

分子生物学

1 構 成 員

	平成 25 年 3 月 31 日現在	
教授	1 人	
准教授	1 人	
講師（うち病院籍）	0 人	(0 人)
助教（うち病院籍）	2 人	(0 人)
診療助教	0 人	
特任教員（特任教授、特任准教授、特任助教を含む）	0 人	
医員	0 人	
研修医	0 人	
特任研究員	2 人	
大学院学生（うち他講座から）	4 人	(4 人)
研究生	0 人	
外国人客員研究員	0 人	
技術職員（教務職員を含む）	0 人	
その他（技術補佐員等）	4 人	
合計	14 人	

2 教員の異動状況

- 北川 雅敏 (教授) (H12.10.1～現職)
 丹伊田 浩行 (准教授) (H22.7.1～現職)
 北川 恭子 (助教) (H13.3.1～19.3.31 助手 ; H19.4.1～現職)
 大畑 樹也 (助教) (H24.9.1～現職)

3 研究業績

数字は小数 2 位まで。

	平成 24 年度	
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	4 編	(0 編)
そのインパクトファクターの合計	27.47	
(2) 論文形式のプロシーディングズ及びレター	0 編	
そのインパクトファクターの合計	0.00	
(3) 総説数（うち邦文のもの）	4 編	(1 編)
そのインパクトファクターの合計	10.66	
(4) 著書数（うち邦文のもの）	0 編	(0 編)
(5) 症例報告数（うち邦文のもの）	0 編	(0 編)
そのインパクトファクターの合計	0.00	

(1) 原著論文（当該教室所属の者に下線）

- A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. Liu N, Matsumoto M, Kitagawa K, Kotake Y, Suzuki S, Shirasawa S, Nakayama KI, Nakanishi M, Niida H, Kitagawa M*. Chk1 phosphorylates the tumour suppressor Mig-6, regulating the activation of EGF signalling. **EMBO J.** 31: 2365-2377, 2012.
2. Suzuki S, Fukasawa H, Misaki T, Togawa A, Ohashi N, Kitagawa K, Kotake Y, Liu N, Niida H, Nakayama K, Nakayama KI, Yamamoto T, Kitagawa M*. The Amelioration of Renal Damage in Skp2-Deficient Mice Canceled by p27 (Kip1) Deficiency in Skp2(-/-) p27(-/-) Mice. **PLoS ONE.** 7:e36249, 2012.

インパクトファクターの小計 [13.297]

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの（学内の共同研究）

1. Egawa K, Kitagawa K, Inoue K, Takayama M, Takayama C, Saitoh S, Kishino T, Kitagawa M, Fukuda A*. Decreased tonic inhibition in cerebellar granule cells causes motor dysfunction in a mouse model of angelman syndrome. *Sci. Transl. Med.* 4(163): 163ra157, 2012.

インパクトファクターの小計 [7.804]

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

1. Hoshi H, Hao W, Fujita Y, Funayama A, Miyauchi Y, Hashimoto K, Miyamoto K, Iwasaki R, Sato Y, Kobayashi T, Miyamoto H, Yoshida S, Mori T, Kanagawa H, Katsuyama E, Fujie A, Kitagawa K, Nakayama KI, Kawamoto T, Sano M, Fukuda K, Ohsawa I, Ohta S, Morioka H, Matsumoto M, Chiba K, Toyama Y, Miyamoto T*: Aldehyde-stress resulting from Aldh2 mutation promotes osteoporosis due to impaired osteoblastogenesis. **J. Bone Miner. Res.** 27: 2015-23, 2012.

インパクトファクターの小計 [6.373]

(3) 総 説

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. Kitagawa M*, Kotake Y, Ohhata T.: Long noncoding RNA involved in cancer development and cell fate determination. **Curr Drug Targets** 13:1616-1621, 2012.
2. Kitagawa K*, Kitagawa M.: The SCF ubiquitin ligases involved in hematopoietic lineage. **Curr Drug Targets** 13: 641-648, 2012.
3. Niida H*, Kitagawa M.: Regulation of DNA replication licensing. **Curr Drug Targets** 13:1588-1592. 2012.
4. 北川雅敏: ユビキチンシステムによる細胞周期制御と疾患 –腎疾患におけるユビキチンシステムの機能– 実験医学増刊号 (羊土社) 31:33-38, 2013.

インパクトファクターの小計 [10.659]

4 特許等の出願状況

	平成 24 年度
特許取得数（出願中含む）	1 件

1. 北川雅敏、高芸、北川恭子「癌治療用組成物」・浜松医科大学・特許第 4967137 号(2012 年 4 月)

5 医学研究費取得状況

	平成 24 年度	
(1) 文部科学省科学研究費	6 件	(1980 万円)
(2) 厚生労働科学研究費	1 件	(765 万円)
(3) 他政府機関による研究助成	0 件	(0 万円)
(4) 財団助成金	3 件	(500 万円)
(5) 受託研究または共同研究	0 件	(0 万円)
(6) 奨学寄附金その他（民間より）	0 件	(0 万円)

(1) 文部科学省科学研究費

1. 北川雅敏(代表者) 松本雅記 基盤研究(B) 癌抑制遺伝子産物 Mig-6 の新規機能とその制御機構の解明 430 万円(継続)
2. 北川雅敏(代表者) 挑戦的萌芽研究 長鎖ノンコーディング RNA を標的とした新たな癌治療薬の創成 160 万円(新規)
3. 丹伊田浩行(代表者) 新学術領域研究 DNA 複製に伴うチェックポイント因子と dNTPs 供給の時空間的クロストーク、510 万円(継続)
4. 丹伊田浩行(代表者)基盤研究(B) DNA 複製開始制御における新規機構の解析 550 万円(継続)
5. 北川恭子(代表者)基盤研究(C) E3 リガーゼ SCF-Fbw7 の新規機能の解析 160 万円(新規)
6. 鈴木小由里(代表者)若手研究(B) 腎障害進行における RB ファミリーp130 の機能解明と新規 E3 リガーゼの同定 170 万円(新規)

(2) 厚生労働科学研究費

1. 北川雅敏(分担者) 厚生労働省 B型肝炎創薬実用化等研究事業「B型肝炎ウイルスの完全排除等、完治を目指した新規治療法の開発に関する包括的研究」765 万円(新規) 代表者 東京大学医学部 森屋恭爾

(4) 財団助成金

1. 北川雅敏(代表者) 三井生命厚生事業団 医学研究助成 慢性腎障害の新規分子標的の同定と予後診断、治療への応用 100 万円
2. 北川雅敏(代表者) 安田記念財団 癌研究助成 チェックポイントキナーゼ Chk1 の新機能：癌抑制遺伝子産物 Mig-6 を標的とした新規増殖シグナル伝達制御機構 200 万円
3. 大畑樹也(代表者) 上原記念生命科学財団 研究奨励金 生体内 X 染色体再活性化細胞の同定及び解析 200 万円

7 学会活動

	国際学会	国内学会
(1) 特別講演・招待講演回数	0 件	0 件
(2) シンポジウム発表数	0 件	1 件
(3) 学会座長回数	0 件	2 件
(4) 学会開催回数	0 件	0 件
(5) 学会役員等回数	0 件	3 件
(6) 一般演題発表数	0 件	

(2) 国内学会の開催・参加

3) シンポジウム発表

1. Ohhata T, Kotake Y, Kitagawa M: Recent progress of long non-coding RNA Research 第 71 回日本癌学会 (札幌) シンポジウム「Recent progress in non-coding RNA research」平成 24 年 9 月 20 日

4) 座長をした学会名

1. 田原栄俊 北川雅敏 第 71 回日本癌学会 (札幌) シンポジウム「Recent progress of non-coding RNA and cancer」平成 24 年 9 月 20 日
2. 竹内隆 北川雅敏 第 35 回日本分子生物学会 (福岡) ワークショップ「増殖を停止した細胞の生物学」平成 24 年 12 月 11 日

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

北川雅敏: 日本生化学会評議委員
日本癌学会評議委員
日本細胞生物学会プログラム委員

8 学術雑誌の編集への貢献

	国内	外国
学術雑誌編集数 (レフリー数は除く)	0 件	1 件

(2) 外国の学術雑誌の編集

Kitagawa M: Current Drug Targets: Guest Editor

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

Kitagawa M: Carcinogenesis (英国) 2 回、Chemical Biology (米国) 1 回、PLoS ONE (米国) 1 回、Curr Drug Targets (オランダ) 2 回、BBA (オランダ) 1 回、Cancer Sci. (日本) 2 回、Genes Cells (日本) 1 回

9 共同研究の実施状況

	平成 24 年度
(1) 国際共同研究	1 件
(2) 国内共同研究	5 件

(3) 学内共同研究	3 件
------------	-----

(1) 国際共同研究

Wutz A (ケンブリッジ大学/英国、ETH/スイス): X 染色体不活性機構の解析

(2) 国内共同研究

中山敬一、松本雅記 (九大) KO マウスを用いた疾患発症機構の解析
 増殖因子シグナリングの制御機構の解析
 複製ライセンス機構の解析

中西真 (名古屋市立大学) 増殖因子シグナリングの制御機構の解析

山本龍夫 (沼津市立病院) 腎障害進行におけるユビキチンシステムの機能

塩谷文章 (広大) 複製ライセンス機構の解析

西谷秀男 (兵庫県立大) 複製ライセンス機構の解析

(3) 学内共同研究

菊池寛利、宮崎真一郎、今野弘之 (2 外) 消化器腫瘍進展メカニズムの研究

須田隆文 (2 内) 細胞癌化メカニズムの研究

大橋温 (1 内) 腎障害進行の分子機構の研究

10 産学共同研究

	平成 24 年度
産学共同研究	0 件

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. 慢性進行性腎障害における E3 リガーゼ Skp2 の分子標的解析

我々は細胞周期関連ユビキチンリガーゼの生体における機能および疾患との関連に関し、特に炎症、細胞死および細胞増殖、線維化が連続して起こる腎障害モデルに注目し解析している。その結果、片側尿管結紮(UUO)腎障害モデルマウスにおいて、SCF 型ユビキチンリガーゼ構成因子である Skp2 および Cks1 が腎障害発症とともに誘導されること、Skp2 ノックアウトマウスでこの腎障害が抑制されることを見出している(Suzuki et al. *Am J Pathol* 2007, Suzuki et al. *Genes Cells* 2011)。これまでの報告から、Skp2 は CDK 阻害タンパク質 p27、p21、p57 をはじめ、癌抑制遺伝子産物 Tob-1、p130、その他として cyclin E、c-Myc 等多種の分子のユビキチン依存性分解に関与していることがわかっている。それではどのタンパク質の Skp2 依存的分解が腎障害進行において必要なのであろうか？ 我々はまず、腎障害進行に伴う Skp2 標的タンパク質の変動をイムノブロットで測定し、Skp2KO マウスと野生型マウスで比較した、その結果、Skp2KO マウスにおいて p27 の顕著な蓄積と p21、c-Myc の軽微な蓄積が観察された。まず Skp2KO マウスで蓄積の顕著だった p27 に関し遺伝学的手法を用いて解析することにした。つまり Skp2/p27 ダブル KO を作成し、UUO モデルを作成し腎障害進行の程度を野生型、Skp2KO マウスと比較した。その結果、野生型で見られる腎障害が Skp2KO で抑制されたが、Skp2/p27 ダブル KO では腎障害の進行が野生型近くまで戻っていた。以上より Skp2 による p27 の分解が、腎障害進行に必要である事が証明された(Suzuki et al. *PLoS ONE* 2012)。

(鈴木小由里, 北川雅敏)

2. EGFR 阻害タンパク質 Mig-6 のリン酸化による EGF シグナル伝達に新規制御機構

上皮増殖因子(EGF:Epidermal Growth Factor)は古典的な増殖因子の一つで、その受容体である EGFR(EGF-receptor)は細胞内にチロシンキナーゼドメインをもつ RTKs(Receptor tyrosin kinases)に属する。Mig-6 は EGF 受容体と結合し EGF シグナル伝達を阻害する蛋白質とされ、そのノックアウトマウスでは上皮系の癌が多発する。さらに数種のヒト癌で変異が報告されており、癌抑制遺伝子である。しかしながら Mig-6 の EGF 受容体阻害のメカニズムと Mig-6 のリン酸化等の翻訳後修飾を介した制御機構については未知で、本研究ではそれらを明らかにする事を目的とした。その結果、EGF 刺激により Mig-6 のリン酸化が亢進すること、チェックポイントキナーゼとして知られる Chk1 が Mig-6 の S251 をリン酸化するキナーゼであることを見出した。さらにそのリン酸化により EGF シグナリングが増強される事を見出した (Liu et al. **EMBO J.** 2012)。本研究成果は新たな増殖制御機構の発見を意味している。

(劉寧, 北川雅敏)

3. SCF-Fbw7 ユビキチンリガーゼの新規標的の探索

SCF-Fbw7 ユビキチンリガーゼは白血病や乳がん細胞等で変異している癌抑制遺伝子として注目されている。c-Myc, c-Jun, c-fos, Notch, cyclin E などの増殖関連因子を分解の標的としている事が報告されているが、SCF-Fbw7 の機能の全容はまだ明らかとはいえない。これまでの研究で我々は血球系細胞の増殖・分化に重要な転写因子の一つである c-Myb が新たな SCF-Fbw7 の標的である事を見いだした(Kitagawa K et al. **Oncogene** 2009, Kitagawa K et al. **Cell Div.** 2010)。最近、SCF-Fbw7 の新規標的を見出し、現在その検証を行なっている。

(北川恭子、中嶋友美 (口外)、北川雅敏)

4. DNA 複製の新規制御機構の解析

真確生物の DNA 複製制御機構は生命現象の基盤メカニズムであり、その解明は極めて重要である。我々は DNA 障害時における DNA 複製制御に関し、新たな機構が存在するという予備的データを得ており、現在その解析を行なっている。

(丹伊田浩行、松沼亮一(1 外)、伊藤靖弘(2 内) 北川雅敏)

5. X 染色体不活性化機構の解析

X 染色体不活性化は X 連鎖遺伝子量を性差間で補償するために、雌の二本ある X 染色体のうち一本が不活性化する現象であり、エピジェネティクス研究の重要なモデルの一つである。X 染色体不活性化は非コード RNA である *Xist* によって開始される。*Xist* を負に制御する *Tsix* RNA の機能を、転写因子のクロマチン免疫沈降法 (ChIP) などを用いて解析し、新たな知見を得た (現在投稿準備中)。また、今後 *Xist* と発癌等、重要な研究テーマを遂行するための実験マウスの導入、繁殖、系統維持及び新たな系統の作製を引き続き行っている。

(大畑樹也、北川雅敏)

13 この期間中の特筆すべき業績, 新技術の開発

1. 腎障害進行メカニズムの解明

SCF-Skp2 が腎障害の進行に必要であることを Skp2 ノックアウトマウスで腎障害が抑制されることから発見した (Suzuki S et al. **Am. J. Pathol.** 2007)。さらに今年度の成果として、腎障害進行に必要な Skp2 の分解標的が CDK 阻害タンパク質 p27 である事が判明した (Suzuki et al. **PLoS ONE** 2013)。一方で、Skp2 およびその補助因子 Cks1 は共に、腎障害初期で TNF α -RelB/p52 経路によって尿細管上皮細胞において誘導されることを見出している (Suzuki et al. **Genes Cells** 2011)。

2. EGF シグナル伝達の制御

本年度の研究からチェックポイントキナーゼ Chk1 の新規機能として EGF 受容体の阻害分子 Mig-6 をリン酸化することで、EGF シグナルの伝達を促進することを見出した (Liu et al. **EMBO J.** 2012)。本研究成果は本来チェックポイントキナーゼとして細胞周期停止に関与する Chk1 が、EGF シグナルによる増殖開始にも関与することを意味している。

14 研究の独創性, 国際性, 継続性, 応用性

1. 腎障害治療薬への展望

上記の研究成果より、TNF α -RelB/p52 経路の遮断あるいは Skp2 の阻害が腎障害治療に繋がることが示唆された。

2. 癌の分子標的としての Chk1-Mig-6 経路

本年度の研究成果から、Chk1-Mig-6 は癌細胞の増殖に関与する可能性が高く、分子標的として注目できる。