

令和元年度 医学教育部講座別研究・教育課題一覧

「しおり」機能で、目次より各講座のページにジャンプします
(青字以外の講座はデータなし)

【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](#)
- [1 0 . 腫瘍医学 Tumor Genetics and Biology](#)
- [1 1 . 機能病理学 Pathology and Experimental Medicine](#)
- [1 2 . 細胞病理学 Cell Pathology](#)
- [1 3 . 分子病理学 Molecular Pathology](#)
- [1 4 . 細胞情報薬理学 Molecular Pharmacology](#)
- [1 5 . 生体機能薬理学 Pharmacology and Molecular Therapeutics](#)
- [1 6 . 微生物学 Microbiology](#)
- [1 7 . 免疫学 Immunology](#)
- 1 8 . 免疫識別学 Immunogenetics
- [1 9 . 分子脳科学 Molecular Brain Science](#)
- [2 0 . がん生物学 Cancer Biology](#)
- [2 1 . 老化健康長寿学分野 Molecular Biology of Aging and Longevity](#)
- 2 2 . 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

形態構築学講座

【研究プロジェクト名および概要】

- . 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、化学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きた。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* 29:1414-1429, 2019.
- . 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; *Cerebral cortex* 26:2689-2704, 2016; *Cerebral Cortex* 29:1414-1429, 2019.
 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; *Neurosci Res* (in press).
- . 基底核の神経細胞構築
 1. 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つき、客観的な3次元地図を提示。 *Brain Struct Funct* 223:4275-4291, 2018.
- . 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 *Machine Vis Applicat* 30:59-69, 2019.
- V. 神経伝達物質と知られている GABA (アミノ酪酸) が、脳の発生発達や神経細胞の形態維持にどのような役割を果たしているが探るため遺伝子改変マウスを用いて解析している。

【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	福田 孝一	tfukuda@kumamoto-u.ac.jp	研究の統括 -V
助教	重松 直樹		-III
助教	宮本 雄太		-III
講師 (脳回路構造学)	江角 重行		V.
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, Correlated CLSM-EM における二重免疫染色法, 超解像顕微鏡
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
5. 単一細胞マイクロアレイ、脳神経細胞の細胞系譜の追跡

【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*. 29:1414-1429, 2019.
2. Ishihara Y, Fukuda T, Sato F. Internal structure of the rat subiculum characterized by diverse immunoreactivities and septotemporal differences. *Neurosci Res* (in press).
3. Miyamoto Y, Katayama S, Shigematsu N, Nishi A, Fukuda T. Striosomes-based map of the mouse striatum that is conformable to both cortical afferents topography and uneven distributions of dopamine D1 and D2 receptor-expressing cells. *Brain Structure and Function* 223:4275-4291, 2018.
4. Okamoto S, Esumi S, Hamaguchi-Hamada K, Hamada S. β -N-methylamino-L-alanine (BMAA) suppresses cell cycle progression of non-neuronal cells. *Scientific Reports*. 2018 Dec 20;8(1): Article number : 17995
5. Morooka K, Matsubara R, Miyauchi S, Fukuda T, Sugii T, Kurazume R. Ancient pelvis reconstruction from collapsed component bones using statistical shape models. *Machine Vision and Applications* 30:59-69, 2019.
6. 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
7. Miyauchi 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.
8. 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.

生体微細構築学講座

【研究プロジェクト名および概要】

・ 男性不妊症の治療薬の開発

男性不妊症には治療薬が存在しない。男性不妊症の原因の大半を占める精子形成障害を改善する薬剤の開発を行っている。ラットやマウスを用いた精子形成障害モデルを用い、候補となる薬剤・化合物を投与することにより、精子形成障害の改善効果を検討している。

・ 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男性ホルモンのようなホルモンや Kit・GDNF・TGF 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子があっても、造精細胞だけでは、精子形成は進行できない。精子形成が適切に起こるためには、セルトリ細胞の存在と働きが必要である。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の解明にも取り組んでいる。

・ 電子顕微鏡レベルにおける組織・細胞の三次元構造の解明

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二次元構造を、走査型電子顕微鏡(SEM)により得られたデジタル画像を三次元再構築することにより、二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。

・ 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。

【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	、
助教	野口 和浩	daisuke@gpo.kumamoto-u.ac.jp	、
技術専門職員	園田 佳世子		
大学院学生(博士課程)	Suthat Duangchit		、
大学院学生(博士課程)	Arunothai Wanta		、

【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

神経分化学講座

【研究プロジェクト名および概要】

・ シグナル分子 Tsukushi に関する研究

1. Tsukushi による脳神経幹細胞制御と水頭症における機能解析

・ シグナル分子 Akhirin に関する研究

1. Akhirin による脳神経幹細胞制御

・ 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)	, ,
特別研究員	伊藤 尚文 (mikan03@kumamoto-u.ac.jp)	, ,
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	, ,
大学院学生(博士課程)	Anam Mohammad Badrul	, ,
大学院学生(博士課程)	Istiaq Arif	
大学院学生(修士課程)	工藤 三希子	,
大学院学生(修士課程)	中山 晋太郎	

【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. 蛍光トレーサーを用いた神経回路の標識

【英文論文】

1. Ohta K., Aoyama E., Ahmad S.A.I., Ito N., Anam M.B., Kubota S. and Takigawa M. CCN2/CTGF binds the small leucine rich proteoglycan protein Tsukushi. **Journal of Cell Communication and Signaling**. 13(1) : 113-118, 2019.
2. Wang Q., Sharma V.P., Shen H., Xiao Y., Zhu Q., Xiong X., Guo L., Jiang L., Ohta K., Li S., Shi H., Rui L., and Lin J.D. The hepatokine Tsukushi gates energy expenditure via brown fat sympathetic innervation. **Nature Metabolism**. 1 : 251-260, 2019.
3. Ito N., Anam M.B., Ahmad S.A.I., and Ohta K. Transdifferentiation of human somatic cells by ribosome. **Development Growth & Differentiation**. 60(5) : 241-247, 2018.
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 transdifferentiation towards multipotency. **Scientific Reports**. 8(1) : 1634, 2018.
5. Ito N. and Ohta K. Cell reprogramming by Lactic Acid Bacteria. Applied RNA Biosciences. (Eds. Matsuda S. and Izawa S) 47-61, 2018.
6. Ahmad S.A.I., Anam M.B., Ito N., and Ohta K. Involvement of Tsukushi in diverse developmental processes. **Journal of Cell Communication and Signaling**. 12(1) : 205-210, 2018.
7. 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.

【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

知覚生理学講座

【研究プロジェクト名および概要】

- ・ 聴覚皮質と聴覚視床の構造と機能および可塑性に関する研究
- ・ 情動における聴覚皮質の役割に関する研究
- ・ 時間情報の脳内表現に関する研究
- ・ 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。

【教職員および大学院学生】

教授	宋 文杰
講師	竹本 誠
助教	西村 方孝
大学院学生（博士課程）	中田 至郎
大学院学生（博士課程）	謙 非凡
大学院学生（博士課程）	周 博
大学院学生（博士課程）	陳 禹汀
研究員	孫 猛

【メールアドレス】

song@kumamoto-u.ac.jp
takemoto@kumamoto-u.ac.jp
nishimjp@kumamoto-u.ac.jp

【研究プロジェクト】

研究の統括

【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.

分子生理学講座

【研究プロジェクト名および概要】

- ・ 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))
- ・ 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))
- ・ 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))
- ・ 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、 ~
准教授	魏 范研 (fywei@kumamoto-u.ac.jp)	
助教	佐藤 恭介 (satok@kumamoto-u.ac.jp)	
助教	貝塚 拓 (kaituka@kumamoto-u.ac.jp)	
特任助教	中條 岳志	
特任助教	榊田 光倫	
研究員	平山 真弓	
研究員	山本 隆広	
研究員	渡邊 哲也	
研究員	二口 亜希子	
技術補佐員	田代 ゆか	
技術補佐員	前田 信子	
(博士課程)		
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)	福田 博之	
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	
国費留学生 (研究生)	Roland Tresky	
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Ca ²⁺ 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.** Supple 2, 20-27, 2018.

【英文原著】

1. Takesue, Y., Wei, F.-Y., Fukuda, H., Tanoue, Y., Yamamoto, T., Chujo, T., Shinojima, N., Yano, S., Morioka, M., Mukasa, A., Kuratsu, J. and Tomizawa, K. Regulation of growth hormone biosynthesis by Cdk5 regulatory subunit associated protein 1-like 1 (CDKAL1) in pituitary adenomas. **Endocrine J.**, 2019, in press.
2. Takenouchi, T., Wei, F.-Y., Suzuki, H., Takahashi, T., Okazaki, Y., Kosaki, K. and Tomizawa, K. Non-invasive diagnosis of TRIT1-related mitochondrial disorder by measuring i6A37 and ms2i6A37 modifications in tRNAs from blood and urine samples. **Am. J. Med. Genet.**, 2019, in press.
3. Mon, E.E., Wei, F.-Y., Ahmad, R.N.R., Yamamoto, T., Moroishi, T., and Tomizawa, K. Regulation of mitochondrial iron homeostasis by sideroflexin 2. **J. Physiol. Sci.** 69, 359-373, 2019.
4. Doki, T., Yamashita, S., Wei, F.-Y., Hara, K., Yamamoto, T., Zhang, Z., Zhang, X., Tawara, N., Hino, H., Uyama, E., Kurashige, T., Maruyama, H., Tomizawa, K., and Ando A. Mitochondrial localization of PABPN1 in oculopharyngeal muscular dystrophy. **Lab. Invest.**, 2019, in press.
5. Abe, T., La, T.-M., Miyagaki, Y., Oya, E., Wei, F.-Y., Sumida, K., Fujise, K., Takeda, T., Tomizawa, K., Takei, K., Yamada, H. Phosphorylation of cortactin by cyclin-dependent kinase 5 modulates actin bundling by the dynamin 1-cortactin ring-like complex and formation of filopodia and lamellipodia in NG108-15 glioma-derived cells. **Int. J. Oncol.** 54, 550-558, 2019.
6. 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.
7. 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. Acids Res.** 46, 1565-1583, 2018.
8. Futakuchi, A., Inoue, T., Wei, F.-Y., Inoue-Mochita, M., Fujimoto, T., Tomizawa, K., and Tanihara, H. YAP/TAZ are essential for TGF- β 2-mediated conjunctival fibrosis. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.** 59, 3069-3078, 2018.
9. Kaitsuka, T., Kiyonari, H., Shiraiishi, A., Tomizawa, K., and Matsushita, M. Deletion of long isoform of eukaryotic elongation factor 1B δ leads to audiogenic seizures and aversive stimulus-induced long-lasting activity suppression in mice. **Front. Mol. Neurosci.** 11, 358, 2018.
10. Latt, H.M., Matsushita, H., Morino, M., Koga, Y., Michiue, H., Nishiki, T., Tomizawa, K., and Matsui, H. Oxytocin inhibits corticosterone-induced apoptosis in primary hippocampal neurons. **Neuroscience**, 379, 383-389, 2018.
11. 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 *CDKAL1*. **Acta Medica Okayama** 72, 423-426, 2018.
12. 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.

【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.

分子酵素化学講座

【研究プロジェクト名および概要】

・ 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。

・ 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), Nat. Rev. Cancer (2015), Nat. Cell Biol. (2017), Cancer Cell (2017), Nature (2018)]。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。

・ 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), Nat. Commun. (2017), J. Exp. Med. (2019)]。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。

I . 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（併任） 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】

、 の研究の統括

助教 山内 隆好 yamauchi0@kumamoto-u.ac.jp , ,
技術補佐員 寺田 梢 kterada@kumamoto-u.ac.jp ,
大学院学生 (博士) 新村 麻由美
大学院学生 (修士) 林 貴裕

【連絡先】 電話: 096-373-5173 Fax: 096-373-5406

【ホームページ】 <https://www.moroishi-lab.com>

【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. Verma, S., Yeddula, N., Soda, Y., Zhu, Q., Pao, G.M., Moresco, J., Diedrich, J.K., Hong, A., Plouffe, S., Moroishi, T., Guan, K.L., and Verma, I.M. (2019). BRCA1/BARD1 dependent ubiquitination of NF2 regulates Hippo-YAP1 signaling. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, in press (doi: 10.1073/pnas.1822155116).
2. *Muto, Y, *Moroishi, T., Ichihara, K., Nishiyama, M., Shimizu, H., Eguchi, H., Moriya, K., Koike, K., Mimori, K., Mori, M., Katayama, Y. and Nakayama, K.I. (*Equal contribution) (2019). Disruption of FBXL5-mediated cellular iron homeostasis promotes liver carcinogenesis. **J. Exp. Med.** 216, 950-965.
3. Mon, E.E., Wei, F.Y., Ahmad, R.N.R., Yamamoto, T., Moroishi, T. and Tomizawa, K. (2019). Regulation of mitochondrial iron homeostasis by sideroflexin 2. **J. Physical. Sci.** 69, 359-373.
4. Pan, W.W., Moroishi, T., Koo, J.H. and Guan, K.L. (2018). Cell type-dependent function of LATS1/2 in cancer cell growth. **Oncogene**, in press (doi: 10.1038/s41388-018-0610-8).
5. Meng, Z., Qiu, Y., Lin, K.C., Kumar, A., Placone, J.K., Fang, C., Wang, K.C., Lu, S., Pan, M., Hong, A.W., Moroishi, T., Luo, M., Plouffe, S.W., Diao, Y., Ye, Z., Park, H.W., Wang, X., Yu, F.X., Chien, S., Wang, C.Y., Ren, B., Engler, A.J. and Guan, K.L. (2018). RAP2 mediates mechanoresponses of Hippo pathway. **Nature** 560, 655-660.
6. Martin, D., Degese, M.S., Vitale-Cross, L., Iglesias-Bartolome, R., Valera, J.L.C., Wang, Z., Feng, X., Yeerna, H., Vadmal, V., Moroishi, T., Thorne, R.F., Zaida, M., Siegele, B., Cheong, S.C., Molinolo, A.A., Samuels, Y., Tamayo, P., Guan, K.L., Lippman, S.M., Lyons, J.G. and Gutkind, J.S. (2018). Assembly and activation of the Hippo signalome by FAT1 tumor suppressor. **Nat. Commun.** 9, 2372.

病態生化学講座

【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, 2017)。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・脂肪肝など様々な疾患の発症に重要な働きをしていることを明らかにした (Cell Metabolism 2014, Nature Communications 2018)。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
産学官連携員	Sobuz MD Shihab Uddin
技術補佐員	津山 友徳
研究員	狩場 佑一 代謝内科学 (本籍)
研究員	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
大学院学生(博士課程)	水谷 浩徳
大学院学生(修士課程)	永松 優人
医学科6年生	高橋 えりか
医学科4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

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. Fukuda M, Yoshizawa T, Karim MF, Sobuz SU, Korogi W, Kobayasi D, Okanishi H, Tasaki M, Ono K, 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 9: 2833 2018
2. 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 inflammatory response.
Scientific Reports. 8:5927,2018
3. 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.
4. 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.
Arterioscler Thromb Vasc Biol. 38: 994-1006, 2018
5. Yamagata K, Yoshizawa T.
Transcriptional regulation of metabolism by SIRT1 and SIRT7.
Int. Rev. Cel. Mol. Bio. 335: 143-166, 2018
6. 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
7. 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

【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

分子遺伝学講座

【研究プロジェクト名および概要】

．生活習慣病、がんの分子病態解明

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・予防法の開発に必須である。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、肥満・代謝異常症（*Cell Metab* 2009）や動脈硬化性疾患（*ATVB* 2012, 2014, *JMCC* 2013）の発症や進展に関わることを見出した。また腎においては、TGF- β との相互作用により“慢性炎症”“線維化”が誘導され、慢性腎臓病の発症や進展に関わることを見出した（*Kidney Int* 2016）。さらに、正常組織における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, *Mol Cancer Res* 2014）、がん細胞から分泌されたANGPTL2が、がん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、がん細胞自身へも直接作用し、がん細胞の走化性及び浸潤能を活性化させることにより、がん細胞の転移・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, *Sci Signal* 2014）。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）。

．生体の恒常性維持とその破綻による疾患発症分子機構解明

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、その変容・破綻が生活習慣病など様々な疾患の発症に寄与することが解明されてきている。ANGPTLファミリー因子が、中枢での摂食調節の制御、脂質及びエネルギー代謝調節機構に重要であり、臓器間ネットワークを介して代謝恒常性維持機構に深く関わっている（*Trend Mol Med* 2005）。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）を見出した。この発見から10年以上経ってしまったが、現在、AGF/Angptl6のエネルギー代謝制御機構の詳細な分子機構がようやく見えてきた。一方、Angptl2の新たな機能としてエネルギー代謝との関連を見出した（*Nat Commun* 2016）。さらにAngptl2の本来の機能として、組織修復（*PNAS* 2005, *EMBO J* 2017）、免疫制御機構（論文投稿中）、幹細胞制御機構（未発表）に関わることを見出した。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、特にエネルギー代謝制御機構、免疫制御機構、幹細胞制御機構とその破綻による関連疾患の発症・進展の分子メカニズム解明を目指す。

．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きた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 specific long no-coding RNA X(CSLR-X) RNA の同定に成功した。CSLR-X 欠損マウス解析により CSLR-X RNA 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)。本プロジェクトでは、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。

・血中 ANGPTL 濃度と生理・病態との関連解析

ANGPTL ファミリーに属する因子は、血中へ分泌されるタンパク質であり、その血中濃度と様々な生理・病態との関連解析を行ってきた。特に血中 ANGPTL2 濃度が、肥満、炎症、加齢、腎機能障害、心機能低下の程度 (*Cell Metab* 2009, *ATVB* 2014, *Circ J* 2013, 2017) と相関すること、血中 ANGPTL2 濃度が、将来の新規糖尿病、動脈硬化性疾患発症と関連すること (*Diabetes Care* 2013, *ATVB* 2016)、また、生活習慣への介入により血中 ANGPTL2 濃度を低下できること (*Nutr Diab* 2011) を見出した。さらにこれらの成果を還元するために、平成 29 年 7 月より熊本大学病院検査カフェで将来の新規糖尿病、動脈硬化性疾患発症を予測するマーカー因子として測定出来る体制を整えた。本プロジェクトでは、現在進行中の複数の疫学コホート研究との共同研究による長期にわたる追跡研究と関連させ、血中 ANGPTL 濃度の生理・病態における意義解明に挑む。

【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	尾池 雄一 oike@kumamoto-u.ac.jp	研究の統括
准教授	寺田 和豊	,
助教	門松 毅	,
特任 准教授	宮田 敬士 免疫・アレルギー・血管病態学寄付講座(本籍)	,
特任 助教	森永 潤 総合臨床研究部 研究展開センター(本籍)	,
特任 助教	堀口 晴紀 生命資源研究・支援センター(本籍)	,
研究員	杉崎 太一	
研究員	佐藤 迪夫	
研究員	朱 順順	
大学院学生(博士課程)	大隅 祥暢	呼吸器外科(本籍)
大学院学生(博士課程)	深水 大天	腎臓内科(本籍)
大学院学生(博士課程)	平島 要	小児科(本籍)
大学院学生(博士課程)	原 千瑛	腎臓内科(本籍)
大学院学生(博士課程)	岡留 由祐	,
大学院学生(修士課程)	野村 暖	,
技術補佐員	岩木 サヨミ	,
技術補佐員	白井 教子	,
技術補佐員	鎌田 真弓	,
技術補佐員	伊藤 百合	,
技術補佐員	宮田 美恵	,
事務補佐員	多武 清加	
事務補佐員	仲村 孝子	

【連絡先】 電話: 096-373-5142 Fax: 096-373-5145

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

【特殊技術・特殊装置】

1. 小動物用代謝測定装置
2. 小動物用 CT 装置
3. 小動物用エコー
4. 生体イメージング装置
5. フローサイトメーター
6. 小動物用トレッドミル
- 7.
- 8.

【英文原著】

- Morita, M., Siddiqui, N., Katsumura, S., Rouya, C., Larsson, O., Nagashima, T., Hekmatnejad, B., Takahashi, A., Kiyonari, H., Zang, M., St-Arnaud, R., Oike, Y., Giguère, V., Topisirovic, I., Okada-Hatakeyama, M., Yamamoto, T. and Sonenberg, N. Hepatic posttranscriptional network comprised of CCR4–NOT deadenylase and FGF21 maintains systemic metabolic homeostasis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 116, 7973-7981, 2019.
- Sato, M., Miyata, K., Tian, Z., Kadomatsu, T., Ujihara, Y., Morinaga, J., Horiguchi, H., Endo, M., Zhao, J., Zhu, S., Sugizaki, T., Igata, K., Muramatsu, M., Minami, T., Ito, T., Bianchi, ME., Mohri, S., Araki, K., Node, K. and Oike, Y. Loss of endogenous HMGB2 promotes cardiac dysfunction and pressure overload-induced heart failure in mice. *Circ. J.* 82, 368-378, 2019.
- Kadomatsu, T. and Oike, Y. Roles of angiotensin-like proteins in regulation of stem cell activity. *J Biochem.* 165, 309-315, 2019.
- Fakruddin, M., Wei, F.-Y., Suzuki, T., Asano, K., Kaieda, T., Omori, A., Izumi, R., 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.
- Korogi, W., Yoshizawa, T., Karim, F., Tanoue, H., Yugami, M., Sobuz, SU., Hinoi, E., Sato, Y., Oike, Y., Mizuta, H. and Yamagata, K. SIRT7 is an important regulator of cartilage homeostasis and osteoarthritis development. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 496, 891-897, 2018.
- Wardhana, D., Ikeda, K., Barinda, A., Nugroho, D., Qurania, K., Yagi, K., Miyata, K., Oike, Y., Hirata, K. and 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.
- Teratani, T., Tomita, K., Suzuki, T., Furuhashi, H., Irie, R., Nishikawa, M., Yamamoto, J., Hibi, T., Miura, S., Minamino, T., Oike, Y., Hokari, R. and Kanai, T. Aortic carboxypeptidase-like protein, a WNT ligand, exacerbates nonalcoholic steatohepatitis. *J. Clin. Invest.* 128, 1581-1596, 2018.
- Kita, Y., Katayama, Y., Shiraishi, T., Oka, T., Sato, T., Suyama, M., Ohkawa, Y., Miyata, K., Oike, Y., Shirane, M., Nishiyama, M. and Nakayama, KI. The autism-related protein CHD8 cooperates with C/EBP β to regulate adipogenesis. *Cell Rep.* 23, 1988-2000, 2018.
- Fukuda, M., Yoshizawa, T., Karim, MF., Sobuz, SU., Korogi, W., Kobayashi, D., Okanishi, H., Tasaki, M., Ono, K., 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. and Yamagata, K. SIRT7 has a critical role in bone formation by regulating lysine acylation of SP7/Osterix. *Nat. Commun.* 9, 2833, 2018.
- Nugroho, DB., Ikeda, K., Barinda, AJ., Wardhana, DA., Yagi, K., Miyata, K., Oike, Y., Hirata, KI. and Emoto N. Neuregulin-4 is an angiogenic factor that is critically involved in the maintenance of adipose tissue vasculature. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 503, 378-384, 2018.
- Ishii, T., Furuya, F., Takahashi, K., Shikata, M., Takamura, T., Kobayashi, H., Miyazaki, A., Morinaga, J., Terada, K., Oike, Y., Kanda, E. and Kitamura, K. Angiotensin-like protein 2 promotes the progression of diabetic kidney disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 104, 172-180, 2018.
- Satou, G., Maji, D., Isamoto, T., Oike, Y. and Endo, M. UV-B-activated B16 melanoma cells or HaCaT keratinocytes accelerate signaling pathways associated with melanogenesis via ANGPTL 2 induction, an activity antagonized

by Chrysanthemum extract. Exp. Dermatol. 28, 152-160, 2018.

【和文総説】

1. 尾池雄一．アンジオポエチン様因子と心血管疾患．週刊 医学のあゆみ 268: 339-342, 2019.
2. 田哲, 宮田敬士, 尾池雄一．マウス骨格筋において加齢に伴うAngiopoietin-like protein 2の産生・分泌増加は骨格筋量減少を増長する．臨床免疫・アレルギー科 70, 459-466, 2018.
3. 門松毅, 尾池雄一．メタボリックシンドロームと慢性炎症．別冊BIO Clinica 慢性炎症と疾患 7: 59-63, 2018.
4. 門松毅, 尾池雄一．肥満症とアンジオポエチン様因子2シグナル．肥満研究 24: 133-138, 2018.

腫瘍医学講座

【研究プロジェクト名および概要】

・ 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：

NF1, NF2, Ras, EGFR, p53, CD44, E-CAD, TCTP, EF1A, Vimentin, Eph, CSPG, integrin, 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、細胞内複合体、結合タンパク質の定量的同定法の確立に成功し、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。現在、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'19a, Mol. Cell. Proteomics '09, '13, '19, 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。

・ 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 (glioma)、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。

・ 抗がん剤耐性と悪性化機構

タンパク質の翻訳後修飾、選択的分解機構およびがん代謝物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, '19 under revision, Cancer Science'13, Oncol Res. '18, Clinica Chimica Acta'18, Medical Oncol '19 etc.)。

・ 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 '19, Nat. Med. under revision, Nucleic Acids Res '14, '17, '19, Nature Commun'18)。

・ プロテオーム解析ツールの開発と臨床応用(supported by NEDO/JST)

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 (Proteome letters in press) (<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。

・ プロテオームデータベースセンター：(supported by JST)

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、特にがんと 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, Nucleic Acids Res. 2019)。

【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	, , , , ,
客員助教	南部(新堀)晶子	, ,
博士研究員	斎藤 彰	, , ,
外国人特別招聘研究員	ATIT SILSILIVANIT	, , ,
外国人特別招聘研究員	BYRON BARON	, ,
産学官連携研究員	森川 崇	, , , , ,
技術補佐員	池田(西山)友貴	, , ,
技術補佐員	中村真理	, , ,
大学院学生(博士課程)	當房 浩一	, ,
大学院学生(博士課程)	山崎 義宗	,
大学院学生(博士課程)	徳田 高穂	, , ,
大学院学生(博士課程)	山ノ内 祥訓 (総合臨床研究部)	,
大学院学生(博士課程)	ORASA OANAWAN	, , É
大学院学生(博士課程)	RITTHIRONK SAELEE	, É
大学院学生(博士課程)	MARUTPONG DATARYA	, É
大学院学生(修士課程)	椋木 浩太	, , ,
学生(特別留学生)	YANG GUANQUN	,
学生(医学部医学科)	西 隆寛	,
学生(医学部医学科)	新宅 康弘	,

【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)
2. 高感度タンデム質量分析装置(大型:
Orbi-Trap-Fusion, TripleTOF6600, IonTrap6500 etc)
3. nanoLC ペプチド/蛋白質分離装置
(nanoEasyLC, U3000nanoLC, Exgent nanoFlow etc)
4. 超高感度ペプチドアミノ酸配列分析技術
5. 代謝物同定技術
6. LC-ショットガン iTRAQ, TMT, SILAC 法
7. 全自動2次元電気泳動ウェスタンブロッティ
ング装置(Auto-2D)
8. 高感度蛍光ディファレンシャル2次元電気泳
動 2D-DIGE 法
9. がん幹細胞, iPS 細胞, 分離、培養法
10. si/shRNA による癌関連分子ノックダウン法
11. マウス癌細胞移植モデル作成技術
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. タンパク質相互作用解析技術
14. 翻訳後修飾構造解析技術(リン酸化, アセチル
化, メチル化, 糖鎖修飾等)
15. *in silico* 細胞内シグナルネットワーク解析
(MANGO, iPEACH, KeyMolnet, GeneSprings)
16. DNA アレイ/プロテオミクス融合データマイ
ニング技術/ プロテオゲノム法
17. データベース作成技術(jPOST)

【英文論文】

1. Kobayashi D, Tokuda T, Sato K, Okanishi H, Nagayama M, Hirayama M, Ohtsuki S, Araki N* Identification of a Specific Translational Machinery via TCTP–EF1A2 Interaction Regulating NF1-associated Tumor Growth by Affinity Purification and Data-independent Mass Spectrometry Acquisition (AP-DIA). *Molecular & cellular proteomics* 18(2) 245-262, 2019
2. Moriya Y, Kawano S, Okuda S, Watanabe Y, Matsumoto M, Takami T, Kobayashi D, Yamanouchi Y, Araki N, Yoshizawa AC, Tabata T, Iwasaki M, Sugiyama N, Tanaka S, Goto S, Ishihama Y, The jPOST environment: an integrated proteomics data repository and database. *Nucleic Acids Research*, 47 (D1), D1218–D1224, 2019.
3. Araki N Application of systems biology based on the integrated proteomics for cancer research. *Proteome Letters* 2019, in press
4. Miyake K, Baba Y, Ishimoto T, Hiyoshi Y, Iwatsuki M, Miyamoto Y, Yoshida N, Watanabe M, Ogata Y, Nagayama M, Silsirivanit A, Kobayashi D, Araki N, Baba H, Isocitrate dehydrogenase gene mutations and 2-Hydroxyglutarate accumulation in esophageal squamous cell carcinoma, *Medical oncology* 36(1) 11, 2019
5. Araki N, Yabe K, Matsunaga T, Sasao A, Kobayashi D, Morikawa T, Unuma Y, Kinoshita H, Nakamura M. Development of fully automated two dimensional electrophoresis devise systems and their clinical applications. *Proteome Letters* 2019, in press
6. 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* 9(1) 283, 2018
7. Guragain D, Seubwai W, Kobayashi D, Silsirivanit A, Vaeteewoottacharn K, Sawanyawisuth K, Wongkham C, Wongkham S, Araki N*, Cha'on U, Artesunate and chloroquine induce cytotoxic activity on cholangiocarcinoma cells via different cell death mechanisms. *Cell Mol Biol* 64(10) 113-118, 2018
8. 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*, 8(1):1634, 2018.
9. 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 Cells*. 23(3):172-184. 2018
10. Saentaweesuk W, Araki N*, Vaeteewoottacharn K, Silsirivanit A, Seubwai W, Talabnin C, Muisuk K, Sripan B, Wongkham S, Okada S, Wongkham C. Activation of Vimentin is Critical to Promote a Metastatic Potential of Cholangiocarcinoma Cells. *Oncol Res*. 26(4), pp. 605-616, 2018
11. 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. *Clin Chim Acta*. 477:66-71. 2018

【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～神経線維腫症の解析から学ぶ」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, 長山 慈, 他、皮膚状態の評価方法 特願 2015-136897 出願日 2015年7月8日, 2019年取得
6. 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
7. 荒木令江, 水口惣平, 森川 崇, 坪田 誠之, 小林大樹, ウィルソン政代, 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、およびそれをを用いた原因物質同定方法：国際特許 PCT/JP2011/58366 取得 2016

機能病理学講座

【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. 肺上皮細胞の転写因子による分化制御の分子機構
 - I-2. 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-3. 肺の形態形成、細胞分化、増殖機構とシグナル伝達
 - I-4. 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. 小細胞肺癌の発癌機構
 - III-3. 小細胞肺癌の悪性化機構
 - 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
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	HIGO プログラム	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
大学院博士	斉藤 陽元	(耳鼻咽喉科・頭頸部外科より)	I, II, III, IV
大学院博士	眞田 宗	(呼吸器外科より)	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/pathol/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】 2018 年以降

1. Sato Y, Matsuo A, Kudo S, Liu F, Hasegawa K, Shinmyo Y, Ito T: Expression of draxin in lung carcinomas. *Acta Histochem Cytochem*, 2018, 51: 53-62
2. Ito T. Intratumoral heterogeneity of Notch1 expression in small cell lung carcinoma. *J Thorac Dis*, 2018, 10(3) 1272-1275
3. Furuya M, Kobayashi H, Baba M, Ito T, Tanaka R, Nakatani Y. Splice-site Mutation causing partial retention of intron in the FLCN gene in Birt-Hogg-Dubé syndrome: A case report. *BMC Medical Genomics*, 2018, 11(1):42, DOI: 10.1186/s12920-018-0359-5. PMID: 29720200
4. Takase Y, Naito Y, Okabe Y, Ishida Y, Yamaguchi T, Abe H, Ito T, Yano H, Akiba J. INSM1 expression of pancreatic neuroendocrine tumors from endoscopic ultrasound-fine needle aspiration cytology. *Cytopathology*, 2018:00:1-7. <https://doi.org/10.1111/cyt.12640>
5. Nomori H, Mori T, Shiraishi A, Fujino K, Sato Y, Ito T, Suzuki M: Long-term prognosis after segmentectomy for cT1N0M0 non-small cell lung cancer. *Annals Thorac Surg*, 2018, pii: S0003-4975(18)31846-0. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2018.11.046. [Epub ahead of print] PMID:30579848
6. Seiji Y, Ito T, Nakamura Y, Nakaishi-Fukuchi Y, Matsuo A, Sato N, Nogawa H: Alveolus-like organoid from isolated tip epithelium of embryonic mouse lung. *Hum Cell*, 2019, 32(2): 103-113
7. Nakashima H, Yoshida R, Hirose A, Kawahara K, Sakata J, Arita H, Yamamoto T, Toya R, Murakami R, Hiraki A, Shinohara M, Ito T, Kuwahara Y, Nakayama H: Circulating miRNA-1290 as a potential biomarker for response to chemoradiotherapy and prognosis of patients with advanced oral squamous cell carcinoma: A single-center retrospective study. *Tumor Biol*, 2019, 41(3), 41(3):1010428319826853. doi: 10.1177/1010428319826853
8. Yamada T, Ohta K, Motooka Y, Fujino K, Kudoh S, Tenjin Y, Sato Y, Matsuo A, Ikeda K, Suzuki M, Ito T. Significance of Tsukushi in lung cancer. *Lung Cancer*, 2019, 131: 104-111

細胞病理学講座

【研究プロジェクト名および概要】

I. 免疫微小環境などを標的とした新規がん治療の開発

1. 悪性腫瘍組織(脳腫瘍、乳癌、腎癌、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. 悪性腫瘍におけるがん免疫誘導とリンパ節マクロファージの役割解明
3. リンパ腫におけるコレステロール代謝メカニズムの解明

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. 非腫瘍性疾患におけるマクロファージの分化・活性化に関する研究

1. 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

講師 藤原 章雄

助教 大西 紘二

技術専門員 中川 雄伸

特別研究員 哈 斯塔

技術補佐員 高橋 雪枝

事務補佐員 安本 ゆか

大学院(博士課程)

D4 竹屋 裕斗(柴三郎プログラム)

D3 新地 祐介(呼吸器外科学)

D3 楠木 槇(産婦人科学)

D3 李 晨妍(産婦人科学)

D2 潘 程

D2 矢野 浩夢(社会人大学院)

D2 米満 侯宏

D2 甲斐 恵太郎(脳神経外科学)

D2 入江 友章(小児外科・移植外科学)

D1 松原 恵理(呼吸器外科学)

D1 御任 玲美(呼吸器内科学)

訪問研究員

元島 崇信(泌尿器科学)

白石 大偉輔(整形外科学)

入來 豊久(呼吸器内科学)

吉井 大貴(小児外科・移植外科学)

訪問大学院生

鈴木 隆介(東京慈恵会医科大学)

藤村 留衣(薬学部)

松坂 幸太郎(薬学部)

大野 孝高(薬学部)

マイサラ(工学部)

久本 貴哉(工学部)

本島 那奈(工学部)

【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>

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Arima K, Komohara Y, Bu L, Tsukamoto M, Itoyama R, Miyake K, Uchihara 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.
7. Omoto T, Kim-Kaneyama JR, Lei XF, Orimo A, Ohnishi K, Yoshihara K, Miyauchi A, Li S, Gao L, Umamoto 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.
8. 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** 38: 994-1006, 2018.
9. 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** 106: 1723-1730, 2018.
10. 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.
11. 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.
12. 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** 78: 3255-3266, 2018.
13. 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.
14. 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: 1067-1077, 2018.
15. Tanoue Y, Toyoda T, Sun J, Mustofa MK, Tateishi C, Endo S, Motoyama N, Araki K, Wu D, Okuno Y, Tsukamoto T, Takeya M, Ihn H, Vaziri C, Tateishi S. Differential Roles of Rad18 and Chk2 in Genome Maintenance and Skin Carcinogenesis Following UV Exposure. **J Invest Dermatol** 138: 2550-2557, 2018.
16. Miyasato Y, Takashima Y, Takeya H, Yano H, Hayano A, Nakagawa T, Makino K, Takeya M, Yamanaka R, Komohara Y. The expression of PD-1 ligands and IDO1 by macrophages/microglia in primary central nervous system lymphoma. **J Clin Exp Hematop** 58: 95-101, 2018.
17. Imamura Y, Tashiro H, Tsend-Ayush G, Haruta M, Dashdemberel N, Komohara Y, Tsuboki J, Takaishi K, Ohba T, Nishimura Y, Katabuchi H, Senju S. Novel therapeutic strategies for advanced ovarian cancer by using iPS cell-derived myelomonocytic cells producing interferon beta. **Cancer Sci** 109: 3403-3410, 2018.
18. Endo S, Nishimura N, Kawano Y, Ueno N, Ueno S, Tatetsu H, Komohara Y, Takeya M, Hata H, Mitsuya H, Masao M, Okuno Y. MUC1/KL-6 expression confers an aggressive phenotype upon myeloma cells. **Biochem Biophys Res Commun** 507: 246-252, 2018.
19. Fujita A, Tsukaguchi H, Koshimizu E, Nakazato H, Itoh K, Kuraoka S, Komohara Y, Shiina M, Nakamura S, Kitajima M, Tsurusaki Y, Miyatake S, Ogata K, Iijima K, Matsumoto N, Miyake N. Homozygous splicing mutation in NUP133 causes Galloway-Mowat syndrome. **Ann Neurol** 84: 814-828, 2018.
20. Takamatsu K, Nakane S, Suzuki S, Kosaka T, Fukushima S, Kimura T, Miyashita A, Mukaino A, Yamakawa S, Watanabe K, Jinnin M, Komohara Y, Ihn H, Ando Y. Immune checkpoint inhibitors in the onset of myasthenia gravis with hyperCKemia. **Ann Clin Transl Neurol** 5: 1421-1427, 2018.
21. Takeya H, Shiota T, Yagi T, Ohnishi K, Baba Y, Miyasato Y, Kiyozumi Y, Yoshida N, Takeya M, Baba H, Komohara Y. High CD169 expression in lymph node macrophages predicts a favorable clinical course in patients with esophageal cancer. **Pathol Int** 68: 685-693, 2018.
22. Komohara Y, Noyori O, Saito Y, Takeya H, Baghdadi M, Kitagawa F, Hama N, Ishikawa K, Okuno Y, Nosaka K, Seino KI, Matsuoaka M, Suzu S. Potential anti-lymphoma effect of M-CSFR inhibitor in adult T-cell leukemia/lymphoma. **J Clin Exp Hematop** 58: 152-160, 2018.
23. 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.
24. Komohara Y, Takeya H, Wakigami N, Kusada N, Bekki H, Ishihara S, Takeya M, Nakashima Y, Oda Y. Positive correlation between the density of macrophages and T-cells in undifferentiated sarcoma. **Med Mol Morphol**, in press.
25. Higuchi Y, Niidome T, Miyamoto Y, Komohara Y, Tokunou T, Kubota T, Horiuchi T. Accumulation of gold nano-rods in the failing heart of transgenic mice with the cardiac-specific expression of TNF- α . **Heart Vessels**, in press.
26. Yamamoto M, Motomura E, Yanagisawa R, Hoang VAT, Mogi M, Mori T, Nakamura M, Takeya M, Eto K. Evaluation of Neurobehavioral Impairment in Methylmercury-Treated KK-Ay Mice by Dynamic Weight-Bearing Test. **J Appl Toxicol** 39: 221-230, 2019.
27. Tsukamoto M, Imai K, Ishimoto T, Komohara Y, Yamashita YI, Nakagawa S, Umezaki N, Yamao T, Kitano T, Arima K, Okabe H, Baba Y, Chikamoto A, Ishiko T, Hirota M, Baba H. PD-L1 expression enhancement by infiltrating macrophage-derived TNF- α leads to poor pancreatic cancer prognosis. **Cancer Sci** 110: 310-320, 2019.
28. Maeda-Otsuka S, Kajihara I, Tasaki Y, Yamada-Kanazawa S, Sakamoto R, Sawamura S, Masuzawa M, Masuzawa M, Amoh Y, Hoshina D, Abe R, Komohara Y, Ihn H. Hypoxia accelerates the progression of angiosarcoma through the regulation of angiosarcoma cells and tumor microenvironment. **J Dermatol Sci**, in press.
29. Uto K, Sakamoto S, Que W, Shimata K, Hashimoto S, Sakisaka M, Narita Y, Yoshii D, Zhong L, Komohara Y, Li XK, Inomata Y, Hibi T. Hydrogen-rich solution attenuates cold ischemia-reperfusion injury in rat liver transplantation. **BMC Gastroenterol** 19: 25, 2019.
30. Hayashi K, Hasegawa Y, Takemoto Y, Cao C, Takeya H, Komohara Y, Mukasa A, Kim-Mitsuyama S. Continuous intracerebroventricular injection of *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide induces systemic organ dysfunction in a mouse model of Alzheimer's disease. **Exp Gerontol**, in press.
30. 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.
31. 竹屋元裕、菰原義弘、藤原章雄. 腫瘍随伴マクロファージ (TAM) と M2 活性化. **臨床免疫・アレルギー科** 70: 45-52, 2018.

分子病理学講座

【研究プロジェクト名および概要】

・ 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。浸潤性尿上皮癌では C5a リセプター発現が再発・転移に対する補助療法選択の指標となりうること (*Oncol. Lett.* 2016)、自己免疫病マウスモデルでの内因性 C5a による癌促進と機序、C5a-C5a 受容体系の子宮頸癌浸潤への関与を示した (*Oncol. Lett.* 2019)。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。

・ 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特別な治療法が無い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、現在プロテアーゼを同定中である。去勢抵抗型前立腺癌への治療標的として、このプロテアーゼの臨床応用を計画している。

・ 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) のトロンピ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、尿トロンピ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。

・ 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 (*Lab. Invest.* 2002)、肥満細胞トリプターゼ (*Lab. Invest.* 1996)、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; *J. Immunol.* 2000, 2005; *Biochem. J.* 2001, 2009; *PLoS ONE* 2015)、エロモナス菌プロテアーゼ (*J. Immunol.* 2006, 2008; *FEBS Lett.* 2007, 2012; *Biol. Chem.* 2012, 2017) の炎症惹起、ショック、血液凝固・線溶誘導、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・予防への応用 (*Antimicrob. Agents Chemother.* 2001) を目指している。

・ 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 (*Cell. Immunol.* 1993; *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で明らかにした。また、患者尿トロンピンと糸球体腎炎、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、尿トロンピン測定の早期診断・治療への有用性を提示した。

・ 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】

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)	今村 隆二 (泌尿器科学)
大学院生 (修士課程)	北川 さき

【メールアドレス】

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

【特殊技術・特殊装置】

1. 白血球・癌細胞遊走活性測定
2. 血管透過性亢進活性測定
3. プロテアーゼ活性測定
4. 血液凝固時間測定
5. 実験動物血圧測定
6. 蛍光・化学発光測定装置
7. 免疫組織化学染色
8. 病理組織標本の作製

【英文論文】

1. Islam, W., Fang, J., Imamura, T., Etrych, T., Subr, V., Ulbrich K., & Maeda, H. :
Augmentation of the enhanced permeability and retention effect with nitric oxide-generating agents improves the therapeutic effects of nanomedicines.
Mol. Cancer Therap. 17: 2643-2653, 2018.
2. Yoneda, M., Imamura, R., Nitta, H., Taniguchi, K., Saito, F., Kikuchi, K., Ogi, H., Tanaka, T., Katabuchi, H., Nakayama, H., & Imamura, T. :
Enhancement of cancer invasion and growth via the C5a-C5a receptor system: Implications for cancer promotion by autoimmune diseases and association with cervical cancer invasion.
Oncol. Lett. 17: 913-920, 2019.
3. Kariu, T., Ikeda, T., Nakashima, K., Potempa, J. & Imamura, T. :
A natural anti-periodontitis medicine, epimedokoreanin B, inhibits virulence activities of gingipains from *Porphyromonas gingivalis*.
Biosci. Biotech. Biochem. 2019, in press
4. Niimori-Kita, K., Tamamaki, N., Koizumi, D., & Niimori, D. :
Matrin-3 is essential for fibroblast growth factor 2-dependent maintenance of neural stem cells.
Sci. Rep. 8(1):13412, 2018.

【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，p123-128, 2018 .

細胞情報薬理学講座

【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、動物発生における組織・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す。これらの細胞機能の異常が、発がんやがんの悪性化（浸潤・転移）、炎症反応、動脈硬化、組織・器官の形成不全など、様々な病態の原因につながる事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メカニズムについて、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メカニズムを解析します。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)
講師	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 (教授室), 5076 Fax: 096-373-5078

【ホームページ】<https://sites.google.com/site/lab1yakurihp/home?pli=1>

【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. 各種リコンビナント蛋白質の発現と精製
3. 抗体作製技術
4. 組換え DNA 技術 (Yeast two-hybrid screening などの新規遺伝子クローニング技術を含む)
5. 蛍光イメージング技術 (共焦点顕微鏡を用いた免疫染色・ライブイメージング技術など)
6. ゲノム編集技術 (変異の導入や GFP ノックインなど)
7. 細胞培養技術 (3次元培養や生体組織から採取した細胞の初代培養等を含む)
8. ショウジョウバエを用いた解析
9. マウスを用いた解析

【英文論文】

1. Kikuchi, K.^{*}, Nakamura, A., Arata, M., Shi, D., Nakagawa, M., Tanaka, T., Uemura, T., Fujimori, T., Kikuchi, A., Uezu, A., Sakamoto, Y., and Nakanishi, H.[†] Map7/7D1 and Dvl form a feedback loop that facilitates microtubule remodeling and Wnt5a signaling. *EMBO Rep.* 19: e45471, 2018. (^{*}: corresponding author (lead contact), [†]: co-corresponding author)

(ホームページにて研究室の情報を随時更新しておりますので、ぜひご覧ください。)

生体機能薬理学講座

【研究プロジェクト名および概要】

- ・ 脳虚血、脳卒中の病態解明と治療戦略に関する研究
- ・ 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
- ・ 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
- ・ 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
助 教 鯉淵 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
, , ,

【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. 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
2. 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
3. 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(1):154. 2017
4. 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
5. 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
6. 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
7. Kim-Mitsuyama S, Soejima H, Yasuda O, Node K, Jinnouchi H, Yamamoto E, Sekigami T, Ogawa H, Matsui K. Anemia is an independent risk factor for cardiovascular and renal events in hypertensive outpatients with well-controlled blood pressure: a subgroup analysis of the ATTEMPT-CVD randomized trial. *Hypertens Res.* 2019 Jan 21. doi: 10.1038/s41440-019-0210-1. [Epub ahead of print] 2019
8. Hayashi K, Hasegawa Y, Takemoto Y, Cao C, Takeya H, Komohara Y, Mukasa A, Kim-Mitsuyama S. Continuous intracerebroventricular injection of *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide induces systemic organ dysfunction in a mouse model of Alzheimer's disease. *Exp Gerontol.* 2019 Feb 17. pii: S0531-5565(18)30570-9. doi: 10.1016/j.exger.2019.02.007. [Epub ahead of print] 2019

微生物学講座

【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。

- ・ 細菌のイオウ代謝と抗酸化防御機構の解明
- ・ 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
- ・ 腸管出血性大腸菌毒素 (SubAB) の作用機序解析
- ・ インフラマソームのレドックス制御の分子機構解析
- ・ 活性イオウによる免疫応答の制御機構の解明
- ・ 新興感染症菌ヘリコバクター・シネディの病態解析
- ・ ヒト免疫不全ウイルス(HIV-1)の細胞内侵入機構の解析
- ・ HIV-1 の薬剤耐性獲得機構の解明
- ・ 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
- ・ 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
- ・ 高分子抗癌剤に関する研究

【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	澤 智裕	sawat@kumamoto-u.ac.jp	研究の統括
准教授	前田 洋助	ymaeda@kumamoto-u.ac.jp	, ,
助 教	津々木博康	tsutsuki@kumamoto-u.ac.jp	~
助 教	小野 勝彦	onokat@kumamoto-u.ac.jp	~
助 教	門出 和精	monde@kumamoto-u.ac.jp	,
研究員	張 田力		, , ,
事務補佐員	土井恵利子	microbio@kumamoto-u.ac.jp	
事務補佐員	今東 裕子	microbio@kumamoto-u.ac.jp	
技術補佐員	寺沢 広美	hiromi-t@kumamoto-u.ac.jp	
技術補佐員	澤 布美	microbio@kumamoto-u.ac.jp	
大学院生 (博士課程)	Shahinur Akter		,
大学院生 (博士課程)	Waliul M.D. Islam		
大学院生 (修士課程)	細 佳奈恵		,

【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. Zhang T, Ono K, Tsutsuki H, Ihara H, Islam W, Akaike T, Sawa T. Enhanced Cellular Polysulfides Negatively Regulate TLR4 Signaling and Mitigate Lethal Endotoxin Shock. *Cell Chem Biol.*, pii: S2451-9456(19)30037-6, 2019.
2. Hamid HA, Tanaka A, Ida T, Nishimura A, Matsunaga T, Fujii S, Morita M, Sawa T, Fukuto JM, Nagy P, Tsutsumi R, Motohashi H, Ihara H, Akaike T. Polysulfide stabilization by tyrosine and hydroxyphenyl-containing derivatives that is important for a reactive sulfur metabolomics analysis. *Redox Biol.*, 21:101096, 2019.
3. Fujii, S., Sawa, T., Motohashi, H., Akaike, T. Persulfide synthases that are functionally coupled with translation mediate sulfur respiration in mammalian cells. *Br. J. Pharmacol.*, 176(4):607-615, 2019.
4. Hamada K, Maeda Y, Mizutani A, Okada S. The Phosphatidylinositol 3-Kinase p110 α /PTEN Signaling Pathway Is Crucial for HIV-1 Entry. *Biol Pharm Bull* 42(1):130-138, 2019
5. Thida W, Kuwata T, Maeda Y, Yamashiro T, Tran GV, Nguyen KV, Takiguchi M, Gatanaga H, Tanaka K, Matsushita S. The role of conventional antibodies targeting the CD4 binding site and CD4-induced epitopes in the control of HIV-1 CRF01_AE viruses. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 508(1):46-51, 2019
6. Ichimaru, H., Harada, A., Yoshimoto, S., Miyazawa, Y., Mizoguchi, D., Kyaw, K., Ono, K., Tsutsuki, H., Sawa, T., Niidome, T. Gold coating of silver nanoparticles for enhanced dispersion stability and efficient antimicrobial activity against intracellular bacteria. *Langmuir*, 34: 10413-10418, 2018.
7. Khan, S., Fujii, S., Matsunaga, T., Nishimura, A., Ono, K., Ida, T., Ahmed, K.A., Okamoto, T., Tsutsuki, H., Sawa, T., Akaike, T. Reactive persulfides from Salmonella Typhimurium downregulate autophagy-mediated innate immunity in macrophages by inhibiting electrophilic signaling. *Cell Chem. Biol.*, 25(11):1403-1413.e4., 2018.
8. Fukuda, M., Yoshizawa, T., Karim, Md. F., Sobuz, S. U., Korogi, W., Kobayasi, D., Okanishi, H., Tasaki, M., Ono, K., Sawa, T., Sato, Y., Chirifu, J., 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 Commun.*, 9: 2833, 2018.
9. 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.*, 72:1-28, 2018.
10. 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.
11. 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-toxigenic *Escherichia coli* SubAB cytotoxicity by steroids and diacylglycerol analogues. *Cell Death Discov.* 4:22, 2018.
12. 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.

【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.
2. 津々木博康, 澤 智裕, 居原 秀. ニトロ化・S-グアニル化. *生体の科学(特集 タンパク質・核酸の分子修飾)*, 69: 450-451, 2018.

免疫学講座

【研究プロジェクト名および概要】

.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、Riplet 分子 (*Cell Host&Microbe* 2010)、R1OK3 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メカニズムの研究もしています。

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を予め予測する検査方法の開発に取り組み、副反応を予測できる新たなバイオマーカーを同定しました (*JBC* 2018)。今後の臨床応用に向けて現在も研究開発に取り組んでいます。

.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。

【教職員および大学院生】

教授	押海 裕之
助 教	栗井 博丈
助 教	幸脇 貴久
技術補佐員	福島 好
大学院生 (博士過程)	王 冠名
大学院生 (博士課程)	宮下 雄輔
大学院生 (博士課程)	岩本 明日香
大学院生 (博士課程)	木村 俊貴
大学院生 (修士課程)	石川 佳奈
大学院生 (修士課程)	朱 海櫻
大学院生 (修士課程)	中嶋 桃香
大学院生 (修士課程)	江崎 寛大

【メールアドレス】

oshiumi@kumamoto-u.ac.jp

【研究プロジェクト】

研究の統括
I, II, III
III
II
I
I, II
III
III
II
II
II
I

【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. Smed-Sorensen A, Oh Dy, Oshiumi H, Hsu AC. Emerging Viruses: Host immunity and Novel Therapeutic Interventions. **Front. Immunol** 9: 2828, 2018
2. Okamoto M, Fukushima Y, Kouwaki T, Daito T, Kohara M, Kida H, Oshiumi H. MicroRNA-451a in extracellular, blood-resident vesicles attenuates macrophage and dendritic cell responses to influenza whole-virus vaccine. **JBC**. 293: 18585-18600, 2018
3. Tsukamoto H, Fujieda K, Miyashita A, Fukushima S, Ikeda T, Kubo Y, Senju S, Ihn H, Nishimura Y, Oshiumi H. Combined Blockade of IL6 and PD-1/PD-L1 Signaling Abrogates Mutual Regulator of Their Immunosuppressive Effects in the Tumor Microenvironment. **Cancer Res**. 78: 5011-5022. 2018
4. Fukushima Y, Okamoto M, Ishikawa K, Kouwaki T, Tsukamoto H, Oshiumi H. Activation of TLR3 and its adaptor TICAM-1 increases miR-21 levels in extracellular vesicles released from human cells. **BBRC**. 500: 744-750, 2018
5. Takashima K, Oshiumi H, Matsumoto M, Seya T. TICAM-1 is dispensable in STING-mediated innate immune responses in myeloid immune cells. **BBRC**. 499: 985-991, 2018
6. Okamoto M, Kouwaki T, Fukushima Y, Oshiumi H. Regulation of RIG-I Activation by K63-linked Polyubiquitination. **Front. Immunol**. 8: 1942, 2018
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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

分子脳科学講座

【研究プロジェクト名および概要】

統合失調症や双極性障害、大うつ病などの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月に新設された当講座では、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。最近我々は、統合失調症患者神経細胞において、トランスポゾン LINE-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気軽にお問い合わせください。

- ・ 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
- ・ 脳神経系ゲノム・エピゲノム解析の新規解析技術の開発
- ・ 脳神経系における転移因子の機能解析
- ・ 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
- ・ 性同一性障害のゲノム解析・ニューロバイオロジー

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	~
助教	仲地 ゆたか	nakachiy@kumamoto-u.ac.jp	~
研究員	村田 唯	muratay@kumamoto-u.ac.jp	~
大学院博士課程（社会人）	川野 美智代		
大学院博士課程（社会人）	渡邊 理沙		
大学院博士課程（社会人）	上田 順子		
大学院修士課程年	黒木 遼太		
事務補佐員	松本 幸子	myukiko@kumamoto-u.ac.jp	
技術補佐員	清田 恵美		
技術補佐員	内布 恵美		

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

【ホームページ】 <https://www.molbrain.com/>

【英文論文】

1. Okada N, Ando, Sanada M, Hirata M, Mogi S, Iijima Y, Sugiyama H, Shirakawa T, Yamagishi M, Kanehara A, Morita M, Yagi T, Noriyuki Hayashi N, Daisuke Koshiyama D, Morita K, Sawada K, Ikegame T, Sugimoto N, Toriyama R, Masaoka M, Fujikawa S, Kanata S, Tada M, Kirihara K, Yahata N, Araki T, Jinde S, Kano Y, Koike S, Endo K, Yamasaki S, Nishida A, Hiraiwa M, Hasegawa M, Bundo M, Iwamoto K, Tanaka SC, Kasai K*. The population neuroscience study of the Tokyo TEEN Cohort (pnTTC): a cohort longitudinal study to explore the neurobiological substrates of adolescent psychological and behavioral development. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, in press
2. 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*, 4:7, 2018
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*, 72:245-254, 2018
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*, 63:319-326, 2018
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*, 72:280-294, 2018
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*, 72:168-179, 2018
9. Nishioka M, Bundo M, Iwamoto K*, Kato T*. Somatic mutations in the human brain: implications for psychiatric research. *Molecular Psychiatry* in press
10. Iwamoto K*. Understanding the epigenetic architecture of psychiatric disorders: modifications and beyond. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 72:194, 2018

【和文総説】

1. 岩本和也、精神医学研究における非医師および女性研究者の参画状況について、*精神神経学雑誌* (2018、120 : 1027-1031)
2. 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* (科学評論社、2018 32 (3):189-193)
3. 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* (中外医学社、2018 36,2, 253-255)
4. 菅原裕子、橋本衛、岩本和也、うつ病、*CLINICAL NEUROSCIENCE* (中外医学社、2018 36,2, 249-252)

がん生物学講座

【研究プロジェクト名および概要】

がん生物学講座では、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. 癌細胞での細胞内エクソソーム制御機構の解明
- II. 癌における生体膜ダイナミクス制御機構の解明
- III. 癌細胞での細胞内小器官コンタクトサイト関連分子の同定と機能解析
- IV. オルガノイドモデルを用いた腫瘍内不均一性の解明
- V. 様々な癌における ROR1 分子を介した癌機能獲得機構の解明
- VI. エクソソームを利用した新しいがん診断法の開発
- VII. がんに対する革新的な治療薬の開発

【共同研究】

熊本大学機能病理学、熊本大学形態構築学、熊本大学消化器外科学、熊本大学発生医学研究所、熊本大学国際先端医学研究機構、愛知県がんセンター研究所、名古屋大学、順天堂大学、兵庫県立大学、理化学研究所、産業技術総合研究所

【教職員および学生】

准教授(さきがけ、卓越研究員) 助教
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(博士課程)
大学院生(修士課程)
医学部生
柴三郎 Jr. 高校生
技術補佐員
技術補佐員
事務補佐員

【氏名】

山口 知也
山本 真寿
山尾 宣暢
山崎 昌哉
李 浩
坂本 舞
大工園 姫菜
西川 文華
新井 貴博
渡辺 結香
池田 雪子
平井 純子

【メールアドレス】

tyamaguchi@kumamoto-u.ac.jp
myyamamoto@kumamoto-u.ac.jp
187r5153@st.kumamoto-u.ac.jp
181r5304@st.kumamoto-u.ac.jp
cancer-bio@kumamoto-u.ac.jp

【研究プロジェクト】

研究の総括
I, II, III, VII
V
I, IV, V, VI
I, V, VI
I, IV, V
I, VI
IV
V

【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
- ・オルガノイド
- ・マウスを用いた解析
- ・遺伝子改変マウスの作製
- ・TALENやCRISPR-Cas9技術
- ・ショウジョウバエを用いた解析
- ・酵母を用いた解析
- ・癌組織や病理組織学的情報（臨床検体）
- ・オミックス解析
- ・質量分析 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たくさん在籍しておりますので、様々な生命科学の基本的な実験手法・技術に加え、多角的な研究手法や解析法、異なる考え方やアプローチを習得することができます。一緒にがんの本態解明から臨床応用につながる「がん研究」をしてみませんか？

現在、私たちの研究室では、大学院生（博士・修士）や留学生、研究生、技術補佐員、学部学生など、ラボメンバーを募集しております（HPをご覧ください）。出身学部は問いません。熱意をもって研究に取り組んでいただける方を歓迎します。また、ポスドクとして日本学術振興会の特別研究員（PD）のご相談も歓迎します。私たちの研究に興味を持たれた方は、ぜひご連絡ください。

【2018年度の研究業績】

該当なし（現在、リバイス中の論文や作成中の論文がございます。）

2017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・健康長寿学講座

【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・健康長寿学講座は、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

- ・ ハダカデバネズミの老化耐性の制御機構に関する研究
- ・ 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
- ・ ハダカデバネズミの真社会性の制御機構に関する研究
- ・ 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	,
博士研究員	岡 香織	,
博士研究員	大岩 祐基	,
特定事業研究員	田辺 裕	,
技術補佐員	河辺 美加 kobemi@kumamoto-u.ac.jp	,
技術補佐員	山口 有希	,
大学院学生(博士課程)	藤岡 周助 北海道大学(本籍)	

【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. 個体への電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】

Responses to pup vocalizations in subordinate naked mole-rats are induced by estradiol ingested through coprophagy of queen's feces.

Watarai A, Arai N, Miyawaki S, Okano H, Miura K, Mogi K, Kikusui T

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 115(37) 9264-9269 (2018)

【和文総説】

ハダカデバネズミを用いた老化研究の Update.

藤岡周助、大堀哲平、大岩祐基、岡香織、河村佳見、三浦恭子

内分泌・糖尿病・代謝内科 46(1) 38-41 (2018)