

金沢医科大学

総合医学研究所年報

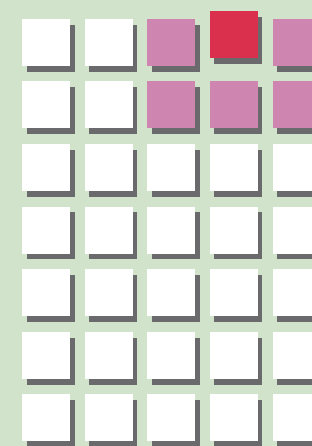
第23巻 2012

Annual Report of  
Medical Research Institute  
KANAZAWA MEDICAL UNIVERSITY



ISSN 0918-6743

金沢医科大学  
総合医学研究所年報



金沢医科大学

総合医学研究所年報

第23巻 2012

Annual Report of  
Medical Research Institute  
KANAZAWA MEDICAL UNIVERSITY

第  
23  
巻

2012

# 御 挨 拶

謹啓 時下ますます御清祥のこととお喜び申し上げます。

このたび「金沢医科大学総合医学研究所年報第23巻」を発行いたしました。

ここに本誌を贈呈申し上げますので、御高覧いただければ幸甚に存じます。

なお、今後とも一層御支援、御鞭撻のほどよろしくお願い申し上げます。

敬 具

平成24年10月吉日

金沢医科大学総合医学研究所  
所 長 竹上 勉

# 巻 頭 言

生命現象には未知なる部分が多数あり、複雑なネットワークを構成しています。そうした複雑な現象の中身を紐解く時に思わずドキドキしたり、あるいは思わぬ解答が生命現象の研究の中で得られたりすることがあります。2012年度ノーベル賞に輝いた山中教授も述べておられ、また古くから言われている事でもあります、「失敗は成功の基」は古今東西通用する基本といえましょう。研究には洞察力の他に「持続力」が重要といえます。

金沢医科大学総合医学研究所は生命科学・医学医療の進展の一角に少しでも貢献すべく独自の研究課題を掲げ、努力しています。金沢医科大学における研究の要であると共に研究機器整備等の研究しやすい環境づくりも重要な役割です。ただし、研究所を取り巻く状況は厳しいものがあり、いくつかの問題（人材的、研究費的）を抱え、決して順風といえる段階ではありません。

本研究所は平成元年に当時の熱帯医学研究所、人類遺伝学研究所、共同研究室が統合され、他の部門も加えた7部門として開設され、以来24年を数えています。この間、平成15年には5部門編成（細胞医学、先進医療、分子腫瘍、人類遺伝、共同利用）、平成18年に基礎棟への移転と共に国の研究助成事業を受ける特別部門や寄附部門も加わった構成となり、さらに昨年の平成23年6月には新たな組織再編を行い、2研究領域および2センターという4本柱の構成となりました。目指す所は若手研究者にも積極的に研究活動ができるような、時代に即応できる柔軟な組織体制となっていますが、未だ十分とは言えません。

金沢医科大学において本研究所の取組むべき活動には研究を筆頭に5項目（①創造性のある研究、②研究支援、③教育・診療、④受託事業、⑤社会地域への還元・貢献、産学連携）が掲げられています。使命である研究においては基礎・臨床に関連する多様な研究課題に挑んでいます。他方で学内に設置されている共同利用研究機器の管理運用、RI、動物飼育等の施設管理を行い、学内における教職員、研究者への支援、研究推進に幅広く取り組んでいます。こうした地道な活動は、複雑な生命現象の解明、未解決な難病を克服するという研究の力に通じ、また良医を育てるという金沢医科大学の医学教育の根幹、基盤への貢献となっています。学外に向けての発信として「市民公開セミナー」を毎年開催し、また小中高校生向けの「ひらめき&ときめきサイエンス」にも取り組み、研究成果の社会・地域への還元・貢献を積極的に行っております。

しかしながら、現状において限られた人員の中で本研究所が多岐にわたる役割を果たすことには困難な点が多数出ております。本来の主要な任務である研究に割く時間も足りなくなっています。本年報はそうした厳しい状況の中で奮闘している研究所メンバーの研究活動等の努力の一端を示しています。決して満足のいく内容ではありませんが、お読みいただき、皆様からのご助言、ご指導をいただけますようお願い致します。

平成24年10月

金沢医科大学総合医学研究所

所長 竹上 勉



# 目 次

## I. 研究所概要

|                    |    |
|--------------------|----|
| 1. 設立経緯と目的 .....   | 1  |
| 2. 総合医学研究所沿革 ..... | 4  |
| 3. 組織図 .....       | 8  |
| 4. 職員名簿 .....      | 10 |

## II. 2011年度 研究活動

|              |    |
|--------------|----|
| 研究課題一覧 ..... | 13 |
|--------------|----|

### 生命科学研究領域

|                          |    |
|--------------------------|----|
| 分子腫瘍研究分野 .....           | 17 |
| 細胞医学研究分野 .....           | 25 |
| 腫瘍生物研究分野 .....           | 31 |
| 遺伝子機能研究分野 .....          | 33 |
| 遺伝子改変動物（蛋白質制御）研究分野 ..... | 39 |

### 先端医療研究領域

|                 |    |
|-----------------|----|
| 加齢制御研究分野 .....  | 41 |
| 糖化制御研究分野 .....  | 47 |
| 遺伝子疾患研究分野 ..... | 50 |
| 腫瘍制御研究分野 .....  | 52 |
| 単一細胞研究分野 .....  | 56 |

### プロジェクト研究センター

|                             |    |
|-----------------------------|----|
| 戦略的研究部 .....                | 62 |
| 環境原性視覚病態研究部 .....           | 64 |
| 皮膚真菌学研究部（ノバルティス ファーマ） ..... | 69 |

|                |    |
|----------------|----|
| 共同利用センター ..... | 73 |
|----------------|----|

### Ⅲ. 2011年 業績

#### 生命科学研究領域

|                 |    |
|-----------------|----|
| 分子腫瘍研究分野 .....  | 77 |
| 細胞医学研究分野 .....  | 81 |
| 腫瘍生物研究分野 .....  | 82 |
| 遺伝子機能研究分野 ..... | 83 |

#### 先端医療研究領域

|                 |    |
|-----------------|----|
| 加齢制御研究分野 .....  | 87 |
| 糖化制御研究分野 .....  | 91 |
| 遺伝子疾患研究分野 ..... | 93 |
| 腫瘍制御研究分野 .....  | 94 |
| 単一細胞研究分野 .....  | 98 |

|                    |     |
|--------------------|-----|
| プロジェクト研究センター ..... | 99  |
| 戦略的研究部 .....       | 101 |
| 環境原性視覚病態研究部 .....  | 104 |
| 皮膚真菌学研究部 .....     | 109 |

|                |     |
|----------------|-----|
| 共同利用センター ..... | 113 |
| 動物管理室 .....    | 120 |

### Ⅳ. 研究広報活動・その他

#### 1. セミナー

|                 |     |
|-----------------|-----|
| 市民公開セミナー .....  | 121 |
| 研究セミナー .....    | 127 |
| KaMRIセミナー ..... | 131 |

#### 2. 広報活動

|                        |     |
|------------------------|-----|
| 研究所だより「KaMRI」の発刊 ..... | 132 |
|------------------------|-----|

#### 3. 研究員受け入れ・国際交流 .....

#### 4. 外部研究補助金等 .....

科学研究費、受託研究費、学内プロジェクト研究費、ハイテク研究費など



# 研究所概要

## 1. 設立経緯と目的

昭和48年5月に本学研究者の効率的な研究推進と、より一層の研究の向上を目的として研究用大型機器を集中的に管理・運営するための共同研究室が設置された。昭和58年4月に熱帯病輸入感染症の研究と熱帯地域の発展途上国との医療協力を目的として金沢医科大学熱帯医学研究所、および遺伝学の教育・研究を目的とした人類遺伝学研究所（生化学部門）が開設された。翌昭和59年5月に遺伝学の臨床応用への貢献と地域社会におけるセンター的役割を担うことを目的として、人類遺伝学研究所に臨床部門が併設された。

これら既設の共同研究室、熱帯医学研究所及び人類遺伝学研究所を母体として総合医学研究所の設立構想が芽生え、平成元年4月1日、基礎医科学研究部門、難治疾患研究部門、臓器置換研究部門、がん研究部門、人類遺伝学研究部門、熱帯医学研究部門、共同利用部門（RIセンター、動物飼育センター）の7部門で総合医学研究所が開設された。

総合医学研究所創設の基本方針は次の4つから成る。

1. 古い形の研究領域に拘ることなく、臨床研究に直結した基礎的研究に主眼を置く。
2. 実際の研究には、評価し易いプロジェクト研究を導入する。
3. 学産共同研究の推進を図る。
4. 海外交流を推進する。

すなわち、本研究所は、基礎・臨床を含め本学の様々な分野の専門家が集まって特定の課題に対して一つの研究グループをつくり各自の研究成果を統合して臨床に応用していくという方式のもとで、本学の医学・医療の向上と研究の活性化を図ることを第一の目的としている。さらに、本学各講座の各種研究活動への援助や市民公開講座を開催し、研究成果を広く発信することを意図している。

金沢医科大学が創立30周年を迎えた平成15年1月、総合医学研究所も開設14年を迎え、時代に対応した組織の改編が実施された。遺伝子操作をはじめとする研究方法の進歩や共同利用機器の急速な進歩と拡大、また金沢医科大学大学院改組など教育環境の変化並びに文部科学省から認可されたハイテク・リサーチ・センターの施設・設備の管理などに対応して、細胞医学研究部門、先進医療研究部門、人類遺伝学研究部門（生化学、臨床遺伝学）、分子腫瘍学研究部門、共同利用部門（RIセンター、動物飼育センター、形態機器センター、ハイテク・リサーチ・センター）の5部門制で再出発した。

平成16年度から外部資金により運営する期限付き研究部門（寄附研究部門2部門及び特別研究部門1部門）が新たに開設され、現在は寄附研究部門1部門及び特別研究部門1部門が活動している。

21世紀に入り、ゲノム医療、再生医療等の医学研究の進展には目覚ましいものがある。本研究所は設立趣旨に則り、そうした医学研究状況の変化に対応すべく、平成23年6月には新たな組織再編（後述）を行っている。

## 総合医学研究所組織再編について：

総合医学研究所では、平成23年（2011年）6月に新組織が発足し、独創性がありかつ臨床とつながる研究を進める「生命科学研究領域」および「先端医療研究領域」、国の研究助成事業や寄附研究部を含む「プロジェクト研究センター」並びに研究施設・機器運用のための「共同利用センター」という2研究領域および2センターという4本柱の構成となった（3. 組織図参照）。各研究領域では「研究分野体制」を採用し、研究における柔軟な取り組み（共同研究）が可能となっている。中でも、「生命科学研究領域」の遺伝子改変動物を用いる研究分野には新たな人材としてこれまでに本学になかった動物飼育管理に責任を有する研究所専任准教授の導入を行った（平成24年2月着任）。こうした専門知識を有する責任者の存在は、今後、使用希望が増大するであろう遺伝子改変動物使用実験研究においては極めて重要なものとなるであろう。新規の企画として、本学の大学院生を含む若手研究者の育成（萌芽研究の重視）等の基本的取組み強化のために、「プロジェクト研究センター」の中に「オープンラボ」を新設している。また共同利用センターにはRI管理室、動物管理室、病理組織室に加え、新たに「機器管理室」の部署を設置し、これまでの体制の中では不十分であった本学の共同利用研究機器の運用をより円滑に行えるようにした。共同利用施設活用と共に、いつでも良好な状態で研究者が利用できるようになっている。

開設以来の理念を継続しつつ、現在において本研究所の取り組んでいる活動・役割には5項目がある。それは、①創造性のある研究、②研究支援、③教育・診療、④受託事業、⑤社会地域への還元・貢献、産学連携が掲げられる。

改めて確認することになるが、研究所の使命の最優先課題である第1項目の研究においては基礎・臨床に関連する多様な研究課題に積極的に挑んでいる。研究活動は、教育、診療と並んで大学評価の重要な要素であり、その活性化にはスタッフの自覚と努力が必要であることはいうまでもない。研究活動を通じた教員と学生の繋がりや大学教育の根幹をなすであろうし、また、優れた医学研究成果に基盤をおいた先端医療の開発、普及は大学病院の使命と思われる。研究所がそうした重要課題への発信原となることと信じている。第2項目では、「共同利用センター」において、学内に設置されている共同利用研究機器の管理運用、RI、動物飼育等の施設管理を行い、学内における教員、医師、研究者への支援、研究推進に幅広く取り組んでいる。所員は研究に関わる問題の解決に向けての適切な助言を含め、迅速な対応を行うように心掛けている。こうした地道な活動は、第3項目につながり、複雑な生命現象の解明、未解決な難病を克服するという研究の力にも通じ、また良医を育てるという金沢医科大学の医学教育の根幹、基盤への貢献となっている。第4項目に関しては、「先端医療研究領域」の遺伝子疾患研究分野において染色体検査等の受託事業を行い、全国からの検査依頼の要請に応えている。近年ではさらに重要視されている第5項目においては、学外に向けての研究所発信として「市民公開セミナー」を毎年開催し、また小中高校生向けの「ひらめき&

ときめきサイエンス」にも取り組み、研究成果の社会・地域への還元・貢献を積極的に行っている。

今後、研究所はさらに研究支援体制を充実化するとともに、全学的な研究活動の啓発・活性化を図っていく。これまで行ってきた市民公開セミナー、研究所セミナーの開催や、他大学研究機関から研究者を招聘しての学術講演の開催、研究所年報の発行に加え、ホームページからの発信、研究所だより『KaMRI』（カムリ）の発行など、積極的に研究所活用、研究情報の発信・交換を行っていくものである。

皆様からのご意見、ご指摘、ご指導をいただけますと幸いです。

平成24年 7 月18日

総合医学研究所

所長 竹上 勉

## 2. 総合医学研究所沿革

### 平成元年(1989年)

- 3月23日 第101回理事会において、総合医学研究所設立が承認される
- 4月1日 総合医学研究所開設  
所長に山崎安朗教授、副所長に能川浩二教授就任  
難治疾患研究部門教授に石川勲、滝口智夫、高橋信夫を、臓器置換研究部門教授に津川龍三を、がん研究部門教授に伊達孝保、木南義男を、人類遺伝学研究部門教授に松本勇を、熱帯医学研究部門教授に佐藤喜一を任命
- 6月16日 臓器置換研究部門教授に阿久津哲造を任命
- 7月1日 副所長に小田島肅夫教授就任（新任）

### 平成2年(1990年)

- 3月4日 第1回総合医学研究所春季セミナー実施（金沢市文化ホール）
- 4月1日 がん研究部門教授に高島茂樹、蓮村靖を任命
- 11月10日 第1回総合医学研究所秋季セミナー実施（金沢医科大学C41講義室）
- 11月27日 「金沢医科大学総合医学研究所年報Vol. 1 (1989)」を発行配付

### 平成3年(1991年)

- 2月24日 第2回春季セミナー実施（金沢市文化ホール）
- 9月1日 副所長に木南義男教授就任（新任）
- 10月12日 第2回秋季セミナー実施（金沢医科大学C41講義室）

### 平成4年(1992年)

- 1月1日 難治疾患研究部門教授に内田健三、松井忍を任命
- 3月1日 第3回春季セミナー実施（金沢市文化ホール）
- 4月1日 第2代所長に山崎安朗教授就任（再任）、副所長に小田島肅夫教授（再任）、木南義男教授就任（再任）
- 10月1日 人類遺伝学研究部門教授に高橋弘昭を任命
- 10月31日 第3回秋季セミナー実施（金沢医科大学C41講義室）

### 平成5年(1993年)

- 2月28日 第4回春季セミナー実施（金沢市文化ホール）
- 11月6日 第4回秋季セミナー実施（金沢医科大学C41講義室）

### 平成6年(1994年)

- 2月27日 第5回春季セミナー実施（金沢市文化ホール）
- 10月29日 第5回秋季セミナー実施（金沢医科大学C41講義室）

### 平成7年(1995年)

- 2月26日 第6回春季セミナー実施（金沢市文化ホール）

- 4月1日 第3代所長に森本眞平教授就任（新任）、副所長に木南義男教授（再任）、西川克三教授（新任）就任  
基礎医科学研究部門教授に石川義麿を、人類遺伝学研究部門生化教授に久原とみ子を、難治疾患研究部門教授に菅井進を任命
- 11月18日 第6回秋季セミナー実施（金沢医科大学C41講義室）

#### 平成8年(1996年)

- 3月10日 第7回春季セミナー実施（金沢市文化ホール）
- 4月1日 第4代所長に森本眞平教授就任（再任）、副所長に木南義男教授（再任）、西川克三教授（再任）就任
- 6月1日 基礎医科学研究部門教授に藤川孝三郎を任命
- 12月14日 第7回秋季セミナー実施（金沢医科大学C41講義室）

#### 平成9年(1997年)

- 3月2日 第8回春季セミナー実施（金沢市文化ホール）
- 4月1日 第5代所長に森本眞平教授就任（再任）、副所長に木南義男教授（再任）、西川克三教授（再任）就任
- 11月1日 第8回秋季セミナー実施（金沢医科大学C41講義室）

#### 平成10年(1998年)

- 3月8日 第9回春季セミナー実施（金沢市文化ホール）
- 4月1日 第6代所長に木南義男教授就任（新任）、副所長に勝田省吾教授就任（新任）
- 11月28日 第9回秋季セミナー実施（金沢医科大学C41講義室）

#### 平成11年(1999年)

- 3月14日 第10回春季セミナー実施（金沢市文化ホール）
- 5月23日 金沢医科大学総合医学研究所10周年記念行事实施  
：金沢市文化ホール 2階 大集会室
- 10月23日 第10回秋季セミナー実施（金沢医科大学C41講義室）
- 12月1日 金沢医科大学総合医学研究所開設10周年記念誌の刊行

#### 平成12年(2000年)

- 3月5日 第11回春季セミナー実施（金沢市文化ホール）
- 4月1日 第7代所長に今西愿教授就任（新任）、副所長に勝田省吾教授就任（再任）
- 5月1日 熱帯医学研究部門教授に竹上勉を、がん研究部門教授に喜多一郎を任命
- 7月1日 臓器置換研究部門教授に伊川廣道を任命
- 10月28日 第11回秋季セミナー実施（金沢医科大学C41講義室）

### 平成13年(2001年)

- 3月11日 第12回春季セミナー実施（金沢市文化ホール）
- 4月1日 副所長に高橋敬治教授就任（新任）
- 11月10日 第12回秋季セミナー実施（金沢医科大学C41講義室）

### 平成14年(2002年)

- 3月3日 第13回春季セミナー実施（金沢市文化ホール）
- 4月1日 第8代所長に西川克三教授就任（新任）副所長に松井忍教授、中川秀昭教授が就任（共に新任）
- 4月1日 ハイテク・リサーチ・センターが総合医学研究所の下部組織となる。
- 11月2日 第13回秋季セミナー実施（金沢医科大学C41講義室）

### 平成15年(2003年)

- 1月1日 従来の7部門制から5部門制（細胞医学研究部門・先進医療研究部門・人類遺伝学研究部門・分子腫瘍学研究部門・共同研究部門）へ組織を改編した。
- 3月2日 第14回市民公開セミナー実施（金沢市文化ホール）
- 10月26日 第15回市民公開セミナー実施（金沢市文化ホール）

### 平成16年(2004年)

- 2月21日 第14回研究セミナー（金沢医科大学C41講義室）
- 4月1日 第9代所長に山本達教授就任（新任）、副所長に松井忍教授、中川秀昭教授が就任（共に再任）
- 4月1日 寄附研究部門「皮膚真菌学研究部門（ノバルティスファーマ）」を開設、部門責任者に石崎宏客員教授を任命
- 6月1日 寄附研究部門「タキサス研究部門（紅豆杉）」を開設、部門責任者に信川高寛教授を任命
- 9月1日 第10代所長に松井忍教授就任（新任）、副所長に中川秀昭教授が就任（再任）
- 10月23日 第16回市民公開セミナー実施（金沢市文化ホール）
- 12月1日 特別研究部門「環境原性視覚病態研究部門」を開設、部門責任者に佐々木一之客員教授を任命

### 平成17年(2005年)

- 2月26日 第15回研究セミナー（金沢医科大学C41講義室）
- 4月1日 第11代所長に松井忍教授就任（再任）、副所長に中川秀昭教授（再任）、竹上勉教授（新任）が就任
- 10月22日 第17回市民公開セミナー実施（金沢市文化ホール）

### 平成18年(2006年)

- 2月18日 第16回研究セミナー（金沢医科大学病院新館12階大会議室）

4月18日 総合医学研究所、臨床研究棟から基礎研究棟への移転完了

10月21日 第18回市民公開セミナー実施（金沢市文化ホール）

#### 平成19年(2007年)

2月3日 第17回研究セミナー（金沢医科大学病院新館12階大会議室）

10月6日 第19回市民公開セミナー実施（金沢市文化ホール）

#### 平成20年(2008年)

1月1日 環境原性視覚病態研究部門の代表者を変更、代表者に佐々木洋教授を任命

2月2日 第18回研究セミナー（金沢医科大学病院新館12階大会議室）

4月1日 第12代所長に伊達孝保教授就任（新任）、副所長に竹上勉教授（再任）、友杉直久教授（新任）が就任

10月18日 第20回市民公開セミナー実施（金沢市文化ホール）

#### 平成21年(2009年)

2月7日 第19回研究セミナー（金沢医科大学病院新館12階大会議室）

4月1日 第13代所長に伊達孝保教授就任（再任）、副所長に竹上勉教授（再任）、友杉直久教授（再任）が就任

5月16日 総合医学研究所開設20周年記念行事实施

20周年記念講演会（金沢医科大学病院新館12階大会議室）

10月3日 第21回市民公開セミナー実施（金沢市文化ホール）

11月30日 20周年記念誌の発行

#### 平成22年(2010年)

2月5日 第20回研究セミナー（金沢医科大学病院新館12階大会議室）

4月1日 第14代所長に竹上勉教授就任（新任）、副所長に友杉直久教授（再任）が就任

10月23日 第22回市民公開セミナー実施（金沢市文化ホール）

#### 平成23年(2011年)

2月4日 第21回研究セミナー（金沢医科大学病院新館12階大会議室）

4月1日 先進医療研究部門に竹内正義教授が就任

6月1日 組織の改編

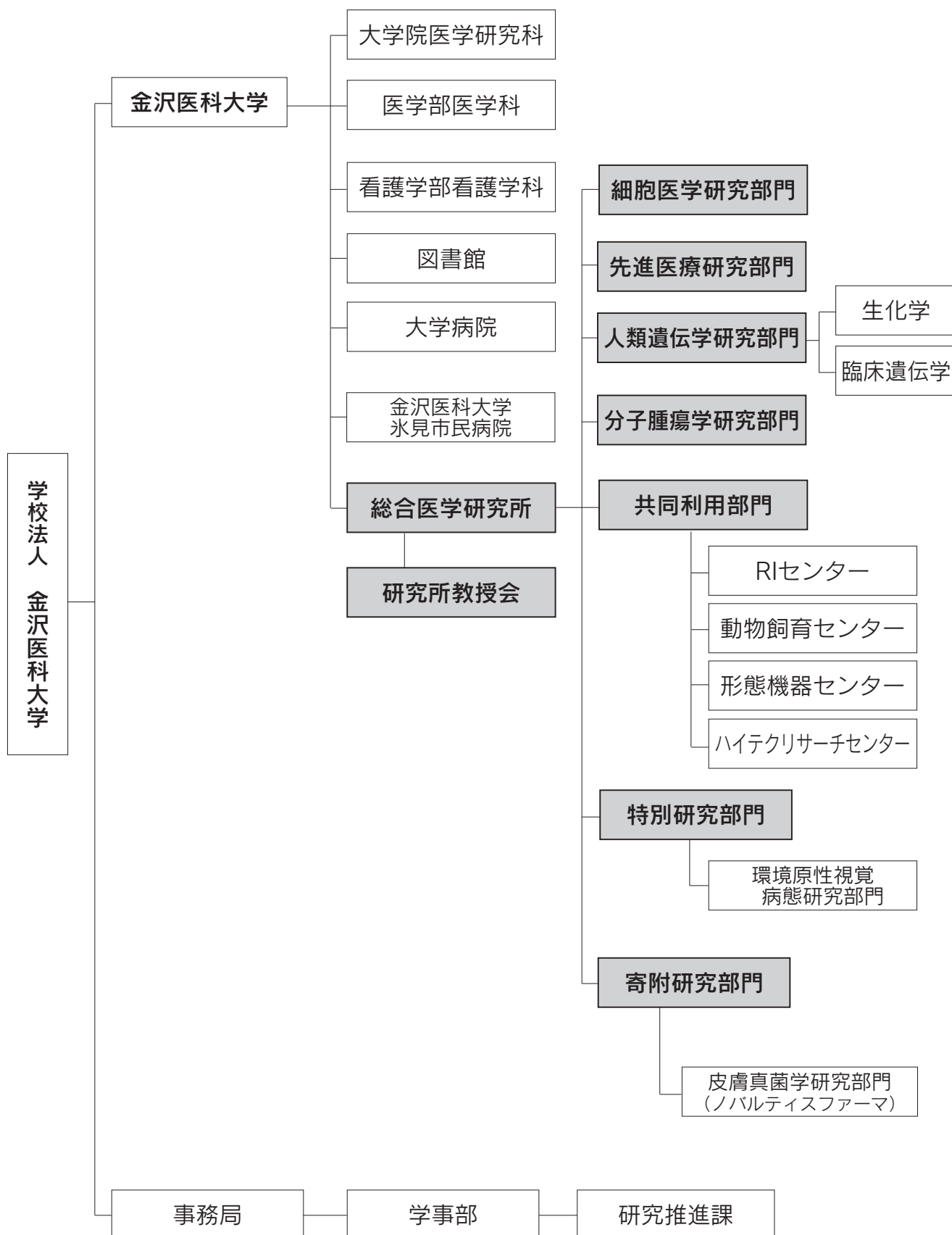
10月8日 第23回市民公開セミナー実施（金沢市文化ホール）

#### 平成24年(2012年)

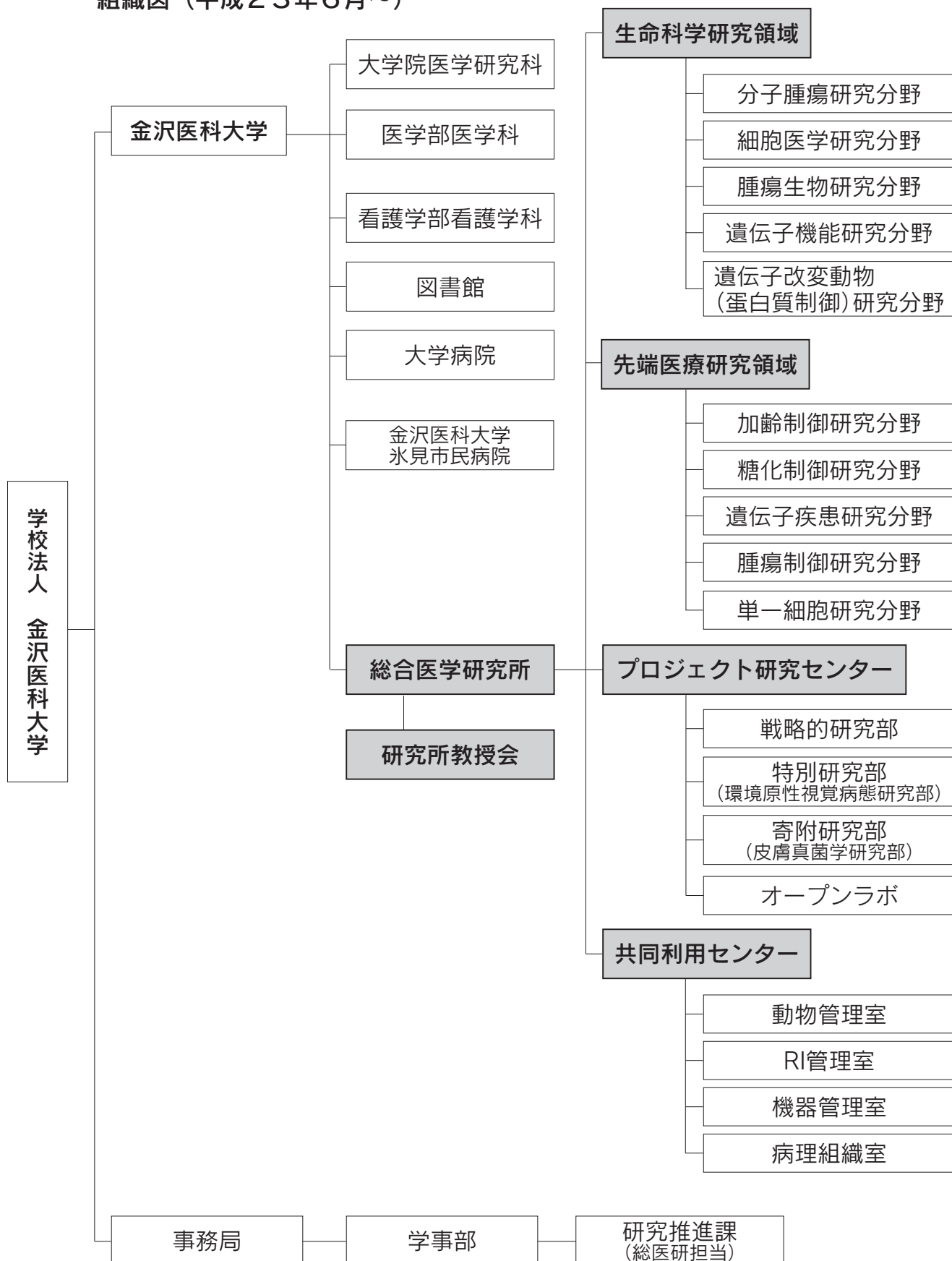
2月10日 第22回研究セミナー（金沢医科大学病院新館12階大会議室）

10月13日 第24回市民公開セミナー実施（金沢市文化ホール）

### 3. 組織図（～平成23年5月）



# 組織図（平成23年6月～）



#### 4. 職員名簿（平成23年度）

|     |       |
|-----|-------|
| 所 長 | 竹上 勉  |
| 副所長 | 友杉 直久 |

##### ■生命科学研究領域

##### Department of Life Science

|        |      |
|--------|------|
| 領域長・教授 | 竹上 勉 |
|--------|------|

##### 分子腫瘍研究分野

##### Division of Molecular Oncology and Virology

|         |       |
|---------|-------|
| 教 授     | 竹上 勉  |
| 教 授（併※） | 田中 恵子 |
| 助 教     | 村上 学  |
| 事務員     | 北川 陽子 |
| 研究員     | 張 珺   |

##### 細胞医学研究分野

##### Division of Cell Medicine

|     |       |
|-----|-------|
| 教 授 | 藤川孝三郎 |
| 講 師 | 宮越 稔  |
| 技術員 | 山岸 裕子 |

##### 腫瘍生物研究分野

##### Division of Tumor Biology

|     |       |
|-----|-------|
| 准教授 | 太田 隆英 |
|-----|-------|

##### 遺伝子機能研究分野

##### Division of Molecular and Cell Biology

|     |       |
|-----|-------|
| 准教授 | 石垣 靖人 |
| 研究員 | 中村 有香 |

##### 遺伝子改変動物（蛋白質制御）研究分野

##### Division of Protein Regulation Research

|     |       |
|-----|-------|
| 准教授 | 田崎 隆史 |
|-----|-------|

##### ■先端医療研究領域

##### Department of Advanced Medicine

|        |       |
|--------|-------|
| 領域長・教授 | 友杉 直久 |
|--------|-------|

##### 加齢制御研究分野

##### Division of Aging Research

|         |       |
|---------|-------|
| 教 授     | 友杉 直久 |
| 教 授（併※） | 岡崎 俊朗 |
| 助 教     | 上田 忠司 |
| 助 教     | 高田 尊信 |

##### 糖化制御研究分野

##### Division of AGEs Research

##### (Advanced Glycation End-products Research)

|     |       |
|-----|-------|
| 教 授 | 竹内 正義 |
| 助 手 | 村野 秀和 |

**遺伝子疾患研究分野**      **Division of Genomic Medicine**

|         |       |
|---------|-------|
| 教 授(併)  | 友杉 直久 |
| 助 教     | 尾崎 守  |
| 技術員(併※) | 高瀬 悦子 |

**腫瘍制御研究分野**      **Division of Cancer Therapeutics**

|         |       |
|---------|-------|
| 教 授(併※) | 元雄 良治 |
| 講 師(併※) | 島崎 猛夫 |

**単一細胞研究分野**      **Division of Single Cell Research**

|     |       |
|-----|-------|
| 准教授 | 高林 晴夫 |
| 技術員 | 北 美紀子 |

■ **プロジェクト研究センター**      **Project Research Center**

センター長・教授(併※) 加藤 伸郎

**戦略的研究部**      **Division of Innovative Research**

|         |       |
|---------|-------|
| 准教授(併※) | 西条 旨子 |
|---------|-------|

**皮膚真菌学研究部**      **Division of Dermatomyiology (Novartispharma)**  
(ノバルティスファーマ)

|         |       |
|---------|-------|
| 教 授(併※) | 望月 隆  |
| 助 教(併※) | 安澤 数史 |

**環境原性視覚病態研究部**      **Division of Vision Research for Environmental Health**

|            |                  |
|------------|------------------|
| 責任者・教授(併※) | 佐々木 洋            |
| 准教授(併※)    | 小島 正美            |
| 講 師(併※)    | 河上 裕             |
| 研究員        | Hasanova Naillia |

■ **共同利用センター**      **Research Support Center**

センター長・教授(併※) 中川 秀昭

**動物管理室**      **Office for Animal Resources**

|        |       |
|--------|-------|
| 教授(併※) | 中村 晃  |
| 准教授(併) | 田崎 隆史 |
| 主任技術員  | 荒井 剛志 |
| 技能員    | 北野 春樹 |
| 技能員    | 吉本 栄治 |
| 技能員    | 朝山 俊行 |
| 技能員    | 山口 徹  |

**RI管理室**

准教授(併)  
助 手

**Radiation Safety Office**

石垣 靖人  
山下 政俊

**機器管理室**

主任技術員  
教 授(併)  
准教授(併)  
講 師(併)  
助 教(併)  
助 教(併)  
助 教(併)  
助 手(併)  
研究員(併)  
事務員(併)

**Office for Research Equipment and Resources**

竹原 照明  
竹上 勉  
石垣 靖人  
宮越 稔  
村上 学  
上田 忠司  
高田 尊信  
村野 秀和  
中村 有香  
北川 陽子

**病理組織室**

技能員  
技術員(併)

**Histology Laboratory**

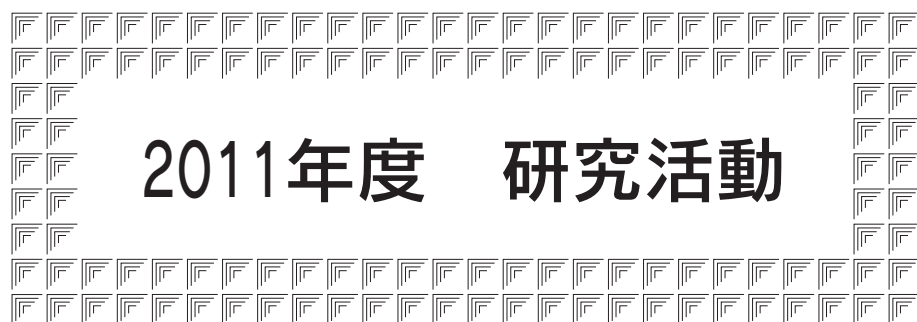
二宮 英明  
山岸 裕子

(併※) 医学部または看護学部本務で研究所併任

**■研究推進課（総医研担当）**

課 長  
事務員  
事務員

加富 喜芳  
上埜やすこ  
山本美喜枝



## 2011年度 研究活動

## 研究課題一覧

部門名  
氏 名

研究課題

---

### 【生命科学研究領域】

#### 分子腫瘍研究分野

- |       |                                                                                                |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 竹上 勉  | フラビウイルスの病原性およびウイルス発がんの分子機構の解明                                                                  |
| 田中 恵子 | 自己免疫性神経疾患の診断マーカー開発と発症病態の解明                                                                     |
| 村上 学  | コガタアカイエカ発生状況の確認と日本脳炎ウイルス媒介状況の監視                                                                |
| 張 珺   | Establishment and Characterization of HepG2 Transfectants Stably Expressing HCV NS3/4A protein |

#### 細胞医学研究分野

- |       |                              |
|-------|------------------------------|
| 藤川孝三郎 | 多倍体培養細胞株の樹立と多倍体化がもたらす形質変換の研究 |
| 宮越 稔  | ヒト皮膚線維芽細胞の多倍体化               |

#### 腫瘍生物研究分野

- |       |                            |
|-------|----------------------------|
| 太田 隆英 | 真核生物におけるRhoGDI $\beta$ の役割 |
|-------|----------------------------|

#### 遺伝子機能研究分野

- |       |                      |
|-------|----------------------|
| 石垣 靖人 | 遺伝子発現調節機構の解析         |
| 中村 有香 | 走査型電子顕微鏡による生体試料観察法開発 |

#### 遺伝子改変動物(蛋白質制御)研究分野

- |       |                                     |
|-------|-------------------------------------|
| 田崎 隆史 | N-end rule pathwayの生理学的機能とその分子メカニズム |
|-------|-------------------------------------|

### 【先端医療研究領域】

#### 加齢制御研究分野

- |       |                                                        |
|-------|--------------------------------------------------------|
| 友杉 直久 | 加齢制御システムの解析                                            |
| 岡崎 俊明 | スフィンゴ脂質を介した膜機能制御研究に基づく難治性悪性疾患病態解明とその治療法開発              |
| 上田 忠司 | 抗心筋膜受容体抗体による心筋傷害亀甲：in vivo & in vitro study            |
| 高田 尊信 | 2次元電気泳動を用いたプロテオミクス的手法を駆使した、細胞老化関連タンパク質ならびに疾患原因タンパク質の探索 |

### 糖化制御研究分野

竹内 正義

生活習慣病予防における食後高血糖および食事性AGEsの関与に関する研究

村野 秀和

ヒト血清中の $\beta 1$ アドレナリン受容体由来ペプチドの検出

### 遺伝子疾患研究分野

尾崎 守

細胞遺伝学的技術の改良、分子生物学的手法を用いた臨床細胞遺伝学的検査法の確立、および遺伝カウンセリングにおける均衡型相互転座保因者のリスク評価

### 腫瘍制御研究分野

元雄 良治

膵癌に対するゲムシタビン・GSK3 $\beta$ 阻害剤併用療法の分子基盤と臨床試験

島崎 猛夫

膵癌における抗腫瘍効果増強及び腫瘍転移抑制のための分子機構の解明

### 単一細胞研究分野

高林 晴夫

母体血による胎児DNA診断法（FDD-MB）の開発と臨床応用

### **【プロジェクト研究センター】**

加藤 伸郎

経頭蓋磁気刺激による抗うつメカニズムに関する基礎研究

### 戦略的研究部

西条 旨子

- 1) 石川県カドミウム(cd)汚染地域住民の生命予後に関する研究
- 2) 石川県における母乳中ダイオキシン濃度と食物摂取との関連性に関する研究

### 特別研究部

#### 環境原性視覚病態研究部

佐々木 洋

(1) 熱帯地域における紫外線による眼疾患の実態調査と小児期眼部被曝の影響の解明に関する研究

(2) 眼部への電波ばく露の定量的調査に関する研究

(3) マネキン型紫外線センサーを用いた、眼部紫外線被曝量の計測

小島 正美

(1) 眼部への電波曝露の定量的調査に関する研究

(2) 赤外線曝露による眼内の三次元熱動態解析

河上 裕

マネキン型紫外線センサーを用いた、眼部紫外線被曝量の計測

ハサノワ ナイリャ 眼部への電波ばく露の定量的調査に関する研究

## 寄付研究部

### 皮膚真菌学研究部（ノバルティスファーマ）

望月 隆 白癬菌Trichophyton tonsuransの種内変異による分子疫学と迅速同定法の検討

安澤 数史 滋賀医大皮膚科で1981－2年に真空凍結乾燥保存された真菌菌株の復元成績について

## 【共同利用センター】

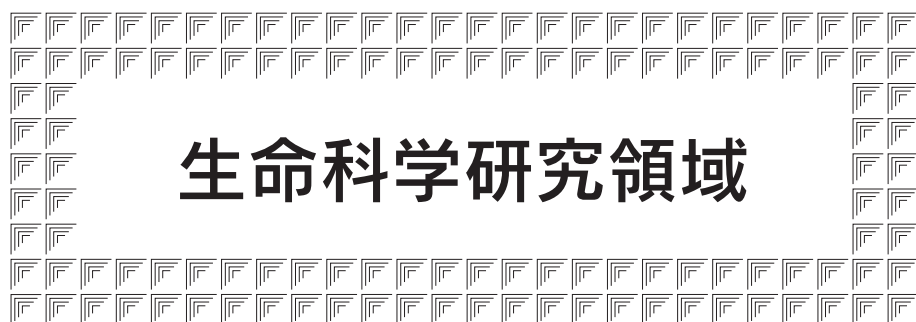
中川 秀昭 循環器疾患の疫学研究

## 動物管理室

中村 晃 アレルギーおよび自己免疫疾患の病態解明

次頁から始まる個人別研究報告に続く掲載論文の初頁のコピーは、top author、あるいはcorresponding authorである欧文原著とIFのある欧文誌総説に限られています。後記の分野別業績も参照してください。





# 生命科学研究領域

## 〈分子腫瘍研究分野〉

### 現況と課題

本研究分野はフラビウイルス病原性とウイルス発癌並びに細胞組織の癌化機序についての分子生物学的解析、さらには脳炎関連で免疫応答について解析を行っている。研究メンバーには竹上勉教授・分野責任者、田中恵子特任教授（併任）、村上学助教さらには張珣研究員の構成となっている。また実質的には研究補助役を担っている北川陽子事務員、堀貴代江研究補助員が研究サポートを行っている。本研究分野構成員を中心として毎週、「水曜セミナー」を行い他研究分野の石垣靖人准教授、田崎隆史准教授も加わって、互いの情報交換を行っている。なお、各メンバーは本学に設置されている共同利用研究機器の管理運用の業務も遂行しつつ、それぞれの研究や研究サポートで奮闘している。

竹上勉教授は、①「日本脳炎ウイルス（JEV）の病原性」並びに②「C型肝炎ウイルス（HCV）による癌化の分子機構」、さらに③HIV蛋白Tatの生物活性について（奴久妻聡一協力研究員）解析を進めている。①JEVについては、遺伝子タイプ1型ウイルス株の分離、及びその生物学的性状やIFN経路との関わりについて解析を行っている。②HCVによる肝細胞癌化の機構は依然として分かっていないが、HCV蛋白NS3が細胞内蛋白SRCAPと結合体を形成し、それがNotchシグナルに影響を及ぼしていることを明らかにした（PLoS One, 2011）。本研究で樹立した蛋白NS3発現のヒト肝由来細胞株においては、p53遺伝子に変異があること、さらにヌードマウスへの接種で短期間で腫瘍が形成されることを確認しており、NS3蛋白によるp53経路への影響、遺伝子不安定化と癌化との関連性に継続して注目している（蔡傑短期研究員、張珣研究員（ポストドク）、2011年1月～）。

田中恵子特任教授は自己免疫性脳炎・脳症についてNMDA受容体に対する抗体の作用に注目している。発症病態の解明と診断法確立について、精力的に解析を進めている。

村上学助教による「日本脳炎ウイルス媒介蚊に関する研究」科研費補助（2009～2012）の2011年分調査では昨年と同様の野外蚊の採集状況であった。なお本課題は竹上教授らが中心となり1998年から継続して行っている採取野外蚊からのJEV分離の調査研究とも共通する。

ちなみに2010年に分離されたJEV（Ishikawa(10-C6)）株は遺伝子型1型で、Vero細胞における増殖性は変わらないもののヒト神経芽腫細胞での増殖性は低く、またマウスに対する毒性も低いという結果を得ている（論文準備中）。日本における温暖化に伴う熱帯地域感染症拡大に対する対策として、北陸地域でのフラビウイルス分布状況、病原性について継続して調査を行っている意義は大きい。

（文責 竹上 勉）

## 〈分子腫瘍研究分野〉

竹上 勉（教授）

研究課題：フラビウイルスの病原性およびウイルス発がんの分子機構の解明

### 研究概要

本研究におけるキーワードは『ウイルス感染』と『細胞がん化』である。そこでの普遍的な生命現象は“外部刺激に対する細胞の応答（自然免疫、遺伝子発現等）の仕組み”である。ウイルス等の外部刺激は細胞表層から細胞質そして核にまで情報が伝わる。細胞にとっては、「細胞死」に至るか、あるいは自らの遺伝子・蛋白を変異させ「細胞がん化」の道を取り、生き続けるかの選択となる。フラビウイルス感染で起こる病態（脳炎、肝炎、肝癌その他）はウイルス性状と宿主応答とが絡み合って出現すると予想され、仕組みもかなり解明されてきたが、不明な点も多い。ここではフラビウイルス感染に伴う宿主の応答、あるいはウイルス発がんを遺伝子発現レベルで解析し、「外部刺激→細胞応答→生死の分かれ道」というプロセスにおいて重要な遺伝子・蛋白群を明らかにすることを目的とする。

細胞間における日本脳炎ウイルス（JEV）複製能には差異があるが、その増殖性を規定しているのは宿主細胞側のインターフェロン（IFN）発現レベルによることがマイクロアレイ解析で明らかとなった。近年、われわれが分離したウイルス JEV-Ishikawa 株（遺伝子タイプ 1 型）は対照の JEV-JaGAr01 株（遺伝子タイプ 3 型）に比べ、ヒト神経芽腫細胞株における増殖性が極端に低いこと、また JEV-Ishikawa 株は IFN に対する感受性が低下していることも明らかにした（論文準備中）。こうした点に関連するが、JEV 非構造蛋白の役割として IFN 発現への影響が推定される。注目しているのは JEV-NS4a 蛋白による IFN 防御システムへの影響であり、その分子機構を今後明らかにする予定である。

我々のこれまでの解析から C 型肝炎ウイルス蛋白 NS3（HCV-NS3）は細胞内蛋白を変化させ、細胞形質転換を起こさせる可能性を指摘してきた（J Virol, 1995, Microbiol & Immunol, 2003）。HCV-NS3 蛋白は細胞内の蛋白 SRCAP と結合し、その機能、特に Notch シグナル経路に影響していることを明らかにした（Iwai et al, PLoS One, 2011）。他方で HCV-NS3 を継続して発現している細胞株を新たな樹立することによって（HepG2/NS3 及び HepG2/NS3-NS4a）、miRNA 発現への影響を解析することができた（張研究員、石垣准教授、中村研究員）。p53 および p21 の遺伝子発現への影響も指摘される（論文準備中）。HCV-NS3 蛋白の役割、腫瘍形成能について今後さらに解析を進めていく。

奴久妻協力研究員との共同研究ではウイルス発がん関連における HIV の蛋白 Tat に注目している（Microbiol Immunol, 2010、J Med Virol (in press) 2012）。Tat は遺伝子発現に影響し、細胞の形質転換に関わると考えられている。PML の起因 JC ウイルスについての解析から、Tat によるウイルス増殖複製亢進が認められた。今後、Tat による他のウイルス複製への影響を解析していく予定である。

# Hepatitis C Virus NS3 Protein Can Activate the Notch-Signaling Pathway through Binding to a Transcription Factor, SRCAP

Atsushi Iwai<sup>1</sup>, Tsutomu Takegami<sup>2\*</sup>, Takuya Shiozaki<sup>1</sup>, Tadaaki Miyazaki<sup>1</sup>

**1** Department of Bioresources, Hokkaido University Research Center for Zoonosis Control, Sapporo, Hokkaido, Japan, **2** Medical Research Institute, Kanazawa Medical University, Uchinada, Ishikawa, Japan

## Abstract

Persistent infections of hepatitis C virus (HCV) are known to be a major risk factor for causing hepatocellular carcinomas. Nonstructural protein 3 (NS3) of HCV has serine protease and RNA helicase domains, and is essential for the viral replication. Further, NS3 is also considered to be involved in the development of HCV-induced hepatocellular carcinomas. In this report, we focus on the function of NS3 protein, and propose a novel possible molecular mechanism which is thought to be related to the tumorigenesis caused by the persistent infection of HCV. We identified SRCAP (Snf2-related CBP activator protein) as a NS3 binding protein using yeast two-hybrid screening, and a co-immunoprecipitation assay demonstrated that NS3 can bind to SRCAP in mammalian cells. The results of a reporter gene assay using *Hes-1* promoter which is known to be a target gene activated by Notch, indicate that NS3 and SRCAP cooperatively activate the *Hes-1* promoter in Hep3B cells. In addition, we show in this report that also p400, which is known as a protein closely resembling SRCAP, would be targeted by NS3. NS3 exhibited binding activity also to the 1449–1808 region of p400 by a co-immunoprecipitation assay, and further the activation of the Notch-mediated transcription of *Hes-1* promoter by NS3 decreased significantly by the combined silencing of *SRCAP* and *p400* mRNA using short hairpin RNA. These results suggest that the HCV NS3 protein is involved in the activation of the Notch-signaling pathway through the targeting to both SRCAP and p400.

**Citation:** Iwai A, Takegami T, Shiozaki T, Miyazaki T (2011) Hepatitis C Virus NS3 Protein Can Activate the Notch-Signaling Pathway through Binding to a Transcription Factor, SRCAP. PLoS ONE 6(6): e20718. doi:10.1371/journal.pone.0020718

**Editor:** John E. Tavis, Saint Louis University, United States of America

**Received:** December 21, 2010; **Accepted:** May 9, 2011; **Published:** June 6, 2011

**Copyright:** © 2011 Iwai et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Funding:** The present work was supported by a Grant for Project Research from the High-Tech Research Center of Kanazawa Medical University (H2010-10). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

**Competing Interests:** The authors have declared that no competing interests exist.

\* E-mail: takegami@kanazawa-med.ac.jp

## Introduction

The hepatitis C virus (HCV), a member of the Flaviviridae family, is known as a major risk factor for hepatocellular carcinomas. Infection with HCV frequently becomes a persistent infection and causes chronic hepatitis. During the course of long term HCV infections, chronic hepatitis frequently develops hepatic cancers through hepatic cirrhosis. The HCV has a single positive-stranded RNA as the genome, and initially the viral proteins are synthesized as a single polypeptide, and then the polypeptide is cleaved by the viral and host cellular protease into the mature components of the virus [1]. It has been reported that the viral components, Core [2,3], NS3 (nonstructural protein 3) [4], NS4B [5], and NS5A [6] independently indicate cell transforming activity, and these viral proteins are considered to be involved in the tumorigenesis caused by HCV infection. One of these proteins, NS3, has two enzymatic functions, serine protease [7–9] and RNA helicase [10]. Like other viral proteins, NS3 is known as a multifunctional protein which targets a variety of host factors and modulates its function. For instance, it has been reported that the HCV NS3 protein inhibits the protein kinase A (PKA) [11] and PKC [12] functions, and like other HCV proteins, the Core [13] and NS5A [14], p53 is also targeted by NS3 [4,15,16].

The Notch signaling pathway is evolutionarily conserved in many species, and is responsible for cell differentiation and

proliferation [17,18]. Four Notch family genes have been identified in humans, and these genes encode transmembrane receptors which recognize the membrane-associated ligands known as Delta-1 like 1, 3, 4 and Jagged-1, 2. After the ligand binding to the receptor form of Notch, the intracellular domain is released by proteolytic cleavage, and the active form of Notch is translocated into the nucleus where it activates target genes. Aberrant activation of the Notch-signaling pathway was observed in many tumor cell lines, and is also found in cells derived from hepatocellular carcinomas [19–22]. However it is known that the Notch-signaling pathway indicates both a transform activity and an anti-tumor activity depending on the status of the cell, in general, it is considered that the Notch-signaling pathway represses cell differentiation and promotes cell mitosis of stem cells [23,24]. Therefore the Notch-signaling pathway is important for the maintenance of homeostasis through the normal development of cells, and dysfunction of the molecular mechanism to control the Notch-signaling pathway is closely related to tumorigenesis.

Some reports have suggested that abnormality of the Notch-signaling pathway contributes to tumorigenesis of hepatocellular carcinomas [20–22], however, the effects of HCV viral infection on the Notch-signaling pathway have not been clarified. In this report, we focus on a NS3-binding molecule, and propose a novel possible mechanism for tumorigenesis caused by the persistent infection of HCV. We demonstrate that the HCV NS3 protein

## 〈分子腫瘍研究分野〉

田中 恵子（特任教授）

研究課題：自己免疫性神経疾患の診断マーカー開発と発症病態の解明

### 研究概要

自己抗体が介在する免疫性神経疾患において、発症様式や神経症状そのものは、ウイルス感染、代謝異常、その他多彩な病態による神経疾患との鑑別が困難である。この場合、各疾患に特異的な自己抗体の検出が診断上重要な情報となる。一方、患者に生じるこれらの自己抗体が神経障害機序に直接関与するとの証明はほとんどなされていない。

今回我々は、自己免疫性脳炎・脳症の抗体診断法の確立と、抗体の病変形成における役割を解明するため、抗体が神経細胞機能および形態に及ぼす影響を検討した。

自己免疫性脳炎・脳症は急性・亜急性に発症する精神症状、けいれん、意識障害、不随意運動などを呈し、重症例では数ヶ月にわたり人工呼吸器装着下で寝たきりとなる。自己抗体が存在する場合は、早期に血液浄化療法および免疫療法で抗体産生を抑制することが症状の速やかな改善をもたらす。このような疾患で最も多く検出される抗体が抗NMDA受容体抗体である。我々は、培養細胞にNMDA受容体NR1およびNR2subunitをco-transfectして細胞表面に発現させ、患者検体を反応させて抗NMDA受容体抗体を検出する方法を確立し、全国諸施設からの診断依頼に対応している。(A. Nagaishi et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011; 82: 1360–1364)

一方、抗NMDA受容体抗体が、本症の主症状である記憶力低下、意識障害、けいれんなどに関連する神経細胞機能を傷害するか否かについて、マウス海馬スライス標本を用いて、記憶形成機序のモデルとされる長期増強誘導に及ぼす影響を電気生理学的に解析した。その結果、患者由来のIgG抗体を添加することで、マウス海馬における長期増強誘導を抑制すること、IgGを抗原蛋白で吸収した検体では誘導抑制が生じないことを確認することができた。このことは、本症患者における自己抗体が、記憶力障害やそれを背景にした精神症状の発現に関与うることを明らかにしたはじめての報告となった。(Q Zhang, et al. Neurobiol. Dis. 45: 610–615, 2012)

また、患者由来のIgG抗体が培養海馬神経細胞の形態・生存に及ぼす影響を検討したものでは、自己抗体は海馬細胞膜にクラスターを形成して発現するNMDA受容体に作用して、endocytosisを生じさせるものの、細胞死を生じないことが明らかとなった。このことは、本症患者が重篤な精神症状やけいれん状態を経過するものの、長期的には全く後遺症を残さずに治癒する良好な予後を呈する背景を説明するものと考えられた。



## Suppression of synaptic plasticity by cerebrospinal fluid from anti-NMDA receptor encephalitis patients

Qing Zhang<sup>a,c,d,1</sup>, Keiko Tanaka<sup>b,1</sup>, Peng Sun<sup>a,c,d</sup>, Michiyo Nakata<sup>b</sup>, Ryo Yamamoto<sup>a</sup>, Kenji Sakimura<sup>e</sup>, Makoto Matsui<sup>b</sup>, Nobuo Kato<sup>a,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Physiology, Kanazawa Medical University, Ishikawa, Japan

<sup>b</sup> Department of Neurology, Kanazawa Medical University, Ishikawa, Japan

<sup>c</sup> Medical Research Institute, Kanazawa Medical University, Ishikawa, Japan

<sup>d</sup> Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, China

<sup>e</sup> Department of Cellular Neurobiology, Brain Research Institute, Niigata University, Niigata, Japan

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 16 July 2011

Revised 28 September 2011

Accepted 30 September 2011

Available online 8 October 2011

#### Keywords:

Anti-NMDAR encephalitis

Long-term potentiation

Amnesia

Synaptic plasticity

Hippocampus

Anti-NMDAR antibody

Glutamate receptor

### ABSTRACT

The functional effects of cerebrospinal fluid (CSF) from patients with anti-NMDA receptor (NMDAR) encephalitis on the NMDAR-mediated synaptic plasticity were evaluated by using mouse hippocampus slices. Anti-NMDAR antibody detection system was established by immunostaining recombinant NMDAR heteromers expressed in HEK cell culture as well as native NMDARs in cultured hippocampal neurons. Under a complete blind manner for the clinical information, CSF and sera collected from 36 pre-diagnosed patients were tested for anti-NMDAR antibodies. With this test, thirteen patients were diagnosed as anti-NMDAR encephalitis. CSF positive for anti-NMDAR antibodies suppressed induction of long-term potentiation (LTP) at Schaffer collateral-CA1 synapses in mouse hippocampal slices. LTP induction was not suppressed by CSF collected from herpes simplex virus (HSV) encephalitis or non-encephalitis control patients. Antibody absorption with NMDAR-expressing HEK cell culture reversed the suppression of LTP by anti-NMDAR encephalitis patients' CSF, confirming that anti-NMDAR antibodies suppressed LTP. The present experiments firmly support the proposal that the anti-NMDAR encephalitis autoantibody is responsible for cognitive disorders like amnesia accompanying this disease.

© 2011 Elsevier Inc. All rights reserved.

### Introduction

The N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) is essential both to memory and synaptic plasticity (Herron et al., 1986; Morris et al., 1986). This dual commitment of NMDARs has been used to establish causal links between memory and its cellular basis, most notably synaptic plasticity like long-term potentiation (LTP). For this purpose, genes are modified, allowing NMDARs to be conditionally knocked out for a desired postnatal period (Shimizu et al., 2000). In humans, involvement of NMDARs in cognitive functions has been suggested by drugs with psychotic action that are known also as NMDAR blockers (Krystal et al., 1994). The anti-NMDAR encephalitis, a new disease entity, has recently been described, in which NMDAR antibodies thought to be derived from teratoma cause a characteristic set of neurologic and psychiatric symptoms including amnesia in humans (Dalmau et al., 2007, 2008), though antibodies of non-teratoma origin were also reported (Irani et al., 2010). Two striking features of this disease are a

sudden onset and a ready response to antibody removal. These features are reminiscent of the temporal control of NMDAR knock-out mice. Given the lack of prophylaxis, this disease could be an incidentally occurring platform on which to analyze relationships between NMDAR signaling and cognitive brain functions in humans.

It is increasingly elucidated how this antibody suppresses NMDARs. The epitope is located in the extracellular domain of the NR1 subunit (Dalmau et al., 2008). The binding of antibody is shown to dimerize NMDARs and trigger their internalization on the postsynaptic side, thereby suppressing NMDAR-mediated transmission (Hughes et al., 2010). Despite such molecular understanding, it is not known whether the antibody-induced dysfunction of NMDARs underlies the symptoms of the anti-NMDAR encephalitis. We therefore tested whether the disease-produced antibodies suppress NMDAR-dependent LTP, thereby attempting to attribute amnesia, a canonical symptom of this disease, to the patients' anti-NMDAR antibodies.

### Materials and methods

#### CSF and sera

CSF and sera were collected from patients with anti-NMDAR encephalitis approved by the Committees of Kanazawa University and animal cares. CSF and

\* Corresponding author at: Department of Physiology, Kanazawa Medical University, Ishikawa 920-0293, Japan. Fax: +81 76 286 3523.

E-mail address: [kato@kanazawa-med.ac.jp](mailto:kato@kanazawa-med.ac.jp) (N. Kato).

<sup>1</sup> Q.Z. and K.T. contributed equally to this work.

Research paper

# Clinical features of neuromyelitis optica in a large Japanese cohort: comparison between phenotypes

Akiko Nagaishi,<sup>1,2</sup> Mineo Takagi,<sup>3</sup> Atsushi Umemura,<sup>4</sup> Masami Tanaka,<sup>4</sup> Yoko Kitagawa,<sup>1</sup> Makoto Matsui,<sup>1</sup> Masatoyo Nishizawa,<sup>5</sup> Kenji Sakimura,<sup>6</sup> Keiko Tanaka<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Kanazawa Medical University, Uchinadamachi, Kahokugun, Ishikawa, Japan

<sup>2</sup>Department of Neurology, Kawatana Medical Center, Nagasaki, Japan

<sup>3</sup>Department of Ophthalmology, Niigata University, Niigata, Japan

<sup>4</sup>Department of Neurology, Utano National Hospital, Kyoto, Japan

<sup>5</sup>Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, Niigata, Japan

<sup>6</sup>Department of Cellular and Neurobiology, Brain Research Institute, Niigata University, Niigata, Japan

**Correspondence to**  
Professor Keiko Tanaka,  
Department of Neurology,  
Kanazawa Medical University,  
11 Daigaku, Uchinadamachi,  
Kahokugun, Ishikawa, Japan;  
k-tana20@kanazawa-med.ac.jp

Received 27 April 2011

Revised 7 May 2011

Accepted 9 May 2011

Published Online First  
10 June 2011

## ABSTRACT

**Objective** To analyse clinicoepidemiological features of neuromyelitis optica in a large cohort and to compare the differences between onset age, gender and clinical phenotypes.

**Methods** Antiaquaporin-4 antibody (AQP4-ab) levels were tested in 2366 serum samples of patients diagnosed as having central nervous system inflammatory demyelinating disorders by their referring physicians. AQP4-ab was measured by indirect immunofluorescence staining using human AQP4-transfected HEK 293 cells. A blinded analysis was performed and was combined with clinical information.

**Results** A total of 583 patients (91.4% women) were AQP4-ab-positive. The average onset age was  $42.9 \pm 15.9$  years. According to MRI studies, spinal-cord lesions were detected in 85.3% of the patients, longitudinally extensive transverse myelitis in 72.7% and cerebral lesions in 51.1%. Unilateral or bilateral blindness was observed in 16.2% of patients, 19.8% were associated with Sjögren syndrome, and 13.6% were associated with thyroid diseases. Myelin basic protein was detected in the cerebrospinal fluid of 57.5% patients. In addition, men presented with an older onset age, a greater number of brainstem MRI lesions and positive myelin basic protein in the cerebrospinal fluid. All child-onset patients (<15 years, n=9) presented with optic neuritis as the first symptom, while older-onset patients presented with myelitis. Twenty patients initially developed limited brain lesions, and seven of these patients did not develop optic or spinal lesions during the 1–5-year follow-up period.

**Conclusions** The clinical characteristics of AQP4-ab-positive patients were similar. However, optic neuritis was more common in paediatric patients, while myelitis was more common in older patients. A small number of patients exhibited only cerebral, brainstem, or cerebellar lesions during the initial several years and lower Extended Disability Status Scale scores.

Neuromyelitis optica (NMO) is an inflammatory demyelinating disease of the central nervous system that primarily affects the optic nerve and spinal cord with highly specific autoantibody NMO-IgG levels seen in the serum of NMO patients.<sup>1</sup> The target antigen of NMO-IgG has been identified as aquaporin-4 (AQP4), a water-channel protein predominantly expressed in the central nervous system.<sup>1–2</sup> NMO-IgG expression is restricted not only to typical NMO but also to

NMO spectrum disorders (NMOsd) as well that include the following clinical features<sup>3</sup>: (1) limited disease forms, such as optic neuritis (ON) or longitudinally extensive transverse myelitis (LETM); (2) atypical brain lesions with characteristics typical for NMO and positive NMO-IgG; and (3) ON or LETM associated with a systemic autoimmune disease.

An increasing number of studies have reported the clinicoepidemiological features of NMO,<sup>4–9</sup> although the patient number in each study has been insufficient. Therefore, the population prevalence of NMOsd has not yet been firmly established. The present study analysed clinical and epidemiological features in a large group of Japanese patients with NMO. Anti-AQP4 antibody (AQP4-ab)-positive or AQP4-ab-negative patients who exhibited characteristic NMO clinical features were compared and analysed under identical conditions at a single institute using an antibody assay system.

## PATIENTS AND METHODS

### Patients

A total of 2366 serum samples were sent to our laboratory from other Japanese institutions during 2006–2009 for AQP4-ab testing. All patients were diagnosed as having inflammatory demyelinating disorders of the central nervous system by their referring physicians by MRI findings and laboratory tests. Clinical information was obtained under informed consent from patients by their referring physicians. According to the clinical records, the patients exhibited features such as ON, myelitis, and cerebral or brainstem lesions, although no inclusion or exclusion criteria were set for the AQP4-ab test. The present study provided the definition of ‘severe impairment’ of vision when patient eyesight was worse than 20/200. To avoid quantification of false-negative cases, AQP4-ab was considered negative when the sample was collected during the acute phase of the disease or within a month of exacerbation, and no plasmapheresis or immunosuppressive therapy was performed prior to the sampling. Analysis included gender, age at onset, involved lesions of the first attack and relapses, number of relapses, Expanded Disability Status Scale (EDSS) score at the time of the AQP4-ab test, vision outcome, detected lesions on MRI scans, history of systemic disease, serum autoantibodies as antinuclear antibody, anti-Sjögren syndrome A antibody (SS-A) or anti-Sjögren

## 〈分子腫瘍研究分野〉

村上 学（助教）

研究課題：コガタアカイエカ発生状況の確認と日本脳炎ウイルス媒介状況の監視

### 研究概要

遺伝子として一本鎖RNAを持つフラビウイルスには日本脳炎ウイルス（JEV）、ウエストナイルウイルス（WNV）やC型肝炎ウイルス（HCV）が含まれる。JEVは極東、東南アジアや南アジアに広く分布し、世界的には年間3～4万人感染者が報告されている。近年、国内では日本脳炎の患者数は年間10名以下で推移している。しかし、2007年に石川県において日本脳炎患者が2例報告されたことや日本脳炎ウイルス（JEV）感受性動物の豚では感染が続いており、JEVは自然界で依然として生息していると考えられる。自然界に潜み、生息し続けるJEVの動向を調べることを目的として媒介動物であるコガタアカイエカの発生状況を調査し、さらにコガタアカイエカからウイルス分離を試みている。2009年からはドライアイス＋CDCトラップによる定点採取を下記条件で開始している。

設置場所：地点AとB（石川県かほく市内の豚舎）

地点CとD（羽咋市内の豚舎）

地点EとF（石川県かほく市内の豚舎）

期間：6－10月、週1回、晴天弱風日、17:00－18:00設置、翌朝9:00－10:00回収

採取したコガタアカイエカは20－100匹を1プールとし、蚊を破碎し、その抽出液を用いてウイルス検出、分離を行い、他方でRNA抽出、RT-PCRを行った。解析の結果、RT-PCR陽性サンプルは毎年確認され、日本脳炎ウイルスの存在が疑われた。しかし、ウイルス分離は成功していない。

## 〈分子腫瘍研究分野〉

張 珺 (研究員)

研究課題：Establishment and Characterization of HepG2 Transfectants Stably Expressing HCV NS3 and NS3/4 A Protein

研究概要：

Chronic hepatitis C virus (HCV) infection is a major risk factor for the development of hepatocellular carcinoma (HCC) worldwide. HCV belongs to the Flaviviridae family. It has a positive-stranded linear RNA genome of about 9.6-kb containing a single large open reading frame encoding structural (core, E1, and E2) and non-structural (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, and NS5B) proteins. Both structural and non-structural proteins can interact with various host cellular proteins to potentially promote the malignant transformation of hepatocytes. The NS3 protein is thought to affect normal cellular functions and involved in HCV-carcinogenesis, but the interaction between HCV protein NS3 and gene or proteins of hepatoma cell line is poorly understood.

Firstly, we constructed eukaryotic cell expressing vectors: pFLAG-HC-NS3 and pFLAG-HC-NS3/4A which expressed NS3 and NS3/4A protein. Secondly, we transfected human hepatoma cell line HepG2 with this two plasmids and got different stable transfectants. Thirdly, we investigated the biological behaviors and carcinogenesis of those transfectants, including their proliferation, cell cycle and tumorigenicity in nude mice.

In this study, HepG2 cells were transfected with pFLAG-HC-NS3 and pFLAG-HC-NS3/4A which expressing full-length of NS3 and NS3/4A protein. Although 5 month's passage or freezing-thawing, high level expression of NS3 protein were still detected, which indicate the acquisition of stable HepG2 transfectants (HepG2-NS3 cells). HCV protein NS3 inhibited the growth in HepG2 cell lines, which keep consistent to the result by Siavoshian S. HepG2 cells expressing the NS3 protein were arrested in the G0/G1 phase of the cell cycle, perhaps it was the reason for the effect of inhibition of cell proliferation. HepG2-NS3 cells formed more colonies than the HepG2-parental cells. At the same time, HepG2-NS3/4A cells formed fewer colonies than the HepG2-parental cells. Moreover, the nude mice were inoculated with HepG2-NS3 cells, and then the first evidence of well-defined and distinct subcutaneous tumors appeared on day 27. On the other hand, no tumor developed in the mice inoculated with HepG2-parental and HepG2-NS3/4A cells until 50 days after inoculating. The results suggested the enhancement of tumorigenicity for HepG2-NS3 cells, and the relationship between the biological function of NS3 and the development of HCC.

## 〈細胞医学研究分野〉

### 現況と課題

細胞医学研究分野のメンバーは藤川孝三郎（教授）、宮越稔（講師）、山岸裕子（技術員）で昨年と同じ。研究テーマも「哺乳類細胞におけるDNA構造と倍数性変換についての研究」で2003年以来10年間変らない。研究はゆっくり落ち着いて静かに進行している。この10年間で多倍体ES細胞に関して多くの性質が明らかになった。①分裂阻止によってDNA量が倍加した偶数倍体細胞のDNA量は継代によって減少するが元には戻らない。②奇数倍体のDNA量は安定である。③多倍体細胞はNanog過剰発現が起こり、分化抵抗性である。これらは世界中のおそらく誰もが知らないマウス多倍体胚性幹細胞の性質である。③の性質は多倍体動物の自然創成がなぜ禁制なのかを納得させるし、②の性質は2倍体細胞ではどうにも出来なかった常染色体劣性遺伝病の治療に希望を与える。本研究テーマは実用にはほど遠いためか、世界の研究者には興味を持たれていない。しかしながら、それは弱小研究室に限られた予算で真理探究の自我を満足させ、そのプライドを保つことができる研究テーマの一つであると信じている。

藤川はマウス多倍体H1（ES）細胞を用いて研究している。2倍体から4倍体細胞を作り（2007）、4倍体から8倍体細胞を作り（2009）、そして幸運から5倍体細胞（2010）と6倍体細胞（2011）を見つけ、5倍体から10倍体細胞（2011）を樹立した。またDNA減衰の2タイプを見出し（2011）、トポイソメラーゼⅡが細胞内に多量に必要である理由を示唆した（Human Cell, 2012）。多倍体ES細胞はnanogの過剰発現で分化抵抗性であることを示し（Cell Prolif, 2012）、相同染色体の重複存在下での遺伝子発現機構解明の必要性を説いた。今現在は異数倍数体ES細胞の多分化能を成行きで行っている。Aneuploid ES細胞が分化誘導培地中で未分化性を保ったという事実は、がん細胞の無限増殖能と重なったが、この実験ももっと面白い新しい実験事実が得られればすぐに取って代わられるであろう。

宮越はヒト色素性乾皮症（XP, Xeroderma Pigmentosum, 常染色体劣性遺伝病）患者由来細胞の多倍体化を行っている。細胞としては30年間金沢医大で凍結保存していたXP細胞、その後、購入したXP細胞を用いて来たが、細胞自体の増殖が遅く、有限の分裂寿命（50細胞分裂程度）を持つため、多倍体化実験は遅々として進まなかった。最近、少し妥協して、無限増殖XP細胞を使い始めた。得られるDNAヒストグラムは格段に美しくなり、多倍体化も容易に行えるようになった。もちろんクローニングも可能である。今後この研究は格段に進行する事が予想される。

山岸は培地の作成、試薬調整、液体窒素管理、FCM測定、染色体分散、そして細胞培養等の実験関係を担当している。最近、1995年以来17年間測定し続けたフローサイトメーター（FACSort）のレーザーが寿命となった。部品の供給はもちろん既に無い。測定は少し大変になるかもしれない。拾って来た炭酸ガスインキュベーターも寿命となったので4万5千円で中古を買った。

実験室では2週毎に実験室清掃と、それに続く研究打ち合わせ、そして細胞生物学解説書の輪読を行っている。清潔で機能的でコンタミネーションがない実験室となっている。

本分野は多倍体細胞を研究しており、現在はマウスES細胞とヒトXP細胞を細胞材料としている。我々の多倍体研究には世界的競争がない。自分自身としては興味深いことを行っているのだが、当面役立たないからか皆は興味を持たない。

（文責 藤川孝三郎）

## 〈細胞医学研究分野〉

藤川孝三郎（教授）

研究課題：多倍体培養細胞株の樹立と多倍体化がもたらす形質変換の研究

－ 4 倍体ヒトはなぜ禁制か？多倍体H1(ES)細胞の分化能－

### 研究概要

年々の研究進捗を示すため1年間の研究成果のみを総医研セミナーで発表しており、平成23年度は多倍体H1(ES)細胞の分化抵抗性がそれにあたる。この研究は論文(Cell Prolif 45: 140-147, 2012)として掲載された。ES細胞の継代培養では通常白血病阻止因子(LIF)を加える。LIFは(2倍体)ES細胞を未分化に保ち、LIFを除去すればES細胞は心筋細胞や肝細胞や神経細胞などに分化してゆくことが知られていた。2、4、5、6、8、10倍体ES細胞をLIF除去培地で継代したところ、2倍体細胞は分化したが多倍体細胞は未分化性を保った。Nanog遺伝子を過剰発現させるとLIF不含培地中でES細胞を未分化に保つことが山中伸弥グループの論文から知られていたため、nanogとsox2とoct3/4の遺伝子発現を調べた。sox2とoct3/4は2倍体細胞でも多倍体細胞でも一定のmRNA密度及びタンパク質密度であったが、nanogはmRNA密度の過剰増加とタンパク質密度のDNA量逆比例が多倍体細胞で観察された。これは多倍体細胞が分化抵抗性であり、発生過程においては排除されるであろうことを示唆している。多倍体マウスの存在がなく(ES細胞と体細胞のハイブリッドを除く)、多倍体胚様体が形成されず、4倍体胚補完法が成立することなどは全て多倍体細胞の分化抵抗性で説明できるかもしれない。重複する相同染色体が存在する細胞における遺伝子発現機構はこれまで(ほとんど)研究されていなかった。我々は重複する相同染色体を持つ多倍体細胞を樹立保存している。これら細胞の遺伝子発現の研究結果はおそらく全てが新知見となるであろう。来年は定年で、全ての細胞は廃棄される。

次ページ最初の掲載論文(IF=2.742)は安定な5倍体細胞から作った10倍体細胞は不安定になるというものである。この結果は我々のDNAフラクタル構造仮説を強く支持する。5倍体はDNA配置が非対称であるが故に安定であるが、一度DNA複製して、複製されたリングがジョイント部リンクして、5倍体の倍数体(10倍体)になれば全ての染色体は面对称に配置されるためDNA量は不安定となる。予想通りの結果が得られた論文であった。

2番目の掲載論文(IF=1.270)は偶数倍体でも安定多倍体ができるという論文である。これまで2倍体から作った4倍体、4倍体から作った8倍体、そして1番目の論文で示したように安定5倍体から作った10倍体細胞はいずれもDNA減衰を起こし、3.5倍体、6倍体、8倍体などになった。この論文では偶数倍体が問題ではなく、DNA構造(染色体配置、ゲノム構造)が倍数体の安定性を決めると暗示した。

3番目の掲載論文(IF=1.270)はDNA減衰のパターンには2型があると述べた論文である。DNA減衰の実例を示し、徐々にDNA量が減少する型と1倍体単位で減衰する型があることを示した。これらの結果はDNAフラクタル構造仮説で説明された。徐々に減衰するものは近接相同染色体におけるDNA合成のバイパスで説明され、1倍体単位での減衰は1倍体単位でDNAを結んでいる結合装置の存在を暗示させるとした。また、もしも1倍体単位の結合装置があるならば、それは体細胞と生殖細胞に明確な区別を与え、生殖細胞において自動的な減数分裂を引き起こすことができるとまで述べさせてもらった。

これら3つの論文の参考文献はほとんどが我々の論文だったのでレフリーはたいへんだったであろう。

## DNA-unstable decaploid mouse H1 (ES) cells established from DNA-stable pentaploid H1 (ES) cells polyploidized using demecolcine

K. Fujikawa-Yamamoto, M. Miyagoshi, X. Luo and H. Yamagishi

Division of Cell Medicine, Research Institute of Medical Science, Kanazawa Medical University, Uchinada, Ishikawa, Japan

Received 9 June 2010; revision accepted 13 September 2010

### Abstract

**Objectives:** DNA content of diploid H1 (ES) cells (2H1 cells) has been shown to be stable in long-term culture; however, tetraploid and octaploid H1 (ES) cells (4H1 and 8H1 cells, respectively) were DNA-unstable. Pentaploid H1 (ES) cells (5H1 cells) established recently have been found to be DNA-stable; how, then is cell DNA stability determined? To discuss ploidy stability, decaploid H1 (ES) cells (10H1 cells) were established from 5H1 cells and examined for DNA stability.

**Materials and methods:** 5H1 cells were polyploidized using demecolcine (DC) and 10H1 cells were obtained by one-cell cloning.

**Results:** Number of chromosomes of 10H1 cells was 180 and durations of their G<sub>1</sub>, S, and G<sub>2</sub>/M phases were 3, 7 and 6 h respectively. Volume of 10H1 cells was double that of 5H1 cells and morphology of 10H1 cells was flagstone-like in shape. 10H1 cells exhibited alkaline phosphatase activity and their DNA content decayed in 91 days of culture. 10H1 cells injected into mouse abdomen formed solid tumours that contained several kinds of differentiated cells with lower DNA content, suggesting that 10H1 cells were pluripotent and DNA-unstable. Loss of DNA stability was explained using a hypothesis concerning DNA structure of polyploid cells as DNA reconstructed through ploidy doubling was arranged in mirror symmetry in a new configuration.

**Conclusion:** In the pentaploid–decaploid transition of H1 cells, cell cycle parameters and pluripotency

were retained, but morphology and DNA stability were altered.

### Introduction

H1 (ES) cells, mouse germline-transmissible embryonic stem (ES) cells, were established from blastocysts of C3H/He mice, and it has been confirmed that these cells have the ability to differentiate into neural cells, epithelial cells, muscle cells, hair follicle cells and chondrocytes (1). Tetraploid H-1 (ES) cells (4H1 cells) have been established from diploid H1 (ES) cells (2H1 cells) through polyploidization, using demecolcine (DC) (2). Octaploid H1 (ES) cells (8H1 cells) were also established from 4H1 cells using DC (3). Pentaploid H1 (ES) cells (5H1 cells) were serendipitously established from an 8H1 cell (4). Pluripotency of 2H1, 4H1, 8H1 and 5H1 cells was demonstrated by positive expression of alkaline phosphatase or ability to form teratocarcinomas.

DC antagonizes tubulin polymerization and induces disassembly of microtubules into monomers. Chinese hamster V79 cells exposed to DC exhibit deformed cytoplasmic morphology from sphere- to amoeba-like in M phase (5), and polyploidization accompanied by various types of nuclear morphology (6). This drug inhibits formation of spindle fibre in M phase and polyploidizes cells, depending on the cell type. DC can polyploidize H1 cells as well as many other cells, including V79 and mouse Meth-A cells, but additional types of cells that can be polyploidized by DC remain unknown.

Polyploidization of mammalian cells occurs in various organs, particularly in aged or partially hepatectomized liver; however, causes and mechanisms involved are poorly understood (7–9). The DNA content of mammalian diploid cells is well preserved during subculturing; however, DNA content of polyploid cells sometimes decreases gradually and occasionally it decreases abruptly by half. Moor *et al.* (10) concluded that near-triploid is the terminal ploidy of near-tetraploid Ehrlich's ascites tumour cells.

Correspondence: K. Fujikawa-Yamamoto, Division of Cell Medicine, Research Institute of Medical Science, Kanazawa Medical University, Uchinada, Ishikawa 920-0293, Japan. Tel.: +81-762-188-188; Fax: +81-762-863-652; E-mail: fujikawa@kanazawa-med.ac.jp

## Hexaploid H1 (ES) cells established from octaploid H1 cells are as DNA stable as pentaploid H1 cells

Kohzaburo Fujikawa-Yamamoto · Minoru Miyagoshi ·  
Xianwen Luo · Hiroko Yamagishi

Received: 14 September 2010 / Accepted: 22 October 2010 / Published online: 29 December 2010  
© Japan Human Cell Society and Springer 2010

**Abstract** Hexaploid H1 (ES) cells (6H1 cells) were established from octaploid H1 cells (8H1 cells), as were pentaploid H1 cells (5H1 cells). 6H1 cells were compared with 5H1 cells. The number of chromosomes of 6H1 cells was 115, 20 more than the 95 of 5H1 cells. The durations of G<sub>1</sub>, S, and G<sub>2</sub>/M phases of 6H1 cells were 3, 7, and 6 h, respectively, almost the same as those of 5H1 cells. The cell volume of 6H1 cells was equivalent that of 5H1 cells. The morphology of 6H1 cells was flattened circular cluster, different from the spherical cluster of 5H1 cells. 6H1 cells exhibited alkaline phosphatase activity as well as 5H1 cells. The DNA content of 6H1 cells was stable and maintained for 300 days of culturing, the same as that of 5H1 cells. The DNA stability of 6H1 cells was explained using a hypothesis concerning the DNA structure of polyploid cells because the asymmetric configuration of homologous chromosomes in 6H1 cells inhibited chromosome loss.

**Keywords** H1 cells · ES cells · Hexaploid cells · Demecolcine · DNA stability

### Introduction

H-1 (ES) cells, mouse germline-transmissible embryonic stem (ES) cells, were established from blastocysts of C3H/He mice, and it has been confirmed that the cells have the ability to differentiate into neural cells, epithelial cells,

muscle cells, hair follicles, and chondrocytes [1]. Tetraploid H1 (ES) cells (4H1 cells) were established from diploid H1 (ES) cells (2H1 cells) through polyploidization using demecolcine (DC) [2]. Octaploid H1 (ES) cells (8H1 cells) were also established from 4H1 cells using DC [3]. Pentaploid H1 (ES) cells (5H1 cells) were accidentally established from an 8H1 cell [4]. The pluripotency of 2H1, 4H1, 5H1, and 8H1 cells was demonstrated by the positive activity of alkaline phosphatase or the ability to form teratocarcinomas.

The DNA content of mammalian diploid cells is well preserved during subculturing; however, the DNA content of polyploid cells sometimes decreases gradually, and occasionally it decreases abruptly. Moor et al. [5] concluded that near-triploid is the terminal ploidy of near-tetraploid Ehrlich's ascites tumor cells. Harris [6] showed that the chromosome number was constant in diploid cells, but decreased with subculturing in tetraploid and octaploid pig kidney cells. Tetraploid [7] and octaploid [8] Meth-A cells exhibited gradual decay of DNA with culturing and reached a plateau phase [9]. Triploid V79 cells, however, were DNA-stable [10], except in a special case where the cells were suspension-cultured [11].

Matveeva et al. [12] created many types of tetraploid hybrid cells by cell fusion, and reported that the chromosome loss in hybrid cells was divided into three types, stable, bilateral loss, and unilateral segregation of chromosomes. It has been reported that mouse ES cell/fibroblast hybrid cells with a near-tetraploid karyotype yielded diploid/tetraploid chimeras via injection into C57BL mouse blastocysts, suggesting that the DNA of tetraploid hybrid cells was stable following chimera formation [13]. In spite of these long-term studies, the mechanism of stability of DNA content is not yet known.

4H1 cells lost DNA content gradually in long-term culturing [14] or abruptly in DME medium [15]. 8H1 cells also

K. Fujikawa-Yamamoto (✉) · M. Miyagoshi · X. Luo ·  
H. Yamagishi  
Division of Cell Medicine, Research Institute of Medical  
Science, Kanazawa Medical University, Uchinada,  
Ishikawa 920-0293, Japan  
e-mail: fujikawa@kanazawa-med.ac.jp

## Haploid unit-ploidy transition of tetraploid and octaploid H1 (ES) cells in long-term culturing

Kohzaburo Fujikawa-Yamamoto · Minoru Miyagoshi ·  
Takahide Ota · Hiroko Yamagishi

Received: 19 January 2011 / Accepted: 19 April 2011 / Published online: 15 May 2011  
© Japan Human Cell Society and Springer 2011

**Abstract** Haploid unit-ploidy transition in tetraploid and octaploid mouse H1 (ES) cells (4H1 and 8H1 cells, respectively) during long-term culturing was observed using flow cytometry. The DNA content of 4H1 cells was elevated from 3.5C to 4.5C, and that of 8H1 cells was degraded from 6.5C to 5.5C, in addition to gradual DNA loss (C: complement). The timing of the transition was not predetermined. Cell cycle parameters, doubling time and phase durations, were essentially the same before and after the transition, suggesting that most cells in a cell population were induced to undergo the ploidy transition at the same time. Cellular morphology was altered before and after the transition, suggesting that the ploidy shift changed cellular characteristics; however, pluripotency was maintained irrespective of DNA content. Cell volume correlated with DNA content during the final stage of culturing. Diploid and hexaploid H1 (ES) cells—2H1 and 6H1 cells, respectively—were used as control cells in which the ploidy was maintained for about 300 days of culturing. The haploid unit-ploidy transition was explained using a hypothesis concerning the DNA structure of polyploid cells: closing homologous chromosomes causes inhomogeneous cell division accompanying a haploid DNA set, suggesting the existence of a coupling apparatus connecting DNA fibers with a single haploid DNA set.

**Keywords** ES cells · H1 cells · Haploid transition · L15F10 medium · Polyploid cells

### Introduction

H-1 (ES) cells—mouse germline-transmissible embryonic stem (ES) cells—were established from blastocysts of C3H/He mice, and it has been confirmed that the cells have the ability to differentiate into neural cells, epithelial cells, muscle cells, hair follicles, and chondrocytes [1]. Tetraploid H1 (ES) cells (4H1 cells) were established from diploid H1 (ES) cells (2H1 cells) through polyploidization using demecolcine (DC) [2]. Octaploid H1 (ES) cells (8H1 cells) were also established from 4H1 cells using DC [3]. Hexaploid H1 (ES) cells (6H1 cells) [4] were accidentally established from an 8H1 cell as well as pentaploid H1 (ES) cells (5H1 cells) [5]. Decaploid H1 (ES) cells (10H1 cells) were established from 5H1 cells [6]. The pluripotency of 2H1, 4H1, 5H1, 6H1, 8H1, and 10H1 cells was ascertained by the positive activity of alkaline phosphatase and the ability to form teratocarcinomas.

DNA content of mammalian diploid cells is well preserved during subculturing. In polyploid cells, however, the DNA content sometimes decreases gradually and occasionally it decreases abruptly. Moor et al. [7] concluded that near-triploidy is the terminal ploidy of near-tetraploid Ehrlich's ascites tumor cells. Harris [8] showed that the chromosome number was constant in diploid cells but decreased with subculturing in tetraploid and octaploid pig kidney cells. While several studies have reported DNA loss in polyploid cells, the DNA content of triploid V79 cells was stable [9], except in a special case where the cells were suspension cultured [10].

K. Fujikawa-Yamamoto (✉) · M. Miyagoshi · H. Yamagishi  
Division of Cell Medicine, Research Institute of Medical  
Science, Kanazawa Medical University,  
Uchinada, Ishikawa 920-0293, Japan  
e-mail: fujikawa@kanazawa-med.ac.jp

T. Ota  
Division of Molecular Oncology, Research Institute of Medical  
Science, Kanazawa Medical University,  
Uchinada, Ishikawa 920-0293, Japan

## 〈細胞医学研究分野〉

宮越 稔（講師）

研究課題：ヒト皮膚線維芽細胞の多倍体化

### 研究概要

これまで、XP細胞について不定期DNA合成、UV生存率、ピリミジンダイマー除去能、DNA合成の抑制などの検索を報告しているが、いずれも1対の相同染色体を基本とする細胞での報告であり、複数対を持つ多倍体XP細胞のUV感受性は不明である。現在まで、デメコルシンにより2、4倍体混在XP細胞が作成され、UV感受性は2倍体XP細胞と比較し、低感受性を示す結果を得ている。しかし、単一多倍体（4倍体）細胞におけるUV感受性は不明である。そこで、XP細胞の多倍体細胞を得る目的で以下の多倍体誘発試薬を用いて実験を行った。

デメコルシン、K252a、スタウロスポリンは細胞の多倍体化を誘発する薬剤として知られている。その作用機序として、デメコルシンは紡錘糸形成阻害、K252aおよびスタウロスポリンはPKCなどの磷酸化酵素阻害であり、細胞周期進行により多倍体化を誘発する。

これまでにデメコルシンはMeth-A、V79、EL4、B16-F10細胞を多倍体化するが、K562、HeLaS3細胞は多倍体化しない。同様に、K252aはMeth-A、V79、EL4、B16-F10細胞を多倍体化し、スタウロスポリンはMeth-A、EL4細胞を多倍体化することを報告してきた。以上3種類の薬剤を用いて正常ヒト細胞とXP細胞の多倍体化を検討した。

結果、①正常ヒト、XP皮膚線維芽細胞はK252a、スタウロスポリンの薬剤で多倍体化は誘発されない。②デメコルシンによる多倍体は2、4倍体の混在細胞となる。これは、ヒト胎児肺線維芽細胞では4倍体作成可能との報告があり、皮膚由来線維芽細胞の多倍体化は起こりにくいと推察される。

また、今回用いた細胞は有限増殖能を持った細胞であるため、長期培養による経過観察あるいはクローニングによる単離培養は難しいと思われる。

今後、無限増殖能細胞を用いた4倍体XP細胞の作成、これはクローニングなど、いくつかの方法も考え4倍体細胞の紫外線感受性を検討したい。

## 〈腫瘍生物研究分野〉

### 現況と課題

腫瘍生物研究分野は、旧分子腫瘍学研究部門の構成員であった太田隆英准教授を分野責任者として、平成23年度6月の組織改編により開設された研究室である。現時点での構成員は太田隆英准教授のみである。腫瘍は組織としても細胞としてもひとつの生きもののよう振るまい、いろいろな環境に臨機応変に対応する。そのような生物学的特性に基づく腫瘍細胞の悪性化進展の機構の解明を目指している。「がん」の限られた固定概念に捕らわれずに、単細胞真核生物も含めた真核生物全体を視野に入れて悪性化進展の研究を進めている。研究所本来の使命である研究に情熱を傾けることはもちろんであるが、教育、研究サポート、機器管理などに関しても精力的に活動している。がん悪性化に関して多様な切り口から、これまで約30年間太田准教授が行ってきた実験や観察から、様々な興味深い現象を多数見いだしており、研究内容は多岐に渡るが、限られた人員と時間を考慮して、生物学的に重要と考える現象を優先し着実に研究を進めている。

(文責 太田隆英)

## 〈腫瘍生物研究分野〉

太田 隆英（准教授）

研究課題：真核生物における RhoGDI $\beta$  の役割

### 研究概要

(1) RhoGDI $\beta$  は悪性化進展に関わっている。Rho ファミリータンパク質は細胞の増殖、分裂、接着、移動、極性など多岐に渡る細胞機能を制御する分子スイッチであり、数十種類知られており、RhoGDI $\beta$  は Rho ファミリータンパク質の制御分子のひとつである。我々は C 末を欠いた RhoGDI $\beta$  を転移誘導遺伝子として分離して以来、RhoGDI $\beta$  が癌細胞の移動能、アノキス感受性などの制御を通して癌の悪性化進展に関わっていることを示してきた。さらに、RhoGDI $\beta$  が centrosome に局在し、上皮細胞の極性の制御や M 期の制御に関わっていることも示してきた。RhoGDI は全ての真核生物で見つかっており、普遍的な機能をもつと予想される。我々が見いだした RhoGDI $\beta$  の細胞極性制御という機能が真核生物全般においてどの程度普遍的か推定するために、脊椎動物とは系統発生的に大きく隔たった単細胞真核生物である *Tetrahymena thermophila* における RhoGDI の細胞内局在を検討した。*T. thermophila* は 1 種類の RhoGDI をもち、これを認識する抗 RhoGDI 抗体により免疫蛍光染色を行ったところ、basal body の周縁部が染色された。*T. thermophila* には centriole がなく、basal body が centriole に相当する器官である。今回の観察結果は、哺乳類細胞において RhoGDI $\beta$  が centriole 周辺部の centrosome 局在するというこれまでの結果と矛盾せず、広範な真核生物において RhoGDI が centriole（あるいは basal body）の機能を介して極性制御に普遍的に関わっている可能性が示唆された。

(2) RhoGDI $\beta$  は当初、血球系細胞で高発現している遺伝子として分離されたものであり、血球系細胞での必須の役割が予測されているが、未だに解明の手がかりは得られていない。これまでに行われた正常な生理学的条件下での観察では、血球系細胞での RhoGDI $\beta$  の必須の機能が報告されていないことから、「RhoGDI $\beta$  の血球系細胞での必須の機能は細胞にとっての異常事態でしか観察できない」と予想した。マクロファージは放射線誘発アポトーシスに耐性であり、その貪食能が放射線によってむしろ促進されるなど、放射線暴露という異常事態に対して他の多くの細胞種とは異なる特殊な応答を示す。我々は、ヒト単球細胞株 THP-1 細胞を用いた、単球からマクロファージへの *in vitro* の分化系において、マクロファージへの分化に伴い、caspase-3 切断型の RhoGDI $\beta$  が出現し、X 線照射によるアポトーシス誘導に対して耐性になることを見いだした。RhoGDI $\beta$  には複数の caspase 切断部位があり、切断部位の違いがアポトーシスシグナル入力後の細胞の応答に多様性を生み出していると考えられる。マクロファージにおいて放射線によるアポトーシス刺激により切断された RhoGDI $\beta$  が、逆にアポトーシスの抑制に関与しているのではないかと考えている。血球系細胞における RhoGDI $\beta$  の必須の役割解明の手掛りとなるかもしれない。

## 〈遺伝子機能研究分野〉

### 現況と課題

石垣准教授と中村研究員の二人体制で研究を行っている。23年度はPubMed収載雑誌だけで7報の英語論文報告を行った。これらの報告は新聞、ブログなどに掲載されて様々な領域で金沢医科大学発の業績として紹介されてきた。遺伝疾患の発症機構の解析から研究テーマを発展させて、特にRNA関連分子の細胞内挙動や機能解析を行ってきた。特にRNA結合モチーフを持つタンパク質の新規機能探索を中心テーマとして、新しい解析技術が必要となりつつある。このため、DNAマイクロアレイや次世代シーケンサー等の遺伝子解析システムに合わせて、本学に導入されてきた電子顕微鏡や共焦点レーザー顕微鏡などによる観察手法の開発にも力を入れている。当分野で撮影された免疫染色の写真は大学ホームページ等にも採用された。

教育としては、石垣が代謝と遺伝I、医学英語、総合人間科学枠内でバイオインフォマテックス入門などの講義を行ってきた。幸いアンケートを見る限り学生の評価は概ね良好であった。

また、大学の放射線取扱主任者である石垣は、RIセンター管理業務に携わるとともに、核燃料物質およびエックス線照射装置の管理・運営を行ってきた。RIセンター専任の山下助手の体調不良のために、中村研究員も業務を支援した。また、石垣は6月に文部科学省および関連学会の要請を受けて福島原発事故における放射線測定業務に参加し、現地で放射線測定業務を行ってきた。活動内容については学報に報告記事を掲載していただいた。集積された成果は「文部科学省放射線量等分布マップ拡大サイト」にて公開されている。また、放射線に関する市民公開講座の講師を務めるなどの社会貢献を行ってきた。

産学連携活動としては石垣が研究推進センターの副センター長や産学連携にかかわる委員等を務めていることもあって、産学連携関連の催しにも参画してきた。先端の研究機器のアプリケーションについて広く企業や共同研究者と情報を交換しており、企業パンフレットなどにも登場してきた（23年度は(株)ニコン インステックのパンフレットに取材記事が掲載）。また、金沢医科大発のベンチャー企業であるエムシープロットバイオテクノロジー社との連携も行っており、新たな抗がん剤標的分子の探索を行ってきた。

さらに、臨床各部門の研究支援を広く行ってきており、特に遺伝子医療センター関連の先生方と連携して技術交流やセミナーを積極的に行ってきた。

（文責 石垣靖人）

## 〈遺伝子機能研究分野〉

石垣 靖人（准教授）

研究課題：遺伝子発現調節機構の解析

### 研究概要

本学に導入されたDNAマイクロアレイシステム及び次世代シーケンサーシステムは学内外の10以上の部門や研究グループで研究に活用されつつあるが、RIセンターの管理業務とは別に機器管理者として操作解析等に習熟し学内の研究支援を含めて広く共同研究を進めている。特に、発現プロファイルの解析については、ハイテクリサーチセンターのプロテオミクスグループとも共同で、様々な病態における遺伝子発現解析の基礎的な検討を行い成果を発表してきた。この領域については、Shimasaki T et al.,(2012) *J Gastroenterol.*, Ota N et al.,(2012) *J Funct Foods*, Umehara H et al.(2012) *Mod Rheumatol.*, Motoo Y et al.,(2011) *Cancers*, Ikeda T et al.(2011) *Biochem. J.*, Kurayama R et al.,(2011) *Lab Invest*, Suzuki H et al.(2011) *PLoS ONE*, Osada et al.,(2011) *Mol Vision*, Moriya J et al.,(2011) *Biol. Pharm. Bull.*, Xia QS et al., (2011) *Pancreas*などで発表してきた。さらに菌体の全ゲノム配列解析や血清中低分子RNAの挙動解析などに応用を広げてきた。独自の研究テーマとして取り組んでいるRNAの代謝因子の解析から、RNAの代謝以外にDNAの代謝にかかわる可能性が見いだせており、その分子機構解明を先進医療研究部門、ゲノム医科学部門との共同研究で進めている。また、早老症細胞の解析から、原因遺伝子の細胞内機能から予想される細胞周期関連遺伝子に加えて、免疫応答と炎症に働く遺伝子群が患者でのみ変動していることが明らかとなった。また、疑ウェルナー症候群についても次世代シーケンサーの特性を活かしたエキソーム解析などを活用して原因遺伝子の候補について絞り込みを行い、変異遺伝子の特定を行いたい。今後はプロテオミクス的手法も取り入れながら学内各部門との共同研究を推進するとともに、学外との連携も進め、現在進行中である北里大学、金沢大学医学部やがん研究所、同大自然科学研究科、北陸先端大学院大学、桐蔭横浜大学などとの共同研究でさらに成果をあげていきたい。

# Comparative Study of Hydrophilic and Hydrophobic Ionic Liquids for Observing Cultured Human Cells by Scanning Electron Microscopy

YASUHITO ISHIGAKI,<sup>1</sup> YUKA NAKAMURA,<sup>1,2</sup> TERUAKI TAKEHARA,<sup>1</sup> TAKAYUKI KURIHARA,<sup>3</sup> HIRONORI KOGA,<sup>3</sup> TSUTOMU TAKEGAMI,<sup>1</sup> HIDEAKI NAKAGAWA,<sup>1</sup> NORIKO NEMOTO,<sup>4</sup> NAOHISA TOMOSUGI,<sup>1,2\*</sup> SUSUMU KUWABATA,<sup>5,6</sup> AND SHICHIRO MIYAZAWA<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Medical Research Institute, Kanazawa Medical University, 1-1 Daigaku, Uchinada-machi, Kahoku-gun 920-0293, Japan

<sup>2</sup>MCProt Biotechnology Co. Ltd., 1-1 Daigaku, Uchinada-machi, Kahoku-gun 920-0293, Japan

<sup>3</sup>Faculty of Bioresources and Environmental Sciences, Ishikawa Prefectural University, 1-308 Suematsu, Nonoichi, Ishikawa 921-8836, Japan

<sup>4</sup>Department of Electron Microscope Laboratory Center, School of Medicine, Kitasato University, 1-15-1 Kitasato, Minami-Ku, Sagami-hara, Kanagawa 252-0374, Japan

<sup>5</sup>Department of Applied Chemistry, Graduate School of Engineering, Osaka University, Suita, Osaka 565-0871, Japan

<sup>6</sup>JST, CREST, Kawaguchi, Saitama 332-0012, Japan

**KEY WORDS** SEM; ILs; A549

**ABSTRACT** An ionic liquid (IL) is a salt that remains in the liquid state at room temperature. It does not vaporize under vacuum and imparts electrical conductivity to samples for observation by scanning electron microscopy (SEM). Recently, the usefulness of ILs has been widely recognized. In our previous study, one of the ILs 1-ethyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate ( $\text{EtMelm}^+\text{BF}_4^-$ ) was used for SEM analysis of biological samples. In comparison with the conventional method, samples prepared using  $\text{EtMelm}^+\text{BF}_4^-$  provided more detailed SEM images of the cell ultrastructure, enabling the observation of protrusions. In addition, the IL treatment is a less time consuming and simple method that does not include dehydration, drying, and conductivity treatments, which are an essential parts of the conventional method. In this study, we compared the usefulness of four hydrophobic and three hydrophilic ILs for SEM to observe fixed cultured human A549 cells. All ILs worked well to prevent “charge-up” effect for SEM observation. However, the hydrophilic ILs tended to provide clearer images than the hydrophobic ILs. We concluded that various ILs can be used for SEM sample preparation and their application to a wide range of fields is anticipated in future. *Microsc. Res. Tech.* 74:1104–1108, 2011. © 2011 Wiley Periodicals, Inc.

## INTRODUCTION

Scanning electron microscopy (SEM) can image various sample surfaces by scanning them with an electron beam (Goldstein et al., 2003; Hodges and Hallows, 1980; Shimizu and Mitani, 2009). SEM is widely used for surface observations in basic and applied biology, industries, and other fields. Conventional SEM sample preparation methods consist of multiple procedures including fixation, conductive staining, dehydration, drying, ultrathin coating, and mounting on a specimen stub. If a sample has low conductivity, electron beam irradiation accumulates charges on the sample surface. This phenomenon is known as the “charge-up” effect and results in serious damage to the resulting SEM images. To avoid this artifact, the sample is treated by conductive staining and metal or carbon coating.

An ionic liquid (IL) is a kind of salt that remains in the liquid state at room temperature (Kirchner, 2009; Plechkova et al., 2010). Until now, many types of ILs have been synthesized and extensively studied because of their characteristics such as negligible vapor pressure at room temperature and high ionic conductivity (Torimoto et al., 2010; Zhang et al., 2009). Since ILs do not vaporize under vacuum, they can be used as samples for instruments requiring vacuum conditions. Fur-

thermore, IL remain on the surface of SEM samples and imparts electrical conductivity to them; this is similar to that observed for samples covered by metal or carbon coating (Arimoto et al., 2008a; Kuwabata et al., 2006). In addition, because IL-treated samples remain wet condition during SEM observation, the IL treatment could be used as a substitute for conductive staining, dehydration, drying, and conductivity treatments, which was demonstrated by SEM observation of a seaweed leave swollen with water (Arimoto et al., 2008b). Moreover, we recently developed a simple protocol that enables quick SEM with IL for cultured human tumor cells (Ishigaki et al., 2011a, b). The resulting sample provided a satisfactory SEM image by comparison with images obtained with samples used in conventional

\*Correspondence to: Prof. Naohisa Tomosugi, MD, Division of Advanced Medicine, Medical Research Institute, Kanazawa Medical University, 1-1 Daigaku, Uchinada-machi, Kahoku-gun 920-0293, Japan  
E-mail: tomosugi@kanazawa-med.ac.jp

Received 6 January 2011; accepted in revised form 28 January 2011

Contract grant sponsor: Japanese Society of Electron Microscopy Technology for Medicine and Biology, Kanazawa Medical University; Contract grant number: S2009-5, Contract grant sponsor: High-Tech Research Center at Kanazawa Medical University; Contract grant number: H2011-10 & 11

DOI 10.1002/jemt.21001

Published online 29 April 2011 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).

# Observation of Live Ticks (*Haemaphysalis flava*) by Scanning Electron Microscopy under High Vacuum Pressure

Yasuhiro Ishigaki<sup>1</sup>, Yuka Nakamura<sup>1</sup>, Yosaburo Oikawa<sup>2</sup>, Yasuhiro Yano<sup>3</sup>, Susumu Kuwabata<sup>4,5</sup>, Hideaki Nakagawa<sup>1</sup>, Naohisa Tomosugi<sup>1\*</sup>, Tsutomu Takegami<sup>1</sup>

**1** Medical Research Institute, Kanazawa Medical University, Uchinada-machi, Kahoku-gun, Japan, **2** Department of Medical Zoology, Kanazawa Medical University, Uchinada-machi, Kahoku-gun, Japan, **3** Department of Pathological Sciences, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui, Matsuoka Fukui, Japan, **4** Department of Applied Chemistry, Graduate School of Engineering, Osaka University, Suita, Osaka, Japan, **5** Japan Science and Technology Agency (JST), Core Research for Evolutional Science and Technology (CREST), Kawaguchi, Saitama, Japan

## Abstract

Scanning electron microscopes (SEM), which image sample surfaces by scanning with an electron beam, are widely used for steric observations of resting samples in basic and applied biology. Various conventional methods exist for SEM sample preparation. However, conventional SEM is not a good tool to observe living organisms because of the associated exposure to high vacuum pressure and electron beam radiation. Here we attempted SEM observations of live ticks. During  $1.5 \times 10^{-3}$  Pa vacuum pressure and electron beam irradiation with accelerated voltages (2–5 kV), many ticks remained alive and moved their legs. After 30-min observation, we removed the ticks from the SEM stage; they could walk actively under atmospheric pressure. When we tested 20 ticks (8 female adults and 12 nymphs), they survived for two days after SEM observation. These results indicate the resistance of ticks against SEM observation. Our second survival test showed that the electron beam, not vacuum conditions, results in tick death. Moreover, we describe the reaction of their legs to electron beam exposure. These findings open the new possibility of SEM observation of living organisms and showed the resistance of living ticks to vacuum condition in SEM. These data also indicate, for the first time, the usefulness of tick as a model system for biology under extreme condition.

**Citation:** Ishigaki Y, Nakamura Y, Oikawa Y, Yano Y, Kuwabata S, et al. (2012) Observation of Live Ticks (*Haemaphysalis flava*) by Scanning Electron Microscopy under High Vacuum Pressure. PLoS ONE 7(3): e32676. doi:10.1371/journal.pone.0032676

**Editor:** Luciano A. Moreira, Centro de Pesquisas René Rachou, Brazil

**Received:** November 18, 2011; **Accepted:** February 2, 2012; **Published:** March 14, 2012

**Copyright:** © 2012 Ishigaki et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Funding:** This research was funded by Kanazawa Medical University (S2010-5 and H2011-11). The funder had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

**Competing Interests:** The authors have declared that no competing interests exist.

\* E-mail: tomosugi@kanazawa-med.ac.jp

## Introduction

Scanning electron microscopes (SEM), which image sample surfaces by scanning them with an electron beam, are widely used for steric observations of resting samples in various fields. Conventional SEM sample preparation methods comprise multiple procedures including fixation, conductive staining, dehydration, drying, ultrathin coating and mounting on a specimen stub. If a sample has low conductivity, it results in serious damage to the SEM images; hence, the sample is treated with conductive staining and metal or carbon coating. Conventional SEM is not a good tool to observe living organisms because of the associated exposure to high vacuum pressure and electron beam radiation.

SEM has been widely used since the 1970s to observe ticks and mites in acarology because it enables the observation of surface-fine structure. Various applications have been reported, and the usefulness has been widely shown in identification of new species, analysis of antiparasitic drugs, host-infection interaction, etc. [1–7]. Recent applications of low-temperature SEM analysis enabled observation of new morphological attributes and proposed a new model of leg locomotion [8,9]. However, these observations did

not involve living organisms or real movements. To obtain fine observations of legs and detailed movements of the capitulum, high resolution observation of living organisms is desirable. We hypothesized that if the living mites and ticks can be observed under SEM, we could record real-time videos of their actions. In addition, we could cross-breed mites and ticks and determine the species' characteristics more precisely if they survive after SEM observation. Until now, achieving this has been believed to be extremely difficult.

We accidentally discovered that wild ticks were resistant to vacuum pressure. Ticks could walk inside desiccators connected to a vacuum pump (approximately 10 Pa). After 30 min, ticks were removed from the vacuum desiccator; most were alive under atmospheric pressure. On the other hand, it has been known that dead ticks without any conductive treatments were observable under SEM. These observations prompted us to observe living hard ticks using SEM under high vacuum conditions. Even under vacuum pressure ( $<1$  Pa) and electron beam exposure, many ticks remained alive and moved their legs actively during and after the observation. To our knowledge, this is the first example demonstrating observation of living organisms using SEM in this field.

# Scanning Electron Microscopy With an Ionic Liquid Reveals the Loss of Mitotic Protrusions of Cells During the Epithelial–Mesenchymal Transition

YASUHIITO ISHIGAKI,<sup>1</sup> YUKA NAKAMURA,<sup>1,2</sup> TERUAKI TAKEHARA,<sup>1</sup> TAKEO SHIMASAKI,<sup>3</sup> TAKANORI TATSUNO,<sup>4</sup> FUMIHIDE TAKANO,<sup>4</sup> YOSHIMICHI UEDA,<sup>5</sup> YOSHIHARU MOTOO,<sup>3</sup> TSUTOMU TAKEGAMI,<sup>1</sup> HIDEAKI NAKAGAWA,<sup>1</sup> SUSUMU KUWABATA,<sup>6,7</sup> NORIKO NEMOTO,<sup>8</sup> NAOHISA TOMOSUGI,<sup>1,2\*</sup> AND SHICHIRO MIYAZAWA<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Medical Research Institute, Kanazawa Medical University, Uchinada-Machi, Kahoku-Gun, Japan

<sup>2</sup>MCProt Biotechnology Co. Ltd., Uchinada-Machi, Kahoku-Gun, Japan

<sup>3</sup>Department of Medical Oncology, Kanazawa Medical University, Uchinada-Machi, Kahoku-Gun, Japan

<sup>4</sup>Department of Pharmacognosy and Natural Products, Graduate School of Natural Science and Technology, Kanazawa University, Kakuma-Machi, Kanazawa, Japan

<sup>5</sup>Department of Pathology, Kanazawa Medical University, Uchinada-Machi, Kahoku-Gun, Japan

<sup>6</sup>Department of Applied Chemistry, Graduate School of Engineering, Osaka University, Suita, Osaka, Japan

<sup>7</sup>JST, CREST, Kawaguchi, Saitama, Japan

<sup>8</sup>Department of Research center for Biological imaging, School of Medicine, Kitasato University, Kanagawa, Japan

**KEY WORDS** A549; Panc-1; TGF- $\beta$ 1; SEM; ionic liquid

**ABSTRACT** Epithelial–mesenchymal transition (EMT) is a key event in cancer metastasis and is characterized by increase in cell motility, increase in expression of mesenchymal cell markers, loss of proteins from cell-to-cell junction complexes, and changes in cell morphology. Here, the morphological effects of a representative EMT inducer, transforming growth factor (TGF)- $\beta$ 1, were investigated in human lung adenocarcinoma (A549) cells and pancreatic carcinoma (Panc-1) cells. TGF- $\beta$ 1 caused morphological changes characteristic of EMT, and immunostaining showed loss of E-cadherin from cell-to-cell junction complexes in addition to the upregulation of the mesenchymal marker vimentin. During scanning electron microscopy (SEM) with an ionic liquid, we observed EMT-specific morphological changes, including the formation of various cell protrusions. Interestingly, filopodia in mitotic cells were clearly observed by SEM, and the number of these filopodia in TGF- $\beta$ 1-treated mitotic cells was reduced significantly. We conclude that this reduction in such mitotic protrusions is a novel effect of TGF- $\beta$ 1 and may contribute to EMT. *Microsc. Res. Tech.* 74:1024–1031, 2011. © 2011 Wiley Periodicals, Inc.

## INTRODUCTION

Metastasis is one of the most severe problems faced during cancer treatment. Epithelial–mesenchymal transition (EMT) is a key event that occurs during cancer metastasis. During EMT, epithelial cells lose their polarity and cell-to-cell contact, and a marked remodeling of the cytoskeleton is observed (Guarino et al., 2007; Thierry, 2002). A hallmark of EMT is increase in cell motility, changes in cell morphology, loss of proteins such as E-cadherin from cell-to-cell junction complexes, and increase in mesenchymal markers, including vimentin (Yang and Weinberg, 2008).

In tumor cells, various stressors and stimuli act as inducers of EMT. Among them, soluble transforming growth factor (TGF)- $\beta$ 1 is a representative EMT stimulator that can induce EMT in lung tumor A549 and pancreatic tumor Panc-1 cells (Ellenrieder et al., 2001; Fenshter et al., 2004; Fong et al., 2008; Kasai et al., 2005; Kim et al., 2007). Binding of TGF- $\beta$ 1 to its cell surface receptor activates molecular pathways such as SMAD/STAT3 or Ras/ERK1/2. In addition, it upregulates various transcription factors such as Snail, Slug, Twist, and ZEB that can cause EMT-associated transcriptional changes in tumor cells (Grande et al., 2002; Huang et al., 2000; Tan et al., 2010). These transcriptional

changes are believed to be associated with metastasis progression and various morphological changes. Cell protrusions such as microvilli, filopodia, lamellipodia, and membrane ruffles are formed during EMT progression (Faix and Rottner, 2005; Small et al., 2002; Yilmaz and Christofori, 2009). These protrusions are important for cell motility, organization of membrane domains, phagocytosis, and development of substrate adhesions. Thus, morphological changes in tumor cells during EMT are associated with cancer metastasis, and EMT is the key event that can be targeted to prevent cancer metastasis.

To observe the detailed morphological changes in TGF- $\beta$ 1-treated human tumor cells, we performed scanning electron microscopy (SEM) with an ionic liquid (IL). IL is a salt that remains in the liquid state

\*Correspondence to: Naohisa Tomosugi, Division of Advanced Medicine, Medical Research Institute, Kanazawa Medical University, 1-1 Daigaku, Uchinada-Machi, Kahoku-Gun 920-0293, Japan. E-mail: tomosugi@kanazawa-med.ac.jp

Received 20 October 2010; accepted in revised form 29 December 2010

Contract grant sponsor: Japanese Society of Electron Microscopy Technology for Medicine and Biology, Kanazawa Medical University; Contract grant number: S2010-2; Contract grant sponsor: High-Tech Research Center at Kanazawa Medical University; Contract grant number: H2010-10 and 11

DOI 10.1002/jemt.20989

Published online 16 March 2011 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com)

## 〈遺伝子機能研究分野〉

中村 有香（研究員）

研究課題：走査型電子顕微鏡による生体試料観察法開発

### 研究概要

イオン液体は、常温において液体状態を保つ塩で、蒸気圧が限りなく 0 に近い性質を持つために、熱しても真空下でも蒸発することがない。このため、走査型電子顕微鏡（SEM）の真空チャンバに入れて観察することが可能であり、サンプル処理の新しい方法として様々な検体で検討が進められている。私の研究では、イオン液体を利用したヒト培養細胞の超微細構造の観察法の確立を目指し、以下の検討を行った。検体処理を簡便にするために合成樹脂シート上での細胞培養条件を検討し、より操作の簡単な実験方法を検討した。シーアイ化成社のローズラップ上で培養した細胞をグルタルアルデヒドで固定した後、イオン液体（Et-Melm<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup>）の濃度を変えて 1 分間程度処理した。希釈には超純水を利用した。固定したサンプルを SEM へ持ち込むまでの時間は 15 分程度であり、この迅速さがイオン液体プロトコルの最大の特徴である。最適な処理条件を検討した結果、5 – 40% 程度の濃度が標本観察に適していることが明らかとなった。私の観察では SEM の加速電圧を低い値に設定して観察を行っており、ある程度高い電圧ではチャージアップが起きてしまう。これは、イオン液体の問題点というよりは合成樹脂シート上で培養した細胞をサンプルとしている点に問題があると考えられる。A549 細胞の観察では、従来法の報告に比べると細胞表面が比較的滑らかな傾向が認められた。特徴的だったのは細胞のもつ様々な突起が非常に鮮明に観察できたことであった。この突起そのものは、生きている細胞において光学顕微鏡下でも観察される構造であり、イオン液体による観察においては特に非常に鮮明な像を得ることができた。突起の観察は肺がん由来の A549 に加えて、膵臓がん由来 Panc-1 や子宮頸部がん由来 HeLa 細胞でも観察することができた。このような突起は M 期の細胞においても観察され、細胞と細胞の結合に重要な働きをもつことが予想される。さらに、親水性あるいは疎水性のイオン液体をテストしてプロトコルの確立を行っているが、疎水性よりも親水性のほうで一般的に良好な像を得ることができた。今後は様々な領域でイオン液体による観察が普及していくと期待されるが、固定液との混合剤の調製やイオン液体同士の混合などにより、より簡便で時間のかからない確実な試料作製法の確立が望まれる。また、抗体染色との併用なども今後検討していくべき課題である。サンプルへのダメージが小さく、処理に特別な手技を必要としない上に調製時間が短いイオン液体法は、今後電子顕微鏡観察の分野でさらに広く応用されていくことが期待される。本手法の開発や応用にて英語原著論文 5 報を発表するとともに、遺伝子発現解析研究にも参加し英語原著論文 1 報を発表した。

## 〈遺伝子改変動物(蛋白質制御)研究分野〉

### 現況と課題

本研究分野は、平成23年度の組織改編で、生命科学研究領域に創設され、田崎隆史准教授の着任によって、平成24年2月1日からスタートした。また、田崎准教授は、総合医学研究所専任教員として、共同利用センター動物管理室室長の業務を担っている。

長期的な研究テーマは、「N-end rule pathwayの生理学的機能とその分子メカニズム」である。N-end ruleとは？今から25年以上前、MITのVarshavsky研究室で、不思議な現象が発見された。当時、Varshavsky等は、ユビキチン修飾が細胞にとって必要不可欠であることを世界に先駆けて発見し、次々と重要な論文を発表していた。そんな時、偶然から、N末端のアミノ酸一つが異なるだけで、タンパク質の半減期（寿命）が劇的に（3分から20時間以上）変化する事に気づいた。今では、ubiquitin-proteasome system (UPS)による選択的なタンパク質分解が、細胞周期、DNA修復、癌抑制、細胞内トラフィッキング、品質管理等、あらゆる経路を制御していることが知られているが、最初に発見された経路がN-end rule pathwayであった。N-end ruleは、酵母や植物、昆虫、哺乳類、さらにユビキチンが存在しない大腸菌においても発見された。N-end rule pathwayは、様々な生理学的機能（膵臓外分泌、減数分裂、ヒストン修飾、心臓血管系発生、血管新生、嗅覚、DNA修復等）への関与が明らかになっている。

N-end rule pathwayは、基質タンパク質のN末端残基を特異的に認識する複数のユビキチンリガーゼ（N-recognin）と、分解シグナルとなるN末端残基（N-degron）を修飾する酵素群からなっている。これまで、田崎准教授は、生化学、分子生物学的手法を中心に、タンパク質分子、細胞、遺伝子改変マウスを用い、（1）N-end ruleの分析方法の開発、（2）新規N-recognin（UBR box protein family）の同定、（3）N-recogninによるN-degronの認識機構の解明、（4）ユビキチンリガーゼUBR3の単離、その遺伝子改変マウスの作成と解析等の研究を発表してきた。詳しくは、これらの結果を含めた2編の総説が参考になる（Tasaki & Kwon, 2007, Trends Biochem. Sci. 32: 520-528; Tasaki T et al., 2012, Annu. Rev. Biochem. 81: 261-289）。

今年度以降の研究課題は、田崎准教授が同定したN-recogninの一つであるUBR4蛋白の生理学的機能、特にオートファジーへの関与と、UBR4に結合するヒトパピローウイルスHPVのE7蛋白との相互作用の研究が中心となる。そのために、これまでUBR4遺伝子欠損モデルマウスを作製し、解析してきた。UBR4欠損マウスは、胎齢10日前後までに死に到るため、薬剤TamoxifenでUBR4欠損を誘導するコンディショナルノックアウトマウスも作成した。今後は、これらの遺伝子改変マウスを使用して、研究をすすめる。

（文責 田崎隆史）

## 〈遺伝子改変動物(蛋白質制御)研究分野〉

田崎 隆史 (准教授)

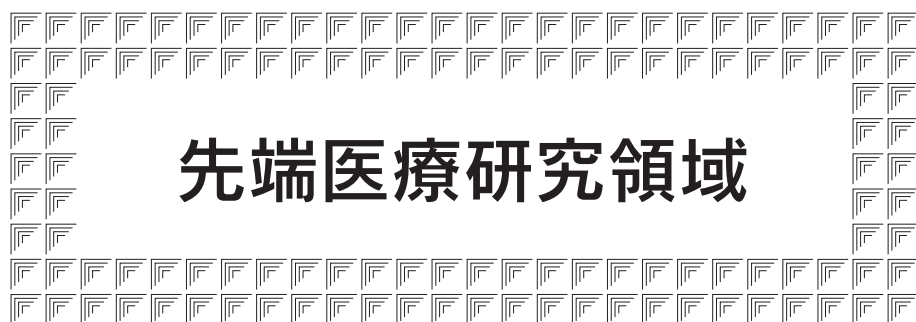
研究課題：N-end rule pathwayの生理学的機能とその分子メカニズム

### 研究概要

N-end rule経路のUbiquitin ligase UBR4を欠損したマウスは、胎生致死で、細胞内ストレス応答機構のオートファジーやNF- $\kappa$ B経路に異常が見られた。しかし、その分子機構は明らかではない。一方、UBR4は、子宮頸がんの原因であるヒトパピローマウイルス (HPV) E7蛋白に結合することが報告されている。ストレス応答とがんは密接な関係が知られており、UBR4欠損モデルを用いて、E7蛋白との相互作用、その生理学的意義を解析し、N-end rule経路の生理学的機能のみならず、ウイルス感染によるがん・病変メカニズムの解明を目的とする。この研究によって将来、治療・予防法の開発につながることを期待できる。

N-end ruleは、N末端アミノ酸によってタンパク質の安定性を制御する法則で、大腸菌から人まで進化的に保存されている。基質タンパク質のN末端アミノ酸修飾、認識経路は階層構造になっており、これらの構成タンパク質は、染色体安定性やアポトーシス、酸素スイッチ、心臓発生や減数分裂、嗅覚、膵臓外分泌など様々な生理現象に関わっている。UBR4は、プロテオミクスを用いて同定された分子量約570kDaの巨大な蛋白質で、UBR box領域を保存するUBR box 蛋白ファミリーの一種である。UBR4はHIV1 integraseの分解に寄与しているほか、カルモジュリン結合性があり、足場非依存性増殖に関与している。

これまで、UBR4を不活化すると、オートファジー関連タンパク質が著しく亢進していることを、遺伝子改変マウスを使った研究で見出した。UBR4KO細胞を単離して、オートファジーを誘導したところ、通常条件下 (0 min)、アミノ酸欠乏条件下で (5~120 min)、LC3 $\beta$ およびNF- $\kappa$ B経路が顕著に活性化していた。UBR4がマウス発生の過程において、欠かすことのできない分子であること、ストレス応答に関与していることが分かったが、基質タンパク質が不明のため、その分子機能・機構はよく分かっていない。そこで、ヒトパピローマウイルス (以下 HPV) E7蛋白と結合する点に着目した。最近、ハウリー等の研究によって、UBR4が高発がん因子であるHPV16だけでなく、発癌リスクの低い種も含めた全てのHPV E7蛋白と結合することが明らかになり、HPVの細胞内活動において、UBR4が重要な役割を果たしていることが示唆された。正常細胞は常にストレスにさらされており、ストレス応答の恒常性が不可欠である。そこで、UBR4が正常細胞内において、ストレス応答経路の制御に重要であり、HPVが感染した細胞は、E7蛋白がUBR4に結合しストレス応答系をかく乱し、腫瘍化・がん化し易くなっているという仮説を立てた。本研究では、E7蛋白がUBR4存在、非存在下でどのようにストレス応答経路に作用するのか検討することを第一の目的とする。



## 先端医療研究領域

## 〈加齢制御研究分野〉

### 現況と課題

加齢制御研究分野は平成23年6月1日の組織改編により、先進医療研究部門を母体として再スタートした。本分野は、難治性疾患の発症、進展機序を解明し、その結果に基づき新しい診断法や治療法を開発することを目的としており、現在、友杉直久教授・分野責任者（腎臓内科学併任）、岡崎俊明特任教授（併任）、西川克三客員教授、上田忠司助教、高田尊信助教の計5名より構成されている。

近年の医学研究の進歩によって、「エイジング」のメカニズムが徐々に解明されはじめている。その結果、エイジングのプロセスには様々な因子が複雑に関与していることが明らかにされてきた。その原因を克服することでエイジングのプロセスに介入し、健康長寿を目指す医療を提供することを目的とし、臨床の現場ではエイジング・ドックの設立が計画されている。従来の人間ドックでは器質的病変の早期発見に必要な検査を行い、「エイジングドック」ではその範囲を広げ、加齢や老化の危険因子を捉え、早期発見、早期治療、さらに生活指導を行うことによって、加齢、老化の予防を実現することを目的としている。これに対し、基礎の立場から支援すべく研究の場を本分野におき、1) 老化危険因子の解明、2) 評価・診断法の確立、3) 医薬品・健康食品の開発、の3つの取り組みを行い、「究極の予防医学」システムを提供したいと考えている。

このような取り組みの中で、本分野での各研究者の課題は次のとおりである。

友杉直久教授は、生体における大きな酸化ストレス発生原因となっている過剰鉄に注目している。危険な鉄は生体で利用するに当たり、厳密な鉄代謝制御系を構築しており鉄濃度の変化を感知してフィードバック制御している。この制御の中心的役割を演じている血清 hepcidin-25 の動態から、フィードバック制御系の歪みを捉え、鉄を過剰に摂取する現代社会の食生活や静脈注射による治療の新たな問題点を喚起している。

岡崎俊明特任教授は、スフィンゴ脂質セラミドの腫瘍細胞に対する抗腫瘍効果を検討しており、膜機能制御研究に基づく難治性悪性疾患病態解明とその治療法開発をめざしている。特に、悪性腫瘍の浸潤・転移におけるセラミド、スフィンゴミエリンの病態的意義について明らかにするために、細胞レベルとマウスモデルにおいて細胞遊走、接着におけるスフィンゴ脂質のミクロドメインを介した膜貫通型受容体制御の分子機構を研究している。

西川克三客員教授、上田忠司助教は松井忍教授（前先進医療研究部門長）と連携し、「心筋膜受容体に対する自己免疫機序による心筋症の発症・進展」を研究課題として、抗原の特定、抗心筋膜受容体抗体吸着療法の有効性、オートファジーを介した心筋傷害機構を解析している。

高田尊信助教は、2次元電気泳動を用いたプロテオミクス的手法を駆使し、細胞老化関連タンパク質の探索を行っている。また、血液免疫内科学（血液免疫制御学）教室と連携し、近年確認された新規疾患「IgG4 関連疾患」の疾患原因タンパク質の探索を行っている。

（文責 友杉直久）

## 〈加齢制御研究分野〉

友杉 直久（教授）

研究課題：加齢制御システムの解析

### 研究概要

現在の遺伝子や蛋白質の high-throughput 解析方法は定量性を重視しており、bioinformatics の進歩も伴い、正常対照に比べ何倍の発現変化かが手軽に得られるようになった。遺伝子では24000個の遺伝子 array 技術が完成しており、蛋白質ではiTRAQラベルで数百の蛋白質の同定と定量結果が瞬時に得られる。しかしながら、これらの結果からは、どの分子が重要なのかは見えてこない。それには様々な要素があり、1) 遺伝子発現が必ずしも蛋白質発現と相関するものではないこと、2) マイクロRNAによる制御機構が存在すること、3) リン酸化・糖化・酸化などの翻訳後修飾が蛋白質の機能には重要であること、などの問題が解決されていないからである。

我々は、上記問題点を考慮し加齢に関する様々なプロジェクトを進めている。

### 1、創薬研究開発：抗がん剤の開発

腎細胞がんでは、がん抑制遺伝子 von-Hippel Lindau の変異／欠損のため細胞接着因子 E-カドヘリン発現は抑制されており、がん細胞の運動能が亢進し転移し易くなると考えられている。腎細胞がんの転移抑制を目標として、mTORC1/C2の両者を阻害すると HIF による E-cadherin の転写抑制が解除され、その発現が回復することが明らかになった。細胞接着と細胞運動能を考慮した、新たな分子標的治療薬の開発に繋がることを期待している。この成果は、北海道大学腎泌尿器外科学講座から当分野に内地留学していた、丸晋太郎大学院生の2年間の研究に基づくものである。

### 2、鉄過剰のバイオマーカーとしての hepcidin-25

生命の進化の過程で、危険な鉄をエネルギー産生機構に取り入れた生命体は、安全性を確保しながら、限られた貯蔵範囲の中で鉄を利用するシステムを作り上げた。少ない鉄を排泄せず保存し再利用しながら、鉄を過剰に吸収しないシステムである。このシステムにとって鉄を過剰に摂取する現代社会の食生活や静脈注射による治療は、全く予期せぬ出来事と考えられる。本年度は、hepcidin-25を指標として鉄過剰を捉え、酸化ストレスを介する心血管病変、糖尿病・メタボリック症候群、発がんにおける鉄過剰への問題を喚起してきた。

### 3、新規疾患バイオマーカーの探索

血中の循環マイクロRNAは、組織病変の特異性を反映していることが以前から推測されていたが、その精製が困難をきわめ未だ十分な知見が得られていない。今年度は、血清 2 ml から解析に必要なマイクロRNAを十分量回収できることを確認し、各年齢層、各種がん疾患の血清解析を始めている。早期診断につながる、新規疾患バイオマーカーとなることを期待している。

## 〈加齢制御研究分野〉

岡崎 俊朗（教授）

研究課題：スフィンゴ脂質を介した膜機能制御研究に基づく難治性悪性疾患病態解明とその治療法開発

### 研究概要

これまで、我々はスフィンゴ脂質セラミドの腫瘍細胞に対する抗腫瘍効果を検討し、腫瘍細胞におけるアポトーシス・シグナルの亢進を明らかにしてきた。既存の抗癌剤による細胞死誘導に抵抗性である抗癌剤耐性細胞であってもセラミドの抗腫瘍効果が有効であったことから、抗癌剤耐性の克服に細胞内セラミド量を増強することが難治性悪性疾患に対する新規治療の開発に繋がると考えられる。腫瘍細胞内のセラミド量の増加のためには、（１）細胞内セラミド代謝の抑制と（２）細胞外よりのセラミド投与の二つの手段がある。セラミドは、スフィンゴミエリン合成酵素（SMS）により１位の水酸基にフォスフォコリンの付加によってスフィンゴミエリン（SM）に変換される。（１）の可能性について、我々は初めてSMS遺伝子クローニングに成功し、SMS活性阻害剤が細胞内セラミドを増強し、細胞死を誘導するため抗癌剤耐性を克服し得ることを示した（*Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery* 6（３）：324-33, 2011）。一方、ヒト白血病細胞のマウス・ゼノグラフトモデルで、セラミド誘導体であるグルコシルセラミドの経口投与により皮下移植された腫瘍細胞の増殖が抑制され、マウス生存期間が延長した（*Int. J. Clin. Oncol.* 16（２）：133-40, 2011）。即ち、細胞外よりのセラミド投与（２）が、抗腫瘍活性を示す可能性が明らかとなった。

現在、悪性腫瘍の治療効率改善のためにスフィンゴ脂質による（１）（２）の直接の抗腫瘍効果に加えて、腫瘍細胞の浸潤・転移の抑制（３）の可能性について解析中である（*J. Biol. Chem.*, 286（41）：36053-62, 2011）。セラミド、SMがマウスモデルにおいて悪性リンパ腫細胞の肝臓、肺、骨髄などへの浸潤、転移を制御するか、さらに耐糖能異常や脂質代謝異常を誘導するかについて検討中（*J. Biol. Chem.*, 286（５）：3992-4002, 2011、*J. Biol. Chem.* 12；286（32）：28544-55, 2011）。スフィンゴ脂質は細胞膜ミクロドメインの腫瘍構成分子であり、セラミド、SMが、各々異なるミクロドメインを形成することや、ミクロドメイン内のケモカイン受容体や接着因子の機能調節することで悪性細胞の遊走、接着に深く関与することを想定している。したがって、悪性腫瘍の浸潤・転移におけるセラミド、SMの病態的意義について明らかにするために、細胞レベルとマウスモデルにおいて細胞遊走、接着におけるスフィンゴ脂質のミクロドメインを介した膜貫通型受容体制御の分子機構を解明し、難治性悪性腫瘍の浸潤・転移抑制に対するセラミド、SMを用いた新たな治療法の開発の端緒を開くことを目指している。

# Sphingomyelin Synthase 1-generated Sphingomyelin Plays an Important Role in Transferrin Trafficking and Cell Proliferation<sup>\*[S]</sup>

Received for publication, February 6, 2011, and in revised form, August 17, 2011. Published, JBC Papers in Press, August 19, 2011, DOI 10.1074/jbc.M111.228593

Abo Bakr Abdel Shakor<sup>†1,2</sup>, Makoto Taniguchi<sup>†1</sup>, Kazuyuki Kitatani<sup>†1</sup>, Mayumi Hashimoto<sup>‡</sup>, Satoshi Asano<sup>‡</sup>, Akira Hayashi<sup>‡</sup>, Kenichi Nomura<sup>‡</sup>, Jacek Bielawski<sup>§</sup>, Alicja Bielawska<sup>§</sup>, Ken Watanabe<sup>¶</sup>, Toshihide Kobayashi<sup>||</sup>, Yasuyuki Igarashi<sup>\*\*</sup>, Hisanori Umehara<sup>\*\*</sup>, Hiroyuki Takeya<sup>§§</sup>, and Toshiro Okazaki<sup>†‡‡3</sup>

From the <sup>†</sup>Division of Clinical Laboratory Medicine and Hematology/Oncology, Faculty of Medicine, Tottori University and the <sup>§§</sup>Division of Pathological Biochemistry, Department of Biomedical Science, Faculty of Medicine, Tottori University, 86 Nishi-Cho, Yonago 683-8503, Japan, the <sup>§</sup>Department of Biochemistry and Molecular Biology, Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina 29425, the <sup>¶</sup>Department of Bone and Joint Disease, National Center for Geriatrics and Gerontology, 35 Gengo, Morioka-cho, Obu, Aichi 474-8511, Japan, <sup>||</sup>RIKEN Advanced Science Institute, 2-1 Hirosawa, Wako 351-0198, Japan, the <sup>\*\*</sup>Laboratory of Biomembrane and Biofunctional Chemistry, Faculty of Advanced Life Sciences, Hokkaido University, Kita 21-jo, Nishi 11-choume, Kita-ku, Sapporo 001-0021, Japan, and the <sup>‡‡</sup>Department of Hematology and Immunology, Kanazawa Medical University, 1-1 Daigaku Uchinada, Ishikawa 902-0293, Japan

**Background:** Sphingomyelin synthase (SMS) catalyzes the synthesis of sphingomyelin.

**Results:** Sphingomyelin-deficient cells failed to proliferate in response to transferrin. Transfection of SMS1 enabled these cells to generate sphingomyelin, promoting clathrin-dependent uptake of transferrin and its dependent proliferation.

**Conclusion:** SMS1 is indispensable for transferrin internalization and cell proliferation.

**Significance:** Our findings provide new insights into the role of SMS1 in transferrin biology.

Transferrin (Tf) endocytosis and recycling are essential for iron uptake and the regulation of cell proliferation. Tf and Tf receptor (TfR) complexes are internalized via clathrin-coated pits composed of a variety of proteins and lipids and pass through early endosomes to recycling endosomes. We investigated the role of sphingomyelin (SM) synthases (SMS1 and SMS2) in clathrin-dependent trafficking of Tf and cell proliferation. We employed SM-deficient lymphoma cells that lacked SMSs and that failed to proliferate in response to Tf. Transfection of SMS1, but not SMS2, enabled these cells to incorporate SM into the plasma membrane, restoring Tf-mediated proliferation. SM-deficient cells showed a significant reduction in clathrin-dependent Tf uptake compared with the parental SM-producing cells. Both SMS1 gene transfection and exogenous short-chain SM treatment increased clathrin-dependent Tf uptake in SM-deficient cells, with the Tf being subsequently

sorted to Rab11-positive recycling endosomes. We observed trafficking of the internalized Tf to late/endolysosomal compartments, and this was not dependent on the clathrin pathway in SM-deficient cells. Thus, SMS1-mediated SM synthesis directs Tf-TfR to undergo clathrin-dependent endocytosis and recycling, promoting the proliferation of lymphoma cells.

Transferrin (Tf)<sup>4</sup> is an important molecule regulating cell proliferation; it is the major iron-transport protein in serum and provides iron to cells by interacting with membrane Tf receptors (TfRs), such as TfR1 and TfR2 (1). Malignant cells highly express TfR and display a hyperactive Tf recycling system, reflecting their heightened need for iron for proliferation and DNA synthesis (2–4). Several studies have suggested that the TfR itself plays a role in cell proliferation (5–7). Thus, the Tf-TfR system appears to be crucial for cell proliferation.

The internalization of plasma membrane receptors and lipids occurs through the clathrin pathway and/or the lipid-raft endocytic pathway (8). Protein-lipid and protein-protein interactions are involved in the targeting of signaling molecules to specialized compartments in those pathways. Numerous studies have uncovered the proteins that participate in this machinery, including GTPases such as dynamins, coat components, and different adaptors (9–12). However, the role of lipid molecules remained relatively underappreciated by researchers until it was found that membrane lipids such as phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate and phosphatidylinositol 4-phosphate are

<sup>\*</sup> This study was supported in part by the Sapporo Biocluster “Bio-S,” the Knowledge Cluster Initiative of the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology (Japan), Japan Society for the Promotion of Science Grants-in-aid for Young Scientists 21890144 and 23790366 (to K. K.), the Sumitomo Foundation (to K. K.), Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology Grants 22249041 (to H. U.) and 21113530 and 22390018 (to T. K.), Lipid Dynamics Program of RIKEN (to T. K.), the Uehara Memorial Foundation (to H. U.), the Vehicle Racing Commemorative Foundation (to H. U.), and the Kanazawa Medical University Research Foundation (to H. U.).

<sup>[S]</sup> The on-line version of this article (available at <http://www.jbc.org>) contains supplemental Figs. S1–S3.

<sup>†</sup> These authors contributed equally to this paper.

<sup>2</sup> Present address: Molecular Cell Biology Laboratory, Zoology Dept., Faculty of Science, Assiut 71516, Egypt.

<sup>3</sup> To whom correspondence should be addressed: Dept. of Hematology and Immunology, Kanazawa Medical University, 1-1 Daigaku Uchinada, Ishikawa 902-0293, Japan. Tel.: 81-76-218-8337; Fax: 81-76-286-9290; E-mail: toshiroo@kanazawa-med.ac.jp.

<sup>4</sup> The abbreviations used are: Tf, transferrin; TfR, transferrin receptor; SM, sphingomyelin; SMS1, sphingomyelin synthase 1; SMS2, sphingomyelin synthase 2; SMase, sphingomyelinase; bSMase, bacterial SMase; NBD, 12-(N-methyl-N-(7-nitrobenz-2-oxa-1,3-diazol-4-yl)) MBP, myelin binding protein.

## 〈加齢制御研究分野〉

上田 忠司（助教）

研究課題：抗心筋膜受容体抗体による心筋傷害機構：in vivo & in vitro study

### 研究概要

抗心筋膜受容体抗体による心筋傷害機構について培養心筋細胞、in vivoの実験を行い、その傷害機構の解明に努めてきた。以前、M2/L2ペプチドを用いて、ラットに毎月1回免疫し、開始後10ヶ月後にその傷害を観察した。今回は $\beta$ 1/L2ペプチドを投与するにあたり、ペプチドのキャリア蛋白質にヘモシアニン（kehole limpet hemocyanin: KLH）を使用して8ヶ月投与した。今回KLHを使用したのは以前ラットにペプチドとフロイントアジュバントのみ結合させ、長期間投与しても抗体価の上昇が見られなかったためである。 $\beta$ 1/L2で免疫終了後、ラットを屠殺して臓器（心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓）を摘出し、臓器秤量を行なった後、組織標本に供した。心臓に関しては光学顕微鏡標本を作成後、アポトーシス検出、オートファジー染色を実施した。さらに、電子顕微鏡観察も行なった。

その結果、臓器重量/体重の割合は対照群と比べ、心臓だけが有意（ $p<0.05$ ）に増加し、形態計測の結果、右心室が（ $p<0.05$ ）拡張していることがわかった。ELISAによる抗体価の上昇は9匹中3匹が著しく高く、他の動物も投与前と比べて上昇した。免疫したラットの中にはリンパ球浸潤の程度の高い動物が電子顕微鏡観察から確認された。TUNEL染色によるアポトーシス陽性細胞は実験群で有意（ $p<0.05$ ）に増加した。血清中の抗体価が高い心筋細胞の中にオートファジーを示す電子顕微鏡像や心筋傷害が確認された。また、抗LC3抗体で心筋細胞を染色した結果、抗体価の高い一匹の心房にのみ抗体陽性細胞が出現した。 $\beta$ 1/L2、M2/L2で免疫したラットの血清を培養心筋細胞に添加して培養した実験も行なった結果、脂肪滴の増加（特にM/L2の場合）があるものの、ウサギで免疫した血清と異なり、多くのvacuoleは形成されなかった。vacuoleを形成する因子を特定する必要があると思われる。ウサギの免疫血清を培養心筋細胞に添加して培養した場合、オートファジーを経てvacuoleを形成し、更に進行して胞体に大きなvacuoleを形成して細胞が死滅して行く様子も観察されている。また、ミトコンドリアが膨化し、膨化したミトコンドリア同士が融合する像も得られている。今回の実験から $\beta$ 1/L2投与により右心室に拡張があるもののウサギ免疫血清とラット免疫血清の培養心筋細胞に与える影響の違いがあった。それは両者の毒性の違いなのか、因子の違いなのかまだ解明されていない。

## 〈加齢制御研究分野〉

高田 尊信（助教）

研究課題：2次元電気泳動を用いたプロテオミクス的手法を駆使した、細胞老化関連タンパク質ならびに疾患原因タンパク質の探索

### 研究概要

- ① 正常ヒト皮膚線維芽細胞（NHDF）を、「既知の正常分裂回数限界」を超えた継代を行い、細胞ライセートを調製した。同様に、正常な分裂限界回数内で培養した細胞のライセートを調製し、両者のタンパク質をCy標識の2次元電気泳動を用いて展開し、比較した。その結果、正常分裂限界を超えた細胞においてタンパク質発現量が増加したスポットをゲルから切り出した。それらゲル内のタンパク質の同定は、2012年3月の時点で、(株)アジレントテクノロジーズに依頼することが決定しており、同定結果をもとにして、WBによるヴァリデーションを行う予定である。
- ② IgG4関連疾患患者の中でも、とくに膵炎を発症している患者の血清と健常人の血清を「プロテオマイナー処理」することにより、それぞれの血清中の微量タンパク質を集めた抽出液を調製した。これらの検体で、今後、2次元電気泳動を用いたディファレンシャル解析を行う予定である。
- ③ 血液免疫内科学（血液免疫制御学）教室の研究サポートとして、IgG4関連疾患患者の血清および健常人の血清を「脱アルブミン処理」し、得られた検体のタンパク質をCy標識の2次元電気泳動を用いて展開した。さらにDecyder software 6.5を用いてディファレンシャル解析を行い、 $p < 0.05$ のスポットをゲルから切り出し、本学所有のnano-HPLC-ESI-MS/MS（ナノフロンティアLD）により、タンパク質を同定した。
- ④ IgG4関連疾患の研究において、血液免疫内科教室の共同研究者である静岡県立大学薬学部や、本学の腫瘍内科学教室、生化学教室の研究サポートとして、IPにより得られた検体をSDS-PAGEにより展開し、銀染色して得られたバンドを切り出し、ナノフロンティアLDによってタンパク質を同定した。

## 〈糖化制御研究分野〉

### 現況と課題

平成23年6月に実施された総合医学研究所の組織改編に伴って糖化制御研究分野が新設され、4月1日付けで北陸大学薬学部より旧先進医療研究部門教授に就任した竹内正義が分野責任者に、また村野秀和が助手として着任した。

竹内教授は、蛋白質糖化研究を通じ、生体内で生成される各種終末糖化産物(advanced glycation end-products, AGEs)の中でも、特に糖代謝中間体のグリセルアルデヒドに由来するAGEs (TAGEと命名)がAGEs受容体(receptor for AGEs, RAGE)を介して糖尿病血管合併症の発症・進展に強く関わっていることを解明し、“TAGE-RAGE病因説”を世界に先駆けて提唱している。最近では、高血圧症、認知症、癌、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、不妊症などにも関与することが示されており、TAGE-RAGE系の影響を抑えることが生活習慣病の予防及び治療戦略上、必要なことが分かってきた。

現在、多くの大学、企業、病院などと共同研究を実施し、23年度は英文論文12編、和文総説3編、学会発表22回の研究業績を挙げた。学会シンポジウム関連では、第65回日本栄養・食糧学会、第7回飛鳥医療福祉研究会、第1回糖化ストレス研究会、第14回日本補完代替医療学会学術集会、七尾鹿島薬剤師会学術講演会、第7回日本栄養改善学会北陸支部学術総会、HOKKAIDO ANTI AGING CLUB 2012などにおける特別講演やシンポジウムにおいて招聘講演を行った。

教育面では、大学院医学研究科生命医科学専攻(生体分子解析学)の研究指導を担当、また、夏期セミナーおよび生活習慣病センターにて教育講演を行った。学内における委員会活動として、禁煙実施委員会、科研対策特別委員会、総合医学研究所年報編集委員会での活動の他、医学部入試業務の任務も遂行、学外では金沢社会保険病院治験審査委員会で外部評価委員として活動した。また、第23回研究所市民セミナー「その習慣、大丈夫ですか?糖化を防いでアンチエイジング」でのコーディネーターおよび講演、水戸中央病院特別医療講演会での特別講演、FMかほくサンセットクルージングへの出演、新聞および雑誌インタビュー等の社会的活動も積極的に行った。

村野助手は、従来から実施しているヒト拡張型心筋症の病態解明に関する研究に従事し、ヒト血清中からSandwich ELISA法による $\beta 1$ アドレナリン受容体の第2細胞外ループ( $\beta 1/L2$ )-様ペプチドの検出を可能にした。また、Western blotの結果から、合成 $\beta 1/L2$ ペプチドと近似した分子量約4kDaのバンドが検出されており、現在、SYPRO Rubyによる高感度染色とともに本ペプチドの同定および定量を行うための質量分析法の条件を検討中である。

(文責 竹内正義)

## 〈糖化制御研究分野〉

竹内 正義（教授）

研究課題：生活習慣病予防における食後高血糖および食事性 AGEs の関与に関する研究

### 研究概要

平成22年度から、科学研究費助成事業（科学研究補助金（基盤研究B））により、標記課題研究を遂行している。研究概要は以下の通りである。

生体内で生成される各種終末糖化産物（advanced glycation end-products, AGEs）の中でも、特にブドウ糖／果糖代謝中間体のグリセルアルデヒドに由来する AGEs（toxic AGEs, TAGEと命名）が AGEs 受容体（receptor for AGEs, RAGE）を介して生活習慣病の発症・進展に強く関与していることが明らかになってきている。一方、私達の身近な食／嗜好習慣そのものが生活習慣病の引き金になっている可能性が大きく、特に果糖ブドウ糖液糖や砂糖の過剰摂取と食後高血糖および食事性 AGEs との関連が危惧される。

これまで、500種類以上に及ぶ飲料中の糖度およびブドウ糖濃度を測定した結果、市販飲料のほとんどに米国心臓協会（AHA）が推奨するガイドライン（健康な生活の維持のため1日の砂糖摂取量を男性は150kcal（糖質換算で37.5g）以下、女性は100kcal（同25g）以下に抑えるべきである）の基準値を超える糖質が含まれていることが明らかになった。生体内で生成される TAGE は他の AGEs と異なり、食後高血糖の持続によっても増加することが示されていることから、果糖ブドウ糖液糖や砂糖を多く含む清涼飲料水の過剰摂取は生活習慣病の発症・進展に強く関与している事が示唆される。

また、食品の加熱調理時に生成する食事性 AGEs の過剰摂取は、動物実験において肝臓内での TAGE の蓄積や RAGE の発現増大を招いて肝障害を引き起こす事が危惧される。そこで、500種類以上に及ぶ飲料ならびに加工食品中の各種 AGEs 量を測定した結果、乳酸菌飲料や健康食品に分類される加工食品に多量の AGEs が含まれていることが明らかになった。

さらに、高糖質下、特に高果糖条件下で培養した肝細胞内においては、数種類の蛋白質が TAGE 化を受けていることが確認されており、現在、TAGE 化蛋白質の解析を進めている。

なお、これらの研究成果は、論文公表の他、学会発表、市民公開講座、新聞／健康雑誌などを通じて広く公開している。

## 〈糖化制御研究分野〉

村野 秀和（助手）

研究課題：ヒト血清中の $\beta 1$ アドレナリン受容体由来ペプチドの検出

### 研究概要

ヒト拡張型心筋症患者の血清中において30～40%に $\beta 1$ アドレナリンならびにM2ムスカリン受容体の第2細胞外ループ（ $\beta 1/L2$ またはM2/L2）に対する自己抗体を検出した。さらに、 $\beta 1/L2$ またはM2/L2に一致する合成ペプチドの家兎への1年間の免疫で拡張型心筋症類似の心筋病変の発症を確認した。これらの結果は、 $\beta 1/L2$ またはM2/L2に対する自己抗体が心筋症発症に関与することを示唆している。また、 $\beta 1/L2$ やM2/L2に対するマウスモノクローナル抗体を得ており、培養ラット心筋細胞、ラットやヒトの組織にてその特異性を確認している。この抗 $\beta 1/L2$ マウス・モノクローナル抗体と、抗 $\beta 1/L2$ ウサギ・ポリクローナル抗体を用いて $\beta 1/L2$ -ペプチドを高感度で検出できるSandwich ELISA法を開発した。この抗 $\beta 1/L2$ モノクローナル抗体をアフィニティークロマトグラフィーの担体としてヒト血清からSandwich ELISA法で $\beta 1/L2$ -様ペプチドの検出に成功しているが、この物質の本体を探るため、溶出分画を還元処理した試料にてSDS/PAGEを行い、抗ウサギ・ポリクローナル抗体によるWestern Blot法により分析した。主として分子量4 kDa付近にバンドが検出され、 $\beta 1/L2$ のアミノ酸配列から得た分子量に近似していた。また、抗ウサギ・ポリクローナル抗体にあらかじめ $\beta 1/L2$ -ペプチドを結合させるとこのバンドの消失が見られたことから $\beta 1/L2$ -様ペプチドのウサギ・ポリクローナル抗体への特異性が示された。合成 $\beta 1/L2$ ペプチドのWestern Blot法でも4 kDa付近にバンドが検出され、ヒト血清中の $\beta 1/L2$ -様ペプチドバンドとほぼ同じ分子量域であった。合成 $\beta 1/L2$ ペプチドとアフィニティークロマトグラフィーで精製した $\beta 1/L2$ -様ペプチドを液体クロマトグラフィー法にて比較したところ、両試料ともに近似の保持時間にピークを認めた。一方、同一ヒト血清においてもWestern Blot法とSandwich ELISA法でペプチド量を比較すると、同様な値を示す例がある一方で、ELISA法で高値を示すケースも散見された。従って、約4 kDaのペプチド以外の分子量を持ったELISA法で反応する高分子量域のタンパクを認識している可能性も考えられた。現在、電気泳動後のPVDF膜転写バンドのSYPRO Rubyを用いた高感度染色によるアミノ酸配列解析用の試料の作製とともに同ペプチドを同定および定量するための質量分析法も検討中である。

## 〈遺伝子疾患研究分野〉

### 現況と課題

遺伝子疾患研究分野は平成23年6月1日の組織改編により、人類遺伝学研究部門の臨床遺伝学を母体として再スタートした。本分野は、染色体検査を実施しており、現在、友杉直久教授・分野責任者（加齢制御研究分野、腎臓内科学併任）、尾崎守助教との2名のみの構成であるが、遺伝子診療センター長の新井田要准教授と連携を取りながら研究を進めている。

尾崎守助教は、臨床細胞遺伝学的検査法の改善を目指し、（1）同調培養に匹敵する羊水細胞培養法の開発、（2）分子生物学的手法に基づく、種々の固形腫瘍の相互転座による融合遺伝子の検出、（3）均衡型相互転座保因者のリスク評価法の検討、などの研究を行っている。一方、臨床面では学内外から羊水、流産絨毛、末梢血からのG分染法やFISH法を用いた染色体検査を受託しており、社会的需要にこたえている。さらに、本学集学的医療部の遺伝子医療センターが実施している遺伝カウンセリングにおいて、均衡型相互転座保因者のリスク評価を行い、臨床に応用している。

（文責 友杉直久）

## 〈遺伝子疾患研究分野〉

尾崎 守（助教）

研究課題：細胞遺伝学的技術の改良、分子生物学的手法を用いた臨床細胞遺伝学的検査法の確立、および遺伝カウンセリングにおける均衡型相互転座保因者のリスク評価

### 研究概要

細胞遺伝学技術の改良は、染色体分析用標本の質的向上を目的としている。近年、羊水検査において、構造異常をより高精度に分析することが求められるようになり、通常の標本作製法だけでは対応できなくなった状況があった。従来報告されているより、短時間で良好な結果を得ることができる改良法を開発し一昨年、昨年と日常検査に応用してきた。

さらに簡便さ経済性の向上させるため新たな方法の確認を行っているが、同調培養に匹敵する結果を得られるようになってきているので、羊水細胞培養法の改良法として確立していきたい。分子生物学的手法を用いた臨床細胞遺伝学的検査法についてはDNAマイクロアレイを利用したCNV解析による染色体微細構造異常の検出（科研費採択）とBACクローンを利用したFISH法プローブを自家調整し、種々の固形腫瘍の相互転座による融合遺伝子の検出を行っている。均衡型相互転座保因者のリスク評価は、遺伝カウンセリング施設の増加に伴い、注目を集めるようになってきた。臨床細胞遺伝学の権威である梶井 正 山口大学名誉教授もその重要性を認め、自らのホームページ上で均衡型相互転座保因者のリスク算出についての項目を新設している。鹿児島大学の池田敏郎先生との共同運営にあたっているホームページ均衡型染色体異常は2005.04.01から運用を開始しており、このホームページを閲覧し、本学遺伝子医療センターでの遺伝カウンセリングに繋がった症例も経験するようになってきた。ホームページの更なる充実をはかり、遺伝カウンセリングへ貢献していきたい。

## 〈腫瘍制御研究分野〉

### 現況と課題

本分野は腫瘍の増殖・進展を制御するためのがん薬物療法の臨床的課題を基礎的研究により発展させようとするトランスレーショナル研究分野である。構成員には元雄 良治教授、島崎 猛夫講師（いずれも医学部腫瘍内科学との併任）である。

研究の主たる対象は、最難治がんの代表である膵癌である。膵癌細胞の腫瘍生物学的特性はきわめて興味深く、その高度な浸潤・転移能の分子機構の解明は、新しい治療の扉を開く可能性を持つ。膵臓の大きさから考えて、直径2 cmの膵癌でも周囲臓器や脈管に浸潤し、遠隔転移へとつながる。膵癌細胞には膵ストレス蛋白（p8, TP53INP1, etc）が発現し、生物学的悪性度や抗がん剤耐性に関与している。これらの発現制御を膵癌細胞の増殖・浸潤・転移の制御につなげることをめざして、フランス・マルセイユINSERM U. 624のDr. J. L. Iovannaと交流しながら研究を進めている（Xia QS, et al. *Pancreas* 2011; 40 (1): 55-60）。

一方、金沢大学がん進展制御研究所腫瘍制御研究分野の源 利成教授との共同研究により、塩酸ゲムシタビン（GEM）の抗腫瘍効果の分子機構を解析し、その増強のための新規治療法の開発をめざしてきた（共同研究助成課題）。GSK 3 $\beta$ （glycogen synthase kinase 3 $\beta$ ）はがん細胞の生存・増殖に基幹的な役割を示すことから、GSK 3 $\beta$ を新しい治療標的とした研究を進めてきた（Motoo Y, et al. *Cancers* 2011; 3 (1): 446-60）。我々はGSK 3 $\beta$ 阻害剤とGEMの併用により、膵癌細胞のGEMへの感受性が高まることを見出し、その併用効果を動物実験で確認し（Shimasaki T, et al. *J Gastroenterol* 2012; 47 (3): 321-33）、臨床試験を開始した。島崎猛夫講師はこの研究の中心的な役割を担っており、今後のさらなる研究の進展が期待される。

（文責 元雄良治）

## 〈腫瘍制御研究分野〉

元雄 良治（教授）

研究課題：膵癌に対するゲムシタビン・GSK 3 $\beta$ 阻害剤併用療法の分子基盤と臨床試験

### 研究概要

我々は塩酸ゲムシタビン（GEM）の抗腫瘍効果の分子機構を解析し、その増強のための新規治療法の開発をめざしてきた。GSK 3 $\beta$  (glycogen synthase kinase 3 $\beta$ ) はがん細胞の生存・増殖に基幹的な役割を示すことから、GSK 3 $\beta$ を新しい治療標的とした研究を進めてきた(Motto Y, et al: Cancers2011; 3(1): 446-60)。我々はGSK 3 $\beta$ 阻害剤（GSKI）とGEMの併用により、膵癌細胞のGEMへの感受性が高まることを見出し、その併用効果を昨年度までに動物実験で確認し（Shimasaki T, et al. J Gastroenterol2012; 47(3): 321-33）、今年度は臨床試験を開始した。

GEM処理によりヒト膵癌細胞PANC-1が上皮間葉移行（EMT）誘導因子を分泌し、その分泌がTGF $\beta$ に依存しないことを明らかにした。さらにヒト膵癌細胞PANC-1の調整培地のプロテオーム解析によりEMT誘導因子の候補蛋白（55種類）を同定した。GEMにより分泌増加した蛋白（8種類）のうち、リコンビナント蛋白の添加にてEMT様の形態変化を来たす蛋白を発見した。これらはEMTとの関連が未知の蛋白であった。GSK 3 $\beta$ 阻害効果がEMT誘導因子の機能抑制であるか否かを関連経路を構成する分子群を対象にして解析中である。

薬理学的GSKIの併用はTP53INP1(tumor protein53-induced nuclear protein1)を介するDNA修復機構を制御して、GEMの抗腫瘍効果を相乗的に増強した。現在BxPC-3、MIA-PaCa-2等の他の膵癌細胞株における検討や、遺伝子導入による強制発現の効果も解析中である。

臨床試験はGSK 3 $\beta$ 阻害作用を有する複数の既存の医薬品を標準的GEM投与に併用する治療レジメンであり、UMIN臨床試験レジストリ（UMIN-CTR）に登録し（登録番号：UMIN000005095）、ある症例ではそれまで上昇傾向であった血清腫瘍マーカーの低下を示した。現在症例を蓄積中である。

## 〈腫瘍制御研究分野〉

島崎 猛夫（講師）

研究課題：膵癌における抗腫瘍効果増強及び腫瘍転移抑制のための分子機構の解明

### 研究概要

膵癌は、難治性癌の代表であり、転移浸潤能が高く予後は極めて不良である。膵癌に標準的に使用される抗癌剤 Gemcitabine や TS-1 の奏効率は20%以下であり、期待とは程遠い状況である。

膵癌では、その発がん・進展過程で活性化されている細胞シグナル伝達系、とくに、RAS-mitogen activated protein kinase (MAPK), phosphatidylinositol 3'-kinase (PI3K)-AKT-mammalian target of rapamycin (mTOR), hedgehog (Hh) の3経路が注目されている。近年、各癌腫に対して臨床応用されてきている EGFR 阻害剤や VEGF 阻害剤などの分子標的薬治療において、膵癌では、わずかな併用効果が証明されているにすぎず、新たな標的分子の探索と薬剤の開発が望まれている。

今までに、我々の研究グループでは、glycogen synthase kinase (GSK)3 $\beta$  が膵癌を含む多く消化器癌に共通する治療標的であることを明らかにしてきた。GSK3 $\beta$  は20年以上前にインスリン経路で発見され、その基質に応じて細胞周期、増殖・分化、アポトーシスや細胞運動など基幹的細胞生命現象を司る多機能セリン・スレオニンリン酸化酵素である。疾患との関連では、インスリン経路、神経細胞や造骨細胞の Wnt 経路への作用から、2型糖尿病、アルツハイマー病や骨粗鬆症などの創薬標的として注目され、多数の阻害剤が開発されている。正常細胞の Wnt 経路制御作用からがん抑制的に働く機能分子と認識されている GSK3 $\beta$  であるが、我々の研究の結果、GSK3 $\beta$  の過剰発現やそのリン酸化による酵素活性の調節不全が癌細胞の生存や増殖を維持・推進するという Wnt 経路抑制機能とは異なる病的作用を発見したため、GSK3 $\beta$  阻害の抗腫瘍効果を膵癌細胞で実証し、本酵素が新しいがん治療標的であり、GSK3 $\beta$  阻害により腫瘍細胞の生存・増殖抑制のみならず、膵癌に標準的に使用される抗癌剤 Gemcitabine (GEM) の感受性を高めることを培養細胞と担がん動物モデルで実証した (Shimasaki T et al, J Gastroenterol 2012, 47(3):321-333)。また、機能解析により癌細胞で異常活性を示す GSK3 $\beta$  が誘導するシグナルが、がん抑制分子 (p53) 経路、細胞周期制御 (Rb) 系や細胞不死化経路に影響をおよぼすことを明らかにした (Kitano A, Shimasaki T et al, 投稿中)。さらには、低濃度の塩酸ゲムシタビンが膵癌細胞の EMT (epithelial mesenchymal transition) 様の形態変化を誘導して浸潤性を高め、GSK3 $\beta$  を抑制することにより、EMT が抑制されることを発見し、これらの抗癌剤による EMT 誘導作用が TGF $\beta$  非依存性であり、培養細胞から分泌される蛋白により誘導されることを明らかにした上で、培養細胞上清に対するプロテオーム解析を用いて候補となる蛋白を同定したため、現在解析中である。我々の研究と前後して GSK3 $\beta$  が治療標的であるとの同様の結果が海外で報告され、GSK3 $\beta$  は膵癌の新たな標的分子となる可能性が認識されるようになった。

## Glycogen synthase kinase 3 $\beta$ inhibition sensitizes pancreatic cancer cells to gemcitabine

Takeo Shimasaki · Yasuhito Ishigaki · Yuka Nakamura · Takanobu Takata · Naoki Nakaya · Hideo Nakajima · Itaru Sato · Xia Zhao · Ayako Kitano · Kazuyuki Kawakami · Takuji Tanaka · Tsutomu Takegami · Naohisa Tomosugi · Toshinari Minamoto · Yoshiharu Motoo

Received: 1 March 2011 / Accepted: 16 September 2011  
© Springer 2011

### Abstract

**Background** Pancreatic cancer is obstinate and resistant to gemcitabine, a standard chemotherapeutic agent for the disease. We previously showed a therapeutic effect of glycogen synthase kinase-3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ) inhibition against gastrointestinal cancer and glioblastoma. Here, we investigated the effect of GSK3 $\beta$  inhibition on pancreatic cancer cell sensitivity to gemcitabine and the underlying molecular mechanism.

**Methods** Expression, phosphorylation, and activity of GSK3 $\beta$  in pancreatic cancer cells (PANC-1) were

examined by Western immunoblotting and in vitro kinase assay. The combined effect of gemcitabine and a GSK3 $\beta$  inhibitor (AR-A014418) against PANC-1 cells was examined by isobologram and PANC-1 xenografts in mice. Changes in gene expression in PANC-1 cells following GSK3 $\beta$  inhibition were studied by cDNA microarray and reverse transcription (RT)-PCR.

**Results** PANC-1 cells showed increased GSK3 $\beta$  expression, phosphorylation at tyrosine 216 (active form), and activity compared with non-neoplastic HEK293 cells. Administration of AR-A014418 at pharmacological doses attenuated proliferation of PANC-1 cells and xenografts, and significantly sensitized them to gemcitabine. Isobologram analysis determined that the combined effect was synergistic. DNA microarray analysis detected GSK3 $\beta$  inhibition-associated changes in gene expression in gemcitabine-treated PANC-1 cells. Among these changes, RT-PCR and Western blotting showed that expression of tumor protein 53-induced nuclear protein 1, a gene regulating cell death and DNA repair, was increased by gemcitabine treatment and substantially decreased by GSK3 $\beta$  inhibition.

**Conclusions** The results indicate that GSK3 $\beta$  inhibition sensitizes pancreatic cancer cells to gemcitabine with altered expression of genes involved in DNA repair. This study provides insight into the molecular mechanism of gemcitabine resistance and thus a new strategy for pancreatic cancer chemotherapy.

**Electronic supplementary material** The online version of this article (doi:10.1007/s00535-011-0484-9) contains supplementary material, which is available to authorized users.

T. Shimasaki (✉) · N. Nakaya · H. Nakajima · I. Sato · Y. Motoo

Department of Medical Oncology, Kanazawa Medical University, 1-1 Daigaku, Uchinada, Ishikawa 920-0293, Japan  
e-mail: takeo@kanazawa-med.ac.jp

T. Shimasaki · A. Kitano · K. Kawakami · T. Minamoto  
Division of Translational and Clinical Oncology, Cancer Research Institute, Kanazawa University, 13-1 Takara-machi, Kanazawa, Ishikawa 920-0934, Japan

Y. Ishigaki · Y. Nakamura · T. Takata · T. Takegami · N. Tomosugi  
Medical Research Institute, Kanazawa Medical University, 1-1 Daigaku, Uchinada, Ishikawa 920-0293, Japan

X. Zhao  
Institute of Pathology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, People's Republic of China

T. Tanaka  
Department of Pathology, Kanazawa Medical University, 1-1 Daigaku, Uchinada, Ishikawa 920-0293, Japan

**Keywords** Pancreatic cancer · Gemcitabine · Glycogen synthase kinase 3 $\beta$  · TP53INP1

### Abbreviations

ABC Avidin–biotin peroxidase complex  
ATP Adenosine triphosphate

## 〈単一細胞研究分野〉

### 現況と課題

本部門は高林准教授の研究テーマである母体血による無侵襲的胎児DNA診断法の開発と臨床応用の研究である。構成員は高林准教授と北美紀子技術員である。

平成20年度の文部科学省知的クラスター創成事業（第Ⅱ期5年間3.5億円）に高林准教授の研究テーマが選定され、それにともない、平成20年9月1日学内に*FDD-MB* センターが開設された。現在、研究は5年目である。国内外の多くの研究者が研究に従事しており、平成24年6月現在、*FDD-MB* センター所属は、高林晴夫センター長、北美紀子主任研究員、Yuditiya Purwosunu研究員（インドネシア）、伊川和美研究員、松本由佳研究員、中村豊美研究員、塩梅佳恵研究員、池端和恵研究員、谷島清郎協力研究員、Wu Lixia協力研究員（中国）、北直樹協力研究員、織田英人協力研究員である。平成24年11月24日に「*FDD-MB* WWRC 2012」国際会議を石川県政記念いのき迎賓館で開催予定である。

また、高林准教授は平成22年2月1日大学発ベンチャーとして*FDD-MB* 株式会社を設立した。胎児DNA情報を無侵襲的に得るサービス開始がいよいよ現実のものとなりつつある。

これまでに、以下のことがsteady & speedyに達成され、確かな成果が得られている。

*FDD-MB* 3.0 Platform（NRBC自動探索・回収装置）作製

*FDD-MB* OP（Operating Protocol）3.0作成

臨床試験FeDiM Study II開始

金沢医科大学*FDD-MB* センター開設（2008.09.01）

一般社団法人*FDD-MB* Study Group設立（2009.01.14）

大学発ベンチャー*FDD-MB* 株式会社設立（2010.02.01）

*FDD-MB* 関連特許（5件）、*FDD-MB* 商標取得（日本・中国・米国）

*FDD-MB* Technologist & Expert 認定制度運用開始

平成21年度厚生労働科学研究・難治性疾患克服研究事業採択（北川班）

平成22年度厚生労働科学研究・難治性疾患克服研究事業採択（真部班）

平成22年度革新的細胞解析研究プログラム（セルイノベーション）協力機関採択

平成23年度JST/A-STEP・ハイリスク挑戦タイプ採択

金沢医科大学*FDD-MB* Centerのブランチ開設：華中科技大学（中国・武漢）、瀋陽医科大学（中国・瀋陽）、インドネシア大学（ジャカルタ）、ムンバイ大学（インド・ムンバイ）、石川県予防医学協会（金沢）、Celula, Inc.（サンディエゴ・米国）

第14回胎児遺伝子診断研究会開催（2011.02.26/金沢）

*FDD-MB* WWRC 2012 国際会議開催予定（2012.11.24/金沢）

これからもこれまで以上にプロジェクト参画14機関、41名のプロジェクトメンバーとともに理念・コミットメントをしっかりと共有し、all Japan体制で役に立つ*FDD-MB* 3.0 Systemを完成し、グローバルに*FDD-MB* Serviceを展開するための仕組みを戦略的に構築し、国際貢献・社会貢献したいと思う。また、現在*FDD-MB* センターはR & D機能を中心に運営されているが、今後は当初計画に従い*FDD-MB* 関連の教育・トレーニングセンター、インテリジェンスセンターとしての機能も充実強化して、グローバルな連携を視野に入れ、名実共にユニークかつ先端的な*FDD-MB* センターとしてさらに発展させていく必要がある。

（文責 高林晴夫）

## 〈単一細胞研究分野〉

高林 晴夫（准教授）

研究課題：母体血による胎児DNA診断法（*FDD-MB*）の開発と臨床応用

### 研究概要

胎児診断に限らずいかなる診断手法でも安全かつ簡便で信頼度の高いものでなければならぬ。妊婦末梢血中に胎児細胞（Nucleated Red Blood Cell:NRBC）が極微量に移行・出現することに着目し独自の手法（Percoll-micromanipulation法）により胎児細胞を選択的に回収することでsingle cell単位でのいくつかのDNA分析が可能であることをこれまで明らかにしてきた。それらの成果を踏まえ、社団法人*FDD-MB* Study Groupをはじめ国内外の研究機関・医療機関とのこれまでに培った協力・連携をベースに、すでに活動を開始しているall Japan研究開発体制を活用し、single cellベースのシーケンス技術による日本発・世界初の実用レベルでのリスクを伴わない次世代型の先端的・網羅的胎児DNA分析システム（Fetal DNA Diagnosis from Maternal Blood：*FDD-MB* 3.0 System）を開発・完成する予定である。

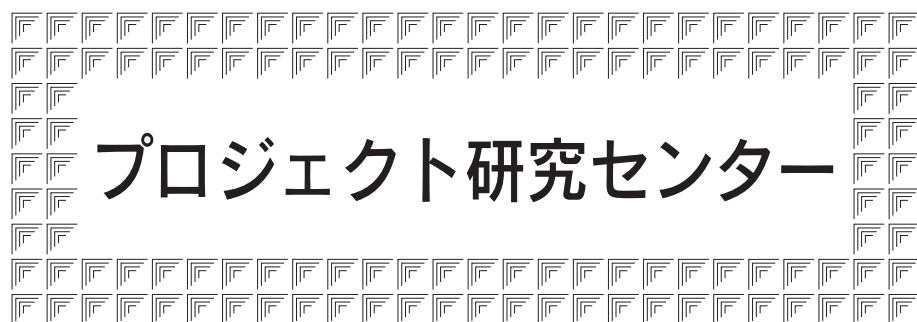
現在、文部科学省の“地域イノベーション戦略支援プログラム「ほくりく健康創造クラスター」事業”（平成20年度）への提案「血液中の有核赤血球の回収・DNA分析システムの開発」が採択され、社団法人*FDD-MB* Study Groupを中心としたプロジェクトチーム（研究員41名）でその研究が進められている。独自に開発した大幅なスピードアップ・効率化を達成し、実用レベルのリスクを伴わない先端的胎児DNA分析システム（*FDD-MB* 3.0 System）を活用し、すでに活動を開始している本研究開発によるシステムを臨床応用することで、従来の侵襲的手法に伴う妊婦の肉体的・精神的苦痛や0.5-2.0%の流産リスクを完全に回避することが可能となる。また、妊娠初期に安全に胎児DNA情報を全網羅的に得ることができることから、いくつかの胎児疾患では近い将来、効果的な早期胎児治療の選択が可能となり、有効な治療法の開発を促進することが期待される。

本システムが実現すれば胎児の救命、胎児治療の実現促進、女性の健康増進・疾病予防、先端的DNA分析手法の波及効果が期待できるだけでなく、医学・医療に大きな変革と国際的貢献・経済効果をもたらし、本システムおよび関連要素技術single cell technologyの欧米に対する優位性を確実なものとする事ができる。

2010年2月1日、母体血による胎児DNA診断の為の技術・ノウハウ・商標などの知的財産管理、コンサルティング及びこれらのサブライセンス契約の交渉を行う、*FDD-MB* 株式会社を金沢医科大学発ベンチャーとして設立した。「革新的ベンチャービジネスプランコンテストいしかわ」では「*FDD-MB* Service事業の国際的展開」で最優秀起業家賞を受賞した。

2012年11月24日に、石川県政記念しいのき迎賓館で「*FDD-MB* WWRC 2012」国際会議を開催予定である。





# プロジェクト研究センター

## 〈プロジェクト研究センター〉

加藤 伸郎（教授）

研究課題：経頭蓋磁気刺激による抗うつメカニズムに関する基礎研究

### 研究概要

抗うつ療法である電気けいれん（ECT）の作用メカニズムについて、これまで調べてきた。細胞内で高濃度化する Homer1a を細胞内注入すると、神経細胞の活動性を静める働きをする BK チャンネルの活動性が高まり、これにより神経細胞の活動性が抑え込まれることが判明した。次に、実験動物であるラットに予め ECT を施行しておく、Homer1a を注入しなくとも Homer1a 注入例と同等の活動性低下が得られ、Homer1a を追加注入した場合でも、さらに活動性低下が進展することはない。これは ECT が Homer1a を発現させ、その Homer1a が活動低下を起したことを意味する。また、ECT 後の活動性低下は、細胞内に抗 Homer1a 抗体を注入することで打ち消された。この結果は、少なくとも大脳皮質錐体細胞の活動性低下に関する限り、Homer1a が ECT 効果のメディエーターのひとつとなっていることを意味する。磁気刺激が ECT の代替手段として使用されつつある。うつ病治療のための rTMS 利用は、特にアメリカ合衆国で広く行われるようになっている。ECT の代替手段としての評価も定着しつつある。しかし、これがどうして効果的かは ECT の場合と同様によくわかっていない。そこで、我々は侵襲性の低いことによる潜在的受容性の大きさも考慮して、ECT に替えて rTMS を用いてうつ病モデルに治療効果があるかどうかを調べ始めた。rTMS が抗うつ剤を代替する結果を得た（Sun et al, 2011）。そのメカニズムに関しても Homer1a と BK チャンネルの関与が示唆され、これまでのところ ECT と共通であると考えている。また、ECT のアルツハイマー病治療への適用可能性も報告した（Yamamoto et al, 2011）。

# Suppression of a Neocortical Potassium Channel Activity by Intracellular Amyloid- $\beta$ and Its Rescue with Homer1a

Kenji Yamamoto,<sup>1,3</sup> Yoshifumi Ueta,<sup>1</sup> Li Wang,<sup>1,4</sup> Ryo Yamamoto,<sup>1</sup> Naoko Inoue,<sup>5</sup> Kaoru Inokuchi,<sup>5</sup> Atsu Aiba,<sup>6</sup> Hideto Yonekura,<sup>2</sup> and Nobuo Kato<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Physiology and <sup>2</sup>Biochemistry, Kanazawa Medical University, Ishikawa 920-0293, Japan, <sup>3</sup>Clinical Research Center and Department of Neurology, Utano National Hospital, Kyoto 616-8255, Japan, <sup>4</sup>China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China, <sup>5</sup>Mitsubishi Kagaku Institute of Life Sciences, Tokyo 194-8511, Japan, and <sup>6</sup>Department of Molecular and Cellular Biology, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe 650-0017, Japan

It is proposed that intracellular amyloid- $\beta$  (A $\beta$ ), before extracellular plaque formation, triggers cognitive deficits in Alzheimer disease (AD). Here we report how intracellular A $\beta$  affects neuronal properties. This was done by injecting A $\beta$  protein into rat and mouse neocortical pyramidal cells through whole-cell patch pipettes and by using 3xTg AD model mice, in which intracellular A $\beta$  is accumulated innately. In rats, intracellular application of a mixed A $\beta_{1-42}$  preparation containing both oligomers and monomers, but not a monomeric preparation of A $\beta_{1-40}$ , broadened spike width and augmented Ca<sup>2+</sup> influx via voltage-dependent Ca<sup>2+</sup> channels in neocortical neurons. Both effects were mimicked and occluded by charybdotoxin, a blocker of large-conductance Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> (BK) channels, and blocked by isopimaric acid, a BK channel opener. Surprisingly, augmented Ca<sup>2+</sup> influx was caused by elongated spike duration, but not attributable to direct Ca<sup>2+</sup> channel modulation by A $\beta_{1-42}$ . The A $\beta_{1-42}$ -induced spike broadening was blocked by electroconvulsive shock (ECS), which we previously showed to facilitate BK channel opening via expression of the scaffold protein Homer1a. In young 3xTg and wild mice, we confirmed spike broadening by A $\beta_{1-42}$ , which was again mimicked and occluded by charybdotoxin and blocked by ECS. In Homer1a knock-out mice, ECS failed to block the A $\beta_{1-42}$  effect. Single-channel recording on BK channels supported these results. These findings suggest that the suppression of BK channels by intracellular A $\beta_{1-42}$  is a possible key mechanism for early dysfunction in the AD brain, which may be counteracted by activity-dependent expression of Homer1a.

## Introduction

Amyloid- $\beta$  (A $\beta$ ) is the main component of senile plaque, which pathologically characterizes Alzheimer's disease (AD). The accumulation of A $\beta$  precedes other pathological features of AD such as tangle formation and cell death. Recently, however, soluble A $\beta$  rather than A $\beta$  plaque has been considered to be toxic, causing synaptic dysfunction or loss before plaque appears (Hsia et al., 1999; Hardy and Selkoe, 2002). Extracellularly applied A $\beta$  suppresses synaptic transmission and induces synaptic loss by interacting with surface receptors including nicotinic acetylcholine and glutamate receptors (Wang et al., 2000; Kamenetz et al., 2003; Snyder et al., 2005), receptors for advanced glycation end

product (RAGE) (Deane et al., 2003; Origlia et al., 2008), and cellular prion protein (Laurén et al., 2009).

Besides extracellular A $\beta$ , intracellular accumulation of A $\beta$  is reported in postmortem AD brain (Gouras et al., 2000; Takahashi et al., 2002) and model mice (Oddo et al., 2003; Billings et al., 2005). Its intracellular presence seems to be a prerequisite for its secretion from neurons (Walsh et al., 2002; Abramov et al., 2009; Wei et al., 2010). Intracellular A $\beta$  is present both in late endosome (Takahashi et al., 2002) and cytoplasm (LaFerla et al., 2007) and is regarded as one of the early pathological events in AD (LaFerla et al., 2007). Indeed, mutation of SORL1, a risk gene for sporadic AD, is shown to elevate the intracellular A $\beta$  level (Rogaeva et al., 2007). As with extracellular A $\beta$ , intracellular A $\beta$  may interfere with channels and receptors regulating fundamental neuronal characteristics such as excitability and synaptic plasticity.

In AD patients, motor cortex excitability is increased (Ferreri et al., 2003). Extracellular A $\beta$  enhances release probability at hippocampal synapses, increasing neuron network activity *in vitro* (Abramov et al., 2009). Since neuronal activities promote the production of A $\beta$  (Kamenetz et al., 2003; Cirrito et al., 2005), a positive-feedback exacerbation of A $\beta$  production and excitability is likely to result. However, there is another scenario, along which extracellular A $\beta$  produced by neural activity can depress synaptic transmission (Kamenetz et al., 2003) and decreases synapse number (Wei et al., 2010), thereby reducing neuronal excitability. Reduced activity would decrease A $\beta$  production, hence forming a

Received Dec. 25, 2010; revised April 18, 2011; accepted May 22, 2011.

Author contributions: K.Y. and N.K. designed research; K.Y., Y.U., L.W., R.Y., and N.K. performed research; N.I., K.I., and A.A. contributed unpublished reagents/analytic tools; K.Y., Y.U., L.W., H.Y., and N.K. analyzed data; K.Y. and N.K. wrote the paper.

This work was supported by grants for Collaborative Research (C2006-5, C2007-2) and High-Tech Research (H2008-14, H2009-14, and H2010-14) from Kanazawa Medical University, and a grant from the Science Research Promotion Fund of the Promotion and Mutual Aid Corporation for Private Schools of Japan to N.K. We express our gratitude to Dr. F. M. LaFerla (University of California, Irvine, CA) for providing mice and to Dr. H. Kawai (Soka University, Tokyo, Japan) and Dr. Y. Ohya (Kyushu University, Fukuoka, Japan) for advice. We also thank S. Muramoto, H. Adachi, and K. Yamada for technical and secretarial assistance.

Correspondence should be addressed to Nobuo Kato, Department of Physiology, Kanazawa Medical University, Ishikawa 920-0293, Japan. E-mail: kato@kanazawa-med.ac.jp.

K. Inokuchi's present address: Graduate School of Medicine & Pharmaceutical Sciences, University of Toyama, Toyama 930-0194, Japan.

DOI:10.1523/JNEUROSCI.6752-10.2011

Copyright © 2011 the authors 0270-6474/11/3111100-10\$15.00/0

# Increase in Cortical Pyramidal Cell Excitability Accompanies Depression-Like Behavior in Mice: A Transcranial Magnetic Stimulation Study

Peng Sun,<sup>1,2,3\*</sup> Furong Wang,<sup>1,2,4\*</sup> Li Wang,<sup>1,5\*</sup> Yu Zhang,<sup>1,2,6</sup> Ryo Yamamoto,<sup>1</sup> Tokio Sugai,<sup>1</sup> Qing Zhang,<sup>1,2,3</sup> Zhengda Wang,<sup>1</sup> and Nobuo Kato<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Physiology and <sup>2</sup>Medical Research Institute, Kanazawa Medical University, Ishikawa 920-0293, Japan, <sup>3</sup>Union Hospital and <sup>4</sup>Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China, <sup>5</sup>China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China, and <sup>6</sup>Medical College of Qinghai University, Xining 810001, China

Clinical evidence suggests that cortical excitability is increased in depressives. We investigated its cellular basis in a mouse model of depression. In a modified version of forced swimming (FS), mice were initially forced to swim for 5 consecutive days and then were treated daily with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) or sham treatment for the following 4 weeks without swimming. On day 2 through day 5, the mice manifested depression-like behaviors. The next and last FS was performed 4 weeks later, which revealed a 4 week maintenance of depression-like behavior in the sham mice. In slices from the sham controls, excitability in cingulate cortex pyramidal cells was elevated in terms of membrane potential and frequencies of spikes evoked by current injection. Depolarized resting potential was shown to depend on suppression of large conductance calcium-activated potassium (BK) channels. This BK channel suppression was confirmed by measuring spike width, which depends on BK channels. Chronic rTMS treatment during the 4 week period significantly reduced the depression-like behavior. In slices obtained from the rTMS mice, normal excitability and BK channel activity were recovered. Expression of a scaffold protein Homer1a was reduced by the FS and reversed by rTMS in the cingulate cortex. Similar recovery in the same behavioral, electrophysiological, and biochemical features was observed after chronic imipramine treatment. The present study demonstrated that manifestation and disappearance of depression-like behavior are in parallel with increase and decrease in cortical neuronal excitability in mice and suggested that regulation of BK channels by Homer1a is involved in this parallelism.

## Introduction

A number of hypotheses have been proposed for depression pathogenesis. The monoamine hypothesis is supported, because monoaminergic networks are targets of antidepressant drugs (Schildkraut, 1965; Coppen and Wood, 1983). The neuroplasticity hypothesis emerged from the rapid acceptance of adult neurogenesis combined with clinical findings such as the reduced hippocampal volume in depressives (Manji and Duman, 2001). Along with other promising hypotheses (Nestler et al., 2002), an emerging line of clinical evidence seems to be consolidated into yet another concept. Cortical excitability is shown to be increased

in depressives (Bajbouj et al., 2006b) and normalized by treatments with transcranial magnetic stimulation (TMS; Bajbouj et al., 2005) or electroconvulsive therapy (ECT; Bajbouj et al., 2006a). These reports indicate an association between cortical excitability and depression, although other data on patients' brain activity, based on cerebral blood flow or glucose metabolism, do not necessarily agree with a generalized increase in cortical excitability (Paus and Barrett, 2004). Underpinning increased excitability, cortical GABA content was shown to be reduced in depressives (Sanacora et al., 1999) and recovered by ECT (Sanacora et al., 2003) or drugs (Sanacora et al., 2002). In contrast to these studies on inhibitory circuits, the excitatory component has not been studied in this light.

Our previous experiments (Sakagami et al., 2005; Kato, 2009) may provide a suitable platform to examine altered properties of excitatory neurons in depression model animals. In rats subjected to a model ECT [electroconvulsive shock (ECS)], we revealed that cortical pyramidal cell excitability was reduced, depending on Homer1a. Homer1, implicated in the etiology of major depression (Rietschel et al., 2010), is a member of the scaffold protein family Homer and consists of two splice variants (Brakeman et al., 1997; Kato et al., 1997). Homer1b/c, a constitutively expressed variant, binds to receptors, including metabotropic glutamate receptors (mGluRs), and cross-links them by self-dimerization. The other variant Homer1a is activity-dependently

Received March 15, 2011; revised Sept. 26, 2011; accepted Oct. 1, 2011.

Author contributions: P.S. and N.K. designed research; P.S., F.W., L.W., Y.Z., R.Y., T.S., Q.Z., Z.W., and N.K. performed research; P.S., F.W., L.W., R.Y., T.S., and N.K. analyzed data; N.K. wrote the paper.

This work was supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research (22500360) from the Japan Society for Promotion of Sciences, Grants for Collaborative Research (C2006-5, C2007-2), and High-Tech Research (H2008-14, H2009-14, and H2010-14) from Kanazawa Medical University and a Grant from the Science Research Promotion Fund of the Promotion and Mutual Aid Corporation for Private Schools of Japan. We express our gratitude to Dr. H. Nishijo (Toyama University, Toyama, Japan) and Dr. K. Yamada (Nagoya University, Nagoya, Japan) for advice. We also thank H. Adachi, S. Muramoto, and K. Yamada for their assistance.

\*P.S., F.W., and L.W. contributed equally to this work.

The authors declare no competing financial interests.

Correspondence should be addressed to Nobuo Kato, Department of Physiology, Kanazawa Medical University, Ishikawa 920-0293, Japan. E-mail: kato@kanazawa-med.ac.jp.

DOI:10.1523/JNEUROSCI.1542-11.2011

Copyright © 2011 the authors 0270-6474/11/3116464-09\$15.00/0

## 〈戦略的研究部〉

西条 旨子（准教授）

研究課題： 1）石川県カドミウム (Cd) 汚染地域住民の生命予後に関する研究

2）石川県における母乳中ダイオキシン濃度と食物摂取との関連性に関する研究

### 研究概要

1）Cd 汚染地域住民の生命予後については、Cd 暴露が多く、腎尿細管障害を示す者の予後が不良であることが報告されているが、その死因については十分に明らかになっていない。そこで、1981－2年の健康調査を受診した石川県梯川流域住民3119名を22年間追跡調査し、その尿中Cd濃度と死因別死亡率との関係をコックス比例ハザードモデルを用いて解析した。その結果、尿中Cdが $10\mu\text{g/gCr}$ 以上の者の心疾患および脳血管死亡のリスクが $3\mu\text{g/gCr}$ 未満の者に比べ、男女共に上昇していた。また、腎疾患死亡のリスクも尿中Cdが $20\mu\text{g/gCr}$ 以上の者で、男女共に有意に上昇していた。これらのことから、体内のCd蓄積量上昇するに従い、循環器と腎疾患死亡が増加することが考えられた。（Chin Med J 2011）

2）母乳中ダイオキシン濃度が暴露指標として測定され、地域ごとの比較や経年変化などが報告されているが、石川県を含む北陸地域では、各異性体ごとの濃度レベルや、それに寄与する母親の要因との関連性についての報告はない。魚介類の摂取が母乳中ダイオキシン濃度の上昇に寄与していることが予想されるが、明確な関連性は得られていない。そこで、日本海に面した北陸地域における妊娠中の食物摂取と母乳中のダイオキシン濃度との関連性を明らかにすることを研究目的とした。研究方法としては、2003年に石川県に在住する35名の母親について、半定量食品摂取頻度調査を用いて一日の食品群別食物摂取量を推定し、また、17種類の母乳中ダイオキシン（polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDDs) and polychlorinated dibenzo-furans (PCDFs)）異性体濃度を測定した。その結果、母乳中ダイオキシン異性体濃度は魚介類の摂取だけでなく、肉類や卵類の摂取との正の相関を認めた。特に肉類の摂取量はダイオキシン類の総量（PCDDs）と正の相関があり、このことは肉類の摂取が魚介類の摂取よりも母乳中ダイオキシン類濃度の増加に寄与していることを示している。また、野菜や果物の摂取も母乳中のいくつかの異性体の増加に関連があり、動物性食品だけでなく、植物性食品もダイオキシンの暴露源となっている可能性が示唆された。

（北陸公衆衛生学雑誌 2011）

## Original article

# Relationship between urinary cadmium and mortality in habitants of a cadmium-polluted area: a 22-year follow-up study in Japan

LI Qian, Muneko Nishijo, Hideaki Nakagawa, Yuko Morikawa, Masaru Sakurai, Koshi Nakamura, Teruhiko Kido, Koji Nogawa and DAI Min

**Keywords:** urinary cadmium; mortality; special causes of death; environmental exposure

**Background** Several studies have suggested that the exposure to cadmium (Cd) increased mortalities from renal diseases, cardiovascular diseases and malignant neoplasm, including lung cancer and prostate cancer among inhabitants living in Cd-polluted areas and factory workers. This study aimed to assess the influence of environmental exposure to Cd on long term outcome of inhabitants living in an area polluted by Cd.

**Methods** A 22-year follow-up study was conducted with 3119 inhabitants (1403 men and 1716 women) living in the Cd polluted Kakehashi River basin in Japan. The subjects were divided into 4 groups according to the amount of urinary Cd level ( $<3.0 \mu\text{g/g}$  creatinine (Cr),  $3.0\text{--}4.9 \mu\text{g/g}$  Cr,  $5.0\text{--}9.9 \mu\text{g/g}$  Cr, and  $\geq 10.0 \mu\text{g/g}$  Cr). Mortality was calculated by the person-years method. Hazards ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI) were assessed by the Cox's proportional hazard model.

**Results** Compared with urinary Cd  $<3.0 \mu\text{g/g}$  Cr group, the HR of  $5.0\text{--}9.9 \mu\text{g/g}$  Cr and  $\geq 10.0 \mu\text{g/g}$  Cr groups were significantly increased after adjustment for age in both sexes: 1.24 (95% CI 1.01–1.51) and 1.48 (95% CI 1.17–1.90) for men; 1.64 (95% CI 1.17–2.28) and 1.78 (95% CI 1.27–2.50) for women. The most frequent cause of death was malignant neoplasm in men and cardiovascular diseases in women. The significant increase in mortality risk for cardiovascular diseases was observed in the subjects with  $\geq 10 \mu\text{g/g}$  Cr in both sexes: 1.79 for men (95% CI 1.02–3.12) and 2.38 for women (95% CI 1.11–5.07). When the subjects were divided into 2 categories ( $<20 \mu\text{g/g}$  Cr and  $\geq 20 \mu\text{g/g}$  Cr), the HR of the urinary Cd  $\geq 20 \mu\text{g/g}$  Cr group for nephritis and nephrosis were 4.82 (95% CI 1.07–21.61) in men and 7.92 (95% CI 1.77–35.33) in women, respectively. The significant increase was not observed for malignant neoplasm.

**Conclusion** These results suggest a dose-response relationship between Cd body burden and mortality for cardiovascular diseases, cerebrovascular diseases and nephritis and nephrosis.

Chin Med J 2011;124(21):3504-3509

The effect of exposure to cadmium (Cd) on mortality has become a major concern of researchers. Some studies, based on the inhabitants living in Cd-polluted areas and factory workers, have attributed the Cd pollution to the increased mortalities from renal diseases, cardiovascular diseases and some malignant neoplasm, for example, lung cancer and prostate cancer.<sup>1-8</sup> Although the involved mechanisms remain unsettled, renal dysfunction induced by Cd is supposed to be an important prognostic factor of the increased mortality in inhabitants exposed to the environmental Cd.

The Kakehashi River basin in Ishikawa Prefecture is an environmental Cd-polluted region in Japan, due to the upstream copper mine mining activities that began operation in the 1600s. We have already followed up the subjects targeted in 1981–1982 health survey for 9 years and 15 years. In the 9-year follow-up study, an increased mortality was found only in females with the high urinary Cd level ( $\geq 10.0 \mu\text{g/g}$  creatinine (Cr)), compared with moderate urinary Cd ( $<10.0 \mu\text{g/g}$  Cr) subjects,<sup>6</sup> while the 15-year follow-up study showed that the mortality risk of high urinary Cd ( $\geq 10 \mu\text{g/g}$  Cr) subjects was higher than

that of moderate urinary Cd ( $<10.0 \mu\text{g/g}$  Cr) subjects in both sexes. Moreover, the mortality risk ratio was increasingly proportional to the amount of urinary Cd concentration in women.<sup>7</sup> However, there is no report showing the dose-response relationship between urinary Cd and mortality due to the limited number of deaths for special causes in the short observation period.

Therefore, we conducted a 22-year follow-up study on

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2011.21.013

National Office of Cancer Prevention and Control, Cancer Institute & Hospital, Cancer Institute, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China (Li Q and Dai M)

Department of Epidemiology and Public Health, Kanazawa Medical University, Ishikawa 920-0293, Japan (Nishijo M, Nakagawa H, Morikawa Y, Sakurai M and Nakamura K)

Faculty of Medicine, School of Health Science, Kanazawa University, Kanazawa, Ishikawa 920-0293, Japan (Kido T)

Chiba Occupational Health Promotion Center, Tonya, Chuo-ku, Chiba, Japan (Nogawa K)

Correspondence to: Prof. Muneko Nishijo, Department of Epidemiology and Public Health, Kanazawa Medical University, Uchinada, Ishikawa 920-0293, Japan (Tel and Fax: 81-76-2188430. Email: ni-koei@kanazawa-med.ac.jp)

## 〈環境原性視覚病態研究部〉

### 現況と課題

本部門の主テーマは、①眼部への電波ばく露の定量的調査に関する研究、②眼部紫外線被曝量の測定、③石川県、アイスランドでの縦断的疫学調査、④日本人および台湾人小児の紫外線関連眼疾患に関する疫学研究である。

課題①：ミリ波帯の電波は車載レーダ、高速無線通信等に利用されている。ミリ波帯電波は、ほとんどのエネルギーが体表で吸収されるので、生体影響を考慮すべき部位は、体表に露出する皮膚および眼部である。本研究は、総務省委託研究として行っており、ミリ波ばく露による眼障害と入射電力密度および照射時間依存性の関係についてガイドライン策定の根拠となる定量的なデータを示すことを目標とし行っている。2011年度は主に40GHzばく露による眼障害発症閾値に関する検討および95GHzばく露に関する予備実験を行い次の結果が得られている。1) 40GHz電波ばく露において翌日まで残る角膜障害を眼障害発症閾値の指標とした場合、6分間ばく露による角膜上皮障害の発生閾値は100–200mW/cm<sup>2</sup>であると考えられた。

2) 次年度検討予定の95GHzばく露装置は汎用の電波発生装置であるので、本装置を利用して、実験動物眼の眼部のみへの局所ばく露の可否の検討を行ったところ、本装置を一部改良することにより、実験動物を用いた眼障害発生閾値検索実験が可能であることが確認できた。

課題②：本年度はUVインデックス(UVI)と相関の高いUV-Bセンサを使用したマネキン型UV計測装置を用い、UVIと眼部被曝の関係について検討した。また眼部被曝の指標としての眼部UVIを算出した。UVIは10時～14時に最も高く、年間では夏に高く冬は夏の1/10程度になる。一方、眼部UVIは昼が最も高いが朝夕でも昼の50%以上であり、冬も夏の50%程度であることが明らかになった。眼部UVIは日常生活において、眼部紫外線対策の参考になる指標として有用であると考ええる。今後は眼部UVIと眼部急性障害の関連について検討し、各レベルの眼障害発生閾値(被曝時間)を明らかにすることが必要である。

課題③：石川県門前町(現輪島市)をフィールドとする縦断的疫学調査であるMonzen Eye Study、アイスランドでの縦断的疫学調査のReykjavik Eye Studyは継続中である。2008年9月にアイスランドで第3回のReykjavik Eye Studyを行い、12年での縦断的調査となり、屈折、角膜疾患、白内障、落屑症候群、緑内障、加齢黄斑変性症などの疾患についてのデータ解析を行っている。Monzen Eye Studyは2011年12月に10年目の縦断的調査を行った。女性は男性に比べ、瞳孔縁皮質混濁を生じるリスクが有意に高いことが明らかになった。

課題④：平成23年度は内灘町の小学生493名および紫外線レベルの強い台湾南部の台南市の中学生221名、高校生293名、短大生188名の計702名を対象に調査を行った。検査では結膜所見を含めた前眼部の細隙灯顕微鏡検査、前眼部撮影、紫外線蛍光撮影を行った。内灘町の小学生についてはまだ解析が全ては終了していないが、台湾での皸裂斑陽性率は中学生が5.8%(淡水)、23.2%(台南)、高校生が13.8%(淡水)、36.2%(台南)であり、内灘では中学生が36.2%、高校生が41.7%であったのに対して少なかった。特に紫外線が内灘の1.4倍程度である淡水での有所見率は極めて低かった。原因として淡水の学生は戸外活動時間が日本人より短いこと、眼鏡常用者が日本人より有意に多いことが考えられた。台南の紫外線レベルは1.7倍程度と高く、特に冬季の紫外線が強いことが淡水に比べ、皸裂斑の有病率が高い原因かもしれない。

(文責 佐々木 洋)

## 〈環境原性視覚病態研究部〉

佐々木 洋（教授）

研究課題①：熱帯地域における紫外線による眼疾患の実態調査と小児期眼部被曝の影響の解明に関する研究

熱帯地域の北限に位置する台湾の台中市都市部および淡水市（漁業、農業従事者）の40歳以上の一般住民における紫外線関連眼疾患の実態が明らかになった。都市部在住住民では日本人に比べ白内障、翼状片がやや多い程度であったが、漁業、農業従事者の多い地域住民では白内障が46%、翼状片が21%と非常に高かった。紫外線の強い熱帯地域では、眼鏡、サングラス使用およびそれらと帽子の併用は翼状片、瞼裂斑、白内障の予防に有効であることが明らかになった。

若年者における初期瞼裂斑の有病率も明らかになり、日本人では小学3年から発症が見られ、中学生では36.2%、高校生で41.2%であった。日本人に比べ台湾人では小児期の瞼裂斑が有意に少なく、戸外活動時間および眼鏡常用率の違いが、その要因である可能性が示唆された。眼鏡の常用は瞼裂斑のリスクを1/5程度に軽減し、紫外線防御アイテムとして極めて有用である。

研究課題②：眼部への電波ばく露の定量的調査に関する研究  
共同研究者である小島教授の報告書を参照。

研究課題③：マネキン型紫外線センサーを用いた、眼部紫外線被曝量の計測

有害紫外線（UV）の眼部被曝について未だ詳細な情報はない。申請者らはこれまでマネキン型UV-A&Bセンサーシステム（波長360nm以下）を用いて眼部被曝について検討してきた。本研究では人体に特に有害なUV-Bの眼部被曝も同時に測定し、過剰な眼部被曝を予防するための適切な情報（指標）を提示することを目的としている。本年度はUVインデックス（UVI）と相関の高いUV-Bセンサーを使用したマネキン型UVシステムを用い、頭頂および眼部の被曝量を日出から日没まで1時間おきに、北・北東・東・南東・南・南西・西・北西の8方向（各20秒）計測した。UVIと眼部UVIの関係についての計測は金沢医科大学屋上（北緯36°66′、東経136°65′、標高50m）で随時行った。秋分日に近い2011/9/27と冬至に近い2011/12/14のデータでは、頭頂の各時間における8方向平均被曝量は太陽高度とともに増加し、9月では南中時（太陽高度52度）に0.035mW/cm<sup>2</sup>であるのに対し、12月（高度30度）では0.005mW/cm<sup>2</sup>となった。同日の気象庁が発表したUVI（南中時）は9月が5、12月が2で頭頂での測定値との相関も高かった。頭頂に対する眼部被曝量の割合は、太陽高度52度（UVI=5）では、8方向平均で約10%、太陽正面で約20%であった。太陽高度30度（UVI=2）では、9月・12月ともに8方向平均で約40%、太陽正面で約60%であった。UVIと頭頂被曝量は良く相関するが、UVI高値では頭頂に対する眼部被曝率は低く、UVI低値では眼部被曝率は高くなり、ある程度以上のUVIであれば、眼部UVIは大きく変化しない可能性を示唆する結果が得られた。

周囲環境の眼部UVIへの影響評価については、2012/3/16および3/21に雪面で測定実験を行った。3/29に金沢医大屋上で計測を行い同一UVIであっても雪面における眼部UVIはアスファルト面の数倍以上であることが明らかになった。本研究から眼部被曝の指標となる眼部UVIに関しては、周囲環境からの反射要因がきわめて大きいことが明らかになった。眼部UVIに関しては周囲環境別の指標呈示が必要であり、通常環境での眼部UVIに加え、最も反射率が高い雪面での眼部UVI、さらにはその中間であることが予想される水面での眼部UVIが必要である。

## 〈環境原性視覚病態研究部〉

小島 正美（教授）

研究課題（１）：眼部への電波ばく露の定量的調査に関する研究

本研究は総務省委託研究として行っており、短距離間通信に使用されるミリ波帯電波による防護指針値（ $10\text{mW}/\text{cm}^2$ ：管理環境）の妥当性を検討することにある。

本年度の研究概要は以下のものである。

- 1) 40GHz曝露による眼障害発生について、眼組織内温度および眼障害の発生の有無を指標に閾値検索を行った。その結果、閾値は $50\text{--}300\text{mW}/\text{cm}^2$ の範囲内にあった。
- 2) 次年度に使用予定の95GHz帯汎用曝露装置の動物実験適応可否の検討の結果、汎用装置を一部改良することにより、眼障害発生閾値検索の動物実験が可能であることが確認でき、予備実験で再現性のある眼障害の惹起が可能であった。
- 3) 角膜障害発生閾値程度の40GHz  $300\text{mW}/\text{cm}^2$ の30分曝露において、水晶体上皮細胞に異常な増殖期細胞が確認されたことにより、角膜周辺で発生した熱が水晶体に輸送されていることが示された。

研究課題（２）：赤外線曝露による眼内の三次元熱動態解析

（科研費 基盤研究C：23510068）

1) 赤外線A波曝露による眼障害発生の有無の検討

有色家兎の片眼に赤外光ビーム（波長808nm、パワー0.6W、直径5mm）を虹彩と瞳孔の境界部又は散瞳下に6分間曝露した。その結果、曝露部の虹彩は熱障害により変色し、虹彩直下の水晶体は混濁した。一方、虹彩のない瞳孔領の水晶体は混濁しなかった。瞳孔領に相当する部位の網膜には熱障害と見られる障害が惹起された。同様の実験をアルビノ家兎（白色家兎）で実験を行ったが、虹彩の熱損傷、水晶体混濁、網膜の熱障害の何れも観察されなかったことより、赤外線A波による熱障害には、眼内の色素が綿密に関与することが明らかとなった。

2) 赤外線A波曝露による眼内温度変化の検討、眼内の熱輸送の検討

有色家兎の片眼に0.2%の感温液晶カプセル（温度上昇に伴い色調を暖色系から寒色系に変化する直径 $30\mu\text{m}$ 程度のカプセル）を前房内に注入後、赤外光ビーム（パワー0.2W、直径7mm）を曝露し、曝露中の前房内温度分布、大凡の前房内温度を測定した。その結果、感温カプセルの色調変化は虹彩部分で生じ、その熱が房水の対流を発生させ、水晶体等へ輸送されることが明らかとなった。

以上の結果から赤外線A波曝露による眼障害は眼内の色素が赤外線A波を吸収して発熱し、その熱が輻射や対流により発生することが明らかとなり、水晶体自体が赤外線を吸収するとするVogtの説は否定され、Goldmann説を支持する結果が得られた。

## 〈環境原性視覚病態研究部〉

河上 裕（講師）

研究課題：マネキン型紫外線センサーを用いた、眼部紫外線被曝量の計測

マネキン型紫外線測定器により眼部へのUV-ABおよびUV-Bの被曝量を計測し、UVインデックス（UVI）との関係を検討した。UVIは頭頂部のUV-B被曝量と良く相関した。太陽正面での眼部UV-B被曝量はUV-AB被曝量の8%～16%程度であり、太陽高度が低い朝夕の時間帯に比べ、太陽高度の高い正午頃でUV-B被曝量の比率が高かった。UV-Bの眼部被曝量は太陽を背面とした時は、朝夕で正面被曝強度の約1/4、正午頃では約60%であり、散乱特性の高いUV-Bにおいては、正午頃でも被曝量が少なくないと言える。UVIと頭頂部センサーで測定されるUV-B被曝は良い相関があった。UVI高値では頭頂に対する眼部被曝率は低く、UVI低値では眼部被曝率は高くなり、UVIと眼部被曝には有意な関連がなく眼部被曝量の指標となる眼部UVIが必要であることが改めて確認された。同一UVIであっても雪面における眼部UV-B被曝量はアスファルト面の数倍以上であり、眼部UVIは周囲環境からの反射の影響が大きいため、通常環境での眼部UVIに加え、最も反射率が高い雪面での眼部UVI、さらにはその中間である水面での眼部UVIについては別途呈示が必要である。

眼の紫外線防御アイテムは、サングラス＞眼鏡＞帽子＞日傘の順に効果が高いが、形状、色の影響が大きく、UVIおよび太陽高度により効果が異なることが確認された。同一太陽高度であれば、緯度の異なる地域であっても眼部紫外線被曝量には差がないことも確認できた。

## 〈環境原性視覚病態研究部〉

ハサノワ ナイリヤ（研究員）

研究課題：眼部への電波ばく露の定量的調査に関する研究

### 研究概要

ミリ波帯の電波は車載レーダ、高速無線通信等に利用されている。ミリ波帯電波は、ほとんどのエネルギーが体表で吸収されるので、生体影響を考慮すべき部位は、体表に露出する皮膚および眼部である。本研究は、総務省委託研究として行っており、ミリ波ばく露による眼障害と入射電力密度および照射時間依存性の関係についてガイドライン策定の根拠となる定量的なデータを示すことを目標とし行っている。2011年度は主に40GHzばく露による眼障害発症閾値に関する検討および95GHzばく露に関する予備実験を行い下記の結果が得られている。

- 1) 40GHz電波ばく露において翌日まで残る角膜障害を眼障害発症閾値の指標とした場合、6分間ばく露による角膜上皮障害の発生閾値は $100 - 200 \text{ mW/cm}^2$ であると考えられた。
- 2) 次年度検討予定の95GHzばく露装置は汎用の電波発生装置であるので、本装置を利用して、実験動物眼の眼部のみへの局所ばく露の可否の検討を行ったところ、本装置を一部改良することにより、実験動物を用いた眼障害発生閾値検索実験が可能であることが確認できた。

## 〈皮膚真菌学研究部（ノバルティス ファーマ）〉

### 現況と課題

皮膚真菌学研究部門は、石崎 宏客員教授、望月 隆教授（併任）、安澤数史助教（併任）、岡田祐美事務員で構成されている。

石崎は代表的深在性皮膚真菌症であるスポロトリコーシスの原因菌 *Sporothrix schenckii* の分子疫学的研究を継続している。

望月は、格闘技競技者間での流行が社会問題となっている表在性皮膚真菌症 *Trichophyton tonsurans* 感染症について、分子多型をもとに分子疫学的研究を行っている。また、厚生労働科学研究費補助金をうけて、柔道、レスリング団体に出向いて集団検診を行い、特に2012年4月の中学校での武道必修化を受けて、感染制圧への啓発、教育を行なうなどの活動に、石川県教育委員会と共同して取り組んでいる。さらに他の皮膚糸状菌や黒色真菌についても分子分類学、分子疫学を切り口とする解析をめざして、皮膚科部門の大学院生などとともに菌株レベルの識別法の開発を試みている。また河崎昌子協力研究員と白癬菌の分子分類学的研究を継続して行っている。

安澤は、全国各地の皮膚科施設からの真菌同定の依頼に応え、他研究施設からの菌株の保存、譲渡依頼にも対応している。また *T. tonsurans* の分離株について分子多型の解析、抗真菌剤の感受性を検討している。この研究の一部は厚生労働科学研究費補助金の対象になり、その結果を Anzawa K, et al. Molecular epidemiology of *Trichophyton tonsurans* isolated in Japan between 2006 and 2010 and their susceptibility to oral antimycotics. Jpn J Infect Dis 64: 458–462, 2011として報告した。また本部門に蓄積されているノウハウを用いて、新たに培養菌株のみならず、乾燥した検体や真菌症のパラフィン切片から分子生物学的診断を行う研究を推進しており、一層の発展が図られることが期待される。さらに企業を含む他施設からの医真菌学の研修者にも丁寧に対応し、real time PCRによる爪真菌症の迅速診断、治療効果判定法の開発や、白癬抗原に対する免疫応答の解明など皮膚科の専修生を指導しつつ共同研究を推進している。

（文責 望月 隆）

## 〈皮膚真菌学研究部（ノバルティス ファーマ）〉

望月 隆（教授）

研究課題：白癬菌 *Trichophyton tonsurans* の種内変異による分子疫学と迅速同定法の検討

### 研究概要

当部門では、表在性皮膚真菌症のほとんどを占め、国民の4人に1人が罹患している白癬の原因菌の疫学的研究を行ってきたが、最近では感染経路の解明のために菌種内のタイプ分けが可能な分子生物学的指標を開発、応用している。

2001年以降、格闘技競技者を中心に若年者への感染が急速に拡大している *Trichophyton tonsurans* については真菌の核内ribosomal RNA geneのnon-transcribed spacer (NTS) 領域の多型を制限酵素分析法で解析する方法を適応し、全国から同定依頼のあった新規分離株につき同定とともに遺伝子多型の解析を併わせて行っている。また主要遺伝子型であるNTS I, NTS II, NTS IV型について遺伝子型がphenotypeと関連を持つか、特に形態ならびに抗真菌剤への感受性に差があるかを検討しているが、いずれも差異は認められなかったことを明らかにした。これらの研究については平成22年度から厚生労働省科学研究「真菌感染症の病態解明に基づく検査・治療法の確立と国内診断・治療ネットワークの構築に関する研究（河野班）」の中で実施してきたが、平成22年度までの分離菌株についてはNTSのタイプ分け、ならびにphenotypesについて公表した（Anzawa K, Mochizuki T, et al., Molecular epidemiology of *Trichophyton tonsurans* isolated in Japan between 2006 and 2010 and their susceptibility to oral antimycotics. Jpn J Infect Dis 64: 458-462, 2011、安澤数史助教との共同研究）。さらに現在培養形態の特徴のうち最も早期に顕在化する厚膜孢子様構造について、他の菌種で生じる事例はあるか、この構造の形態学的なoriginはなにか、を明らかにするため、電子顕微鏡的観察を含めた検討を行っている。

この *T. tonsurans* について利用しているNTS領域のタイプ分けが他の白癬菌群の菌種にも応用できる可能性があったため、*T. mentagrophytes* のうち有性世代 *Arthroderma benhamiae* に相当する菌株について遺伝子型を検討した結果、本邦で分離された菌株は4つの遺伝子型に分けられることが明らかになった（Takeda K, et al. Molecular epidemiology of a major subgroup of *Arthroderma benhamiae* isolated in Japan by restriction fragment length polymorphism analysis of the non-transcribed spacer region of ribosomal RNA gene, Jpn J Infect Dis 65: 233-239, 2012、竹田公信助教との共同研究）。さらに近年ペットからの感染例が相次いで報告されている *Microsporum canis* についても同様の領域を用いて種内変異の検討が可能になると推測され、現在この菌のNTS領域の構造解析を進めている（渡部絢子大学院生との共同研究）。

## 〈皮膚真菌学研究部（ノバルティス ファーマ）〉

安澤 数史（助教）

研究課題：滋賀医大皮膚科で1981～2年に真空凍結乾燥保存された真菌菌株の  
復元成績について

### 研究概要

近年、特に微生物が固有の資源であるとの考え方から微生物の保存・維持の重要性が指摘されており、臨床分離株はその中でも特に重要度が高いものの一つである。皮膚科でも毎年多くの臨床分離株が得られるが、実際には保存まで手が回らないのが現状であろう。そのような中、金沢医大皮膚科では約30年前の臨床分離株(真菌)が真空凍結乾燥法によってガラスアンプルの状態で保持されている。今回、そこから菌株の復元(菌株を起こす事)を行った。

真空凍結乾燥法によってアンプルに封入された真菌の菌株数は全部で531株（総アンプル数は約3,000本）であったが、これらは約30年前に滋賀医科大学皮膚科で保持していた臨床分離株や基準となる株であった。531株のうち210株（56菌種）について復元を行った結果、81%にあたる170株が生育した。皮膚糸状菌のみでは90%の株が復元されたが、株数が多い菌種について比較してみると *Trichophyton mentagrophytes* では100%（39株）の復元率を示したのに対し、*Microsporum canis* ではその復元率は71%（15/21株）と菌種による復元率の違いが観察された。また、皮膚糸状菌の多くは有性世代が知られており、特定の条件下で他株と（種によっては自株内で）交配が成立するが、この能力は衰え易い。継代培養によって以前は交配が成立していた条件下でも交配が成立しなくなってしまう事が容易に起こる。そこで復元菌株を用いて交配試験（交配が成立するかどうかをみるテスト）を実施した。復元菌株を用いて交配試験が可能な15菌種29株（hetelothallicな14ペア28株と homothallicな1株、*Arthroderma vanbreuseghemii*, *A. gypseum* など）について交配試験を実施した結果、10菌種で交配の結果生じる子嚢果及び子嚢（膜の中に子嚢胞子8個が包まれている）を認め、交配成立となった。以上より復元株の多くが交配能力を保持している事が示され、30年前の真菌菌株は現在も良好な状態で維持されているといえる。

30年間という時間の経過とともに新たな抗真菌薬の出現など治療法は進歩したが、これらの菌株は現在においても依然として起因菌としての重要な位置を占めている。技術の進歩とともに当時は出来なかった遺伝子解析が容易に可能な状況となり、その情報の集積によって当時よりさらに細かく分類されている菌種も多く存在する。30年前の分離株に対しても現在の技術・知見による再同定を行うとともに、塩基配列による種内タイピング法を用いて現在の臨床分離株と比較することによって菌株の差異、病原性の違いについても考察したい。

Original Article

Molecular Epidemiology of *Trichophyton tonsurans*  
Strains Isolated in Japan between 2006 and 2010 and  
Their Susceptibility to Oral Antimycotics

Kazushi Anzawa<sup>1,2</sup>, Takashi Mochizuki<sup>1,2\*</sup>, Akiko Nishibu<sup>1</sup>, Hiroshi Ishizaki<sup>2</sup>,  
Katsuhiko Kamel<sup>3</sup>, Yoko Takahashi<sup>3</sup>, Machiko Fujihira<sup>4</sup>, and Hidekazu Shinoda<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology and <sup>2</sup>Division of Dermatopharmacology (Novartis Pharma),  
Research Institute of Medical Science, Kanazawa Medical University, Ishikawa 920-0293;  
<sup>3</sup>Division of Fungal Infection, Medical Mycology Research Center, Chiba University, Chiba 260-8673;  
<sup>4</sup>Department of Dermatology, Ibi Welfare Hospital, Gifu 501-0619; and  
<sup>5</sup>Shinoda Dermatological Clinic, Saga 843-0023, Japan

(Received July 11, 2011. Accepted August 31, 2011)

**SUMMARY:** *Trichophyton tonsurans* has been isolated among judo practitioners, wrestlers, and sumo wrestlers during an epidemic of tinea corporis and tinea capitis in Japan. A previous study using restriction fragment length polymorphism (RFLP) analysis of the non-transcribed spacer (NTS) region of the ribosomal RNA gene revealed different sources for the causative fungus in epidemics among judo practitioners and among wrestlers. Many different fungal strains have since been isolated from practitioners of these sports. The present study evaluated fungal characteristics of strains newly isolated between July 2006 and December 2010 using this molecular method. PCR-RFLP analysis using *Mva*I and *Ava*I was performed on 263 strains, composed of 186 isolates from judo practitioners, 32 from wrestlers, 30 from sumo wrestlers, 5 from other sports, 7 from family members or friends of the sports practitioner patients, and 3 from sporadic (non-epidemic) cases. Four molecular types, NTS I, II, III, and VII were detected. Of these, NTS I was the most predominant, occurring in 243 of 263 strains (92.4%). All of the 30 strains isolated from sumo wrestlers were classified as NTS I, suggesting that the epidemic among sumo wrestlers originated from an earlier epidemic among judo practitioners. Thirteen strains were classified as NTS II; all were related to wrestling and were isolated mainly from the Chubu and Kansai areas in the central part of Honshu island. NTS III was detected in 6 strains, and one strain classified as NTS VII was isolated from a sporadic case of tinea capitis in a Peruvian immigrant. The minimum inhibitory concentrations (MICs) of terbinafine, itraconazole, fluconazole, and griseofulvin on 10 strains of NTS I and NTS II and 4 strains of NTS III were examined; there were no differences in MIC between these molecular types.

INTRODUCTION

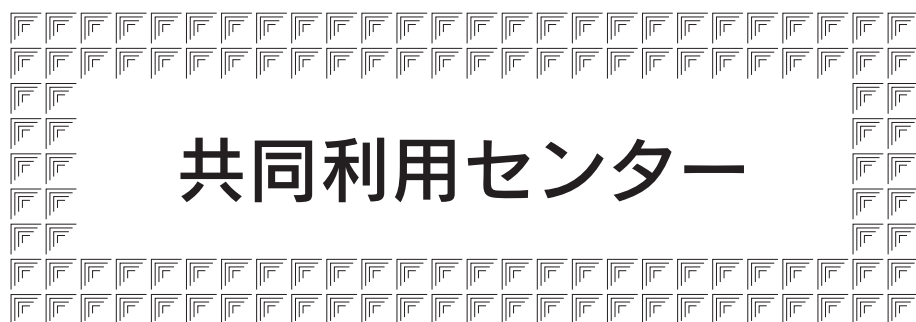
*Trichophyton tonsurans* is known to be the causative agent of a nationwide epidemic of tinea capitis and tinea corporis among judo practitioners and wrestlers in Japan. The epidemic was first identified in a high school wrestling team (1), but an explosive epidemic then occurred among high school and university judo teams (2). An epidemic among young trainees of sumo wrestling, a form of traditional Japanese wrestling, was reported in 2005 (3).

Several recent studies have examined the variable internal repeat (VIR) region of the non-transcribed spacer (NTS) region of ribosomal RNA (rRNA) genes, thus detecting different molecular types among *T. tonsurans* isolates (4–8). Gaedigk et al. (4) detected 5 variants differing in size by polymerase chain reaction (PCR)

targeting the VIR region in the NTS region; among these, they identified 7 sub-variants with different single nucleotide polymorphisms (SNPs) identified by restriction fragment length polymorphism (RFLP) analyses using 7 restriction enzymes. In 2006, Sugita et al. (5) sequenced the VIR region in the NTS region from 101 strains isolated from Japanese judo practitioners; based on the genetic homogeneity of the isolates, they concluded that the causative agent was clonal. Our previous study used RFLP analysis of PCR amplicons of the VIR region in the NTS region to examine 232 strains isolated between 2001 and 2006; our results suggested that the epidemics among judo practitioners and wrestlers had different origins (6). The fungal source of the epidemic among sumo wrestlers was probably derived from *T. tonsurans* spread by infected judo practitioners (3).

In order to understand the contemporary epidemic in Japan, we evaluated the molecular characteristics of recently isolated strains, including strains from sumo wrestlers. In vitro susceptibility against oral antifungal agents was also measured in these newly isolated strains to provide insight into clinical treatment.

\*Corresponding author: Mailing address: Department of Dermatology, Kanazawa Medical University, Daigaku 1-1, Uchinada, Ishikawa 920-0293, Japan. Tel: +81 76 218 8141, Fax: +81 76 286 6369, E-mail: mocizuki@kanazawa-med.ac.jp



# 共同利用センター

## 〈共同利用センター〉

### 現況と課題

共同利用センターは旧共同利用部門がRIセンター、動物飼育センター、形態機器センター、ハイテクリサーチセンターの4センターから成り立っていたが、6月に研究所の再々編が実施され、動物管理室、RI管理室と、形態機器センターが2つに分かれて新設された病理組織室、機器管理室の4室体制となっている。ハイテクリサーチセンターは戦略研究部と名前を変え、プロジェクト研究センターに移管された。各室は主に学内の研究者のRIを使用した実験や動物実験の支援、大型共同機器の管理やサービスなどを行っており、学内研究者の研究支援に取り組んでいる。

#### 1. RI管理室

非密封RIを利用するためのRI管理室は臨床研究棟9、10階と基礎研究棟4階に設置され、法令に基づいて研究に活用されている。各実験室には測定機器をはじめとして各種遠心機、サーマルサイクラー、細胞培養設備、冷蔵庫、-20度および-80度フリーザーなどが設置されている。使用可能な核種は、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{51}\text{Cr}$ 、 $^{125}\text{I}$ などで、医学研究に必要とされるほぼ全ての核種について通常の研究活動に十分な量の保管と使用が可能な体制となっている。2011年度は50件の使用申請があり、内訳は臨床講座51件、基礎講座40件、本研究所8件、看護学部7件の計106件に及んでいる。

本学における教育研究のための放射線安全管理は金沢医科大学放射線障害予防規程に基づいて学長の勝田省吾先生が放射線安全委員会委員長として統括されており、放射線施設責任者に中川秀昭教授、安全管理責任者に小坂健夫教授、施設管理責任者に森豊茂副部長が任命されている。放射線取扱主任者は石垣靖人准教授が担当し、現場実務は山下政俊助手が、各種申請を含めた事務手続きは研究推進課が担当している。

業務内容は、単にRIセンターの管理にとどまらず、酢酸ウラニルをはじめとする核燃料物質とエックス線照射装置の管理も兼務している。また、2011年3月の東日本大震災に伴って発生した原子力発電所事故により、東北地方の汚染が深刻な問題となった。放射線管理の立場に立てば、避難や除染事業を行うために徹底した汚染状況の広範な地域での実測調査が不可欠である。そのため文部科学省と関連学会の主導のもとに汚染調査プロジェクトが立ち上げられ、本学にも応援の要請があった。本学RIセンターでは前主任者の井上正雄先生と現主任者の石垣准教授が、現地入りして空間および土壌の汚染検査に従事した。調査結果は文部科学省によりホームページ(文部科学省放射線量等分布マップ拡大サイト、<http://ramap.jaea.go.jp/map/>)に公開されている。また、各地で一般の方々の放射線への関心が高まっていることを受けて、一般市民への教育啓蒙活動も行ってきた。今後のRIセンターの業務は、このような状況を踏まえたうえで専門性を活かした教育啓蒙活動や支援業務に取り組んでいく必要があると考えられる。

## 2. 動物管理室

動物飼育施設は、臨床研究棟 7・8 階、基礎研究棟地下 1・3 階、基礎研究棟別棟に各飼育室及び実験室を有している。平成23年度の動物実験計画書の申請は106件あり、利用講座は基礎医学11講座、臨床医学18講座、看護学部 1 科目、一般教育機構 1 科目、総合医学研究所 4 領域であった。年間使用動物数はマウス5,545匹、ラット2,072匹、その他ウサギ、モルモット、イヌなど総数8,018匹であった。2011年度の施設使用申請は臨床講座23件、基礎講座17件、本研究所 6 件、看護学部 3 件、一般教育 1 件の計50件であった。

今般、実験動物の福祉の向上及び動物実験の適正化のために文部科学省等から各種法規制が施行されたため、本学でも学長の責任のもとに「金沢医科大学動物指針」「遺伝子導入動物の取扱い要領」等を改正し、平成23年 1 月 1 日から施行してきた。平成23年 7 月の教育訓練には、有川二郎教授（北海道大学大学院医学研究科・微生物学）の「動物実験と感染症研究」、竹上勉教授（組換え DNA 実験安全主任者）の「遺伝子組換え実験及び遺伝子改変マウスの取扱いについて」を実施した。

また、学内研究者への教育訓練及び指導強化のために、平成24年 2 月 1 日より田崎隆史准教授がピッツバーグ大学より赴任した。

動物飼育施設の管理は、動物実験委員会（委員長 中川秀昭教授、副委員長 中村晃教授）の指導と助言のもと、田崎隆史准教授（獣医）を中心に、荒井剛志主任技術員、北野春樹、吉本栄治、朝山俊行、山口徹各技能員、田村兼人非常勤講師（獣医）が日常実務を担っている。

## 3. 機器管理室

機器管理室は従来の形態機器管理センターが電子顕微鏡のみならず、研究所が管理する大型研究機器を機器管理運営委員会（委員長竹上勉所長）の指導の下、研究所スタッフの竹上勉教授、石垣靖人准教授、宮越稔講師、上田忠司、村上学、高田尊信各助教、村野秀和助手、中村有香研究員、竹原照明主任技術員、北川陽子事務員が中心となり管理を行っている。管理している機器は155台であり、総医研のホームページ（学内版）に示されている

(<http://www2.kanazawa-med.ac.jp/~k-jimuka/kikikanri/kikimokuji1.htm>)。

専任の竹原主任技術員は臨床研究棟地下 1 階に昨年度新設されたデジタル透過型電子顕微鏡 H-78650（日立ハイテック）を始めとして、透過型の JEM-1200EX II（日本電子）および周辺機器の管理のみならず、本学研究者の電顕試料作製を行っている。さらにメッサー C によるガラスナイフの作製、LKB-2008 を使用した超薄切片作製の技術指導も行っている。

## 4. 病理組織室

従前二宮英明技能員が行ってきた本学各科からの依頼による研究用病理組織標本作製の支援を独立させたものである。

二宮技能員は本学の基礎 1 講座、臨床13講座、本研究所 3 分野の17講座・分野からの依頼を受け、研究組織標本、①パラフィンブロックの作成、②パラフィンブロックによる HE 染色標本の作成、希望すれば PAS、Azan、EVG などの特殊染色標本の他、未染色標本の作製、③酵素免疫染色標本の作製、④凍結標本の作製、⑤電顕標本の作製等を行っている。さらに大学院生など初心者を対象にした、染色法のアドバイスも行っている。

（文責 中川秀昭）

## 〈共同利用センター〉

中川 秀昭（教授）

研究課題：循環器疾患の疫学研究

### 研究概要

長年、富山県にある企業の従業員約7,000人を追跡する職域コホート研究を行っている。就労中の男女、特に地域ではコホート設定が困難な働き盛りの中高年男性における循環器疾患のリスクの評価やリスクと就業状態の関連を明らかにすることを目的としており、2011年度は国際共同研究を含めて6本の論文を発表した。そのうち2編の概要を以下に示す。

1) 中年男性労働者集団における睡眠時間の循環器疾患発症に及ぼす影響 (Scand J Work Environ Health 37(5):411-417, 2011.)

中年男性労働者集団における睡眠時間と循環器疾患発症との関係を、同集団の睡眠時間に影響を及ぼす職業性因子を考慮しながら検討した。1994年の健康診断を受診した35-54歳の男性2,309名を対象に14年間追跡し循環器疾患発症を観察した。14年間で64例の新規循環器疾患発症を確認した（発症率 2.26/1,000人年）。循環器疾患の内訳は、脳卒中30例、冠動脈疾患27例であった。7.0-7.9時間/日群を基準とした全循環器疾患発症の多変量調整ハザード比（95%信頼区間）は、<6.0時間未満/日群で3.49(1.30-9.40)、6.0-6.9時間/日群で1.11(0.55-2.25)、 $\geq 8.0$ 時間/日群で1.71(0.90-3.24)であり、<6.0時間未満/日群で有意なリスクの上昇を認めた。病型別解析においても、冠動脈疾患は全循環器疾患と同様に<6.0時間未満/日群で有意なリスクの上昇を認めた。しかし、脳卒中に関しては有意ではないものの $\geq 8.0$ 時間/日群でリスク上昇の傾向を認めた。以上より、中年男性労働者集団において、6時間未満の短時間睡眠は冠動脈疾患発症のリスクの上昇と関係を明らかにした。古典的な危険因子に加え、短時間睡眠の背後にある長時間勤務によるストレスの交絡の可能性を除去してもなお上記の関係が見られた。睡眠時間が短いこと自体がリスクを上昇させている可能性が示唆された。

2) 日本人中年男性におけるグリセミックインデックスと糖尿病発症との関連 (Metabolism. 61(1):47-55, 2012.)

日本人職域中年男性の追跡研究から、食事のグリセミックインデックス (GI) 値と糖尿病発症との関連を検討した。2003年に35-55歳であった男性1,995例を6年間追跡し毎年の定期健康診断の結果から糖尿病発症を観察した。6年間で133例（14.8/1,000人年）の新規糖尿病発症を確認した。GI値5分位に分けたところ、第一位から第五位の糖尿病発症率（/1,000人年）は、10.1、15.7、13.6、16.1、18.3であった。また年齢、BMI調整ハザード比は1.00(reference)、1.62、1.50、1.68、1.80と上昇し、第五位では第一位と比較し有意なハザード比の上昇を認めた。GI値の糖尿病発症に与える影響をBMIの程度別に検討すると、BMI高値の群では、高BMI自体が糖尿病発症のリスクが高く、GI値の糖尿病発症への影響は有意ではないのに対して（p for trend = 0.719）、BMI低値の群ではGI値の上昇に伴い有意に糖尿病発症リスクの上昇した（p for trend = 0.005）。以上より、食事のGI値は糖尿病発症と関連していることを明らかにした。特に、非肥満者の糖尿病予防においてはGI値を意識した食事が有用である可能性が示唆された。

## 〈共同利用センター（動物管理室）〉

中村 晃（教授）

研究課題：アレルギーおよび自己免疫疾患の病態解明

### 研究概要

アレルギー性疾患や自己免疫疾患の発症機構の解明をめざし、大きく2つのテーマを行っている。1つはセリンプロテアーゼインヒビターによるアレルギー制御機構の解明である。アレルギーのエフェクター細胞であるマスト細胞、好塩基球、好酸球はヒスタミンなどの化学伝達物質やサイトカインを放出・産生するが、キマーゼやグランザイムなどのセリンプロテアーゼも大量に放出する。過剰なセリンプロテアーゼは組織破壊に直結するが、これらの酵素活性を制御するセリンプロテアーゼインヒビターの作用は不明なままである。我々はセリンプロテアーゼのうちSLPI (secretory leukoprotease inhibitor) に注目し、解析を行っている。現在までSLPIが好塩基球を主体とするアレルギー反応を制御していることを見いだしており、今後はシグナル伝達に与える影響を検討する予定である。2つ目のテーマは自己免疫疾患の発症に深く関与するプラズマサイトイド樹状細胞の制御機構の解明である。プラズマサイトイド樹状細胞は、生体においてもっともI型インターフェロンを産生する免疫細胞である。I型インターフェロンは感染防御には必須であるが、自己免疫疾患では増悪因子となる。我々は免疫制御受容体が、サイトカインシグナル伝達を抑制することにより、プラズマサイトイド樹状細胞の分化・活性化を制御していることを見いだしている。今後はタイラーウイルス感染による多発性硬化症のモデル動物でのプラズマサイトイド樹状細胞の役割について明らかにしていく予定である。



## 2011年 業績

## 分子腫瘍研究分野

### 著 書

1. 田中恵子：自己抗体が関連する傍腫瘍性・自己免疫性脳炎・脳症, 急性脳炎・急性脳症, 22-25, 中山書店, 東京, 2011.

### 学術論文

#### 原著

1. (QS.Xia), Y.Ishigaki, X.Zhao, T.Shimasaki, H.Nakajima, H.Nakagawa, T.Takegami, ZH.Chen, Y.Motoo: Human SMG-1 is involved in gemcitabine-induced primary microRNA-155/BIC up-regulation in human pancreatic cancer PANC-1 cells, *Pancreas*, 40: 55-60, 2011.
2. (T.Murayama), C.Bi, Y.Li, Y.Ishigaki, F.Takano, T.Takegami, T.Ohta, H.Sumino, K.Ubukata, T.Takahashi: Inhibitory effects of statins on cytomegalovirus production in human cells: comprehensive analysis of gene expression profiles, *J. Exp. Clin. Med.*, 3: 40-45, 2011.
3. Y.Ishigaki, Y.Nakamura, T.Takehara, N.Nemoto, T.Kurihara, H.Koga, H.Nakagawa, T. Takegami, N.Tomosugi, S.Miyazawa, S.Kuwabata: Ionic liquid enables simple and rapid sample preparation of human culturing cells for scanning electron microscope analysis, *Microsc. Res. Tech.*, 74: 415-420, 2011.
4. (J.F.Guo), K.Higashi, Y.Ueda, Y.Ishigaki, T.Sakuma, M.Oguchi, T.Takegami, Y.Ohta, L. Zhang, K.Xu, H.Nishida, H.Tonami: VEGF-A and its isoform VEGF<sub>121</sub> mRNA expression measured by quantitative real-time RT-PCR: correlation with F-18 FDG uptake and aggressiveness of lung adenocarcinoma: preliminary study, *Ann. Nucl. Med.*, 25: 29-36, 2011.
5. (A.Iwai), T.Takegami, T.Shiozaki, T.Miyazaki: Hepatitis C Virus NS3 Protein Can Activate the Notch-Signaling Pathway through Binding to a Transcription Factor, *SRCAP, PLoS ONE*, 6: e20718, 1-12, 2011.
6. Y.Ishigaki, Y.Nakamura, T.Takehara, T.Shimasaki, T.Tatsuno, F.Takano, Y.Ueda, Y.Motoo, T.Takegami, H.Nakagawa, S.Kuwabata, N.Nemoto, N.Tomosugi, S.Miyazawa: Scanning electron microscopy with an ionic liquid reveals the loss of mitotic protrusions of cells during the epithelial-mesenchymal transition, *Microsc. Res. Tech.*, 74: 1024-1031, 2011.
7. Y.Ishigaki, Y.Nakamura, T.Takehara, T.Kurihara, H.Koga, T.Takegami, H.Nakagawa, N. Nemoto, N.Tomosugi, S.Kuwabata, S.Miyazawa: Comparative study of hydrophilic and hydrophobic ionic liquids for observing cultured human cells by scanning electron microscopy, *Microsc. Res. Tech.*, 74: 1104-1108, 2011.
8. Akiko Nagaishi, Mineo Takagi, Atsushi Umemura, Masami Tanaka, Yoko Kitagawa, Makoto Matsui, Masatoyo Nishizawa, Kenji Sakimura, Keiko Tanaka: Clinical features of neuromyelitis optica in a large Japanese cohort: comparison between phenotypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 1360-1364
9. Kazuhiko Arima, Akira Kinoshita, Hiroyuki Mishima, Nobuo Kanazawa, Takeumi Kaneko, Tsunehiro Mizushima, Kunihiro Ichinose, Hideki Nakamura, Akira Tsujino, Atsushi Kawakami, Masahiro Matsunaka, Shimpei Kasagi, Seiji Kawano, Shunichi Kumagai, Koichiro Ohmura, Tsuneyo Mimori, Makito Hirano, Satoshi Ueno, Keiko Tanaka, Masami Tanaka, Itaru Toyoshima, Hirotoshi Sugino, Akio Yamakawa, Keiji Tanaka, Norio Niikawa, Fukumi Furukawa, Shigeo Murata, Katsumi Eguchi, Hiroaki Ida, Koh-ichiro Yoshiura: Proteasome assembly defect due to a proteasome subunit beta type 8 (PSMB8) mutation causes the autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome. *Proc Natl Acad Sci* 108 (36) 14914-14919, 2011

#### 総説

1. 田中恵子：総論：神経症状と自己抗体がガイドする悪性腫瘍の早期発見, *Med. Sci. Digest*, 37: 6-7, 2011
2. 田中恵子：神経疾患治療ノート 傍腫瘍性神経症候群, *CLINICAL NEUROSCIENCE*, 29: 600-601,

2011

3. 田中恵子：自己抗体が関連する傍腫瘍性・自己免疫性脳炎・脳症，小児科臨床ピクシス，28：22－25，2011

#### 症例報告

1. (K.Tojo), K.Nitta, W.Ishii, Y.Sekijima, H.Morita, Y.Takahashi, K.Tanaka, S.Ikeda：A young man with Anti-NMDAR encephalitis following Guillain Barré syndrome, Case Rep. Neurol., 3：7－13, 2011.
2. (T.Serikawa), T.Shimohata, M.Akashi, A.Yokoseki, M.Tsuchiya, A.Hasegawa, K.Haino, R.Koike, K.Takakuwa, K.Tanaka, K.Tanaka, M.Nishizawa：Successful twin pregnancy in a patient with parkin-associated autosomal recessive juvenile parkinsonism, BMC Neurol., 11：72；1－3, 2011.
3. (北田茉莉)，鈴木秀和，市橋珠里，三井良之，田中恵子，楠 進：免疫療法が有効であった腫瘍非合併抗NMDA受容体脳炎の2例，臨神経，51：683－687，2011.
4. (中野 仁)，本山りえ，田中恵子，田中正美：Mitoxantrone治療中に帯状疱疹ウイルスによる髄膜炎を呈したNeuromyelitis opticaの1例，臨神経，51：703－705，2011.

#### その他

1. 田中恵子：神経系の腫瘍随伴症候群，Cross Cancer Research，2：14－15，2011.
2. 田中恵子：ウイルス性脳炎との鑑別診断に重要な自己抗体介在性脳炎，NEUROINFECT，16：19－26，2011.

#### 学会・研究会発表

##### 国際学会（シンポジウム）

1. K.Tanaka, M.Nakata, Q.Zhang, R.Sun, K.Sakimura, M.Makoto, N.Kato：Functional effects of the CSF from anti-NMDA receptor encephalitis patient on NMDAR-mediated synaptic transmission, 63th American Academy of Neurology Annual Meeting, (Honolulu, '11.04).

##### 国際学会（一般演題）

1. T.Takegami, M.Murakami, M.Nukuzuma, Y.Ishigaki：Physiological function of Japanese encephalitis virus protein NS4a., XV International Congress of Virology, (Sapporo, '11.09).
2. M.Murakami, K. Kamimura, Y.Oikawa, T.Takegami：Isolation and characterization of Japanese encephalitis virus from mosquitoes in Ishikawa, Japan in 2010, XV International Congress of Virology, (Sapporo, '11.09).

##### 全国学会・研究会（シンポジウム）

1. 石垣靖人，中村有香，中川秀昭，友杉直久，竹上 勉：未知な細胞構造体、Processing bodyの構造と機能，第12回 医学生物学電子顕微鏡シンポジウム，(浜松, '11.11).

##### 全国学会・研究会（一般演題）

1. 村上 学，及川陽三郎，上村 清，竹上 勉：石川県内の水田近辺で行ったドライアイストラップによる蚊の採集と日本脳炎ウイルス分離の結果（2009－2010），第63回日本衛生動物学会大会，(東京, '11.04).
2. (彌永このみ)，前川二太郎，霜村典宏，中村有香，石垣靖人，竹上 勉，友杉直久：担子菌類におけるイオン液体を用いた観察法，医学生物学電子顕微鏡技術学会 第27回学術講演会および総会，(徳島, '11.05).
3. 村上 学，及川陽三郎，上村 清，竹上 勉：石川県内豚舎近辺で行ったドライアイストラップによる蚊の採集とJEV分離，第46回日本脳炎ウイルス生態学研究会，(金沢, '11.05).
4. (奴久妻聡一)，竹上 勉：HIV-1 Tat はJCウイルスの増殖を促進する，第15回 日本神経ウイルス研究会，(金沢, '11.05).
5. 高田尊信，河南崇典，岩男 悠，石垣靖人，正木康史，中村拓路，中島章夫，三木美由貴，坂井知之，澤木俊興，藤田義正，福島俊洋，竹上 勉，梅原久範，友杉直久：IgG4関連疾患におけるプロ

- テオミクスの解析, 第11回日本蛋白質科学会年会,(大阪,'11.06), 第11回日本蛋白質科学会年会プログラム・要旨集,75,2011.
6. 高田尊信, 河南崇典, 岩男 悠, 石垣靖人, 正木康史, 中村拓路, 中島章夫, 三木美由貴, 坂井知之, 澤木俊興, 藤田義正, 福島俊洋, 竹上 勉, 梅原久範, 友杉直久: IgG4関連疾患患者血清のプロテオミクス解析, 日本プロテオーム学会2011年会,(新潟,'11.07), 日本プロテオーム学会2011年会プログラム・予稿集,154,2011.
  7. 高田尊信, 河南崇典, 神澤輝美, 岩男 悠, 正木康史, 石垣靖人, 中村拓路, 中島章夫, 三木美由貴, 坂井知之, 澤木俊興, 藤田義正, 福島俊洋, 竹上 勉, 梅原久範, 友杉直久: IgG4関連疾患患者血清のプロテオミクス解析, 第36回日本医用マススペクトル学会年会,(大阪,'11.09), 第36回日本医用マススペクトル学会年会プログラム・抄録集,44,2011.
  8. 島崎猛夫, 石垣靖人, 高田尊信, 中村由香, 川上和之, 竹上 勉, 友杉直久, 源 利成, 元雄良治: 膵癌の新規治療標的としてのglycogen synthase kinase (GSK) 3 $\beta$ : 化学療法戦略の新展開, 第70回日本癌学会学術総会,(名古屋,'11.10).
  9. 村上 学, 竹上 勉: 石川県内豚舎周辺で採取したコガタアカイエカからのJEV分離, 第18回トガ・フラビ・ペスチウイルス研究会,(東京,'11.11).
  10. Y.Yoshitake, T.Ikeda, Y.Yoshitomi, Y.Ishigaki, H.Yonekura: Increased expression of Epac2 during in vitro tube formation in human microvascular endothelial cells, The 34th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan,(Yokohama,'11.12).
  11. 石垣靖人, 中村有香, 島崎猛夫, 元雄良治, 中川秀昭, 宮澤七郎, 桑畑 進, 友杉直久, 竹上 勉: イオン液体を用いた走査型電子顕微鏡観察法の確立とEMTを誘導した細胞, 第34回分子生物学会,(横浜,'11.12).
  12. 竹上 勉, 蔡 開琳, 張 珺, 石垣靖人, 村上 学: Biological significance of interaction of HCV protein NS3 and host proteins, 第34回日本分子生物学会,(横浜,'11.12).
  13. (津田哲哉), 望月衛子, 岸田祥子, 早川枝李, 石垣靖人, 根本典子, 桑畑 進: 生物試料の迅速SEM観察に適した室温イオン液体の探索, 第2回イオン液体討論会,(京都,'11.12).
  14. 長山成美, 羽柴奈穂美, 中多充世, 榎藤雄一郎, 垣内無一, 中西恵美, 田中恵子, 松井 真: 自律神経障害を伴い[121] I-MIBG心筋シンチで高度の取り込み低下を認めた亜急性連合変性症の1例, 第40回日本神経放射線学会,(東京,'11.02).
  15. 長山成美, 羽柴奈穂美, 中多充世, 榎藤雄一郎, 垣内無一, 中西恵美, 田中恵子, 新井 誠, 秋山治彦, 松井 真: Fused insarcoma(FUS) 遺伝子の新規点変異による下位運動ニューロン徴候と前頭葉徴候・大脳症状の合併症例, 第52回日本神経学会学術大会,(名古屋,'11.05).
  16. 中多充世, 田中恵子, 荒谷信一, 稲田紘之, 羽柴奈穂美, 榎藤雄一郎, 垣内無一, 中西恵美, 長山成美, 松井 真: 抗NMDA受容体抗体陽性脳炎患者における免疫モニタリングの意義, 第52回日本神経学会学術大会,(名古屋,'11.05).
  17. 田中恵子, 中多充世, 松井 真, 加藤伸郎: 抗NMDA受容体抗体の神経機能に及ぼす影響, 第52回日本神経学会学術大会,(名古屋,'11.05).
  18. 松井 真, 荒谷信一, 稲田紘之, 羽柴奈穂美, 中多充世, 榎藤雄一郎, 垣内無一, 中西恵美, 長山成美, 田中恵子, 小西哲郎: 多発性硬化症と視神経脊髄炎における中枢神経病変形成に関与する免疫病態の相違について, 第52回日本神経学会学術大会,(名古屋,'11.05).
  19. 長山成美, 湊奈穂美, 中多充世, 榎藤雄一郎, 垣内無一, 中西恵美, 田中恵子, 松井 真, 楠 進: 外眼筋の完全麻痺を伴った咽頭・頸部・上腕型ギラン・バレー症候群の一例, 第22回日本末梢神経学会学術集会,(宜野湾,'11.09).
  20. 湊奈穂美, 中多充世, 垣内無一, 中西恵美, 長山成美, 田中恵子, 正木康史, 松井 真: 脊髄長大病変と消長を繰り返す多発性大脳白質病変を呈した一例, 第23回日本神経免疫学会学術集会,(東京,'11.09).
  21. 田中恵子: NMDA受容体抗体と神経疾患, 第23回日本神経免疫学会学術集会,(東京,'11.09).
  22. 田中恵子, 本山りえ, 中多充世, 田中正美, 松井 真, 加藤伸郎: てんかんを主徴とするNMDA受容体脳炎-抗体の神経機能・形態に及ぼす効果-, 第45回日本てんかん学会,(新潟,'11.10).

#### 地方学会・研究会（一般演題）

1. 石垣靖人, 及川陽三郎, 中村有香, 中川秀昭, 友杉直久, 竹上 勉: 走査型電子顕微鏡によるダニ(Haemaphysalis flava)の観察, 第66回日本衛生動物学会西日本支部大会 第6回日本衛生動物学会西日本支部例会,(金沢,'11.10).

2. 石垣靖人, 及川陽三郎, 中村有香, 中川秀昭, 友杉直久, 竹上 勉: 走査型電子顕微鏡によるダニ (*Haemaphysalis flava*) の観察, 第66回日本衛生動物学会西日本支部大会 第6回日本衛生動物学会西日本支部例会, (金沢, '11.10).
3. 村上 学, 及川陽三郎, 上村 清, 竹上 勉: 石川県内豚舎近辺で行ったドライアイストラップによるコガタアカイエカの採集とJEV分離, 第66回日本衛生動物学会西日本支部大会, (金沢, '11.10).
4. 垣内無一, 田中恵子, 羽柴奈穂美, 中多充世, 権藤雄一郎, 中西恵美, 長山成美, 松井 真: せん妄・痙攣、脱力を繰り返しcerebral amyloid angiopathy related inflammationと考えられた一例, 日本内科学会北陸支部主催第213回北陸地方会, (金沢, '11.03).
5. 加藤 諒, 中川 研, 北楯祥子, 及川 卓, 土原一真, 井口晶晴, 長内和弘, 梶 博久, 田中恵子, 垣内無一: 呼吸不全、心不全を呈したDuchenne型筋ジストロフィーの症候性保因者, 第213回日本内科学会北陸地方会, (金沢, '11.03).
6. 中多充世, 山田奏子, 湊 奈穂美, 垣内無一, 中西恵美, 長山成美, 田中恵子, 松井 真: 両側声帯麻痺をきたした脳梗塞の一例, 第130回日本神経学会東海北陸地方会, (名古屋, '11.07).
7. 中多充世, 湊奈穂美, 垣内無一, 中西恵美, 長山成美, 田中恵子, 利波久雄, 松井 真: 当初急性脊髄炎が疑われた脊髄梗塞の一例, 第131回日本神経学会東海北陸地方会, (富山, '11.10).
8. 柴田奈央子, 北川和子, 萩原健太, 松井 真, 佐々木洋, 田中恵子: シェーグレン症候群における抗アクアポリン 5 抗体の検討, 第31回金沢医科大学眼科研究会, (金沢, '11.11).

#### その他 (一般演題)

1. 石垣靖人, 中村有香, 中川秀昭, 友杉直久, 竹上 勉, 栗原孝行, 古賀博則, 辰野貴則, 高野文英: イオン液体による生体試料のSEM観察, 金沢医科大学医学会第47回学術集会, (内灘, '11.07).
2. 高田尊信, 河南崇典, 岩男 悠, 中島章夫, 正木康史, 石垣靖人, 竹上 勉, 梅原久範, 友杉直久: IgG4関連疾患患者血清のプロテオミクス解析, IgG4 5thミーティング, (金沢, '11.08), IgG4 5thミーティングプログラム・講演抄録集, 16, 2011.

## 細胞医学研究分野

### 学術論文

#### 原著

1. K. Fujikawa-Yamamoto, M. Miyagoshi, X. Luo, H. Yamagishi: DNA-unstable decaploid mouse H1 (ES) cells established from DNA-stable pentaploid H1 (ES) cells polyploidized using demecolcine. *Cell Prolif.*, 44: 111 – 119, 2011.
2. K. Fujikawa-Yamamoto, M. Miyagoshi, X. Luo, H. Yamagishi: Hexaploid H1 (ES) cells established from octaploid H1 cells are as DNA stable as pentaploid H1 cells. *Human Cell*, 24: 13 – 20, 2011.
3. K. Fujikawa-Yamamoto, M. Miyagoshi, H. Yamagishi, T. Ota: Haploid unit-ploidy transition of tetraploid and octaploid H1 (ES) cells in long-term culturing. *Human Cell*, 24: 78 – 85, 2011.

### 学会・研究会発表

#### 国際学会（一般演題）

1. K. Fujikawa-Yamamoto, M. Miyagoshi, H. Yamagishi, X. Luo: Haploid unit-ploidy transition of tetraploid and octaploid H1 (ES) cells in long-term culturing. ISAC XXVI International Congress (Baltimore, 2011.05)

#### 全国学会（一般演題）

1. 藤川孝三郎、宮越稔、山岸裕子、羅賢雯：安定6倍体マウスH1 (ES)細胞の樹立、第21回日本サイトメトリー学会(京都、2011.06)

## 腫瘍生物研究分野

### 学術論文

#### 原著

1. K. Fujikawa-Yamamoto, M. Miyagoshi, H. Yamagishi, T. Ota: Haploid unit-ploidy transition of tetraploid and octaploid H1 (ES) cells in long-term culturing. Human Cell, 24 : 78–85, 2011.

### 学会・研究会発表

#### 全国学会・研究会（一般演題）

1. 太田隆英, 岡本茉佑美, 古賀里美, 三木智晴, 達家雅明: がん細胞におけるRhoGDI $\beta$ の細胞内局在と役割, 第21回日本サイトメトリー学会, (京都, '11.06).
2. 太田隆英, 達家雅明: RhoGDI $\beta$ はcentrosomeの機能制御を介して悪性化に関わっている, 第20回日本がん転移学会, (浜松, '11.06).
3. (達家雅明), 太田隆英, 嶋本文雄: Survivinは大腸癌リンパ節転移マーカーとして有用である, 第20回日本がん転移学会, (浜松, '11.06).
4. 太田隆英, 前田雅代, 古賀里美, 岡本茉佑美, 三木智晴, 渡辺健多, 達家雅明: RhoGDI $\beta$ はcentrosomeに局在しM期過程で機能している, 第70回日本癌学会, (名古屋, '11.10).
5. (渡辺健多), 古家早苗, 岡本茉佑美, 藤井幹子, 古賀里美, 三木智晴, 太田隆英, 齊 広宝, 嶋本文雄, 達家雅明: モノADPリボシル化酵素群蛋白質PARP-6による細胞増殖抑制効果, 第70回日本癌学会, (名古屋, '11.10).
6. (岡本茉佑美), 藤井幹子, 古家早苗, 古賀里美, 三木智晴, 渡辺健多, 嶋本文雄, 太田隆英, 達家雅明: tRNAメチル化酵素SAKI/NSUN2/MISUのノックダウン細胞におけるX線照射後の多核形成頻度増加について, 第70回日本癌学会, (名古屋, '11.10).
7. (三木智晴), 岡本茉佑美, 藤井幹子, 古賀里美, 古家早苗, 渡辺健多, 嶋本文雄, 太田隆英, 達家雅明: サバイビンとアノイキス: 変異移入による解析, 第70回日本癌学会, (名古屋, '11.10).
8. (古賀里美), 岡本茉佑美, 藤井幹子, 古家早苗, 三木智晴, 渡辺健多, 森俊雄, 太田隆英, 達家雅明: 3型カスパーゼによりN末欠失したRhoGDI $\beta$ は細胞極性の喪失に関与する, 第70回日本癌学会, (名古屋, '11.10).

## 遺伝子機能研究分野

### 学術論文

#### 原著

1. (QS.Xia), Y.Ishigaki, X.Zhao, T.Shimasaki, H.Nakajima, H.Nakagawa, T.Takegami, ZH.Chen, Y.Motoo : Human SMG-1 is involved in gemcitabine-induced primary microRNA-155/BIC up-regulation in human pancreatic cancer PANC-1 cells, *Pancreas*, 40 : 55 – 60, 2011.
2. H.Osada, Y.Yoshitake, T.Ikeda, Y.Ishigaki, T.Takata, N.Tomosugi, H.Sasaki, H.Yonekura : Ultraviolet B-induced expression of amphiregulin and growth differentiation factor 15 in human lens epithelial cells, *Mol. Vis.*, 17 : 159 – 169, 2011.
3. (H.Suzuki), K.Ozaki, K.Sano, A.H.M.Khurshid Alam, Y.Nakamura, Y.Ishigaki, K.Kawahara, T.Tsukahara : Comprehensive analysis of alternative splicing and functionality in neuronal differentiation of P19 cells., *PLoS ONE*, 6 : e16880, 1 – 11, 2011.
4. (T.Murayama), C.Bi, Y.Li, Y.Ishigaki, F.Takano, T.Takegami, T.Ohta, H.Sumino, K.Ubukata, T.Takahashi : Inhibitory effects of statins on cytomegalovirus production in human cells: comprehensive analysis of gene expression profiles, *J. Exp. Clin. Med.*, 3 : 40 – 45, 2011.
5. Y.Ishigaki, Y.Nakamura, T.Takehara, N.Nemoto, T.Kurihara, H.Koga, H.Nakagawa, T.Takegami, N.Tomosugi, S.Miyazawa, S.Kuwabata : Ionic liquid enables simple and rapid sample preparation of human culturing cells for scanning electron microscope analysis, *Microsc. Res. Tech.*, 74 : 415 – 420, 2011.
6. (J.F.Guo), K.Higashi, Y.Ueda, Y.Ishigaki, T.Sakuma, M.Oguchi, T.Takegami, Y.Ohta, L.Zhang, K.Xu, H.Nishida, H.Tonami : VEGF-A and its isoform VEGF121 mRNA expression measured by quantitative real-time RT-PCR: correlation with F-18 FDG uptake and aggressiveness of lung adenocarcinoma : preliminary study, *Ann. Nucl. Med.*, 25 : 29 – 36, 2011.
7. T.Ikeda, L.Sun, N.Tsuruoka, Y.Ishigaki, Y.Yoshitomi, Y.Yoshitake, H.Yonekura : Hypoxia down-regulates sFlt-1 (sVEGFR-1) expression in human microvascular endothelial cells by a mechanism involving mRNA alternative processing, *Biochem. J.*, 436 : 399 – 407, 2011.
8. (R.Kurayama), N.Ito, Y.Nishibori, D.Fukuhara, Y.Akimoto, E.Higashihara, Y.Ishigaki, Y.Sai, K.Miyamoto, H.Endou, Y.Kanai, K.Yan : Role of amino acid transporter LAT2 in the activation of mTORC1 pathway and the pathogenesis of crescentic glomerulonephritis, *Lab. Invest.*, 91 : 992 – 1006, 2011.
9. Y.Ishigaki, Y.Nakamura, T.Takehara, T.Shimasaki, T.Tatsuno, F.Takano, Y.Ueda, Y.Motoo, T.Takegami, H.Nakagawa, S.Kuwabata, N.Nemoto, N.Tomosugi, S.Miyazawa : Scanning electron microscopy with an ionic liquid reveals the loss of mitotic protrusions of cells during the epithelial-mesenchymal transition, *Microsc. Res. Tech.*, 74 : 1024 – 1031, 2011.
10. Y.Ishigaki, Y.Nakamura, T.Takehara, T.Kurihara, H.Koga, T.Takegami, H.Nakagawa, N.Nemoto, N.Tomosugi, S.Kuwabata, S.Miyazawa : Comparative study of hydrophilic and hydrophobic ionic liquids for observing cultured human cells by scanning electron microscopy., *Microsc. Res. Tech.*, 74 : 1104 – 1108, 2011.
11. J.Moriya, R.Chen, J.Yamakawa, K.Sasaki, Y.Ishigaki, T.Takahashi : Resveratrol improves hippocampal atrophy in chronic fatigue mice by enhancing neurogenesis and inhibiting apoptosis of granular cells, *Arch. Oral Biol.*, 34 : 354 – 359, 2011.

#### 総説

1. Y.Motoo, T.Shimasaki, Y.Ishigaki, H.Nakajima, K.Kawakami, T.Minamoto : Metabolic disorder, inflammation, and deregulated molecular pathways converging in pancreatic cancer development : Implications for new therapeutic strategies, *Cancers (Basel)*, 3 : 446 – 460, 2011.

## 学会・研究会発表

### 国際学会（シンポジウム）

1. T.Ikeda, Y.Yoshitomi, Y.Ishigaki, Y.Yoshitake, H.Yonekura : Soluble VEGFR-1 production is down-regulated under hypoxia in human microvascular endothelial cells by a mechanism involving alternative mRNA 3' -end processing, The Molecular Biology Society of Japan The 11th Spring Symposium International Symposium on Tumor Biology in Kanazawa, (Kanazawa, '11.05).

### 国際学会（一般演題）

1. T.Okuda, Y.Tachi, N.Kawahara, N.Kato, Y.Ishigaki, E.Hatano, Y.Yasuda, T.Matsumoto : Hyaluronidase-4 expression in a rat spinal cord hemisection model, Second Annual Meeting of Cervical Spine Research Society Asia Pacific Section (CSRS-AP 2011), (Busan, '11.04).
2. T.Ikeda, Y.Yoshitomi, Y.Ishigaki, Y.Yoshitake, H.Yonekura : Hypoxia down-regulates sFlt-1 (sVEGFR-1) expression in human microvascular endothelial cells by a mechanism involving mRNA alternative processing, 36th FEBS Congress, (Torino, '11.06).
3. Y.Yoshitake, H.Osada, T.Ikeda, Y.Yoshitomi, Y.Ishigaki, H.Sasaki, H.Yonekura : Ultraviolet B-induced expression of amphiregulin and growth differentiation factor 15 in human lens epithelial cells, 36th FEBS Congress, (Torino, '11.06).
4. T.Takegami, M.Murakami, M.Nukuzuma, Y.Ishigaki : Physiological function of Japanese encephalitis virus protein NS4a, XV International Congress of Virology, (Sapporo, '11.09).
5. N.Nakaya, Y.Ishigaki, Q.Bian, S.Ma, T.Shimasaki, H.Nakajima, Y.Motoo : Molecular mechanisms of TP53/NP1 in the gemcitabine sensitivity, The International Pancreatic Research Forum 2011, (Osaka, '11.11).

### 全国学会・研究会（特別講演）

1. 石垣靖人 : mRNAの分子構造可視化と結合タンパク質の機能解析, 医学生物学電子顕微鏡技術学会第27回学術講演会および総会, (徳島, '11.05).
2. 島崎猛夫, 石垣靖人, 高田尊信, 中村有香, 川上和彦, 上田順彦, 小坂健夫, 源 利成, 友杉直久, 元雄良治 : ゲムシタビン単剤療法の壁への挑戦 : 新規標的分子の同定と腫瘍化学療法への展望, 第42回日本腫瘍学会大会, (弘前, '11.07).

### 全国学会・研究会（シンポジウム）

1. (高野文英), Chanxiao Bi, 辰野貴則, 石垣靖人, 中野裕子, 高橋知也, 太田富久 : 白鶴霊芝エキスのマウス小腸パイエル板サイトカイン産生・抗体産生に及ぼす影響, および発現遺伝子の網羅的解析, 第4回食品薬学シンポジウム, (東京, '11.10).
2. 石垣靖人 : 未知な細胞構造体、Processing bodyの構造と機能, 第12回医学生物学電子顕微鏡シンポジウム, (浜松, '11.11).
3. 石垣靖人, 中村有香, 中川秀昭, 友杉直久, 竹上 勉 : 未知な細胞構造体、Processing bodyの構造と機能, 第12回 医学生物学電子顕微鏡シンポジウム, (浜松, '11.11).
4. 島崎猛夫, 石垣靖人, 高田尊信, 中村有香, 川上和之, 舟木 洋, 上田順彦, 小坂健夫, 友杉直久, 源 利成, 元雄良治 : 腫瘍細胞におけるgemcitabine誘導性EMTに関連する新規分子の同定, 第22回日本消化器癌発生学会, (佐賀, '11.11).

### 全国学会・研究会（一般演題）

1. 小林 誠, 長内和弘, 石垣靖人, 周 敏, 北楯祥子, 四宮祥平, 山谷淳代, 齋藤雅俊, 小島好司, 藤本由貴, 中川 研, 及川 卓, 土原一真, 井口晶晴, 黄 正寿, 梅 博久 : LECラット肺胞II型上皮細胞におけるRab38遺伝子導入による発現遺伝子の検討, 第51回日本呼吸器学会学術講演会, (東京, '11.04), 日呼吸会誌, 49: 292, 2011.
2. (彌永このみ), 前川二太郎, 霜村典宏, 中村有香, 石垣靖人, 竹上 勉, 友杉直久 : 担子菌類におけるイオン液体を用いた観察法, 医学生物学電子顕微鏡技術学会 第27回学術講演会および総会, (徳島, '11.05).
3. 館 慶之, 奥田鉄人, 川原範夫, 波多野栄重, 松本忠美, 加藤伸郎, 石垣靖人 : ラット脊髄切断モ

- デルにおけるHyaluronidase-4の発現について, 第26回日本脊髄外科学会, (沼津, '11.06), 第26回日本脊髄外科学会プログラム・抄録集, 171, 2011.
4. 高田尊信, 河南崇典, 岩男 悠, 石垣靖人, 正木康史, 中村拓路, 中島章夫, 三木美由貴, 坂井知之, 澤木俊興, 藤田義正, 福島俊洋, 竹上 勉, 梅原久範, 友杉直久: IgG4関連疾患患者血清のプロテオミクス解析, 日本プロテオーム学会2011年会, (新潟, '11.07), 日本プロテオーム学会2011年会プログラム・予稿集, 154, 2011.
  5. (中井隆人), 石垣靖人, 辰野貴則, 高野文英, 太田富久, 西浦英樹: コウヤマエキスのNrf2活性化による抗老化への可能性, 第64回日本酸化ストレス学会学術集会, (北海道, '11.07).
  6. 東海林博樹, 島村英理子, 石垣靖人, 西 望, 中村隆範, 島田ひろき, 八田稔久: ラット胎盤由来細胞株Rcho-1におけるガレクチンファミリーの発現, 第51回日本先天異常学会学術集会, (東京, '11.07).
  7. 高田尊信, 河南崇典, 神澤輝美, 岩男 悠, 正木康史, 石垣靖人, 中村拓路, 中島章夫, 三木美由貴, 坂井知之, 澤木俊興, 藤田義正, 福島俊洋, 竹上 勉, 梅原久範, 友杉直久: IgG4関連疾患患者血清のプロテオミクス解析, 第36回日本医用マススペクトル学会年会, (大阪, '11.09), 第36回日本医用マススペクトル学会年会プログラム・抄録集, 44, 2011.
  8. 島崎猛夫, 石垣靖人, 高田尊信, 中村由香, 川上和之, 竹上 勉, 友杉直久, 源 利成, 元雄良治: 膵癌の新規治療標的としてのglycogen synthase kinase (GSK) 3 $\beta$ : 化学療法戦略の新展開, 第70回日本癌学会学術総会, (名古屋, '11.10).
  9. 舘 慶之, 奥田鉄人, 川原範夫, 加藤伸郎, 石垣靖人, 波多野栄重, 松本忠美: ラット脊髄切断モデルにおけるHyaluronidase-4の発現について, 第26回日本整形外科学会基礎学術集会, (前橋, '11.10), 日整会誌, 85: S1085, 2011.
  10. Y.Yoshitake, T.Ikeda, Y.Yoshitomi, Y.Ishigaki, H.Yonekura: Increased expression of Epac2 during in vitro tube formation in human microvascular endothelial cells, The 34th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan, (Yokohama, '11.12).
  11. 石垣靖人, 中村有香, 島崎猛夫, 元雄良治, 中川秀昭, 宮澤七郎, 桑畑 進, 友杉直久, 竹上 勉: イオン液体を用いた走査型電子顕微鏡観察法の確立とEMTを誘導した細胞, 第34回分子生物学会, (横浜, '11.12).
  12. 竹上 勉, 蔡 開琳, 張 珺, 石垣靖人, 村上 学: Biological significance of interaction of HCV protein NS3 and host proteins, 第34回日本分子生物学会, (横浜, '11.12).
  13. (津田哲哉), 望月衛子, 岸田祥子, 早川枝李, 石垣靖人, 根本典子, 桑畑 進: 生物試料の迅速SEM観察に適した室温イオン液体の探索, 第2回イオン液体討論会, (京都, '11.12).

#### 地方学会・研究会 (一般演題)

1. 池田崇之, 吉富泰央, 石垣靖人, 吉竹佳の, 米倉秀人: 低酸素刺激による微小血管内皮細胞の可溶性VEGF受容体 (可溶性Flt-1) 産生の抑制, 日本生化学会北陸支部第29回大会, (金沢, '11.05), 生化学, 83: 666, 2011.
2. 池田崇之, 吉富泰央, 石垣靖人, 吉竹佳の, 米倉秀人: 低酸素刺激による微小血管内皮細胞の可溶性VEGF受容体 (可溶性Flt-1) 産生の抑制, RNAフロンティアミーティング2011, (大府, '11.08).
3. 石垣靖人, 及川陽三郎, 中村有香, 中川秀昭, 友杉直久, 竹上 勉: 走査型電子顕微鏡によるダニ (*Haemaphysalis flava*) の観察, 第66回日本衛生動物学会西日本支部大会 第6回日本衛星動物学会西日本支部例会, (金沢, '11.10).

#### その他 (シンポジウム)

1. 石垣靖人, 飯田香緒里, 西村訓弘: medU-net ワーキンググループ活動報告 (人材ワーキンググループ), medU-net第一回シンポジウム, (東京, '11.03).

#### その他 (一般演題)

1. 高田尊信, 島崎猛夫, 石垣靖人, 元雄良治, 友杉直久: 膵癌培養細胞PANC-1に対する塩酸ゲムシタビンの作用についてのプロテオミクス解析, 金沢医科大学医学会第47回学術集会, (金沢, '11.07).
2. 池田崇之, 吉富泰央, 石垣靖人, 吉竹佳の, 米倉秀人: 低酸素刺激による微小血管内皮細胞の可溶性VEGF受容体 (可溶性Flt-1) 産生の抑制, 金沢医科大学医学会第47回学術集会, (内灘, '11.07).
3. 東海林博樹, 島村英理子, 島田ひろき, 八田稔久, 石垣靖人: 胎盤栄養膜由来細胞株Rcho-1におけるガレクチンファミリーの発現, 金沢医科大学医学会第47回学術集会, (内灘, '11.07).

4. 長内和弘, 小林 誠, 黄 正寿, 梅 博久, 石垣靖人, 樋口純子: 肺胞Ⅱ型上皮細胞における肺サーファクタント輸送異常と間質性肺炎の関連, 金沢医科大学医学会第47回学術集会, (内灘, '11.07).
5. 石垣靖人, 中村有香, 中川秀昭, 友杉直久, 竹上 勉, 栗原孝行, 古賀博則, 辰野貴則, 高野文英: イオン液体による生体試料のSEM観察, 金沢医科大学医学会第47回学術集会, (内灘, '11.07).
6. 高田尊信, 河南崇典, 岩男 悠, 中島章夫, 正木康史, 石垣靖人, 竹上 勉, 梅原久範, 友杉直久: IgG4関連疾患患者血清のプロテオミクス解析, IgG4 5thミーティング, (金沢, '11.08), IgG4 5thミーティングプログラム・講演抄録集, 16, 2011.

## 加齢制御研究分野

### 学術論文

#### 原著

1. H.Osada, Y.Yoshitake, T.Ikeda, Y.Ishigaki, T.Takata, N.Tomosugi, H.Sasaki, H.Yonekura : Ultraviolet B-induced expression of amphiregulin and growth differentiation factor 15 in human lens epithelial cells, *Mol. Vis.*, 17 : 159 – 169, 2011.
2. Y.Ishigaki, Y.Nakamura, T.Takehara, N.Nemoto, T.Kurihara, H.Koga, H.Nakagawa, T. Takegami, N.Tomosugi, S.Miyazawa, S.Kuwabata : Ionic liquid enables simple and rapid sample preparation of human culturing cells for scanning electron microscope analysis, *Microsc. Res. Tech.*, 74 : 415 – 420, 2011.
3. T.Kuhara, M.Ohse, Y.Inoue, A.J.L.Cooper : A GC/MS-based metabolomic approach for diagnosing citrin deficiency, *Anal. Bioanal. Chem.*, 400 : 1881 – 1894, 2011.
4. T.Kuhara, Y.Inoue, M.Ohse, B.F.Krasnikov, A.J.L.Cooper : Urinary 2-hydroxy-5-oxoproline, the lactam form of  $\alpha$ -ketoglutaramate, is markedly increased in urea cycle disorders, *Anal. Bioanal. Chem.*, 400 : 1843 – 1851, 2011.
5. Y.Ishigaki, Y.Nakamura, T.Takehara, T.Kurihara, H.Koga, T.Takegami, H.Nakagawa, N. Nemoto, N.Tomosugi, S.Kuwabata, S.Miyazawa : Comparative study of hydrophilic and hydrophobic ionic liquids for observing cultured human cells by scanning electron microscopy., *Microsc. Res. Tech.*, 74 : 1104 – 1108, 2011.
6. (T.Saheki), K.Inoue, H.Ono, A.Tushima, N.Katsura, M.Yokogawa, Y.Yoshidumi, T.Kuhara, M.Ohse, K.Eto, T.Kadowaki, D.S.Sinasc, K.Kobayashi : Metabolomic analysis reveals hepatic metabolite perturbations in citrin/mitochondrial glycerol-3-phosphate dehydrogenase double-knock-out mice, a model of human citrin deficiency, *Mol. Genet. Metab.*, 104 : 492 – 500, 2011.
7. (A.Shakor), M.Taniguchi, K.Kitatani, M.Hashimoto, S.Asano, A.Hayashi, K.Nomura, J.Bielawski, A.Bielawska, K.Watanabe, T.Kobayashi, Y.Igarashi, H.Umehara, H.Takeya, T.Okazaki : Sphingomyelin synthase 1-generated sphingomyelin plays an important role in transferrin trafficking and cell proliferation, *J. Biol. Chem.*, 286 : 36053 – 36062, 2011.
8. (M.Yano), K.Watanabe, T.Yamamoto, K.Ikeda, T.Senokuchi, M.Lu, T.Kadomatsu, H.Tsukano, M.Ikawa, M.Okabe, S.Yamaoka, T.Okazaki, H.Umehara, T.Gotoh, W.Song, K.Node, R.Taguchi, K.Yamagata, Y.Oike : Mitochondrial dysfunction and increased reactive oxygen species impair insulin secretion in sphingomyelin synthase 1-null mice, *J. Biol. Chem.*, 286 : 3992 – 4002, 2011.
9. (K.Fujiwara), K.Kitatani, K.Fukushima, H.Yazama, H.Umehara, M.Kikuchi, Y.Igarashi, H.Kitano, T.Okazaki : Inhibitory effects of dietary glucosylceramides on squamous cell carcinoma of the head and neck in NOD/SCID mice, *Int. J. Clin. Oncol.*, 16 : 133 – 140, 2011.
10. (M.Yano), K.Watanabe, T.Yamamoto, K.Ikeda, T.Senokuchi, M.Lu, T.Kadomatsu, H.Tsukano, M.Ikawa, M.Okabe, S.Yamaoka, T.Okazaki, H.Umehara, T.Gotoh, W.Song, K.Node, R.Taguchi, K.Yamagata, Y.Oike : Mitochondrial dysfunction and increased reactive oxygen species impair insulin secretion in sphingomyelin synthase 1-null mice, *J. Biol. Chem.*, 286 : 3992 – 4002, 2011.

#### その他

1. Y.Inoue, M.Ohse : Prenatal diagnosis of methylmalonic aciduria by measuring methylmalonic acid in dried amniotic fluid on filter paper using gas chromatography-mass spectrometry, *Anal. Bioanal. Chem.*, 400 : 1953 – 1958, 2011.

### 学会・研究会発表

#### 国際学会（シンポジウム）

1. (矢野正人), 山本格士, 渡辺 研, 岡崎俊朗, 尾池雄一 : スフィンゴ脂質代謝異常による病態発症

機序の解析, 第84回日本生化学会大会, (京都, '11.09).

#### 全国学会・研究会 (特別講演)

1. 島崎猛夫, 石垣靖人, 高田尊信, 中村有香, 川上和彦, 上田順彦, 小坂健夫, 源 利成, 友杉直久, 元雄良治: ゲムシタビン単剤療法の壁への挑戦: 新規標的分子の同定と膀胱癌化学療法への展望, 第42回日本膀胱癌学会大会, (弘前, '11.07).

#### 全国学会・研究会 (シンポジウム)

1. (矢野正人), 山本格士, 渡辺 研, 岡崎俊朗, 尾池雄一: スフィンゴ脂質代謝異常による病態発症機序の解析, 第84回日本生化学会大会, (京都, '11.09).
2. 島崎猛夫, 石垣靖人, 高田尊信, 中村有香, 川上和之, 舟木 洋, 上田順彦, 小坂健夫, 友杉直久, 源 利成, 元雄良治: 膀胱癌細胞におけるgemcitabine誘導性EMTに関連する新規分子の同定, 第22回日本消化器癌発生学会, (佐賀, '11.11).

#### 全国学会・研究会 (一般演題)

1. 北川和子, 黒瀬 望, 正木康史, 梅原久範, 友杉直久, 佐々木洋: IgG4関連涙腺炎の5例, 第35回角膜カンファレンス2011, (東京, '11.02).
2. (彌永このみ), 前川二太郎, 霜村典宏, 中村有香, 石垣靖人, 竹上 勉, 友杉直久: 担子菌類におけるイオン液体を用いた観察法, 医学生物学電子顕微鏡技術学会 第27回学術講演会および総会, (徳島, '11.05).
3. 上田忠司, 村野秀和, 西川克三, 松井 忍: 抗ムスカリン2(M2)受容体抗体による心筋傷害, 日本顕微鏡学会, (福岡, '11.05), 顕微鏡, 46:238, 2011.
4. (谷口 真), 北谷和之, 林 輝, 田口良光, 橋本真由美, 浅野智志, 梅原久範, 武谷浩之, 岡崎俊朗: Ceramide-mediated XIAP degradation through cathepsin B in IL-2 deprived natural killer cells, 第53回日本脂質生化学会, (東京, '11.05).
5. 高田尊信, 河南崇典, 岩男 悠, 石垣靖人, 正木康史, 中村拓路, 中島章夫, 三木美由貴, 坂井知之, 澤木俊興, 藤田義正, 福島俊洋, 竹上 勉, 梅原久範, 友杉直久: IgG4関連疾患におけるプロテオミクスの解析, 第11回日本蛋白質科学会年会, (大阪, '11.06), 第11回日本蛋白質科学会年会プログラム・要旨集, 75, 2011.
6. 藤本圭司, 中川 卓, 木村庄吾, 井村淳子, 近澤芳寛, 羽山智之, 奥山 宏, 山谷秀喜, 浅香充宏, 友杉直久, 横山 仁: 膜性腎症における尿中CD80の検討, 第54回日本腎臓学会学術総会, (横浜, '11.06), 日本腎臓学会誌, 53: 361, 2011.
7. 高田尊信, 河南崇典, 岩男 悠, 石垣靖人, 正木康史, 中村拓路, 中島章夫, 三木美由貴, 坂井知之, 澤木俊興, 藤田義正, 福島俊洋, 竹上 勉, 梅原久範, 友杉直久: IgG4関連疾患患者血清のプロテオミクス解析, 日本プロテオーム学会2011年会, (新潟, '11.07), 日本プロテオーム学会2011年会プログラム・予稿集, 154, 2011.
8. 岩男 悠, 土田秀行, 高田尊信, 正木康史, 中村拓路, 中島章夫, 三木美由貴, 坂井知之, 澤木俊興, 河南崇典, 藤田義正, 田中真生, 福島俊洋, 友杉直久, 梅原久範: IgG4関連疾患におけるプロテオミクスの解析, 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会、第20回国際リウマチシンポジウム, (神戸, '11.07).
9. (窪田成寿), 上仁数義, 吉田哲也, 岡田裕作, 高山達也, 久原とみ子: 難治性の尿路結石を呈した原発性高シュウ酸尿症2型の1例, 日本尿路結石症学会第21回学術集会, (千葉, '11.08), 日本尿路結石症学会誌, 10: 34, 2011.
10. 高田尊信, 河南崇典, 神澤輝美, 岩男 悠, 正木康史, 石垣靖人, 中村拓路, 中島章夫, 三木美由貴, 坂井知之, 澤木俊興, 藤田義正, 福島俊洋, 竹上 勉, 梅原久範, 友杉直久: IgG4関連疾患患者血清のプロテオミクス解析, 第36回日本医用マススペクトル学会年会, (大阪, '11.09), 第36回日本医用マススペクトル学会年会プログラム・抄録集, 44, 2011.
11. (光武 進), 横田はづき, 座間宏太, 吉田哲也, 田中美樹, 三井 優, 武本 浩, 岡崎俊朗, 渡辺 研, 五十嵐靖之: スフィンゴミエリン合成酵素SMS2は脂肪滴の形成に関与する, 第84回日本生化学会大会, (京都, '11.09).
12. (座間宏太), 光武 進, 渡辺 研, 岡崎俊朗, 五十嵐靖之: SMS2特異的阻害剤スクリーニング方法の開発, 第84回日本生化学会大会, (京都, '11.09).
13. 澤木俊興, 佐藤智美, 中村拓路, 中島章夫, 岩男 悠, 三木美由貴, 藤田義正, 田中真生, 正木康

- 史, 福島俊洋, 岡崎俊朗, 梅原久範: シェーグレン症候群診断における唾液分泌量試験の妥当性の検討, 第20回日本シェーグレン症候群学会, (金沢, '11.09).
14. W.Lusi, M.Hashimoto, S.Asano, K.Kitatani, T.Yokota, T.Okazaki: Control of Hematopoietic sytem cells by sphingomyelin synthase 1, The 84th Annual Meeting of the Japanese Biochemical Society, (Kyoto, '11.09).
  15. 久原とみ子, 大瀬守眞, 田村 彰, 南 弘一, 木岡直美, 細井洋平, 谷口留美, 佐藤敦志, 高見澤勝: GC/MSメタボローム解析によるモリブデン補因子欠損症の迅速化学診断, 第36回日本医用マススペクトル学会年会, (吹田, '11.09), JSBMS Letters, 36 Suppl: 49, 2011.
  16. 河南崇典, 高田尊信, 岩男 悠, 正木康史, 林 輝, 佐藤智美, 中村拓路, 中島章夫, 三木美由貴, 坂井知之, 澤木俊興, 藤田義正, 田中真生, 福島俊洋, 友杉直久, 岡崎俊朗, 梅原久範: IgG4関連疾患の疾患特異的に変動するタンパク質群の網羅解析, 第20回日本シェーグレン症候群学会, (金沢, '11.09).
  17. 島崎猛夫, 石垣靖人, 高田尊信, 中村由香, 川上和之, 竹上 勉, 友杉直久, 源 利成, 元雄良治: 膵癌の新規治療標的としてのglycogen synthase kinase (GSK) 3 $\beta$ : 化学療法戦略の新展開, 第70回日本癌学会学術総会, (名古屋, '11.10).
  18. W.Lusi, M.Hashimoto, S.Asano, K.Kitatani, T.Yokota, T.Okazaki: Control of Hematopoietic sytem cells by sphingomyelin synthase 1, The 84th Annual Meeting of the Japanese Biochemical Society, (Kyoto, '11.09).
  19. A.Hayashi, T.Fujii, Y.Yakura, K.Watanabe, K.Kitatani, T.Okazaki, H.Takeya: Sphingomyelin synthase 1 deletion in mice causes thrombocytopenia due to increased apoptosis, The 73th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, (Naogya, '11.10), Jpn. J. Clin. Hematol., 52: 299, 2011.

#### 地方学会・研究会（特別講演）

1. 岡崎俊朗: 細胞生死におけるセラミドとS1Pの相互作用－mTOR活性化制御を中心として－, 第4回セラミド研究会, (札幌, '11.10).

#### 地方学会・研究会（一般演題）

1. 瀧口義弘, 岩男 悠, 中島章夫, 田中真生, 正木康史, 佐藤智美, 中村拓路, 三木美由貴, 坂井知之, 澤木俊興, 藤田義正, 福島俊洋, 岡崎俊朗, 梅原久範: TPO受容体作動薬が有効であったSLE合併難治性血小板減少症の一例, 第55回北陸臨床免疫・症例検討／研究会, (金沢, '11.07).
2. 石垣靖人, 及川陽三郎, 中村有香, 中川秀昭, 友杉直久, 竹上 勉: 走査型電子顕微鏡によるダニ (*Haemaphysalis flava*) の観察, 第66回日本衛生動物学会西日本支部大会 第6回日本衛星動物学会西日本支部例会, (金沢, '11.10).
3. 能田拓也, 岩男 悠, 藤田義正, 佐藤智美, 中村拓路, 中島章夫, 三木美由貴, 坂井知之, 澤木俊興, 河南崇典, 田中真生, 正木康史, 福島俊洋, 岡崎俊朗, 梅原久範: 原因不明のマクロCK血症, 第56回北陸臨床免疫・症例検討／研究会, (金沢, '11.11).

#### その他（特別講演）

1. 久原とみ子: 役に立つ科学的解析ツールとしてのメタボロミクスの展開, MSインフォマティクスワークショップ, (富山, '11.03).
2. 久原とみ子: 創薬・予防医学・診断学・医療分野・健康食品／サプリメント開発研究のツールとして, GC/MSによるメタボロミクスの有効性, メタボロミクス ミニセミナー, (大阪, '11.05).
3. 久原とみ子: 創薬・予防医学・診断学・医療分野・健康食品／サプリメント開発研究のツールとして, GC/MSによるメタボロミクスの有効性, メタボロミクス ミニセミナー, (東京, '11.06).
4. 岡崎俊朗: 細胞生死におけるセラミドとS1Pの相互作用－mTOR活性化制御を中心として－, 第4回セラミド研究会, (札幌, '11.10).
5. 岡崎俊朗: Pivotal role of sphingomyelin through SMSs in transferrin traffic and CXCL12/CXCR4 axis-induced migration, 第16回分子生体膜研究所セミナー, (仙台, '11.11).

#### その他（一般演題）

1. 高田尊信, 島崎猛夫, 石垣靖人, 元雄良治, 友杉直久: 膵癌培養細胞PANC-1に対する塩酸ゲムシタビンの作用についてのプロテオミクス解析, 金沢医科大学医学会第47回学術集会, (金沢, '11.07).

2. 松井 理, 橋本優実, 高田尊信, 友杉直久, 橋本光正, 岩淵邦芳: DNA二重鎖切断修復関連蛋白質53BP1のBRCTドメインに結合する蛋白質の解析, 金沢医科大学医学会第47回学術集会, (内灘, '11.07).
3. 石垣靖人, 中村有香, 中川秀昭, 友杉直久, 竹上 勉, 栗原孝行, 古賀博則, 辰野貴則, 高野文英: イオン液体による生体試料のSEM観察, 金沢医科大学医学会第47回学術集会, (内灘, '11.07).
4. 高田尊信, 河南崇典, 岩男 悠, 中島章夫, 正木康史, 石垣靖人, 竹上 勉, 梅原久範, 友杉直久: IgG4関連疾患患者血清のプロテオミクス解析, IgG4 5thミーティング, (金沢, '11.08), IgG4 5thミーティングプログラム・講演抄録集, 16, 2011.
5. 石垣靖人, 中村有香, 島崎猛夫, 元雄良治, 中川秀昭, 宮澤七郎, 桑畑 進, 友杉直久, 竹上 勉: イオン液体を用いた走査型電子顕微鏡観察法の確立とEMTを誘導した細胞, 第34回分子生物学会, (横浜, '11.12).

## 糖化制御研究分野

### 学術論文

#### 原著

1. (Y.Ishibashi), T.Matsui, M.Takeuchi, S.Yamagishi : Rosuvastatin blocks advanced glycation end products-elicited reduction of macrophage cholesterol efflux by suppressing NADPH oxidase activity via inhibition of geranylgeranylation of Rac-1, Horm. Metab. Res., 43 : 619 – 624, 2011.
2. (S.Maeda), T.Matsui, M.Takeuchi, S.Yamagishi : Pigment epithelium-derived factor (PEDF) blocks advanced glycation end products (AGEs) - RAGE-induced suppression of adiponectin mRNA level in adipocytes by inhibiting NADPH oxidase- mediated oxidative stress generation, Int. J. Cardiol., 152 : 408 – 410, 2011.

#### 総説

1. 竹内正義, 瀧野純一, 兵庫秀幸, 山岸昌一 : NASHの発症・進展におけるtoxic AGEs (TAGE)-RAGE系の関与, アルコールと医生物, 30 : 100 – 106, 2011.
2. 竹内正義 : 生活習慣病におけるToxic AGEs (TAGE)-RAGE系の関与とその阻止, 日未病システム会誌, 17 : 73 – 79, 2011.

### 学会・研究会発表

#### 全国学会・研究会 (シンポジウム)

1. 竹内正義 : 1.生活習慣病におけるToxic AGEs (TAGE)-RAGE病因説と食事性AGEsのクロストーク, 第65回日本栄養・食糧学会, (東京, '11.05).
2. 竹内正義 : 生活習慣病におけるTAGE-RAGE系の関与とその阻止, 第1回糖化ストレス研究会, (東京, '11.10).
3. 竹内正義 : アンチエイジングにおけるTAGE-RAGE系の関与, 第14回日本補完代替医療学会, (金沢, '11.11).

#### 全国学会・研究会 (一般演題)

1. 竹内正義, 山岸昌一 : 3. 食後高血糖－酸化ストレス－心血管病連関とTAGE-RAGE系のクロストーク, 第54回日本糖尿病学会年次学術集会, (札幌, '11.05).
2. (前田沙耶香), 松井孝憲, 竹内正義, 山岸昌一 : 1.色素上皮由来因子は初期糖尿病性腎症においてAGE受容体の発現抑制により近位尿細管細胞障害を阻害する, 第54回日本糖尿病学会年次学術集会, (札幌, '11.05).
3. (松井孝憲), 井手悠一郎, 竹内正義, 山岸昌一 : 1.色素上皮由来因子はNF- $\kappa$ B活性の阻害を介して終末糖化産物によるメサングウム細胞の障害を抑制する, 第54回日本糖尿病学会年次学術集会, (札幌, '11.05).
4. (北原吉朗), 三浦恭子, 竹内正義, 山岸昌一 : 1.ナテグリニドとARB併用のAGEs-RAGE系抑制によるインスリン抵抗性改善効果の検討, 第54回日本糖尿病学会年次学術集会, (札幌, '11.05).
5. 竹内正義, 兵庫秀幸, 山岸昌一 : 1.非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)の発症・進展におけるtoxic AGEs (TAGE)-RAGE系の関与, 第11回日本抗加齢医学会総会, (京都, '11.05).
6. 上田忠司, 村野秀和, 西川克三, 松井 忍 : 抗ムスカリン2(M2)受容体抗体による心筋傷害, 日本顕微鏡学会, (福岡, '11.05), 顕微鏡, 46 : 238, 2011.
7. 竹内正義, 山岸昌一, 北田欽也, 武藤寿生, 村本弘昭 : 心腎連関におけるTAGE-RAGE系の関与, 第54回日本腎臓学会学術総会, (横浜, '11.06).
8. (岸田真嗣), 上田誠二, 山岸昌一, 竹内正義, 西山 成, 柴田幹子, 濱田真宏, 前田一石, 北林千津子, 森川 貴, 小西啓夫, 今西政仁 : 糖尿病腎症患者の血液透析導入時におけるAGEの変化と意義, 第54回日本腎臓学会学術総会, (横浜, '11.06).
9. (村本弘昭), 北田欽也, 武藤寿生, 竹内正義 : 透析患者における血清AGEs濃度～セベラマー塩酸塩投与の効果～, 第56回日本透析医学会学術集会・総会, (横浜, '11.06).
10. (澤田登起彦), 朴 景華, 竹内正義, 窪田敬一 : 肝細胞癌とAGEs, 第20回日本癌病態治療研究会,

- (東京,'11.06).
11. (神野正雄), 竹内正義, 渡邊愛子, 廣濱 準, 畠山尚久, 日浦理絵, 西山理香: 卵巣機能障害に対する新しい治療戦略: 終末糖化産物(AGE)の重要性, 第29回日本受精着床学会総会・学術講演会, (東京,'11.09).
  12. 竹内正義, 瀧野純一, 山岸昌一: 生活習慣病の発症・進展におけるTAGE-RAGE系の関与, 第84回日本生化学会大会, (京都,'11.09).
  13. (瀧野純一), 長嶺憲太郎, 堀 隆光, 竹内正義: NASHの発症・進展におけるTAGE-RAGE系の関与, 第84回日本生化学会大会, (京都,'11.09).
  14. (堀 英生), 永味千枝, 菊池千草, 竹内正義, 松永民秀: 糖尿病モデルラットの大腿動脈におけるスーパーオキシド産生増加機序及びプラバスタチンの慢性投与効果の検討, 第21回日本医療薬学会年会, (神戸,'11.10).
  15. (大田博明), 上村夕香理, 宮川信明, 竹内正義, 山岸昌一: AGE-RAGE系の骨粗鬆症への関与に関するPATH解析による検討, 第13回日本骨粗鬆症学会 骨ドック・健診分科会, (神戸,'11.11).
  16. 竹内正義, 山岸昌一, 兵庫秀幸, 神野正雄: 未病マーカーとしてのtoxic AGEs(TAGE)の役割, 第18回日本未病システム学会学術総会, (名古屋,'11.11).
  17. (甲斐田裕介), 深水 圭, 小原奈々, 中川陽介, 安藤亮太郎, 竹内正義, 上田誠二, 井上浩義, 東元祐一郎, 山岸昌一, 奥田誠也: AGEs-DNAアプタマーは糖尿病性糸球体障害を改善する, 第23回日本糖尿病性腎症研究会, (東京,'11.12).
  18. (神野正雄), 竹内正義, 渡邊愛子, 廣濱 準, 畠山尚久, 日浦理絵: 卵巣機能障害と終末糖化産物(AGE): AGE低下による新しい治療法の開発, 第56回日本生殖医学会学術講演会・総会, (横浜,'11.12).

## 遺伝子疾患研究分野

### 学会・研究会発表

#### 地方学会・研究会（一般演題）

1. 尾崎 守, 長尾嘉信, 高瀬悦子, 新井田要: 18番染色体検出用プローブ D18Z1 シグナルの大きさの極端な違いはシグナル数を見逃す危険がある。北陸臨床遺伝研究会, (内灘, '11.11).
2. 山口直孝, 柴田健雄, 藤井亮太, 笹川寿之, 牧野田知, 尾崎 守: 当科における羊水検査症例の検討, 第32回北陸臨床遺伝研究会, (内灘, '11.11).

## 腫瘍制御研究分野

### 著書

1. 中島日出夫, 元雄良治: 化学療法に伴う有害事象対策: B. 非血液毒性, 消化器がん化学療法ハンドブック, 25-36, 中外医学社, 東京, 2011.

### 学術論文

#### 原著

1. (QS.Xia), Y.Ishigaki, X.Zhao, T.Shimasaki, H.Nakajima, H.Nakagawa, T.Takegami, ZH.Chen, Y.Motoo: Human SMG-1 is involved in gemcitabine-induced primary microRNA-155/BIC up-regulation in human pancreatic cancer PANC-1 cells, *Pancreas*, 40: 55-60, 2011.
2. T.Fukushima, T.Nakamura, H.Iwao, A.Nakajima, M.Miki, T.Sato, T.Sakai, T.Sawaki, Y.Fujita, M.Tanaka, Y.Masaki, H.Nakajima, Y.Motoo, H.Umehara: Efficacy and safety of bortezomib plus dexamethasone therapy for refractory or relapsed multiple myeloma: once-weekly administration of bortezomib may reduce the incidence of gastrointestinal adverse events, *Anticancer Res.*, 31: 2297-2302, 2011.
3. Y.Ishigaki, Y.Nakamura, T.Takehara, T.Shimasaki, T.Tatsuno, F.Takano, Y.Ueda, Y.Motoo, T.Takegami, H.Nakagawa, S.Kuwabata, N.Nemoto, N.Tomosugi, S.Miyazawa: Scanning electron microscopy with an ionic liquid reveals the loss of mitotic protrusions of cells during the epithelial-mesenchymal transition, *Microsc. Res. Tech.*, 74: 1024-1031, 2011.
4. 島崎猛夫, 宮澤克人, 森山 学, 田中達朗, 佐藤 到, 中谷直喜, 中島日出夫, 久保杏奈, 鈴木孝治, 元雄良治: ホルモン不応性前立腺癌に対するドセタキセル/UFT療法, 泌紀, 57: 163-166, 2011.

#### 総説

1. Y.Motoo, T.Seki, K.Tsutani: Traditional Japanese medicine, Kampo: Its history and current status, *Chin. J. Integr. Med.*, 17: 85-87, 2011.
2. Y.Motoo, T.Shimasaki, Y.Ishigaki, H.Nakajima, K.Kawakami, T.Minamoto: Metabolic disorder, inflammation, and deregulated molecular pathways converging in pancreatic cancer development: Implications for new therapeutic strategies, *Cancers (Basel)*, 3: 446-460, 2011.
3. 佐藤 到, 元雄良治: 消化器: 膵炎, 治療, 93: 56-57, 2011.
4. (津谷喜一郎), 新井一郎, 元雄良治: Part1 漢方入門: 漢方医学の理解のために 漢方とエビデンス-日本東洋医学会EBM委員会の活動を主に, からだの科学 増刊, 45-48, 2011.

#### 症例報告

1. 守屋純二, 山川淳一, 元雄良治, 竹内健二: 頻回手術後の多愁訴に対して漢方治療が有効であった1症例, 痛みと漢方, 21: 115-117, 2011.
2. 中谷直喜, 佐藤 到, 島崎猛夫, 中島日出夫, 黒瀬 望, 野島孝之, 元雄良治: 心タンポナーデを伴った心臓原発血管肉腫の1例, 癌と化療, 38: 1353-1355, 2011.

#### その他

1. 元雄良治: Kampology, 漢方の臨, 58: 83-84, 2011.
2. 元雄良治: 現役で働く世代のがん対策, 衛生管理者だより, 47: 6-7, 2011.
3. 中谷直喜, 元雄良治: 治療に伴う看護特集 ケアに即効! 化学療法の薬 速習覚え書き: 7 抗生物質 1 ドキソルビシン, 2 エピルビシン, 3 アムルビシン, 4 イダルビシン, 5 プレオマイシン, プロフェッショナルがんナーシング, 1: 44-53, 2011.
4. 島崎猛夫, 佐藤 到, 元雄良治: 連載がん薬物療法専門医講座: がん薬物療法専門医のための模擬テスト14, 腫瘍内科, 7: 215-216, 2011.
5. 島崎猛夫, 佐藤 到, 元雄良治: 連載がん薬物療法専門医講座: がん薬物療法専門医のための模擬テスト14-解答と解析-, 腫瘍内科, 7: 298-302, 2011.
6. 元雄良治: 書評: 膵癌診療ポケットガイド, *Medicina*, 48: 849, 2011.

7. 山川淳一, 守屋純二, 元雄良治, 飯塚秀明: 三叉神経痛による不定愁訴に真武湯が有効であった1例, 脳神経外科と漢方 講演記録集, 1-3, 2011.
8. 元雄良治: 外来化学療法と腫瘍内科, 石川医報, 1499: 27-28, 2011.
9. 久司一葉, 前田修子, 森山 学, 島崎猛夫, 神田享勉, 河野由美子: 在宅患者が導尿を行うに当たり抱いた不安や経験したトラブルの有無とその内容, 癌と化療, 38(suppl I): 103-105, 2011.
10. 河野由美子, 前田修子, 森山 学, 島崎猛夫, 神田享勉, 久司一葉: 在宅導尿患者における使用物品の自己購入状況とその負担感に関する実態, 癌と化療, 38(suppl I): 106-108, 2011.
11. 前田修子, 森山 学, 島崎猛夫, 神田享勉, 河野由美子, 久司一葉: 在宅導尿患者への医療機関からの物品供給状況に関する研究, 癌と化療, 38(suppl I): 109-111, 2011.
12. 元雄良治, 黒岩祐治: 特集 I Part. II 対談: 21世紀型チーム医療と漢方, 漢方医, 35: 212-221, 2011.
13. (原 勲), 元雄良治: 第59回日本泌尿器科学会中部総会シンポジウム「泌尿器科抗癌化学療法: 最新レジメンの有効性と安全性」- 司会の言葉 -, 泌紀, 57: 151-152, 2011.

## 学会・研究会発表

### 国際学会 (シンポジウム)

1. Y.Motoo: Chemotherapy for pancreatic cancer: molecular analysis and clinical application, Asian Oncology Summit 2011, (Hong Kong SAR, '11.04).

### 国際学会 (一般演題)

1. Y.Motoo: Proposal of comparative analysis of herbal medicines among CJK and alignment of the ICTM Herbal Interventions with other international initiatives, WHO ICTM TAG Classification of Interventions, (Hong Kong SAR, China, '11.04).
2. Y.Motoo: Japanese viewpoint of ISO/TC249, The Second Plenary Meeting of ISO/TC249, (The Hague, the Netherlands, '11.05).
3. Y.Motoo: Evaluation of Japanese clinical practice guidelines based on Kampo descriptions, Guidelines International Network Conference 2011, (Seoul, Korea, '11.08).
4. Y.Motoo: Pancreatic cancer: experimental sensitization to gemcitabine and patient care with traditional Japanese medicine, International Conference on Cancer Prevention, (Seoul, Korea, '11.08).
5. H.Nakajima, T.Minamoto, Y.Motoo: HITS(FAM107B): Novel heat-shock induced protein as a maker for cancer progression and diagnosis, 16th World Congress on Advances in Oncology and 14th International Symposium on Molecular Medicine, (Rhodes Island, Greece, '11.10).
6. Y.Motoo, I.Arai, K.Tsutani: Evidence Reports on Kampo Treatment (EKAT), The First International Symposium for Japanese Kampo Medicine, (Munich, Germany, '11.11).
7. N.Nakaya, Y.Ishigaki, Q.Bian, S.Ma, T.Shimasaki, H.Nakajima, Y.Motoo: Molecular mechanisms of TP53/NP1 in the gemcitabine sensitivity, The International Pancreatic Research Forum 2011, (Osaka, '11.11).
8. Y.Motoo, I.Arai, T.Hakamatsuka: Japanese viewpoint on ICTM Interventions, Informal Consultation on Interventions Modeling, (Geneva, Switzerland, '11.12).

### 全国学会・研究会 (シンポジウム)

1. 島崎猛夫, 石垣靖人, 高田尊信, 中村有香, 川上和彦, 上田順彦, 小坂健夫, 源 利成, 友杉直久, 元雄良治: (特別企画) ゲムシタビン単剤療法の壁への挑戦: 新規標的分子の同定と膀胱癌化学療法への展望, 第42回日本膀胱学会大会, (弘前, '11.07).
2. 元雄良治: 和漢薬臨床研究の最前線: がん診療への和漢薬の応用: 臨床的エビデンスを求めて, 第28回和漢医薬学会学術大会, (富山, '11.08).
3. 中島日出夫, 源 利成, 元雄良治: 新規熱ショック誘導性蛋白質 (HITS) の発現を利用した癌の診断, 第22回日本消化器癌発生学会, (佐賀, '11.11).
4. 島崎猛夫, 石垣靖人, 高田尊信, 中村有香, 川上和之, 舟木 洋, 上田順彦, 小坂健夫, 友杉直久, 源 利成, 元雄良治: 膀胱癌細胞における gemcitabine 誘導性 EMT に関連する新規分子の同定, 第22回日本消化器癌発生学会, (佐賀, '11.11).

## 全国学会・研究会（一般演題）

1. 久司一葉, 前田修子, 島崎猛夫, 森山 学, 河野由美子: 在宅患者が導尿を行うにあたり抱いた不安や経験したトラブルの有無とその内容, 第22回日本在宅医療学会学術集会, (名古屋, '11.06).
2. 河野由美子, 前田修子, 島崎猛夫, 森山 学, 久司一葉: 在宅導尿患者における使用物品の自己購入状況とその負担感に関する実態, 第22回日本在宅医療学会学術集会, (名古屋, '11.06).
3. 前田修子, 森山 学, 島崎猛夫, 河野由美子, 久司一葉: 在宅導尿患者への医療機関からの物品供給状況に関する研究, 第22回日本在宅医療学会学術集会, (名古屋, '11.06).
4. I.Sato, N.Nakaya, T.Shimasaki, H.Nakajima, Y.Motoo: Prediction of neutropenia based on proportion of remaining peripheral blood monocytes after the FEC regimen, The 9th Annual Meeting of Japanese Society of Medical Oncology, (Yokohama, '11.07).
5. 島崎猛夫, 田中英雄, 久保杏奈, 齋藤義正, 西尾浩次, 佐藤 到, 中谷直喜, 中島日出夫, 岡本隆太, 坂本数彦, 川北祐司, 元雄良治: 微粒子可視化装置を用いたシミュレーションによる抗がん剤調整時の暴露状況の検討, 第9回日本臨床腫瘍学会, (横浜, '11.07).
6. 中谷直喜, 若挟 稔, 正木康史, 佐藤 到, 島崎猛夫, 中島日出夫, 梅原久範, 梶波康二, 元雄良治: QOL改善に抗IL-6R抗体薬 (トシリズマブ) が有効であった未分化多形性肉腫の1剖検例, 第9回日本臨床腫瘍学会, (横浜, '11.07).
7. 守屋純二, 山川淳一, 竹内健二, 元雄良治: 線維筋痛症が疑われた疼痛性疾患に駆瘀血剤、清熱剤が有効であった1例, 第24回日本疼痛漢方研究会学術集会, (東京, '11.07).
8. 島崎猛夫, 石垣靖人, 高田尊信, 中村由香, 川上和之, 竹上 勉, 友杉直久, 源 利成, 元雄良治: 膵癌の新規治療標的としてのglycogen synthase kinase (GSK) 3 $\beta$ : 化学療法戦略の新展開, 第70回日本癌学会学術総会, (名古屋, '11.10).
9. (渡邊清高), 清水秀昭, 篠崎勝則, 篠田雅幸, 岡本直幸, 照井隆広, 岡部 健, 今井博久, 田城孝雄, 山口佳之, 元雄良治, 川上公宏, 北村周子, 増田昌人: 患者必携「地域の療養情報」-地域におけるがん対策に資する介入モデル作成-, 第70回日本公衆衛生学会総会, (秋田, '11.10).
10. 中谷直喜, 島崎猛夫, 元雄良治: ゲムシタビン感受性の分子機構におけるTP53INP1の意義, 第53回日本消化器病学会大会, (福岡, '11.10).
11. 島崎猛夫, 川上和之, 上田順彦, 小坂健夫, 源 利成, 元雄良治: 切除不能進行膵癌に対するGSK3 $\beta$ を標的とした新規治療戦略, 第53回日本消化器病学会大会, (福岡, '11.10).
12. 島崎猛夫, 宮澤克人, 森山 学, 田中達朗, 佐藤 到, 中谷直喜, 中島日出夫, 久保杏里, 鈴木孝治, 元雄良治: ホルモン不応性前立腺癌に対するドセタキセル/UFT療法, 第49回日本癌治療学会学術集会, (名古屋, '11.10).
13. 松江泰弘, 福山智基, 白枝久和, 林 蘭仁, 野村友映, 齊藤 隆, 林 伸彦, 大塚俊美, 山田英登, 尾崎一晶, 福村 敦, 中村正克, 土島 陸, 堤 幹宏, 有沢富康, 中谷直喜, 元雄良治, 湊 宏: 皮膚転移を来した進行膵癌の2症例, 第19回日本消化器関連学会週間, (福岡, '11.10).
14. 山川淳一, 守屋純二, 元雄良治, 飯塚秀明: 薬剤乱用頭痛の離脱に桃核承気湯が有効であった1例, 第20回日本脳神経外科漢方医学会学術集会, (東京, '11.11).
15. 笹川泰生, 立花 修, 中川 淳, 今泉範子, 元雄良治, 的場宗孝, 野島孝之, 飯塚秀明: 残存成長ホルモン産生下垂体腺腫に対するガンマナイフ照射後に発生したundifferentiated sarcomaの1例, 第15回日本内分泌病理学会, (東京, '11.11).
16. 石垣靖人, 中村有香, 島崎猛夫, 元雄良治, 中川秀昭, 宮澤七郎, 桑畑 進, 友杉直久, 竹上 勉: イオン液体を用いた走査型電子顕微鏡観察法の確立とEMTを誘導した細胞, 第34回分子生物学会, (横浜, '11.12).

## 地方学会・研究会（一般演題）

1. 笹川泰生, 立花 修, 中川 淳, 今泉範子, 元雄良治, 的場宗孝, 飯塚秀明: 残存下垂体腺腫に対するガンマナイフ照射後に発生したsarcoma の1例, 第17回北陸間脳下垂体腫瘍研究会, (福井, '11.08).

## その他（特別講演）

1. 元雄良治: 消化器癌の分子標的治療, フォーラム富山「創薬」第33回研究会, (富山, '11.05).

## その他（一般演題）

1. 中谷直喜, 佐藤 到, 島崎猛夫, 中島日出夫, 我妻孝則, 高木 幸, 田中百合子, 道渕路子, 山田

千恵，大河正美，元雄良治：外来化学療法における制吐療法の現状調査～中間報告～，第2回石川県がん支持薬物療法研究会，(金沢，'11.06)。

2. 高田尊信，島崎猛夫，石垣靖人，元雄良治，友杉直久：膵癌培養細胞PANC-1に対する塩酸ゲムシタビンの作用についてのプロテオミクス解析，金沢医科大学医学会第47回学術集会，(金沢，'11.07)。
3. 島崎猛夫：膵がんの病態と新しい治療法，金沢大学がん研究所腫瘍制御研究分野開設10周年記念研究発表会，(金沢，'11.07)。

## 単一細胞研究分野

### 学術論文

#### 総説

1. (関沢明彦), 四元淳子, 松岡 隆, 岡井 崇, 高林晴夫, 北川道弘: 母体血からの胎児遺伝子診断, 周産期医学, 41(増): 100-104, 2011.

### 学会・研究会発表

#### 全国学会・研究会 (一般演題)

1. (伊川和美), 市川秀隆, 北美紀子, Yuditiya Purwosunu, 高林晴夫: 遺伝子増幅によるSingle CellからのDNA診断, 第14回胎児遺伝子診断研究会, (金沢, '11.02), 第14回胎児遺伝子診断研究会プログラム・抄録集, 33, 2011.
2. 中村豊美, 伊川和美, 北美紀子, 松本由佳, Yuditiya Purwosunu, 高林晴夫: 母体血中胎児有核赤血球 (NRBC) を用いたSingle Cell Sequence, 第14回胎児遺伝子診断研究会, (金沢, '11.02), 第14回胎児遺伝子診断研究会プログラム・抄録集, 34, 2011.
3. (富澤祐一), 小木美恵子, 北美紀子, 高林晴夫, 高村禪: 高張Percollを用いた遠心分離による白血球除去法, 第14回胎児遺伝子診断研究会, (金沢, '11.02), 第14回胎児遺伝子診断研究会プログラム・抄録集, 35, 2011.
4. (泉 徳和), 松本由佳, 北美紀子, 金山泰子, 高林晴夫, 馴松延広: 母ウマ血液中のNRBCの回収・DNA分析に向けて, 第14回胎児遺伝子診断研究会, (金沢, '11.02), 第14回胎児遺伝子診断研究会プログラム・抄録集, 36, 2011.

## プロジェクト研究センター

### 学術論文

#### 原著

1. K.Yamamoto, Y.Ueta, L.Wang, R.Yamamoto, N.Inoue, K.Inokuchi, A.Aiba, H.Yonekura, N.Kato : Suppression of a neocortical potassium channel activity by intracellular amyloid- $\beta$  and its rescue with homer1a, J. Neurosci., 31 : 11100 – 11109, 2011.
2. H.Yoshimura, M.Honjyo, T.Sugai, K.Kaneyama, N.Segami, N.Kato : Correlation between stimulation strength and onset time of signal traveling within the neocortical neural circuits under caffeine application, Neurosci. Res., 70 : 370 – 375, 2011.
3. H.Yoshimura, M.Honjyo, T.Sugai, M.Kawabe, K.Kaneyama, N.Segami, N.Kato : Influences of audio-visual environments on feelings of deliciousness during having sweet foods: an electroencephalogram frequency analysis study, Nutr. Neurosci., 14 : 210 – 215, 2011.
4. P.Sun, F-R.Wang, L.Wang, Yu.Zhang, R.Yamamoto, T.Sugai, Q.Zhang, Z-D.Wang, N.Kato : Increase in cortical pyramidal cell excitability accompanies depression-like behavior in mice: a transcranial magnetic stimulation study, J. Neurosci., 31 : 16464 – 16472, 2011.

### 学会・研究会発表

#### 国際学会（一般演題）

1. T.Okuda, Y.Tachi, N.Kawahara, N.Kato, Y.Ishigaki, E.Hatano, Y.Yasuda, T.Matsumoto : Hyaluronidase-4 expression in a rat spinal cord hemisection model, Second Annual Meeting of Cervical Spine Research Society Asia Pacific Section (CSRS-AP 2011), (Busan, '11.04).
2. Y.Tachi, T.Okuda, N.Kawahara, N.Kato, Y.Ishigaki, T.Hato, E.Hatano, T.Matsumoto : Does Hyaluronidase-4 digest chondroitin sulfate proteoglycans in a rat spinal cord hemisection model?, Neuroscience 2011, (Washington, '11.11).

#### 全国学会・研究会（一般演題）

1. 田中恵子, 中多充世, 松井 真, 加藤伸郎 : 抗NMDA受容体抗体の神経機能に及ぼす影響, 第52回日本神経学会学術大会, (名古屋, '11.05).
2. 舘 慶之, 奥田鉄人, 川原範夫, 波多野栄重, 松本忠美, 加藤伸郎, 石垣靖人 : ラット脊髄切断モデルにおけるHyaluronidase-4の発現について, 第26回日本脊髄外科学会, (沼津, '11.06), 第26回日本脊髄外科学会プログラム・抄録集, 171, 2011.
3. 須貝外喜夫, 山本 亮, 吉村 弘, 加藤伸郎 : 電気生理学およびc-fos研究による傍梨状核・前障・島皮質への嗅覚および味覚情報の収束, 第34回日本神経科学大会, (横浜, '11.09), Neuroscience Research, 71 (Suppl.1) : e155, 2011.
4. 山本 亮, 須貝外喜夫, 加藤伸郎 : 単一外側扁桃核神経におけるセロトニンによる速い部位特異的興奮性調節, 第34回日本神経科学大会, (横浜, '11.09), Neuroscience Research, 71 (Suppl.1) : e211 – 212, 2011.
5. Y.Yoshitomi, T.Ikeda, Y.Yoshitake, N.Kato, H.Yonekura : Identification of the genes activated in endothelial cells by neuro-vascular interactions, The 84th Annual Meeting of the Japanese Biochemical Society, (Kyoto, '11.09).
6. 吉村 弘, 本庄美穂, 須貝外喜夫, 瀬上夏樹, 加藤伸郎 : カフェイン存在下で島皮質からの入力により引き起こされる内梨状核オシレーション, 第34回日本神経科学大会, (横浜, '11.09), Neuroscience Research, 71 (Suppl.1) : e217, 2011.
7. 須貝外喜夫, 山本 亮, 吉村 弘, 加藤伸郎 : 嗅覚および味覚のmultimodal chemosensory領域としてのラット傍梨状核・前障・島皮質, 日本味と匂学会第45回大会, (金沢, '11.10), 日本味と匂学会誌, 18 : 537 – 538, 2011.
8. 田中恵子, 本山りえ, 中多充世, 田中正美, 松井 真, 加藤伸郎 : てんかんを主徴とするNMDA受容体脳炎 – 抗体の神経機能・形態に及ぼす効果 –, 第45回日本てんかん学会, (新潟, '11.10).
9. 吉村 弘, 本庄美穂, 須貝外喜夫, 瀬上夏樹, 加藤伸郎 : おいしさ感覚に対する周囲環境の影響 :

脳波周波数分析を用いた研究, 日本味と匂学会第45回大会, (金沢, '11.10), 日本味と匂学会誌, 18: 367-370, 2011.

10. 舘 慶之, 奥田鉄人, 川原範夫, 加藤伸郎, 石垣靖人, 波多野栄重, 松本忠美: ラット脊髄切断モデルにおけるHyaluronidase-4の発現について, 第26回日本整形外科学会基礎学術集会, (前橋, '11.10), 日整会誌, 85: S1085, 2011.

#### その他 (特別講演)

1. N.Kato: Some neurologic emergency may be well controlled: A lesson from a class of autoimmune encephalitis, 中日学術講演会, (Wuhan, '11.10).

#### その他 (一般演題)

1. 加藤伸郎, 王 芙蓉, 張 昱, 王 麗, 孫 鵬, 山本 亮, 須貝外喜夫, 王 正大, 羅 賢雯: 反復経頭蓋磁気刺激によるアルツハイマー病モデルマウスの認知学習改善にともなう大脳皮質アミロイドβ量の低下, 金沢医科大学医学会第47回学術集会, (内灘, '11.07).
2. 山本 亮, 須貝外喜夫, 加藤伸郎: セロトニンによる外側扁桃体での興奮伝播調節, 金沢医科大学医学会第47回学術集会, (内灘, '11.07).

## 戦略的研究部

### 学術論文

#### 原著

1. (D.D.Nhu), T.Kido, N.N.Hung, L.T.H.Thom, R.Naganuma, L.K.Son, S.Honma, S.Maruzeni, M.Nishijo, H.Nakagawa : Dioxin levels in the breast milk and estradiol and androgen levels in the saliva of Vietnamese primiparae, *Toxicol. Environ. Chem.*, 93 : 824 – 838, 2011.
2. K.Tawara, M.Nishijo, S.Maruzeni, H.Nakagawa, T.Kido, R.Naganuma, H.Suzuki, D.D.Nhu, N.N.Hung, L.T.H.Thom : Residual congener pattern of dioxins in human breast milk in southern Vietnam, *Chemosphere*, 84 : 979 – 986, 2011.
3. P.T.Tai, M.Nishijo, T.Kido, H.Nakagawa, S.Maruzeni, R.Naganuma, N.T.N.Anh, Y.Morikawa, H.V.Luong, T.H.Anh, N.N.Hung, L.K.Son, K.Tawara, H.Nishijo : Dioxin concentrations in breast milk of Vietnamese nursing mothers : a survey four decades after the herbicide spraying, *Environ. Sci. Technol.*, 45 : 6625 – 6632, 2011.
4. M.Nishijo, T.Pharm-The, NA.Nguyen-Thi, S.Maruzeni, H.Nakagawa, H.Nishijo, HA.Tran, L.Hoang-Van, T.Kido, R.Naganuma, NN.Hung, MH.Nguyen, S.Ke Le : Effects of dioxins exposure on infant growth in a hot spot area, Vietnam, *Organohalogen Compounds.*, 73 : 1745 – 1748, 2011.
5. (K.Nambunmee), R.Honda, M.Nishijo, W.Swaddiwudhipong, H.Nakagawa, W.Ruangyuttikarn : High cadmium exposure in Mae Sot's population is associated with high anemia prevalence, *Thai J. Toxicology*, 26 : 29 – 43, 2011.
6. Q.Li, M.Nishijo, H.Nakagawa, Y.Morikawa, M.Sakurai, K.Nakamura, T.Kido, K.Nogawa, M.Dai : Relationship between urinary cadmium and mortality in habitants of a cadmium-polluted area : a 22-year follow-up study in Japan, *Chin. Med. J.*, 124 : 3504 – 3509, 2011.
7. (T.Kido), R.Naganuma, XL.Sun, S.Maruzeni, HD.Manh, E.Koh, H.Suzuki, M.Nishijo, H.Nakagawa, S.Honma, DD.Nhu, LTH.Thom, NN.Hung, LK.Son : Comparison of prostate specific antigen levels in serum between herbicides/dioxin-hot spot and non-sprayed areas in Vietnam, *Organohalogen Compounds.*, 73 : 1729 – 1732, 2011.
8. 西条 旨子, 俵 健二, 瀬戸 俊夫, 森河 裕子, 長沼 理恵, 城戸 照彦, A.Nguyen Thi Nguyet, 中川 秀昭 : 石川県における母乳中ダイオキシン濃度と食物摂取との関連, *北陸公衛会誌*, 38 : 1 – 8, 2011.

#### その他

1. 中川 秀昭, 城戸 照彦, 長沼 理恵, 西条 旨子, 森河 裕子, 櫻井 勝, 中村 幸志, 丸 銭 笑子, 箕輪 眞澄, 諏訪 園 靖, 能川 浩二 : カドミウム汚染地域における生命予後等に関する疫学研究－カドミウム汚染地域（富山県神通川流域）住民の追跡調査－, 平成22年度環境省委託業務結果報告書 イタイイタイ病及び慢性カドミウム中毒等に関する研究（重金属等の健康影響に関する総合研究）, 9 – 21, 2011.
2. (城戸 照彦), 諏訪 園 靖, 中川 秀昭, 西条 旨子, 森河 裕子, 櫻井 勝, 中村 幸志, 丸 銭 笑子, 長沼 理恵, 箕輪 眞澄, 能川 浩二 : カドミウム汚染地域における生命予後等に関する疫学研究－カドミウム曝露中止後の尿中カドミウム濃度の生物学的半減期－, 平成22年度環境省委託業務結果報告書 イタイイタイ病及び慢性カドミウム中毒等に関する研究（重金属等の健康影響に関する総合研究）, 23 – 27, 2011.
3. 中川 秀昭, 西条 旨子, 森河 裕子, 櫻井 勝, 中西 由美子, 中村 幸志, 小城 由美子 : 石川県における先天異常の発生状況（先天異常のモニタリング・サーベイランスに関する研究）, 厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）本邦における先天異常モニタリングによる先天異常発生要因の分析とその対応に関する研究（H22－次世代－指定－011）, 31 – 38, 2011.

### 学会・研究会発表

#### 国際学会（一般演題）

1. M.Nishijo, T.Pharm-The, NA.Nguyen-Thi, S.Maruzeni, H.Nakagawa, H.Nishijo, HA.Tran, L.Hoang-Van, T.Kido, R.Naganuma, NN.Hung, MH.Nguyen, S.Le Ke : Effects of dioxins exposure on infant growth in a hot spot area, Vietnam, 31th International Symposium on Halogenated persistent

Organic Pollutants; Dioxin 2011, (Brussels, '11.08).

2. S.Maruzeni, T.Kido, HD.Manh, R.Naganuma, S.Homma, XL.Sun, TT.Pham, M.Nishijo, H.Nakagawa, DD.Mhu, LTH.Thom, NN.Hung, LK.Son : Impact of dioxin in breast milk on salivary steroid hormone of Vietnamese primiparas, 31th International Symposium on Halogenated persistent Organic Pollutants; Dioxin 2011, (Brussels, '11.08).
3. (T.Kido), R.Naganuma, XL.Sun, S.Maruzeni, HD.Manh, E.Koh, H.Suzuki, M.Nishijo, H.Nakagawa, S.Homma, DD.Nhu, LTH.Thom, NN.Hung, LK.Son : Comparison of prostate specific antigen levels in serum between herbicides/dioxin-hot spot and non-sprayed in Vietnam, 31th International Symposium on Halogenated persistent Organic Pollutants; Dioxin 2011, (Brussels, '11.08).
4. (MN.Nguyen), E.Hori, S.Urakawa, TNA.Nguyen, T.Pham, M.Nishijo, H.Nakagawa, S.Maruzeni, HA.Tran, T.Ono, H.Nishijo : Effects of maternal exposure to TCDD on parvalbumin-positive neurons in the limbic system of rat offspring, The 6th International Conference of Neurons and Brain Diseases, (Toyama, '11.12).

## 全国学会・研究会（シンポジウム）

### 全国学会・研究会（一般演題）

1. T.Pham-The, NA.Nguyen-Tie, S.Maruzeni, M.Nishijo, R.Honda, H.Nishijo, Y.Morikawa, H.Nakagawa : Effects of dioxins (PCDDs/PCDFs) on infant neurodevelopment whose mothers live in an area around a storage of orange agents during Vietnam war, The 21th Annual Scientific Meeting of the Japan Epidemiological Association, (Sapporo, '11.01).
2. 長井麻希江, 森河裕子, 北岡和代, 中村幸志, 櫻井 勝, 西条旨子, 浜崎優子, 丸銭笑子, 中川秀昭 : 看護職者の夜勤交代制勤務に伴う自覚的疲労度と免疫機能との関連, 第84回日本産業衛生学会, (東京, '11.05).
3. 西条旨子, S.Witaya, N.Kowit, R.Werawan, 本多隆文, 森河裕子, 中川秀昭 : カドミウムの動脈硬化に与える影響, 第84回日本産業衛生学会, (東京, '11.05), 第84回日本産業衛生学会抄録集, 53 : 351, 2011.
4. P.T.Tai, N.T.N.Anh, 西条旨子, 丸銭笑子, 本多隆文, 西条寿夫, 森河裕子, 中川秀昭 : ベトナムにおける周産期ダイオキシン暴露の4ヶ月児の脳神経発達に与える影響, 第84回日本産業衛生学会, (東京, '11.05), 第84回日本産業衛生学会抄録集, 53 : 374, 2011.
5. 西条旨子, W.Swaddiwudhipong, K.Nambunmee, W.Ruangyuttikarn, 本多隆文, 森河裕子, 中川秀昭 : カドミウムの動脈硬化度に与える影響, 第84回日本産業衛生学会, (東京, '11.05), 第84回日本産業衛生学会講演集, 53 : 351, 2011.
6. T.Pham-The, A.Nguyen-Thi-Nguyet, 西条旨子, 丸銭笑子, 本多隆文, 西条寿夫, 森河裕子, 中川秀昭 : ベトナムにおける周産期ダイオキシン暴露の4ヶ月児の脳神経発達に与える影響, 第84回日本産業衛生学会, (東京, '11.05), 第84回日本産業衛生学会講演集, 53 : 374, 2011.
7. (Anh.Nguyen), T.Pham, M.Nishijo, H.Nakagawa, S.Maruzeni, A.Tran, L.Hoang, D.Nguyen, K.Honda : Individual Daily Intake (IDI) of Dioxin in Mother and Infant Pairs in Danang City - Dioxin Hot Spot in Vietnam, The 84th Annual conference of Japan Society for Occupational Health, (Tokyo, '11.05).
8. T.Pham-The, NA.Nguyen-Thi, S.Maruzeni, M.Nishijo, R.Honda, H.Nishijo, Y.Morikawa, H.Nakagawa : Effects of Perinatal Exposure to Dioxins (PCDDs/PCDFs) on Neurodevelopment in Vietnamese infants at 4 Months of Age, The 84th Annual conference of Japan Society for Occupational Health, (Tokyo, '11.05).

### 地方学会・研究会（一般演題）

### その他（一般演題）

1. M.Nishijo, T.Pham-The, NA.Nguyen-Thi, S.Maruzeni, H.Nakagawa, H.Nishijo, HA.Tran, L.Hoang-Van, S.Le Ke, N.Tran-Van, TT.Ton, TP.Ohan, MN.Le-Thi : Effects of dioxins exposure on infant growth in a hot spot, Vietnam, Dioxin conference on the collaborative projects between Japan and Vietnam in VMMU co-hosted by the VMMU and JSPS Asian CORE Program, (Hanoi, '11.11), Dioxin conference on the collaborative projects between Japan and Vietnam in VMMU co-hosted by

- the VMMU and JSPS Asian CORE Program, 2011.
2. (N.M.Nui), E.Hori, S.Urakawa, N.T.N.Anh, P.T.Tai, M.Nishijo, H.Nakagawa, S.Maruzeni, T.H.Anh, T.Ono, H.Nishijo : Effects of maternal exposure to tcdd on inhibitory interneurons in the limbic system of rat offspring, Dioxin conference on the collaborative projects between Japan and Vietnam in VMMU co-hosted by the VMMU and JSPS Asian CORE Program, (Hanoi, '11.11), Dioxin conference on the collaborative projects between Japan and Vietnam in VMMU co-hosted by the VMMU and JSPS Asian CORE Program, 2011.
  3. A.T.N.Nguyen, PT.Tai, M.Nishijo, S.Maruzeni, Y.Morikawa, TH.Anh, HV.Luong, PM.Dam, H.Nakagawa, LK.Son, H.Nishijo : Relationships between food intake and dioxin concentrations in breast milk of mothers living in a dioxin hot spot in Vietnam, Dioxin conference on the collaborative projects between Japan and Vietnam in VMMU co-hosted by the VMMU and JSPS Asian CORE Program, (Hanoi, '11.11), Dioxin conference on the collaborative projects between Japan and Vietnam in VMMU co-hosted by the VMMU and JSPS Asian CORE Program, 2011.
  4. A.T.N.Nguyen, M.Nishijo, E.Hori, NM.Nui, PT.Tai, H.Nakagawa, H.Nishijo : Effects of maternal exposure to TCDD on social behaviour of rat offspring, Dioxin conference on the collaborative projects between Japan and Vietnam in VMMU co-hosted by the VMMU and JSPS Asian CORE Program, (Hanoi, '11.11), Dioxin conference on the collaborative projects between Japan and Vietnam in VMMU co-hosted by the VMMU and JSPS Asian CORE Program, 2011.
  5. P.T.Tai, M.Nishijo, H.Nakagawa, S.Maruzeni, A.T.N.Nguyen, Y.Morikawa, HV.Luong, TH.Anh, TV.Nhat, TT.Thanh, PT.Phuong, LTM.Nguyet, H.Nishijo : Effects of Perinatal Dioxin Exposure on Neurodevelopment of Vietnamese Infants, Dioxin conference on the collaborative projects between Japan and Vietnam in VMMU co-hosted by the VMMU and JSPS Asian CORE Program, (Hanoi, '11.11), Dioxin conference on the collaborative projects between Japan and Vietnam in VMMU co-hosted by the VMMU and JSPS Asian CORE Program, 2011.
  6. M.Nishijo, N.Nguyen-Minh, H.Nguyen-Minh : A survey in 2011 ; Social behavior, Autistic spectrum, and eating behavior questionnaires, Dioxin conference on the collaborative projects between Japan and Vietnam in Danang co-hosted by the VMMU and JSPS Asian CORE Program, (Danang, '11.11), Dioxin conference on the collaborative projects between Japan and Vietnam in Danang co-hosted by the VMMU and JSPS Asian CORE Program, 2011.
  7. P.T.Tai, M.Nishijo, H.Nakagawa, A.T.N.Nguyen, S.Maruzeni, Y.Morikawa, HA.Tran, L.Hoang-Van, D.Pham-Mhin, S.Le-Ke, H.Nishijo, TV.Nhat, TT.Thanh, PT.Phoung, MA.Le-Thi : Effects of Perinatal Dioxin Exposure on Neurodevelopment of Vietnamese Infants, Dioxin conference on the collaborative projects between Japan and Vietnam in Danang co-hosted by the VMMU and JSPS Asian CORE Program, (Danang, '11.11).
  8. A.T.N.Nguyen, T.Pham-The, M.Nishijo, S.Maruzeni, Y.Morikawa, HA.Tran, L.Hoang-Van, D.Pham-Mhin, H.Nakagawa, S.Le-Ke, H.Nishijo : Relationships between food intake and dioxin concentrations in breast milk of mothers living in a dioxin hot spot in Vietnam, Dioxin conference on the collaborative projects between Japan and Vietnam in Danang co-hosted by the VMMU and JSPS Asian CORE Program, (Danang, '11.11), Dioxin conference on the collaborative projects between Japan and Vietnam in Danang co-hosted by the VMMU and JSPS Asian CORE Program, 2011.
  9. S.Maruzeni, T.kido, R.Naganuma, S.Homma, XL.Sun, H.Suzuki, TT.Pham, M.Nishijo, H.Nakagawa, DD.Nhu, LTH.Thom, NN.Hung, LK.Son : Impact of dioxin in breast milk on salivary steroid hormone of Vietnamese primiparas, Dioxin conference on the collaborative projects between Japan and Vietnam in Danang co-hosted by the VMMU and JSPS Asian CORE Program, (Danang, '11.11), Dioxin conference on the collaborative projects between Japan and Vietnam in Danang co-hosted by the VMMU and JSPS Asian CORE Program, 2011.

## 環境原性視覚病態研究部

### 学術論文

#### 原著

1. H.Osada, Y.Yoshitake, T.Ikeda, Y.Ishigaki, T.Takata, N.Tomosugi, H.Sasaki, H.Yonekura : Ultraviolet B-induced expression of amphiregulin and growth differentiation factor 15 in human lens epithelial cells, *Mol. Vis.*, 17 : 159 – 169, 2011.
2. Y.Yamashiro, H.Sasaki, N.Ibaraki, K.Nagai, Y.Kawakami, H.Yaguchi, N.Fujita, H.Osada, K.Sasaki : Cyclin-dependent kinase inhibitor p16 and p21 expression, and cell cycle change in human lens epithelial cell line SRA 01/04 following contact inhibition in normal culture, *Ophthalmic Res.*, 46 : 38 – 43, 2011.
3. H.Sasaki, Y.Sakamoto, C.Schnider, N.Fujita, N.Hatsusaka, DH.Sliney, K.Sasaki : UV-B exposure to the eye depending on solar altitude, *Eye Contact Lens*, 37 : 191 – 195, 2011.
4. H.Yaguchi, T.Ikeda, H.Osada, Y.Yoshitake, H.Sasaki, H.Yonekura : Identification of the COL2 A1 mutation in patients with type I Stickler syndrome using RNA from freshly isolated peripheral white blood cells, *Genet. Test. Mol. Biomarkers*, 15 : 231 – 237, 2011.
5. M.Fukuda, N.Shibata, H.Osada, Y.Yamashiro, H.Sasaki : Vitreous and aqueous penetration of orally and topically administered moxifloxacin, *Ophthalmic Res.*, 46 : 113 – 117, 2011.
6. (N.Fujii), T.Kawaguchi, H.Sasaki, N.Fujii : Simultaneous stereoinversion and isomerization at the Asp-4 residue in  $\beta$ B2-crystallin from the aged human eye lenses, *Biochemistry*, 50 : 8628 – 8635, 2011.
7. 初坂奈津子, 岡本綾子, 河合淳至, 山代陽子, 坂本保夫, 田村美華, 中泉裕子, 佐々木一之, HM.Cheng, 佐々木洋 : 台湾人小児および中高齢者の眼軸長と眼屈折, *眼光学ジャーナル*, 14 : 23 – 25, 2011.
8. 福田正道, 矢口裕基, 藤田信之, 稲垣伸亮, 長田ひろみ, 柴田奈央子, 佐々木洋 : ヒアルロン酸ナトリウム点眼液の角膜細胞に対する影響の検討, *あたらしい眼科*, 28 : 549 – 552, 2011.
9. 福田正道, 稲垣伸亮, 萩原健太, 矢口裕基, 佐々木洋 : ラタノプロスト後発品点眼薬の角膜上皮細胞に対する安全性の検討, *あたらしい眼科*, 28 : 849 – 854, 2011.
10. 三田哲大, 初坂奈津子, 渋谷恵理, 坂本保夫, 長田ひろみ, 稲垣伸亮, 柴田奈央子, 矢口裕基, 佐々木一之, 佐々木洋 : 日本人での10年間の長期観察例による水晶体透明度指数の予測, *あたらしい眼科*, 28 : 1503 – 1507, 2011.

#### その他

1. 初坂奈津子, 佐々木洋 : 核白内障と水晶体屈折力, *あたらしい眼科*, 28 : 77 – 78, 2011.
2. 佐々木一之 : これまでの研究生活を振り返って, *白内障会誌*, 23 : 10, 2011.
3. 初坂奈津子, 三田哲大, 渋谷恵理, 藤田信之, 稲垣伸亮, 柴田奈央子, 佐々木一之, 佐々木洋 : 皮質白内障眼とWater cleftsの遠視化への影響, *日眼会誌*, 115 : 848 – 839, 2011.

### 学会・研究会発表

#### 国際学会（一般演題）

1. H.Sasaki, N.Mita, N.Hatsusaka, E.Shibuya, F.Jonasson, Y.Sakamoto, K.Sasaki : Factors influencing retinal image contrast -Reykjavik Eye Study, The Association for Research in Vision and Ophthalmology, (Florida, '01.05).
2. M.Kojima, H.Sasaki, K.Sasaki, T.Sakai, K.Wake, S.Watanabe, Y.Kamimura, A.Hirata, Y.Suzuki, M.Taki : Acute ocular damage threshold of 60 GHz millimeter-wave band exposure, 10th International Conference European Bioelectromagnetics Association, (Rome, '11.02).
3. N.Mita, N.Hatsusaka, E.Shibuya, Y.Sakamoto, N.Yamamoto, H.Sasaki : Aging change of retinal image contrast in the eyes with transparent lenses of Japanese, The Association for Research in Vision and Ophthalmology, (Florida, '11.05).
4. (K.Nagai), Y.Sakamoto, N.Hatsusaka, N.Mita, M.Kojima, Y.Kawakami, K.Sasaki, H.Sasaki,

- F.Jonasson : Evaluation of crystalline lens waterclefs by image analysis Reykjavik Eye Study, The Association for Research in Vision and Ophthalmology, (Florida, '11.05).
5. M.Kojima, S.Yamaguchi, T.Okuno, Y.Ishiba, K.Sasaki, H.Sasaki : Investigation of the mechanism of near-infrared induced cataract, The Association for Research in Vision and Ophthalmology, (Florida, '11.05).
  6. N.Hatsusaka, E.Shibuya, N.Mita, Y.Sakamoto, H.Yaguchi, S.Inagaki, H.Osada, N.Shibata, K.Sasaki, H.Sasaki : Relationship between 10-year-change in refraction of crystallines lens and aging, The Association for Research in Vision and Ophthalmology, (Florida, '11.05).
  7. M.Fukuda, S.Inagaki, K.Hagiwara, H.Yaguchi, H.Osada, N.Shibata, H.Sasaki : Safety evaluation of feneric versions of latanoprost ophthalmic solution for corneal epithelial cells, The Association for Research in Vision and Ophthalmology, (Florida, '11.05).
  8. Y.Yoshitake, H.Osada, T.Ikeda, Y.Yoshitomi, Y.Ishigaki, H.Sasaki, H.Yonekura : Ultraviolet B-induced expression of amphiregulin and growth differentiation factor 15 in human lens epithelial cells, 36th FEBS Congress, (Torino, '11.06).
  9. (A.Koike), Y.Suzuki, M.Kojima, T.Sakai, K.Wakw, S.Watanabe, M.Taki, H.Sasaki, K.Sasaki : An investigation of the hest transport mechanism under the millimeter -wave exposure considering the convection in the anterior chamber of rabbiy's eye, XXX URSI General Assembly and Scientific Symposium of International union of Radio Science, (Istanbul, '11.08).
  10. M.Kojima, H.Sasaki, K.Sasaki, T.Sakai, K/Wake, S.Watanabe, Y.Kamimura, A.Hirata, Y.Suzuki, M.Taki : Investigation of acute ocular in jury threshold by 76 Ghz band exposure in rabbits, XXX URSI General Assembly and Scientific Symposium of International union of Radio Science, (Istanbul, '11.08).

#### 全国学会・研究会（シンポジウム）

1. 佐々木洋：術前白内障病型分類法を伝授する！，第50回日本白内障学会総会・第26回日本白内障屈折矯正手術学会総会，(福岡, '11.06)。
2. 佐々木洋：混濁と視機能，第50回日本白内障学会総会・第26回日本白内障屈折矯正手術学会総会，(福岡, '11.06)。

#### 全国学会・研究会（一般演題）

1. 小島正美, 佐々木洋, 佐々木一之, 鈴木敬久, 酒井泰二：ミリ波曝露は水晶体混濁を誘発しないー熱伝導からの推察ー，第37回水晶体研究会，(日光, '11.01)。
2. 福田正道, 佐々木洋：加齢性白内障治療剤の角膜上皮細胞に対する影響，第37回水晶体研究会，(日光, '11.01)。
3. 三田哲大, 初坂奈津子, 渋谷恵理, 坂本保夫, 長田ひろみ, 稲垣伸亮, 柴田奈央子, 矢口裕基, 佐々木一之, 佐々木洋：初期Retrodots眼の網膜像コントラスト，第37回水晶体研究会，(日光, '11.01)。
4. 渋谷恵理, 三田哲大, 初坂奈津子, 稲垣伸亮, 長田ひろみ, 柴田奈央子, 小島正美, 坂本保夫, 佐々木一之, 佐々木洋：皮質混濁の10年での自然経過－Monzann Eye Study－，第37回水晶体研究会，(日光, '11.01)。
5. 初坂奈津子, 三田哲大, 渋谷恵理, 坂本保夫, 河上 裕, 稲垣伸亮, 長田ひろみ, 柴田奈央子, 藤田信之, 佐々木洋：健常眼の10年における水晶体屈折力の変化，第37回水晶体研究会，(日光, '11.01)。
6. 関 祐介, 中野 彩, 坂本保夫, 渋谷恵理, 三田哲大, 佐々木麻衣, 高橋 舞, 佐々木洋：水晶体中心間層位置を用いたSRK/T改良式の予測精度の検討，第37回水晶体研究会，(日光, '11.01)。
7. 北川和子, 黒瀬 望, 正木康史, 梅原久範, 友杉直久, 佐々木洋：IgG4関連涙腺炎の5例，第35回角膜カンファランス2011，(東京, '11.02)。
8. 福田正道, 矢口裕基, 藤田信之, 稲垣伸亮, 長田ひろみ, 柴田奈央子, 佐々木洋：ヒアルロン酸ナトリウム点眼液の角膜細胞に対する影響の検討，第35回角膜カンファランス2011，(東京, '11.02)。
9. 萩原健太, 北川和子, 柴田奈央子, 澤木俊興, 佐々木洋：潰瘍性大腸炎に合併した重症ドライアイ，第35回角膜カンファランス2011，(東京, '11.02)。
10. 北川和子, 黒瀬 望, 正木康史, 梅原久範, 佐々木洋, 菅井 進：結膜組織におけるIgG4陽性形質細胞の意義，第5回IgG4研究会，(札幌, '11.03)。
11. (小池 梓)，鈴木敬久, 多氣昌生, 小島正美, 酒井泰二, 和氣加奈子, 渡辺聡一, 佐々木洋, 佐々木一之：家兎眼ミリ波ばく露における前房内温度・速度同時測定手法の開発，2011年電子情報通信

- 学会総合大会, (東京, '11.03).
12. 三田哲大, 初坂奈津子, 渋谷恵理, 坂本保夫, 長田ひろみ, 矢口裕基, 佐々木一之, 佐々木洋: 瞳孔混濁がない皮質白内障眼の網膜像コントラスト, 第115回日本眼科学会総会, (東京, '11.05).
  13. 小島正美, 山口さちこ, 奥野 勉, 石場義久, 佐々木一之, 佐々木洋: 赤外線(A波)白内障誘発白内障の発生機序, 第115回日本眼科学会総会, (東京, '11.05).
  14. 福田正道, 佐々木洋, 矢口裕基, 藤田信之, 稲垣伸亮, 長田ひろみ, 柴田奈央子: ラタノプロスト後発品点眼液の角膜上皮障害と眼内移行濃度の相関, 第115回日本眼科学会総会, (東京, '11.05).
  15. 北川和子, 黒瀬 望, 正木康史, 梅原久範, 佐々木洋, 菅井 進: IgG4関連疾患における結膜内IgG4陽性形質細胞浸潤, 第115回日本眼科学会総会, (東京, '11.05).
  16. 渋谷恵理, 初坂奈津子, 三田哲大, 猪又由紀, 佐々木麻衣, 高橋 舞, 坂本保夫, 佐々木洋: 透明水晶体を有する中高齢者の読書能力と高次収差の関係, 第115回日本眼科学会総会, (東京, '11.05).
  17. 初坂奈津子, 三田哲大, 渋谷恵理, 稲垣伸介, 藤田信之, 柴田奈央子, 長田ひろみ, 坂本保夫, 佐々木一之, 佐々木洋: 眼軸長と水晶体屈折力の加齢変化, 第115回日本眼科学会総会, (東京, '11.05).
  18. 渋谷恵理, 初坂奈津子, 三田哲大, 藤田信之, 稲垣伸亮, 長田ひろみ, 猪又由紀, 河合淳至, 岡本綾子, 佐々木麻衣, 高橋 舞, 関 祐介, 中野 彩, 坂本保夫, 佐々木洋: 多焦点眼内レンズ挿入眼のコントラスト視力, 第50回日本白内障学会総会・第26回日本白内障屈折矯正手術学会総会, (福岡, '11.06).
  19. 福田正道, 稲垣伸亮, 萩原健太, 柴田奈央子, 長田ひろみ, 佐々木洋: 加齢性白内障治療剤と抗緑内障薬の併用による角膜障害, 第50回日本白内障学会総会・第26回日本白内障屈折矯正手術学会総会, (福岡, '11.06).
  20. 佐々木麻衣, 初坂奈津子, 渋谷恵理, 三田哲大, 猪又由紀, 河合淳至, 岡本綾子, 中野 彩, 高橋 舞, 関 祐介, 佐々木洋: 日本人中学生の水晶体乱視, 第50回日本白内障学会総会・第26回日本白内障屈折矯正手術学会総会, (福岡, '11.06).
  21. 長田ひろみ, 初坂奈津子, 三田哲大, 渋谷恵理, 佐々木麻衣, 高橋 舞, 稲垣伸亮, 柴田奈央子, 河上 裕, 矢口裕基, 佐々木洋: 核白内障眼の水晶体屈折力と眼軸長の関係, 第50回日本白内障学会総会・第26回日本白内障屈折矯正手術学会総会, (福岡, '11.06).
  22. 中野 彩, 関 祐介, 渋谷恵理, 三田哲大, 猪又由紀, 岡本綾子, 河合淳至, 佐々木麻衣, 高橋 舞, 初坂奈津子, 佐々木洋: 超音波Aモードを用いた水晶体中心間層位置の予測, 第50回日本白内障学会総会・第26回日本白内障屈折矯正手術学会総会, (福岡, '11.06).
  23. 岡本綾子, 三田哲大, 初坂奈津子, 渋谷恵理, 矢口裕基, 藤田信之, 稲垣伸亮, 長田ひろみ, 柴田奈央子, 佐々木洋: 非球面眼内レンズの網膜像コントラストと高次収差, 第50回日本白内障学会総会・第26回日本白内障屈折矯正手術学会総会, (福岡, '11.06).
  24. 三田哲大, 初坂奈津子, 渋谷恵理, 坂本保夫, 長田ひろみ, 稲垣伸亮, 柴田奈央子, 矢口裕基, 佐々木一之, 佐々木洋: 皮質白内障とRetrodotsの混合型混濁眼の網膜像コントラスト, 第50回日本白内障学会総会・第26回日本白内障屈折矯正手術学会総会, (福岡, '11.06).
  25. 初坂奈津子, 三田哲大, 渋谷恵理, 藤田信之, 長田ひろみ, 稲垣伸亮, 柴田奈央子, 佐々木一之, 佐々木洋: 皮質白内障眼とWater cleftsの遠視化への影響, 第50回日本白内障学会総会・第26回日本白内障屈折矯正手術学会総会, (福岡, '11.06).
  26. (田村美華), 初坂奈津子, 坂本保夫, 渋谷恵理, 浅野浩一, 佐々木一之, 佐々木洋: 少年期(中学・高校生)における眼高次収差の変化, 第50回日本白内障学会総会・第26回日本白内障屈折矯正手術学会総会, (福岡, '11.06).
  27. 関 祐介, 中野 彩, 初坂奈津子, 坂本保夫, 渋谷恵理, 三田哲大, 佐々木麻衣, 高橋 舞, 佐々木洋: 水晶体中心間層位置を用いたSRK/T改良式, 第50回日本白内障学会総会・第26回日本白内障屈折矯正手術学会総会, (福岡, '11.06).
  28. 福田正道, 矢口裕基, 藤田信之, 稲垣伸亮, 長田ひろみ, 柴田奈央子, 北川和子, 佐々木洋: 洗眼殺菌剤PA・ヨード点眼・洗眼液の角膜細胞に対する影響, スリーサム2011京都(第48回日本眼科感染症学会), (京都, '11.07).
  29. 萩原健太, 稲垣伸亮, 佐々木洋, 外園千恵, 北川和子: 表層角膜移植後に発症した真菌性結膜炎の1例, スリーサム2011京都(第48回日本眼科感染症学会), (京都, '11.07).
  30. (佐々木謙介), 鈴木敬久, 小島正美, 和氣加奈子, 渡辺聡一, 平田晃正, 多氣昌生: 18~40GHzミリ波による家兎眼ばく露時の三次元数値ドシメトリ評価, 電子情報通信学会大会, (札幌, '11.09).
  31. 福田正道, 高橋佑治, 間宮 則, 葛西洋芳, 藤田信之, 稲垣伸亮, 長田ひろみ, 柴田奈央子, 佐々木洋: 非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)点眼の有効性と安全性の検討, 第31回日本眼薬理学

- 会, (島根, '11.09).
32. 柴田伸亮, 初坂奈津子, 猪又由紀, 佐々木麻衣, 高橋 舞, 柴田奈央子, 坂本保夫, 佐々木一之, 佐々木洋: 都市部在住のオフィスワーカーにおける瞼裂斑, 第65回日本臨床眼科学会, (東京, '11.10).
  33. 柴田奈央子, 初坂奈津子, 田村美華, 三田哲大, 渋谷恵理, 猪又由紀, 岡本綾子, 河合淳至, 坂本保夫, 佐々木一之, 佐々木洋: 中学生を対象とした紫外線蛍光撮影法による瞼裂斑の検討, 第65回日本臨床眼科学会, (東京, '11.10).
  34. 初坂奈津子, 渋谷恵理, 三田哲大, 河上 裕, 小島正美, 佐々木一之, F.Jonasson, 佐々木洋: 皮質混濁眼の水晶体乱視 - Reykjavik Eye Study -, 第65回日本臨床眼科学会, (東京, '11.10).
  35. (永井康太), 三田哲大, 初坂奈津子, 本多隆文, 渋谷恵理, 岡本綾子, 長田ひろみ, 河上 裕, 久保江理, 佐々木一之, 佐々木洋, F.Jonasson: Retrodots眼の視機能への影響 - Reykjavik Eye Study -, 第65回日本臨床眼科学会, (東京, '11.10).
  36. 三田哲大, 初坂奈津子, 渋谷恵理, 坂本保夫, 長田ひろみ, 稲垣伸亮, 柴田奈央子, 矢口裕基, 佐々木一之, 佐々木洋: 皮質混濁とRetrodots合併眼の網膜像コントラスト, 第65回日本臨床眼科学会, (東京, '11.10).
  37. (田村美華), 佐々木一之, 初坂奈津子, 坂本保夫, ホンミンチェン, 佐々木洋: 屈折変化による角膜垂直成分の評価, 第65回日本臨床眼科学会, (東京, '11.10).
  38. 渋谷恵理, 初坂奈津子, 三田哲大, 猪又由紀, 河合淳至, 岡本綾子, 佐々木麻衣, 高橋 舞, 関祐介, 中野 彩, 久保江理, 佐々木洋: 視力が良好な白内障眼のコントラスト感度と読書能力の関係, 第65回日本臨床眼科学会, (東京, '11.10).
  39. 初坂奈津子, 鈴屋雄輔, 河原哲夫, 佐々木洋: 加齢による読書速度の低下と眼球運動, 第47回日本眼光学学会総会, (東京, '11.10).

#### その他 (特別講演)

1. 佐々木洋: 太陽紫外線と眼疾患, 第328回金沢眼科集談会, (金沢, '11.12).

#### その他 (一般演題)

1. 渋谷恵理, 初坂奈津子, 三田哲大, 平田由紀, 河合淳至, 岡本綾子, 高橋 舞, 関祐介, 中野 彩, 佐々木麻衣, 久保江理, 佐々木洋: 多焦点レンズ挿入眼の術後成績, 第31回金沢医科大学眼科研究會, (金沢, '01.11).
2. 初坂奈津子, 渋谷恵理, 三田哲大, 猪又由紀, 河合淳至, 岡本綾子, 関祐介, 中野 彩, 高橋 舞, 佐々木麻衣, 佐々木洋: 日本人中学生の水晶体乱視と諸因子の関係, 第52回福井県眼科集談会, (福井, '11.02).
3. (佐々木次壽), 宮崎千歌, 廣瀬美央, 河上 裕, 佐々木洋, 杉山和久: 先天鼻涙管閉塞に対するブジーの成績と合併症, 第52回福井県眼科集談会, (福井, '11.02).
4. 三田哲大, 初坂奈津子, 渋谷恵理, 坂本保夫, 長田ひろみ, 稲垣伸亮, 柴田奈央子, 矢口裕基, 佐々木一之, 佐々木洋: Retrodots混濁が網膜像コントラストに及ぼす影響, 第327回金沢眼科集談化, (金沢, '11.04).
5. (佐々木次壽), 宮崎千歌, 廣瀬美央, 佐々木洋, 河上 裕, 杉山和久: 先天鼻涙管閉塞に対する2施設での鼻内視鏡併用涙道内視鏡直接プロービングの成績, 第327回金沢眼科集談化, (金沢, '11.04).
6. 小島正美, 奥野 勉, 石場義久, 佐々木洋: 熱輸送の観点より見た赤外光、電波曝露誘発発熱白内障, 第64回富山眼科集談化, (富山, '11.05).
7. 福田正道, 矢口裕基, 藤田信之, 稲垣伸亮, 長田ひろみ, 柴田奈央子, 佐々木洋: 数種のラタノブロスト後発品点眼液の角膜上皮障害と眼内移行性の検討, 第53回福井県眼科集談会, (福井, '11.09).
8. 初坂奈津子, 三田哲大, 渋谷恵理, 長田ひろみ, 稲垣伸亮, 柴田奈央子, 有本 淳, 久保江理, 佐々木一之, 佐々木洋: 皮質混濁眼とWater clefts眼の水晶体屈折力, 第65回富山眼科集談会, (富山, '11.11).
9. 高橋依子, 久保江理, 柴田奈央子, 黒瀬 望, 望月雄二, 佐々木洋, 北川和子: 悪性黒色腫が疑われた小児の進行性球結膜腫瘍の1例, 第31回金沢医科大学眼科研究會, (金沢, '11.11).
10. 佐々木麻衣, 三田哲大, 初坂奈津子, 渋谷恵理, 平田由紀, 岡本綾子, 高橋 舞, 長田ひろみ, 矢口裕基, 久保江理, 佐々木洋: コントラスト視力と網膜像コントラストの関係, 第31回金沢医科大学眼科研究會, (金沢, '11.11).
11. 萩原健太, 北川和子, 柴田奈央子, 澤木俊興, 佐々木洋: 潰瘍性大腸炎に合併した重症ドライアイの1例, 第31回金沢医科大学眼科研究會, (金沢, '11.11).

12. 柴田奈央子, 北川和子, 萩原健太, 松井 真, 佐々木洋, 田中恵子: シェーグレン症候群における抗アクアポリン5抗体の検討, 第31回金沢医科大学眼科研究会, (金沢, '11.11).
13. 河上 裕, 佐々木次壽, 有本 淳, 佐々木洋: 当院における涙道手術, 第328回金沢眼科集談会, (金沢, '11.12).

## 皮膚真菌学研究部

### 著書

1. T.Mochizuki, K.Anzawa : Deep mycoses in Japan, World Congress of Dermatology 2011, 393 – 397, Special Book, Seoul Korea, 2011.
2. T.Mochizuki, M.Kawasaki, K.Anzawa : Genetic variation of fungus in Asia, World Congress of Dermatology 2011, 375 – 379, Special Book, Seoul Korea, 2011.
3. 望月 隆 : 2 皮膚真菌症とは, 皮膚科臨床アセット4 皮膚真菌症を究める (古江増隆、望月 隆編), 7–10, 中山書店, 東京, 2011.
4. 望月 隆 : 7 KOH直接鏡検法のコツ, 皮膚科臨床アセット4 皮膚真菌症を究める (古江増隆、望月 隆編), 30–33, 中山書店, 東京, 2011.
5. 望月 隆 : 24 頭部白癬の治療, 皮膚科臨床アセット4 皮膚真菌症を究める (古江増隆、望月 隆編), 112–114, 中山書店, 東京, 2011.
6. 望月 隆 : 24 頭部白癬の治療, 皮膚科臨床アセット4 皮膚真菌症を究める (古江増隆、望月 隆編), 112–114, 中山書店, 東京, 2011.
7. 安澤数史 : 9 真菌の同定法, 皮膚科臨床アセット4 皮膚真菌症を究める (古江増隆、望月 隆編), 40–43, 中山書店, 東京, 2011.
8. 安澤数史 : 13 浅在性皮膚真菌症を起こす真菌, 皮膚科臨床アセット4 皮膚真菌症を究める (古江増隆、望月 隆編), 58–61, 中山書店, 東京, 2011.
9. 河崎昌子 : 44 スポロトリコーシスの分子診断法, 皮膚科臨床アセット4 皮膚真菌症を究める (古江増隆、望月 隆編), 187–189, 中山書店, 東京, 2011.
10. 牛上 敢, 望月 隆 : 45 スポロトリコーシスの症状と診断, 皮膚科臨床アセット4 皮膚真菌症を究める (古江増隆、望月 隆編), 190–192, 中山書店, 東京, 2011.
11. 望月 隆 : 爪カンジダ症, 皮膚科診療カラーアトラス大系8 (鈴木啓之、神保 保編), 82–83, 講談社, 東京, 2011.

### 学術論文

#### 原著

1. (R.Kano), T.Yamada, K.Makimura, M.Kawasaki, T.Mochizuki, H.Kamata, A.Hasegawa : *Arthroderma benhamiae* (The Teleomorph of *Trichophyton mentagrophytes*) mating type-specific genes, Mycopathologia, 171 : 333 – 337, 2011.
2. M.Kawasaki, K.Anzawa, T.Ushigami, J.Kawanishi, T.Mochizuki : Multiple gene analyses are necessary to understand accurate phylogenetic relationships among *Trichophyton* Species, Med. Mycol. J., 52 : 245 – 254, 2011.
3. K.Anzawa, M.Kawasaki, M.Hironaga, T.Mochizuki : Genetic relationship between *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale* and *Arthroderma vanbreuseghemii*, Med. Mycol. J., 52 : 223 – 227, 2011.
4. K.Anzawa, T.Mochizuki, A.Nishibu, H.Ishizaki, K.Kamei, Y.Takahashi, M.Fujihiro, H.Shinoda : Molecular epidemiology of *Trichophyton tonsurans* strains isolated in Japan between 2006 and 2010 and their susceptibility to oral antimycotics, Jpn. J. Infect. Dis., 64 : 458 – 462, 2011.
5. 竹田公信, 牛上 敢, 寺田麻衣子, 若松伸彦, 西部明子, 田邊 洋, 柳原 誠, 安澤数史, 河崎昌子, 望月 隆, 石崎 宏 : 金沢医科大学皮膚科において1998年から2007年に経験されたtinea capitis の23例, 日皮会誌, 121 : 1057 – 1061, 2011.

#### 総説

1. M.Kawasaki : Verificatin of taxonomy of dermatophytes based on mating results and phylogenetic analyses, Med. Mycol. J., 52 : 291 – 295, 2011.
2. 望月 隆 : 皮膚真菌症の検査法 (第2報), 日皮会誌, 121 : 1 – 5, 2011.
3. 望月 隆 : 皮膚科専門医に不可欠な真菌症診断法 若手皮膚科医をどう教育するか, Derma., 179 : 1 – 5, 2011.
4. 安澤数史, 望月 隆 : 皮膚科専門医に不可欠な真菌症診断法 皮膚科医のための真菌図譜, Derma.,

- 179:61-66, 2011.
5. 吉村理枝子, 望月 隆: 今日の主題 皮膚から内科疾患を疑う 紅斑 匍行性環状紅斑, *Medicina*, 48:16-19, 2011.
  6. 牛上 敢, 望月 隆: 皮膚生検 -この検体をどう扱うか?-, *Derma*, 179:29-34, 2011.

#### 症例報告

1. (竹之下秀雄), 望月 隆: 顔面白癬を合併し著明な鱗屑を有した *Trichophyton rubrum* による頭部白癬の1例, *皮膚臨床*, 53:553-557, 2011.
2. (角谷廣幸), 角谷孝子, 望月 隆: *Epidermophyton floccosum* による股部白癬の1例, *臨皮*, 65:699-702, 2011.
3. 村本睦子, 八田順子, 藤井俊樹, 阿部真也, 望月 隆: 甘草フラボノイドによる接触皮膚炎, *皮膚診療*, 33:711-714, 2011.

#### その他

1. M.Terada, J.Fujita, S.Watanabe, M.Kawasaki, H.Tanabe, K.Anzawa, T.Mochizuki: *Olecranon bursa with Fusarium solani infection in an otherwise healthy patient*, *Mycoses*, 54:853-855, 2011.
2. (Y.Kato), N.Kikuchi, A.Nishibu, M.Ohtsuka, T.Yamamoto: Letter: Two cases of metastases to the scalp bone mimicking epidermoid cyst, *Dermatol Online J.*, 17:13, 2011.
3. 望月 隆: 爪白癬の正しい診断法, *Suzuken Medical*, 14:7-10, 2011.
4. 望月 隆: 書評「アトラス 皮膚および粘膜のカンジダ症」, *皮膚臨床*, 53:1904, 2011.
5. 牛上 敢, 望月 隆: 深在性皮膚真菌症の診断と分子生物学的方法, *日皮会誌*, 121:2992-2994, 2011.

#### 学会・研究会発表

##### 国際学会 (特別講演)

1. T.Mochizuki: Recent molecular approaches for the epidemiology of dermatomycoses, 18th Annual meeting of Korean Society for Medical Mycology, (Seoul, '11.09).

##### 国際学会 (シンポジウム)

1. T.Mochizuki: Recent advances and problems in diagnosis of fungal diseases in dermatology, 13th International Congress of Mycology, (Sapporo, '11.09).

##### 国際学会 (一般演題)

1. M.Hasei, K.Anzawa, M.Kawasaki, H.Tanabe, T.Mochizuki: A case of phaeohyphomycosis caused by *exophiala jeanselmei* producing multiple skin lesions, The 22nd World Congress of Dermatology 2011 (WCD 2011), (Korea, '11.05).

##### 全国学会・研究会 (特別講演)

1. 望月 隆: 新興感染症としての真菌症, 第28回 日本医学会総会, (東京, '11.04).
2. 望月 隆: 「地球温暖化・グローバル化による皮膚真菌症への対応」, 第27回 日本臨床皮膚科医会, (大阪, '11.06).
3. 望月 隆: 表在性皮膚真菌症-新たな診断法の展望-, 日本医真菌学会総会・学術集会, (東京, '11.10).
4. 全国学会・研究会 (シンポジウム)
5. 牛上 敢, 望月 隆: 皮膚真菌症領域における分子生物学的方法, 第55回 日本医真菌学会, (東京, '11.10).

##### 全国学会・研究会 (一般演題)

1. 小島清登, 坂元とも子, 藤井俊樹, 望月 隆: アロプリノールによるTEN型薬疹の1例, 第110回 日本皮膚科学会総会, (横浜, '11.04).
2. 吉村理枝子, 坂元とも子, 西部明子, 望月 隆: 綿状IgA水泡症の1例, 第110回 日本皮膚科学会総

- 会, (横浜, '11.04).
3. 長谷井麻希, 阿部真也, 望月 隆, 福島俊洋: 全身性肥満細胞症の1例, 第110回 日本皮膚科学会総会, (横浜, '11.04).
  4. 八田順子, 畠田道雄, 八田稔久, 宮川 進, 北原幸夫, 広田 剛, 安澤数史, 望月 隆: 抗真菌剤投与下における*Trichophyton rubrum*の菌糸伸長の自動解析, 第110回日本皮膚科学会総会, (横浜, '11.04).
  5. 阿部真也, 坂元とも子, 小島清登, 長谷井麻希, 望月 隆: 腎移植患者に生じた高分化型有棘細胞癌の1例, 第27回 日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会, (東京, '11.06).
  6. (藤田 繁), 望月 隆: 飼い猫8匹中7匹からも*Trichophyton mentagrophytes*が分離された、右胸の体部白癬, 日本医真菌学会総会・学術集会, (東京, '11.10).
  7. (竹之下秀雄), 望月 隆: 女兒に発症した*Trichophyton rubrum*によるケルスス禿瘡の1例, 日本医真菌学会総会・学術集会, (東京, '11.10).
  8. (高橋秀典), 熊切正信, 岩崎博道, 望月 隆: 白血病男児に生じたdisseminated Fusariosisの1例, 日本医真菌学会総会・学術集会, (東京, '11.10).
  9. 竹田公信, 安澤数史, 望月 隆: *Arthroderma benhamiae*のnon-transcribed spacer (NTS) 領域の多型性に基づく分子疫学的検討, 第55回 日本医真菌学会, (東京, '11.10).
  10. 八田順子, 畠田道雄, 安澤数史, 望月 隆: 白癬菌の菌糸伸長の自動解析の試み, 第55回日本医真菌学会, (東京, '11.10).
  11. 安澤数史, 望月 隆, 坂元とも子, 田邊 洋, 石崎 宏: *Trichophyton tonsurans*のNTS領域の多型性に基づく分子疫学的検討, 第55回 日本医真菌学会, (東京, '11.10).
  12. 坂元とも子, 安澤数史, 田邊 洋, 望月 隆, 豊本貴嗣: 一大学女子柔道部における*Trichophyton tonsurans*感染症, 第55回 日本医真菌学会, (東京, '11.10).
  13. (柳原 誠), 河崎昌子, 安澤数史, 石崎 宏, 望月 隆, 宇田川俊一, 佐藤幸生: 富山県における自然界からの*Curvularia* sp.の分離, 第55回 日本医真菌学会, (東京, '11.10).
  14. K.Takeda, A.Nishibu, K.Anzawa, T.Mochizuki: Molecular typing of *Arthroderma benhamiae* on the non-transcribed spacer region of the ribosomal RNA, The 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, (Kyoto, '11.12).

#### 地方学会・研究会（シンポジウム）

1. 望月 隆: *Trichophyton tonsurans*感染症 柔道界以外での動向, 第32回 関東医真菌懇話会, (東京, '11.05).

#### 地方学会・研究会（一般演題）

1. 渡部絢子, 長谷井麻希, 藤井俊樹, 望月 隆: ドクササコ摂取による肢端紅痛症の1例, 日本皮膚科学会北陸地方会 第429回, (金沢, '11.02).
2. 柳田久美子, 坂田祐一, 渡部絢子, 長谷井麻希, 吉村理枝子, 望月 隆: Verruciform xanthomaの1例, 日本皮膚科学会北陸地方会 第429回, (金沢, '11.02).
3. (加来信子), 佐藤真美, 近藤摂子, 棚村一彦, 安澤数史: *Trichophyton rubrum*によるケルスス禿瘡の1例, 第419回 日本皮膚科学会京滋地方会, (京都, '11.03).
4. 坂元とも子, 安澤数史, 望月 隆: 大学女子柔道部員に集団発生した*Trichophyton tonsurans*感染症続報, 日本皮膚科学会北陸地方会 第430回, (金沢, '11.06).
5. 坂田祐一, 藤井俊樹, 阿部真也, 望月 隆: 抗酸球性膿疱性毛包炎の1例, 日本皮膚科学会北陸地方会 第430回, (金沢, '11.06).
6. 坂元とも子, 北山明日香, 望月 隆: Reticulohistiocytic granulomaの1例, 日本皮膚科学会北陸地方会 第431回, (内灘, '11.09).
7. 柳田久美子, 牛上 敢, 阿部真也, 西部明子, 望月 隆: 未分化多形細胞肉腫の1例, 日本皮膚科学会北陸地方会 第431回, (内灘, '11.09).
8. (小林博人), 竹田公信, 安澤数史, 望月 隆: モルモットから感染した*Arthroderma benhamiae*による体部白癬の姉妹例, 日本皮膚科学会北陸地方会 第431回, (内灘, '11.09).
9. 阿部真也, 渡部絢子, 小島清登, 八田順子, 藤田 純, 西部明子, 望月 隆: TARCが高値を示した皮膚サルコイドの2例, 第62回 日本皮膚科学会中部支部学術大会, (四日市, '11.11).
10. 柳田久美子, 牛上 敢, 藤井俊樹, 望月 隆, 林 蘭仁, 井村淳子: 大量下血を伴った高齢者のHenoch-Schönlein紫斑病の1例, 第62回 日本皮膚科学会中部支部学術大会, (四日市, '11.11).

11. 渡部絢子, 石崎康子, 安澤数史, 望月 隆: ヘルペス脳炎治療後に発症した*Trichophyton tonsurans* による体部白癬の1例, 第62回 日本皮膚科学会中部支部学術大会, (四日市, '11.11).
12. (出光俊郎), 梅本尚可, 中村美智子, 中村考伸, 飯田絵理, 山田朋子, 平塚裕一郎, 正木真澄, 加倉井真樹, 成田多恵, 安澤数史, 望月 隆: 強力なステロイド外用薬の誤用により、さらに増悪した生毛部急性深在性白癬と思われる2例, 第74回 東部支部学術大会, (仙台, '11.11).
13. 小島清登, 南部昌之, 花川博義, 柳原 誠, 安澤数史, 望月 隆: 手掌に生じた*Trichophyton tonsurans* 感染症の1例, 日本皮膚科学会北陸地方会 第432回, (福井, '11.12).
14. 坂元とも子, 柳田久美子, 牛上 敢, 藤井俊樹, 阿部真也, 望月 隆, 鈴鹿有子: Ramsay Hunt症候群の1例, 日本皮膚科学会北陸地方会 第432回, (福井, '11.12).
15. 坂田祐一, 柳田久美子, 藤井俊樹, 望月 隆: LDLアフェレーシス・ステロイド併用療法を行ったコレステロール結晶塞栓症の1例, 日本皮膚科学会北陸地方会 第432回, (福井, '11.12).
16. (日高高德), 角田孝彦, 東海林真司, 笠井達也, 望月 隆: 稲作従事者に生じたスポロトリコーシスの1例, 日本皮膚科学会山形地方会 第356回例会, (山形, '11.12).

#### その他 (特別講演)

1. 望月 隆: 糖尿病と皮膚疾患についてー靴の中には皮膚疾患がいっぱい, 東京臨床糖尿病医会 第130回例会, (東京, '11.01).
2. 望月 隆: アトピー性皮膚炎・蕁麻疹・疥癬など…痒い病気のガイドラインを読み解く, 第10回 KIDS Forum in 石川, (金沢, '11.01).
3. 望月 隆: 皮膚真菌症の臨床と病態, 第74回日本皮膚科学会東京支部学術大会, (東京, '11.02).

#### その他 (一般演題)

1. 望月 隆: 真菌検査法, 第33回北陸真菌懇談会, (内灘, '11.01).
2. (竹之下秀雄), 望月 隆: 生毛部急性深在性白癬の1例, 第34回 北陸真菌懇談会, (金沢, '11.07).
3. (角谷廣幸), 角谷孝子, 望月 隆: 猫から感染したと考えられた*Arthroderma vanbreuseghemii*型の遺伝子型を示した*Trichophyton mentagrophytes*による体部白癬の61歳女性の1例, 第34回 北陸真菌懇談会, (金沢, '11.07).
4. (藤田 繁), 望月 隆: 飼い猫8匹中7匹からも*Trichophyton mentagrophytes*が分離された、右胸の体部白癬, 第34回 北陸真菌懇談会, (金沢, '11.07).
5. 小島清登, 花川博義, 柳原 誠, 牛上 敢, 安澤数史, 望月 隆: 体幹に生じた*Trichophyton tonsurans* および *Epidermophyton floccosum* 感染症の各1例, 第34回 北陸真菌懇談会, (金沢, '11.07).
6. (高橋秀典), 熊切正信, 望月 隆: 白血病男児に生じた播種状フザリウム感染症の1例, 第34回 北陸真菌懇談会, (金沢, '11.07).
7. 竹田公信, 安澤数史, 河崎昌子, 望月 隆: Non-transcribed spacer領域におけるPCR-RFLP法を用いた*Arthroderma benhamiae*の分子疫学的検討, 第34回 北陸真菌懇談会, (金沢, '11.07).
8. 牛上 敢, 安澤数史, 河崎昌子, 望月 隆, 渡邊晴二: *Fonsecaea*属のPKS1遺伝子領域を用いた分子生物学的検討, 第34回 北陸真菌懇談会, (金沢, '11.07).
9. (柳原 誠), 花川博義, 小島清登, 安澤数史, 河崎昌子, 望月 隆, 石崎 宏, 宇田川俊一, 佐藤幸生: 富山県射水市における自然界にみられる*Curvularia*属について, 第34回 北陸真菌懇談会, (金沢, '11.07).

## 共同利用センター

### 著書

1. 中川秀昭：環境保全と公害、医事、薬事関係法規，公衆衛生マニュアル2011（柳川 洋、中村好一），169－180,215－224, 南山堂，東京，2011.

### 学術論文

#### 原著

1. (QS.Xia), Y.Ishigaki, X.Zhao, T.Shimasaki, H.Nakajima, H.Nakagawa, T.Takegami, ZH.Chen, Y.Motoo : Human SMG-1 is involved in gemcitabine-induced primary microRNA-155/BIC up-regulation in human pancreatic cancer PANC-1 cells, *Pancreas*, 40 : 55－60, 2011.
2. (Y.Murakami), K.Miura, T.Okamura, H.Ueshima, H.Nakagawa, and for the EPOCH-JAPAN Research Group : Population attributable numbers and fractions of deaths due to smoking: A pooled analysis of 180,000 Japanese, *Prev. Med.*, 52 : 60－65, 2011.
3. (D.D.Nhu), T.Kido, N.N.Hung, L.T.H.Thom, R.Naganuma, L.K.Son, S.Honma, S.Maruzeni, M.Nishijo, H.Nakagawa : Dioxin levels in the breast milk and estradiol and androgen levels in the saliva of Vietnamese primiparae, *Toxicol. Environ. Chem.*, 93 : 824－838, 2011.
4. Y.Ishigaki, Y.Nakamura, T.Takehara, N.Nemoto, T.Kurihara, H.Koga, H.Nakagawa, T.Takegami, N.Tomosugi, S.Miyazawa, S.Kuwabata : Ionic liquid enables simple and rapid sample preparation of human culturing cells for scanning electron microscope analysis, *Microsc. Res. Tech.*, 74 : 415－420, 2011.
5. K.Tawara, M.Nishijo, S.Maruzeni, H.Nakagawa, T.Kido, R.Naganuma, H.Suzuki, D.D.Nhu, N.N.Hung, L.T.H.Thom : Residual congener pattern of dioxins in human breast milk in southern Vietnam, *Chemosphere*, 84 : 979－986, 2011.
6. P.T.Tai, M.Nishijo, T.Kido, H.Nakagawa, S.Maruzeni, R.Naganuma, N.T.N.Anh, Y.Morikawa, H.V.Luong, T.H.Anh, N.N.Hung, L.K.Son, K.Tawara, H.Nishijo : Dioxin concentrations in breast milk of Vietnamese nursing mothers: a survey four decades after the herbicide spraying, *Environ. Sci. Technol.*, 45 : 6625－6632, 2011.
7. Y.Ishigaki, Y.Nakamura, T.Takehara, T.Shimasaki, T.Tatsuno, F.Takano, Y.Ueda, Y.Motoo, T.Takegami, H.Nakagawa, S.Kuwabata, N.Nemoto, N.Tomosugi, S.Miyazawa : Scanning electron microscopy with an ionic liquid reveals the loss of mitotic protrusions of cells during the epithelial-mesenchymal transition, *Microsc. Res. Tech.*, 74 : 1024－1031, 2011.
8. Y.Ishigaki, Y.Nakamura, T.Takehara, T.Kurihara, H.Koga, T.Takegami, H.Nakagawa, N.Nemoto, N.Tomosugi, S.Kuwabata, S.Miyazawa : Comparative study of hydrophilic and hydrophobic ionic liquids for observing cultured human cells by scanning electron microscopy., *Microsc. Res. Tech.*, 74 : 1104－1108, 2011.
9. (J.D.Curb), H.Ueshima, B.L.Rodriguez, Q.He, T.A.Koropatnick, H.Nakagawa, K.Sakata, S.Saitoh, A.Okayama, for the INTERLIPID study group : Differences in lipoprotein particle subclass distribution for Japanese Americans in Hawaii and Japanese in Japan: the INTERLIPID study, *J. Clin. Lipidol.*, 5 : 30－36, 2011.
10. M.Nakashima, Y.Morikawa, M.Sakurai, K.Nakamura, K.Miura, M.Ishizaki, T.Kido, Y.Naruse, Y.Suwazono, H.Nakagawa : Association between long working hours and sleep problems in white-collar workers, *J. Sleep. Res.*, 20 : 110－116, 2011.
11. M.Sakurai, J.Stamler, K.Miura, I.J.Brown, H.Nakagawa, P.Elliott, H.Ueshima, Q.Chan, I.Tzoulaki, A.R.Dyer, A.Okayama, L.Zao, for the INTERMAP Research Group : Relationship of dietary cholesterol to blood pressure: the INTERMAP study, *J. Hypertens.*, 29 : 222－228, 2011.
12. M.Nagai, Y.Morikawa, K.Kitaoka, K.Nakamura, M.Sakurai, M.Nishijo, Y.Hamazaki, S.Maruzeni, H.Nakagawa : Effects of fatigue on immune function in nurses performing shift work, *J. Occup. Health*, 53 : 312－319, 2011.
13. Y.Hamazaki, Y.Morikawa, K.Nakamura, M.Sakurai, K.Miura, M.Ishizaki, T.Kido, Y.Naruse,

- Y.Suwazono, H.Nakagawa : The effects of sleep duration on the incidence of cardiovascular events among middle-aged male workers in Japan, *Scand. J. Work Environ. Health*, 37 : 411 – 417, 2011.
14. (The Emerging Risk Factors Collaboration), D.Wormser, S.Kaptoge, E.A.Di, E.Angelantonio, A.M.Wood, L.Pennells, A.Thompson, N.Sarwar, J.R.Kizer, D.A.Lawlor, B.G.Nordestgaard, P.Ridker, V.Salomaa, J.Stevens, M.Woodward, N.Sattar, R.Collins, S.G.Thompson, G.Whitlock, J.Danesh, H.Nakagawa, M.Sakurai, K.Nakamura, Y.Morikawa : Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease : collaborative analysis of 58 prospective studies, *Lancet*, 377 : 1085 – 1095, 2011.
  15. (A.Kadota), K.Miura, T.Okamura, A.Hozawa, Y.Murakami, A.Fujiyoshi, N.Takashima, T.Hayakawa, Y.Kita, A.Okayama, Y.Nakamura, H.Ueshima, H.Nakagawa, for the NIPPON DATA90 research group : Relationship of moderate metabolic risk factor clustering to cardiovascular disease mortality in non-lean Japanese : A 15-year follow-up of NIPPON DATA90, *Atherosclerosis*, 215 : 209 – 213, 2011.
  16. M.Nishijo, T.Pham-The, N.A.Nguyen-Thi, S.Maruzeni, H.Nakagawa, H.Nishijo, H.A.Tran, L.Hoang-Van, T.Kido, R.Naganuma, N.N.Hung, M.H.Nguyen, S.Ke Le : Effects of dioxins exposure on infant growth in a hot spot area, Vietnam, *Organohalogen Compounds*, 73 : 1745 – 1748, 2011.
  17. (K.Nambunmee), R.Honda, M.Nishijo, W.Swaddiwudhipong, H.Nakagawa, W.Ruangyuttikarn : High cadmium exposure in Mae Sot's population is associated with high anemia prevalence, *Thai J. Toxicology*, 26 : 29 – 43, 2011.
  18. Q.Li, M.Nishijo, H.Nakagawa, Y.Morikawa, M.Sakurai, K.Nakamura, T.Kido, K.Nogawa, M.Dai : Relationship between urinary cadmium and mortality in habitants of a cadmium-polluted area : a 22-year follow-up study in Japan, *Chin. Med. J.*, 124 : 3504 – 3509, 2011.
  19. (T.Kido), R.Naganuma, X.L.Sun, S.Maruzeni, H.D.Manh, E.Koh, H.Suzuki, M.Nishijo, H.Nakagawa, S.Honma, D.D.Nhu, L.T.H.Thom, N.N.Hung, L.K.Son : Comparison of prostate specific antigen levels in serum between herbicides/dioxin-hot spot and non-sprayed areas in Vietnam, *Organohalogen Compounds*, 73 : 1729 – 1732, 2011.
  20. 西条 旨子, 俵 健二, 瀬戸 俊夫, 森河 裕子, 長沼 理恵, 城戸 照彦, A.Nguyen Thi Nguyet, 中川 秀昭 : 石川県における母乳中ダイオキシン濃度と食物摂取との関連, *北陸公衛会誌*, 38 : 1 – 8, 2011.
  21. (大橋 靖雄), 島本 和明, 佐藤 眞一, 磯 博康, 喜多 義邦, 北村 明彦, 斉藤 功, 清原 裕, 河野 宏明, 中川 秀昭, 豊嶋 英明, 安藤 高志, 田栗 正隆, 原田 亜紀子, 上島 弘嗣 : 肥満を含む循環器リスクファクターの重積と脳卒中発症リスクの検討 日本動脈硬化縦断研究 (JALS) 0次統合研究, *日公衛誌*, 58 : 1007 – 1015, 2011.

## 総説

1. 北岡和代, 増田真也, 荻野佳代子, 中川秀昭 : バーンアウト測定尺度Maslach Burnout Inventory-General Survey (MBI-GS) の概要と日本版について, *北陸公衛会誌*, 37 : 34 – 40, 2011.
2. 櫻井 勝, 中川秀昭 : 食事パターン (地中海食, DASH食など), 野菜・果物摂取と循環器疾患, *循環器科*, 70 : 583 – 588, 2011.

## 短報

1. (Y.Suwazono), K.Nogawa, M.Uetani, K.Miura, K.Sakata, A.Okayama, H.Ueshima, J.Stamuler, H.Nakagawa : Application of hybrid approach for estimating the benchmark dose of urinary cadmium for adverse renal effects in the general population of Japan, *J. Appl. Toxicol.*, 31 : 89 – 93, 2011.
2. (Y.Suwazono), K.Nogawa, M.Uetani, T.Kido, H.Nakagawa : Reassessment of the threshold of urinary cadmium by using hybrid approach in a cadmium non-polluted area in Japan, *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 214 : 175 – 178, 2011.
3. (Y.Suwazono), K.Nogawa, M.Uetani, S.Nakada, T.Kido, H.Nakagawa : Application of the hybrid approach to the benchmark dose of urinary cadmium as the reference level for renal effects in cadmium polluted and non-polluted areas in Japan, *Environ. Res.*, 111 : 312 – 314, 2011.

## その他

1. 中川秀昭, 櫻井 勝, 中村幸志, 森河 裕子, 松森 昭 : わが国の拡張型心筋症の予後と予後要因 – 全国疫学調査10年後の予後調査より –, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業特定疾

- 患の疫学に関する研究平成22年度総括・分担研究報告書 研究代表者 永井 正規, 299-305, 2011.
2. 中川秀昭, 櫻井 勝, 中村幸志, 森河裕子, 松森 昭: わが国の肥大型心筋症の予後と予後要因－全国疫学調査10年後の予後調査より－, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業特定疾患の疫学に関する研究平成22年度総括・分担研究報告書 研究代表者 永井 正規, 306-312, 2011.
  3. 中川秀昭, 城戸照彦, 長沼理恵, 西条旨子, 森河裕子, 櫻井 勝, 中村幸志, 丸銭笑子, 箕輪眞澄, 諏訪園 靖, 能川浩二: カドミウム汚染地域における生命予後等に関する疫学研究－カドミウム汚染地域(富山県神通川流域)住民の追跡調査－, 平成22年度環境省委託業務結果報告書 イタイイタイ病及び慢性カドミウム中毒等に関する研究(重金属等の健康影響に関する総合研究), 9-21, 2011.
  4. (城戸照彦), 諏訪園 靖, 中川秀昭, 西条旨子, 森河裕子, 櫻井 勝, 中村幸志, 丸銭笑子, 長沼理恵, 箕輪眞澄, 能川浩二: カドミウム汚染地域における生命予後等に関する疫学研究－カドミウム曝露中止後の尿中カドミウム濃度の生物学的半減期－, 平成22年度環境省委託業務結果報告書 イタイイタイ病及び慢性カドミウム中毒等に関する研究(重金属等の健康影響に関する総合研究), 23-27, 2011.
  5. (三浦克之), 上島弘嗣, 和泉 徹, 大久保孝義, 岡村智教, 岡山 明, 奥田奈賀子, 尾島俊之, 笠置文善, 門田 文, 喜多義邦, 清原 裕, 斉藤重幸, 坂田清美, 中川秀昭, 中村保幸, 中村好一, 西 信雄, 早川岳人, 寶澤 篤, 松村康弘, 由田克士: 2010年国民健康栄養調査対象者の追跡開始(NIPPON DATA 2010)とNIPPON DATA80/90の追跡継続に関する研究, 厚生労働科学研究費補助金(指定研究)循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業「2010年国民健康栄養調査対象者の追跡開始(NIPPON DATA2010)とNIPPON DATA80/90の追跡継続に関する研究」平成22年度総括・分担研究報告書, 1-8, 2011.
  6. (三浦克之), 門田 文, 大久保孝義, 岡村智教, 岡山 明, 和泉 徹, 尾島俊之, 笠置文善, 喜多義邦, 清原 裕, 斉藤重幸, 坂田清美, 中川秀昭, 中村保幸, 中村好一, 早川岳人, 寶澤 篤, 松村康弘, 由田克士: 平成22年国民健康・栄養調査 実施自治体への協力依頼, 厚生労働科学研究費補助金(指定研究)循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業「2010年国民健康栄養調査対象者の追跡開始(NIPPON DATA2010)とNIPPON DATA80/90の追跡継続に関する研究」平成22年度総括・分担研究報告書, 19-30, 2011.
  7. (上島弘嗣), 磯 博康, 今井 潤, 岡村智教, 岡山 明, 清原 裕, 斉藤重幸, 坂田清美, 玉腰暁子, 辻 一郎, 中川秀昭, 中山健夫, 三浦克之, 山田美智子: 大規模コホート共同研究による生活習慣病発症予防データベース構築とその高度利用に関する研究, 厚生労働科学研究費補助金・循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業「大規模コホート共同研究による生活習慣病発症予防データベース構築とその高度利用に関する研究」平成22年度総括研究報告書, 3-10, 2011.
  8. 中川秀昭, 櫻井 勝, 中村幸志, 森河裕子, 三浦克之: 富山職域コホート研究, 厚生労働科学研究費補助金・循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業「大規模コホート共同研究による生活習慣病発症予防データベース構築とその高度利用に関する研究」平成22年度総括研究報告書, 123-129, 2011.
  9. (上島弘嗣), 磯 博康, 今井 潤, 岡村智教, 岡山 明, 清原 裕, 斉藤重幸, 坂田清美, 玉腰暁子, 辻 一郎, 中川秀昭, 中山健夫, 三浦克之, 村上義孝, 山田美智子: 大規模コホート共同研究による生活習慣病発症予防データベース構築とその高度利用に関する研究, 厚生労働科学研究費補助金・循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業「大規模コホート共同研究による生活習慣病発症予防データベース構築とその高度利用に関する研究」平成20-22年度総合報告書, 3-14, 2011.
  10. 中川秀昭, 中村幸志, 櫻井 勝, 村上義孝, 入江ふじこ: 喫煙と循環器疾患(冠動脈疾患、脳卒中)死亡, 厚生労働科学研究費補助金・循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業「大規模コホート共同研究による生活習慣病発症予防データベース構築とその高度利用に関する研究」平成20-22年度総合報告書, 20-22, 2011.
  11. (平井洋一郎), 清原 裕, 斉藤重幸, 中川秀昭, 坂田清美, 玉腰暁子, 岡山 明, 岡村智教: 糖尿病が循環器死亡に及ぼす影響, 厚生労働科学研究費補助金・循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業「大規模コホート共同研究による生活習慣病発症予防データベース構築とその高度利用に関する研究」平成20-22年度総合報告書, 27-28, 2011.
  12. (三俣兼人), 清原 裕, 斉藤重幸, 中川秀昭, 坂田清美, 玉腰暁子, 岡山 明, 岡村智教: 随時血糖と心疾患死亡の関係: EPOCH-JAPAN, 厚生労働科学研究費補助金・循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業「大規模コホート共同研究による生活習慣病発症予防データベース構築とその高度利用に関する研究」平成20-22年度総合報告書, 29-31, 2011.
  13. 中川秀昭, 櫻井 勝, 中村幸志, 森河裕子, 三浦克之: 富山県職域コホートの概要と成果, 厚生労働科学研究費補助金・循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業「大規模コホート共同研究による

- 生活習慣病発症予防データベース構築とその高度利用に関する研究」平成20-22年度総合報告書, 111-116, 2011.
14. (平原史樹), 住吉好雄, 黒澤健司, 中川秀昭, 夏目長門, 平岡真実, 水嶋春朔: 本邦における先天異常モニタリングによる先天異常発生要因の分析とその対応に関する研究, 厚生労働科学研究費補助金(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業) 本邦における先天異常モニタリングによる先天異常発生要因の分析とその対応に関する研究(H22-次世代-指定-011), 1-7, 2011.
  15. 中川秀昭, 西条旨子, 森河裕子, 櫻井 勝, 中西由美子, 中村幸志, 小城由美子: 石川県における先天異常の発生状況(先天異常のモニタリング・サーベイランスに関する研究), 厚生労働科学研究費補助金(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業) 本邦における先天異常モニタリングによる先天異常発生要因の分析とその対応に関する研究(H22-次世代-指定-011), 31-38, 2011.
  16. 中川秀昭: カドミウム汚染地域住民の生命予後-昭和54~59年健康調査受診者の20年間の追跡調査から-, 第29回イタイイタイ病セミナー講演集, 6-22, 2011.
  17. 中川秀昭, 櫻井 勝, 森河裕子, 中村幸志, 三浦克之: 富山職域コホート研究, 厚生労働科学研究費補助金循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業 特定健診・保健指導におけるメタボリックシンドロームの診断・管理のエビデンス創出に関する横断・縦断研究 平成22年度総括・分担研究報告書 研究代表者 門脇 孝, 239-275, 2011.
  18. 中川秀昭, 三浦克之, 櫻井 勝, 中村幸志, 森河裕子, 石崎昌夫, 成瀬優知, 城戸照彦: 職業・生活習慣要因と長期循環器疾患発症に関する大規模職域コホート研究, Japan arteriosclerosis prevention fund (JAPF) 公益信託日本動脈硬化予防研究基金平成22年度研究報告集, 29-30, 2011.

## 学会・研究会発表

### 国際学会 (一般演題)

1. Y.Morikawa, M.Sakurai, K.Nakamura, M.Ishizaki, T.Kido, Y.Naruse, H.Nakagawa: Sift work and heavy drinking, Biological mechanisms, recovery and risk management in the 24th society, (Stockholm, '11.07).
2. Y.Hamazaki, Y.Morikawa, K.Nakamura, A.Yonekura, H.Nakagawa: Relationship between participation in a secondary screening for identifying frail elderly and new onset of need for care among the elderly in a rural town, Japan, 2st Japan Korea joint Conference on Community Health Nursing, (Kobe, '11.07).
3. M.Nishijo, T.Pham-The, NA.Nguen-Thi, S.Maruzeni, H.Nakagawa, H.Nishijo, HA.Tran, L.Hoang-Van, T.Kido, R.Naganuma, NN.Hung, MH.Nguen, S.Le Ke: Effects of dioxins exposure on infant growth in a hot spot area, Vietnam, 31th International Symposium on Halogenated persistent Organic Pollutants; Dioxin 2011, (Brussels, '11.08).
4. S.Maruzeni, T.Kido, HD.Manh, R.Naganuma, S.Homma, XL.Sun, TT.Pham, M.Nishijo, H.Nakagawa, DD.Mhu, LTH.Thom, NN.Hung, LK.Son: Impact of dioxin in breast milk on salivary steroid hormone of Vietnamese primiparas, 31th International Symposium on Halogenated persistent Organic Pollutants; Dioxin 2011, (Brussels, '11.08).
5. (T.Kido), R.Naganuma, XL.Sun, S.Maruzeni, HD.Manh, E.Koh, H.Suzuki, M.Nishijo, H.Nakagawa, S.Homma, DD.Nhu, LTH.Thom, NN.Hung, LK.Son: Comparison of prostate specific antigen levels in serum between herbicides/dioxin-hot spot and non-sprayed in Vietnam, 31th International Symposium on Halogenated persistent Organic Pollutants; Dioxin 2011, (Brussels, '11.08).
6. K.Kitaoka, Y.Morikawa, H.Nakagawa: Burnout and stress coping styles among Japanese psychiatric nurses, 17th International Network for Psychiatric Nursing Research Conference, (Oxford, '11.09).
7. (MN.Nguyen), E.Hori, S.Urakawa, TNA.Nguyen, T.Pham, M.Nishijo, H.Nakagawa, S.Maruzeni, HA.Tran, T.Ono, H.Nishijo: Effects of maternal exposure to TCDD on parvalbumin-positive neurons in the limbic system of rat offspring, The 6th International Conference of Neurons and Brain Diseases, (Toyama, '11.12).

### 全国学会・研究会 (シンポジウム)

1. 中川秀昭: カドミウム汚染地帯における腎障害と死亡率の関係, 第52回日本社会医学会総会 公開シンポジウム「イタイイタイ病の教訓と東アジアの環境問題」, (富山, '11.07).

2. 石垣靖人, 中村有香, 中川秀昭, 友杉直久, 竹上 勉: 未知な細胞構造体、Processing bodyの構造と機能, 第12回 医学生物学電子顕微鏡シンポジウム, (浜松, '11.11).

#### 全国学会・研究会（一般演題）

1. 櫻井 勝, 三浦克之, 由田克士, 中村幸志, 森河裕子, 石崎昌夫, 城戸照彦, 成瀬優知, 佐々木敏, 中川秀昭: 北陸のある製造業事業所従業員の6年間の食習慣の変化, 第21回日本疫学会学術総会, (札幌, '11.01).
2. (由田克士), 三浦克之, 櫻井 勝, 中村幸志, 森河裕子, 石崎昌夫, 城戸照彦, 成瀬優知, 佐々木敏, 中川秀昭: 職域の青壮年男女における6年間のBMIの変動とエネルギー摂取量の関連, 第21回日本疫学会学術総会, (札幌, '11.01).
3. 中村幸志, 櫻井 勝, 森河裕子, 三浦克之, 石崎昌夫, 城戸照彦, 成瀬優知, 中川秀昭: 長時間勤務と血圧値の変化, 第21回日本疫学会学術総会, (札幌, '11.01).
4. T.Pham-The, NA.Nguyen-Tie, S.Maruzeni, M.Nishijo, R.Honda, H.Nishijo, Y.Morikawa, H.Nakagawa: Effects of dioxins (PCDDs/PCDFs) on infant neurodevelopment whose mothers live in an area around a storage of orange agents during Vietnam war, The 21th Annual Scientific Meeting of the Japan Epidemiological Association, (Sapporo, '11.01).
5. 長井麻希江, 森河裕子, 北岡和代, 中村幸志, 櫻井 勝, 西条旨子, 浜崎優子, 丸銭笑子, 中川秀昭: 看護職者の夜勤交代制勤務に伴う自覚的疲労度と免疫機能との関連, 第84回日本産業衛生学会, (東京, '11.05).
6. 櫻井 勝, 中村幸志, 三浦克之, 篁 俊成, 石崎昌夫, 森河裕子, 城戸照彦, 成瀬優知, 金子周一, 中川秀昭: インスリン抵抗性、高感度CRPと7年間の糖尿病発症との関連, 第54回日本糖尿病学会年次学術集会, (札幌, '11.05).
7. (奥野敬生), 城戸照彦, 櫻井 勝, 中村幸志, 森河裕子, 三浦克之, 石崎昌夫, 成瀬優知, 東山正子, 中川秀昭: 血清ペプシノゲン値に基づく15年間の胃がん発生率と死亡率に関するコホート研究, 第84回日本産業衛生学会, (東京, '11.05), 第84回日本産業衛生学会講演集, 53: 349, 2011.
8. 西条旨子, S.Witaya, N.Kowit, R.Werawan, 本多隆文, 森河裕子, 中川秀昭: カドミウムの動脈硬化に与える影響, 第84回日本産業衛生学会, (東京, '11.05), 第84回日本産業衛生学会抄録集, 53: 351, 2011.
9. P.T.Tai, N.T.N.Anh, 西条旨子, 丸銭笑子, 本多隆文, 西条寿夫, 森河裕子, 中川秀昭: ベトナムにおける周産期ダイオキシン暴露の4ヶ月児の脳神経発達に与える影響, 第84回日本産業衛生学会, (東京, '11.05), 第84回日本産業衛生学会抄録集, 53: 374, 2011.
10. 西条旨子, W.Swaddiwudhipong, K.Nambunmee, W.Ruangyuttikarn, 本多隆文, 森河裕子, 中川秀昭: カドミウムの動脈硬化度に与える影響, 第84回日本産業衛生学会, (東京, '11.05), 第84回日本産業衛生学会講演集, 53: 351, 2011.
11. T.Pham-The, A.Nguyen-Thi-Nguyet, 西条旨子, 丸銭笑子, 本多隆文, 西条寿夫, 森河裕子, 中川秀昭: ベトナムにおける周産期ダイオキシン暴露の4ヶ月児の脳神経発達に与える影響, 第84回日本産業衛生学会, (東京, '11.05), 第84回日本産業衛生学会講演集, 53: 374, 2011.
12. (諏訪園靖), 上谷実礼, 能川和浩, 木内夏生, 石崎昌夫, 城戸照彦, 中川秀昭: 共分散構造分析によるメタボリック症候群へのアディポカイン関与の解明と有用性の評価, 第84回日本産業衛生学会, (東京, '11.05), 第84回日本産業衛生学会講演集, 53: 468, 2011.
13. (中島有紀), 城戸照彦, 岡元千明, 中村幸志, 櫻井 勝, 石崎昌夫, 森河裕子, 成瀬優知, 中川秀昭: 「屋内全面禁煙宣言」が禁煙推進へ果たした効果, 第84回日本産業衛生学会, (東京, '11.05), 第84回日本産業衛生学会講演集, 53: 477, 2011.
14. (Anh.Nguyen), T.Pham, M.Nishijo, H.Nakagawa, S.Maruzeni, A.Tran, L.Hoang, D.Nguyen, K.Honda: Individual Daily Intake (IDI) of Dioxin in Mother and Infant Pairs in Danang City - Dioxin Hot Spot in Vietnam, The 84th Annual conference of Japan Society for Occupational Health, (Tokyo, '11.05).
15. T.Pham-The, NA.Nguyen-Thi, S.Maruzeni, M.Nishijo, R.Honda, H.Nishijo, Y.Morikawa, H.Nakagawa: Effects of Perinatal Exposure to Dioxins (PCDDs/PCDFs) on Neurodevelopment in Vietnamese infants at 4 Months of Age, The 84th Annual conference of Japan Society for Occupational Health, (Tokyo, '11.05).
16. 中島素子, 森河裕子, 北川純子, 浜崎優子, 桜井志保美, 中西由美子, 櫻井 勝, 中川秀昭: 7年間の医科大学敷地内禁煙化が喫煙率に与える影響について, 第58回日本学校保健学会, (名古屋, '11.11).

17. 石垣靖人, 中村有香, 島崎猛夫, 元雄良治, 中川秀昭, 宮澤七郎, 桑畑 進, 友杉直久, 竹上 勉: イオン液体を用いた走査型電子顕微鏡観察法の確立とEMTを誘導した細胞, 第34回分子生物学会, (横浜, '11.12).

#### 地方学会・研究会 (一般演題)

1. 石垣靖人, 及川陽三郎, 中村有香, 中川秀昭, 友杉直久, 竹上 勉: 走査型電子顕微鏡によるダニ (*Haemaphysalis flava*) の観察, 第66回日本衛生動物学会西日本支部大会 第6回日本衛星動物学会西日本支部例会, (金沢, '11.10).
2. 櫻井 勝, 中村幸志, 長澤晋哉, 森河裕子, 石崎昌夫, 城戸照彦, 成瀬優知, 中川秀昭: 職域中年男女の睡眠時間・交代勤務と7年間の糖尿病発症との関連, 第54回日本産業衛生学会北陸甲信越地方会, (甲府, '11.10).

#### その他 (一般演題)

1. 石垣靖人, 中村有香, 中川秀昭, 友杉直久, 竹上 勉, 栗原孝行, 古賀博則, 辰野貴則, 高野文英: イオン液体による生体試料のSEM観察, 金沢医科大学医学会第47回学術集会, (内灘, '11.07).
2. M.Nishijo, T.Pham-The, NA.Nguen-Thi, S.Maruzeni, H.Nakagawa, H.Nishijo, HA.Tran, L.Hoang-Van, S.Le Ke, N.Tran-Van, TT.Ton, TP.Ohan, MN.Le-Thi: Effects of dioxins exposure on infant growth in a hot spot, Vietnam, Dioxin conference on the collaborative projects between Japan and Vietnam in VMMU co-hosted by the VMMU and JSPS Asian CORE Program, (Hanoi, '11.11), Dioxin conference on the collaborative projects between Japan and Vietnam in VMMU co-hosted by the VMMU and JSPS Asian CORE Program, 2011.
3. (N.M.Nui), E.Hori, S.Urakawa, N.T.N.Anh, P.T.Tai, M.Nishijo, H.Nakagawa, S.Maruzeni, T.H.Anh, T.Ono, H.Nishijo: Effects of maternal exposure to tcdd on inhibitory interneurons in the limbic system of rat offspring, Dioxin conference on the collaborative projects between Japan and Vietnam in VMMU co-hosted by the VMMU and JSPS Asian CORE Program, (Hanoi, '11.11), Dioxin conference on the collaborative projects between Japan and Vietnam in VMMU co-hosted by the VMMU and JSPS Asian CORE Program, 2011.
4. (NT.N.Anh), PT.Tai, M.Nishijo, S.Maruzeni, Y.Morikawa, TH.Anh, HV.Luong, PM.Dam, H.Nakagawa, LK.Son, H.Nishijo: Relationships between food intake and dioxin concentrations in breast milk of mothers living in a dioxin hot spot in Vietnam, Dioxin conference on the collaborative projects between Japan and Vietnam in VMMU co-hosted by the VMMU and JSPS Asian CORE Program, (Hanoi, '11.11), Dioxin conference on the collaborative projects between Japan and Vietnam in VMMU co-hosted by the VMMU and JSPS Asian CORE Program, 2011.
5. (NTN.Anh), M.Nishijo, E.Hori, NM.Nui, PT.Tai, H.Nakagawa, H.Nishijo: Effects of maternal exposure to TCDD on social behaviour of rat offspring, Dioxin conference on the collaborative projects between Japan and Vietnam in VMMU co-hosted by the VMMU and JSPS Asian CORE Program, (Hanoi, '11.11), Dioxin conference on the collaborative projects between Japan and Vietnam in VMMU co-hosted by the VMMU and JSPS Asian CORE Program, 2011.
6. PT.Tai, M.Nishijo, H.Nakagawa, S.Maruzeni, NTN.Anh, Y.Morikawa, HV.Luong, TH.Anh, TV.Nhat, TT.Thanh, PT.Phuong, LTM.Nguyet, H.Nishijo: Effects of Perinatal Dioxin Exposure on Neurodevelopment of Vietnamese Infants, Dioxin conference on the collaborative projects between Japan and Vietnam in VMMU co-hosted by the VMMU and JSPS Asian CORE Program, (Hanoi, '11.11), Dioxin conference on the collaborative projects between Japan and Vietnam in VMMU co-hosted by the VMMU and JSPS Asian CORE Program, 2011.
7. PT.Tai, M.Nishijo, H.Nakagawa, TNA.Nguyen, S.Maruzeni, Y.Morikawa, HA.Tran, L.Hoang-Van, D.Pham-Mhin, S.Le-Ke, H.Nishijo, TV.Nhat, TT.Thanh, PT.Phuong, MA.Le-Thi: Effects of Perinatal Dioxin Exposure on Neurodevelopment of Vietnamese Infants, Dioxin conference on the collaborative projects between Japan and Vietnam in Danang co-hosted by the VMMU and JSPS Asian CORE Program, (Danang, '11.11).
8. (TNA.Nguyen), T.Pham-The, M.Nishijo, S.Maruzeni, Y.Morikawa, HA.Tran, L.Hoang-Van, D.Pham-Mhin, H.Nakagawa, S.Le-Ke, H.Nishijo: Relationships between food intake and dioxin concentrations in breast milk of mothers living in a dioxin hot spot in Vietnam, Dioxin conference on the collaborative projects between Japan and Vietnam in Danang co-hosted by the VMMU and JSPS

- Asian CORE Program, (Danang, ' 11.11), Dioxin conference on the collaborative projects between Japan and Vietnam in Danang co-hosted by the VMMU and JSPS Asian CORE Program, 2011.
- 9 . S.Maruzeni, T.kido, R.Naganuma, S.Homma, XL.Sun, H.Suzuki, TT.Pham, M.Nishijo, H. Nakagawa, DD.Nhu, LTH.Thom, NN.Hung, LK.Son : Impact of dioxin in breast mili on salivary steroid hormone of Vitnamese primiparas, Dioxin conference on the collaborative projects between Japan and Vietnam in Danang co-hosted by the VMMU and JSPS Asian CORE Program, (Danang, ' 11.11), Dioxin conference on the collaborative projects between Japan and Vietnam in Danang co-hosted by the VMMU and JSPS Asian CORE Program, 2011.

## 動物管理室

### 著書

1. 中村 晃：自己免疫疾患モデル(SLEなど)，マウス・ラット疾患モデル活用ハンドブック（秋山徹 奥山隆平 河府和義），213－228, 羊土社, 東京都, 2011.

### 学術論文

#### 総説

1. 中村 晃：抑制型受容体による免疫応答の制御機構，金医大誌, 36: 11－18, 2011.
2. 中村 晃，高井俊行：Paired immunoglobulin-like receptor (PIR)-Bの自己免疫疾患における役割，リウマチ科, 46: 184－189, 2011.

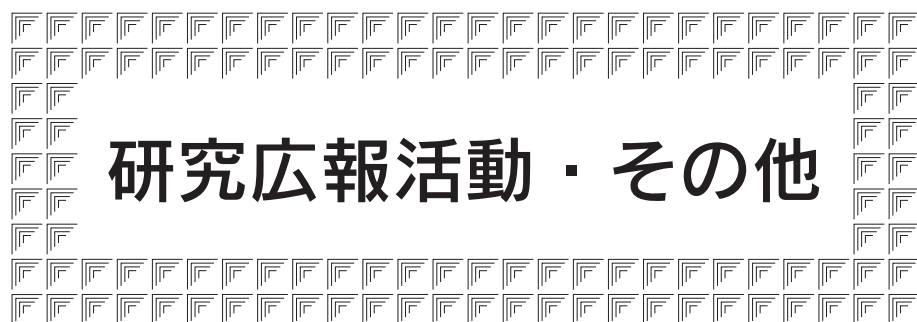
### 学会・研究会発表

#### 地方学会・研究会（特別講演）

1. 中村 晃：発症機序から考えるアレルギー疾患の抗体療法，日本内科学会北陸支部 第54回生涯教育講演会, (金沢, '11.09).

#### その他（特別講演）

1. 中村 晃：受容体からみる免疫グロブリン静注療法の作用機序，金沢医科大学医学会第47回学術集会, (内灘, '11.07).



## 研究広報活動・その他

## < 1. セミナー >

### 第23年度総合医学研究所市民公開セミナー

日 時：平成23年10月 8 日(土)13：30～16：35

場 所：金沢市文化ホール 2階 大集会室

コーディネーター：竹内正義教授、友杉直久副所長

#### 【紹 介】

「エイジングケアセンターの概要」

金沢医科大学総合医学研究所 副所長 友杉直久

#### 【講 演 1】

「食生活で変わるアンチエイジング」

金沢医科大学病院栄養部 課長代理 山本 千勢

#### 【講 演 2】

「糖化制御で生活習慣病予防」

金沢医科大学 糖化制御研究分野 教授 竹内正義

#### 【特別講演】

「不妊、不健康、老化は表裏一体：糖化制御で予防」

ウイメンズクリニック神野 院長 神野 正雄

## 第23回 総合医学研究所公開セミナー開催にあたって

本学総合医学研究所の第23回市民公開セミナーが、「その習慣、大丈夫ですか？ 糖化を防いでアンチエイジング」をテーマに平成23年10月8日(土)に開催された。昨年より、北國健康生きがい支援事業と共同で実施しているが、今回は最近雑誌やTVなどのメディアで話題になっている「糖化」がテーマと言うこともあり、当初の定員を増員しても希望に応えられない数の参加申込みがあった。

食後の高血糖状態が頻繁に繰り返されたり、慢性的な高血糖状態が持続すると体内の蛋白質はブドウ糖などの糖によって糖化を受け、その生理機能が損なわれる。中でも、終末糖化産物（AGEs）が多量に形成されると種々の生活習慣病が発症・進展することが最近明らかになり、AGEsの形成を抑えることがアンチエイジングに重要であることが分かってきた。一方、AGEsは食品の加熱調理によっても形成されることから、まず本学病院栄養部の山本千勢課長代理が、「食生活で変わるアンチエイジング」と題し、アンチエイジングを目指した栄養素の摂取方法などに関しての身近な話題提供を行った。引き続き、今年6月の研究所の組織改変により新設された糖化制御研究分野の竹内正義教授が「糖化制御で生活習慣病予防」と題して、食後高血糖～AGEs形成につながる清涼飲料水の過剰摂取の危険性などに関しての話題を提供した。最後に、エドワーズ教授ノーベル賞受賞記念大会で世界体外受精会議記念賞を受賞されたウイメンズクリニック神野の神野正雄院長による「不妊、不健康、老化は表裏一体：糖化制御で予防」と題した特別講演が行われ、生活習慣の改善で糖化を制御することによって体内でのAGEs形成を抑えることが継続妊娠率を大幅に上昇させることが紹介された。

なお、講演に先立ち友杉直久副研究所長から、本学病院エイジングケアセンターの斬新な特色が紹介され、休憩時間や講演終了後に行われた糖化年齢の測定ブースには長蛇の列ができる盛況振りであった。

（総合医学研究所先端医療研究領域糖化制御研究分野 竹内正義）

## 講演1「食生活で変わるアンチエイジング」

金沢医科大学病院 管理栄養士 山本千勢

アンチエイジング（抗加齢）の鍵は、食生活と生活習慣の関係にあり、適正な栄養バランス、生活習慣により変わります。現代人の食事の栄養素では不足する栄養の補充は栄養素補助食品を利用する、ファイトケミカルと言われているエイジングケアの食品をとることも重要です。

古来から日本人の食生活については、縄文時代の貝塚のウンチの化石からみると採集時代で旬のものを主食、副食の区別なく雑食食べ方していたことがわかり、骨格の発達が良好でカルシウムなどのミネラル、ビタミンバランスがよかったのではと推測されています。また、時代の変遷により、食べ物は薬に匹敵し、平安時代には病気に対しての、中国古典医学理論に基づいて病気の診断と治療をしていました。

生活習慣病はドミノ倒しのように起こります。年齢と共に活動量低下します、それに伴い、基礎代謝が下がります。女性ホルモンの分泌量も低下してきます。エネルギー過剰に摂取すると生活習慣病のリスクが高まります。

現代の食生活と生活習慣病の関係を考えると、石川県健康フロンティア戦略の健康日本21では、生活習慣病と栄養素・食べ物のリスクファクターについてあげています。そして、栄養素・食べ物 リスクファクターとしては、脂肪（飽和脂肪酸）摂取過剰、脂肪エネルギー比率が高い、ナトリウム過剰摂取（食塩 平均摂取量10g以下にすべき）、野菜の摂取不足により、カリウム、食物繊維、抗酸化ビタミン等が不足する（野菜摂取量350g以上、緑黄色野菜120g以上が必要）、カルシウム含む食品（牛乳・乳製品130g以上 豆類100g以上が必要）摂取不足もリスクが高まります。たとえば、葉酸（ビタミンB群）たんぱく質代謝に関与し、細胞のメチル化（分裂への役目）に関与しているので、不足することにより胎児の細胞分裂に障害を生じます。葉酸の不足のリスクが軽減すると脳血管疾患の発症が減少します。

アンチエイジングの鍵としては、遺伝的体質、生体機能の変化を理解した上で、活性酸素の害から体を守っていくことが必要であります。【エネルギー制限、適度な運動、ファイトケミカルとる】そして、エネルギー制限することにより長寿遺伝子が働きます。長寿長寿者の遺伝子素因の調査で、アメリカの超高齢者群（85歳以上の高齢者集団）と中年群対象に行われた、すべての遺伝子領域を調査する「全ゲノム関連解析（GWAS）」の結果よりリスク個数に大差はなく、食生活、生活習慣、過体重等の要因の影響が強いものでありました。また、日本人実際の食事では、料理の損失により栄養量の損失もかなり大きく、アンチエイジングの予防食に対応させるには、魚：1日180g 週8.4回食べる群は、心血管疾患になりにくく、ワイン：ポリフェノール抗酸化物質は低脂肪、多価不飽和脂肪酸の摂取とともに摂取すると心血管疾患になりにくい。朝食をパン食よりごはん食の習慣の方が、大豆、魚、野菜の1日の摂取量が多くなり、有効な栄養素が増え、脂質、飽和脂肪酸の摂取が減らしやすいが、食塩摂取量が多くなりやすい。このように食生活では、有効な栄養素があり、その一方では、不足する栄養素もあることを理解することが大事です。

今後、食習慣は、正しい知識に基づいて、計画的な献立を実践し、継続し習慣化していくことがアンチエイジングに繋がっていきます。

## 講演2「糖化制御で生活習慣病予防」

金沢医科大学総合医学研究所先端医療研究領域糖化制御研究分野 竹内 正義

糖尿病状態や腎不全状態では、生体内で各種終末糖化産物（advanced glycation end-products, AGEs）が促進的に生成・蓄積され、臓器障害に関わることが報告されている。生体内で生成される各種AGEsの中でも、特にブドウ糖／果糖代謝中間体のグリセルアルデヒドに由来するAGEs（Glycer-AGEs, TAGEと命名）がRAGE（receptor for AGEs）を介して糖尿病血管合併症の発症・進展に強く関わっていることが明らかになってきている。最近では、認知症、悪性腫瘍、高血圧、インスリン抵抗性、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）などの疾患にも関与することが示されており、TAGE-RAGE系の影響を抑えることが生活習慣病の発症・進展の予防及び治療戦略上、必要なことがわかってきた。一方、AGEsは高血糖下や酸化ストレス下で内因性に産生されるだけでなく、外因性に飲食品中からも摂取されることが報告されている。

最近、我々は2型糖尿病モデルGKラットを用いた制限給餌系において、HbA1cやグルコース由来AGEs（Glc-AGEs）の変動はみられないが、TAGEは食後の血糖変動に伴って生成することを見出した。また、速攻型インスリン分泌促進薬・ナテグリニド投与によりTAGE生成が抑えられることも示された。さらに、2型糖尿病患者へのアカルボース投与によってもTAGEはHbA1cではみられない食後の血糖変動を反映することが示された。食後の血糖変動で危惧されるのは単純糖質の過剰摂取の問題であるが、2009年にAHAから糖質摂取に関する初のガイドライン（健康な生活の維持のため1日の糖質摂取量を男性は37.5g以下、女性は25.0g以下に抑えるべき）が提示された。そのガイドラインによれば、国内で市販されている清涼飲料水のほとんどにこの基準を超える単純糖質が含まれていることが明らかになり、砂糖や果糖ブドウ糖液糖を含む清涼飲料水の多飲習慣は血中TAGEレベルの上昇を引き起こし、TAGE-RAGE系を増悪させることが懸念される。

また、飲食品中には単純糖質のほか、加熱調理により生成するGlc-AGEsが多量に含まれていることも明らかになってきている。実際に高Glc-AGEs含有飲料を正常ラットに経口投与しTAGE-RAGE系への影響を検討した結果、肝臓におけるRAGE遺伝子発現が増大したほか、肝臓でのGlc-AGEsとTAGEの蓄積が認められ、食事性AGEsがTAGE-RAGE相互作用を増強することが示唆された。さらに、飲食品中AGEsの除去効果を検討するため、保存期腎不全患者に経口吸着剤・クレメジン投与した結果、血中Glc-AGEs及びTAGE量が低下するだけでなく、RAGEなどの動脈硬化関連遺伝子の発現も抑えられることが明らかになった。最近、我々はキチン・キトサンなどの動物性食物繊維、根菜類などの植物性食物繊維にクレメジンに比べてより強力な食事性AGEs吸着活性があることも見出している。すなわち、スローフードである日本食を食べている場合では、食事性AGEsの摂取、吸収量が少ないと予測され、生活習慣病の未病にもつながっているが、食事の代わりにカロリーを重視した特殊製法のスナック製品やファーストフード（いずれも多量のGlc-AGEsを含む）を頻繁に摂取したり、毎

日のように高単純糖質／高Glc-AGEs含有飲食品を多量に摂取することは、生活習慣病の発症・進展のリスクを増大することが危惧される。

以上の結果より、単純糖質や食事性AGEsの過剰摂取は肝細胞内の代謝系を乱す結果、TAGE前駆体のグリセルアルデヒドの生成が増大、その結果として肝細胞内や血中でのTAGEレベルが増加し、TAGE-RAGE系を介した食後酸化ストレスの亢進を招くという悪循環を引き起こすことが示唆された。

すなわち、糖化制御の概念が未病も含めた生活習慣病の発症・進展予防を考える上で、重要な理論の一つであることを裏付けているものと思われる。

## 特別講演 「不妊、不健康、老化は表裏一体：糖化制御で予防」

ウイメンズクリニック神野 院長 神野正雄

老化とは、ミトコンドリアのエネルギー代謝で生ずる活性酸素が細胞内の諸種物質に修復しがたい修飾を蓄積し、その結果、細胞の活性酸素除去や修復の機能が低下し、悪循環の末、機能低下、apoptosisとなることと考えられている（Harmanのfree radical theory）。修復困難な修飾の主たるものが終末糖化産物（AGE）で、蛋白、脂質、核酸のアミノ基と糖との非酵素的結合から発展形成される。AGE蓄積は老化の中心機序だが、ほとんどの生活習慣病を包含するInsulin抵抗性（IR）症候群、とりわけ糖尿病ではこれがさらに加速する。IR、高血糖、高脂血症、酸化ストレス、renin-angiotensin系亢進でAGE形成は促進され、逆にAGEはこれらを増悪し、結果、相乗的に組織障害が加速する。さらに加齢、IR症候群、糖尿病類縁の疾患である多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）は、高頻度の不妊原因であり、AGEは不妊病因としても重要な意義をもつと考えられる。

そこで高度生殖補助医療（ART、体外受精や顕微授精などの不妊治療）を施行した157例で、血液、卵胞液のtoxic AGE（TAGE）、pentosidine（Pent）、carboxymethyl-lysine（CML）を測定し、AGE値とART成績、臨床検査との相関を解析した。血清TAGEと卵胞液TAGE、Pent、CMLは、卵胞発育、受精、胚発育と有意な負の相関を示した。血清TAGEは非妊娠例で流産や継続妊娠例より有意に高く、卵胞液Pentは非妊娠例と流産例で継続妊娠例より有意に高かった。年齢、BMI、day-3-FSH、既往ART数、卵管因子、卵巣機能障害、血中と卵胞液中TAGE、Pent、CMLの12因子のうち、年齢、血清TAGE、卵胞液Pentの3因子のみが継続妊娠の有意な予測因子であった。血清TAGEが7.24以上／未満のときの継続妊娠率は、35歳未満で14%vs 30%、35－40歳で4.8%vs38%（ $P<0.05$ ）、40歳以上で0%vs3.4%と、若くても血清TAGE

が高いと不良であった。同様に、day-3-FSH<10IU/Lで6.1%vs25% ( $P<0.05$ )と、day-3-FSHが正常でも血清TAGEが高いと継続妊娠率は低かった。血清TAGEはleptin ( $R=0.49$ )、BMI、TC、LDL、TG、血糖、insulin、HOMA-Rと、卵胞液Pentはday3-FSHと、有意な正相関を示した。以上より、AGEはARTの卵胞発育、受精、胚発育、妊娠成否とよく相関する。TAGEは、年齢、day-3-FSHと独立した卵巣機能障害の新しい指標で、治療可能な時期での早期診断に有用と考えられた。

つぎにAGE低下は卵巣機能障害の新しい治療法となると考え、試みた。(1) ART不成功のpoor responder 7例に、脂溶性Vitamin B1誘導体のbenfotiamine75mg/日を投与しARTを行った。卵胞液のCMLとTAGEは有意に低下し、良好胚率が有意に増加した(前25%、後43%)。(2)次に、インクレチン増加により食後血糖を是正するsitagliptinを試みた。metformin療法を含めART反復不成功( $5.8\pm0.6$ 回)の高齢不妊( $41.0\pm0.5$ 歳)44例を対象とした。月経第3日にoGTT、ホルモン、臨床検査、TAGEを測定後、sitagliptin(ジャヌビア)50mg/日を投与開始し、1か月後に同じ検査を行い、さらに1か月投与後にARTを施行した。年齢、既往ART数、day-3-FSH値を対象と合わせたsitagliptinを使っていないART症例を無作為に抽出し、matched control(対照群)とした。発育卵胞数、採卵数、胚数、良好胚数はsitagliptinで有意に増加した。臨床および継続妊娠率は、sitagliptin群20%、14%、対照群2.3%、0%と、sitagliptin群で著しく高かった( $P<0.05$ )。投与前検査42項目のうちfree testosterone(FT)と中性脂肪のみが、sitagliptinによる継続妊娠率と有意に相関した。oGTTでは、sitagliptin投与により、0、30、60、120分の血糖値が全て有意に低下した。Sitagliptin投与による各検査項目の変化率と良好胚数の増分(対象の既往ARTと比較)との相関を分析すると、TAGEとDHEA-Sのみが有意に相関した( $\beta: -0.32$ と $0.41$ )。結論:本研究はsitagliptinの不妊治療での有効性を示す世界最初の報告である。Sitagliptinはmetformin無効のART反復不成功の重症高齢不妊に有効で、卵胞発育、胚発育を改善し、妊娠率を増加する。妊娠成功とFT値に有意な相関を認め、適応としてPCOSが示唆された。食後血糖とTAGEの減少、およびDHEAの増加が作用機序に関与すると考える。

以上述べた如く、不妊、不健康、老化は、その主たる病因としてAGE蓄積を持ち、表裏一体と言える。糖化制御がこれらの予防と治療に重要と考える。

## 金沢医科大学総合医学研究所研究セミナー

日時：平成24年 2 月10日(金) 13：50～18：35

場所：金沢医科大学病院 新館12階 大会議室

### 【特別講演】

「自己複製する細胞小器官、中心体の構築原理の解明」

国立遺伝学研究所・新分野創造センター 特任教授 北 川 大 樹

座長 石垣 靖人 遺伝子機能研究分野 准教授

### 【所員研究成果発表】

1. 電子顕微鏡による生体試料観察

中村 有香 遺伝子機能研究分野

2. 小脳症原因遺伝子の細胞内機能解析

石垣 靖人 遺伝子機能研究分野

3. ヒト皮膚線維芽細胞の多倍体化

宮越 稔 細胞医学研究分野

4. 4 倍体化ヒトはなぜ禁制か？ - 多倍体HI(ES)細胞の分化能 -

藤川孝三郎 細胞医学研究分野

5. がん悪性化進展におけるRhoGDIβの役割

太田 隆英 腫瘍生物研究分野

6. 石川県内豚舎周辺の蚊発生状況

村上 学 分子腫瘍研究分野

7. ウイルス蛋白による宿主蛋白との結合及び細胞機能への影響

竹上 勉 分子腫瘍研究分野

8. EMT誘導化した膵癌培養細胞PANC-1のプロテオミクス解析

高田 尊信 加齢制御研究分野

9. 抗心筋膜受容体抗体による心筋傷害機構：in vivo & in vitro  
上田 忠司                      加齢制御研究分野
10. 腎細胞癌の治療標的mTORC2/HIF-2 $\alpha$   
友杉 直久                      加齢制御研究分野
11. ヒト血清中の可溶性 $\beta$ 1 アドレナリン受容体由来ペプチドの検出  
村野 秀和                      糖化制御研究分野
12. Toxic AGEs (TAGE)のバイオマーカーとしての可能性  
竹内 正義                      糖化制御研究分野
13. FISH法D18Z1プローブ(18番染色体)シグナルに認められた極端な大きさの差異  
尾崎 守                      遺伝子疾患研究分野
14. 赤外白内障における赤外線A波の関与について  
小島 正美                      特別研究部門・環境原性視覚病態研究部門  
寄附研究部門・皮膚真菌学研究部門
15. 30年間凍結乾燥保存された真菌の復元成績について  
安澤 数史                      寄附研究部門・皮膚真菌学研究部門

## 第23回 総合医学研究所研究セミナー開催にあたって

平成23年度総合医学研究所セミナーが、平成24年2月10日に開催された。今年度は総合医学研究所の年間研究報告に加え、国立遺伝学研究所・新分野創造センター・特任准教授の北川大樹先生の特別講演が開催されることもあり、学内外から総数72名の研究者が出席した。

開会の挨拶では竹上 勉所長が、昨今の社会情勢に加えて本学研究所の組織改善の成果を説明した。続いて各研究部門の研究発表が行われ、遺伝子機能研究分野から「電子顕微鏡による生体試料観察」、「小頭症原因遺伝子の細胞内機能解析」、細胞医学研究部門から「ヒト皮膚線維芽細胞の多倍体化」、「4倍体ヒトはなぜ禁制か？－多倍体HI(ES)細胞の分化能－」、腫瘍生物分野から「がん悪性化進展におけるRhoGDI $\beta$ の役割」、分子腫瘍研究分野から「石川県内豚舎周辺の蚊発生状況」、「ウイルス蛋白による宿主蛋白との結合及び細胞機能への影響」、加齢制御研究分野から「EMT誘導化した膵癌培養細胞PANC-1のプロテオミクス解析」、「抗心筋膜受容体抗体による心筋傷害機構：in vivo & in vitro」、「腎細胞癌の治療標的mTORC/HIF-2 $\alpha$ 」、糖化制御研究分野から「ヒト血清中の可溶性 $\beta$ 1アドレナリン受容体由来ペプチドの検出」、「Toxic AGEs(TAGE)のバイオマーカーとしての可能性」、遺伝子疾患研究分野から「FISH法D18Zプローブ（18番染色体）シグナルに認められた極端な大きさの差異」、特別研究部（環境原性）からは「赤外白内障における赤外線A波の関与について」、寄附研究部（皮膚真菌学）からは「30年間凍結乾燥保存された真菌の復元成績について」など、最新の研究成果が報告された。

特別講演は、新進気鋭の中心体研究者のひとりである北川先生から「自己複製する細胞小器官、中心体の構築原理の解明」という演題で、電子顕微鏡観察、分子生物学、構造生物学を巧みに組み合わせた非常にエキサイティングな講演を行っていただいた。

セミナーは友杉直久副所長の挨拶をもって終了した。

（遺伝子機能研究分野 石垣靖人）

## 特別講演 「自己複製する細胞小器官、中心体の構築原理の解明」

国立遺伝学研究所 新分野創造センター 中心体生物学的研究室

北川 大樹

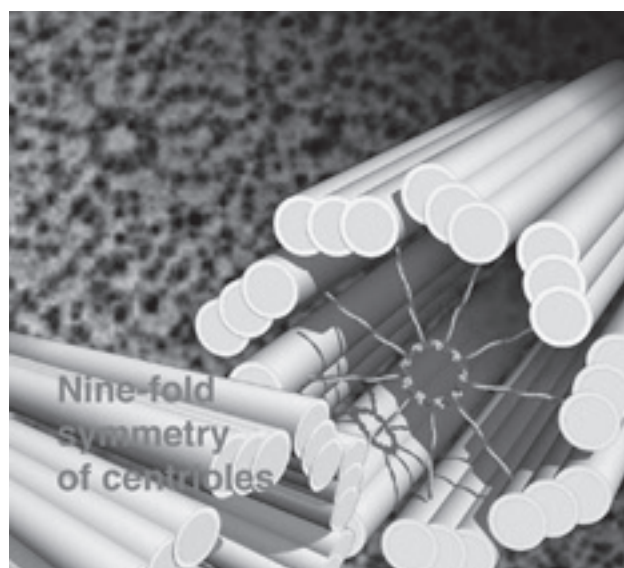
中心体は動物細胞において進化上保存された自己複製する細胞小器官であり微小管形成中心として機能する。中心体複製は細胞周期ごとに一度だけ起こるように厳密に制御されており、分裂期における二極化した紡錘体の形成過程において重要である。中心体複製は娘細胞への均等な染色体分配、正常な細胞分裂に必須であるばかりでなく、その結果としてゲノム安定性維持にも深く関与している。癌の初期過程におこる中心体の過剰複製は癌の悪性化に繋がる事が指摘されており、実際に多くのヒト癌細胞で中心体の過剰複製が観察されている。中心体はその核として機能する中心小体及びそれを取り囲むPCM (pericentriolar material) から構成されている。また、中心小体は精子鞭毛や繊毛の形成を調節しており中心小体が正常に機能しないと鞭毛や繊毛が形成されず、様々な疾病が起きることが報告されている(繊毛病、男性不妊症など)。中心小体は9回対称性を有した円筒状の特徴的な構造体で、その不思議な自己複製機構は未解明な部分が多く、細胞生物学の最大の謎の一つとされている。

本セミナーでは、爆発的な展開を見せている中心体研究の動向、現在に至るまでの歴史を概説するとともに、最近、我々が報告した中心小体複製開始の分子メカニズムに関して紹介したい。

(参考文献) Kitagawa D. et al.(2011) Cell,144, 364 – 375,

Kitagawa D. et al.(2011) Developmental Cell, 20, 550 – 562

Kitagawa D. et al.(2009) Developmental Cell, 17, 900 – 907



## 第1回 KaMRIセミナー

日 時：2011年10月21日 午後4時より

場 所：基礎研究棟2階 会議室

講演者：清川悦子（金沢医科大学 病理学I 教授）

講演タイトル：「FRETバイオセンサーで生体内情報伝達を視る」

概 要：FRETバイオセンサーは蛋白質の局在だけでなく活性も検出することができるすぐれものである。細胞内だけでなく、今では生きたままの動物における生体内の情報を顕微鏡下で見ることができる。本セミナーでは、FRETバイオセンサーとは何か？それを用いて明らかにした癌化における形態変化を決定する機構について解説する。

### 「KaMRIセミナー」（旧総医研勉強会）の実施：

＊このセミナーの目的は、従来「総医研勉強会」として開催していたものを踏襲し、本研究所の基本方針である“創造性のある研究、臨床に役立つ研究”を、学内あるいは他大学とのプロジェクト研究の形で進めていくことにより、研究所を中心として学内の研究の活性化を目指すものである。そうした目標達成の一環として本セミナーを開催するもので、講師には本学において教育・臨床に加え研究に邁進しておられる若手研究者や新たに着任された先生方に話題提供を依頼している。

## < 2. 広報活動 >

### 研究所だより「KaMRI」の発刊

| 発行日          | 号           | 内 容      |
|--------------|-------------|----------|
| 2011. 09. 09 | KaMRI 第 3 号 | 新組織のご紹介  |
| 2012. 03. 23 | KaMRI 第 4 号 | ホットなお知らせ |

### 遺伝子機能研究分野

| 年・月      | 報道機関 | タイトル      |
|----------|------|-----------|
| 2012. 03 | 毎日新聞 | ダニ真空中でも生存 |

### 加齢制御研究分野

| 年・月      | 報道機関  | タイトル                                 |
|----------|-------|--------------------------------------|
| 2011. 12 | 健康365 | 私が開発した純炭粉末は抗糖化作用が抜群で糖化物質「AGE」の改善率は七割 |

### 糖化制御研究分野

| 年・月      | 報道機関                 | タイトル                                       |
|----------|----------------------|--------------------------------------------|
| 2011. 08 | 日経ヘルス                | 肌と体のリフトアップ術                                |
| 2011. 09 | 健康産業流通新聞             | 食事性AGEsと生活習慣病呼吸障害が予防に繋がる                   |
| 2011. 10 | 北國新聞                 | 上部がいいね 糖分に用心㊦、㊧                            |
| 2011. 11 | 北國新聞                 | 抗老化作用考える 補完代替医療学会                          |
| 2011. 11 | 日本経済新聞               | 40代からはじめる「たるみ」「しわ」を防ぐ食事術                   |
| 2011. 11 | 北國新聞                 | 総合医学研究所公開セミナー 北國健康生きがい支援事業                 |
| 2011. 12 | 健康365                | 大学病院開発の純炭粉末は抗糖化＋整腸作用で乾燥肌が潤う、アレルギーが収まると大評判！ |
| 2011. 12 | アクタス 1 月号            | その習慣、だいじょうぶですか？                            |
| 2012. 02 | FMかほく<br>サンセットクルージング | AGE（終末糖化産物）について                            |

## 腫瘍制御研究分野

| 年・月      | 報道機関                    | タイトル                            |
|----------|-------------------------|---------------------------------|
| 2011. 08 | 産経新聞                    | 漢方のちから                          |
| 2011. 09 | 読売新聞                    | 「転移しても対応」強み：治療法、患者の望みに合わせ       |
| 2011. 09 | The Asahi Shimbun GLOBE | 日中韓、それぞれの漢方：Part 1 安全性と高品質をアピール |
| 2011. 12 | 北國新聞                    | 丈夫がいいね 先進医療                     |
| 2012. 01 | 金沢ケーブルテレビ「まちすた530」      | がんプロ「すい臓がん」                     |

## 単一細胞研究分野

| 年・月      | 報道機関                           | タイトル                  |
|----------|--------------------------------|-----------------------|
| 2011. 07 | 北陸活性化センター<br>HIAC NEWS Vol. 82 | 母体と胎児に安全な出生前診断を目指して   |
| 2011. 07 | FMかほく                          | FDD-MBについて            |
| 2011. 10 | アクトス                           | 金沢医科大学ベンチャー企業（FDD-MB） |
| 2012. 01 | 読売新聞                           | 「命の選択」助長の懸念 米で新型出生前診断 |

## 環境原性視覚病態研究部

| 年・月      | 報道機関      | タイトル                            |
|----------|-----------|---------------------------------|
| 2011. 04 | NHKテレビ    | 怪奇！白目を襲う謎の病                     |
| 2011. 04 | 化学工業日報    | 身近な眼疾患“瞼裂斑” 白目の黄濁など正しい紫外線対策で予防を |
| 2011. 05 | 東京スポーツ    | 紫外線が強くなる季節 実は肌よりも怖い？ 眼病         |
| 2011. 05 | 愛媛新聞社     | 白目部分の黄色っぽいシミ 瞼裂斑に注意             |
| 2011. 05 | 沖縄タイムス    | 白目の「瞼裂斑」紫外線や加齢でサングラスで予防可能       |
| 2011. 05 | 中国新聞      | 瞼裂斑 6割近くで確認 充血・ドライアイの           |
| 2011. 05 | 眼鏡新聞      | J&Jメディアセミナー 「瞼裂斑」に注意促す          |
| 2011. 05 | 山陰中央新報    | 軽視されてきた瞼裂斑 ドライアイの原因に            |
| 2011. 05 | 下野新聞      | 軽視されてきた瞼裂斑 充血やドライアイの原因に         |
| 2011. 05 | 信濃毎日新聞    | 白目の黄色っぽいシミ 瞼裂斑に注意を              |
| 2011. 05 | 神戸新聞      | 白目の黄色っぽいシミ 瞼裂斑 充血、ドライアイの原因に     |
| 2011. 05 | NHKテレビ    | スゴ技Q"紫外線対策ホントのところ"              |
| 2011. 05 | 産経新聞      | 社員の6割が「瞼裂斑」                     |
| 2011. 05 | msn産経ニュース | 社員の6割が「瞼裂斑」                     |
| 2011. 05 | CBCラジオ    | 目のしみとは何？                        |
| 2011. 06 | 日刊ゲンダイ    | ひどい目の痛み充血“犯人”はこの眼病だ             |
| 2011. 08 | NHKテレビ    | “瞼裂斑”屋外で活動の中学生に高い割合             |
| 2011. 08 | 中日新聞      | 車内の3歳児 13分で熱中症                  |
| 2011. 08 | NHKテレビ    | 「瞼裂斑」中学で急増                      |
| 2011. 11 | 北國新聞      | 紫外線調査・眼科・佐々木洋教授                 |
| 2011. 11 | テレビ金沢     | 紫外線調査・眼科・佐々木洋教                  |
| 2011. 12 | 朝日新聞      | 目の日焼け怖いスキー場 紫外線から目を守るサングラスの選び方  |
| 2012. 02 | 山と溪谷（雑誌）  | 雪山から帰ったら目がまっ赤に！                 |
| 2012. 03 | わかさ（雑誌）   | 目の大特集「白内障の悪化を防ぐ！話す！新常識」         |
| 2012. 03 | テレビ金沢     | 子供の頃からの紫外線対策                    |

### < 3. 研究員受け入れ・国際交流 >

#### 1) 研究員の受入

| 対象者  | 出身国 | 受入期間                         | 受入先          | 研究課題                               |
|------|-----|------------------------------|--------------|------------------------------------|
| 蔡 開琳 | 中国  | 2011. 04. 01<br>2011. 12. 31 | 分子腫瘍研究分野     | 腫瘍形成における遺伝子発現、異常に及ぼすウイルス蛋白質作用の分子機構 |
| 張 珺  | 中国  | 2011. 04. 01<br>2012. 03. 31 | ハイテクリサーチセンター | がん・生活習慣病の原因ならびに関連遺伝子の探索とその臨床応用     |

### < 4. 外部研究補助金等 >

#### 1) 文部科学省・日本学術振興会科学研究費補助金

| 項目                           | 分野        | 職名  | 氏名   | 研究課題                                                                | 金額(千円) |
|------------------------------|-----------|-----|------|---------------------------------------------------------------------|--------|
| 分担研究                         | 共同利用センター  | 教授  | 中川秀昭 | ベトナムにおけるダイオキシン類暴露と性ホルモン・前立腺がんに関する疫学研究                               | 1,000  |
| 研究代表者                        | 糖化制御研究分野  | 教授  | 竹内正義 | 生活習慣病予防における食後高血糖および食事性AGESの関与に関する研究                                 | 2,200  |
| 分担研究                         | 分子腫瘍研究分野  | 教授  | 田中恵子 | 網羅的自己抗体プロファイリング法に基づく免疫性神経疾患の病態解明と治療戦略の構築                            | 4,900  |
| 分担研究                         | 遺伝子機能研究分野 | 准教授 | 石垣靖人 | ウイルス感染に対するスタチン系薬作用の分子基盤の解明                                          | 300    |
| 文部科学省イノベーションシステム整備事業         | 単一細胞研究分野  | 准教授 | 高林晴夫 | 地域イノベーションクラスタープログラム(グローバル型)ほくりく健康創造クラスター「血液中の有核赤血球の回収・DNA分析システムの開発」 | 28,491 |
| (独)日本学術振興会ひらめき☆ときめきサイエンス委託事業 | 分子腫瘍研究分野  | 助教  | 村上 学 | 人に病気をうつす(蚊)がどんな奴か見てみよう                                              | 410    |

## 2) 厚生労働省等補助金及びその他公的機関等

| 項目                               | 分野名         | 職名 | 氏名   | 内容                                                                  | 金額(千円) |
|----------------------------------|-------------|----|------|---------------------------------------------------------------------|--------|
| 厚生労働省研究補助金難治性疾患克服研究事業            | 加齢制御研究分野    | 教授 | 友杉直久 | 新規疾患IgG4関連多臓器リンパ増殖性疾患(IgG4+ MOLPS)の確立のための研究                         | 400    |
| 厚生労働省研究補助金難治性疾患克服研究事業            | 分子腫瘍研究分野    | 教授 | 竹上 勉 | 新規疾患IgG4関連多臓器リンパ増殖性疾患(IgG4+ MOLPS)の確立のための研究                         | 400    |
| 厚生労働省研究補助金循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業    | 共同利用センター    | 教授 | 中川秀昭 | 大規模コホート共同研究の発展による危険因子管理の優先順位の把握と個人リスク評価に関するエビデンスの構築                 | 1,850  |
| 厚生労働省研究補助金循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業    | 共同利用センター    | 教授 | 中川秀昭 | 特定検診・保険指導におけるメタボリックシンドロームの診断・管理のエビデンス創出に関する横断・縦断研究                  | 1,150  |
| 厚生労働省研究補助金循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業    | 共同利用センター    | 教授 | 中川秀昭 | 2010年国民健康栄養調査対象者の追跡開始(NIPPON DATA 2010)とNIPPON DATA80/90の追跡継続に関する研究 | 700    |
| 厚生労働省研究補助金新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 | 皮膚真菌学研究部    | 教授 | 望月 隆 | 真菌感染症の病態解明に基づく検査・治療法の確立と国内診断・治療ネットワークの構築に関する研究                      | 1,400  |
| 厚生労働科学研究費補助金地球規模保健課題推進研究事業       | 環境原性視覚病態研究部 | 教授 | 佐々木洋 | 熱帯地域における紫外線による眼疾患の実態調査と小児期眼部被曝の解明に関する研究                             | 2,220  |
| 厚生労働省研究補助金地球規模保健課題推進研究事業         | 分子腫瘍研究分野    | 教授 | 竹上 勉 | ウイルス感染症の診断、疫学および予防に関する研究                                            | 500    |
| 厚生労働省研究補助金地域医療基盤開発推進研究推進事業       | 腫瘍制御研究分野    | 教授 | 元雄良治 | 東アジア伝統医学の有効性・安全性・経済性のシステムレビュー                                       | —      |

|                                                                                        |                   |     |      |                                                               |        |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----|------|---------------------------------------------------------------|--------|
| 厚生労働省研究<br>補助金地域医療<br>基盤開発推進研<br>究推進事業                                                 | 腫瘍制御<br>研究分野      | 教授  | 元雄良治 | ISOTC249に資するための伝統<br>医学関連の用語・疾病分類・<br>デバイス・安全性確保などの<br>基盤整備研究 | 14,066 |
| 厚生労働省研究<br>補助金がん臨床<br>研究開発費                                                            | 腫瘍制御<br>研究分野      | 教授  | 元雄良治 | 地域におけるがん対策の推進<br>と患者支援に資する介入モデ<br>ルの作成に関する研究                  | —      |
| 厚生労働省研究補<br>助金成育疾患克服<br>等次世代育成起盤<br>研究推進事業                                             | 共同利用センター          | 教授  | 中川秀昭 | 本邦における先天異常モニタ<br>リングによる先天異常発生要<br>因の分析とその対応に関する<br>研究         | 200    |
| 総務省生体電磁環<br>境研究委託事業                                                                    | 環境原性病態<br>視覚病態研究部 | 教授  | 佐々木洋 | 眼部への電波ばく露の定量的<br>調査に関する研究                                     | 17,424 |
| (株)東レリサー<br>チセンター委託<br>事業（環境省）                                                         | 共同利用センター          | 教授  | 中川秀昭 | カドミウム汚染地域における<br>生命予後等に関する疫学研究                                | 5,000  |
| 経済産業省戦略<br>的基盤技術高度<br>化支援事業                                                            | 加齢制御研究<br>分野      | 教授  | 友杉直久 | 動脈硬化の予防及改善効果を<br>有する機能性食品の開発                                  | 2,732  |
| (独)科学技術振興機<br>構研究成果展開<br>事業研究成果最適<br>展開支援プログラ<br>ム（A-STEP）フ<br>ィージビリティス<br>タディ探索タイプ    | プロジェクト<br>研究センター  | 教授  | 加藤伸郎 | 光環境操作による複合的な精<br>神神経疾患治療装置                                    | 634    |
| (独)科学技術振興機<br>構研究成果展開事業<br>研究成果最適展開支<br>援プログラム（A-<br>STEP）本格研究開<br>発ステージハイリス<br>ク挑戦タイプ | 単一細胞研究<br>分野      | 准教授 | 高林晴夫 | 母体血液画像データからの胎<br>児由来有核赤血球（NRBC）検<br>出技術                       | 3,138  |
| (独)科学技術振興<br>機構研究シーズ探<br>索プログラム                                                        | 分子腫瘍研究<br>分野      | 教授  | 田中恵子 | 自己免疫性脱髄疾患の髄液診<br>断マーカー                                        | 1,000  |

|                                    |               |    |      |                                    |       |
|------------------------------------|---------------|----|------|------------------------------------|-------|
| (公財)北海道科学技術総合振興センター地域産学官連携科学技術振興事業 | 加齢制御研究分野      | 教授 | 岡崎俊朗 | さっぽろバイオクライスター構想“Bio-S”             | 3,273 |
| (財)上原記念生命科学財団研究奨励金                 | 共同利用センター動物管理室 | 教授 | 中村 晃 | 免疫制御受容体による自己免疫疾患の制御機構の研究           | 4,000 |
| (公)日本動脈硬化予防研究基金                    | 共同利用センター      | 教授 | 中川秀昭 | 職業・生活習慣要因と長期循環器疾患発症に関する大規模職域コホート研究 | 4,000 |
| 東北大学加齢医学研究所共同研究                    | 共同利用センター動物管理室 | 教授 | 中村 晃 | 免疫制御受容体による自己免疫疾患制御機構の解明            | 500   |
| (社)日本化学工業協会                        | 共同利用センター動物管理室 | 教授 | 中村 晃 | セリンプロテアーゼインヒビターSLPIによる過敏症制御機構の解明   | 3,950 |

### 3) ハイテクリサーチセンタープロジェクト研究

#### 【ハイテクリサーチセンター】

がん・生活習慣病の原因ならびに関連遺伝子の探索とその臨床応用（H2011-10）

| 所属       | 職名 | 氏名   | 研究課題                     |
|----------|----|------|--------------------------|
| 分子腫瘍研究分野 | 教授 | 竹上 勉 | 癌の原因・関連遺伝子の探索とその診断治療への応用 |

プロテオーム解析技術を用いてのがん・生活習慣病の診断法ならびに治療法の開発（H2011-11）

| 所属        | 職名  | 氏名   | 研究課題                                              |
|-----------|-----|------|---------------------------------------------------|
| 加齢制御研究分野  | 教授  | 友杉直久 | 癌、老化、虚血性疾患および骨髄機能障害のプロテオミクス解析－疾患マーカーの探索と早期診断法の開発－ |
| 遺伝子機能研究分野 | 准教授 | 石垣靖人 | 早期老化症候群の網羅的解析による病態解明とその応用                         |
| 腫瘍制御研究分野  | 教授  | 元雄良治 | プロテオーム解析技術を応用したがんの早期診断・治療法選択システム構築                |

## 編 集 後 記

研究所年報の分量が増えてきました。ただ単にページ数が増えたというのではなく、内容が豊富になっているのです。沿革で述べていますが、昨年6月に本研究所は組織の改編を行い、時代に即応した柔軟な組織体制をめざし、また若手研究者にとって研究しやすい環境となっておりま。次の世代につなげることも想定し、遺伝子改変動物（蛋白制御）研究分野における田崎先生を含め、各研究分野に新たな研究者が加わっています（研究所便りKaMRI 4号、5号参照）。

最近のニュースには暗いものが多く、日本の「影」は政治、経済、社会のいろいろな面に溢れてきたと思っていましたが、10月初に飛び込んできた山中教授ノーベル賞受賞は明るく輝くものでした。その「光」のニュースは基礎医学研究をやってきた研究者にとっては一層の励ましとなるものでした。

何しろ、昨年の3・11東日本大震災の傷跡は深く、特に原発災害が甚大で、瓦礫処理、除染等は簡単にはいかないものばかりです。科学の一端を担う者にとっては反省の念を持って、自然に向かうことが必要です。厳しい自己評価および客観的、社会的評価の大事さを考えつつ、科学研究を進めることが肝要と自戒しています。

さて、ここに平成23年度の成果をまとめた研究所年報ができあがりました。本年報において独創的な研究、臨床につながる多彩な研究等々が報告されています。学問する面白さを感じながら、発見した事象、事実が論文となり、さらに社会的貢献となれば「光」の一つとなります。

本年報を多くの方々に読んでいただき、忌憚ないご意見、ご批判をいただければ幸いです。

年報編集委員会委員長 竹上 勉

### 金沢医科大学総合医学研究所年報 第23巻、2012

---

平成24年10月発行

編 集 金沢医科大学総合医学研究所年報編集委員会  
竹上 勉 友杉 直久 藤川孝三郎  
竹内 正義 石垣 靖人 太田 隆英

発 行 金沢医科大学出版局  
〒920-0293  
石川県河北郡内灘町大学1-1  
電 話 (076) 286-2211 (代表)

印 刷 株式会社 橋本確文堂

---