

[0025]九州大学生体防御医学研究所年報 : 2010

<https://doi.org/10.15017/26853>

出版情報 : 九州大学生体防御医学研究所年報. 25, 2011. 九州大学生体防御医学研究所
バージョン :
権利関係 :



I 各部門の研究活動の概況および業績

ゲノム機能制御学部門
Department of Molecular Genetics

ゲノム病態学分野

Division of Molecular and Clinical Genetics

当分野では、血液・腫瘍性疾患患者を対象に臨床ならびに基礎研究を行っている。具体的には、新規治療法開発を目的に、A. 悪性腫瘍に対する遺伝子・免疫細胞治療の基礎および臨床研究、B. 再生医療等開発研究を行ってきている。これらの基礎ならびに臨床研究を積極的に進めることで、特に腫瘍性疾患に対するより効果的かつ安全な治療法を開発できるものと考えている。なお、われわれの研究内容を含めた九州大学で開発された新規医療技術を難病で苦しんでいる患者さんへ円滑かつ早期に還元していくためには、九州大学病院内での新システムの構築が極めて重要である。平成20年12月に九州大学病院が全国TR（トランスレーショナルリサーチ）拠点の1つに認定されて以来、当研究分野の臨床部門である先端分子・細胞治療科は九州大学病院高度先進医療センターならびに各診療部門の協力を得ながら、九州大学病院内でのTR機構構築に邁進するとともに、悪性腫瘍に対する新規治療法の開発研究を実施している。

A. 悪性腫瘍に対する遺伝子・免疫細胞治療の基礎および臨床研究

癌に対する治療は手術療法、化学療法、放射線療法が主だが治療抵抗例や再発例に対しては有効な治療法はなく、症状緩和療法主体の対症療法に留まっているのが現状である。従って新しい治療法を開発することが強く望まれ、第4の治療法としての免疫療法の可能性をいくつかの方法を用いて検討している。

a. 進行・再発固形腫瘍（消化器がん・肺がん・子宮頸がん）に対するシクロホスファミド併用新規腫瘍関連抗原由来エピトープペプチドカクテルを用いた腫瘍特異的強化ワクチン療法第Ⅰ相臨床研究(Iga, M., *et al.*)

本臨床試験では他に有効な標準治療法のない消化器癌、肺癌患者で HLA-A*2402 を有する患者を対象とし、CY 投与後、HLA-A*2402 拘束性で腫瘍抗原由来エピトープペプチド DEPDC1, KOC1, MPHOSPH1, TTK, C016 (URLC10) 5 種を 1 回/週、計 4 回の皮下接種を 1 コースとして施行している。また適応基準を満たす患者には IL-2 の投与を行い、本治療法の安全性を検証する第Ⅰ相臨床試験である。6 患者コホートのシクロホスファミド用量漸増試験とし、副次目的として、投与された患者の細胞性免疫および液性免疫反応誘導の可否および臨床効果についても検討する。これまでに適応患者 18 例への投与が完了し、現段階ではその安全性に問題は認められていない。現在、これまでの結果を解析するとともに、第二相臨床試験実施に向けての準備中である。

b. RNF43 ペプチドパルス樹状細胞ならび RNF43 ペプチド特異的活性化リンパ球を用いた進行固形腫瘍患者に対する強化養子免疫療法第一相臨床研究(Hijikata, Y., *et al.*)

近年の集学的治療法の進歩により、悪性腫瘍の治療成績は年々向上している。しかし、手術療法、化学療法、放射線療法等既存の一般的治療法に対する治療抵抗例や再発例などに対しては有効な治療法は無く、症状緩和療法主体の対症療法に留まっているのが現状である。したがって、これら現在の治療法では治癒が望めない症例に対して、新しい治療法を開発することが社会的にも強く要請されている。そこで、他に有効な治療法のない進行固形腫瘍患者を対象に、23040 個の遺伝子情報から DNA マイクロアレイ法により tumor-associate antigen(TAA)として同定された新規腫瘍抗原 Ring finger protein 43(RNF43)を用いた強化養子免疫療法の臨床試験を開始した。

本試験は他に有効な治療法のない進行固形腫瘍患者で、HLA-A*2402 または HLA-A*0201 を有し、腫瘍に RNF43 が高発現している患者を対象とした、腫瘍特異的強化養子免疫療法の安全性および抗腫瘍免疫誘導効果を検討する RNF43 ペプチド特異的活性化リンパ球数の 2 段階用量漸増第 I 相臨床試験である。すなわち、本試験では強力な抗原提示細胞である樹状細胞に、固形腫瘍特異的に発現している新規腫瘍抗原ペプチド RNF43 ペプチドを *in vitro* で提示させ、末梢血リンパ球と共培養することにより誘導した RNF43 ペプチド特異的活性化リンパ球を用いて、シクロホスファミド前投与併用による制御性 T 細胞の特異的排除の後、この活性化リンパ球および RNF43 ペプチドパルス樹状細胞の同時投与を行なう。

GMP 準拠 CPC 施設下で細胞調製を行い、現在までに 2 症例の臨床試験を完了しているが、grade 3 以上の有害事象は認めず安全に実施出来ている。現在、本療法による有害事象（安全性評価）および免疫反応誘導、対象患者の生存期間、抗腫瘍効果（臨床効果など）について解析を進めている。

c. GM-CSF 遺伝子導入肺癌細胞移植後腫瘍形成拒絶過程における所属リンパ節樹状細胞の網羅的遺伝子発現解析 (Inoue, H., *et al.*)

顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) は、種々の固形癌を対象とした腫瘍免疫療法の臨床研究において、抗腫瘍免疫効果を誘導する有効な刺激性サイトカインとして用いられてきた。GM-CSF が樹状細胞 (DC) による T 細胞プライミングを促進することで抗腫瘍免疫効果を示すことは先行研究から示唆されるが、その分子学的メカニズムは不明な点が多い。

本研究では T 細胞プライミング時における GM-CSF 感作 DC の重要因子の同定を目的とし、以下の実験を施行した。GM-CSF 遺伝子搭載非伝播型センドイウイルスベクター (SeV/GM) により GM-CSF を遺伝子導入したマウス肺癌 LLC 細胞 (LLC/SeV/GM) を C57/BL6 マウスの右側腹部に皮下接種し腫瘍形成を観察した際、LLC/SeV/GM 接種群 (GM 群) では対照群と比較し有意に腫瘍形成が抑制された。また、GM-CSF 感作 DC は共刺激因子である CD86, CD80 分子の発現が高く、この DC の T 細胞プライミング能の経時変化を、リンパ球混合培養反応試験を用いて比較解析した結果、GM 群における感作 DC の T 細胞刺激能は腫瘍接種から 2 日後 (day 2) で最大であった。以上の結果より、day 2 で GM-CSF 感作 DC による T 細胞プライミング能が最大となると考えられた。

次に、T 細胞プライミングに関わる重要因子を同定するため、前述 day2 の所属リンパ節にお

ける GM-CSF 感作 DC を用いて DNA マイクロアレイによる比較解析を行った。この結果、GM 群において、対照群と比較し免疫応答関連分子（ケモカイン、転写因子等）、細胞間相互作用、細胞運動に関わる各遺伝子群の有意な発現変動を認めた。現在、これらの遺伝子群の中から T 細胞プライミングに関与する候補遺伝子を抽出し、gain of function 或いは loss of function 実験を行い、これらの遺伝子の抗腫瘍効果への影響を検討している。

d. ロイコトリエン B4 受容体欠損マウス (BLT1-KO) における GM-CSF による抗腫瘍効果維持の検討(Inoue, H., *et al.*)

ロイコトリエン B4 (LTB4) は、cytosolic phospholipase A2 や 5-lipoxygenase (5-LO), LTA4 hydrolase などの一連の活性による細胞膜リン脂質由来の強力な炎症性脂質メディエーターで、主な作用としては白血球の活性化が知られている。LTB4 に対する高親和性受容体である BLT1 及び低親和性受容体である BLT2 は、炎症性疾患の病因や病原体侵入に対する宿主の白血球活性及び走化性に関与している。しかしながら、腫瘍免疫における LTB4 の役割はほとんど知られていない。我々はこれまで、GM-CSF 遺伝子導入 WEHI3B(W/GM) 細胞を野生型 BALB/c マウスに皮下接種した腫瘍形成能試験において、約 2 週間以内に腫瘍の拒絶が確認されたことを報告した。今回、同様の腫瘍形成試験を野生型及び BLT1-KO マウスで行い、同様の腫瘍拒絶が再現された。腫瘍接種後 50 日目に、同数の WEHI3B 細胞を両マウス群に再接種すると、興味深いことに野生型マウスは腫瘍再拒絶されず死亡したのに対し、BLT1-KO マウスにおいて腫瘍再拒絶を認め有意に長く生存した。この再接種試験の原因機序解明を目的とし、50 日目以降に各主要免疫担当細胞 (CD4+T 細胞, CD8+T 細胞, NK 細胞) の *in vivo* 欠失実験を施行したところ、CD4+T 細胞が BLT-KO マウスにおける長期的抗腫瘍効果に大きく貢献していることが明らかとなった。腫瘍接種後 46 日目における両マウス群 (WT/GM, BLT1-KO/GM) の所属リンパ節における各メモリーCD4+T 細胞 (CD44+或いは CD122+) の割合が BLT1-KO マウスにおいて高く、逆に免疫寛容 CD4+T 細胞 (GITR1+, PD-1+, CTLA4+) の細胞数が BLT1-KO マウスにおいて低かった。また、W/GM 細胞接種より 7 及び 10 日後の脾細胞再刺激における Th1 サイトカイン (IL-2 及び IFN- γ) の発現量は、野生型マウスと比較し BLT1-KO マウスにおいて高かった。さらに、W/GM 細胞接種より 2 日後の所属リンパ節における活性化樹状細胞の CD40 及び CD80 及び CD86 の発現量 (MFI) は、野生型マウスと比較し BLT1-KO マウスにおいて有意に高かった。以上の結果より BLT1 受容体を介した LTB4 シグナル欠損は、WEHI3B 腫瘍抗原に対する樹状細胞活性化を経由する腫瘍抗原特異的メモリーCD4+T 細胞 (細胞性免疫) を有意に誘導することにより長期的な腫瘍免疫を維持することが示唆された。

e. 肺癌に対する新規腫瘍溶解性ウイルス Coxsackievirus B3 の同定とマウス *in vivo* 効果の検討(Inoue, H., *et al.*)

肺癌は本邦の癌死亡原因の第一位であり、既存の標準治療である手術療法、薬物療法及び放射線療法に対して不応な症例に対する新規治療法の開発が望まれている。近年、ウイルス自身の腫瘍溶解性を利用した腫瘍溶解性ウイルス療法が注目され、様々な臨床試験が施行されている。

今回、我々は新規腫瘍溶解性ウイルス療法の開発を目的に、宿主ゲノムへの変異誘導

による癌化リスクのない RNA ウイルスであるピコルナウイルス科エンテロウイルス属に着目した。1 次スクリーニングとして 28 種の各野生型ウイルス株を各種ヒト癌細胞株に *in vitro* で感染させ、3 種類の Coxsackievirus B (CVB) 群が肺癌に対して顕著な腫瘍溶解活性を呈することを明らかにした。次に 2 次スクリーニングの結果、この中で特に CVB3 が 9 種類中 8 種類の肺癌細胞株を非常に低い感染力価 (MOI = 0.001) で殺傷することを見出した。一方で 2 種の正常肺線維芽細胞に対する細胞溶解性は極めて低かった (MOI = 1)。また以上の CVB3 による殺癌細胞効果は CVB3 受容体 (CAR、DAF) の発現量と相関性を認め、その際アポトーシスが誘導されていた。次にヒト肺癌 A549 細胞を用いた皮下担癌ヌードマウスモデルにおいて、CVB3 の腫瘍内投与により原発巣及び対側の遠隔転移モデル病巣 (未治療側) に対しても有意な腫瘍退縮を認め、それぞれの治療系において生存率の有意な延長を認めた。また、本治療後経過観察中において CVB3 投与による致死的な副作用は観察されなかった。さらに、CVB3 腫瘍内投与後の腫瘍浸潤免疫細胞アッセイにて、CVB3 投与により著明な自然免疫細胞 (NK 細胞, 顆粒球 マクロファージ, 活性化樹状細胞) の腫瘍内浸潤を認めた。

本研究において、CVB3 の肺癌に対する特異的かつ顕著な腫瘍溶解性及び比較的高い安全性が示唆され、新規腫瘍溶解性ウイルス療法として臨床応用への可能性について今後検討して行く予定である。

f. 癌幹細胞を標的とした特異的免疫遺伝子治療法の開発に向けた基礎的研究 (Inoue, H., *et al.*)

癌幹細胞説では、腫瘍の形成と増殖は自己複製能と多分化能を持った少数の幹細胞様の癌細胞によるものと考えられている。それらの癌幹細胞はいくつかの表面マーカーの有無や Side Population (SP) と呼ばれる薬剤排出能を指標とした方法によって同定されている。現在の癌治療戦略において、抗癌剤抵抗性や高い腫瘍免疫寛容誘導能を有する癌幹細胞は重要な新規ターゲットとなる可能性が高い。また、近年、GM-CSF を中心としたサイトカインや腫瘍抗原遺伝子等を免疫担当細胞や腫瘍細胞に遺伝子導入後、ワクチンとして患者に投与することにより抗腫瘍効果を得ようとする *ex vivo* 免疫遺伝子治療が欧米を中心に試みられている。以上の背景より、我々は、癌幹細胞を標的とした特異的免疫療法の前臨床研究モデルを作成することを目指した。BALB/c マウス由来乳癌細胞株 4T1 から、癌幹細胞として SP 分画を分離し、SP 分画にセンダイウイルスベクター (SeV) を用いて顆粒球・マクロファージ刺激因子 (GM-CSF) 遺伝子を遺伝子導入した SP/GM 細胞を作製した。

本研究によって得られた SP 分画は non-SP 分画と比較し、*in vitro* においてより多くのコロニーを形成し、免疫寛容に関する抑制性共刺激因子 B7-H1 (PD-L1 : CD274) を高く発現し、さらに一定期間の培養することによって、より高度に他方の population を再構成することが示された。また、*in vivo* においても、高い腫瘍形成能を示した。これらの結果から、本研究で得られた SP が癌幹細胞様の性質を保持していることが確認された。また、センダイウイルスベクターを用いて GFP 或いは GM-CSF 遺伝子を SP

へ遺伝子導入することができる事を確認した後、これらの細胞を野生型マウスの右側腹部へ皮下接種した。その結果、non-SP/GM 細胞と同様、SP/GM 細胞接種マウスが対照群（SP 接種群及び SP/GFP 接種群）と比較し、有意にそれらの腫瘍形成を抑制した。その抗腫瘍効果の誘導メカニズムを探る目的で各主要免疫担当細胞（CD4+T 細胞, CD8+T 細胞, NK 細胞）の *in vivo* 欠失実験を施行したところ、CD8+T 細胞が BLT-KO マウスにおける長期的抗腫瘍効果に大きく貢献していることが明らかとなった。以上の結果より GM-CSF 遺伝子導入細胞により作製した SP/GM 細胞は、正常免疫マウスにおいて SP 細胞抗原特異的細胞性免疫を誘導することが可能であることが強く示唆された。従って、今後この細胞群を腫瘍ワクチンとして使用することで、癌幹細胞を標的とした免疫応答を誘導し、高い抗腫瘍効果を得ることができれば、癌に対する新規免疫療法の開発において大きな意義があると考えられる。

g. 新規癌促進因子 FEAT は大半のヒト癌で異常に高発現している (Takahashi, A., *et al.*)

網羅的な癌の遺伝子異常解析では、癌の複雑性と不均一性ばかりが明らかになり、分子レベルでの癌の共通性は見出されていない。癌に普遍的な分子変化がよくわかっていないため、分子標的を用いた癌のスクリーニングや癌予防は現在不可能である。我々は、アポトーシスを阻害するタンパクとして無細胞系で精製クローニングしたFEATタンパクが、大腸癌、胃癌、膵癌、膀胱癌、前立腺癌、乳癌、子宮体癌、卵巣癌、甲状腺癌、肺癌、網膜芽腫といった、ほとんどのヒト癌において高発現していることを見出した。FEATは正常組織では精巣、脳、肝臓に弱く発現しているのみである。FEATを胸腺、脾、肝臓、肺に異所性に高発現させたトランスジェニックマウスは浸潤能の強い悪性リンパ腫（48%, 19/40）と肺転移能を持つ肝癌（35%, 14/40）を発症した。アレイCGH解析で、トランスジェニックマウスの肝癌はヒト肝癌と同様のゲノム異常を示していた。これらの結果から、FEATのような広範囲の癌で働く癌遺伝子を見出す努力を続けることで、癌のスクリーニングや予防が可能になることが示唆された。

B. 再生医療等開発研究

難治性疾患に対する治療法には遺伝子治療法の他に組織幹細胞を用いた再生医療があり、現在集中的に検討がなされてきている。本研究部では特に細胞療法の観点からいくつかの新しい治療法開発に向けた基礎ならびに臨床的取り組みを行ってきている。

a. 造血幹細胞から赤血球への新規成熟マーカーの同定 (Inoue, T., *et al.*)

造血幹細胞から成熟赤血球が産生される過程での制御機構については未解明の部分が多い。そのため赤血球成熟の各段階における特定の遺伝子や表面マーカーを同定できれば、赤血球造血へのより深い理解につながる。赤血球成熟の各段階で発現している遺伝子を同定するために、我々はエリスロポエチン(EPO)依存性を有する UT-7/EPO 細胞の増殖と成熟に関与する遺伝子を探索した。ヒト胎児肝臓由来レンチウィルス cDNA ライブラリーを同細胞に導入し EPO 非存在下で培養後、赤血球コロニー形成を支持する遺伝子を 17 個同定した。さらに、これら候補遺伝子のマウスホモログ遺伝子配

列情報ならびに、胎生 12.5 日目のマウス胎仔肝臓由来造血幹細胞から成熟赤血球に至る各分化段階の細胞を用いて qRT-PCR 法にて各候補遺伝子発現パターンを検討した。また成熟赤血球マーカーの候補となる遺伝子についてはそのタンパク質発現を免疫組織染色と ELISA 法にて検討した。その結果、アポリポタンパク質ファミリーメンバーの一つをコードする、Apoa-1 mRNA の発現が、マウス胎仔肝臓造血幹細胞から成熟赤血球への分化過程で顕著に増加した。免疫組織染色法と ELISA 法により Apoa-1 タンパク質はマウス胎仔肝臓において造血幹細胞、造血前駆細胞よりも成熟赤血球において発現量が豊富であった。ヒト赤血球においても最終成熟分化赤血球において APOA-1 遺伝子発現が認められた。以上の結果から、APOA-1 はマウス、ヒトにおいて造血幹細胞から成熟赤血球分化過程における新規マーカーとなることが明らかとなった。

b. ヒト胚性幹細胞を用いた高効率造血細胞分化誘導法の検討 (Miura, Y., *et al.*)

胚性幹細胞 (Embryonic stem cell; ES 細胞) は、全能性多分化能を有する培養細胞であり、近年樹立された人工多能性幹細胞 (Induced pluripotent stem cell; iPS 細胞) とともに、将来的な再生医療における主要な移植細胞源として期待を集めている。しかしながら実際の臨床応用までには、ES/iPS 細胞から目的とした機能性分化細胞へ高効率かつ再現性良く分化誘導を行う系の開発が急務であり、また得られた分化細胞の生体内における安全性と有効性に関する慎重な前臨床研究の蓄積が必要である。このような背景のもと、本研究では血液細胞に焦点を当て、新しい造血幹細胞移植療法開発を目指して、ヒト ES 細胞を用いた高効率造血細胞分化誘導法の検討を行った。

これまでに我々が小型霊長類コモンマーモセット (CM) ES 細胞からマウス由来造血ストローマ細胞の非存在下で造血細胞への誘導能をもつことを明らかにした Tal1/Sc1 遺伝子導入法と、ヒト胎児肝臓 cDNA 発現レンチウイルスベクターライブラリーを用いた CM ES 細胞への遺伝子導入後、コロニー形成の誘導を指標とした一次スクリーニング、これにより得られた候補遺伝子ベクターを用いて *in vitro* での再現性を CM ES 細胞にて確認する二次スクリーニング法を経て選択したヒト造血・血球分化誘導候補遺伝子について、CM ES 細胞を用いた胚葉体 (EB) 形成法により CD34 陽性細胞出現率を指標にヒト ES/iPS 細胞からの造血再構築能を検討している。造血分化への関与が既に知られている数種の遺伝子についてはレンチウイルスベクターにて CM ES 細胞に遺伝子導入を行い、CD34 陽性細胞の割合を FACS にて確認した。Tal1/Sc1 遺伝子については理化学研究所との共同研究により、Tal1/Sc1 遺伝子恒常発現 iPS 細胞株を同室で樹立し、それらの造血幹/前駆細胞への分化誘導能をストローマ細胞との共培養法により確認している。今後免疫不全マウス *in vivo* において長期造血構築能を検討する予定である。

c. 新規遺伝子導入ベクターを用いたヒト iPS 細胞の樹立技術の開発 (Miura, Y., *et al.*)

ヒト iPS (induced pluripotent stem cells) 細胞の開発により線維芽細胞を始めとする自己細胞を用いた再生医療の実現が極めて現実的になってきており、改良や応用技術開発が急速に進んできつつあるものの、安全面および効率面で克服すべき課題が多いことも事実である。九州大学医学研究院ウイルス学教室との共同研究として、

麻疹ウイルスベクターを用いたヒト iPS 細胞樹立技術の開発を行っている。麻疹ウイルスは遺伝子操作が簡便で、ウイルス学教室において既にウイルスゲノムの分節化技術が確立されており、一つのベクターで複数の遺伝子搭載が可能で、導入遺伝子発現の効率化が期待できる。さらに麻疹ウイルスには中和抗体、感染阻害ペプチド、効果的なワクチンが存在するなど、臨床応用に向けての基盤を有するウイルスである。複数遺伝子搭載型新規麻疹ウイルスベクターを用いた安全かつ効率的な iPS 細胞樹立技術開発を行い、臨床応用可能な iPS 細胞の樹立を目標としている。

d. 白血病モデル非ヒト霊長類モデルの作製 (Tianym, Y., *et al.*)

白血病治療法の開発を目的として、白血病モデルコモンマウスセットの作出に取り組んでいる。これまでに東京大学医科学研究所との共同研究により、白血病原因遺伝子発現レンチウイルスベクターを数種類構築し、コモンマウスセット骨髓内に接種し、経過を観察中である。さらに HTLV-1 ウイルス産生細胞を用いて、ヒト成人 T 細胞性白血病モデルについても作出中である。

e. 新規脳腫瘍マウスモデルを用いた悪性神経膠腫発生分子機構の解明 (Marumoto, T., *et al.*)

悪性神経膠腫はその患者予後が約 1 年程度と極めて悪く、新規治療法の開発は危急の課題である。新規治療法の開発につながる悪性神経膠腫の発生分子機構の解明には、動物モデルが必須のツールである。現在、悪性神経膠腫のマウスモデルとしてはヒトの腫瘍組織や細胞株を免疫不全マウス的大脑に移植するゼノグラフトモデルが広く用いられている。しかしながら、このモデルは再現性が高いものの悪性神経膠腫の最大の特徴である腫瘍細胞の浸潤性を示さないなど、ヒト悪性神経膠腫をよく再現できていないため、よりヒト悪性神経膠腫に近い新たなマウス脳腫瘍モデルの開発が望まれていた。我々は成体のマウス大脑で効率的に目的遺伝子を発現できることができるレンチウイルスベクターを用いて活性化型 H-Ras 癌遺伝子を p53 ヘテロ欠失型マウス大脑で発現させると、悪性神経膠腫と極めて類似した腫瘍が形成されることを発見した。現在、この新規脳腫瘍モデルを用いて悪性神経膠腫形成の分子メカニズムに関する研究を進めているところである。

f. 新規再生医療および遺伝子治療法開発のためのトランスレーショナルリサーチ実施に必須の GMP 準拠試験物作製を可能とする九州大学病院分子・細胞調整センター (KU-MCPC) の開設に向けた基礎および臨床的検討 (Okazaki, T., *et al.*)

各種基準書および手順書からなる GMP (Good manufacturing practice) 文書体系の作製が完了し平成 22 年 12 月 1 日付けで正式に KU-MCPC の運用を開始した。これにより GMP 準拠の試験物製造が可能となった。「第一相臨床研究「RNF43 ペプチドパルス樹状細胞ならびに RNF43 ペプチド特異的活性化リンパ球を用いた進行固形腫瘍患者に対する強化養子免疫療法：第一相臨床研究」の GMP 準拠細胞製剤の製造を開始した。また再生医療

として先進医療ならびに治験申請を目的とする脂肪幹細胞を用いた構造体の作製を開始した。次世代の無菌管理システムであるアイソレーターユニットを用いたGMP準抛樹状細胞製剤の製造に向けたプロセスバリデーションを行い、本製剤を用いた臨床研究実施に向けたマスタープランを作成した。KU-MCPCで製造される細胞製剤の品質検査として、九州大学病院に設けられた安全検証ユニットの円滑なる運営のための助言と連携を取りまとめ、製造ユニットと品質管理ユニットとの有機的な機能連携を図った。さらに各種の教育計画書を作成した。すなわち利用者ならびに一般研修希望者を対象としたGMP教育を開催し、実務者への個別講習として無菌管理、環境菌検査（浮遊菌／付着菌／落下菌）ならびに施設特殊機器の使用講習会を行った。また品質検査のうちFACS Canto IIについて、基礎から実務までの使用者講習会を実施した。九州大学病院中央検査部安全性検証ユニットと共同し日本薬局方準抛マイコプラズマ検査法を確立した。また将来的な新規標準化（薬局方改定）を目指した検査方法の確立に向けた検証試験を企業参加のもと開始した。また将来的に、MCPC機能の充実により得られるであろう多大な知見を基に、今後の臨床開発が大きく期待される遺伝子治療実現に向けた、各種遺伝子導入用ベクター作製時に問題となりうる核酸の完全除去を目的に、新たな核酸分解も可能な新規滅菌器機開発を産官学連携のもと開始した。

業績目録

原著論文

1. Meng X, Nakamura T, Okazaki T, Inoue H, Takahashi A, Miyamoto S, Sakaguchi G, Eto M, Naito S, Takeda M, Yanagi Y, Tani, K. Enhanced Antitumor Effects of an Oncolytic Measles Virus Vaccine Strain Expressing the Wild-type N, P, L Genes on Human Renal Cell Carcinoma, *Mol Ther*. 18(3):544-51. 2010
2. Inoue T., Sugiyama D., Kurita R., Oikawa T., Kuleaw, K., Kawano H., Miura Y, Okada M., Suehiro Y., Takahashi A., Marumoto T., Inoue H., Komatsu N., Tani K. APOA-1 is a novel marker of erythroid cell maturation from hematopoietic stem cells in mice and humans. *Stem Cell Rev Rep*. 7(1):43-52. 2011
3. Hamada, K., Zhang, T., Desaki, J., Nakashiro, K-I., Ito, H., Tani, K., Koyama, Y., Hamakawa, H. Carrier cell-mediated cell lysis of squamous cell carcinoma cells by squamous cell carcinoma antigen 1 promoter-driven oncolytic adenovirus. *J. Gene Med*. 12:545-554. 2010
4. Sun X, Yamada H, Shibata K, Muta H, Tani K, Podack ER, Yoshikai Y. CD30 ligand/CD30 plays a critical role in Th17 differentiation in mice. *J Immunol*. 15;185(4): 2222-30. 2010
5. Zhang T, Hamada K, Hyodo M, Itoh H, Tani K, Goda H, Nakashiro KI, Hamakawa H. Gene therapy for oral squamous cell carcinoma with IAI.3B promoter-driven oncolytic

- adenovirus-infected carrier cells. *Oncol Rep.* 30. doi: 10.3892.2010
6. Tian Y, Kobayashi S, Ohno N, Isobe M, Tsuda M, Zaike Y, Watanabe N, Tani K, Tojo A, Uchimaru K. Leukemic T cells are specifically enriched in a unique CD3(dim) CD7(low) subpopulation of CD4(+) T cells in acute-type adult T cell leukemia. *Cancer Sci.* 14. doi: 10.1111/j.1349-7006.2010
 7. Maeda,T., Kurita, R., Yokoo, T., Tani, K., Makino, N.
Telomerase inhibition promotes an initial step of cell differentiation of primate embryonic stem cell. *Biochem Biophys Res Commun* 2011(in press)
 8. Inoue T, Kulkeaw K, Okayama S, Tani K , Sugiyama D,Variation in Mesodermal and Hematopoietic Potential of Adult Skin-derived Induced Pluripotent Stem Cell Lines in Mice. *Stem Cell Rev and Rep* 2011 (in press)
 9. Takahashi A, Tokita H, Takahashi K, Takeoka T, Murayama K, Tomotsune D, Ohira M, Iwamatsu A, Ohara K, Yazaki K, Koda T, Nakagawara A, Tani K, A novel potent tumour promoter aberrantly overexpressed in most human cancers. *Scientific Reports* 2011(in press)
 10. Soda Y, Marumoto T, Friedmann-Morvinski D, Soda M, Liu F, Michiue H, Pastorino S, Yang M, Hoffman RM, Kesari S, Verma IM.Feature Article: Transdifferentiation of glioblastoma cells into vascular endothelial cells.*Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011(in press)

総説等

1. 吉村清、岡 正朗、谷憲三朗、遺伝子診療学-遺伝子診断の進歩とゲノム治療の展望-、68 : 451-457,2010
2. 谷憲三朗、悪性腫瘍に対する免疫遺伝子・細胞療法の現状と展望、臨床血液、51:296-302,2010
3. 村橋（伊賀）睦了、土方康基、末廣陽子、田中芳浩、下田真也、丸本朋稔、岡崎利彦、吉田浩二、角田卓也、谷憲三朗、抗腫瘍免疫療法における新戦略-New strategies of immunotherapy targeting malignancy-、臨床血液、51 : 1654-60,2010
4. 井上博之、谷憲三朗、サイトカインと癌治療、臨床検査、54 : 670-676,2010
谷憲三朗、悪性腫瘍に対する免疫遺伝子・細胞療法の現状と今後の課題、胆と脾、32 : 107 ~116, 2011

学会発表

1. Tomoko Inoue, Daisuke Sugiyama, Ryo Kurita, Tatsuo Oikawa, Kasem Kulkeaw, Hirotaka Kawano, Yoshie Miura, Michiyo Okada, Youko Suehiro, Atsushi Takahashi, Tomotoshi Marumoto, Hiroyuki Inoue, Norio Komatsu, Kenzaburo Tani: APOA-1 is a novel marker of erythroid cell maturation from hematopoietic stem cells in mice and humans. *American Society of Gene and Cell Therapy, 13th Annual Meeting, Washington, DC, 2010*
2. Shohei Miyamoto, Hiroyuki Inoue, Meiko Yamada, Xin Meng, Takafumi Nakamura, Yasuo Urata, Hiroyuki Shimizu, Kenzaburo Tani: A novel coxsackievirus B shows remarkable oncolytic capacity against lung cancer. *American Society of Gene and Cell Therapy, 13th Annual Meeting, Washington,*

DC, 2010

3. Yamaguchi S, Marumoto T, Kawano H, Shimoda S, Miura Y, Miyoshi H, Sasaki E, Takahashi A, Tani K: Establishment of iPS cells derived from the New World monkey of common marmoset. American Society of Gene and Cell Therapy, 13th Annual Meeting, Washington, DC, 2010
4. Marumoto T, Development of a novel mouse glioma model using lentiviral vectors. The Japan Society of Neuro-oncology, 28th Annual meeting, Hoshino Award Lecture, Karuizawa, 2011
5. Hiroyuki Inoue, Shohei Miyamoto, Meiko Yamada, Takafumi Nakamura, Yasuo Urata, Hiroyuki Shimizu, Koichi Takayama, Yoichi Nakanishi, Kenzaburo Tani: Coxsackievirus B possesses remarkable oncolytic activity against human lung cancer without lethal side effects. APSR Travel Grant in the 15th Congress of the Asian Pacific Society of Respiratory, Manila, 2010
6. Hiroyuki Inoue, Shohei Miyamoto, Meiko Yamada, Takafumi Nakamura, Yasuo Urata, Hiroyuki Shimizu, Kenzaburo Tani: A novel oncolytic virotherapy by coxsackievirus B against human lung cancer without severe adverse events. 第 16 回 日本遺伝子治療学会, 宇都宮, 2010
7. Tomoko Inoue, Daisuke Sugiyama, Ryo Kurita, Kasem Kulkeaw, Hirotaka Kawano, Yoshie Miura, Michiyo Okada, Atsushi Takahashi, Tomotoshi Marumoto, Hiroyuki Inoue, Norio Komatsu, Kenzaburo Tani: APOA-1 is a novel marker of erythroid cell maturation from hematopoietic stem cell. 第 16 回 日本遺伝子治療学会, 宇都宮, 2010
8. Meada M, Nishimura Y, Kumagai N, Hayashi H, Miura Y, Kishimoto T, Otsuki t. functional analysis of human CD4⁺ T cells with decreased CXCR3 expression by long-term, low-dose exposure to asbestos. The Society of Toxicology (SOT) Annual Meeting in Salt Lake City, Utah, 2010
9. Otsuki T, Maeda M, Miura Y, Kumagai N, Hayashi H, Yamamoto S, Nishimura Y. The effects of continuous long-term exposure to asbestos, chrysotile and crocidolite on HTLV=1 immortalized human T cell line, MT-2. The 10th International Congress of the iMiG (International Mesothelioma Interest Group) Kyoto, 2010
10. Atsushi Takahashi, Miki Ohira, Tadayuki Koda, Akira Nakagawara, Kenzaburo Tani: FEAT – A Novel Potent Tumor Promoter that is Aberrantly Overexpressed in Most Human Cancers. 第 69 回 日本癌学会学術集会, 大阪, 2010

エピゲノム学分野

Division of Epigenomics

当分野は平成22年4月1日にゲノム創薬・治療学分野からエピゲノム学分野へと名称を改称した。平成22年度は教授・佐々木裕之，准教授・佐渡 敬，助教・一柳健司に加え，10月より新たに鶴木元香が助教として着任した。6月には佐々木裕之が主幹教授に任命された。これら4名の教員に加え，学術研究員4名，特別研究学生（総研大・大学院生）4名，生命科学科4年生2名，テクニカルスタッフ1名，実験補助1名，秘書1名の計17名が研究活動に参加した。

当分野は哺乳類の生体恒常性維持やリプログラミングに重要なエピジェネティクスおよびエピゲノムの制御機構の解明を中心的な研究テーマに据え，とくに生殖細胞におけるゲノムインプリンティングのリプログラミング，X染色体不活性化の機構，エピジェネティクスによるゲノム安定性維持，エピゲノムと種間・種内多様性，ヒトのエピゲノム異常に基づく疾患の解明などを目的として研究している。

A. 生殖細胞系列におけるゲノム刷り込みのリプログラミング機構

ゲノム刷り込み（インプリンティング）は，哺乳類の精子・卵子のゲノムが異なるエピジェネティックな修飾を受け，その結果として子の遺伝子の一部が父由来または母由来アレルに特異的な発現を示すことをいう。インプリンティングを受ける遺伝子は生物学的に重要で，ヒトの雄核発生，単為発生がそれぞれ完全胞状奇胎，卵巢奇形腫に終わるのはこのためであり，またインプリンティング異常はさまざまな先天疾患，がんなどを引き起こす。我々はマウスを用いて，このインプリンティングが世代毎にリプログラムされる機構を研究している。これまでに，父母由来を区別するエピジェネティックな修飾（以下インプリント）の実体がDNAメチル化であること，雌雄の配偶子形成過程でインプリントを確立する *de novo* DNAメチル化酵素は Dnmt3a であることを明らかにしてきた。

今年度は，配偶子で確立されたDNAメチル化の領域が初期胚におけるゲノムワイドなリプログラミングに応じてダイナミックに伸展・収縮することを見つけ，卵子においてメチル化されるインプリント遺伝子の近傍に，CpGメチル化のみならず non-CpGメチル化が高頻度に存在することを発見した（原著論文 Tomizawa et al. 2011）。さらに，精子形成過程で特異的にインプリントされる *Rasgrf1* 遺伝子の *de novo* DNAメチル化には，piRNA と呼ばれる一種の小分子RNAの生合成・作用経路が必要であることを発見した（投稿中）。後者の発見には，次世代シーケンサーを用いた小分子RNAの網羅的な同定と配列解析が威力を発揮した。一方で，ごく最近，卵子におけるインプリンティング過程

に DNA メチル化以外のエピジェネティックな修飾が関与するという知見を得ており、現在詳細な解析を行っている。

B. 生殖細胞系列における piRNA の生合成機構の研究

Piwi-interacting RNA (piRNA) は一本鎖 RNA から未知の機構で生成される生殖細胞特異的な小分子 RNA で、Piwi ファミリータンパク質と結合して、主にレトロトランスポゾンのサイレンシングに（例外的にインプリンティングにも）関わる。ショウジョウバエにおける研究により piRNA の生成には Zucchini とよばれるタンパク質が必要であることが分かっていたが、我々は、これがリン脂質の一種であるカルジオリピンを加水分解する酵素として報告されていた哺乳類の MitoPLD と同一であることを見つけた。MitoPLD のノックアウトマウスを作成したところ、雄の生殖細胞で piRNA の生成が著しく阻害され、ミトコンドリアの細胞内局在が変化し、ヌアージ (RNA 代謝に関わる生殖細胞特有の細胞内構造物) の形成が阻害されることが分かった (原著論文 Watanabe et al. in press)。これらの知見は、小分子 RNA の生成と脂質代謝という一見関連性のない事象の緊密な連鎖を初めて明らかにするものである。MitoPLD がどのようにヌアージの形成や piRNA の生成に関わるかは不明だが、ミトコンドリア膜に存在するカルジオリピンの分解によってフォスファチジン酸が放出され、これがミトコンドリアなどの細胞内輸送のシグナル分子として作用する可能性が示唆された。

一方で、我々は雌の生殖細胞である卵子にも piRNA や siRNA などの小分子 RNA が豊富に存在することを報告してきた。しかしながら、それらの受精後の運命は明らかでなかった。そこでマウスの着床前の初期胚において小分子 RNA の網羅的な配列解読を行い、piRNA や siRNA が胚盤胞期までに消失し、それと入れ替わるように体細胞型の miRNA が優位になることを見つけた (原著論文 Ohnishi et al. 2010)。すなわち、生殖細胞以外では piRNA や siRNA の存在は限定的で、初期胚でのみレトロトランスポゾンの抑制を行っていると考えられた。

C. エピジェネティクス異常に基づく遺伝病の解析

ICF 症候群は、免疫不全、セントロメア不安定性、顔貌異常を主徴とする劣性遺伝病で、de novo DNA メチル化酵素のひとつである DNMT3B の遺伝子変異で生じることがわかっている。しかしながら、最近 ICF には DNMT3B 遺伝子に変異のない一群の症例が存在することがわかってきた。すなわち、セントロメア配列などの de novo メチル化に関わる未知の因子があり、その遺伝子に変異が入っているのではないかと推測される。この新規原因遺伝子同定に向けて、網羅的なエクソーム解析を開始している。

D. X 染色体の活性制御機構の研究

a. X 染色体不活性化機構の部分的機能欠損変異の解析

哺乳類の雌は 2 本の X 染色体の片方を不活性化することで、X 染色体を 1 本しかもたない雄との間の遺伝子量の不均衡を是正する。Xist は不活性 X 染色体から特異的に転写される非コード RNA で、X 染色体不活性化の開始に必須なことが示されているが、これがどのようにして染色体ワイドの不活性化を引き起こすかについて詳しいことはよくわかっていない。私たちはさまざまな改変 Xist アリルをマウスに導入し解析を行ってきたが、それらの一つが、これを持つ X 染色体の不活性化を正常に引き起こせない部分的機能欠損変異であることがわかった。このアリルを持つ変異胚では、変異アリルから発現される Xist RNA の機能が部分的に損なわれているため、X 染色体のヘテロクロマチン化が十分には達成されず、その結果部分的に引き起こされた不活性化状態も安定には維持されないことが示唆された（投稿中）。このような変異はこれまで報告がなく、今後 Xist RNA がどのように X 染色体のサイレンシングを引き起こすか解析するために有用な材料となる。

b. 不活性 X 染色体に局在する蛋白質の解析

不活性 X 染色体に局在する蛋白質やそれを含む複合体に着目し、それらが Xist RNA の機能発現、すなわち X 染色体への局在やそのヘテロクロマチン化にどのような効果をもつか調べるために、発生工学を駆使した遺伝学的アプローチと分子生物学的あるいは生化学的アプローチを用いて研究を進めている。

E. レトロトランスポゾンの転移制御の解析

レトロトランスポゾンは哺乳類ゲノムの 40%を占める因子であり、転移することによって自己コピーを増幅する。レトロトランスポゾンは宿主にゲノム多様性をもたらす主役因子であるが、同時に挿入突然変異を起こす可能性をもつため、転移活性を抑制することも重要である。そこで、遺伝子改変した種々のマウスを用いてレトロトランスポゾン転移に関わる宿主の遺伝子群を同定している。また、レトロトランスポゾンの転移制御はゲノムを次世代へ伝達する生殖細胞系列でとくに重要であり、そこでは DNA メチル化によるレトロトランスポゾンの転写抑制と piRNA などの小分子 RNA による転写後抑制の二重の防御が働く。さらに、これらふたつの防御機構は互いに独立ではなく、piRNA の経路が何らかのかたちで DNA メチル化を制御することも知られている。我々はマウス雄性生殖細胞系列におけるレトロトランスポゾン（とくに SINE 配列）の DNA メチル化ダイナミクスとそれに関わる DNA メチル化酵素を明らかにし、さらに SINE 配列メチル化が生殖細胞特異的遺伝子の発現制御機構にも関与しているという結果を得た。また、雄の生殖細胞系列における piRNA の経路では PIWI ファミリー蛋白質、TDRD ファミリー蛋白質、MVH 蛋白質などが協調して働くことを共同研究で示し、これまでに共著論文とし

て報告してきた。さらに遺伝子改変マウスを用いた解析から、piRNA の経路がレトロトランスポゾンのみならず内在性遺伝子も制御しうることを明らかにした。

F. 哺乳類におけるエピゲノムの種内および種間多型の解析

エピジェネティックな状態の個体差が生物の多様性や進化にどのような影響を与えているのかを明らかにするため、マウス亜種間で DNA メチル化状態をゲノムワイドに比較し、エピゲノムの種内多型解析を進め、DNA メチル化差のある領域を同定した。現在、亜種間エピジェネティック差と表現型やゲノム配列（トランスポゾン挿入など）の違いとの関係を解析している。また、霊長類での種間比較（ヒトとチンパンジー）も行っており、現在までに骨ホメオスタシスやアルツハイマー病などに関与する遺伝子の近傍に DNA メチル化の差異があり、またそれに付随して遺伝子発現の差異が生じていることを明らかにしている。

G. UHRF1 と相互作用する JMJD6 の機能解析

我々は UHRF1 をメチル化 DNA 認識タンパクとして同定して以来、このタンパク質の機能解析を続けており、最近 UHRF1 がリジン水酸化酵素 JMJD6 と結合する事を見出した。UHRF1 はヒストン近傍で機能しているため、UHRF1 に結合した JMJD6 がヒストンリジンを水酸化するかどうかを検討した。*In vitro* で JMJD6 はヒストンリジンを水酸化し、またこの水酸化はアセチル化、メチル化といった修飾と拮抗する事が分かった（投稿準備中）。現在、*in vivo* で Jmjd6 がリジンの水酸化を行っているかどうかを検討中である。今後ヒストンリジンの水酸化が検出できれば、新規ヒストン修飾の発見となり、エピジェネティックな転写制御機構の更なる理解につながり得る。

H. Uhrf1 がヒストンの修飾状態の継承およびインプリンティングに果たす役割の解明

最近我々は、UHRF1 がさまざまなヒストンメチル化酵素と結合する事を見つけ（投稿準備中）、Uhrf1 が「ヒストンの修飾状態の継承」および最近我々が見つけた「DNA のメチル化に依存しないインプリンティング」に関与している可能性を考えている。これらの可能性を検証するために、現在我々は Uhrf1 のコンディショナルノックアウトマウスを作製中である。

I. 次世代シーケンサーを用いた胃癌および大腸癌細胞株で発現している小分子 RNA の網羅的解析

小分子 RNA による RNA サイレンシングは様々な生物で見られるエピジェネティックな遺伝子発現制御機構であるが、内在性 siRNA と piRNA は、哺乳類では主に生殖細胞での

み検出され、癌細胞での報告は非常に限られている。生殖細胞と癌細胞は高い増殖能を持つ低分化細胞である点が類似しており、これらの小分子 RNA が癌細胞においても発現している可能性が考えられる。我々はその可能性を検証するため、次世代シーケンサーを用いて4つの胃癌細胞株と1つの大腸癌細胞株において発現している小分子 RNA の網羅的解析を行った。その結果、我々は典型的な piRNA を検出できなかったものの、新規 miRNA 候補を9つ、新規内在性 siRNA 候補を8つ同定した。癌細胞での内在性 siRNA の報告はまだなく、その生物学的意義の解明が今後期待される。また個々の癌細胞株において発現が高い上位10個の miRNA の解析を行ったところ、癌抑制的な miRNA と癌促進的な miRNA の両方が含まれており、個々の癌細胞において、これらの miRNA の発現バランスが重要である事が示唆され、miRNAome 解析の重要性が裏付けられる形となった(投稿準備中)。

業績目録

原著論文

1. Borgel, J., Guibert, S., Li, Y., Chiba, H., Schuebeler, D., Sasaki, H., Forne, T. & Weber, M. 2010.
Targets and dynamics of promoter DNA methylation during early mouse development.
Nat. Genet. 42, 1093-1100
2. Inoue, K., Kohda, T., Sugimoto, M., Sado, T., Ogonuki, N., Matoba, S., Shiura, H., Ikeda, R., Mochida, K., Fujii, T., Sawai, K., Otte, AP., Tian, XC., Yang, X., Ishino, F., Abe, K., Ogura, A. 2010.
Impeding Xist expression from the active X chromosome improves mouse somatic cell nuclear transfer.
Science 330, 496-499
3. Ohnishi, Y., Totoki, Y., Toyoda, A., Watanabe, T., Yamamoto, Y., Tokunaga, K., Sakaki, Y., Sasaki, H., Hohjoh, H. 2010.
Small RNA class transition from siRNA/piRNA to miRNA during pre-implantation mouse development.
Nucl. Acids Res. 38, 5141-5151
4. Hiura, H., Sugawara, A., Ogawa, H., John, R., Miyauchi, N., Miyanari, Y., Horiike, T., Li, Y., Yaegashi, N., Sasaki, H., Kono, T. & Arima, T. 2010.
A tripartite paternally methylated region within the Gpr1-Zdbf2 imprinted domain on mouse chromosome 1 identified by meDIP-on-chip.
Nucl. Acids Res. 38, 4929-4945

5. Kuramochi-Miyagawa, S., Watanabe, T., Gotoh, K., Takamatsu, K., Chuma, S., Kojima-Kita, K., Shiromoto, Y., Asada, N., Kimura, T., Nakatsuji, N., Noce, T., Sasaki, H. & Nakano, T. 2010.
MVH in piRNA processing and gene silencing of retrotransposons.
Genes Dev. 24, 887-892
6. Kaneda, M., Hirasawa, R., Chiba, H., Okano, M., Li, E. & Sasaki, H. 2010.
Genetic evidence for Dnmt3a-dependent imprinting during oocyte growth obtained by conditional knockout with Zp3-Cre and complete exclusion of Dnmt3b by chimera formation.
Genes Cells 15, 169-179
7. Tomizawa, S., Kobayashi, H., Watanabe, T., Andrews, S., Hata, K., Kelsey, G. and Sasaki, H. 2011.
Dynamic stage-specific changes of imprinted differentially methylated regions during early mammalian development and prevalence of non-CpG methylation in oocytes.
Development 128, 811-820
8. Unoki, M. 2011.
Current and Potential Anticancer Drugs Targeting Members of the UHRF1 Complex Including Epigenetic Modifiers.
Recent Pat. Anti-Cancer Drug Discov. 6, 116-130.
9. Cho, H.S., Suzuki, T., Dohmae, N., Hayami, S., Unoki, M., Yoshimatsu, M., Toyokawa, G., Takawa, M., Chen, T., Kurash, J.K., Field, H., Ponder, B.A., Nakamura, Y. and Hamamoto, R. 2011.
Demethylation of RB regulator MYPT1 by histone demethylase LSD1 promotes cell cycle progression in cancer cells.
Cancer Res. 71, 655-660
10. Watanabe, T., Chuma, S., Yamamoto, Y., Kuramochi-Miyagawa, S., Totoki, Y., Toyoda, A., Hoki, Y., Fujiyama, A., Shibata, T., Sado, T., Noce, T., Nakano, T., Nakatsuji, N., Lin, H. & Sasaki, H. 2011.
MitoPLD is a mitochondrial protein essential for nuage formation and piRNA biogenesis in the mouse germline.
Dev. Cell (in press)

総説

1. 千葉初音, 佐々木裕之. 2010.
ゲノムインプリンティング：ゲノムに刻まれた親の記憶と個体発生
実験医学（増刊） 28, 68-73
2. 佐渡敬. 2010.
X 染色体不活性化のエピジェネティクス

- 実験医学（増刊） 28, 74-80
3. 山本耕裕, 佐々木裕之. 2010.
卵子における不思議な遺伝子発現制御と小分子 RNA
日本生殖内分泌学会雑誌 15, 53-54
 4. Li, Y. and Sasaki, H. 2011.
Genomic imprinting in mammals: its life cycle, molecular mechanisms and reprogramming
Cell Res. (Online)

学会発表

1. Sasaki, H. (2010, 1/21- 22)
The epigenome and functional small RNAs
Korea-Japan Chromatin & Epigenetics Joint Symposium 2010, Hoengseong Gun, Korea
2. Sasaki, H. (2010, 3/7- 10)
Role of PIWI pathway in DNA methylation of the imprinted Rasgrf1 locus in the male mouse germline
Epigenetic Reprogramming and Trans-Generational Inheritance, Cold Spring Harbor, USA
3. Sasaki, H. (2010, 3/17- 18)
Genomic imprinting: epigenetic programming in the germline of mammals
Epigenetics in Radiation Effects among A-bomb Survivors and their Children, Hiroshima
4. Sasaki, H., Watanabe, T. (2010, 5/17- 21)
Role for Piwi-interacting RNA and a novel noncoding RNA in de novo DNA methylation of the imprinted mouse Rasgrf1 locus in the germline
Epigenetics, Chromatin & Transcription, Suzhou, China
5. 李玉鳳, 宮成悠介, 岡本晃充, 佐々木裕之 (2010, 5/28- 29)
個々の細胞レベルで領域特異的な DNA メチル化を可視化する新技術
第4回 日本エピジェネティクス研究会, 米子
6. 樋浦仁, 岡江寛明, 宮内尚子, 佐藤晶子, 宇都宮隆史, 林千賀, 八重樫伸生, 佐々木裕之, 有馬隆博 (2010, 5/28- 29)
新規 DNA メチル化解析システムの開発と臨床への応用～Bisulphite PCR-Luminex 法を用いたインプリンティング異常の診断
第4回 日本エピジェネティクス研究会, 米子
7. 一柳健司, 李玉鳳, 北山淳子, 渡部聡朗, 福田溪, 山本耕裕, 佐々木裕之 (2010, 5/28- 29)
マウス精子形成過程における B1 レトロトランスポゾンの DNA メチル化は piRNA に依存せず, ローカス特異的に制御されている
第4回 日本エピジェネティクス研究会, 米子

8. 福田溪, 一柳健司, 平井啓久, 佐々木裕之 (2010, 5/28- 29)
ヒトとチンパンジーの DNA メチル化比較
第 4 回 日本エピジェネティクス研究会, 米子
9. 山口裕子, 鳥巢弘道, 中林一彦, 田辺香子, 田山千春, 菅原直子, 佐々木裕之, 森崇英, 北折珠央, 杉浦真弓, 秦健一郎 (2010, 5/28- 29)
異常妊娠のエピゲノム解析
第 4 回 日本エピジェネティクス研究会, 米子
10. 新田洋久, 一柳健司, 久保田健夫, 佐々木裕之 (2010, 5/28- 29)
ICF 症候群のゲノムワイド DNA メチル化解析
第 4 回 日本エピジェネティクス研究会, 米子
11. 尼川裕子, 保木裕子, 佐々木裕之, 深川竜郎, 佐渡敬 (2010, 5/28- 29)
胚体外組織における父由来 X 染色体のインプリント
第 4 回 日本エピジェネティクス研究会, 米子
12. 酒田祐佳, 尼川裕子, 保木裕子, 佐々木裕之, 佐渡敬 (2010, 5/28- 29)
Xist RNA の 5'領域の X 染色体不活化における役割
第 4 回 日本エピジェネティクス研究会, 米子
13. 坂口武久, 西嶋仁, 柴原慶一, 古関明彦, 佐々木裕之, 佐渡敬 (2010, 5/28- 29)
精細胞形成過程における MacroH2A の機能解析
第 4 回 日本エピジェネティクス研究会, 米子
14. Sasaki, H. (2010, 6/20- 23)
Role for Piwi-interacting RNA and a novel noncoding RNA in de novo DNA methylation of the imprinted mouse *Rasgrf1* locus in the germline
第 43 回 日本発生生物学会年会, 京都
15. Tchieu, J., Kuoy, E., Sado, T., Plath, K. (2010, 6/20- 23)
Reactivation of the silent X chromosome during transcription factor induced reprogramming
第 43 回 日本発生生物学会年会, 京都
16. Sasaki, H. (2010, 6/24- 29)
Epigenetics and small RNA systems in mammalian male germ cells
11th International Symposium on Spermatology, Okinawa
17. 佐々木裕之 (2010, 7/1- 3)
Epigenetics in human disorder
第 16 回 日本遺伝子治療学会学術集会, 宇都宮
18. 佐々木裕之 (2010, 7/17- 18)
哺乳類生殖細胞のエピジェネティクスと小分子 RNA
第 6 回 日本先天代謝異常学会セミナー, 横浜

19. 山本耕裕, 渡部総朗, 保木裕子, 佐渡敬, 佐々木裕之 (2010, 7/27- 29)
パキテン期 piRNA は標的遺伝子をサイレンシングする
第 12 回 日本 RNA 学会年会, 東京
20. 佐渡敬, 保木裕子, 池田理恵子, 三瀬名丹, 大畑樹也, 佐々木裕之, 阿部訓也 (2010, 7/27- 29)
X 染色体不活性化の部分的機能欠損変異の解析
第 12 回 日本 RNA 学会年会, 東京
21. 宮川-倉持さとみ, 渡部聡朗, 高松加奈, 中馬新一郎, 後藤健吾, 小島-北加奈子, 城本悠助,
伊藤大介, 木村透, 野瀬俊明, 佐々木裕之, 仲野徹 (2010, 7/27- 29)
piRNA 生合成における MVH の役割
第 12 回 日本 RNA 学会年会, 東京
22. Sasaki, H., Watanabe, T. (2010, 8/19- 20)
Small RNAs, retrotransposons and genomic imprinting in the mammalian germline
The 20th Hot Spring Harbor Symposium and joint with the 6th Global COE International
Symposium, Fukuoka
23. 佐々木裕之 (2010, 9/4- 5)
哺乳類生殖細胞のエピジェネティクスと小分子 RNA
第 5 回 認識と形成研究会, 阿蘇
24. 佐々木裕之 (2010, 9/20- 23)
哺乳類生殖細胞におけるゲノムインプリンティング制御
日本遺伝学会 第 82 回大会, 札幌
25. 佐渡敬 (2010, 9/20- 23)
Xist RNA の作用機序の理解へ向けて
日本遺伝学会 第 82 回大会, 札幌
26. 酒田祐佳, 尼川裕子, 保木裕子, 佐々木裕之, 佐渡敬 (2010, 9/20- 23)
Xist RNA の 5'領域の X 染色体不活性化における役割
日本遺伝学会 第 82 回大会, 札幌
27. 一柳健司, 李玉鳳, 北山淳子, 渡部聡朗, 山本耕裕, 佐々木裕之 (2010, 9/20- 23)
マウス精子形成過程における B1 レトロトランスポゾンの DNA メチル化は piRNA に依存せ
ず, ローカス特異的に制御されている
日本遺伝学会 第 82 回大会, 札幌
28. 佐渡敬 (2010, 10/21- 22)
マウス胚発生における不完全な X 染色体不活性化の影響
平成 22 年度遺伝研研究会, 三島
29. 福田溪, 一柳健司, 平井啓久, 佐々木裕之 (2010, 10/27- 30)
ヒトとチンパンジーの DNA メチル化比較

- 日本人類遺伝学会 第 55 回大会, 大宮
30. 新田洋久, 一柳健司, 久保田健夫, 佐々木裕之 (2010, 10/27- 30)
ICF 症候群のゲノムワイド解析による異常 DNA メチル化部位の同定
日本人類遺伝学会 第 55 回大会, 大宮
31. 佐々木裕之 (2010, 10/29)
ゲノムインプリンティングの分子メカニズムと進化
ヒューマンサイエンス振興財団ポストゲノム医薬品開発調査 WG 勉強会講演, 東京
32. 佐々木裕之 (2010, 11/2)
生殖細胞のエピゲノムと小分子 RNA
エピゲノム研究の最先端, 東京
33. Sasaki, H. (2010, 11/15- 18)
Genomic imprinting and small RNAs in mammalian germ cells
The 16th International Conference of the International Society of Differentiation, Nara
34. Sasaki, H., Watanabe, T. (2010, 11/22- 24)
Genomic imprinting, DNA methylation and small RNA in male germ cell development
International Symposium on "Epigenome Network, Development and Reprogramming of Germ Cells", Fukuoka
35. Hiura, H., Okae, H., Ogawa, H., Rosalind, J., Miyanari, Y., Horiike, T., Li, Y., Sasaki, H., Kono, T., Arima, T. (2010, 11/22- 24)
Genome-wide screening of imprinted gene by meDIP-on-chip
International Symposium on "Epigenome Network, Development and Reprogramming of Germ Cells", Fukuoka
36. Chiba, H., Hirasawa, R., Kaneda, M., Sasaki, H. (2010, 11/22- 24)
De novo DNA methylation-independent establishment of genomic imprinting in mouse oocytes
International Symposium on "Epigenome Network, Development and Reprogramming of Germ Cells", Fukuoka
37. Liao, H., Chen W., Hata, K., Sasaki, H., Huang, Y., Wu, S., Yen P., Lin, S. (2010, 11/22- 24)
Role of Dnmt3l in the establishment and maintenance of mouse spermatogonial progenitor/stem cell
International Symposium on "Epigenome Network, Development and Reprogramming of Germ Cells", Fukuoka
38. Yamamoto, Y., Watanabe, T., Hoki, Y., Sado, T., Sasaki, H. (2010, 11/22- 24)
Gene silencing activity of pachytene piRNA in mouse spermatogenesis
International Symposium on "Epigenome Network, Development and Reprogramming of Germ Cells", Fukuoka
39. Sasaki, H. (2010, 12/7- 10)

- Genomic imprinting and small RNAs in the mammalian germ cells
第 33 回日本分子生物学会年会, 第 83 回日本生化学会大会, 神戸
40. 佐渡敬 (2010, 12/7- 10)
Xist RNA の機能不全が招く X 染色体不活性化の異常
第 33 回日本分子生物学会年会, 第 83 回日本生化学会大会, 神戸
41. Li, Y., Miyanari, Y., Kubota, T., Okamoto, A., Sasaki, H. (2010, 12/7- 10)
Microscopic visualization of locus-specific DNA methylation in individual cells
第 33 回日本分子生物学会年会, 第 83 回日本生化学会大会, 神戸
42. 新田洋久, 一柳健司, 久保田健夫, 佐々木裕之 (2010, 12/7- 10)
ICF 症候群のゲノムワイド解析による異常 DNA メチル化部位の同定
第 33 回日本分子生物学会年会, 第 83 回日本生化学会大会, 神戸
43. Ichiyangi, K., Li, Y., Kitayama, J., Watanabe, T., Yamamoto, Y., Sasaki, H. (2010, 12/7- 10)
piRNA-independent, but genomic-location-dependent control of DNA methylation of mouse B1
retrotransposon during male germ-line development
第 33 回日本分子生物学会年会, 第 83 回日本生化学会大会, 神戸
44. 千葉初音, 平澤竜太郎, 金田正弘, 佐々木裕之 (2010, 12/7- 10)
DNA メチル化によらないゲノムインプリンティング機構
第 33 回日本分子生物学会年会, 第 83 回日本生化学会大会, 神戸
45. 樋浦仁, 小川英彦, 宮内尚子, 宮成悠介, 堀池徳祐, 李玉鳳, 八重樫伸生, 佐々木裕之, 河野
友宏, 有馬隆博 (2010, 12/7- 10)
MeDIP-on-chip 法によるマウスインプリント領域の網羅的解析
第 33 回日本分子生物学会年会, 第 83 回日本生化学会大会, 神戸
46. 福田溪, 一柳健司, 平井啓久, 佐々木裕之 (2010, 12/7- 10)
ヒトとチンパンジーの DNA メチル化比較
第 33 回日本分子生物学会年会, 第 83 回日本生化学会大会, 神戸
47. 酒田祐佳, 尼川裕子, 保木裕子, 佐々木裕之, 佐渡敬 (2010, 12/7- 10)
Xist RNA の 5'領域の X 染色体不活性化における役割
第 33 回日本分子生物学会年会, 第 83 回日本生化学会大会, 神戸
48. 山本耕裕, 渡部聡朗, 保木裕子, 佐渡敬, 佐々木裕之 (2010, 12/7- 10)
パキテン期 piRNA は転写レベルでサイレンシングする
第 33 回日本分子生物学会年会, 第 83 回日本生化学会大会, 神戸
49. 香川尚子, 堀哲也, 保木裕子, 佐渡敬, 山縣一夫, 小久保博樹, 相賀裕美子, 深川竜郎
(2010, 12/7- 10)
遺伝子欠損マウスを用いた CENP-O 複合体の機能解析
第 33 回日本分子生物学会年会, 第 83 回日本生化学会大会, 神戸

50. 佐々木裕之 (2010, 12/15)

生殖細胞のエピゲノムと小分子 RNA

第4回 がん・エピゲノム研究会, 仙台

51. 佐々木裕之 (2011, 1/17)

ゲノムインプリンティングと生殖細胞の小分子 RNA

個体発生を細胞から理解する～異分野の融合による新たな発生生物学の幕開け, 福岡

ゲノム腫瘍学分野

Division of Cancer Genetics

がんは死因の第1位であり、かつ依然増加の一途をたどり、人類にとって最も脅威な疾患である。我々は分子生物学、細胞生物学・発生工学等の技術を駆使して、「**がん関連遺伝子の機能とその異常による疾患解明**」の研究を行っている。

多くのがん遺伝子やがん抑制遺伝子の異常は、がんの発症進展のみならず、がん以外の多くの主要な疾患の発症や、個体の発生分化にも深く関わっていることが分かってきた。このことから、がん関連遺伝子研究は生活習慣病等を含むがん以外の多くの疾患の治療にもつながることが期待される。

私たちはこれらがん関連遺伝子の中でも、がん抑制遺伝子の代表格である p53 や PTEN の機能や、その制御機構を研究している。またその他最近注目されつつある癌抑制遺伝子経路 Hippo についての研究も進めている。

我々の研究によって、がんを含む多くの疾患の発症・進展機構がより解明されるとともに、これら疾患の治療を考える上での分子基盤を提示して、医療に貢献したいと考えている。

人事異動としては、濱田浩一助教が熊本大学に異動し、日笠弘基助教と藤本亜矢技術補佐員が赴任した。またスウェーデンからの JTW 短期留学生 Afifa BH Trad を受入れ、実習を行った。

A. p53 制御分子の機能解析研究

p53 遺伝子は、「DNA 障害ストレス」や「発がん（オンコジェニック）ストレス」によって活性化されるが、これら以外にも核小体を起点として p53 を上昇させる「核小体ストレス」の存在が近年わかった。「核小体ストレス」は蛋白合成を監視して細胞増殖制御する調節機構と想定されている。しかしながら「核小体ストレス」の分子機構についてはいまだ多くが不明である。

一方、19q13 に存在し、この部位に LOH をもつ脳腫瘍等では、予後が圧倒的にいいことがわかっているものの、この責任遺伝子座は未だ同定されていなかった。

我々は、19q13 にあり核小体に強く発現する遺伝子 PICT1 (GLTSCR2) が RPL11 と結合して、リボゾーム蛋白 L11 (RPL11) を核小体につなぎとめていること、PICT1 欠損によって RPL11 が核小体から移動し、核質に豊富に存在する MDM2 と結合して、そのユビキチンリガーゼ活性を顕著に抑制し、これによって p53 が顕著に活性化すること、PICT1 は ES 細胞の維持や個体発生に必須であり、PICT1 のよる細胞周期停止や、細胞死亢進は p53 依存性であること、また PICT1 発現の低下したがんでは予後が圧倒的に良いことを、分

子腫瘍学分野の三森功士博士らと共に解明した。

このように 2010 年に我々は、核小体ストレスによる p53 上昇機構の一端を解明し、がんの予後に関わる遺伝子を見出した。また本研究は、今後の PICT1 の発現調節機能や RPL11 と PICT1 との結合部位解析が p53 を標的とする抗腫瘍薬になり得ることを示したものであり、また PICT1 の発現程度の検討が癌患者の予後マーカーとして有用であることを示すものである。

本研究成果は現在投稿中であり、米国への特許出願を完了した。

B. PTEN の機能解析研究

多くのサイトカイン、インスリンなどのホルモン、抗原など、様々な刺激によって、ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼ (PI3K) が細胞膜の内側にリクルートされる。リクルートされた PI3K は細胞膜の構成脂質であるホスファチジルイノシトール-4, 5-二リン酸 (PIP2) の 3 位をリン酸化してホスファチジルイノシトール-3, 4, 5-三リン酸 (PIP3) を産生する。PIP3 は二次メッセンジャーとしてはたらき、Akt/PKB をはじめとするさまざまな下流の細胞内シグナル伝達系を活性化することにより細胞の増殖、生存、遊走、代謝などの多様な情報伝達の役割を果たす。

PTEN は、多くの悪性腫瘍においてその DNA 変異が認められるがん抑制遺伝子である。また DNA 変異のみならず、蛋白発現低下～消失が全悪性腫瘍の約半数にも認められることから、PTEN は p53 に匹敵するがん抑制遺伝子の代表格に位置づけられるようになってきた。また PTEN の先天的変異は、Cowden 病など過誤腫を伴い高率に悪性化する疾患群をひきおこすことが知られている。生化学的には、PTEN はその主な基質を PIP3 とする脂質ホスファターゼであり、細胞膜レベルで PI3K 経路を負に制御する。

我々は PTEN の生体における機能を解析するために PTEN 全身欠損マウスを作製したが、このマウスは胎生早期に致死となったことから、各種組織における PTEN の機能を明らかにするために次に PTEN^{fllox} マウスを作製し、PTEN の機能を明らかにしてきた。

2010 年には、PTEN は膵β細胞のサイズやⅡ型糖尿病発症に関与していること、内耳の形態形成に関与していることを共同研究で明らかにした。また PTEN 欠損による T 細胞性リンパ腫の発症機構についても研究を進めている。

C. Hippo 経路遺伝子群の機能解析研究

細胞内シグナル伝達経路の 1 つである Hippo 経路遺伝子はショウジョウバエの器官サイズを規定する重要な遺伝子である。Hippo シグナル経路の中核は、(1) MST キナーゼとその調節サブユニット WW45、(2) LATS キナーゼとその調節サブユニット MOB1、のキナーゼカスケードによって構成されており、これら分子の変異はショウジョウバエの眼や羽の著明な増大をみることから急激に注目されるようになってきた。

分子レベルでは、MST キナーゼは WW45 と複合体を形成し、下流の MOB1 や LATS キナーゼをリン酸化して活性化させる。活性化した LATS は転写補助因子である YAP/TAZ をリン酸化して、その核局在を排除することによって、また蛋白質崩壊させることによって細胞増殖を抑制するシステムは、WNT シグナル経路と非常に類似している。

Hippo 経路は進化的に保存されており、哺乳類 Hippo 経路もショウジョウバエと同様に細胞接着やストレス刺激による増殖抑制・器官サイズ制御・腫瘍形成に重要であるという知見が出つつある。またヒトの腫瘍において Hippo 経路の異常が高頻度に認めることが実際報告されつつある。

このようなことから Hippo 経路はがん治療を考えた上での魅力的な標的である。しかしながら哺乳類 Hippo 経路の各分子には相同分子が複数存在することから、今後各分子の機能をそれぞれ明らかにする必要がある。

我々は遺伝子改変マウスの作製を多用して、この Hippo 経路の全貌を明らかにしようとしており、2010 年には MOB1 が発生に必須な分子であること、種々のがん発症の強力な抑制作用を持つこと、種々の臓器の形態形成に重要であること等を準備実験から見出した。

業績目録

原著論文

1. Patzak IM, Königsberger S, Suzuki A, Mak TW, Kiefer F. 2010
HPK1 competes with ADAP for SLP-76 binding and via Rap1 negatively affects T-cell adhesion.
Eur J Immunol. 40(11):3220-5.
2. Wang L, Liu Y, Yan Lu S, Nguyen KT, Schroer SA, Suzuki A, Mak TW, Gaisano H, Woo M. 2010
Deletion of Pten in pancreatic β -cells protects against deficient β -cell mass and function in mouse models of type 2 diabetes.
Diabetes. 59(12):3117-26.
3. Dong Y, Sui L, Yamaguchi F, Kamitori K, Hirata Y, Suzuki A, Holley M, Tokuda M. 2010
Role of phosphatase and tensin homolog in the development of the mammalian auditory system.
Neuroreport. 21(10):731-5.
4. Sasaki J, Kofuji S, Itoh R, Momiyama T, Takayama K, Murakami H, Chida S, Tsuya Y, Takasuga S, Eguchi S, Asanuma K, Horie Y, Miura K, Davies EM, Mitchell C, Yamazaki M, Hirai H, Takenawa T, Suzuki A, Sasaki T. 2010
The PtdIns(3,4)P(2) phosphatase INPP4A is a suppressor of excitotoxic neuronal death.
Nature. 465(7297):497-501

総説

鈴木 聡

「ホスホリパーゼ」、「ホスホリパーゼ C」、「PI3 キナーゼ」

生物学辞典

学会発表等

1. 鈴木 聡、濱田浩一、西尾美希、王 嘉、伊東文祥、河原康一、佐々木雅人、佐々木雄彦
Mats 欠損による個体発生と腫瘍発症制御 Mats による個体発生と腫瘍発症の制御
日本細胞生物学会学術集会 ミニシンポジウム MS-3 「がん増殖を解くシグナル伝達研究の新展開」招待講演 平成 22 年 5 月 20 日 大阪
2. 鈴木 聡
PTEN 結合分子の解析によるイノシトールリン脂質関連病態の解明
小野医学財団報告会 平成 22 年 6 月 5 日 大阪
3. Miki Nishio, Kohichi Kawahara, Masato Sasaki, Koichi Hamada, Shoko Kurod, Miyuki Natui, Yasuo Horie, Takehiko Sasaki, Tomohiko Maehama, Akira Suzuki
PICT1 is a Critical Nucleolar Latch of RPL11 to Regulate MDM2/HDM2-p53 Pathway.
1st Japanese Society of Hematology(JSH) international symposium & European Society of Hematology(ESJ) joint symposium 平成 22 年 7 月 16 日 Akita
4. 鈴木 聡
遺伝子改変動物の作製による がん関連遺伝子の機構解析研究
日本小児科学会地方会 平成 22 年 7 月 31 日 秋田
5. 西尾美希、濱田浩一、王 嘉、佐々木雅人、鈴木 聡
MOB1 による個体発生と腫瘍発症の制御
第 25 回発がん病理研究会 平成 22 年 8 月 22 日 松島
6. 西尾美希、濱田浩一、佐々木雅人、伊東文祥、王 嘉、小西弘晃、河原康一、佐々木雄彦、鈴木 聡
The role of the tumor suppressor gene MATS1(Mob1) in the Hippo signaling pathway
第 69 回日本癌学会学術集会 シンポジウム S1 動物を用いた発がん研究
9 月 24 日 大阪
7. 河原康一、佐々木雅人、西尾美希、古後龍之介、三森功士、濱田浩一、伊東文祥、佐々木雄彦、前濱朝彦、森 正樹、鈴木 聡
Identification of a novel gene PICT1/GLTSCR2 which regulates MDM2-p53 pathway and tumor growth
第 69 回日本癌学会学術集会 講演 4-2: p53 関連遺伝子(1)

9月24日 大阪

8. 伊東文祥、岸本宏之、西尾美希、河原康一、佐々木雄彦、鈴木 聡
PI3Kgamma governs the onset of T cell lymphomas by PTEN deficiency
日本血液学会学術集会 講演 リンパ系腫瘍の分子機構 9月26日 横浜
9. 鈴木 聡
Identification of a novel gene PICT1/GLTSCR2 which regulates MDM2-p53 pathway and tumor growth
GCOEシンポジウム 秋田10月5日
10. 佐々木純子、小藤智史、鈴木 聡、佐々木雄彦
The lipid phosphatase INPP4A prevents striatal neurons from excitotoxic death
BMB2010 学術集会 シンポジウム 2S4 Protein Phosphatase: Basic and Diseases 12月8日 神戸
11. 佐々木雄彦、高須賀俊輔、堀江泰夫、佐々木純子、鈴木聡、大西洋英
A phosphoinositide species critical for polarized epithelial cells in vivo
BMB2010 学術集会 ワークショップ 4W6 epithelial cell functions and dysfunction-induced diseases 12月10日 神戸
12. 河原康一、西尾美希、佐々木雅人、古後龍之介、三森功士、佐々木雄彦、前濱朝彦、森正樹、鈴木聡
Identification of a novel gene PICT1/GLTSCR2 which regulates MDM2-p53 pathway and tumor growth
BMB 学術集会 講演 4T4 Biology of Diseases (Cancer-3) 12月10日 神戸
13. Youyi Dong, Li Sui, Fumimori Yamaguchi, Kazuyo Kamitori, Akira Suzuki, Masaaki Tokuda,
PTEN regulates the proliferation and differentiation of the mammalian cochlea hair cells
BMB 学術集会 12月7日 神戸
14. 西尾美希、濱田浩一、王 嘉、伊東文祥、河原康一、佐々木雅人、鈴木 聡
MATS(Mob1) による個体発生と腫瘍発症制御
「がん研究支援班」個体レベル研究のワークショップ、大津、平成23年2月3日
15. 河原康一、西尾美希、三森功士、古後龍之介、濱田浩一、佐々木雅人、前濱朝彦、森 正樹、鈴木 聡
新規遺伝子 PICT1(GLTSCR2) による p53 経路や腫瘍進展の制御～核小体を起点とする p53 制御機構～
「がん研究支援班」個体レベル研究のワークショップ、大津、平成23年2月3日、優秀講演賞受賞
16. 鈴木 聡
遺伝子改変動物の作製による 癌関連遺伝子の機能解析研究

北野臨床研修コアレクチャー 平成23年2月18日 大阪

17. 西尾美希、濱田浩一、王 嘉、佐々木雅人、鈴木 聡

Hippo シグナル分子 Mats による個体発生と腫瘍発症の制御

第7回宮崎サイエンスキャンプ 平成23年2月25日 宮崎