個　体　機　能　制　御　学　部　門

Department of Immunobiology and Neuroscience

免疫遺伝学分野
Division of Immunogenetics

教　授：福井　宣規
Professor：Yoshinori Fukui, M.D., Ph.D

免疫系は「自己」と「非自己」を識別し，非自己成分（微生物，変異タンパク質）をすみやかに生体より排除し，その恒常性を維持するために構築されたシステムである．免疫系が真に生体にとって有益な監視システムとして機能するには，免疫系独自に進化した細胞高次機能の存在が不可欠である．例えば，外来異物やアポトーシス細胞の貪食，リンパ球やマクロファージの遊走，抗原認識といった細胞高次機能は免疫監視機構の根幹をなすものであり，それらはいずれも細胞骨格の再構築により巧妙に制御されている．私達はこれまでに免疫系特異的に発現するCDMファミリー分子としてDOCK2を同定し，この分子がリンパ球や好中球の遊走や活性化において極めて重要な役割を演じることを明らかにした．本分野では，DOCK2 及びその関連分子を中心に，各種受容体刺激から細胞骨格再構築に至るシグナル伝達を解明し，免疫系の発生，分化，構築や機能発現における各シグナル伝達系の意義を明らかにすると共に，その理解に立脚して，自己免疫疾患，移植片拒絶など現代医学が抱える難治性疾患の新しい治療法，予防法を開発することを目標とし，研究を進めている．

今年度から，山根奈々が修士課程大学院生として新たに研究室に参加した．

Ａ．CDMファミリー分子を介したシグナル伝達機構の解明とその機能解析

突然変異体を用いた遺伝学的解析より，*Caenorhabditis elegans*（線虫）において生殖巣の形成に重要な遠端細胞（distal tip cell）の移動に関与するいくつかの分子が同定されている．CED-5もその１つであり，ヒトにおけるDOCK180および*Drosophila melanogaster*（ショウジョウバエ）におけるMyoblast City（MBC）と相同性を示すことより，これらの分子は現在その頭文字をとってCDMファミリー分子とよばれている．これら分子はいずれもRacの上流で機能することで細胞骨格の再構築に関与すると考えられており，細胞運動以外にもCED-5はアポトーシス細胞の貪食，MBCは筋芽細胞の融合といった種々の細胞機能制御に関与することが知られている．私達は，マウス胸腺 cDNA ライブラリーよりこのCDMファミリーに属する新しい遺伝子として*DOCK2*を単離し，ノックアウトマウスを作製することで，この分子がRac活性化を介してリンパ球の遊走および免疫シナプス形成を制御することを明らかにすると同時に（Nature 412:826-831, 2001; Immunity 19:119-129, 2003; Immunity 21: 429-441, 2004），その欠損によりアロ移植心臓の長期生着が可能になることを実証し（J. Exp. Med. 22:1121-1130, 2005），その低分子阻害剤としてCPYPPを開発した（Chem. Biol. 19:488-497, 2012）．また，DOCK2が好中球の遊走や活性酸素産生

において重要な役割を演じること実証すると共に（J. Cell Biol. 174:647-652, 2006; Science 324:384-387, 2009），アレルギー反応や形質細胞様樹状細胞によるⅠ型インターフェロン産生の制御分子として機能することを明らかにした（Nature Immunol. 8:1067-1075, 2007; J. Exp. Med. 207:721-730, 2010）．哺乳類において，全部で 11 種類の DOCK ファミリー分子が発現しているおり，これらはその構造や低分子量 G タンパク質に対する特異性から 4 群に分類される．以上の知見をふまえ,今年度は以下のような研究を行った.

ａ．DOCK1 とがん細胞の浸潤・転移・生存

Ras はヒトにおいて最初に同定されたがん遺伝子であり，その変異は，がん全体の３分の１に及ぶにも関わらず，いまだに有効な治療薬はない．私達は，DOCK1 を発現できないように遺伝子操作したがん細胞では，Ras に変異があっても，低栄養条件下での生存性および浸潤能が著しく低下することを見いだし，DOCK1 の選択的阻害剤として TBOPP を開発した（Cell Rep. 19:969, 2017）．TBOPP は，DOCK2 の機能を阻害することなく，DOCK1 に依存したがん細胞の浸潤やマクロピノサイトーシス，低グルタミン環境下での生存応答をブロックした．さらに，TBOPP をマウスに投与すると，変異 Ras を有するがん細胞の増殖および転移が抑制できることから，TBOPP は変異 Ras を有するがんを治療するための新たな創薬リードになると期待される．この知見を基に，親和性や親水性の向上を目指した最適化を実施し，生化学的および機能的スクリーニングを行った結果，TBOPP より薬効の優れた化合物を新たに開発することに成功した．これらの化合物は，TBOPP よりさらに低い濃度で，マウスに移植したがん細胞株の増殖を抑制した.

ｂ．DOCK2 と免疫特権

免疫応答は生体にとって感染に対する必須の防御機構であるが，過剰な免疫応答は，正常組織を攻撃するリスクをもはらんでいる．このため，生体には免疫監視機構が発動しにくい組織や空間が存在しており，これらを「免疫特権部位」と呼ぶ．眼もその一つであり，これまでにいくつかのタンパク質が免疫回避に働くことが報告されているが，その詳細は依然として不明である．DOCK2 は，主に免疫細胞に発現する Rac 特異的なグアニンヌクレオチド交換因子（GEF）である．DOCK2 は白血球の活性化と遊走に不可欠な分子で，免疫監視に重要な役割を演じており，その変異はヒトにおいて重篤な免疫不全症を引き起こす．私達は，DOCK2 を介した Rac の活性化と白血球の遊走が，コレステロール硫酸（CS）によって効果的に阻害されるが，コレステロールやその他の硫酸化ステロイドによっては阻害されないことを見出した．CS は DOCK2 の触媒ドメインに結合し，その Rac GEF 活性を抑制した．質量分析を用いた定量解析の結果，CS は，涙の油層を形成する脂質を供給するハーダー腺（ヒトのマイボーム腺に相当）において，最も大量に産生されることが明らかになった．コレステロールの硫酸化は，硫酸基転移酵素 SULT2B1b を主体とし，一部 SULT2B1a に

よっても仲介されるが，これらの酵素は，同一遺伝子から選択的スプライシングによって生成される．私たちは，*Sult2b1* 遺伝子を不活化することにより CS を産生できないようにしたマウスでは，紫外線および抗原によって誘導される眼内炎症が増強され，それが，CS を含有する点眼剤を投与することで抑制されることを示した．したがって，CS は生体内に初めから存在する天然の DOCK2 阻害因子であり，眼における免疫特権環境の形成に寄与していることが示唆された．この知見を基に，がん免疫における CS の役割に関して研究をスタートさせた．

ｃ．DOCK8 とアトピー性皮膚炎 （IL-31 の産生制御機構）

アトピー性皮膚炎は国民の 7～15%が罹患している国民病であり，「痒み」に伴い生活の質が著しく損なわれることから，その対策は急務となっている．IL-31 は，アトピー性皮膚炎発症に重要な痒み物質で，主にヘルパーT 細胞から産生されるが，その産生制御機構は不明であった．私達は，DOCK8 を欠損した患者さんが重篤なアトピー性皮膚炎を発症することに着目し，このタンパク質の機能を解析した．その結果，DOCK8 が発現できないように遺伝子操作したマウス（DOCK8 欠損 AND Tg マウス）では，IL-31 の産生が著しく亢進し，重篤な皮膚炎を自然発症することを見いだした．さらにそのメカニズムを詳細に解析したところ，DOCK8 の下流で EPAS1 が作動し，IL-31 産生を誘導していることを発見した．EPAS1 は ARNT という分子と協調して低酸素応答を制御することが知られているが，EPAS1 による IL-31 の産生誘導に ARNT は必要ではなく，別の SP1 という分子が関与していた．一方，EPAS1 は細胞質から核に移行して機能するが，DOCK8 は MST1 という分子を介して，EPAS1 の核への移行を抑制していることを突き止めた．このことから，DOCK8 の下流で EPAS1 が作動し，EPAS1 が IL-31 産生に重要な役割を演じることが明らかになった．そこで，ヒトヘルパーT 細胞における EPAS1 の重要性につき検討を行った．アトピー性皮膚炎患者さんの血清では，健常者に比べて IL-31 の濃度が高値であり，患者さんのヘルパーT 細胞を刺激すると，大量の IL-31 が産生される．しかしながら，この IL-31 の産生は，EPAS1 の発現を抑制することで，著減した．以上より，EPAS1 およびそれに至る経路は，アトピー性皮膚炎の痒みを根元から断つための新たな創薬標的になることが期待される（Nature Commu. 8:13946, 2017）．この知見に基づき，IL-31 の産生を阻害する化合物のスクリーニングを実施し，複数のヒット化合物を得た．

ｄ．DOCK8 とアトピー性皮膚炎 （IL-31 による痒み伝達の分子基盤）

IL-31 による痒みの誘導・伝達に働く分子を同定する目的で，脊髄後根神経節（DRG）における遺伝子発現を解析した．その結果，ニューロキニン B をコードする遺伝子が，DOCK8 欠損 AND Tg マウスの DRG において上昇する遺伝子の上位 2 番に位置していることを見出した．興味深いことに，DOCK8 欠損 AND Tg マウスであっても，遺伝子操作で IL-31 受容体の

発現を無くしたり，IL-31 の発現を無くしたりした場合には，この遺伝子の発現上昇は認められなかった．ニューロキニン B を発現できないように遺伝子操作したマウスを作製したところ，コントロールマウスに比べて，IL-31 投与による引っ掻き行動が顕著に低下していた．一方，他の痒み惹起物質―例えばヒスタミンやクロロキン，PAR2 作動薬に対する反応性は，両者の間で違いを認めなかった．このことから，ニューロキニン B は，IL-31 による痒み感覚の伝達に選択的に関わっていることが明らかになった．

これまで多くの痒み惹起物質が，Nppb や GRP という神経伝達物質を使って，痒みの感覚を脳に伝えていることが知られている．ニューロキニン B をマウスの脊髄腔に注射すると，引っ掻き行動が誘発されるが，これは GRP の受容体を発現する神経細胞を前もって除去しておくことで，低下した．一方，Nppb の受容体を発現する神経細胞を除去しておいても，ニューロキニン B による引っ掻き行動には，影響がなかった．このことから，ニューロキニン B は GRP の上流で機能し，GRP を使って，IL-31 による痒み感覚を脳へ伝達していることが示唆された．

ニューロキニン B は，NK3R という受容体を介して，シグナルを細胞内へ伝えることが知られており，これまでに多くの NK3R の選択的阻害剤が開発されている．例えば，オサネタントもその一つで，精神疾患の薬として開発され，臨床治験において重篤な副作用は報告されていない．オサネタントをマウスに投与しても，ヒスタミンやクロロキン，PAR2 作動薬による引っ掻き行動には，全く影響がなかった．しかしながら，オサネタントの投与により，IL-31 による引っ掻き行動が顕著に抑制された．同様の結果は，その他の NK3R 阻害剤を検討した場合にも得られた．以上より，ニューロキニン B と NK3R との相互作用は，IL-31 による痒みをコントロールするための，新しい治療標的になると期待される．

ｅ．DOCK8 と M 細胞の分化・成熟

M 細胞は，小腸パイエル板に存在する特殊な抗原取り込み細胞である．今年度新たに，DOCK8 欠損マウスでは M 細胞が著減し，経口免疫に伴う抗原特異的 IgA 抗体産生が消失することを見いだした．このメカニズムを詳細に解析することで，がんの転移を促進するタンパク質として知られている S100A4 が，M 細胞への成熟・分化に必要不可欠であることを発見した．実際，DOCK8 を欠損したマウスでは，遊走障害の結果，パイエル板の SED 領域（上皮下ドーム領域）内での S100A4 産生細胞が著減し，その結果 M 細胞の成熟が障害された．小腸オルガノイド培養系に S100A4 タンパク質を添加すると成熟 M 細胞への分化が促進されたが，一方 *S100a4* 遺伝子を欠損させたマウスでは成熟 M 細胞の形成が障害された．以上のことから，M 細胞の成熟・分化を制御する新規因子を明らかにした．

Ｂ．Jmjd6 の生体機能とその動作原理の解明

Jmjd6 は広義の酸化還元反応を司るタンパク質である．近年，Jmjd6 がタンパク質のリジン

水酸化酵素として機能することが報告されているが，Jmjd6 欠損マウスは生後直後に死んでしまうため，生体における機能は不明であった．私達は，Jmjd6 がないと Aire という免疫寛容を誘導する役割を持つタンパク質の発現が著しく抑制され，その結果自己免疫疾患が発症することを見いだした（Nature Commun. 6:8820, 2015）．そこで本年度は，コンディショナル KO マウスを作製し，Jmjd6 を胸腺上皮細胞特異的に欠損したところ，免疫寛容の形成が破綻し，自己免疫疾患の発症が亢進すること明らかにした．また，新たにがんにおける Jmjd6 の機能的重要性を見出した．

業績目録

原著論文

1. Sakata D, Uruno T, Matsubara K, Andoh T, Yamamura K, Magoshi Y, Kunimura K, Kamikaseda Y, Furue M, Fukui Y. (2019, Oct).
   Selective role of neurokinin B in IL-31-induced itch response in mice.
   J. Allergy Clin. Immunol. 144, 1130-1133.
2. Kunimura K, Sakata D, Tun X, Uruno T, Ushijima M, Katakai T, Shiraishi A, Aihara R, Kamikaseda Y, Matsubara K, Kanegane H, Sawa S, Eberl G, Ohga S, Yoshikai Y, Fukui Y. (2019, Nov).
   The S100A4 protein is essential for development of mature microfold cells in Peyer's patches.
   Cell Reports 29, 2823-2834.
3. Okumura F, Fujiki Y, Oki N, Fukui Y, Nakatsukasa K, Kamura T. (2020).
   Cul5-type ubiquitin ligase KLHDC1 contributes to the elimination of truncated SELENOS produced by failed UGA/Sec decoding.
   iScience, in press.

総説

1. Kunimura K, Uruno T, Fukui Y. (2020, Jan).
   DOCK-family proteins:key players in immune surveillance mechanisms.
   Int. Immunology. 32, 5-15.

学会発表

1. Kunimura K, Yamamura K, Fukui Y. (2019, 5/9-13).
   The transcription factor EPAS1 links DOCK8 deficiency to atopic skin inflammation via IL-31 induction.
   2019 American Association of Immunologist Annual Meeting, San Diego.
2. Sakurai T, Uruno T, Fukui Y. (2019, 5/9-13).

The biological function of naturally occurring DOCK2 inhibitor in tissue-specific immune evasion.
2019 American Association of Immunologist Annual Meeting, San Diego.

3. Matsubara K, Yanagihara T, Fukui Y. (2019, 5/9-13).
Role of Jmjd6 in Aire expression and self-tolerance induction in the thymus.
2019 American Association of Immunologist Annual Meeting, San Diego.

4. Sakata D, Fukui Y. (2019, 12/11-13).
Identification of the molecule required for transmission of IL-31-induced itch sensation in the spinal cord.
第 48 回日本免疫学会学術集会，浜松.

5. 福井　宣規. (2019, 12/7).
IL-31 による痒み伝達の分子基盤.
環境医学研究所・順天堂かゆみ研究センター第 5 回学術シンポジウム，東京.

脳機能制御学分野

Division of Neurofunctional Genomics

教　授：中別府　雄作

Professor：Yusaku Nakabeppu, D.V.M., D. Sc.

生物にとって，その遺伝情報を担うゲノム DNA を細胞から細胞へ，親から子へと正確に伝え維持することは最も基本的な生物学的機能であるが，ゲノム DNA やその前駆体であるヌクレオチドは，酸素呼吸の過程で必然的に発生する活性酸素や生体防御のために生体が能動的に産生する活性酸素によって酸化される危険に常に曝されている．活性酸素に曝された DNA やヌクレオチドは様々な酸化的化学修飾を受けるが，このような酸化損傷は修復，除去されないと突然変異を引き起こすことで細胞のがん化の原因となり，あるいは細胞死を引き起こすことでさまざまな変性疾患の原因となる．

本分野では，活性酸素による非増殖性細胞の障害として「脳・神経細胞死」に，また増殖性細胞の障害として「突然変異と発がん」，さらに「神経新生の異常」に注目して「活性酸素によるゲノム障害とその防御機構」の解明を目指している．神経細胞はその個体の生涯を通して生存し機能する必要があるが，分裂能を欠くため加齢に伴う活性酸素等による障害により変性脱落する運命にある．そのため成体においても神経幹細胞からの新たな神経細胞の供給など神経回路網を保持する機構が幾重にも用意されていると考えられる．成体脳における神経新生は脳虚血や神経興奮毒性などに伴い脳障害が引き起こされた際に著しく亢進する．さらに本分野では，脳における酸化ストレス応答遺伝子として前初期遺伝子群の *Jun*, *Fos* ファミリー遺伝子とその下流で発現が制御される遺伝子群に注目して，「成体脳における脳・神経細胞の運命決定機構」の制御機構の解明を進めている．

令和元年度の人事異動は次の通りであった．3 月末で，学術研究員の Nona Abolhassani とテクニカルスタッフの高吉光が退職した．

Ａ．二型糖尿病は脳内酸化ストレスを亢進させることで，アルツハイマー病を増悪する

高齢者の認知症の７割を占めるアルツハイマー病（AD）は，特徴的な病理所見として脳におけるアミロイド-β（Aβ）プラークおよび神経原線維変化の出現と海馬や大脳皮質の萎縮を伴う神経変性疾患である．疫学研究から，生活習慣に関係するいくつかの要因がしばしば AD の発症に関係することが明らかになっている．二型糖尿病の主な症状である高血糖とインスリン抵抗性が AD 発症の危険因子として注目されているが，最近では二型糖尿病患者に特徴的な認知症の発症も報告されている．二型糖尿病または関連する病態がどのように AD の発症に寄与するかを理解するには，AD 病態を忠実

に再現するモデル動物を確立することが必要である．本研究では，マウス *App* 遺伝子の Aβコード配列をヒトの Aβ配列と同一化し，2 つの病原性変異（Swedish [KM670/671NL]と Beyreuther/Iberian [I716F]）をノックインした $App^{NL\text{-}F/NL\text{-}F}$ マウスを用いた．ノックインマウスはトランスジェニックマウスと比較した場合，トランスジーンの挿入による内因性遺伝子の破壊やトランスジーンの過剰発現と発現細胞の偏りによるアーティファクトが回避でき，さらに本来の細胞および組織で病原性の遺伝子が正常なプロモータの制御下で発現するためにより忠実な病態の再現性が期待される．$App^{NL\text{-}F/NL\text{-}F}$ マウスは，12 ヶ月齢から Aβプラークの形成が認められるが，18 ヶ月齢で軽度の認知機能低下を認めるのみで，二型糖尿病併発の影響を調べる上で有用と考えられる．

本研究では，生後 6 ヶ月齢の $App^{NL\text{-}F/NL\text{-}F}$ および野生型コントロール（$App^{wt/wt}$）マウスに，通常の低脂肪食（LFD）または高脂肪食（HFD）を 12 ヶ月間給餌した．その後，認知機能，代謝パラメーター，海馬における遺伝子発現プロファイルへの影響を各グループ間で比較解析した．HFD 給餌群では，18 ヶ月齢で $App^{NL\text{-}F/NL\text{-}F}$ および $App^{wt/wt}$ マウスともに LFD 給餌群に比べると顕著な体重の増加と耐糖能レベルの低下が認められ，二型糖尿病を発症したことが確認された．モリス水迷路を用いて水面下のプラットホームを見つけるまでの時間を 11 日間の訓練で測定したところ， HFD 給餌群の $App^{NL\text{-}F/NL\text{-}F}$ マウスのみが顕著な空間学習能力の障害を示し，さらに最終訓練の 24 時間後に行ったプローブテストで空間記憶の持続性と正確性の有意な低下を認めた．

以上の結果は，$App^{NL\text{-}F/NL\text{-}F}$ マウスは二型糖尿病を併発することで，認知機能障害の進行が顕著に加速されたことを示している．現在，遺伝子発現プロファイリングと分子病理学的解析を進めており，二型糖尿病がどのようなメカニズムで AD 発症の危険因子と作用するのかを明らかにすることができると考えている．

Ｂ．マウス神経系におけるイノシン三リン酸分解酵素の欠損は神経細胞静止膜電位の脱分極による神経過剰興奮と早期個体死の原因となり，メスにおいては副腎皮質低形成を引き起こす

*ITPA*遺伝子がコードするイノシン三リン酸分解酵素（Inosine triphosphate pyrophosphatase, ITPA）はイノシン三リン酸（ITP）を含む脱アミノ化プリンヌクレオシド三リン酸を各々の一リン酸型とピロリン酸に加水分解する．近年ヒトの*ITPA*ホモ欠損変異が小頭症や成長遅延を伴う重篤な乳幼児てんかん性脳症の原因となることが報告された．患者のほとんどは４歳未満で死亡する．

我々はヒト ITPA 欠損症のモデルマウスとして神経幹細胞特異的 *Itpa* コンディショナルノックアウトマウス（cKO マウス）を作成した．樹立した *Itpa*-cKO マウスでは神経細胞，アストロサイト，そしてオリゴデンドロサイトにおいて選択的に *Itpa* 遺伝子

がノックアウトされるが,出生後 8 日目以降に成長遅延を示し,約 3 週間で死亡する.また，*Itpa*-cKO マウスは自発性全般性けいれん発作と音刺激誘導性のけいれん発作を起こす．脳スライスを用いた電気生理学的解析により嗅内皮質神経細胞の静止膜電位の脱分極と活動電位発火頻度の上昇が明らかとなり，さらに微小興奮性シナプス後電流と微小抑制性シナプス後電流の頻度も上昇していた．これらのデータは嗅内皮質神経細胞と上流の興奮性神経，抑制性神経の全てにおいて興奮頻度が上昇していることを示しており，脳神経活動のアクセル機能とブレーキ機能がどちらも亢進している状態を示唆する.

また病理形態学的解析から，*Itpa*-cKO メスマウスにおいて副腎皮質の低形成が認められた.*Itpa*-cKO メスマウスの副腎髄質と皮質ともに ITPA 発現の消失が認められた.げっ歯類ではメスの方が体重あたりの副腎重量比がオスよりも有意に大きいことが知られており,このことが *Itpa*-cKO マウスにおけるメス特異的な副腎皮質低形成と関わっている可能性が考えられた.

本研究は，歯学研究院口腔機能分子科学分野および名古屋大学医学系研究科生体反応病理学との共同研究の成果である.

C. MUTYHの欠損は，酸化ストレスの程度に基づいてさまざまな組織に異なる影響を与える

8-オキソグアニン（8-oxoG）は，最も普遍的な DNA 損傷の 1 つであり，活性酸素種（ROS）に曝された DNA 中に生成される．複製中に 8-oxoG の反対側に誤って取り込まれたアデニンは，塩基除去修復（BER）システムの重要なタンパク質の 1 つである MutY ホモログ（MUTYH）によって切除される．MUTYH はゲノム安定性の維持に重要な役割を果たしているが，MUTYH 欠損がもたらす生体組織への影響は完全には理解されていない.本研究では,D-ガラクトース（D-gal）を投与した *Mutyh* ノックアウト（*Mutyh*-KO）マウスと野生型マウスにおける 5 つの組織（海馬，心臓，肝臓，腎臓，肺）の組織学的および機能的変化とその分子機序について検討した．D-Gal を投与していないマウスでは，MUTYH 欠損は体重増加を抑制し，8-oxoG の蓄積とスーパーオキシドジスムターゼ（SOD）活性の増加を認めたが，調べた組織のいずれにも組織学的および機能的変化を認めなかった.低用量の D-gal を投与した *Mutyh*-KO マウスの心臓,肝臓,肺では,ミトコンドリア変性タンパク質応答（UPR^{mt}）に関与する遺伝子の発現が変化し，海馬と肝臓でミトコンドリアダイナミクスタンパク質（MDP）の発現増強が観察された．このストレス応答は，ミトコンドリアのタンパク質恒常性と機能を維持する上で重要である．高用量の D-gal 投与は *Mutyh*-KO マウスの心臓，肝臓，腎臓の組織学的病変を引き起こし，かつ 8-oxoG の蓄積の増加とミトコンドリア・核間のタンパク質不均衡化を引き起こした．しかしながら，このように過度の損傷が誘導された場合には，前述の

ストレス応答は認められなかった．*Mutyh*-KO マウスでは，高用量の D-gal 投与による ROS 産生に起因する心臓毒性に対する高い感受性が認められた．しかしながら，高用量の D-gal を投与した *Mutyh*-KO マウスと野生型マウスとの間には，学習および記憶障害の差は認めなかった．以上より，MUTYH の欠損が酸化ストレスの程度に基づいてさまざまな組織に異なる影響を与えることが明らかになった．

本研究は，Nanjing University School of Medicine, Nanjing, China の Yaping Wang 博士との共同研究である．

D．OGG1の欠損は腸内微生物叢の変化を引き起こす

OGG1 は，DNA 中に蓄積したシトシンに対合している 8-oxoG を除去する DNA グリコシラーゼである．*Ogg1* ノックアウト（*Ogg*1-KO）マウスは，ミトコンドリアの機能不全とともにインスリン抵抗性や脂肪肝など，加齢性および食餌性の代謝性疾患の傾向を示すことが明らかになっている．腸内微生物叢は宿主の代謝反応を調節する役割を果たすことが指摘されていることから，異なる栄養学的な条件に暴露した *Ogg*1-KO マウスの腸内微生物組成を調べた．興味深いことに，*Ogg*1-KO マウスは，コントロール給餌と高カロリー食の両方の条件下で，野生型マウスと比べると腸内微生物叢が著しく変化していた．*Ogg*1-KO マウスで増加したいくつかの微生物種は，高脂肪食による体重増加の傾向と一致して，エネルギー摂取量の増加に関連していた．さらに，いくつかの炎症誘発性の微生物が *Ogg*1-KO マウスで増加していた．この観察と一致して，*Ogg*1-KO マウスは，デキストラン硫酸ナトリウムへの急性暴露によって誘発される腸の炎症に対して有意に感受性が高かった．以上の結果は，*Ogg*1-KO マウスは肥満と代謝性疾患を発症しやすいだけでなく，大腸炎も起こしやすいことを示している．今回の結果は，*Ogg*1-KO マウスに認められる代謝応答と腸の炎症反応が腸内微生物叢の変化によって引き起こされる可能性を示している．

本研究は，Oregon Health & Science University, Portland, Oregon, USA の Harini Sampath 博士との共同研究である．

E．MTH1欠損マウスはアスベストによる中皮腫誘発に抵抗性を獲得する

アスベスト繊維（石綿）への暴露は，中皮における発がん，すなわち中皮腫発症の主要な原因と考えられている．最近のヒトとげっ歯類の悪性中皮腫に関する DNA シーケンスの解析から，*CDKN2A*, *BAP1*, *NF2* など高頻度に変異が認められる遺伝子が明らかにされている．クロシドライトは，直接的または間接的にヒドロキシルラジカルの生成を触媒するアスベスト繊維の一種であるが，この活性酸素生成が中皮における突然変異生成の主要な原因と考えられている．生理的，あるいは病理的状態における活性酸素による DNA 塩基の化学修飾，すなわち酸化においては，8-オキソグアニン（8-oxoG）

の生成が最も高頻度に認められるが，我々はこれまでの研究で MTH1，OGG1，および MUTYH の酵素活性を介した複数の異なるメカニズムが連携して，8-oxoG のゲノムレベルを非常に低いレベルに保っていることを明らかにしてきた．

Mth1，*Ogg1*，*Mutyh* 遺伝子の 1 つまたは複数の欠損は致死的ではないが，腫瘍の発生頻度が上昇することから，本研究ではこれらの 3 つの遺伝子の欠損がアスベスト誘発性悪性中皮腫の発生頻度と予後に及ぼす影響を明らかにするために，単一遺伝子ノックアウト（KO）マウスを用いた検討を行った．クロシドライトを腹腔内投与すると，*Mth1*-KO で 14.8%(4/27)，*Ogg1*-KO マウスで 24.0%(6/25)，*Mutyh*-KO で 41.4%(12/29) の割合で悪性中皮腫の誘発が観察されたが，野生型マウス（C57BL/6J）でも 31.7%（20/63）の割合で悪性中皮腫の誘発が認められた．特に，雌の *Mth1*-KO マウスにおいては，雌の野生型マウスよりも長い生存率を認めた（$p = 0.0468$）．アレイベースの比較ゲノムハイブリダイゼーションによる悪性中皮腫の全ゲノムスキャンでは，ラットおよびヒトの悪性中皮腫に比べるといずれのマウス系統においてもゲノムの変化は稀であった．

以上の結果は，マウスにおいては MUTYH および OGG1 の欠損はクロシドライトによる悪性中皮腫の誘発を促進しないことを示しているが，MTH1 によるヌクレオチドプールの浄化がクロシドライトによる悪性中皮腫の発症に促進的に作用することを示している．近年，ヒトの様々な腫瘍において MTH1 の高発現が報告され，MTH1 による 8-oxo-dGTP などの酸化ヌクレオチドの分解排除が酸化ストレス亢進を伴う腫瘍細胞の生存に有利に作用することが示されており，悪性中皮腫においても 8-oxo-dGTP などの蓄積が腫瘍細胞死の原因となっている可能性が示唆された．

本研究は，名古屋大学の豊國伸哉博士のグループとの共同研究で，本研究所の多階層生体防御システム研究拠点の支援を受けて行われた．

Ｆ．MTH1，OGG1，MUTYH欠損はマウスの寿命を規定する

8-oxoG に起因する突然変異を抑制する役割をもつ３種類の酵素，MTH1，OGG1，MUTYH をコードする遺伝子をそれぞれ欠損した C57BL/6J バックグラウンドのマウスから，１つ（KO），２つ（double KO），あるいは３つ（triple KO）の遺伝子全てを欠損させたマウス系統を作成し，それぞれの自然寿命を求めた．各系統の自然寿命（中央値，以下同）は，*Mth1*/*Ogg1*/*Mutyh*-triple KO マウスで雄 78 週，雌 61 週，*Ogg1*/*Mutyh*-double KO マウスでは雄 95 週，雌 58 週，*Mth1*/*Ogg1*-double KO マウスでは雄 111 週，雌 103 週であった．その他の系統では雄雌とも自然寿命は２年（104 週）を超えていた．C57BL/6J の自然寿命は雄 123 週，雌 129 週と報告されていることから，OGG1 と MUTYH の２つの DNA 修復酵素が個体の寿命に大きく寄与していること，さらにその影響には性差があることが明らかになった．

業績目録

原著論文

1. Funahashi S., Okazaki Y., Akatsuka S., Takahashi T., Sakumi K., Nakabeppu Y. and Toyokuni S. (2020, Mar).
   Mth1 deficiency provides longer survival upon intraperitoneal 4 crocidolite injection in female mice.
   Free Radic Res, 54: 195−205.
2. Simon H., Vartanian V., Wong M.H., Nakabeppu Y., Sharma P., Lloyd R.S. and Sampath H. (2020, Jan).
   OGG1 deficiency alters the intestinal microbiome and increases intestinal inflammation in a mouse model.
   PLoS One 15: e0227501.
3. Chen J., Huang Z., Wu X., Kang J., Ren Y., Gao W., Lu X., Wang J., Ding W., Nakabeppu Y., Fan Y. and Wang Y. (2019, Nov).
   Oxidative stress induces different tissue dependent effects on *Mutyh*-deficient mice.
   Free Radic Biol Med 143: 482-493.
4. Haruyama N., Sakumi K., Katogi A., Tsuchimoto D., De Luca G., Bignami M. and Nakabeppu Y. (2019, Sep).
   8-Oxoguanine accumulation in aged female brain impairs neurogenesis in the dentate gyrus and major island of Calleja, causing sexually dimorphic phenotypes.
   Prog Neurobiol 180: 101613.

著書

1. Nakabeppu Y. and Ninomiya T. (Editors) (2019, May).
   Diabetes Mellitus: A risk factor for Alzheimer's Disease.
   Advances in Experimental Medicine and Biology 1128, Springer Singapore.
2. Nakabeppu Y. (2019, May).
   Origins of Brain Insulin and Its Function. *In* Nakabeppu Y., Ninomiya T. (eds) Diabetes Mellitus: A risk factor for Alzheimer's Disease.
   Advances in Experimental Medicine and Biology 1128, 1-11, Springer Singapore.
3. Nakabeppu Y. (2019, May).
   Molecular Pathophysiology of Insulin Depletion, Mitochondrial Dysfunction, and Oxidative Stress in Alzheimer’s Disease Brain. *In* Nakabeppu Y., Ninomiya T. (eds) Diabetes Mellitus: A risk factor for Alzheimer's Disease.
   Advances in Experimental Medicine and Biology 1128, 27-44, Springer Singapore.

学会発表

1. 土本 大介，古賀 祐一郎，林 良憲，アボルハッサニ ノナ，米嶋 康臣，作見 邦彦，中西 博，豊國 伸哉，中別府 雄作．(2019, 12/3-6).
   マウスにおける神経幹細胞特異的 ITPA 欠損は神経細胞の脱分極を引き起こし，てんかん性発作と早期死亡の原因となる．
   第 42 回日本分子生物学会年会，福岡．
2. 作見 邦彦，大野 みずき，鷹野 典子，中別府 雄作．(2019, 12/3-6).
   Mth1/Mutyh 二重欠損マウスで観察された生殖細胞突然変異．
   第 42 回日本分子生物学会年会，福岡．
3. 水野 裕理，Abolhassani Nona，Mazzei Guianfranco，斉藤 貴志，西道 隆臣，中別府 雄作．(2019, 12/3-6).
   塩基修復酵素，OGG1 と MUTYH の欠損は App^{NL-G-F} ノックイン・アルツハイマー病モデルマウスにおけるミクログリアの活性化状態と脳内のアミロイドβの沈着および行動様式を変化させる．
   第 42 回日本分子生物学会年会，福岡．
4. 春山 直樹，作見 邦彦，加藤木 敦央，土本 大介，中別府 雄作．(2019, 12/3-6).
   加齢雌マウス脳に蓄積する 8-オキソグアニンは海馬歯状回と大カレハ島の神経新生を障害し性的二形性をきたす．
   第 42 回日本分子生物学会年会，福岡．
5. Nona Abolhassani, Masaaki Hokama, Daisuke Saitou, Masahiro Shijo, Takashi Saito, Takaomi C. Saido, Mikita Suyama, Toru Iwaki, Yutaka Kiyohara, Yusaku Nakabeppu. (2019, 12/3-6).
   Disturbed glutamate signaling in AD hippocampus revealed by an integrated analysis of altered expression profiles of genes in both human and mouse brains with Alzheimer's disease pathology.
   第 42 回日本分子生物学会年会，福岡．
6. 大野 みずき，鷹野 典子，作見 邦彦，手島 庸介，日高 京子，中津 可道，續 輝久．(2019, 12/3-6).
   DNA 修復欠損マウスを用いた *de novo* 生殖細胞変異の検出．
   第 42 回日本分子生物学会年会，福岡．
7. Mizuki Ohno, Kunihiko Sakumi, Noriko Takano, Kosuke Teshima, Kyoko Hidaka, Yoshimichi Nakatsu, Teruhisa Tsuzuki. (2019, 11/18-20).
   Detection of *de novo* germline mutations in DNA repair-deficient mice lines.
   The Joint Meeting of The 6th Asian Congress on Environmental Mutagens and the 48th Annual Meeting of the Japanese Environmental Mutagen Society 2019, Tokyo.
8. Mizuki Ohno, Kunihiko Sakumi, Noriko Takano, Yoshimichi Nakatsu, Teruhisa Tsuzuki. (2019, 11/14-16).

Toward understanding *de novo* germline mutations in mammals.
日本放射線影響学会第 62 回大会，京都.

9. Naoki Haruyama, Nona Abolhassani, Guianfranco Mazzei, Julio Leon, Zijing Sheng, Sugako Oka, Mizuki Ohno, Kunihiko Sakumi, Daisuke Tsuchimoto, Yusaku Nakabeppu. (2019, 10/23-27).
Defense mechanisms against the dysfunction resulting from damage to the genome by reactive oxygen species during aging.
The 2019 International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG) Conference, Taipei, Taiwan.
10. Nona Abolhassani, Yuri Mizuno, Guianfranco Mazzei, Takashi Saito, Takaomi C. Saido, Yusaku Nakabeppu. (2019, 7/25-28).
Altered gene expression profiles in Alzheimer’s disease model mice caused by deficiency in three genes counteracting the buildup of 8-oxoguanine in DNA.
第 42 回日本神経科学大会，新潟.
11. Guianfranco Mazzei, Nona Abolhassani, Ryohei Ikegami, Naoki Haruyama, Takashi Saito, Takaomi C. Saido, Yusaku Nakabeppu. (2019, 7/25-28).
High-fat diet exacerbates neuropathology in AppNL-F/NL-F mouse model of Alzheimer’s disease.
第 42 回日本神経科学大会，新潟.
12. Yusaku Nakabeppu, Naoki Haruyama, Kunihiko Sakumi, Atsuhisa Katogi, Daisuke Tsuchimoto, Gabriele De Luca, Margherita Bignami. (2019, 7/25-28).
Oxoguanine accumulation in aged female brain impairs neurogenesis in dentate gyrus and major island of Calleja, and thus causing sexually dimorphic phenotypes.
第 42 回日本神経科学大会，新潟.
13. Yusaku Nakabeppu. (2019, 6/2-5).
Alzheimer's disease brain exhibits feature of brain diabetes with impaired insulin signaling, mitochondrial dysfunction and oxidative stress.
Korean Society for Biochemistry and Molecular Biology International Conference 2019, Jeju Island, Korea.

病態生理学分野
Division of Pathophysiology

教　授：岡田　誠司
Professor：Seiji Okada, M.D., Ph.D.

令和元年度は，教授・岡田誠司，准教授・今野大治郎，助教・田中正剛の 3 名体制で研究・教育を行った．昨年度に研究室移転が完了し，研究機器の充実とともに順調に研究活動が行われた．3 名の教員に加え，大学院博士課程学生 5 名，技能補佐員 1 名，事務補佐員 1 名の計 10 名が研究・教育活動の実施や支援を行っている．

当分野は，効果的な治療が存在しない病態や原因不明の疾患に対する新規治療法の確立を中心研究テーマに据え，マウスを中心とした疾患モデル動物の解析により病態形成に関わる分子や細胞，炎症反応や線維化の役割などについて精力的に研究している．ここ数年は，中枢神経系の発生機構と外傷後の修復機構に共通する知見やグリア細胞の役割に焦点を当て，難治性疾患の代表である脊髄損傷に対する新規治療法の開発を中心に実験を行なっている．令和元年度は革新的先端研究開発支援事業（AMED-PRIME）（岡田），科研費基盤研究 B(岡田)，新学術領域研究（今野），基盤研究 C（今野），若手研究（田中）などの補助金による支援を受けた．

Ａ．中枢神経外傷後の出血が病態に与える影響

中枢神経外傷時には血管の破綻と出血は必須であるが，出血自体が病態に与える影響は不明であった．我々は，臨床現場においてワーファリン等の抗凝固剤使用中の脊髄損傷患者の麻痺重症度が高いことに注目し，出血が中枢神経外傷の病態に与える影響や，止血作用を有するトラネキサム酸の治療効果を検討した．正常脊髄に赤血球を注入しても脱髄領域は確認されないが，溶血赤血球を注入した場合は著明な脱髄とミクログリアの活性化が生じることを見出した．このメカニズムは溶血赤血球中のヘム蛋白質が TLR４を介したミクログリアの TNFα発現を亢進させることによるものであることを証明した.さらにトラネキサム酸投与により損傷脊髄部のヘム含量および TNFα の発現が抑制され，神経細胞死の抑制と運動機能改善効果が確認される一方で，ヘパリン投与による出血傾向マウスでは逆の表現系が確認された（J Neuroinflammation, 2019）.以上の結果は，急性期の中枢系外傷に対する出血コントロールという新しい治療ストラテジーを提唱し，具体的な臨床現場での治療に大きく寄与するものである．

Ｂ．胎生期大脳神経幹細胞にける位置情報制御の分子メカニズム

哺乳類における大脳皮質の発生過程において，神経幹細胞は“大脳皮質”としての運命（アイデンティティー）を獲得した後，非対称細胞分裂を繰り返すことで適切な種

類のニューロンを，適切な数，適切な場所に正確に生み出すことが知られている．今回我々は，胎生期大脳皮質神経幹細胞に特異的に発現する Zinc finger 型転写因子である Dmrt3，Dmrta2，Dmrta1 が相互補完的に機能し，大脳神経幹細胞において「位置情報」に依存した細胞アイデンティティーの制御分子として機能することを見出した（Development 2019）．さらに，神経幹細胞において Dmrt 因子の発現量を人工的に増減することにより，大脳皮質領域サイズのコントロールに成功した．本研究成果は Dmrt 因子の獲得およびその発現量の厳格な制御が，大脳皮質の出現およびサイズの調節に必須であることを示しており，大脳発生・進化研究へ新しい視点を提供するものである．

Ｃ．脳形成における神経幹細胞の再生能を制御する分子メカニズム

発生過程の脳に豊富に存在する神経幹細胞は，上皮様構造を持った細長い柱状の形態を示し，非対称分裂を繰り返しながらニューロンやグリア細胞を生み出すことが知られている．今回我々は理化学研究所との共同研究により，多光子顕微鏡を用いたタイムラプスイメージングや組織学的手法，in vivo 遺伝子機能制御法などの分子生物学的手法を駆使することにより，脳発生初期（増殖期）の神経幹細胞が持つ高い再性能の獲得には R-ras-Integrin 経路が重要であることを明らかにした（Nature Cell Biol 2019）．さらに低い再性能しか持たない脳発生後期（分化期）の神経幹細胞において活性化型 R-ras を発現させることにより，高い再生能を再獲得させることに成功した．本研究成果は，脳形成の基本的な仕組みに加え，その形成不全に伴う脳疾患の原因解明に貢献すると期待される．

Ｄ．慢性期損傷脊髄での痙性と下肢機能

慢性期脊髄損傷に於いては，体幹や下肢の不随意な痙縮により日常生活活動(ADL)が損なわれることがしばしば認められるため，皮下ポンプによる持続的な GABA 作動薬バクロフェンの持続髄注療法が広く行われている．これまで痙性は単に ADL を障害する中枢神経外傷後の合併症と認識されていたが，我々はバクロフェン療法により一過性の筋力低下や立位保持困難を呈する症例を散見したため，痙縮の機能的な利点を証明しようと試みた．まず，車椅子からの自立起立や平行棒歩行が可能であった慢性期脊髄損傷患者に minimum dose のバクロフェンを投与した結果，一過性の起立不能を呈する症例を提示した．次に，正常マウスにおいてはバクロフェン投与による下肢運動機能への影響は見られなかったことを確認した後，マウス脊髄損傷モデル慢性期にバクロフェンを投与した結果，痙縮の改善とともに歩行機能が低下することから，痙縮が歩行機能の維持に寄与していることを証明した(Spinal Cord 2019)．これらの結果は，脊髄損傷患者の一部では痙性を利用して ADL を維持していることを示すものであり，

徒に痙縮を軽減させるのみが患者の ADL 向上へ繋がるものではないことを提唱している.

Ｅ．脊髄損傷の病態と亜鉛

近年，亜鉛等の微量金属が炎症や免疫に深く関わっていることが報告されているが，中枢新神経外傷の病態に亜鉛がどのように関わっているのかは殆ど明らかになっていない．我々は低亜鉛食摂取により作成した亜鉛欠乏マウスにおいては損傷部へ浸潤した単球の IL-6 や IL-1β などの炎症性サイトカイン発現が亢進し，運動機能含めた脊髄損傷後の病態が著しく悪化することを見出した．また，総合せき損センターとの共同研究により，せき損後急性期の血清亜鉛濃度が最終的な麻痺の程度と相関することを動物実験ならびに実際に患者データにより示し，精度の高い有用なバイオマーカーであることを証明した(EBioMedicine 2019)．本研究結果は日本整形外科学会奨励賞を受賞し，臨床現場での早期の応用が期待されている．

業績目録

原著論文

1. Baba, S., Matsumoto, Y., Kawaguchi, K., Iida, K., Saiwai, H., Okada, S., Matsunobu, A., Shioyama, Y., Nakashima, Y. (2019, Nov).
   Post-carbon-ion radiotherapy vertebral pathological fractures in upper cervical primary malignant spinal tumors treated by occipito-cervical fusion.
   Arch Orthop Trauma Surg. 139, 1525-1531.
2. Matsumoto, Y., Kawaguchi, K., Iida, K., Saiwai, H., Fujiwara, T., Hayashida, M., Baba, S., Nomoto, S., Matsunobu, A., Okada, S., Nakashima ,Y. (2019, Nov).
   Clinical results of carbon-ion radiotherapy with separation surgery for primary spine/paraspinal sarcomas.
   Int J Clin Oncol. 24, 1490-1497.
3. Yoshizaki, S., Kijima, K., Hara, M., Saito, T., Tamaru, T., Nakashima, Y., Okada, S. (2019, Jul).
   Tranexamic acid reduces the heme cytotoxicity via TLR4/TNF axis and ameliorates function al recover after spinal cord injury.
   J Neuroinnflamm. 16, 160.
4. Konno, D., Kishida, C., Maehara, K., Ohkawa, Y., Kiyonari, H., Okada, S., Matsuzaki, F. (2019, Aug).
   Dmrt factors determine the positional information of cerebral cortical progenitors via differential

suppression of homeobox genes.
Development 146(15), dev174243.

5. Saiwai, H., Okada, S., Kawaguchi, K., Saito, T., Hayashida, M., Matushita, A., Matsumoto, Y., Nakashima, Y. (2019, May).
Prone position surgery for a professional sumo wrestler with thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament resulting in intraoperative brachial plexus injury by hypertrophic pectoral muscles.
J Clin Neurol. J Clin Neurosci. 63, 227-230.

6. Kobayakawa, K., Ohkawa, Y., Yoshizaki, S., Tamaru, T., Saito, T., Kijima, K., Yokota, K., Hara, M., Kubota, K., Matsumoto, Y., Harimaya, K., Ozato, K., Masuda, T., Tsuda, M., Tamura, T., Inoue, K., Egerton, VR., Iwamoto, Y., Nakashia, Y., Okada, S. (2019, May).
Macrophage centripetal migration drives healing process after spinal cord injury.
Science Advances. 5(5), eaav5086.

7. Yoshizaki, S., Yokota, K., Kubota, K., Saito, T., Tanaka, M., Konno, DJ., Maeda, T., Matsumoto, Y., Nakashima, Y., Okada, S. (2019, Dec).
The beneficial aspects of spasticity in relation to ambulatory ability in mice with spinal cord injury.
Spinal Cord. doi: 10.1038/s41393-019-0395-9.

8. Imoto, K., Kohjima, M., Hioki, T., Kurashige, T., Kurokawa, M., Tashiro, S., Suzuki, H., Kuwano, A., Tanaka, M., Okada, S., Kato, M., Ogawa, Y. (2019, Dec).
Clinical Features of Liver Injury Induced by Immune Checkpoint Inhibitors in Japanese Patients.
Can J Gastroenterol Hepatol. doi: 10.1155/2019/6391712.

9. Saiwai, H., Okada, S., Hayashida, M., Harimaya, K., Matsumoto, Y., Kawaguchi, KI., Kobayakawa, K., Maeda, T., Ohta, H., Shirasawa, K., Tsuchiya, K., Terada, K., Kaji, K., Arizono, T., Saito, T., Fujiwara, M., Iwamoto, Y., Nakashima, Y. (2019, Dec).
Surgery-related predictable risk factors influencing postoperative clinical outcomes for thoracic myelopathy caused by ossification of the posterior longitudinal ligament: a multicenter retrospective study.
J Neurosurg Spine. doi: 10.3171/2019.10.SPINE19831.

10. Fujita, I., Shitamukai, A., Kusumoto, F., Mase, S., Suetsugu, T., Omori, A., Kato, K., Abe, T., Shioi, G., Konno, D., Matsuzaki, F. (2020, Jan).
Endfoot regeneration restricts radial glial state and prevents translocation into the outer subventricular zone in early mammalian brain development.
Nat Cell Biol. doi: 10.1038/s41556-019-0436-9.

11. Kikkawa, T., Sakayori, N., Yuuki, H., Katsuyama, Y., Matsuzaki, F., Konno, D., Abe, T., Kiyonari, H., Osumi, N. (2020, Feb).

Dmrt genes participate in the development of Cajal-Retzius cells derived from the cortical hem in the telencephalon.
Dev Dyn. doi: 10.1002/dvdy.156.

12. Yahiro, K., Matsumoto, Y., Yamada, H., Endo, M., Setsu, N., Fujiwara, T., Nakagawa, M., Kimura, A., Shimada, E., Okada, S., Oda, Y., Nakashima, Y. (2020, Feb).
Activation of TLR4 signaling inhibits progression of osteosarcoma by stimulating CD8-positive cytotoxic lymphocytes.
Cancer Immunol Immunother. doi: 10.1007/s00262-020-02508-9.

13. Xu, L., Ihara, K., Yoshimura, S., Konno, D., Tachibana, A., Nakanishi, T., Kitamura, M., Tachibana, T. (2020).
Generation of the Rat Monoclonal Antibody Against the Extracellular Domain of Human CD63.
Monoclon Antib Immunodiagn Immunother., In press.

総説

1. 田中正剛，岩切泰子．(2020).
肝内リンパ管新生とその機序.
日本門脈圧亢進症学会雑誌，26 巻 1 号, In press.

学会発表

1. 田中正剛，国府島庸之，加藤正樹，岡田誠司，小川佳宏，岩切泰子．(2019, 5/30 - 31).
門脈圧亢進症モデルラットにおける交感神経誘導性リンパ管新生という新規機序の発見.
第 55 回日本肝臓学会総会，東京.

2. 吉崎真吾，貴島賢，田丸哲弥，田中正剛，今野大治郎，中島康晴，岡田誠司．(2019, 10/17 - 18).
脊髄損傷後慢性期の損傷部瘢痕除去は，治癒過程を再開させ，治療介入が再び可能となる.
第 34 回日本整形外科基礎学術総会，横浜.

3. 井浦広貴，岡田誠司，貴島賢，吉崎真吾，畑和宏，田丸哲弥，中島康晴．(2019, 10/17 - 18).
関節拘縮におけるペリオスチンの役割.
第 34 回日本整形外科基礎学術総会，横浜.

4. 田丸哲弥，吉崎真吾，畑和宏，井浦広貴，岡田誠司，中島康晴．(2019, 10/17 - 18).
脊髄損傷慢性期における瘢痕形成アストロサイトの特性の解明.
第 34 回日本整形外科基礎学術総会，横浜.

5. 吉崎真吾，岡田誠司，中島康晴．(2019, 9/27 - 28).
脊髄損傷後急性期トラネキサム酸投与による運動機能改善メカニズムの解明.
第 38 回日本運動器移植・再生医学研究会，東京.

6. Kuwano A, Kohjima M, Tashiro S, Suzuki H, Tanaka M, Kato M, Ogawa Y. (2019, 11/8 - 12).
   New biochemical parameter using serum alanine aminotransferase and lactate dehydrogenase level of hepatic hyper-coagulation and hypoxia in acute liver injury.
   70th The Liver Meeting of American Association for Study of Liver Disease, Boston, USA.
7. Suzuki H, Kohjima M, Imoto K, Kurokawa M, Tashiro S, Kuwano A, Tanaka M, Kato M, Ogawa Y. (2019, 11/8 - 12).
   The effects of menopause and fructose intake on NAFLD/NASH development.
   70th The Liver Meeting of American Association for Study of Liver Disease, Boston, USA.