

# 筑波大学 基礎医学系 年次報告書

平成20年度



# 筑波大学 基礎医学系年次報告書

*2008 Annual Report*



平成20年度



## はじめに

平成 20 年度の筑波大学基礎医学系の年次報告書をお届けいたします。

小誌は、次年度に向け自らの研究活動を総括すると共に、学内外に基礎医学系の研究活動を紹介することを目的として作成いたしました。またこれが共同研究の契機ともなればとも願っています。ご高覧頂けましたら幸いです。

基礎医学系では、教育研究活動の活性化のために、これまで様々な取り組みを行ってきました。中でも、5年間の任期制と教員評価システムの確立、人事と連動した教育研究グループ制の確立、若手研究者育成のための様々な取り組み、限られた研究スペースの効率的活用のための学系による一元管理化などは、いずれも学内でも先進的な取り組みです。

平成 20 年度は、任期制に係る教員評価が 11 名の教員に対して行われ、全員が再任されました。教授の再任評価に係る公開講演会も昨年に引き続き開催され、5名の教授から任期中の成果と今後5年間の任期における抱負が発表されました。再任評価は本年で4年目を迎えましたが、これまで計 37 名の教員に対して行ったこととなります。本年度で第 3 回となったつくば医科学研究交流会も、今年は臨床医学系、社会医学系からの参加者もあり、計 204 名の教員、大学院生の参加者を数えました。年々参加者も増え、特に若手研究者、大学院生の登竜門として、良い刺激となっているようです。一方、文部科学省科学研究費の教員一人当たりの申請率は本年も学内で一位であり、外部資金の獲得も年々増加してきているところです。

言うまでもなく、教育・研究は大学人としての根幹です。基礎医学系では、現状に甘んじることなく、常に創意と工夫を重ね、一丸となって教育・研究のレベルアップに努力していきたいと考えております。関係各方面からのご指導とご鞭撻をお願い申し上げます。



基礎医学系長 渋谷 彰

# 目次

基礎医学系公開講演会	ii
第3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
若手イニシアチブ	26
研究業績	31
キーワード索引	49

# 基礎医学系公開講演会

2009. 6.10

基礎医学系では平成 14 年度より任期制（任期 5 年）を導入しており、任期 4 年目に再任評価を行っています。これまで 26 名の教員が再任評価を受けました。再任評価の参考にするため、6 月 10 日、本年度再任評価を受ける 5 名の教授による公開講演会を開催致しました。会場となった臨床講義室 B には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：

日時：2008 年 6 月 10 日（火） 15 時－ 17 時 35 分

場所：臨床講義室 B

15：00-15：05	ご挨拶	清水一彦	人間総合科学研究科長
15：05-15：35	「延髄循環中枢：どこまでわかったか」	照井 直人	教授
15：35-16：05	「RNA レギュロン」	入江 賢児	教授
16：05-16：35	「筑波大学で行ったこと、行うべきこと」	金保 安則	教授
16：35-17：05	「再生という響き」	大根田 修	教授
17：05-17：35	「陽性ストレスの研究と医療科学に係わる教育活動」	浦山 修	教授



# 第3回つくば医科学研究交流会

2009.2.7

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、2月9日、筑波大学臨床講義室Aにおいて第3回つくば医科学研究交流会を開催し、若手研究者による17の発表と島野仁教授（臨床医学系）の特別講演がありました。今回は、基礎医学系以外にも社会医学系および臨床医学系から参加および発表があり、参加者は204名にのびりました。交流会では幅広い発表に加えて活発な論議が行われ、盛況のうちに閉会しました。なお、各賞受賞者は以下のとおりです。



## <受賞者一覧>

- ◆ 太田敏子賞(最優秀論文賞)：井口研子（免疫学）
- ◆ つくば医科学奨励賞：小林麻己人（分子発生生物学）・内藤忠相（感染生物学）  
岡田拓也（分子神経生物学）
- ◆ つくば医科学特別賞：山下年晴（再生医学）・大橋 順（分子遺伝疫学）  
鵜木隆光（生理化学）・杉本里香（生理化学）
- ◆ つくば医科学敢闘賞：田中順子（分子薬理学）・村野健作（感染生物学）
- ◆ 優秀質問賞：岩本典子（環境医学）・中川まり（解剖学・発生学）  
田中 礼（実験病理）・川口敦史（感染生物学）  
佐藤隆信（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。

## 2. 成長ホルモン（GH）とプロラクチン（PRL）に関する研究

### 1) GH 細胞と PRL 細胞の胎生期機能発達

GH と PRL は共通の祖先分子を持つ近縁のホルモンであり、ともに下垂体特異的転写因子である pit-1 により遺伝子発現が調節されている。現在 GH 細胞や PRL 細胞の分化メカニズムについては、GH 細胞が先に分化し後にその一部が PRL 細胞に分化転換するというモデルが広く信じられている。しかし我々は胎生期のマウス下垂体の期間培養実験から、胎生 15 日の下垂体には GH 細胞と PRL 細胞のどちらにでも分化可能な共通前駆細胞が存在することを示唆するデータを得ている。この細胞がどちらに分化するかは胎生後期に多量に分泌されるグルココルチコイドの働きによって

決まるのかもしれない。

### 2) 脳内における GH,PRL およびその受容体の発現調節機構

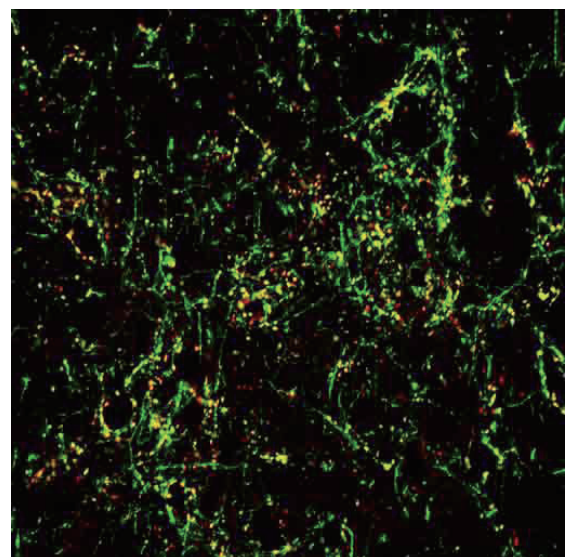
下垂体由来の、あるいは脳内で産生される GH や PRL が様々な脳機能に影響を与えることが明らかにされてきている。本年度は GH 受容体 mRNA の脳内分布を検討し、第一エクソンの配列が異なる二種類の mRNA が海馬、視床下部、前頭皮質などに領域特異的に発現することを見出した。我々は GH や PRL、およびその受容体の遺伝子発現調節の研究を通して、正常な脳機能の維持・発達、特に感性に関わる脳機能の発達に対するこれらホルモンの役割の解明を目指している。

### 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」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て研究を進めている。

### 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



ラット背外側中隔核投射線維でのセロトニン（緑）と VGLUT3（赤）の共存

## 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。2008年度のトピックスとしては、転写因子 Klf5 が幹細胞化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. 疾患の分子メカニズムの解明

動脈硬化、自己免疫疾患、がんの転移、多発性骨髄腫、糖尿病などの疾患の分子メカニズムを Large Maf 群転写因子の機能解析を中心にアプローチしています。Large Maf 群転写因子は、日本で発見されたがん原遺伝子 v-Maf のファミリー遺伝子で、細胞のがん化に重要な機能を果たしていると考えられています。実際、白血病の一つである多発性骨髄腫では、Large Maf 群転写因子の c-Maf および MafB の過剰発現が全症例の約 30% で報告されており、この転写因子群の過剰発現が、直接がん化を引き起こしていると考えられています。私たちのこれまでの研究により、Large Maf 群転写因子は、高等動物では c-Maf、MafB、Nrl、MafA の4種類が存在していることが明らかになっています。これらの転写因子について、ノックアウトマウス及びトランスジェニックマウスを作製し、MafA および MafB がインスリンを転写制御してい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り、動脈硬化や自己免疫疾患、がんの転移に c-Maf、MafB が発現するマクロファージが重要な役割を果たす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、Th2 と Th17 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、Th17 には ROR $\gamma$ T が重要であることが明らかにされています。疾患感受性決定に対する転写因子の機能を T-bet、GATA-3 と ROR $\gamma$ T 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・分化及び幹細胞の維持機構の研究

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、転写因子 SCL(Tal1)、Runx1(AML1) ノックアウトマウス、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事を明らかにしました。

### 4. 神経回路形成機構の研究

神経回路網形成と神経細胞活動性履歴の標識と神経回路の機能を研究しています。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。神経回路の機能については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認し、個体の経験を間接的に標識する技術を確認しました。この方法を利用して、最初期の視覚経験が導く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

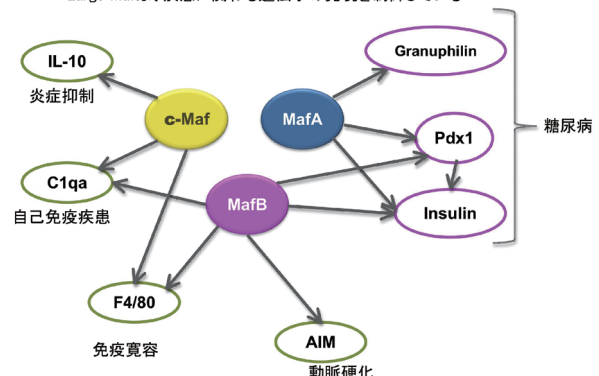
高橋智教授が CREST iPS 細胞研究領域（2008 年度～2013 年度）の分担研究者と、上原記念生命科学財団の研究助成金に採択されました。

### 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、日本糖質学会、Society for Neuroscience

### 疾患の分子メカニズムの解明

Large Maf は、疾患に関わる遺伝子の発現を制御している



# 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つであり、さらに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)やニューロテンシン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報告されています。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。5-HT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。そこでラット胎仔大脳皮質の分散培養法を用いて、これら受容体サブタイプの神経回路形成における役割を解析しています。その結果、樹状突起の発達、スパイン形成やシナプス形成において、5-HTは受容体に依存して異なる作用を示すことを明らかにしました。また、5-HTの作用機序の解明の一環として、5-HT<sub>1A</sub>受容体と5-HT<sub>2A</sub>受容体の発現を解析し、興奮性および抑制性の大脳皮質のニューロンの細胞体と樹状突起にこれらの受容体が発現することを明らかにしました(図)。同様に、神経ペプチドの神経回路形成における機能も解析しています。

## 2. 「Runxファミリー転写因子の神経発生における機能解析」

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などに発現し、種々の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果たし、疾患との関連が明らかにされ

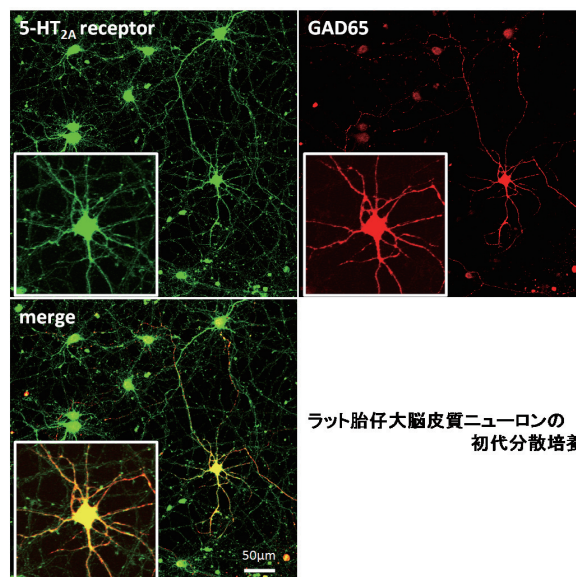
ています。一方、Runx1とRunx3は神経系にも発現しますが、その機能は十分に解明されていません。そこで私たちはRunx1とRunx3の神経発生における役割を解明するために、遺伝子欠損マウスを用いて、末梢神経系(脊髄神経節や三叉神経節)と中枢神経系(脳)に注目し、細胞分化と軸索投射について形態学的手法や細胞培養法を用いて解析しています。その結果、Runx1とRunx3が脊髄神経節と三叉神経節のニューロンの細胞分化や軸索投射に重要な役割を果たすことを明らかにしました(Nakamura et al., 2008; Inoue et al., 2008)。また、Runx1は脳幹の脳神経核に発現することを明らかにし、機能解析を行なっています。なお、Runx1の解析は、高橋智先生と尾崎繁先生(筑波大学大学院人間総合研究科)、Runx3の解析は伊藤嘉明先生(シンガポール大学)と尾崎繁先生との共同研究です。

## 3. 「出生前ストレスが脳と行動に与える影響」

胎仔期のストレスおよび出生後の生育環境が、脳内のセロトニン神経系の発達および不安や学習能力に与える影響について、げっ歯類を用いて解析しています。

### 関連の深い学会

日本神経科学学会、日本解剖学会、日本感性工学会、北米神経科学学会



## 4. 診断病理学グループ

野口雅之（教授）、南 優子（准教授）、加野准子（講師）

診断病理学グループは野口雅之、南優子、加野准子の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、杉田真太郎、近藤譲、菅野雅人、坂下信悟の4名がつくばヒト組織診断センター（THDC）に所属、さらに坂田晃子、里見介史の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. 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」の活動として去年度から3年間研究がスタートし本年はその2年目にあたります。cDNA microarray を利用した発現遺伝子の差次的解析で上皮内癌に比べて初期浸潤癌で明らかに発現が亢進している遺伝子を幾つか同定し、現在その機能解析を行っています。下図で示す S100A6 蛋白もその1つです。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も進み、上皮内癌に比べて低分化な進行腺癌で有意に増幅した箇所を同定しました。去年度までに明らかにしてきた腺癌における OCIAD2 蛋白の過剰発現については血清診断を目的に単クローン抗体を作製する予定です。

### 2. 肝の再生・分化に関する研究

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。また Dkk3 は分泌蛋白なので Dkk3 に

対する受容体を同定するための実験を開始しました。

### 3. つくばヒト組織診断センター（THDC）の運営

去年から正式に病院の1つの部局として発足した「つくばヒト組織診断センター（THDC）」は順調に運営され去年度は7000を越える検体を診断し、10体を越える病理解剖を行いました。本年度もほぼ昨年同様の検体数に対する診断を行っています。今後も地域医療に貢献すると共に得られた利益をもとに技師、医師（医員）の雇用を行い、病理医、あるいは病理部門の技師の育成を行っています。また本年度は THDC に所属する病院講師の杉田真太郎が病理専門医試験、細胞診専門医試験に合格しました。

### 4. 病理説明外来

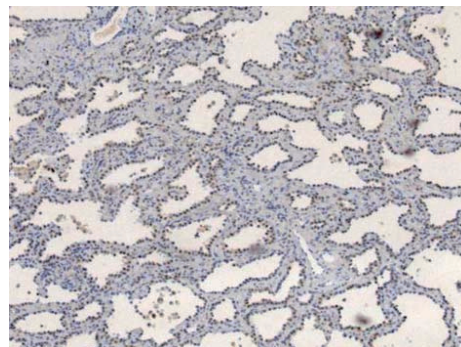
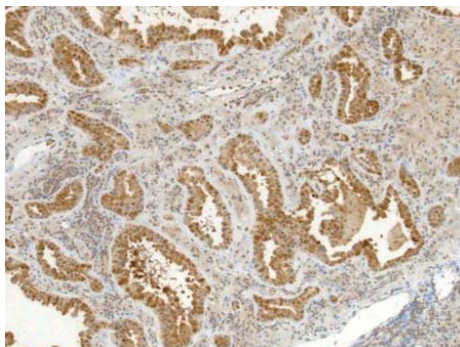
本年度から病理は「病理診断科」として標榜科になりました。患者にご自身から採取された検体に対する病理診断を説明して納得していただくことは病理医の任務の一つと考え、病理部における「説明外来」を続けています。すでに30名以上の患者との面談を行いました。患者からの評価は極めて高く、今後なるべく早い時期にセカンドオピニオン外来の一つとして自由診療枠での正式な診療を開始する予定です。

### 5. 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（茨城第5例、第6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、医療機関に順次説明を行っています。

### 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



S100A6 蛋白の免疫染色

浸潤型肺腺癌（左）の方が非浸潤癌（右）に比べて発現が亢進している。

# 5. 実験病理学グループ

加藤光保 (教授)、伊東 進 (准教授)

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  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ファミリーの作用について研究しています。TGF- $\beta$  は、ほぼ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起こします。私達は、TGF- $\beta$  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、その転写制御機序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しい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た TMEPAI が、TGF- $\beta$  シグナルの標的遺伝子であり、腫瘍形成能の獲得に関与するとともに TGF- $\beta$  シグナルを抑制すること、②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- $\beta$  シグナルが抑制すること、③細胞増殖抑制活性をもつ TGF- $\beta$  の標的遺伝子として知られていた TGF- $\beta$  stimulated clone-22 (Tsc-22) の作用機序、④血管新生における TGF- $\beta$  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 の作用機序、⑤腸粘膜組織幹細胞の同定とその動態解析、腫瘍化における意義に関する研究など、グループの大きなテーマの中からスタッフや学生ひとりひとりが独自のテーマを決め、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組み合わせていることに特徴があります。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しはじめており、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について解析することにチャレンジしています。今年度は、TMEPAI の機能として腫瘍形成に関与する活性を見いだしたこと (図) と、3次元再構築による定量組織形態学の最初の成果として間欠性の増殖を示す Geysler 細胞を同定し、その数と分裂寿命を計測したことが特に大きな成果としてあげられ、研究室の歴史の転換点となる仕事

できたと考えています。

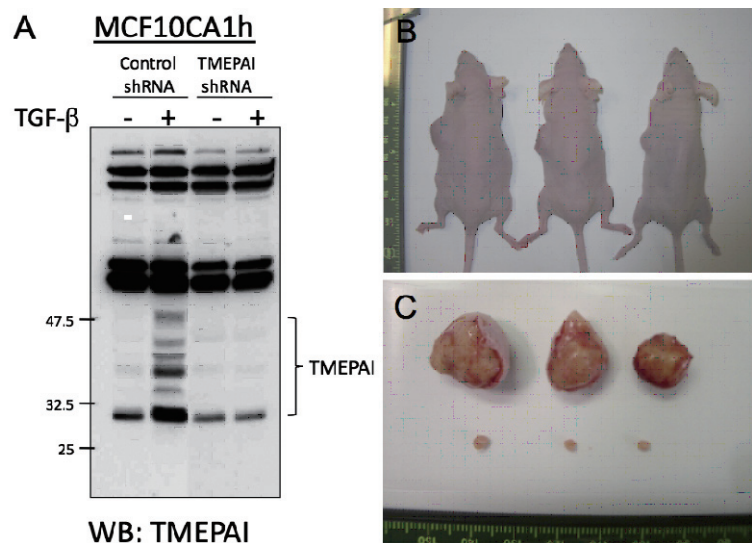
現在、教員 3 名、学振特別研究員 (PD) 1 名、実験助手 1 名、秘書 1 名、博士課程学生 6 名 (うち学振特別研究員 (DC) 1 名)、修士課程学生 5 名、卒業研究生 3 名、医学類生 1 名が所属しています。自らの実験研究の面白さに没頭し、主体的に研究を推進していただける学生を育成することと、信頼と友情の上に成り立つ徹底的に厳しいグループ内での討論によりお互いを高めあう環境を醸成することを大切にしています。また、実験研究とともに、夜に皆でバトミントンやジョギングをするなど、よく学びよく遊ぶのが私達のグループのスタイルです。

## 受賞

伊東史子 (学振特別研究員) 2008 年 12 月  
第 16 回日本血管生物医学会  
Young Investigator Award  
沖田結花里 (修士 1 年) 2008 年 8 月  
第 27 回分子病理学研究会 優秀発表賞

## 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  
LICR TGF- $\beta$  meeting  
FASEB Summer Research Conference; TGF- $\beta$  Superfamily



乳がん細胞株 MCF10CA1h で TMEPAI をノックダウンすると腫瘍形成能が失われる。A. ウェスタンブロッティング。B. ノードマウスに移植し 12 週間後の腫瘍の外観、左：コントロール shRNA 導入 MCF10CA1h、右：TMEPAI ノックダウン MCF10CA1h。C. 摘出した腫瘍の肉眼像。上段：コントロール shRNA 導入 MCF10CA1h、下段：TMEPAI ノックダウン MCF10CA1h。

# 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が、現在最も力を入れているのが、糸球体濾過障壁の障害機序と修復機序についてである。

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。一方で、多様な腎障害には、免疫学的機序以外による障害も考えられており、特に近年話題のメタボリック症候群（糖尿病や高血圧を含む）による腎障害は、環境や時代因子を背景とした重要な腎障害機序である。重要なことは、原因となる疾患が何であれ、糸球体濾過障壁の障害こそが、糸球体硬化進展への最も強く、共通の因子ということである。

本グループでは、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、ヒト腎生検標本を用いた病理学的解析および実験的研究を行っている。

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. 巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)の進展機序についての実験的研究。

FSGSは難治性腎疾患の代表であり、高率に腎不全に至る。ことに、糸球体内に増殖する上皮系細胞とその増殖機転が、糸球体硬化進展因子として重要であると考えられているが、背景の分子病態については全く分かっていない。

細胞周期抑制因子 p21 欠損マウスに、抗腎抗体を投与すると、FSGSが発症する。しかも、上皮細胞増殖が強く高率に糸球体硬化に至る。増殖する上皮細胞の起源を決定し、細胞形質を調べるために、糸球体上皮細胞に発現する nephrin プロモーター Cre マウスを用いて上皮細胞の系譜を検討した結果、糸球体硬化に機序は、著しい糸球体上皮細胞 (podocyte) の喪失と壁側上皮細胞の増殖によることが判明した。さらに、壁側上皮細胞において、p21 が細胞周期を抑制し FSGS の進展を抑止している可能性が示された。

## 2. Podocyte の再生と濾過障壁の修復

Podocyte は再生できない細胞と考えられており、podocyte を喪失した糸球体は、機能を廃絶すると考えられている。Podocyte を特異的に傷害し、それに対して組織修復が起きる可能性は十分あるが、殆ど検

討されていない。実験モデルは一般に、激烈で急性モデルであることがその理由である。そこで、podocyte を特異的に傷害する実験モデルを東海大学と共同で研究している。Podocyte に CD25 を特異的に発現するマウスを作製し、そのリガンドを投与することで、podocyte が傷害される。障害を軽度にした時の糸球体濾過障壁の修復を病理学的に検討している。以上の研究がメインであるが、その他腎生検標本を用いたループス腎炎の病理学的研究や、FSGS の病態の研究などを積極的に行っている。

## 3. 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。

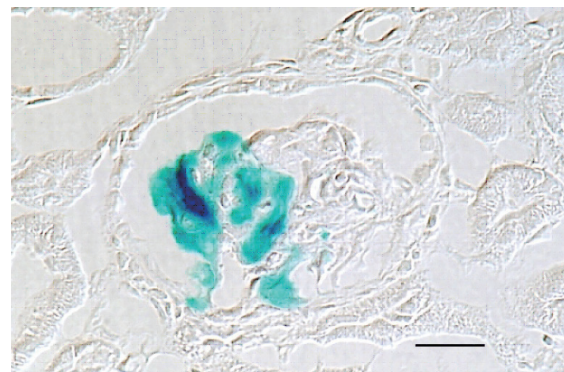
腎生検病理診断は、病理診断の中でも特殊で難しい領域である。WHO の分類に入らない疾患や病態も最近増加し、さらに病変への観察者間の評価の違いなども病理診断を困難にしている。この点について、日本腎臓学会において委員会を組織し、診断レベルの向上に努めており、当グループはそのプロジェクトに参画し、これまで、当大学腎臓内科との共同研究として、ループス腎炎や ANCA 関連腎炎についての問題点を明らかにしてきた。さらに、腎臓学会の FSGS の前向き研究において、中核となる研究を開始した。

### 特記すべき事項

受賞：鈴木大成 (D4) 日本小児腎臓学会奨励賞および森田賞

### 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



Podocyte を nephrin promoter を用いて LacZ で tag 付けし、FSGS を惹起したマウスの糸球体。青い細胞が podocyte。硬化部位 (右半分) には、podocyte が存在しないことがわかる。

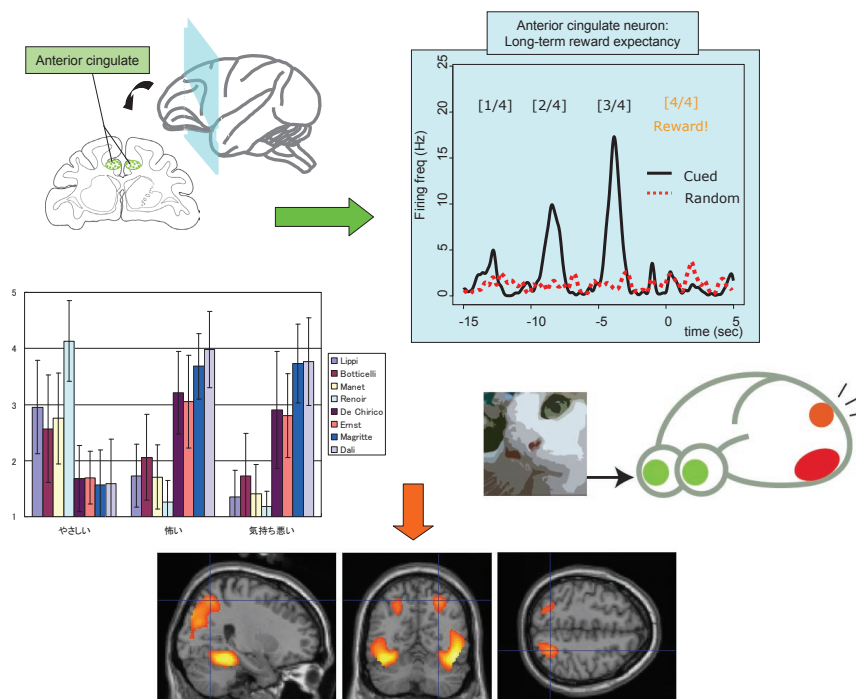
# 7. システム神経科学グループ

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

“脳のはたらき”の基盤となる神経回路が、発生過程でどのように構築されるのかを、調べています。そのために、身体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。

## 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で、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。本年度は、個々のニューロンレベルで神経伝達を阻害することにより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た種々の課題を用い、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、これまでブラックボックスとして残されてきました。私たちは、中脳被蓋の微小電流刺激によりサッケード適応を誘発することに成功し、これを突破口として、誤差信号の伝達経路の解析を進めています。本年の最も大きな収穫は、これまで専ら運動指令の生成部位とされてきた上丘が、誤差信号の生成にも重要な役割を果たすことが分かってきたことです。上丘刺激により誘発される学習の効果は極めて強く、誤差信号の性質や小脳における学習機構を解明する有力な糸口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。

## 関連が深い学会

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



正確な眼球運動を生み出す神経機構の研究

# 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したが、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。我々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。延髄腹外側部（RVLM）は交感神経プレモータニューロン（RVLMニューロン）が存在することがわかっていたが心臓交感神経活動を調節するプレモータニューロンはRVLMニューロンの約

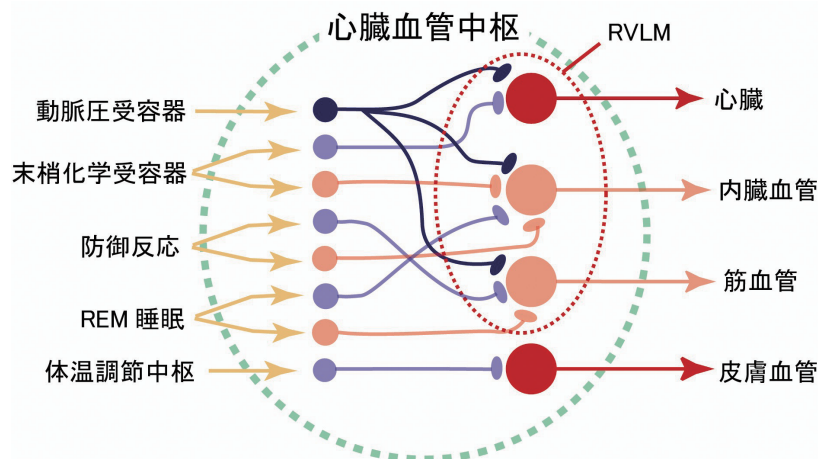
20%を占める。皮膚血管運動を調節するニューロンはRVLMには存在せず、RVLMの内側の網様体に存在している。防御反応時の内臓と筋血流の変化が異なることを利用して、内臓血管あるいは筋血管を支配する交感神経プレモータニューロンの同定を現在行っており、RVLMニューロンの約半分が筋血管運動を支配することが予想されている。

## 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ニューロンネットワークを構成しているニューロン群があつ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た。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。

### 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旨として、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2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

精巣で形成された哺乳動物の精子が運動能と受精能の2つの機能を発揮して受精するためには、精巣上体での機能的成熟を経て、さらに射精と capacitation による2度の活性化を受けなければならない。これらの反応を担う精子細胞内シグナル伝達系について、カルシウムの役割と機能タンパク質のチロシンリン酸化反応に着目して研究を行っている。

精子は体細胞と異なり細胞内カルシウムイオン濃度の調節に重要な小胞体を持たない。精子完成過程でカルシウム輸送や貯蔵に関与するタンパク質の局在化が起こり、それらが、前進運動、capacitation、先体反応などの精子の機能調節を分担している。そのようなカルシウム結合タンパク質の網羅的解析を行い、本年

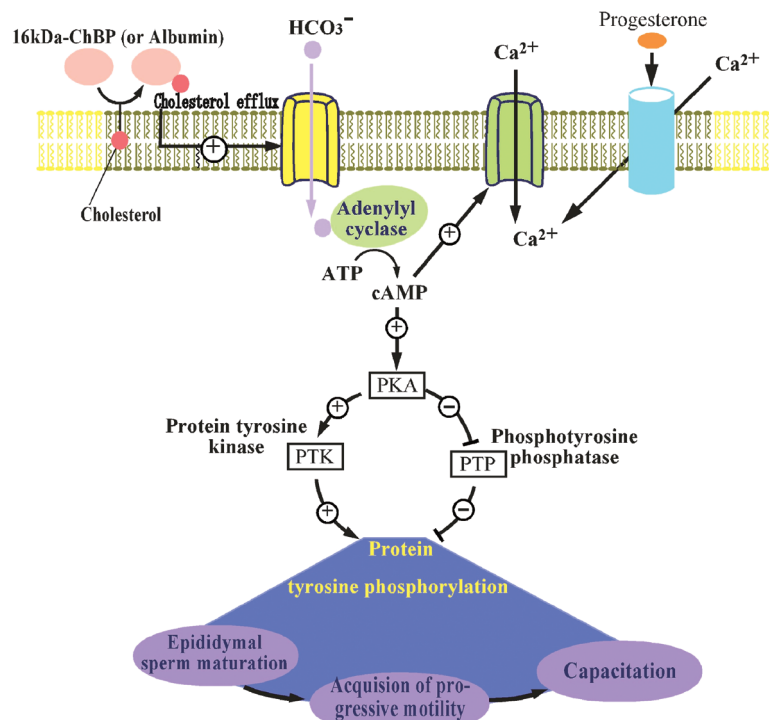
度新たに、伸長精子細胞期に特異的に発現し鞭毛主部に局在化するカルシウム結合タンパク質(CABS1)を見出した。精巣上体での成熟の過程で CABS1 へのカルシウムの結合が起こっていることなどから精子の運動性の調節にかかわるタンパク質と考え解析を進めている。

## 2. 乳腺から探るモノアミンの新しい生理作用

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

## 関連の深い学会

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



精子細胞内シグナル伝達と受精能の獲得

# 11. 分子細胞生物学グループ

入江賢児（教授）、内木隆寛（助教）

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・空間的に不均等に合成または局在化され、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る。タンパク質の不均等な分配を導く方法として、RNAの細胞内局在と局所的な翻訳機構がある(図1)。RNA局在は、細胞骨格の不均等な配置などの細胞極性に依存しており、また逆にRNA局在によるタンパク質の不均等な配置が細胞極性の形成と維持に必要である。RNA局在と細胞の極性形成は密接に関連しており、RNA局在と細胞の極性形成の生化学的な分子機構の解明は、個体の発生や維持の制御機構を理解する上でも大変重要である。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、培養細胞、マウスを用いて統合的に明らかにすることを目指しています。

## 1. RNA 結合タンパク質 Khd1p による mRNA 安定性と局所的翻訳の制御機構 (Hasegawa et al., 2008)

RNA 結合タンパク質 Khd1p はヒト hnRNP K の酵母オルソログで、bud-tip に局在する ASH1 mRNA の局所的翻訳の制御因子である。私達は、Khd1 と共沈する mRNA のマイクロアレイ解析を行い、Khd1p が ASH1 mRNA 以外の多数の mRNA に結合することを見出した。Khd1p 標的 mRNA はコーディング領域内に (CNN)6 repeat をもち、細胞壁や細胞膜のタンパク質をコードする mRNA が多数含まれる。Khd1p 標的 mRNA のうち、膜タンパク質をコードする MTL1 遺伝子発現に対する Khd1p の作用を検討した。その結果、Khd1p は MTL1 mRNA を安定化することにより、MTL1 遺伝子発現をポジティブに調節することが明らかとなった。

## 2. RNA 結合タンパク質 Stau1 による筋分化抑制機構 (Yamaguchi et al. Genes to Cells, 2008)

ショウジョウバエ Staufen は、mRNA の局在制御を介して、卵母細胞の前後軸決定や神経細胞の分化などの「細胞の運命決定」に関与している。ショウジョウバエ Staufen の哺乳類オルソログである Stau1 は、神経細胞において mRNA 局在への関与が示唆されていた。最近、Stau1 依存的な mRNA 分解機構 (Stau1-mediated mRNA decay: SMD) が見出され、SMD の活性が筋分化過程において上昇することが報告された。しかしながら、Stau1 が筋分化にどのように関与しているのか不明であった。私達は Stau1 が mRNA 制御を介して筋分化の運命決定を担っているか検討し、Stau1 をノックダウンした C2C12 筋芽細胞では、筋の分化誘導処理に反応して誘導される転写因子である myogenin の発現が分化誘導を行わなくても上昇し、分化誘導処理を行わない場合でも筋分化が進行することを見出した。さらに、Stau1 と共に SMD に関与している Upf1 をノックダウンした細胞では、分化誘導

処理を行わない場合、筋分化は進行しないことから、Stau1 は SMD 非依存的に筋分化を抑制することが示唆された。

## 3. ストレス応答における RNA 結合タンパク質 hnRNP K と RBM42 の機能 (Fukuda et al. Genes to Cells, 2009)

哺乳類における RNA 結合タンパク質の一つである heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K (hnRNP K) は、DNA や RNA およびタンパク質と相互作用し、転写、スプライシング、翻訳などさまざまな機能を持つことが知られている。しかし、hnRNP K のストレス応答への関与は全く不明であった。そこで、hnRNP K のストレス応答への関与を検討した。まず、ストレス条件下での hnRNP K の局在変化を解析した。その結果、核に局在していた hnRNP K が、ストレス条件下で細胞質に形成される Stress Granule に局在することが明らかとなった。Stress Granule はストレス時に、翻訳の停止した mRNA および RNA 結合タンパク質などが細胞質に凝集してできる粒状の構造物であり、ストレス時において mRNA を一時的に貯蔵する機能があると考えられている。さらに、hnRNP K の新たな結合因子として見出した RNA binding motif protein 42 (RBM42) も Stress Granule に局在することが明らかになった。次に、ストレス条件下での細胞の viability が、hnRNP K および RBM42 のノックダウンによって変化するか解析を行った。その結果、hnRNP K のノックダウン細胞では、viability の回復に遅れが生じた。一方、RBM42 のノックダウン細胞では viability の回復に影響が見られなかった。しかし、hnRNP K のノックダウンによる viability への影響は、RBM42 のノックダウンによってさらに増大した。以上のことから、hnRNP K および RBM42 が細胞のストレス応答に関与することが示唆された。

## 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

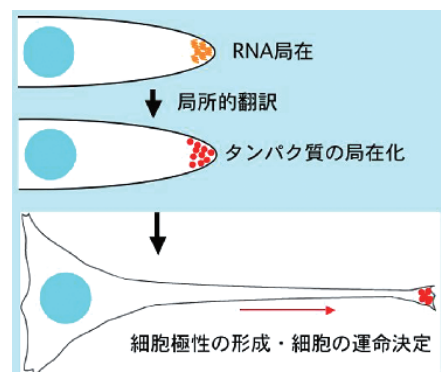


図 1. RNA 局在と局所的翻訳を介したタンパク質の局在化と細胞極性の形成・細胞の運命決定

# 12. 遺伝子制御学グループ

久武 幸司 (教授)

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 のリン酸化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

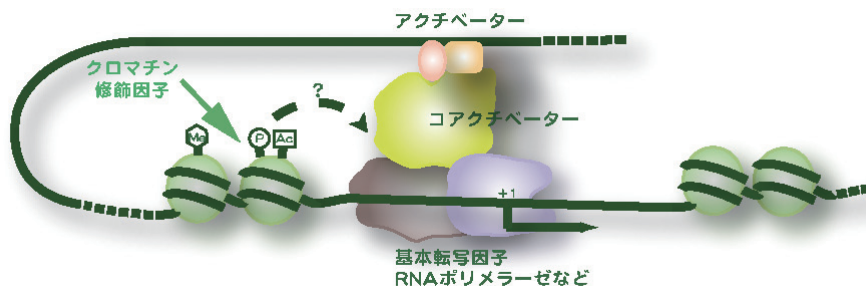
c-fos 遺伝子のプロモーターには、SRF、ELK-1、CREB、ATF1 などの転写因子が結合し転写を活性化しますが、上記転写因子以外にもコアクチベーターが必要です。当研究室では、c-fos 遺伝子の転写を促進する因子 (NF45/NF90 または ILF2/ILF3 と呼ばれる) を同定しました。この因子は二本鎖 RNA 結合ドメインをもち、RNA に結合して核外に輸送することが知られています。NF 複合体は幾つかのタンパク質と結合しており、転写開始のみならず転写後の過程にも作用する多機能因子と考えられます。当研究室では、NF 複合体の転写調節機能とその制御、NF 複合体結合因子の同定、NF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

## 3. クロマチン転写に必要な因子の同定

クロマチンを鋳型として転写を行うと、転写因子、コアクチベーター、基本転写因子以外にも、クロマチン関連因子が必要なことが知られています。当研究室では、in vitro 転写系をアッセイ系に用いて系統的にこれらの因子の同定を行っています。HeLa 細胞の各抽出液を分画しアッセイを行うとクロマチンからの転写に必須な因子とクロマチン転写を促進する因子が数種類あることが分かりました。これらの因子の単離・同定と機能解析を目的とし、クロマトグラフィーにより精製および TOF-mass による同定を試みています。

## 関係の深い学会

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

陽性ストレスの生理的意義とメカニズムの解明を目標に、動物を使用し基礎的な研究を続けている。そのために、ラットに Tickling (くすぐり) 刺激を与えて、その応答遺伝子を解析するためのモデル実験系 “laughing rat” を作製した。4週間の Tickling 刺激を健常ラットに負荷後、脳の各部位を解剖し、対照の Light touch 刺激との間で、DNA チップ解析を行ったところ、視床下部では 136 個の遺伝子の有意の発現増加が観察された。その Gene ontology 解析から、食行動関連遺伝子群や生体アミンの合成・代謝に関与する遺伝子群など 7 遺伝子群が応答遺伝子として特定された (GO 階層図)。食行動関連遺伝子群には、Galanin-like peptide precursor、Pro-opiomelanocortin、Pro-melanin-concentrating hormone、Orexin、Agouti-related protein、Neuropeptide Y が含まれているが、Tickling 刺激の情報伝達がどのようにこの食欲促進系を活性化するのか、今後の課題である。

また、笑いの誘発が食後血糖値の上昇を抑制する (インスリン非依存性) という発見に基づき、健常ラットの代わりに 2 型糖尿病のモデルラットを使用して Tickling 刺激の効果を検討したところ、中脳腹側被蓋野においてドーパミン代謝関連遺伝子の発現変動が観察された。血糖値への影響についても、目下、解析中である。

一方、ヒトに関する研究では、昨年 12 月につくば国際会議場において、笑いの負荷 (コント鑑賞) 実験と対照実験を行った (笑いと健康 Part 4)。遺伝子の発現変動は白血球の RNA 分画を用いて DNA チップにより検討した。その解析の結果、歯周病患者では、コント鑑賞後に発現低下を示す遺伝子が多いという新しい知見を得た。その分子病理学的意味を理解するために、リアルタイム PCR による定量的な評価を計画している。

なお、これらの一連の研究は (財) 国際科学振興財団との共同研究である。

## 2. 生活習慣病に関わる遺伝子発現調節機構の解明

生活習慣病はエネルギー代謝に関わる様々な酵素の機能不全がその原因と考えられる。その機能不全には酵素の遺伝子発現量の調節破綻もその要因であり、遺伝子発現機構の役割は大きい。我々は遺伝子発現調節を調節する様々な因子が果たす生活習慣病の病態への影響を研究している。遺伝子発現制御には転写因子が中心的な役割を演じているが、近年、mRNA の不安定化に関わる新たな因子として機能性 RNA の存在が明らかになっている。現在までに、エネルギー代謝調節に関わる転写因子として SREBP、TFE3、CREBH の生活習慣病に関する機能解析を行ってきている。SREBP は脂肪・コレステロール合成を促進し、生活習慣病発症に関与する。それに対し、TFE3 はインスリンシグナルを活性化し、CREBH は脂肪の燃焼を増強することにより生活習慣病を改善する機能を有することを明らかにしている。これら因子が生体全体の恒常性にどのような役割を演じているのかを遺伝子改変マウスを組織特異的に作成し、解析を行っている。さらに機能性 RNA による遺伝子発現調節が生体のエネルギー調節に果たす役割と、生活習慣病病態との関連についても解析を行っており、生活習慣病の関わる miRNA を特定し解析している。

### 特記すべき事項

中川 嘉 講師

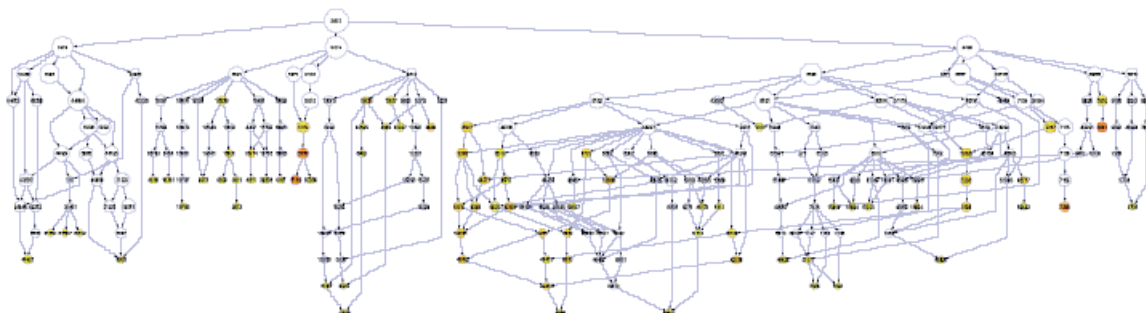
2008 年度 住友財団 基礎科学研究助成

2008 年度 かなえ医薬振興財団 研究助成

2008 年度 上原記念生命科学財団 研究奨励

### 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



Gene ontology 階層図

視床下部において発現増加した遺伝子に関するもの。食行動関連など有意と判定された GO term (橙色) が 7 つあった。

# 14. 生理化学グループ

金保安則（教授）、横関健昭（講師）、船越祐司（助教）

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を主軸として、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、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  の三種類のアイソザイムが同定されており、PIP5K $\gamma$  については、PIP5K $\gamma$ 635、PIP5K $\gamma$ 661、PIP5K $\gamma$ 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 $\gamma$ 661 はクラスリン依存的エンドサイトーシスにおいて中心的な役割を果たすアダプター蛋白質 AP-2 複合体と特異的に相互作用して活性化され、このシグナル伝達系は海馬神経細胞におけるクラスリン依存的なシナプス小胞の回収に連携していることを明らかにした。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。

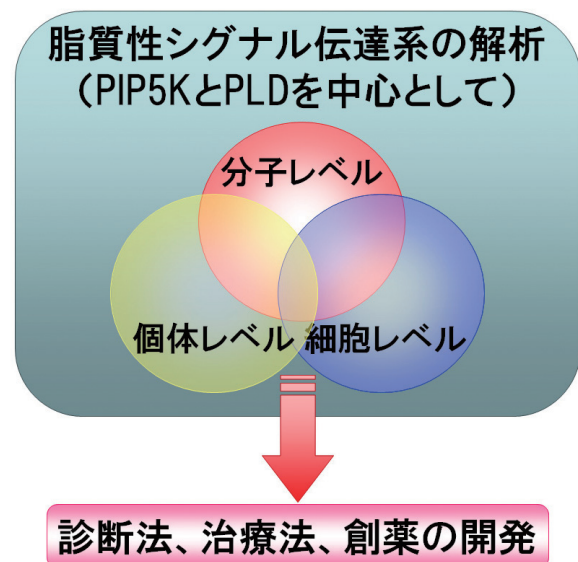
また、以前に、大腸菌に発現させたリコンビナント PIP5K はすべて低分子量 G 蛋白質の ARF により活性化されることを報告してきた。しかしながら、最近の研究成果により、動物細胞に発現させた PIP5K $\beta$  は ARF により活性化されるが、PIP5K $\alpha$  と  $\gamma$  は活性化されないことを見いだした。この結果は、PIP5K $\alpha$  と PIP5K $\gamma$  は翻訳後修飾により ARF がアクセスできない特殊な構造を取ることを示唆しており、現在は分子レベルでその構造解析を行っている。

## ホスホリパーゼD (PLD) :

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

入鹿山容子（講師）、三輪佳宏（講師）

## 「蛍光計測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ある。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旨として研究や開発を行っている。

### 1. 蛍光寿命測定フローサイトメーターの開発

平成 18 年度から三井造船株式会社との連携を通じて、NEDO の産業技術研究助成のもとで蛍光寿命を測定できる世界初のフローサイトメーターの開発とその生命科学研究への応用を進めて来ている。蛍光寿命を極めて簡便に計測できるようになると、これまでは分子内 FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfer) でしか検出できなかった生細胞内でのタンパク質間相互作用を、2 分子間で非常に簡便かつ正確に解析できるようになる。これは創薬スクリーニングなどのハイスループット実験に応用することが可能であり、基礎研究はもちろん産業的には様々な応用の道を開くことができる技術である。本年度は、これまでに開発してきた、分子間相互作用検出用新規蛍光タンパク質セットを実際に応用して、大規模な FRET プローブ開発に着手した。

### 2. マウスを用いた in vivo イメージング技術の開発

ヒトの疾患様の症状を呈する様々なモデルマウスを解析したり創薬研究に結びつけたりする上で、生きたままの個体で様々な分子レベルのイメージング技術を開発することは非常に重要である。我々はこの視点にたつて、民間企業とも連携しながら、イメージング用マウスの開発と観察・測定用装置の開発を並行して進めている。本年度は我々が開発した全身性に Kaede を発現するトランスジェニックマウスを、理化学研究所の戸村・金川博士との連携によってリンパ球の体内動態解析に応用することができた。

### 3. 遺伝子導入・発現制御技術の開発

現在、遺伝子をより安全にかつ自由自在に細胞に導入・発現する技術は脚光を浴びている。我々はヒト細胞中で episomal に安定に複製・維持される EBV-based vector の開発と応用を進めて来ている。本年度は、従来の技術よりはるかに厳密に導入遺伝子の発現を人工的に制御できる新しい手法の開発に成功した。

## 「新規神経ペプチドの生理的役割の解析」

1. オーフアン GPCR のリガンド探索から発見されたリガンド - 受容体系の生理機能についての解析をおこなっている。

神経ペプチド「NPW」、「NPB」とその受容体 GPR7 は、ストレスによるコルチコステロンの分泌亢進などの内分泌系制御に加えて、ストレス時の自律神経制御に重要な役割を果たしている。GPR7 欠損マウスは自律神経系が亢進していることがわかった。これらのマウスを用い NPW, NPB その受容体 GPR7 のストレス時の自律神経制御に関する役割を解明している。

2. オーフアン GPCR-GFP 融合蛋白を発現させた細胞を標識して、リガンド候補ペプチド、化合物に対する反応（細胞内カルシウムの上昇）を高感度に測定できる系を確立することができた。この系を用いて、細胞から調整した cDNA ライブラリーを宿主細胞に一過性に発現させ、リガンド候補化合物による細胞内カルシウム上昇を指標とし、リガンドスクリーニングを行っている。

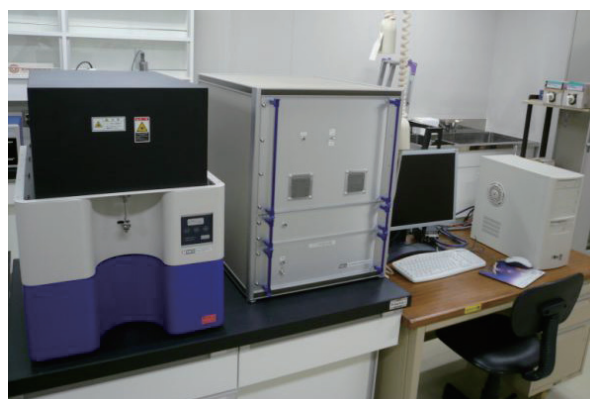
## 特記すべき事項

特許：

- 1) 出願 PCT/JP2008/055200 「抗生物質によるタンパク質の転写・分解二重制御法」発明者：三輪佳宏
- 2) 出願 特願2008-08.3293 「顕微鏡観察用容器」発明者：三輪佳宏
- 3) 出願 特願2008-111636 「変異型蛍光タンパク質およびそれを用いた高効率FRET検出」発明者：三輪佳宏・田中順子

## 関連の深い学会

日本分子生物学会、日本細胞生物学会、日本薬理学会、日本実験動物学会、日本化学会



蛍光寿命測定フローサイトメーター flicyme

# 16. ウイルス学グループ

永田恭介 (教授)、竹内 薫 (准教授)、加藤広介 (助教)、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、およびそれらの制御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。宿主因子の同定と機能解析については、インフルエンザウイルスゲノムの複製と転写の分子機構に関連して、RAF-1/Hsp90、RAF-2/NPI-5/BAT-1/UAP56、IREF-1/MCM2-7、および IREF-2、またアデノウイルスゲノムの複製と転写の分子機構に関連して、TAF-I/SET、TAF-II/NAP-1 および TAF-III/B23/nucleophosmin を同定し、機能解析をすすめた。ウイルス因子を対象にした研究では、インフルエンザウイルスポリメラーゼの結晶構造を明らかにした。真核細胞型 RNA 依存性 RNA ポリメラーゼの構造解析についての最初の成果である。自然界における宿主域の問題を含めて、細胞ごとに異なる増殖性や病原性の違い (麻疹ウイルスとインフルエンザウイルス) や、8本に分節化されているインフルエンザウイルスゲノムの選別と集合のメカニズムについての解析をすすめている。これらの諸課題の総合的な理解のうえに、ウイルス疾患の制御を目指し、加えてウイルスの医工学的及び臨床での応用を視野に、抗ウイルス剤の探索や新規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 はいずれもクロマチン構造変換活性に重要な酸性アミノ酸に富んだ領域を持つことから、我々はこれらの因子を酸性分子シャペロン群と呼んでいる。現在、それぞれの酸性分子シャペロンの細胞内機能について詳細な解析を進めているところである。また、遺伝子発現の促進と抑制に関わるだけでなく、特異的な遺伝子発現のパターン形成と維持にも関わっていると考えられる核内高次構造の構造と機能制御機構の解明も重要な課題である。さらに、我々は、試験管内において機能的な細胞核の再構成と解体により高次な細胞核機能が明らかになると考え、実験系

の構築中である。この研究は、核のリプログラミング機構の解明に直結しており、再生医学の基礎研究ともなっている。

## 細胞がん化の分子機構

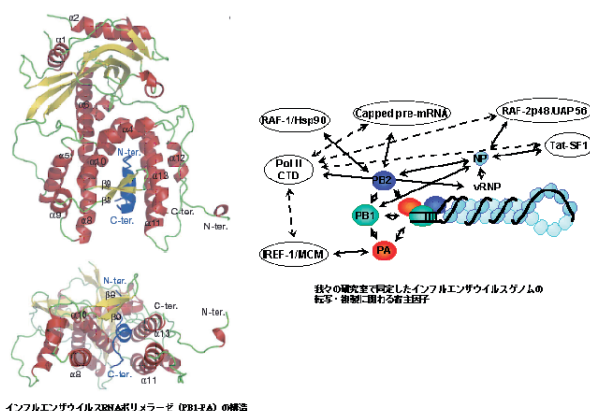
細胞のがん化は、がんは遺伝子の変異によって起こるが、細胞形質の変化にはエピジェネティックな過程の関与も考えられている。本研究グループでは、急性骨髄性白血病患者に見られる転座型がん遺伝子 SET-CAN および DEK-CAN を対象として、生化学的な解析から Tg マウスや ex vivo 解析を含めた個体を用いた解析まで行うことで、新しいがん化メカニズムの解明を目指している。エピジェネティックな過程の関与については、がん化した細胞のがん遺伝子の KO による解析を、染色体転座機構については cell-free 系の解体と再構成による解析をすすめている。

## 細胞の抗ウイルス活性とウイルスの抗細胞の抗ウイルス機構

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

## 関連の深い学会

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



インフルエンザウイルスRNAポリメラーゼ (PB1-P2) の構造

# 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定着

細菌は局所環境に適応するための様々な機構を備えている（たとえば耐塩性や接着能など）。一方で、常に外来細菌に接する上皮細胞などは、物理的なバリアーとして機能する。しかしながら、上皮細胞は接着や感染に伴う刺激に対し低応答性であり十分な炎症応答は誘導しない。このことが常在細菌の定着・共生を許す可能性があると考えて、その分子応答に関して宿主-病原菌双方向から解析、研究を進めている。

## 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、その発現増強の原因がSigBのアミノ酸置換にあることを明らかにした。また、SigHの活性化が偶発的に起こることを見出した。この偶発性を生じるメカニズムに関する研究を進めている。

## 細胞膜の動態

黄色ブドウ球菌の大きな特徴として、高い浸透圧、たとえば、10%の食塩が存在する環境中、でも生育・増殖する能力が挙げられる。この能力によって、高濃度の食塩が添加された食品中でも生存し、食中毒をしばしば引き起こす。1970年代には*S. aureus*の「耐塩性の分子機構」が細菌生理学的なアプローチで解析され、特に細胞膜を構成するリン脂質成分の変動が耐塩性に重要な役割を果たすことが示唆されてきた。本年度は、カルジオリピンの塩耐性（特に高浸透圧ショック耐性）における重要性とその2種類の合成酵素の実体と使い分けを明らかにした。さらに、高塩濃度で顕著に増加する新たなリン脂質を発見した。現在さらに発展的にi)「塩耐性に必須なカルジオリピン」及びii)「高塩濃度応答性リン脂質」に焦点をあてて、*S. aureus*の耐塩性の分子機構の検討を進めている。

## 核様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

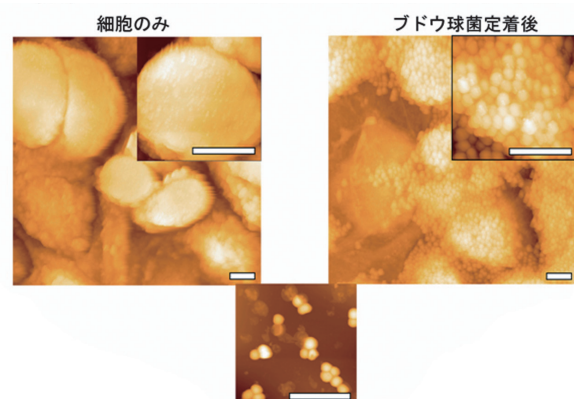
病原体の侵入に対して最初の段階で働くのが自然免疫機構であり、病原体成分の大まかなパターンを直接認識し、様々な病原体に対して幅広く感染防御応答を誘導する。我々は、宿主-病原体間の相互作用に関わる分子応答の解析、特に、細菌感染に対する初期応答で重要な役割を担う自然免疫系細胞の細菌感染やLPSなどの病原体因子に対する応答、追隨して起こる獲得免疫応答の機能発現機構について解析を行い、自然免疫、獲得免疫応答の調節機構を明らかにしようとしている。最近、LPSによるIL-12の抑制調節機構を見出し、自然免疫応答における過剰応答を調節する機構について解析を進めている。

## 特記すべき事項

森川一也講師「ソルト・サイエンス研究財団 平成20年度研究助成」に採択

## 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 (ISSI),  
Molecular Genetics of Bacteria and Phages Meeting,  
International Endotoxin and Innate Immunity Society (IEIS)



鼻腔上皮細胞にとりつく黄色ブドウ球菌

# 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)

免疫応答の基本は、自己と非自己とを識別することによって非自己には正の、自己には負の反応をもたらすことにある。すなわち、病原微生物、癌、移植片などの非自己の侵襲から生体を防御し、自己組織に対しては自己寛容を担っている。免疫応答においては多種多様な免疫細胞が関与しているが、互いにネットワークを形成し情報伝達を行い、その結果、全体として精緻に統合されている。

本研究室では、癌、感染症、臓器移植、自己免疫病、炎症、アレルギーといった免疫応答がその病態に深く関与する疾患の克服を目標として、これらの疾患における免疫応答の生理と病理について明らかにし、その制御法を開発を試みている。とりわけ、免疫細胞が抗原を認識したり、互いに情報伝達を行う細胞表面上に発現する免疫受容体に焦点をあて、これらの分子の機能を分子、細胞、個体レベルで解析している。

これまで以下の分子(群)を世界に先駆けて同定し、分子、細胞レベルでの解析を進めるとともに、それぞれの遺伝子改変マウスを作製し、個体レベルでの機能解析を進めてきた。

1. DNAM-1 (CD226) : 1996年にT、NK細胞に発現する接着分子として同定した分子であり、CD155(ポリオウイルスレセプター)とCD112(ネクチン2)をリガンドとすることを明らかにしてきた。本年はDNAM-1遺伝子欠損マウスを用いてDNAM-1が癌免疫監視に働いていることを明らかにした(Iguchi-Manaka, et al, J Exp Med) (ポンチ絵)。これはバーネット(1960年ノーベル賞)が提唱した癌免疫監視説を分子レベルで説明したことになり、大きな注目を集めた(新聞、NHKテレビ報道)。一方、保健医療における基礎研究推進事業(平成19-23年)として、DNAM-1を標的分子とした移植片対宿主病の診断法と治療法を開発を行っている。

共同研究先:ケンブリッジ大学(英)、マクラナム癌センター(オーストラリア)、ハンノーバ医科大学(独)、都立駒込病院血液内科、臨床医学系(消化器外科、産婦人科、腺外科、循環器内科、血液内科)

2. IgM/IgA免疫グロブリン受容体(Fcα/μR) : 長らく謎とされていたIgM受容体として2000年に世界に先駆けて同定した。本年はFcα/μR遺伝子欠損マウスを用いてFcα/μRが核酸や糖、脂質などのT細胞非依存性抗原に対する液性免疫応答を負に制御していることを明らかにし、これらの抗原に対しても免疫記憶細胞が生成されることを示した。これはこれまでの教科書の記載を書き換える発見である。

共同研究先:ワシントン大学(米)、トーマスジェファソン大学(米)、理研免疫アレルギーセンター  
特許出願:渋谷 彰, 本多伸一郎「Fcα/μレセプターを介する生体機能調節物質のスクリーニング方法」  
特願 2008-263584

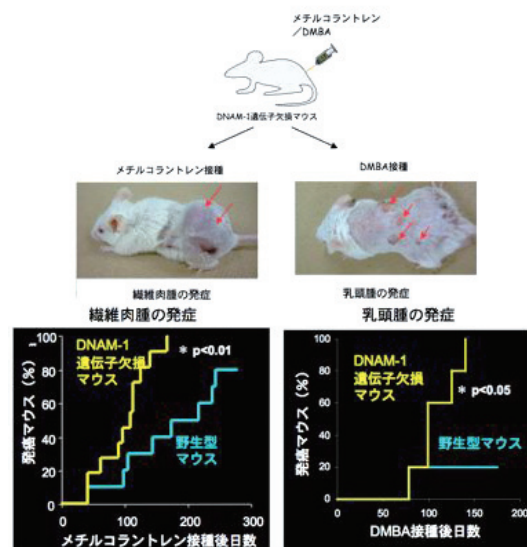
3. MAIRファミリー分子群(CD300) : マクロファージ、樹状細胞の活性化を制御するペア型MAIRファミリー分子群として同定した。MAIR-I, MAIR-II遺伝子欠損マウスをそれぞれ作製し、これらの分子が炎症反応に強く関与することを明らかにしている。  
共同研究者:小野薬品工業株式会社、京都大学

## 特記すべき事項

- 平成20年度学術振興会特別研究員に戸塚直也院生(D2)が採用された。平成21年度学術振興会特別研究員に臼井健太院生(D1)が内定した。
- つくば医科学研究交流会で井口研子院生(D3)が最優秀論文賞を受賞した。
- 招待講演
  - Shibuya A. Enhanced humoral Immune responses against T-independent antigens in Fcα/μR-deficient mice. FASEB Summer Research Conference, New Heaven, USA. Aug, 2008
  - Shibuya A. Immune responses by the family of activating and inhibitory myeloid associated-immunoglobulin-like receptors (MAIR). 57th fall Conference of Korean Association of Immunologists. Seoul, Nov, 2008
  - Shibuya A. Accelerated tumor growth in mice deficient in DNAM-1 receptor. 11th meeting of the Society for Natural Immunity. Perth, Australia, Oct, 2008
  - Shibuya A. Enhanced humoral Immune responses against T-independent antigens in Fcα/μR-deficient mice. International Symposium of 38th Meeting of the Japanese Society for Immunology. Kyoto, Dec 2008
  - 渋谷 彰。「皮膚腫瘍と免疫監視」皮膚免疫アレルギー懇話会、東京2008年11月
- 研究助成金受領(高松宮妃癌研究基金)

## 関係の深い学会

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



# 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、アルコールなどの依存症）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

統合失調症はより新しい SNPs チップを用いたゲノムワイド関連解析を実施し、一部の多型に関して大規模なサンプルサイズで関連を確認した。また、ヒト死後脳、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、行動解析を実施し、関連遺伝子が関わる分子病態を解明する研究を行っている。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。本年度原著論文として GRM3, GRM7, NTNG1, GNB1L, CLDN5, DRCR2 遺伝子と統合失調症の関連、および CNR2, PTPRB 遺伝子と依存症との関係を報告した。また、ゲノムワイド関連解析により抗精神病薬の副作用の1つである遅発性ジスキネジアについて特定のパスウェイに関連遺伝子が多く集積していることを報告した。

## 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（3 集団での確認）、関連遺伝子を同定した。さらにまた、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い、関連遺伝子を同定した。

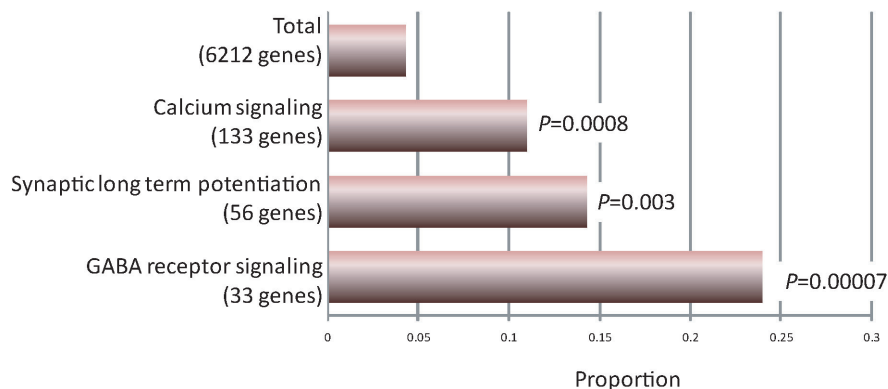
花粉症もゲノムワイド連鎖解析に基づいた関連遺伝子を同定した。この他に、ゲノムワイド関連解析の結果に基づいて、別の集団で関連遺伝子を確認する作業をすすめている。また、花粉症の時期とそれ以外の時期、花粉暴露実験や舌下免疫療法などによるトランスクリプトーム解析、プロテオーム解析を行い、この治療法の治療効果に関わる分子機構や治療に対する反応性の個人差の解明を行っている。これにより、舌下免疫療法など個別化医療に役立つ成果を目指している。

## 特記すべき事項

有波忠雄、稲田俊也、石黒浩毅、古賀農人、堀内泰江、尾崎紀夫：The JSCNP Dr. Paul Yanssen Research Award, 2008 年

## 関連が深い学会

日本人類遺伝学会、日本分子生物学会、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



# 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）

遺伝情報の発現は、細胞がその一生を終えるまで、絶え間なく繰り返される生物現象の基礎である。当研究グループは、細胞の一生を、未分化細胞が分化・成熟する過程、及び、細胞が成熟した後に変化する環境の中で恒常性を維持する過程と、大きく二つに分けて捉え、それぞれを制御する遺伝子の発現制御機構を解析している。

## 1. 造血細胞の分化の遺伝子発現制御機構

血液の分化過程には、鍵となる制御因子がいくつか存在し、血液疾患の多くが、それらの機能異常を基盤として発症する。このような制御の解析には、ゼブラフィッシュやマウスを用いた分子発生生物学的手法が有用である。当研究グループでは、赤血球分化に重要な転写因子 GATA1 に注目し、その機能破綻による造血障害と白血病発症機構、及び、個体内での発現制御機構の解明に取り組んでいる。

本年度は、マウス解析の結果、GATA1 の N 末領域欠失が巨核芽球性白血病の、また、GATA1 の発現量低下が赤芽球性白血病の前癌病態を構築することがわかり、“GATA1 関連白血病”という概念を提唱した。前者は、ダウン症候群患児に発症する巨核芽球性白血病やその前癌病態である一過性骨髄増殖性疾患（TMD）に必発する変異であるが、TMD 発症には 21 番染色体トリソミーは必須ではなく、GATA1 変異のみで TMD の病態を構築できることを明らかにした。また、GATA1 発現低下により発症する赤芽球性白血病細胞が、増殖の著しい白血病細胞とほとんど増殖しない白血病幹細胞との 2 群から構成されていることと、この白血病幹細胞が幹細胞性を獲得した赤血球前駆細胞を起源とすることを見いだした。さらに、抗癌剤治療などを引き金として細胞周期にエントリーした白血病幹細胞は、ストレスから回復して定常状態になってももとの静止期には戻らず、自己複製を続けることも見いだした。

一方、赤血球への運命決定に関わる因子の探索をゼブラフィッシュ遺伝学を駆使して行った結果、エピジェネティック因子が同定され、これに GATA1 の発現量を調節する働きがあることを見出した。この発見を基に、多分化能細胞からの赤血球系列への運命決定に、エピジェネティック制御による GATA1 発現の量的制御が重要であるという仮説を立てた。GATA1 発現の量的異常による白血病発症という前述のマウス解析の結果もこの仮説を支持する。

## 2. 環境応答の分子機構の解明

生体は、「環境」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。当研究グループでは、酸化ストレスや食物に含まれる親電子性物質に応答してその除去を促す生体防御遺伝子群を発動

する Nrf2 システムのストレス感知機構の解明を通じ、環境応答の分子基盤の理解を目指している。

これまでの解析から、Nrf2 特異的なユビキチン化酵素アダプター分子 Keap1 が親電子性物質を直接感知するセンサーであり、ストレス分子との結合で Keap1 が不活化され、結果的に定常状態で常に分解されている Nrf2 を安定化する制御機構の存在が明らかとなっている。しかし、Nrf2 を活性化するストレスは多彩であり、Keap1 だけで全てのストレス感知を担うとは考えにくい。そこで、当研究グループでは、遺伝子の機能解析に有用なゼブラフィッシュを用いて、その解明に取り組んでいる。

本年度は、遺伝子過剰発現解析と突然変異体解析の結果により、Nrf2 システムのストレス感知経路は複数存在することを見出した。さらに、この感知経路の違いを指標に、既知の Nrf2 活性化分子群を少なくとも 6 つのカテゴリーに分類した。複数の感知経路の存在が、Nrf2 システムを多彩なストレスに応答できる機構にしているという仮説を立てている。

## 特記すべき事項

星野 朝文

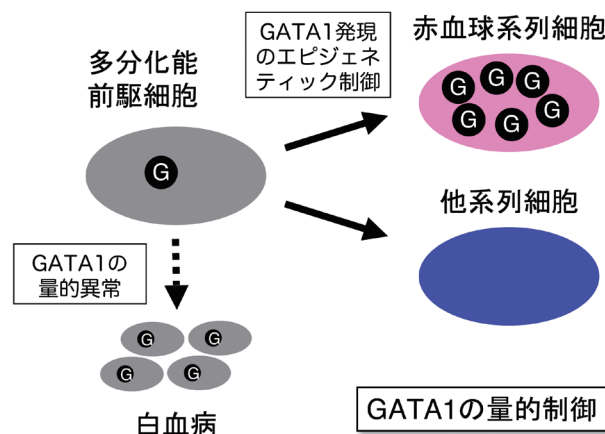
筑波大学人間総合科学研究科 研究科長賞受賞

受賞年月日（西暦）：2008.3

授与機関名：筑波大学人間総合科学研究科

## 関連の深い学会

日本分子生物学会、日本生化学会、日本発生生物学会、日本癌学会、日本血液学会、日本小型魚類研究会、幹細胞シンポジウム、日本ケミカルバイオロジー研究会、日本エピジェネティクス研究会、Society for Developmental Biology、American Society for Microbiology、Genetics Society of America、The American Society of Hematology、International Conference on GATA Transcription Factors、Hemoglobin Switching Meeting



# 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、脳機能の基盤となる神経回路の形成機構を研究しています。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、この過程において、神経細胞は、周囲の細胞や細胞外基質から様々な情報を受け取ります。私たちは、マウスとゼブラフィッシュを用いて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することを目指しています。

## 1. ヘパラン硫酸をリモデリングするエンド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基質中に存在し、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硫酸基が必要ですが、私たちが発見したスルファターゼ (SulfFP1 と SulfFP2) は、ヘパラン硫酸糖鎖中の特定の硫酸基を選択的に脱硫酸化する活性を持ち、糖鎖構造のリモデリングを介してシグナル分子の働きを調節すると考えられています。SulfFP1 と SulfFP2 の単独ノックアウトマウスでは異常が見られませんが、ダブルノックアウトマウスは生まれて直ぐに死亡し、皮質脊髄路に特徴的な走行異常を持つことを明らかにしました。また、脳から抽出したヘパラン硫酸の組成を調べた結果、SulfFP ノックアウトマウスで硫酸化パターンが異常になっていることが分かりました。従って、SulfFP 遺伝子が作り出すヘパラン硫酸の構造が、正しい神経回路の形成と生存に必要なだと考えています。

## 2. リゾフォスファチジン酸合成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プレート細胞に特異的に発現する遺伝子の1つとして単離したオートタキシンが、細胞外でリゾフォスファチジン酸 (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、臓側内胚葉細胞のリソソーム形成に異常を持つ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を持つ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、誕生後に特定の脳部位へ移動し神経回路を形成することが知られています。私たちは、細胞移動を制御する分子機構を研究するために、長距離を移動する小脳前核細胞をモデル系として用い、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

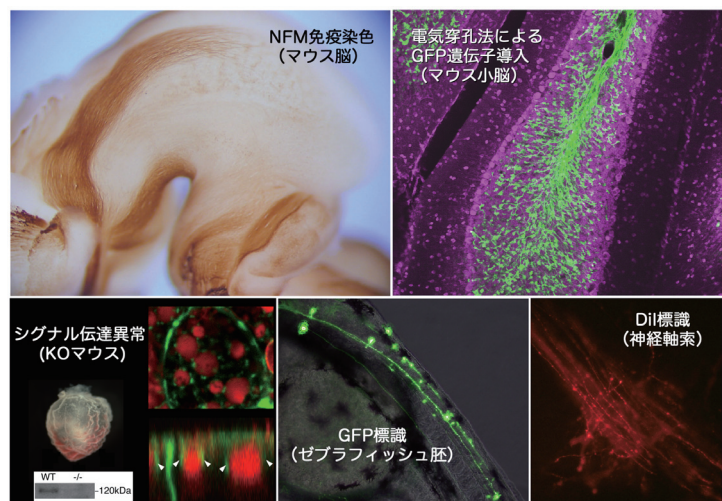
運動神経は、各々特定の筋肉を支配していますが、運動神経軸索を特定の標的へ誘導する分子機構は良く分かっていません。私たちは、特定の筋肉への神経投射が異常になった自然発症変異マウスを用いて、運動神経軸索を誘導する機構を研究しています。

## 特記すべき事項

岡田拓也 (研究員) が、日本糖質学会ポスター賞を受賞した。

## 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、日本糖質学会、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、微生物学的に良好な品質状態で維持され、しかも動物の特徴が遺伝学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る。

#### 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示し、自己免疫病との関連を示唆されているが、その分子機構は明らかとされていない。我々は、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とした。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、慢性活動性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、Luminex システムを用いたマルチプレックス微量血清診断法の開発、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

高血圧や糖尿病など自然発症する多因子疾患モデル動物より原因となる遺伝子を探索し、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して、新規な病態モデルの開発やその病態特性の解析を進めている。また、特殊な遺伝的背景を必要とするノックアウト

トマウス作製のため、各種マウス系統の ES 細胞の開発を進めている。

#### 1) メタボリックシンドローム解析のための NZO コンソミック系マウスの開発

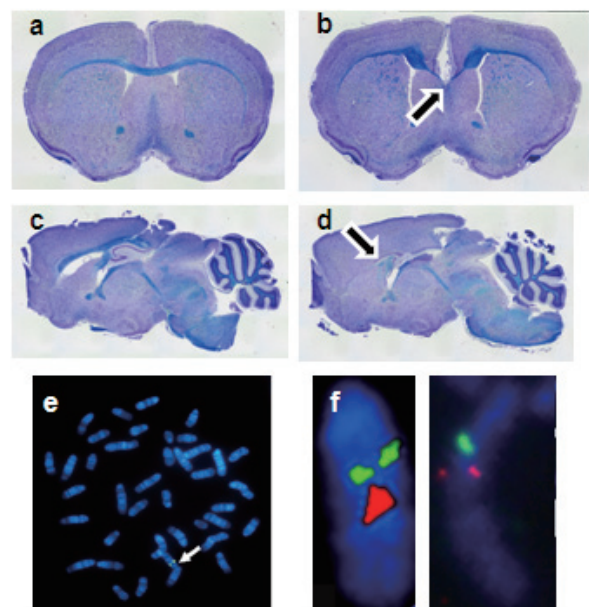
NZO マウスは肥満、糖尿病、高血圧を発症するマウスであり、メタボリックシンドロームのモデル動物として有用である。我々は NZO マウスの肥満、糖尿病、高血圧に連鎖する量的形質遺伝子座 (QTL) を複数同定した。現在、これら各 QTL がメタボリックシンドローム発症にどの程度寄与するか検討するため、NZO コンソミック系マウスの開発を進めている。

#### 2) 脳梁欠損の責任遺伝子解析

我々はヒトの脳梁欠損症と非常に類似した挿入突然変異・遺伝子改変マウスを作製した。そこで、内在性のどの遺伝子変異により脳梁欠損が発症するか明らかにするため、現在、染色体解析およびゲノム解析を実施し、外来遺伝子挿入部位の同定を進めている。また、候補遺伝子が決定次第、遺伝子改変マウスの作製し、個体レベルにおける機能解析を実施する予定である。

#### 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、また再生医療研究に有用な細胞として注目されている。我々は幅広い研究に汎用性の高い C57BL/6J 由来の ES 細胞を開発し、多様な遺伝子欠損マウス作製に有用であることを明らかとした。現在、マウス系統 ES 細胞ライブラリーを開発するため、多種近交系マウスより ES 細胞の樹立とその応用研究を進めている。



脳梁欠損症を発症する挿入突然変異マウス。a) 野生型マウス脳冠状断面、b) 脳梁欠損マウス脳冠状断面、c) 野生型マウス脳矢状断面、d) 脳梁欠損マウス脳矢状断面、e, f) FISH 解析による挿入突然変異部位の同定

# 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)

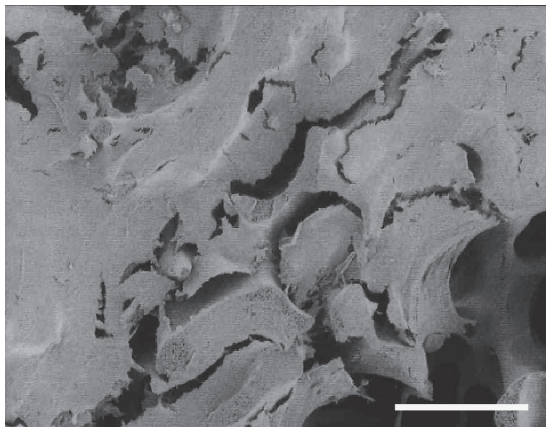
## 1. 幹細胞・ハイポキシアグループ

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・歯髄・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。



多孔質樹脂担体上で三次元培養された胎仔肝臓細胞

## 2. 医工学グループ

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。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、刺激因子 (線維芽細胞増殖因子、上皮細胞増殖因子、oncostatin M、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固定処理などを施すことにより、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) 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 in vitro 実験研究を行っている。具体的には、未分化細胞から血管への分化に血流刺激や足場材料の柔らかさが及ぼす作用を調べている。また、筋肉や神経を栄養する血管の血流動態の直接計測、血球内皮細胞相互作用の可視化など、ビデオ顕微鏡を使った定量的研究も進めている。

### 関連の深い学会

日本再生医療学会、日本生化学会、日本癌学会、日本血液学会、日本人工臓器学会、化学工学会、日本生体医工学会



間葉系幹細胞移植による骨折の治癒促進効果

# 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いる、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。

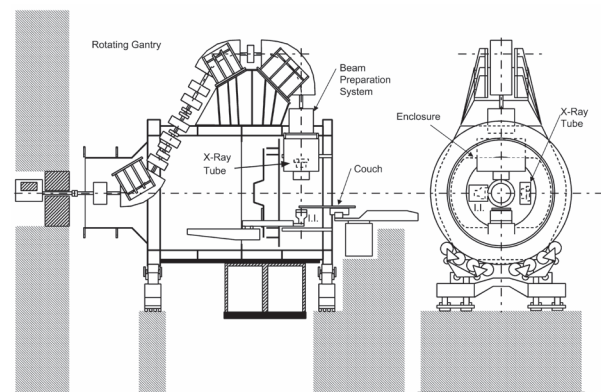
1. 放射線・粒子線治療の高精度化、安全性向上のための研究
2. 加速器を使った新しい治療技術の開発
3. 品質管理のための新技術の開発
4. 体内の線量分布を精度良く評価する技術の開発

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、

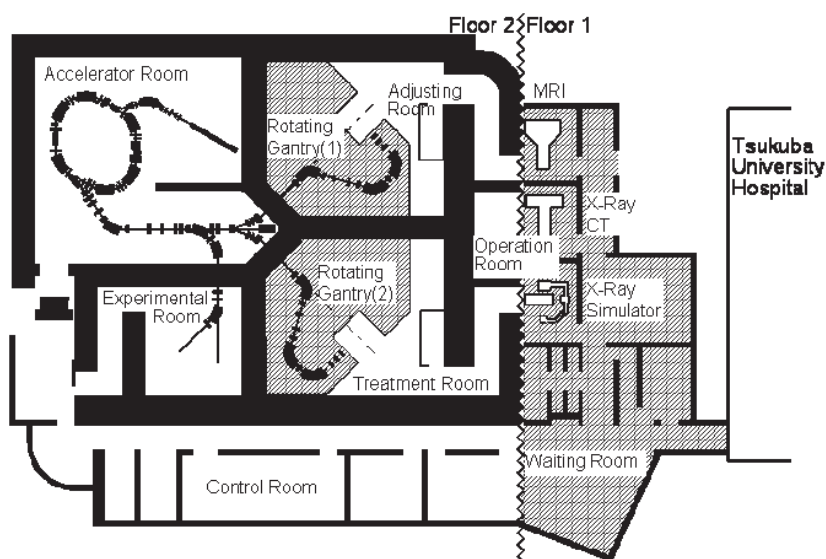
生物照射のための実験室があります。1 階には、関連設備として専用の CT、シミュレータ、MR が設置されています。本研究グループは、陽子線治療の実際の現場に重要となるテーマに取り組むことを研究の方針にしており、治療時の品質管理活動にも積極的に参加しています。

## 関連が深い学会

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の生物学的研究および、粒子線やX線による被ばくに関する生物学的研究を展開することを目指しています。

放射線生物学は、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する学問分野です。まずその影響を評価するための物理的または生物学的指標を明らかにすることが重要で、さらに電離放射線が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が主流となっています。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。

## 1. 頭蓋内病変に対する陽子線治療の最適化に関する研究

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。現在、陽子線によるラジカルの生成、腫瘍細胞の細胞死の誘導、DNA損傷の評価などに関する基礎的な研究を進めており（図1、2）、その結果に基づいた効果比の高い陽子線治療の確立を目指しております。

## 2. 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、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を報告しました。それらに基づき、昨年度から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第I相の臨床試験を開始しております（図-3）。

### 特記すべき事項

いばらき研究開発事業（研究代表・坪井康次）

平成19年-21年

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」

科学研究費補助金

基盤研究B（研究代表・坪井康次）

平成20年-22年

課題：「頭蓋内病変に対する陽子線治療の最適化に関する基礎的研究」

萌芽研究（研究代表・坪井康次）平成20年-21年

課題：「悪性脳腫瘍に対する体内ワクチン療法の萌芽的研究」

### 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

図-1. 陽子線とX線照射によるアポトーシスの誘導  
右下のR2(LR)の部分が Annexin-V で検出されたアポトーシス

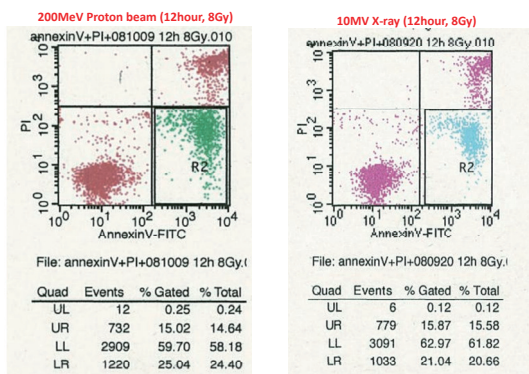


図-2. 陽子線2Gy照射後に生じたDNA損傷部位を示す  $\gamma$ -H2AX foci

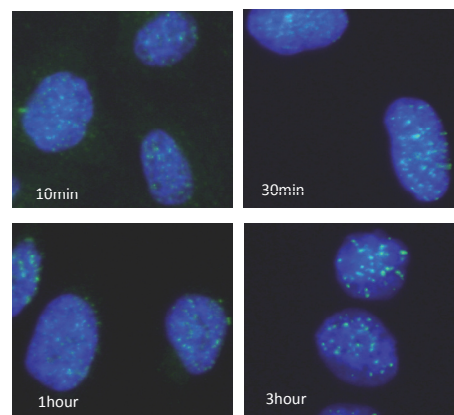
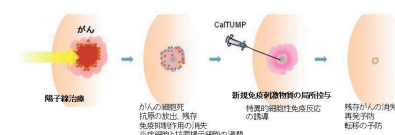


図3. がんに対する陽子線照射と腫瘍免疫融合療法に関する基礎的研究



# 若手イニシアチブ

## 「次代を担う若手大学人育成イニシアティブ」の紹介

文部科学省科学技術振興調整費「若手研究者の自立的研究環境整備促進」プログラムは、若手研究者が自立して研究できる環境の整備を促進するため、世界的研究拠点を目指す研究機関において、テニュア・トラック制に基づき、若手研究者に競争的環境の中で自立性と活躍の機会を与える仕組みの導入を図ることを目的としています。本学ではすでに任期制やテニュアトラック制を先導している基礎医学系や生物科学系を中心に、応用生物科学系や物理学系を加えて、「次代を担う若手大学人育成イニシアティブ」を課題名とした提案を申請し、採択されました。

### 人材システム改革・若手研究者育成の構想

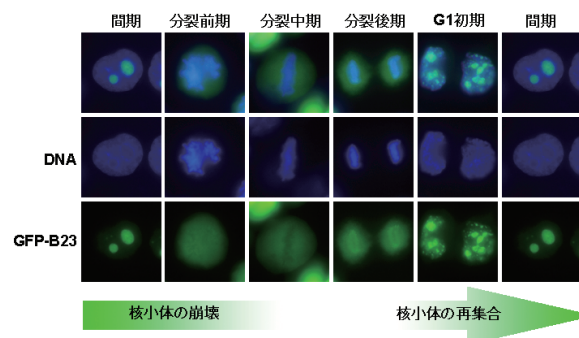
本学では、「国際的にも最高水準の学術的成果を生み出すための拠点形成活動を強力に展開し、その成果を大学院や教育研究センター等にフィードバックすることにより、既存組織を含む大学全体の教育研究水準の向上に結びつけるための新たな枠組み」として、学長を機構長とする「戦略イニシアティブ推進機構」を平成19年度に創設する。本プログラムは当推進機構の機能を活用しつつ、より効果的にそれを発揮させることが期待されるものであり、既存の部局の教育研究を担う人材としてばかりでなく、当機構の中核を担う「若手大学人」を育成する。国内外から生命・自然科学分野の15名の優れた若手研究者を国際公募により特任助教（または特任准教授）として任用し、5年後のテニュア審査を経て准教授（または教授）に昇任させる。学長は戦略イニシアティブ推進機構を通して、本プログラムを強力に支援する。また学長が統轄する若手研究者育成推進委員会（審査アドヴァイザリー部門、支援部門、研究戦略部門）が若手研究者の支援を行う。メンター制度、スタートアップ資金を含む研究費支援、研究補助員配置、若手研究者専用の研究スペース、および共通機器室などの研究環境を整備する。本プログラム終了後には大学資金により本プログラムに準じた後継プログラム「若手大学人育成イニシアティブ」を継続的に推進していく。

## ■ 奥 脇 暢

直径およそ10ミクロンのヒトの細胞核の中には数メートルにも及ぶ膨大なDNAが機能的に収納されている。DNAに刻み込まれた遺伝情報を正確な時期に正確な量で発現させることが初期発生過程や細胞増殖過程において重要である。また、がんをはじめとする様々な疾患において遺伝情報の間違った発現が見られることから、疾患制御においても遺伝子発現制御機構を解明する事は非常に重要な課題である。我々の研究室では細胞核の構造・機能から遺伝子発現制御機構を解明する事を目的として研究を進めている。現在取り組んでいる研究課題は以下の通りです。

- (1) 核小体ががん関連遺伝子産物 Nucleophosmin/NPM ファミリータンパク質の機能解明
- (2) 核小体構造形成機構の解明
- (3) 新規クロマチン構造変換因子の同定とその機能解析

細胞分裂に伴う核小体の崩壊と再集合

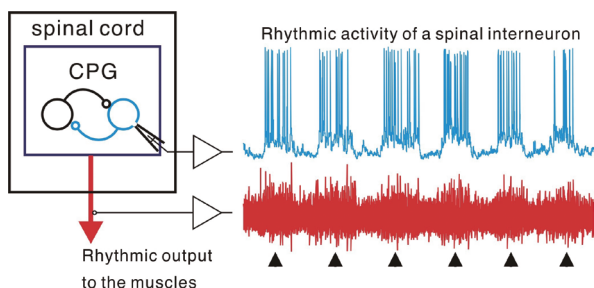


## ■ 西丸 広史

私たちの心と体の動きは、中枢神経系にある神経細胞がお互いに結合して形成する神経回路によって生み出されていると考えられています。しかしこれらの神経回路の多くでは、どのような性質をもった神経細胞の電気活動がどのように組み合わせることで個々の回路からの出力パターンができるのか、という基本的なことさえほとんどわかっていません。この問題に取り組むために私たちが研究対象としているのは、歩行を生み出す神経回路です。歩行運動はそれぞれの筋群を支配する運動神経細胞がそれぞれ決まったタイミングでリズム的に発火することによって実現されています。このときの運動神経細胞へのリズム的な入力を形成しているのは脊髄に局在する歩行運動神経回路網です。この回路網は外部からのリズム的な入力なしにリズム的な出力パターンを形成することが可能で、このような性質を持つ回路は一般に Central Pattern Generator (CPG; 中枢パターン発生回路) と呼ばれています。こうしたリズム的な神経活動は歩行 CPG だけでなく、大脳皮質、海馬や脳幹など多くの中枢神経系の部位で見られるいわば普遍的な現象であり、行動に直結する歩行 CPG の作動メカニズムを生理学的に明らかにすることは、脊髄だけでなく他の中枢神経系部位の神経回路の作動原理を知る大きな手がかりになると考えています。私たちは神経細胞の活動をリアルタイムでとらえることができる生理学的研究手法、軸索や樹状突起の詳細を明らかにするための形態学的手法と遺伝子改変技術を用いた特定の細胞の可視化技術やノックアウトマウスを組み合わせることで CPG を構成する神経細胞を同定していきます。これにより、単一神経細胞の振舞いがどのように神経回路の出力に寄与しているのかを詳細に検討します。また神経伝達および軸索誘導に重要な因子のノックアウトマウスを用いてこうした因子が CPG の機能および発達分化にどのような役割を担っているのかを調べています。

### 関連の深い学会

日本生理学会  
日本神経科学会



## ■ 鈴木 裕之

私たちの研究グループは、細胞内シグナル伝達系や転写因子の異常による細胞がん化のメカニズムの解析、及び治療への応用を目指しています。

### 1. Tsc-22 ファミリータンパク質による細胞増殖制御機構

幹細胞システムは、恒常的な組織構築や損傷からの再生に重要な役割を果たしています。組織幹細胞は多系統の分化細胞を生み出すと共に、幹細胞自身をつくりだす自己複製能を持つことが知られています。また胚性幹細胞 (ES 細胞) は受精卵の胚盤胞より樹立される増殖、未分化性の高い細胞で、ES 細胞からの外、中、内胚葉細胞への分化誘導は、再生医療の中心的役割を果たすものと考えられています。近年、がん組織もまた正常幹細胞システムに似た階層構造を持つという、“がん幹細胞” という概念が提唱されています。がん幹細胞は組織幹細胞にがん遺伝子やがん抑制遺伝子の変異が蓄積することにより生じ、がん根治のための本質的な標的であると考えられていますが、その発生機構、存在部位そして維持機構について不明な点が多く存在します。本研究では、幹細胞の制御に重要な転写因子である c-Myc (図) とその新規制御タンパク質 Tsc-22 の解析を通じて、幹細胞及びがん幹細胞の制御機構の解明を目指します。

### 2. TGF-β シグナル伝達とがんの悪性化における役割

TGF-β は上皮細胞において強力な増殖抑制活性を示すことから、発癌の初期過程においては癌の発生を抑制すると考えられています。一方で、癌の悪性化の過程においては、TGF-β は癌細胞の運動、浸潤、転移を促進することで、癌の悪性化を促進することが報告されています。私たちは TGF-β の細胞運動性の制御における上皮成長因子 (EGF) シグナルとの協調作用に着目し、細胞運動性制御に重要なシグナル経路の同定と、その標的遺伝子の解析を行っています。また TGF-β のシグナル伝達に必須の転写因子である Smad に着目し、その翻訳後修飾の一つであるユビキチン化に着目して、転写制御における役割について解析を行っています。

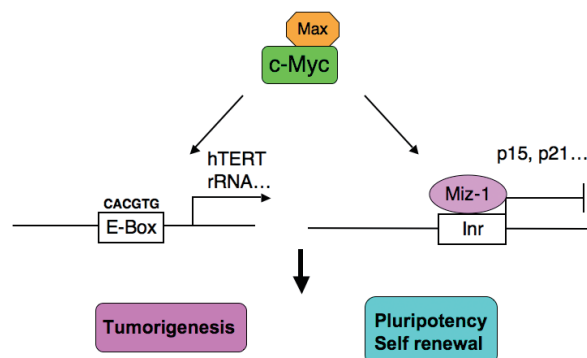
### 特記すべき事項

安田記念医学財団 若手癌研究助成 (2008)

### 関連の深い学会

日本癌学会・がん分子標的治療研究会・日本分子生物学会・日本病理学会

### 転写因子c-Mycの機能



# 若手イニシアチブ

## ■ 高崎(松尾) 真美

脊椎動物の体を構成する全ての細胞は、外胚葉、中胚葉、内胚葉と呼ばれる、初期胚において形成される3種類の細胞群から生じます。このような、発生初期の細胞分化を制御する分子機構は、哺乳類ではほとんど分かっていません。

近年、飛躍的に研究が進んでいる胚性幹細胞（ES細胞）を用いた in vitro 分化系は、細胞や組織の失われた機能を回復させる「再生医療」への応用は勿論のこと、未だ不明の点が多い、哺乳類の初期発生の分子機構を理解する上での重要な手段の一つであると言えます。

私達の研究室ではマウス ES 細胞を材料に、神経細胞、感覚系細胞、表皮等を生み出す「外胚葉」の分化を制御する分子機構について研究を行ってきました。無血清培地中で ES 細胞を分散浮遊培養することで、ほとんどの細胞は神経外胚葉へ分化します。我々はこの培養条件下において、分泌タンパク質の BMP4 を時期特異的に添加することにより、神経外胚葉への分化が抑制され、非神経外胚葉である表皮への分化が誘導される事を見いだしました。哺乳類において、外胚葉分化の最も根本である、神経 vs 非神経外胚葉の運命決定がどのようなメカニズムによって制御されているのか、その分子機構をさらに明らかにしていきたいと考えています。

当研究室では、外胚葉由来組織のうち、外界からの情報の受容に重要な役割を持つ、頭部感覚器を形成する感覚ブラコード（嗅上皮、水晶体、内耳の有毛細胞）の分化機構についても、ES 細胞を用いて研究しています。発生の中場で、感覚ブラコードはどのような位置情報で決定されるのか？私達は、この位置情報の分子実態を解明することで、効率的なブラコードの誘導法に結びつけたいと考えています。将来的には、マウス ES 細胞で得られた知見をヒトの ES 細胞の培養に応用し、白内障、嗅覚障害、突発性難聴などの感覚器障害をともなった疾患の、幹細胞治療の基盤研究も行っていく予定です。

### 関係の深い学会

日本分子生物学会  
日本発生生物学会

## ■ 長谷川 潤

触覚神経系は、温度や化学物質、圧力といった外界から皮膚へのシグナルを受容・伝達する神経システムである。これらの感覚を受容・伝達する神経細胞は脊髄後根神経節（DRG）または三叉神経節に存在する。外界からの多様なシグナルを正確に伝達するために、それぞれの感覚を司る神経細胞は独立した神経回路を形成することが知られている。しかし、こうした多様で複雑な神経回路がどのようにして構築されるのか、その分子機構はほとんど分かっていない。そこで本研究グループでは、DRG の神経細胞が正確な神経回路を構築する分子基盤を明らかにすることを目指して研究を行っている。

### 脂質性シグナル伝達分子

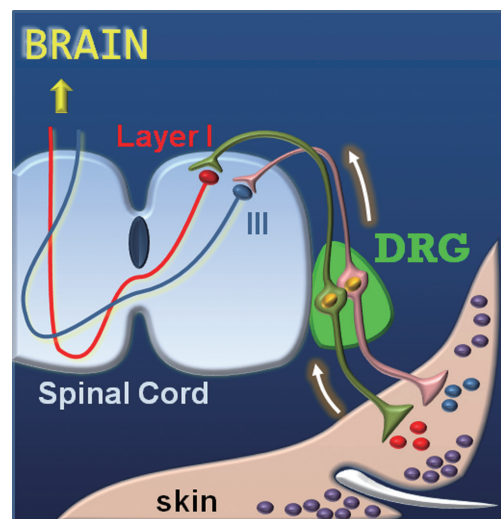
ホスファチジルイノシトールリン脂質をはじめとする脂質性シグナル分子は、種々の細胞内シグナル伝達に重要な役割を担っていると考えられている。我々は、本学生理化学研究室により樹立されたホスファチジルイノシトール 4, 5 二リン酸(PIP2)の合成酵素 PIP5K のノックアウトマウスを用いて、これらの分子が軸索ガイダンスや痛覚伝達に関与するかを検討している。また同時に、神経ネットワーク構築に関わる新奇脂質性シグナル分子の同定も試みている。

### 軸索ガイダンス・痛覚伝達に関与する新奇遺伝子の同定

感覚神経ネットワークの構築や、感覚神経伝達に関する未知の分子メカニズムを明らかにするために、新奇 DRG 発現遺伝子を探索している。我々がこれまでに行ってきた DNA マイクロアレイ解析の結果を基に、DRG 神経細胞に発現している遺伝子を同定し、それらの遺伝子の軸索ガイダンス・痛覚伝達における機能を調べている。現在までに、複数の新奇 DRG 発現遺伝子を同定しており、今後はこれらの遺伝子の生理機能を、初代培養神経細胞やマウス個体を用いた実験により明らかにしていく。

### 関連の深い学会

日本生化学会、日本細胞生物学会、日本神経科学学会、日本薬学会



# 若手イニシアチブ

## ■ 福田 綾

遺伝子発現は巧妙に制御されており、多くの場合、転写の段階でその調節が行われています。しかし多数の因子がどのように RNA ポリメラーゼの機能を調節し、転写を制御するのかについてはまだ不明な点が多く残されています。当研究グループでは、遺伝子の転写調節機構を分子レベルで解明することを目的として研究を行っています。

### 1. RNA 結合タンパク質による転写調節機構の解析

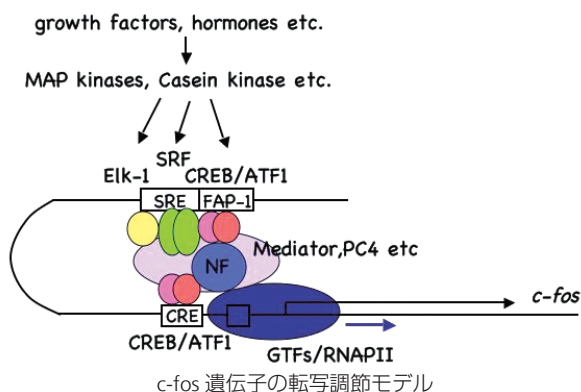
当研究グループでは、がん遺伝子として知られる *c-fos* をモデル遺伝子として用い、*c-fos* の転写調節に必要な因子の同定と転写調節機構の解析を行っています。In vitro 転写システムを用いたこれまでの解析により、複数の RNA 結合タンパク質が転写コアクチベーター様活性をもつことを見出しました。その中の一つ NF45/90 は、45kDa および 90kDa の RNA 結合タンパク質からなるヘテロ二量体で、転写や翻訳に関わる様々な因子と相互作用するほか、他種生物でもホモログが存在し重要な機能を担っていることが示唆されます。当研究グループでは、NF 複合体が既知の転写コアクチベーター (PC4、メディエーター) と相乗的に *c-fos* の転写を活性化すること、また NF のノックダウンにより *c-fos* の発現誘導が阻害されることなどを明らかにしており、転写調節における NF の重要な機能を示す多数のデータを得ています。今後さらに NF の機能について解析をすすめるとともに、コアクチベーター活性を有する他の RNA 結合タンパク質の役割についても調べていく予定です。

### 2. 転写調節とクロマチン修飾の関連

クロマチンを構成するヒストンはアセチル化やメチル化など多様な修飾を受けますが、これらの修飾は転写調節と密接に関係しています。当研究グループでは in vitro で再構成したクロマチンを鋳型に用いて転写システムを構築し、ヒストン修飾が転写調節にどのように関与しているのかを解析しています。

### 関係の深い学会

日本分子生物学会、日本生化学会



## ■ Hall, Damien Richard

ホール研究室では病理と関連のある重要な生化学イベントの生物物理学的研究を行っている。主な研究領域は次の3つである (1) アミロイド線維形成機構とアルツハイマー病および糖尿病との関連性 (2) 上皮細胞へのウィルス吸着 (3) 複雑な細胞質および細胞膜構造における蛋白質や脂質の拡散現象。実験 (蛋白質化学、細胞生物学) と理論 (粗視化モデリングとシミュレーション) を組み合わせるのが特徴である。

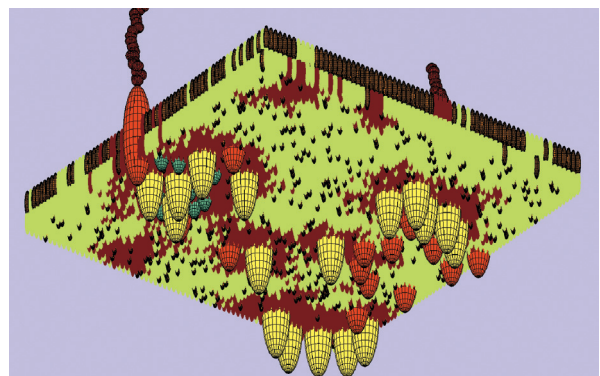
### 関連の深い学会

日本生物物理学会

American Biophysical Society



浅草・雷門前の研究メンバー達



ホール研究室の研究領域の一つは細胞膜の複雑な環境における蛋白質・脂質の拡散である。

## 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. Ogasawara, K., Nogami, H., Tsuda, M.C., Gustafsson, J.A., Korach, K.S., Ogawa, S., Harigaya, T. & Hisano, S. Hormonal regulation of prolactin cell development in the fetal pituitary gland of the mouse. *Endocrinology* (In press).
2. 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*. **152**:407-416 (2008).
3. 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.* **60**:259-265 (2008).
4. 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.* **432**:132-136 (2008).
5. Nogami, H., & Hisano, S. Functional maturation of growth hormone cells in the anterior pituitary gland of the fetus. *Growth Horm. IGF Res.* **18**:379-388 (2008)
6. 久野節二. 感性と脳科学. *都市と建築の感性デザイン工学*, 日本建築学会編, 朝倉書店 (2008)

## 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. Hosoya, T., Harada, N., Mimura, J., Motohashi, H., Takahashi, S., Nakajima, O., Morita, M., Kawauchi, 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**, 562-567, (2008).
2. Suzuki, T., Kelly, V.P., Motohashi, H., Nakajima, O., Takahashi, S., Nishimura, S., & Yamamoto, M. Deletion of selenocysteine tRNA gene in macrophage and liver results in compensatory gene induction of cytoprotective enzymes by Nrf2. *J Biol Chem.* **283**, 2021-2030, (2008).
3. 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).
4. 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.* **28**, 672-677, (2008).
5. Kusakabe, M., Suzukawa, K., Nanmoku, T., Obara, N., Okoshi, Y., Mukai, H.Y., Hasegawa, Y., Kojima, H., Kawakami, Y., Ninomiya, H., & Nagasawa, T. Detection of the STAT5B-RARA Fusion Transcript in Acute Promyelocytic Leukemia with the Normal Chromosome 17 on G-banding. *Eur J Haematol.* **80**, 444-447, (2008).
6. Shi, L., Itoh, F., Itoh, S., Takahashi, S., Yamamoto, M., & Kato, M. Ephrin-A1 promotes the

- malignant progression of intestinal tumors in *Apc<sup>min/+</sup>* mice. *Oncogene* **27**, 3265-3272, (2008).
7. 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* **111**, 4075-4080, (2008).
  8. Kato, Y., Hayatsu, N., Kaneko, M.K., Ogasawara, S., Hamano, T., Takahashi, S., Nishikawa, R., Matsutani, M., Mishima, K., & Narimatsu, H. Increased expression of highly sulfated keratan sulfate synthesized in malignant astrocytic tumors. *Biochem Biophys Res Commun.* **369**, 1041-1046, (2008).
  9. Tanimoto, Y., Iijima, S., Hasegawa, Y., Suzuki, Y., Daitoku, 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 mice. *Comp Med.* **58**, 347-352, (2008).
  10. Shimohata, H., Yamada, A., Yoh, K., Ishizaki, K., Morito, N., Yamagata, K., & Takahashi, S. Overexpression of T-bet in T cell shifted Th1 dominant condition and accelerated autoimmune glomerulonephritis in dominant Th1 background mice. *J. Nephrol.* **128**, 366-373, (2008).
  11. Yokomizo, T., Yanagida, M., Huang, G., Osato, M., Honda, C., Ema, M., Takahashi, S., Yamamoto, M., & Ito, Y. Genetic evidence of PEBP2 $\beta$ -independent activation of Runx1 in the murine embryo. *Int J Hematol.* **88**, 134-8, (2008).
  12. Ema, M., Mori, D., Niwa, H., Hasegawa, Y., Yamanaka, Y., Hitoshi, S., Mimura, J., Kawabe, Y., Hosoya, T., Morita, M., Shimosato, D., Uchida, K., Suzuki, N., Yanagisawa, J., Sogawa, K., Rossant, J., Yamamoto, M., Takahashi, S., & Fujii-Kuriyama, Y. Krüppel-like factor 5 is essential for blastocyst development and the normal self-renewal of mouse ESCs. *Cell Stem Cell.* **3**, 555-567, (2008).
  13. Shimohata, H., Yamada, A., Yoh, K., Ishizaki, K., Morito, N., Yamagata, K., & Takahashi, S. Overexpression of T-bet in T cell shifted Th1 dominant condition and accelerated autoimmune glomerulonephritis in dominant Th1 background mice. *J. Nephrol.* (In press).
  14. Yoh, K., Hirayama, A., Ishizaki, K., Yamada, A., Takeuchi, M., Yamagishi, S., Morito, N., Nakano, T., Ojima, M., Shimohata, H., Itoh, K., Takahashi, S., & Yamamoto, M. Hyperglycemia induces oxidative and nitrosative stress and increases renal functional impairment in Nrf2 deficient mice. *Genes Cells.* **13**, 1159-1170, (2008).
  15. Charoenchaikorn, K., Yokomizo, T., Rice, D.P., Honjo, T., Matsuzaki, K., Shintaku, Y., Imai, Y., Wakamatsu, A., Takahashi, S., Ito, Y., Takano-Yamamoto, T., Thesleff, I., Yamamoto, M., & Yamashiro, T. Runx1 is involved in the fusion of the primary and the secondary palatal shelves. *Dev Biol.* **326**, 392-402, (2009).
  16. Yano, M., Kuroda, N., Han, H., Horike, M., Nishikawa, Y., Kiyonari, H., Maemura, K., Yanagawa, Y., Obata, K., Takahashi, S., Ikawa, T., Satoh, R., Kawamoto, H., Mouri, Y., & Matsumoto, M. Aire controls differentiation program of thymic epithelial cells in the medulla for the establishment of self-tolerance. *J Exp Med.* **205**, 2827-2838, (2008).
  17. Matsuki, T., Takahira, H., Hirashima, N., Nomiyama, M., Kunita, S., Takahashi, S., Yagami, K-i, Bettler, B., Yanagisawa, M., & Sakurai, T. Physiological Regulation of Sleep/Wakefulness States by GABA-B receptors in Orexin Neurons. *Proc Natl Acad Sci.* (In press).
  18. Sultana, D.A., Tomita S, Hamada, M., Iwanaga, Y., Kitahama, Y., Khang, N.V., Hirai, S., Nitta, S., Amagai, T., Takahashi, S., & Takahama, Y. Gene expression profile of third pharyngeal pouch reveals the role of mesenchymal MafB in embryonic thymus development. *Blood.* (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. Nakamura, S., Senzaki, K., Yoshikawa, M., Nishimura, M., Inoue, K.-I., Ito, Y., Ozaki, S., Shiga, T. Dynamic regulation of the expression of neurotrophin receptors by Runx3. *Development* **135**, 1703-1711 (2008).
2. Masuda, T., Sakuma, C., Kobayashi, K., Kikuchi, K., Soda, E., Shiga, T., Kobayashi, K., Yaginuma, H. Laminin peptide YIGSR and its receptor regulate sensory axonal response to the chemoattractive guidance cue in the chick embryo. *J. Neurosci. Res.* **87**, 353-359 (2009).
3. Inoue, K., Shiga, T., Itou, Y. Runx transcription factors in neuronal development. *Neural development.* **3**, 20 (open access journal) (2008).
4. 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)
5. 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)
6. 志賀 隆. よいケアの提供のために理解しておくべき解剖学, 根拠に基づく高齢者施設ケア (田宮, 阿部, 山本編, 金芳堂, in press)

## 4

## 病理学（診断病理学グループ）

野口雅之（教授）、南 優子（准教授）、加野准子（講師）

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**, 132-43 (2008).
2. Onuki, T., Ishikawa, S., Yamamoto, T., Ito, H., Sakai, M., Onizuka, M., Sakakibara, Y., Iijima, T., Noguchi, M. & Ohara, K. Pathologic radioresponse of preoperatively irradiated invasive thymomas. *JTO* **3**, 270-6 (2008).
3. Ishii, W., Ito, S., Kondo, Y., Tsuboi, H., Mamura, M., Goto, D., Matsumoto, I., Tsutsumi, A., Sumida, T., Okoshi, Y., Hasegawa, Y., Kojima, H., Sakashita, S., Aita, K. & Noguchi, M. Intravascular large B-cell lymphoma with acute abdomen as a presenting symptom in a patient with systemic lupus erythematosus. *JCO* **26**, 1553-5 (2008).
4. Iwakawa, R., Kohno, T., Anami, Y., Noguchi, M., Suzuki, K., Matsuno, Y., Mishima, K., Nishikawa, R., Tashiro, F. & Yokota, J. Association of p16 homozygous deletions with clinicopathologic characteristics and EGFR/KRAS/p53 mutations in lung adenocarcinoma. *Clin. Cancer Res.* **14**, 3746-53 (2008).
5. Sun, W., Iijima, T., Kano, J., Kobayashi, H., Li, D., Morishita, Y., Okubo, C., Anami, Y. & Noguchi, M. Frequent aberrant methylation of the promoter region of sterile alpha motif domain 14 in pulmonary adenocarcinoma. *Cancer Sci.* **11**, 2177-84 (2008).
6. Nishimura, B., Tabuchi, K., Aoyagi, Y., Tobita, T., Wada, T., Kohanawa, R., Nagata, C., Morishita, Y. & Hara, A. Epiglottic cyst in an infant. *Auris Nasus Larynx* **35**, 282-4 (2008)
7. 小林弘美, 野口雅之. 肺癌の病理組織分類とその臨床的有用性 —WHO2004年改訂版を中心に—. *肺癌* **25(1)**, 67-71 (2008)
8. 坂下信悟, 南優子, 野口雅之. 前癌病変と非浸潤癌. *医学のあゆみ* **224**, 1025-9(2008)
9. 小林弘美, 南優子, 野口雅之. 肺腺癌の病理と今後の展望. *臨床研究* Ⅲ. 診断

組織診断, 日本臨床 66 増刊号 6, 359-63 (2008)

10. 南優子, 野口雅之. 2. 臨床的立場からの糖鎖関連バイオマーカーの可能性 2) 肺癌の腫瘍マーカー —臨床的側面から—. 第4章 臨床編, 遺伝子医学 MOOK 11, 270-2 (2008)
11. 高野恵輔, 寺島秀夫, 久倉勝治, 森下由紀雄, 佐々木亮孝, 大河内信弘. 食道癌に対する陽子線治療後のサルベージ手術: 術野の供覧と手術の要点. 手術 62, 995-9 (2008)
12. 杉田真太郎, 古屋周一郎, 森下由紀雄, 野口雅之. 第3部 社会における病理学〈基盤, 記述研究〉 3. 病理資料の保管 (組織, ブロックガラス, マクロ写真, レポート). 病理と臨床 27 臨時増刊号 (In press)

## 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. Tanaka, A., Itoh, F., Itoh, S. & Kato, M. TAL1/SCL relieves the E2-2-mediated repression of VEGFR2 promoter activity. *J. Biochem. (in press)*.
2. Wang, B., Suzuki, H. & Kato, M. Roles of mono-ubiquitinated Smad4 in the formation of Smad transcriptional complexes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **376**, 288-92 (2008).
3. Shi, L., Itoh, F., Itoh, S., Takahashi, S., Yamamoto, M. & Kato, M. Ephrin-A1 promotes the malignant progression of intestinal tumors in *Apc<sup>min/+</sup>* mice. *Oncogene* **27**, 3265-73 (2008).
4. Suzuki, H., Kato, Y., Kato-Kaneko, M., Okita, Y., Narimatsu, H. & Kato, M. Induction of podoplanin by transforming growth factor- $\beta$  in human fibrosarcoma. *FEBS lett.* **582**, 341-5 (2008).
5. Itoh, S., Suzuki, H., Itoh, F., Miyazono, K. & Kato, M. Negative regulation of the TGF- $\beta$  family signal pathway by inhibitory Smads and their involvement in cancer and fibrosis. (2008) pp 649-62. In: *Cancer Drug Discovery and Development: Transforming growth factor- $\beta$  in cancer therapy, Vol I: Basic and Clinical Pathway*, Jakowlew SB (ed.) Humana Press Inc., Totowa, NJ

## 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. Aita, K., Noguchi, M., Nagata, M. An autopsy case of late-onset Epstein-Barr virus associated post-transplant lymphoproliferative disorders 11 yr after kidney transplantation. *Clin Transplant* **22** (suppl.19):87-91 (2008)
2. Choi, H.J., Lee, B.H., Cho, H.Y., Moon, K.C., Ha, I.S., Nagata, M., Choi, Y., Cheong, H.I. Familial focal segmental glomerulosclerosis associated with an ACTN4 mutation and paternal germline mosaicism. *Am J Kidney Dis.* **51**:834-8 (2008)
3. Takemoto, F., Ubara, Y., Kaname, S., Katori, H., Sawa, N., Hoshino, J., Suwabe, T., Higa, Y., Nakanishi, S., Nagata, M., Ohashi, K., Takaichi, K. Hyporeninemic hypoaldosteronism from secondary amyloidosis. *Kidney Int.* **74**:542 (2008)

4. Yamamoto, I., Horita, S., Takahashi, T., Kobayashi, A., Toki, D., Tanabe, K., Hattori, M., Teraoka, S., Aita, K., Nagata, M., Yamaguchi, Y. Caveolin-1 expression is a distinct feature of chronic rejection-induced transplant capillaropathy. *Am J Transplant.* **8**:2627-35 (2008)
5. Joh, K., Muso, E., Shigematsu, H., Nose, M., Nagata, M., Arimura, Y., Yumura, W., Wada, T., Nitta, K., Makino, H., Taguma, Y., Kaneoka, H., Suzuki, Y., Kobayashi, M., Koyama, A., Usui, J., Hashimoto, H., Ozaki, S., Tomino, Y., Yamagata, K. Renal pathology of ANCA-related vasculitis: proposal for standardization of pathological diagnosis in Japan. *Clin Exp Nephrol.* **12**:277-91 (2008)
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.* **23**:381-4 (2008)
7. Saito, H., Takahashi, S., Nagata, M., Tsuchiya, T., Mugishima, H., Yan, K., Kondo, Y., Matsuyama, T., Sekine, T., Igarashi, T. Reevaluation of glomerular charge selective protein-sieving function. *Pediatr Nephrol.* Oct 29 Epub (2008) PMID: 18958503
8. Yamazaki, H., Nozu, K., Narita, I., Nagata, M., Nozu, Y., Fu, X.J., Matsuo, M., Iijima, K., Gejyo, F. Atypical phenotype of type I Bartter syndrome accompanied by focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol.* Epub 2008 Oct 2. (2008)
9. Sakai, K., Usui, J., Kai, H., Hagiwara, M., Morito, N., Saito, C., Yoh, K., Tsuruoka, S., Hirayama, K., Aita, K., Nagata, M., Yamagata, K. Secondary membranous glomerulonephritis associated with recipient residual lymphoma cells after allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Exp Nephrol.* Dec 26. Epub (2008) PMID: 19110655
10. Aita, K., Etoh, M., Hamada, H., Yokoyama, C., Takahashi, A., Suzuki, T., Hara, M., Nagata, M. Acute podocyte loss is the possible mechanism of heavy proteinuria in preeclampsia. *Nephron Clin Prac* (in press)
11. Susuki, T., Matsusaka, T., Nakayama, M., Asano, T., Watanabe, T., Ichikawa, I., Nagata, M. Genetic podocyte lineage reveals progressive podocytopenia with parietal cell hyperplasia in a murine model of cellular/collapsing focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Pathol* (in press)

## 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. Horaguchi, T., Ogata, Y., Watanabe, N., Yamamoto, M. Behavioral and NIRS study of effects of distance and choice in number comparison task. *Neurosci Res.* **61**, 294-30 (2008). PMID: 18486254
2. Kowatari, Y., Lee, S.H., Yamamura, H., Nagamori, Y., Levy, P., Yamane, S., Yamamoto, M. Neural networks involved in artistic creativity. *Human Brain Mapping online* **Aug 1** (2008). PMID: 18677746
3. Nakamura, S., Senzaki, K., Yoshikawa, M., Nishimura, M., Inoue, K., Ito, Y., Ozaki, S. and Shiga, T. Dynamic regulation of the expression of neurotrophin receptors by Runx3. *Development* **135**, 1703-1711 (2008). PMID: 18385258
4. 設楽宗孝 「創造性とスポーツトレーニング [コメント-脳科学的観点から]」 体

育の科学 Vol.58 No.2, pp.114-116、(2008)

5. 尾崎 繁 (分担執筆) 生物学大辞典 (編者) 石川 統、黒岩常祥、塩見正衛 他、東京化学同人、東京 (編集中)

## 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.* **99**, 220-230, (2008).
2. 吉田 薫 第4章IV: 平衡感覚. 標準生理学第7版 (本郷利憲他監修). 医学書院. 東京. (in press).

## 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., Shimomura, Y. & Terui, N. The role of the RVLM neurons in the viscerosympathetic reflex: A mini review. *Auton. Neurosci.* **142(1-2)**, 17-9 (2008).
2. Koganezawa, T., Terui, N. & Paton, J.F.R. Chemosensitive responses on the sympathetic premotor neuron in the in situ arterially perfused preparation of the rat. *Neurosci. Res.* **61(Suppl1)**, S107 (2008).
3. Koganezawa, T., Terui, N. & Paton, J.F.R. Chemosensitive responses on the cardiovascular center in the medulla oblongata in the in situ arterially perfused preparation of the rat. *J. Physiol. Sci.* **58(suppl)**, S48 (2008).

## 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. 松田 学 (2003) 「エストロゲンによるビタミンA作用の攪乱」日本生殖内分泌学会雑誌 **8**:41-44.
2. Kawashima A. et al. CABS1 is a Nobel Calcium-Binding Protein Specifically Expressed in Elongate Spermatids of Mouse. *Biol. Reprod.*(in press)

## 11

### 生化学 (分子細胞生物学グループ)

入江賢児 (教授)、内木隆寛 (助教)

1. Hasegawa Y, Irie K\*, Gerber AP. Distinct roles for Khd1p in the localization and expression

- of bud-localized mRNAs in yeast. *RNA*. 2008 Nov;**14**(11):2333-47. (\*corresponding author)
2. Yamaguchi Y, Oohinata R, Naiki T, Irie K. Stau1 negatively regulates myogenic differentiation in C2C12 cells. *Genes Cells*. 2008 Jun;**13**(6):583-921.
  3. Fukuda T\*, Naiki T\*, Saito M, Irie K. hnRNP K interacts with RNA binding motif protein 42 and functions in the maintenance of cellular ATP level during stress conditions. *Genes Cells*. 2009 Feb;**14**(2):113-28. (\*contributed equally)

## 12

### 生化学（遺伝子制御学グループ）

久武幸司（教授）

1. Yamagata, K., Daitoku, H., Takahashi, Y., Namiki, K., Hisatake, K., Kako, K., Mukai, H., Kasuya, Y. & Fukamizu, A. Arginine methylation of FOXO transcription factors inhibits their phosphorylation by Akt. *Mol Cell*. **32**, 221-31(2008).

## 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. Hori M, et al. Positive emotion-specific changes in the gene expression profile of tickled rats. *Mol Medic Rep*. **2**, 157-61 (2009)
2. Iwasaki Y, et al. Nuclear SREBP-1a causes loss of pancreatic beta-cells and impaired insulin secretion. *Biochem Biophys Res Commun*. **378**(3), 545-50(2009).
3. Ishikawa M, et al. Cholesterol accumulation and diabetes in pancreatic {beta}-cell-specific SREBP-2 transgenic mice: a new model for lipotoxicity. *J Lipid Res*. Dec;**49**(12):2524-34(2008).
4. Kato T, et al. Palmitate impairs and eicosapentaenoate restores insulin secretion through regulation of SREBP-1c in pancreatic islets. *Diabetes*. Sep;**57**(9), 2382-92(2008).
5. Inoue N, et al. Cyclin-dependent kinase inhibitor, p21WAF1/CIP1, is involved in adipocyte differentiation and hypertrophy, linking to obesity, and insulin resistance. *J Biol Chem*. Jul 25;**283**(30), 21220-9(2008).
6. 中川 嘉, 島野 仁, 山田 信博. 代謝遺伝子 TFE3 の発現とインスリンシグナル. *生体の科学* **59**(3), 189-195 (財)金原一郎記念医学医療振興財団 / 医学書院 (2008).

## 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. Wang, Y. et al. Loss of PIP5KI $\gamma$ , unlike other PIP5KI isoforms, impairs the integrity of the membrane cytoskeleton in murine megakaryocytes. *J. Clin. Invest*. **118**, 812-819 (2008).
2. Wang, Y. et al. Loss of PIP5KI $\beta$  demonstrates that PIP5KI isoform-specific PIP $_2$  synthesis is required for IP $_3$  formation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **105**, 14064-16069 (2008).

3. Maehama, T. et al. RalA functions as an indispensable signal mediator for nutrient sensing system. *J. Biol. Chem.* **283**, 3505-35059 (2008).

## 15

### 薬理学 (分子薬理学グループ)

入鹿山容子 (講師)、三輪佳宏 (講師)

1. Tomura, M., Yoshida, N., Tanaka, J., Karasawa, S., Miwa, Y., Miyawaki, A., Kanagawa, O. Monitoring cellular movement in vivo with photoconvertible fluorescence protein "Kaede" transgenic mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **105**, 10870-10875 (2008).
2. Yamashita T, Ohneda K, Nagano M, Miyoshi C, Kaneko N, Miwa Y, Yamamoto M, Ohneda O, Fujii-Kuriyama Y. HIF-2alpha in endothelial cells regulates tumor neovasculation through activation of ephrin A1. *J. Biol. Chem.* **283**, 18926-18936 (2008).
3. Nishino, T. G., Miyazaki, M., Hoshino, H., Miwa, Y., Horinouchi, S. & Yoshida, M. 14-3-3 regulates the nuclear import of class IIa histone deacetylases. *Biochem Biophys Res Commun.* **377**, 852-856 (2008).
4. Irukayama-Tomobe, Y., Tanaka, H., Yokomizo, T., Hashidate-Yoshida, T., Yanagisawa, M. & Sakurai, T. Aromatic D-amino acids act as chemoattractant factors for human leukocytes through a G protein-coupled receptor GPR109B. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, (2008), in press.
5. Iemitsu, M., Shimojo, N., Maeda, S., Irukayama-Tomobe, Y., Sakai, S., Oukubo, T., Tanaka, Y. & Miyauchi, T. The benefit of medium-chain triglyceride therapy on the cardiac function of SHR is associated with a reversal of metabolic and signaling alterations. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* **295**:H136-H144 (2008).

## 16

### 感染生物学 (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)

1. 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-Iβ-CAN/Nup214. *J. Cell. Physiol.* **214**, 322-333 (2007).
2. Noguchi, M., Yamasaki, T., Masuzaki, S., Yamamoto, M., Higa, A., Nakade, K., Pan, J., Murata, T., Nagata, K., Shiota, K., & Yokoyama, K. K. Transcription factor Jun dimerization protein 2 (JDP2) has histone-chaperone activity that suppresses gene expression. *Current Topics in Biochemical Research* **9**, 27-44 (2007).
3. Murano, K., Okuwaki, M., Hisaoka, M., & Nagata, K. Transcription regulation of rRNA gene by a multi-functional nucleolar protein, B23/nucleophosmin through its histone chaperone activity. *Mol. Cell. Biol.* **28**, 3114-3126 (2008).
4. van Vlierberghe, P., Tchinda, J., van Grotel, M., Lee, C., Beverloo, H. B., van der Spek, P. J., Stubbs, A., Cools, J., Nagata, K., Fornerod, M., Buijs-Gladdines, J., Horstmann, M., van Wering, E. R., Pieters, R., & Meijerink, J. P. P. The recurrent SET-NUP214 fusion as a new HOXA activation mechanism in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Blood* **111**,

- 4668-4680 (2008).
5. Murayama, A., Omori, K., Fujimura, A., Minami, H., Kayoko Yasuzawa-Tanaka, K., Kuroda, T., Oie, S., Daitoku, H., Okuwaki, M., Nagata, K., Fukamizu, A., Kimura, K., Shimizu, T., & Yanagisawa, J. Epigenetic control of rDNA loci in response to intracellular energy status. *Cell* **133**, 627-639 (2008) (evaluated by Faculty of 1000 Biology).
  6. Obayashi, E., Yoshida, H., Kawai, F., Shibayama, N., Kawaguchi, A., Nagata, K., Tame, J. R. H., & Park, S-Y. The structural basis for an essential subunit interaction in influenza virus RNA polymerase. *Nature* **454**, 1127-1131(2008).
  7. Komaki-Yasuda, K., Okuwaki, M., Kano, S., Nagata, K., & Kawazu, S-I. 5' sequence- and chromatin modification-dependent gene expression in *Plasmodium falciparum* erythrocytic stage. *Mol. Biochem. Parasitol.* **162**: 40-51 (2008).
  8. Asaka, M. N., Murano, K., & Nagata, K. Sp1-mediated Transcription Regulation of TAF-I□ Gene Encoding a Histone Chaperone. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **376**, 665-670 (2008).
  9. Nagata, K., Kawaguchi, A., & Naito, T. Host factors for replication and transcription of the influenza virus genome. *Rev. Med. Virol.* **18**, 247-260 (2008) (Review).
  10. Morozumi, T., Naito, T., Lane, P. D., Nakajima, E., Mitsuhashi, T., Mikawa, S., Hayashi, T., Awata, T., Uenishi, H., Watanabe, T., Nagata, K., & Hamasima, N. Molecular cloning and characterization of porcine Mx2 gene. *Molecular Immunology* (in press).
  11. 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).
  12. 川口敦史, 永田恭介. インフルエンザウイルス RNA ゲノム複製を制御する MCM 複合体. *実験医学* **26**, 4566-4575 (2008).
  13. 内藤忠相, 加藤有香, 永田恭介. 酵母内ウイルスレプリコン系. *ゲノム医学* **8**, 205-215 (2008).
  14. 内藤忠相, 永田恭介. インフルエンザウイルスレプリコンと宿主複製・転写因子. *生化学*, **80**:1128-1133 (2008).
  15. 熊倉充子, 永田恭介. インフルエンザウイルスレプリコンの構造と増殖. *日本医師会雑誌*, **137**, 2064-2065 (2009).
  16. 永田恭介. 今堀和友, 山川民夫監修. *生化学辞典* (第4版). 東京:東京化学同人, (2007).
  17. 永田恭介. 村松正実ほか編. *分子細胞生物学辞典* (第2版). 東京:東京化学同人, (2008).
  18. 加藤広介, 永田恭介. 第3章 ヒストンとヒストンシャペロン. 加藤茂明編. *転写制御とエピジェネティクス -ゲノムデコードに向けて-*. 東京:南山堂, 18-28(2008).

## 17

### 感染生物学 (微生物学グループ)

齋藤慎二 (准教授)、森川一也 (講師)、大庭良介 (助教)

1. Shindo, E., Kubo, K., Ohniwa, RL., Takeyasu, K. & Yoshikawa, K. "In situ analysis of the higher-order genome structure in a single Escherichia coli cell." *J. Biotechnol.* **133**, 172-176, (2008).
2. Morikawa, K., Ohniwa, RL., Kumano, M., Okamura, H., Saito, S. & Ohta, T. "The sigh gene sequence can subspeciate staphylococci." *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* **61**, 373-380, (2008).
3. Kuroda, M., Ito, R., Tanaka, Y., Yao, M., Matoba, K., Saito, S., Tanaka, I. & Ohta, T.

"*Staphylococcus aureus* surface protein SasG contributes to intracellular autoaggregation of *Staphylococcus aureus*." *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **377**, 1102-1106, (2008).

4. Takeshita, S.L., Hidaka, T. Ohta, T., & Morikawa, K. "The analysis on different SigB concentration in *Staphylococcus aureus* ~High SigB accumulation enhances biofilm formation." *Current Research Topics in Applied Microbiology and Microbial Biotechnology* in press. (2008).
5. Ueta, M., Ohniwa, RL., Yoshida, H., Maki, Y., Wada, C. & Wada, A. "Role of HPF (Hibernation promoting factor) on translational activity in *Escherichia coli*." *J. Biochem* **143**, 425-433, (2008).
6. Ohniwa, RL., Morikawa, K., Wada, C., Ohta, T. & Takeyasu, T. "Nucleoid Architecture and Dynamics in bacteria." *Bacterial DNA Research Progress* in press. (2009).

## 18

### 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. Nakano T, Tahara-Hanaoka S, Nakahashi C, Can I, Totsuka N, Honda S, Shibuya K, Shibuya A. Activation of neutrophils by a novel triggering immunoglobulin-like receptor MAIR-IV. *Mol Immunol.* **45**, 289-294 (2008).
2. 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).
3. 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.* **27**, 59-61 (2008).
4. Wang Y, Shibuya K, Yamashita Y, Shirakawa J, Shibata K, Kai H, Yokosuka T, Saito T, Honda S, Tahara-Hanaoka S, Shibuya A. LFA-1 decreases the antigen dose for T cell activation in vivo. *Int Immunol.* **20**, 1119-1127 (2008).
5. Iguchi-Manaka A, Kai H, Yamashita Y, Shibata K, Tahara-Hanaoka S, Honda S, Yasui Y, Kikutani H, Shibuya K, Shibuya A. Accelerated tumor growth in mice deficient in DNAM-1 receptor. *J Exp Med.* **205**, 2959-2964 (2008).
6. Kurita N, Honda S, Usui K, Shimizu Y, Miyamoto A, Tahara-Hanaoka S, Shibuya K, Shibuya A. Identification of the Fca/mR isoform specifically expressed in the kidney tubules. *Mol Immunol.* **46**:749-753 (2009).
7. Lakshminanth T, Burke S, Ali TH, Kimpfler S, Ursini F, Ruggeri L, Capanni M, Umansky V, Paschen A, Sucker A, Mandelboim O, Pende D, Groh V, Biassoni R, Höglund P, Kato K, Shibuya K, Schadendorf D, Anichini A, Ferrone S, Velardi A, Kärre K, Shibuya A, Carbone E, Colucci F. Receptor-mediated recognition of melanoma by natural killer cells and its implications for immunotherapy. *J Clin Invest*, (in press).
8. 渋谷和子. 「Th17 細胞とその機能」生体の科学. 金原一郎記念医学医療振興財団 2008.
9. 田原聡子, 渋谷 彰. 「抗体による発現クローニング」抗体実験マニュアル. 羊土社, 2008.

有波忠雄（教授）、野口恵美子（講師）、石黒浩毅（講師）

1. Aoki, T. et al. Expression profiling of genes related to asthma exacerbations. *Clin Exp Allergy* (in press).
2. Albalushi, T. et al. 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* **147**, 392-6 (2008).
3. Enomoto, H. et al. Filaggrin null mutations are associated with atopic dermatitis and elevated levels of IgE in the Japanese population: a family and case-control study. *J Hum Genet* **53**, 615-21 (2008).
4. Fujimoto, M. et al. Immunological profile in a family with nephrogenic diabetes insipidus with a novel 11 kb deletion in AVPR2 and ARHGAP4 genes. *BMC Med Genet* **9**, 42 (2008).
5. Harada, M. et al. Functional analysis of the Thymic Stromal Lymphopoietin Variants in Human Bronchial Epithelial Cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. (In press).
6. Hirota, T. et al. Genetic polymorphism regulating ORM1-like 3 (*Saccharomyces cerevisiae*) expression is associated with childhood atopic asthma in a Japanese population. *J Allergy Clin Immunol*. **121**, 769-70 (2008).
7. Inada, T. et al. Pathway-based association analysis of genome-wide screening data suggest that genes associated with the gamma-aminobutyric acid receptor signaling pathway are involved in neuroleptic-induced, treatment-resistant tardive dyskinesia. *Pharmacogenet Genomics* **18**, 317-23 (2008).
8. Ishiguro, H., Gong, J.P., Hall, F.S., Arinami, T. & Uhl, G.R. Association of PTPRB gene polymorphism with drug addiction. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* **147B**, 1167-72 (2008).
9. Ishiguro, H. et al. Replication study for associations between polymorphisms in the CLDN5 and DGCR2 genes in the 22q11 deletion syndrome region and schizophrenia. *Psychiatr Genet* **18**, 255-6 (2008).
10. Ishiguro, H. et al. Supportive evidence for reduced expression of GNB1L in schizophrenia. *Schizophr Bull* (in press).
11. Kawasaki, A. et al. Role of STAT4 polymorphisms in systemic lupus erythematosus in a Japanese population: a case-control association study of the STAT1-STAT4 region. *Arthritis Res Ther* **10**, R113 (2008).
12. Lewis, C. et al. Meta-analysis of 32 genomewide linkage studies of schizophrenia. *Mol Psychiatry* (In press)
13. Nagasaki, A. et al. Clinical and genetic analysis of Fabry disease: Report of six cases including three heterozygous females. *J Dermatol Sci* **52**, 61-4 (2008)
14. Nishioka, T. et al. Alpha-1-antitrypsin and complement component C7 are involved in asthma exacerbation. *Proteomics Clin Appl* **2**, 46-54 (2008).
15. Nunokawa, A. et al. Large-scale case-control study of a functional polymorphism in the glutamate receptor, metabotropic 3 gene in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* **62**, 239-40 (2008).
16. Ohtsuki, T. et al. Association of polymorphisms in the haplotype block spanning the alternatively spliced exons of the NTNG1 gene at 1p13.3 with schizophrenia in Japanese populations. *Neurosci Lett* **435**, 194-7 (2008).

17. Ohtsuki, T. et al. A polymorphism of the metabotropic glutamate receptor mGluR7 (GRM7) gene is associated with schizophrenia. *Schizophr Res* **101**, 9-16 (2008).
18. Onaivi, E.S. et al. Brain neuronal CB2 cannabinoid receptors in drug abuse and depression: from mice to human subjects. *PLoS ONE* **3**, e1640 (2008).
19. Onaivi, E.S. et al. Functional expression of brain neuronal CB2 cannabinoid receptors are involved in the effects of drugs of abuse and in depression. *Ann N Y Acad Sci* **1139**, 434-49 (2008).
20. 有波忠雄 精神疾患のゲノムワイド関連解析 医学のあゆみ 225:827-, 2008
22. 有波忠雄 精神疾患の関連疾患 p119-124, 遺伝子医学 MOOK10, 2008
23. 野口恵美子:花粉症発症のメカニズムと遺伝子. 日本医師会雑誌:2008 1965-1969.
24. 野口恵美子:アレルギー疾患. 小児内科:1328-1329, 2008
25. 野口恵美子:アレルギー疾患の遺伝的要因について. アレルギー・免疫:12-18, 2008.
26. 牧野有香, 野口恵美子:アレルギー疾患のプロテオミクス. アレルギー・免疫:76-84, 2008.
27. 榎本久子, 大塚藤男, 有波忠雄, 野口恵美子:アトピー性皮膚炎. アレルギー・免疫:34-39, 2008.

## 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. 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. Clin. Pathol.* **214**, 322-333 (2008).
2. Hoshino, T., Shimizu, R., Ohmori, S., Nagano, M., Pan, X., Ohneda, O., Khandekar, M., Yamamoto, M., Lim, K.C. & Engel, J.D. Reduced BMP4 abundance in Gata2 hypomorphic mutant mice result in uropathies resembling human CAKUT. *Gene Cells* **13**, 159-170 (2008).
3. Li, L., Kobayashi, M., Kaneko, H., Nakajima-Takagi, Y., Nakayama, Y. & Yamamoto, M. Molecular evolution of Keap1: Two Keap1 molecules with distinctive IVR structures are conserved among fish. *J. Biol. Chem.* **283**, 3248-3255 (2008).
4. Kobayashi, M., Li, L., Iwamoto, N., Nakajima-Takagi, Y., Kaneko, H., Nakayama, Y., Eguchi, M., Wada, Y., Kumagai, Y. & Yamamoto, M. The antioxidant defense system Keap1-Nrf2 comprises a multiple sensing mechanism for responding to a wide range of chemical compounds. *Mol. Cell. Biol.* (In press).
5. Shimizu, R., Engel, J.D. & Yamamoto, M. GATA-1 related leukemias. *Nat. Rev. Cancer* **8**, 279-287 (2008).
6. 安倍加奈子, 清水律子 & 山本雅之. GATA-1 の機能異常と白血病 -Leukemogenesis related to GATA-1 mutation. 日本産婦人科血液学会誌 **17**, 1-8 (2008).

## 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. Aiba, A., Inokuchi, K., Ishida, Y., Itoharu, S., Kobayashi, K., Masu, M., Mishina, M., Miyakawa, T., Mori, H., Nakao, K., Obata, Y., Sakimura, K., Shiroishi, T., Wada, K., & Yagi, T. Mouse liaison for integrative brain research. *Neurosci. Res.* **58**, 103-104 (2007).
2. Keino-Masu, K. & Masu, M. Heparan sulfate endosulfatase assay. In: *Experimental Glycoscience* (ed. by N. Taniguchi et al.), Springer-Verlag, pp. 123-124 (2008).
3. 榎正幸. ヘパラン硫酸糖鎖による神経ネットワーク形成制御. *蛋白質核酸酵素*. **53**, 489-494 (2008).
4. Hatanaka, Y., Matsumoto, T., Yanagawa, Y., Fujisawa, H., Murakami, F., & Msu, M. Distinct Roles of Neuropilin 1 Signaling for Radial and Tangential Extension of Callosal Axons. *J. Comp. Neurol.*, (in press).

## 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. Sakairi, A., Ishida, J., Honjo, K., Inaba, S., Nakamura, S., Sugiyama, F., Yagami, K. & Fukamizu, A. Angiotensin type 1 receptor blocked prevents cardiac remodeling in mice with pregnancy-associated hypertension. *Hypertens. Res.* **31**, 2165-2175 (2008).
2. Tanimoto, Y., Iijima, S., Hasegawa, Y., Suzuki, Y., Daitoku, 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 mice. *Comp. Med.* **58**, 347-352 (2008).
3. Yamamoto, H., Li, T. C., Koshimoto, C., Ito, K., Kita, M., Miyashita, N., Arikawa, J., Yagami, K., Asano, M., Tezuka, H., Suzuki, N., Kurosawa, T., Shibahara, T., Furuya, M., Mohri, S., Sato, H., Ohsawa, K., Ibuki, K. & Takeda, N. Serological evidence for hepatitis e virus infection in laboratory monkeys and pigs in animal facilities in Japan. *Exp. Anim.* **57**, 367-376 (2008).
4. Kato, H., Ishida, J., Nagano, K., Honjo, K., Sugaya, T., Takeda, N., Sugiyama, F., Yagami, K., Fujita, T., Nangaku, M. & Fukamizu, A. Deterioration of atherosclerosis in mice lacking angiotensin II type 1A receptor in bone marrow-derived cells. *Lab. Invest.* **88**, 731-739 (2008).

## 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., Sakiyama, A., Iwata, F., Ohneda, K. & Fujii-Kuriyama, Y. The microenvironment for erythropoiesis is regulated by HIF-2alpha through VCAM-1 in endothelial cells. *Blood* **112**, 1482-1492 (2008).
2. Yamashita, T., Ohneda, K., Nagano, M., Miyoshi, C., Kaneko, N., Miwa, Y., Yamamoto, M., Ohneda, O. & Fujii-Kuriyama, Y. HIF-2alpha in endothelial cells regulates tumor

- neovascularization through activation of ephrin A1. *J. Biol. Chem.* **283**, 18926-18936 (2008).
3. Yamashita, T., Ohneda, O., Nagano, M., Iemitsu, M., Makino, Y., Tanaka, H., Miyauchi, H., 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).
  4. Minagawa, K., Koyama, T. & Miyoshi, H. Stimulating effects of fibroblast growth factors on hepatic function of fetal liver cells synergistically with oncostatin M in three-dimensional culture. *J. Biosci. Bioeng.* (In press).
  5. Koyama, T., Ehashi, T., Ohshima, N. & Miyoshi, H. Efficient proliferation and maturation of fetal liver cells in three-dimensional culture by stimulation of oncostatin M, epidermal growth factor and dimethyl sulfoxide. *Tissue Eng. A* (In press).
  6. 大川敬子. 細胞の分化を誘導する力学的 niche の検索. *人工臓器* **37**, 21-22, 2008.

## 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. Yonai, S., Matsufuji, N., Kanai, T., Matsui, Y., Matsushita, K., Yamashita, H., Numano, M., Sakae, T., Terunuma, T., Nishio, T., Kohno, R. & Akagi, T. Measurement of neutron ambient dose equivalent in passive carbon-ion and proton radiotherapies. *Medical Physics* **35**(11), 4782-4792 (2008).
2. Oshiro, Y., Sugahara, S., Noma, M., Sato, M., Sakakibara, Y., Sakae, T., Hayashi, Y., Nakayama, H., Tsuboi, K., Fukumitsu, N., Kanemoto, A., Hashimoto, T., Tokuyue, K. Proton beam therapy interference with implanted cardiac pacemakers. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **72**(3), 723-727 (2008).
3. Tsunashima, Y., Vedam, S., Dong, L., Umezawa, M., Sakae, T., Bues, M., Balter, P., Smith, A., Mohan, R. Efficiency of respiratory-gated delivery of synchrotron-based pulsed proton irradiation. *Phys. Med. Biol.* **53**(7), 1947-59 (2008).

## 25

### 放射線基礎医学（放射線生物学グループ）

坪井康次（教授）

1. Moritake T, Matsumaru Y, Takigawa T, Nishizawa K, Matsumura A, Tsuboi K. Dose measurement on both patients and operators during neurointerventional procedures using photoluminescence glass dosimeters. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008 Nov;**29**(10):1910-7. Epub 2008 Aug 21.
2. Oshiro Y, Sugahara S, Noma M, Sato M, Sakakibara Y, Sakae T, Hayashi Y, Nakayama H, Tsuboi K, Fukumitsu N, Kanemoto A, Hashimoto T, Tokuyue K. Proton beam therapy interference with implanted cardiac pacemakers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Nov 1;**72**(3):723-7. Epub 2008 Jun 4.
3. 高野晋吾、室井 愛、山本哲哉、柴田 靖、石川栄一、坪井康次、福島 敬、榎本貴夫、松村 明. 小児杯細胞腫瘍に対する治療の進展. *小児の脳神経* **33**(5),445-

449, 2008

- 菅原信二、坪井康次：「陽子線治療」、日本臨床増刊号「肝がん」2009 印刷中

## 26

### その他

#### 英語教育

宮増フラミア (准教授)

- Miyamasu, F. Introducing the Medical Humanities to Japanese Medical Students Through the English-for-Medical-Purposes Class. *Journal of Medical English Education*. **7**(2), 106-112 (2008).

#### 分子腫瘍学

内田和彦 (准教授)

- Kojima, T. et al. Decreased expression of CXXC4 promotes a malignant phenotype in renal cell carcinoma by activating Wnt signaling. *Oncogene Epub*, Oct 20 (2008).
- Ema, M. et al. Kruppel-like factor 5 is essential for blastocyst development and the normal self-renewal of mouse ESCs. *Cell Stem Cell* **3**, 555-67 (2008).
- Wang, Y. et al. Use of laser microdissection in the analysis of renal-infiltrating T cells in MRL/lpr mice. *Mod Rheumatol* **18**, 385-93 (2008).
- Yoneda, K. et al. Dual topology of functional Toll-like receptor 3 expression in human hepatocellular carcinoma: differential signaling mechanisms of TLR3-induced NF-kappaB activation and apoptosis. *Int J Oncol* **33**, 929-36 (2008).

### 若手イニシアティブ

奥脇 暢 (准教授)

- Komaki-Yasuda K, Okuwaki M, Kano S, Nagata K, Kawazu S. 5' sequence- and chromatin modification-dependent gene expression in Plasmodium falciparum erythrocytic stage. *Mol Biochem Parasitol*. **162**. 40-51 (2008).
- Murayama A, Ohmori K, Fujimura A, Minami H, Yasuzawa-Tanaka K, Kuroda T, Oie S, Daitoku H, Okuwaki M, Nagata K, Fukamizu A, Kimura K, Shimizu T, Yanagisawa J. Epigenetic control of rDNA loci in response to intracellular energy status. *Cell*. **133**, 627-39 (2008).
- Murano K, Okuwaki M, Hisaoka M, Nagata K. Transcription regulation of the rRNA gene by a multifunctional nucleolar protein, B23/nucleophosmin, through its histone chaperone activity. *Mol Cell Biol*. **28**, 3114-26 (2008).
- Okuwaki M. The structure and functions of NPM1/Nucleophsmin/B23, a multifunctional nucleolar acidic protein. *J Biochem*. **143**, 441-8. (2008)

西丸広史 (准教授)

1. Andäng M, Hjerling-Leffler J, Moliner A, Lundgren TK, Castelo-Branco G, Nanou E, Pozas E, Bryja V, Halliez S, Nishimaru H, Wilbertz J, Arenas E, Koltzenburg M, Charnay P, El Manira A, Ibañez CF, Ernfors P. Histone H2AX-dependent GABA(A) receptor regulation of stem cell proliferation. *Nature* **451**, 460-464 (2008).
2. Hiroshi Nishimaru, Left-Right Coordination, Locomotion. In Encyclopedia of Neuroscience, Binder, Marc D.; Hirokawa, Nobutaka; Windhorst, Uwe (Eds.), Springer, (in press).

鈴木裕之 (助教)

1. Wang.B., Suzuki.H.(corresponding author) & Kato.M. Roles of mono-ubiquitinated Smad4 in the formation of Smad transcriptional complexes. *Biochem Biophys Res Commun.* **376**, 288-92, (2008).
2. Suzuki, T., Tsutsumi, A., Suzuki, H., Suzuki, E., Sugihara, M., Muraki, Y., Hayashi, T., Chino, Y., Goto, D., Matsumoto, I., Ito, S., Miyazawa, K.& Sumida, T. Tristetraprolin (TTP) gene polymorphisms in patients with rheumatoid arthritis and healthy individuals. *Mod Rheumatol.* **18**, 472-9, (2008).
3. Suzuki, H., Kato, Y., Kaneko, MK., Okita, Y., Narimatsu, H.& Kato, M. Induction of podoplanin by transforming growth factor- $\beta$  in human fibrosarcoma. *FEBS Letters* **582**:341-345, (2008).
4. 鈴木裕之、中条友香、加藤光保 TGF- $\beta$  シグナル伝達と癌治療 がんの分子標的治療 南山堂

高崎 真美 (助教)

1. Eiraku, M., Watanabe, K., Matsuo-Takasaki, M., Kawada, M., Yonemura, S., Matsumura, M., Wataya, T., Nishiyama, A., Muguruma, K. & Sasai, Y. Self-organized formation of polarized cortical tissues from ESCs and its active manipulation by extrinsic signals. *Cell Stem Cell* **3**, 519-32 (2008).

長谷川 潤 (助教)

1. Hasegawa, H. & Wang, F. Visualizing Mechanosensory Endings of TrkC-Expressing Neurons in HS3ST-2-hPLAP Mice. *J. Comp. Neurol.* **511**, 543-56 (2008).
2. Que, J., Wilm, B., Hasegawa, H., Wang, F., Bader, D. & Hogan, BL. Mesothelium contributes to vascular smooth muscle and mesenchyme during lung development. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **43**, 16626-30 (2008).

Hall Damien Richard (助教)

1. Hall, D. Kinetic Models of Biospecific Interactions at Surfaces. Chapter 4 of *Handbook of Surface Plasmon Resonance Based Biosensors*. Royal Society of Chemistry(2008). (Eds. A. Tudos and R. B.M. Schasfoort.)
2. Hall, D. The effect of local surface roughness on the analysis and interpretation of single particle tracking (SPT) microscopy measurements. *Analytical Biochemistry* **377**, 24-32 (2008).
3. Hall, D. and Hirota, N. Multi-scale modeling of amyloid formation from unfolded proteins using a set of theory derived rate constants. *Biophysical Chemistry* (in press/online PMID 19117660) (2008).

# キーワード索引

---

<b>A</b>		fMRI	7
A-b ペプチド	29	FPCL	17
AMPA 受容体	3	FSGS	6
AP-2	14	<b>G</b>	
ApcMin/+ mice	5	GABA	27
ARF	14	GATA1	20
array CGH	4	GeneAmp PCR System 2007	28
ATF1	12	Geysler 細胞	5
<b>B</b>		GFP	20,21
b-catenin	5	GH- 受容体	1
B 細胞	18	GPCR	15
<b>C</b>		GstP1	20
CD25	6	G タンパク	3
cDNA microarray 法	4	<b>H</b>	
c-fos	12,29	HeLa 細胞	12,26
CGRP	3	HIF(hypoxia inducible factor)	23
Claudin	6	HPLC	10,21
c-myc	5	<b>I</b>	
c-Myc	27	Id	5
CO <sub>2</sub> インキュベーター	28	In situ ハイブリダイゼーション	20,21,28
Coiled-coil-DIX	21	in vitro 転写システム	29
Collagen-Induced Arthritis	18	in vivo イメージング	15
CREB	12	IPGphor	2
CT- 水等価厚変換式	24	iPS 細胞	2
<b>D</b>		ITAM	18
DEK-CAN	16	ITIM	18
Dil 染色	7	<b>K</b>	
Dil 標識	21	Keap1	20
Dkk3	4	<b>L</b>	
DNA アレイ	17	lacZ	21
DNA 依存 RNA ポリメラーゼ	16	Luminex システム	22
DNA シークエンス	21	<b>M</b>	
DNA 修復	25	Maf	2,20
DNA 損傷	25,26	MRI	24
DNA 取り込み装置	17	mRNA 局在	11
DNA 二本鎖切断	25	MS 解析	20
DNA 複製	26	MxA	16
DNA メチル化	20	<b>N</b>	
<b>E</b>		NAP-1	16
E2-2	5	NF	29
EB ウイルスベクター	15	NKT 細胞	18
ELISA	18	NK 細胞	18
ELISA	10	Nrf2	5,20
Elk-1	12	nucleophosmin/B23	16
EMT	27	<b>P</b>	
ephrin-A1	5	p21	6
ER	11	P3 実験	16
ES 細胞	2,22,27	PC4	29
Experimental Autoimmune Encephalitis	18	PCR	2,21
<b>F</b>			
FACS	23		
FISH (解析)	16,22		

PIP2	28
PIP5K	28
PKR	12
PRL- 受容体	1

### Q

QA	24
QC	24

### R

RAF	16
RAG	16
REM 睡眠	9
RIA	10
RNA	16,26
RNA 結合タンパク質	29
RNA ポリメラーゼ	29
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	17,28
RUN-OFF アッセイ	17
Runx1	3
Runx3	3

### S

SET-CAN	16
slug	5
Smad	5,27
SMART	16
SNP (チップ)	19
SRF	12
STAT	16
STAT3	5
synaptopodin	6

### T

TAF-I	16
TCF4	5
TGF- $\beta$	5,27
Th 1	18
Th 17	18
Th 2	18
THG-1	5
TMEPAI	5
TOF-MAS	10,12,16,17,29
Tsc-22	5,27
T 細胞	18

### V

VEGFR2	5
--------	---

### W

Wnt	5,21,27
WT-1	6

### $\beta$

$\beta$ - カテニン	21
----------------	----

### ア

アクチン	11,29
アセチル化	12,29
アデニル酸シクラーゼ	10
アデノウイルス	16,26
アトピー性皮膚炎	19
アナフィラキシー	18
アフリカツメガエル	16
アポトーシス	18,25
アミリン	29
アミロイド	29
アルコール依存症	19
アレルギー	18,19
安全性	24
安定性	24

### イ

鋳型	29
異型腺腫様過形成	4
異常メチル化	4
移植	18
遺伝子	21,29
遺伝子解析	17
遺伝子改変	19
遺伝子改変動物 (マウス)	2,3,5,7,10,12,14,15,18,20,22,23,27,28
遺伝子過剰発現	20
遺伝子組換え抗原	22
遺伝子工学	10,28
遺伝子多型	7
遺伝子導入	22,27
遺伝子ノックダウン	20
遺伝子破壊株	17
遺伝子発現	26,13,17
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
遺伝性疾患	19
異物代謝	20
イメージング	1,11
イメージングプレート	24
医療関連死の分析モデル事業	4
インターフェロン	16
インフルエンザウイルス	16

### ウ

ウイルス	16,22
ウイルスベクター	2,22
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	8,27

<b>エ</b>	
エストロゲン	1
エピジェネティック (制御)	19,20
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	14,21

<b>オ</b>	
黄色ブドウ球菌	17
オートタキシン	21
オートファジー	20
おたふく風邪ウイルス	16

<b>カ</b>	
絵画鑑賞	7
海馬	1,3
外胚葉	28
外分泌	10
可逆的不活性化	8
核	16
拡散	29
学習記憶	8
学習誘発	8
各種培養細胞	22
核小体	16,26
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	29
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
カルシトニン遺伝子関連ペプチド	3
がん	5,26,27
肝炎	22
がん化	16
感覚神経	28
肝癌	22
がん幹細胞	5
眼球運動	8
眼球運動計測装置	8
環境応答	17,20
幹細胞	2,18,27,28
肝細胞	23
感性	7
感染	16
肝前駆細胞	4
感染症	17,18,22
感染動物実験	22
肝臓	14
肝臓変性	20

がん免疫	18
がん免疫療法	25
間葉系幹細胞	23
がん予防	20
灌流培養	23
関連解析	19

<b>キ</b>	
器官形成	10
気管支喘息	19
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
吸着	29
共役因子	29
強化学習理論	7
共焦点顕微鏡	1,17,21
胸腺	18
強度変調照射	24
局所的翻訳	11
虚血	23
筋萎縮	21
筋血管	9,9
筋分化	11

<b>ク</b>	
組換えタンパク質	26
クライオスタット	28
クラウドニング理論	29
クラスリン	14
グラム陽性菌	17
グリシン	27
グルココルチコイド	1
グルタミン酸	27
グルタミン酸受容体	3
クローニング	21
クロマチン	12,16,20,29
クロマチン形成	26
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
クロマトグラフィー	29

<b>ケ</b>	
蛍光	15
蛍光観察	20
蛍光顕微鏡	1,14,28
蛍光抗体法	1,17
蛍光寿命	15
蛍光タンパク質	15
蛍光標識	23
血圧	9
血液	9
血管	6
血管形成	21

血管床	9
血管新生	2,5,14,23
血管内皮前駆細胞	23
血球内皮相互作用	23
血流	9
ゲノム	19
ゲノム異常	4
ケミカルスクリーン	20
原子間力顕微鏡 (AFM)	17

## コ

コアクチベーター	12,29
抗ウイルス薬	16
膠芽腫	25
交感神経	9
交感神経地域性反応	9
高血圧	22
抗原受容体	18
抗腫瘍	22
酵素	10
抗体	10
行動	10
行動解析	19
行動決定	7
行動実験	21
酵母	11,16
呼吸同期照射	24
子育て	10
個体発生	1
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
コンゴ・レッド	29
コンソミックマウス	22
コンドロイチン硫酸糖鎖	2
コンフォーカル顕微鏡	26
コンフォーマル照射	24

## サ

細気管支肺胞上皮癌	4
細菌	22
細菌ゲノム	17
細菌リポ多糖 (LPS)	17
臍帯血	23
再現性	24
再構成	29
再生医工学	23
細動脈	9
サイトカイン	16,18
細胞運動	27
細胞運命決定	20
細胞外基質	2
細胞核	26
細胞極性	11
細胞骨格	11

細胞死	25
細胞周期	25
細胞周期因子	6
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
細胞培養	3,10,18,22,26,27,28
細胞分化	11,20,26
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	3,28
3次元組織構築	5
三次元培養	23
酸性分子シャペロン	16
サンドイッチ ELISA	22

## シ

視覚経験と反屈束	2
視覚誤差	8
視覚	8
視覚刺激提示装置	8
子宮筋症	10
糸球体	6
糸球体硬化	6
軸索ガイダンス	21,28
軸索伸長	28
軸索路形成	2
軸索路標識	2
シグナル伝達	14,17,18,21,27,28
シグマ因子	17
試験管内転写	12
自己免疫	18
自己免疫疾患	2
脂質	28
脂質メディエーター	21
視床下部	1,9
自然抗体	18
自然免疫	16,17,18
実体顕微鏡	2
質量分析	15
シナプス	1,9,14,27
シナプス形成	3
シナプス結合	8
シナプス小胞	1
自発活動	9
脂肪肝	20
シャペロン	26
嗅覚	1
重合	29
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
受精能獲得 (capacitation)	10
受精	10
授乳	10
腫瘍	22
受容体	27
腫瘍免疫	25
腫瘍ワクチン	25
情動反応	7
小動物実験用 CT	2
小脳前核細胞	21
上皮増殖因子 (EGF)	5
小胞体ストレス	20
小胞輸送	21
情報理論	7
初期胚操作	22
初期発生	28
食行動関連遺伝子	13
腎炎	6
シンクロトロン	24
神経	11,28
神経回路	8,27,21
神経回路形成	3,7
神経科学	21,27
神経系	27
神経膠腫	25
神経細胞	14,27,28
神経細胞移動	21
神経細胞活動性	2
神経細胞培養	2
神経信号	8
神経性食欲不振症	19
神経生理	27
神経伝達物質	27
神経発生	21
神経ペプチド	3,15
腎硬化	6
人工肝臓	23
人工臓器	23
浸潤	5
心臓	9
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

錐体路	27
髄膜腫	25
頭蓋底腫瘍	25
ストレス	19
ストレス応答	11,20
ストレスセンサー	20
ストローマ細胞	23
スパイン形成	3

スルファターゼ	21
---------	----

## セ

生化学	16,21
生活習慣病	13
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
精製タンパク質	29
精巢	10
精巢上体	10
先体反応	10
生体防御	16,18
成長円錐行動	2
成長ホルモン	1
生物学的修飾	25
生理学	27
脊索腫	25
脊髄	27,28,3
脊髄後根神経節	28
脊髄神経節	3
脊髄反射	27
積層型エネルギーフィルター	24
舌下神経核	3
舌下免疫療法	19
赤血球分化	20
摂食調節機構	1
接着分子	18
説明外来	4
ゼブラフィッシュ	16,20,21
セルソーター	28
セルソーティング	20,28
セルトリ細胞	10
セロトニン	3,10
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	24
線量分布測定	24

## ソ

造血	23
造血幹細胞	20,23
増殖	23,27
創造性	7
相同組換え	22
組織学	27
組織幹細胞	5
組織培養	16

## タ

体温	9
----	---

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	17,26
体内線量分布測定	24
大脳皮質	1,3,21
大脳辺縁系	1
タイムラプス解析	26
タイムラプス観察	2
多孔質樹脂	23
多点タイムラプスムービー取得装置	2
単一ニューロン活動記録	27,8
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
蛋白質化学	29
タンパク質間相互作用	20,27
タンパク質精製	12,26
タンパク質発現	12
タンパク質分解	15,20

### チ

チオフラビンT	29
知覚	8
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

### ツ

痛覚	28
----	----

### テ

低酸素	9,9
低酸素応答	23,28
低分子量G蛋白質	14
低分子量Gタンパク質	27
適応	8
転移	5
電気泳動投与	8
電気生理学	7,27
電子顕微鏡	17
転写	5,26,29,16
転写因子	3,12,17,20,23,27,29
転写制御	12
転写調節因子	7
伝達阻害	8

### ト

動機づけ	7
凍結切片	20,28
凍結保存	23
統合失調症	19
糖鎖解析	20

糖・脂質代謝	13
糖尿病	2,22
糖尿病性腎症	6
動物実験	22
動脈硬化	2,6
透明帯	10
動力学モデリング	29
突然変異スクリーン	20
突然変異マウス	21
トランスクリプトーム	19
トランスフェクション	28
トランスレーショナルリサーチ	23

### ナ

内臓血管	9
内分泌攪乱物質	10
内分泌	10

### ニ

二次元電気泳動	10
二次点電気泳動	2
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
ニューロテンシン	3
ニューロン	27
ニューロン活動	7
ニワトリ	2
妊娠	10

### ヌ

ヌクレオソーム	16
---------	----

### ネ

ネコ	8
ネフリン	6
粘膜免疫	18

### ノ

脳	1
脳機能イメージング	7
脳腫瘍	25
脳神経核	3
脳動静脈奇形	25
脳内電気刺激	8
脳の非対称性	2
脳波計	7
脳発生	1
脳梁欠損	22
ノザンプロット	17
ノックアウト	28
ノックアウトマウス	21
ノックイン	28

ハ	
胚移植	22
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
胚発生	20
ハイブリドーマ	18
培養	23
培養細胞	11,17
バキュロウイルス	29
バキュロウイルス	12
パスウェイ解析	19
発ガン	2
発癌	12,22
発がん	20
白血病	26
発現調節	29
発現ベクター	12
発光	15
発生	2,11,14
発生学	21
パッチクランプ	9,27
パラミクソウイルス	16
パルボウイルス	22

ヒ	
光造形	24
光トポグラフィ	7
皮質脊髄路	27
微小循環	23
微少電気刺激法	7
ヒスタミン	10
ヒストン	12,16,26,29
ヒストン修飾	20
脾臓	18
非対称分裂	11
ビデオ顕微鏡	23
ヒト	8,10
ヒト ES 細胞	28
皮膚感覚	3
皮膚血管	9
肥満	22
肥満細胞	18
病原性	17
表皮	28
表面化学	29
病理	27
貧血	20

フ	
フォールディング	29
複製	16
不死化細胞株	4
物質交換	9

物質交換	9
ブタ	10
ブラウン運動	29
ブラコード	28
プレモータニューロン	9
フローサイトメトリー	2,15,18
プロテオーム	19
プロテオーム解析	10
プロテオグリカン	21
プロモーター	1,29
プロラクチン	1,10
分化	21,23,27
分化誘導	28
分光学	29
分子構造	14
分子シャペロン	16
分子集合	16
分子生物学	21
分泌因子	28

ヘ	
ペアレセプター	18
ペースメーカー	9
ヘパラン硫酸	21
ペプチド凝集	29
ヘリコバクター	22
偏縁 B 細胞	18
扁平上皮がん	5,27

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	7
報酬予測	7
ボーマン嚢上皮細胞	6
歩行	27
ホスファチジルイノシトール	14,28
ホスホリパーゼD	14
ポドサイト	6
哺乳動物細胞	12
ホメオレシス	10
ポリソーム	11
ポリウムレンダリング	5
ホルモン	10
翻訳後修飾	14
翻訳制御	11

マ	
マイクロアレイ	16
マイクロアレイ解析	20
マイクロインジェクション	20
マイクロダイアリス	10
マイクロビーズ	22
マウス	1,2,7,10,16,20,21,22,23,27,28
マウス ES 細胞	28

マウス全胚培養	21
膜電位	27
マクロファージ	2,18
麻疹ウイルス	16
マルチプレックス血清診断	22
マルチユニット記録	7
慢性腎臓病 (CKD)	6

### ミ

ミオシン	11
密度勾配遠心	26
ミルクスタシス	10

### ム

無細胞系	16
------	----

### メ

メカニズム	29
メサングウム細胞	6
メタボリックシンドローム	22
メチル化	12,29
メディエーター	12,29
免疫	18
免疫染色	2,3,7,10,11,14,27,28
免疫組織化学	5,21
免疫沈降	27

### モ

網羅的解析	4
モデリング	29
モデルマウス	15
モノアミン	3,10
モノクローナルコウタイ	18
モノクローナル抗体作成	18
モノクローナル抗体	22
モルフォリノ・オリゴヌクレオチド	21

### ヤ

薬剤開発	29
薬物動態	15

### ユ

輸送	11
ユビキチン	27

### 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
ラジカル	25
ラット	1
卵	10

### リ

力学的刺激	23
リソソーム	21
リゾフォスファチジン酸	21
リボソーム	11,26
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

ループス	6
ルシフェラーゼ	20
ルミノメーター	2

### 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
レトロウイルスベクター	18
レポーター解析	20
連鎖解析	19,22
レンチウイルスベクター	18

### ロ

濾過障壁	6
------	---

## 平成 20 年度 筑波大学基礎医学系年次報告書

発行日：平成 21 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