

生化学第二

1 構成員

	平成20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）
助手（うち病院籍）	0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）	8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）	1人
合 計	14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）（H 4. 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）（H 8. 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19年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	2編（0編）
そのインパクトファクターの合計	11.60
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	0編
(3) 総説数（うち邦文のもの）	1編（1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

- (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. Itakura T, Chandra A, Yang Z, Xue X-D, Wang B, Kimura W, Hikosaka K, Inohaya K, Kudo A, Uezato T, Miura N: The medaka FoxP2, a homologue of human language gene FOXP2, has a diverged structure and function. J Biochem 143: 407-416, 2008.

インパクトファクターの小計 [1.96]

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. Mani SA, Yang J, Brooks M, Schwaninger G, Zhou A, Miura N, Kutok JL, Hartwell KH, Richardson A, Weinberg RA: Mesenchyme Forkhead 1 (FOXC2) plays a key role in metastasis and is associated with aggressive basal-like breast cancers. Proc Natl Acad Sci USA 104: 10069-10074, 2007.

インパクトファクターの小計 [9.64]

(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. 三浦直行, 板倉達郎: 会話言語発達と遺伝子, 脳21 11: 30-38, 2008

インパクトファクターの小計 [0.00]

4 特許等の出願状況

	平成19年度
特許取得数 (出願中含む)	0件

5 医学研究費取得状況

	平成19年度
(1) 文部科学省科学研究費	4件 (1,300万円)
(2) 厚生科学研究費	0件 (0万円)
(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

三浦直行 (代表者) 基盤研究 (B) 肝臓ヒト化マウスの作製とその応用 760万円 (新規)

Chandra, Abhishek (代表者) 若手研究 (B) 乳癌細胞の肺転移能を亢進させる遺伝子FOXC2とその臨床細胞病理学的研究 140万円 (継続)

板倉達郎 (代表者) 若手研究 (B) 乳癌細胞の転移を促進するMFH-1遺伝子の発見とその病理学的意義について 200万円 (新規)

薛曉東 (代表者) 若手研究 (B) 乳癌細胞の肺転移を促進する遺伝子の網羅的発見とその臨床病理学的研究 200万円 (新規)

7 学会活動

	国際学会	国内学会
(1) 特別講演・招待講演回数	1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	1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	1件	

(1) 国際学会等開催・参加

2) 国際学会・会議等における基調講演・招待講演

1. Miura, N.: The Foxc2 and Foxj1 genes in cardiovascular development. Global COE, The University of Tokyo, International Symposium "Molecular Mechanisms of Heart Development" December 2007, Tokyo.

5) 一般発表

ポスター発表

1. Itakura T, Chandra A, Yang Z, Xue X-D and Miura N. Medaka FoxP2 a homologue of human language gene FOXP2, has a diverged protein structure and function. Keystone symposium on "Forkhead transcription factor networks in development, signaling and disease", January 2008, Midway UT.

(2) 国内学会の開催・参加

3) シンポジウム発表

1. 三浦直行：フォークヘッド遺伝子Foxj1の欠損により心臓大血管の左右は腹部臓器の左右とは独立に決定される，第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会，2007年12月，横浜

4) 座長をした学会名

三浦直行 第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会

(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

三浦直行 心臓血管発生研究会幹事

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

(3) 国内外の英文雑誌のレフラー

Genesis (USA) 1回, Dev Dyn (USA) 1回

9 共同研究の実施状況

	平成19年度
(1) 国際共同研究	3件
(2) 国内共同研究	1件
(3) 学内共同研究	2件

(1) 国際共同研究

Tatiana Petrova (ヘルシンキ大学) Foxc2遺伝子のリンパ管形成における役割

Tom Glover (ミシガン大学) 先天性リンパ水腫患者におけるFOXC2遺伝子の突然変異

Robert Weinberg (マサチューセッツ工科大学) FOXC2と癌細胞転移

(2) 国内共同研究

杉山俊博 (秋田大学医学部) フォークヘッド遺伝子Foxc2の発生における役割

(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

鈴木昌八 (外科学第二) 肝臓癌に関する研究

10 産学共同研究

	平成19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. フォークヘッド遺伝子FOXC2の癌転移における役割

乳癌細胞にFoxc2を高発現させると、親株に比し、肺への転移が約4倍増加する。この分子メカニズムを検討した。典型的上皮細胞MDCKにFoxc2発現ベクターを遺伝子導入し永久株を作製した。この細胞の上皮マーカーや間質マーカーを測定したところ、Foxc2高発現株では間質マーカーであるVimentin, Fibronectin, smooth muscle actinが増加していた。上皮マーカーであるE-cadherinは減少気味であった。また、永久株の運動能をBoydenチャンバー法で測定したところ、運動能が亢進していた。また、癌細胞が周囲に浸潤する際に重要な役割を果たすメタロプロテアーゼの産生も亢進していた。これらの作用で、Foxc2遺伝子は癌細胞に転移能を付与すると考えられた。

(彦坂圭介, 三浦直行, ¹SA Mani, ¹R Weinberg) ¹Massachusetts Institute of Technology

2. フォークヘッド遺伝子FoxP2の器官形成における役割

家族性に重度の会話と言語に障害のある患者の原因遺伝子はFOXP2であった。そこで、言語遺伝子FOXP2の進化的な側面を明らかにするため、メダカの相同遺伝子を単離した。FOXP2遺伝

子はヒト，チンパンジー，マウス，ソングバードは比較的似ているが，メダカ遺伝子とはかなり構造上異なっていることが明らかになった。メダカFoxP2はマウスFoxp2に比しCC10遺伝子プロモーターに対する転写抑制活性が弱いことが明らかになり，また活性の違いはフォークヘッドドメインN末部の3アミノ酸の違いに依っていることが明らかになった。

(板倉達郎, Chandra Abhisheek, 楊志, 薛曉東, 三浦直行)

3. Tbx10遺伝子の器官形成における役割

T-box遺伝子ファミリーは器官形成に重要な役割を果たす遺伝子である。新しいT-box遺伝子Tbx10遺伝子座位にLacZを挿入する形でノックアウトマウスを作成した。ホモマウスはメンデル法則通りに生まれてくることが判明した。Tbx10発現細胞について，発生を追って詳しく解析した。Tbx10発現細胞はsuperior salivary nucleusであることが明らかになった。

(薛曉東, 木村航, 三浦直行)

4. 変異Rbトランスジェニックマウスの肝癌発生に関する研究

ヒト変異Rb遺伝子をラットHNF-1 α の遺伝子プロモーター支配下に置いたコンストラクトを用いてトランスジェニックマウスを2系統得た。うち，1系統に変異Rb蛋白が肝細胞に発現していた。変異Rb発現マウスでは高率にhepatocellular adenomaが発生することが明らかになった。現在，分子機構を解明中である。

(王博, 上里忠良, 三浦直行)

5. 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/NOD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。

(福本和彦, 王博, 三浦直行)

6. 神経突起誘導因子の精製とその解析

筋芽細胞C2C12細胞培養液中に褐色細胞種PC12細胞に神経突起を誘導する活性を見出した。分子サイズや抗体による中和実験から，誘導因子はNGF以外のものであることが確認できた。現在，スケールアップして誘導因子を生化学的に精製中である。

(上里忠良, 三浦直行)

13 この期間中の特筆すべき業績，新技術の開発

1. FOXC2遺伝子は先天性リンパ水腫-睫毛重生症候群（以後，LD症候群）の原因遺伝子である。我々は，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リンパ管弁を欠損していることを明らかにしている。最近，FOXC2遺伝子変異をもつ患者の下腿静脈弁部の逆流を測定したところ，高率に逆流があることが報告された。総合的に判断すると，FOXC2遺伝子はリンパ管

と静脈の弁形成に重要な役割を果たすことが明らかになった。

2. 同じFoxc2遺伝子が乳癌細胞では、転移能を亢進する性質を付与していることが明らかになった。このことは、FOXC2高発現癌は転移能が高く、悪性であることを示唆している。
3. FoxP2遺伝子がメダカにも存在することが判明した。ヒト、マウス、メダカのFoxP2遺伝子を比較検討することで新しい分子進化の概念を提案した。

14 研究の独創性、国際性、継続性、応用性

フォークヘッド遺伝子ファミリーについて研究しているのは、日本では当教室と筑波大学（FoxOについて研究している）だけである。外国では、アメリカに数研究室、ヨーロッパに2研究室がファミリーの他の遺伝子について研究を行っている。また、これらの研究室どうしでは、ある場合は競争が、ある場合は共同研究がなされているが、当教室はフィンランド、スウェーデン、アメリカの研究室と共同研究を行っている。フォークヘッド遺伝子ファミリーはいろいろな器官の形成に関わる遺伝子ファミリーで、そのノックアウトマウスは発現している器官の形成異常を引き起こす。ヒト先天性リンパ水腫患者の原因としてFOXC2遺伝子の突然変異が発見され、この患者のリンパ血管の形成異常の分子メカニズムを明らかにしたことは注目されている。当講座の研究内容は心臓大動脈、リンパ管、腎臓、脳、左右決定などの器官形成の分子機構の解明と疾患との関連という発展性の高いものであり、国際的にも大きく評価されている。

フォークヘッド遺伝子以外にも、肝臓癌の発生や心臓形成に関わる遺伝子の探索を進めており、これらの研究成果がまもなく明らかになると思われる。