋. 特別擁護老人ホームでの動物介在実習前後における動物看護学生の気分の変化. *Animal Nursing*. **Vol.12**, No.1, 64-68(2007).

キーワード索引

A		GATA-3	2
AMS	24	GFP	20,21
AP-2 複合体	14	GHRH- 受容体	1
Apcmin/+ mice	5	GH- 受容体	1
ARF	14	G タンパク	3
array CGH	4	G 蛋白質共役型受容体	15
ATF1	12	H	
B		HeLa 細胞	12
BTEB2 (Klf5)	2	HIF(hypoxia inducible factor)	23
B 細胞	18	HPLC	10,21
C		I	
cDNA microarray 法	4	Id	5
c-fos	12	in situ ハイブリダイゼーション	21
CGRP	3	in vivo イメージング (装置)	15,20
c-myc	5	ITAM	18
Coiled-coil-DIX	21	ITIM	18
Collagen-Induced Arthritis	18	K	
CREB	12	Keap1	20
CT 検診	4	L	
CT- 水等価厚変換式	24	lacZ	21
D		Large Maf	2
DEK-CAN	16	M	
Dil 染色	7	Maf	20
Dil 標識	21	MRI	24
Dkk3	4	mRNA 局在	11
DNA アレイ	17	MxA	16
DNA 依存 RNA ポリメラーゼ	16	N	
DNA シークエンス	21	NAP-1	16
DNA 修復	25	NKT 細胞	18
DNA 損傷	25	NK 細胞	18
DNA 取り込み装置	17	NPB	15
DNA 二本鎖切断	25	NPW	15
E		Nrf2	5,20
E2-2	5	nucleophosmin/B23	16
EB ウイルスベクター	15	O	
ELISA	10,18	OCIA domain containing 2 (OCIAD2)	4
Elk-1	12	P	
ephrin-A1	5	p21	6
ER	11	p27	6
ES 細胞	2,22	P3 実験	16
Experimental Autoimmune Encephalitis	18	p57	6
F		PCR	21
FACS	23	pit-1	1
FISH	16	PKR	12
Flk1	2	podocyte	6
fMRI	7,15	PRL- 受容体	1
FPCL	17	Q	
G		QA	24
GATA-1	20		
GATA-2	20		

QC	24
QTL 解析	22

R

RAF	16
RAG	16
REM 睡眠	9
RIA	10
RNA	16
RNA 依存 RNA ポリメラーゼ	16
RNA 結合タンパク質	11
RNA ポリメラーゼ	12
RT-PCR	17
RUN-OFF アッセイ	17
Runx1	3
Runx3	3

S

SAMD14	4
SET-CAN	16
slug	5
Smad	5
SMART	16
SNP	19
SNP チップ	19
SRF	12
STAT	16
STAT3	5

T

TAF-I	16
T-bet	2
TCF4	5
TGF-b	5
Th 1	18
Th 1 7	18
Th 2	18
TMEPAI	5
TOF-MS	10,12,16,17
Tsc-22	5
T 細胞	18

V

vasomotion	9
VEGFR2	5

W

Wnt	5,21
-----	------

β

β - カテニン	5,21
----------	------

ア

アクチン	6,11
アセチル化	12
アデニル酸シクラーゼ	10
アデノウイルス	16
アトピー性皮膚炎	19
アフリカツメガエル	16
アポトーシス	18,25
アルコール依存症	19
アレルギー	2,14,18,19
安全性	24

イ

異型腺腫様過形成	4
異常メチル化	4
移植	18
遺伝子	21
遺伝子解析	17,22
遺伝子改変	19
遺伝子改変動物 (マウス)	2,3,5,7,10,12,14,15,18,20,22,23
遺伝子工学	10
遺伝子多型	7,15
遺伝子破壊株	17
遺伝子発現	5,13,17
遺伝子発現異常	4
遺伝子発現クローニング	18
遺伝子発現制御	20
遺伝子変換動物	6
遺伝性疾患	19
異物代謝	20
イメージング	11
イメージングプレート	24
医療関連死分析モデル事業	4
インターフェロン	16
インテレクチン	4
インフルエンザウイルス	16

ウ

ウイルス	16
ウィルスベクター	2
ウェスタンブロット	12,17
うつ病	19
運動学習	8
運動神経	21
運動制御	8

エ

エストロゲン	1
エピジェネシス	22
エピジェネティック	19
エレクトロポレーション (装置)	17,21
延髄	9
エンドサイトーシス	14

オ

黄色ブドウ球菌	17
オートタキシン	21

おたふく風邪ウイルス	16
オレキシシン	15

カ

絵画鑑賞	7
海馬	1,3
外分泌	10
可逆的不活性化	8
核	16
学習記憶	8
学習誘発	8
核小体	16
獲得免疫	18
核マトリックス	16
核様体	17
下垂体前葉	1
加速器	24
可塑性	8
活性化受容体	18
活性化抑制受容体	18
活性酸素	10
花粉症	19
顆粒球	18
カルシウム	10
カルシウムイメージング	15
カルシトニン遺伝子関連ペプチド	3
癌 (がん)	5,20
がん化	16
がん幹細胞	5
眼球運動 (計測装置)	8
環境応答	17,20
肝細胞	23
幹細胞	18
幹細胞ニッチ	20
間質液	9
感性	1,7
感染	16
肝前駆細胞	4
感染症	17,22
感染動物実験	22
がん免疫 (療法)	18,25
間葉系幹細胞	23
間葉上皮形質変換	6
灌流培養	23
関連解析	19

キ

器官形成	10
気管支喘息	19
器官培養	1
基底膜	6
キナーゼ	12
機能性分子	13
機能分化	9
基本転写因子	12
強化学習理論	7
局所的翻訳	11

共焦点顕微鏡	17,20,21
胸腺	18
強度変調照射	24
巨核球	20
虚血	23
筋萎縮	21
筋血管	9
筋分化	11

ク

グラム陽性菌	17
グルココルチコイド	1
グルタミン酸	1
クローニング	21
クロマチン	12,16
クロマチン再構成	12
クロマチン免疫沈降法	16
クロマチンリモデリング	16

ケ

蛍光	15
蛍光顕微鏡	14
蛍光抗体法	17
蛍光寿命	15
蛍光タンパク質	15,20
蛍光標識	23
蛍光マイクロビーズアレイ	22
血圧	9
血液	9
血管形成	2,21
血管新生	5,23
血管床	9
血管内皮前駆細胞	23
血球検査	2
血球内皮相互作用	23
血球発生	2
結晶構造解析	20
血流	9
解毒	20
ゲノム	19
ゲノム異常	4
原子間力顕微鏡 (AFM)	17

コ

コアクチベーター	12
膠芽腫	25
交感神経	9
交感神経地域性反応	9
口腔粘膜細胞	13
高血圧	22
抗原受容体	18
甲状腺ホルモン	1
酵素	10
抗体	10
行動	10
行動解析	19
行動決定	7

行動実験	21
行動薬理学	15
酵母	11,16
呼吸同期照射	24
子育て	10
個体発生	20
骨形成因子 (BMP)	5
骨髄	23
骨髄移植	18
固有感覚	3
コレステロール	10
コンソミックマウス	22
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	17
細菌リポ多糖 (LPS)	17
再現性	24
再生医工学	23
臍帯血	23
細動脈	9
サイトカイン	16,18,20
細胞極性	11
細胞形態形成	14
細胞骨格	11
細胞死	25
細胞周期	6,25
細胞診断学	4
細胞生物学	21
細胞増殖	5
細胞治療	23
細胞内局在	11,20
細胞内記録	8
細胞内骨格	6
細胞培養	3,10,18,22
細胞分化	11,20
細胞壁架橋接着因子	17
錯視	8
サッケード	8
サル	7,8
酸化ストレス	20
三叉神経節	3
3次元組織構造	5
三次元培養	23
酸性分子シャペロン	16

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	6
糸球体硬化	6
糸球体腎炎	2
軸索	14
軸索ガイダンス	21

シグナル伝達	14,17,18,21
シグマ因子	17
試験管内転写	12
自己免疫	2,18
自己免疫病	22
脂質メディエーター	21
歯周病	13
視床下部	1,15
自然抗体	18
自然免疫	16,17,18
実験動物	22
質量分析	15
シナプス	9
シナプス形成	3
シナプス結合	8
シナプス小胞	14
自発活動	9
嗅覚	1
重炭酸イオン	10
宿主細胞因子	16
樹状細胞	18
樹状突起形成	3
受精	10
受精能獲得 (capacitation)	10
授乳	10
腫瘍免疫	25
腫瘍抑制	22
腫瘍ワクチン	25
情動	15
情動反応	7
小脳前核細胞	21
上皮間葉形質変換	6
上皮増殖因子 (EGF)	5
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	21
神経膠腫	25
神経細胞	14,15
神経細胞移動	21
神経信号	8
神経性食欲不振症	19
神経発生	2,21
神経ペプチド	3
人工肝臓	23
人工臓器	23
浸潤	5
腎生検	6
腎臓	6
心臓交感神経	9
診断病理学	4
親電子性物質	20
心拍数	9

ス	
水晶体	2
髄膜腫	25
睡眠解析	15
睡眠覚醒	15
頭蓋底腫瘍	25
ストレス	19
ストレス応答	11
ストローマ細胞	23
スパイン	14
スパイン形成	3
スライスパッチクランプ	15
スルファターゼ	21

セ	
生化学	16,21
生化学検査	2
生活習慣病	13,22
精子	10
精子形成	10
精子成熟	10
精子分化	18
性周期	10
生殖幹細胞	10
生殖免疫	18
精神疾患	19
精巣	10
精巣上体	10
先体反応	10
生体防御	16,18
成長ホルモン	1
生物学的修飾	25
生理活性物質	15
脊索腫	25
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	19
赤血球	20
摂食行動	15
摂食調節機構	1
接着分子	18
セロトニン	1,3,10
ゼブラフィッシュ	16,20,21
セルソーター	20
セルトリ細胞	10
前がん状態	4
染色体転座	16
前庭刺激装置	8
線量分布計算 (測定)	24

ソ	
臓器形成	2
造血 (幹細胞)	20,23
増殖	23
創造性	7
組織幹細胞	5

組織培養	16
組織解析	2

タ	
体温 (調節中枢)	9
体外受精	10
胎仔肝臓細胞	23
胎生期機能発達	1
大腸がん	5
大腸菌	2,17
体内線量分布測定	24
大脳皮質	3,21
大脳辺縁系	1
多因子疾患	22
多孔質樹脂	23
多発性骨髄腫	2
単一ニューロン活動記録	8
単一ユニット記録	7
単純接触効果	7
蛋白結晶構造解析	17
タンパク質間相互作用	20
タンパク質精製	12
タンパク質発現	12
タンパク質分解	15,20
蛋白尿	6

チ	
知覚	8
中間径フィラメント	6
中枢神経系	13
超音波	24
聴覚	1
腸粘膜	5
治療計画システム	24
チロシンリン酸化	10

テ	
低酸素	9,20
低酸素応答	23
低分子量G蛋白質	14
適応	8
転移	5
電気泳動投与	8
電気生理学	7
電子顕微鏡	17
転写	16
転写因子	3,12,17,20,23
転写制御	12
転写調節	1
転写調節因子	7
伝達阻害	8

ト	
糖・脂質代謝	13
動機づけ	7
凍結保存	23
統合失調症	19

糖尿病	2,13,22
糖尿病腎症	13
糖尿病性腎症	6
透明帯	10
突然変異フィッシュ	20
突然変異マウス	21
トランスクリプトーム	19
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	23

ナ

内臓血管	9
内分泌	10
内分泌攪乱物質	10

ニ

二次元電気泳動	10
二糖組成解析	21
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
尿細胞診	6
ニワトリ	2
妊娠	10

ヌ

ヌクレオソーム	16
---------	----

ネ

ネコ	8
ネフローゼ症候群	6
年代測定	24
粘膜免疫	18

ノ

脳	1
脳機能イメージング	7
脳腫瘍	25
脳スライスカルシウムイメージング	15
脳動静脈奇形	25
脳内電気刺激	8
脳波計	7
脳発生	1
ノザンロット	17
ノックアウトマウス	2,21

ハ

バイオマテリアル	23
バイオメカニクス	23
バイオリアクター	23
肺がん	5
胚性幹細胞	23
肺腺癌	4
ハイブリドーム	18
培養	23

培養細胞	11,17
バキュロウイルス	12
パスウェイ解析	19
発癌	2,12,22
白血病	2
発現ベクター	12
発光	15
発生	2,11
発生学	21
パッチクランプ	9
パラミクソウイルス	16
パルボウイルス	22
半月体	6

ヒ

光造形	24
光トポグラフィー	7
微小環境	23
微小循環	23
微少電気刺激法	7
ヒスタミン	10
ヒストン	12,16
脾臓	18
非対称分裂	11
ビデオ顕微鏡	23
ヒト	8,10
皮膚感覚	3
皮膚血管	9
皮膚コンダクタンス	1
肥満	22
病原性	17
病理	6
貧血	20

フ

複製	16
不死化細胞株	4
フタ	10
物質交換	9
プレモータニューロン	9
フローサイトメトリー	15,18
プロテオーム (解析)	10,19
プロテオグリカン	21
プロモーター	1
プロラクチン	1,10
プロレニン	13
分化	21,23
分子シャペロン	16
分子集合	16
分子生物学	21

ヘ

ペアレセプター	18
ペースメーカー	9
ヘパラン硫酸	21
ペプチド	15
ヘリコバクター	22

偏縁 B 細胞 18

ホ

防御反応 9
放射線感受性 25
放射線生物学 25
放射線治療 25
報酬期待（予測） 7
放出反応 14
ホスファチジルイノシトール 4,5- ニリン酸 14
ホスファチジルイノシトール 4- リン酸 5- キナーゼ 14
ホスファチジン酸 14
ホスホリパーゼD 14
ポドカリキシン 6
哺乳動物細胞 12
ホメオレシス 10
ポリソーム 11
ボリュームレンダリング 5
ホルモン 10
翻訳制御 11

マ

マイクロアレイ 16,22
マイクロダイアリシス 10
マウス 1,2,7,10,16,21,22,23
マウス in vivo 細胞外記録 15
マウス全胚培養 21
マウス胚操作 22
マクロファージ 2,18
麻疹ウイルス 16
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 16

メ

メチル化 12
メディエーター 12
免疫 18
免疫染色 2,3,7,10,11,14
免疫測定 22
免疫組織化学 5,21

モ

毛細血管 9
網羅的遺伝子発現 13
網羅的解析 4
モデル動物 13
モノアミン 3,10
モノクローナル抗体 18,22
モノクローナル抗体作成（技術） 18
モルフォリノ・オリゴヌクレオチド 21

ヤ

薬物動態 15

ユ

輸送 11

ヨ

陽子線治療 24,25
陽性ストレス 13
予後因子 4

ラ

ライナック 24
ラクトフェリン 4
ラジカル 25
ラット 1
卵 10

リ

力学的刺激 23
リゾフォスファチジン酸 21
リボソーム 11
硫酸化パターン 21
粒子線生物学 25
粒子線治療 25
量子ドット 15
リン酸化 12
リン酸化タンパク質 10
リン脂質 14
リンパ節 18

ル

ルシフェラーゼ 20

レ

霊長類 7
レドックス制御 10
レトロウイルスベクター 12,18
連鎖解析 19
レンチウイルスベクター 18

ワ

笑い 13

平成 19 年度 筑波大学基礎医学系年次報告書

発行日：平成 20 年 3 月

発行者：筑波大学基礎医学系

代表：渋谷 彰

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：照井直人、古庄葉子