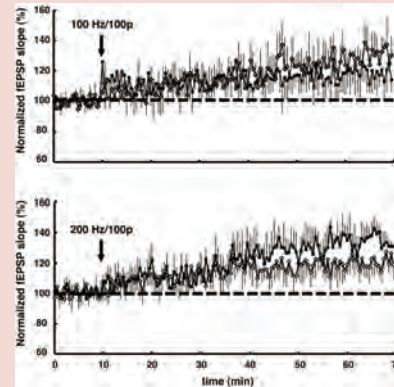
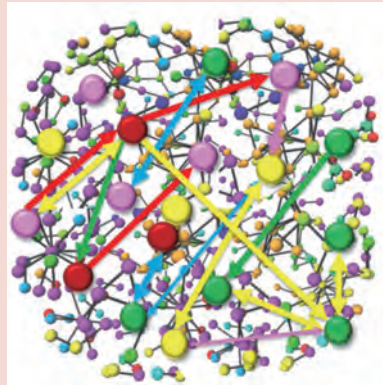


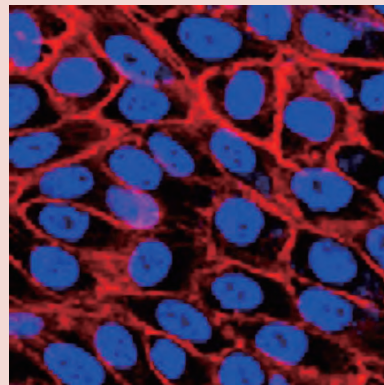
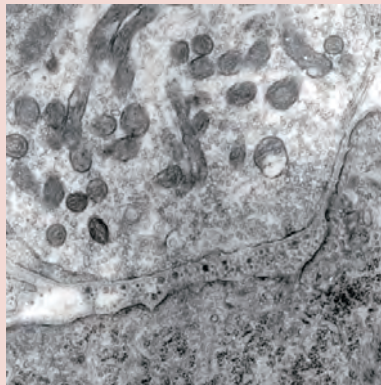
Center for Neurological Diseases and Cancer

*Molecular
Carcinogenesis*



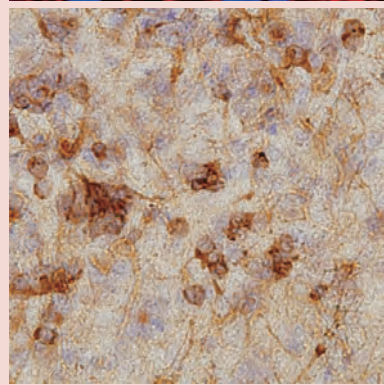
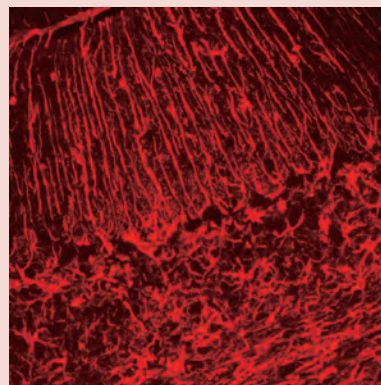
Neuroscience

Neurogenetics



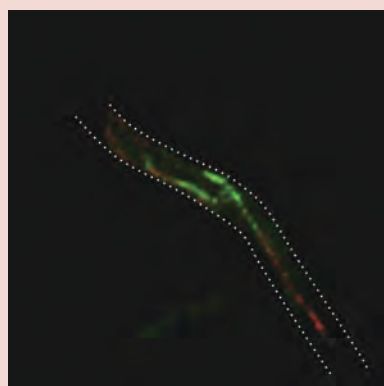
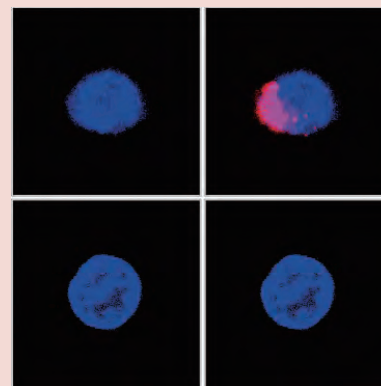
*Cancer
Biology*

*Molecular
Biochemistry*



*Molecular
Pathology*

*Disease
Models*



*Molecular Mycology
and Medicine*

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

2011-2012



神経疾患・腫瘍分子医学研究センター年報 (2011－2012版)の発刊にあたって

センター長 高 橋 隆

神経疾患・腫瘍分子医学研究センターは、2012年度末をもって10年間の当初設置期限を迎えました。多くの場合に有効な治療法が無い神経変性疾患などの神経系の疾患と、我が国を始めとする先進諸国における死亡原因の第1位である悪性腫瘍を研究対象とする、医学系研究科附属の研究センターとして2003年度に設置されて以来、当センターは当研究科における先端的な分子医学研究の中核を担ってきました。この10年は、ヒトゲノムの解読完了、次世代シー



ケンサーや質量分析装置などの網羅的解析技術の進歩、iPS細胞作製法の発明など、医学・生物学分野における様々な革新の時代でもありました。当センターでは高橋雅英前センター長（～2011年度）のもと、病態解明を目指した基礎研究から、革新的な診断・治療法の開発を志向したトランスレーショナルリサーチに至るまで、幅広い研究分野で卓越した成果をあげるとともに、神経疾患と腫瘍という二つの研究領域間の相互刺激と共同研究が進む他に類を見ない研究環境の醸成や、次世代を担う若手研究者の育成環境の整備が大いに進みました。

この度、当センターは2013年度からさらに5年間の設置期間の延長が決定し、名古屋大学における神経疾患と腫瘍に関わる分子医学研究の中核を担う拠点として、さらなる国際的な卓越性の獲得と、優れた若手研究者の育成を目指して、より一層その活動を活発化させていくこととなりました。皆様のますますのご支援のほど、どうぞよろしくお願い申し上げます。

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)

准教授 千賀 威

● 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)

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

分子腫瘍学分野は、肺癌を中心に難治癌の発生・進展のメカニズムの解明を目指すとともに、革新的な診断・治療へのトランスレーションを目指して、多角的に研究を進めています。

それによって、難治癌の分子病態を一つの疾患として統合的に理解し、得られた成果を難治癌の克服につなげていくことを目指しています。

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。

今後は、癌の分子病態を“システム”の異常として捉えることも目指していこうとしています。

●●● 構 成 員 ●●●

教 授 高橋 隆

講 師 鈴木 元

講 師 柳澤 聖

助 教 山口知也

特任助教 梶野泰祐

GCOE特任助教 有馬千夏

ポスドクトラルフェロー 孫夢(研究機関研究員)、

細野祥之(がん研究振興財団リサーチレジデント)

大学院生(博士課程) 曹 科、Tai MeiChee、Sebastian Griesing、Zhuoran Liu

大学院生(修士課程) 磯村久徳

研究補助員 荒川未和、加納圭子、島田友香子、鈴木恵子、富田たづ子、堀田直恵

●●● 研究テーマの詳細 ●●●

I) ヒト肺癌の分子病態の解明を目指して：

i) マイクロRNAの発現異常

私たちは世界に先駆けてマイクロRNAの発現異常が肺癌に高頻度に検出され、その生存・増殖や臨床病態に関わることを報告してきました。さらに、マイクロRNAとmRNAが織りなす複雑で精緻な制御ネットワークの全貌解明を目指し、分子生物学的な実験(ウェット)と、システム生物学的な解析(ドライ)の双方のアプローチを統合的に用いて研究を進めています。

ii) 癌のリネジ特異的な生存シグナル依存

肺の分化に必須なTTF-1転写因子が、肺腺癌の発生と進展に大きく関与していることを世界に先駆けて報告しました。さらに、TTF-1による受容体型チロシンキナーゼROR1の発現誘導がその生存シグナルの伝達に関わることを明らかとし、革新的な分子標的薬の開

発を目指しています。一方で、不思議にもTTF-1陽性の肺腺癌は、外科切除後の予後が良好なことが知られていますが、TTF-1に転写活性化されたMYBPHがROCK1に結合してキナーゼ活性を阻害し、アクトミオシン系のアッセンブリーを抑制することが関わっていることを明らかにしました。このように肺腺癌にとって諸刃の剣として機能するTTF-1リネジ生存癌遺伝子の分子病態の形跡における役割の全貌解明を、ウェットとドライの双方のアプローチから目指しています。

iii) 浸潤・転移の分子機構

極めて高い血行性及びリンパ行性転移能を持つヒト肺癌細胞亜株(LNM35株)を樹立し、それを用いて新規癌転移関連遺伝子として、ERストレス応答に関わ

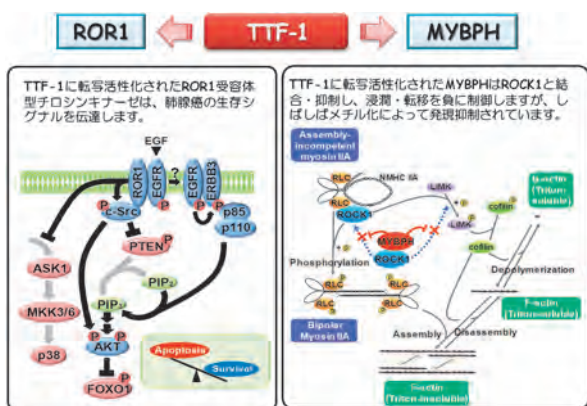


図1. 肺腺癌のTTF-1が伝えるリネジ特異的な生存シグナルへの依存の発見、及び、その分子機序の解明と応用

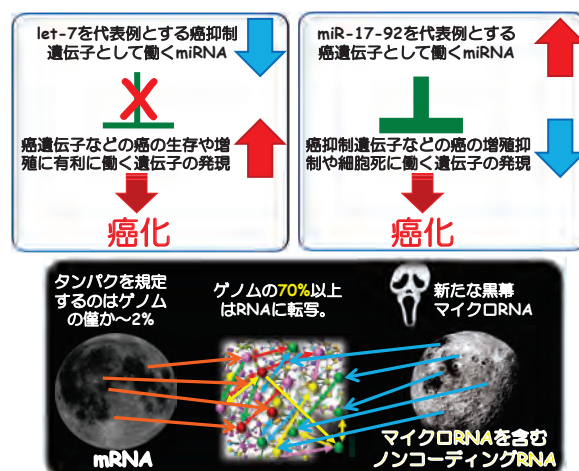


図2. がんにおけるマイクロRNAなどのノンコーディングRNAの異常の探索と、その役割のシステム的な理解

るCIMや、細胞膜蛋白のCLCP1を同定し、その機能解析を進めています。また、脂質代謝のがん特異的な異常の発生・進展への関与についても研究を進めています。

II) 臨床現場へのトランスレーションを目指して：

i) ゲノミクス解析を基盤とする展開

肺腺癌の病型分類改訂に寄与したり、外科切除後の再発予測を可能としたり、遺伝子発現解析の臨床応用

を進めています。さらに、マイクロRNAを含むノンコーディングRNAのトランスクリプトーム解析とその応用を目指した研究を進めています。

ii) プロテオミクス解析を基盤とする展開

最新のプロテオミクス解析技術を駆使して、癌の発生・進展に関わる蛋白や、早期発見や薬剤感受性予測に有用なマーカー蛋白群の網羅的な探索・同定を進めています。

●●● 主な発表論文 ●●●

2011年

1. Nishikawa E#, Osada H#, Okazaki Y, Arima C, Tomida S, Tatematsu Y, Taguchi A, Shimada Y, Yanagisawa K, Yatabe Y, Toyokuni S, Sekido Y, Takahashi T. miR-375 is activated by ASH1 and inhibits YAP1 in a lineage-dependent manner in lung cancer. *Cancer Res.* 71:6165-6173, 2011. (#equal contributors)
2. Matsuyama Y, Suzuki M, Arima C, Huang QM, Tomida S, Takeuchi T, Sugiyama R, Itoh Y, Yatabe Y, Goto H, Takahashi T. Proteasomal non-catalytic subunit PSMD2 as a potential therapeutic target in association with various clinicopathologic features in lung adenocarcinomas. *Mol. Carcinog.* 50: 301-309, 2011.
3. Shimamura T, Imoto S, Shimada Y, Hosono Y, Niida A, Nagasaki M, Yamaguchi R, Takahashi T, Miyano S. A novel network profiling analysis reveals system changes in epithelial-mesenchymal transition. *PLoS ONE* 6: e20804. doi:10.1371/journal.pone.0020804, 2011.
4. Nagai H, Okazaki Y, Chew SH, Misawa N, Yamashita Y, Akatsuka S, Ishihara T, Yamashita K, Yoshikawa Y, Yasui H, Jiang L, Ohara H, Takahashi T, Ichihara G, Kostarelos K, Miyata Y, Shinohara H, Toyokuni S. Diameter and rigidity of multiwalled carbon nanotubes are critical factors in mesothelial injury and carcinogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA.* 108:E1330-1338, 2011.

2012年

1. Yamaguchi T, Yanagisawa K, Sugiyama R, Hosono Y, Shimada Y, Arima C, Kato S, Tomida S, Suzuki M,

Osada H, Takahashi T. NKX2-1/TTF1/TTF-1-induced ROR1 is required to sustain EGFR survival signaling in lung adenocarcinoma. *Cancer Cell* 21: 348-361, 2012.

2. Hosono Y, Yamaguchi T, Mizutani E, Yanagisawa K, Arima C, Tomida S, Shimada Y, Hiraoka M, Kato S, Yokoi K, Suzuki M, Takahashi T. MYBPH, a transcriptional target of TTF-1, inhibits ROCK1, and reduces cell motility and metastasis. *EMBO J* 31: 481-493, 2012.
3. Kalari S, Jung M, Kernstine KH, Takahashi T, Pfeifer GP. The DNA methylation landscape of small cell lung cancer suggests a differentiation defect of neuroendocrine cells. *Oncogene* 2012 (doi: 10.1038/onc.2012.362)
4. Hosono Y, Usukura J, Yamaguchi T, Yanagisawa K, Suzuki M, Takahashi T. MYBPH inhibits NM IIA assembly via direct interaction with NMHC IIA and reduces cell motility. *Biochem Biophys Res Commun* 428:173-178, 2012.
5. Cao K, Tanaka K, Komizu Y, Tamiya-Koizumi K, Murate T, Ueoka R, Kyogashima M, Usukura J, Takahashi T, Suzuki M. Hybrid liposomes affect cellular lipid constituents and caveolae structures. *Bioorg Med Chem Lett.* 22:1731-1733, 2012.
6. Yanagisawa K, Tomida S, Matsuo K, Arima C, Kusumegi M, Yokoyama Y, Ko SBH., Mizuno N, Kuroyanagi Y, Kwahara T, Takeuchi T, Goto H, Yamao K, Nagino M, Tajima K, Takahashi T. Seven-signal proteomic signature for detection of operable pancreatic cancer and their discrimination from autoimmune pancreatitis. *Int. J. Proteomics.* 2012 (doi:10.1155/2012/510397).

●●● 競争的研究資金 ●●●

2011年度～2012年度

1. 文部科学省 次世代がん研究戦略推進プロジェクト プロテオーム・マイクロRNA解析によるがん血中バイオマーカーの開発 (代表者：高橋隆)
2. 文部科学省 新学術領域研究「システムがん」 ノンコーディングRNAによる発現統御ネットワークの解明に基づくがんの個性の描出 (代表者：高橋隆)
3. 文部科学省 新学術領域「揺らぎと生体機能」 遺伝的揺らぎと孤発癌病態解明に向けた統合的研究 (代表者：鈴木元)
4. 日本学術振興会 基盤研究(A) 血中全蛋白MRM・MS解析とマイクロRNA網羅解析の革新と難治癌病態診断への応用 (代表者：高橋隆)

5. 日本学術振興会 基盤研究(C) 血中分子シグネチャ解析法の開発と難治性呼吸器腫瘍診断への応用 (代表者：柳澤聖)
6. 日本学術振興会 若手研究(B) ヒト肺癌の発生・進展過程におけるリネジ特異的シグナルの統御メカニズムの解明 (代表者：山口知也)
7. 日本学術振興会 挑戦的萌芽研究 臨床検体由来肺癌幹細胞樹立とバイオマーカータンパク質同定 (代表者：鈴木元)
8. 厚生労働省 第3次対がん総合戦略研究事業 肺がんの浸潤・転移を抑制可能な分子標的の同定に基づく革新的テーラーメイド治療法の開発 (代表者：高橋隆)

腫瘍生物学分野

Division of Cancer Biology

細胞の癌化にはプロテインキナーゼの活性化が重要な役割を担っており、その活性を制御することが癌の治療につながる可能性があります。

腫瘍生物学講座では細胞分裂制御に関わるPLK1、Aurora kinaseなどのプロテインキナーゼがリン酸化するタンパク質を同定し、その生理的役割に関して詳細な研究を進めています。

他にも細胞間接着の破綻による細胞癌化メカニズムの解明にも精力的に取り組んでいます。

これらの研究を通し、新たな癌治療の開発を行うことを最終的な目標としています。

●●● 構 成 員 ●●●

准教授 千賀 威

助 教 伊藤聡子

研究員 長谷川仁紀、兵頭寿典

大学院生 浅野恵理、高原悠子、Mohammed Mansour,

Khondker Ayesha, Chen Dan, Shurovi Sayeed,

WongMeihong (消化器内科)、Liu Nairong (消化器内

科)、佐藤直紀 (消化器外科)、栗田賢二 (消化器外科)、

関谷龍一郎 (産婦人科)、三井寛子 (産婦人科)

客員研究員 前田真男、Hong Yuan

研究生 杉山麻衣、杉山和也

●●● 研究テーマの詳細 ●●●

1. 新たな細胞分裂制御機構の解明

分裂期において複製した染色体は細胞の赤道面に整列した後、微小管によりそれぞれの娘細胞に運ばれていく。その後、逆方向から伸びた微小管は二つの分裂細胞の中間点で組み合わさる。この部分をCentral Spindle (CS) と呼び (図1)、そこに集積した多くのタンパク質が細胞質分裂の進行を制御する。以前よりPLK1、Aurora BなどのプロテインキナーゼがCSに集積することが知られている。我々はプロテオミクスとsiRNAを用いたスクリーニングにより、PLK1、Aurora Bの新たな基質を同定し、そのリン酸化が細胞質分裂に重要であることを見出した。Supervillin (SVIL) は分子量約200kDaの大きなタンパク質であり、我々はSVILがPLK1によりリン酸化され、その結果、SVILがCSに局在することを見出した。リン酸化部位を欠損したSVILを発現した細胞では細胞質分裂時において収縮の異常が生じた。他にも我々はSHCBP1というタンパク質がAurora Bによりリン酸化されることを見出した。SHCBP1はリン酸化されることにより

CSへの局在が抑制され、その結果、収縮環におけるRac1の活性が抑制され、細胞質分裂が進行する (図2)。

2. 上皮間葉転換を起こす新たな分子機構の解明

上皮細胞が癌化する初期過程において、細胞間接着の崩壊は重要な役割を担っている。上皮細胞が細胞間接着を失い、そして線維芽細胞様に形態を変化させる現象をEpithelial to Mesenchymal Transition (EMT)

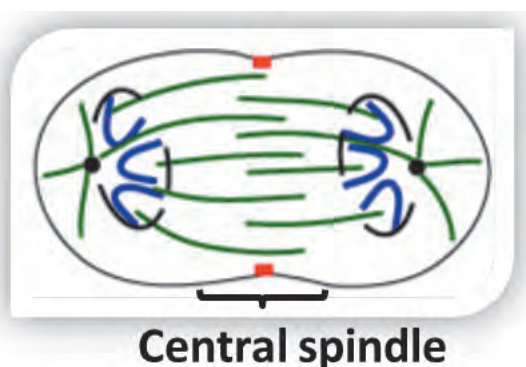


図1

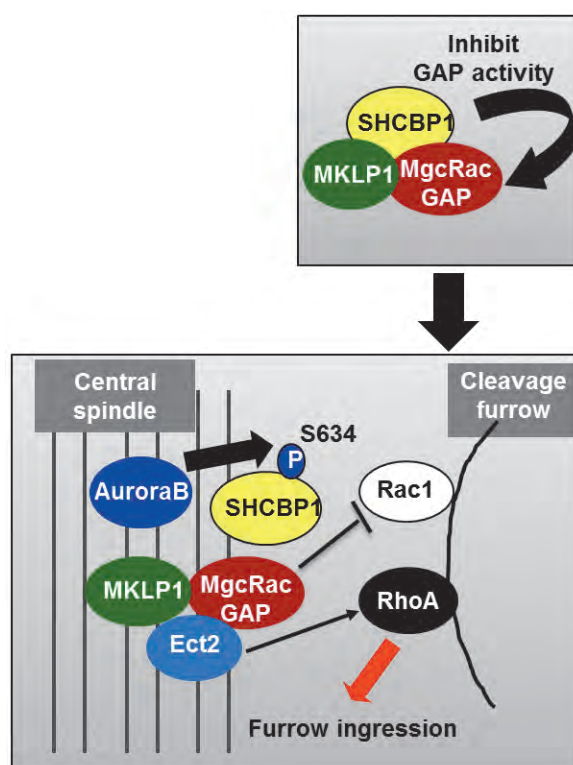


図2

と呼ぶ。EMTは細胞間接着を破壊することにより contact normalization を抑制するため、初期の段階における癌形成に重要な働きを担っている。我々は siRNA スクリーニングを用いて新たな EMT 関連因子の同定を試みたところ、ALX1 と呼ばれるホメオ遺伝子が卵巣癌や上皮細胞の EMT や浸潤の亢進に重要な働きを担っていることを見出した(図3)。ALX1 は Snail と呼ばれる転写因子の発現を介し、EMT や細胞の浸潤を亢進していることが明らかとなった。今後は癌形成における ALX1 の役割をさらに明らかにし、その機能を阻害するペプチドを作成し、治療に役立つか検討する予定である。

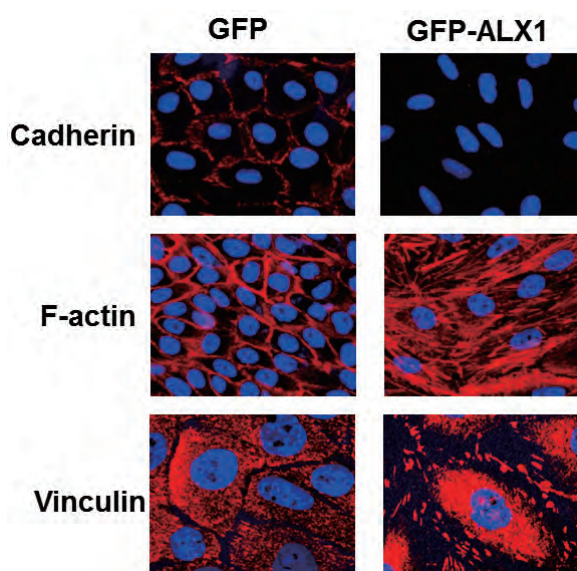


図3

● ● ● 主な発表論文 ● ● ●

2011年

1. Asano E, Maeda M, Hasegawa H, Ito S, Hyodo T, Yuan H, Takahashi M, Hamaguchi M, Senga T. Role of palladin phosphorylation by extracellular signal-regulated kinase in cell migration. *PLoS One*. e29338.
2. Maeda M, Hasegawa H, Hyodo T, Ito S, Asano E, Yuang H, Funasaka K, Shimokata K, Hasegawa Y, Hamaguchi M, Senga T. ARHGAP18, a GTPase-activating protein for RhoA, controls cell shape, spreading, and motility. *Mol Biol Cell*. 22(20):3840-52.
3. Hara K, Senga T, Biswas MH, Hasegawa H, Ito S, Hyodo T, Hirooka Y, Niwa Y, Goto H, Hamaguchi M. Recovery of anoikis in Src-transformed cells and human breast carcinoma cells by restoration of the SIRP α 1/SHP-2 signaling system. *Cancer Research*. 71(4):1229-34.

2012年

1. Hyodo T, Ito S, Hasegawa H, Asano E, Maeda M, Urano T, Takahashi M, Hamaguchi M, Senga T. Misshapen-like kinase 1 (MINK1) is a novel component of striatin interacting phosphatase and kinase (STRIPAK) and is required for the completion of cytokinesis. *J Biol Chem*. 287: (30):25019-29
2. Sayeed S, Asano E, Ito S, Ohno K, Hamaguchi M, Senga T. S100A10 is required for the organization of actin stress fibers and promotion of cell spreading. *Mol. Cell. Biochem*. 374: 105-11.
3. Yuan H, Kajiyama H, Ito S, Yoshikawa N, Hyodo T, Asano E, Hasegawa H, Maeda M, Shibata K, Hamaguchi M, Kikkawa F, Senga T. ALX1 induces Snail expression to promote epithelial to mesenchymal transition and invasion of ovarian cancer cells. *Cancer Research*. 73:1581-90

● ● ● 競争的研究資金 ● ● ●

1. 基盤C
細胞質分裂に必須な遺伝子である Supravillin (SVIL) の機能解析
代表 千賀威
2. 基盤C
細胞分裂における Mink1 の機能解析
代表 伊藤聡子
3. 若手研究B
細胞分裂因子 USP54 スプライシングバリエーションによるグリオーマ悪性化機構の解明
代表 長谷川仁紀
4. 新学術領域 ナノメディシン分子科学
遺伝子解析と分子トレーシングを基盤とした細胞標的分子の創製
代表 夏目敦至
分担 千賀威
5. 武田医学系研究奨励金
卵巣癌形成における新たな分子機構の解明
代表 千賀威

分子病理学分野

Division of Molecular Pathology

分子病理学分野では、研究室で同定された遺伝子に注目して、生化学・分子生物学・発生工学などの多方面のアプローチによる研究を行っている。

主なテーマの一つは、Akt キナーゼの基質でありアクチン結合蛋白である Girdin およびそのファミリー分子の機能解析である。

遺伝子改変マウスを利用して個体レベルでの機能解析を行うと共に、癌・血管疾患・神経変性疾患などの疾患モデルの実験系を積極的に利用して、治療への応用を目標とした研究を進めている。

●●● 構 成 員 ●●●

教 授 高橋雅英

准教授 浅井直也

GCOE 特任講師 浅井真人

研究員 高岸麻紀、三井伸二、岩越朱里

大学院生

翁 良、北村 彩、アラ・ホスネ、韓一凡、
山村由美子(循環器内科)、坂倉寛紀(口腔外科)、
大森健治(外科第一)、新美 薫(産婦人科)、
前田啓子(消化器内科)、陸 大輔(外科第一)

●●● 研究テーマの詳細 ●●●

我々の研究室では、セリン/スレオニンキナーゼ Akt によりリン酸化される新規アクチン結合蛋白 Girdin を同定し、細胞骨格の細胞膜への結合がリン酸化修飾で変化して細胞運動を制御すること、ノックアウトマウスには網膜と大脳の血管ネットワークの低形成、海馬および嗅球・RMS の神経構造の異常が起こることを示してきた。解析を進めるため、“ノックアウトマウス”に加え、“コンディショナルノックアウト”、“Akt リン酸化部位の変異”、“細胞膜との結合部位の変異”の Girdin 変異ノックインマウスを作製して、個体レベルでの機能解析を行った。

Girdin を全身でノックアウトすると生後4週間以内に死亡する。コンディショナルノックアウトの手法を用いて、“神経組織に特異的”および“血管内皮に特異的”に Girdin ノックアウトを行ったところ、血管内皮特異的なノックアウトでは体重が減少することなく成体にまで発育するのに対し、神経組織特異的なノッ

クアウトでは生後4週間以内に死亡した。従って、Girdin は神経組織でより重要な役割を果たしていると考えられた。“細胞膜との結合部位の変異マウス”は、Girdin を全身でノックアウトした場合と同様に生後4週以内に死亡し、海馬・RMS・嗅球に神経の構造異常を呈する。従って、“細胞膜との結合”は神経組織での Girdin の生理機能に重要であると考えられた。また、Akt リン酸化部位の変異ノックインマウスは体重減少を起こすことなく成体まで発育し中枢神経に異常は起こらず、血管内皮擦過剥離モデルと網膜血管の低酸素負荷モデルの2種の血管病的状況において、血管内膜肥厚と病的血管新生の抑制を示した。従って、Akt リン酸化による Girdin 機能制御は、血管組織でより重要と考えられた。

個体発生や癌の浸潤において、非古典的 Wnt シグナル経路 (non-canonical Wnt シグナル) が細胞運動の制御に関わる。今回、Girdin のファミリー分子の1つ

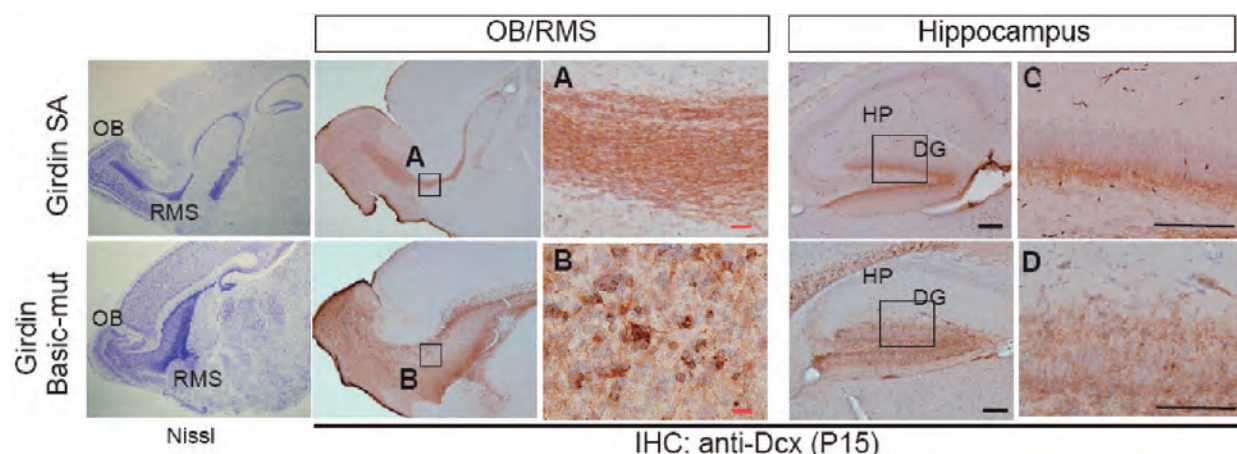


図1. Aktリン酸化部位の変異マウス (Girdin SA) では嗅球・RMSと海馬は正常であるが、細胞膜結合部の変異マウス (Basic-mut) には、Girdin KO マウスと同様の異常が生じる。

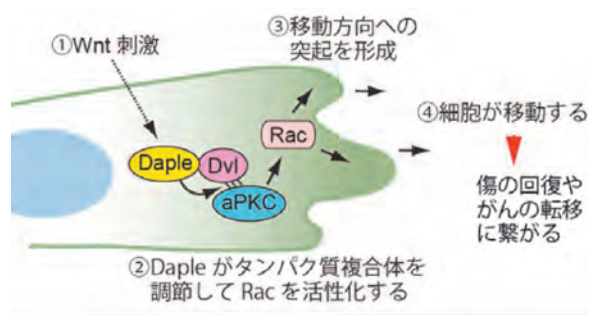


図2. 細胞集団が移動する分子メカニズム

●●● 主な発表論文 ●●●

1. Similar phenotypes of Girdin germ-line and conditional knockout mice indicate a crucial role for Girdin in the nestin lineage. Asai M, Asai N, Murata A, Yokota H, Ohmori K, Mii S, Enomoto A, Murakumo Y, *Takahashi M. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012 Oct 5;426(4):533-8.
2. Epidermal Hyperplasia and Appendage Abnormalities in Mice Lacking CD109. Mii S, Murakumo Y, Asai N, Jijiwa M, Hagiwara S, Kato T, Asai M, Enomoto A, Ushida K, Sobue S, Ichihara M, *Takahashi M. *Am J Pathol.* 2012 Oct;181(4):1180-9.
3. The Dishevelled-associating protein Daple controls the non-canonical Wnt/Rac pathway and cell motility. Ishida-Takagishi M, Enomoto A, Asai N, Ushida K, Watanabe T, Hashimoto T, Kato T, Weng L, Matsumoto S, Asai M, Murakumo Y, Kaibuchi K, Kikuchi A, *Takahashi M. *Nat Commun.* 2012 May 29;3:859.
4. Involvement of Girdin in the determination of cell polarity during cell migration. Ohara K, Enomoto A, Kato T, Hashimoto T, Isotani-Sakakibara M, Asai N, Ishida-Takagishi M, Weng L, Nakayama M, Watanabe T, Kato K, Kaibuchi K, Murakumo Y, Hirooka Y, Goto H, *Takahashi M. *PLoS One.* 2012;7(5):e36681.
5. Partial impairment of c-Ret at tyrosine 1062 accelerates age-related hearing loss in mice. Ohgami N, Ida-Eto M, Sakashita N, Sone M, Nakashima T, Tabuchi K, Hoshino T, Shimada A, Tsuzuki T, Yamamoto M, Sobue G, Jijiwa M, Asai N, Hara A, *Takahashi M, Kato M. *Neurobiol Aging.* 2012 Mar;33(3):626.e25-34.
6. Poly(A) tail length of neurohypophysial hormones is shortened under endoplasmic reticulum stress. Morishita Y, Arima H, Hiroi M, Hayashi M, Hagiwara D, Asai N, Ozaki N, Sugimura Y, Nagasaki H, Shiota A, Takahashi M, *Oiso Y. *Endocrinology.* 2011 Dec;152(12):4846-55.
7. Behavioral alterations associated with targeted disruption of exons 2 and 3 of the Disc1 gene in the mouse. Kuroda K, Yamada S, Tanaka M, Iizuka M, Yano H, Mori D, Tsuboi D, Nishioka T, Namba T, Iizuka Y, Kubota S, Nagai T, Ibi D, Wang R, Enomoto A, Isotani-Sakakibara M, Asai N, Kimura K, Kiyonari H, Abe T, Mizoguchi A, Sokabe M, Takahashi M, Yamada K, *Kaibuchi K. *Hum Mol Genet.* 2011 Dec 1;20(23):4666-83.
8. Girdin is an intrinsic regulator of neuroblast chain migration in the rostral migratory stream of the postnatal brain. Wang Y, Kaneko N, Asai N, Enomoto A, Isotani-Sakakibara M, Kato T, Asai M, Murakumo Y, Ota H, Hikita T, Namba T, Kuroda K, Kaibuchi K, Ming GL, Song H, Sawamoto K, *Takahashi M. *J Neurosci.* 2011 Jun 1;31(22):8109-22.
9. The actin-binding protein Girdin and its Akt-mediated phosphorylation regulate neointima formation after vascular injury. Miyake H, *Maeda K, Asai N, Shibata R, Ichimiya H, Isotani-Sakakibara M, Yamamura Y, Kato K, Enomoto A, Takahashi M, Murohara T. *Circ Res.* 2011 May 13;108(10):1170-9.
10. Analysis of glial cell line-derived neurotrophic factor-inducible zinc finger protein 1 expression in human diseased kidney. Saito S, Murakumo Y, Tsuzuki T, Dambara A, Kato T, Enomoto A, Asai N, Maruyama S, Matsuo S, *Takahashi M. *Hum Pathol.* 2011 Jun;42(6):848-58.

●●● 競争的研究資金 ●●●

2011年度～2012年度

1. 日本学術振興会、基盤研究(A)、生後の血管新生、神経新生を制御する分子メカニズムと病態形成、研究代表者：高橋雅英
2. 文部科学省、新学術領域研究、Akt キナーゼによるアクチン結合蛋白Girdinのリン酸化修飾と疾患、計画研究代表者：高橋雅英
3. 日本学術振興会、基盤研究(C)、Ret チロシンキナーゼによって誘発されるアポトーシスの解析と病態における役割、研究代表者：浅井直也
4. 文部科学省、新学術領域研究、新規アクチン結合蛋白ガーディンの変異マウスを用いた、血管と神経の相互作用の解析、公募研究代表者：浅井直也
5. 学術振興会、挑戦的萌芽研究、HDAC1 結合蛋白による抗がん耐性機構に基づく新たな分子標的治療の開発研究、研究代表者：高橋雅英
6. 学術振興会、基盤研究(B)、新規Akt 基質ガーディンのシナプス可塑性における機能と精神・神経疾患での病態解析、研究代表者：浅井直也

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 天野陸紀

特任講師 渡辺 崇、森 大輔

助 教 西岡朋生、坪井大輔

P D F 中牟田信一

大学院生

船橋靖広、掛布真愛、松沢健司、松井利憲、

濱口知成、Md. Hasanuzzaman Shohag、Chundi Xu、

由良義充、Aktar Sharmin、Xinjian Zhang

●●● 研究テーマの詳細 ●●●

1) 統合失調症モデルマウスの作製および解析

統合失調症は、生涯発症率が約1%と頻度が高く、難治例も数多く存在する重篤な精神障害である。統合失調症の発症の分子機構は現在なお不明であり、治療の分子標的は定まっていない。近年、多くの遺伝学的解析により、統合失調症の発症脆弱性の原因となる遺伝子が数多く報告されている。その中でもDISC1は、遺伝子家系解析により最も有力な原因遺伝子と考えられている。我々は、DISC1ノックアウトマウスおよび抗体の作製に成功し、表現型解析を行った。この変異マウスは、正常な成長および繁殖が可能であり、大腦においても明らかな病変を示さない(図1)。12週齢のマウスを用いて、行動薬理学的解析を行ったところ、

変異マウスでは不安の低下、感覚情報処理障害、海馬依存性記憶の増強および社会性行動の増加が認められた。電気生理解析においては、変異マウスはメタ可塑性を示した(図2)。我々が作製したDISC1変異マウスは、統合失調症発症脆弱性モデルマウスとして有用であると考えられる。DISC1の機能については未解明な点が多いが、ゴルジ体に強く局在していることから、成長因子などの輸送や分泌制御に関与していると推測している。

2) 細胞外液性因子と神経極性決定

神経細胞は脳内において複雑なネットワークを形成するが、その基本機能は信号を受け取り統合して他の細胞に伝えることである。そのため、神経細胞は分化の過程で通常一本の軸索と複数の樹状突起を形成し、樹状突起から信号を入力して軸索から信号を出力するという極性を獲得する。生体内で神経細胞は、神経栄養因子をはじめとする細胞外因子や細胞接着などの局所的な外界からの情報をもとに、極性を獲得し軸索を

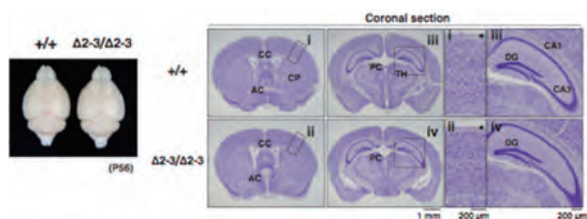


図1. DISC1ノックアウトマウス的大脑構造

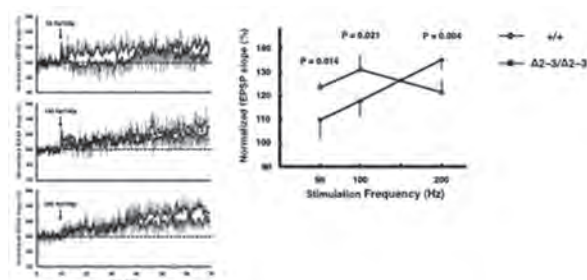


図2. DISC1ノックアウトマウス電気整理解析

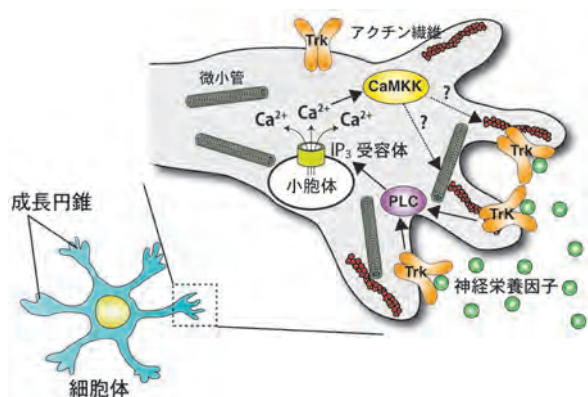


図3. 神経栄養因子による新軸索形成シグナル伝達機構

形成すると考えられる。しかしながら、生体内という複雑な環境の中では、細胞外からのシグナル伝達経路の解析は非常に困難であった。

そこで我々は、微小ピペットを用いて神経細胞の局所にのみ刺激を与える系を確立し、軸索形成に関与する細胞外からのシグナル伝達経路を探索した。その結果、神経栄養因子による局所的な刺激が、神経突起の

先端でカルシウムの上昇を誘発し、CaMKKの活性化を促すことを示した(図3)。活性化されたCaMKKは細胞骨格を制御し、神経突起の軸索形成を誘導していると考えられる。また、これらの神経栄養因子による軸索誘導機構は、生体内でも軸索形成に重要な働きを担っている。

●●● 主な発表論文 ●●●

2011年

1. Kuroda, K., Yamada, S., Tanaka, M., Iizuka, M., Yano, H., Mori, D., Tsuboi, D., Nishioka, T., Namba, T., Iizuka, Y., Kubota, S., Nagai, T., Ibi, D., Wang, R., Enomoto, A., Isotani-Sakakibara, M., Asai, N., Kimura, K., Kiyonari, H., Abe, T., Mizoguchi, A., Sokabe, M., Takahashi, M., Yamada, K., and Kaibuchi, K: Behavioral alterations associated with targeted disruption of exons 2 and 3 of the *Disc1* gene in the mouse. *Hum Mol Genet*, 20, 4666-4683 (2011)
2. Nakamuta, S., Funahashi, Y., Namba, T., Arimura, N., Picciotto, M.R., Tokumitsu, H., Soderling, T.R., Sakakibara, A., Miyata, T., Kamiguchi, H., and Kaibuchi, K: Local application of neurotrophins specifies axons through inositol 1,4,5-trisphosphate, calcium, and Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinases. *Sci Signal*, 4, ra76 (2011)
3. Namba, T., Ming, G.L., Song, H., Waga, C., Enomoto, A., Kaibuchi, K., Kohsaka, S., and Uchino, S: NMDA receptor regulates migration of newly generated neurons in the adult hippocampus via Disrupted-In-Schizophrenia 1 (DISC1). *J Neurochem*, 118, 34-44 (2011)
4. Sato, K., Watanabe, T., Wang, S., Kakeno, M., Matsuzawa, K., Matsui, T., Yokoi, K., Murase, K., Sugiyama, I., Ozawa, M., and Kaibuchi, K: Numb controls E-cadherin endocytosis through p120 catenin with aPKC. *Mol Biol Cell*, 22, 3103-3119 (2011)
5. Namba, T., Nakamuta, S., Funahashi, Y., and Kaibuchi, K: The role of selective transport in neuronal polarization. *Developmental neurobiology*, 71, 445-457 (2011)

2012年

1. M. Nakayama, A. Nakayama, M. van Lessen, H. Yamamoto, S. Hoffmann, H.C. Drexler, N. Itoh, T. Hirose, G. Breier, D. Vestweber, J.A. Cooper, S. Ohno, K. Kaibuchi, and R.H. Adams. Spatial regulation of VEGF receptor endocytosis in angiogenesis. *Nat Cell Biol*, 15, 249-260 (2013)
2. S. Wang, T. Watanabe, K. Matsuzawa, A. Katsumi, M. Kakeno, T. Matsui, F. Ye, K. Sato, K. Murase, I. Sugiyama, K. Kimura, A. Mizoguchi, M.H. Ginsberg, J.G. Collard, and K. Kaibuchi. Tiam1 interaction with the PAR complex promotes talin-mediated Rac1 activation during polarized cell migration. *J Cell Biol*, 199, 331-45 (2012).
3. Nishioka T, Nakayama M, Amano M, Kaibuchi K: Proteomic screening for Rho-kinase substrates by combining kinase and phosphatase inhibitors with 14-3-3zeta affinity chromatography. *Cell Struct Funct*, 37, 39-48 (2012)
4. Kato K, Yazawa T, Taki K, Mori K, Wang S, Nishioka T, Hamaguchi T, Itoh T, Takenawa T, Kataoka C, Matsuura Y, Amano M, Murohara T, Kaibuchi K: The inositol 5-phosphatase SHIP2 is an effector of RhoA and is involved in cell polarity and migration. *Mol Biol Cell*, 23, 2593-2604 (2012)
5. M. Ishida-Takagishi, A. Enomoto, N. Asai, K. Ushida, T. Watanabe, T. Hashimoto, T. Kato, L. Weng, S. Matsumoto, M. Asai, Y. Murakumo, K. Kaibuchi, A. Kikuchi, and M. Takahashi. The Dishevelled-associating protein Daple controls the non-canonical Wnt/Rac pathway and cell motility. *Nat Commun*, 3, 859 (2012).

●●● 競争的研究資金 ●●●

2011年度～2012年度

1. 厚生労働省科研費(厚生労働省) 精神・神経疾患のエピゲノム解析に関する開発的研究, 統合失調症発症脆弱性の分子基盤とDISC1, 研究分担者: 貝淵弘三
2. CREST(科学技術振興機構) 精神・神経疾患の診断・治療法開発に向けた高次脳機能解明によるイノベーション創出, 研究代表者: 貝淵弘三
3. 基盤研究S(文部科学省) 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, 研究代表者: 貝淵弘三
4. 脳科学研究戦略推進プログラム(文部科学省) 情動の制御機構を解明するための神経情報基盤の構

築, 研究代表者: 貝淵弘三

5. 新学術領域研究(大脳新皮質構築)(文部科学省) 生体内での軸索形成機構の解明, 研究代表者: 貝淵弘三
6. 基盤研究C(文部科学省) 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, 研究代表者: 天野陸紀
7. 新学術領域研究(シナプス病態)(文部科学省) DISC1/Neuregulin-1とシナプス形成, 研究代表者: 森大輔
8. 若手研究B(文部科学省) 統合失調症発症関連因子DISC1と結合するmRNAの網羅的同定と機能解析, 研究代表者: 坪井大輔

機能分子制御学分野

Division of Molecular Biochemistry

私達は、癌および神経変性症をおもな対象にして、それらの発症と病態の進展に関わる分子の同定と作用機構、ならびに、得られた知見を基にした難治疾患の新しい治療法の開発を目指しています。

とくに細胞膜表面に発現するタンパク質や脂質に結合する糖鎖の構造と役割に焦点をおいて、生化学的、分子生物学的、形態学的解析を進めています。

また、必要に応じて、bioinformatics に依拠した核酸の解析や分子間相互作用の検討を行っています。癌研究においては、とくに発癌初期の糖鎖発現等の変異の検出や、マウスモデルを用いた癌転移関連分子の同定と作用機構を、脳神経系においては、その恒常性と健常性の維持に働く複合糖質糖鎖の分子機能を、おもに糖鎖欠損マウスを樹立して解析しています。

●●● 構 成 員 ●●●

教 授 古川鋼一

准教授 岡島徹也

助 教 山内祥生

特任助教 大海雄介

特任助教(科研費研究員) 近藤裕史

学術振興会PD研究員 大川祐樹(脳外科)、堺谷裕太

科研費研究員 橋本 登

大学院生(博士課程) 姫妹婷(D3)、宮田麻衣子(D3)、

山下友加(D2)、金子 慶(D2)、北村勝誠(D1)、

Bhuiyan Robiul Hasan (D1)、中平健一(呼吸器内科D2)

大学院生(修士課程) 河合崇生(M2)、後藤理沙(M2)、

山本悠里江(M2)、井上真生(M2)、太田晃成(M1)

前年組 大平 拓、中倉真之、南部今日子、

堀ともこ、岡本 葵

客員研究員 Yilihamujiang Shabiti、堀田宏司、安藤玲子

研究補助員 伊藤静香、水野岳子、中安由美子、

川村裕子、服部奈緒子、松元あかね、

徳田典代

●●● 研究テーマの詳細 ●●●

1. 癌関連糖鎖の悪性形質制御機能と治療応用

ジシアリル ガングリオシドはシアル酸を2個有し、腫瘍の悪性形質の増強に作用することを明らかにしてきた。メラノーマにおけるGD3、小細胞肺癌におけるGD2の発現が細胞の増殖や浸潤性を高めるメカニズムを明らかにしてきたが、さらに骨肉腫においても、GD2が浸潤性と運動性を亢進することが判明した。興味深い点は、同じジシアリルガングリオシドにおいても、その作用機構や帰結としての細胞形質が必ずしも同じでないことが分かった。一方、マウス Lewis Lung Cancer の転移実験から、高転移性に伴って発現上昇する遺伝子の中からppGalNAc-T13 (T13) を同定して、その作用機構を解析した結果、T13がシンデカンに trimeric Tn 抗原を形成して、インテグリンの接

着能を著明に高めることが、転移性亢進の機序と考えられた(図1)。また、ガングリオシドGM1の発現が転移能を抑制することを以前に報告したが、GM1がT13の発現抑制と細胞内局在の制御に働くことが示唆されている。現在、ヒトの癌におけるT13の発現と転移における役割を検討中である。

2. 癌関連糖鎖の悪性形質制御機能と治療応用

酸性スフィンゴ糖脂質は脳神経系の健常性維持に必須であるガングリオシドが脳神経系の健常性の維持に必須であること、その欠損が補体系の活性化と炎症を惹起して神経変性を招くことを報告した(図2)。現在、炎症反応の主役であるグリアの役割に関して、そのサイトカインに対する反応、サイトカイン産生能、グルタミン酸受容体機能などの比較検討を行っている。とくにガングリオシド欠損アストロサイトはIL-6に対する反応性が亢進しており、IL-6受容体のガングリオシドによる制御機構の解析が重要と考えられる。

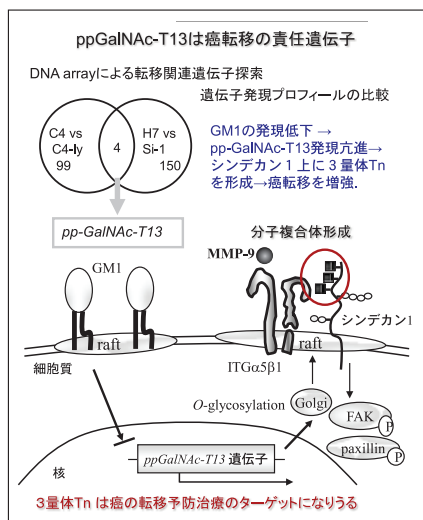


図1

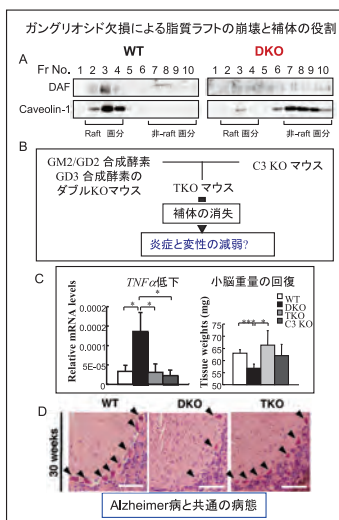


図2

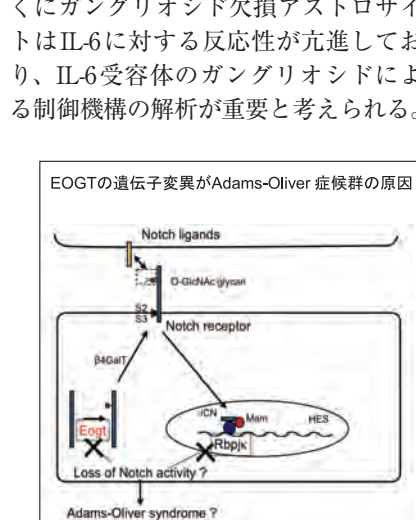


図3

3. 細胞外ドメイン O-GlcNAc 修飾酵素とその類縁酵素の生物学的機能の解明

Notchなどの膜タンパク質の細胞外ドメインに O-GlcNAc 修飾を行う、新規のGlcNAc-T (EOGT) の解析から、その基質中の認識モチーフを明らかにする

とともに、肺線維症、脳室拡大などの表現型異常のメカニズム解析を行っている。一方、EOGT 遺伝子の変異がAdams-Oliver 症候群の原因であることが報告されたので、遺伝子変異と酵素活性の変化の関わりを検討中である(図3)。

●●● 主な発表論文 ●●●

2011年

1. Ohmi, Y., Tajima, O., Ohkawa, Y., Sugiura, Y., Furukawa, K., Furukawa, K.: Gangliosides are essential in the protection of inflammation and neurodegeneration via maintenance of lipid rafts: elucidation by a series of ganglioside-deficient mutant mice. *J. Neurochem.* 116, 926-935, 2011
2. Yamauchi, Y., Furukawa, K., Hamamura, K., Furukawa, K.: Positive feedback regulatory loop between PI3K-Akt-mTORC1 signaling and the lipogenic pathway boosts Akt signaling: Induction of lipogenic pathway by a melanoma antigen. *Cancer Res.* 71, 4989-4997, 2011
3. Hamamura, K., Tsuji, M., Hotta, H., Ohkawa, Y., Takahashi, M., Shibuya, H., Nakashima, H., Yamauchi, Y., Hashimoto, N., Hattori, H., Ueda, M., Furukawa, K., Furukawa, K.: Functional activation of Src family kinase Yes is essential for the enhanced malignant properties of human melanoma cells expressing ganglioside GD3. *J. Biol. Chem.* 286, 18526-37, 2011
4. Ohkawa, Y., Ohmi, Y., Tajima, O., Yamauchi, Y., Furukawa, K., Furukawa, K.: Wisp2/CCN5 up-regulated in the central nervous system of GM3-only mice facilitates neurite formation in Neuro2a cells via integrin-Akt signaling. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 411, 483-489, 2011
5. Sakaidani, Y., Nomura, T., Matsuura, A., Ito, M., Suzuki, E., Murakami, K., Nadano, D., Matsuda, T., Furukawa, K., Okajima, T.: O-GlcNAc on extracellular protein domains mediates cell adhesion to the extracellular matrix. *Nat. Commun.* 2, 583. doi: 10.1038/ncomms1591. 2011

2012年

1. Yuki, N., Takahashi, Y., Ihara, T., Ito, S., Nakajima, T., Funakoshi, K., Furukawa, K., Kobayashi, K., Sejvar, J.J., and Odaka, M.: Lack of antibody response to Guillain-Barré syndrome-related gangliosides in mice and men after novel influenza vaccination. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 83, 116-117, 2012
2. Oda, M., Kabura, M., Takagishi, T., Suzue, A., Tominaga, K., Urano, S., Nagahama, M., Kobayashi, K., Furukawa, K., Furukawa, K., Sakurai, J.: Clostridium perfringens Alpha-toxin Recognizes the GM1a/TrkA Complex. *J. Biol. Chem.* 287, 33070-33079, 2012
3. Hashimoto, N., Hamamura, K., Kotani, N., Furukawa, K., Kaneko, K., Honke, K., Furukawa, K.: Proteomic analysis of ganglioside-associated membrane molecules: Substantial basis for molecular clustering. *Proteomics* 12, 3154-3163, 2012
4. Matsumoto, Y., Zhang, Q., Akitu, K., Nakada, H., Hamamura, K., Tokuda, N., Tsuchida, A., Matsubara, T., Hori, T., Okajima, T., Furukawa, K., Urano, T., Furukawa, K.: pp-GalNAc-T13 induces high metastatic potential of murine Lewis lung cancer by generating trimeric Tn antigen. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 419, 7-13, 2012
5. Kondo, Y., Tokuda, N., Nishitani, C., Ohto, U., Akashi-Takamura, S., Ito, Y., Uchikawa, M., Kuroki, Y., Miyake, K., Zhang, Q., Furukawa, K., Furukawa, K.: TLR4-MD-2 complex is negatively regulated by an endogenous ligand, globotetraosylceramide in vascular endothelial cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 110, 4714-4719, 2013

●●● 競争的研究資金 ●●●

2011年度～2012年度

1. 基盤研究 (B) 生体内の脂質ラフトの構築と制御におけるスフィンゴ糖脂質の機能重複性と階層性 (研究代表者: 古川鋼一) 2009-2011
2. 基盤研究 (B) 細胞膜糖脂質とリガンド分子との相互作用により生成されるシグナルの分子機構 (研究代表者: 古川鋼一) 2012-2014
3. (独) 科学技術振興機構 (JST) 戦略的創造研究推進事業 CREST IgG シアル酸付加の生理・病理的意義 (研究分担者: 古川鋼一) 2009-2014
4. 新学術領域研究 スフィンゴ糖脂質糖鎖による神経機能の健全性維持の分子機構 (研究代表者: 古川鋼一) 2011-2015
5. 挑戦的萌芽研究 グロブ系スフィンゴ糖脂質の LPS 受容体への特異的結合における生体防御機構 (研究代表者: 古川鋼一) 2011-2012
6. 日本学術振興会 生化学分野に関する学術研究動向調査研究 (研究代表者: 古川鋼一) 2011
7. (独) 科学技術振興機構 (JST) 研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム (A-STEP) フィーデリティスタディ・ステージ 可溶性レック-7によるナチュラルキラー活性化と転移抑制の2

- 面的癌治療法の開発 (研究代表者: 古川鋼一) 2011
8. 糖鎖科学日蘭共同セミナー 2011 糖鎖科学日蘭共同セミナー 2011 の支援 (研究代表者: 古川鋼一) 2011
9. グローバル COE 機能分子医学への神経疾患・腫瘍の融合拠点 (研究分担者: 古川鋼一) 2008-2012
10. 若手研究 (B) 新規 O-GlcNAc 修飾の生物機能探索を目指したショウジョウバエ変異体の解析 (研究代表者: 岡島徹也) 2011-2012
11. 武田科学振興財団 「栄養センサー型糖鎖による細胞外環境制御」 (研究代表者: 岡島徹也) 2010-2015 (継続を含む)
12. 上原記念生命科学財団 O-GlcNAc の EGF シグナルと腫瘍細胞増殖における役割 (研究代表者: 岡島徹也) 2011-2012
13. 柿内三郎記念研究助成 (研究代表者: 岡島徹也) 2011-
14. 水谷糖質科学振興財団 タンパク質細胞外領域の O-GlcNAc 修飾の役割 (研究代表者: 岡島徹也) 2011-2012
15. 新学術領域研究 神経組織の機能発現に関与する新規ドメイン特異糖鎖の解析 (研究代表者: 岡島徹也) 2012-2013

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

●●● 研究テーマの詳細 ●●●

I. 病原性微生物にとって、宿主の免疫系からの攻撃回避は彼等が生き残って病原性を発揮するためには不可欠の過程であり、特に感染初期過程では活性酸素による殺菌を免れることが必須である。カタラーゼは代表的な抗酸化酵素であり、その遺伝子破壊株はカタラーゼ活性を失うのみならず、重要な病原因子の1つである菌糸成長能を失うことから細胞内の活性酸素レベルが菌糸成長にも関与していると見て解析を進めている。また、老人保健施設など不特定多数の高齢者が利用する施設で真菌の分離を行ったところ、*Trichosporon*属酵母など臨床での分離頻度の低い真菌種が優先的に分離されてくることを見出し、その原因として発泡基剤との親和性の高さを示すなど環境と真菌の関連についても調査を行っている。(中川)

II. *Candida albicans*は口腔内や消化管内に常在し、内因性感染によるカンジダ症の起因菌として最も分離頻度の高い真菌種である。健常人では表在性感染、易感染者には全身播種性の感染症を引き起こす。マイクロサテライトに基づいた遺伝子型解析では、健常者の常在部位(口腔内)より分離された*C. albicans*には独立したクラスター内に分類される5つの主要遺伝子型(genotypes I, II, III, IV and V)があり(図1)、このうち2つ(genotypes II and III *C. albicans*)がカンジダ症患者の病変部に、genotype Vの*C. albicans*は健常者のみにみられ病変部より分離されることはない。これらの遺伝子型を示す株の生物学的および分子生物学的性状の比較からカンジダ症発症機序の解明を進める。(神戸)

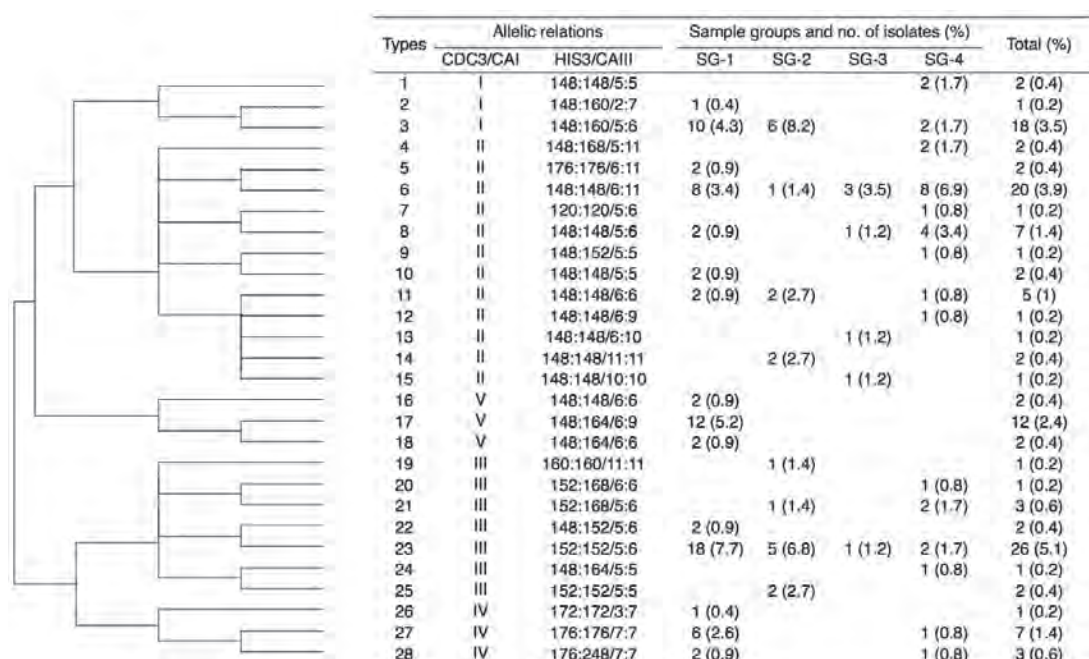


図1. *C. albicans*における5つの主要遺伝子型クラスターとその分離頻度

Ⅲ. 真菌を材料に、分子遺伝学的なアプローチを利用して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、微小管系のモーター分子として知られるキネシンを中心に、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(図2)。これらの分子には細胞の増殖と深く関わっているものが多く、抗ガン剤、および種特異的な性質を利用した抗真菌剤の標的として注目している。他方、カビの発する揮発性化合物に注目し、カビの早期発見、診断に向けた研究を他研究機関との共同により進めている。(紅)

Class 6 kinesin of *Aspergillus nidulans* in cytokinesis

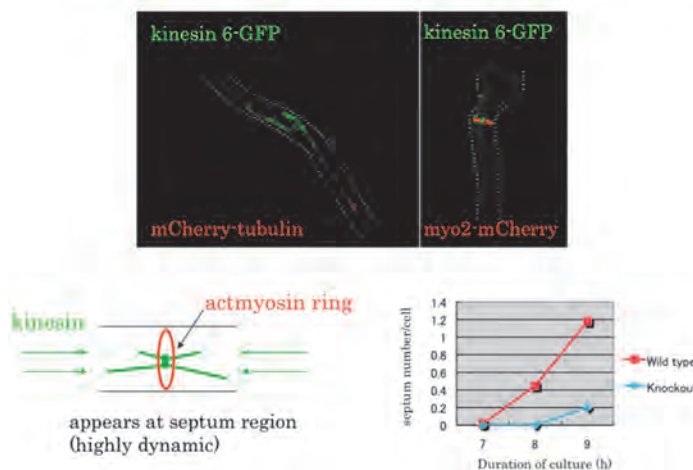


図2. *Aspergillus* の kinesin 6 は細胞質分裂時に隔壁形成部位に集合するが、actomyosin ring とは全く異なる挙動を示す。その遺伝子破壊は隔壁形成に大きく影響することから、actin-myosin 系とは異なる仕組みで細胞質分裂の制御に関わっていると考えられる。

●●● 主な発表論文 ●●●

1. Kazue Shimizu, Hisao Hattori, Hidesada Adachi, Ryosuke Oshima, Toshinobu Horii, Reiko Tanaka, Takashi Yaguchi, Yasushi Tomita, Masashi Akiyama, Fumihiko Kawamoto, Toshio Kanbe. Microsatellite-based genotyping of *Candida albicans* isolated from patients with superficial candidiasis. *Med. Mycol. J.* 52: 129-138, 2011.
2. Naoko Makita, Yuko Yoshikawa, Yoshiko Takenaka, Takahiro Sakaue, Mari Suzuki, Chika Watanabe, Tamotsu Kanai, Toshio Kanbe, Tadayuki Imanaka, Kenichi Yoshikawa. Salt has a biphasic effect on the higher-order structure of a DNA-prptamine complex. *J. Phys. Chem. B*, 115: 4453-4459, 2011
3. Yuko Yoshikawa, Seiji Komeda Masako Uemura, Toshio Kanbe, Masahiko Chikuma, Kenichi Yoshikawa, Tadayuki Imanaka. Highly efficient DNA compaction mediated by an in vivo antitumoractive tetrazolato-bridged dinucleate platinum (II) complex. *Inorg. Chem.*, 50: 11729-11735, 2011.
4. Yuki Takagi, Hisao Hattori, Hidesada Adachi, Shunji Takakura, Toshinobu Horii, Ariya Chindamporn, Hiroki Kitai, Reiko Tanaka, Takashi Yaguchi, Hideo Fukano, Fumihiko Kawamoto, Kazuo Shimozato, Toshio Kanbe. Genotypes of *Candida albicans* involved in development of candidiasis and their distribution in oral cavity of non-candidiasis individuals. *Med. Mycol. J.* 52: 315-324, 2011.

●●● 競争的研究資金 ●●●

1. 学術振興会 基盤研究(B) 2011年度-2012年度 「地域の保健医療施設に対する院内感染対策の向上をめざす支援プログラムの開発と評価」 (分担 中川)
2. 学術振興会 基盤研究(B) 2009年度- 「中央アジアにおける文化人類学的観点からみたヒト常在菌の遺伝子調査」 (分担 神戸)
3. 学術振興会 基盤研究(B) 2009年度- 「東南アジアの大陸部と島嶼部に分布する熱帯熱マラリア原虫の細胞学的・分子疫学的研究」 (分担 神戸)
4. 独立行政法人科学技術振興機構(JST) 2009-2011年度 「IMSによる土壌由来カビ検出データベースの構築」 (分担 紅)
5. 学術振興会 基盤研究(C) 2012年度-2014年度 「カビ代謝ペプチドの解析のためのフラグメンテーション理論の新展開」 (分担 紅)

神経遺伝情報学分野

Division of Neurogenetics

当研究室では、(i) 先天性筋無力症候群をはじめとする神経筋接合部信号伝達の分子病態とその制御研究、(ii) 正常ならびに各種神経筋疾患におけるRNA代謝病態と制御研究、(iii) ドラッグ・リポジショニング研究、(iv) 分子状水素の酸化ストレス病態に対する効果の分子基盤研究を行なっている。

さらに、exon array, RNA-seq, exome-reseq CLIP-seq, ChIP-seq のバイオインフォマティクス解析をベンチトップ研究手法と融合させて取り組んでいる。

●●● 構 成 員 ●●●

教 授 大野欽司

准教授 増田章男

助 教 伊藤(笹谷)美佳子

高等研究院 特任講師 大河原美静

特任助教 東 慶輝(小児科)

医 員 三島健一(整形外科)

大学院(博士課程)

Rahman Mohammad Alinoor, Farhana Nasrin, 陳桂英(Chen Gui Ying), Nazim Mohammad, 林 莹妮(Lin Yingni), 中島宏彰(整形外科), 松下雅樹(整形外科),

村松友佳子(小児科)、飛田哲朗(整形外科)、八木秀樹(整形外科)、浅井信之(整形外科)、高松 晃(整形外科)、伊藤研悠(整形外科)、竹内智哉(小児科)

大学院(修士課程)

李 晋(Li Jin)、岡田有以(保健学科)

客員研究者

伊藤雅史(東京都健康長寿医療センター研究所・老化機構研究チーム)、角田 誠(東京大学大学院薬学系研究科生体分析化学)

技術補佐員

板野恵子、小澤史子、宮崎あゆ美

●●● 研究テーマの詳細 ●●●

1) 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(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(図1)。Exome-reseq解析により本邦のCMS症例を発掘し、その分子病態機構の研究を行っ

ている。さらに、Collagen Q (ColQ) が細胞外マトリックス分子である特徴を生かし、ColQ ノックアウトマウスに対するprotein-anchoring therapyの効果を実証するとともに、他の細胞外マトリックスタンパク欠損症への応用研究を行っている(図2)。

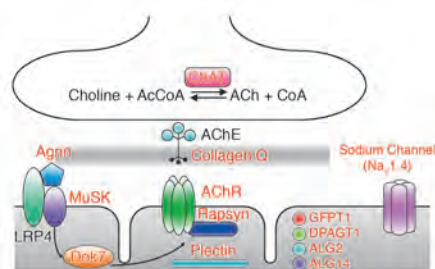


図1. 先天性筋無力症候群で変異が報告されている神経筋接合部分子

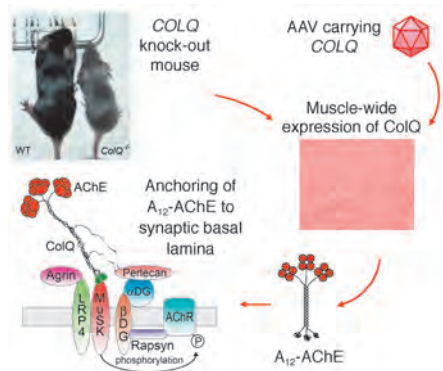


図2. AAV8-COLQによるprotein anchoring therapy

2) 正常ならびに各種神経筋疾患におけるRNA病態と制御研究

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3)。我々は、正常と病態におけるsplicing cis-elementsとtrans-factorsの同定・機能解析を行ってきた。さらに、RNA結合タンパクのRNA結合部位を網羅的に決定をするCLIP-seqをChIP-seq, RNA-seq, exon arrayと組み合わせることによりFUSの機能解析を行ってきた(図4)。

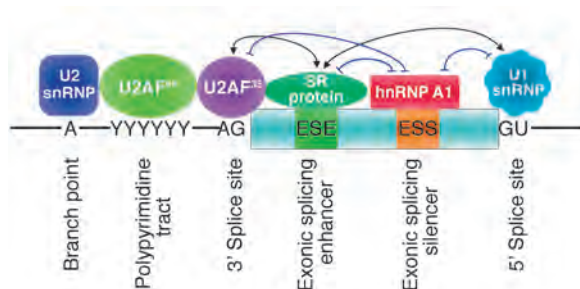


図3. Splicing cis-elementsとtrans-factors

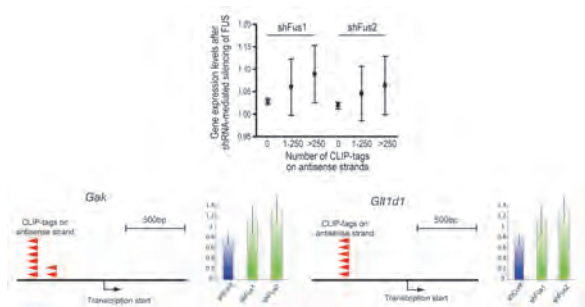


図4. FUSはプロモータ領域のantisense strandに結合し標的遺伝子の転写を抑制する

3) ドラッグ・リポジショニング研究

消炎鎮痛剤アスピリンの抗血小板作用に見られるように、既認可薬は用量・用法・安全域・副作用が知られており、基礎研究成果の迅速な臨床応用が可能であ

る。我々は、この drug repositioning strategy により、進行性骨化性線維異形成症 (FOP) において Ca channel blocker が有効であることを見だし、さらに、他の5種類の神経筋・骨軟骨疾患に対しても有効な薬剤を同定してきている。

4) 分子状水素の研究

分子状水素は酸化ストレス病態ならびに炎症病態を中心に54種類のモデル動物ならびに9種類のヒト疾患において分子状水素の有効性が報告をされてきた。我々はパーキンソン病モデルラットに対する水素水の顕著な発症抑制効果を確認し、現在 metabolome 解析、exon array 解析、kinome 解析により水素の分子作用機構の解明に取り組んでいる。

●●● 主な発表論文 ●●●

2011年度

1. Selcen D, Juel VC, Hobson-Webb LD, Smith EC, Stickler DE, Bite AV, Ohno K, Engel AG. Myasthenic syndrome caused by plectinopathy. *Neurology* 2011, 76: 327-336.
2. Fu Y, Masuda A, Ito M, Shinmi J, Ohno K. AG-dependent 3'-splice sites are predisposed to aberrant splicing due to a mutation at the first nucleotide of an exon. *Nucleic Acids Res* 2011, 39: 4396-4404.
3. Kaneko H, Kitoh H, Matsuura T, Masuda A, Ito M, Mottes M, Rauch F, Ishiguro N, Ohno K. Hyperuricemia cosegregating with osteogenesis imperfecta is associated with a mutation in GPATCH8. *Hum Genet* 2011, 130:671-683.
4. Kawakami Y, Ito M, Hirayama M, Sahashi K, Ohkawara B, Masuda A, Nishida H, Mabuchi N, Engel A G, Ohno K. Anti-MuSK autoantibodies block binding of collagen Q to MuSK. *Neurology* 2011, 77:1819-1826.

2012年度

1. Masuda A, Andersen HS, Doktor TK, Okamoto T, Ito M, Andresen BS, Ohno K. CUGBP1 and MBNL1

preferentially bind to 3' UTRs and facilitate mRNA decay. *Sci Rep* 2012, 2: 209.

2. Ito M, Suzuki Y, Okada T, Fukudome T, Yoshimura T, Masuda A, Takeda S, Krejci E, Ohno K. Protein-anchoring strategy for delivering acetylcholinesterase to the neuromuscular junction. *Mol Ther* 2012, 20: 1384-1392.
3. Kurosaki T, Ueda S, Ishida T, Abe K, Ohno K, Matsuura T. The unstable CCTG repeat responsible for myotonic dystrophy type 2 originates from an AluSx element insertion into an early primate genome. *PLoS ONE* 2012, 7: e38379.
4. Yamashita Y*, Matsuura T*, Shinmi J, Amakusa Y, Masuda A, Ito M, Kinoshita M, Furuya H, Abe K, Ibi T, Sahashi K, Ohno K. Four parameters increase the sensitivity and specificity of the exon array analysis and disclose twenty-five novel aberrantly spliced exons in myotonic dystrophy. *J Hum Genet* 2012, 57: 368-374. *Equal contribution.
5. Ishigaki S, Masuda A, Fujioka Y, Iguchi Y, Katsuno M, Shibata A, Urano F, Sobue G, Ohno K. Position-dependent fus-rna interactions regulate alternative splicing events and transcriptions. *Sci Rep* 2012, 2: 529.

●●● 競争的研究資金 ●●●

2011年度～2012年度

1. 日本学術振興会 科研費基盤B(一般) 神経筋接合分子欠損症における mRNA 病態研究と治療法開発研究 (研究代表者 大野欽司)
2. 日本学術振興会 科研費基盤B(一般) 神経筋接合部の正常構築と分子病態研究 (研究代表者 大野欽司)
3. 日本学術振興会 科研費基盤C(一般) 神経筋接合部特異的スプライシング機構の解明 (研究代表者 増田章男)
4. 日本学術振興会 科研費若手B 重症筋無力症における抗MuSK抗体の認識分子同定 (研究代表者 伊藤美佳子)
5. 日本学術振興会 科研費若手B 過酸化水素・分子状水素の Wnt シグナル伝達経路に対する作用分

子機構研究 (研究代表者 大河原美静)

6. (独) 科学技術振興機構・科学技術コモンズ試験費・技術移転調査費 筋強直性ジストロフィー治療薬の開発 (研究代表者 大野欽司)
7. (独) 科学技術振興機構・戦略的国際科学技術協力推進事業・日本ーデンマーク研究交流 神経筋疾患におけるスプライシング異常 (研究代表者 大野欽司)
8. 厚生労働科学研究費(難治性疾患克服研究事業) 先天性無力症候群の診断・病態・治療の解決研究 (研究代表者 大野欽司)
9. 厚生労働科学研究費補助金(障害者対策総合研究事業(神経・筋疾患分野) 下部神経管閉鎖障害の病態・制御研究 (研究代表者 大野欽司)

疾患モデル解析学分野

Division of Disease Models

我々は「癌の転移モデルマウス」や「炎症モデルマウス」を作成し、その病態発症機序を解明し、その機序を基に治療法を探求し、創薬・臨床応用を目指している。

これまでに、合成 siRNA 分子の in vivo delivery 技術の創製に注力し、生体高分子アテロコラーゲンを介した siRNA の全身性投与による疾患治療において成果を上げてきた。近年、miRNA にも検討の範囲を広げ、siRNA/miRNA 核酸医薬による標的遺伝子制御を基盤とした分子標的治療を進めている。癌転移の新規標的を求めて、代謝物解析やリポミクス解析も並行して行っている。

●●● 構 成 員 ●●●

准教授 武井佳史

大学院生 (博士課程)

稲葉慎一郎 (腎臓内科)、小出直史 (日本学術振興会特別研究員)、袁 媛 (Yuan Yuan)

研究補助員

大西なおみ (北海道大学獣医学部助教に転出)、

鈴木亜希子、山川尚子、松原真由美

●●● 研究テーマの詳細 ●●●

I. アテロコラーゲン siRNA delivery 法は二本鎖 RNA の免疫刺激活性をマスクする

siRNA は哺乳類細胞の自然免疫系を刺激するため、ヒトに臨床応用する上で副作用となり得る。現状、siRNA の化学修飾により、この免疫刺激をマスクする手法が主流となっている。我々は生体高分子アテロコラーゲンをを用いることで、siRNA を化学修飾する事なく、同副作用を回避出来る事を見出した。具体的には、I 型 IFN 応答モチーフ (5'-UGUGU-3') を有する免疫刺激活性を持つ RNA (immunostimulatory RNA, isRNA) を用いて以下の結果を得た。isRNA は主に血中の形質細胞様樹状細胞に取り込まれ、Toll-like receptor に感知される事で I 型 IFN や炎症性サイトカインを誘導する。isRNA を陽イオン脂質 Invivofectamine (IVF) と複合体化してマウスに尾静

脈注すると、猛烈な IFN 誘導が起きたが、アテロコラーゲンと複合体化して投与すると全く IFN 誘導が見られなかった。ヒト末梢血単核細胞 (PBMC) に isRNA・IVF 複合体を添加すると、同複合体は細胞内に取り込まれた (図1)。一方、isRNA・アテロコラーゲン複合体は、PBMC と相互作用せず、かつ細胞内にも全く取り込まれなかった (図1)。アテロコラーゲンは siRNA を癌部あるいは炎症部に特異的にデリバリーし、治療効果を示す。以上、これまでの知見を総合すると、アテロコラーゲンは siRNA を正常免疫細胞 (PBMC) に全く導入しない一方、疾患治療の標的細胞 (癌細胞や炎症性細胞) に的確に導入する、まさに『in vivo target cell specific siRNA delivery』を実現する delivery vehicle といえる。

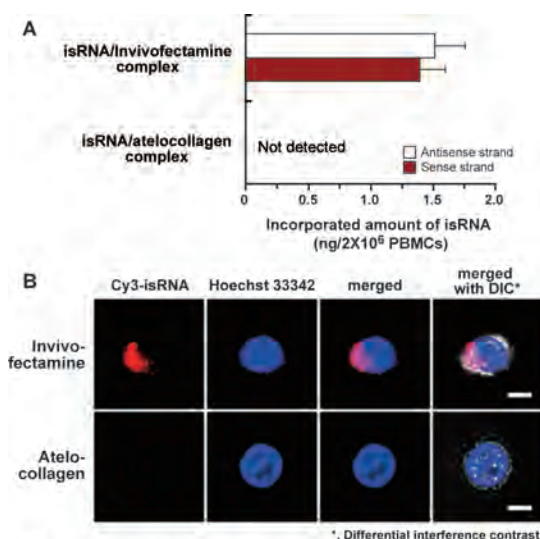


図1 免疫刺激性 RNA (isRNA) とアテロコラーゲンの複合体は、末梢血単核細胞 (PBMC) に取り込まれないため、IFN 誘導が起きないと考えられた

A. PBMC の細胞内部に取り込まれた isRNA 量の定量 (逆相 HPLC 法)
B. PBMC の共焦点顕微鏡像 (赤, Cy3 標識 isRNA; 青, 核染色; DIC, 透過微分干渉像)

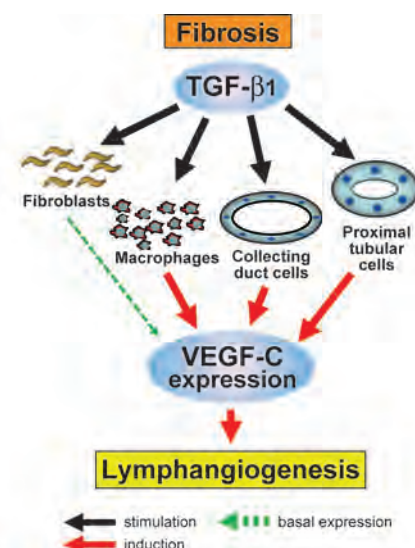


図2 腎臓の線維化とリンパ管新生の関係

腎臓の線維化において、TGFβ1 の刺激によりリンパ管新生因子 (VEGF-C) の発現が誘導され、新生リンパ管が造成されることを見出した。

II. 腎臓の線維化におけるリンパ管新生の役割

名古屋大学医学部・腎不全総合治療学(伊藤恭彦教授)と共同で、腎臓の線維化の過程において、TGF- β 1がリンパ管新生因子 VEGF-C を誘導し、リンパ管造成が亢進する事を見出した。TGF- β 1刺激で VEGF-C を誘導する細胞種を特定した(炎症性マクロファージ、

集合管、近位尿細管：図2)。慢性腎臓病(CKD)において、造成されたリンパ管が間質の炎症細胞をドレナージし、浮腫を改善する事で、間質の線維化を抑制・腎機能保護に作用すると考えられた。CKDの新たな治療戦略として、リンパ管新生の誘導が有用である事が示唆された。

●●● 主な発表論文 ●●●

2011年度

1. Takei Y*, Takigahira M, Mihara K, Tarumi Y, Yanagihara K. (*, corresponding author). The metastasis-associated microRNA miR-516a-3p is a novel therapeutic target for inhibiting peritoneal dissemination of human scirrhous gastric cancer. *Cancer Res*, 71:1442-1453 (2011).
2. Kubo T, Yanagihara K, Takei Y, Mihara K, Morita Y, Seyama T. Palmitic acid-conjugated 21-nt siRNA enhances gene-silencing activity. *Mol Pharm*, 8:2193-2203 (2011).
3. Sakamoto K, Bu G, Chen S, Takei Y, Hibi K, Kodera Y, McCormick LM, Nakao A, Noda M, Muramatsu T, Kadomatsu K. The premature ligand-receptor interaction during biosynthesis limits the production of growth factor midkine and its receptor LDL receptor-related protein 1 (LRP1). *J Biol Chem*, 286:8405-8413 (2011).
4. Sawai A, Ito Y, Mizuno M, Suzuki Y, Toda S, Ito I, Hattori R, Matsukawa Y, Gotoh M, Takei Y, Yuzawa Y, Matsuo S. Peritoneal macrophage infiltration is correlated with baseline peritoneal solute transport rate in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 26:2322-2332 (2011).

2012年度

1. Inaba S, Nagahara S, Makita N, Tarumi Y, Ishimoto T, Matsuo S, Kadomatsu K, Takei Y. Atelocollagen-mediated systemic delivery prevents immunostimulatory adverse effects of siRNA in mammals. *Mol Ther*, 20:356-366 (2012).
2. Suzuki Y, Ito Y, Mizuno M, Kinashi H, Sawai A, Noda Y, Mizuno T, Shimizu H, Fujita Y, Matsui K, Maruyama S, Imai E, Matsuo S, Takei Y. Transforming growth factor- β induces vascular endothelial growth factor-C expression leading to lymphangiogenesis in rat unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int*, 81:865-879 (2012).

3. Koide, N, Yasuda K, Kadomatsu K, Takei Y. Establishment and optimal culture conditions of microRNA-induced pluripotent stem cells generated from HEK293 cells via transfection of microRNA-302s expression vector. *Nagoya J Med Sci*, 74:157-165 (2012).
4. Kubo T, Takei Y, Mihara K, Yanagihara K, Seyama T. Amino-modified and lipid-conjugated dicer-substrate siRNA enhances RNAi efficacy. *Bioconjugate Chem*, 23:164-173 (2012).
5. Mihara K, Bhattacharyya J, Kitanaka A, Yanagihara K, Kubo T, Takei Y, Asaoku H, Takihara Y, Kimura A. T-cell immunotherapy with a chimeric receptor against CD38 is effective in eliminating myeloma cells. *Leukemia*, 26:365-367 (2012).
6. Bhattacharyya J, Mihara K, Ohtsubo M, Yasunaga S, Takei Y, Yanagihara K, Sakai A, Hoshi M, Takihara Y, Kimura A. Overexpression of BMI-1 correlates with drug resistance in B-cell lymphoma cells through the stabilization of survivin expression. *Cancer Sci*, 103:34-41 (2012).
7. Kubo T, Yanagihara K, Takei Y, Mihara K, Sato Y, Seyama T. Lipid-conjugated 27-nucleotide double-stranded RNAs with dicer-substrate potency enhance RNAi-mediated gene silencing. *Mol Pharm*, 9:1374-1383 (2012).
8. Bhattacharyya J, Mihara K, Kitanaka A, Yanagihara K, Kubo T, Takei Y, Kimura A, Takihara Y. T-cell immunotherapy with a chimeric receptor against CD38 is effective in eradicating chemotherapy-resistant B-cell lymphoma cells overexpressing survivin induced by BMI-1. *Blood Cancer J*, 2:e75 (2012).
9. Kubo T, Yanagihara K, Takei Y, Mihara K, Sato Y, Seyama T. SiRNAs conjugated with aromatic compounds induce RISC-mediated antisense strand selection and strong gene-silencing activity. *Biochem Biophys Res Commun*, 426:571-577 (2012).

●●● 競争的研究資金 ●●●

2011年度～2012年度

1. 基盤研究(C) インターフェロン応答を回避可能な siRNA 全身デリバリー法(研究代表者：武井佳史) 2009-2011
2. 基盤研究(C) 細胞表面のコラーゲン受容体を介する標的細胞特異的な siRNA 送達(研究代表者：武井佳史) 2012-2014
3. 広島大学・原爆放射線医科学研究所 共同利用・共同研究拠点研究費 原爆被爆者血液塗抹検体及び細胞における MicroRNA の発現解析(研究代表者：武井佳史)
4. (独) 科学技術振興機構(JST) 研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム(A-STEP) フィージビリティスタディ・ステージ 脂肪由来間葉系幹細胞による新しい前立腺癌治療法の

フィージビリティ研究(研究代表者：武井佳史)

5. 基盤研究(B) 炎症と血圧制御に関する臓器間クロストークを担う成長因子ミッドカインの作用機構の解明(研究分担者：武井佳史)
6. 基盤研究(C) PDの腹膜機能不全、慢性腎臓病に対するリンパ管新生を標的とした新規治療戦略(研究分担者：武井佳史)
7. (独) 国立長寿医療研究センター 長寿医療研究開発費 歯髄幹細胞を用いた歯髄・象牙質再生によるう蝕・歯髄疾患治療法の臨床応用開発(研究分担者：武井佳史)
8. (独) 国立がん研究センター がん研究開発費 スキルス胃がんの浸潤・播種の機構と新規治療法の研究(研究分担者：武井佳史)

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/molecularpatho/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/medical/1879/1887/link_shikkanmodelkaiseikioaku.html |

