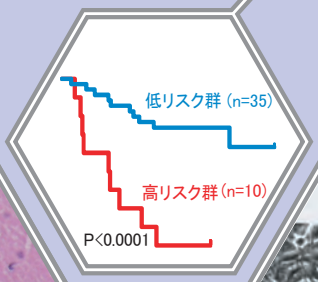
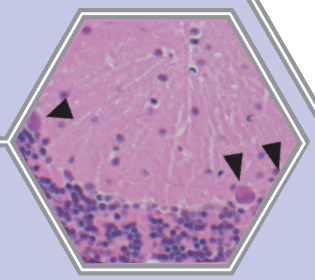
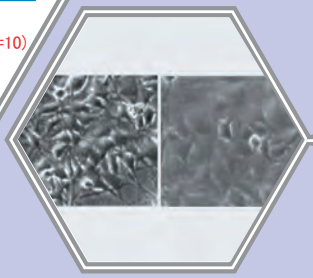
CENTER FOR NEUROLOGICAL DISEASES AND CANCER

MOLECULAR CARCINOGENESIS



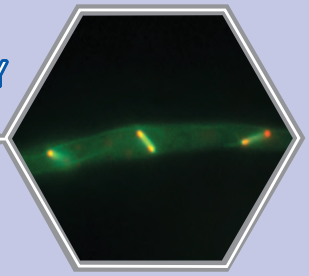
MOLECULAR BIOCHEMISTRY





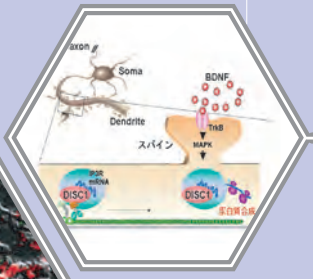
CANCER BIOLOGY

MOLECULAR MYCOLOGY AND MEDICINE

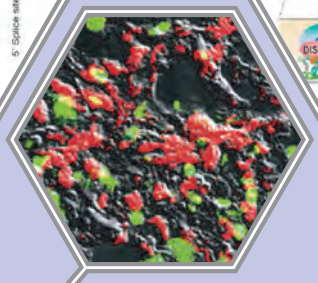


MOLECULAR PATHOLOGY

NEUROGENETICS AND BIOINFORMATICS



NEUROSCIENCE



DISEASE MODELS

名古屋大学・大学院医学系研究科附属

神経疾患・腫瘍分子医学研究センター

2007–2008

神経疾患・腫瘍分子医学研究センター年報の発刊にあたって

センター長　**高　橋　雅　英**

神経疾患・腫瘍分子医学研究センターの研究推進において、2008年度は2つの大きな前進がありました。1つには悲願であった医系研究棟2号館が完成し、研究環境が大きく改善したことがあげられます。基礎系、社会医学系の21分野の教室と機器センターの一部が新研究棟で活動を開始し、より充実した環境でレベルの高い研究が展開されていくものと期待されます。研究棟2号館は研究棟1号館（臨床系）と中央診療棟とも隣接し、臨床系教室ともより密接に共同研究を進める可能性が広がってきました。

もう1つは、21世紀COEプログラムに続き、グローバルCOEプログラム「機能分子医学への神経疾患・腫瘍の融合拠点」が採択されたことがあげられます。このプログラムにはセンターに所属する7つの分野が参加しており、その中心的な役割を担っています。センターとして神経疾患と腫瘍の分野において、オリジナリティーの高い基礎研究から新規診断・治療法の開発をめざすトランスレーショナルリサーチまでを統合的に推進する拠点にふさわしい研究をリードしていく決意を新たにしているところであります。

さらに今後の活動としては、人材育成という点に大きな力を注いでいかなければなりません。グローバルCOEにおいて推進される融合型研究を通じて、新たな分野に挑戦できる独創性、国際性を兼ね備えた人材を積極的に育成していきたいと考えています。2008年度のノーベル物理学賞、化学賞を名古屋大学出身の小林、益川、下村先生が受賞されたことは若手研究者にとって、とても勇気づけられ、大きな励みになったと思います。若手研究者の活躍の場をどう提供していくか、知恵をだしあい、様々なキャリアーパス支援をしていく所存です。皆さんのご支援をひきつづきよろしくお願いいたします。

神経疾患・腫瘍分子医学研究センター
Center for Neurological Diseases and Cancer (CNDC)

腫瘍病態統御部門 (Department of Oncology)

分子腫瘍学分野 (Division of Molecular Carcinogenesis)
教　授　高橋　　隆

腫瘍生物学分野 (Division of Cancer Biology)
教　授　濵口　道成

発生・再生医学部門 (Department of Development)

分子病理学分野 (Division of Molecular Pathology)
教　授　高橋　雅英

神経情報薬理学分野 (Division of Neuroscience)
教　授　貝淵　弘三

先端応用医学部門 (Department of Advanced Medical Science)

機能分子制御学分野 (Division of Molecular Biochemistry)
教　授　古川　鋼一

分子標的治療学分野 (Division of Molecular Mycology and Medicine)
准教授　中川　善之

神経遺伝情報学分野 (Division of Neurogenetics and Bioinformatics)
教　授　大野　欽司

疾患モデル解析学分野 (Division of Disease Models)
准教授　武井　佳史

客員部門 (Guest Department)

ポストゲノム疾患解析学分野 (Division of Post-Genomics and Disease)
客員教授　岡野　栄之

腫瘍病態統御部門

今やわが国において癌のために亡くなる人は、３人に１人になろうとしている。腫瘍病態統御部門においては、死亡原因の第一位である癌の征圧を目指し、その本態の解明を目指した基礎的研究から革新的な治療法開発にいたるまで、幅広く先端的研究を展開する。分子腫瘍学分野は、ヒト癌の発症と進展の分子機構の解明と得られた成果の革新的医療開発へのトランスレーションを目指し、とくにヒトゲノムに関する知見の集積を最大限に活用した研究を進める。腫瘍生物学分野は、癌細胞に特異的な増殖制御機構の解明や癌関連遺伝子遺産物の持つ生物活性の解明を進めるとともに、癌細胞の浸潤転移に関わる分子機構についても主な研究対象とする。

発生・再生医学部門

パーキンソン病を代表とする神経変性疾患や神経損傷に対する治療法の開発において、再生医学は大きな期待を集めている分野である。発生・再生医学部門は、神経細胞の正常な発生・分化の分子機序や神経損傷後の修復の分子機序の解明を推進することにより、神経系疾患の再生医療の開発を支える分子基盤の解明を目指す。また同時に、腎不全に苦しむ多くの患者のための新たな治療開発を目指して、腎臓という複雑な組織構築を有する臓器の発生の分子機序についても基礎的研究を進める。分子病理学分野では、神経栄養因子 GDNF とそのレセプターである RET チロシンキナーゼを介した神経細胞の生存・分化機構、腎臓の発生に関する研究及び神経変性疾患の治療法の開発研究を行う。神経情報薬理学分野では、神経細胞の軸索形成やシナプス形成、軸索ガイダンスの分子機構、損傷後神経修復の分子機構に関する研究を推進する。

先端応用医学部門

分子生物学、生化学、生理学、分子遺伝学の基礎研究を基盤とした悪性腫瘍・神経疾患の新たな診断法並びに治療法の開発を目指す。悪性腫瘍の発生と進展、神経変性などの病理的プロセスに普遍的に絡んでいる細胞増殖と分化及び死のシグナル調節の分子機構を解明し、その成果をふまえて難治性疾患の新規診断法や治療法の戦略を構築し応用化を実現する。種々の機能分子を siRNA によるノックダウンしたり、そのトランスジェニックおよびノックアウトマウスを樹立してモデル動物の利用を可能にしたりすると共に、その解析・応用により、シグナル分子の機能解明と悪性腫瘍・神経疾患の病態解明、ならびに診断法と治療法の開発を行う。トポイソメラーゼ、微小管、mRNA スプライソームを標的とした薬剤作用機構の解明と薬剤耐性機構を解明すると共に、癌関連糖鎖やその下流のシグナル分子を標的とする治療薬、新規抗癌剤、神経疾患治療薬の開発を目指す。また、悪性腫瘍・神経疾患の発症機構の解析結果をふまえて、生体内遺伝子導入・発現の制御に基づく新規治療のパラダイムを形成する。

分子腫瘍学分野

Division of Molecular Carcinogenesis

当分野において遂行中の研究は、「がん」の本態解明を目指した極めて基礎的な研究から、がん克服を目指した診断・治療への応用研究まで多岐に渡るが、そこにはヒトがんの発生と進展の分子機構を一つの疾患として統合的に探求し、得られた成果を癌の克服に還元するという揺ぎ無い基調方針が貫かれている。ゲノム情報の充実を追い風に、基礎研究からトランスレーショナルリサーチまでを精力的に展開中である。

●●● 構　成　員 ●●●

教　授　高橋　隆
講　師　鈴木　元
特任講師（高等研究院併任）　柳澤　聖
助　教　山口知也
助　教（教育研究支援センター）　冨田秀太（～2008年10月）
GCOE特任助教　有馬千夏（2008年11月～）
研究機関研究員　衣斐寛倫（～2008年8月）
研究補助員　島田友香子、富田たづ子、荒川未和
博士研究員　田口　歩（～2008年10月）
大学院生（博士）
　黄勤淼、西川恵理、曹科、徳丸勝悟（腫瘍外）、松山恭士（消内）、田中　繁（呼内）、加藤省一（病態診断）、細野祥之（胸外）、河原健夫（腫瘍外）
大学院生（修士）　杉山龍治
卒業生・ポストドク
　広瀬富美子（兵庫県立大学）、Cynthia Simbulan（Georgetown大学）、Ericka Savoyski（中外製薬）、桜井　武（Mount Sinai School of Medicine）、川口真美、野沢　桂（山之内製薬）、小川昌則（ネオ・モルガン研究所）、水谷有紀子（北海道大学）、岡田亜樹（長寿医療研究センター）、新美敦子（Sussex大学）、Marinela Perpelescu（名古屋大学）、Siripan Limsirichaikul（Silpakorn大学）、衣斐寛倫（Harvard大学）、田口　歩（Fred Hutchinson癌研究所）

●●● 研究テーマの詳細 ●●●

ヒトゲノム計画の完遂が宣言された今、充実したゲノム情報を基盤とした癌の個性の探求や発生・進展の分子機構の解明などの基礎研究と、得られた情報にもとづく革新的な遺伝子・分子診断法や分子標的薬の開発というトランスレーションの両者の実現が、まさに可能な時代となったといえる。

当分野においては、マイクロアレー解析によるトランスクリプトームの、或いは、マススペクトロメトリーを用いたプロテオームの網羅的な発現解析データをもとに、ドライラボにおける綿密なバイオインフォマティクス解析を行うことによって、癌の個性の描出とテーラーメイド医療の実現につながる成果をあげつつある（図1）。一方、ヒト癌の分子病態解析を通じた発生・進展の分子機構の解明は、研究室のもう一つの大きな柱となっている。これまでにlet-7やmiR-17-92マイクロRNAの発現異常とヒト肺癌の発生・進展との関連について世界に先駆けて報告してきたが、それらの異常が果たす役割についても重要な知見を得つつある（図2）。また、我々が初めて樹立に成功した不死化ヒト末梢気道上皮細胞株やリンパ及び血行性高転移ヒト肺癌細胞亜株を用いた実験モデル系と、実際のヒト癌組織試料の解析とを有機的に統合した解析を進め、分子標的として有用な転移関連遺伝子・分子を同定しつつある。ゲノムの安定性の維持に密接に関わるDNA複製における忠実度の保障機構や、DNAダメージレスポンス機構の

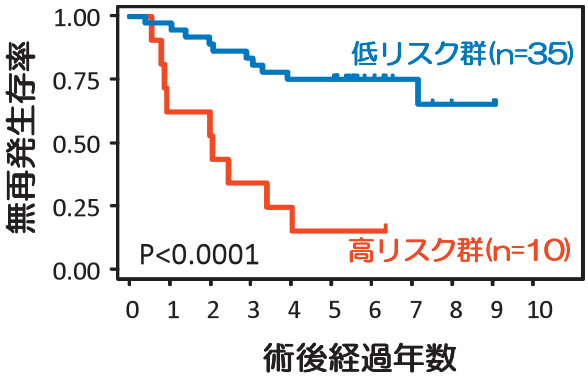


図1　発現プロファイルに基づく高精度の術後再発予測
（独立したデータセットによるI 期症例での有意性の検証）

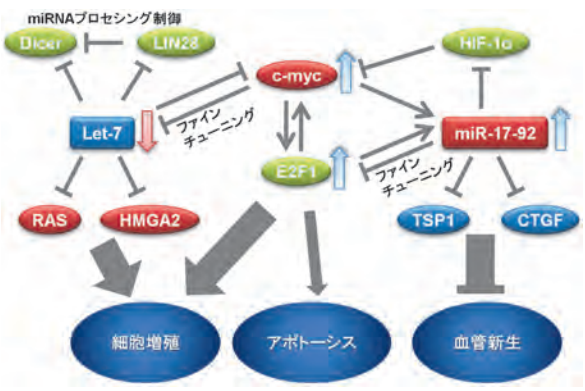


図2　let-7とmiR-17-92による発現制御の異常と発癌

異常と発癌との関連についても興味深い成果を得つつある（図3）。

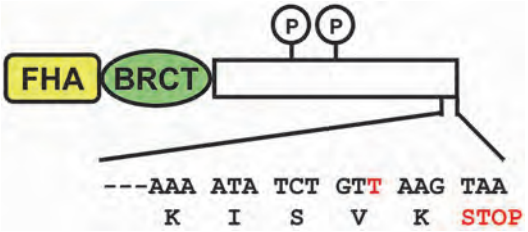


図3　新たに同定したNBS1変異とその遺伝子産物

●●● 主な発表論文 ●●●

2007年

1. Yanagisawa, K.*, Tomida, S.*, Shimada, Y., Yatabe, Y., Mitsudomi, T. and Takahashi, T. A 25-signal proteomic signature and outcome for patients with resected non-small-cell lung cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 99: 858-867, 2007. (*equal contributors)
2. Tanaka, H.*, Yanagisawa, K.*, Shinjo, K., Taguchi, A., Maeno, K., Tomida, S., Shimada, Y., Osada, H., Kosaka, T., Matsubara, H., Mitsudomi, T., Sekido, Y., Tanimoto, M., Yatabe, Y., and Takahashi, T. Lineage-specific dependency of lung adenocarcinomas on the lung development regulator TTF-1. *Cancer Res.* 67: 6007-6011, 2007. (*equal contributors)
3. Ebi, H., Matsuo, K., Sugito, N., Suzuki, M., Osada, H., Tajima, K., Ueda, R., and Takahashi, T. Novel NBS1 heterozygous germline mutation causing MRE11-binding domain loss predisposes to common types of cancer. *Cancer Res.* 67:11158-65, 2007.
4. Tomida, S.*, Yanagisawa, K.*, Koshikawa, K., Yatabe, Y., Mitsudomi, T., Osada, H. and Takahashi, T. Identification of a metastasis signature and the DLX4 homeobox protein as a regulator of metastasis by combined transcriptome approach. *Oncogene* 26: 4600-4608, 2007. (*equal contributors)
5. Matsubara, H.*, Takeuchi, T.*, Nishikawa, E.*, Yanagisawa, K., Hayashita, Y., Ebi, H., Yamada, H., Suzuki, M., Nagino, M., Nimura, Y., Osada, H. and Takahashi, T. Apoptosis induction by antisense oligonucleotides against miR-17-5p and miR-20a in lung cancers overexpressing miR-17-92. *Oncogene* 26:6099-6105, 2007. (*equal contributors)
6. Osada, H. and Takahashi, T. MicroRNAs in Biological Processes and Carcinogenesis. *Carcinogenesis* 28: 2-12, 2007.

2008年

1. Taguchi, A., Yanagisawa, K., Tanaka, M., Cao, K., Matsuyama, Y., Goto, H., and Takahashi, T. Identification of HIF-1α as a novel target for miR-17-92 microRNA cluster. *Cancer Res.* 68: 5540-5545, 2008.
2. Osada, H., Tomida, S., Yatabe, Y., Tatematsu, Y., Takeuchi, T., Murakami, H., Kondo, Y., Sekido, Y. and Takahashi, T. Roles of ASH1 in DKK1 and E-cadherin repression and neuroendocrine differentiation in lung cancer. *Cancer Res.* 68:1647-1655, 2008.
3. Tokumaru, S., Suzuki, M., Yamada, H., Nagino, N. and Takahashi, T. let-7 regulates Dicer expression and constitutes a negative feedback loop. *Carcinogenesis* 29: 2073-2077, 2008.
4. Tomida, S., Takeuchi, T., Shimada, Y., Arima, C., Matsuo, K., Mitsudomi, T., Yatabe, Y., and Takahashi, T. Relapse-related molecular signature in lung adenocarcinomas identifies patients with dismal prognosis. *J. Clin. Oncol.* (in press)

●●● 競争的資金 ●●●

1. 文部科学省　特定領域研究（2）（がんの診断と疫学・化学予防）ヒト肺がんの個性解明と個別的分子診断・治療への展開（代表者:高橋隆）
2. 日本学術振興会　基盤研究（B）（2）　マイクロRNAと蛋白の発現統御異常の検出によるオーダーメイド癌診断システムの構築（代表者:高橋隆）
3. 文部科学省　グローバルCOEプログラム 機能分子医学への神経疾患・腫瘍の融合拠点　（代表者：祖父江元、分担者：高橋隆、2008）
4. 文部科学省　特定領域研究（1）（がんの診断と疫学・化学予防）　分子疫学コーホート支援委員会（代表者:浜島信之、分担者:高橋隆）
5. 日本学術振興会　基盤研究（C）（2）　DNA複製に伴うリピートインスタビリィティーが発癌と神経疾患に与える影響（代表者:鈴木元、2007）
6. 日本学術振興会　基盤研究（C）（2）　がんの発生と悪性化に関わるゲノムインスタビリティー関連遺伝子の単離（代表者:鈴木元、2008）
7. 日本宇宙フォーラム 宇宙環境利用に関する公募地上研究　宇宙空間でのゲノム恒常性を調べるための細胞評価系の確立（代表者：鈴木元）
8. 日本学術振興会　基盤研究（C）（2）　プロテオミクス技術を応用した網羅的発現解析による肺癌関連タンパクの探索（代表者:柳澤聖）
9. 日本学術振興会　若手研究（B）（2）　術後再発症例に特異的発現パターンの同定と感受性予測を含む個別化診断手法の構築（代表者:冨田秀太）
10. 厚生労働省　がん研究助成金　肺がんの要因と病態に関する研究（代表者:野口雅之、分担者：冨田秀太　2007）
11. 日本学術振興会　若手研究（B）（2）　ヒト肺癌の発生・進展プロセスに関わる新たなリネジ特異的生存シグナル制御機構の解明（代表者:山口知也、2008）
12. 厚生労働省　がん研究助成金　肺がんの要因と病態に関する研究（代表者:野口雅之、分担者：山口知也、2008）

腫瘍生物学分野

Division of Cancer Biology

我々は癌関連遺伝子が如何に腫瘍細胞の悪性転化、浸潤転移の活性化をもたらすかについて系統的に研究を進めている。80年代から多数同定されている癌遺伝子の中のひとつである、非受容体型チロシンキナーゼであるSrcについてその構造と悪性転化のシグナルについて主に研究している。Srcによる癌化のシグナルを明らかにすることで、人の癌の悪性転化、浸潤転移の機構を明らかにし、その成果を癌の治療に応用する研究を展開している。

●●● 構　成　員 ●●●

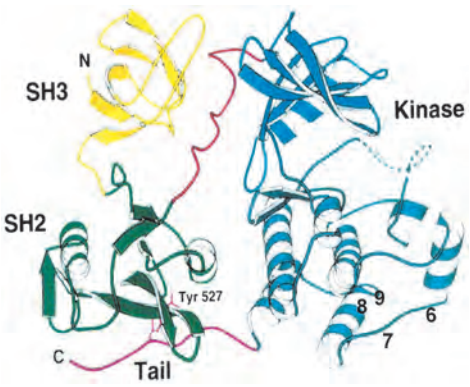
教　授　濵口道成
准教授　千賀　威
助　教　伊藤聡子
研究員　Naing Naing Mon、黄　鵬宇
客員研究者　袁　紅
大学院博士課程
　Biswas Helal Udden、長谷川仁紀、
　Raman Mhammad Aminur、丹下正一朗、
　兵頭寿典、横田紘子
臨床講座大学院生
　原　和生（消化器内科学）、塩浦朋根（整形外科学）、
　前田真男（呼吸器内科学）、青木桃子（腫瘍外科学）、
　鈴木和志（腫瘍外科学）、船坂好平（消化器内科）
大学院修士課程
　平松雅之、小林瑛子、浅野恵理、高原悠子、
　栗林宏和、中山直樹、山口紘生
大学院研究生　平岩由希子

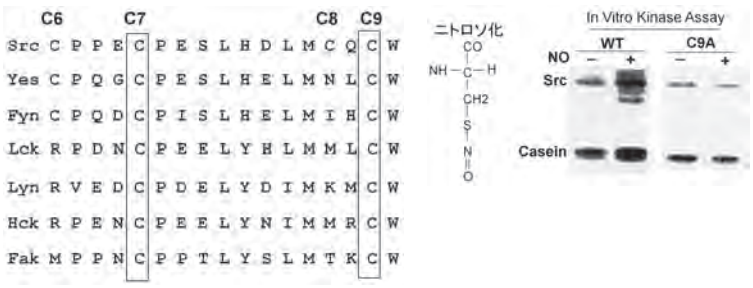
●●● 研究テーマの詳細 ●●●

Srcは膜結合型のチロシンキナーゼであり、細胞の増殖、分化などに関わっており、その活性は主にリン酸化により制御されている。v-Srcはc-SrcのC末が欠損しており、常に酵素が活性化した状態であり、この遺伝子を細胞に導入することにより細胞はがん化する。我々は長年にわたり、このSrcの活性化のメカニズム、またSrcによる癌化のメカニズムについて研究を行ってきた。近年我々はSrcがリン酸化のみではなく、システインの修飾によってもその活性が制御されることを見出した。一酸化窒素（NO）はガス状のシグナル因子であり、様々な蛋白のシステインに結合し、その活性を制御する。我々はNOがSrcのシステインのチオール基に直接結合（ニトロソ化）し、その活性を制御することをみいだしている。その活性に重要なシステインは多くのプロテインキナーゼで保存されており、ニトロソ化は細胞のシグナル伝達、癌化に重要な働きをしている可能性がある。癌細胞にNO産生試薬を加えると癌細胞の浸潤が亢進するが、これにはNOによるSrcの活性化が重要であることを見出している。

v-Srcで癌化した細胞ではアクチン細胞骨格が破壊され、通常の細胞に比べその形態が顕著に変化している。我々はv-Srcによる形態変化のメカニズムも研究しており、SHPS-1という膜貫通型の糖タンパクの発現がその形態を制御することを見出した。v-Srcで癌化した細胞にSHPS-1を発現すると細胞の癌化は抑制され、細胞のアクチン細胞骨格の形成や細胞間の接着が回復する。そしてSHPS-1による細胞の癌化の抑制には、SHPS-1の結合蛋白であるSHP-2というチロシンフォスファターゼが必要であることを発見している。また、乳癌細胞にSHPS-1を発現するとその癌化や浸潤が抑制される。SHPS-1、そしてSHP-2のシグナルを解析することは、細胞の癌化、浸潤の亢進などのメカニズムを明らかにすることにつながると考えられる。

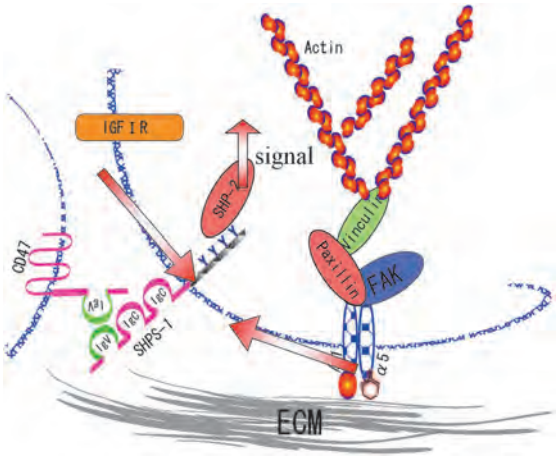
また、我々は網羅的な遺伝子解析による癌の治療の





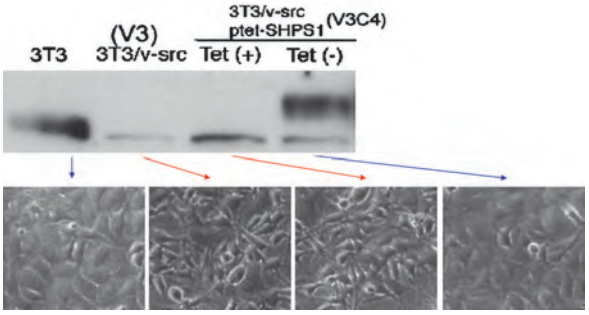
SrcはNOによりシステインがニトロソ化され、活性化する。9番目のシステインはSrcファミリーキナーゼ保存されており、そのシステインをアラニンに変えるとSrcのNOによる活性化が抑制される。

研究を消化器外科と共同で研究しており、Nek2という遺伝子が癌の治療のターゲットになる可能性がある



SHPS-1は膜貫通型の糖タンパクであり、リセプター型チロシンキナーゼなどのシグナルを負に制御すると考えられている。

ことを報告している。胆管癌や乳癌において、Nek2の発現を抑制すると癌の増殖が顕著に抑えられる。Nek2の阻害剤などの開発が、今後の癌の治療に有用である可能性があると考えている。



SHPS-1をテトラサイクリンで誘導発現するv-Src癌化細胞を樹立した。SHPS-1を発現すると、v-Src癌化細胞の形態が通常状態に戻る。

●●● 主な発表論文 ●●●

2007年

1. Huang P, Senga T, Hamaguchi M. 1. A novel role of phospho-beta-catenin in microtubule regrowth at centrosome. *Oncogene.* 2007 Jun 28;26 (30) :4357-71.
2. Yamasaki Y, Ito S, Tsunoda N, Kokuryo T, Hara K, Senga T, Kannagi R, Yamamoto T, Oda K, Nagino M, Nimura Y, Hamaguchi M. SIRPalpha1 and SIRPalpha2: their role as tumor suppressors in breast carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007 Sep 14;361 (1) :7-13.
3. Ruhul Amin AR, Uddin Biswas MH, Senga T, Feng GS, Kannagi R, Agarwal ML, Hamaguchi M. A role for SHPS-1/SIRPalpha in Concanavalin A-dependent production of MMP-9. *Genes Cells.* 2007 Sep;12 (9) :1023-33.
4. Kokuryo T, Senga T, Yokoyama Y, Nagino M, Nimura Y, Hamaguchi M. Nek2 as an effective target for inhibition of tumorigenic growth and peritoneal dissemination of cholangiocarcinoma. *Cancer Res.* 2007 Oct 15;67 (20) :9637-42.

2008年

1. Senga T, Hasegawa H, Tanaka M, Rahman MA, Ito S, Hamaguchi M. The cysteine-cluster motif of c-Src: its role for the heavy metal-mediated activation of kinase. *Cancer Sci.* 2008 Mar;99 (3) :571-5.
2. Takayama Y, Kokuryo T, Yokoyama Y, Nagino M, Nimura Y, Senga T, Hamaguchi M. MEK inhibitor enhances the inhibitory effect of imatinib on pancreatic cancer cell growth. *Cancer Lett.* 2008 Jun 18;264 (2) :241-9.
3. Rahman MA, Senga T, Oo ML, Hasegawa H, Biswas MH, Mon NN, Huang P, Ito S, Yamamoto T, Hamaguchi M. The cysteine-cluster motif of c-Yes, Lyn and FAK as a suppressive module for the kinases. *Oncol Rep.* 2008 Apr;19 (4) :975-80.

●●● 研　究　費 ●●●

2007年

1. 文部科学省　特定領域研究（がん生物）　癌細胞の浸潤転移を活性化するSrcシグナル伝達系の研究（研究代表者　濵口道成）
2. 文部科学省　21世紀COEプログラム　神経疾患・腫瘍の統合分子医学の拠点形成（研究代表者　祖父江元）
3. 科学技術振興事業団　戦略的創造研究推進事業　がんの進展における細胞識別機能を有する糖鎖の研究（研究代表者　神奈木玲児）
4. 日本学術振興会　基盤研究若手B　細胞癌化におけるPDLIM1とPalladinの役割（研究代表者　千賀　威）
5. 日本学術振興会　基盤研究C　一酸化窒素の分子病態：非受容体型チロシンキナーゼのレドックス依存活性化機構（研究代表者　濵口道成）

2008年

1. 文部科学省　特定領域研究（がん生物）　癌細胞の浸潤転移を活性化するSrcシグナル伝達系の研究（研究代表者　濵口道成）
2. 文部科学省　グローバルCOEプログラム　機能分子医学への神経疾患・癒合腫瘍の拠点（研究代表者　祖父江元）
3. 日本学術振興会　基盤研究若手B　細胞癌化におけるPDLIM1とPalladinの役割（研究代表者　千賀　威）
4. 日本学術振興会　基盤研究C　一酸化窒素の分子病態：非受容体型チロシンキナーゼのレドックス依存活性化機構（研究代表者　濵口道成）
5. 財団法人愛知県がん研究振興会　Rasアイソフォームの特性と相違性―細胞癌化を視点として（研究体表者　伊藤聡子）

分子病理学分野
Division of Molecular Pathology

分子病理学分野では神経栄養因子GDNFとそのレセプターであるRETチロシンキナーゼを介した神経細胞の生存・分化機構、腎臓の発生、発がんの分子機構に関する研究を進めている。種々の受容体型チロシンキナーゼおよびその下流で働く細胞内シグナル伝達因子の機能について、細胞レベル、個体レベルでの解析を推進し、器官形成および発がんにおける役割を解明する。

●●● 構　成　員 ●●●

教　授　高橋雅英
准教授　浅井直也
GCOE特任講師　時々輪真由美
研究機関研究員　鈴木智景
大学院博士課程
長谷川正規、佐藤朋子、鈴木智景（以上2008年3月まで）
加藤琢哉、姜　平、三井伸二、高岸麻紀、王　芸、
藤沢治樹、岩越朱里、長谷川太作（消化器内科、2008年3月まで）、萩原純孝（顎顔面外科）、黒土　愛（眼科）、
塚本裕久（産婦人科）、松下悦史（循環器内科）、斎藤尚二（腎臓内科）、萩倉美奈子（泌尿器科）、小原圭（消化器内科）
（共同研究ユニット）
腫瘍病理学准教授　村雲芳樹
高等研究院講師　榎本　篤

●●● 研究テーマの詳細 ●●●

受容体型チロシンキナーゼの下流におけるAktキナーゼの活性化は、細胞の増殖、生存、移動などさまざまな生理機能に重要な役割を果たしていることが知られている。われわれのグループではAktの新規基質Girdinを同定し、Akt-Girdinシグナル伝達系の細胞運動にきわめて重要であることを明らかにしてきた。今回Akt-Girdinシグナル伝達系の血管新生における役割を、個体レベルで明らかにするためGirdin遺伝子のノックアウトマウスの作製を行った。Girdinノックアウトマウス（Girdin-/-マウス）は見かけ上は正常に生まれ、生後7日目頃まではwild typeのマウスと同様に成長した。しかし、Girdin-/-マウスは7日目以降成長がとまり、生後25日目頃までに全例死亡した。マウスを解剖して検索したものの、出血、炎症、浮腫などの異常所見は見られず、死因を特定できなかった。

出生後のVEGF（血管内皮増殖因子）依存性の血管形成としては目の網膜血管が良く研究されている。そこで、生後3日目と7日目の網膜血管形成を調べたところ、Girdin-/-マウスではwild typeに比べ、約40%減少していることが明らかになった。また生後3日目の大脳における血管形成（VEGF依存性かどうかは明らかではない）についても検討した結果、Girdin-/-マウスにおいて約30%減少していた。また生後7日目の大動脈を採取し、コラーゲンゲル上で培養すると、VEGF依存性

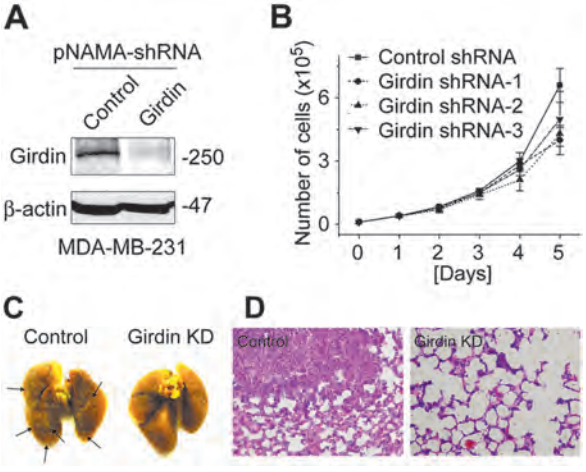


図1　生体内腫瘍進展におけるGirdinの役割
（A）shRNAによるMDA-MB-231乳がん細胞におけるGirdinのノックダウンをウエスタンブロット法で確認した。（B）コントロールおよびGirdinをノックダウンしたMDA-MB-231細胞の増殖能の評価。両者において増殖能に有意差は認めなかった。（C）MDA-MB-231細胞をヌードマウスの皮下に移植し10週間後の肺転移能を比較した。矢印はコントロール細胞を移植した群に肉眼的に確認される肺転移像を示す。（D）肺に転移したMDA-MB-231細胞の組織像（HE染色）。

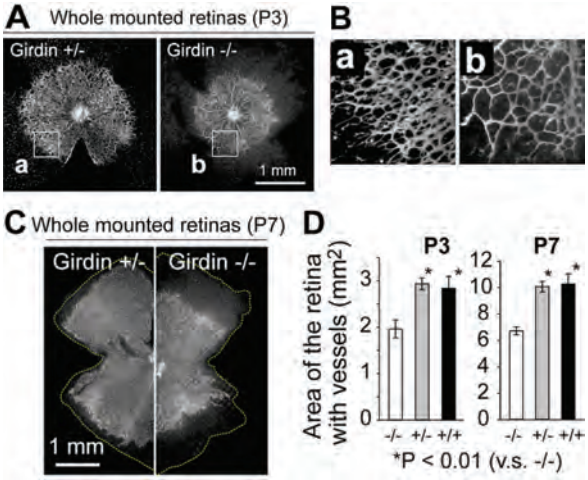


図2　網膜血管新生におけるGirdinの役割
（A）生後3日目（P3）のGirdinヘテロマウスおよびノックアウトマウスの網膜のホールマウント標本。Isolectin B4染色によって血管内皮細胞を可視化した。（B）図Aにおける網膜新生血管の先端部の細胞（tip cell）の拡大図。（C）生後7日目（P7）の網膜のホールマウント標本。ノックアウトマウスでは網膜の末梢部位における血管新生が障害されている。（D）P3およびP7における網膜の新生血管の形成された面積を定量化したノックアウトマウスで有意に低下していた。

に毛細血管が伸長することが知られている。そこで、大動脈を7日間培養し、毛細血管のゲル内への伸長面積を調べた結果、Girdin-/-マウスの大動脈からの伸長は、wild typeに比べ約50%減少していた。以上の結果より、Girdinは成体内において出生後のVEGF依存性の血管新生に関与していることが明らかになった。

また、Akt-Girdinシグナル伝達系の腫瘍細胞の浸潤、増殖における役割についてMDA-MB-231ヒト乳癌細胞を用いて検討した。MDA-MB-231細胞にGirdinのshort hairpin型siRNAをトランスフェクトし、Girdinの発現をノックダウンした細胞株を樹立した（以下MDA-Girdin KOと呼ぶ）。ボイデンチャンバー法やWound healing法により、IGF-1非存在下、存在下におけるMDA細胞とMDA-Girdin KO細胞の細胞運動能を比較したところ、IGF-1存在の有無に関わらずMDA-Girdin KO細胞の運動能が有意に低下していることが判明した。また細胞増殖能を検討した結果、MDA-Girdin KO細胞の増殖能はMDA細胞に比較して経度に低下するものの、両者の間に有意差は認めなかった。さらに、両細胞株を3x106個ヌードマウスの皮下に移植して10週間後の肺への転移能を比較した結果、MDA-Girdin KO細胞の転移能は著しく低下した。以上の結果よりGirdinのノックダウンにより引き起こされるアクチン線維の再構成の異常は、MDA-MB-231細胞の運動能を低下させることより、肺への転移を抑制することが明らかになった。今後Girdinの発現がヒト癌細胞の悪性度に関与しているかどうか、臨床例を用いて検討する必要がある。

●●● 代表的論文 ●●●

1. Ishida, M., Ichihara, M., Mii, S., Jijiwa, M., Asai, N., Enomoto, A., Kato, T., Majima, A., Jiang, P., Murakumo, Y. and Takahashi, M. Sprouty2 regulates growth and differentiation of human neuroblastoma cells through RET tyrosine kinase. *Cancer Sci.* 98: 815-821 (2007).
2. Dambara, A., Morinaga, T., Fukuda, N., Yamakawa, Y., Kato, T., Enomoto, A., Asai, N., Murakumo, Y., Matsuo, S. and Takahashi, M. Nucleolin modulates the subcellular localization of GDNF-inducible zinc finger protein 1 and its roles in transcription and cell proliferation. *Exp. Cell Res.* 313: 3755-3766 (2007).
3. Suzuki, C., Murakumo, Y., Kawase, Y., Sato, T., Morinaga, T., Fukuda, N., Enomoto, A., Ichihara, M. and Takahashi, M. A novel GDNF-inducible gene, BMZF3, encodes a transcriptional repressor associated with KAP-1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 366: 226-232 (2008).
4. Jijiwa, M., Kawai, K., Fukihara, J., Nakamura, A., Hasegawa, M., Suzuki, C., Sato, T., Enomoto, A., Asai, N., Murakumo, Y. and Takahashi, M. GDNF-mediated Signaling via RET Tyrosine 1062 is Essential for Maintenance of Spermatogonial Stem Cells. *Genes Cells*, 13:365-374 (2008).
5. Jiang, P., Enomoto, A., Jijiwa, M., Kato, T., Hasegawa, T., Ishida, M., Sato, T., Asai, N., Murakumo, Y. and Takahashi, M. An actin-binding protein Girdin regulates the motility of breast cancer cells. *Cancer Res.*, 68:1310-1318 (2008).
6. Kitamura, T., Asai, N., Enomoto, A., Maeda, K., Kato, T., Ishida, M., Jiang, P., Watanabe, T., Usukura, J., Kondo, T., Costantini, F., Murohara, T. and Takahashi, M. Regulation of VEGF-mediated angiogenesis by the Akt/PKB substrate Girdin. *Nature Cell Biol.*, 10:329-337 (2008).
7. Hasegawa, T., Enomoto, A., Kato, T., Kawai, K., Miyamoto, R., Jijiwa, M., Ichiahara, M., Ishida, M., Asai, N., Murakumo, Y., Ohara, K., Niwa, Y., Goto, H., and Takahashi, M. Roles of induced expression of MAPK phosphatase-2 in tumor development in RET-MEN2A transgenic mice. *Oncogene* 27: 5684-5695 (2008).
8. Hagiwara, S., Murakumo, Y., Sato, T., Mitsudo, K., Tohnai, I., Ueda, M. and Takahashi, M. Up-regulation of CD109 expression is associated with carcinogenesis of the squamous epithelium of the oral cavity. *Cancer Sci.* 99：1916-1923 (2008).
9. Kato, T., Shimono, Y., Hasegawa, M., Jijiwa, M., Enomoto, A., Asai, N., Murakumo, Y. and Takahashi, M. Characterization of the HDAC1 complex that regulates the sensitivity of cancer cells to oxidative stress. *Cancer Res.* in press (2009).
10. Jiang, P., Enomoto, A. and Takahashi, M. Cell biology of the movement of breast cancer cells: intracellular signaling and the actin cytoskeleton. *Cancer Lett.* in press (2009).

●●● 競争的資金 ●●●

2007年度

1. 日本学術振興会　基盤研究A. Aktの新規基質Girdinとそのファミリー分子の機能多様性と病態における役割（研究代表者　高橋雅英）
2. 文部科学省　特定領域研究（がん特性）　受容体型チロシンキナーゼによる増殖シグナルの制御機構（研究代表者　高橋雅英）
3. 日本学術振興会　萌芽研究　GPIアンカー型膜蛋白CD109を標的とした扁平上皮癌に対する新規診断法の開発（研究代表者　高橋雅英）
4. 日本学術振興会　グローバルCOEプログラム　機能分子医学への神経疾患・腫瘍の融合拠点（研究代表者　祖父江元）

2008年度

1. 日本学術振興会　基盤研究A. Aktの新規基質Girdinとそのファミリー分子の機能多様性と病態における役割（研究代表者　高橋雅英）
2. 文部科学省　特定領域研究（がん特性）　受容体型チロシンキナーゼによる増殖シグナルの制御機構（研究代表者　高橋雅英）
3. 日本学術振興会　萌芽研究　GPIアンカー型膜蛋白CD109を標的とした扁平上皮癌に対する新規診断法の開発（研究代表者　高橋雅英）
4. 日本学術振興会　グローバルCOEプログラム　機能分子医学への神経疾患・腫瘍の融合拠点（研究代表者　祖父江元）

神経情報薬理学分野

Division of Neuroscience

細胞は固有の機能を果たすために高度に極性化している。神経細胞は1本の軸索と複数の樹状突起という極性を持ち、方向性を持った情報の流れを作り出している。遊走細胞は前後軸を形成し効率的に移動する。我々の研究室では神経細胞および遊走細胞を用いて細胞が極性を確立する分子メカニズムの解明を目指している。さらに、重篤な精神疾患である統合失調症の発症機序を細胞レベル、分子レベルで明らかにする研究を進めている。

●●● 構　成　員 ●●●

教　授　貝淵弘三
准教授　天野睦紀
講　師　田谷真一郎
助　教　有村奈利子
ＰＤＦ　坪井大輔、中山雅敬、匹田貴夫、篠田友靖、王淑杰

大学院生
黒田摂子、伊藤教道、黒田啓介、浦口淳子、飯塚美知郎、中牟田信一、佐藤和秀、小林香織、島田明子、西岡陽介、津村勇多、船橋靖広、舟橋祐介、藤野泰孝、掛布真愛、原田英典、松沢健司、瀧健太朗、藤末慎

●●● 研究テーマの詳細 ●●●

1) 統合失調症の発症機構の解明

統合失調症は全人口の約1%が発症する重篤な精神疾患である。統合失調症の発症には遺伝的背景が大きく関与する。統合失調症の病態は神経伝達物質の産生や受容体の機能異常によるものとされていたが、現在では神経の発生・発達段階における障害が大きく関与していると考えられている。

スコットランドにおいて統合失調症多発家系の遺伝学的解析が行われ、第1番染色体と第11番染色体の相互転座により破壊される遺伝子、disrupted in schizophrenia 1（DISC1）が同定された。我々はDISC1がモーター蛋白質であるKinesin-1と積み荷分子であるNUDEL/LIS1/14-3-3ε複合体およびGrb2との結合を仲介する「積み荷受容体」として機能する事を見出した（図1）。DISC1はこれら積み荷分子の軸索先端部への輸送を介して神経軸索の伸長を制御している。一方、発生後期の神経細胞においてDISC1は樹状突起に局在化する。我々はDISC1が細胞内のカルシウムイオン濃度調整に関与するinositol triphosphate receptor（IP3R）mRNAと直接結合し、樹状突起へと輸送する事を見出した（図2）。DISC1の神経発生・発達における機能を明らかにする事で、神経発達障害による統合失調症発症モデル動物の確立が期待される。

2) Rho-キナーゼによる細胞遊走の制御機構

組織の形成、創傷治癒等において様々な細胞の遊走が見られる。遊走する細胞は前後軸という極性を形成している。細胞極性形成の制御において鍵となるタンパク質複合体としてPar3, Par6, aPKCより構成されるPar複合体が知られている。Par複合体は線虫からヒトまで高度に保存されており、神経細胞の軸索・樹状突起の運命決定、上皮細胞の極性形成、幹細胞の不等分裂、細胞遊走など細胞極性において本質的な役割を果たす。

細胞遊走の極性化においてRhoファミリー低分子量G蛋白質のクロストークが重要であることが知られている。遊走細胞の細胞前部はラッフリングと呼ばれるひだ状の膜構造を形成する。我々は細胞-基質間接着からのシグナル下流においてCdc42がPar複合体を介

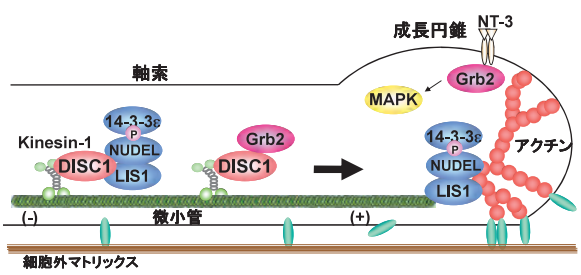


図1. DISC1による軸索伸長制御機構

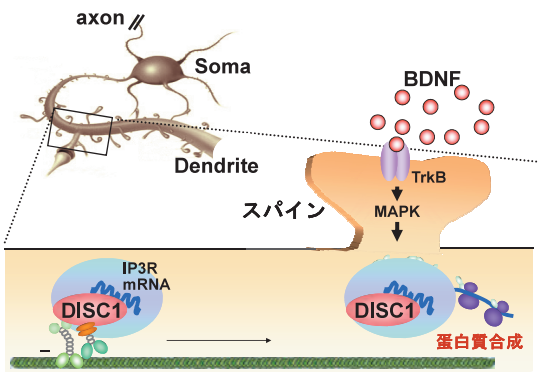


図2. DISC1によるmRNA輸送モデル

してRac1を活性化し、ラッフリング形成を促進することを明らかにした（図2）。一般にラッフリングではRac1活性が高いとされているが、極めて微小なスケールではRhoAの活性が高い領域とRac1の活性が高い領域に分かれており、互いの活性が拮抗している。我々はRhoA活性化領域においては、RhoAのエフェクターであるRho-キナーゼがPar3をリン酸化する事でCdc42によるRac1活性化を阻害し、異所性のラッフリング形成を抑制する事を見出した（図3）。本研究を遂行する事で、動脈硬化症などの疾患に関与するマクロファージや平滑筋細胞などの遊走を特異的に阻害する薬剤の開発が期待される。

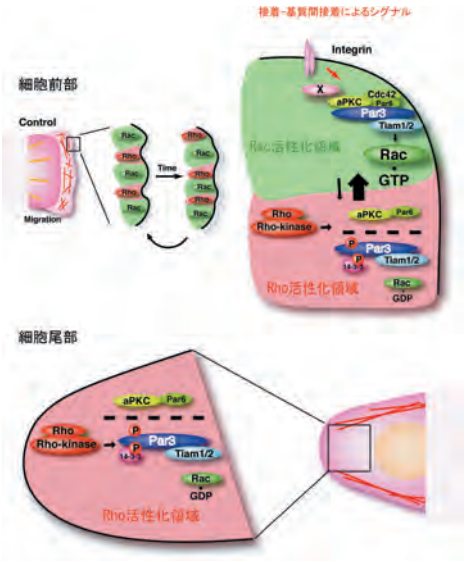


図3. Rho-キナーゼによる細胞遊走の制御機構

●●● おもな発表論文 ●●●

1. Nakayama M, Goto TM, Sugimoto M, Nishimura T, Shinagawa T, Ohno S, Amano M, Kaibuchi K. Rho-kinase phosphorylates PAR-3 and disrupts PAR complex formation. *Dev Cell.* 14:205-215. 2008
2. Mori K, Amano M, Takefuji M, Kato K, Morita Y, Nishioka T, Matsuura Y, Murohara T, Kaibuchi K. Rho-kinase contributes to sustained RhoA activation through phosphorylation of p190A RhoGAP. *J Biol Chem.* (in press) 2008
3. Watanabe T, Wang S, Kakeno M, Usukura J, Kaibuchi K. Ultrastructural study of Rac1 and its effectors beneath the substratum-facing membrane. *Cell Struct Funct.* 33:101-107. 2008
4. Ikeda M, Hikita T, Taya S, Uraguchi-Asaki J, Toyo-oka K, Wynshaw-Boris A, Ujike H, Inada T, Takao K, Miyakawa T, Ozaki N, Kaibuchi K, Iwata N. Identification of YWHAE, a gene encoding 14-3-3epsilon, as a possible susceptibility gene for schizophrenia. *Hum Mol Genet.* 17:3212-3222. 2008
5. Sugimoto M, Inoko A, Shiromizu T, Nakayama M, Zou P, Yonemura S, Hayashi Y, Izawa I, Sasoh M, Uji Y, Kaibuchi K, Kiyono T, Inagaki M. The keratin-binding protein Albatross regulates polarization of epithelial cells. *J Cell Biol.* 183:19-28. 2008
6. Nishimura T, Kaibuchi K. Numb controls integrin endocytosis for directional cell migration with aPKC and PAR-3. *Dev Cell.* 13:15-28. 2007
7. Sugimoto M, Nakayama M, Goto TM, Amano M, Komori K, Kaibuchi K. Rho-kinase phosphorylates eNOS at threonine 495 in endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 361:462-467.2007
8. Takefuji M, Mori K, Morita Y, Arimura N, Nishimura T, Nakayama M, Hoshino M, Iwamatsu A, Murohara T, Kaibuchi K, Amano M. Rho-kinase modulates the function of STEF, a Rac GEF, through its phosphorylation. *Biochem Biophys Res Commun.* 355:788-794. 2007
9. Ishizuka K, Chen J, Taya S, Li W, Millar JK, Xu Y, Clapcote SJ, Hookway C, Morita M, Kamiya A, Tomoda T, Lipska BK, Roder JC, Pletnikov M, Porteous D, Silva AJ, Cannon TD, Kaibuchi K, Brandon NJ, Weinberger DR, Sawa A. Evidence that many of the DISC1 isoforms in C57BL/6J mice are also expressed in 129S6/SvEv mice. *Mol Psychiatry.* 12:897-899. 2007
10. Yagita Y, Kitagawa K, Sasaki T, Terasaki Y, Todo K, Omura-Matsuoka E, Kaibuchi K, Hori M. Rho-kinase activation in endothelial cells contributes to expansion of infarction after focal cerebral ischemia. *J Neurosci Res.* 85:2460-2469. 2007

●●● おもな研究費 ●●●

1. 学術創成．中枢神経系の温存的神経再生療法の確立に関する開発的研究．H15～19（研究代表者　木山 博資）
2. 特定領域研究（分子脳）．神経細胞の極性形成機構の解明．H17～21（研究代表者　貝淵 弘三）
3. CREST．神経発達関連因子を標的とした統合失調症の分子病態解明．H19～24（研究代表者　貝淵 弘三）
4. 基盤S．遊走細胞と神経細胞の極性形成を制御する分子ネットワーク．H20～24（研究代表者　貝淵 弘三）
5. 学術フロンティア推進事業．脳とこころの発達における神経科学的・心理学的アプローチ．H19～23（研究代表者　金田 典雄）
6. 基盤C．Rhoファミリーシグナル伝達分子を対象とした疾患関連因子の探索と解析．H20～22（代表者　天野 睦紀）

機能分子制御学分野

Division of Molecular Biochemistry

機能分子制御学分野では、細胞増殖、分化、死を制御している細胞膜および細胞内の機能分子の同定および作用機構を解明するとともに、その成果をふまえて癌や炎症および神経変性疾患の新しい治療法の開発をめざしている。

●●● 構　成　員 ●●●

教　授　古川鋼一
准教授　浦野　健（2007年5月まで）
講　師　岡島徹也（2008年4月より）
助　教　山内祥生
助　教　浜村和紀（2008年4月より）
外国人特別研究員　章　青
受託研究派遣研究員　徳田典代
機関研究員　松原　毅
非常勤講師　古川圭子（中部大学）、田島織絵（中部大学）
客員研究者　橘高大二、土田明子（野口研）
大学院（博士課程）
伴　玲子、董　宇、大海雄介、近藤裕史、安藤玲子、範　暁燕、橋本　登、森　敦史、大川祐樹（進学）、松本康之（進学）、堀田宏司
大学院（修士課程）
牧野勇介（他2名）、高橋昌剛、齋藤千佳、尾高由佳、稲垣邦江、伊藤静香、（生命農学研究科から）堺谷祐太、伊藤麻紀子、松浦愛子

●●● 研究テーマの詳細 ●●●

糖タンパク質、糖脂質などの複合糖質に結合する糖鎖の、細胞増殖、分化、死などの細胞運命の決定における重要な役割につき、糖鎖合成系遺伝子の単離、糖鎖構造の同定、反応分子の同定を進めるとともに、糖鎖機能の具体的な作用機序と帰結に関して広範な解析を展開し、その治療応用を志向してきた。

悪性黒色腫におけるガングリオシドGD3の、増殖シグナル、接着シグナルの増強機構、アダプタータンパク質を標的としたRNAi治療の試み、GD3近傍の相互作用分子の同定などを行い、脂質ラフトにおける糖鎖のシグナル調節機能が明らかになった（図1）。また、糖脂質糖鎖の欠損マウスを用いた糖鎖の機能解析を行い、ガングリオシドによる補体と炎症の制御機能、とくにin vivoでのラフト機能の制御を介した神経組織の健常性の維持機能（図2）、グロボ系糖脂質によるLPSシグナルの制御機能が新たに示された。

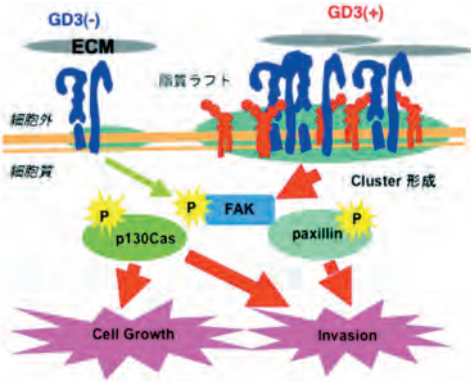


図1．GD3はインテグリンのcluster形成を促進してメラノーマの接着能を増強する．

Notchなどのタンパク質の細胞外ドメインに、O-GlcNAc構造が存在することが示され、O-Fucose構造の機能と合わせてその意義を解明中である（図3）。

糖鎖変異マウスを、癌細胞由来の糖脂質画分で免疫することによって、新規の癌関連糖脂質を認識するモノクローナル抗体を樹立した。これまで、腎癌、肺癌、卵巣癌などに対するクローンを取得し、反応糖鎖の構造を検討中である。

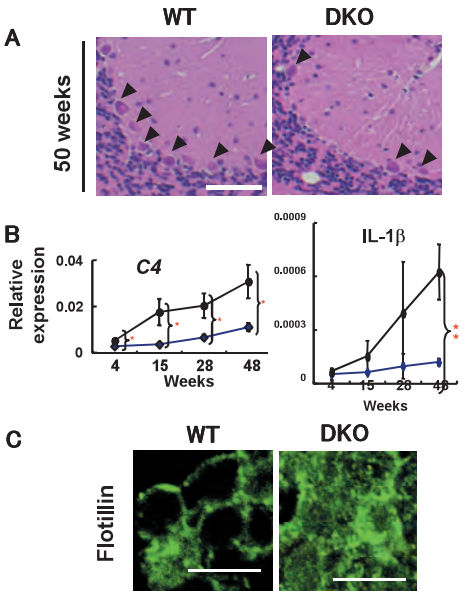


図2．GM3-only mice 小脳における補体活性化、炎症反応、脂質ラフトの破壊と、その結果としての神経変性．
A. Purkinje 細胞の脱落
B. 補体（C4）、サイトカイン（IL-1β）の発現亢進
C. Flotillin の異常組織染色パターン．

さらに、マウスLewis肺癌細胞の高転移性亜株を樹立して、転移能に関わる分子の同定と作用機構を解析してきた。とくに、GM1の転移抑制機能の機序、インテグリンを介してのGAPタンパク質の機能亢進に基づく転移能上昇のメカニズムを明らかにしてきた。

癌の再発や転移の基になると考えられている“癌幹細胞”の分子基盤の解明、および癌幹細胞を的確かつ敏感に検出し除去するためのプローブ開発を進めている。具体的には、マーカーとされるCD133分子の機能解析をふまえて、真の癌幹細胞のマーカーとなりうる亜型の検出プローブの開発をめざしている。

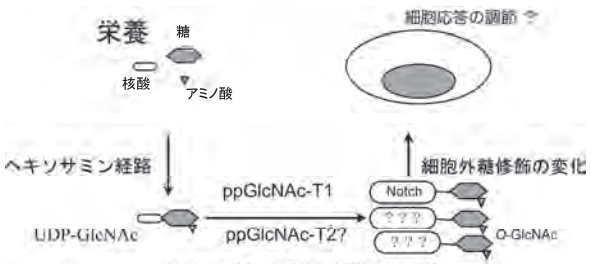


図3. O-GlcNAc装飾による細胞外環境の制御機構

おもな発表論文

1. Yamauchi, Y., Reid, P.C., Sperry, J.B., Furukawa, K., Takeya, M., Chang, C.C., Chang, T.Y.. Plasma membrane rafts complete cholesterol synthesis by participating in retrograde movement of precursor sterols. *J. Biol. Chem.* 282, 34994-35004, 2007
2. Takemoto, A., Murayama, A., Katano, M., Urano, T., Furukawa, K., Yokoyama, S., Yanagisawa, J., Hanaoka, F., Kimura, K. Analysis of the role of Aurora B on the chromosomal targeting of condensin I. *Nucleic Acids Res.* 35, 2403-2412, 2007
3. Fujita, A., Cheng, J., Hirakawa, M., Furukawa, K., Kusunoki, S., Fujimoto, T. Gangliosides GM1 and GM3 in the living cell membrane form clusters susceptible to cholesterol depletion and chilling. *Mol. Biol. Cell,* 18, 2112-2122, 2007
4. Kondo, Y., Shen, L., Cheng, A., Ahmed1, S., Boumber, Y., Charo, C., Yamochi, T., Urano, T., Furukawa, K., Kwabi-Addo, B., Gold, D.L., Sekido, Y., Hui-Ming, Huang, T., and Issa, J.-P. J. Gene silencing in cancer by histone H3 lysine 27 tri-methylation independent of promoter DNA methylation. *Nat. Genet.* 40: 741-750, 2008
5. Matsumoto, Y., Yuki, N., Van Kaer, L., Furukawa, K., Hirata, K., and Sugita, M. Guillain-Barre syndrome-associated IgG responses to gangliosides are generated independently of CD1 function in mice. *J. Immunol.* 180: 39-43, 2008
6. Furukawa, K., Aixinjueluo, W., Kasama, T., Ohkawa, Y., Yoshihara, M., Ohmi, Y., Tajima, O., Suzumura, A., Kittaka, D., and Furukawa, K. Disruption of GM2/GD2 synthase gene resulted in neo-expression of 9-O-acetyl GD3 irrespective of Tis21. *J. Neurochem.* 105, 1057-1066, 2008
7. Kittaka, D., Itoh, M., Ohmi, Y., Kondo, Y., Fukumoto, S., Urano, T., Tajima, O., Furukawa, K., and Furukawa, K. Impaired hypoglossal nerve regeneration in complex ganglioside-lacking mutant mice: down-regulation of neurotrophic factors and receptors as possible mechanisms. *Glycobiology* 18, 509-516, 2008
8. Furukawa, K., Hamamura, K., Nakashima, H., Furukawa, K. Molecules in the signaling pathway activated by gangliosides can be targets of therapeutics for malignant melanomas. *Proteomics* 8, 3312-3316, 2008
9. Ohkawa, Y., Miyazaki, S., Miyata, M., Hamamura, K., Furukawa, K., Furukawa, K. Essential roles of integrin-mediated signaling for the enhancement of malignant properties of melanomas based on the expression of GD3. Biochem. *Biophys. Res. Commun.* 373, 14-19, 2008
10. Matsuura, A., Ito, M., Sakaidani, Y., Kondo, T., Murakami, K., Furukawa, K., Nadano, D., Matsuda, T. and Okajima, T. O-linked N-acetylglucosamine is present on the extracellular domain of notch receptors. *J. Biol. Chem.* 283, 35486-35495, 2008

おもな研究費

2007～2008年度

1. 学術振興会（基盤研究B）スフィンゴ糖脂質による生体調節における分子クラスター形成と特異性の創出機構　古川鋼一 代表 2007-2008
2. 文部科学省科学研究費（特定領域研究 感染マトリックス）糖脂質糖鎖を受容体とする細菌毒素の毒性発現機構　古川鋼一 代表 2007-2008
3. バイオテクノロジー開発技術研究組合 受託研究 糖鎖欠損マウスを用いた高性能モノクローナル抗体の作製と癌関連糖脂質の同定技術の開発　古川鋼一　代表 2007-2008
4. 文部科学省 21世紀COEプログラム 神経変性疾患と悪性腫瘍の分子医学（代表 祖父江元、分担 古川鋼一）2007
5. 文部科学省 グローバルCOEプログラム 機能分子医学への神経疾患・腫瘍の融合拠点（代表 祖父江元、分担 古川鋼一）2008
6. 文部科学省科研費（特定領域研究 グライコミクス）研究成果公開発表（A）「第3の生命鎖：糖鎖の謎が今、解る」 古川鋼一 2007
7. 学術振興会（若手研究A）Ofut1によるNotch受容体の構造•機能の調節機構　岡島徹也 2007-2008
8. 学術振興会（若手研究B）ルイス肺癌におけるintegrin及びRho制御分子の共同作用機構の解明 章青 2007
9. 学術振興会（若手研究B）In vivoにおける糖脂質糖鎖による脂質ラフトの制御機構　徳田典代 2008
10. 科学技術振興調整費、外国人研究員研究費、若手研究B（山内祥生）、特別研究促進費（浜村和紀）、学術振興会研究員研究費（伴、大海）など

分子標的治療学

Molecular Mycology and Medicine

**真菌は最も単純な真核生物として、私たちの体を構成している細胞の基本的特徴を備えている。
また真菌の中には、ヒトなどへ感染を起こして様々な疾患の起因菌ともなる病原性真菌も存在する。
当分野では真菌を材料として、細胞骨格、ストレス応答、臨床分離株のタイピングなどを
テーマにさまざまな角度からアプローチを行っている。
医療の高度化、難治化に伴い今後真菌感染は増加すると予想されており、
真菌を通して得られ、発信される情報は重要さを増すと考えられている。
当分野の研究の発展と継続が真菌研究をリードしブレイクアウトすることをめざし、
鋭意研究を進めている。**

●●● 構　成　員 ●●●

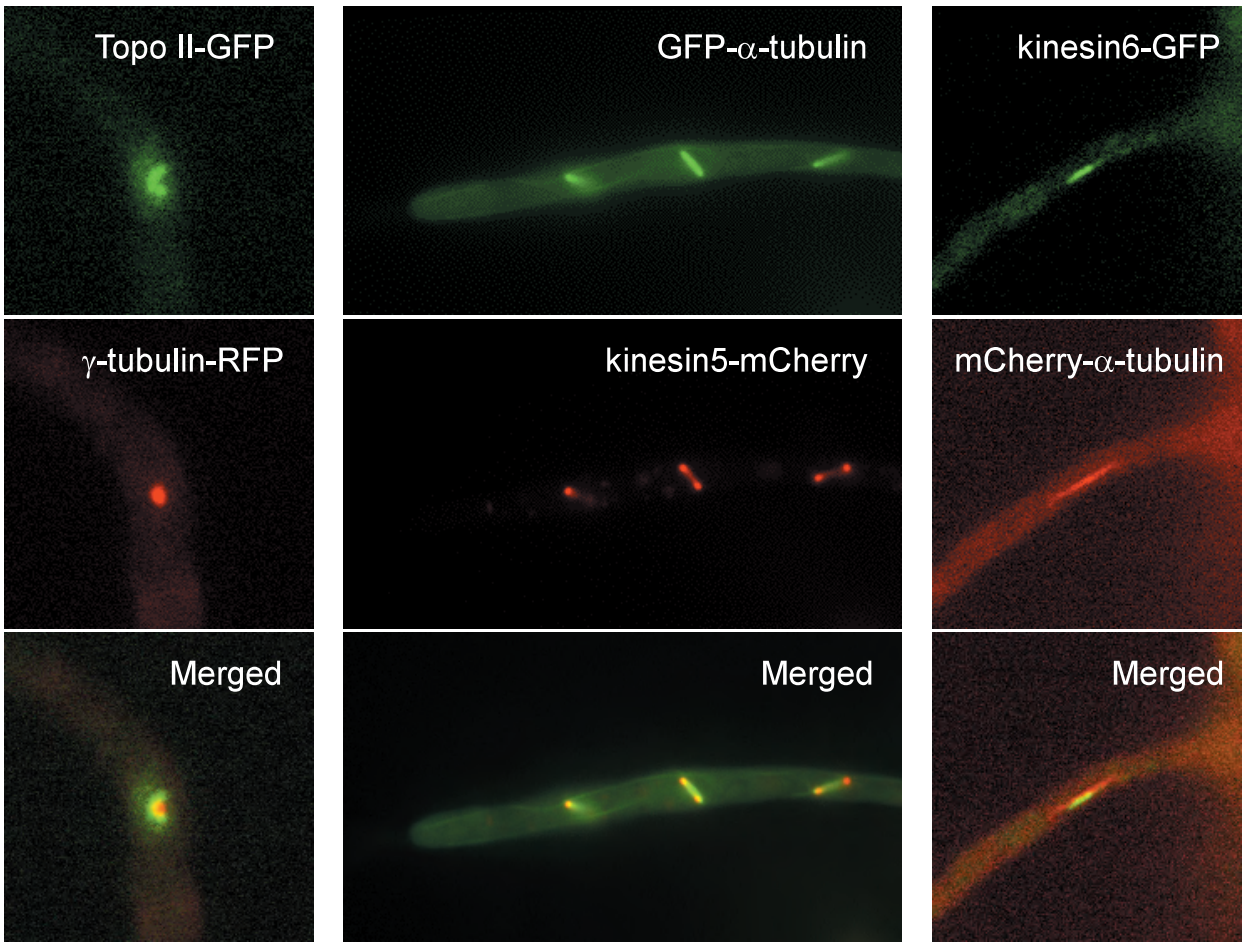
准教授　中川善之
講　師　神戸俊夫
助　教　紅　朋浩
大学院生
（皮膚科）服部尚生（～2008. 3）、足立秀禎（2007. 4～）、
清水和栄（2007. 4～）
（愛知学院大学歯学部）高木雄基（2008. 11～）、
（修士）古市英之（～2007. 9）
学振特別研究員　今西貴之（～2008. 3）

●●● 研究テーマの詳細 ●●●

Ⅰ．病原性微生物が生体内に侵入して感染を成立させるためには、免疫系細胞から放出される活性酸素による殺菌から免れることが必須条件である。代表的な抗酸化酵素であるカタラーゼに注目し*C. albicans*カタラーゼ遺伝子の破壊株を作成したところ、単にカタラーゼ活性を失うのみならず、菌糸成長にも欠損を示すことを見いだした。菌糸成長能はこの酵母が生体内で臓器侵襲を試みる際に、細胞や組織に取り付く足がかりとなる重要な機能である。近年、高等生物を始めとして細胞内のレドックス制御がシグナル伝達経路のキーサブスタンスであるという認識が広まりつつある。カタラーゼ活性を失って正常なレドックス制御に変調を来した結果、菌糸成長欠損を示すに至ったとの仮説のもと、レドックス制御と菌糸成長の関連について研究を進めている。またカタラーゼ遺伝子破壊株が界面活性剤や高温培養に感受性を示すことや形質転換の受容菌となれなくなることから、カタラーゼ欠失が細胞表層に何らかの影響を与えているものと考え、カタラーゼの局在も含めて検討を加えている。

Ⅱ．カンジダ症の多くは*C. albicans*によるが、近年、抗真菌薬に低感受性を示すカンジダ種がカンジダ症の原因となる例が増加している。さらに、カンジダ属酵母による院内感染も注目されるようになってきた。これらの状況に対応するため、的確なカンジダ症の治療に必要なカンジダ属酵母の特異的・迅速同定法を確立してきた。さらに、マイクロサテライトおよびRPSなどの反復配列の多様性に基づいたgenotype解析を*C. albicans*を中心に進め、株レベル識別による感染経路の特定やgenotypeと感染発症（表在性感染と深在性感染）との関係を調べる。

Ⅲ．分子遺伝学的なアプローチに卓越した真菌を材料に、細胞の増殖や成長における細胞骨格の多面的機能を解析している。これまで、チューブリン・微小管系を中心に、チューブリンや関連する分子の普遍性と種特異性を明らかにしてきた。現在は、チューブリン・微小管系の管制拠点である中心体に注目し、γチューブリンをはじめとする中心体構成タンパク質間の相互関係を解析している。中心体は染色体の正確な分配に関わる重要な細胞器官であるばかりでなく、近年、細胞内情報が離合集散する拠点としても注目を集めており、細胞骨格による細胞内の時空間制御の一端を解き明かすべく、遺伝学的手法に加え、イメージング技術を組み合わせた研究を進めている。一方、これらの分子は神経の発達や細胞の増殖と深く関わっており、数多くの抗ガン剤や抗真菌剤の標的でもある。γチューブリンの構造解析から得た知見に基づき、新規なチューブリン阻害剤の研究を行なっている。



分裂期の糸状菌細胞 (Aspergillus nidulans)。蛍光タンパク質タグを標的遺伝子に組み込み、生細胞観察 (live imaging) した。
左：トポII (キネトコア) とγチューブリン (中心体)、中央：キネシン5とαチューブリン (中期紡錘体)、
右：キネシン6とαチューブリン (後期紡錘体)。

●●● おもな発表論文 ●●●

2007年度

1. Hisao Hattori, Yasushi Tomita, Toshio Kanbe. A case of oral geotrichosis caused by Geotrichum capitatum in an old patient. *J. Infect. Dis.,* 60: 300-301, 2007.
2. Hiroshi Matsuoka, Dang Thi Vinh Thuan, Huynh van Thien, Toshio Kanbe, Amadu Jalloh, Makoto Hirai, Meiji Arai, Nguyen The Dung and Fumihiko Kawamoto. Seven different glucose-6-phosphate dehydrogenase variants including a new varient distributed in Lam Dong province in Southern Vietnam. *Acta Med. Okayama,* 61: 213-219, 2007.

2008年度

1. Toshio Kanbe. Molecular approaches in the diagnosis of dermatophytosis. *Mycopathologia,* 166:307-317, 2008
2. Keiko Okamura, Toshio Kanbe and Akira Hiraishi. Rhodplanes serenus sp. nov., a purple nonsulfer bacterium isolated from pond water. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.,* 2008, in press
3. Yoshiyuki Nakagawa , (2008) The catalase gene disruptant of the human pathogenic yeast *Candida albicans* is defective in hyphal growth, and a catalase-specific inhibitor can suppress hyphal growth of wild-type cells. *Microbiol Immunol* 52: 16-24

●●● 競争的資金 ●●●

1. 基盤研究 (B) (分担) 2007-2009年度
「新型熱帯熱マラリア原虫の分子疫学的研究と生殖母体の培養の試み」
2. 基盤研究 (C) 2008年
細胞の極性成長を支える多分子間相互作用ネットワークの解析 (研究代表者　紅　朋浩)

神経遺伝情報学分野

Division of Neurogenetics and Bioinformatics

当研究室では、各種神経筋疾患のpre-mRNA splicing病態・制御研究、ならびに、先天性筋無力症候群をはじめとする細胞外分子欠損症に対するprotein anchoring therapy開発、分子状水素の抗酸化効果の研究を行なっている。さらに、バイオインフォマティクス手法を用いたヒト遺伝情報解析を、ベンチトップ研究手法と融合させる取り組みを行っている。

●●● 構　成　員 ●●●

教　授　大野欽司
准教授　松浦　徹
助　教　増田章男、伊藤（笹谷）美佳子
GCOE研究員　黒崎辰昭
大学院（博士）
　付　源、金子浩史（整形外科）、山本隆一郎（整形外科）、
　東　慶輝（小児科）
客員研究者　高　開屏
技術補佐員　板野恵子
事務補佐員　宮崎あゆ美

●●● 研究テーマの詳細 ●●●

Ⅰ．Pre-mRNA splicing病態・制御研究

限られた数の遺伝子から多様なタンパク質を作るために、ヒトは組織特異的・発達段階特異的なalternative splicingを行っている。alternative splicingは各遺伝子上のsplicing *cis*-elementsと、それらに結合する組織特異的・発達段階特異的に発現するsplicing *trans*-factorsによりコントロールされている（図1）。当研究室では、splicing *cis*-elementsを破断する遺伝子変異を同定し、その*cis*-elementに結合する*trans* factorの同定を行っている。同定をしたsplicing *trans*-factorの新規標的遺伝子の同定やmRNA代謝・発現調節に及ぼす機能の解析を行っている。

また、splicing *trans*-elementの発現調節異常が疾患の本態である筋強直性ジストロフィーにおいて、splicing異常を受ける遺伝子の網羅的な解析をAffymetrix Exon Arrayを用いて行い、その解析ソフトを自主開発している。

さらに、branch point, polypyrimidine tract, 3’ and 5’ splice sitesなどの古典的なsplicing *cis*-elementsはヒトではdegenerativeであり、そのdegeneracyのsplicing *cis*-elementsの遺伝子変異に対するtoleranceの包括的な定量化を試みている。

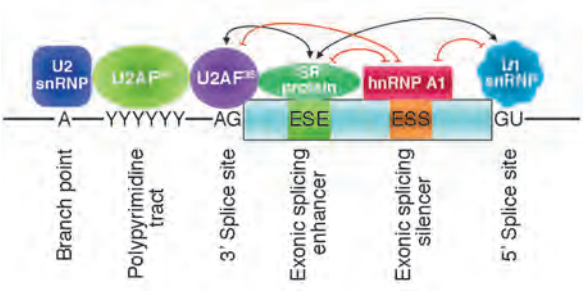


図1．スプライシングに関与する*cis*-elementsと*trans*-factors

Ⅱ．先天性筋無力症候群の病態・制御研究

先天性筋無力症候群（congenital myasthenic syndromes, CMS）は、神経筋接合部情報伝達の障害により病的な筋力低下と易疲労性が生じる疾患群である。Collagen Q（ColQ）はacetylcholinesterase（AChE）をシナプス基底膜にanchoringをする細胞外マトリックス分子であり、ColQの欠損にて終版AChE欠損症を惹き起こす。当研究室ではColQがシナプス基底膜にanchoringをするシグナルを有する細胞外分子であることを利用して、Colqノックアウトマウスのシナプス基底膜へのヒトColQの選択的なanchoringが行なわれることを証明している（図2）。現在、このタンパク標的療法の他の細胞外マトリック

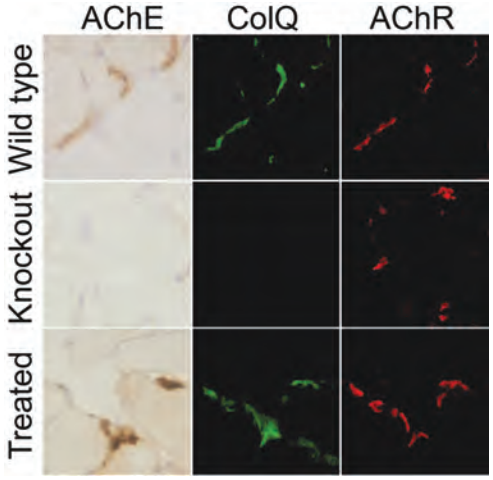


図2．AAV8-*COLQ*によるprotein anchoring therapy

スタンパク欠損症・異常症への応用研究を行っている。

Ⅲ．分子状水素の抗酸化効果研究

分子状水素はhydroxyl radicalのみを選択的に除去する弱い抗酸化剤であり、各種の酸化ストレス病態に対する顕著な効果がこの1.5年間の間に報告されてきている。当研究室ではパーキンソン病モデル動物に対する分子状水素の顕著な効果を実証し、現在、水素の作用分子機構の研究を行っている（図3）。

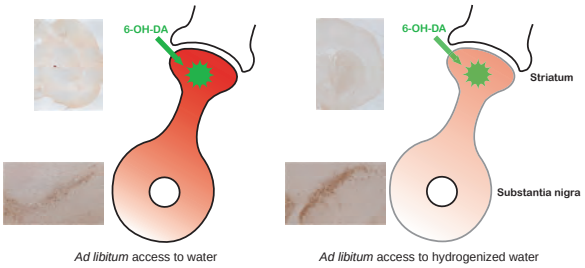


図3．分子状水素のドパミン神経細胞死抑制効果

●●● おもな発表論文 ●●●

2007年

1. Masuda A et al. Essential role of GATA transcriptional factors in the activation of mast cells. *J Immunol* 2007, 178:360-368.
2. Sahashi K, et al. In vitro and in silico analysis reveals an efficient algorithm to predict the splicing consequences of mutations at the 5' splice sites. *Nucleic Acids Res* 2007, 35:5995-6003.
3. Ichihara M et al. Thermodynamic instability of siRNA duplex is a prerequisite for dependable prediction of siRNA activities. *Nucleic Acids Res* 2007, 35:e123.

2008年以降

4. Shen X-M et al. Congenital myasthenia-related AChR delta subunit mutation interferes with intersubunit communication essential for channel gating. *J Clin Invest* 2008, 118: 1867-1876.
5. Masuda A et al. hnRNP H enhances skipping of a nonfunctional exon P3A in *CHRNA1* and a mutation disrupting its binding causes congenital myasthenic syndrome. *Hum Mol Genet* 2008, 17: 4022-4035.
6. Gao K et al. Human branch point consensus sequence is yUnAy. *Nucleic Acids Res* 2008, 36: 2257-2267.
7. Saito T et al. Myotonic dystrophy type 2 in Japan: ancestral origin distinct from Caucasian families. *Neurogenetics* 2008, 9:61-63.
8. Kurosaki T et al. Long-range PCR for the diagnosis of spinocerebellar ataxia type 10. *Neurogenetics* 2008, 9: 151-152.
9. Bian Y et al. Tannic acid facilitates expression of the polypyrimidine tract binding protein and alleviates deleterious inclusion of *CHRNA1* exon P3A due to an hnRNP H-disrupting mutation in congenital myasthenic syndrome. *Hum Mol Genet* in press.
10. Yuan F et al. Molecular hydrogen is protective against 6-hydroxydopamine-induced nigrostriatal degeneration in a rat model of Parkinson's disease. *Neurosci Lett* in press

●●● 競争的資金 ●●●

2007年度～2008年度

1. 特定領域研究・ゲノム4領域・生命システム情報「ヒトゲノム配列解析によるRNAスプライシングとRNA代謝機構の研究」（研究代表者:大野欽司）
2. 特定領域研究・ゲノム4領域・生命システム情報「In silico解析とin vitro解析によるRNAスプライシング機構の研究」（研究代表者:大野欽司）
3. 特定領域研究・脳5領域・病態脳「脊髄小脳変性症10型の神経変性とインスタビリティ-機構」（研究代表者:松浦徹）
4. 基盤研究（B）（一般）「神経筋接合分子欠損症および他の筋疾患におけるmRNA病態研究と治療法開発研究」（研究代表者:大野欽司）
5. 基盤研究（C）（一般）「優性遺伝性非翻訳リピート病の異常スプライシング病態研究」（研究代表者:松浦徹）
6. 基盤研究（C）（一般）「アレルギー性炎症におけるRNA結合蛋白ROD1の役割」（研究代表者:増田章男）
7. 新学術領域研究（研究課題提案型）「非翻訳リピート病―SCA10・DM2　異常伸長リピートRNAの代謝制御」（研究代表者:松浦徹）
8. 新学術領域研究（研究課題提案型）「生活環境における吸入気体組成の調節に基づく健康維持と疾患制御の試み」（研究分担者:増田章男）
9. 若手研究（B）「神経筋接合部信号伝達障害に対するタンパク標的治療法の開発研究」（研究代表者:伊藤美佳子）
10. 厚生労働省科学研究費補助金　難治性疾患克服研究助成金　運動失調症に関する調査研究「非翻訳領域変異による優性遺伝性脊髄小脳変性症の病態解析」（分担研究者:松浦徹）
11. 厚生労働省科学研究費補助金　こころの健康科学研究事業「終板アセチルコリンエステラーゼ欠損症、及び、他の細胞外マトリックス分子欠損症におけるタンパク標的療法の開発研究」（主任研究者:大野欽司）
12. 国立精神・神経センター厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「神経筋接合部分子欠損症のRNA分子病態と治療法開発研究（分担研究者:大野欽司）
13. 国立精神・神経センター厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「先天性筋無力症候群の分子病態解明と治療法開発研究（分担研究者:大野欽司）

疾患モデル解析学分野

Division of Disease Models

当分野では、遺伝子ノックアウト法による疾患モデルマウスの作成及び担癌モデルマウスや癌転移モデルマウスの作成を行い、その病因解明と治療法の開発を目指して研究を進めている。特にsiRNAを始めとする核酸医薬の新規in vivo送達技術（drug delivery system）の創製に注力している。また、siRNA医薬を臨床応用するために、siRNA分子を効率よく安定化する新規技術も試行している。

●●● 構　成　員 ●●●

准教授　武井佳史（2008年8月～）［2008年4－6月：同分野講師］
准教授　村松壽子（2008年3月まで）
機関研究員　名取貴光（2008年10月～）
大学院生（博士）
Lan Chen（2007年3月修了）、石本卓嗣（腎臓内科　2008年3月修了）、Ping Mu（2009年3月修了）、稲葉慎一郎（腎臓内科）、Dongliang Cao
大学院生（修士）　林　妙（2009年3月修了）
研究支援推進員　小堀恭子（2008年3月まで）

●●● 研究テーマの詳細 ●●●

我々は種々の疾患モデル動物を作成し、その発症機序の解析や治療法の開発を目指している。RNA干渉による標的遺伝子発現抑制法が報告されたことを受けて、そのメディエーター分子である合成siRNAを用いた分子標的治療法の開発に2001年より着手した。合成siRNAを基盤とした動物治療実験を成功させるためには、siRNA分子を疾患部位に効率よく送達させ、かつ標的細胞に取り込ませる必要があり、これらの機能を担うdrug delivery system（DDS）の開発が必要不可欠である。そのため、siRNAを含む核酸医薬の新規DDS開発に注力すると共に、疾患（主に癌）特異的な標的遺伝子の探索を並行して進め、より独創性の高い治療法開発を目指している。以下に、研究成果を示す。

1）siRNAの全身性投与による癌治療効果

生体親和性高分子アテロコラーゲンを介するsiRNAの全身性投与による癌治療効果を得た。siRNAをアテロコラーゲンと複合体化することで、その生体内での安定性を担保し、かつ腫瘍に選択的に取り込まれる系を構築した（図1）。治療実験モデルとして、抗アポトーシス蛋白Bcl-xLを標的に、また同標的を高発現するヒト前立腺癌PC-3を用いた。PC-3 xenograftを対象に、bcl-xL siRNA・アテロコラーゲン複合体をマウス尾静脈より注入し、同腫瘍の増殖抑制効果を示した。siRNAを単独で注入した場合、抗腫瘍効果がなかった。この場合、siRNAは腫瘍内にほとんど送達されなかった（図1A）。同複合体を投与後の腫瘍およびその他の臓器から総RNAを抽出し、bcl-xL siRNAのアンチセンス鎖に相補的な蛍光標識RNA probeとハイブリさせ、ハイブリした2本鎖RNAを逆相HPLCにて検出・定量化する技術を開発した（大日本住友製薬と共同：図1B）。腫瘍以外の正常臓器、特に肝・腎臓において、分解されたsiRNA（逆相HPLCでの保持時間がintact siRNAに比して短い）が大量に検出された。

また、マウス遅延型アレルギー疾患モデルにおいて、monocyte chemoattractant protein-1（MCP-1）を標的とした治療効果（＝抗炎症効果）をMCP-1 siRNA・アテロコラーゲン複合体の全身性投与にて証明した。同複合体が炎症部位に選択的に送達されることを発見した。以上より、癌部と炎症部位はともに血管透過性や組織浸透性が亢進した互いに類似した環境下にあり、アテロコラーゲン法による効果的なsiRNAデリバリーが可能であるといえる。

2）siRNAの腫瘍への電気導入法の確立と新規癌標的探索への応用

PC-3 xenograftに対して、siRNAの電気導入法を確立した。皮下腫瘍の形状に特化した『Plate & Fork』型

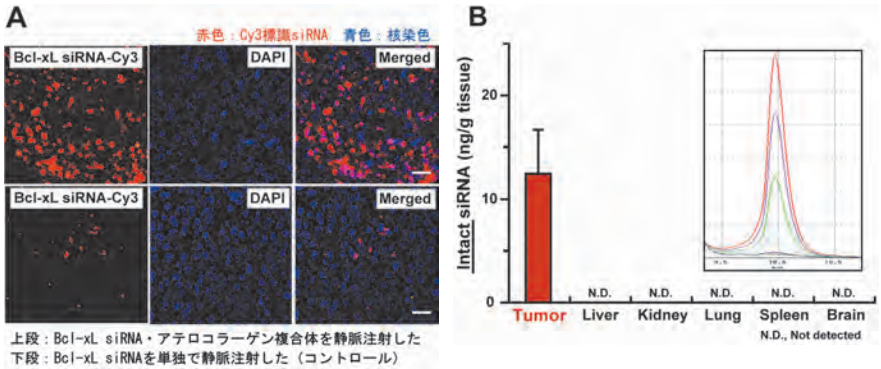
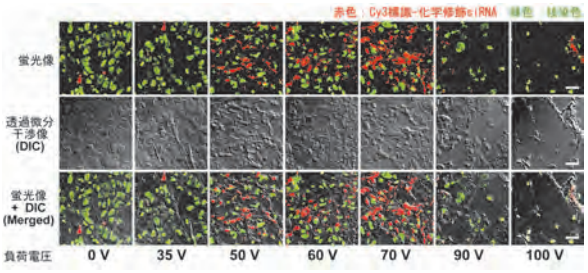


図1. siRNA･アテロコラーゲン複合体の皮下移植腫瘍への選択的デリバリー（尾静脈注による）
A：Cy3標識siRNA・アテロコラーゲン複合体を静注後のPC-3 xenograftの蛍光像
B：PC-3 xenograftに取り込まれたintact siRNAの定量
（inset）検量線例（既知濃度の各siRNAを逆相HPLCで検出し、各ピーク面積を算出･検量線とした）

電極を開発した。同電極により、腫瘍の電気抵抗を低下させることに成功した。その結果、より小さな電圧負荷（70V）でより大きな腫瘍内電流を得ることを可能とし、組織障害性が少なく、かつ導入効率の高い方法を確立した（図2）。本法によりVEGFに対するsiRNAを腫瘍に導入し、抗腫瘍効果を得た。本法は癌標的遺伝子のin vivo screeningに有用である（特許出願中：PCT/JP/2006/314059）。



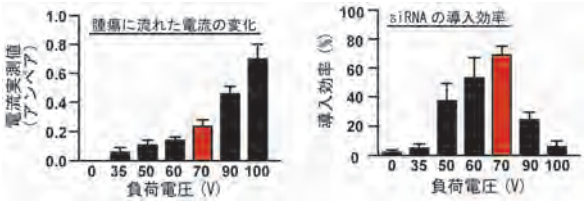


図2．‘Plate&Fork’型電極によるsiRNAの腫瘍への導入とその効率

おもな研究論文

2007年度

1. Chen S, Bu G, Takei Y, Sakamoto K, Ikematsu S, Muramatsu T, Kadomatsu K. Midkine and LDL-receptor-related protein 1 contribute to the anchorage-independent cell growth of cancer cells. *J Cell Sci,* 120: 4009-15（2007）.

2008年度

1. Takei Y*, Nemoto T, Mu P, Fujishima T, Ishimoto T, Hayakawa Y, Yuzawa Y, Matsuo S, Muramatsu T, Kadomatsu K. In vivo silencing of a molecular target by short interfering RNA electroporation: tumor vascularization correlates to delivery efficiency. *Mol Cancer Ther,* 7: 211-21（2008）. *, corresponding author.
2. Ishimoto T, Takei Y*, Yuzawa Y, Hanai K, Nagahara S, Tarumi Y, Matsuo S, Kadomatsu K. Downregulation of monocyte chemoattractant protein-1 involving short interfering RNA attenuates hapten-induced contact hypersensitivity. *Mol Ther,* 16: 387-95（2008）. *, corresponding author.
3. Uehara S, Shimada N, Takeda Y, Koyama Y, Takei Y, Ando H, Satoh S, Uno A, Sakurai K. 3’ Poly（dA）-tailed thrombin DNA aptamer to increase DNase-resistance and clotting inhibitory activity. *Bull Chem Soc Jpn,* 81: 1485-91（2008）.
4. Natori A, Nagai K. Endoplasmic reticulum stress upregulates the chondroitin sulfate level which thus prevents neurite extension in C6 glioma cells and primary cultured astrocytes. *Cell Mol Neurobiol,* 28: 857-66（2008）.
5. Yoshida Y, Ikematsu S, Muramatsu H, Sakakima H, Mizuma N, Matsuda F, Sonoda K, Umehara F, Ohkubo R, Matsuura E, Goto M, Osame M, Muramatsu T. Expression of the heparin-binding growth factor midkine in the cerebrospinal fluid of patients with neurological disorders. *Inter Med,* 47: 83-9（2008）.
6. Muramatsu H, Kusano T, Sato M, Oda Y, Kobori K, Muramatsu T. Embryonic stem cells deficient in I β 1,6-N-acetylglucosaminyltransferase exhibit reduced expression of embryoglycan and the loss of a Lewis X antigen, 4C9. *Glycobiology,* 18: 242-9（2008）.
7. Wang J, Takeuchi H, Sonobe Y, Jin S, Mizuno T, Miyakawa S, Fujiwara M, Nakamura Y, Kato T, Muramatsu H, Muramatsu T, Suzumura A. Inhibition of midkine alleviates experimental autoimmune encephalomyelitis through the expansion of regulatory T cell population. *Proc Natl Acad Sci USA,* 105: 3915-20（2008）.
8. Sakamoto I, Ito Y, Mizuno M, Suzuki Y, Sawai A, Tanaka A, Maruyama S, Takei Y, Yuzawa Y, Matsuo S. Lymphatic vessels develop in tubulo-interstitial fibrosis. *Kidney Int,* in press.
9. Mu P, Nagahara S, Makita N, Tarumi S, Kadomatsu K, Takei Y. Systemic delivery of siRNA specific to tumor mediated by atelocollagen: Combined therapy using siRNA targeting Bcl-xL and cisplatin against prostate cancer. *Int J Cancer,* in press.

おもな研究費

2007年度～2008年度

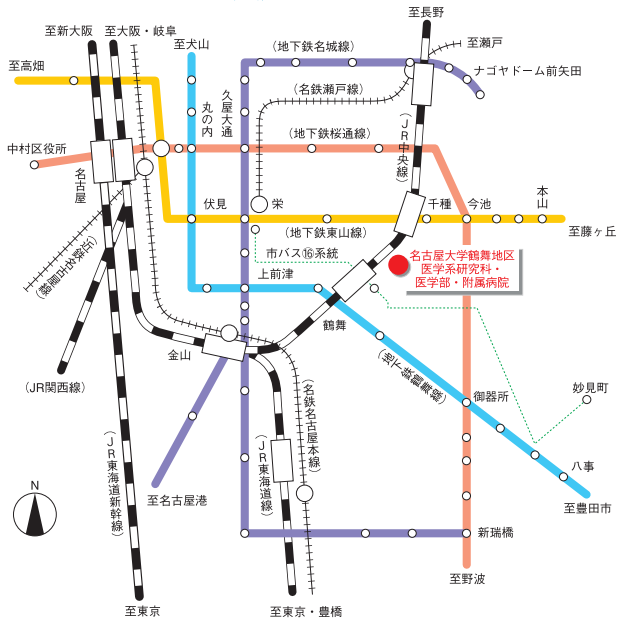
1. 日本学術振興会　基盤研究（C）　siRNAや短鎖RNAが塩基配列特異的に誘導するⅠ型IFNを利用した新規癌治療法（研究代表者　武井佳史）
2. 共同研究　大日本住友製薬・高研　核酸医薬へのアテロコラーゲンの適用研究（研究代表者　武井佳史）
3. 共同研究　大日本住友製薬・高研　siRNA/アテロコラーゲン製剤技術を活用した新規抗癌療法の研究（研究代表者　武井佳史）
4. 日本学術振興会　基盤研究（B）　神経再構築における成長因子とマトリックス（研究代表者　門松健治、分担者　武井佳史）
5. 日本学術振興会　基盤研究（C）　CAPD患者の腹膜機能不全に対する血管・リンパ管新生を中心とした病態解明と対策（研究代表者　伊藤恭彦、分担者　武井佳史）
6. （独）医薬基盤研究所　抗原提示細胞内のMIFを標的とするDDS技術を用いた炎症性腸炎治療薬の開発（研究代表者　西平順、分担者　武井佳史）
7. 経済産業省　地域新生コンソーシアム研究開発事業　シゾフィラン複合型MIFワクチンを用いた画期的新薬の開発（研究代表者　西平順、分担者　武井佳史）
8. NEDO「イノベーション実用化助成事業」　核酸多糖複合体を用いた核酸医薬DDS製剤へのイノベーション化（研究代表者　櫻井和朗、分担者　武井佳史）
9. 北九州中小企業産学官連携開発事業　多糖・核酸複合体からなる薬物運搬剤の医薬品メーカー向けキットの作成（研究代表者　櫻井和朗、分担者　武井佳史）

名古屋大学大学院医学系研究科
神経疾患・腫瘍分子医学研究センター

所在地　〒466-8550　名古屋市昭和区鶴舞町65

1	分子腫瘍学分野	TEL: 052-744-2454 FAX: 052-744-2457	http://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical/102/p10230.html
2	腫瘍生物学分野	TEL: 052-744-2463 FAX: 052-744-2464	http://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical/102/p10231.html http://www.med.nagoya-u.ac.jp/moleculartpatho/index.html
3	分子病理学分野	TEL: 052-744-2093 FAX: 052-744-2098	http://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical/102/p10269.html http://www.med.nagoya-u.ac.jp/patho2/sen_hp/
4	神経情報薬理学分野	TEL: 052-744-2075 FAX: 052-744-2083	http://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical/102/p10223.html http://www.med.nagoya-u.ac.jp/Yakuri/
5	機能分子制御学分野	TEL: 052-744-2070 FAX: 052-744-2069	http://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical/102/p10202.html http://www.med.nagoya-u.ac.jp/biochemII/index.html
6	分子標的治療学分野	TEL: 052-744-2460 FAX: 052-744-2459	http://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical/102/p10212.html http://www.med.nagoya-u.ac.jp/mm/index.html
7	神経遺伝情報学分野	TEL: 052-744-2447 FAX: 052-744-2449	http://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical/102/p10213.html http://www.med.nagoya-u.ac.jp/neurogenetics/
8	疾患モデル解析学分野	TEL: 052-744-2064 FAX: 052-744-2065	http://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical/102/p10214.html http://www.med.nagoya-u.ac.jp/biochem/contents.html

交通アクセス



鶴舞地区概略図

NAGOYA UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE