

医 化 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)
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	1 人	
大学院学生（うち他講座から）	5 人	(2 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）	2 人	
合計	12 人	

2 教員の異動状況

三浦 直行（教授）（H11.4.1～現職）

上里 忠良（准教授）（H4.4.1～19.3.31 助教授；19.4.1～現職）

佐藤 英二（助教）（S62.10.1～19.3.31 助手；19.4.1～現職）

呉 一心（助教）（H8.4.1～19.3.31 助手；19.4.1～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）	3 編	(0 編)
そのインパクトファクターの合計	19.88	
(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）	0 編	(0 編)
そのインパクトファクターの合計	0.00	
(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

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)

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. Bouvree K, Brunet I, del Toro R, Gordon E, Prahst C, Cristofaro B, Mathivet T, Xu Y, Soueid J, Fortuna V, Miura N, Aigrot M-S, Maden CH, Ruhrberg C, Thomas JL, *Eichmann A: Semaphorin 3A, Neuropilin-1, and PlexinA1 are required for lymphatic valve formation. **Circ Res** 111: 437-445, (2012).
2. Okano J, Kimura W, Papaionnou VE, Miura N, Yamada G, Shiota K, Sakai Y: The regulation of endogenous retinoic acid level through CYP26B1 is required for elevation of palatal shelves. **Dev Dyn** 241: 1744-1756, (2012).
3. Hollier BG, Tinnirello AA, Werden SJ, Evans KW, Taube JH, Sarker TR, Sphyris N, Shariati M, Kumar SV, Battula VL, Herschkowitz JI, Guerra R, Chang JT, Miura N, Rosen JM, Mani SA: FOXC2 expression links epithelial-mesenchymal transition and stem cell properties in breast cancer. **Can Res** 73: 1981-1992, (2013).

インパクトファクターの小計

[19.88]

(2-1) 論文形式のプロシーディングズ

(2-2) レター

(3) 総 説

(4) 著 書

(5) 症例報告

4 特許等の出願状況

	平成 24 年度
特許取得数 (出願中含む)	0 件

5 医学研究費取得状況

(万円未満四捨五入)

	平成 24 年度	
(1) 文部科学省科学研究費	3 件	(520 万円)
(2) 厚生労働省科学研究費	1 件	(350 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	0 件	(0 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. 呉 一心 (代表者) 挑戦的萌芽研究 小動物モデルとしてのHCV感染性マウスの作製とその応用 130万円 (継続)

2. 三浦直行（代表者）挑戦的萌芽研究 慢性肝炎モデルマウスの作製—複製因子の同定、240万円（新規）

3. 上里忠良（代表者）挑戦的萌芽研究 C型肝炎ウイルス侵入可能マウスの作製とその応用—感染癌のモデル動物作製に向けて、150万円（新規）

(2) 厚生労働科学研究費

三浦直行（分担者） 肝炎等克服対策研究事業「肝炎ウイルス感染複製増殖過程の解明と新規治療法開発に関する研究」分担課題「HCV 感染モデル動物の開発」350万円（継続）代表者 国立感染症研究所 部長 脇田隆宇

(3) 他政府機関による研究助成

(4) 財団助成金

(5) 受託研究または共同研究

6 新学術研究などの大型プロジェクトの代表、総括

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	0件
(3) 学会座長回数	0件	0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	

(1) 国際学会等開催・参加

- 1) 国際学会・会議等の開催
- 2) 国際学会・会議等における基調講演・招待講演
- 3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表
- 4) 国際学会・会議等での座長
- 5) 一般発表

口頭発表

ポスター発表

(2) 国内学会の開催・参加

- 1) 主催した学会名
- 2) 学会における特別講演・招待講演
- 3) シンポジウム発表
- 4) 座長をした学会名

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

三浦直行 日本生化学会評議員

三浦直行 日本細胞生物学会評議員

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	0件

- (1) 国内の英文雑誌等の編集
- (2) 外国の学術雑誌の編集
- (3) 国内外の英文雑誌のレフリー

Hepatology Res, PLoS ONE 各1回

9 共同研究の実施状況

	平成24年度
(1) 国際共同研究	3件
(2) 国内共同研究	2件
(3) 学内共同研究	3件

(1) 国際共同研究

Tatiana Petrova（ローザンヌ大学） Foxc2 遺伝子のリンパ管形成における役割

Anne Eichmann（INSERM、パリ） リンパ管弁形成における Semaphorin3A 遺伝子の役割

Sandurei Mani（MD アンダーソン癌研究所） FOXC2 と癌細胞転移

(2) 国内共同研究

古川哲史（東京医科歯科大学） Irx3 遺伝子ノックアウトマウスの解析

吉田進昭（東京大学医科学研究所） Foxc2 ノックアウトマウスの解析

(3) 学内共同研究

金岡 繁（内科学第一） 腸管の癌に関する研究

坂口孝宣（外科学第二） 肝臓癌に関する研究

小林良正（内科学第二） 肝臓癌に関する研究

10 産学共同研究

	平成24年度
産学共同研究	0件

11 受賞

- (1) 国際的な授賞
- (2) 外国からの授与
- (3) 国内での授賞

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

1. リンパ管形成におけるフォークヘッド遺伝子 FOXC2 の役割

先天性リンパ水腫—睫毛重生 (Lymphedema-Distichiasis ; LD) 症候群の原因遺伝子が FOXC2 遺伝子であることが 2000 年末に明らかになった。そこで、Foxc2 ヘテロマウスを詳細に調べてみると、2 列睫毛とリンパ管の異常を示し、Foxc2 ヘテロマウスがヒト LD 症候群のよいモデルになることを昨年明らかにした。今回、弁形成において Prox1, Foxc2 および力学的な刺激がコネクシン 37 とカルシニューリンを介して作用することを発見した。

(三浦直行, ¹Tatiana Petrova) ¹University of Losannes, Switzerland

2. Tbx1-AmCyan トランスジェニックマウス遺伝子における Tbx1 遺伝子の役割

生体蛍光蛋白質 AmCyan1 を Tbx1 プロモーターの下流に組み込んだコンストラクトでトランスジェニックマウスを作製したところ、発生中の胸腺に特異的に AmCyan 蛋白質の発現が見られた。このマウスは胸腺の発生研究に有用である (Transgenic Res 印刷中)。

(木村 航、三浦直行)

3. C 型肝炎ウイルス (HCV) 受容体を発現するトランスジェニックマウスの作製

ヒト HCV 受容体とされる CD81, SCARB1, CLDN1, OCLN の cDNA をアルブミンエンハンサー/プロモーターに連結したトランスジェニックマウスを作製した。患者血清からの HCV を静注して、血中ウイルスを定量したが、ウイルスの感染は確認できなかった。

この理由を検討した。まず、マウス Cd81 蛋白質あるいはマウス Ocln 蛋白質が HCV の侵入阻害しているかどうかを見た。結果は、Cd81 は 20%、Ocln は 15% 阻害を示した。また、新しいヒト因子である NPC1L1 蛋白質をノックダウンすると 50% の阻害が認められた。これらの結果は、マウス Cd81 と Ocln は阻害因子とは言いがたく、NPC1L1 は促進因子と言えることが判明した (論文準備中)。

(Mohammad J Islam、則武秀尚、三浦直行)

4. Irx3 遺伝子ノックアウトマウスの作製とその解析

Irx3 遺伝子は心臓内では刺激伝導系で発現している。ノックアウトマウスでは、心室内伝導速度が減少する傾向が認められる。ノックアウトマウスでは、コネクシン 40 が減少し、通常収縮心筋で発現するコネクシン 43 が刺激伝導内に異所性に発現していることを見出した(論文投稿中)。

(木村航、古川哲史¹、三浦直行) ¹ 東京医科歯科大学難治疾患研究所

5. リンパ管弁形成に関する研究

リンパ管弁の形成には Sema3A-Nrp1-PlexinA1 シグナルが重要であることを発見した (Eichmann 博士との共同研究)。

(木村航、Eichmann A¹、三浦直行) ¹INSERM U1050

6. 肝細胞癌悪性化に関する研究

ヒト肝細胞癌 Hep3B 細胞にいろいろな発癌遺伝子を導入し、ヌードマウスに移植する。約一ヶ月後に腫瘍を解析すると悪性化した病理像を得た。現在、どの癌遺伝子が悪性化に関与するか検討中である。

(則武秀尚、Mohammad Amin、上里忠良、三浦直行)

7. ヒト肝細胞キメラ肝臓をもつマウスの作製とその応用

Alb-uPA トランスジェニックマウスは外来性肝細胞を移植するのに適当なマウスである。このトランスジェニックマウスに免疫不全マウス scid を交配し、Alb-uPA トランスジーンをもつ免疫不全マウスに、マウス肝細胞やヒト肝細胞を移植する基本的手技が確立された。化学発癌を含めた多様な研究をする準備が整った。

(則武秀尚、三浦直行)

8. 新しい神経軸索伸長因子の単離とその解析

筋芽細胞 C2C12 細胞培養液には PC12 細胞に神経軸索を伸長する活性があることを見出した。この因子を生化学的に精製した。

(上里忠良、三浦直行)

14 研究の独創性, 国際性, 継続性, 応用性

1. FOXC2 遺伝子が先天性リンパ水腫—睫毛重生症候群 (以後、LD 症候群) の原因遺伝子であることが判明し、そのモデル動物にあたる Foxc2 ノックアウトマウスにおいて、LD 症候群のリンパ管異常を詳細に検討した。弁の形成には、Semaphorin 3A, Nrp1, PlexinA1 が必須の役割をしていることを発見した (INSERM との共同研究)。
2. Irx 3 遺伝子ノックアウトマウスを作製した。刺激伝導系に発現しており、不整脈疾患との関連が注目される (東京医科歯科大学との共同研究)。
3. Tbx1-AmCyan トランスジェニックマウスは、胸腺の発生研究に有用であることを示した。
4. 変異 Rb トランスジェニックマウスのデータを基にして、肝細胞癌 Hep3B の悪性化遺伝子を探索中である。

15 新聞, 雑誌等による報道