

[0021]九州大学生体防御医学研究所年報 : 2006年

<https://doi.org/10.15017/15429>

出版情報 : 九州大学生体防御医学研究所年報. 21, 2007-05. Medical Institute of Bioregulation,
Kyushu University

バージョン :

権利関係 :



分子発現制御学分野

Division of Cell Biology

分子発現制御学分野(旧細胞学部門)では,細胞の基本的性質である細胞周期と細胞死を制御する分子メカニズムを,遺伝学的・生化学的・細胞生物学的・発生工学的手法を用いて研究を進めている。つまり細胞周期や細胞死の制御に関わっていると推測される分子の遺伝子を単離同定し,最終的にはその遺伝子を破壊したマウス(ノックアウトマウス)を人工的に作製し,その異常を調べることによって,その分子の生理的役割を個体レベルで明らかにしようというものである。特に免疫系と神経系の細胞の分化段階特異的な細胞周期と細胞死の制御因子の量的制御機構を,選択的タンパク質分解の視点から取り組んでいる。

分子発現制御学分野は,中山敬一教授,白根道子助教授(さきがけ研究者兼任),東田裕一助手,松本雅記特任助手(21世紀COE雇用),西山正章特任助手(21世紀COE雇用),小野山一郎特任助手(研究スーパースター支援プログラム雇用)の教官を中心に,大学院生(修士課程4名,博士課程3名),科学技術振興機構派遣職員(研究員1名,技術員1名,一時雇用職員6名,事務員1名),企業からの派遣研究者1名の体制で研究を進めている(2007年3月31日現在)。

人事異動について,2006年12月より白根道子が助手から助教授へ昇任した。また2006年4月より西山正章が特任助手から助手へと昇任した。新規参加者としては2006年10月より東田裕一(米国ノースカロライナ大学チャペルヒル校)が助手に着任した。2006年4月より大学院修士課程に小坂康士(九大・農)と杉本直樹(東農大・農)が,博士課程に田中佳苗(九大・理)が入学した。さらに2006年4月より小野山一郎(前年度まで大学院生)を,10月より西山正章(9月まで助手)を九大学術研究員(有期契約職員)として雇用した。両名は特任助手の称号を得ている。また2006年4月より洲崎悦生(前年度まで大学院生)を科学技術振興事業団派遣職員(研究員)として,佐藤みどり(科学技術振興事業団派遣職員(一時雇用職員))として雇用した。また2006年8月より押川清孝(株式会社ロコモジェン)を共同研究員として受け入れた。

次いで退職者として,2006年9月に助手の西山正章が退職した(2006年10月より九大学術研究員(有期契約職員)として雇用)。2007年3月に松本雅記(21世紀COE雇用)が退職した(2007年4月九州大学 生体防御医学研究所 感染防御学分野 助教に着任)。また2007年3月に大学院修士課程の松本有樹修,佐伯友子が卒業し,大学院博士課程の雑賀徹が単位取得の上退学した。さらに2007年3月共同研究員の高木正徳(日立ハイテクノロジーズ)の派遣が終了となった。

1997年11月より当研究室は科学技術振興機構(JST)による戦略的創造研究推進事業(CREST)「脳を守る(1997~2002年度)」「生物の発生・分化・再生(2002年度~)」の支援を受けている。本年度は研究員として洲崎悦生(大学院より新規雇用),技術員として小山田浩二(継続),一時雇用職員として木村美保子(継続),西村直子(継続),吉村祐子(継続),佐藤みどり(新規),事務員として太田茜(継続)をJST派遣職員として受け入れている。

A. 神経の突起伸長に必要な膜輸送制御因子 Protrudin の発見と機能解析

高等真核生物では,発生に従って各細胞系譜はその機能発現に特化した細胞分化を遂げる。神経細胞における機能的分化で最も形態的に顕著な例は,その著しい突起伸長に求められ,ときに1

メートルを超える突起を有する場合もある。このような突起形成は必然的に突起部分の細胞膜表面積の増大を伴うため、突起部分への方向性を持った膜輸送システムが働いているものと考えられているが、その分子的詳細の多くは不明であった。われわれは神経突起形成能を有するユビキチンリガーゼ E4B、およびその結合因子で多機能型膜シャペロンである FKBP38 のノックアウトマウスの解析から、これらの分子群が神経細胞の突起伸長や膜輸送システムに参与することを以前より見いだしていた。その研究過程で酵母ツーハイブリッド法によって FKBP38 結合タンパク質として新たに Protrudin を同定した。Protrudin は N 末側に Rab11 結合ドメインを有し、中央部には膜貫通ドメイン、C 末側に FYVE ドメインを有し、これらの構造的特徴から Protrudin が細胞内膜リサイクリングシステムに参与することをわれわれは想定していた。マウスにおいて、Protrudin は脳・脊髄等の神経組織に強く発現していた。驚くべきことに Protrudin を非神経細胞に強制発現すると、あたかも神経軸索のような突起が形成される。同様にラット海馬より単離した初代培養神経細胞に Protrudin を発現させると、突起伸長が著しく促進されることが明らかとなった。逆に Protrudin の発現を RNA 干渉法にて抑制すると、細胞膜が全方向に伸展し、細胞が極端に扁平化するという表現型を示す。このことから Protrudin が膜リサイクリングの方向を決定する因子であることが示唆された。Protrudin による突起伸長メカニズムを分子的に探索するため、われわれは神経成長因子 (NGF) に反応して突起伸長を起こす神経細胞株 PC12 細胞を用いて、Protrudin の作用機序を詳しく解析した。NGF 刺激によって、Protrudin はその細胞内局在を大きく変化させることが明らかとなった。つまり NGF 非存在下では、Protrudin は恐らく ER と思われる構造物に広汎に分布しているが、NGF 刺激に反応して数時間後には核周辺部の中心体領域に集積し、リサイクルエンドソームに位置する Rab11 と共局在を示すようになる。さらに経時的に突起部へと輸送され、最終的には突起先端部に濃縮する。生化学的な解析から、Protrudin は Rab11 と結合し、その結合には Protrudin の Rab11 結合ドメインが必要であることが判明した。しかし Protrudin の Rab11 結合ドメインは、他の Rab11-GTP 結合タンパク質で保存されているいくつかのアミノ酸が存在せず、一方で Rab11-GDP 結合タンパク質である GDI に認められる配列を有していた。そこで Protrudin に結合する Rab11 の性質を調べてみたところ、Rab11-GTP ではなく、Rab11-GDP に選択的に結合することが明らかとなった。従来の解析から、PC12 細胞において NGF シグナリングによる突起伸長には ERK の持続的活性化が必要であることがわかってきた。われわれはいくつかの方法により、Protrudin が NGF 刺激によって ERK 依存的にリン酸化されることを突き止めた。さらにこのリン酸化が Rab11-GDP との結合を飛躍的に高める効果があることを確認した。Protrudin と Rab11 の変異体を組み合わせる細胞遺伝学的実験によって、Protrudin は Rab11 の上流に位置する制御分子であることが判明した。Protrudin が実際に膜リサイクリングの方向を決定していることを証明するために、われわれは細胞膜からリサイクリングエンドソームに運ばれて、それが選択的に神経突起へ運ばれる細胞膜タンパク質である NgCAM の輸送を追跡した。PC12 細胞に NGF を添加すると NgCAM はリサイクリングエンドソームを経て突起先端部へと輸送されるが、Protrudin をノックダウンすると NgCAM が細胞体の細胞膜全面に運ばれるようになることがわかった。同様の効果は Rab11-GTP を過剰発現しても観察された。この結果は、Protrudin/Rab11-GDP 複合体が膜輸送システムを制御し、突起伸長に必要な方向性を決定していることを示している。このシステムが働かなくなると、膜輸送は方向性を失って輸送されてしまい、細胞膜が全方向に伸展する結果となる。現在、なぜこの Protrudin/Rab11-GDP 複合体が膜輸送方向

性を決定しているのか、その分子メカニズムを探索中である。

B. 胎盤形成に重要な F-box タンパク質 Fbxw8 の機能解析

F-box タンパク質である Fbxw8 は Cullin ファミリーの一員である Cul7 と特異的に結合し、Skp1、Rbx1 とともに SCF 複合体と類似した複合体を形成してユビキチンリガーゼ (E3) として機能していると考えられている。Cul7 ノックアウトマウスの解析の結果より、Cul7 ノックアウトマウスは子宮内において栄養膜細胞系列の分化異常と血管構築の異常を伴った胎盤の形成異常による発育遅延が見られ、出生直後に呼吸不全により死亡することが示された。さらに Cul7 ノックアウトマウスでは Fbxw8 タンパク質の発現が著しく低下しており、Cul7 は Fbxw8 の安定性にも関わっていることが示された。また最近 Cul7 は子宮内及び生後の発育遅延と顔貌の異常を呈する常染色体劣性遺伝疾患である 3M 症候群の原因遺伝子であることが報告され、Cul7 複合体の機能が臨床的にも重要であることがわかってきた。われわれは Cul7 の結合分子である Fbxw8 の生体内での機能を調べるために Fbxw8 ノックアウトマウスを作製し解析を行った。Fbxw8 ノックアウトマウスは Cul7 ノックアウトマウスと同様に子宮内発育遅延を来し、一部は胎生 12.5 ~ 13.5 日頃に子宮内で死亡していたが、生まれてきたマウスは成体まで成長した。胎盤の病理組織学的解析の結果、Fbxw8 ノックアウトマウスの胎盤は、Cul7 ノックアウトマウスの胎盤と同様に海綿状栄養膜細胞層の形成異常と、迷路層での母体由来の血液を含有する領域の減少が見られた。この異常が母体側の影響によるものか胎仔側の影響によるものか検討するため、Fbxw8 ノックアウトマウスの雌由来の胎仔および胎盤を解析した結果、Fbxw8 ノックアウトマウスで見られる異常は胎仔側の遺伝子型に依存した表現型であることが明らかとなった。生化学的解析の結果、Fbxw8 ノックアウトマウスにおいては Cul7 の分解速度に変化は見られず、Cul7 の安定性に関しては Fbxw8 は関与しないと考えられた。また Cul7 は Fbxw8 との結合を介して Cul1 に結合していることが明らかとなり、Cul7 が SCFFbxw8 を構成するための 5 番目の因子である可能性が示唆された。

C. FKBP38 によるプロテアソームのミトコンドリア局在化に関する研究

プロテアソームが細胞質および核に存在し重要な働きをしていることはよく知られている。一方、プロテアソームは細胞内小器官の外膜にも存在しているが、その局在化機構や意義に関してはよくわかっていない。われわれは、ミトコンドリア膜に局在する分子シャペロン FKBP38 がプロテアソームをミトコンドリアに局在化させるアンカーとして機能することを見出した。免疫沈降法および Far western 法を用いた解析から、FKBP38 は TPR ドメインを介してプロテアソームの S4/Rpt2 サブユニット (19S サブユニットの構成因子) と直接結合することがわかった。HeLa 細胞において、FKBP38 とプロテアソームとの共局在が確認された。また、FKBP38 ノックアウト細胞において、膜画分におけるプロテアソームの量および活性の減少が認められた。さらに、ミトコンドリア内に異常蓄積するタンパク質 OTC-delta をモデル基質に用いてプロテアソーム依存性分解について解析したところ、FKBP38 ノックアウト細胞において分解の顕著な遅延が認められた。以上の結果より、FKBP38 はプロテアソームをミトコンドリア膜に局在化させることにより、ミトコンドリア内の異常タンパク質の分解を促進していることが示唆された。このようなシステムは、ER 内の異常タンパク質を細胞質に排出して、ユビキチン-プロテアソーム系で分解する ERAD (ER-associated degradation) システムと良く似ていることから、私たちはこのシステムを

ミトコンドリア関連分解 (Mitochondria-associated degradation: MTAD) と名付けて解析を進めている。

業績目録

原著論文

1. Shirane, M., Nakayama, K. I. 2006.
Protrudin induces neurite formation by directional membrane trafficking.
Science 314, 818-821.
2. Tsunematsu, R., Nishiyama, M., Kotoshiba, S., Saiga, T., Kamura, T., Nakayama, K. I. 2006.
Fbxw8 is essential for Cul1-Cul7 complex formation and for placental development.
Mol. Cell. Biol. 26, 6157-6169.
3. Fujii, Y., Yada, M., Nishiyama, M., Kamura, T., Takahashi, H., Tsunematsu, R., Susaki, E., Nakagawa, T., Matsumoto, A., Nakayama, K. I. 2006.
Fbxw7 contributes to tumor suppression by targeting multiple proteins for ubiquitin-dependent degradation.
Cancer Sci. 97, 729-736.
4. Takahashi, A., Ohtani, N., Yamakoshi, K., Iida, S., Tahara, H., Nakayama, K., Nakayama, K. I., Ide, T., Saya, H., Hara, E. 2006.
Mitogenic signalling and the p16^{INK4a}-Rb pathway cooperate to enforce irreversible cellular senescence.
Nature Cell Biol. 8, 1291-1297.
5. Sugihara, E., Kanai, M., Saito, S., Nitta, T., Toyoshima, H., Nakayama, K., Nakayama, K. I., Fukasawa, K., Schwab, M., Saya, H., Miwa, M. 2006.
Suppression of centrosome amplification after DNA damage depends on p27 accumulation.
Cancer Res. 66, 4020-4029.
6. Ryer, E. J., Hom, R. P., Sakakibara, K., Nakayama, K. I., Nakayama, K., Faries, P. L., Liu, B., Kent, K. C. 2006.
PKC δ is necessary for Smad3 expression and transforming growth factor β -induced fibronectin synthesis in vascular smooth muscle cells.
Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 26, 780-786.
7. Humphries, M. J., Limesand, K. H., Schneider, J. C., Nakayama, K. I., Anderson, S. M., Reyland, M. E. 2006.
Suppression of apoptosis in the protein kinase C δ null mouse in vivo.
J. Biol. Chem. 281, 9728-9737.
8. Kase, S., Yoshida, K., Ohgami, K., Shiratori, K., Ohno, S., Nakayama, K. I. 2006.
Phosphorylation of p27^{KIP1} in the mitotic cells of the corneal epithelium.
Curr. Eye Res. 31, 307-312.
9. Fotovati, A., Nakayama, K., Nakayama, K. I. 2006.
Impaired germ cell development due to compromised cell cycle progression in Skp2-deficient mice.
Cell Div. 1, 4.
10. Yoshida, K., Yamaguchi, T., Shinagawa, H., Taira, N., Nakayama, K. I., Miki, Y. 2006.

- Protein kinase C δ activates topoisomerase II α to induce apoptotic cell death in response to DNA damage.
Mol. Cell. Biol. 26, 3414-3431.
11. Niki, S., Oshikawa, K., Mouri, Y., Hirota, F., Matsushima, A., Yano, M., Han, H., Bando, Y., Izumi, K., Matsumoto, M., Nakayama, K. I., Kuroda, N., Matsumoto, M. 2006.
Alteration of intra-pancreatic target-organ specificity by abrogation of Aire in NOD mice.
J. Clin. Invest. 116, 1292-1301.
 12. Shukla, A., Barrett, T. F., Nakayama, K. I., Nakayama, K., Mossman, B. T., Lounsbury, K. M. 2006.
Transcriptional up-regulation of MMP12 and MMP13 by asbestos occurs via a PKC δ -dependent pathway in murine lung.
FASEB J. 20, 997-999.
 13. Nojima, T., Hayashi, K., Goitsuka, R., Nakayama, K., Nakayama, K. I., Kitamura, D. 2006.
Double knockout mice show BASH and PKC δ have different epistatic relationships in B cell maturation and CD40-mediated activation.
Immunol. Lett. 105, 48-54.
 14. Parcellier, A., Brunet, M., Schmitt, E., Col, E., Didelot, C., Hammann, A., Nakayama, K., Nakayama, K. I., Khochbin, S., Solary, E., Garrido, C. 2006.
HSP27 favors ubiquitination and proteasomal degradation of p27^{Kip1} and helps S-phase re-entry in stressed cells.
FASEB J. 20, 1179-1181.
 15. Tsukuba, T., Yamamoto, S., Yanagawa, M., Okamoto, K., Okamoto, Y., Nakayama, K. I., Kadowaki, T., Yamamoto, K. 2006.
Cathepsin E-deficient mice show increased susceptibility to bacterial infection associated with the decreased expression of multiple cell surface Toll-like receptors.
J. Biochem. 140, 57-66.
 16. Kanematsu, T., Yasunaga, A., Mizoguchi, Y., Kuratani, A., Kittler, J. T., Jovanovic, J. N., Takenaka, K., Nakayama, K. I., Fukami, K., Takenawa, T., Moss, S. J., Nabekura, J., Hirata, M. 2006.
Modulation of GABA_A receptor phosphorylation and membrane trafficking by phospholipase C-related inactive protein/protein phosphatase 1 and 2A signaling complex underlying brain-derived neurotrophic factor-dependent regulation of GABAergic inhibition.
J. Biol. Chem. 281, 22180-22189.
 17. Hiramatsu, Y., Kitagawa, K., Suzuki, T., Uchida, C., Hattori, T., Kikuchi, H., Oda, T., Hatakeyama, S., Nakayama, K. I., Yamamoto, T., Konno, H., Kitagawa, M. 2006.
Degradation of Tob1 mediated by SCF^{Skp2}-dependent ubiquitination.
Cancer Res. 66, 8477-8483.
 18. Matsumoto, A., Onoyama, I., Nakayama, K. I. 2006.
Expression of mouse Fbxw7 isoforms is regulated in a cell cycle- or p53-dependent manner.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 350, 114-119.
 19. Hara, K., Nakayama, K. I., Nakayama, K. 2006.
Geminin is essential for the development of preimplantation mouse embryos.
Genes Cells 11, 1281-1293.

20. Shimazu, T., Komatsu, Y., Nakayama, K. I., Fukazawa, H., Horinouchi, S., Yoshida, M. 2006.
Regulation of SV40 large T-antigen stability by reversible acetylation.
Oncogene 25, 7391-7400.
21. Gao, Y., Kitagawa, K., Hiramatsu, Y., Kikuchi, H., Isobe, T., Shimada, M., Uchida, C., Hattori, T., Oda, T., Nakayama, K., Nakayama, K. I., Tanaka, T., Konno, H., Kitagawa, M. 2006.
Up-regulation of GPR48 induced by down-regulation of p27^{Kip1} enhances carcinoma cell invasiveness and metastasis.
Cancer Res. 66, 11623-11631.
22. Pula, G., Schuh, K., Nakayama, K., Nakayama, K. I., Walter, U., Poole, A. W. 2006.
PKC δ regulates collagen-induced platelet aggregation through inhibition of VASP-mediated filopodia formation.
Blood 108, 4035-4044.
23. Shukla, A., Lounsbury, K. M., Barrett, T. F., Gell, J., Rincon, M., Butnor, K. J., Taatjes, D. J., Davis, G. S., Vacek, P., Nakayama, K. I., Nakayama, K., Steele, C., Mossman, B. T. 2007.
Asbestos-induced peribronchiolar cell proliferation and cytokine production are attenuated in lungs of protein kinase C- δ knockout mice.
Am. J. Pathol. 170, 140-151.
24. Tu, X., Joeng, K. S., Nakayama, K. I., Nakayama, K., Rajagopal, J., Carroll, T. J., McMahon, A. P., Long, F. 2007.
Noncanonical Wnt signaling through G protein-linked PKC δ activation promotes bone formation.
Dev. Cell 12, 113-127.
25. Yanagawa, M., Tsukuba, T., Nishioku, T., Okamoto, Y., Okamoto, K., Takii, R., Terada, Y., Nakayama, K. I., Kadowaki, T., Yamamoto, K. 2007.
Cathepsin E deficiency induces a novel form of lysosomal storage disorder showing the accumulation of lysosomal membrane sialoglycoproteins and the elevation of lysosomal pH in macrophages.
J. Biol. Chem. 282, 1851-1862.
26. Itoh, Y., Masuyama, N., Nakayama, K., Nakayama, K. I., Gotoh, Y. 2007.
The cyclin-dependent kinase inhibitors p57 and p27 regulate neuronal migration in the developing mouse neocortex.
J. Biol. Chem. 282, 390-396.
27. Sakai, T., Sakaue, H., Nakamura, T., Okada, M., Matsuki, Y., Watanabe, E., Hiramatsu, R., Nakayama, K., Nakayama, K. I., Kasuga, M. 2007.
Skp2 controls adipocyte proliferation during the development of obesity.
J. Biol. Chem. 282, 2038-2046.
28. Uchida, T., Iwashita, N., Ohara-Imaizumi, M., Ogihara, T., Nagai, S., Choi, J. B., Tamura, Y., Tada, N., Kawamori, R., Nakayama, K. I., Nagamatsu, S., Watada, H. 2007.
Protein kinase C δ plays a non-redundant role in insulin secretion in pancreatic β cells.
J. Biol. Chem. 282, 2707-2716.
29. Mizokami, A., Kanematsu, T., Ishibashi, H., Yamaguchi, T., Tanida, I., Takenaka, K., Nakayama, K. I., Fukami, K., Takenawa, T., Kominami, E., Moss, S. J., Yamamoto, T., Nabekura, J., Hirata, M. 2007.
Phospholipase C-related inactive protein is involved in trafficking of γ 2 subunit-containing GABA_A receptors to the

- cell surface.
J. Neurosci. 27, 1692-1701.
30. Liu, Z., Liu, X., Nakayama, K. I., Nakayama, K., Ye, K. 2007.
Protein kinase C- δ phosphorylates Ebp1 and prevents its proteolytic degradation, enhancing cell survival.
J. Neurochem. 100, 1278-1288.
31. Moller, C., Karlberg, M., Abrink, M., Nakayama, K. I., Motoyama, N., Nilsson, G. 2007.
Bcl-2 and Bcl-X_L are indispensable for the late phase of mast cell development from mouse embryonic stem cells.
Exp. Hematol. 35, 385-393.
32. Matsuda, T., Matsumoto, A., Uchida, M., Kanaly, R., Misaki, K., Shibutani, S., Kawamoto, T., Kitagawa, K., Nakayama, K. I., Tomokuni, K., Ichiba, M. 2007.
Increased formation of hepatic N2-ethylidene-2'-deoxyguanosine DNA adducts in aldehyde dehydrogenase 2 knockout mice treated with ethanol.
Carcinogenesis (in press)
33. Nakagawa, T., Shirane, M., Iemura, S., Natsume, T., Nakayama, K.I. 2007
Anchoring of the 26S proteasome to the organellar membrane by FKBP38.
Genes Cells (in press)
34. Miyamoto, K., Araki, K.Y., Naka, K., Arai, F., Takubo, K., Yamazaki, S., Matsuoka, S., Miyamoto, T., Ito, K., Ohmura, M., Chen, C., Hosokawa, K., Nakauchi, H., Nakayama, K., Nakayama, K.I., Harada, M., Motoyama, N., Suda, T., Hirao, A. 2007
Foxo3a is essential for maintenance of the hematopoietic stem cell pool.
Cell Stem Cell (in press)
35. Susaki, E., Nakayama, K., Nakayama, K. I. 2007
Cyclin D2 translocates p27 out of the nucleus and promotes its degradation at the G0-G1 transition.
Mol. Cell. Biol. (in press)

総説

1. Nakayama, K. I., Nakayama, K. 2006.
Ubiquitin ligases: cell-cycle control and cancer.
Nature Rev. Cancer 6, 369-381.
2. 松本雅記, 中山敬一. 2006.
翻訳後修飾の網羅的解析: チロシンリン酸化プロテオーム解析によるシグナル伝達研究.
細胞工学 25, 602-607.
3. 中川直. 2006.
UFD 経路.
「ユビキチン-プロテアソーム系とオートファジー」蛋白質核酸酵素 (増刊) 51, 1190.
4. 洲崎悦生. 2006.
ユビキチン鎖伸長因子 E4: 謎多き重要経路.
「ユビキチン-プロテアソーム系とオートファジー」蛋白質核酸酵素 (増刊) 51, 1192.

5. 恒松良祐. 2006.
ユビキチン系による Notch シグナルの制御機構
「ユビキチン-プロテアソーム系とオートファジー」蛋白質核酸酵素 (増刊) 51, 1282-1286.
6. 中山敬一, 中山啓子. 2006.
G1 期から S 期を制御するユビキチン系.
「ユビキチン-プロテアソーム系とオートファジー」蛋白質核酸酵素 (増刊) 51, 1362-1369.
7. 松本雅記. 2006.
ポリグルタミン病とユビキチン介在性蛋白質分解-異常蛋白質の除去機構.
「ユビキチン-プロテアソーム系とオートファジー」蛋白質核酸酵素 (増刊) 51, 1428-1432.

学会発表

1. 中山敬一, 松本雅記. (2006, 4/24).
タンパク質翻訳後修飾のプロテオミクス: リン酸化とユビキチン化の網羅的解析. (シンポジウム)
第 6 回日本蛋白質科学会, 京都
2. Hara, K., Nakayama, K., Nakayama, K. I. (2006, 5/18).
Geminin is essential for development of preimplantation embryos.
Cold Spring Harbor Symposium "The Cell Cycle", Cold Spring Harbor, NY.
3. Song, M. S., Song, S. J., Kim, S. Y., Yang, T.-H., Pfeifer, G. P., Nakayama, K., Nakayama, K. I., Lim, D.-S. (2006, 5/19).
RASSF1A is required for Skp2-mediated G1-S transition and stabilization of p53.
Cold Spring Harbor Symposium "The Cell Cycle", Cold Spring Harbor, NY.
4. Susaki, E., Nakayama, K., Nakayama, K. I. (2006, 5/19).
p27 can substitute for p57 in mouse development.
Cold Spring Harbor Symposium "The Cell Cycle", Cold Spring Harbor, NY.
5. Onoyama, I., Tsunematsu, R., Nakayama, K., Nakayama, K. I. (2006, 5/19).
Fbw7 is a key regulator of cell-cycle arrest and tumorigenesis during development.
Cold Spring Harbor Symposium "The Cell Cycle", Cold Spring Harbor, NY.
6. Shirane, M., Nakayama, K. I. (2006, 6/20).
Inhibition of Rab11 by protrudin induces directional membrane transport and neurite formation.
The 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology, Kyoto, Japan.
7. Ohsaki, K., Oishi, K., Kozono, Y., Nakayama, K., Nakayama, K. I., Ishida, N. (2006, 6/21).
The role of FWD1a and FWD1b as circadian rhythm formation.
The 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology, Kyoto, Japan.
8. Nishiyama, M., Kikuchi, A., Nakayama, K. I. (2006, 6/21).
Chromatin remodeling factor Duplin is a novel oncogene that blocks p53-mediated apoptosis pathway.
The 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology, Kyoto, Japan.
9. Matsumoto, M., Oyamada, K., Hatakeyama, S., Nakayama, K. I. (2006, 6/22).
Systematic analysis of phosphotyrosine-related proteome provides novel insights into signal transduction.

(Luncheon Seminar)

The 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology, Kyoto, Japan.

10. Onoyama, I., Tsunematsu, R., Nakayama, K., Nakayama, K. I. (2006, 6/23).
Fbw7 contributes to cell-cycle regulation and tumor suppression during development.
The 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology, Kyoto, Japan.
11. Ishida, N., Hatakeyama, S., Iemura, S.-I., Natsume, T., Nakayama, K., Nakayama, K. I. (2006, 6/23).
GdX, an-X-linked ubiquitin-like modifier, is conjugated to cyclin F and regulates mitotic exit.
The 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology, Kyoto, Japan.
12. Hara, K., Nakayama, K. I., Nakayama, K. (2006, 6/23).
Geminin is essential for development of preimplantation embryos.
The 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology, Kyoto, Japan.
13. Matsumoto, A., Onoyama, I., Nakayama, K. I. (2006, 6/23).
Expression of Fbw7 isoforms is regulated in a cell cycle- or p53-dependent manner.
The 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology, Kyoto, Japan.
14. Ishikawa, Y., Onoyama, I., Nakayama, K. I., Nakayama, K. (2006, 6/23).
Regulation of CDK inhibitors by ubiquitin ligase Fbxw7.
The 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology, Kyoto, Japan.
15. Susaki, E., Nakayama, K. I. (2006, 6/23).
Cyclin D2 escorts p27 to cytoplasm and promotes its degradation at the G0-G1 transition.
The 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology, Kyoto, Japan.
16. Sugihara, E., Nakayama, K., Nakayama, K. I., Saya, H., Miwa, M. (2006, 6/23).
Suppression of centrosome amplification after DNA damage depends on p27 accumulation.
The 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology, Kyoto, Japan.
17. Suzuki, S., Fukasawa, H., Kitagawa, K., Togawa, A., Ohashi, N., Oda, T., Uchida, C., Hattori, T., Nakayama, K. I., Yamamoto, T., Hishida, A., Kitagawa, M. (2006, 6/23).
Analysis of Skp2 function in experimental nephritis using Skp2 knockout mice.
The 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology, Kyoto, Japan.
18. Nakayama, K. I., Onoyama, I. (2006, 6/23).
Fbw7 is a key regulator of cell-cycle arrest and tumorigenesis during development. (Symposium)
The 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology, Kyoto, Japan.
19. 中山敬一. (2006, 8/19).
科学者の使命とは何か：本末転倒の欺瞞に騙されることなかれ。(シンポジウム)
第46回生化学若い研究者の会夏の学校, 東京.
20. Shirane, M., Nakayama, K. I. (2006, 9/7).
Protrudin interacts with Rab11-GDP and induces neurite formation by directional membrane trafficking.
(Workshop)
US-Japan Cooperative Research Workshop on Mouse Models for Cell Cycle and Ubiquitin-mediated Degradation,
Frederick, MD, USA.
21. Nakagawa, T., Nakayama, K. I. (2006, 9/7).

- Mammalian E4 is required for cardiac development and maintenance of the nervous system. (Workshop)
US-Japan Cooperative Research Workshop on Mouse Models for Cell Cycle and Ubiquitin-mediated Degradation,
Frederick, MD, USA.
22. Nishiyama, M., Nakayama, K. I. (2006, 9/7).
Chromatin remodeling factor CHD8 is a novel oncogene that blocks p53-mediated apoptosis pathway. (Workshop)
US-Japan Cooperative Research Workshop on Mouse Models for Cell Cycle and Ubiquitin-mediated Degradation,
Frederick, MD, USA.
23. Tsunematsu, R., Nakayama, K. I. (2006, 9/7).
Fbxw8 is essential for Cul1-Cul7 complex formation and for placental development. (Workshop)
US-Japan Cooperative Research Workshop on Mouse Models for Cell Cycle and Ubiquitin-mediated Degradation,
Frederick, MD, USA.
24. Saiga, T., Nakayama, K. I. (2006, 9/7).
Fbxo45-PAM, a novel ubiquitin ligase complex, is required for synapse formation. (Workshop)
US-Japan Cooperative Research Workshop on Mouse Models for Cell Cycle and Ubiquitin-mediated Degradation,
Frederick, MD, USA.
25. Onoyama, I., Nakayama, K. I. (2006, 9/7).
Characterization of mice that lack Fbw7 in bone marrow, mammary glands or liver. (Workshop)
US-Japan Cooperative Research Workshop on Mouse Models for Cell Cycle and Ubiquitin-mediated Degradation,
Frederick, MD, USA.
26. Nakayama, K. I. (2006, 9/7).
Fbw7 is a key regulator of cell cycle exit during development. (Workshop)
US-Japan Cooperative Research Workshop on Mouse Models for Cell Cycle and Ubiquitin-mediated Degradation,
Frederick, MD, USA.
27. 杉原英志, 豊島秀男, 中山啓子, 中山敬一, 佐谷秀行, 三輪正直. (2006, 9/28).
p27 の増加は DNA 損傷後の中心体数異常の抑制に必要である.
第 65 回日本癌学会学術総会, 横浜.
28. 木村太一, 澤洋文, 中山啓子, 中山敬一, 長嶋和郎, 田中伸哉. (2006, 9/28).
ヒト滑膜肉腫関連癌原遺伝子 SYT は初期発生に必須である.
第 65 回日本癌学会学術総会, 横浜.
29. 中山敬一, 中山啓子. (2006, 9/29).
分化における細胞周期調節: その破綻による発がん. (シンポジウム)
第 65 回日本癌学会学術総会, 横浜.
30. 中山敬一. (2006, 11/30).
ユビキチン化による細胞増殖の制御: その破綻としての癌. (教育講演)
第 19 回日本バイオセラピー学会学術集会総会, 福岡.
31. 平松良浩, 北川恭子, 鈴木亨, 内田千晴, 服部隆行, 菊池寛利, 小田敏明, 畠山鎮次, 中山敬一,
山本雅, 今野弘之, 北川雅敏. (2006, 12/7).
癌抑制遺伝子産物 Tob1 の Skp2 によるユビキチン依存的分解機構
日本分子生物学会 2006 フォーラム「分子生物学の未来」, 名古屋.

32. 東田裕一, Fang, J., Erdjument-Bromage, H., Warren, M. E., Borchers, C. H., Tempst, P., Zhang, Y. (2006, 12/15).
Jmj ドメイン含有タンパク質によるヒストンの脱メチル化.
「生物の発生・分化・再生」第5回公開シンポジウム, 東京.
33. 中川直, 押川千恵, 松本雅記, 中山敬一. (2006, 12/15).
哺乳類の E4 (ユビキチンポリマー伸長因子) のノックアウトマウスおよびコンディショナルノックアウトマウスの機能解析.
「生物の発生・分化・再生」第5回公開シンポジウム, 東京.
34. 西山正章, 菊池章, 中山敬一. (2006, 12/15).
クロマチンリモデリング因子CHD8はp53依存的なアポトーシスを抑制する新規がん遺伝子である.
「生物の発生・分化・再生」第5回公開シンポジウム, 東京.
35. 小野山一郎, 松本有樹修, 松岡佐保子, 尾池雄一, 中山啓子, 中山敬一. (2006, 12/15).
Fbw7 による G0 期維持とその破綻による発がん: 種々のコンディショナルノックアウトマウスによる解析.
「生物の発生・分化・再生」第5回公開シンポジウム, 東京.
36. 洲崎悦生, 山田哲也, 尾池雄一, 片桐秀樹, 中山敬一. (2006, 12/15).
新規ユビキチン化酵素 E4B は摂食中枢の機能維持に關与する.
「生物の発生・分化・再生」第5回公開シンポジウム, 東京.
37. 雑賀徹, 多田敬典, 岡野栄之, 中山敬一. (2006, 12/15).
シナプス形成に重要な F-box タンパク質 Fbxo45.
「生物の発生・分化・再生」第5回公開シンポジウム, 東京.
38. 中山敬一. (2006, 12/15).
神経の突起伸長に必要な膜輸送制御分子 Protrudin. (シンポジウム)
「生物の発生・分化・再生」第5回公開シンポジウム, 東京.
39. 中山敬一. (2007, 3/3).
細胞周期を制御するユビキチン化機構. (シンポジウム)
第1回産業医科大学大学院シンポジウム「世界最先端の科学者たちから学ぶ」, 北九州.
40. Kitagawa, K., Hiramatsu, Y., Suzuki, T., Uchida, C., Hattori, T., Kikuchi, H., Oda, T., Hatakeyama, S., Nakayama, K. I., Yamamoto, T., Konno, H., Kitagawa, M. (2007, 3/26).
Tob1 is a novel target for degradation by the SCF^{Skp2} ubiquitin ligase.
The Second International Workshop on Cell Regulations in Division and Arrest, Onna, Okinawa, Japan.
41. Ishikawa, Y., Onoyama, I., Nakayama, K. I., Nakayama, K. (2007, 3/26).
Accumulation of Notch induces cell cycle arrest in the tumor suppressor gene Fbxw7 deficient MEFs.
The Second International Workshop on Cell Regulations in Division and Arrest, Onna, Okinawa, Japan.
42. Nakayama, K. I. (2007, 3/26).
Fbw7 is required for G0 maintenance and tumor suppression: Lessons from a series of conditional knockout mice.
(Invited speaker)
The Second International Workshop on Cell Regulations in Division and Arrest, Onna, Okinawa, Japan.

増殖分化制御学分野

Division of Biochemistry and Molecular Biology

細胞内において多様な情報の受け渡しを担う蛋白質は、基本的な幾つかのモジュールからなっている。これらのモジュールを介した分子間相互作用が蛋白質上で統合されることが、情報伝達機構の複雑な制御を可能にしていると考えられる。

このような観点から、増殖分化制御学分野では、細胞内情報伝達機構解明の良いモデルとして、食細胞 NADPH オキシダーゼの活性化機構の研究を生化学的・分子生物学的・細胞生物学的手法を用いて行うとともに、構造生物学研究を構造生物学者とのコラボレーションにより進めている。更に、特に蛋白質のドメイン構造とその分子間相互作用の視点から、細胞の極性形成や細胞骨格の制御を担う細胞内情報伝達の研究にも取り組んでいる。

A．食細胞 NADPH オキシダーゼ活性化の分子機構

食細胞 NADPH オキシダーゼは、病原性微生物の貪食時などにスーパーオキシド（高殺菌能をもつ種々の活性酸素の前駆物質）を生成する酵素系である。その酵素本体は細胞膜に存在する gp91^{phox} であり、同様に膜蛋白質である p22^{phox} と複合体を形成している（このヘテロダイマーはシトクロム b_{558} と呼ばれている）。gp91^{phox} は細胞休止時には不活性型であり、その活性化には、特異的アダプター蛋白質（p47^{phox}、p67^{phox} と p40^{phox}：それぞれ SH3 ドメインをもつ）と低分子量 G 蛋白質 Rac が刺激依存性に細胞質から細胞膜に移行してシトクロム b_{558} と相互作用する必要がある。私達はこの系に関してアダプター蛋白質による活性化機構を中心に研究を行ない、2006 年は以下のような成果を得ている。

シトクロム b_{558} と細胞質因子の相互作用は、p47^{phox} の SH3 ドメインと p22^{phox} の C 末細胞質領域の proline-rich region (PRR) との結合に依存し、この結合は gp91^{phox} 活性化の ON/OFF を担う。この結合において、p47^{phox} の 2 つの SH3 ドメインは p22^{phox} の 1 つの PRR を挟み込むように認識すること、この認識様式がオキシダーゼ活性化に必須であることを示した [Nobuhisa *et al.*, 2006]。また、この p47^{phox}-SH3 と p22^{phox}-C 末ペプチドとの複合体の立体構造を、稲垣教授（北大・院薬）との共同研究により NMR 法を用いて決定した [Ogura *et al.*, 2006]。更に、この構造解析によって見出された「p22^{phox} の PRR の C 末にある α -ヘリックス領域」がオキシダーゼ活性化を増強する役割を持つことを明らかにした [Nobuhisa *et al.*, 2006]。食細胞が微生物などを貪食した時に形成される食胞（ファゴソーム）への細胞質因子の集積が、p40^{phox} の脂質結合能により調節されていることを示すと同時に、全長 p40^{phox} の立体構造を解明した [Honbou *et al.*, 2007]。

B．新規 NADPH オキシダーゼの活性制御機構

gp91^{phox} は、N 末の 6 つの膜貫通領域（ヘム結合部位を含む）と、C 末の FAD 結合ドメイン及び NADPH 結合ドメインからなる。現在、ヒトでは、私達が新規にクローニングした Nox4 を含め 5 つの gp91^{phox} ホモログが存在することが知られており、Nox（NADPH オキシダーゼ）ファミリーと呼ばれている。2006 年は、Nox1 の活性化において、Noxo1（新規 p47^{phox} ホモログ）と p22^{phox} との結合、および Noxo1 と Noxa1（新規 p67^{phox} ホモログ）の結合が共に必要であること、また、Nox1 の

活性化に Rac が直接関与すること, Rac は Noxa1 の活性型への構造変化を促進することで働くことを明らかにした [Miyano *et al.*, 2006]. 更に Rac は, Nox3 の活性化においても働くことを明らかにした [Miyano *et al.*, in revision].

C . 細胞極性決定の分子機構

線虫から哺乳類に至る動物細胞の極性決定には, 3種の蛋白質からなる Par3-Par6-aPKC 複合体が重要な役割を果たす. この中で Par6 と aPKC の結合は, 私達が見出した新規な蛋白質間相互作用「PB1-PB1 相互作用」によるものであることを明らかにし, aPKC の1つである PKC / のPB1ドメインとPar6のPB1ドメインとの複合体の立体構造を解明した. さらに私達は Par3 の新規ホモログをクローニングし (Par3 と命名) それが細胞極性決定に関与することを示し, Par3 と Par3 の両者がリン酸化依存性に 14-3-3 蛋白質 (, , , 等の分子種) に結合することなどを明らかにしてきた. 2006 年は, ショウジョウバエの極性蛋白質 Inscuteable (Insc) のヒトホモログを同定・クローニングした [Izaki *et al.*, 2006]. ヒト Insc は, アミノ酸配列上はショウジョウバエ Insc と極めて弱い相同性しか示さないが, ヒト Par3 およびヒト LGN (あるいは LGN の paralogue であるヒト AGS3; LGN や AGS3 は 3 量体 G タンパク質 Gi の サブユニットと複合体を形成する) に同時に結合できることを見出した. これは, ヒト Insc が, Par3-Par6-aPKC 複合体と LGN/G i 複合体を繋ぐ分子であることを示している. 更に私達は, Insc と Par3 の結合様式を明らかにしている [未発表]. 一方, 酵母 two-hybrid スクリーニングにより, Par3 結合蛋白質として新規分子 Par3BMP1 (Par3-binding membrane protein 1) を単離した. Par3BMP1 は, 哺乳類上皮細胞の極性決定とタイトジャンクション形成に重要であることを示している [未発表].

D . formin 関連蛋白質 Fhos の機能解析

好中球の食作用は, 遊走, 捕食そして殺菌という一連の過程からなる複雑な細胞現象であり, 各過程は細胞骨格のダイナミックな再構築を通じて密接に関連しているが, その関連機構には不明な点が多い. formin 相同蛋白質は, Rho ファミリー-GTP 結合蛋白質の下流でアクチン分子の核化・重合を促進すると同時に, 微小管細胞骨格との連携にも関わり, 細胞骨格の統合的制御に重要な役割を果たすことが明らかになりつつある. 私達は, 脾臓及び血球系細胞で高発現している formin 相同蛋白質 Fhos1 をクローニングし, その細胞骨格制御機構を中心に研究を進めてきている. Fhos1 は, 分子のほぼ中央にポリプロリンの繰返し構造を持つ FH (formin homology) 1 ドメイン, 及びその C 末側に広く保存された FH2 ドメインを持ち, この FH1-FH2 領域でアクチンの核化・重合能を有している. このアクチン重合活性は, N 末領域と C 末に存在する DAD (dia autoinhibitory domain) との自己分子内結合により普段は抑制されており, 何らかの刺激によりその自己阻害がはずれて活性化すると考えられる. 2006 年度は, この Fhos 活性化機構の解明に重点的に取り組んできた. この自己抑制的な自己分子内結合を, 精製蛋白質を用いた *in vitro* の系で再現し, その結合様式を各種変異体を用いて詳細に検討した結果, この自己分子内結合に重要な DAD 領域のアミノ酸残基を決定するに至った [投稿準備中]. さらに, 培養細胞の強制発現系を用いた *in vivo* でのアクチン線維形成能でも, このアミノ酸置換した Fhos1 は著明なスト

レスファイバー形成を誘導した。以上, Fhos の自己抑制的分子内結合の詳細を明らかにしたが, このことは, Fhos の自己分子内結合解除による活性化のメカニズム解明に必須であると同時に, 今後, Fhos による細胞骨格の動的制御機構解明に向けて, 大きな手がかりとなると期待される。現在, 活性化シグナルに関して精力的に解析を進めている。

業績目録

原著論文

1. Miyano, K., Ueno, N., Takeya, R., and Sumimoto, H. 2006.
Direct involvement of the small GTPase Rac in activation of the superoxide-producing NADPH oxidase Nox1.
J. Biol. Chem. 281, 21857–21868.
2. Nobuhisa, I., Takeya, R., Ogura, K., Ueno, N., Kohda, D., Inagaki, F., and Sumimoto, H. 2006.
Activation of the superoxide-producing phagocyte NADPH oxidase requires co-operation between the tandem SH3 domains of p47^{phox} in recognition of a polyproline type II helix and an adjacent α -helix of p22^{phox}.
Biochem. J. 396, 183–192.
3. Ogura, K., Nobuhisa, I., Yuzawa, S., Takeya, R., Torikai, S., Saikawa, K., Sumimoto, H., and Inagaki, F. 2006.
NMR solution structure of the tandem SH3 domains of p47^{phox} complexed with a p22^{phox}-derived proline-rich peptide.
J. Biol. Chem. 281, 3660–3668.
4. Izaki, T., Kamakura, S., Kohjima, M., and Sumimoto, H. 2006.
Two forms of human Inscuteable-related protein that links Par3 to the Pins homologues LGN and AGS3.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 341, 1001–1006.
5. Takeya, R., Taura, M., Yamasaki, T., Naito, S., and Sumimoto, H. 2006.
Expression and function of Nox1g, an alternative splicing form of the NADPH oxidase organizer 1.
FEBS J. 273, 3663–3677.
6. Uchizono, U., Takeya, R., Iwase, M., Sasaki, N., Oku, M., Imoto, H., Iida, M., and Sumimoto, H. 2006.
Expression of isoforms of NADPH oxidase components in rat pancreatic islets.
Life Sci. 80, 133–139.
7. Honbou, K., Yuzawa, S., Suzuki, N. N., Fujioka, Y., Sumimoto, H., and Inagaki, F. 2006.
Crystallization and preliminary crystallographic analysis of p40^{phox}, a regulatory subunit of NADPH oxidase.
Acta Crystallogr. F Struct. Biol. Cryst. Commun. 62, 1018–1020.
8. Onohara, N., Nishida, M., Inoue, R., Kobayashi, H., Sumimoto, H., Sato, Y., Mori, Y., Nagao, T., and Kurose, H. 2006.
TRPC3 and TRPC6 are essential for angiotensin II-induced cardiac hypertrophy.
EMBO J. 25, 5305–5316.
9. Akasaki, T., Ohya, Y., Kuroda, J., Eto, K., Abe, I., Sumimoto, H., and Iida, M. 2006.
Increased expression of gp91^{phox} homologues of NAD(P)H oxidase in the aortic media during chronic hypertension: involvement of renin-angiotensin system.
Hypertens. Res. 29, 813–820.
10. Satoh, S., Tanaka, H., Ueda, Y., Oyama, J. I., Sugano, M., Sumimoto, H., Mori, Y., Makino, N. 2007.
Transient receptor potential (TRP) protein 7 acts as a G protein-activated Ca²⁺ channel mediating angiotensin II-induced myocardial apoptosis.

- Mol. Cell. Biochem.* 294, 205–215.
11. Yamamoto, A., Kami, K., Takeya, R., and Sumimoto, H. 2007.
Interaction between the SH3 domains and C-terminal proline-rich region in NADPH oxidase organizer 1 (Noxo1).
Biochem. Biophys. Res. Commun. 352, 560–565.
 12. Ueyama, T., Tatsuno, T., Kawasaki, T., Tsujibe, S., Shirai, Y., Sumimoto, H., Leto, T. L., and Saito, N. 2007.
A regulated adaptor function of p40^{phox}: distinct p67^{phox} membrane targeting by p40^{phox} and by p47^{phox}.
Mol. Biol. Cell 18, 441–454.
 13. Honbou, K., Minakami, R., Yuzawa, S., Takeya, R., Suzuki, N. N., Kamakura, S., Sumimoto, H. (co-corresponding author), and Inagaki, F. (co-corresponding author). 2007.
Full-length p40^{phox} structure suggests a basis for regulation mechanism of its membrane binding.
EMBO J. 26, 1176–1186.
 14. Shinohara, M., Shang, W. H., Kubodera, M., Harada, S., Mitsushita, J., Kato, M., Miyazaki, H., Sumimoto, H., and Kamata, T. 2007.
Nox1 redox-signaling mediates oncogenic Ras-induced disruption of stress fibers and focal adhesions by down-regulating Rho.
J. Biol. Chem. 282, in press.
 15. Fujii, M., Inoguchi, T., Maeda, Y., Sasaki, S., Sawada, F., Saito, R., Kobayashi, K., Sumimoto, H., and Takayanagi, R. 2007
Pitavastatin ameliorates albuminuria and renal mesangial expansion via down-regulation of NOX4 in db/db mice.
Kidney Int., in press.

総説

1. Takeya, R., Ueno, N., and Sumimoto, H. 2006.
Regulation of superoxide-producing NADPH oxidases in nonphagocytic cells.
Methods Enzymol. 406, 456–468.
2. Minakami, R., and Sumimoto, H. 2006.
Phagocytosis-coupled activation of the superoxide-producing phagocyte oxidase, a member of the NADPH oxidase (Nox) family.
Int. J. Hematol. 84, 193–198.
3. Takeya, R., and Sumimoto, H. 2006.
Regulation of novel superoxide-producing NAD(P)H oxidases.
Antioxid. Redox Signal. 8, 1523–1532.
4. 水上 令子, 武谷 立, 住本 英樹. 2006.
食細胞による微生物の取り込みと殺菌.
蛋白質核酸酵素 51, 109–117.
5. 住本 英樹. 2006.
レドックスシグナル伝達とそれが司る生命現象.
実験医学 24, 1721–1723.
6. 住本 英樹. 2006.
活性酸素生成酵素 Nox ファミリーとレドックスシグナリング.
実験医学 24, 1731–1736.
7. 宮野 佳, 住本 英樹. 2006.

Nox を介した細胞内シグナル伝達.

分子細胞治療 5,490-496.

8. 住本 英樹.2006.

Nox ファミリー-NADPH オキシダーゼによる活性酸素生成とその制御機構.

細胞工学 11,1306-1311.

著書

1. 住本 英樹(共編者・共著者).2007.

生体防御医学事典.

朝倉書店,東京.印刷中.

学会発表

1. Hideki Sumimoto. (2006,10/16-10/20)

Molecular composition and regulation of Nox1-3. (invited speaker)

Gordon Research Conferences on Nox-Family NADPH Oxidases, Les Diablerets (the Switzerland).

2. Hideki Sumimoto. (2006,11/10-11/11)

Role of Rac in Regulation of Nox1-3. (invited speaker)

The Phagosome and the Immune/Inflammatory Response (16th annual workshop of Massachusetts General Hospital's center of the study of inflammatory bowel disease), Boston (USA).

3. Hideki Sumimoto. (2006, 4/10-4/12)

Molecular mechanism for activation of superoxide-producing NADPH oxidases. (invited speaker)

The 50th Anniversary of Oxygenases: Advances and Reflections (The 14th Takeda Science Foundation Symposium on Bioscience), Kyoto.

4. 住本 英樹. (2006, 4/24-4/26)

活性酸素生成型 NADPH オキシダーゼ：活性型複合体形成の分子機構.

ワークショップ「超分子タンパク質複合体の分子機構」(招待)

第6回日本蛋白質科学会年会,京都.

5. 住本 英樹. (2007, 2/3)

活性酸素を作る酵素 Nox ファミリーの調節機構. (特別講演)

第17回日本臨床化学会九州支部総会 / 第51回日本臨床検査医学会九州地方会,大分.

6. 住本 英樹. (2007, 3/12-3/13)

Nox ファミリー-NADPH オキシダーゼの活性化機構.

シンポジウム「レドックス研究のフロンティア」

日本学術振興会レドックス生命科学第170委員会,大阪.

7. 宮野 佳, 上野 紀子, 武谷 立, 住本 英樹. (2006, 7/27-7/29)

スーパーオキシド生成酵素 NADPH オキシダーゼ Nox1 の活性化における低分子量 G タンパク質 Rac の役割.

第17回日本生体防御学会学術総会,札幌.

8. 宮野 佳, 上野 紀子, 武谷 立, 住本 英樹. (2006, 9/22-9/23)

スーパーオキシド生成酵素 NADPH オキシダーゼ Nox1 の活性化における低分子量タンパク質 Rac の役割.

第 12 回 MPO 研究会, 大阪.

9. Kei Miyano, Noriko Ueno, Ryu Takeya, Hideki Sumimoto. (2006,10/16-10/20)
Direct Involvement of the Small GTPase Rac in Activation of the Superoxide-Producing NADPH Oxidase Nox1.
Gordon Research Conferences on Nox-Family NADPH Oxidases, Les Diablerets (the Switzerland).
10. 小椋 賢治, 信久 幾夫, 湯沢 聡, 武谷 立, 鳥飼 真之介, 才川 和也, 住本 英樹, 稲垣 冬彦. (2006, 4/24-4/26)
p47^{phox} タンデム SH3 ドメインと p22^{phox} 由来ペプチド複合体の NMR による溶液立体構造.
第 6 回日本蛋白質科学会年会, 京都.
11. Kei Miyano, Noriko Ueno, Ryu Takeya, Hideki Sumimoto. (2006,6/18-6/23)
Direct Involvement of the Small GTPase Rac in Activation of the Superoxide-Producing NADPH Oxidase Nox1.
第 20 回国際生化学・分子生物学会議/第 11 回アジア・オセアニア生化学者・分子生物学者
連合会議, 京都.
12. Sachiko Kamakura, Tomoko Izaki, Motoyuki Kohjima, Hideki Sumimoto. (2006, 6/18-6/23)
Human Inscuteable- related protein links Par3 to the Pins homologues LGN and AGS3 to regulate cell polarity.
第 20 回国際生化学・分子生物学会議/第 11 回アジア・オセアニア生化学者・分子生物学者
連合会議, 京都.
13. Kazuya Houbou, Satoru Yuzawa, Nobuo N. Suzuki, Yuko Fuzioka, Reiko Minakami, Hideki Sumimoto, Fuyuhiko Inagaki. (2006, 6/18-6/23)
Crystal structure of p40^{phox} a regulatory subunit of phagocyte NADPH oxidase.
第 20 回国際生化学・分子生物学会議/第 11 回アジア・オセアニア生化学者・分子生物学者
連合会議, 京都.
14. Kenji Ogura, Ikuo Nobuhisa, Satoru Yuzawa, Ryu Takeya, Shinnosuke Torikai, Kazuya Saikawa, Hideki Sumimoto, Fuyuhiko Inagaki. (2006, 6/18-6/23)
NMR solution structure of the tandem SH3 domains of p47^{phox} complexed with a p22^{phox} derived proline-rich peptide.
第 20 回国際生化学・分子生物学会議/第 11 回アジア・オセアニア生化学者・分子生物学者
連合会議, 京都.
15. Naoya Onohara, Hideki Sumimoto, Yasuo Mori, Taku Nagao.
Diacylglycerol-mediated Ca²⁺ signaling through TRPC6 is essential for angiotensin-induced NFAT activation and cardiac hypertrophy. (2006, 6/18-6/23)
第 20 回国際生化学・分子生物学会議/第 11 回アジア・オセアニア生化学者・分子生物学者
連合会議, 京都.
16. Ryu Takeya, Hideki Sumimoto. (2006, 6/18-6/23)
The activation mechanism of the formin-homology protein Fhos1/FHOD1.
第 20 回国際生化学・分子生物学会議/第 11 回アジア・オセアニア生化学者・分子生物学者
連合会議, 京都.
17. Ryu Takeya and Hideki Sumimoto. (2006, 9/1-9/3)

Phosphorylation-dependent regulation of the formin-homology protein Fhos1/FHOD1
International Symposium on Bio-nanosystems, Matsushima, Japan

分子腫瘍学分野

Division of Molecular and Surgical Oncology

細胞機能制御学部門（分子腫瘍学分野）では、（A）癌の基礎研究、（B）癌の遺伝子診断法の確立、（C）新しい治療の開発、を研究の3つの柱と位置づけ研究を推進している。人事面では、平成19年3月に講師・松本敏文が独立法人国立病院機構別府医療センター外科へ転出した。また平成18年12月には中村能人が東京慈恵会大学外科、張翔が大阪市立大学外科、横江毅が三重大学外科へ、平成19年3月には小坂愉賢が北里大学外科、家田敬輔が群馬大学外科、平崎重雄が東京医科歯科大学外科へそれぞれ転出した。一方、平成18年4月より坂下博之（東京医科歯科大学・大学院）、喜多芳昭（鹿児島大学・大学院）、坂下克也（大阪市立大学・大学院）、佐伯泰愼（九州大学・大学院）が、7月からは高角康志（東京医科歯科大学・大学院）および修士課程大学院生として、松崎信治、川本 恵、福吉由起が、平成19年1月には大熊誠尚（医員）がそれぞれ着任した。平成19年4月より蒲原行雄（講師）が長崎大学外科より、岩槻政晃（医員）、横堀武彦（群馬大学外科・共同研究員）が着任し、現在総員19名で臨床・研究を進めている。

研究室で取り組んでいる研究の内容と、その歩みについてご紹介いたします。

A. 癌の基礎的研究

a) 疾患関連遺伝子のマイクロアレイによる包括的解析

1. DNA microarray 法を用いた遺伝子解析

DNA マイクロアレイ法は多数（～数万）の遺伝子の発現を一度に解析できる方法である。教室では胃癌・食道癌・大腸癌・肝臓癌検体を用いて癌関連遺伝子マイクロアレイ解析を行ったところ、癌の悪性度のクラスタリングを行う過程で、遺伝子によって加重を変えて解析をすることで、リンパ節転移・進行度・予後を反映する遺伝子群の抽出に成功した。更に術前生検標本を用いたマイクロアレイ解析も可能となった。18年度はCREST大腸癌研究の一環として大腸癌のLMD標本を用いた詳細な検討を行い、大腸癌発癌に関連する70遺伝子(FABP6: Ohmachi et al. *Clin Cancer Res*, 2006, TRIM29: Kosaka et al. *Ann Surg Oncol*, in press) を抽出した。また肝臓癌でも発癌を規定する遺伝子群を見いだした(Ustunomiya et al. *World J Gastroenterol*, 2007)。

2. aCGH法による包括的ゲノム解析

これまでのマイクロアレイによる遺伝子発現解析に加え、平成17年度からはゲノムDNAの欠失・増幅を全ゲノムレベルで行えるaCGH法（アレイ comparative genomic hybridization 法）を導入して、消化器癌の微細なゲノム変化を検討している。LMD法と組み合わせることで、食道癌、大腸癌の多段階病変を詳細に検討している(Hirasaki et al. *Oncologist*, in press)。また同じ病変のmRNA発現プロファイルとDNAゲノム変異を同時に検索し、全ゲノム上におけるマッピングを開始した。更に18年度からは幹細胞に注目しマウス化学発癌モデルによる多段階変化とゲノム変異について検討している。

3. miRNAの癌における意義の解明

最近、蛋白をコードしない領域の機能性RNA異常(miRNA)の存在が明らかになってきており、これを介した癌化のメカニズムが注目を浴びるようになってきている。そこで我々はmiRNAの変化と共にそれらの病変における既存のゲノム変化、遺伝子発現レベルの変化を包括的・統合的に解明し新しい視点からがん病態を捉えると共に、新規治療法の開発を目指すことを目的とした研究を開始した。18年度は(1)miRNAを400種類搭載したアレイチップ(2)RT-PCR法による検索を行い、大腸癌ではmir19,20,21が増加しており、臨床病理学的因子との関連がうかがえることが明らかになってきた。

b) 消化器癌における癌幹細胞の研究

血球細胞のように腫瘍にも幹細胞という分化能と自己複製能をもった細胞が存在し、これらの細胞が分化増殖して腫瘍を形成すると考えられている。腫瘍幹細胞の同定とその機能の解明を目的として、肝臓癌細胞株の中に幹細胞の資格を持つ細胞群を同定することに成功した。これらの細胞は全細胞中1~2%しか存在しないが、肝臓と胆管に共通する未分化な遺伝子群、あるいは薬剤耐性遺伝子を強く発現していることが示された(Haraguchi et al, *Stem Cells*, 2006, Haraguchi et al, *Hum Cell*, 2006)。現在、胃癌、食道癌、大腸癌、膵臓癌についても同様の癌幹細胞候補を見いだした。これらについては細胞生物学的機能解明とともに、共通する幹細胞マーカーの検索を精力的に進めているところである。また癌の転移形成あるいは薬剤抵抗性に癌幹細胞が関与する可能性を詳細に検討している。

c) 癌の治療を困難にしている癌の多様性の解析

1. 動物多段階発癌モデルによる発癌機構と癌多様性のメカニズム解明

癌の多様性は癌治療を困難にしている。われわれの作成したラット多段階発癌モデルを用い、それらの腫瘍(パピローマ 進行食道癌)組織における遺伝子発現パターンを、特にLCM(Laser Captured Microdissection)法とDNA microarray法を応用して解析し、多段階発癌過程における遺伝子発現プロファイルを明らかにした(Nishida et al. *Cancer Res*, 2005)。平成18年度にはマウス発癌モデル(AOM)を導入し(1)健常上皮(2)腺腫様変化(3)早期癌(4)進行癌における遺伝子変化(ゲノム変異、発現変異、蛋白変異)について特に消化管幹細胞との関連について研究を開始した。

2. LMDとDNAマイクロアレイを用いた消化器癌多様性のメカニズム解明

癌における腫瘍内の癌多様性、あるいは原発巣と転移巣の違いを明らかにする目的でLMD法、T7遺伝子増幅法、DNA microarrayを応用した解析を行っている。現在、消化器癌および乳癌において新規癌関連遺伝子や癌抗原の同定を行っており、その一つとして乳癌原発巣と転移リンパ節腫瘍における遺伝子変異を詳細に検討し転移関連遺伝子群を見いだした。現在その詳細を検討中である。

d) 腫瘍における各種癌関連遺伝子の解析と新しい癌関連遺伝子の同定

1. 消化器癌における EGFR 遺伝子突然変異

分子標的薬剤イレッサはEGFR遺伝子突然変異がある症例ではより有効であることが肺癌で報告されたが、我々は大腸癌症例においてLMD法を加味したEGFR遺伝子検索を行ったところ、33例中4例(12%)に突然変異を見つけ報告した(Nagahara et al, *Clin Cancer Res*, 2005)。従来大腸癌には使用が認めれないイレッサの適応拡大の可能性が示された。次いで胃癌におけるEGFR遺伝子突然変異を検索したところ大腸癌と異なり胃癌では変異を認めなかった(Mimori et al, *J Surg Oncol*, 2006)。18年度は食道癌での検索を行い頻度は低いものの変異を認めた(Sudo et al, *Eur J Surg Oncol*, 2007)。

2. FHIT/FRA3B領域におけるゲノム解析と癌における遺伝子欠失機序の解明

我々はヒト3番染色体3p14.2領域から癌関連遺伝子FHITを単離し、癌組織でFHITが欠落していることを明らかにした(Inoue H et al, *PNAS* 1998, Mimori K et al. *PNAS* 1999, Shiraishi T et al *PNAS* 2001)。一方、機能面に介してFhitはcaspaseの亢進を介してapoptosisに関連することがわかってきた。またFhitが遺伝子修復酵素Msh2と密に関連することを明らかにした(Mori M. et al. *Cancer Res*, 2001)。更に炎症(特にプロスタグランジン系)と癌という観点から検索したところ、FHIT遺伝子発現は反復する炎症に影響を受けること、またNSAID系の抗炎症薬がその作用を押さえることを見いだした(Mimori et al, *Cancer Res*, 2006)。

e) プロテインチップを用いた癌の包括的蛋白発現解析

当科ではこれまでDNA・RNAを対象とした癌の遺伝子解析を行ってきたが、腫瘍マーカーや分子標的薬剤の検索を今後より多角的に検討するために、昨年度プロテインチップによる包括的蛋白ペプチド解析装置を導入した。LMDを利用した微細病変による蛋白発現の違いを現在検索中である。この装置の導入により今後、DNA・RNA・蛋白と3位一体型の研究が可能となった。

B. 癌の遺伝子診断法の確立

a) 癌の微小転移の検出

病理診断で転移陰性のリンパ節に対し遺伝子診断(CEAとMAGE遺伝子のRT-PCR法)を用い微小転移を検出してきた。n0症例の術後再発予測に遺伝子診断が有用であった。当研究は厚生省科学研究費の対象となり平成17年3月時点で全国多施設共同研究として1500例の末梢血・骨髄液を収集しており、精力的に解析が進んでいる(Masuda et al, *Int J Oncol*, 2005, Kosaka et al, *Br J Cancer*, 2007)。

b) 疾患感受性遺伝子の同定・検索

われわれは消化器癌を対象として、環境中の発癌物質の代謝酵素遺伝子を含め、様々な癌関連遺伝子(L-myc, NAT2, COMT, DH3, ALDH2, p53など)の多型性検索に取り組んでいる。癌へのかかり易さを遺伝子多型の観点から予測できるようになれば、発癌のハイリスク群をより客観的に評価することが可能となり、将来発癌に対する予防策を講じる一助となることが期待される。

c) 大腸癌の発生、進展および治療感受性に関わる生活習慣および遺伝子多型の解析

平成16年度10月からは全国7施設共同によるクレスト(科学技術振興機構)研究が5年計画で始まり大腸癌2000例、健常者3000例の大規模スタディーを開始したが、平成19年度3月時点で総計4300例の症例を収集し、食事を中心とする疫学的観点、DNA多型、遺伝子発現マイクロアレイ解析を同時に進めているところである。当科が主任研究施設である。18年度は大腸癌300例を対象に機能的遺伝子多型15種類を検討したところ、SMYD3が日本人大腸癌発癌に関連することを見いだした。

d) 食道癌の発生、進展および治療感受性に関わる生活習慣および遺伝子多型の解析

平成18年度4月からは全国5施設共同による基盤研究S(文部科学省)研究が5年計画で始まり食道癌1000例、健常者2000例の大規模スタディーを開始した。当科が主任研究施設である。18年度中に食道癌500例の症例を集積し、プロジェクトは順調に推移している。

C. 新しい治療法の開発

a) 腫瘍拒絶抗原を用いた癌特異的免疫療法

1. MAGE ペプチドと樹状細胞を用いた癌ペプチドワクチン療法

腫瘍拒絶抗原 MAGE ペプチドを用いた DC ワクチン療法を世界に先駆けて臨床応用し、進行再発消化器癌13症例に行ったところ副作用は全く認めず高い評価を受けた(Sadanaga et al, *Clin Cancer Res*, 2001)。治療効果については転移性肺癌の縮小、再発リンパ節の縮小した症例も認めた。平成17年2月に本治療は厚生労働省より高度先進医療の認可を受けることができ、現在30例に治療を行っている。

2. 新規腫瘍拒絶抗原の検討とペプチドワクチン療法対象症例の拡大

腫瘍拒絶抗原としてこれまで報告してきた NY-ESO-1, LAGE-1, SSX, SCP-1 に加え、新たに胃癌における候補抗原として OIP5 を見いだした(Nakamura et al, *Ann Surg Oncol*, 2006)。ペプチドワクチン治療については平成16年度よりがんトランスレーショナル・リサーチ(代表:三重大学玖珠教授)に参加し全国規模の治療研究を展開継続中である。

3. 効果的な DC・ペプチドワクチン療法の開発

担癌患者では免疫能が低下しているため、よりよい治療効果が望めない。Balb/c マウスの大腸癌担癌モデルを用いた解析の結果、担癌マウス由来の DC では健常マウス由来の DC に比較して機能低下していたが、OK-432 の投与により DC の抗原提示能の増強、腫瘍内 T リンパ球の増加を伴う抗腫瘍効果が得られることがわかった(Mashino et al, *Mol Cancer Ther*, 2002, Tanaka et al *Int J Oncol*, 2006)。DC ワクチン OK432 の併用を加えた臨床的検討をおこなってきたい。

b) 脂肪幹細胞を用いた再生医療

近年細胞工学の進展、各種増殖因子の同定などにより様々な組織のもとになる細胞、すなわち「幹細胞」の存在が明らかにされてきた。私たちは乳癌術後の乳房の変形、欠如あるいは炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病)治療のために脂肪幹細胞を用いた再生医療の可能性を検討

し、脂肪幹細胞の分離・臨床応用を精力的に進めている米国 Cytori 社との共同研究を開始した平成 18 年度には学内倫理委員会の承認のもと臨床応用を開始し、現在までに 9 例の治療を行い、その結果は良好である。脂肪幹細胞は心筋細胞への分化も報告されており、この点に関しては当病院・循環器内科との共同研究を行う予定にしている。

業績目録

原著論文

- 1 Mimori K, Nagahara H, Sudo T, Ishii H, Yamashita K, Barnard GF, Mori M. The epidermal growth factor receptor gene sequence is highly conserved in primary gastric cancers. *J Surg Oncol* 2006;93(1):44-46.
- 2 Iinuma H, Okinaga K, Egami H, Mimori K, Hayashi N, Nishida K, Adachi M, Mori M, Sasako M. Usefulness and clinical significance of quantitative real-time RT-PCR to detect isolated tumor cells in the peripheral blood and tumor drainage blood of patients with colorectal cancer. *Int J Oncol* 2006;28:297-306.
- 3 Ogawa K, Utsunomiya T, Mimori K, Tanaka F, Haraguchi N, Inoue H, Murayama S, Mori M. Differential gene expression profiles of radioresistant pancreatic cancer cell lines established by fractionated irradiation. *Int J Oncol* 2006;28:705-713 .
- 4 Mimori K, Ishii H, Nagahara H, Sudo T, Yamashita K, Inoue H, Barnard GF, Mori M. FHIT is up-regulated by inflammatory stimuli and inhibits prostaglandin E2-mediated cancer progression. *Cancer Res* 2006;66(5):2683-2690
- 5 Sonoda H, Inoue H, Ogawa K, Utsunomiya T, Masuda A, Mori M. Significance of Skp2 expression in primary breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12(4):1215-1220 .
- 6 Haraguchi N, Utsunomiya T, Inoue H, Tanaka H, Mimori K, Barnard, GF, Mori M. Characterization of a side population of cancer cells from human gastrointestinal system. *Stem Cells* 2006; 24(3):506-513 .
- 7 Tanaka S, Pero S, Taguchi K, Shimada M, Mori M, Krag D, Arii S. Specific peptide ligand for Grab7 signal transduction protein and pancreatic cancer metastasis. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(7):491-498 .
- 8 Kim MS, Yamashita K, Beak JH, Park HL, Carvalho AL, Osada M, Hoque MO, Upadhyay S, Tokumaru Y, Mori M, Sidransky D. N-Methyl-D-Aspartate Receptor Type 2B is epigenetically inactivated and exhibits tumor suppressor activity in human esophageal cancer. *Cancer Res* 2006; 66(7):3409-3418.
- 9 Yamashita K, Park HL, Kim MS, Osada M, Tokumaru Y, Inoue H, Mori M, Sideransky D. PGP9.5 methylation in diffuse type gastric cancer. *Cancer Res* 2006; 66(7):3921-3927.
- 10 Haraguchi N, Inoue H, Tanaka F, Mimori K, Utsunomiya T, Sasaki A, Mori M. Cancer stem cells in human gastrointestinal cancers. *Human Cell* 2006; 19(1):24-29.
- 11 Ohmachi T, Tanaka F, Mimori K, Yanaga K, Mori M. Clinical significance of TROP2 expression in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12(10):3057-3063.
- 12 Ohta M, Tanaka F, Sadanaga N, Yamaguchi H, Inoue H, Mori M. Expression of the TRAG-3 gene in human esophageal cancer. *Oncol Rep* 2006; 15(6):1529-1532.
- 13 Mimori K, Sadanaga N, Yoshikawa Y, Ishikawa K, Hashimoto M, Tanaka F, Sasaki A, Inoue H, Sugimachi K, Mori M. Reduced tau expression in gastric cancer identify candidates for successful paclitaxel treatment. *Br J Cancer* 2006 ; 94:1894-1897.

- 14 Sasaki A, Iwashita Y, Shibata K, Ohta M, Kitano S, Mori M. Preoperative transcatheter arterial chemoembolization reduces long-term survival rate after hepatic resection for resectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2006 ;32:773-779.
- 15 Okamoto M, Utsunomiya T, Wakiyama S, Hashimoto M, Fukuzawa K, Ezaki T, Hanai T, Inoue H, Mori M. Specific gene-expression profiles of noncancerous liver tissue predict the risk for multicentric occurrence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-positive patients. *Ann Surg Oncol* 2006;13(7):947-954 .
- 16 Ohmachi T, Inoue H, Mimori K, Tanaka F, Sasaki A, Fujii H, Yanaga K, Mori M. Fatty acid binding protein 6, FABP6, is overexpressed in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12(17):5090-5095.
- 17 Ieta K, Tanaka F, Utsunomiya T, Kuwano H, Mori M. CEACAM6 gene expression in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Cancer* 2006; 95:532-540.
- 18 Tanaka F, Yamaguchi H, Haraguchi N, Mashino K, Ohta M, Inoue H, Mori M. Efficient induction of specific cytotoxic T lymphocytes to tumor rejection peptide using functional matured 2 day-cultured dendritic cells derived from human monocytes. *Int J Oncol* 2006; 29:1263-1268.
- 19 Nakashima H, Karimine N, Asoh T, Ueo H, Kohnoe S, Mori M. Risk factors of abdominal surgery in patients with collagen diseases. *Am Surg* 2006; 72:843-848.
- 20 Tsutsui S, Inoue H, Yasuda K, Suzuki K, Takeuchi H, Nishizaki T, Higashi H, Era S, Mori M. Angiopoietin 2 expression in invasive ductal carcinoma of the breast: its relationship to the VEGF expression and microvessel density. *Br Cancer Res* 2006 ; 98:261-266.
- 21 Uchikado Y, Inoue H, Haraguchi N, Mimori K, Natsugoe S, Okumura H, Aikou T, Mori M. Gene expression profiling of lymph node metastasis by oligomicroarray analysis using laser microdissection in esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2006; 29:1337-1347.
- 22 Sasaki A, Ishikawa K, Haraguchi N, Inoue H, Ishio T, Shibata K, Ohta M, Kitano S, Mori M. Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) expression in hepatocellular carcinoma with bone metastasis. *Ann Surg Oncol* 2007;14(3):1191-1199.
- 23 Utsunomiya T, Okamoto M, Wakiyama S, Hashimoto M, Fukuzawa K, Ezaki T, Aishima S, Yoshikawa Y, Hanai T, Inoue H, Barnard GF, Mori M.
A specific gene-expression signature quantifies the degree of hepatic fibrosis in patients with chronic liver disease
World J Gastroenterol 2007;13(3): 383-390.
- 24 Mimori K, Kosaka Y, Hirasaki S, Kita Y, Moriyama N, Mori M
Disseminated isolated tumor cells in bone marrow of esophageal cancer cases
Esophagus 2007;4(1):29-33.
- 25 Nakamura Y, Tanaka F, Nagahara H, Ieta K, Harauchi N, Mimori K, Sasaki A, Inoue H, Yanaga K, Mori M
Opa interacting protein 5 (OIP5) is a novel cancer-testis Specific gene in gastric cancer.
Ann Surg Oncol 2007;14(2): 885-892.
- 26 Sudo T, Mimori K, Nagahara H, Mori M
Identification of EGFR mutations in esophageal cancer
Eur J Surg Oncol 2007;33(1): 44-48.
- 27 Ishikawa K, Sasaki A, Haraguchi N, Yoshikawa Y, Mori M.
A case of α -fetoprotein producing intrahepatic cholangiocarcinoma suggests probable cancer stem cell origin

総説

- 1 増田隆明、三森功士、森 正樹
微小転移
日本臨床 2006;64(3):442-449
- 2 井上 裕、張 翔、森 正樹
分子標的治療薬
臨床と研究 2006;83(5):636-642
- 3 井上 裕、森 正樹
IGF-1 とインスリンは腺腫様ポリープの発生・進展に關与
Review of Gastroenterology 2006;1:48-51
- 4 宇都宮 徹、原口直紹、森 正樹
がん幹細胞の概念に基づく消化器癌化学療法の最適化
外科治療 2006;95(1):77-83
- 5 森 正樹
癌幹細胞—はじめに—
医学のあゆみ 2006;219(3):175
- 6 原口直紹、森 正樹
癌幹細胞—消化器癌における癌幹細胞—
医学のあゆみ 2006;219(3):205-209
- 7 Mori M, Natsugoe S
Panel discussion 3: Diagnosis and clinical significance of micrometastasis in esophageal cancer.
Esophagus 2006;3(4):183-184
- 8 田中文明、太田光彦、原口直紹、三森功士、佐々木淳、宇都宮徹、井上 裕、森 正樹
樹状細胞と癌抗原ペプチドを用いた進行消化器癌患者に対する癌ワクチン療法—有効な症例とは *Biotherapy* 2006; 20:197-200
- 9 横江 毅、楠 正人、森 正樹
アポトーシス. *Surgery Frontier* 2007;14: 78-81
- 10 井上 裕、森 正樹:
進行大腸癌に対する分子標的治療の最前線.
Frontiers in Gastroenterology 2007;12(1): 48-55
- 11 高角康志、森 正樹:
遺伝子検査.
からだの科学 2007;253: 123-127
- 12 原口直紹、森 正樹:
腸管システムにおける癌幹細胞と大腸癌.
細胞工学 2007;26(5): 527-531

- 13 Natsugoe S, Mori M
Isolated tumor cells in esophageal cancer
Esophagus 2007;4(1):1-5

著書

- 1 森 正樹
癌性腹膜炎
今日の治療指針 2006; 1: 369-370
- 2 森 正樹
大腸癌取扱い規約
大腸癌取扱い規約 2006
- 3 宇都宮徹、森 正樹
肝線維化の分子遺伝学的評価
肝臓病の最新治療 2006; 185-190
- 4 佐々木淳、北野正剛、森 正樹
小型肝癌の治療方針
肝臓病の最新治療 2006; 1 :228-231
- 5 森 正樹
C. 腫瘍免疫
新臨床外科学 2006;4:136-140

学会発表

- 1 原口直紹、家田敬輔、田中文明、三森功士、松本敏文、井上 裕、森 正樹
大腸癌の発生と幹細胞 別府消化器癌セミナー 別府 (一般演題) 2006.5.20
- 2 Mori M
Cancer stem cells in solid cancer
16th World Congress of the International Association Surgeons & Gastroenterologists
Madrid (invited lecture) 2006.5.27
- 3 田中文明、原口直紹、石川健二、三森功士、佐々木 淳、井上 裕、森 正樹
今後の癌ワクチン治療の工夫
第27回癌免疫外科研究会 北九州 (シンポジウム) 2006.6.1
- 4 家田敬輔、田中文明、中村能人、原口直紹、佐々木 淳、三森功士、井上 裕、桑野博行、森 正樹
肝内胆管癌における CEACAM6 発現の臨床病理学的意義第27回癌免疫外科研究会 北九州
(一般演題) 2006.6.1
- 5 石川健二、田中文明、横江 毅、原口直紹、三森功士、松本敏文、井上 裕、森 正樹
癌特異的免疫療法の新展開 第11回癌と遺伝子・大分外科フォーラム 大分 (一般演題)
2006.6.20
- 6 平崎重雄、野口 剛、大貫順子、森田桂子、田中文明、三森功士、佐々木 淳、井上 裕、

- 杉原健一、平野 隆、森 正樹
アレイ CGH を用いた食道癌におけるゲノム変化の検索
第 60 回日本食道学会学術集会 東京 (ポスター) 2006.6.30
- 7 田中文明、原口直紹、小坂愉賢、三森功士、松本敏文、井上 裕、森 正樹
高度先進医療としての樹状細胞療法
日本リンパ網内系学会 名古屋 (シンポジウム) 2006.6.30
- 8 三森功士、小坂愉賢、平崎重雄、田中文明、井上 裕、森 正樹
食道癌の ITC の臨床的意義に関する研究について、胃癌・乳癌症例解析結果に基づく提言
第 60 回日本食道学会学術集会 東京 (パネルディスカッション) 2006.7.1
- 9 主藤朝也、三森功士、田中文明、井上 裕、藤田博正、白水和雄、森 正樹
食道癌における EGFR の遺伝子変異の解析
第 60 回日本食道学会学術集会 東京 (ポスター) 2006.7.1
- 10 田中文明、原口直紹、石川健二、佐々木 淳、井上 裕、森 正樹
今後の癌特異的免疫療法の工夫
第 61 回日本消化器外科学会定期学術総会 横浜 (シンポジウム) 2006.7.13
- 11 森 正樹
消化器癌に対する分子生物学の貢献
第 61 回日本消化器外科学会定期学術総会 横浜 (教育講演) 2006.7.15
- 12 三森功士、深川剛生、片岡明美、石川健二、増田隆明、小坂愉賢、平崎重雄、大野真司、
笹子三津留、森 正樹
胃癌における血液または骨髄中遊離癌細胞の臨床的意義に関する多施設共同研究による検討
第 61 回日本消化器外科学会定期学術総会 横浜 (パネルディスカッション) 2006.7.15
- 13 家田敬輔、田中文明、中村能人、原口直紹、石川健二、松本敏文、三森功士、井上 裕、桑
野博行、森 正樹
ZWINT 遺伝子発現の肝細胞癌における臨床病理学的意義
第 17 回日本消化器癌発生学会総会 名古屋 (ワークショップ) 2006.9.14
- 14 中村能人、田中文明、井上 裕、松本敏文、三森功士、石川健二、原口直紹、大町貴弘、矢
永勝彦、森 正樹
消化器癌における新たな癌遺伝子 ; KIF14
第 17 回日本消化器癌発生学会総会 名古屋 (ワークショップ) 2006.9.15
- 15 Mori M, Haraguchi N, Utsunomiya T, Inoue H, Tanaka F, Mimori K
Cancer stem cell-like cells in digestive organ.
Sixteenth International Symposium the Hiroshima Cancer Seminar Hiroshima (invited lecture) 2006.10.22
- 16 松本敏文、松崎信治、高角康志、石川健二、原口直紹、坂下博之、三森功士、田中文明、井
上 裕、早川宏司、Hedrick HH、森 正樹
脂肪組織由来幹細胞を使用した再生医療の臨床研究について
第 9 回九州大学生体防衛医学研究所リトリート 大分県由布市 (一般口演) 2006.11.18
- 17 田中文明、原口直紹、小坂愉賢、石川健二、三森功士、松本敏文、井上 裕、森 正樹
分子標的治療としての癌特異的免疫療法の今後の工夫

- 第 19 回日本バイオセラピー学会学術集会総会 福岡 (シンポジウム) 2006.11.30
- 18 喜多芳昭、田中文明、三森功士、原口直紹、松本敏文、井上 裕、夏越祥次、愛甲 孝、森 正樹
食道扁平上皮癌における LAMB3 と COL7A1 の発現 第 19 回日本バイオセラピー学会学術集会総会 福岡 (ワークショップ) 2006.12.1
- 19 本山一夫、田中文明、三森功士、松本敏文、井上 裕、杉原健一、森 正樹
大腸癌における BMP7 の臨床的意義
第 19 回日本バイオセラピー学会学術集会総会 福岡 (ワークショップ) 2006.12.1
- 20 川本 恵、中村能人、田中文明、三森功士、原口直紹、松本敏文、井上 裕、森 正樹
胃癌における新規治療ターゲット MCAK
第 19 回日本バイオセラピー学会学術集会総会 福岡 (ワークショップ) 2006.12.1
- 21 Mori M, Haraguchi N, Tanaka F, Mimori K, Matsumoto T, Inoue H
Cancer stem cell research in solid cancer
International Symposium on Tumor Biology in Kanazawa 2007. Kanazawa (invited lecture) 2007.1.25
- 22 宇藤満昭、吉河康二、田中文明、三森功士、森 正樹
当院における非浸潤性乳管癌の組織像と細胞像の対比
第 22 回日本臨床細胞学会大分県支部学術集会 大分市 2007.2.18
- 23 Mimori K, Fukagawa T, Kosaka Y, Ishikawa K, Etoh T, Sasako M, Mori M
A large-scale study of MT1MMP as a marker for isolated tumor cells in peripheral blood and bone marrow in gastric cancer cases
Society of Surgical Oncology 60th Annual Cancer Symposium. Washington (Poster) 2007.3.16
- 24 Motoyama K, Tanaka F, Mimori K, Matsumoto T, Inoue H, Sugihara K, Mori M
Clinical Significance of BMP7 in Human Colorectal Cancer
Society of Surgical Oncology 60th Annual Cancer Symposium. Washington (Poster) 2007.3.17
- 25 井上 裕、田中文明、森 正樹
癌ワクチン療法の基礎と臨床
第 5 回日本臨床腫瘍学会学術集会 札幌市 (シンポジウム) 2007.3.23
- 26 原口直紹、家田敬輔、田中文明、三森功士、松本敏文、井上 裕、森 正樹
肝臓癌幹細胞の同定と検証
第 107 回日本外科学会定期学術集会 大阪 (ポスター) 2007.4.11
- 27 坂下克也、喜多芳昭、原口直紹、三森功士、松本敏文、平川弘聖、森 正樹
胃癌における TNS4 遺伝子の臨床病理学的意義
第 107 回日本外科学会定期学術集会 大阪 (ポスター) 2007.4.11
- 28 喜多芳昭、三森功士、中村能人、坂下克也、井上 裕、夏越祥次、愛甲 孝、森 正樹
食道扁平上皮癌における LAMB3 と COL7A1 の発現意義
第 107 回日本外科学会定期学術集会 大阪 (ポスター) 2007.4.11
- 29 三森功士、深川剛生、小坂愉賢、平崎重雄、喜多芳昭、増田隆明、石川健二、衛藤 剛、片岡明美、飯沼久恵、大野真司、笹子三津留、森 正樹
癌患者の骨髄および末血中の遺伝子発現よりみた癌転移機構の解明

- 第 107 回日本外科学会定期学術集会 大阪 (サージカルフォーラム) 2007.4.11
- 30 山下継史、森 正樹、渡邊昌彦
 消化器癌の転移形成能のメカニズムと治療戦略
 第 107 回日本外科学会定期学術集会 大阪 (サージカルフォーラム) 2007.4.11
- 31 山口博志、平崎重雄、片岡明美、三森功士、井上 裕、大野真司、森 正樹
 乳癌における骨髄中または末梢血液中 MMP14(MT1-MMP)mRNA の発現に関する検討
 第 107 回日本外科学会定期学術集会 大阪 (サージカルフォーラム) 2007.4.11
- 32 田中洋一、張 翔、永原 央、三森功士、西村洋治、八岡利昌、浅岡晋一、平川弘聖、森 正樹
 大腸癌における EGFR チロシンキナーゼドメインの変異とゲフィチニブ感受性
 第 107 回日本外科学会定期学術集会 大阪 (サージカルフォーラム) 2007.4.11
- 33 家田敬輔、田中文明、原口直紹、松本敏文、井上 裕、桑野博行、森 正樹
 大腸癌における STC2 遺伝子発現の臨床病理的意義
 第 107 回日本外科学会定期学術集会 大阪 (ポスター) 2007.4.12
- 34 高角康志、坂下克也、杉原健一、森 正樹
 大腸癌における CKAP2 遺伝子発現の検討
 第 107 回日本外科学会定期学術集会 大阪 (ポスター) 2007.4.12
- 35 横江 毅、大町貴弘、小坂愉賢、家田敬輔、三森功士、楠 正人、森 正樹
 大腸癌における growth differentiation factor 11 発現と臨床的意義
 第 107 回日本外科学会定期学術集会 大阪 (サージカルフォーラム) 2007.4.12
- 36 佐伯泰慎、小坂愉賢、中村能人、横江 毅、原口直紹、田中文明、井上 裕、渡邊昌彦、森 正樹
 大腸癌における MATS1 遺伝子発現の検討
 第 107 回日本外科学会定期学術集会 大阪 (サージカルフォーラム) 2007.4.12
- 37 真船健一、三森功士、久保田啓介、黒田純子、加藤亜裕、西田康二郎、森 正樹
 食道発癌過程における MAL 遺伝子発現消失の意義について
 第 107 回日本外科学会定期学術集会 大阪 (サージカルフォーラム) 2007.4.12
- 38 松本敏文、柴田浩平、太田正之、森 正樹、北野正剛
 腹腔鏡下尾側臍切除術の有用性－開腹術との比較的検討
 第 107 回日本外科学会定期学術集会 大阪 (ポスター) 2007.4.13
- 39 田中文明、原口直紹、石川健二、小坂愉賢、張 翔、松本敏文、井上 裕、森 正樹
 消化器癌に対する樹状細胞を用いた癌特異的免疫治療：これまでの成果と今後の工夫
 第 107 回日本外科学会定期学術集会 大阪 (ワークショップ) 2007.4.13
- 40 平崎重雄、小坂愉賢、三森功士、杉原健一、森 正樹
 マイクロアレイを用いた大腸癌の癌細胞と癌間質細胞における gene expression profile の検討
 第 107 回日本外科学会定期学術集会 大阪 (サージカルフォーラム) 2007.4.13
- 41 本山一夫、田中文明、三森功士、松本敏文、井上 裕、杉原健一、森 正樹
 大腸癌における BMP7 の臨床病理学的意義
 第 107 回日本外科学会定期学術集会 大阪 (サージカルフォーラム) 2007.4.13

- 42 小坂愉賢、三森功士、田中文明、松本敏文、井上 裕、渡邊昌彦、森 正樹
胃癌患者における骨髄・末梢血中の VEGFR 1 mRNA 発現の検討
第 107 回日本外科学会定期学術集会 大阪 (サージカルフォーラム) 2007.4.13
- 43 井上 裕、小澤平太、渡邊昌彦、森谷宣皓、嶋田安博、下田忠和、田中淳一、工藤進英、植
竹宏之、杉原健一、橋口陽二郎、望月英隆、井上靖治、楠 正人、緒方俊二、山田一隆、西
村洋治、森 正樹
大腸癌の発生および進展に関わる因子の解析：遺伝子多型とアレイ発現解析
第 107 回日本外科学会定期学術集会 大阪 (ワークショップ) 2007.4.13
- 44 中村能人、本山一夫、三森功士、石川健二、矢永勝彦、森 正樹
胃癌における新規治療ターゲット遺伝子 PRAME(OIP 4)
第 107 回日本外科学会定期学術集会 大阪 (サージカルフォーラム) 2007.4.13
- 45 Mimori K, Ishii H, Inoue H, Mori M
FHIT is associated with the inflammation related cancers of esophagus and colon
The 12th Taishotoyama International Symposium on Gastroenterology 下田 (Session) 2007.4.28

老化制御学分野

Division of Molecular and Clinical Gerontology

当部門は生活習慣病および老年病を中心に診療する科であり、診療分野として循環器、呼吸器、老年病（神経疾患）を対象としている。研究面では、生活習慣病に対する治療への応用を目指して、以下のような遺伝子治療の基盤となる研究を推進している。まず、虚血性動脈疾患への治療の基盤として、抗サイトカイン遺伝子導入による血管新生の研究を行いその有効性を確認した。また、冠動脈再狭窄における内膜障害に対する抗サイトカイン遺伝子治療を試みている。

老年病へのアプローチとして、各種生活習慣病もしくは老年病患者集団における末梢血球のテロメア構造を解析し、種々の疾病状態における老化促進をゲノムレベルで評価している。臨床面では非侵襲的検査にて動脈硬化の程度を評価する試みを行っている。このことは生活習慣の改善や治療評価に重要であるだけでなく、各個人の老化の程度を客観的に知ることが可能となる。

人事面では、非常勤研究員 菅 静芝が、平成18年3月31日付けで退職した。

A. 動脈硬化の成因・治療に関する研究

a. サイトカインと血管新生

末梢虚血性疾患に対する血管新生の遺伝子治療。チロシンフォスファターゼの一種である SHP-1 に対する siRNA を血管内皮細胞に導入させることにより、血管内皮細胞が増殖することを明らかにした。ラット下肢虚血モデルにおいては SHP-1 が増加し、血管内皮細胞増殖因子の受容体の KDR 不活化されていることを証明し、SHP-1 に対する siRNA の発現プラスミドにより、KDR が活性化し、血管新生を起こす事を *in vivo* で証明した。これらの結果は、将来の虚血性血管病の遺伝子治療に役立つものと考えられる。最近では、チロシンリン酸化に関し、インスリンレセプターに対する遺伝子治療に関する研究にも取り組んでいる。

b. 動脈硬化進展に対する非侵襲的評価

糖尿病、高血圧、高脂血症などの疾患は生活習慣病として知られており、これらの疾患は病状の進行に従い動脈硬化は促進し、心血管病、脳血管病、認知症などを併発する危険性が高い。また、加齢に伴い血管は老化が進み上記の疾患に罹患する割合も高くなる。非侵襲的検査にて動脈硬化の程度を評価することは生活習慣の改善や治療の評価に重要であるのみならず、各個人の老化の程度を客観的に知ることが可能となる。このため、頸動脈エコー、脈波伝播速度や Ankle-Brachial index を非侵襲的に検査し、血液中の炎症性パラメーター、各種サイトカイン、血糖値、脂質値などの関係を明らかにしている。

B. 心不全の成因および治療に関する研究

a. 心筋梗塞における抗サイトカイン遺伝子療法の開発

SHP-1siRNA 1 による心筋梗塞の遺伝子治療 ・ 急性心筋梗塞において、アポトーシスが梗塞範囲の増加の要因の一つであり、Akt のリン酸化は梗塞範囲の減少をもたらす。一方、SHP-1 は細胞のアポトーシスを起こすこと、Akt のリン酸化を抑制することが知られている。急性心筋梗塞における SHP-1 の影響について、RNA 干渉 (RNAi) を用い、検討した。SHP-1 の抑制における心筋梗塞への影響を SHP-1 に対する siRNA の発現プラスミドをラット心筋梗塞モデルに投与したところ、SHP-1siRNA 1 の発現プラスミドは、心筋のアポトーシスを抑制し、有意に梗塞サイズを減少させた。これらの結果は、将来の心筋梗塞の遺伝子治療に役立つものと考えられる。

b. 不全心における Toll-like receptor (TLR) 4 の役割

心筋梗塞及び心不全患者において血中及び心筋中の炎症性サイトカイン濃度が上昇していることが報告され、これらのサイトカインは自身が心筋収縮抑制作用を持ち、さらに誘導性一酸化窒素またはパーオキシナイトライトを産生し心筋収縮力を低下させることが明らかにされてきたがその機序については依然不明であった。共同研究者である Harvard Univ. Ralph Kelly 準教授らは梗塞心や不全心においてグラム陰性菌菌体成分リポポリサッカライド (LPS) の受容体である TLR が正常心と比較し過剰に発現している事が報告している。この受容体は単にグラム陰性菌感染時における宿主側の免疫応答を司るだけではなく、壊死心筋を直接認識する Pattern Recognition Receptor (PRR) としての役割が示唆されている。

c. マウス心筋梗塞モデル及び心不全モデルを用いた解析

TLR-4 欠損マウスを用いて実験的心筋梗塞モデルを作成し、通常マウスと比較し炎症免疫細胞の浸潤が減弱し最終的に梗塞サイズが減少する事を報告した。現在、そのシグナル伝達において下流にある転写因子 NF- κ B 及び AP-1 の転写活性、さらにはさらなる下流にあるこれらの炎症性サイトカイン及びケモカインの発現の差異について検討中である。

d. 培養心筋細胞を用いた TLR-4 受容体発現機構の解析

TLR-4 が低酸素下にて培養心筋細胞にて通常と比べて過剰に発現する事を突き止めており、この事はさらに不全心における免疫反応を増幅させる役割を示唆し炎症性サイトカインの発現の機序に迫る知見と考えられる。以上の事は、現在まで不明であった不全心における増悪因子である炎症性サイトカインの発現の機序を明らかにする初めての研究であり、従来的心不全治療とは全く異なる新しい免疫学的見地からの治療法を提供する臨床的にも重要視される研究と考えられる。

e. 心不全患者における温熱療法の効果について

温熱療法は、末梢血管を拡張させる事により、血管抵抗を減少させ、心負荷を軽減する事が期待されている。そこで我々は慢性心不全でかつ運動が困難な症例を対象に、単純泉 (40 度) に週 5 日、10 分間入浴してもらい、心不全の程度、心機

能，末梢血管の状態を治療開始前後で比較検討したところ，現在までに，血管内皮細胞機能の改善を示唆する所見が得られている．この事は，温熱効果により末梢血管血流が反復的に増加する事により血管内皮細胞から放出される一酸化窒素が増加することで不全心に対し有益な効果をもたらす事が考察される．

C. 個体の発達，老化の機序に関する分子遺伝学的研究

a. 末梢血白血球のテロメア長とテロメア修飾の解析による生活習慣病における老化促進の評価

老化に伴う体細胞レベルでのテロメア短縮は，生活習慣病において，その短小化が促進される例が報告されている．動脈硬化による虚血性心疾患患者では，その短小化が促進され，その原因として酸化ストレスの蓄積による影響が示唆されている．しかし，インスリン非依存型糖尿病では，見解が分かれるなど，生活習慣病全般にわたって一定の見解が得られているわけではない．我々は，このテロメア長の分布を解析して，従来よりも詳細な検討を加えることで，より正確に生活習慣病の加齢に対する影響をゲノムレベルで追跡している．現在，九州大学別府先進医療センター循環・呼吸・老年病内科に受診する生活習慣病患者を対象に末梢血有核細胞テロメア長を測定しデータを蓄積している．これまでのところ，正常人群の解析で，20～70才代の平均で男性では，103 bp/year，女性では54 bp/yearの速度でテロメアが縮小すること，また50才を境に男女の縮小速度が逆転しむしろ女性で縮小し出すことなどを確認している．さらに，現在さまざまな疾病群での解析を進めているところである．

業績目録

原著論文

1. Maeda T, Mizuno R, Sugano M, Satoh S, Oyama J, Sakoda S, Suzuki T, Makino N. 2006. Somatic DNA recombination in a mouse genomic region, BC-1, in brain and non-brain tissue. *Can J Physiol Pharmacol.* 84(3-4), 443-9.
2. Makino N, Sugano M, Satoh S, Oyama J, Maeda T. 2006. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligands attenuate brain natriuretic peptide production and affect remodeling in cardiac fibroblasts in reoxygenation after hypoxia. *Cell Biochem Biophys.* 44(1), 65-71.
3. Satoh S, Oyama J, Suematsu N, Kadokami T, Shimoyama N, Okutsu M, Inoue T, Sugano M, Makino N. 2006. Increased productivity of tumor necrosis factor-alpha in helper T cells in patients with systolic heart failure. *Int J Cardiol.* 111(3):405-12.
4. Higuchi Y, Chan TO, Brown MA, Zhang J, DeGeorge BR Jr, Funakoshi H, Gibson G, McTiernan CF, Kubota T, Jones WK, Feldman AM. 2006. Cardioprotection afforded by NF-kappaB ablation is associated with activation of Akt in mice overexpressing TNF-alpha. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 290(2), H590-8.
5. Kunisaki R, Ikawa S, Maeda T, Nakazaki Y, Kurita R, Harata M, Shutoh Y, Bai YS, Soda Y, Tanabe T, Dohi T, Kato R, Ikawa Y, Asano S, Tani K. 2006.

p51/p63, a novel p53 homologue, potentiates p53 activity and is a human cancer gene therapy candidate.

J Gene Med. 8(9):1121-30.

6. Maeda T, Sakoda S, Suzuki T, Makino N. 2006.
Somatic DNA recombination in the brain.
Can J Physiol Pharmacol. 84(3-4):319-24.
7. Kurita R, Sasaki E, Yokoo T, Hiroyama T, Takasugi K, Imoto H, Izawa K, Dong Y, Hashiguchi T, Soda Y, Maeda T, Suehiro Y, Tanioka Y, Nakazaki Y, Yanai K. 2006.
Tal/Scl gene transduction using a lentiviral vector stimulates highly efficient hematopoietic cell differentiation from common marmoset (*Callithrix jacchus*) embryonic stem cells.
Stem Cells. 24, 2014-2022.
8. Satoh S, Tanaka H, Ueda Y, Oyama J, Sugano M, Sumimoto H, Mori Y, Makino N. 2007.
Transient receptor potential (TRP) protein 7 acts as a G protein-activated Ca(2+) channel mediating angiotensin II-induced myocardial apoptosis.
Mol Cell Biochem. 294 (1-2), 205-15
9. Sugano M, Tsuchida K, Maeda T, Makino N. 2007.
SiRNA targeting SHP-1 accelerates angiogenesis in a rat model of hindlimb ischemia.
Atherosclerosis. 191 (1), 33-9.
10. Nakayama M, Muta H, Somada S, Maeda T, Muiyoh T, Shimizu K, Suehiro Y, Hisano T, Kurita R, Shiraishi T, Mori M, Yoshikawa Y, Tsunetomi N, Uchida A, Tani K. 2007.
Cronkhite-Canada syndrome associated with schizophrenia.
Intern Med. Feb 46, 175-180.
11. Maeda T, Hatakenaka M, Sugano M, Guan JZ, Oyama J, Higuchi Y, Muta H, Nakayama M, Nakazaki Y, Kurita R, Hiroyama T, Suzuki T, Tani K, Makino N. (in press)
Familial Turner mosaicism 46XX/45XO with brain calcification.
J. Neuropsychiat. Clin. Neurosci.
12. Guan JZ, Maeda T, Sugano M, Oyama J, Higuchi Y, Makino N. (in press)
Change in the telomere length distribution with age in the Japanese population.
Mol Cell Biochem.

学会発表

1. 尾山純一, 佐藤真司, 門上俊明, 樋口義洋, 前田豊樹, 菅野公浩, 牧野直樹 (2006,4/13-16)
フリーラジカルスカベンジャーによる冠動脈内皮機能の改善効果について
第 103 回日本内科学会総会・講演会, 横浜.
2. 尾山純一, 佐藤真司, 門上俊明, 樋口義洋, 前田豊樹, 菅野公浩, 牧野直樹 (2006,4/13-16)
慢性心不全患者に対する温泉入浴効果について
第 103 回日本内科学会総会・講演会, 横浜.
3. Maeda T, Guan JZ, Sugano M, Higuchi Y, Oyama J, Makino N. (2006,5/30-6/2)
Age- and gender-related subtelomeric change
The International Federation on Ageing (IFA) 8th Global Conference, Copenhagen: Denmark.
4. Guan JZ, Maeda T, Sugano M, Higuchi Y, Oyama J, Makino N. (2006,5/30-6/2)
Telomeres length distribution in Parkinson's disease.
The International Federation on Ageing (IFA) 8th Global Conference, Copenhagen: Denmark.
5. 前田豊樹 (2006,6/8-9)
ヒト末梢血白血球テロメア構造の加齢性変化にみられる性差の検討
第 48 回日本老年医学会学術集会, 金沢.
6. 前田豊樹, 菅 静芝, 牧野直樹 (2006,6/22-23)
ヒト末梢血白血球テロメア構造の加齢性変化にみられる性差の検討
日本適応医学会, 東京.

7. 菅野公浩，土田啓子，前田豊樹，尾山純一，樋口義洋，牧野直樹(2006,6/22-24)
ラット下肢虚血モデルにおける SHP-1 の影響と SHP-1SIRNA による予防効果
第 10 回日本適応医学会学術集会，東京．
8. Masahiro Sugano, (2006,7/13-16)
The effect of SHP-1 on infarct size in acute myocardial infarction.
International Academy of Cardiovascular Science, 2nd World Congress, Symposium Session,
Sapporo .
9. Makino N, (2006,10/13-17)
Beneficial Effects of RNA Interference Targeting SHP-1 Therapy in Cardiovascular Disease.
International Academy of Cardiovasucular Science, Winnepeg Canada.
10. 菅 静芝，前田豊樹，菅野公浩，尾山純一，樋口義洋，牧野直樹(2007,3/3)
パーキンソン病患者末梢血白血球テロメア長の加齢性変化の解析
第 17 回日本老年医学会 九州地方会，長崎．