

医 化 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	0 人	
大学院学生（うち他講座から）	6 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；19.4.1～26.3.31 定年退職）

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～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）	5 編	(0 編)
そのインパクトファクターの合計	22.28	
(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

1. Kimura W, Sharkar MTK, Sultana N, Islam MJ, Uezato T, Miura N: Generation and characterization of Tbx1-AmCyan1 transgenic reporter mouse line that selectively labels developing thymus primordium. **Transgenic Res** 22: 659-666, (2013).
2. Wu Y-X, Sato E, Kimura W, Miura N: Baicalin and scutellarin are proteasome inhibitors that specifically target chymotrypsin-like catalytic activity. **Phytother Res** 27: 1362-1367, (2013).

インパクトファクターの小計 [4.67]

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. Gozo M, Aspuria P-J, Dong-Joo Cheon, Walts AE, Berel D, Miura N, Karlan BY, Orsulic S: Foxc2 induces Wnt4 and Bmp4 expression during muscle regeneration and osteogenesis. **Cell Death Differ** 20: 1031-1042, (2013).
2. Ivanov IK, Agalarov y, Valmu L, Samuilova O, Houhou N, Hajjami MH, Norrmén C, Jaquet M, Miura N, Zangger N, Ylä-Herttuala S, Delorenzi M, Petrova TV: Phosphorylation regulates FOXC2-mediated transcription in lymphatic endothelial cells. **Mol Cell Biol** 33: 3749-3761, (2013).
3. Bowles J, Secker G, Nguyen C, Kazenwadel J, Truong V, Frampton E, Curtis C, Akoczylas R, Davidson T-L, Miura N, Hong Y-K, Koopman P, Harvey NL, Francois M: Control of retinoid levels by CYP26B1 is important for lymphatic vascular development in the mouse embryo. **Dev Biol** 386: 25-33, (2014).

インパクトファクターの小計 [17.61]

(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 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	3 件 (400 万円)
(2) 厚生労働科学研究費	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

三浦直行（研究代表者） 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
130万円

上里忠良（研究代表者） 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
130万円

佐藤英二（研究代表者） 挑戦的萌芽研究 新しい発想による癌治療薬剤候補の探索と応用
140万円

(2) 厚生労働科学研究費

三浦直行（研究分担者） 肝炎ウイルスの複製増殖および病原性発現機構と薬剤感受性の解析
班長 国立感染症研究所・部長 脇田隆宇 350 万円

(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	1 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	2 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

1. Uddin MKM, Kimura W, Amin MB, Nakamura K, Islam MJ, Yamagishi H, Miura N: The loss of Foxc2 in the outflow tract links the interrupted arch in the conditional Foxc2 knockout mouse. The

7th TAKAO international symposium on the etiology and morphogenesis of congenital heart disease.
July 13-15 2013, Tokyo.

2. Noritake H, Amin M, Kobayashi Y, Miura N: TGF α , c-MYC, mutated CTNNB1 and their combinations act distinctly on the Hep3B tumors in nude mice. Keystone Symposium on “Developmental pathways and cancer: Wnt, Notch and Hedgehog”, February 2-7, 2014,

(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
 1. 三浦直行、木村航、ウディン モハマド、中村佳寿美：コンディショナルFoxc2ノックアウトマウスを用いた大血管形成の分子機構の解明、第85回日本生化学会大会、9月、横浜
- 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

日本生化学会 評議員

日本細胞生物学会 評議員

日本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

- (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
FEBS J 2回、J Hepatol 1回

9 共同研究の実施状況

	平成 25 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 25 年度
産学共同研究	0 件

11 受 賞

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. 大動脈弓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、conditional Foxc2 ノックアウトマウスを作製した。また、Foxc2 遺伝子座位に CreERT2 をノックインしたマウスも作製した。1 次心臓領域に発現している Nkx2.5-Cre マウスとの交配で、Foxc2^{flox/flox} マウスは大動脈弓血管異常を示した。このことは、Nkx2.5 は 1 次心臓領域だけではなく、2 次心臓領域の一部にも発現していることを示している。この成果は、第 7 回 TAKAO symposium で発表した。

（Uddin Mohammad、三浦直行）

2. Foxc2 蛋白質リン酸化部位の同定と生物学的意義

Foxc2 蛋白質のリン酸化部位を特定し、その生物学的を明らかにした。Mol Cell Biol にて公表した。

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

3. 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）。

（木村 航、三浦直行）

4. C 型肝炎ウイルス（HCV）ゲノムを発現するトランスジェニックマウスの作製

C型肝炎ウイルスゲノム RNA の cDNA をヒト Pol I promoter に連結したトランスジェニックマウスを作製した。マウス肝臓および血液中に、ウイルス RNA を定量したところ、HCV ウイルスが 10⁶ copies/ml 程度産生されていた。（論文準備中）。

（Mohammad J Islam、則武秀尚、三浦直行）

5. 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、コネキシン 40 が減少し、通常収縮心筋で発現するコネキシン 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

6. TGF α , c-MYC, 変異型CTNNB1遺伝子をHep3B細胞に導入し、ヌードマウス皮下に移植したところ、TGF α は腫瘍数を増加させ、変異型CTNNB1は癌の性状を悪性化させ、c-MYCがアポトーシスを誘導した。また、3つとも遺伝子導入したHep3B腫瘍は管状形態を示し、胆管マーカー陽性であった。

(則武秀尚、Amin Mohhamed、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

Fah KO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NOD/scid を交配し、Fah^{-/-}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。

(Amin Mohammed、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)

13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

1. HCV ゲノムトランスジェニックマウスを作製した。
2. 肝臓キメラマウスを作製するのに用いるマウスを Alb-uPA から Fah KO マウスに変更した。
3. conditional Foxc2 Knockout mouse を作製した。

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。リンパ管得意的にノックアウトすると、リンパ管の弁が異常になることを明らかにした。(ローザンヌ大学との共同研究)。
2. Irx3 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