

生化学第二

1 構成員

	平成21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）	9人（3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	15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20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	0
(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）	2編（2編）
そのインパクトファクターの合計	0
(4) 著書数（うち邦文のもの）	1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）

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. Fukumoto K, Wang B, Hikosaka K, Noritake H, Shibata K, Inoue H, Suzuki A, Inaba K, Sakaguchi T, Suzuki S, Konno H, Miura N: Live imaging by time-lapse microscopy can more clearly evaluate the anti-apoptotic state of primary hepatocytes isolated from the Drs knock-out mouse. Akita J Med 35: 231-237, 2009.

インパクトファクターの小計 [0.00]

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. Jochumsen U, Werner R, Miura N, Richter-Unruh A, Hiort O, Holterhus PM: Mutation analysis of FOXF2 in patients with disorders of sex development (DSD) in combination with cleft palate. Sex Dev 2: 302-308, 2008.

インパクトファクターの小計 [新規雑誌のため未定]

(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：遺伝性リンパ浮腫の発症機構とその治療法, 実験医学 26: 868-874, 2008
2. 三浦直行：フォークヘッド遺伝子FOXC2と先天性リンパ浮腫 分子細胞治療 7: 428-432, 2008

インパクトファクターの小計 [0.00]

(4) 著 書

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. Miura N, Xue X-D, Itakura T: Chapter 88 Introduction to Forkhead genes, in :Inborn errors of development: the molecular basis of clinical disorders of morphogenesis (eds. Epstein CJ, Erickson RP, Wynshaw-Boris A) 2nd edition, pp.826-833, Oxford University Press, 2008.

4 特許等の出願状況

	平成20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20年度
(1) 文部科学省科学研究費	5件 (1,200万円)
(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	1件 (100万円)
(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 350万円（継続）

三浦直行（代表者）特定領域研究 C型肝炎ウイルス持続感染マウスの作製と発がん機構の解明
530万円（新規）

板倉達郎（代表者）若手研究（B）乳癌細胞の転移を促進するFOXC2遺伝子の発見とその病理
学的意義について 130万円（継続）

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発見とその臨床病理学的
研究 130万円（継続）

彦坂圭介（代表者）特別研究員奨励費 60万円（新規）

(4) 財団助成金

三浦直行（代表者）三井生命厚生事業団 研究助成 新規HCV受容体claudin-1を分子標的とす
る感染予防薬の開発 100万円（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	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	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	0件	

(2) 国内学会の開催・参加

4) 座長をした学会名

三浦直行 第7回心臓血管発生研究会

(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

9 共同研究の実施状況

	平成20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	3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

Sandra Mani (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

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20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. 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。前回、Foxc2ホモマウス皮膚のリンパ管を詳細に検討した結果、Foxc2ホモマウスおよびヒトLD患者の毛際リンパ管内皮細胞は蛇行し、通常基底膜や周皮細胞に被われていないが、ホモマウスおよびLD患者の皮膚の毛細リンパ管内皮細胞は厚い基底膜と周皮細胞に囲まれている異常を呈することが判明した。また、リンパの逆流を防ぐためのリンパ管内の弁がホモマウスやLD患者では欠損していることも明らかになった。これらのことから、LD患者皮膚では間質から毛細リンパ管への体液の流入が障害され、また弁が欠損しているためリンパ液の逆流がおこり、リンパ浮腫を呈すると考えられた。

そこで、今回は心臓の弁形成に関わる転写因子NFATcとFoxc2の腸管リンパ管形成における役割について検討した。集合リンパ管形成において、Foxc2はNFATcと協調的に作用していることが明らかになった。

(玉越智樹, 三浦直行, ¹Tatiana Petrova, ¹Kari Alitalo) ¹Biomedicum Helsinki and University of Helsinki

2. フォークヘッド遺伝子Foxp2の肺形成における役割

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の器官形成における役割を明らかにするため、マウスFoxp2に対するモノクロナル抗体を作製した。発生中のマウス肺では、Foxp2蛋白は伸長している気管支や細気管支の先端にだけ発現し、その後発現が消失する。最終的には、Foxp2蛋白は肺胞II型細胞にのみ発現していた。そこで、II型細胞で発現しているSPC (surfactant protein C) 遺伝子に対する転写活性を検討した。肺胞由来細胞A549にSPC-Luciferaseを遺伝子導入しても、活性はバックグラウンドレベルであった。転写因子Nkx2.1発現ベクターを共遺伝子導入するとSPC-luciferaseは高値を示した。ここに、Foxp2発現ベクターを共発現するとluciferase活性は2倍に増加した。以上のことから、II型肺胞細胞において、Foxp2はNkx2.1の存在下でSPC遺伝子を活性化することが明らかになった。

(楊志, 板倉達郎, Chandra Abhishek, 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LaxZ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発現細胞は最初左右外側より内側に移動する。その後、腹側に移動することが明らかになった。

(薛曉東, 三浦直行)

4. 変異Rbトランスジェニックマウスの肝臓発生に関する研究

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。肝臓の大きさや組織構築はコントロールマウスと差異を認めなかった。TGXと名付けた系統は11ヶ月以上で50%のマウスが肝細胞腫を発生させた。トランスジェニックマウス肝臓では、腫瘍の有無にかかわらず、c-Myc mRNAが増加していることが判明した。

(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, 則武秀尚, 三浦直行)

6. 神経軸索伸長因子の同定とその解析

筋芽細胞C2C12細胞培養液中には、PC12細胞の軸索を伸長させる活性があることを発見した。その因子はNGF, BDGF以外の因子であることは中和抗体の実験から明らかになった。生化学的に精製法の検討を行なっている。精製後は質量分析計による構造決定へと進む予定である。

(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遺伝子が, 弁形成に関わる転写因子NFATcと協同して腸管リンパ管形成に関与してことを明らかにできた。
2. マウス肺における言語遺伝子Foxp2が肺胞II型細胞において, 転写因子Nkx2.1の存在下でSPC遺伝子の転写活性化に関わっていることを明らかにできた。
3. 変異Rbトランスジェニックマウス肝臓で50%に肝細胞腫が発生すること, 腫瘍の有無に関わらずc-Myc mRNAが増加していること, が明らかになった。

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。