

共同研究を活用した論文

なお、下線は共同研究者のグループ(拠点外の研究者)、下線なしは研究所担当者のグループをしめす。*は Corresponding author をさす。

2010 (平成 22 年度)

- (1) Yamazaki, Y., *Kamei, Y., Sugita, S., Akaike, F., Kanai, S., Miura, S., Hirata Y., Troen, BR., Kitamura, T., Nishino, I., Suganami, T., Ezaki, O., Ogawa, Y. The cathepsin L gene is a direct target of FOXO2 in the skeletal muscle. **Biochem J** 427: 171-178 (2010). 4 月
骨格筋委縮を促進することが知られている転写調節因子 FOXO1 の骨格筋特異的ノックアウトマウスを解析し、骨格筋における FOXO1 の新しい標的遺伝子を同定し、骨格筋委縮における病態生理的意義を解明した。
- (2) Saito Y, Iwamura H, Kaneko T, Ohnishi H, Murata Y, Okazawa H, Kanazawa Y., Sato-Hashimoto M, Kobayashi H, Oldenborg PA, Naito M, Kaneko Y, Nojima Y, *Matozaki T.: Regulation by SIRP α of dendritic cell homeostasis in lymphoid tissues. **Blood** 116:3517-3525 (2010). 11 月
膜型分子 SIRP α のノックアウトマウスのリンパ組織で、CD4⁺コンベンショナル樹状細胞(cDC)の減少を見いだした。さらに CD4⁺cDC に発現する SIRP α が、リガンドである CD47 との相互作用により CD4⁺cDC の生存をポジティブに制御することを明らかにした。SIRP α を標的とする樹状細胞機能制御への応用が期待される。
- (3) Kanazawa Y., Saito Y, Supriatna Y, Tezuka H, Kotani T, Murata Y, Okazawa H, Ohnishi H, Kinouchi Y, Nojima Y, Ohteki T, Shimosegawa T., *Matozaki T.: Role of SIRP α in regulation of mucosal immunity in the intestine. **Genes Cells** 15:1189-1200 (2010). 12 月
小腸固有層細胞で膜型分子 SIRP α の機能解析を行い、SIRP α ノックアウトマウスでは、フラジェリンによる IL-17 や IFN- γ 、IL-6 の誘導が低下し、IL-10 欠損により誘導される炎症性腸炎に耐性であることを見いだした。今後、腸内免疫系制御を目標に、SIRP α を標的とする固有層細胞の機能制御の実現が期待される。
- (4) Iwamura H, Saito Y, Sato-Hashimoto M, Ohnishi H, Murata Y, Okazawa H, Kanazawa Y., Kaneko T, Kusakari S, Kotani T, Nojima Y, *Matozaki T. Essential roles of SIRP α in homeostatic regulation of skin dendritic cells. **Immunol Lett** 135:100-107 (2011). 3 月
膜型分子 SIRP α のノックアウトマウスにおいて、皮膚樹状細胞の 1 つランゲルハンス細胞の分化に重要な TGF- β 受容体の発現が低下し、ランゲルハンス細胞が減少することを見いだした。皮膚樹状細胞の恒常性維持に重要な SIRP α は今後、接触性皮膚炎などの治療標的となることが期待される。

2011 (平成 23 年度)

- (5) Sato-Hashimoto M, Saito Y, Ohnishi H, Iwamura H, Kanazawa Y., Kaneko T, Kusakari S., Kotani T, Mori M, Murata Y, Okazawa H, Ware CF, Oldenborg P-A, Nojima Y, *Matozaki T. Signal regulatory protein α regulates the homeostasis of T lymphocytes in the spleen. **J Immunol** 187:291-297 (2011). 7 月
膜型分子 SIRP α ノックアウトマウスにおいて、脾臓 T 細胞領域の縮小と CD4⁺T 細胞の減少を見いだした。さらに、SIRP α が脾臓 T 細胞領域の形成に重要な CCL19 と

CCL21、リンホトキシンとその受容体の発現を制御することを示した。T細胞恒常性を制御する新たな因子である SIRP α が、多様な免疫疾患の治療標的となることが期待される。

- (6) Hirata M, Suzuki M, Ishii R, Kitazumi T, Sasaki T, Kitamura T, Yamaguchi H, Nakamura Y, and *Fukami K. Genetic defect in phospholipase C δ 1 protects mice from obesity by regulating thermogenesis and adipogenesis. **Diabetes** 60:1926-1937 (2011). 7月
拠点内に整備されている呼吸代謝測定装置を用いて、研究申請者が作製した PLC δ 1 ノックアウトマウスの代謝機能を解析し、PLC δ 1 の代謝調節における新規役割を解明した。
- (7) Sato M, Saegusa K, Sato K, Hara T, Harada A, *Sato K. *Caenorhabditis elegans* SNAP-29 is required for organellar integrity of the endomembrane system and general exocytosis in intestinal epithelial cells. **Mol Biol Cell** 22:2579-2587 (2011). 7月
線虫の SNARE タンパク質の1つである SNAP-29 の遺伝子ノックダウンを行ったところ、細胞内オルガネラの形態異常と調節性分泌の異常が観察された。また、腸細胞において著しいオートファジーの亢進がみられた。SNAP-29 は様々なシタキシンと相互作用することから、細胞内分泌経路を司るキータンパク質であることが明らかとなった。
- (8) Mayca Pozo F, Oda T, Sekimoto T, Murakumo Y, Masutani C, Hanaoka F, Yamashita T. Molecular Chaperone Hsp90 Regulates 1 REV1-Mediated Mutagenesis. **Mol Cell Biol** 31: 3396-3409 (2011). 8月
損傷乗越え DNA 合成に従事し変異導入作用を持つポリメラーゼ REV1 の活性促進因子として Hsp90 を同定した。腫瘍の発生や悪性化の関与する分子機構として重要であり、創薬の標的として期待できる。
- (9) Matsushita N, Endo Y, Sato K, Kurumizaka H, Yamashita T, Takata M, Yanagi S. Direct Inhibition of TNF- α Promoter Activity by Fanconi Anemia Protein FANCD2. **PLoS ONE** 6:e23324 (2011). 8月
先天性骨髄不全症候群 Fanconi 貧血の細胞において炎症性サイトカイン TNF- α の産生増加が見られる理由として、活性型 FANCD2 が NF- κ B と共に TNF- α のプロモーター領域に結合して転写を抑制することを見出した。Fanconi 貧血の病態解明に貢献する知見として興味深い。
- (10) Sato M, Yoshimura S, Hirai R, Goto A, Kunii M, Atik N, Sato T, Sato K, Harada R, Shimada J, Hatabu T, Yorifuji H, *Harada A. The role of VAMP7/TI-VAMP in cell polarity and lysosomal exocytosis in vivo. **Traffic** 12:1383-1393 (2011). 10月
上皮細胞における極性輸送や lysosomal secretion に重要と考えられていた v-SNARE タンパク質である VAMP7 のノックアウトマウスを作製したところ、これらの機能には必要ないことが判明した。一方で、神経突起伸長には若干の異常が観察されたことから、VAMP7 は従来提唱されていた機能というよりもむしろ神経伸長に関与することが明らかとなった。

- (11) Saito R, Yamada S, Yamamoto Y, Kodera T, Hara A, Tanaka Y, Kimura E, Takei I, Umezawa K, *Kojima I. Conophylline suppresses pancreatic stellate cells and improves islet fibrosis in Goto-Kakizaki rats. **Endocrinology** 153:620-630 (2012). 2月
植物由来の天然化合物コノフィリンが膵星細胞を抑制することにより糖尿病に伴う膵島線維化を改善することを示したもので、この化合物の臨床応用の可能性を示したものである。

2012 (平成 24 年度)

- (12) Hasegawa K, Kawahara T, Fujiwara K, Shimpuku M, Sasaki T, Kitamura T, *Yoshikawa K. Necdin controls FoxO1 acetylation in hypothalamic arcuate nucleus to modulate the thyroid axis. **J Neuroscience** 32:5562-5572 (2012). 4月
Foxo1-Sirt1 を介した視床下部における食欲やエネルギー代謝の制御機構に関して、Sirt1 の正の調節因子である necdin の生理的役割を、necdin 欠損マウスを解析することで明らかにした。
- (13) Komachi M, Sato K, Tobo M, Mogi C, Yamada T, Ohta H, Tomura H, Kimura T, Im DS, Yanagida K, Ishii S, Takeyoshi I, and *Okajima F.: An orally active lysophosphatidic acid receptor antagonist attenuates pancreatic cancer invasion and metastasis in vivo. **Cancer Sci** 103:1099-1104 (2012). 6月
プロトン感知受容体と同様にリゾ脂質受容体に分類される LPA 受容体のアンタゴニストを経口投与することで、in vivo における膵臓癌の転移を著明に抑制することを明らかにした。今後、新しい抗癌薬の開発に貢献が期待される。
- (14) Kaneko T, Saito Y, Kotani T, Okazawa H, Iwamura H, Sato-Hashimoto M, Kanazawa Y, Takahashi S, Hiromura K, Kusakari S, Kaneko Y, Murata Y, Ohnishi H, Nojima Y, Takagishi K, and *Matozaki T. Dendritic cell-specific ablation of the protein tyrosine phosphatase Shp1 promotes Th1 cell differentiation and induces autoimmunity. **J Immunol** 188:5397-5407 (2012) 6月
チロシン脱リン酸化酵素 Shp1 の樹状細胞特異的ノックアウトマウスが、免疫系細胞の異常増多、間質性肺炎や糸球体腎炎を発症することを見だし、Shp1 が樹状細胞機能を制御し、自己免疫疾患の発症を抑制する可能性を示した。今後、Shp1 を標的とする自己免疫疾患への臨床応用が期待される。
- (15) Maruyama, T., Kusakari, S., Sato-Hashimoto, M., Hayashi, Y., Kotani, T., **Murata, Y.**, Okazawa, H., Oldeborg, P.-A., Kishi, S., ***Matozaki, T.**, *Ohnishi, H.
Hypothermia-induced tyrosine phosphorylation of SIRP α in the brain. **J. Neurochem.** 121: 891-902 (2012). 6月
膜タンパク質 SIRP α は、強制水泳ストレスにより脳内でリン酸化が増強し、ストレス応答行動を制御することを見出していたが、この反応が低温応答性であり、神経細胞が低温に曝されることが刺激となっていることを明らかにした。
- (16) Morita S, Takahashi RU, Yamashita R, Toyoda A, Horii T, Kimura M, Fujiyama A, Nakai K, Tajima S, Matoba R, Ochiya T, *Hatada I. Genome-Wide Analysis of DNA Methylation and Expression of MicroRNAs in Breast Cancer Cells. **Int J Mol Sci.** 13:8259-8272 (2012) 7月

miRNA の発現と DNA メチル化の関係を次世代シーケンサーを用いた解析で明らかにした。

- (17) Wang, L., Lu, Y., Deng, S., Zhang, Y., Yang, L., Guan, Y., **Matozaki, T.**, Ohnishi, H., Jiang, H., *Li, H. SHPS-1 deficiency induces robust neuroprotection against experimental stroke by attenuating oxidative stress **J. Neurochem.** 122: 834-843 (2012). 8月
膜タンパク質 SIRP α のノックアウトマウスで脳梗塞のモデルを解析した。このマウスでは脳への障害の程度が軽減することから、SIRP α が脳梗塞による酸化ストレスに係わるシグナル分子であることが明らかとなった。さらに、Akt, GSK3 β , Nrf2, heme oxygenase 1 等が、そのメカニズムに係わる可能性を示した。
- (18) Nakakura T., Mogi C, Tobo M, Tomura H, Sato K, Kobayashi M, Ohnishi H, Tanaka S., Wayama M, Sugiyama T, Kitamura T, Harada A, and *Okajima F. Deficiency of proton-sensing ovarian cancer G protein-coupled receptor 1 attenuates glucose-stimulated insulin secretion. **Endocrinology** 153:4171-4180 (2012) 9月
細胞外 pH を感知する受容体 OGR1 のノックアウトマウスを用いた研究。個体レベルの糖代謝、膝ランゲルハンス氏島におけるインスリン分泌応答の解析によって、OGR1 がインスリン分泌を制御していることを明らかにした。今後、OGR1 はインスリン分泌、糖代謝制御のための創薬ターゲットになると期待される。
- (19) Hou N, Mogami H., Kubota-Murata C, Sun M, Takeuchi T, *Torii S. Preferential release of newly synthesized insulin assessed by a multi-label reporter system using pancreatic β -cell line MIN6. **PLoS One** 7, e47921 (2012) 10月
マルチタグ・ラベリング法によるインスリン分泌機構の解析を行い、新規合成インスリンは細胞内部に位置し、グルコース刺激による分泌に優先的に応答することを示した。今後このシステムを活用し、老若ホルモンの挙動の詳しい解析が可能となる。
- (20) Hayashi, Y., Kusakari, S., Sato-Hashimoto, M., Urano, E., Shigeno, M., Sekijima, T., Kotani, T., **Murata, Y.**, Murakami, H., **Matozaki, T.**, *Ohnishi, H. Hypothermia-dependent and -independent effects of forced swim on the phosphorylation states of signaling molecules in mouse hippocampus. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 428: 475-481 (2012). 11月
強制水泳ストレスによりマウス脳内で活性化状態が変化するシグナル分子を解析し、強制水泳時におこる低体温依存性の変化と、それ以外のストレスが原因になる変化があることを明らかにした。
- (21) *Kobayashi Y., Aizawa A., Yoshizawa C., Gotoh T., Horiguchi H., Souma H., Ikeuchi Y., Takegawa S., Watanabe T., Maruyama K., Takizawa T., Morikawa A., Hatada I, and Arakawa H. DNA Methylation Changes between Relapse and Remission of Minimal Change Nephrotic Syndrome. **Pediatric Nephrology**, 27: 2233-2241 (2012). 12月
ネフローゼ症候群の疾患活動期と寛解期の DNA のメチル化の比較をおこなった。同一患者の疾患活動期および寛解期に採取した単球と Th0 細胞で MIAMI 法にて活動期・寛解期間の DNA メチル化変化を解析した。Th0 細胞で GATA2、PBX4、NYX にある 3 つのプローブで DNA メチル化に有意に変化を認め、どの箇所でも活動期で DNA メチル化が低下していた。単球では DNA メチル化が有意に変化するプローブを検出しなかった。この結果は従来病因との関連が指摘されてきた Th 細胞の MCNS

発症への関与を指示するものである。

- (22) *Nakajima-Shimada J, Hatabu T, Hosoi Y, Onizuka Y, Kikuchi H, Oshima Y, & *Kubohara Y. Derivatives of *Dictyostelium discoideum* differentiation-inducing factor-3 suppress the activities of *Trypanosoma cruzi* in vitro and in vivo. **Biochem. Pharmacol.** 85: 1603-1610 (2013). 1月
トリパノソーマ原虫 *T. cruzi* に対する細胞性粘菌由来の薬理活性物質 DIF-3 とその誘導体の効果を in vitro および in vivo で検討した。その結果、ある種の DIF-3 誘導体が *T. cruzi* の宿主への感染と宿主内での増殖を強力に抑制することを見出した。今後、DIF-3 をリード化合物とした新規トリパノソーマ症治療薬の開発が期待される。
- (23) Masubuchi Y, Nakagawa Y, Ma J, Sasaki T, Kitamura T, Yamamoto Y, Kurose H, Kojima I, *Shibata H. A novel regulatory function of sweet taste-sensing receptor in adipogenic differentiation of 3T3-L1 cells. **PLoS ONE** 2013;8:e54500 (2013). 1月
この論文は甘味受容体が脂肪前駆細胞に発現し、脂肪細胞への分化を抑制することを明らかにしたもので、糖代謝調節研究に新たな視点をもたらすものである。
- (24) Tsukamoto S*, Hara T, Yamamoto A, Ohta Y, Wada A, Ishida Y, Kito S, Nishikawa T, Minami N, Sato K, Kokubo T. Functional analysis of lysosomes during mouse preimplantation embryo development. **J Reprod Dev.** 59(1):33-39. (2013) 2月
マウス受精卵におけるタンパク質代謝の分子機構を解析するために、リソソームの機能に着目して解析を行った。その結果、初期発生の過程でリソソーム機能が一過的に上昇すること、またリソソーム機能を阻害すると細胞内に多くの脂質顆粒が形成され、発生が停止することが明らかとなった。このことから、発生に伴うリソソームによる細胞内タンパク質と脂質の代謝回転が初期発生において必須であることが明らかとなった。
- (25) Sun M, Watanabe T, Bochimoto H, Sakai Y, Torii S, Takeuchi T, *Hosaka M. Multiple sorting system for secretory granules ensure the regulated secretion of peptide hormones. **Traffic** 14, 205-218 (2013) 2月
ホルモンの細胞内輸送における SgIII 蛋白質の役割を明らかにし、Sg2 蛋白質が機能する別の新規輸送機構の存在を示唆した。種々のペプチドホルモンが分泌顆粒へ輸送される機構が明らかになるとともに、様々な内分泌代謝疾患の成因や病態の理解に寄与することが期待される。
- (26) *Gomi H, Kubota-Murata C, Yasui T, Tsukise A, Torii S. Immunohistochemical analysis of IA-2 family of protein tyrosine phosphatases in rat gastrointestinal endocrine cells. **J Histochem Cytochem** 61, 156-168 (2013) 2月
一型糖尿病の自己抗原として知られる IA-2 チロシン脱リン酸化酵素群について、特異抗体を用いた免疫組織化学的解析を行い、消化管内分泌細胞における発現を明らかにした。今後その生理的役割の解明が期待される。

2013 年度（平成 25 年度）

- (27) Lee Y-S, Sasaki T, Kobayashi M, Kikuchi O, Kim H-J, Yokota-Hashimoto H, Shimpuku M, Susanti V-Y, Ido-Kitamura Y, Kimura K, Inoue H, Tanaka-Okamoto M, Ishizaki H,

Miyoshi J, Ohya S, Tanaka Y, Kitajima S and *Kitamura T. Hypothalamic ATF3 is involved in regulating glucose and energy metabolism. **Diabetologia** 56: 1383-1393 (2013) 6月

視床下部における ATF3 が食欲とエネルギー消費を制御する Agrp の転写調節を介して、全身のエネルギー代謝、体重を制御することをマウスのモデルを用いて明らかにした。

(28) *Yamamoto, Y., Fujita, M., Tanaka, Y., Kojima, I., Kanatani, Y., Ishihara, M., Tachibana, S. Low oxygen tension enhances proliferation and maintains stemness of adipose tissue-derived stromal cells. **BioResearch Open Access** 2: 199-205 (2013). 6月
骨髄間葉系幹細胞を低酸素条件下に培養することで、Oct3/4, Nanog など未分化状態維持に重要な遺伝子の発現を亢進し、未分化状態を維持できることを明らかにした。

(29) Morita S, Horii T, Kimura M, Ochiya T, Tajima S, Hatada I. miR-29 represses the activities of DNA methyltransferases and DNA demethylases. **Int J Mol Sci** 14: 14647-14658 (2013) 7月
癌抑制 miRNA である miR-29 がメチル化酵素の DNMT3A、DNMT3B だけでなく DNA 脱メチル化に関与する TET1、TDG も抑制していることを解明した。このことから miR-29 はメチル化レベルを安定化することにより癌を抑制していることが示唆される。

(30) *Kubohara Y, Kikuchi H, Matsuo Y, Oshima Y, and Homma Y. Mitochondria are the target organelle of differentiation-inducing factor-3, an anti-tumor agent isolated from *Dictyostelium discoideum*. **PLoS ONE** (2013). 8: e75118 (2013) 8月
細胞性粘菌由来の薬理活性物質DIF-3は抗腫瘍活性を示すが、DIF-3の作用機序の詳細や腫瘍細胞内での挙動・局在は不明であった。我々は、緑色蛍光発色体BODIPYを付加したDIF-3誘導体BODIPY-DIF-3Gを合成し、HeLa細胞を用いてその生物活性と細胞内局在を検討した。その結果、①BODIPY-DIF-3GがHeLa細胞の増殖抑制活性を有すること、②BODIPY-DIF-3Gが主にミトコンドリアに局在すること、また、③各種DIF-3誘導体がミトコンドリア脱共役作用を有すること、④ミトコンドリアの膨潤を引き起こすこと等を見いだした。DIF-3誘導体は新規抗腫瘍剤として期待される。

(31) Gailhouste L, Gomez-Santos L, Hagiwara K, Hatada I, Kitagawa N, Kawaharada K, Thirion M, Kosaka N, Takahashi R, Shibata T, Miyajima A, *Ochiya T. MiR-148a Plays a Pivotal Role in the Liver by Promoting the Hepatospecific Phenotype and Suppressing the Invasive Abilities of Transformed Cells. **Hepatology**, 58: 1153-1165 (2013) 9月
マイクロRNA (小分子RNA) のmiR-148aがDNAメチル化酵素Dnmt1の抑制を通して肝臓の分化の制御や肝癌の浸潤性の抑制をおこなっていることを明らかにした。今回の成果からDnmt1が肝癌の新規治療標的となりmiR-148aがその治療薬となる可能性が示された。

(32) Park SJ, Lee KP, Kang S, Chung HY, Bae YS, Okajima F, and *Im DS. Lysophosphatidylethanolamine utilizes LPA1 and CD97 in MDA-MB-231 breast cancer cells. **Cellular Signalling** 25: 2147-2154 (2013). 11月

リゾ脂質性分子であるリゾホスファチジルエタノールアミンが細胞外シグナル分子として機能すること、その際、LPA 受容体と接着受容体 GPCR である CD97 との複合体受容体を介していることを明らかにした。新しいシグナル伝達機構を提供したことで、今後、新しい観点からの創薬標的を提供できる。

- (33) Syamsunarno MA, *Iso T, Hanaoka Y, Yamaguchi A, Obokata M, Koitaishi N, Goto K, Hishiki T, Nagahata Y, Matsui H, Sano M, Kobayashi M, Kikuchi O, Sasaki T, Maeda K, Murakami M, Kitamura T, Suematsu M, Tsushima Y, Endo K, Hotamisligil GS, Kurabayashi M. A critical role of fatty acid binding protein 4 and 5 (FABP4/5) in the systemic response to fasting. **PLoS ONE** 8: e79386 (2013) 11月
毛細血管内皮細胞における FABP4 と FABP5 が脂質輸送、脂質代謝調節に重要な役割を果たしていることを FABP4/FABP5 ダブルノックアウトマウスを作製して明らかにした。
- (34) Horii T, Morita S, Kimura M, Kobayashi R, Tamura D, Takahashi R, Kimura H, Suetake I, Ohata H, Okamoto K, Tajima S, Ochiya T, Abe Y, Hatada I. Genome engineering of mammalian haploid embryonic stem cells using the Cas9/RNA system. **PeerJ** 1: e230 (2013) 12月
半数体 ES 細胞と CRISPR/Cas 法を組み合わせ高効率のゲノム編集ツールを開発し、トリプルノックアウトを 50% の効率で作製できた。
- (35) Lee Y-S, Kobayashi M, Kikuchi O, Sasaki T, Kim H-J, Yokota-Hashimoto H, Susanti V-Y, Ido-Kitamura Y and *Kitamura T. ATF3 expression is induced by low glucose in pancreatic alpha and beta cells and regulates glucagon but not insulin gene transcription. **Endocr J** 61: 85-90. (2014) 1月
従来から意見が分かっていた膵臓における ATF3 の発現パターンが、用いる ATF3 の抗体によって組織免疫染色の結果に違いが生じていること、さらに ATF3 は β 細胞と α 細胞の両方に発現しているが、転写制御はグルカゴン遺伝子であることを明らかにした。
- (36) Tsukamoto S*, Hara T, Yamamoto A, Kito S, Minami N, Kubota T, Sato K, Kokubo T. Fluorescence-based visualization of autophagic activity predicts mouse embryo viability. **Sci Rep** 31;4:4533. (2014) 3月
マウス受精卵におけるオートファジー活性を生体において可視化する技術を開発し、この活性の高さとマウスの正常発生率との間に正の相関があることを発見した。今後、人工授精時に高い発生率を示す卵の選択に活用出来る可能性があり、不妊治療に役立つと期待される。
- (37) *Sato K, Tobo M, Mogi C, Murata N, Kotake M, Kuwabara A, Im DS, and *Okajima F. Lipoprotein-associated lysolipid molecules are differentially involved in high-density lipoprotein- and its oxidized form-induced neurite remodeling in PC12 cells. **Neurochem Int** 68:38-47 (2014) 3月
高密度リポタンパク質 (HDL) と酸化 HDL による神経突起のリモデリングを調べた。その結果、HDL が酸化されると HDL と同様に神経突起の退縮をひき起こすが、その作用を仲介する脂質成分が S1P から LPA に変化すること、酸化 HDL には突起を伸長させる脂質成分が増加し、それが LPC であることが推定された。酸化 HDL は

アルツハイマー病などの病態にも関わっており、神経変性疾患の理解に貢献すると期待される。

2014 年度（平成 26 年度）

- (38) Sasaki T, Kikuchi O, Shimpuku M, Susanti V-Y, Yokota-Hashimoto H, Taguchi R, Shibusawa N, Sato T, Tang L, Amano K, Kitazumi T, Kuroko M, Fujita Y, Maruyama J, Lee Y-S, Kobayashi M, Nakagawa T, Minokoshi Y, Harada A, Yamada M and *Kitamura T. Hypothalamic Sirt1 prevents age-associated weight gain by improving leptin sensitivity in mice. **Diabetologia** 57: 819-831 (2014) 4 月

視床下部のSirt1がレプチン感受性を制御することで加齢による体重増加を抑制することを明らかにした。今後、肥満者の増加と高齢化社会が懸念されており、Sirt1を治療標的とした新しい予防法、治療法の開発が期待される。

- (39) *Kubohara Y, Kikuchi H, Matsuo Y, Oshima Y, and Homma Y. Properties of a non-bioactive fluorescent derivative of differentiation-inducing factor-3, an anti-tumor agent found in *Dictyostelium discoideum*. **Biology Open** 3:289-296 (2014) 4 月

細胞性粘菌由来の抗腫瘍因子 DIF-3 の作用機序の詳細は不明である。我々は、緑色蛍光を発する BODIPY-DIF-3G を用いて、DIF-3 誘導体がミトコンドリアに局在することを示してきた。今回我々は、赤色蛍光を発する BODIPY-DIF-3R を合成し、HeLa 細胞における生物活性と細胞内局在を調べた。その結果、①BODIPY-DIF-3R は HeLa 細胞の増殖に影響しないこと、②ミトコンドリアの形態や機能に影響しないこと、しかしながら、③BODIPY-DIF-3R はミトコンドリアに局在すること等を見いだした。このように生物活性を発揮しない DIF-3 誘導体の構造と細胞内挙動は、DIF-3 誘導体を用いた抗腫瘍剤開発の参考となる。

- (40) Jin Y, *Sato K, Ayaka Tobo, Mogi C, Tobo M, Murata N, Ishii S, Im DS, *Okajima F.: Inhibition of interleukin-1 β production by extracellular acidification through the TDAG8/cAMP pathway in mouse microglia. **J Neurochem** 129:683-695 (2014) 5 月

酸性pHによってミクログリアの炎症性サイトカインIL-1 β 産生がプロトン感受性受容体であるTDAG8/cAMP/プロテinkinaseAを介して抑制される。この際、ERK, JNKの活性抑制をとまっていた。ミクログリアの炎症性サイトカインの抑制機構が明らかにされたことで、TDAG8を標的とした脳改善薬の開発研究に発展することが期待される。

- (41) Usui, T., *Kajita, K., Kajita, T., Mori, I., Hanamoto, T., Ikeda, T., Okada, H., Taguchi, K., Kitada, M., Morita, H., Sasaki, T., Kitamura, T., Sato, T., Kojima, I., Ishizuka, T. Elevated mitochondria biogenesis in skeletal muscle is associated with testosterone-induced body weight loss in male mice. **FEBS Lett** 588: 1935-1941 (2014) 5 月

男性ホルモン投与により、褐色脂肪細胞におけるPGC α の発現が増大し、熱産生が亢進することを明らかにした。

- (42) *Yamamoto, Y., Shiraishi, M., Fujita, M., Kojima, I., Tanaka, Y., Tachibana, S. Triiodothyronine Excess Suppress Erythroid Differentiation of Human Erythroleukemia K562 Cells under Long Time Incubation of Hypoxia. **Mol Cell Biochem** 391: 217-224 (2013). 6 月

低酸素下の培養で、甲状腺ホルモン T3 が赤芽球細胞のモデル K562 細胞の分化を抑制することを明らかにした。

- (43) Yoshino S, *Satoh T, Yamada M, Hashimoto K, Tomaru T, Katano-Toki A, Kakizaki S, Okada S, Shimizu H, Ozawa A, Tuchiya T, Ikota H, Nakazato Y, Mori M, Matozaki T, Sasaki T, Kitamura T, Mori M. Protection against high-fat diet-induced obesity in Helz2-deficient male mice due to enhanced expression of hepatic leptin receptor. **Endocrinology** 155: 3459-3472 (2014) 9月
Helz2欠損マウスは高脂肪食で誘導される肥満に抵抗性になる。そのメカニズムとして、肝臓におけるレプチン受容体の発現が亢進していることを解明した。今後、Helz2を治療標的とした肥満に対する新しい予防法、治療法の開発が期待される。
- (44) Saegusa K, Sato M, Sato K, Nakajima-Shimada J, Harada A*, Sato K*.: *C. elegans* chaperonin CCT/TRiC is required for actin and tubulin biogenesis and microvillus formation in intestinal epithelial cells. **Mol Biol Cell** 15;25(20):3095-3104. (2014) 10月
線虫 *C. elegans* を用いて腸管形成に関与する因子を探索し、シャペロニン CCT を同定した。CCT 欠損線虫では腸細胞に加え、筋細胞等においてもアクチンの凝集体形成が観察され、運動能の低下もみられた。CCT は感覚性ニューロパチーの原因遺伝子としても同定されており、線虫をモデルとして疾患発症の分子機構解明に役立つと期待される。
- (45) Susanti V-Y, *Sasaki T, Yokota-Hashimoto H, Matsui S, Lee Y-S, Kikuchi O, Shimpuku M, Kim H-J, Kobayashi M and *Kitamura T. Sirt1 reverses the obesity by insulin-resistant constitutively-nuclear FoxO1 in POMC neurons of male mice. **Obesity** 10: 2115-2119 (2014) 10月
マウスのPOMCニューロンにFOXO1を過剰発現すると、過食を伴った肥満を呈するが、POMCニューロンに同時にSirt1を過剰発現させると、これらの表現型が改善した。そのメカニズムとして、Sirt1によるFOXO1の脱アセチル化とタンパクレベルの減少が考えられた。今後、Sirt1を治療標的とした肥満に対する新しい予防法、治療法の開発が期待される。
- (46) Park SJ, Lee KP, Kang S, Lee J, Sato K, Chung HY, Okajima F, *Im DS.: Sphingosine 1-phosphate induced anti-atherogenic and atheroprotective M2 macrophage polarization through IL-4. **Cellular Signalling** 26:2249-2258 (2014) 10月
スフィンゴシン1-リン酸 (S1P) がマクロファージのフェノタイプを抗炎症性でかつ抗動脈硬化症性のM2タイプにすることを明らかにした。S1Pによる抗炎症性作用の新しいメカニズムであり、現在臨床的に使用されているS1P誘導体の作用機構を説明するものである。
- (47) Kotake M, Sato K, Mogi C, Tobo M, Aoki H, Ishizuka T, Sunaga N, Imai H, Kaira K, Hisada T, Yamada M, *Okajima F.: Acidic pH increases cGMP accumulation through the OGR1/phospholipase C/Ca²⁺/neuronal NOS pathway in N1E-115 neuronal cells. **Cellular Signaling** 26:2326-2332 (2014) 11月
神経細胞において酸性 pH がプロトン感受性 GPCR である OGR1/ホスホリパーゼ C/Ca²⁺/nNOS を介して cGMP を増加することを明らかにした。cGMP は神経細胞の様々

の機能にかかわっており、酸性環境下の神経細胞の機能変化の一旦を明らかにしたものであり、今後、OGR1 が神経機能制御の創薬標的となる可能性がある。

- (48) Hanihara-Tatsuzawa F, Miura H, Kobayashi S, Isagawa T, Okuma A, Manabe I, *MaruYama T.: Control of Toll-like receptor-mediated T cell-independent type 1 antibody responses by the inducible nuclear protein I κ B- ζ . **J Biol Chem** 289: 30925-30936 (2014) 11月

I κ B- ζ は自然・獲得免疫経路の制御因子であり、ノックアウトマウスはシェーグレン症候群様の表現型を呈する。今回、B細胞特異的にI κ B- ζ を欠損させたところ、Toll様受容体刺激によって引き起こされる抗体のクラススイッチ組換えなどT細胞非依存性抗体産生応答が不全になるが明らかになった。これは、I κ B- ζ が免疫学において重要な、抗体産生制御に関わる重要因子であることを示す。

- (49) Sekimoto T, Oda, T, Kurashima K, Hanaoka, F, Yamashita T*.: Both high-fidelity replicative and low-fidelity γ -family polymerases are involved in DNA rereplication.: **Mol Cell Biol** 35:699-715 (2015) 2月

DNA 過剰複製（再複製）はがんのゲノム不安定性の主な原因のひとつであるが、これに高忠実度の複製ポリメラーゼと独立して γ ファミリー・ポリメラーゼが関与することを明らかにした。がん悪性化の新しい制御法の開発に資すると期待される。

- (50) Kato M, *Shimizu A, Yokoyama Y, Kaiharu K, Shimoura Y, Ishida-Yamamoto A, Kamei K, Tokunaga F, Ishikawa O.: An autosomal recessive mutation of DSG4 causes monilethrix through the ER stress response. **J Invest Dermatol** in press (Jan 23. doi: 10.1038/jid.2015.12. [Epub ahead of print])

先天性毛髪奇形の一つである連珠毛発症患者からデスモグレイン4の新規遺伝子変異を同定するとともに、異常タンパク質の発現によって小胞体ストレスを引き起こすことを明らかにした。今後、小胞体ストレス抑制を標的に皮膚疾患の治療が期待される。

- (51) *Gomi H, Morikawa S, Shinmura N, Moki H, Yasui T, Tsukise A, Torii S, Watanabe T, Maeda Y, Hosaka M. Expression of secretogranin III in chicken endocrine cells: its relevance to the secretory granule properties of peptide prohormone processing and bioactive amine content. **J Histochem Cytochem** in press

ペプチドホルモンの分泌顆粒への輸送を担う分子の一つであるセクレトグラニンIIIについて、ニワトリ組織中の発現分布を免疫組織化学解析で明らかにした。膵島や消化管内分泌細胞におけるホルモン発現と対比し、セクレトグラニンIIIと結合するクロモグラニンAや他の輸送関連蛋白との機能的役割に言及した。今後、内分泌ホルモンや生理活性アミンの生合成・分泌機構の解明が期待される。

- (52) Kusakari S, Saitow F, Ago Y, Shibasaki K, Sato-Hashimoto M, Matsuzaki Y, Kotani T, Murata Y, Hirai H, Matsuda T, Suzuki H, *Matozaki T, *Ohnishi H.: Shp2 in forebrain neurons regulates synaptic plasticity, locomotion, and memory formation in mice. **Mol Cell Biol**, in press

神経細胞のチロシン脱リン酸化酵素 Shp2 について成熟前脳神経細胞特異的なノックアウトマウスを作製し、このマウスで多動行動や記憶形成過程の障害、神経

伝達効率や短期神経可塑性の低下を見出した。本研究から、これまで知られていない神経機能制メカニズムの存在が明らかとなった。