

平成 30 年度 医学教育部分野別研究・教育課題一覧

※「しおり」機能で、目次よび各分野のページにジャンプします
(青字以外の分野はデータなし)

【基礎系】

- [1. 形態構築学 Anatomy](#)
 - [2. 生体微細構築学 Histology](#)
 - [3. 脳回路構造学 Morphological Neural Science](#)
 - [4. 神経分化学 Developmental Neurobiology](#)
 - [5. 知覚生理学 Sensory and Cognitive Physiology](#)
 - [6. 分子生理学 Molecular Physiology](#)
 - [7. 分子酵素化学 Molecular Enzymology](#)
 - [8. 病態生化学 Medical Biochemistry](#)
 - [9. 分子遺伝学 Molecular Genetics](#)
 - [10. 腫瘍医学 Tumor Genetics and Biology](#)
 - [11. 機能病理学 Pathology and Experimental Medicine](#)
 - [12. 細胞病理学 Cell Pathology](#)
 - [13. 分子病理学 Molecular Pathology](#)
 - [14. 細胞情報薬理学 Molecular Pharmacology](#)
 - [15. 生体機能薬理学 Pharmacology and Molecular Therapeutics](#)
 - [16. 微生物学 Microbiology](#)
 - [17. 免疫学 Immunology](#)
 - [18. 免疫識別学 Immunogenetics](#)
 - [19. 分子脳科学 Molecular Brain Science](#)
 - [20. がん生物学 Cancer Biology](#)
 - [21. 老化健康長寿学分野 Molecular Biology of Aging and Longevity](#)
 - [22. 腫瘍治療トランスレーショナルリサーチ学 Medical Oncology and Translational Research](#)
- ※国立がん研究センターとの連携講座

形態構築学分野

【研究プロジェクト名および概要】

- I. ギャップ結合ネットワークの解明による中枢神経系の新しい形態構築像の提示
脳の神経細胞間には、通常のシナプスによる回路だけでなく、ギャップ結合を介して電氣的に直接連絡するもう一つのネットワーク構造がある事を、電子顕微鏡・共焦点レーザー顕微鏡を用いる厳密な手法により実証している。樹状突起が作る非常に密な網の目の存在証明とその三次元的構成を、海馬、新皮質、線条体をはじめとする広汎な脳領域において追究している。 *J Neurosci* 20:1519-1528, 2000; *J Neurosci* 26:3434-3443, 2006; *J Neurosci* 29:1235-1243, 2009; *Neuroscience* 340:76-90, 2017; *Cerebral Cortex* (in press).
- II. 高次機能を支える大脳皮質ニューロンの形態学的研究
 1. 新皮質の各領野・各層に特異的なニューロンの形態学的性質とシナプス入力。 *J Neurosci* 26:3434-3443, 2006; *J Neurophysiol* 104:840-853, 2010; *Cerebral cortex* 26:2689-2704, 2016; *Cerebral Cortex* (in press)..
 2. 記憶の初期過程を担う海馬における未知の形態構築の解明。 *J Neurosci* 20:1519-1528,2000; *Neuroscience* 337:242-266, 2016.
- III. 基底核の神経細胞構築
 1. 行動の制御に広く関わる基底核の形態学的構成の再検討 *Neuroscience* 241:215-228, 2013; *Neurosci Res* 94:37-49, 2015.
 2. いまだに得られていない線条体の内部地図を、線条体に固有の内部構造であるストリオゾーム・マトリックス構成の多様性に基づき、客観的な3次元地図を提示する。
- IV. デジタルブレイン — ヒト脳の組織学的アトラスのデジタル再構築
 1. ヒトの全脳を対象とした組織学デジタルアトラスの作成 *Neurosci Res* 67:260-265, 2010.
 2. ヒト脳デジタルアトラスを患者脳に適合すべく自由変形させる技術の開発と臨床応用

	【教職員および大学院学生】	【メールアドレス】	【研究プロジェクト】
教授	福田 孝一	tfukuda@kumamoto-u.ac.jp	研究の統括 I-IV
助教	重松 直樹		I-III
助教	宮本 雄太		I-III
技術専門職員	熊谷 芳宏		IV
技術職員	木庭 義和		IV
大学院学生（博士課程）	緒方 茂		II, III

【連絡先】 Tel/Fax : 096-373-5038 E-mail : tfukuda@kumamoto-u.ac.jp

【ホームページ】 <http://www.medphas.kumamoto-u.ac.jp/research/bunya/1.html>

【特殊技術・特殊装置】

1. 電子顕微鏡における二重免疫染色法
2. 多重免疫蛍光標識共焦点レーザー顕微鏡からの脳組織の三次元再構築
2. Stereology に基づく厳密な定量解析
3. 神経細胞・シナプス終末の自動計測プログラムの開発と客観的定量化
4. 大型ヒト脳連続切片の簡便かつ正確な作成法とデジタルデータベース化

【英文論文】

1. Shigematsu N, Nishi A, Fukuda T. Gap junctions interconnect different subtypes of parvalbumin-positive interneurons in barrels and septa with connectivity unique to each subtype. *Cerebral Cortex*. (in press)
2. Islam MS, Wei FY, Ohta K, Shigematsu N, Fukuda T, Tomizawa K, Yoshizawa T, Yamagata K. Sirtuin 7 is involved in the consolidation of fear memory in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 495: 261-266, 2018
3. Miyachi S, Morooka K, Tsuji T, Miyagi Y, Fukuda T, Kurazume R. Fast modified Self-organizing Deformable Model: Geometrical feature-preserving mapping of organ models onto target surfaces with various shapes and topologies. *Computer Methods Programs Biomed* 157: 237-250, 2018.
4. Tanoue H, Morinaga J, Yoshizawa T, Yugami M, Itoh H, Nakamura T, Uehara Y, Masuda T, Odagiri H, Sugizaki T, Kadomatsu T, Miyata K, Endo M, Terada K, Ochi H, Takeda S, Yamagata K, Fukuda T, Mizuta H, Oike Y. Angiopoietin-like protein 2 promotes chondrogenic differentiation during bone growth as a cartilage matrix factor. *Osteoarthritis Cartilage* 26: 108-117, 2018.
5. Fukuda T. Structural organization of the dendritic reticulum linked by gap junctions in layer 4 of the visual cortex. *Neuroscience* 340:76-90, 2017.
6. Yabuki Y, Matsuo K, Isumi H, Hga H, Yoshida T, Wakamori M, Kakei A, Sakimura K, Fukuda T, Fukunaga K. Pharmacological properties of SAK3, a novel T-type voltage-gated Ca²⁺ channel enhancer. *Neuropharmacology* 117:1-13, 2017.

生体微細構築学分野

【研究プロジェクト名および概要】

I. 細胞接着分子による精子形成の調節機構の研究

精子形成は、下垂体からの FSH、LH と精巣内で産生される Testosterone の様なホルモンや精巣内の Kit、GDNF、TGF β 等の局所因子の調節を受ける。しかし、これらのホルモンや局所因があっても、造精細胞単独では、精子形成の進行はできない。セルトリ細胞の存在と適切は働きが必須である。このメカニズムを解明するため、造精細胞とセルトリ細胞間の相互作用に関係する細胞接着分子を同定して研究を進めている (Biol Reprod 2003, 2007, J Histochem Cytochem 2015)。さらに、細胞接着分子と相互作用する分子群に取り組んでいる。

II. 生体分子を可視化する組織化学法の研究

組織化学では、組織や細胞の構造を維持した状態で分子の可視化をすることができる。抗体を用いる免疫組織化学やレクチンを用いるレクチン組織化学、酵素活性を可視化する酵素組織化学等が知られているが、近年、様々な分子を同時に組み合わせて可視化する必要性が高まっている。そのために、新たな方法の開発や従来法を改良することで、組織化学法の発展に寄与する研究を目指している。特に、光学顕微鏡で観察した標本と同一の標本を電子顕微鏡で観察する方法の改良に取り組んでいる。

III. 顕微鏡レベルにおける器管・組織の3次元解析

形態学では薄い切片を作製して器管・組織の構造を解析してきた。微細構造の観察のために、透過型電子顕微鏡 (TEM) 観察により明らかにされた2次元構造を、走査型電子顕微鏡 (SEM) により得られたデジタル画像を3次元再構築することにより、2次元では分からなかった微細構造の解明を目指している。

IV. 精子形成障害モデルによる精子形成の研究

ラットやマウスを用いた精子形成障害モデルの作製を試みている。この動物モデルを用いて、精子形成に関連する分子群について解析を行っている。

【研究者および大学院生】

	メールアドレス	研究プロジェクト
教授	若山 友彦 twaka@kumamoto-u.ac.jp	I, II, III, IV
助教	野口 和浩 daisuke@gpo.kumamoto-u.ac.jp	IV
教室技術職員	園田 佳世子	II
大学院学生 (博士課程)	Suthat Duangchit	I
大学院学生 (博士課程)	Arunothai Wanta	IV

【連絡先】 Tel:096-373-5047, 5044

【ホームページ】

【特殊技術・特殊装置】

1. 免疫電顕法
2. 光顕・電顕
3. ラットを用いた抗体作製法
4. 精巣の器管培養法
5. 凍結切片を用いた免疫組織化学における抗原賦活化法

【英文論文】

1. Minayoshi Y, Maeda H, Yanagisawa H, Hamasaki K, Mizuta Y, Nishida K, Kinoshita R, Enoki Y, Imafuku T, Chuang VTG, Koga T, Fujiwara Y, Takeya M, Sonoda K, Wakayama T, Taguchi K, Ishima Y, Ishida T, Iwakiri Y, Tanaka M, Sasaki Y, Watanabe H, Otagiri M, Maruyama T.
Development of Kupffer cell targeting type-I interferon for the treatment of hepatitis via inducing anti-inflammatory and immunomodulatory actions.
Drug Deliv. 25(1):1067-1077, 2018
2. Miyata T, Tajima H, Hirata M, Nakanuma SI, Makino I, Hayashi H, Oyama K, Miyashita T, Takamura H, Ninomiya I, Fushida S, Iseki S, Harada SI, Wakayama T, Ohta T.
Phosphodiesterase III inhibitor attenuates rat sinusoidal obstruction syndrome through inhibition of platelet aggregation in Disse's space.
J Gastroenterol Hepatol. 33(4):950-957, 2018
3. Hirata M, Tajima H, Miyashita T, Miyata T, Nakanuma S, Makino I, Hayashi H, Oyama K, Takamura H, Ninomiya I, Fushida S, Nakata H, Iseki S, Harada S, Wakayama T, Ohta T.
Extravasated platelet aggregation in the livers of rats with drug-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome.
Mol Med Rep. 15(5):3147-3152, 2017
4. Nakata H, Wakayama T, Asano T, Nishiuchi T, Iseki S.
Identification of sperm equatorial segment protein 1 in the acrosome as the primary binding target of peanut agglutinin (PNA) in the mouse testis.
Histochem Cell Biol. 147(1):27-38, 2017

脳回路構造学分野

【研究プロジェクト名および概要】

- I. 抑制性神経細胞の発生に関する研究
- II. 視床下部摂食中枢の臨界期に関する研究
- III. 大脳神経細胞の分化制御機構に関する研究
- IV. 大脳皮質の投射型 GABA ニューロンの神経回路とその機能に関する研究
- V. 成体大脳新皮質にて神経細胞を新生させる研究

研究概要

- I. 私たちはこれまでの研究で胎生期や生後間もない大脳皮質において分裂する GABA ニューロン前駆細胞の存在を明らかにした (Wu et al., *Development*, 2011)。現在は、GABA ニューロン前駆細胞分裂様式や、細胞数を調節するメカニズムの解明を解析している。
 - II. 視床下部摂食中枢には、発生発達過程で生じた異常を補償し、摂食量や体重を維持する機構が存在すると考え、その分子メカニズムを明らかにすることを目的に研究を進めている (Sokolowski, Esumi et al., *Neuron*, 2015)。
 - III. オルガノイド培養を用いて、大脳を構成する様々な神経細胞の分化を担う分子メカニズムを明らかにすることを目指しています。
 - IV. 我々はウイルスベクターを用いて、大脳皮質-皮質間を連絡する投射型 GABA ニューロン (Tamamaki and Tomioka, *Front Neurosci* 2010)、大脳皮質-皮質下を連絡する投射型 GABA ニューロン (Tomioka et al., *Front Neuroanat* 2015) を見出してきた。現在、遺伝子工学、神経活動操作、電気生理などの手法を用いて、新たに見出した皮質下投射型 GABA ニューロンの生理的役割を解明する研究に焦点を当てている。
 - V. 成体大脳新皮質にて神経細胞を新生させる研究を進めています。
- 哺乳類の大脳新皮質では、出産後形成された回路は常に維持され、新たに神経細胞が産生されて、神経回路が修正されることは無いと考えられてきました。しかしその意味は、破損された脳は回復させることはできないということを示唆しています。そのような中、脳回路構造学分野では、マウス大脳新皮質の脳軟膜にある神経前駆細胞を活性化させることで、神経細胞を大脳新皮質の回路に組み込むことに成功しました。(論文投稿中)

【教職員】	【メールアドレス(任意)】	【研究プロジェクト】
教授 玉巻伸章	(休職中)	V
講師 江角重行	esumi@kumamoto-u.ac.jp	I,II
助教 那須 信	mnas@kumamoto-u.ac.jp	III
助教 富岡良平	tomioka@gpo.kumamoto-u.ac.jp	IV

【連絡先】 電話: 096-373-5301 Fax: 096-373-5300

【ホームページ】 <http://srv02.medic.kumamoto-u.ac.jp/dept/morneuro/>

【特殊技術・特殊装置】単一細胞マイクロアレイ、オルガノイド作成、組み換え Adenovirus 作成、lentivirus 作成、組み換え鳥 retrovirus 作成、脳神経細胞の細胞系譜の追跡

【英文原著】

1. Embryonic transcription factor expression in mice predicts medial amygdala neuronal identity and sex-specific responses to innate behavioral cues.

Lischinsky JE, Sokolowski K, Li P, **Esumi S**, Kamal Y, Goodrich M, Oboti L, Hammond TR, Krishnamoorthy M, Feldman D, Huntsman M, Liu J, Corbin JG.

Elife. 2017 28:6. pii: e21012

神経分化学分野

【研究プロジェクト名および概要】

I. シグナル分子 Tsukushi に関する研究

1. Tsukushi の脳神経幹細胞制御と水頭症における機能解析

II. シグナル分子 Akhirin に関する研究

1. Akhirin の脳神経幹細胞制御における機能解析

III. リボソームによる細胞のリプログラミング機構に関する研究

脳は多様な神経細胞集団が極めて複雑なネットワークを形成して機能している。この複雑な脳も発生過程では、個々の細胞が細胞間相互作用を積み重ねることにより形成される。このような細胞間相互作用を介在する分泌型タンパクや膜表面タンパクを探索スクリーニングし、Tsukushi、 Akhirin と名付けたシグナル分子を発見した。神経分化学分野では中枢神経系の幹細胞制御機構に焦点を当てた研究を行っている。また、リボソームがヒト皮膚細胞に取り込まれると、多能性を獲得することを見出しており、この分子メカニズムを解明する。

【教職員および大学院学生】	【メールアドレス(任意)】	【研究プロジェクト】
教授(併任)	尾池 雄一	
准教授	太田 訓正 (ohta9203@kumamoto-u.ac.jp)	I, II, III
特任助教	伊藤 尚文 (mikan03@kumamoto-u.ac.jp)	I, II, III
技術補佐員	瀧口 恵	
技術補佐員	熊丸 美津江 (shinrikm@kumamoto-u.ac.jp)	
大学院学生(博士課程)	Ahmad Shah Adil Ishitiyaq	I, II, III
大学院学生(博士課程)	Mohammad Badrul Anam	I, II, III
大学院学生(修士課程)	工藤 三希子	I, II
医学科6年	浦田 和美	III

【連絡先】 電話: 096-373-5293,5295 Fax: 096-373-5293

【ホームページ】 <http://srv02.medic.kumamoto-u.ac.jp/dept/devneuro/>

【特殊技術・特殊装置】

1. 神経幹細胞の培養
2. 電気穿孔法によるニワトリ胚とマウス胚への遺伝子導入
3. 蛍光レーザーを用いた神経回路の標識

【英文論文】

1. Ito N., Mohammad B., A., Shah A., I., A., and Ohta K. Transdifferentiation of human somatic cells by ribosome. *Development Growth & Differentiation*. 2018 (in press)
2. Ito N., Katoh K., Kushige H., Saito Y., Umemoto T., Matsuzaki Y., Kiyonari H., Kobayashi D., Soga M., Era T., Araki N., Furuta Y., Suda T., Kida Y., and Ohta K. Ribosome incorporation into somatic cells promotes transdifferentiation towards multipotency. *Scientific Reports*. 8(1):1634, 2018
3. Ito N. and Ohta K. Cell reprogramming by Lactic Acid Bacteria. *Applied RNA Biosciences. (Eds. Matsuda S. and Izawa S)* 47-61, 2018
4. Shah A., I., A., Mohammad B., A., Ito I., and Ohta K. Involvement of Tsukushi in diverse developmental processes. *Journal of Cell Communication and Signaling*. 12(1) :205-210, 2018
5. Md. Safiqul I., Fan-Yan Wei, Ohta K., Shigematsu N., Fukuda T., Tomizawa K., Yoshizawa T., and Yamagata K. Sirtuin 7 is involved in the consolidation of fear memory in mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 495(1):261-266, 2018
6. Kawano R., Ohta K., and Lupo G. Cadherin-7 enhances Sonic Hedgehog signaling by preventing Gli3 repressor formation during neural tube patterning. *Open Biology*. 7(12):170255, 2017
7. Yano K., Washio K., Tsumanuma U., Yamato M., Ohta K., Okano T., and Izumi Y. The role of Tsukushi (TSK), a small leucine-rich repeat proteoglycan, in bone growth. *Regenerative Therapy*. 7:98-107, 2017
8. Acharjee UK, Felemban AA, Riyadh AM, and Ohta K. Regulation of the neural niche by the soluble molecule Akhirin. *Development Growth & Differentiation*. 58(5): 468, 2016
9. Shinmyo Y, Asrafuzzaman Riyadh M, Ahmed G, Bin Naser I, Hossain M, Takebayashi H, Kawasaki H, Ohta K, and Tanaka H. Draxin from neocortical neurons controls the guidance of thalamocortical projections into the neocortex. *Nature Communications*. 6:10232, 2015
10. Acharjee UK, Gejima R, Felemban Athary Abdulhaleem M, Riyadh MA, Tanaka H, and Ohta K. Tsukushi expression is dependent on Notch signaling and oscillated in the presomitic mesoderm during chick somitogenesis. *Biochem Biophys Res Commun*. 465(3): 625-630, 2015
11. Ito N. and Ohta K. Reprogramming of human somatic cells by bacteria. *Development Growth & Differentiation*. 57(4): 312, 2015
12. Abdulhaleem FA, Song X, Kawano R, Uezono N, Ito A, Ahmed G, Hossain M, Nakashima K, Tanaka H, and Ohta K. Akhirin regulates the proliferation and differentiation of neural stem cells in intact and injured mouse spinal cord. *Developmental Neurobiology*. 75(5) :494-504, 2015

【和文総説】

1. 伊藤 尚文、太田 訓正. 乳酸菌による細胞リプログラミング. *酵母菌・麹菌・乳酸菌の産業応用展開* 監修 五味勝也・阿部敬悦. シーエムシー出版, 251-258, 2018
2. 太田 訓正. *ギルバート発生生物学 (Developmental Biology, tenth edition) メディカル・サイエンス・インターナショナル 翻訳出版*. Scott. Gilbert 著, 監修 阿形清和・高橋淑子, Part2 導入部・Glossary 担当, 2015

知覚生理学分野

【研究プロジェクト名および概要】

- I. 聴覚皮質と聴覚視床の構造と機能に関する研究
- II. 情動における聴覚皮質の役割に関する研究
- III. 時間情報の脳内表現に関する研究
- IV. 難聴の細胞・分子機構に関する研究

我々はイメージング技術により、大脳聴覚皮質の新規領域（J Neurophysiol 2007; Brain Struct Func 2018）、島皮質聴覚野（Eur J Neurosci 2011）並びに新規の機能構造（Cerebral Cortex, 2006）を見出してきた。また、加齢による難聴が早く進行するマウスモデルも確立した（J Physiol 2012）。現在、神経活動操作、電気生理、イメージングと分子生物学的な手法により、難聴に関する研究と、聴覚皮質の構造と機能を解明する研究に焦点を当てている。これらの研究を通じて、脳の作動原理を追求する。

【教職員および大学院学生】	【メールアドレス】	【研究プロジェクト】
教授 宋 文杰	song@kumamoto-u.ac.jp	研究の統括
助教 竹本 誠	takemoto@kumamoto-u.ac.jp	II
助教 西村 方孝	nishimjp@kumamoto-u.ac.jp	III
大学院学生（博士課程） 王 馳		III
大学院学生（博士課程） 白見 優大		I
大学院学生（博士課程） 中田 至郎		I
大学院学生（博士課程） 謙 非凡		I
大学院学生（博士課程） 周 博		IV
大学院学生（博士課程） 陳 禹汀		I
研究員 孫 猛		I

【連絡先】 電話：096-373-5056 Fax：096-373-5060

【ホームページ】 <http://srv02.medic.kumamoto-u.ac.jp/dept/physiol2/physiol2.html>

【知覚生理】で検索

【特殊技術・特殊装置】

1. 神経活動の実時間イメージング
2. パッチクランプ法
3. げっ歯類行動学習
4. 超高速カメラ
5. 音声作成・分析・測定装置
6. 多チャンネル細胞活動記録装置

【英文論文】

1. Meikui Wu, Makoto Takemoto, Huan Luo, Jian-Jun Xu, Mei-Hong Lu, Masaki Kameyama, Toru Takumi, Wen-Jie Song. A novel role of the antitumor agent tricyclodecan-9-yl-xanthogenate as an open channel blocker of KCNQ1/KCNE1. *Eur J Pharmacology* 2018, 824:99-107.
2. Nishimura M, Takemoto M, Song W-J. Organization of auditory areas in the superior temporal gyrus of marmoset monkeys revealed by real-time optical imaging. *Brain Structure and Function* 2018 (In press).
3. Luo H, Hasegawa K, Liu MS, Song W-J. Comparison of the Upper Marginal Neurons of Cortical Layer 2 with Layer 2/3 Pyramidal Neurons in Mouse Temporal Cortex. *Front Neuroanat* 2017, 11:115.
4. Meikui Wu, Makoto Takemoto, Makoto Taniguchi, Toru Takumi, Okazaki T, Wen-Jie Song. Regulation of membrane KCNQ1/KCNE1 channel density by sphingomyelin synthase 1. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 2016, 311(1):C15-23.
5. Makoto Takemoto, Kayoko Hasegawa, Masataka Nishimura, Wen-Jie Song. The insular auditory field receives input from the lemniscal subdivision of the auditory thalamus in mice. *J Comp Neurol* 2014, 522(6):1373–1389.
6. Masataka Nishimura, Wen-Jie Song. Greenwood frequency-position relationship in the primary auditory cortex in guinea pigs. *NeuroImage*, 2014, 89:181-191.
7. Meihong Lu, Makoto Takemoto, Ken Watanabe, Huan Luo, Masataka Nishimura, Yano M, Tomimoto H, Okazaki T, Oike Y, Wen-Jie Song. Deficiency of sphingomyelin synthase-1 but not sphingomyelin synthase-2 causes hearing impairments in mice. *Journal of Physiology* 2012, 590:4029-44.
8. Hiroyuki Sawatari, Yoshihide Tanaka¹, Makoto Takemoto, Masataka Nishimura, Kayoko Hasegawa, Kazuya Saitoh, Wen-Jie Song. Identification and characterization of an insular auditory field in mice. *Eur J Neurosci*, 2011, 34(12):1944-52.

【英文著書】

1. Wen-Jie Song, Masataka Nishimura, Makoto Takemoto. Practical methods for suppressing random and nonrandom noise in fluorescence imaging. In "Optical Imaging: Technology, Methods and Applications ", eds: Akira Tanaka & Botan Nakamura, 2012, Nova Science Publishers, Inc.
2. Wen-Jie Song, Masataka Nishimura, Kazuya Saitoh. Auditory cortex in guinea pigs: subfield organization and functional domains. Pp. 73-82 in "Auditory Cortex: Anatomy, Functions and Disorders", ed: Mounya Elhilali, 2012, Nova Science Publishers, Inc.

分子生理学分野

【研究プロジェクト名および概要】

- I. tRNA 修飾異常と疾患に関する研究、とくにアジア人種型 2 型糖尿病の発症機序に関する研究
(**Cell Rep**, 22, 482 (2018); **Cell Metab**, 21, 428 (2015); **J Clin Invest**, 121, 3598 (2011))
- II. 蛋白質導入法の応用研究、とくに iPS 細胞分化誘導、癌幹細胞標的ペプチドなど癌治療法への応用
(**Am J Physiol-Cell Physiol** (2017); **Stem Cells Transl. Med.** 2, 114 (2014); **Nat. Cell Biol.** 13, 402 (2011))
- III. オキシトシンの代謝制御機構に関する研究
(**Sci Reports** (2016); **J. Physiol. Sci.** 62, 441 (2012); **Neuroscience**, 200, 13 (2012); **Nat. Neurosci.** 6, 384 (2003))
- IV. 電子伝達フラビン蛋白の構造と機能解析、蛋白のフォールディングにおける低分子の機能解析

【教職員および大学院学生】

役職	氏名・メールアドレス	研究プロジェクト
教授	富澤 一仁 (tomikt@kumamoto-u. ac. jp)	研究の統括、I～III
准教授	魏 范研 (fywei@kumamoto-u. ac. jp)	I
助教	佐藤 恭介 (satok@kumamoto-u. ac. jp)	IV
助教	貝塚 拓 (kaitsuka@kumamoto-u. ac. jp)	II
特任助教	中條 岳志	I
技術補佐員	田代 ゆか	
技術補佐員	前田 信子	
大学院生 (博士課程)	榊田 光倫	
大学院生 (博士課程)	武末 吉広	
大学院生 (博士課程)	平山 真弓	
大学院生 (博士課程)	山本 隆広	
大学院生 (博士課程)	渡邊 哲也	
大学院生 (博士課程)	二口 亜希子	
大学院生 (博士課程、HIGO)	八木田 麻耶	
大学院生 (博士課程、柴三郎)	永芳 友	
大学院生 (博士課程)	村上 慶高	
大学院生 (博士課程、柴三郎)	山村 遼介	
大学院生 (博士課程)	金子 瞳	
国費留学大学院生 (博士課程)	Ei Ei Mon	
国費留学大学院生 (博士課程)	Raja Norazireen Binti Raja Ahmad	
国費留学大学院 (博士課程)	Sheng-Lan Shi	
大学院生 (修士課程)	井島 廣子	

【連絡先】 Tel: 096-373-5050, Fax: 096-373-5052, E-mail: tomikt@kumamoto-u.ac.jp

【ホームページ】 <http://kumamoto-physiology.jp/>

【特殊技術・特殊装置】

1. マウス行動解析装置
2. 共焦点レーザー顕微鏡 (Olympus FV3000)
3. 蛍光Ca²⁺イメージング装置
4. Infrared イメージングシステム
5. 嫌気分光測定
6. 三次元HPLC
7. 超高速トリプル四重極型LC/MS/MSシステム

【英文総説】

1. Wei, F.-Y., and Tomizawa, K. tRNA modifications and type 2 diabetes. **Diabetes Obes. Metab.** 2018, in press.

【英文原著】

1. Fakruddin, M., Wei, F.-Y., Suzuki, T., Asano, K., Kaieda, T., Omori, A., Fujimura, A., Kaitsuka, T., Miyata, K., Araki, K., Oike, Y., Scorrano, L., Suzuki, T. and Tomizawa, K. Defective mitochondrial tRNA taurine-modification activates global proteostress and leads to mitochondrial disease. **Cell Rep.** 22, 482-496, 2018.
2. Asano, K., Suzuki, T., Saito, A., Wei, F.-Y., Ikeuchi, Y., Numata, T., Tanaka, R., Yamane, Y., Yamamoto, T., Goto, T., Kishita, Y., Murayama, K., Ohtake, A., Okazaki, Y., Tomizawa, K., Sakaguchi, Y. and Suzuki, T. Metabolic and chemical regulation of tRNA modification associated with taurine deficiency and human disease. **Nucl. Acid Res.** 46, 1565-1583, 2018.
3. Sakakida, K., Wei, F.-Y., Senokuchi, T., Shimoda, S., Kakuma, T., Araki, E. and Tomizawa, K. Study design of a phase II clinical trial to assess the efficacy and safety of eperisone in Japanese type 2 diabetes patients with risk and non-risk alleles of *CDKALI*. **Acta Medica Okayama**, 2018 in press.
4. Islam, MS, Wei, F.-Y., Ohta, K., Shigematsu, N., Fukuda, T., Tomizawa, K., and Yamagata, K. Sirtuin 7 is involved in the consolidation of fear memory in mice. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 495, 261-266, 2018.
5. Fakruddin, M., Wei, F.-Y., Emura, S., Matsuda, S., Yasukawa, T., Kang, D., and Tomizawa, K. Cdk5rap1-mediated 2-methylthio-*N*⁶-isopentenyladenosine modification does not exist in nuclear-derived RNA species. **Nucl. Acid Res.** 45, 11954-11961, 2017.
6. Takahashi, N., Wei, F.-Y., Watanabe, S., Hirayama, M., Ohuchi, Y., Fujimura, A., Kaitsuka, T., Sawa, T., Nakayama, H., Akaike, T. and Tomizawa, K. Reactive sulfur species regulate tRNA methylthiolation and contribute to insulin secretion. **Nucl. Acid Res.** 45, 435-445, 2017.
7. Akaike, T, Ida, T., Wei, F.-Y., Nishida, M., Kumagai, Y., Morshedul Alam, M., Ihara, H., Mizanur Rahaman, M., Matsunaga, T., Kasamatsu, S., Nishimura, A., Morita, M., Tomizawa, K., Nishimura, A., Watanabe, S., Inaba, K., Shima, H., Tanuma, N., Jung, M., Fujii, S., Watanabe, Y., Munuraya, M., Nagy, P., Feelish, M., Fukuto, H.M., Motohashi, H. Cysteinyl-tRNA synthetase governs cysteine polysulfidation and mitochondrial bioenergetics. **Nat Commun.** 8, 1177, 2017.
8. Saito, M., Otsu, W., Hsu, K.-S., Chuang, J.-Z., Yanagisawa, T., Vincent Shieh, V., Kaitsuka, T., Wei, F.-Y., Tomizawa, K., and Sung, C.-H. Tctex-1, Cdc42, and actin regulate clathrin-dependent endocytosis to control primary ciliary resorption. **EMBO Rep.**, 18, 1460-1472, 2017.
9. Kaitsuka, T., Kobayashi, K., Otsuka, W., Kubo, T., Hakim, F., Wei, F.Y., Shiraki, N., Kume, S., and Tomizawa, K. Erythropoietin facilitates definitive endodermal differentiation of mouse embryonic stem cells via activation of ERK signaling. **Am. J. Physiol.-Cell Physiol.** 312, C573-C582, 2017.
10. Ono, K., Jung M., Zhang, T., Tsutsuki, H., Sezaki, S., Ihara, H., Wei, F.-Y., Tomizawa, K., Akaike, T., and Sawa T. Synthesis of L-cysteine derivatives containing stable sulfur isotopes and application of this synthesis to reactive sulfur metabolome. **Free Radic. Biol. Med.** 106, 69-79, 2017.

【和文著書】

1. 魏 范研、富澤一仁. RNA イオウ編集の分子機構と代謝疾患. レドックス疾患学 (赤池孝章、本橋ほづみ、内田浩二、末松 誠編), Pp114-120, 羊土社, 東京, 2018.

【和文総説】

1. 富澤一仁. 硫黄分子による tRNA のチオメチル化修飾とその生理的意義. **硫酸と工業** 70: 131-138, 2017.
2. 富澤一仁. tRNA 修飾と環境応答. **最新医学** 72, 693-702, 2017.

分子酵素化学分野

【研究プロジェクト名および概要】

I. がん免疫の成立機序

がん細胞は宿主のがんに対する免疫応答の発動を防ぎ増殖するが、細胞の免疫原性(=細胞が抗体産生や細胞性免疫などの免疫応答を誘導する性質)がどのように制御されるかの分子機構は大きな謎となっている。われわれは最新の研究で、細胞内 Hippo シグナルががん細胞において細胞の免疫原性を抑制し、宿主のがんに対する免疫応答を抑えていることを発見した [Cell (2016)]。それゆえ、がん細胞における Hippo 経路の阻害は、細胞外小胞を介した機構により宿主の強力な抗腫瘍免疫応答を誘導し、腫瘍を破壊する。現在は、細胞の免疫原性を規定する仕組みを Hippo 経路と細胞外小胞を手がかりに解明することに取り組んでいる。

II. Hippo 細胞内シグナルによる組織恒常性の維持

Hippo 経路はもともとショウジョウバエの遺伝学的モザイク解析法によって明らかにされたシグナル伝達系で、その経路の全貌は未だ謎のベールに包まれている。われわれは過去の研究において、Hippo 経路の新たな構成因子や制御機構、その生物学的意義などを明らかにしてきた [Cell (2015), Genes Dev. (2015), Nat. Commun. (2015), PNAS (2017), Nat. Cell Biol. (2017), Cancer Cell (2017)]。近年、Hippo 経路は臓器の発生や大きさの制御、幹細胞・組織再生の生物学、また、がんの生物学に重要な役割を担うシグナル伝達系として注目を集め、爆発的に研究が加速している。われわれも Hippo 経路の全貌解明に向けて一翼を担うべく、今後も新たな制御メカニズムや生物学的意義の解明に取り組んでいる。

III. ユビキチン化による鉄代謝制御

鉄は生命活動に必須な微量元素である一方で、その過剰は活性酸素を生じ細胞毒性を有するため、生体内における鉄代謝は厳密に調節されている。われわれはこれまでの研究で、鉄代謝の恒常性がユビキチンリガーゼ FBXL5 によって保たれており、その破綻は個体発生や幹細胞機能、細胞分化、および肝臓の生理機能に異常を引き起こすことを明らかにしてきた [Cell Metab. (2011), J. Biol. Chem. (2014), Mol. Cell Biol. (2017), Nat. Commun. (2017)]。歴史ある鉄代謝研究も未だに多くの謎が残されており、現在は新しい鉄代謝ネットワークの描写や免疫応答における鉄代謝の役割を中心に研究を進めている。

IV. 酸化還元酵素の分子酵素学的研究

フラビン酵素は、補酵素フラビンを介した酸化還元反応を触媒する酵素群であり、生体内の多くの酸化還元過程に、直接的あるいは間接的に関与すると認識されている。我々は、フラビン酵素の触媒反応場であるフラビン-タンパク質-基質がつくるネットワークの詳細を明らかにし、酵素の反応特性とそれを支える構造的基盤の解明を目指している。これまでに、D-アミノ酸酸化酵素、アシル CoA 酸化酵素、アシル CoA 脱水素酵素など、多数のフラビン酵素の X 線結晶構造を明らかにしている。

【教職員および大学院学生】

教授 (兼任) 山縣 和也
准教授 諸石 寿朗
助教 玉置 春彦

【メールアドレス】

k-yamaga@kumamoto-u.ac.jp
moroishi@kumamoto-u.ac.jp
harr@gpo.kumamoto-u.ac.jp

【研究プロジェクト】

I, II, III
IV

【特殊技術・特殊装置】

- | | |
|----------------|-----------------|
| 1. 分子生物学・生化学解析 | 6. 酵素反応動力学 |
| 2. マウス遺伝学的解析 | 7. 遺伝子工学 |
| 3. ゲノム編集 | 8. タンパク質構造解析 |
| 4. 腫瘍免疫学 | 9. タンパク質工学 |
| 5. 生体微量金属 | 10. 核磁気共鳴 (NMR) |

【英文論文】

1. Cosset, E., Ilmjärvi, S., Dutoit, V., Elliott, K., von Schalscha, T., Camargo, M. F., Reiss, A., Moroishi, T., Seguin, L., Gomez, G., Moo, J. S., Preynat-Seauve, O., Krause, K. H., Chneiweiss, H., Sarkaria, J. N., Guan, K. L., Dietrich, P. Y., Weis, S. M., Mischel, P. S., and Cheresch, D. A. (2017). Glut3 addiction is a druggable vulnerability for a molecularly defined subpopulation of glioblastoma. **Cancer Cell** 32, 856-868.
2. Lin, K.C., Moroishi, T., Meng, Z., Jeong, H.S., Plouffe, S.W., Sekido, Y., Han, J., Park, H.W., and Guan, K.L. (2017). Regulation of Hippo pathway transcription factor TEAD by p38 MAPK-induced cytoplasmic translocation. **Nat. Cell Biol.** 19, 996-1002.
3. Muto, Y., Nishiyama, M., Nita, A., Moroishi, T., and Nakayama, K.I. (2017). Essential role of FBXL5-mediated cellular iron homeostasis in maintenance of hematopoietic stem cells. **Nat. Commun.**, 8, 16114.
4. Taniguchi, K., Moroishi, T., de Jong, P.R., Krawczyk, M., Grebbin, B.M., Luo, H., Xu, R.H., Golob-Schwarzl, N., Schweiger, C., Wang, K., Di Caro, G., Feng, Y., Fearon, E.R., Raz, E., Kenner, L., Farin, H.F., Guan, K.L., Haybaeck, J., Datz, C., Zhang, K., and Karin, M. (2017). YAP-IL-6ST autoregulatory loop activated on APC loss controls colonic tumorigenesis. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.** 114, 1643-1648.
5. Yamauchi, T., Nishiyama, M., Moroishi, T., Kawamura, A., and Nakayama, K.I. (2017). FBXL5 Inactivation in Mouse Brain Induces Aberrant Proliferation of Neural Stem-Progenitor Cells. **Mol. Cell Biol.** 37, e00470-16.

【和文総説】

1. 諸石寿朗 (2017). Hippo 経路を標的としたがん治療戦略のパラダイムシフト. **がん分子標的治療** 15, 294 -299.
2. 諸石寿朗 (2017). 細胞内 Hippo 経路によるがん細胞の免疫原性の制御. **臨床免疫・アレルギー科** 68, 438-44.
3. 諸石寿朗 (2017). Hippo 経路の阻害は腫瘍免疫を増強することにより腫瘍を破壊する. **実験医学** 35, 1338-41.

病態生化学分野

【研究プロジェクト名および概要】

I. 糖尿病遺伝素因の統合的解析と治療法の開発

我々は転写因子 hepatocyte nuclear factor の遺伝子異常により糖尿病が発症すること (**Nature 1996a, 1996b, Nature Genet. 1997, Cell Metabolism 2005**) や、KCNQ1 遺伝子多型が2型糖尿病の疾患感受性に関与していることを明らかにした (**Nature Genet. 2008**)。また低酸素がインスリン分泌を障害することも明らかにしている (**JBC 2011, 実験医学 2012**)。これら分子による代謝制御の全貌を解明することで、生活習慣病の代表である2型糖尿病の成因を明らかにする。

II. SIRT を標的としたインスリン抵抗性・メタボリックシンドローム発症機構の解明

我々は sirtuin ファミリーに属する SIRT7 が肥満・糖尿病・脂肪肝発症に重要な働きをになっていることを明らかにした (**Cell Metabolism 2014**)。SIRT7 を分子標的とした脂肪肝やメタボリックシンドロームに対する新規治療法の開発を行う。

【教職員および大学院生】

教授	山縣 和也
准教授	吉澤 達也
助教	佐藤 叔史
助教	Karim MD Fazlul
研究員	荒木 智 循環器内科学 (本籍)
大学院学生(博士課程)	Sobuz MD Shihab Uddin)
大学院学生(博士課程)	狩場 佑一 代謝内科学 (本籍)
大学院学生(博士課程)	津山 友徳
大学院学生(博士課程)	Rahman MD Mostafizur
大学院学生(博士課程)	Fatema Akter
大学院学生(博士課程)	水本 智也
大学院学生(博士課程)	Datta Anamika
大学院学生(博士課程)	羽根田 昌樹
医学科5年生	高橋 えりか
医学科3年生	城戸 初音
事務補佐員	山崎 弥生

【メールアドレス】

k-yamaga@kumamoto-u.ac.jp
yoshizaw@kumamoto-u.ac.jp
ysato413@kumamoto-u.ac.jp
mfkarim@kumamoto-u.ac.jp

biochem2@kumamoto-u.ac.jp

【連絡先】 Tel:096-373-5070 Fax:096-364-6940

【ホームページ】 <http://srv02.medic.kumamoto-u.ac.jp/dept/biochem2/biochem2.html>

【特殊技術・特殊装置】 組み換えDNA技術、リコンビナントタンパク質の発現、遺伝子クローニング、シークエンス、定量PCR、プルダウン、免疫沈降、細胞培養 (レトロ・アデノウイルスによる遺伝子導入)、siRNA/shRNA によるノックダウン、レポーターアッセイ、ChIP アッセイ、臍島単離、肝細胞単離、低酸素培養、FACS、インスリン分泌実験、ELISA、免疫染色

【英文論文】

1. Korogi W, Yoshizawa T, Karim MF, Tanoue H, Yugami M, Sobuz SU, Hinoi E, Sato Y, Oike Y, Mizuta H, Yamagata K. SIRT7 is an important regulator of cartilage homeostasis and osteoarthritis development. **Biochem Biophys Res Commun.** 496: 891-97, 2018.
2. Yamada S, Senokuchi T, Matsumura T, Morita Y, Ishi N, Fukuda K, Murakami S, Nishida S, Kawasaki S, Motoshima H, Furukawa N, Komohara Y, Fujiwara Y, Yamagata K, Takeya M, Araki E: Inhibition of local macrophage growth ameliorates focal inflammation and suppresses atherosclerosis and insulin resistance. **Arterioscl, Throm, Vas** (in press).
3. Islam MS, Wei FY, Ohta K, Shigematsu N, Fukuda T, Tomizawa K, Yoshizawa T, Yamagata K. Sirtuin 7 is involved in the consolidation of fear memory in mice. **Biochem Biophys Res Commun.** 495: 261-66, 2017.
4. Yamagata K, Yoshizawa T. Transcriptional regulation of metabolism by SIRT1 and SIRT7. **Int. Rev. Cel. Mol. Bio.** 335: 143-166, 2018
5. Tanoue H, Morinaga J, Yoshizawa T, Yugami M, Itoh H, Nakamura T, Uehara Y, Masuda T, Odagiri H, Sugizaki T, Kadomatsu T, Miyata K, Endo M, Terada K, Ochi H, Takeda S, Yamagata K, Fukuda T, Mizuta H, Oike Y. Angiopoietin-like protein 2 promotes chondrogenic differentiation during bone growth as a cartilage matrix factor. **Osteoarthr Cartilage** 26: 108-117, 2018
6. Zhao J, Tian Z, Kadomatsu T, Xie P, Miyata K, Sugizaki T, Endo M, Zhu S, Fan H, Horiguchi H, Morinaga J, Terada K, Yoshizawa T, Yamagata K, Oike Y. Age-dependent increase in angiopoietin-like protein 2 accelerates skeletal muscle loss in mice. **J. Biol Chem** 293: 1596-1609, 2018
7. Karim MF, Yoshizawa T, Sobuz SU, Sato Y, Yamagata K Sirtuin 7-dependent deacetylation of DDB1 regulates the expression of nuclear receptor TR4. **Biochem Biophys Res Commun.** 490: 423-28, 2017.
8. Sato Y, Tsuyama T, Sato C, Karim MF, Yoshizawa T, Inoue M, Yamagata K. Hypoxia reduces HNF4 α /MODY1 protein expression in pancreatic β -cells by activating AMP-activated protein kinase. **J. Biol Chem.** 292: 8716-28, 2017.

【和文論文（抜粋）】

山縣和也:サーチュインと老化 内分泌・糖尿病・代謝内科 46: 21-25, 2018

分子遺伝学分野

【研究プロジェクト名および概要】

I. 生活習慣病、がんの分子病態解明（慢性炎症の観点から）

肥満やメタボリックシンドローム、動脈硬化性疾患に代表される生活習慣病の発症やがんの病態進展に共通する基盤病態として“慢性炎症”が注目されている。“慢性炎症”の分子基盤を解明することは生活習慣病やがんの発症・進展の解明と新しい診断・治療・予防法の開発に重要である。これまでに、ANGPTLファミリー分子の一つであるANGPTL2の過剰機能により、組織において“慢性炎症”が誘導され、メタボリックシンドローム(*Cell Metab* 2009)、動脈硬化性疾患(*ATVB* 2012, 2014(掲載号表紙), *JMCC* 2013)の発症・進展を促進させることを見出した。さらに、皮膚組織ではANGPTL2の持続的高発現が慢性炎症を誘導し、発がんの感受性を高めること(*Cancer Res* 2011(掲載号表紙), *Mol Cancer Res* 2014)、皮膚がん、乳がん、肺がん、骨肉腫では、腫瘍細胞から分泌されたANGPTL2が、腫瘍細胞周囲の微小環境に対して、血管・リンパ管新生や炎症・免疫細胞の集積を促進させる一方、腫瘍細胞自身へも直接作用し、腫瘍細胞の走化性及び浸潤能を活性化させることにより、腫瘍細胞の転移・浸潤を促進させる重要な役割を果たしていることを見出した(*Cancer Res* 2012(掲載号表紙), *Sci Signal* 2014(Podcast), *Sci Rep* 2015)。本プロジェクトでは、慢性炎症を基盤とした生活習慣病発症・発がんの分子メカニズムをANGPTL2シグナル伝達経路および発現調節機構解明により明らかにし、生活習慣病発症、発がん、がん浸潤・転移を抑制する新規治療法開発を目指す(*Trend Endocrinol Metab* 2014)。

II. 生体の恒常性維持とその変容による疾患発症分子メカニズム解明（老化・エネルギー代謝の観点から）

我々の生体は外界からの環境要因の変化に対して、生体の恒常性を維持する機構が備わっているが、過食などによる生活習慣の変化や加齢に伴うその機構の変容が、様々な疾患の原因となっていることが注目されている。AGF/ANGPTL6シグナルは、糖・エネルギー代謝における恒常性維持機構の破綻に対して、内因応答性の拮抗作用として抗肥満作用や耐糖能促進作用を示し代謝恒常性維持機構の一躍を担っていること(*Nat Med* 2005, *Trend Mol Med* 2005)を見出している。ANGPTL2シグナルは組織修復(*PNAS* 2005, *Kidney Int* 2016(掲載号表紙), *EMBO J* 2017(掲載号表紙))や免疫制御機構(未発表)、エネルギー代謝機構(*Nat Commun* 2016)を介して生体の恒常性維持に関わり、その変容が様々な疾患発症に関わることを見出した(*Trend Endocrinol Metab* 2014)。本プロジェクトでは、ANGPTLファミリー因子の発現およびシグナル調節機構解明により、生体の恒常性維持とその破綻による疾患の発症・進展につながる分子メカニズムを理解し制御することで、様々な疾患の新規診断法・治療法を開発を目指す。

III. ノンコーディングRNAによる生理的及び病態生理機能解明

我々はジーントラップ法を用いて様々な疾患に関わる新規因子同定に成功してきた(*Blood* 1999, *Hum Mol Genet* 1999, *Nat Genet* 2002)。近年、タンパク質をコーディングしていないノンコーディングRNAが、発生・分化のみならず、様々な疾患における機能が明らかとなっており注目されている。ごく最近、心臓に特異的発現を示す新規cardiac enriched long no-coding RNA X(CELR-X)RNAの同定に成功した。CELR-X欠損マウス解析によりCELR-XRNAが心肥大・心不全病態形成に重要な役割を果たしていることが示唆された(未発表)。また、新しく見出したmicroRNAが肥満病態・糖尿病に関与することを見出している(未発表)。本プロジェクトでは、ジーントラップ法で新たに同定されたCELR-XをはじめとするノンコーディングRNAの生理的及び病態生理機能解明を目指す。

IV. プレシジョンメディシン実現へ疾患特異的バイオマーカーの開発

近年、ゲノム情報に基づいて個々人に最適化されたプレシジョンメディシンが世界的に注目されており、その実現が期待されている。我々はオミックス解析(トランスクリプトーム、メタボローム、プロテオーム)を用いて血液や尿サンプルから、発がん、生活習慣病のバイオマーカーの同定を目指している。

【教職員および大学院学生】	【メールアドレス】	【研究プロジェクト】
教授	尾池 雄一 <i>MD PhD</i> oiike@gpo.kumamoto-u.ac.jp	研究の統括
准教授	寺田 和豊 <i>PhD</i> terada@gpo.kumamoto-u.ac.jp	I, II
助教	遠藤 元誉 <i>MD PhD</i> enmoto@gpo.kumamoto-u.ac.jp	I, II, IV
助教	門松 毅 <i>PhD</i> tkado@gpo.kumamoto-u.ac.jp	I, II, IV
特任准教授 (免疫・アレルギー 血管病態学寄附講座)	宮田 敬士 <i>MD PhD</i> hully@gpo.kumamoto-u.ac.jp	I, III, IV
特任助教 (総合臨床研究部 研究展開センター)	森永 潤 <i>MD PhD</i> morijun@kumamoto-u.ac.jp	I, II, IV
特任助教 (生命資源研究・支援 センター)	堀口 晴紀 <i>PhD</i>	I, II
日本学術振興会 外国人特別 研究員 (分子生理学分野)	田 哲 <i>MD PhD</i>	I, III
博士研究員 (免疫・アレルギー 血管病態学寄附講座)	杉崎 太一 <i>MD PhD</i>	I, III
博士研究員	謝 佩玉 <i>MD PhD</i>	
研究員	佐藤 迪夫 <i>MD</i>	I, III
大学院生 (博士課程)	朱 順順 <i>MD</i> (Weifang Medical University, China)	I, III
大学院生 (博士課程)	倉橋 竜磨 <i>MD</i> (熊本大学泌尿器科)	I, II
大学院生 (博士課程)	大隅 祥暢 <i>MD</i> (熊本大学呼吸器外科)	I, II
大学院生 (博士課程)	平島 要 <i>MD</i> (熊本大学小児科)	I, II
大学院生 (博士課程)	原 千瑛 <i>MD</i> (熊本大学泌尿器科)	I, II
大学院生 (修士課程)	岡留 由祐	I, III
大学院生 (修士課程)	范 昊秋	I, III
技術補佐員	岩木 サヨミ	
技術補佐員	伊藤 百合	
技術補佐員	白井 教子	
技術補佐員	鎌田 真弓	
事務補佐員	多武 清加	
事務補佐員	大田黒 沙羅	

【連絡先】 電話: 096-373-5142 Fax: 096-373-5145 【ホームページ】<http://molegene.kumamoto-u.ac.jp/>

【関連講座】免疫・アレルギー・血管病態学寄附講座、生命資源研究・支援センター(熊本マウスクリニック (KMC))

【特殊技術・特殊装置】

1. 組換え DNA 技術、ES 細胞培養)
2. 酵素学、細胞生物学・生化学技術
3. 遺伝子改変マウス (ノックアウト、トランスジェニック) 作製
4. マウス代謝系測定 (酸素消費量、エネルギー代謝量、血圧、体温、トレッドミル運動負荷、内臓脂肪、グルコースクランプなど)
5. マウス行動系解析 (摂食・飲水・行動に関する自動解析装置など)
6. マウス循環系解析 (心エコー、二次元レーザー血流計、心電図、血管内皮機能測定など)

【英文論文】(原著論文)

1. Itoh H#, Kadomatsu T#, Tanoue H, Yugami M, Miyata K, Endo M, Morinaga J, Kobayashi E, Miyamoto T, Kurahashi R, Terada K, Mizuta H & Oike Y. (# equally contributed)
TET2-dependent IL-6 induction mediated by the tumor microenvironment promotes tumor metastasis in osteosarcoma.
Oncogene 2018 in press
2. Tanoue H, Morinaga J, Yoshizawa T, Yugami M, Itoh H, Nakamura T, Uehara Y, Masuda T, Odagiri H, Sugizaki T, Kadomatsu T, Miyata K, Endo M, Terada K, Ochi H, Takeda S, Yamagata K, Fukuda T, Mizuta H & Oike Y.
Angiopoietin-like protein 2 promotes chondrogenic differentiation during bone growth as a cartilage matrix factor.
Osteoarthritis Cartilage 26:108-117, 2018
3. Zhao J#, Tian Z#, Kadomatsu T, Xie P, Miyata K, Sugizaki T, Endo M, Zhu S, Fan H, Horiguchi H, Morinaga J, Terada K, Yoshizawa T, Yamagata K & Oike Y. (# equally contributed)
Age-dependent increase in angiopoietin-like protein 2 accelerates skeletal muscle loss in mice.
J Biol Chem 293:1596-1609, 2018
4. Tian Z, Miyata K, Morinaga J, Horiguchi H, Kadomatsu T, Endo M, Zhao J, Zhu S, Sugizaki T, Sato M, Terada K, Okumura T, Murohara T & Oike Y.
Circulating ANGPTL2 levels increase in humans and mice exhibiting cardiac dysfunction.
Circ J 82:437-447, 2018
5. Morinaga J#, Zhao J#, Endo M#, Kadomatsu T, Miyata K, Sugizaki T, Okadome Y, Tian Z, Horiguchi H, Miyashita K, Maruyama N, Mukoyama M & Oike Y. (#equally contributed)
Association of circulating ANGPTL 3, 4, and 8 levels with medical status in a population undergoing routine medical checkups: a cross-sectional study.
PLoS One 13:e0193731, 2018
6. Horiguchi H, Endo M, Kawane K, Kadomatsu T, Terada K, Morinaga J, Araki K, Miyata K & Oike Y.
ANGPTL2 expression in intestinal stem cell niche controls epithelial regeneration and homeostasis.
EMBO J 36:409-424, 2017 【Selected for cover page】
7. Sugizaki T#, Zhu S#, Guo G, Matsumoto A, Zhao J, Endo M, Horiguchi H, Morinaga J, Tian Z, Kadomatsu T, Miyata K, Itoh H & Oike Y. (# equally contributed)
Treatment of diabetic mice with the SGLT2 inhibitor TA-1887 antagonizes diabetic cachexia and decreases mortality.
NPJ Aging Mech Dis 3:12, 2017
8. Teratani T, Tomita K, Suzuki T, Furuhashi H, Irie R, Nishikawa M, Yamamoto J, Hibi T, Miura S, Minamino T, Oike Y, Hokari R & Kanai T.
Aortic carboxypeptidase-like protein, a WNT ligand, exacerbates nonalcoholic steatohepatitis.
J Clin Invest 2018 in press
9. Wardhana D, Ikeda K, Barinda A, Nugroho D, Qurania K, Yagi K, Miyata K, Oike Y, Hirata K & Emoto N.
Family with sequence similarity 13, member A modulates adipocyte insulin signaling and preserves systemic metabolic homeostasis.
Proc Natl Acad Sci USA 115:1529-1534, 2018
10. Fakruddin M, Wei FY, Suzuki T, Asano K, Kaieda T, Omori A, Izumi R, Fujimura A, Kaitsuka T, Miyata K, Araki K, Oike Y, Scorrano L, Suzuki T & Tomizawa K.
Defective mitochondrial tRNA taurine modification activates global proteostress and leads to mitochondrial disease.
Cell Rep 22:482-496, 2018
11. Korogi W, Yoshizawa T, Karim F, Tanoue H, Yugami M, Sobuz SU, Hinoi E, Sato Y, Oike Y, Mizuta H & Yamagata K.
SIRT7 is an important regulator of cartilage homeostasis and osteoarthritis development.
Biochem Biophys Res Commun 496:891-897, 2018
12. Kusumoto Y, Irie J, Iwabu K, Tagawa H, Itoh A, Kato M, Kobayashi N, Tanaka K, Kikuchi R, Fujita M, Nakajima Y, Morimoto K, Sugizaki T, Yamada S, Kawai T, Watanabe M, Oike Y & Itoh H.
Bile acid binding resin prevents fat accumulation through intestinal microbiota in high-fat diet-induced obesity in mice.
Metabolism 71:1-6, 2017
13. Kang SG, Yi HS, Choi MJ, Ryu MJ, Jung S, Chung HK, Chang JY, Kim YK, Lee SE, Kim HW, Choi H, Kim DS, Lee JH, Kim KS, Kim HJ, Lee CH, Oike Y & Shong M.
ANGPTL6 expression is coupled with mitochondrial OXPHOS function to regulate adipose FGF21.
J Endocrinol 233:105-118, 2017
14. Ahmed KA, Zhang T, Ono K, Tsutsuki H, Ida T, Akashi S, Miyata K, Oike Y, Akaike T & Sawa T.
Synthesis and Characterization of 8-Nitroguanosine 3',5'-Cyclic Monophosphorothioate Rp-isomer as a Potent Inhibitor of Protein Kinase G1 α .
Biol Pharm Bull 40:365-374, 2017

腫瘍医学分野

【研究プロジェクト名および概要】

I. 腫瘍の発生メカニズム

悪性化因子群の機能制御に関する研究：

ENF1, NF2, Ras, EGFR, p53, CD44, E-CAD, TCTP, EF1A, Vimentin, Eph, mTOR 等の関わる Ras-MAPK、PI3K-AKT-mTOR、Hippo シグナル及び新規シグナル経路の分子メカニズムと病態への関与に関して、遺伝子欠損病態モデルを用いて世界で初めて詳細に明らかにした。特に、細胞内複合体、結合タンパク質の定量的同定法を確立することによって、多種の疾患関連分子の機能解析に応用している。

(*Nature Med.* '98, *Oncogene* '99a, '08, *Electrophoresis* '00, *FEBS Lett.* '01, '02, '03, '04, *J. Cell. Biol.* '01, *J. Biol. Chem.* '99a, '99b, '03, '05, '08, *Cancer Sci* '09, '10, *Cancer* '11, *Clinical Cancer Res.*

'13, *Biochem Biophys Res Commun* '15, *J. Biol. Chem.* '14, *Proteome letters* '16, '18, *Mol. Cell.*

Proteomics '09, '13, '18, *Scientific Reports* '18, *Nature Commun* '18)。特に、神経繊維腫症 I 型および II 型に関する病態モデル、iPS 細胞を用いた分子メカニズム解析は、本教室設立当時の歴史があり、国際的にもユニークなものとして注目されている。

II. がん幹細胞の分子機能

幹細胞維持・分化誘導・ニッチ形成の分子メカニズム解明と分子標的治療薬の開発

臨床サンプルを用いて、がん幹細胞を樹立する方法論を確立している。融合プロテオミクス(ゲノム、トランスクリプトーム、翻訳後修飾を含むプロテオーム、メタボロームの融合的解析)法による分子ネットワーク解析から、初めてがん幹細胞の幹細胞維持・分化誘導に関わる分子群の同定を行い、治療標的としての分化ニッチの存在と、その標的薬剤の有効性を動物モデルにて明らかにしている

(*J. Biol. Chem.* '08, *Mol. Cell. Proteomics* '09, *Mol. Cell. Proteomics* '13, *PLOS ONE*

'13, *J. Biol. Chem.* '14, *Int J Cancer* '15, *Scientific Reports* '18, 他投稿中)。幹細胞樹立は、悪性脳腫瘍、肝芽腫、胆管癌、口腔癌などで成功しており、現在様々ながんの幹細胞樹立を検討している。

III. 抗がん剤耐性と悪性化機構

タンパク質の翻訳後修飾および選択的分解機構を介した細胞内シグナルネットワークに関する研究：

抗がん剤耐性と上皮間葉移行 (EMT) ・転移に関わる特異的転写ネットワークと、これらのリン酸化や糖鎖等の修飾および分解メカニズム、その責任酵素群の同定と阻害薬の病態改善の有効性について、明らかにしている (*J. Cell. Biol.* '01, *J. Biol. Chem.* '99a, '99b, '03, '05, '08, '14, *Cancer* '12, *PLOS ONE* '12, '13, *Clin Cancer Res* '13, *Nature Med.* '98, '18 under revision, *Cancer Science* '13, *Oncol Res.* '17, *Clinica Chimica Acta* '18, etc.)。

IV. 疾患ゲノム・プロテオーム・メタボローム (プロテオゲノム)

病態システムズバイオロジー教育拠点

世界で初めて同一の病態サンプルからの DNA/mRNA/タンパク質/翻訳後修飾代謝物の融合的解析を可能とする技術と、ソフトウェア MANGO, iPEACH(国際特許 PCT/JP2011/58366)を開発し、多種のがんの病態解析に応用している。又、翻訳後修飾(リン酸化、アセチル/アシル化、メチル化、シトルリン化、O-glcNac 化、AGE 化など)の定量的同定とプロテオゲノム解析と、プロテオゲノムの融合に関するユニークな解析を、様々な生物モデルを用いて国際的な教育拠点として進めている (*Mol. Cell. Proteomics* '09 '13 '18, *Nat. Med.* '18 under revision, *Nucleic Acids Res* '14, *Nature Commun* '18)。

V. プロテオーム解析ツールの開発と臨床応用：

世界で初めて全自動の 2 次元電気泳動装置開発に成功した。現在、ウェスタンブロットングを全自動で連動させることに成功し、研究/臨床検査機器としての開発を進めている

(<http://sc-smn.jst.go.jp/playprg/index/M110001042>, <http://www.jst.go.jp/report/2011/120202.html>)。

自己免疫疾患に関わる自己抗体検出、前立腺がん、肝臓がんマーカーの迅速検出法を検討している。

VI. プロテオームデータベースセンター：

アジアオセアニアの中心的国際プロテオームデータベース (jPOST:japan

Proteome standard repository/data base) のコアセンターとして、特にがん X 染色体に関するリポジットリーデータベースを構築している(<https://jpostdb.org/>, *Nucleic Acids Research* 2014,

J Proteome Res. 2013, *Nucleic Acids Res.* 2017)。

【教職員および大学院学生】

【メールアドレス】

【研究プロジェクト】

教授(併任)	富澤 一仁	
准教授	荒木 令江 nori@gpo.kumamoto-u.ac.jp	研究の統括
特任助教	小林 大樹	I, II, III, IV, VI,
日本学術振興会(JSPS)		
特別研究員	南部(新堀)晶子 (JSPS:RPD)	I, II, III
博士研究員(ポストドクター)	笹尾 明	II, III, V
博士研究員(ポストドクター)	岡西 広樹	I, II, III, IV
博士研究員(ポストドクター)	斎藤 彰	I, II, III, IV, VI
外国人特別招聘研究員	ATIT SILSILIVANIT	I, II, III, IV
外国人特別招聘研究員	BYRON BARON	II, III, IV
産学官連携研究員	森川 崇	I, II, III, IV, V
技術補佐員	池田(西山)友貴	I, II, III, IV
技術補佐員	中村真理	I, II, III, IV
大学院学生(博士課程)	當房 浩一	II, III, V
大学院学生(博士課程)	山崎 義宗	IV, VI
大学院学生(博士課程)	徳田 高穂	I, II, III, IV
大学院学生(博士課程)	川端 誠一 (小児外科)	II
大学院学生(博士課程)	門久 政司 (小児外科)	I, II, III, IV
大学院学生(博士課程)	西村 純子	I, II, III, IV
大学院学生(博士課程)	ORASA OANAWAN	II, III, IV, V, VI
大学院特別留学生(博士課程)	RITTHIRONK SAELEE	III, IV, V, VI
大学院学生(修士課程)	椋木 浩太	I, II, III, IV
学生(特別留学生)	MONWIPH MILLINTAWAISAMAI	IV
学生(特別留学生)	RINRADA KHONGPIBOONKIT	IV
学生(医学部医学科)	木村 究達	IV
学生(医学部医学科)	岡本 侑也	IV

【連絡先】 電話: 096-373-5119 Fax: 096-373-5120

【ホームページ】 <http://srv02.medic.kumamoto-u.ac.jp/dept/tumor/index.html>

【特殊技術・特殊装置】

1. プロテオミクスによる超微量タンパク質
同定/定量技術 (proteome, interactome)
2. 高感度タンデム質量分析計 (大型: Orbi-Trap
MALDI-TOF/TOF, ESI-ionTrapQQQ, QqTOF)
3. nanoLC ペプチド/蛋白質分離装置
4. 超高感度ペプチドアミノ酸配列分析技術
5. *in silico* 細胞内シグナルネットワーク解析
(MANGO, iPEACH, KeyMolnet, GeneSprings)
6. siRNA による癌関連分子ノックダウン法
7. マウス癌細胞移植モデル作成技術
8. がん幹細胞, 分離、培養法
9. 全自動2次元電気泳動ウェスタンブロッ
ディング装置(Auto-2D)
10. 高感度蛍光ディフュージョン2次元電気
泳動2D-DIGE 法
11. LC-ショットガン iTRAQ, iCAT 法
12. マルチタイプ長期培養型タイムラプス蛍光
顕微鏡:細胞観察 (デジタル画像解析)
13. DNA アレイ/プロテオミクス融合データマイ
ニング技術
14. データベース作成技術

【英文論文】

- 1) Daiki Kobayashi, Takaho Tokuda, Kyosuke Sato, Hiroki Okanishi, Megumi Nagayama, Mio Hirayama-Kurogi, Sumio Ohtsuki, Norie Araki*. Novel translational machinery via TCTP-EF1A2 interaction regulating NF1-associated tumor growth by affinity purification and data-independent mass spectrometry acquisition (AP-DIA/SWATH). **Molecular & Cellular Proteomics**, (2018) in press
- 2) Fukuda M, Yoshizawa T, Karim Md., Sobuz S, Korogi W, Kobayashi D, Okanishi H, Tasaki M, Sawa T, Sato Y, Chirifu M, Masuda T, Nakamura T, Tanoue H, Nakashima K, Kobashigawa Y, Morioka H, Bober E, Ohtsuki S, Yamagata Y, Ando Y, Oike Y, Araki N, Takeda S, Mizuta H, Yamagata K. SIRT7 has a critical role in bone formation by regulating lysine acylation of SP7/Osterix. **Nature Communications** (2018) in press.
- 3) Araki N. Application of systems biology based on the integrated proteomics for cancer research. **Proteome Letters** (2018) in press.
- 4) Ito N, Katoh K, Kushige H, Saito Y, Umemoto T, Matsuzaki Y, Kiyonari H, Kobayashi D, Soga M, Era T, Araki N, Furuta Y, Suda T, Kida Y, and Ohta K Ribosome Incorporation into Somatic Cells Promotes Reprogramming towards Multipotency. **Scientific Reports**, 2018 8(1):1634. doi: 10.1038/s41598-018-20057-1
- 5) Araki N, Yabe K, Matsunaga T, Sasao A, Kobayashi D, Kinoshita H. Development of fully automated two dimensional electrophoresis devise systems and their clinical applications. **Proteome Letters** (2018) in press.
- 6) Saentaweesuk W, Silsirivanit A, Vaeteewoottacharn K, Sawanyawisuth K, Pairojkul C, Cha'on U, Indramanee S, Pinlaor S, Boonmars T, Araki N, Wongkham C. Clinical significance of GalNAcylated glycans in cholangiocarcinoma: Values for diagnosis and prognosis. **Clinica Chimica Acta**. (2018) 477:66-71. doi: 10.1016/j.cca.2017.12.005.
- 7) Cho Y, Ideue T, Nagayama M, Araki N, Tani T. RBMX is a component of the centromere noncoding RNP complex involved in cohesion regulation. **Genes to Cells**. (2018) 23(3):172-184. doi: 10.1111/gtc.12562.
- 8) Saentaweesuk W, Araki N*, Vaeteewoottacharn K, Silsirivanit A, Seubwai W, Talabnin C, Muisuk K, Sripa B, Wongkham S, Okada S, Wongkham C. Activation of Vimentin is Critical to Promote a Metastatic Potential of Cholangiocarcinoma Cells. **Oncol Res**. (2017), 45 (D1): D1107-D1111
- 9) Okuda S, Watanabe Y, Moriya Y, Kawano S, Yamamoto T, Matsumoto M, Takami T, Kobayashi D, Araki N, Yoshizawa AC, Tabata T, Sugiyama N, Goto S, Ishihama Y. jPOSTrepo: an international standard data repository for proteomes. **Nucleic Acids Res**. 45 (1): 1107-1111. (2017)
- 10) Silsirivanit A, Akiko N-Nambu, Nagai M, Kobayashi D, Nagayama M, and Araki N O-GlcNAcylation regulates stemness-maintenance and differentiation of glioma stem cells. **Int Biochem and Mol Biol** "glycol biology" (2018) in press

【和文論文（著書・特許など）】

1. 荒木令江* “プロテオミクスを基盤としたシステムズバイオロジーの腫瘍研究への応用”（第14回日本プロテオーム学会賞受賞）日本プロテオーム学会誌 2018年
2. 荒木令江*, 小林大樹 「プロテオーム解析を基盤とした融合的オミクス解析による脳神経系腫瘍の解析～神経線維腫瘍の解析から学ぶ」 臨床プロテオミクス 医学のあゆみ別冊 医歯薬出版 2016
3. 第13回日本プロテオーム学会 JHUPO2015 主催；大会長 荒木令江, 「タンパク質がおりなす生命システムの全体像を理解する～プロテオミクスを基盤としたシステムズバイオロジーの最前線と医療への応用～」
4. 小林大樹, 荒木令江 「プロテオーム解析技術トレーニング 2015」全150頁 日本プロテオーム学会編
5. 荒木令江, 小林大樹, 融合プロテオミクスによるNF1特異的タンパク質の同定方法、NF1特異的タンパク質発現抑制方法、NF1特異的タンパク質の腫瘍マーカー及び治療ターゲットとしての使用方法 発願番号：特願2012-075242 出願人：国立大学法人熊本大学
6. 荒木令江, 水口惣平, 森川 崇, 坪田 誠之, 小林大樹, ウイルソン政代, 統合プロテオーム解析用データ群の生成方法ならびに同生成方法にて生成した統合プロテオーム解析用データ群を用いる統合プロテオーム解析方法、およびそれを用いた原因物質同定方法：国際特許 PCT/JP2011/58366 取得 2016 出願人：国立大学法人熊本大学

機能病理学分野

【研究プロジェクト名および概要】

- I. 上皮細胞の分化・増殖制御機構の研究
 - I-1. 肺の組織幹細胞の同定と分布について
 - I-2. 肺上皮細胞のbasic helix-loop-helix転写因子による分化制御の分子機構
 - I-3. Notchシグナルの肺上皮および肺癌細胞におよぼす生物学的な意義
 - I-4. 肺の形態形成、細胞分化、増殖機構とシグナル伝達
 - I-5. 肺特異的遺伝子改変マウスを用いた実験
- II. 組織の傷害と修復、および組織構築改変の研究
 - II-1. 組織傷害と上皮細胞再生機構
 - II-2. 喫煙の肺傷害機構について
- III. 癌の分子病理学的研究
 - III-1. 肺癌の分子生物学
 - III-2. 肺小細胞癌の発癌機構
 - III-3. 肺小細胞癌の悪性化機構
 - III-4. 肺小細胞癌の分子イメージング
 - III-5. 神経ガイダンス分子と癌細胞制御
 - III-6. 消化器癌、頭頸部癌などの分子病理学
- IV. ヒト各種疾患の病理学的研究

【研究者および大学院生】	メールアドレス	研究プロジェクト
教授	伊藤 隆明 (takaito@kumamoto-u.ac.jp)	I, II, III, IV
特任助教	佐藤 陽之輔	I, II, III, IV
技術専門職員	工藤 信次	I, II, III, IV
大学院博士	山田 竜也 (呼吸器外科より)	I, II, III, IV
大学院博士	天神 佑紀 (呼吸器内科より)	I, II, III, IV
大学院博士	前泊 里佳	I, II, III, IV
大学院博士	工藤 仁孝 柴三郎プログラム	I, II, III, IV
非常勤講師	長谷川 功紀	III
学術研究員	松尾 顕	I, II, III
特別研究生	亀山 広喜 (熊本保健科学大学より)	I, III
特別研究生	本田 志延	III, IV
技術補佐員	前田 貴子	I, II, III, IV
技術支援員	福地 裕子	I, II, III, IV

【連絡先】 Tel: 096-373-5086, 5089

【ホームページ】 <http://srv02.medic.kumamoto-u.ac.jp/dept/patho1/index.htm>

【特殊技術・特殊装置】

1. 組織細胞化学的解析
2. 培養細胞への遺伝子導入

3. 遺伝子改変動物の組織学的解析
4. 病理組織診断
5. 分子イメージング

【英文論文】 2017 年以降

1. Yoshida R, Ito T, Hassan WA, Nakayama H: Notch1 in oral squamous cell carcinoma. *Histol Histopathol*, 32: 315-323, 2017
2. Ito T, Kudoh T, Ichimura T, Fujino K, Hassan WA, Udaka N: Small cell lung cancer, an epithelial to mesenchymal transition (EMT)-like cancer: Significance of inactive Notch signaling and expression of Achaete-scute complex homologue 1. *Hum Cell*, 30: 1-10, 2017
3. Kameyama H, Kudoh S, Hatakeyama J, Matsuo A, Ito T: Significance of stat3 signaling in epithelial cell differentiation of fetal mouse lungs. *Acta Histochem Cytochem*, 50: 1-9, 2017
4. Hasegawa K, Kudoh S, Ito T: Somatostatin receptor staining in FFPE sections using a ligand derivative dye as an alternative to immunostaining. *PLoS One*, 12:e0172030, 2017
5. Hassan WA, Takebayashi S-I, Abdalla MOA, Fujino K, Kudoh S, Motooka Y, Sato Y, Naito Y, Higaki K, Wakimoto J, Okada S, Nakao M, Ishikawa Y, Ito T: Correlation between histone acetylation and expression of Notch1 gene in human lung carcinoma and its possible role in the origin of combined small cell carcinoma. *Lab Invest*, 97: 913-921, 2017
6. Fujino K, Yasufuku K, Kudoh S, Motooka Y, Sato Y, Wakimoto J, Kubota I, Suzuki M, Ito T: INSM1 is the best marker for the diagnosis of neuroendocrine tumors: comparison with CGA, SYP and CD56. *Int J Clin Exp Pathol*, 10: 5393-5405, 2017
7. Motooka Y, Kudoh S, Fujino K, Sato Y, Suzuki M, Ito T: Pathobiology of Notch2 in lung cancer. *Pathology*, 49: 486-493, 2017
8. Nagatoshi A, Ueda M, Ueda A, Tasaki M, Inoue Y, Ma Y, Mizukami M, Kosaka T, Kawano T, Ito T, Ando Y: Serum amyloid P component: a novel key player in vessel degeneration in CADASIL. *J Neurol Sci*, 379: 69-76, 2017
9. Tanigawa M, Nakayama M, Taira T, Hattori S, Mihara Y, Kondo R, Kusano H, Nakamura K, Abe Y, Ishida Y, Okabe Y, Hisaka T, Okuda K, Fujino K, Ito T, Kawahara A, Naito Y, Yamaguchi R, Akiba J, Akagi Y, Yano H: Insulinoma-associated protein 1 (INSM1) is a useful marker for pancreatic neuroendocrine tumor. *Med Mol Morphol*, 51: 32-40, 2017
10. Sato Y, Matsuo A, Kudo S, Liu F, Hasegawa K, Shinmyo Y, Ito T: Expression of draxin in lung carcinomas. *Acta Histochem Cytochem*, 51: 53-62, 2018
11. Ito T. Intratumoral heterogeneity of Notch1 expression in small cell lung carcinoma. *J Thorac Dis*, in press, 2018

細胞病理学分野

【研究プロジェクト名および概要】

I. ヒト悪性腫瘍(がん)におけるマクロファージの分化・活性化に関する研究

1. ヒト悪性腫瘍組織(脳腫瘍、乳癌、腎癌、悪性リンパ腫、肺癌、肉腫)における腫瘍関連マクロファージ(TAM)の役割解明
2. ヒト悪性腫瘍(食道癌、口腔癌)におけるがん免疫誘導と所属リンパ節マクロファージの役割解明

II. ミエロイド細胞制御によりがん免疫を賦活化する化合物の探索

1. マクロファージの分化・活性化を制御する化合物の探索・合成と抗腫瘍効果の検討

III. マウス各種病態におけるマクロファージの分化・活性化に関する研究

1. CD163 を介するマクロファージ活性化と敗血症、がん、肥満、動脈硬化、脂肪肝、精神疾患との関与

IV. 生検・外科切除標本、病理解剖症例を用いた外科病理学的症例解析

V. 工学部・薬学部との共同研究(医薬工連携) (多数につき省略)

【教職員および大学院学生】

准教授	菰原 義弘	I ~ V
講師	藤原 章雄	II, III, V
助教	大西 紘二	I, III, IV
技術専門職員	中川 雄伸	IV
特別研究員	保坂 征司	I
医学教育部研究員	哈 斯 塔	I, III, IV
技術補佐員	宮川 育子	
技術補佐員	中田 三千代	
技術補佐員	高橋 雪枝	
事務補佐員	安本 ゆか	I, IV
大学院学生 (博士課程)	竹屋 裕斗 (柴三郎プログラム)	I, III, IV
大学院学生 (博士課程)	新地 祐介 (呼吸器外科学分野)	I
大学院学生 (博士課程)	楠木 慎 (呼吸器外科学分野)	I
大学院学生 (博士課程)	李 晨妍 (産婦人科学分野)	I
大学院学生 (博士課程)	潘 程	II, V
大学院学生 (博士課程)	矢野 浩夢 (社会人大学院)	I, III
大学院学生 (博士課程)	米満 侯宏	I, IV

【連絡先】 電話: 096-373-5095 Fax: 096-373-5096

【ホームページ】 <http://srv02.medic.kumamoto-u.ac.jp/dept/patho2/patho2.html>

【特殊技術・特殊装置】

1. 組織切片作製、免疫組織化学
2. 天然物由来化合物ライブラリー
3. サイトスピン
4. 電子顕微鏡

1. Komohara Y, Ohnishi K, Takeya M. Possible functions of CD169-positive sinus macrophages in lymph nodes in anti-tumor immune responses. **Cancer Sci** 108: 290-295, 2017.
2. Sakisaka M, Haruta M, Komohara Y, Umemoto S, Matsumura K, Ikeda T, Takeya M, Inomata Y, Nishimura Y, Senju S. Therapy of primary and metastatic liver cancer by human iPS cell-derived myeloid cells producing interferon- β . **Hepatobiliary Pancreat Sci** 24: 109-119, 2017.
3. Ono M, Fujiwara Y, Ikeda T, Pan C, El-Aasr M, Lee JH, Nakano D, Kinjo J, Nohara T. Atypical Cyclic Sulfides, Garlicnins G, I, and J, Extracted from *Allium sativum*. **Chem Pharm Bull (Tokyo)** 65: 102-106, 2017.
4. Motoshima T, Komohara Y, Ma C, Dewi AK, Noguchi H, Yamada S, Nakayama T, Kitada S, Kawano Y, Takahashi W, Sugimoto M, Takeya M, Fujimoto N, Oda Y, Eto M. PD-L1 expression in papillary renal cell carcinoma. **BMC Urol** 17: 8, 2017.
5. Nohara T, Fujiwara Y, El-Aasr M, Ikeda T, Ono M, Nakano D, Kinjo J. Antitumor Allium Sulfides. **Chem Pharm Bull (Tokyo)** 65: 209-217, 2017.
6. Chikamoto A, Inoue R, Komohara Y, Sakamaki K, Hashimoto D, Shiraishi S, Takamori H, Yamashita YI, Yoshida N, Yamanaka T, Yamashita Y, Baba H. Preoperative High Maximum Standardized Uptake Value in Association with Glucose Transporter 1 Predicts Poor Prognosis in Pancreatic Cancer. **Ann Surg Oncol** 24: 2040-2047, 2017.
7. Komohara Y, Fujiwara Y, Ohnishi K, Horlad H, Saito Y, Takeya M. Recent advances in research regarding to natural compounds that target pro-tumor macrophages. **Macrophage** 4, 2017.
8. Iriki T, Ohnishi K, Fujiwara Y, Horlad H, Saito Y, Pan C, Ikeda K, Mori T, Suzuki M, Ichiyasu H, Kohroggi H, Takeya M, Komohara Y. The cell-cell interaction between tumor-associated macrophages and small cell lung cancer cells is involved in tumor progression via STAT3 activation. **Lung Cancer** 106: 22-32, 2017.
9. Nishimura N, Endo S, Ueno S, Ueno N, Tatetsu H, Hirata S, Hata H, Komohara Y, Takeya M, Mitsuya H, Okuno Y. A xenograft model reveals that PU.1 functions as a tumor suppressor for multiple myeloma in vivo. **Biochem Biophys Res Commun** 486: 916-922, 2017.
10. Komohara Y, Ma, C, Yano H, Pan C, Horlad H, Saito Y, Ohnishi K, Fujiwara Y, Okuno Y, Nosaka K, Shinosaki S, Morishita K, Matsuoka M, Wakayama T, Takeya M. Cell adhesion molecule-1 (CADM1) expressed on adult T-cell leukemia/lymphoma cells is not involved in the interaction with macrophages. **J Clin Exp Hematop** 57: 15-20, 2017.
11. Ma C, Horlad H, Pan C, Yano H, Ohnishi K, Fujiwara Y, Matsuoka M, Lee A, Niidome T, Yamanaka R, Takeya M, Komohara Y. Stat3 inhibitor abrogates the expression of PD-1 ligands on lymphoma cell lines. **J Clin Exp Hematop** 57: 21-25, 2017.
12. Miyasato Y, Shiota T, Ohnishi K, Pan C, Yano H, Horlad H, Yamamoto Y, Yamamoto-Ibusuki M, Iwase H, Takeya M, Komohara Y. The high density of CD204-positive macrophages predicts worse clinical prognosis in patients with breast cancer. **Cancer Sci** 108: 1693-1700, 2017.
13. Yano H, Motoshima T, Ma C, Pan C, Yamada S, Nakayama T, Kitada S, Fujimoto N, Kamba T, Takeya M, Komohara Y. The significance of TIMD4 expression in clear cell renal cell carcinoma. **Med Mol Morphol** 50: 220-226, 2017.
14. Nakagawa T, Ohnishi K, Kosaki Y, Saito Y, Horlad H, Fujiwara Y, Takeya M, Komohara Y. Optimum immunohistochemical procedures for analysis of macrophages in human and mouse formalin fixed paraffin-embedded tissue samples. **J Clin Exp Hematop** 57: 31-36, 2017.
15. Iida Y, Harashima N, Motoshima T, Komohara Y, Eto M, Harada M. Contrasting effects of cyclophosphamide on anti-CTLA-4 blockade therapy in two mouse tumor models. **Cancer Sci** 108: 1974-1984, 2017.
16. Komohara Y, Kawauchi R, Makiyama E, Mikami K, Horlad H, Fujiwara Y, Kida T, Takeya M, Niidome T. Selective depletion of cultured macrophages by magnetite nanoparticles modified with gelatin. **Exp Ther Med** 14:1640-1646, 2017.
17. Hayano A, Komohara Y, Takashima Y, Takeya H, Homma J, Fukai J, Iwadate Y, Kajiwara K, Ishizawa S, Hondoh H, Yamanaka R. Programmed Cell Death Ligand 1 Expression in Primary Central Nervous System Lymphomas: A Clinicopathological Study. **Anticancer Res** 37: 5655-5666, 2017.
18. Fukuda N, Noi K, Weng L, Kobashigawa Y, Miyazaki H, Wakeyama Y, Takaki M, Nakahara Y, Tatsuno Y, Uchida-Kamekura M, Suwa Y, Sato T, Ichikawa-Tomikawa N, Nomizu M, Fujiwara Y, Ohsaka F, Saitoh T, Maenaka K, Kumeta H, Shinya S, Kojima C, Ogura T, Morioka H. Production of Single-Chain Fv Antibodies Specific for GA-Pyridine, an Advanced Glycation End-Product (AGE), with Reduced Inter-Domain Motion. **Molecules** 22: E1695, 2017.
19. Hasegawa Y, Hayashi K, Takemoto Y, Cheng C, Takane K, Lin B, Komohara Y, Kim-Mitsuyama S. DPP-4 inhibition with linagliptin ameliorates the progression of premature aging in *klotho*^{-/-} mice. **Cardiovasc Diabetol** 16: 154, 2017.
20. Itoh M, Suganami T, Kato H, Kanai S, Shirakawa I, Sakai T, Goto T, Asakawa M, Hidaka I, Sakugawa H, Ohnishi K, Komohara Y, Asano K, Sakaida I, Tanaka M, Ogawa Y. CD11c⁺ resident macrophages drive hepatocyte death-triggered liver fibrosis in a murine model of nonalcoholic steatohepatitis. **JCI Insight** 2: e92902, 2017.
21. Ma C, Horlad H, Ohnishi K, Nakagawa T, Yamada S, Kitada S, Motoshima T, Kamba T, Nakayama T, Fujimoto N, Takeya M, Komohara Y. CD163-positive cancer cells are potentially associated with high malignant potential in clear cell renal cell carcinoma. **Med Mol Morphol** 51: 13-20, 2018.
22. Nohara T, Ono M, Nishioka N, Masuda F, Fujiwara Y, Ikeda T, Nakano D, Kinjo J. New cyclic sulfides, garlicnins I2, M, N, and O, from *Allium sativum*. **J Nat Med** 72: 326-331, 2018.
23. Kitano Y, Okabe H, Yamashita YI, Nakagawa S, Saito Y, Umezaki N, Tsukamoto M, Yamao T, Yamamura K, Arima K, Kaida T, Miyata T, Mima K, Imai K, Hashimoto D, Komohara Y, Chikamoto A, Ishiko T, Baba H. Tumour-infiltrating inflammatory and immune cells in patients with extrahepatic cholangiocarcinoma. **Br J Cancer** 118: 171-180, 2018.
24. Nohara T, Ono M, Nishioka N, Masuda F, Fujiwara Y, Ikeda T, Nakano D, Kinjo J. New cyclic sulfides extracted from *Allium sativum*: garlicnins P, J₂, and Q. **J Nat Med** 72: 335-341, 2018.
25. Motoshima T, Miura Y, Wakigami N, Kusada N, Takano T, Inoshita N, Okaneya T, Sugiyama Y, Kamba T, Takeya M, Komohara Y. Phenotypical change of tumor-associated macrophages in metastatic lesions of clear cell renal cell carcinoma. **Med Mol Morphol** 51: 57-63, 2018.
26. Arima K, Komohara Y, Bu L, Tsukamoto M, Itoyama R, Miyake K, Uchiyama T, Ogata Y, Nakagawa S, Okabe H, Imai K, Hashimoto D, Chikamoto A, Yamashita YI, Baba H, Ishimoto T. Down-regulation of 15-PGDH by interleukin-1 beta from activated macrophages leads to poor prognosis in pancreatic cancer. **Cancer Sci** 109: 462-470, 2018.
27. Omoto T, Kim-Kaneyama JR, Lei XF, Orimo A, Ohnishi K, Yoshihara K, Miyauchi A, Li S, Gao L, Umemoto T, Tanaka J, Nakahara K, Takeya M, Ishida F, Kudo SE, Haraguchi S, Miyazaki T, Miyazaki A. The impact of stromal Hic-5 on the tumorigenesis of colorectal cancer through lysyl oxidase induction and stromal remodeling. **Oncogene** 37: 1205-1219, 2018.
28. Yamada S, Senokuchi T, Matsumura T, Morita Y, Ishii N, Fukuda K, Murakami S, Nishida S, Kawasaki S, Motoshima H, Furukawa N, Komohara Y, Fujiwara Y, Koga T, Yamagata K, Takeya M, Araki E. Inhibition of Local Macrophage Growth Ameliorates Focal Inflammation and Suppresses Atherosclerosis. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, in press.
29. Asano T, Ohnishi K, Shiota T, Motoshima T, Sugiyama Y, Yatsuda J, Kamba T, Ishizaka K, Komohara Y. CD169-positive sinus macrophages in the lymph nodes determine bladder cancer prognosis. **Cancer Sci**, in press.
30. Fujiwara Y, Saito Y, Shiota T, Cheng P, Ikeda T, Ohnishi K, Takeya M, Komohara Y. Natural compounds that regulate lymph node sinus macrophages: Inducing an anti-tumor effect by regulating macrophage activation. **J Clin Exp Hematop** 58: 17-23, 2018.
31. Hide T, Komohara Y, Miyasato Y, Nakamura H, Makino K, Takeya M, Kuratsu JI, Mukasa A, Yano S. Oligodendrocyte Progenitor Cells and Macrophages/Microglia Produce Glioma Stem Cell Niches at the Tumor Border. **EBioMedicine** 30: 94-104, 2018.
32. Kiyozumi Y, Baba Y, Okadome K, Yagi T, Ishimoto T, Iwatsuki M, Miyamoto Y, Yoshida N, Watanabe M, Komohara Y, Baba H. IDO1 Expression Is Associated With Immune Tolerance and Poor Prognosis in Patients With Surgically Resected Esophageal Cancer. **Ann Surg**, in press.
33. Shiraishi D, Fujiwara Y, Horlad H, Saito Y, Iriki T, Tsuboki J, Cheng P, Nakagata N, Mizuta H, Bekki H, Nakashima Y, Oda Y, Takeya M, Komohara Y. CD163 is required for protumoral activation of macrophages in human and murine sarcoma. **Cancer Res**, in press.
34. Miyasato Y, Yoshizawa T, Sato Y, Nakagawa T, Miyasato Y, Kakizoe Y, Kuwabara T, Adachi M, Ianni A, Braun T, Komohara Y, Mukoyama M, Yamagata K. Sirtuin 7 Deficiency Ameliorates Cisplatin-induced Acute Kidney Injury Through Regulation of the Inflammatory Response. **Sci Rep** 8: 5927, 2018.
35. Minayoshi Y, Maeda H, Yanagisawa H, Hamasaki K, Mizuta Y, Nishida K, Kinoshita R, Enoki Y, Imafuku T, Chuang VTG, Koga T, Fujiwara Y, Takeya M, Sonoda K, Wakayama T, Taguchi K, Ishima Y, Ishida T, Iwakiri Y, Tanaka M, Sasaki Y, Watanabe H, Otogiri M, Maruyama T. Development of Kupffer cell targeting type-I interferon for the treatment of hepatitis via inducing anti-inflammatory and immunomodulatory actions. **Drug Deliv** 25: 1067-1077, 2018.
36. 塩田拓也、大西紘二、菰原義弘、竹屋元裕、村山寿彦。潰瘍性大腸炎に合併した巨細胞性心筋炎の1剖検例。診断病理 34: 125-129, 2017.
37. 菰原義弘、藤原章雄。コレステロール代謝経路攪乱による新しい白血病・リンパ腫治療。メディカル・サイエンス・ダイジェスト 43: 378-379, 2017.
38. 菰原義弘。がん関連マクロファージ制御による新たながん免疫療法の可能性。次世代がん治療 401-409, 2017.
39. 菰原義弘、藤原章雄。コレステロール排出経路阻害による新しい白血病・リンパ腫治療。Bio Clinica 32: 80-81, 2017.
40. 藤原章雄、白石大偉輔、池田剛、竹屋元裕、菰原義弘。大豆に含まれるトリテルペノイドの新規機能性：マクロファージ活性化制御を介した抗腫瘍作用。New food industry 59: 17-22, 2017.
41. 菰原義弘、大西紘二、藤原章雄、竹屋元裕。がん免疫(第7回) がん免疫におけるマクロファージの意義とその制御。炎症と免疫 26: 56-61, 2018.

分子病理学分野

【研究プロジェクト名および概要】

I. C5a の癌促進作用解析、癌プロテアーゼによる産生、および治療標的としての応用

アナフィラトキシン C5a リセプターの各種ヒト癌細胞での発現と、このリセプターを介した C5a の癌浸潤亢進作用 (*Clin. Cancer Res.* 2013) を明らかにした。転移した腎癌での C5a リセプター高発現率と浸潤亢進における ERK、PI3K シグナルの関与 (*Oncol. Rep.* 2015) を解明し、乳癌 (*Breast Cancer* 2016) や、胃癌 (*Oncotarget* 2016, *Med. Oncol.* 2016) では、C5a リセプター発現癌が悪性度、進行度が高く、患者生存率が低いことを報告した。さらに、浸潤性尿上皮癌でも C5a リセプターの発現率が高く、再発・転移の多いこの癌患者への補助療法選択のマーカーとなることを示した (*Oncol. Lett.* 2016)。また、癌プロテアーゼ C5a 産生を介した自己活性化機序 (*Oncol. Rep.* 2014) という興味深い現象を見出し、C5a とその受容体に対する抗体や、産生・結合阻害剤の癌抑制効果を検討し、C5a-C5a リセプター系を標的とした治療法開発に取り組んでいる。

II. 去勢抵抗性前立腺癌特異的プロテアーゼの同定と治療への応用

96 種類の合成基質を使って前立腺癌細胞のプロテアーゼ活性を測定して、去勢抵抗性前立腺癌細胞に特異的な細胞膜プロテアーゼ活性を見出し、活性を担うプロテアーゼを同定中である。このプロテアーゼを特別な治療法が無い去勢抵抗型前立腺癌への治療標的として臨床応用を計画している。

III. プロテアーゼ活性測定による癌および腎炎診断法の開発

糸球体腎炎 (*Kidney Int.* 1998, *PLOS ONE* 2015) や、前立腺癌を含む泌尿器系疾患患者尿 (*特許取得* 2014)、関節炎患者の関節液中 (*Clinica Chimica Acta* 2008) のトロンビンを始めとするプロテアーゼによる診断、およびモニタリング法の開発を行いバイオマーカーとしての医療応用を目指す。現在、尿トロンビン測定による急速進行性糸球体腎炎の早期診断法確立と臨床応用が進行中である。

IV. 白血球や細菌プロテアーゼの病原作用解析とこれらをターゲットにした治療薬開発

好中球エラスターゼ、肥満細胞トリプターゼ、黄色ブドウ球菌スタフォパイン (*J. Exp. Med.* 2005; *Microbiology* 2011; *JOB* 2014)、歯周病菌ジンジパイン (*J. Clin. Invest.* 1994; *JBC* 1997, 2001, 2014; *Biochem. J.* 2001, 2009; *PLOS ONE* 2015)、胃腸炎菌エロモナス菌セリンプロテアーゼ (*J. Immunol.* 2006, 2008; *FEBS Lett.* 2007, 2012; *Biol. Chem.* 2017) の炎症惹起、ショック、血液凝固誘導、骨破壊などの病原作用を解明した。

プレニル化フラボノイドの歯周病プロテアーゼ阻害作用 (*J. Periotont. Res.* 2017) を発見し、治療薬としての応用 (*Antimicrob. Agents Chemother.* 2001) を目指している。

IV. 炎症、免疫反応における血液凝固反応誘導機構とその意義の研究

マラリア感染ヒト胎盤 (*J. Infect. Dis.* 2002) や、サルのアレルギー炎症モデル (*Lab. Invest.* 2002) を使い、免疫反応における血液凝固反応、特に白血球の血液凝固開始因子 tissue factor の発現や、フィブリン沈着との関連を免疫組織化学染色や *in situ hybridization* 法で明らかにした。

また、患者尿トロンビンと糸球体腎炎、特に最も重篤な半月体形成性糸球体腎炎 (*PLOS ONE* 2015) との関係も解明した。

V. 病理解剖による病態および治療効果の解析と臨床への還元

【教職員および大学院生】**【メールアドレス】**

併任教授	山縣 和也 (病態生化学)
准教授	今村 隆寿 taka@kumamoto-u.ac.jp
助教	新森 加納子 kitakana@kumamoto-u.ac.jp
教務補佐員	久保 多津子 mariee@gpo.kumamoto-u.ac.jp
大学院生 (博士課程)	米田 雅一 (歯科口腔外科学)
大学院生 (博士課程)	今村 隆二 (泌尿器科学)
大学院生 (修士課程)	北川 さき

【連絡先】 Tel: 096-373-5307 Fax: 096-373-5308

【特殊技術・特殊装置】

- | | |
|-------------------|----------------|
| 1. 白血球・癌細胞遊走活性の測定 | 5. 免疫組織化学染色 |
| 2. 血管透過の測定 | 6. 病理組織標本の作製 |
| 3. プロテアーゼ活性測定 | 7. 蛍光・化学発光測定装置 |
| 4. 血液凝固時間測定 | |

【英文論文】

1. Kariu, T., Nakao, R., Ikeda, T., Nakashima, K., Potempa, J., & Imamura, T. :
Inhibition of gingipains and *Porphyromonas gingivalis* growth and biofilm formation by prenyl flavonoids.
J. Periodont. Res. 52: 89-96, 2017.
2. Imamura, T., Murakami, Y., & Nitta, H. :
Aeromonas sobria serine protease (ASP): A subtilisin family endopeptidase with multiple virulence activities.
Biol. Chem. 398: 1055-1068, 2017.
3. Irie, A., Imamura, T., Michibata, Y., Kubo, T., Takeda, N., Shibuya, I., Sogo, S., Araki, K., & Nishimura, Y. :
Accumulation of HLA-DR4 in colonic epithelial cells causes severe colitis in homozygous HLA-DR4 transgenic mice.
Inflamm. Bowel Dis. 23: 2121-2133, 2017.
4. Iwashita, H., Maeda, Y., Murakami, S., Imamura, T., Wada, Y., & Eto, M. :
Successful treatment of a renal cancer patient with brachial muscle metastasis by sequential molecular targeted therapy.
J. Med. Case Rep. in press

【和文総説】

1. 今村隆寿
凝固反応と感染・炎症・免疫. 特集: 徹底ガイド DIC のすべて 2018-19
救急・集中治療 編集: 丸藤哲, 総合医学社, 印刷中 2018.

細胞情報薬理学分野

【研究プロジェクト名および概要】

1. 細胞接着の制御機構
2. 細胞運動の制御機構
3. 細胞極性の形成機構
4. 細胞の接着と増殖の相互制御機構
5. 神経シナプスの形成と可塑性の分子機構
6. 神経細胞の分化と死の制御機構

細胞の接着、運動、極性形成は、発生過程での組織・器官の形成、創傷治癒、血管形成、神経回路網の形成など生体の高次機能の最も基本となる細胞機能であり、これらの細胞機能の制御機構の異常が、細胞のガン化や浸潤・転移、炎症反応、動脈硬化、組織・器官の形成不全など、様々な病態の原因であることが明らかになっています。私共の研究室では、これらの細胞機能の制御機構について、分子・細胞・個体レベルで研究を行います。具体的には、細胞の接着、運動、極性形成に関与する分子を新たに単離し、これらの分子をよりどころとしてこれらの細胞機能の制御機構を解析します。さらに、これらの基礎研究の成果を発展させ、様々な疾患や病態との関連を解析し、分子を標的とした創薬や診断・治療法の開発を試みます。

【研究者および大学院生】

		メールアドレス
教 授	中西 宏之	(hnakanis@gpo.kumamoto-u.ac.jp)
助 教	菊池 浩二	(kojik@kumamoto-u.ac.jp)
助 教	坂本 泰久	(ysaka@kumamoto-u.ac.jp)

【連絡先】 Tel: 096-373-5074, 5076

【ホームページ】 <http://srv02.medic.kumamoto-u.ac.jp/dept/pharma1/pharma1.html>

【特殊技術・特殊装置】

1. 各種カラムクロマトグラフィーを用いた蛋白質の精製
2. ポリクローナルおよびモノクローナル抗体の作製および、抗体を用いた各種実験
3. DNA、RNA 操作をはじめとする遺伝子工学の基本技術一般
4. 各種リコンビナント蛋白質の発現と精製
5. 新規遺伝子のクローニング（酵母 Two-hybrid 法を含む）
6. 細胞培養技術、細胞への遺伝子導入（マイクロインジェクション、レトロウイルスベクター系を含む）
7. 免疫蛍光染色技術（Confocal microscope を中心とした解析技術、GFP など）

【英文論文】

1. Yasuhisa Sakamoto, Koji Kukuchi, Kazuaki Umeda, and Hiroyuki Nakanishi: Effects of various spacers between biotin and the phospholipid headgroup on immobilization and sedimentation of biotinylated phospholipid-containing liposomes facilitated by avidin-biotin interactions, *J. Biochem* 162: 221-226, 2017
2. Hiroyuki Nakanishi, and Yoshimi Takai: Frabin, In “Encyclopedia of Signaling Molecules, 2nd Edition” ed. Sungdun Choi, pp.1862-1867, Springer, New York, USA, 2018

生体機能薬理学分野

【研究プロジェクト名および概要】

- I. 脳虚血、脳卒中の病態解明と治療戦略に関する研究
- II. アルツハイマー病等の認知症の機序解明と治療法に関する研究
- III. 高血圧、糖尿病等の生活習慣病による臓器障害の機序および治療法に関する研究
- IV. サルコペニアの病態生理に関する研究

【教職員および大学院学生】

教授	光山 勝慶
講師	長谷川 雄
助教	頼仲 方一
助教	鯉渕 信孝

大学院学生 (博士課程)	曹 成
大学院学生 (博士課程)	岳元 裕臣
大学院学生 (博士課程)	林 建佑

【研究プロジェクト】

研究の統括
I, II, III, IV
I, II, III, IV

【連絡先】 電話: 096-373-5082 Fax: 096-373-5082

【ホームページ】 <http://www.yggcsp.com/Pharmacology/>

【英文論文】

1. Nakagawa T, Hasegawa Y, Uekawa K, Kim-Mitsuyama S. Chronic kidney disease accelerates cognitive impairment in a mouse model of Alzheimer's disease, through angiotensin II. *Exp Gerontol.* ;87(Pt A):108-112. 2017
2. Nakagawa T, Hasegawa Y, Uekawa K, Senju S, Nakagata N, Matsui K, Kim-Mitsuyama S. Transient Mild Cerebral Ischemia Significantly Deteriorated Cognitive Impairment in a Mouse Model of Alzheimer's Disease via Angiotensin AT1 Receptor. *Am J Hypertens.* 30(2):141-150. 2017
3. Takane K, Hasegawa Y, Lin B, Koibuchi N, Cao C, Yokoo T, Kim-Mitsuyama S. Detrimental Effects of Centrally Administered Angiotensin II are Enhanced in a Mouse Model of Alzheimer Disease Independently of Blood Pressure. *J Am Heart Assoc.* 2017 Apr 20;6(4). pii: e004897. 2017
4. Hasegawa Y, Nakagawa T, Matsui K, Kim-Mitsuyama S. Renal Denervation in the Acute Phase of Ischemic Stroke Provides Brain Protection in Hypertensive Rats. *Stroke.*48(4):1104-1107. 2017
5. Hasegawa Y, Hayashi K, Takemoto Y, Cheng C, Takane K, Lin B, Komohara Y, Kim-Mitsuyama S. DPP-4 inhibition with linagliptin ameliorates the progression of premature aging in *klotho*^{-/-} mice. *Cardiovasc Diabetol.*1;16(1):154. 2017
6. Ishii M, Kaikita K, Sato K, Sueta D, Fujisue K, Arima Y, Oimatsu Y, Mitsuse T, Onoue Y, Araki S, Yamamuro M, Nakamura T, Izumiya Y, Yamamoto E, Kojima S, Kim-Mitsuyama S, Ogawa H, Tsujita K. Cardioprotective Effects of LCZ696 (Sacubitril/Valsartan) After Experimental Acute Myocardial Infarction. *JACC: Basic to Translational Science.* 2(6):655-668. 2017
7. Hasegawa Y, Toyama K, Uekawa K, Ichijo H, Kim-Mitsuyama S. Role of ASK1/p38 Cascade in a Mouse Model of Alzheimer's Disease and Brain Aging. *J Alzheimers Dis.* 61(1):259-263. 2018
8. Kim-Mitsuyama S, Soejima H, Yasuda O, Node K, Jinnouchi H, Yamamoto E, Sekigami T, Ogawa H, Matsui K. Cardiovascular and renal protective role of angiotensin blockade in hypertension with advanced CKD: a subgroup analysis of ATTEMPT-CVD randomized trial. *Sci Rep.* 2018 Feb 16;8:3150. 2018

微生物学分野

【研究プロジェクト名および概要】

私達の研究室では、細菌やウイルスによる感染症について、その仕組みを分子レベルで理解し、それにより効果的な予防法、診断法、治療法へと展開できる知見を得るための基盤研究を推進しています。特に感染の場において、病原体と宿主細胞それぞれにもたらされるストレス応答機構について、最新の解析技術を駆使して研究しています。現在主として下記の研究プロジェクトに取り組んでいます。

- I. 細菌のイオウ代謝と抗酸化防御機構の解明
- II. 細菌の抗酸化防御機構を標的とした新しい抗菌・抗バイオフィーム治療法の開発
- III. 腸管出血性大腸菌毒素 (SubAB) の作用機序解析
- IV. インフラマソームのレドックス制御の分子機構解析
- V. 活性イオウによる免疫応答の制御機構の解明
- VI. 新興感染症菌ヘリコバクター・シネディの病態解析
- VII. ヒト免疫不全ウイルス (HIV-1) の細胞内侵入機構の解析
- VIII. HIV-1 の薬剤耐性獲得機構の解明
- IX. ヒト内在性ウイルス (HERV) と HIV-1 の感染と増殖への影響解析
- X. ヒト T 細胞白血病ウイルス (HTLV-1) のエンベロープタンパク質と受容体との相互作用の解析
- XI. 高分子抗癌剤に関する研究

【教職員および大学院生】

教授
准教授
助教
助教
助教
事務補佐員
技術補佐員
技術補佐員
大学院生 (博士課程)
大学院生 (博士課程)
大学院生 (博士課程)
大学院生 (修士課程)

澤 智裕 sawat@kumamoto-u.ac.jp
前田 洋助 ymaeda@kumamoto-u.ac.jp
津々木博康 tsutsuki@kumamoto-u.ac.jp
小野 勝彦 onokat@kumamoto-u.ac.jp
門出 和精 monde@kumamoto-u.ac.jp
土井恵利子 microbio@kumamoto-u.ac.jp
寺沢 広美 hiromi-t@kumamoto-u.ac.jp
澤 布美 microbio@kumamoto-u.ac.jp
張 田力
Shahinur Akter
Waliul M.D. Islam
細 佳奈恵

【メールアドレス】

【研究プロジェクト】

研究の統括
VII, VIII, X
I~VI
I~VI
VII, IX

I, III, IV, V
I, II
XI
I, II

【連絡先】 電話: 096-373-5320 (受付) Fax: 096-373-8362

【ホームページ】 <http://kumadai-bisei.com/>

【特殊技術・特殊装置】

- 1. 精密定量・分取 HPLC 装置
- 2. 質量分析装置
- 3. 細菌遺伝子組換え技術
- 4. 細菌毒素の取り扱い
- 5. プロテオミクス、タンパク質翻訳後修飾解析
- 6. 抗菌活性測定
- 7. HIV の定量
- 8. P3 施設を使用した病原ウイルスの取り扱い
- 9. ウイルスの精製
- 10. 細胞培養

【英文論文】

1. Sawa T, Ono K, Tsutsuki H, Zhang T, Ida T, Nishida M, Akaike T. Reactive cysteine persulphides: occurrence, biosynthesis, antioxidant activity, methodologies, and bacterial persulphide signalling. *Adv Microb. Physiol.*, in press.
2. Kyaw K, Motoyama N, Ichimaru H, Harada A, Morimura S, Ono K, Tsutsuki H, Sawa T, Miyazawa Y, Mizoguchi D, Niidome T. A simple PLGA-AgNPL film for antibiofilm formation by contact bactericidal activity. *Chem. Lett.* 47(3):308-310, 2018.
3. Yahiro K, Nagasawa S, Ichimura K, Takeuchi H, Ogura K, Tsutsuki H, Shimizu T, Iyoda K, Ohnishi M, Iwase H, Moss J, Noda M. Mechanism of inhibition of Shiga-toxicogenic *Escherichia coli* SubAB cytotoxicity by steroids and diacylglycerol analogues. *Cell Death Discov.* 4:22, 2018.
4. Masuda K, Tsutsuki H, Kasamatsu S, Ida T, Takata T, Sugiura K, Nishida M, Watanabe Y, Sawa T, Akaike T, Ihara H. Involvement of nitric oxide/reactive oxygen species signaling via 8-nitro-cGMP formation in 1-methyl-4-phenylpyridinium ion-induced neurotoxicity in PC12 cells and rat cerebellar granule neurons. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 495(3): 2165-2170, 2018.
5. Tomida J, Morita Y, Shibayama K, Kikuchi K, Sawa T, Akaike T, Kawamura Y. Diversity and microevolution of CRISPR loci in *Helicobacter cinaedi*. *PLoS One*, 12:e0186241, 2017.
6. Ikeda M, Ishima Y, Shibata A, Chuang VTG, Sawa T, Ihara H, Watanabe H, Xian M, Ouchi T, Shimizu T, Ando H, Ukawa M, Ishida T, Akaike T, Otogiri M, Maruyama T. Quantitative determination of polysulfide in albumins, plasma proteins and biological fluid samples using a novel combined assays approach. *Anal. Chim. Acta*, 969:18-25, 2017.
7. Tateishi H, Monde K, Anraku K, Koga R, Hayashi Y, Ciftci HI, DeMirici H, Higashi T, Motoyama K, Arima H, Otsuka M, Fujita M. A clue to unprecedented strategy to HIV eradication: "Lock-in and apoptosis". *Sci. Rep.* 7(1): 8957, 2017.
8. Monde K, Terasawa H, Nakano Y, Soheilani F, Nagashima K, Maeda Y, Ono A. Molecular mechanisms by which HERV-K Gag interferes with HIV-1 Gag assembly and particle infectivity. *Retrovirology* 14(1): 27, 2017.
9. Akaike T, Ida T, Wei FY, Nishida M, Kumagai Y, Alam MM, Ihara H, Sawa T, Matsunaga T, Kasamatsu S, Nishimura A, Morita M, Tomizawa K, Nishimura A, Watanabe S, Inaba K, Shima H, Tanuma N, Jung M, Fujii S, Watanabe Y, Ohmuroya M, Nagy P, Feelisch M, Fukuto JM, Motohashi H. CysteinyI-tRNA synthase governs cysteine polysulfideation and mitochondrial bioenergetics. *Nat. Commun.* 8(1): 1177, 2017.
10. Hoshino M, Kaneko K, Miyamoto Y, Yoshimura K, Suzuki D, Akaike T, Sawa T, Ida T, Fujii S, Ihara H, Tanaka J, Tsukuura R, Chikazu D, Mishima K, Baba K, Kamijo R. 8-Nitro-cGMP promotes bone growth through expansion of growth plate cartilage. *Free Radic. Biol. Med.* 110:63-71, 2017.
11. Ihara H, Kasamatsu S, Kitamura A, Nishimura A, Tsutsuki H, Ida T, Ishizaki K, Toyama T, Yoshida E, Abdul Hamid H, Jung M, Matsunaga T, Fujii S, Sawa T, Nishida M, Kumagai Y, Akaike T. Exposure to electrophiles impairs reactive persulfide-dependent redox signaling in neuronal cells. *Chem. Res. in Toxicol.* 30(9):1673-1684, 2017.
12. Ono K, Jung M, Zhang T, Tsutsuki H, Sezaki H, Ihara H, Wei FY, Tomizawa K, Akaike T, Sawa T. Synthesis of L-cysteine derivatives containing stable sulfur isotopes and application of this synthesis to reactive sulfur metabolome. *Free Radic. Biol. Med.* 106:69-79, 2017.
13. Kyaw K, Harada A, Ichimaru H, Kawagoe T, Yahiro K, Morimura S, Ono K, Tsutsuki H, Sawa T, Niidome T. Silver Nanoparticles as Potential Antibiofilm Agents Against Human Pathogenic Bacteria. *Chem. Lett.* 46(4): 594-596, 2017.
14. Kunikata H, Ida T, Sato K, Aizawa N, Sawa T, Tawarayama H, Murayama N, Fujii S, Akaike T, Nakagawa T. Metabolomic profiling of reactive persulfides and polysulfides in the aqueous and vitreous humors. *Sci. Rep.* 7:41984, 2017.
15. Ihara H, Kitamura A, Kasamatsu A, Ida T, Kakihana Y, Tsutsuki H, Sawa T, Watanabe Y, Akaike T. Superoxide generation from nNOS splice variants and its potential involvement in redox signal regulation. *Biochem. J.* 474(7):1149-1162, 2017.
16. Ahmed KA, Zhang T, Ono K, Tsutsuki H, Ida T, Akashi S, Miyata K, Oike Y, Akaike T, Sawa T. Synthesis and Characterization of 8-Nitroguanosine 3',5'-Cyclic Monophosphorothioate Rp-isomer as a Potent Inhibitor of Protein Kinase G1 α . *Biol. Pharm. Bull.* 40(3):365-374, 2017.
17. Takahashi N, Wei FY, Watanabe S, Hirayama M, Ohuchi Y, Fujimura A, Kaitsuka T, Ishii I, Sawa T, Nakayama H, Akaike T, Tomizawa K. Reactive sulfur species regulate tRNA methylation and contribute to insulin secretion. *Nucl. Acids Res.* 45(1): 435-445, 2017.

【英文著書】

1. Sawa T, Kumagai Y, Akaike T. Regulation of redox signaling by a nitrated nucleotide and reactive cysteine persulfides. In: *Nitric Oxide: Biology and Pathology Third Edition* (L. J. Ignarro, B. A. Freeman eds), Academic Press, London, pp231-234, 2017.

【和文総説】

1. 澤 智裕、赤池孝章. 活性イオウによる生体防御応答、エネルギー代謝と寿命制御. *実験医学(増刊)*, 36: 17-23, 2018.

免疫学分野

【研究プロジェクト名および概要】

I. 自然免疫のメカニズムの研究

自然免疫は、微生物感染初期の生体防御に必須であることに加えて、その後の T 細胞や B 細胞の活性化にも必要です。私達の研究室では、このような免疫応答で中心的役割を担う自然免疫の研究を行っています。自然免疫系が、細胞内に侵入するウイルスの RNA を検知し I 型インターフェロンの産生を誘導するメカニズムの研究では、TICAM-1 分子 (*Nature Immunology* 2003)、Riplet 分子 (*Cell Host&Microbe* 2010)、RIOK3 分子 (*Cell Reports* 2015)、Zyxin 分子 (*Scientific Rep.* 2017)などの分子を発見しています。これらの分子の機能を解明することで、ウイルス感染に対する自然免疫応答の分子機構の解明を行い、さらに、そこから創薬や新たな治療法開発に向けた取り組みをしています。また、自然免疫は自己免疫疾患の発症にも関与することが知られていますので、自然免疫による自己免疫疾患発症眼会にズムの研究もしています。

II ワクチン投与後の副反応に関する研究

ワクチンは感染症の予防に非常に重要です。しかし、子宮頸がんワクチンなどでは副作用の有無が問題になるなど、ワクチン投与により生じる副反応も非常に重要な課題です。私達の研究室では、ワクチン投与後の副反応が生じるメカニズムの解明のために、ワクチンの改良や、ワクチン投与後副反応を予見する方法の開発などを行っています。

III. 老化とガンに関する研究

加齢と共にがん罹患率が上昇することは古くから知られています。一方でがん細胞に対する免疫応答は加齢とともに低下することが知られています。このような、がんに対する免疫応答という観点から、老化による免疫機能の低下や、それにとまなう癌発症メカニズムについて研究を行っています。

IV. 細胞外小胞に関する研究

細胞はエクソソームと呼ばれる小胞を分泌します。これまで、この小胞は細胞内のゴミを捨てる役割しかないと考えられていました。しかし、最近の研究から、このような小胞は microRNA などの機能的な RNA を他の細胞へと運ぶ役割をすることが明らかとなってきました。私達は、このような細胞外小胞が免疫応答に果たす役割の研究を行っています。

【教職員および大学院生】	【メールアドレス】	【研究プロジェクト】
教授 押海 裕之	oshiumi@kumamoto-u.ac.jp	研究の統括
助教 栗井 博丈		I, III
助教 幸脇 貴久		I
ポスドク 岡本 将明		I, II, IV
技術補佐員 福島 好		IV
大学院生 (博士過程) 王 冠名		I
大学院生 (博士課程) 宮下 雄輔		I
大学院生 (博士課程) 岩本 明日香		III
大学院生 (修士課程) 石川 佳奈		IV
研究生 フジワラ あいか		IV

【連絡先】 電話: 096-373-5135 Fax: 096-373-5138

【ホームページ】 <http://www.immunology-kumamoto.com>

【特殊技術・特殊装置】

1. mRNA 量の定量
2. 樹状細胞とマクロファージの分化誘導
3. エクソソームの精製
4. ウイルスの力価測定
5. セルソーター
6. B細胞遺伝子再編の誘導
7. 次世代シーケンサーを用いた RNA-Seq 解析
8. マウスを用いた免疫応答の解析

【英文論文】

1. Okamoto M, Kouwaki T, Fukushima Y, Oshiumi H. Regulation of RIG-I Activation by K63-linked Polyubiquitination. **Front. Immunol.** 8: 1942, 2018
2. Takaki H, Takashima K, Oshiumi H, Ainai A, Suzuki T, Hasegawa H, Matsumoto M, Seya T. cGAMP Promotes Germinal Center Formation and Production of IgA in Nasal-Associated Lymphoid Tissue. **Med. Sci. (Basel)** 5: pii: E35, 2017
3. Tsukamoto H, Fujieda K, Senju S, Ikeda T, Oshiumi H, Nishimura Y. Immune-suppressive effects of interleukin-6 on T-cell-mediated anti-tumor immunity. **Cancer Sci.** 109: 523-530, 2018
4. Takashima K, Oshiumi H, Matsumoto M, Seya T. DNAJB1/HSP40 Suppresses Melanoma Differentiation-Associated Gene 5-Mitochondrial Antiviral Signaling Protein Function in Conjunction with HSP70. **J Innate Immun.** 10: 44-45, 2018
5. Fujikura D, Muramatsu D, Toyomane K, Chiba S, Daito T, Iwai A, Kouwaki T, Okamoto M, Higashi H, Kida H, Oshiumi H. *Aureobasidium pullulans*-cultured fluid induces IL-18 production, leading to Th1-polarization during influenza A virus infection. **J Biochem.** 163: 31-38, 2018
6. Kouwaki T, Okamoto M, Tsukamoto H, Fukushima Y, Matsumoto M, Seya T, Oshiumi H. Zyxin stabilizes RIG-I and MAVS interaction and promotes type I interferon response. **Scientific Rep.** 7: 11905, 2017
7. Funami K, Matsumoto M, Oshiumi H, Inagaki F, Seya T. Functional interfaces between TICAM-2/TRAM and TICAM-1/TRIF in TLR4 signaling. **Biochem. Soc. Trans.** 45: 929-935, 2017
8. Takaki H, Kure S, Oshiumi H, Sakoda Y, Suzuki T, Ainai A, Hasegawa H, Matsumoto M, Seya T. Toll-like receptor 3 in nasal CD103+ dendritic cells is involved in immunoglobulin A production. **Mucosal Immunol.** 11: 82-96, 2018
9. Okamoto M, Tsukamoto H, Kouwaki T, Seya T, Oshiumi H. Recognition of Viral RNA by Pattern Recognition Receptors in the induction of Innate Immunity and Excessive Inflammation During Respiratory Viral Infections. **Viral Immunol.** 30: 408-420, 2017
10. Takaki H, Oshiumi, Shingai M, Matsumoto M, Seya T. Development of mouse models for analysis of human virus infections. **Microbiol Immunol.** 61: 109-113, 2017
11. Kouwaki T, Okamoto M, Tsukamoto H, Fukushima Y, Oshiumi H. Extracellular vesicles deliver host and viral RNA and regulate innate immune response. **Int. J. Mol. Sci.** 18, pii: E666, 2017
12. Shibata Y, Tokunaga F, Got E, Komatsu G, Gohda J, Saeki Y, Tanaka K, Takahashi, Sawasaki T, Inoue S, Oshiumi H, Seya T, Nakano H, Tanaka Y, Iwai K, Inoue JI. HTLB-1 Tax induces formation of the active macromolecular IKK complex by generating Lys63- and Met1-linked hybrid polyubiquitin chains. **PLoS Pathog.** 13: e1006162, 2017

【和文総説】

1. 押海裕之. ワクチンの有効性・安全性のバイオマーカー **医学のあゆみ** 264: 485-490, 2017

免疫識別学分野

【研究プロジェクト名および概要】

I. cDNA マイクロアレイ解析により同定された癌特異抗原の悪性腫瘍の診断ならびに免疫療法への応用：代表的な論文 **Cancer Res.**66: 2414 (2006), **Clin. Cancer Res.** 19: 4508 (2013), 14: 6487 (2008), 12: 2689 (2006), 11: 8079 (2005), 10: 8630 (2004), 10: 6612 (2004), 10: 6437 (2004), 10: 6047 (2004), **OncoImmunology** 3: e28100 (2014), 2: e25801-1 (2013), **Brit. J. Cancer** 104: 300 (2011), **Int. J. Cancer** 134:352-366(2014), 127: 1393 (2010), 126: 2153 (2010), 123: 2616 (2008)

II. がん、アルツハイマー病および自己免疫疾患に対する iPS 細胞由来のミエロイド系血液細胞を用いた治療法の開発：代表的な論文 **Blood** 101: 3501 (2003), **Stem Cells** 27: 1021 (2009), 25: 2720 (2007), **OncoImmunology** 3:e27927 (2014), **J. Immunol.** 193:2024-2033(2014), 185: 5259 (2010), 181: 6635 (2008), 178: 918 (2007), 174: 1888 (2005), 172: 776 (2004), **J. Immunotherapy** 32: 219 (2009), **Gene Therapy** 18: 874 (2011), 20: 504 (2013), **Hum. Immunol.** 74: 1400 (2013), **Plos One**18:e115198 (2014), 24; e67567 (2013), **Stem Cell Research** 13:442-453(2014), **Cancer Immunol Res.** 3: 248-258, (2016), **JHBPS** doi:10.1002/jhbp.422 (2017)

III. マウスモデルを用いた潰瘍性大腸炎の発症機序解明と治療法開発：潰瘍性大腸炎の患者の多くは 20 代で発症し、生涯にわたる治療の継続を余儀なくされる厚生労働省指定の難病です。本研究では主に当教室で樹立した潰瘍性大腸炎のモデルマウスを用いて、その発症機序解明（原因菌、抗原の同定）と治療法開発（原因菌の排除、腸管上皮細胞のバリア機能の回復）を研究しています。 **PLOS ONE** 8:e84908 (2013)

【教職員および大学院生】

教授（併任）

准教授

講師

大学院生（博士課程）

特別研究学生

押海 裕之

千住 覚

入江 厚

梅本 覚司

上田 翔平

【メールアドレス】

oshiumi@kumamoto-u.ac.jp

senjusat@gpo.kumamoto-u.ac.jp

airie@gpo.kumamoto-u.ac.jp

【研究プロジェクト】

I, II

I, III

II

I

【連絡先】 電話: 5313 (受付) Fax: 096-373-5314

【ホームページ】 <http://www.immgenet.jp/> または「免疫識別学」で検索

【特殊技術・特殊装置】

1. 抗原特異的 T 細胞性免疫応答の定量
2. ES および iPS 細胞からの樹状細胞の分化誘導
3. 腫瘍免疫の in vitro および in vivo 解析
4. 蛍光顕微鏡 (Zeiss Observer Z1)
5. 細胞破碎装置 (Multi Beads Socker)
6. フローサイトメーター (FACSCalibur)

【英文原著】

1. Irie A, Imamura T, Michibata Y, Kubo T, Takeda N, Shibuya I, Sogo S, Araki K, Nishimura Y. Accumulation of HLA-DR4 in colonic epithelial cells causes severe colitis in homozygous HLA-DR4 transgenic mice. *Inflammatory Bowel Disease* :2121-2133. 2017
2. Tsuruta M, Ueda S, Yew PY, Fukuda I, Yoshimura S, Kishi H, Hamana H, Hirayama M, Yatsuda J, Irie A, Senju S, Yuba E, Kamba T, Eto M, Nakayama H, Nishimura Y. Bladder cancer-associated cancer-testis antigen-derived long peptides encompassing both CTL and promiscuous HLA class II-restricted Th cell epitopes induced CD4+ T cells expressing converged T-cell receptor genes in vitro *Oncoimmunology* doi.org/10.1080/2162402X.2017.1415687 2018
3. Tsukamoto H, Fujieda K, Senju S, Ikeda T, Oshiumi H, Nishimura Y. Immune-suppressive effects of interleukin-6 on T-cell-mediated anti-tumor immunity. *Cancer Science* 109 523-530. 2017
4. Suenaga G, Ikeda T, Masuda T, Motokawa H, Yamashita T, Takamatsu K, Misumi Y, Ueda M, Matsui H, Senju S, Ando Y. Inflammatory state exists in familial amyloid polyneuropathy that may be triggered by mutated transthyretin. *Scientific Reports* 7(1) 1579. 2017
5. Tsukamoto H, Fujieda K, Hirayama M, Ikeda T, Yuno A, Matsumura K, Fukuma D, Araki K, Mizuta H, Nakayama H, Senju S, Nishimura Y. Soluble IL6R Expressed by Myeloid Cells Reduces Tumor-Specific Th1 Differentiation and Drives Tumor Progression. *Cancer Research* 77 2279-2291. 2017

【和文総説】

千住 覚 多能性幹細胞からミエロイド系細胞への分化誘導技術と疾患治療への応用 *医学のあゆみ* 263 921-925. 2017

分子脳科学分野

【研究プロジェクト名および概要】

精神疾患は高い自殺率や経済・社会的損失を伴う重篤な疾患で、病因や病態が不明のため根治薬や客観的な診断法は確立していません。2016年2月に新設された当分野では、精神疾患患者死後脳試料を用いたエピジェネティクス研究、また体細胞変異研究など、神経細胞ゲノムの修飾や多型性といったゲノムの動的側面に着目した研究を行い、精神神経疾患の病因・病態を明らかにしていきます。

最近、統合失調症患者神経細胞において、トランスポゾン LNE-1 のゲノムコピー数の上昇が認められること、上昇の背景として遺伝要因と共に環境要因である妊娠期のウイルス感染の可能性があることを明らかにしました(Bundo et al., Neuron 2014)。そこで、患者死後脳における新規トランスポゾン挿入パターンを単一神経細胞レベルで明らかにしていくとともに、妊娠期母胎環境がいかに子の脳神経系ゲノムの動的側面に作用し精神機能に影響を与えるのか、その詳細な分子メカニズムを動物モデルを用いて明らかにしていきます。

また、血液や唾液試料などを用いた精神疾患の生物学的診断のためのバイオマーカーの確立を目指します。現在までにセロトニントランスポーターや BDNF 遺伝子など主要な候補遺伝子の DNA メチル化状態や、エピゲノム関連代謝産物の異常を同定しています。既に同定済みのバイオマーカー候補について実用化に向けての研究開発を進めていくと共に、脳神経系ゲノムの解析から得られた知見を反映させた解析を進めていきます。

学部・学年・大学を問わず研究に興味のある学生を幅広く受け入れています。ご興味のある方はお問い合わせください。

- I. 脳神経系ゲノム・エピゲノム解析 による精神神経疾患の病因・病態研究
- II. 脳神経系ゲノム・エピゲノム解析の新規解析技術の開発
- III. 脳神経系における転移因子の機能解析
- IV. 末梢試料解析による精神神経疾患のバイオマーカー開発

教授	岩本 和也	iwamotok@kumamoto-u.ac.jp	研究の統括
准教授	文東 美紀	bundo@kumamoto-u.ac.jp	I～IV
助教	澤村 理英	r_sawa@kumamoto-u.ac.jp	I～IV
研究員	村田 唯		I～IV
事務補佐員	松本 幸子	myukiko@kumamoto-u.ac.jp	
技術補佐員	清田 恵美		I～IV

【連絡先】 電話：096-373-5054 Fax：096-373-5054

【ホームページ】 <https://www.molbrain.com/>

【特殊技術・特殊装置】

1. DNA メチル化・シトシン修飾状態の解析
2. 脳神経系細胞種分核技術
3. バイオインフォマティクス
4. 精神疾患を評価するためのモデル動物行動解析技術
5. 単一細胞ゲノム解析技術

【英文論文】

1. Nishioka M, Bundo M, Ueda J, Yoshikawa A, Nishimura F, Sasaki T, Kakiuchi C, Kato T, Iwamoto K. Identification of somatic mutations in monozygotic twins discordant for psychiatric disorders. *npj Schizophrenia*, in press
2. Iwamoto K. Understanding the epigenetic architecture of psychiatric disorders: modifications and beyond. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, in press
3. Miura I*, Kunii Y, Hino M, Hoshino H, Matsumoto K, Kanno-Nozaki K, Horikoshi S, Kaneko H, Bundo M, Iwamoto K, Yabe H. DNA methylation of ANKK1 and response to aripiprazole in patients with acute schizophrenia: A preliminary study. *Journal of Psychiatric Research*, 100:84-87, 2018
4. Sugawara H, Murata Y, Ikegame T, Sawamura R, Shimanaga S, Takeoka Y, Saito T, Ikeda M, Yoshikawa A, Nishimura F, Kawamura Y, Kakiuchi C, Sasaki T, Iwata N, Hashimoto M, Kasai K, Kato T, Bundo M*, Iwamoto K*. DNA methylation analyses of the candidate genes identified by a methylome-wide association study revealed common epigenetic alterations in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, in press
5. Murata Y, Bundo M*, Sunaga F, Kasai K, Iwamoto K*. DNA methylation profiling in a neuroblastoma cell line exposed to the antipsychotic perospirone. *Pharmacopsychiatry*, in press
6. Shimada-Sugimoto M, Otowa T*, Miyagawa T, Umekage T, Kawamura Y, Bundo M, Iwamoto K, Ikegame T, Tochigi M, Kasai K, Kaiya H, Tani H, Okazaki Y, Tokunaga K, Sasaki T. An epigenome-wide methylation study of healthy individuals with or without depressive symptoms. *Journal of Human Genetics*, in press
7. Nishioka M, Bundo M, Ueda J, Katsuoka F, Sato Y, Kuroki Y, Ishii T, Ukai W, Murayama S, Hashimoto E, Nagasaki M, Yasuda J, Kasai K, Kato T*, Iwamoto K*. Identification of somatic mutations in postmortem human brains by whole genome sequencing and their implications for psychiatric disorders. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, in press
8. Yoshikawa A, Nishimura F, Inai, A, Eriguchi, Y, Nishioka, M, Takaya A, Tochigi M, Kawamura Y, Umekage T, Kato K, Sasaki T, Ohashi Y, Iwamoto K, Kasai K, Kakiuchi C*. Mutations of the glycine cleavage system genes possibly affect the negative symptoms of schizophrenia through metabolomic profile changes. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, in press
9. Murata Y, Bundo M, Ueda J, Kubota-Sakashita M, Kasai K, Kato T, Iwamoto K*. DNA methylation and hydroxymethylation analyses of the active LINE-1 subfamilies in mice. *Scientific Reports*, 7:13624, 2017
10. Maekawa M, Watanabe A, Iwayama Y, Kimura T, Hamazaki K, Balan S, Ohba H, Hisano Y, Nozaki Y, Ohnishi T, Toyoshima M, Shimamoto C, Iwamoto K, Bundo M, Osumi N, Takahashi E, Takashima A, Yoshikawa T*. Polyunsaturated fatty acid deficiency during neurodevelopment in mice models the prodromal state of schizophrenia through epigenetic changes in nuclear receptor genes. *Translational Psychiatry*, 7:e1229, 2017
11. Ueda J†, Murata Y†, Bundo M, Oh-Nishi A, Kassai H, Ikegame T, Zhao Z, Jinde S, Aiba A, Suhara T, Kasai K, Kato T, Iwamoto K*. († equal contribution) Use of human methylation arrays for epigenome research in the common marmoset (*Callithrix jacchus*). *Neuroscience Research*, 120:60-65, 2017
12. Shimada-Sugimoto M, Otowa T*, Miyagawa T, Umekage T, Kawamura Y, Bundo M, Iwamoto K, Tochigi M, Kasai K, Kaiya H, Tani H, Okazaki Y, Tokunaga K, Sasaki T. Epigenome-wide association study of DNA methylation in panic disorder. *Clinical Epigenetics*, 9:6, 2017
13. Kasahara T, Ishiwata M, Kakiuchi C, Fuke S, Iwata N, Ozaki N, Kunugi H, Minabe Y, Nakamura K, Iwata Y, Fujii K, Kanba S, Ujike H, Kusumi I, Kataoka M, Matoba N, Takata A, Iwamoto K, Yoshikawa T, Kato T*. Enrichment of deleterious variants of mitochondrial DNA polymerase gene (POLG1) in bipolar disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 71:518-529, 2017
14. Bundo M*, Kato T, Iwamoto K. Estimation of LINE-1 Copy Number in the Brain Tissue and Isolated Neuronal Nuclei. In: Frade J., Gage F. (eds) Genomic Mosaicism in Neurons and Other Cell Types. *Neuromethods*, 2017 vol 131. Humana Press, New York, NY

【和文総説】

1. 澤村理英、文東美紀、岩本和也、統合失調症とエピジェネティクス、精神科「統合失調症の研究最前線」(科学評論社、2018 32 (3):189-193)
2. 池亀天平、笠井清登、岩本和也、精神疾患におけるエピゲノム研究、CLINICAL NEUROSCIENCE 「ニューロジェネティクス新時代」(中外医学社、2018 36,2, 253-255)
3. 菅原裕子、橋本衛、岩本和也、うつ病、CLINICAL NEUROSCIENCE 「ニューロジェネティクス新時代」(中外医学社、2018 36,2, 249-252)
4. Watanabe R, Nishioka M, Bundo M, Sawai Y, Ueda J, Murata Y, Ishii T, Ukai W, Hashimoto E, Kasai K, Simizu S, Kato T, Iwamoto K. Epigenetic status of LINE-1 promoters in neurons and non-neurons. 日本神経精神薬理学雑誌(2017 37:83-84)
5. 菅原裕子、文東美紀、池亀天平、近藤健治、池田匡志、岩田仲生、石郷岡純、笠井清登、加藤忠史、岩本和也 統合失調症と双極性障害における共通ならびに特有のエピジェネティック要因についての検討 日本神経精神薬理学雑誌 (2017 37:81)
6. 菅原裕子、日高洋介、文東美紀、岩本和也 精神ストレスとエピゲノム応答 最新医学 (2017 72,5, p733-739)

がん生物学分野

【研究プロジェクト名および概要】

がん生物学分野では、肺がんを中心に難治がんの発生・進展のメカニズムの解明を目指した研究から、革新的な診断・治療へのトランスレーションを目指した研究まで、多角的に研究を進めております。当研究室の特徴の一つは、新しい研究分野やアプローチにも、臆せず積極果敢に取り組む、攻めの姿勢を取り続けているところです。がんの分子病態を一つの疾患として総合的に理解するとともに、得られた結果を難治がんの克服につなげていきたいと考えています。

私たちは世界に先駆けて TTF-1 により特異的に転写活性化される遺伝子として受容体型チロシンキナーゼである ROR1 を同定し、肺腺癌の生存に必須な分子であることを明らかにしました(**Cancer Cell, 2012**)。さらに ROR1 は生存シグナルを維持するとともに、アポトーシスシグナルを負に調節することも分かり、両者のシグナルのバランスを癌細胞にとって有利に制御することが判明しました(**Cancer Sci, 2016**)。また TTF-1 は生存シグナルを担う ROR1 以外にも浸潤・転移に対し抑制的に働く MYBPH という細胞運動に関わる遺伝子も同時に活性化するなど、TTF-1 は癌にとって「諸刃の剣」として働くことも突き止めました(**EMBO J, 2012; Cancer Cell, 2013**)。さらに近年、私たちは、ROR1 が細胞膜に存在するカベオラ構造の維持を通じて、カベオラに集積する EGFR や MET、IGF-IR など様々な受容体からの生存シグナルを維持し、肺腺癌の生存を担っていることを見出しました(**Nat Commun, 2016**)。これにより明らかとなった ROR1 の全く新しい機能は、カベオラ制御分子として普遍的な細胞膜のダイナミクス制御機構に深く関与していることを示唆しています。また、ROR1 を分子標的とすることで、バイパス経路によって生じる EGFR 阻害剤(ゲフィチニブ)などの薬剤耐性に関わる様々な受容体の活性化を一網打尽に抑制することが可能であることが判明し、現在、AMED 次世代がん医療創生研究事業を通じて、名古屋大学、理化学研究所及び産業技術総合研究所と協力し、ROR1 分子に対する化合物や抗体、ペプチド、核酸等を利用した肺腺癌や薬剤耐性癌に対する革新的な治療薬の開発を進めております。

- I. 肺腺がんにおける内因性微粒子の制御機構の解明
- II. 癌における生体膜ダイナミクス制御機構の解明
- III. 肺がんの分子病因の探索・同定および制御機構の解明
- IV. 分子標的薬による耐性獲得機序の解明とその克服
- V. 肺がんに対する革新的な治療薬の開発

[共同研究]

名古屋大学大学院医学系研究科 分子腫瘍学分野 (ROR1 機能の解析、治療薬の開発)
名古屋大学大学院医学系研究科 分子細胞学分野 (電子顕微鏡解析、形態学的機能解析)
理化学研究所、および産業技術総合研究所 (治療薬の開発)

【教職員および学生】	【氏名】	【メールアドレス】	【研究プロジェクト】
准教授(さきがけ、卓越研究員)	山口 知也	tyamaguchi@kumamoto-u.ac.jp	研究の総括
助教	山本 真寿	myamamoto@kumamoto-u.ac.jp	I, II, III
大学院生 (博士課程 1 年生)	山崎 昌哉		I, III, IV
技術補佐員	渡辺 結香		I, IV, V
技術補佐員	池田 雪子		I, IV, V
柴三郎 J r. 高校生	新井 貴博		III
事務補佐員	鷲峰 亜弓	cancer-bio@kumamoto-u.ac.jp	

【連絡先】 電話: 096-373-5107 Fax: 096-373-5108
Email: tyamaguchi@kumamoto-u.ac.jp (准教授、山口知也)

【ホームページ】 <http://kumamoto-cancerbiology.com>

※HP には、私たちのこれまでの研究内容に加え、より詳しい現在遂行中の研究内容、さらには学生への指導方針など、いろいろな情報を掲載しております。ご興味を持たれた方は、お気軽にご連絡ください。

【特殊技術・特殊装置】

- ・組換えDNA技術 ・分子生物学・細胞生物学・生化学技術 ・超高解像度共焦点レーザー顕微鏡解析
- ・定量性電子顕微鏡解析技術 ・アンルーフィング免疫細胞染色法 ・シヨ糖濃度勾配遠心法
- ・抗体作製技術 ・マイクロアレイ解析 ・三次元培養法 ・マウスを用いた解析
- ・ショウジョウバエを用いた解析 など

※私たちの研究室では、バックグラウンドの異なったユニークな研究者が在籍しているので、生命科学の基本的な実験手法・技術に加え、様々な研究手法や解析法、異なる考え方やアプローチを身に付けることができます。

【2017年度の研究業績】

該当なし

(2016年以前の論文業績や著書、国内外での学会・シンポジウムの発表、知的財産権の取得、受賞歴、報道機関への掲載実績、競争的科学研究費の取得実績などについては、私たちのホームページをご覧ください。)

老化・健康長寿学分野

【研究プロジェクト名および概要】

アフリカの地下に生息する齧歯類ハダカデバネズミ(Naked mole-rat, *Heterocephalus glaber*)は、マウスと同等の大きさながら約30年の長寿命を持ち、老化耐性・がん化耐性の特徴をもつことが知られています。老化・健康長寿学分野は、日本で唯一のハダカデバネズミの飼育・研究拠点であり、ハダカデバネズミ特異的な老化耐性・がん化耐性の制御機構および関与遺伝子の解明を目的として、研究を進めています。近年、ハダカデバネズミiPS細胞を世界で初めて樹立し、動物種特異的な腫瘍化耐性をもつこと、またその分子メカニズムを明らかにしました(*Nature Commun.* 2016)。現在は、細胞老化や代謝制御など様々な観点から、細胞レベル・個体レベルでの老化耐性・がん化耐性の分子機構に関して研究を精力的に展開しています。今後、ハダカデバネズミの老化耐性・がん化耐性の制御因子を解明してマウスに導入することで、これらの耐性機構をマウスで再現することを目指します。将来的には、新規の観点からのヒトにおける老化・がん化予防薬の開発が期待されます。また、ハダカデバネズミはアリやハチに類似した真社会性と呼ばれる社会性をもつ極めて珍しい齧歯類であり、分業制の集団生活を営みます。その制御機構に関しても興味を持ち、研究を進めています。

長寿齧歯類ハダカデバネズミの老化耐性・がん化耐性・真社会性に関する分子生物学的研究

- I. ハダカデバネズミの老化耐性の制御機構に関する研究
- II. ハダカデバネズミのがん化耐性の制御機構に関する研究
- III. ハダカデバネズミの真社会性の制御機構に関する研究
- IV. ハダカデバネズミの発生工学および繁殖に関する研究

【教職員および大学院学生】	【メールアドレス(任意)】	【研究プロジェクト】
准教授	三浦 恭子 miurak@kumamoto-u.ac.jp	研究の統括
助教	河村 佳見 kawamura@kumamoto-u.ac.jp	I, IV
博士研究員	岡 香織	I
特定事業研究員	田辺 裕	IV
技術補佐員	河辺 美加	IV
大学院学生(博士課程)	大岩 祐基 (北海道大学)	II, III
大学院学生(博士課程)	藤岡 周助 (北海道大学)	II
大学院学生(修士課程)	大堀 鉄平 (北海道大学)	IV
大学院学生(修士課程)	高森 万悠子 (北海道大学)	I
大学院学生(修士課程)	朱 佳旭	

【連絡先】 電話: 096-373-6852 Fax: 096-373-6852

【ホームページ】<https://debalab.org/>

【特殊技術・特殊装置】

1. 個体へのエレクトロポレーションを用いた遺伝子導入
2. レトロ/レンチウイルスを用いた遺伝子導入
3. 胚操作
4. CRISPR/Cas9を用いた遺伝子改変
5. バイオインフォマティクス
6. ハダカデバネズミを用いた各種実験手法

【英文論文】

Miyawaki S, Okada Y, Okano H, Miura K. Teratoma Formation Assay for Assessing Pluripotency and Tumorigenicity of Pluripotent Stem Cells *Bioprotocol* 7(16): e2518. (2017)

【和文総説】

1. 藤岡周助、大堀哲平、大岩祐基、岡香織、河村佳見、三浦恭子. ハダカデバネズミを用いた老化研究の Update. **内分泌・糖尿病・代謝内科** Vol.46, No.1, 38-41. (2018)
2. 三浦恭子. 老化の比較生物学—長寿齧歯類ハダカデバネズミを例に **実験医学** Vol.35, No.20, 61-66. (2017)
3. 三浦恭子. 長寿齧歯類ハダカデバネズミを用いた老化研究 **基礎老化研究** Vol.41, No.2, 3-8. (2017)

腫瘍治療・トランスレーショナルリサーチ学分野

(国立がん研究センター・大学院連携講座)

【研究プロジェクト名および概要】

- I. 科学的根拠に基づくがんの免疫療法の開発
- II. がんの超早期診断法の開発
- III. 臓器横断的な抗悪性腫瘍薬の早期・探索臨床研究 (医師主導臨床試験)
- IV. 分子標的薬の効果および副作用を予測するバイオマーカー探索研究
- V. 全ゲノム配列解読・分子イメージング技術を組み合わせた次世代創薬研究手法開発
- VI. 抗悪性腫瘍薬の薬物動態・薬力学・薬理遺伝学(PK/PD/PGx)に関する研究
- VII. 患者腫瘍組織由来のPDXモデルの創薬研究での利活用に関する研究
- VIII. がんミトコンドリア制御による新規予防・診断・治療法の開発
- IX. がん発生・進展メカニズムの理解とその応用に関する研究

【教職員および大学院学生】

客員教授
客員教授
客員教授 (薬学教育部兼任)
客員教授
大学院生 (医学教育部)
大学院生 (医学教育部)
大学院生 (医学教育部)
大学院生 (薬学教育部)
大学院生 (薬学教育部)
大学院生 (薬学教育部)
大学院生 (医学教育部)

【メールアドレス】

中面 哲也 tnakatsu@east.ncc.go.jp
田村 研治 ketamura@ncc.go.jp
濱田 哲暢 akhamad@ncc.go.jp
荒川 博文 harakawa@ncc.go.jp
山本 春風
田辺 裕子
下村 昭彦
高島 有紀
遠藤 千尋
中島 麗子
谷口 理丈

【研究プロジェクト】

I, II É
III, IV, V É
III, V, VI, VII
VIII, IX
III, IV
III, IV, V
III, IV, V
V, VI
IV, VI
IV, VI
I, II

【連絡先】 電話: 04-7131-5490 Fax: 04-7133-6606 (柏キャンパス: 先端医療開発センター)

電話: 03-3542-2511 Fax: 03-3545-3567 (築地キャンパス: 中央病院、研究所)

【ホームページ】 <https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/index.html> (先端医療開発センター)

<https://www.ncc.go.jp/jp/ncch/index.html> (中央病院)

<https://www.ncc.go.jp/jp/ri/index.html> (研究所)

1 【特殊技術・特殊装置】

1. 抗原特異的 CTL の免疫応答の定量
2. 抗原特異的 CTL クローンの樹立
3. 免疫細胞の in vitro および in vivo 解析
4. プロテオーム解析
5. 治験薬 GMP 準拠細胞培養設備 (CPC)
6. セルソーター (FACS Aria II)
7. フローサイトメーター (FACS Cant II)
8. 質量分析装置
9. 次世代シーケンサー

【英文原著】

1. Eguchi T, Sogawa C, Okusha Y, Uchibe K, Iinuma R, Ono K, Nakano K, Murakami J, Itoh M, Arai K, Fujiwara T, Namba Y, Murata Y, Ohyama K, Shimomura M, Okamura H, Takigawa M, Nakatsura T, Kozaki KI, Okamoto K, Calderwood SK. Organoids with Cancer Stem Cell-like Properties Secrete Exosomes and HSP90 in a 3D NanoEnvironment. *PLOS ONE*. 7;13(2):e0191109. 2018
2. Tsuchiya N, Hosono A, Yoshikawa T, Shoda K, Nosaka K, Shimomura M, Hara J, Nitani C, Manabe A, Yoshihara H, Hosoya Y, Kaneda H, Kinoshita Y, Kohashi K, Yoshimura K, Fujinami N, Saito K, Mizuno S, Nakatsura T. Phase I study of glypican-3-derived peptide vaccine therapy for patients with refractory pediatric solid tumors. *OncImmunology*. 7(1):e1377872. 2017

3. Tsuchiya N, Yoshikawa T, Fujinami N, Saito K, Mizuno S, Sawada Y, Endo I, Nakatsura T. Immunological efficacy of glypican-3 peptide vaccine in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *OncoImmunology*. 6(10):e1346764, 2017
4. Shimizu Y, Suzuki T, Yoshikawa T, Ysuchiya N, Sawada Y, Endo I, Nakatsura T. Cancer Immunotherapy Targeted Glypican-3 or Neoantigens. *Cancer Sci*. 109(3):531-541, 2017
5. Nishimura M, Hayashi M, Mizutani Y, Takenaka K, Imamura Y, Chayahara N, Toyoda M, Kiyota N, Mukohara T, Aikawa H, Fujiwara Y, Hamada A, Minami H. Distribution of erlotinib in rash and normal skin in cancer patients receiving erlotinib visualized by matrix assisted laser desorption/ionization mass spectrometry imaging. *Oncotarget*. 2018; 9:18540-18547.
6. Endo-Tsukude C, Sasaki JI, Saeki S, Iwamoto N, Inaba M, Ushijima S, Kishi H, Fujii S, Semba H, Kashiwabara K, Tsubata Y, Hayashi M, Kai Y, Saito H, Isobe T, Kohrogi H, Hamada A. Population Pharmacokinetics and Adverse Events of Erlotinib in Japanese Patients with Non-small-cell Lung Cancer: Impact of Genetic Polymorphisms in Metabolizing Enzymes and Transporters. *Biol Pharm Bull*. 2018;41(1):47-56.
7. Nishidate M, Yamamoto K, Masuda C, Aikawa H, Hayashi M, Kawanishi T, Hamada A. MALDI mass spectrometry imaging of erlotinib administered in combination with bevacizumab in xenograft mice bearing B901L, EGFR-mutated NSCLC cells. *Sci Rep*. 2017 Dec 1;7(1):16763.
8. Iwamoto N, Hamada A, Shimada T. Antibody drug quantitation in coexistence with anti-drug antibodies on nSMOL bioanalysis. *Anal Biochem*. 2017 Nov 9;540-541:30-37.
9. Ryu S, Hayashi M, Aikawa H, Okamoto I, Fujiwara Y, Hamada A. Heterogeneous distribution of alectinib in neuroblastoma xenografts revealed by matrix-assisted laser desorption ionisation mass spectrometry imaging: A pilot study. *Br J Pharmacol*. 2018 Jan;175(1):29-37.
10. Tsubata Y, Hayashi M, Tanino R, Aikawa H, Ohuchi M, Tamura K, Fujiwara Y, Isobe T, Hamada A. Evaluation of the heterogeneous tissue distribution of erlotinib in lung cancer using matrix-assisted laser desorption ionization mass spectrometry imaging. *Sci Rep*. 2017 Oct 3;7(1):12622.
11. Ogata-Aoki H, Higashi-Kuwata N, Hattori SI, Hayashi H, Danish M, Aoki M, Shiotsu C, Hashiguchi Y, Hamada A, Kobayashi H, Ihn H, Okada S, Mitsuya H. Raltegravir blocks the infectivity of red-fluorescent-protein (mCherry)-labeled HIV-1(JR-FL) in the setting of post-exposure prophylaxis in NOD/SCID/Jak3(-/-) mice transplanted with human PBMCs. *Antiviral Res*. 2017 Sep 8. pii: S0166-3542(17)30265-6
12. Tsuchiya K, Hayashida T, Hamada A, Oki S, Oka S, Gatanaga H. High plasma concentrations of dolutegravir in patients with ABCG2 genetic variants. *Pharmacogenet Genomics*. 2017 Aug 29.
13. Sasada S, Kurihara H, Kinoshita T, Yoshida M, Honda N, Shimoi T, Shimomura A, Yonemori K, Shimizu C, Hamada A, Kanayama Y, Watanabe Y, Fujiwara Y, Tamura K. Visualization of HER2-specific breast cancer intratumoral heterogeneity using (64) Cu-DOTA-trastuzumab PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Aug 3.
14. Tsuchiya K, Ohuchi M, Yamane N, Aikawa H, Gatanaga H, Oka S, Hamada A. High-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry for simultaneous determination of raltegravir, dolutegravir, and elvitegravir concentrations in human plasma and cerebrospinal fluid samples. *Biomed Chromatogr*. 2017 Jul 31.
15. Iwamoto N, Shimomura A, Tamura K, Hamada A, Shimada T. LC-MS bioanalysis of Trastuzumab and released emtansine using nano-surface and molecular-orientation limited (nSMOL) proteolysis and liquid-liquid partition in plasma of Trastuzumab emtansine-treated breast cancer patients. *J Pharm Biomed Anal*. 2017 Jun 19;145:33-39.
16. Tanabe Y, Shimizu C, Hamada A, Hashimoto K, Ikeda K, Nishizawa D, Hasegawa J, Shimomura A, Ozaki Y, Tamura N, Yamamoto H, Yunokawa M, Yonemori K, Takano T, Kawabata H, Tamura K, Fujiwara Y. Paclitaxel-induced sensory peripheral neuropathy is associated with an ABCB1 single nucleotide polymorphism and older age in Japanese. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017 Jun;79(6):1179-1186.
17. Iwama E, Goto Y, Murakami H, Harada T, Tsumura S, Sakashita H, Mori Y, Nakagaki N, Fujita Y, Seike M, Bessho A, Ono M, Okazaki A, Akamatsu H, Morinaga R, Ushijima S, Shimose T, Tokunaga S, Hamada A, Yamamoto N, Nakanishi Y, Sugio K, Okamoto I. Alectinib for patients with ALK rearrangement-positive non-small cell lung cancer and a poor performance status (Lung Oncology Group in Kyushu 1401). *J Thorac Oncol*. 2017 Jul;12(7):1161-1166.
18. Shimoi T, Yoshida M, Kitamura Y, Yoshino T, Kawachi A, Shimomura A, Noguchi E, Yunokawa M, Yonemori K, Shimizu C, Kinoshita T, Ichimura K, Fukuda T, Fujiwara Y, Tamura K. TERT promoter hotspot mutations in breast cancer. *Breast Cancer*. 2017 Dec 8. doi: 10.1007/s12282-017-0825-5, 2017

19. Iizumi S, Shimoi T, Tsushita N, Bun S, Shimomura A, Noguchi E, Kodaira M, Yunokawa M, Yonemori K, Shimizu C, Fujiwara Y, Tamura K. Efficacy and safety of eribulin in patients with locally advanced or metastatic breast cancer not meeting trial eligibility criteria: a retrospective study. *BMC Cancer*. 2017 Dec 4;17(1):819. doi: 10.1186/s12885-017-3846-8, 2017
20. Hironaka-Mitsubashi A, Matsuzaki J, Takahashi RU, Yoshida M, Nezu Y, Yamamoto Y, Shiino S, Kinoshita T, Ushijima T, Hiraoka N, Shimizu C, Tamura K, Ochiya T. A tissue microRNA signature that predicts the prognosis of breast cancer in young women. *PLoS One*. 2017 Nov 15;12(11):e0187638. doi: 10.1371/journal.pone.0187638. eCollection 2017
21. Hirakawa A, Yonemori K, Kinoshita F, Kobayashi Y, Ohkuma HS, Kawachi A, Tamura K, Fujiwara Y, Rubinstein L, Harris PJ, Takebe N. Potential utility of a longitudinal relative dose intensity of molecularly targeted agents in phase I dose-finding trials. *Cancer Sci*. 2017 Nov 8. doi: 10.1111/cas.13436, 2017
22. Ebata T, Yunokawa M, Yoshida H, Bun S, Shimoi T, Shimomura A, Kodaira M, Yonemori K, Shimizu C, Fujiwara Y, Kato T, Tamura K. The Prognostic Impact of the Pathological Response to Neoadjuvant Dose-Dense Therapy for Ovarian Carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2017 Nov;27(9):1850-1855. doi: 10.1097/IGC.0000000000001107, 2017
23. Kitano A, Ono M, Yoshida M, Noguchi E, Shimomura A, Shimoi T, Kodaira M, Yunokawa M, Yonemori K, Shimizu C, Kinoshita T, Fujiwara Y, Tsuda H, Tamura K. Tumour-infiltrating lymphocytes are correlated with higher expression levels of PD-1 and PD-L1 in early breast cancer. *ESMO Open*. 2017 May 2;2(2):e000150. doi: 10.1136/esmoopen-2016-000150. eCollection, 2017
24. Tamura K, Inoue K, Masuda N, Takao S, Kashiwaba M, Tokuda Y, Iwata H, Yamamoto N, Aogi K, Saeki T, Nakayama T, Sato N, Toyama T, Ishida T, Arioka H, Saito M, Ohno S, Yamauchi H, Yamada K, Watanabe J, Ishiguro H. & Fujiwara Y. A randomized phase II study of nab-paclitaxel as first-line chemotherapy in patients with HER2-negative metastatic breast cancer. *Cancer Sci*. 108:987-994, 2017
25. Doi T, Shitara K, Naito Y, Shimomura A, Fujiwara Y, Yonemori K, Shimizu C, Shimoi T, Kuboki Y, Matsubara N, Kitano A, Jikoh T, Lee C, Fujisaki Y, Ogitani Y, Yver A, Tamura K. Safety, pharmacokinetics, and antitumour activity of trastuzumab deruxtecan (DS-8201), a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with advanced breast and gastric or gastro-oesophageal tumours: a phase 1 dose-escalation study. *Lancet Oncol*. 18:1512-1522, 2017
26. Niikura N, Shimomura A, Fukatsu Y, Sawaki M, Ogiya R, Yasojima H, Fujisawa T, Yamamoto M, Tsuneizumi M, Kitani A, Watanabe J, Matsui A, Takahashi Y, Takashima S, Shien T, Tamura K, Saji S, Masuda N, Tokuda Y, Iwata H. Durable complete response in HER2-positive breast cancer: a multicenter retrospective analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 167:81-87, 2017
27. Shimomura A, Kondo S, Kobayashi N, Iwasa S, Kitano S, Tamura K, Fujiwara Y. & Yamamoto N. Do all patients in the phase I oncology trials need to be hospitalized? Domestic but outstanding issues for globalization of drug development in Japan. *Int J Clin Oncol* 22:780-785, 2017
28. Sasada S, Kurihara H, Kinoshita T, Yoshida M, Honda N, Shimoi T, Shimomura A, Yonemori K, Shimizu C, Hamada A, Kanayama Y, Watanabe Y, Fujiwara Y, Tamura K. Visualization of HER2-specific breast cancer intratumoral heterogeneity using ⁶⁴Cu-DOTA-trastuzumab PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 44:2146-2147, 2017
29. Sasada S, Ushirozawa N, Kobayashi N, Fujiwara Y, Tamura K, Yamamoto N. Surveillance of protocol deviations in Japanese oncology registration trials: a single institute experience. *Invest New Drugs*. 35:392-396, 2017
30. Tanabe Y, Tsuda H, Yoshida M, Yunokawa M, Yonemori K, Shimizu C, Yamamoto S, Kinoshita T, Fujiwara Y, Tamura K. Pathological features of triple-negative breast cancers that showed progressive disease during neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Sci*. 108:1520-1529, 2017
31. Tanabe Y, Shimizu C, Hamada A, Hashimoto K, Ikeda K, Nishizawa D, Hasegawa J, Shimomura A, Ozaki Y, Tamura N, Yamamoto H, Yunokawa M, Yonemori K, Takano T, Kawabata H, Tamura K, & Fujiwara Y. Paclitaxel-induced sensory peripheral neuropathy is associated with an ABCB1 single nucleotide polymorphism and older age in Japanese. *Cancer Chemother Pharmacol* 79:1179-1186, 2017
32. Iizumi S, Shimoi T, Nishikawa T, Kitano A, Sasada S, Shimomura A, Noguchi E, Yunokawa M, Yonemori K, Shimizu C, Fujiwara Y, Tamura K. Prolonged Hypocalcemia Following a Single Dose of Denosumab for Diffuse Bone Metastasis of Gastric Cancer after Total Gastrectomy. *Intern Med*. 56:2879-2882, 2017
33. Nishikawa T, Matsumoto K, Tamura K, Yoshida H, Imai Y, Miyasaka A, Onoe T, Yamaguchi S, Shimizu C, Yonemori K, Shimoi T, Yunokawa M, Xiong H, Nuthalapati S, Hashiba H, Kiriya T, Leahy T, Komarnitsky P, Fujiwara K. A Phase 1 Dose-Escalation Study of Single-Agent Veliparib in Japanese Patients with Advanced Solid

Tumors. *Cancer Sci.* 108:1834-1842, 2017

34. Yunokawa M, Yoshida H, Watanabe R, Noguchi E, Shimomura A, Shimoi T, Yonemori K, Shimizu C, Fujiwara Y, Tamura K. Allred score is a promising predictor of prognosis and medroxyprogesterone acetate efficacy in patients with endometrial cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 80:127-134, 2017
35. Ebata T, Shimoi T, Ishiwata T, Iwasawa S, Bun S, Yunokawa M, Yonemori K, Takiguchi Y, Tamura K. Amrubicin Monotherapy for Patients with Platinum-Pretreated Non-Gastrointestinal Non-Pancreatic Extrapulmonary Neuroendocrine Carcinoma. *Oncology.* 93: 177-182, 2017
36. Tsuneki M, Kinjo T, Mori T, Yoshida A, Kuyama K, Ohira A, Miyagi T, Takahashi K, Kawai A, Chuman H, Yamazaki N, Masuzawa M, Arakawa H. Survivin: A novel marker and potential therapeutic target for human angiosarcoma. *Cancer Sci.* 108: 2295-2305, 2017
37. Nakamura Y, Arakawa H. Discovery of Mieap-regulated mitochondrial quality control as a new function of tumor suppressor p53. *Cancer Sci.* 108: 809-17, 2017

【和文総説】

1. 赤澤悠、鈴木利宙、中面哲也、特集 腫瘍免疫研究の最前線 がん局所への CTL 浸潤の増強、癌と化学療法 45(2)227-231, 2018
2. 清水康博、鈴木利宙、遠藤格、中面哲也、特集：がん免疫療法の新たな展開 がん免疫療法の歴史と今後の課題、最新医学 73(2)174-181, 2018
3. 小島隆嗣、中面哲也、特集 食道癌診療の進歩—現状と課題 4. 食道癌の治療 (8) 癌免疫療法の今後の展開、臨牀消化器内科 32(9) : 1271-1276, 2017
4. 中面哲也、第 2 章最近のがん免疫療法開発の臨床的成果と位置づけ 3. がんワクチン 1) がんペプチドワクチン療法開発の成果と位置づけ、遺伝子医学 MOOK31 号「がん免疫療法-What' s now and what' s next?-」、株式会社メディカル ドゥ、99-103, 2017
5. 砂土居 寛子, 文 靖子, 下村 昭彦, 下井 辰徳, 温泉川 真由, 公平 誠, 米盛 勸, 清水 千佳子, 藤原 康弘, 田村 研治, 牧野 好倫, 寺門 浩之: 卵巣がん患者におけるパクリタキセル投与時の末梢神経障害発現状況と重症度の調査: 医療薬学.43:252-259,2017
6. 小宮山哲史、大熊ひとみ、田村研治: 肝機能障害を伴う患者における薬物療法の留意点と工夫 乳がん薬物療法 副作用マネジメント プロのこつ (メディカルレビュー社) IV: 361-364, 20170
7. 中村 康之、常木 雅之、荒川 博文. がん特異的異常ミトコンドリアを標的とした新しい診断・治療法の開発について. がん分子標的治療 15: 184-189, 2017