

## [010]九州大学生体防御医学研究所年報 : 1995年

<https://hdl.handle.net/2324/2195860>

---

出版情報 : 九州大学生体防御医学研究所年報. 10, pp.1-, 1996. Medical Institute of Bioregulation, Kyushu University

バージョン :

権利関係 :

## 細胞学部門

### Department of Molecular and Cellular Biology

細胞学部門の構成員は教授勝木元也，助手饗場篤，事務官木村美保子のスタッフに加え，前年度からの8名の大学院生，田中秀欣，伊藤健一，細川哲，山口浩雄，伊勢和宏，塩山善之，井上琢哉，古恵良桂子，特別研究院生，砂原昭一（鹿児島大学大学院医学系），研究員，荒木栄一（九大脳研）に加えて，新たに4月から大学院生，新石健二と特別研究院生，杉原一廣（慶応義塾大学大学院医学系）そして，理学部の大木多恵子が卒業研究を行った．研究生は，それぞれの企業体から派遣された田中三紀（新技術事業団），武田 聖（大塚製薬（株）），大貫達也（大正製薬（株））の3名で，研修生である香山敬志（九動（株））と共に発生工学の研修を行った．研究補助員，室井佐和子に加え共同研究者として，大津山彰（産業医大），安澤加代子（理研），本田浩章（自治医科大），杉山崇（早稲田大），都留秋雄（奈良先端大学大学院），佐藤俊也，小宅陸郎（新潟大），訪問研究員として呉銘芳（台湾），Squire,J（カナダ）が研修を行った．

助手貞野宏之は4月1日姫路工業大学理学部の助教授に，また助教授谷口俊一郎は9月1日信州大学医学部教授に昇格した．3月には研究員として研究室の発足時から協力した三好淳（阪大助手）が新技術事業団創造科学・高井生体時系プロジェクトのグループリーダーに着任し，他に外丸裕介，石崎宏好が日本クレア（株）に，本田正治が九動（株）に，谷口吉弘が大塚製薬（株）に，高市康博が三共（株）にそれぞれ戻り，6月には鶴井和孝が九動（株）に戻り，また牟田晴美，横山俊子が結婚のため退職した．

8月8日教授勝木元也が東京大学医科学研究所に配置換えになることが内定し，大学院生，新石健二は，9月から生理学教室堀教授のもとに移籍した．10月1日から勝木元也は東京大学を併任し，平成8年1月1日に専任配置換えになることが決定した．

#### A. 発生工学を利用した生体機能の研究

##### a. p53遺伝子欠損マウスへの遺伝子導入による胸腺リンパ腫発生の抑制（田中秀欣，

中尾和貴，中村健司，榎藤洋一<sup>1</sup>，清水誠一郎<sup>2</sup>，石川隆俊<sup>2</sup>，勝木元也）（<sup>1</sup>東海大・医）  
（<sup>2</sup>東大・医・第二病理）

p53遺伝子欠損マウスは，胸腺リンパ腫によって30週以内に死亡する（中村ら，第52回がん学会総会）．そこで，次にあげる疑問を解決する目的で，リンパ球細胞のみで野生型 p53遺伝子を発現するトランスジェニックマウスを作成した．

- 1) 野生型 p53遺伝子産物が，胸腺リンパ腫発生を抑制するか．
- 2) その場合，新たに胸腺リンパ腫と異なる組織型腫瘍が発生するか．

以上の2点を検討した。野性型の p53 遺伝子を免疫グロブリン重鎖エンハンサーの支配下に構築し、これを p53 遺伝子欠損マウス受精卵に注入し、8 系統のトランスジェニックマウス (E $\mu$ -p53 transgenic mice) を得た。このうち6系統で導入遺伝子が安定に子孫へ伝達され、2 系統で導入遺伝子の発現を認めた。

その結果、

- 1) 導入野生型 p53 遺伝子は脾臓と胸腺で発現した。
- 2) E $\mu$ -p53 transgenic mice では胸腺リンパ腫が抑制された。
- 3) E $\mu$ -p53 transgenic mice は長命で、p53 遺伝子欠損マウスに認めなかった組織型の腫瘍が発生した。

b. 二段階相同組換え法を用いた p53 点突然変異マウスの作成 (伊藤健一, 中村健司, 中尾和貴, 細川 哲, 榎藤洋一<sup>1</sup>, 勝木元也) (東海大・医)

ヒトがん細胞から検出される p53 遺伝子の変異の多くは点突然変異である。これらの変異は優性阻害効果を持つものと考えられている。したがって点突然変異の位置によって細胞増殖に与える効果も異なり、発がんやがんの悪性化に対しても異なる影響が考えられる。これらの疑問に答えるため、ヒトがん細胞で最も多く検出され p53 遺伝子の第248番コドン (アルギニンからトリプトファンへの変異) の点突然変異に置き換えたマウスを二段階相同組換え法を用いて作成しようと試みた。ネオマイシン耐性遺伝子と *Eco-gpt* 遺伝子とを中央部に構築したターゲティングベクターを作成し、G418 選択により一段階目の相同組換え体を得た。得られた細胞株に対して二段階目のターゲティングを行い点突然変異を含むターゲティングベクターを導入し6-TG 選択により相同組換え体を得た。この ES 細胞株を用いてキメラマウスを作成し、現在その子孫を取得中である。

c. マウス p53 遺伝子コドン248のヒト型への標的置換 (細川 哲, 榎藤洋一<sup>1</sup>, 中村健司, 中尾和貴, 伊藤健一, 田中秀欣, 藤木元也) (東海大・医)

種々のヒトがん細胞から p53 遺伝子の突然変異が高頻度に検出され、細胞増殖におけるこの遺伝子の役割が最近注目されている。ヒト癌細胞で検出される変異は、種間で高度に保存されている領域に認められ、いくつかの特定アミノ酸残基に偏りがあることが知られている。このようなアミノ酸残基の一つであるコドン248はアルギニンをコードしており、ヒトでは CGG、マウスでは CGC である。ヒトのがん細胞に認められるコドン248の変異は CGG (Arg)  $\rightarrow$  TGG (Trp) であるが、マウスではコドン248の同様な変化は CGG (Arg)  $\rightarrow$  TGC (Cys) となり、異なったアミノ酸へと変化する。このことが、ヒトとマウスの発がん機構の差に関与している可能性がある。そこで1) コドン248の変異の種類と発がんとの関係、2) ヒトとマウスにおけるコドン248の違いが発がんの組織特異性に与える影響を調べることにした。そのために、マ

ウス p53 遺伝子のコドンヒト野性型 CGG とヒトがん認められる TGG に置換した遺伝子を構築した。この遺伝子を用いて、17 匹のトランスジェニックマウスを作成した。発現量を調べると差が観られたことから、発現量に従って 6 つのラインにしばらく経過を観察中である。

- d. H-*ras* 遺伝子欠損でもマウスは発生、成長、生殖する（伊勢和宏，井上琢哉，中村健司，中尾和貴，三好 淳，豊島久真男<sup>1</sup>，清水誠一郎<sup>2</sup>，石川隆俊<sup>2</sup>，勝木元也）（<sup>1</sup>大阪成人セ）（<sup>2</sup>東大・医・第二病理）

H-*ras* は、シグナル伝達において重要な役割を担っており、細胞の増殖や分化に不可欠であろうと推定されてきた。しかし、これらは培養細胞系での実験から得られた結果をもとにしており、正常発生における役割については実験的検証はなされていない。そこで、我々は、ジーンターゲット法を用いて H-*ras* 遺伝子欠損マウスを作成し、H-*ras* の役割を検討することにした。定法に従って、H-*ras* 欠損マウスを作成したところ、予想に反してホモ型変異マウスは見かけ上の異常はなく正常に生まれた。H-Ras に対する特異抗体を用いた解析により、ホモ型変異マウスには H-Ras が発現していないことを確認した。Pan-Ras 抗体を用いた場合にも、主要臓器において総 Ras タンパクが野性型マウスのものと比べて H-Ras の分だけ減少していた。また、雌雄とも生殖能力を有していた。組織学的解析では、野性型マウスと比べて明らかな異常を認めなかった。さらに、ホモ型変異マウスの行動にも明らかな異常を認めていない。

すなわち、H-Ras はマウスの個体発生、成長、成熟、生殖を通して無くてもよいタンパク質であることが示唆された。

- e. N-*ras*, K-*ras* 遺伝子欠損マウス（古恵良桂子，中村健司，中尾和貴，三好 淳，饗場 篤，勝木元也）

*ras* 群遺伝子は正常細胞の増殖や分化のシグナル伝達において重要な役割を果たしていると考えられており、その変異は発がんにも関与する。しかし、昨年度報告した通り、我々の作成した H-*ras* 遺伝子欠損マウスからは、成長、成熟、生殖、老化の点において野生型のマウスと異なる点を見出せなかった。また、N-*ras* 遺伝子欠損マウスも他のグループによって最近作成され、異常は見出せなかったと報告された。そこで、2 種以上の *ras* 群遺伝子同時欠損マウスの性質を知るために、本年度は昨年度の H-*ras* 遺伝子欠損マウスの作成に続き、N-*ras* および K-*ras* 遺伝子欠損マウスの作成を試みた。N-*ras* は第 0 エクソンより第 2 エクソンを、K-*ras* は第 1 エクソンをそれぞれ *neo* 遺伝子と置き換えたターゲットベクターを作成し、選択遺伝子として 3' 端に *DT-A* 遺伝子を組み込んだ。定法に従って、相同組換え体 ES 細胞をザンブロット解析により確認し、N-*ras* からは 2 個、K-*ras* からは 18 個がそれぞれ得られた。これらの細胞からキメラマウスを作成し、それぞれヘテロ型の子孫が得られたことを確認した。また同時に、キメラマウスと H-*ras* 遺伝子欠損マウスとの交配により、N-*ras* および H-*ras* 遺伝

子の同時ヘテロ型マウス, *K-ras* および *H-ras* 遺伝子の同時ヘテロ型マウスが得られた。

f. ドーパミン受容体欠損マウスの作成 (山口浩雄, 中村健司, 中尾和貴, 饗場 篤, Jeong Seop Rhee<sup>4</sup>, 石橋 仁<sup>1</sup>, 赤池紀扶<sup>1</sup>, 坂上洋行<sup>2</sup>, 後藤 薫<sup>2</sup>, 近藤尚武<sup>2</sup>, 勝木元也) (1'九大・第二生理) (2'東北大・第二解剖)

D2ドーパミン受容体は, さまざまな神経の活動に重要な役割を果たしていると考えられている。我々は, D2ドーパミン受容体欠損ホモマウス (D2欠損マウス) を作成し, その解析を行った。その結果, D2欠損マウスは正常に生まれ, 若干の体重減少を除いては, 発育, 成長することがわかった。明らかな運動機能障害は認められず, その脳からは, 明らかな形態異常も認められなかった。

下垂体は D2ドーパミン受容体の発現場所として知られ, 種々の下垂体ホルモンの分泌を制御していることが示唆されている。D2欠損マウスの下垂体中葉は過形成を示し,  $\alpha$ -メラニン細胞刺激ホルモン ( $\alpha$ -MSH) の前駆体であるプロオピオメラノコルチン (POMC) の mRNA の増加が観察された。また, それに伴い血中  $\alpha$ -MSH 濃度の上昇を認めた。線条体においてドーパミン受容体による発現の制御が示唆されていたエンケファリンは, D2欠損マウスでその mRNA が上昇し, ダイノルフィン, サブスタンス P の発現に変化は認められなかった。さらに, 黒質緻密部におけるドーパミンニューロンの自然発火は D2欠損マウスでは, ドーパミンおよびアゴニストであるキンピロールによる抑制を示さなかった。

g. ゲノム・インプリンティング (砂原昭一, 権藤洋一<sup>1</sup>, 勝木元也) (1'東海大・医)

理研林崎グループによって見出されたインプリンティング遺伝子 *spot2* (U2afbp-rs) は, 従来にないユニークなものである。そのインプリンティングの様式とメチル化の機構を知るには, 遺伝子を単離し, それを遺伝子置換法によって種々の標識や種々の部位に置き換え, 個体の生殖細胞を通していかなる塩基と部位がメチル化されるかを検討する必要がある。

そこでまず, *spot2* を遺伝子置換法によって他の遺伝子の位置に置き換え, 第 1 段階に必要な *spot2* 遺伝子ノックアウトマウスが得られた。

h. セロトニン受容体 (荒木栄一, 三好 淳<sup>1</sup>, 中村健司, 中尾和貴, 勝木元也)  
(1'創造科学高井プロジェクト)

セロトニン受容体 1B (5HT1B) に対する薬理作用は, ヒトとマウスで異なっている。ヒトの第 355 番アミノ酸スレオニンが, マウスの相同部位ではアスパラギンであって, 1 アミノ酸の相違がアンタゴニストやアゴニストとの結合定数を 100 倍以上異なっていることが原因であることが最近知られるようになった。このことは, マウスを用いた動物実験が無意味であることを意味している。

これを解決するためと、セロトニン受容体1Bの中樞神経系および血管系で果たす役割に注目し、マウスのセロトニン受容体1Bをヒト型に変換することを試みた。

これには、CRE-loxP法を用い、現在点突然変異をもつセロトニン受容体遺伝子を導入したES細胞を単離した。

#### i. ジストロフィン（荒木栄一，中村健司，中尾和貴，勝木元也）

細胞骨格蛋白質ジストロフィンは、筋ジストロフィーの原因蛋白質である。1989年ジストロフィンの欠失が病気の原因であることがKunkel, Hoffmanによって報告された。そこでジストロフィン欠損マウスの作成を試みた。マウス129sv/Jゲノムライブラリーからジストロフィン遺伝子を単離し、定法に従ってジーンターゲッティングを行い相同組換え体を得た。現在キメラマウスを作成し、ヘテロ型の子孫が得られたことを確認した。

### B. 転移関連分子の生物学的機能解析

#### a. 二段階相同組換え法による $\beta$ アクチンの $\beta$ mアクチンへの置換の試み（谷口俊一郎，勝木元也）

B16メラノーマ細胞で変異 $\beta$ アクチン（ $\beta$  m）の発現やその欠失が細胞の悪性形質に関与することを観察し、 $\beta$ アクチンの変化が転移に関与する可能性を示唆してきた。そこで $\beta$ アクチンや $\beta$  mアクチンの機能を宿主レベルで解析することを目的として $\beta$ アクチンの欠失あるいは変異 $\beta$ アクチンを有するマウスを作成するため、マウスゲノム $\beta$ アクチン遺伝子を単離し、ノックアウトおよび変異アクチンに置換するためのベクターを構築した。このベクターは $\beta$ アクチン遺伝子のエクソン2とエクソン4の間にneo-gpt遺伝子を挿入したもので第1段階目はG418耐性、2段階目は6TG耐性細胞を選択して相同組換えが生じた細胞を同定できるようにした。その結果ES細胞での相同組換え体を得られた。

#### b. カルポニン欠失マウス作成（谷口俊一郎，井上琢哉，中村健司，中尾和貴，勝木元也，高橋克仁<sup>1</sup>，柴田宣彦<sup>1</sup>）（<sup>1</sup>大阪成人病セ）

平滑筋細胞に主に発現するアクチン結合蛋白質であるカルポニンは、動脈硬化部位や悪性腫瘍部の血管構築細胞において発現低下が観察され、カルポニン遺伝子の癌細胞への導入はその転移能を抑制する。また、ヒト舌癌組織での $\alpha$ およびカルポニン発現と悪性度には逆相関関係があることが観察された（九大・放射線科との協同）。これらの細胞骨格分子の変化は血管構築細胞間の接着を弱くする可能性があり、癌の転移機構を考えるうえで重要な意義を有するものと考えられた。そこで、カルポニン遺伝子をマウス129sv/Jゲノムライブラリーから単離し、ジーンターゲッティングにより、カルポニン遺伝子欠失マウスの作成に成功した。ヘテロ型およびホモ型のマウスにおいても、現在発育過程で顕著な異常は観察されていない。

カルボニンが動脈硬化を生じた血管部位や腫瘍部位の血管で発現が低下し、平滑筋や腫瘍細胞にカルボニンを導入すると細胞の増殖や運動性が抑制される。従って、カルボニンをホモに欠失するマウスは生育の過程では、血管構築や機能に異常を示す可能性が考えられるため、長期に観察を行う必要があると考えられる。

c. 膜型メタロプロテアーゼのトランスジェニックマウスの作成 (谷口俊一郎, 中尾和貴, 勝木元也)

最近、金沢大・がん研の清木らによって、膜貫通型メタロプロテアーゼ (MT-MMP) が分離され、これがゼラチナーゼ A を活性化することが明らかにされた。この遺伝子の個体レベルでの機能解析を目的として EF1 $\alpha$  のプロモーターにつないだ MT-MMP のトランスジェニックマウスを作成した。現在のところ、顕著な病変は見られていないが、現在経過観察中である。

### 原著論文

1. Kajiwar, K., Sugaya, E., Kimura, M., Katsuki, M., Nagasawa, H., Yuyama, N., Tsuda, T., Sugaya, A., Motoki, M., Oomura, T. and Shimizu-Nishikawa, K. 1995.  
Cloning and characterization of pentylentetrazol-related cDNA, PTZ-17.  
Brain Res. 671, 170-174.
2. Shimano, H., Ohsuga, J., Shimada, M., Namba, Y., Gotoda, T., Harada, K., Katsuki, M., Yazaki, Y. and Yamada, N. 1995.  
Inhibition of diet-induced atheroma formation in transgenic mice expressing apolipoprotein E in the arterial wall.  
J. Clin. Invest. 95, 469-476.
3. Honda, H., Mano, H., Katsuki, M., Yazaki, Y. and Hirai, H. 1995.  
Increased tyrosine-phosphorylation of 55KDa proteins in beta-actin/Tec transgenic mice.  
Biochem. Biophys. Res. Commun. 206, 287-293.
4. Tamura, H., Jidoi, J., Naora, H., Matsui, H., Katsuki, M. and Tanaka, O. 1995.  
Opaque eyes developed in transgenic mice with T-cell receptor  $\delta$  gene.  
Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 36, 467-477.
5. Okazaki, Y., Hirose, K., Hirotsune, S., Okuizumi, H., Sasaki, N., Ohsumi, T., Yoshiki, A., Kusakabe, M., Muramatsu, M., Kawai, J., Watanabe, S., Plass, C., Chapman, V., Nakao, K., Katsuki, M. and Hayashizaki, Y. 1995.  
Direct detection and isolation of RLGS spot DNA marker tightly linked to a specific trait using RLGS spot-bombing method.

- Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 92, 5610-5614.
6. Hirotsune,S., Takahara,T., Sasaki,N., Hirose,K., Yoshiki,A., Ohashi,T., Kusakabe,M., Murakami,Y., Muramatsu,M., Watanabe,S., Nakao,K., Katsuki,M. and Hayashizaki,Y. 1995.  
The reeler gene encodes a protein with an EGF-like motif expressed by pioneer neurons.  
Nature Genetics 10, 77-83.
7. Masu,M., Iwakabe,H., Togawa,Y., Miyoshi,T., Yamashita,M., Fukuda,Y., Sasaki,H., Hiroi,K., Nakamura,Y., Shigemoto,R., Takada,M., Nakamura,K., Nakao,K., Katsuki, M. and Nakanishi,S. 1995.  
Specific deficit of the ON response in visual transmission by targeted disruption of the mGluR6 gene.  
Cell 80, 757-765.
8. Yoshimura,M., Nishikawa,A., Ihara,Y., Taniguchi,S. and Taniguchi,N. 1995.  
Suppression of lung metastasis of B16 mouse melanoma by N-acetylglucosaminyltransferase III gene transfection.  
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 92, 8754-8758.
9. Hsia,A.Y., Salin,P.A., Castillo,P.E., Aiba,A., Abeliovich,A., Tonegawa,S. and Nicoll,R.A. 1995.  
Evidence against a role for metabotropic glutamate receptors in mossy fiber LTP : The use of mutant mice and pharmacological antagonists.  
Neuropharmacol. 34, 1567-1572.
10. Kano,M., Hashimoto,K., Chen,C., Abeliovich,A., Aiba,A., Kurihara,H., Watanabe,M., Inoue,Y., Kim,J.J. and Tonegawa,S. 1995.  
Impaired synapse elimination during cerebellar development in PKCg mutant mice.  
Cell 83, 123-1231.

## 総説

1. 勝木元也. 1995.  
Gene targetingによるヒト遺伝子型マウスの開発と研究.  
内分泌学の進歩, 12, 156-163.
2. 勝木元也. 1995.  
特集 医学の最前線からII 疾患モデルとしてのトランスジェニック動物 (対談).  
日本医師会雑誌, 114, 814-820.



3. 勝木元也. 1995.  
第1部基礎編 トランスジェニックマウスを用いた実験系.  
蛋白質 核酸 酵素, 40, 2001-2007.
4. 勝木元也. 1995.  
Ⅲ-1疾患モデル動物 遺伝子治療のための疾患モデル.  
蛋白質 核酸 酵素, 40, 2664-2667.
5. 谷口俊一郎. 1995.  
転移を制御する遺伝子.  
Molecular Medicine, 3, 414-420.
6. 谷口俊一郎. 1995.  
転移腫瘍のモデルと転移制御.  
The Lung perspectives, 3, 393-396.
7. 谷口俊一郎. 1995.  
細胞骨格と転移.  
G. I. Research, 3, 508-513.

## 著 書

1. 権藤洋一, 勝木元也. 1995.  
2.5 実験動物による検索法, 2.5.5 DNA変異を検出する方法. 「抗発がん物質とその検索法」(黒田行昭, 編) in press, 講談社サイエンティフィク, 東京.
2. 谷口俊一郎. 1995.  
第7章 癌転移のアッセイ法—2. 転移の in vitro アッセイ c) 運動能.  
分子生物学的アプローチによる癌研究プロトコール (横田淳, 山本雅編), pp217-221,  
羊土社, 東京.

## 学会発表

1. 勝木元也 (1995, 1/27).  
新しい実験医学.  
北大シンポジウム, 札幌.
2. 権藤洋一, 勝木元也 (1995, 2/3).  
体細胞相同染色体におけるアレル間遺伝子修復の解析.  
第12回染色体ワークショップ, 新潟.

3. Tanaka,H., Nakamura,K., Nakao,K., Gondo,Y. and Katsuki,M. (1995, 2/14).  
Suppression of malignant lymphomas in the p53-deficient mice by the transgene expressing normal p53 gene product.  
The Third Joint Conference of the National Cancer Institute US/Japan Meeting Maui, Hawaii.
4. 勝木元也 (1995, 3/1).  
新しい実験医学.  
日本工業技術協会, 東京.
5. 谷口俊一郎 (1995, 3/2-3/3).  
テーマ「癌と和漢薬」, 細胞運動と癌転移及びその抑制.  
第15回和漢薬研究所特別セミナー, 富山.
6. 勝木元也 (1995, 3/25).  
早朝セミナー I 個体の遺伝子操作.  
第98回日本小児科学会, 岐阜.
7. 勝木元也 (1995, 3/26).  
招待講演 新しい実験医学—ヒト型薬理学実験モデル.  
第68回日本薬理学会, 名古屋.
8. 谷口俊一郎 (1995, 4/5-4/9).  
細胞骨格分子に着目した転移能抑制.  
第24回日本医学会総会, 名古屋.
9. 勝木元也 (1995, 4/9).  
遺伝子治療—将来の展望.  
第24回日本医学会総会, 名古屋.
10. 勝木元也 (1995, 5/29).  
トランスジェニックマウスを用いた新しい生体リスク評価システム.  
生体リスク評価の現状と未来—動物モデルから人へ—.  
原爆被爆50周年—日本放射線影響学会・日本環境変異源学会合同シンポジウム, 広島.
11. 勝木元也 (1995, 6/1).  
先端技術の開発 C. 遺伝子ターゲティング.  
東京大学医科学研究所シンポジウム, 東京.
12. 中尾和貴, 勝木元也 (1995, 6/7).  
凍結精子のモデルマウス生産への応用.  
第42回日本実験動物学会総会, 横浜.

13. 勝木元也 (1995, 7/21).  
新しい実験医学.  
新潟大学脳研究所シンポジウム, 新潟.
14. 勝木元也 (1995, 7/27).  
新しい実験医学.  
金沢大学遺伝子実験施設セミナー, 金沢.
15. Yamaguchi,H., Nakamura,K., Nakao,K., Aiba,A. and Katsuki,M. (1995, 8/23-27).  
Analysis of Dopamine D2 receptor mutant mice.  
Mouse Molecular Genetics, Heidelberg
16. Ise,K., Inoue,T., Nakamura,K., Nakao,K., Aiba,A., Miyoshi,J., Toyoshima,K., Shimizu,S., Ishikawa,T. and Katsuki, M. (1995, 8/23-27).  
H-ras gene is dispensable in normal mouse development.  
Mouse Molecular Genetics, Heidelberg
17. 勝木元也 (1995, 9/15-18).  
シンポジウム D2ドーパミン受容体欠損マウス.  
第68回日本生化学大会, 仙台.
18. 時田義人, 別所康全, 榎 正幸, 中村健司, 中尾和貴, 勝木元也, 中西重忠 (1995, 9/15-18).  
受容体欠損大脳皮質神経細胞を用いたグルタミン酸細胞死の機構解析.  
第68回日本生化学大会, 仙台.
19. 勝木元也 (1995, 10/3-5).  
ノックアウトマウスを用いた ras 群遺伝子の生理機能の解析.  
第54回日本癌学会総会, 京都.
20. 菅村和夫, 大保和之, 中村正孝, 須田年生, 高橋 潔, 勝木元也, 山村研一 (1995, 10/3-5).  
サイトカイン共通受容体  $\gamma$  c 鎖遺伝子のターゲッティング.  
第54回日本癌学会総会, 京都.
21. 野田哲生, 三浦成人, 伊藤正紀, 柴田浩行, 高橋成一, 塩谷尚志, 久野淳子, 勝木元也 (1995, 10/3-5).  
ジーンターゲッティングによる大腸癌発癌過程の解析.  
第54回日本癌学会総会, 京都.
22. 塩山善之, 権藤洋一, 中尾和貴, 勝木元也 (1995, 10/3-5).  
HITEC マウスを用いた体細胞突然変異の解析: II. 導入遺伝子 rpsL に生じる塩基変化.  
第54回日本癌学会総会, 京都.

23. 田中秀欣, 中尾和貴, 中村健司, 権藤洋一, 清水誠一郎, 石川隆俊, 勝木元也 (1995, 10/3-5).  
P53遺伝子欠損マウスへの遺伝子導入による胸腺リンパ腫発生の抑制.  
第54回日本癌学会総会, 京都.
24. 古恵良桂子, 中村健司, 中尾和貴, 三好 淳, 豊島久真男, 勝木元也 (1995, 10/3-5).  
標的遺伝子組換えによる *N-ras* および *K-ras* 遺伝子欠損マウスの作成.  
第54回日本癌学会総会, 京都.
25. 伊勢和宏, 井上琢哉, 中村健司, 中尾和貴, 三好 淳, 豊島久真男, 清水誠一郎, 石川隆俊, 勝木元也 (1995, 10/3-5).  
*H-ras* 遺伝子欠損でもマウスは発生, 成長, 生殖する.  
第54回日本癌学会総会, 京都.
26. 谷口俊一郎, 中村健司, 中尾和貴, 宮戸健二, 高橋克仁, 柴田宣彦, 勝木元也 (1995, 10/3-5).  
カルボニン遺伝子の欠失マウスの作成.  
第54回日本癌学会総会, 京都.
27. 黎 勇, 横井 毅, 佐々木誠, 郡司正江, 勝木元也, 鎌滝哲也 (1995, 10/3-5).  
トランスジェニックマウスに発現したヒト胎児型 CYP3A7 によるアフラトキシン B1 の代謝的活性化.  
第54回日本癌学会総会, 京都.
28. Ahmed Mamun, 加藤珠実, 高橋英紀, 大原守貴, 池田忠生, 勝木元也, 志方俊夫, 江角真理子 (1995, 10/3-5).  
トランスジェニックマウスにおける C 型肝炎ウイルス (HCV) 導入遺伝子の発現抑制とメチル化について.  
第54回日本癌学会総会, 京都.
29. 伊藤正紀, 三浦成人, 高橋成一, 寺社下浩一, 柳澤照夫, 加藤 洋, 中村祐輔, 勝木元也, 野田哲生 (1995, 10/3-5).  
家族性大腸腺腫症モデルマウス APC1309 における消化管発癌に及ぼす P53 変異の影響.  
第54回日本癌学会総会, 京都.
30. 石田 香, 高橋真美, 福武昌人, 権藤洋一, 勝木元也, 杉村 隆, 若林敬二 (1995, 10/3-5).  
発がん物質により誘発される HITEC マウスの体細胞突然変異の検出.  
第54回日本癌学会総会, 京都.

31. 勝木元也 (1995, 10/20).  
 テクニカルセミナー 2 ジーンターゲッティング法の現状.  
 第48回日本細胞生物学会大会, 仙台.
32. 勝木元也 (1995, 11/4).  
 Dopamine D2 receptor knockout mice.  
 International Symposium : From genome analysis to understanding of molecular mechanisms of neurological diseases, 新潟.
33. 勝木元也 (1995, 11/7).  
 The targeted gene replacement technology and its application.  
 The eighth annual meeting of Japanese Association for Animal Cell Technology, 飯塚.
34. 勝木元也 (1995, 11/11).  
 個体の遺伝子操作とその応用.  
 日本農芸学会第20回化学と生物シンポジウム, 福岡.
35. 勝木元也 (1995, 12/1).  
 教育講演 ジーンターゲッティングによる生体機能の基礎的研究.  
 第18回日本血栓止血学会, 福岡.
36. 中村健司, 井上琢哉, 中尾和貴, 伊勢和宏, 饗場 篤, 勝木元也 (1995, 12/6-9).  
 H-*ras* 遺伝子欠損細胞の解析.  
 第18回日本分子生物学会年会, 名古屋.
37. 古恵良桂子, 中村健司, 中尾和貴, 三好 淳, 豊島久真男, 饗場 篤, 勝木元也 (1995, 12/6-9).  
 標的遺伝子組換えによる N-*ras* および K-*ras* 遺伝子欠損マウスの作成.  
 第18回日本分子生物学会年会, 名古屋.
38. 山口浩雄, 中村健司, 中尾和貴, 饗場 篤, J-S Rhee, 石橋 仁, 赤池紀扶, 坂上洋行, 後藤 薫, 近藤尚武, 藤木元也 (1995, 12/6-9).  
 D2ドーパミン受容体欠損マウスの解析.  
 第18回日本分子生物学会年会, 名古屋.
39. 権藤洋一, 塩山善之, 中尾和貴, 横山俊子, 藤木元也 (1995, 12/6-9).  
 トランスジェニックマウスを用いた体細胞突然変異の解析: メチル化の影響.  
 第18回日本分子生物学会年会, 名古屋.
40. 伊藤健一, 中村健司, 中尾和貴, 細川 哲, 権藤洋一, 勝木元也 (1995, 12/6-9).  
 二段階相同組換え法を用いた点突然変異マウスの作成.  
 第18回日本分子生物学会年会, 名古屋.

41. 林崎良英, 広常真治, 岡崎康司, 高原得栄, 佐々木宣哉, 村松正實, 日下部守昭, 廣瀬健二, 渡辺幸彦, 勝木元也 (1995, 12/6-9).  
Restriction Landmark Genomic Scanning (RLGS) を用いたポジショナルクローニング (reeler 遺伝子の単離同定).  
第18回日本分子生物学会年会, 名古屋.
42. 伊藤正紀, 三浦成人, 高橋成一, 寺社下浩一, 柳澤照夫, 加藤 洋, 中村祐輔, 勝木元也, 野田哲生 (1995, 12/6-9).  
家族性大腸腺腫症モデルマウス APC1309における消化管発癌に及ぼす P53変異の影響.  
第18回日本分子生物学会年会, 名古屋.
43. 広常真治, 高原得栄, 佐々木宣哉, 松村正實, 吉木 淳, 大橋知男, 佐藤滋生, 日下部守昭, 廣瀬健二, 渡辺幸彦, 中尾和貴, 勝木元也, 松田洋一, 林崎良英 (1995, 12/6-9).  
マウス神経系ミュータント reeler の原因遺伝子単離同定 (RLGS 高速ポジショナルクローニングシステムを用いて).  
第18回日本分子生物学会年会, 名古屋.