

分子生物学

1 構 成 員

	平成 26 年 3 月 31 日現在	
教授	1 人	
病院教授	0 人	
准教授	1 人	
病院准教授	0 人	
講師（うち病院籍）	0 人	(0 人)
病院講師	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	1 人	
大学院学生（うち他講座から）	5 人	(5 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）	3 人	
合計	13 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 25 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	11.66	
(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）	2 編	(0 編)
そのインパクトファクターの合計	11.23	
(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)

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. Miyazaki S, Kikuchi H, Iino I, Uehara T, Setoguchi T, Fujita T, Hiramatsu Y, Ohta M, Kamiya K, Kitagawa K, Kitagawa M, Baba S. and Konno H*: Anti-VEGF antibody therapy induces tumor hypoxia and stanniocalcin 2 expression and potentiates growth of human colon cancer xenografts. *Int J Cancer*. doi:10.1002/ijc.28686. 2014. 【分子生物学】
2. Uchida C*, Hattori T, Takahashi H, Yamamoto N, Kitagawa M, Taya Y: Interaction between RB protein and NuMA is required for proper alignment of spindle microtubules. *Genes Cells* 19: 89-96, 2014. 【分子生物学】

インパクトファクターの小計 [8.929]

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. Kotake Y*, Ozawa Y, Harada M, Kitagawa K, Niida H, Morita Y, Tanaka K, Suda T, and Kitagawa M: YB1 binds to and represses the p16 tumor suppressor gene. *Genes Cells*. **18**: 999-1006, 2013. 【分子生物学】

インパクトファクターの小計 [2.731]

(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*, Kitagawa K, Kotake Y, Niida H and Ohhata T: Cell cycle regulation by long non-coding RNAs. *Cell Mol Life Sci*. **70**: 4785-4794, 2013. 【分子生物学】

インパクトファクターの小計 [5.615]

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. Suzuki S, Ohashi N and Kitagawa M*: Roles of the Skp2/p27 axis in the progression of chronic nephropathy. *Cell Mol Life Sci*. **70**: 3277-3289, 2013. 【分子生物学】

インパクトファクターの小計 [5.615]

4 特許等の出願状況

	平成 25 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 25 年度
(1) 文部科学省科学研究費	5 件 (1660 万円)
(2) 厚生労働科学研究費	1 件 (630 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	2 件	(400 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) 挑戦的萌芽研究 H24-H25年度「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」H25年度140万円 (継続)
2. 北川雅敏 (代表者) 松本雅記 基盤研究(B) H25-H27 年度「DNA 障害応答とシグナル伝達をクロストークする新規分子機構の解明」H25 年度 490 万円 (新規)
3. 北川雅敏 (代表者) 新学術領域研究 ユビキチン制御 H25-H26 年度「腎臓および肺の線維化を左右するユビキチン制御の解明」H25 年度 400 万円 (新規)
4. 丹伊田浩行 (代表者) 基盤研究 (B) H24-H26 年度「DNA 複製開始制御における新規機構の解析」H25 年度 500 万円 (継続)
5. 北川恭子 (代表者) 基盤研究(C) H24-H26 年度「E3 リガーゼ SCF-Fbw7 の新規機能の解析」H25 年度 130 万円 (継続)

(2) 厚生労働科学研究費

1. 北川雅敏 (分担者) 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」(研究代表者:東京大学医学部 感染制御学 森屋恭爾) H25 年度北川分担金 630 万円

(4) 財団助成金

1. 大畑樹也 (代表者) 平成 24 年度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
2. 大畑樹也 (代表者) 2013 年度武田科学振興財団医学系研究奨励 「多能性幹細胞に存在する Xist 機能付加因子の同定」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	1 件	0 件
(2) シンポジウム発表数	0 件	2 件
(3) 学会座長回数	0 件	2 件
(4) 学会開催回数	0 件	1 件
(5) 学会役員等回数	0 件	3 件
(6) 一般演題発表数	2 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. Tatsuya Ohhata, Masatoshi Kitagawa: Investigation of long non-coding RNAs involved in regulating X-chromosome inactivation. The 13th Hamamatsu-Kyungpook Joint Medical Symposium, Plenary talk, Deagu, Korea 2013 年 9 月

5) 一般発表

ポスター発表

1. Masatoshi Kitagawa, Kyoko Kitagawa, Naro Ohashi, Hirotaka Fukasawa, Hiroyuki Niida, Sayuri Suzuki. Involvement of the Skp2/p27 axis in the progression of chronic nephropathy. GTC bio Conference 4th Ubiquitin Research and Drug Discovery Feb. 2014 SanDiego.
2. Tatsuya Ohhata, Mika Matsumoto, Martin Leeb, Shinwa Shibata, Tesuro Hirose, Kyoto Kitagawa, Hiroyuki Niida, Masatoshi Kitagawa, Anton Wutz: Molecular dissection of Xist repression through Tsix dependent/independent manner in undifferentiated ES cells. Gordon research conference, Epigenetics. Poster presentation. Rhode Island, USA, 2013年8月

(2) 国内学会の開催・参加

1) 主催した学会名

1. 北川雅敏 : The Second Symposium of Cell Cycle Control and Cell Fate. 2014年2月 浜松

3) シンポジウム発表

1. 丹伊田浩行: Regulation of Licensing by Cell Cycle Checkpoint、第65回日本細胞生物学会大会 シンポジウム「DNA 損傷応答の新展開」 2013年6月 名古屋
2. 丹伊田浩行、北川雅敏: Role of HBO1 for nucleotide excision repair. The Second Symposium of Cell Cycle Control and Cell Fate. 2014年2月 浜松

4) 座長をした学会名

1. 北川雅敏 : 第65回日本細胞生物学会大会 シンポジウム「DNA 損傷応答の新展開」 2013年6月 名古屋
2. 北川雅敏 : The Second Symposium of Cell Cycle Control and Cell Fate. 2014年2月 浜松

(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 評議委員

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	0件

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

北川雅敏 : 11回 EMBO J (英国)、Stem Cells (米国)、Int Nathl Cancer (米国)、PLoS ONE (米国)、Biol Cell (米国)、Carcinogenesis (米国)、Eur J Cell Biol (英国)、BJ (英国)、BBA Mol Cell Biol (米国)、Acta Histochemica (米国)、Can Sci (日本)、Genes Cells (日本)、

丹伊田浩行 : 1回 J Radiation Res (日本)

大畑樹也 : 4回 Cell Mol Life Sci (米国)、PLOS ONE (米国)、J Vis Exp (米国)、Stem cells Dev (米国)、

9 共同研究の実施状況

	平成 25 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	4 件

(1) 国際共同研究

Anton Wutz (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

鈴木哲朗、伊藤昌彦 (感染症) HBV の複製に関するノンコーディング RNA の解析

10 産学共同研究

	平成 25 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. 転写因子 YB-1 による *p16* および *Cyclin D1* の発現制御機構の研究

YB-1 は Y ボックスという配列に結合する転写因子で、*Cyclin A*、*Cyclin B*、*CDC6* 等の細胞周期関連遺伝子の正に転写制御を行うことが報告されている。我々は新たに我々は *Cyclin D1* 依存性キナーゼである *CDK4/6* の阻害タンパク質 *p16Ink4* の発現が YB-1 によって抑制されることを見いだした。YB-1 のノックダウンで *p16Ink4* mRNA およびタンパク質量が増加し、細胞増殖が抑制され、老化様フェノタイプが誘導されることを見いだした。さらに ChIP アッセイにより、*p16Ink4* 遺伝子上流の Y ボックス領域近傍に YB-1 が結合することが判明した(Kotake et al. Genes Cells 2013)。

さらに我々は、YB-1 が *Cyclin D1* 遺伝子の転写を促進することを見いだした。YB-1 のノックダウンで *Cyclin D1* mRNA およびタンパク質量が低下した。さらに ChIP アッセイにより、*Cyclin D1* 遺伝子上流の Y ボックス領域近傍に YB-1 が結合することが判明した。また、免疫染色を用いた

非小細胞肺癌検体の解析により、正常部よりがん部で YB-1 の発現が強く、また Cyclin D1 タンパク質の発現と相関していることを見いだした(Harada et al. Genes Cells in press)。

これらの結果により、YB-1 は *Cyclin D1* を正に、*p16Ink4* を負に制御することにより Cyclin D1-CDK4/6 活性を効率的に亢進させ癌細胞の増殖に寄与していることが判明した。

(原田雅教 (2内)、神武洋二郎 (近畿大)、北川雅敏)

2. 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 の標的である事を報告した。さらに最近、SCF-Fbw7 の新規標的を見出し、そのリン酸化部位とリン酸化酵素の同定、Fbw7 依存的分解の生理的意義の解析を行なっている。

(北川恭子、中嶋友美 (口外)、北川雅敏)

3. 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)、北川雅敏)

4. 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 ChIP アッセイなどを用いて解析し、新たな知見を得た (Gordon Research Conference にてポスター発表、再投稿準備中)。また、今後 *Xist* の機能付加因子の機能的単離、X 染色体不活性化と発癌との関わり等、重要な研究テーマを遂行するための幹細胞の樹立、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)

5. HBV 複製に関与するノンコーディング RNA の探索

HBV の再活性化や HBV が原因となる肝がんの発生機構は不明の点が多い。そこで我々は HBV 複製に関与するノンコーディング RNA の探索を本学感染症学講座と共同で行っている。その結果、HBV 複製が作動することに伴って発現が変動する長鎖ノンコーディング RNA(lncRNA)があることを見いだした。今後はこれらの結果の検証と機能を解析する予定である。

(大畑樹也、鈴木哲朗 (感染症)、伊藤昌彦 (感染症)、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. 肺がんの分子標的としての YB-1 の有用性

上記のように我々は、YB-1 が *Cyclin D1* を正に、*p16Ink4* を負に制御することにより *Cyclin D1*-CDK4/6 活性を効率的に亢進させ、肺癌細胞の増殖に寄与していることを見いだした。このことは YB-1 の阻害剤が *Cyclin D1*-CDK4/6 活性の抑制に有効で、新たな分子標的治療薬とな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

北川等は長い間にわたり細胞周期制御機構の研究を継続してきた。*Cyclin D1*-CDK4/6 の活性制御機構およびリン酸化部位の同定、p16 の機能および発現制御機構の解明、*Ink4* locus を制御する lncRNA *ANRIL* の発見等、RB- *Cyclin D1*-CDK4/6 経路において多くの知見を発表してきた。上記の研究成果もその一つで、今後のがんの分子標的治療に一石を投じるものと考えている。