

法人番号	271015
プロジェクト番号	S1201038

**平成 24年度～平成 28年度「私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」
研究成果報告書概要**

1 学校法人名 関西医科大学 2 大学名 関西医科大学

3 研究組織名 大学院医学研究科

4 プロジェクト所在地 大阪府枚方市新町二丁目 5 番 1 号

5 研究プロジェクト名 疾患モデル動物の開発と解析:難治性ヒト疾患
の病態解明と診断・治療への応用

6 研究観点 研究拠点を形成する研究

7 研究代表者

研究代表者名	所属部局名	職名
木梨 達雄	医学研究科	教授

8 プロジェクト参加研究者数 156 名

9 該当審査区分 理工・情報 生物・医歯 人文・社会

10 研究プロジェクトに参加する主な研究者

研究者名	所属・職名	プロジェクトでの研究課題	プロジェクトでの役割
木梨 達雄	医学研究科・ 教授	免疫細胞動態制御による免 疫疾患モデルマウス開発と 免疫疾患解析	(病態解析部門) 免疫病モデル疾患動物 の樹立と解析
岡崎 和一	医学研究科・ 教授	IgG4 関連疾患・自己免疫性 消化器疾患・自己免疫性消 化器疾患動物モデル開発と 診断治療	(病態解析部門) 消化器疾患モデル動物 による治療開発
藪田 精昭	医学研究科・ 教授	組織造血幹細胞制御による 難治性血液疾患の治療開発	(治療予防部門) 造血疾患モデル動物に よる治療開発
中邨 智之	医学研究科・ 教授	弾性線維再生機構の破綻に よる難治性疾患モデル開発	(病態解析部門) 老化疾患モデル動物の 開発と解析
上野 博夫	医学研究科・ 教授	マルチカラー細胞系譜追跡 マウスの開発による組織幹 細胞とそのがん化の解析	(病態解析部門) in vivo 解析手法の樹立 と解析
李 成一	医学研究科・ 准教授	遺伝子改変疾患モデル動物 の開発	(先端共通技術部門) 遺伝子改変技術による 病態モデル創出

法人番号	271015
プロジェクト番号	S1201038

松田 達志	医学研究科・ 准教授	自然免疫シグナル破綻によるモデル疾患動物の開発と解析	(病態解析部門) 免疫病モデル疾患動物の樹立と解析
伊藤 量基	医学研究科・ 准教授	免疫原性血小板減少症のモデルマウス開発とその病態解明	(病態解析部門) 免疫病モデル疾患動物の樹立と解析
藤澤 順一	医学研究科・ 教授	HTLV-1 感染ヒト化マウスモデルを用いた ATL 発症予防法の開発	(治療予防部門) ヒト化マウスを用いた治療予防
伊藤 誠二	医学研究科・ 教授	未知機能分子の遺伝子改変マウスの作製と動物モデルによる機能解析	(病態解析部門) 難治性神経疾患の病態解析
日下 博文	医学研究科・ 教授	剖検組織およびモデルマウスを用いた筋萎縮性側索硬化症(ALS)の研究	(病態解析部門) 難治性神経疾患の病態解析
杉本 哲夫	医学研究科・ 教授	薬剤選択法による iPS 細胞由来神経幹細胞の単離	(病態解析部門) 難治性神経疾患の病態解析
飯田 寛和	医学研究科・ 教授	骨髄移植を用いた SKG/Jcl マウスの関節破壊ならびに骨粗鬆症の解明	(治療予防部門) 骨軟部組織疾患の治療開発
楠本 健司	医学研究科・ 教授	難治性ヒト疾患モデル動物を用いた組織欠損に対する修復、再生、再建の実験的研究	(治療予防部門) 骨軟部組織疾患の治療開発
岡本 祐之	医学研究科・ 教授	SCFトランスジェニックマウスを用いた紫外線皮膚傷害に対する表皮メラノサイトの役割	(病態解析部門) 皮膚疾患の治療開発
高橋 寛二	医学研究科・ 教授	眼疾患モデルによる病態解明と新規治療法の開発	(治療予防部門) 眼疾患の治療開発
螺良 愛郎	医学研究科・ 教授	アラキドン酸欠乏時に生体が産生するミード酸の乳癌細胞に対する影響	(病態解析部門) 癌治療予防の開発
西山 利正	医学研究科・ 教授	疾患モデル動物における再生医療の応用と高度不飽和脂肪酸の生活習慣病予防と治療	(病態解析部門) 生活習慣病予防
中谷 壽男	医学研究科・ 教授	脊髄損傷に対する細胞治療の実験的研究	(治療予防部門) 神経損傷の治療開発
(共同研究機関等)			

法人番号	271015
プロジェクト番号	S1201038

<研究者の変更状況(研究代表者を含む)>

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
脊髄損傷に対する細胞治療の実験的研究	医学研究科・教授	中谷 壽男	(治療予防部門) 神経損傷の治療開発

(変更の時期:平成 26 年 3 月 31 日)退職のため

新

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
難治性気道炎症性疾患における好酸球の機能的役割の検討	医学研究科・教授	友田幸一	難治性気道炎症の解析と治療開発

(参加の時期:平成 25 年 4 月 1 日)

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
先天的恐怖と後天的恐怖の情報統合メカニズム	医学研究科・教授	小早川 令子	高次神経機能解析と疾患モデル開発

(参加の時期:平成 27 年 4 月 1 日)

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
自閉症におけるプロトカドヘリンの役割	医学研究科・教授	平野 伸二	高次神経機能解析と疾患モデル開発

(参加の時期:平成 28 年 4 月 1 日)

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
脳内神経伝達物質の破綻による疾患モデルの作成と評価	医学研究科・教授	中村 加枝	高次神経機能解析と疾患モデル開発

(参加の時期:平成 28 年 4 月 1 日)

11 研究の概要(※ 項目全体を10枚以内で作成)

(1) 研究プロジェクトの目的・意義及び計画の概要

近年ヒトゲノムプロジェクトの進展によって難治性疾患や生活習慣病の関連遺伝子が次々と明らかにされ、原因解明から治療や予防法の確立に研究を発展させることが急務となっている。これらの疾患は環境要因を含めた多因子の相互作用によって起こる高次生命現象であり、試験管内だけの解析では不十分であることは明白である。本学は 21 世紀 COE プログラム骨髄移植の研究から「場の再生・修復」研究を大学の特色ある研究として推進してきた。この研究過程から高次生命現象の破綻と修復・再生研究に適合した疾患モデル動物が作出され、in vivo イメージングなどの解析技術等の開発などにより優れた成果を挙げることができた。そこで遺伝子改変動物等を用いた個体レベルでの解析を掘り下げるとともに、ヒト疾患への応用展開を促進させるため、「疾患モデル動物センター」を設立し、疾患モデル動物を用いた研究拠点を形成する。拠点形成によって分子レベルの解析から疾患モデル動物の樹立、in vivo 解析を充実させ、難治性疾患の解明から治療につなげる領域横断的研究と次世

法人番号	271015
プロジェクト番号	S1201038

代医学研究者の育成を推進する。

本拠点形成は、医学の特定分野を限定せず、造血・免疫、癌、神経、老化、代謝に関連する難治性疾患のモデル動物の樹立、病態解析と予防治療を目標とする。21世紀 COE プログラムから得られた成果を発展させ、細胞外マトリックス、造血幹細胞、組織幹細胞、癌細胞、細胞接着因子、それらを制御する細胞内因子などに異常をきたすモデル動物を作出し、各組織・臓器の場の調節とその破綻を解析し、新知見に基づく新規治療法の開発までを領域横断的に行う。研究対象は、造血幹細胞、間葉系幹細胞、免疫系細胞、消化器系、循環器・呼吸器系、神経系、皮膚組織等であり、これらの細胞外環境と細胞の増殖・分化、機能、細胞動態に関するものである。手法として、遺伝子改変による疾患モデル動物、細胞、組織のイメージング技術、幹細胞の同定・解析技術、移植技術、蛋白質相互作用、シグナル伝達解析などを活用する。

(2) 研究組織

先端共通技術部門、病態解析部門、治療予防部門の3つの部門体制からなる。研究代表者は研究プロジェクト全体の統括と推進をおこなう。先端共通技術部門では凍結胚・精子、遺伝子改変操作を行い、各部門の研究と連携する。病態解析部門は当該研究分野のヒト疾患モデル動物・病態モデル作出・解析を行う。治療予防部門は病態モデルによる治療戦略を検討する。各部門は講座主任教授あるいは准教授が代表となり、大学院生(45名)、PD(1名)を指導し、研究を推進する。遺伝子改変マウス、樹立された疾患モデル動物、病態解析技術、治療開発について関連各講座間の共同研究を推進する。すでにヒト化マウス、免疫疾患モデル、癌病態モデルなど共同研究が進行している。

(3) 研究施設・設備等

1. 「疾患モデル動物センター」の設立: SPF 環境を満たすセンターを設立し、疾患モデル動物の作製・管理・維持を行う。施設面積 1358.11 平方米、参加全講座の動物飼育を行っている。
2. オートクレーブ3台、飼育関連器材等の洗浄機1台: モデル動物(マウス・ラット用)の管理・維持のために、週5日ケージ、ラック等を滅菌消毒し、搬入による汚染を防止している。
3. 胚操作システム: 顕微鏡下に受精卵などの胚を操作し、遺伝子の導入及び胚性幹細胞等の単離・導入の等を行うことによって遺伝改変操作によるモデル疾患動物を作製するために導入し、平均3日/週程度で稼働している。

(4) 研究成果の概要 ※下記、13及び14に対応する成果には下線及び*を付すこと。

細胞外マトリックス破綻による疾患モデル (薬理学):

組織の伸縮性を担うのは弾性線維という細胞外マトリックスであり、その劣化・分解が皮膚のたるみだけでなく肺気腫や動脈中膜硬化の直接原因となる。本研究では新たな細胞外マトリックス分子の遺伝子改変マウス作成による新規疾患モデルを開発し、生体内での役割を明らかにする。LTBP-4 という細胞外マトリックスタンパク質の遺伝子欠損マウスの解析を行い、弾性線維形成不全のため肺気腫や動脈の硬化と蛇行などヒト老化に類似した表現型を示すこと、我々が以前作成したFibulin-5 の遺伝子欠損マウスによく似ていることを見いだした。LTBP-4 がFibulin-5 と結合しFibulin-5-エラスチン複合体をマイクロフィブリル上に沈着させるための足場となることを明らかにした(*4)。LTBP-2 という細胞外マトリックスタンパク質の遺伝子変異が複数の先天性緑内障患者で報告された。これらの患者は眼圧が上昇し水晶体脱臼を伴うのが特徴で、眼圧上昇の程度は症例によって大きく異なっている。我々は*Ltbp2* 遺伝子欠損マウスの作成と解析を行い、眼圧は上昇しないが水晶体脱臼はおこること、その原因が水晶体を支持

法人番号	271015
プロジェクト番号	S1201038

する毛様小帯の形成不全によること、LTBP-2 は毛様小帯のマイクロフィブリル線維束を形成するために必須の役割を持つことを明らかにした。また *LTBP2* 変異患者でみられる眼圧上昇は二次的なものであることが示唆された (*3)。二重欠損マウスは重度の肺気腫を発症し、約半数の二重欠損マウスが生後 1 ヶ月以内に死亡した。また、LTBP-2 欠損マウスの毛様小体に LTBP-4 を強制発現させたところ、LTBP-2 欠損マウスに見られた水晶体脱臼の表現型が改善され、毛様小体形成が回復した。これらの結果から LTBP-2 と LTBP-4 は共に成熟したマイクロフィブリル線維束の形成に必要であることが証明された (*1)。これらの研究から眼科との連携が促進された。

接着破綻による自己免疫疾患モデル (分子遺伝学部門) :

Rap1 下流エフェクター分子 Mst1 の欠損マウスは加齢とともに自己免疫様病態を呈する。本プロジェクトではそのメカニズムと Rap1 シグナル制御を明らかにすることを目的とする。Mst1 キナーゼ欠損マウスは多臓器に炎症細胞浸潤および自己抗体産生が起こり、この病態は T 細胞系列で欠損した場合で起こることから胸腺選択過程を解析した結果、胸腺細胞の選択異常が見出された。2 光子顕微鏡を用いた胸腺組織イメージングの手法を樹立し解析した結果、胸腺髄質に存在する成熟胸腺細胞の移動の低下し、さらに負の選択過程を再現した胸腺組織イメージング手法を確立し解析した結果、Aire 陽性胸腺上皮細胞との抗原依存的接着 (免疫シナプス) が負の選択過程で起こっており、Mst1 欠損で障害されていることが明らかになった (*12)。また、胸腺細胞の移動や免疫シナプス形成には Rap1 シグナルが必要であり、Semaphorin3e/PlexinD1 を介して負に制御されていることを明らかにした (*6)。自己免疫病態を抑制する制御性 T 細胞 (Treg) の機能を解析した結果、Mst1 欠損 Treg は抑制機能が障害されていることがマウス腸炎モデルを用いて明らかになった。さらに Mst1 欠損 Treg は抗原特異的抑制機能が低下しており、樹状細胞との免疫シナプス形成が低下していることが判明した (*11)。一方、Mst1 欠損細胞障害性 T 細胞 (CTL) の障害機能は亢進していた。Mst1 は FoxO1/3 を抑制することによって T-bet を介する IFN γ , granzyme の産生を抑制していた (*7)。ヒト自己免疫疾患 IgG4 関連疾患患者において健常人および関節リウマチ患者と比較して Mst1 遺伝子プロモーターのメチル化が亢進し、Treg における Mst1 発現が有意に低下していたことを岡崎、野村らと共同で報告した (*8)。以上のことから Mst1 欠損マウスモデルが呈する自己免疫病態は胸腺選択の異常、制御性 T 細胞の抑制機能低下、細胞障害性 T 細胞の機能亢進が関与していることが示され、さらに Mst1 のエピジェネティック制御異常がヒト IgG4 関連疾患に関与する可能性が指摘された。制御性 T 細胞、CTL、及びエピジェネティック解析は岡崎 (第三内) らとの共同研究で行われた。二光子生体組織イメージングによってリンパ球はリンパ組織内で LFA-1/ICAM-1 依存性の高速な移動と非依存性の低速移動をしていること、前者はケモカインによる Rap1 シグナルおよび樹状細胞が関与し、後者は間葉系細胞が産生する autotaxin/LPA による Rho シグナルが関与していることを明らかにした (*10, 9)。また免疫シナプスでは Rap1/RAPL/Mst1 カスケードによって活性化された NDR1 キナーゼがインテグリン結合蛋白質 Kindlin-3 を調節することによって高親和性 LFA-1 結合を誘導すること、そして高親和性結合が免疫シナプス形成、抗原依存的増殖に不可欠の働きをしていることを一分子イメージング、組織ライブイメージング等を用いて明らかにした (*5)。生体組織イメージングの確立により、藤澤、岡崎らと共同でヒト化マウスを用いた HTLV 感染、炎症性腸疾患解析を行う共同研究を立ち上げ、私学振興共済事業団による学術研究助成に採択され、新たな疾患モデル作成の成果を出しつつある。

IgG4 関連疾患・自己免疫性消化器疾患・自己免疫性消化器疾患動物モデル開発と診断治療 (内科学第三) :

本研究ではわが国より発信された難治性疾患である IgG4 関連疾患の腭病変である自己免疫性腭炎の発症機序を明らかにすることを目的とした。疾患関連抗原に特異的な自己免疫性腭炎モ

法人番号	271015
プロジェクト番号	S1201038

デルマウスやpoly I:C免疫膵炎モデルマウスを開発作成し、免疫・分子生物学的解析を行った。更にステロイドや免疫抑制剤以外に膵炎発症時の小胞体ストレスとその軽減による膵炎治療効果について検討し、新規治療法の開発を行った。その結果、poly:ICをMRLマウスに投与して、TLR3を賦活して、膵炎、胆管炎、唾液腺炎などの発症を認め、自然免疫系の異常反応が自己免疫性膵炎発症に関わる可能性が示唆された。膵炎モデルマウスにelf-2 α 脱リン酸化阻害薬投与により膵組織でのリン酸化elf-2 α 発現の増強と関連して膵炎の軽減が認められた(*18, 15) 2. 自己免疫性消化器疾患動物モデル開発と解析：本研究では大腸癌発生母地として問題となる潰瘍性大腸炎の動物モデルを用いて、発症機序を解析するとともに、新規治療法の開発を行うことを目的とした。ヒトの炎症性腸疾患発癌モデルと考えられる、大腸癌モデルマウスを作成し、我々の開発した消化管幹細胞マーカーであるリンカー部スレオニンリン酸化Smad2,3 蛋白(pSmad2/3L-Thr)に対する抗体を用いて、腫瘍幹細胞としての可能性や発癌メカニズムについて解析した。更に実験的大腸炎モデルを用いて小胞体ストレスとその軽減による腸炎治療効果について検討し、新規治療法の開発を行った。その結果、大腸癌モデルマウスにおいては、非腫瘍部(炎症部)においては、pSmad2/3L-Thr強陽性細胞は組織幹細胞の存在部位に認められたが、腫瘍部では腫瘍の辺縁に散在性に認められ、数は増加していなかった。pSmad2/3L-Thr強陽性細胞の一部にBrdUの長期陽性細胞が認められ、組織幹細胞同様のslow-cyclingな β カテニン陽性の腫瘍細胞であることが確認出来た。潰瘍性大腸炎モデルマウスにおいては小胞体ストレスシグナル伝達経路の下流分子elf-2 α の脱リン酸化阻害薬(salubrinal)を腹腔内投与して腸炎の改善効果を認めた(*13)

HTLV-1 感染ヒト化マウスモデルを用いた ATL 発症予防法の開発 (微生物学) :

本邦には 100 万人以上のヒト T 細胞白血病ウイルス (HTLV-1) 感染者が存在し、約 5 % の生涯発症率で平均余命 1 年以内の悪性の白血病、成人 T 細胞白血病 (ATL) を発症するが、ATL に対する治療法は未だに確立されていない。発症予防法や治療法の開発には感染モデル動物が必須であることから、重度免疫不全マウス (NOG あるいは NSG; NOD-SCID/IL-2 receptor γ chain knock-out) 骨髄内への臍帯血由来 CD133 陽性ヒト造血幹細胞の移植により、ヒトの造血系を持つヒト化マウスを作製し、これに HTLV-1 を感染させることで、感染 T 細胞の腫瘍性増殖、ATL に特徴的な花弁様分核を有するリンパ球の出現等、ATL 様の病態を再現することに成功した。同感染マウスモデルにおいては、HTLV-1 感染に応答した種々のサイトカイン産生、抗 HTLV-1 IgG 抗体、および抗 HTLV-1 Tax 細胞障害性 T 細胞 (CTL) の発現も確認され、これまで発表されているヒト化マウスの系では不十分とされていたヒト宿主免疫の再構築が達成された (*23, 20)

HTLV-1 感染マウスに対する AZT および IFN- α 投与の有効性を検討したところ、併用群においてはほぼ完全に感染細胞の増殖が抑制され、AZT/IFN 併用療法の有効性が確認された。

- 1) HTLV-1 の発がん蛋白 Tax の発現抑制作用が培養細胞レベルで示されている HSP90 阻害剤ゲルダナマイシンの低毒性誘導体 17-DMAG の個体レベルでの効果を検討したところ、感染細胞の増加が顕著に抑制され、さらに感染マウスの期間生存率も上昇した。
- 2) Tax 蛋白全長 (353aa) にわたる 12 種類の 40 アミノ酸長のロングペプチド混合物をアジュバントとともにヒト化マウス皮下あるいは鼻腔にワクチン投与後 HTLV-1 を感染したところ、感染細胞の増殖遅延と感染マウスの生存率上昇が観察された。

HTLV-1 感染細胞のヒト化マウスへの経口投与により、低レベルでの HTLV-1 感染が長期に維持される HTLV-1 感染無症候キャリアモデルが確立された。

組織造血幹細胞制御による難治性血液疾患の治療開発 (衛生学) :

本課題研究では、ヒト臍帯血由来未分化造血幹細胞 (HSC) の超高度純化と単一細胞レベルでの解析を目指して研究を推進した。並行して、HSC 支持能 (ニッチ機能) を持つヒト骨髄由来間葉

法人番号	271015
プロジェクト番号	S1201038

系幹細胞 (MSC) を樹立して、そのHSC支持機構の解明を目指した。ヒト臍帯血由来 18Lin-CD34-細胞を用いて、この分画に発現しているHSC特異的な分子、接着や遊走に関わる分子を網羅的にFACS解析し、CD133 抗原を同定した。CD133 抗原はヒト臍帯血由来CD34+/-HSCsの共通の陽性分子マーカーであることが初めて明らかにされた (*28) ヒト臍帯血由来CD34-SRCsの高度濃縮マーカーとしてglycosylphosphatidylinositol- anchored protein (GPI-80)を同定した (特願 2014-090292) (*25)。CD133 とGPI-80 に対する抗体を同時に用いることにより、ヒト臍帯血由来CD34+/-HSCsを超高度に純化する方法を開発し、CD34+/-CD133+GPI-80+HSCsの頻度は、各々、1/5、1/8 と世界最高レベルであった (投稿中)。ヒト骨髓細胞由来Lin-CD45- 細胞より、抗CD271 及び抗SSEA-4 抗体を用いることにより、間葉系幹細胞 (MSCs) を予期的に分離することにも成功した。CD271+ SSEA-4+細胞に由来するMSCs (DP MSCs) (特願 2013-170480) が、高いCD34-SRC 支持能 (ニッチ機能) を持つことを明らかにした (第 52 回米国血液学会発表)。このDP MSCを用いてCD34-SRC (HSC) とニッチにおけるHSC/MSCの相互作用の解明を行ない、ヒト臍帯血由来CD34+/-HSCとDP MSCの接着の重要性を明らかにした。 (*26) ヒトHSCにおけるTHPO/MPLシグナルの機能的意義は明らかにされていなかった。CD34-MPL+SRCがヒト造血を一次マウスで6 か月間維持するshort-term HSCであること、CD34+MPL+SRCは、ヒト造血を二次マウスまで1年間維持するintermediate-term HSCであること、CD34+/-MPL-SRCsはヒト造血を三次マウスまで1年間以上維持するlong-term HSCであることを初めて明らかにした (*24)

代謝シグナル破綻によるモデル疾患動物の開発と解析 (生体情報部門) :

免疫担当細胞の生存・分化・増殖過程においてエネルギー代謝レベルは厳密に制御されている。本研究では細胞増殖と密接に関わるmTORC1 経路に着目し、mTORC1 シグナルに必須のアダプター分子であるRaptor分子の細胞系譜特異的欠損マウスの樹立に取り組んだ。Raptor分子をT細胞系列特異的に欠失させたところ、末梢のヘルパーT細胞の機能分化が部分的に阻害されることが分かった。また、活性化に伴うT細胞の生存率がmTORC1 シグナルの無い状態では著しく低下する可能性も示唆された。また、樹状細胞系譜特異的にRaptor分子を欠失させると、腸管における従来型樹状細胞のIL-10 産生能の低下と、それに伴う腸管免疫応答の異常亢進が観察された。mTORC1 シグナルが、従来型樹状細胞において抑制性サイトカインIL-10 の産生を介したホメオスタシス調節に関与することが明らかとなった (*32)。さらにB細胞系譜特異的Raptor欠損マウスを樹立したところ、骨髓においてB細胞分化の停止が認められる一方、腸管においてのみIgA陽性の細胞が機能していることが明らかになった (投稿中)。一方、mTORC1 シグナルを負に制御するTsc1B細胞系譜特異的に欠失させるためにmb1-Cre x Tsc1-floxマウスを樹立したところ、予想に反してB細胞分化に大きな異常は認められなかったものの、100%の頻度で腎嚢胞を発症することが分かった。現在、この腎嚢胞マウスを利用して、腎嚢胞の発症のメカニズム解明に取り組んでいる。

慢性疼痛モデルによる神経可塑性(医化学) :

末梢神経再生動物モデル：神経再生には、細胞、場、増殖因子の3要素が必要である。我々は、末梢神経の再生機構を明らかにするために、坐骨神経(細胞)を切断し、切断端をシリコンチューブ(場)で接続し、増殖因子をはじめとして様々な物質を4週間持続的に注入できる末梢神経再生モデルを確立した。このモデルをNaチャンネルの1つNaxのノックアウトマウスに適用して、神経細胞と支持細胞であるSchwann細胞の間で乳酸のエネルギーカップリングが、末梢神経再生に重要な役割をはたしていることを明らかにした。神経障害性疼痛動物モデル：NIPSNAP1、SCRAPPER、BEGAINをはじめ、神経障害性疼痛や高次脳機能に関連する遺伝子を同定、それらの改変マウスを作製し、その機能解析・行動解析を行った。また、帯状疱疹後神経痛モデル、術後痛モデル、糖尿病モデルを作製し、その発生維持機構の解明、治療法の開発を行った

法人番号	271015
プロジェクト番号	S1201038

(*38,36,34)。Ovol1 遺伝子欠損マウス：Ovol1はショウジョウバエの卵形成に關与する転写因子ovoのマウスホモログでovol1 とovol2 が存在する。我々がクローニングしたovol2 はES細胞に発現し、そのノックアウトマウスは胎生致死である。Ovol2 は生殖原基や精巣に強く発現し、生殖細胞の形成に關与することを明らかにした。一方、ovol1 ノックアウトマウスは出生し、皮膚で表現型を示す。ovol2 とovol1 の関係をovol2 の皮膚でのコンディショナルノックアウトマウス、過剰発現マウスで検討した結果、Ovol2 は皮膚の幹細胞にも発現しており、ovol1 の遺伝子発現調節を行い、皮膚の表皮形成、皮膚のバリア機能形成に重要な役割をしていることを明らかにした(*35)

先天的恐怖と後天的恐怖の情報統合メカニズム(神経機能部門)：

本研究では、嗅覚刺激による先天的と後天的な恐怖情報の統合による行動制御という独自のモデルを用いて、この未知のメカニズムを分子レベルで解明することを目指した研究を実施した。チアゾリン類匂い分子の化学構造を人工ライブラリーを用いて最適化し、強力な先天的な恐怖行動の誘発活性を持つ匂い分子「チアゾリン類恐怖臭(thiazoline-related fear odors: tF0s)」の開発に初めて成功した。先天的な恐怖刺激の提示は、後天的な恐怖行動を抑制する活性を持ち、先天的な恐怖行動が後天的な恐怖行動に優先された。恐怖行動の統合に關与する脳領域を全脳活性化マッピング法により調べた結果、先天的な恐怖刺激は扁桃体中心核(CeA)を活性化するのに対して、後天的な恐怖刺激は扁桃体側方核(LA/BLA)にあった。さらにセロトニン2A受容体(HTR2A)の阻害薬が後天的恐怖行動を抑制する一方で、先天的恐怖行動を増悪させることが明らかになり、HTR2Aが先天的と後天的恐怖の拮抗的な統合を仲介している可能性が示唆された。CeAのHTR2A発現細胞が先天的と後天的な恐怖の拮抗的で階層的な制御を担う可能性を検証した結果、先天的恐怖刺激はCeA-HTR2A発現細胞の神経活動を抑制するが、この結果、先天的恐怖行動が増強されるとともに、後天的恐怖行動が抑制されることが解明された(*40)。

マルチカラー細胞系譜追跡マウスの開発による組織幹細胞とそのがん化の解析(病理学第一)：

Cre-loxp システムを用いて幹細胞とその子孫細胞を蛍光タンパク質などのレポーター遺伝子によって標識する細胞系譜追跡法は単細胞レベルで生体外に単離して移植する等の研究手法が使えない成体幹細胞にとって非常に強力かつ有用な研究手法である。しかしながら、現在一般的に行われている方法では、レポーター分子が1種類であるために、研究対象組織の幹細胞に非常に特異的なマーカーがあれば有用であるが、そうでない場合には限られた情報しか得ることができなかった。一方フローサイトメトリーを用いた成体幹細胞単離においては、複数の幹細胞マーカーを組み合わせる事で単離する幹細胞の純度を上げることが一般的になっている。今回の研究プロジェクトでは複数の幹細胞マーカーを組み合わせることで細胞を標識する細胞系譜追跡法の新手法の開発に取り組んだ。小腸上皮幹細胞の自己複製におけるWnt経路関連増殖因子のうち、FzdリガンドのWntとLgr5 リガンドのRspodinの役割分担について解析した(*44)。また、マウスモデルを使って大腸がんにおけるがん幹細胞候補細胞の挙動と起源を明らかとした。また、舌癌においてもBmi1 ががん幹細胞マーカーとして機能することが明らかとした(*43, 45)。

網膜変性症モデルの開発と病態制御ならびに腫瘍モデルによる制御物質の同定(病理学第二)：

アルキル化剤であるメチルニトロソ尿素(MNU)のラットへの単投与は乳腺をはじめ種々の臓器に発癌を促すことにより臓器癌モデルの作出でき、網膜視細胞にアポトーシスをきたすことにより網膜変性症のモデルを作出できる。これらのモデル動物を用いて脂肪酸のうちアラキドン酸とミード酸、ウコンの黄色欠素であるクルクミン、カテキン類を含む緑茶抽出物、さらにヒト

法人番号	271015
プロジェクト番号	S1201038

絨毛性ゴナドトロピン (HCG) の効果を検討した。アラキドン酸の胎仔期から乳仔期という発育期での投与は、MNU誘発網膜変性症の軽減に有効であった。一方、クルクミンや緑茶抽出物の成熟動物への投与はMNU誘発網膜変性症を軽減した。MNU誘発乳癌は高率にホルモン依存性であるが、MNU誘発乳癌の発生をモニターすることにより、妊娠ホルモンのひとつであるHCGの投与やn-9脂肪酸であるミード酸はMNU乳癌を抑制し、乳癌に対して制癌作用を有することが判明した (*51, 52, 47, 48, 49, 50)。歯原性腫瘍は人工作製が困難である。我々は低率ながらMNUにより歯原性腫瘍の作製に成功した経験から、現在緑茶抽出物のMNU誘発歯原性腫瘍に対する影響につき検討中である

疾患モデルマウス作製方法の開発 (モデル動物部門) :

24年度から現在までに、14系統のES細胞を樹立し、このES細胞を8細胞期胚に移植することでキメラマウスの作製を試みた。その内の10系統はキメラマウスの作製に成功した。さらに、作製したキメラマウスの7系統で、生殖系列にのる遺伝子改変マウスの作製に成功した (*53, 54, 57)。作製した遺伝子改変マウスの生産効率を高めるための技術として、3週齢雌マウスを使用した体外受精によって、自然交配よりも早いサイクルでの産子獲得や、麻酔処置後に生存したまま片側の精巣上部尾部を採取する事で貴重なマウスを残したままの体外受精が可能であった。また、26年度からはCRISPR/Cas9によるゲノム編集技術を用いたK0マウスの作成にも着手し、シグナル誘導増殖関連遺伝子であるSipa1のK0マウス作製を行った。CRISPR/Cas9でplasmidを用いた前核注入法を採用し、生存前核卵子と2細胞期まで発生した胚を移植した結果、11/40 (28%)が産子として得られ、その内の3匹は数塩基~数百塩基の欠損を認めた。また、多様な疾患モデルマウスの中には、排卵障害を持つものも存在しており、卵巣からの未成熟卵子を体外で受精可能な卵子まで発生させる体外成熟技術を用いた体外受精に関しても研究を進めている。

グリア・ニューロン相関を解析するモデル(解剖学第一) :

1) 硫酸化糖脂質欠損マウスおよびcuprizone誘発性脱髄疾患モデルに関する研究: エストロゲン受容体 (Gタンパク質結合型受容体 30; GPR30) が希突起膠細胞分化過程の全段階で発現している。そこで、cuprizone投与で脱髄を起こさせた多発性硬化症モデル動物ラットを作出し、髄鞘形成各期においてGPR30のアゴニストG1などの薬剤投与をおこない、免疫組織化学をおこなった。その結果、GPR30を介して希突起膠細胞の分化成熟および髄鞘形成が促されることを突き止めた。すなわちエストロゲンの希突起膠細胞に対する作用を明らかにした (*62)。脊髄後根神経節では、神経節細胞およびそこから出た突起を被う末梢のグリア細胞の特質を明らかにするとともに、その細胞動態や細胞亜種分類を試みた。その結果、未分化な指標とされてきたSox2が成熟した細胞群にも存在し新たな機能が推察された (*60)。2) マウス中大脳動脈閉塞モデル: マウス側頭骨部切開により中大脳動脈に到達、この動脈を焼灼して片側終脳の永久脳拘束モデル動物を作出した。脳梗塞発症後のニューロン-グリア相関、とりわけそのクロストークに関与する因子について研究をおこなった。新規的発見として、ニューロステロイドの一種である胆汁酸が拘束部位に集積する事を見出した。

iPS細胞療法の基礎研究(解剖学第二)

(1) 神経系由来の細胞をもとに樹立したiPS細胞の未分化性及び多分化能について検討した。Oct3/4, Sox2, Klf4, c-Myc, Lyn28の5つのリプログラミング遺伝子をコードしたトランスポゾンベクターを用いて、マウス由来神経上皮細胞 (NE4C) からiPS細胞へのリプログラミングを行った。樹立したiPS-NE4C細胞はSSEA1由来の強い蛍光シグナルを発し、未分化性を有することが示された。さらに、iPS-NE4C細胞を分化させ、三胚葉系への多分化能を有することが示された。(2) 中枢神経系は、再生能力が低いことが知られているため、iPS細胞療法の重要な

法人番号	271015
プロジェクト番号	S1201038

ターゲットとなる。分化させた iPS 細胞には、多くの細胞種が混在するため、神経幹細胞特異的に薬剤耐性遺伝子を発現する iPS 安定発現細胞を樹立し薬剤選択することで、神経幹細胞を簡便に純化させる方法を考案した (*65)。

脳内神経伝達物質の破綻による疾患モデルの作成と評価 (生理学第一)

セロトニン精神神経疾患の治療薬にもその作用薬が多く、情動や意思決定などに影響を及ぼす神経メカニズムの同定は重要であり、サルを用いて解析するシステムを構築することを目的とした。そのため、げっ歯類で使用されているウイルスベクターを用いて細胞に選択的に DREADD やチャンネルロドプシンを発現させ、セロトニン細胞のみを選択的に機能促進・抑制する方法をサルに応用することを試みた。サルの背側縫線核の位置を、MRI 画像及び電気生理学的に同定し、神経活動を記録しながら刺入しウイルスベクターを注入した。その結果、注入部位および投射部位において光刺激にも十分反応することが明らかになった。今後、この系を用いてサルの精神疾患モデルの作成を試みる。

自閉症におけるプロトカドヘリンの役割 (生物学)

自閉症関連遺伝子であるプロトカドヘリン 9 のノックアウトマウスの行動解析を理化学研究所若菜成晴博士と共同研究を行い、このマウスが新奇物体を避ける傾向にあるなど情動が行動に異常があることがわかった。また、理化学研究所永雄総一博士との共同研究により視機能性眼球反応に異常があることも分かった (未発表)。これらの異常の原因部位や細胞を同定するために理化学研究所との共同研究でプロトカドヘリン 9 のコンディショナルマウスの作製にとりかかった。これまでに Floxed マウスを作製できたので、今後、解析を進める予定である。

疾患モデル動物における再生医療の応用と高度不飽和脂肪酸の生活習慣病予防と治療 (公衆衛生学)

下丘における加齢にともなう GluN1 遺伝子の発現制御 : C57BL/6J マウスの下丘において、加齢性難聴に関係すると考えられる遺伝子発現変化を cDNA microarray を用いて解析した。その結果、middle-aged 群での NMDA receptor subunit $\zeta 1$ (GluN1) 遺伝子の著明な発現低下を認めた。young 群と middle-aged 群の組織中の発現を in situ hybridization を用いて比較した結果、middle-aged 群では陽性細胞数が減少していることを認めた。不飽和脂肪酸の肝臓及び脳へ与える影響をラットモデルで検討した結果、DHA-LPC 摂取は血清および肝臓の中性脂質とコレステロール濃度の低下や血清中の DHA 含量を増加させるが、脳の DHA 濃度には影響しないことが示唆された。

免疫原性血小板減少症のモデルマウス開発とその病態解明 (内科学第一)

特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) は抗血小板抗体の産生により血小板が減少し、出血傾向を来す疾患として知られ、適切な ITP モデルマウスはいまだ確立されていない。まず抗血小板抗体産生過程およびその機序を樹状細胞との関連において再検討した。その結果、活性化血小板が樹状細胞の接着共刺激分子 (CD40、CD86) の発現増強をもたらし、胸線間質リンパ球増殖因子 (TSLP) との協働作用により免疫応答をより Th2 方向にシフトさせ、アレルギーあるいは抗体産生側への偏向を誘導していることが示唆された。上記の成果を念頭に置き、ヒト血小板を投与することでヒト/マウス血小板交差反応性を利用して抗血小板抗体産生を試みる予定である。なお応答の Th2 側への偏向を助長するための Alum アジュバントの使用、投与前の血小板の活性化などを念頭に置きモデルマウスの作出を検討している。

糖尿病性心筋障害モデルマウスの作成と病態解析 (内科学第二)

糖尿病が冠動脈疾患の重要な危険因子であるが、冠動脈に有意な狭窄がないにもかかわらず心機能障害がみられる糖尿病性心筋障害とよばれる患者が存在する。糖尿病性心筋障害の分子機構に関して不明であるが、我々は心筋におけるインスリン抵抗性とその基盤病態として存在す

法人番号	271015
プロジェクト番号	S1201038

るのではないかと想定した。本研究では成人期に心筋特異的にインスリン受容体を欠損させ、心筋細胞だけにインスリン抵抗性が存在するようなマウスを作成し、その心機能を解析した。まず、tamoxifen投与によって心筋特異的にインスリン受容体遺伝子を欠損するマウスを樹立し、このマウスに生後12週から2週間tamoxifenを投与すると、2週間後にはインスリン受容体の発現レベルは著明に低下し、tamoxifen誘導型心筋特異的インスリン受容体欠損マウスが得られ、心重量の減少と心機能の低下が認められた。インスリン受容体によるAkt-mTOR経路のシグナルが選択的に減弱し、mTORを活性化すると心重量減少・心機能低下ともに改善がみられた。今後、この糖尿病性心筋障害モデルを用いてAkt-mTOR経路の機能を解明する。

疾患モデル動物の開発と解析：難治性ヒト疾患の病態解明と診断・治療への応用（外科学）

1) ラット正所性膵臓腫瘍モデルにおけるゲムシタピン (GEM) 療法後の α -SMA陽性筋線維芽細胞様細胞活性の検討した。DSL-6A/C1細胞を用いて正所性膵癌ラットを作製し、GEM化学療法を行った。In vitroにてGEMと共培養するとDSL-6A/C1細胞増殖は有意に抑制され、膵癌ラットの生存期間はGEM治療群では有意に改善した。GEM治療群の膵癌組織中の α -SMAの発現は有意に減少したが、シリウス赤染色実験では有意差は認めなかった。GEM治療にてVEGFの発現は有意に減少したが、TGF- β 1発現は阻害されなかった。これらの結果は、GEMは腫瘍増殖を抑制するばかりでなく、VEGF発現を減少させる事で膵星細胞の抑制を強いていると考えられた(*79)。2) ラット膵癌におけるアンギオテンシンIIタイプ1受容体拮抗剤；ロサルタン (LOS) の抗腫瘍効果を検討した。DSL-6A/C1細胞を用いて膵癌モデルを作成しコントロール群とGEM群、LOS群、GEM+LOS併用群の4群に分けて実験を行った。その結果、GEMとLOSの併用は、アンギオテンシンIを介したVEGF合成を阻害し細胞増殖を抑制する事によって、ラット膵癌の生存期間を有意に改善したと考えられた(*78)。

難治性ヒト疾患モデル動物を用いた組織欠損に対する修復、再生、再建の実験的研究（形成外科学）

1. 軟部組織再建モデル：ラット背部に創傷治癒ならびに再建のための実験モデルとして規格化した実験的皮弁を作成して延長効果を判定した。皮弁の下への薬剤投与にて差異を検討した。多血小板血漿 (PRP: platelet-rich plasma) による効果の有効性が得られ、血管増生や皮弁延長効果の結果が得られている (*83)。2. 難治性皮膚潰瘍治癒モデル：ラット背部に規格化したモデル創傷を作成し、これに対して開放創、ゼラチン、PRP、ゼラチン+PRPでの比較検討を行い、創傷に治癒、組織、血管増生の検討を行った。ゼラチン+PRP適応で、有意に皮膚潰瘍の治癒傾向を認め、組織学的、血管増生、肉芽増生など有意な所見を得た(*82)。3. 骨再生モデル：若齢ラットと老齢ラットにての腓腹筋内への一定の空隙を作成して、異所性骨再生モデルを設定し、骨形成タンパク (rhBMP: recombinant human Bone Morphogenetic Protein) の埋入で有意に若齢ラットの誘導骨が得られ、この骨質、骨髄などを精査して老齢ラットでの誘導骨との比較を行った(*81, 84)。

難治性気道炎症性疾患における好酸球の機能的役割の検討（耳鼻咽喉科・頭頸部外科学）

難治性好酸球性気道炎症では、上気道の炎症を治療すると下気道の症状も改善することが知られており、そのメカニズムに関して上・下気道間に神経学的な interaction、nasal-bronchial reflex (NBR) を介した経路が存在していると推察されているが、十分に解明されていない。本研究では好酸球性気道炎症においてどのように上気道と下気道が interaction しているかを解明するため、上気道抵抗(鼻腔抵抗)と下気道抵抗を同時に測定するシステムを構築した。次に、好酸球の炎症局所での役割を検討するためには、好酸球の動態を追跡することが出来る遺伝子マウスを用いた検討が必要となる。しかし、好酸球を蛍光タンパク質などで発光させ追跡する事が出来るような遺伝子改変マウスは存在していないため、新しい遺伝子改変マウスの作

法人番号	271015
プロジェクト番号	S1201038

製を進めている。一方、肺の炎症モデルの生体イメージングは、KMU コンソーシアムによる助成を得て、分子遺伝学部門と連携して立ち上げに成功した。これらの系を統合し、難治性気道炎症の解析を進める。

眼疾患モデルによる病態解明と新規治療法の開発（眼科学）

臨床テーマである加齢黄斑変性に対してはレーザー誘発脈絡膜新生血管の発生モデル、緑内障については水圧を利用した虚血-再灌流モデル、糖尿病網膜症に対しては、低酸素網膜症モデルを確立した。また、レーザー誘発脈絡膜新生血管発生モデルに代表される網膜下に発育する脈絡膜新生血管モデルではなく、網膜色素上皮下に発育する脈絡膜新生血管モデルの作成を試みているが、モデル動物の作成には至っていない。

骨髄移植を用いた SKG/Jc1 マウスの関節破壊ならびに骨粗鬆症の解明（整形外科学）

関節リウマチなどの自己免疫疾患で骨粗鬆症が進行する。炎症の原因となる未分化骨髄細胞（造血系細胞ならびに間葉系細胞）を正常骨髄細胞と置換することにより、骨粗鬆症の自然経過を正常に戻すことが可能か、SKG/jc1関節炎自然発症モデルを用いて解析した。このマウスにドナーであるC57/B6 マウスの全骨髄細胞を骨髄内骨髄移植することにより、SKG/jc1マウスの骨髄（造血系細胞）はドナー型に置換されていた。さらに、骨内にある骨芽様細胞（間葉系細胞）もドナー由来に置換されていた。臨床的にはSKG/jc1マウスの関節炎は消失し、尿中DPDは正常マウスと同様の自然経過となっていた。難治性自己免疫疾患の治療として、白血球除去療法（LCAP）があるが、根治的治療法として骨髄細胞移植が有用であることが示唆された（*87）

脊髄損傷に対する動物モデルの作成と細胞治療の開発に向けて（救急医学）

受傷後の亜急性期、慢性期に同様の処置を行った場合に効果が期待出来ないか、を調べるために、動物実験にて脊髄損傷モデルを作成し、1-4 週後の亜急性期、慢性期に骨髄間質細胞の髄液内投与にて神経機能の再生が得られないかを調べた。動物実験にて同種の GFP-transgenic rat の骨髄間質細胞を培養し、損傷ラットの第4脳室内に毎週1回計3回髄注した。運動機能（BBB score）は対照群と比較して有意な差を認めた。組織学的にも Schwann cell を伴った多数の axon が遠位方向にも近位方向にも伸びていることが確認出来た。受傷後亜急性期、慢性期においても髄液内に投与した骨髄間質細胞は neurotrophic source として作用した後、消滅することにより、安全に再生効果が期待出来るものと考えられた。

パーキンソン病モデルラットによるレボドパ誘発ジスキネジア (LID) の発症と線条体での遺伝子発現の変化についての研究（神経内科学）

ラットの一側内側前脳束に 6-OHDA を局所投与し、一側パーキンソン病モデルラットを作製した。これを三群に分け、①無治療、②レボドパ持続投与（浸透圧ポンプ）、③レボドパ間欠投与（一日二回腹腔内注射）の処置を2週間行った後、レボドパ誘発性ジスキネジア (LID) の発症と、線条体におけるドパミンD1、D2 受容体、アデノシンA2A受容体のmRNAの発現量の変化をリアルタイムRT-PCRで測定し術側と健側で比較した。LIDは②では発症せず③では発症した。ドパミン受容体発現量は①では変化は無かったが、②ではD2 受容体のみ術側で増加し、③ではD1、D2 受容体共に術側で増加した。A2A受容体は③のみ術側で増加していた。LIDはレボドパ間欠投与で発症し、D1 およびA2A受容体の増加が関連している。この変化を抑制することがLIDの発症予防につながる可能性がある（*90）。

紫外線皮膚障害修復機構における表皮メラノサイト（皮膚科学）

メラニンには紫外線防御能力の大きいユーメラニンと紫外線感受性の高いフェオメラニンの2種類が存在している。ヒトでは表皮にメラノサイトが存在するが、マウスのメラノサイトは真皮に存在するので、ヒトの皮膚組織の研究においてマウスを実験動物として用いることには制限がある。ヒトのようにメラノサイトを表皮に有するマウスは既に存在しているが、かかるマウスにおけるメラ

法人番号	271015
プロジェクト番号	S1201038

ノサイト発現量は過剰なものであり、異常な色素沈着が見られるので実験動物としては不適切なものであった(J Invest Dermatol, 125, 521, 2005)。そこでバッククロスを何度も行うことにより表皮内ユーメラニンの含有量が少なく、フェオメラニンの含有量の多い新しい SCF-Tg マウスを作製した。このマウスはフェオメラニン含有量が多く、ユーメラニン含有量が少ないため通常の SCF-Tg マウスより格段に紫外線感受性が高く、ヒトの皮膚により近いと考えられる(特許番号 第 4406696 号)。このマウスを用いることにより、外用する成分の紫外線発癌機能や Sunscreen 剤としての能力を検討することができた。

<優れた成果が上がった点>

1. LTBP-2 欠損により生じる水晶体脱臼に対し、LTBP-4 の過剰発現による治療の可能性を示した。本研究において作成した遺伝子変異マウスは肺気腫や水晶体脱臼などの疾患におけるモデルマウスとして利用できることがわかった。
2. 接着制御破綻によっておこる自己免疫病態モデルを作出できた。生体組織イメージング技術等を樹立し接着調節が生体防御だけでなく自己寛容の確立・維持にも関与していること、その破綻が自己免疫発症につながることを明らかにできた。
3. CD133 陽性ヒト造血幹細胞を NOG マウスの骨髄内に直接移植することで、高い移植効率の達成に成功した。同マウスモデルを用いて、複数の候補薬剤の投与実験において個体レベルでの抗 HTLV-1 活性が実証されたことから、今後、さらなる化合物の同定と、作用機序解明への応用が期待される。
4. ヒト臍帯血由来造血幹細胞の濃縮分子マーカーとして、CD133 および GPI-80 (特願 2014-090292) の同定に成功した。
5. Tsc1 遺伝子改変マウスによって全く新しい腎嚢胞の病態モデルを見出した。

<課題となった点>

遺伝子改変マウスの作成は従来の ES 細胞を用いたジーンターゲティング法は時間がかかり、ゲノム編集による迅速な遺伝子改変マウスの学内作成が研究促進に不可欠である。Crs/Cas9 を用いた方法は可能になったが、まだ支援体制としては不十分である。

<自己評価の実施結果と対応状況>

研究者による中間評価に基づき、連携促進を図る。学長のリーダーシップにより促進されるプロジェクトについて資金援助、私学振興学術研究(学術研究、若手奨励研究)の採択課題支援、さらに連携を促す試みとして学内研究紹介の毎月開催(研究トークランチ)、学内研究助成(KMU コンソーシアム)を行う。

<外部(第三者)評価の実施結果と対応状況>

該当なし

<研究期間終了後の展望>

大学による疾患モデル動物センターの支援を継続し、展開研究および未発表の疾患モデル動物プロジェクトを促進する。これらの疾患モデル動物を学内研究資源として独自性の高い基礎・臨床研究の連携による研究を発信する。

<研究成果の副次的効果>

法人番号	271015
プロジェクト番号	S1201038

特許取得、疾患モデル動物樹立による基礎・臨床の連携の促進、本学で開発されたヒト化マウスを用いたモデル疾患の生体イメージングが私学振興学術研究に採択。

12 キーワード(当該研究内容をよく表していると思われるものを8項目以内で記載してください。)

- (1) 疾患モデル動物 (2) 自己免疫疾患 (3) 老化関連疾患
 (4) 造血幹細胞 (5) 組織幹細胞 (6) 神経再生
 (7) 癌モデル (8) ヒト化マウス

13 研究発表の状況(研究論文等公表状況。印刷中も含む。)

上記、11(4)に記載した研究成果に対応するものには*を付すこと。

<雑誌論文>

(薬理学)

- *1. Fujikawa Y, Yoshida H, Inoue T, Ohbayashi T, Noda K, von Melchner H, Iwasaka T, Shiojima I, Akama TO, Nakamura T, Latent TGF- β binding protein 2 and 4 have essential overlapping functions in microfibril development. *Sci. Rep.* レフェリー有 7:43714, 2017.
2. Kageshima M, Maruyama T, Akama T, Nakamura T, Novel magnetic indenter for rheological analysis of thin biological sheet for regenerative medicine. *Rev. Sci. Instrum.* レフェリー有 87:074302, 2016.
- *3. Inoue T, Ohbayashi T, Fujikawa Y, Yoshida H, Akama TO, Noda K, Horiguchi M, Kameyama K, Hata Y, Takahashi K, Kusumoto K, Nakamura T, Latent TGF β binding protein-2 is essential for the development of ciliary zonule microfibrils. *Hum Mol Genet.* レフェリー有 23(21):5672-82. 2014.
- *4. Noda K, Dabovic B, Takagi K, Inoue T, Horiguchi M, Hirai M, Fujikawa Y, Akama TO, Kusumoto K, Zilberberg L, Sakai LY, Koli K, Naitoh M, von Melchner H, Suzuki S, Rifkin DB, Nakamura T, Latent TGF β binding protein 4 promotes elastic fiber assembly by interacting with fibulin-5. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* レフェリー有 110(8):2852-7, 2013.

(分子遺伝学部門)

- *5. Kondo N, Ueda Y, Kita T, Ozawa M, Tomiyama T, Yasuda K, Lim DS, Kinashi T. NDR1-dependent regulation of kindlin-3 controls high-affinity LFA-1 binding and immune synapse organization. *Mol Cell Biol.* レフェリー有 2017 Jan 30. pii: MCB.00424-16. doi: 10.1128/MCB.00424-16. [Epub ahead of print] 2017
- *6. Ueda Y, Kondo N, Ozawa M, Yasuda K, Tomiyama T, Kinashi T, Sema3e/Plexin D1 Modulates Immunological Synapse and Migration of Thymocytes by Rap1 Inhibition. *J Immunol.* レフェリー有 196(7):3019-31.2016
- *7. Yasuda K, Ueda Y, Ozawa M, Matsuda T, Kinashi T, Enhanced cytotoxic T cell function and inhibition of tumor progression by Mst1 deficiency. *FEBS Letter* レフェリー有 590(1):68-75. 2016.
- *8. Fukuhara T, Tomiyama T, Yasuda K, Ueda Y, Ozaki Y, Son Y, Nomura S, Uchida K, Okazaki K, Kinashi T. Hypermethylation of MST1 in IgG4-related autoimmune pancreatitis and rheumatoid arthritis. *BBRC.* 463(4):968-74. 2015.
- *9. Katakai T, Kondo N, Ueda Y, and Kinashi T, Autotaxin Produced by Stromal Cells Promotes LFA-1-Independent and Rho-Dependent Interstitial T Cell Motility. *J Immunol* レフェリー有193:617-626, 2014
- *10. Katakai T, Habiro K, Kinashi T. Dendritic Cells Regulate High-Speed Interstitial T Cell Migration in the Lymph Node via LFA-1/ICAM-1. *J Immunol* レフェリー有 191(3):1188-99. 2013
- *11. Tomiyama T, Ueda Y, Katakai T, Kondo N, Okazaki K, Kinashi T. Antigen-specific

法人番号	271015
プロジェクト番号	S1201038

suppression and immunological synapse formation by regulatory T cells require the mst1 kinase. *PLoS One*. レフェリー有8(9):e73874, 2013.

- *12. Ueda Y, Katagiri K, Tomiyama T, Yasuda K, Habiro K, Katakai T, Ikehara S, Matsumoto M, Kinashi T, Mst1 regulates integrin-dependent thymocyte trafficking and antigen-recognition in the thymus. *Nat. Commun.* レフェリー有3:1098. 2012

(内科学第三)

- *13. Sakao M, Sakaguchi Y, Suzuki R, Takahashi Y, Kishimoto M, Fukui T, Uchida K, Nishio A, Matsuzaki K, Okazaki K. Smad2/3 Linker Phosphorylation Is a Possible Marker of Pancreatic Stem/Progenitor Cells in the Regenerative Phase of Acute Pancreatitis. *Pancreas*. レフェリー有 46:605-613. 2017
14. Arai Y, Yamashita K, Kuriyama K, Shiokawa M, Kodama Y, Sakurai T, Mizugishi K, Uchida K, Kadowaki N, Takaori-Kondo A, Kudo M, Okazaki K, Strober W, Chiba T, Watanabe T. Plasmacytoid Dendritic Cell Activation and IFN- α Production Are Prominent Features of Murine Autoimmune Pancreatitis and Human IgG4-Related Autoimmune Pancreatitis. *J Immunol*. レフェリー有 195(7):3033-44. 2015
- *15. Toyonaga T, Nakase H, Ueno S, Matsuura M, Yoshino T, Honzawa Y, Itou A, Namba K, Minami N, Yamada S, Koshikawa Y, Uede T, Chiba T, Okazaki K. Osteopontin Deficiency Accelerates Spontaneous Colitis in Mice with Disrupted Gut Microbiota and Macrophage Phagocytic Activity. *PLoS One*. レフェリー有 10(8):e0135552. 2015
16. Fukuhara T, Tomiyama T, Yasuda K, Ueda Y, Ozaki Y, Son Y, Nomura S, Uchida K, Okazaki K, Kinashi T. Hypermethylation of MST1 in IgG4-related autoimmune pancreatitis and rheumatoid arthritis. レフェリー有 *Biochem Biophys Res Commun*. 463(4):968-74. 2015
17. Suzuki R, Fukui T, Kishimoto M, Miyamoto S, Takahashi Y, Takeo M, Mitsuyama T, Sakaguchi Y, Uchida K, Nishio A, Okazaki K. Smad2/3 linker phosphorylation is a possible marker of cancer stem cells and correlates with carcinogenesis in a mouse model of colitis-associated colorectal cancer. *J Crohns Colitis*. レフェリー有 9:565-74 2015
- *18. Okazaki T, Nishio A, Takeo M, Sakaguchi Y, Fukui T, Uchida K, Okazaki K. Inhibition of the Dephosphorylation of Eukaryotic Initiation Factor 2 α Ameliorates Murine Experimental Colitis. *Digestion*. レフェリー有 90(3):167-178 2014

(微生物学)

19. Fujisawa J, Lee SI, Yao J, Ren Y, Tanaka M. Tax peptide vaccine suppressed the leukemia in humanized mouse. *Retrovirology* レフェリー無, 12(Suppl1), O43, 2015
- *20 Tezuka K, Xun R, Tei M, Ueno T, Tanaka M, Takenouchi N and Fujisawa J, An animal model of adult T-cell leukemia: humanized mice with HTLV-1-specific immunity. *Blood* レフェリー有 123, 346-355, 2014
21. Tezuka T, Tei M, Ueno T, Xun R, Fujisawa J, Carrier model of HTLV-1 infection in humanized NOG mice. *Retrovirology* レフェリー無 11(Suppl1), P43, 2014
22. Tezuka T, Tei M, Ueno T, Xun R, Iha H, Fujisawa J, Inhibition of ATL development in humanized mouse model by AZT/INF treatment. *Retrovirology* レフェリー無, 11(Suppl1), P43, 2014
- *23. Ikebe E, Kawaguchi A, Tezuka K, Taguchi S, Hirose S, Matsumoto T, Mitsui, Senba K, Nishizono A, Hori M, Hasegawa H, Yamada Y, Ueno T, Tanaka Y, Sawa H, Hall W, Minami Y, Jeang K-T, Ogata M, Morishita K, Hasegawa H, Fujisawa J, and Iha H, Oral administration of an HSP90 inhibitor, 17-DMAG, intervenes tumor-cell in filtrationin to multiple organs and improves survival period for ATL model mice. *Blood Cancer Journal* レフェリー有 3, e132(ページなし), 2013

(衛生学)

- *24. Matsuoka Y, Takahashi M, Sumide K, Kawamura H, Nakatsuka R, Fujioka T, Sonoda Y. CD34 Antigen and the MPL Receptor Expression Defines A Novel Class Of Human Cord Blood-Derived Primitive Hematopoietic. Stem Cells. *Cell Transplantation*, レフェリー有in press.
- *25. Matsuoka Y, Sumide K, Kawamura H, Nakatsuka R, Fujioka T, Sonoda Y: GPI-80 Expression Highly Purifies Human Cord Blood-derived Primitive CD34-negative

法人番号	271015
プロジェクト番号	S1201038

- Hematopoietic Stem Cells. *Blood* レフェリー有 128(18):2258-2260,2016.
- *26. Matsuoka Y, Nakatsuka R, Sumide K, Kawamura H, Takahashi M, Fujioka T, Uemura Y, Asano H, Sasaki Y, Inoue M, Ogawa H, Takahashi T, Hino M, Sonoda Y: Prospectively Isolated Human Bone Marrow Cell-derived MSCs Support Primitive Human CD34-negative Hematopoietic Stem Cells. *Stem Cells* レフェリー有 33:1554-1565, 2015.
27. Matsuoka Y, Sumide K, Kawamura H, Nakatsuka R, Fujioka T, Sasaki Y, Sonoda Y: Human Cord Blood-derived CD34-negative Hematopoietic Stem Cells (HSCs) are Myeloid-biased Long-term Repopulating HSCs. *Blood Cance J*, レフェリー有 5:e290;doi:10.1038/bcj. 2015.
- *28. Takahashi M, Matsuoka Y, Sumide K, Nakatsuka R, Fujioka T, Kohno H, Sasaki Y, Matsui K, Asano H, Kaneko K, Sonoda Y: CD133 is a Positive Marker for a Distinct Class of Primitive Human Cord Blood-derived CD34-negative Hematopoietic Stem Cells. *Leukemia* レフェリー有 28:1308-1315, 2014.

(生体情報部門)

29. Hoshii T, Kasada A, Hatakeyama T, Ohtani M, Tadokoro Y, Naka K, Ikenoue T, Ikawa T, Kawamoto H, Fehling HJ, Araki K, Yamamura K, Matsuda S, and Hirao A, Loss of mTOR complex 1 induces developmental blockage in early T-lymphopoiesis and eradicates T-cell acute lymphoblastic leukemia cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. レフェリー有 111: 3805-3810.2014
30. Hirata Y, Sugie A, Matsuda A, Matsuda S, and Koyasu S, TAK1-JNK axis mediates survival signal through Mcl1 stabilization in activated T cells. *J. Immunol.* レフェリー有 190: 4621-4626. 2013
31. Takayama G, Ohtani M, Minowa A, Matsuda S, and Koyasu S, Class I PI3K-mediated Akt and ERK signals play a critical role in Fc ϵ RI-induced degranulation in mast cells. *Int. Immunol.* レフェリー有 25: 215-220. 2013
- *32. Ohtani M, Hoshii T, Fujii H, Koyasu S, Hirao A, and Matsuda S, mTORC1 in intestinal CD11c⁺CD11b⁺ dendritic cells regulates intestinal homeostasis by promoting IL-10 production. *J. Immunol.* レフェリー有 188: 4736-4740. 2012
33. Kurebayashi Y, Nagai S, Ikejiri A, Ohtani M, Ichiyama K, Baba Y, Yamada T, Egami S, Hoshii T, Hirao A, Matsuda S, and Koyasu S, PI3K-Akt-mTORC1-S6K1/2 axis controls Th17 differentiation by regulating Gfi-1 expression and nuclear translocation of ROR γ *Cell Reports* レフェリー有 1: 360-373. 2012

(医化学)

- *34. Uchida H, Matsumura S, Okada S, Suzuki T, Minami T, and Ito S, RNA editing enzyme ADAR2 is a mediator of neuropathic pain after peripheral nerve injury. *FASEB J*. レフェリー有 in press, 2017.
- *35. Hayashi M, Shinozuka Y, Shigenobu S, Sato M, Sugimoto M, Ito S, Abe K, and Kobayashi S, Conserved role of Ovo in germline development in mouse and Drosophila. *Sci. Rep.* レフェリー有 7, 40056, 2017.
- *36. Katano T, Fukuda M, Furue H, Yamazaki M, Abe M, Watanabe M, Nishida K, Yao I, Hata Y, Okumura N, Nakazawa T, Yamamoto T, Sakimura K, Takao Y, Ito S. Involvement of brain-enriched guanylate kinase-associated protein (BEGAIN) in chronic pain after peripheral nerve injury. *eNeuro*, レフェリー有 3, e0110-16(1-18), 2016.
- *37. Lee B, Villarreal-Ponce A, Fallahi M, Ovadia J, Sun P, Yu QC, Ito S, Sinha S, Nie Q, and Dai X, Transcriptional mechanisms link epithelial plasticity to adhesion and differentiation of epidermal progenitor cells. *Dev. Cell* レフェリー有 29, 47-58, 2014.
- *38. Okuda-Ashitaka E, Minami T, Tsubouchi S, Kiyonari H, Iwamatsu A, Noda T, Handa H, and Ito S, Identification of NIPSNAP1 as a nocistatin-interacting protein involving pain transmission. *J. Biol. Chem.* レフェリー有 287, 10403-10413, 2012.

(神経機能部門)

39. Sato T, Kobayakawa R, Kobayakawa K, Emura M, Itohara S, Kizumi M, Hamana H, Tsuboi A, Hirono H. Supersensitive detection and discrimination of enantiomers by dorsal olfactory receptors: evidence for hierarchical odour coding. *Scientific Reports* レフェリー有 5: 14073. 2015

法人番号	271015
プロジェクト番号	S1201038

- *40. Isosaka T, Matsuo T, Yamaguchi T, Funabiki K, Nakanishi S, Kobayakawa R*, Kobayakawa K*. Htr2a-expressing cells in the central amygdala control the hierarchy between innate and learned fear. (* corresponding authors) *Cell* レフェリー有 163, 1153-1164. 2015
41. Sato T, Kobayakawa R, Kobayakawa K, Emura M, Itohara S, Kawasaki M, Tsuboi A & Hirono J. Supersensitive odor discrimination is controlled in part by initial transient interactions between the most sensitive dorsal olfactory receptors and G-proteins. *Receptors & Clinical Investigation* レフェリー有 3, e1117. 2016

(病理学第一)

42. Yan KS, Janda CY, Chang J, Zheng GXY, Larkin KA, Luca VC, Chia LA, Mah AT, Han A, Terry JM, Ootani A, Roelf K, Lee M, Yuan J, Li X, Bolen CR, Wilhelmy J, Davies PS, Ueno H, von Furstenberg RJ, Belgrader P, Ziraldo SB, Ordonez H, Henning SJ, Wong MH, Snyder MP, Weissman IL, Hsueh AJ, Mikkelsen TS, Garcia KC, and Kuo CJ. Non-equivalence of Wnt and R-spondin ligands during Lgr5+ intestinal stem cell self-renewal, *Nature*. レフェリー有 545(7653):238-242. 2017
- *43. Yanai H, Atsumi N, Tanaka T, Nakamura N, Komai Y, Omachi T, Tanaka K, Ishigaki K, Saiga K, Ohsugi H, Tokuyama Y, Imahashi Y, Ohe S, Hisha H, Yoshida N, Kumano K, Kon M and Ueno H. Intestinal cancer stem cells marked by Bmi1 or Lgr5 expression contribute to tumor propagation via clonal expansion. *Sci. Rep.* レフェリー有 8:7:41838. 2017
- *44. Tanaka T, Atsumi N, Nakamura N, Yanai H, Komai Y, Omachi T, Tanaka K, Ishigaki K, Saiga K, Ohsugi H, Tokuyama Y, Imahashi Y, Hisha H, Yoshida N, Kumano K, Okazaki K, and Ueno H. (2016) Bmi1-positive cells in the lingual epithelium could serve as cancer stem cells in tongue cancer. *Sci. Rep.* レフェリー有り 6:39386. 2016
- *45. Ueno H. Identification of normal and neoplastic stem cells by the multicolor lineage tracing method. *Pathol. Int.* レフェリー有 66(8):423-430. 2016
46. Hisha H, Tanaka T, Ueno H. Lingual Epithelial Stem Cells and Organoid Culture of Them. *Int. J. Mol. Sci.* レフェリー有 17(2). pii: E168. 2016

(病理学第二)

- *47. Emoto Y, Yoshizawa K, Kinoshita Y, Yuki M, Yuri T, Tsubura A. Susceptibility to N-methyl-N-nitrosourea-induced retinal degeneration in different rat strains. *J Toxicol Pathol.* レフェリー有 29(1):67-71. 2016.
- *48. Emoto Y, Yoshizawa K, Kinoshita Y, Yuki M, Yuri T, Tsubura A. Green tea extract attenuates MNU-induced photoreceptor cell apoptosis via suppression of heme oxygenase-1. *J Toxicol Pathol.* レフェリー有 29(1):61-5. 2016.
- *49. Kinoshita Y, Yoshizawa K, Emoto Y, Yuki M, Yuri T, Shikata N, Elmore SA, Tsubura A. A spontaneously occurring malignant ovarian Sertoli cell tumor in a young Sprague Dawley rat. *J Toxicol Pathol.* レフェリー有 29(1):53-9. 2016.
- *50. Emoto Y, Yoshizawa K, Kinoshita Y, Yuki M, Yuri T, Yoshikawa Y, Sayama K, Tsubura A. Green tea extract-induced acute hepatotoxicity in rats and a literature review. *J Toxicol Pathol* レフェリー有 27(3-4):163-74. 2014
- *51. Yoshizawa K, Uehara N, Kimura A, Emoto Y, Kinoshita Y, Yuri T, Takada H, Moriguchi T, Hamazaki T, Tsubura A. Promoting effect of arachidonic acid supplementation on N-methyl-N-nitrosourea-induced pancreatic acinar cell hyperplasia in young Lewis rats. *Oncol Lett* レフェリー有 5(1): 76-82, 2013.
- *52. Yoshizawa K, Emoto Y, Kinoshita Y, Kimura A, Uehara N, Yuri T, Tsubura A. Arachidonic acid supplementation does not affect N-methyl-N-nitrosourea-induced renal preneoplastic lesions in young Lewis rats. *Oncol Lett* レフェリー有 5(4): 1112-1116, 2013.

(モデル動物部門)

- *53. Ueda Y, Kondo N, Ozawa M, Yasuda K, Tomiyama T, Kinashi T, Sema3e/Plexin D1 Modulates Immunological Synapse and Migration of Thymocytes by Rap1 Inhibition. *J Immunol.* レフェリー有. 196(7):3019-31. 2016.
- *54. Yasuda K., Ueda Y., Ozawa M., Matsuda T., Kinashi T., Enhanced cytotoxic T cell function and inhibition of tumor progression by Mst1 deficiency. *FEBS Letter.* レフェリ

法人番号	271015
プロジェクト番号	S1201038

一有. 590(1):68-75. (2016) doi: 10.1002/1873-3468.12045.

55. 安齋政幸、井上達也、西村愛美、野田義博、東里香、梶本みずき、三谷匡、細井美彦. β -Nicotinamide mononucleotideを添加したマウス体外成熟培地が未成熟卵子内への活性酸素種(ROS)に与える影響. 日本受精着床学会雑誌. レフェリー有. 33:21-26.2016.
56. 井上達也、東里香、野田義博、西村愛美、梶本みずき、小橋朱里、折杉卓哉、安齋政幸. L-カルニチン添加体外成熟培地がマウス卵子細胞質内活性酸素種に与える影響. 近畿大学先端技術総合研究所紀要. レフェリー有. 21:49~56.
- *57. Nishikimi A, Ishihara S, Ozawa M, Etoh K, Fukuda M, Kinashi T, Katagiri K. Rab13 acts downstream of the kinase Mst1 to deliver the integrin LFA-1 to the cell surface for lymphocyte trafficking. *Sci. Signal.* レフェリー有 .7:ra72 (2014) DOI: 10.1126/scisignal.2005199

(解剖学第一)

58. Hirahara Y, Wakabayashi T, Mori T, Koike T, Yao I, Tsuda M, Honke K, Gotoh H, Ono K, Yamada H. Sulfatide species with various fatty acid chains in oligodendrocytes at different developmental stages determined by imaging mass spectrometry. *J Neurochem* レフェリー有 140(3): 435-450, 2017.
59. Tanaka S, Takizawa N, Honda Y, Koike T, Oe S, Toyoda H, Kodama T, Yamada H. Hypocretin/orexin loss changes the hypothalamic immune response. *Brain Behav Immun* レフェリー有 57: 58-67, 2016.
- *60. Koike T, Wakabayashi T, Mori T, Takamori Y, Hirahara Y, Yamada H, Sox2 in the adult rat sensory nervous system. *Histochem Cell Biol* レフェリー有 141(3): 301-309, 2014.
61. Mori T, Wakabayashi T, Ogawa H, Hirahara Y, Koike T, Yamada H. Increased histone h3 phosphorylation in neurons in specific brain structures after induction of status epilepticus in mice. *PLoS ONE* レフェリー有 8(10): Article No.e77710, 2013.
- *62. Hirahara Y, Matsuda KI, Yamada H, Saitou A, Morisaki S, Takanami K, Boggs JM, Kawata M. G protein-coupled receptor 30 contributes to improved remyelination after cuprizone-induced demyelination. *Glia* レフェリー有 61(3):420-431 2013

(解剖学第二)

63. Trifonov S, Yamashita Y, Kase M, Maruyama M, Sugimoto T. Overview and assessment of the histochemical methods and reagents for the detection of β -galactosidase activity in transgenic animals. *Anatomical Science International*. レフェリー有 91 (1):56-67.2016
64. Trifonov S, Yamashita Y, Kase M, Maruyama M, Sugimoto T. Glutamic acid decarboxylase 1 alternative splicing isoforms: characterization, expression and quantification in the mouse brain. *BMC Neuroscience*. レフェリー有 15(1):Article No. 114.2014
- *65. Maruyama M, Yamashita Y, Kase M, Trifonov S, Sugimoto T. Lineage-Specific Purification of Neural Stem/Progenitor Cells From Differentiated Mouse Induced Pluripotent Stem Cells. *Stem Cells Translational Medicine*. レフェリー有 2 (6):420-433.2013
66. Trifonov S, Houtani T, Kase M, Toida K, Maruyama M, Yamashita Y, Shimizu J, Sugimoto T. Lateral regions of the rodent striatum reveal elevated glutamate decarboxylase 1 mRNA expression in medium-sized projection neurons. *Eur. J. Neurosci.* レフェリー有 35(5):711-722.2012
67. Horie A, Fujiwara H, Sato Y, Suginami K, Matsumoto H, Maruyama M, Konishi I, Hattori A. Laeverin/aminopeptidase Q induces trophoblast invasion during human early placentation. *Human Reproduction*. レフェリー有 27 (5):1267-1276.2012

(生理学第二)

68. Balasubraman P, Chakravarthy S, Wong-Lin K, Wang D, Cohen J Y, Nakamura K, and Moustafa A, Neural circuit models of serotonergic system: From microcircuits to cognition. In A. Moustafa (Ed.) Computational models of Brain and Behavior. Wiley-Blackwell. In press. 2017
69. Wong-Lin K, Wang D, Moustafa A, Cohen J. and Nakamura K, "Toward a multiscale modeling framework for understanding serotonergic function" in its current form for

法人番号	271015
プロジェクト番号	S1201038

publication in the Journal of Psychopharmacology. In press 2017

70. Yamada H, Inokawa H, Hori Y, Pan X, Matsuzaki R, Nakamura K, Samejima K, Shidara M, Kimura M, Sakagami M, Minamimoto T, Characteristics of fast-spiking neurons in the striatum of behaving monkeys. *Neurosci Res.* 105:2-18. 2016
71. 中村加枝 林和子 中尾和子 背側縫線核による報酬・嫌悪情報処理 日本薬理学雑誌 vol149 2017

(生物学)

72. Schoch H, Kreibich AS, Ferri SL, White RS, Bohorquez D, Banerjee A, Port RG, Dow HC, Cordero L, Pallathra AA, Kim H, Li H, Bilker WB, Hirano S, Schultz RT, Borgmann-Winter K, Hahn CG, Feldmeyer D, Carlson GC, Abel T, Brodtkin ES. Sociability Deficits and Altered Amygdala Circuits in Mice Lacking Pcdh10, an Autism Associated Gene. *Biol Psychiatry.* レフェリー有 81(3):193-202. 2017

(公衆衛生学)

73. 王 澤蘊、神田靖士、下埜敬紀、ヴィエンバリー フォンマニーボン、西山利正、ラット下垂体腫瘍細胞MtT/Seを用いた漢方製剤のエストロゲン様作用の検討、産婦人科 漢方研究のあゆみ、レフェリー有 33:36~39.2016.4
74. Hosomi R, Otsuka R, Arai H, Kanda S, Nishiyama T, Yoshida M, Fukunaga K. Porcine Hemoglobin Promotes Lipid Excretion to Feces more Strongly than Globin Protein in Rats. *Food Sci. Biotechnol.* レフェリー有. 25(S): 107-112, 2016
75. Fukunaga K, Hosomi R, Fukao M, Miyauchi K, Kanda S, Nishiyama T, Yoshida M. Hypolipidemic Effects of Phospholipids (PL) Containing n-3 Polyunsaturated Fatty Acids (PUFA) Are Not Dependent on Esterification of n-3 PUFA to PL. *Lipids.* レフェリー有. 51:279-289 January 2016
76. Ooka H, Kanda S, Okazaki H, Suzuki H, Mishima K, Saito I, Yagi M, Tomoda K, Nishiyama T, Characterization of side population (SP) cells in murine cochlear nucleus. *Acta Otolaryngol.* レフェリー有. 132(7):693-701, 2012.7.
77. Osumi Y, Shibata SB, Kanda S, Yagi M, Ooka H, Shimano T, Asako M, Kawamoto K, Kuriyama H, Inoue T, Nishiyama T, Yamashita T, Tomoda K, Characterization of side population (SP) cells in murine cochlear nucleus. *Brain Res.* レフェリー有. 1454:23-32, 2012.5

(外科学)

- *78. Kim S, Toyokawa H, Yamao J, Satoi S, Yanagimoto H, Yamamoto T, Hirooka S, Yamaki S, Inoue K, Matsui Y, Kwon AH. Antitumor Effect of Angiotensin II Type 1 Receptor Blocker Losartan for Orthotopic Rat Pancreatic Adenocarcinoma. *Pancreas.* レフェリー有・43(6): 886-890. 2014
- *79. Yamao J, Toyokawa H, Kim S, Yamaki S, Satoi S, Yanagimoto H, Yamamoto T, Hirooka S, Matsui Y, Kwon AH. Activation of alpha-smooth muscle actin-positive myofibroblast-like cells after chemotherapy with gemcitabine in a rat orthotopic pancreatic cancer model. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* レフェリー有・20(2): 206-213. 2013

(形成外科学)

80. Kakudo N, Morimoto N, Ogawa T, Hihara M, Notodihardjo PV, Matsui M, Tabata Y, Kusumoto K, Angiogenic effect of platelet-rich plasma combined with gelatin hydrogel granules injected into murine subcutis. *J Tissue Eng Regen Med.* レフェリー有 Epub ahead of print.2016
- *81. Hara T, Kakudo N, Morimoto N, Horio O, Ogura T, Kusumoto K, Effect of aging on the osteoinductive activity of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in rats. *J Surg Res* レフェリー有 195(1):377-383,2015.
- *82. Notodihardjo PV, Morimoto N, Kakudo N, Matsui M, Sakamoto M, Liem PH, Suzuki K, Tabata Y, Kusumoto K, Gelatin hydrogel impregnated with platelet-rich plasma releasate promotes angiogenesis and wound healing in murine model. *J Artif Organs* レフェリー有 18(1):64-71,2015.
- *83. Kakudo N, Morimoto N, Kushida S, Ogawa T, Kusumoto K, Platelet-rich plasma releasate promotes angiogenesis in vitro and in vivo. *Med. mol. morphol.* レフェリー有

法人番号	271015
プロジェクト番号	S1201038

47(2):83-89,2014

- *84. Notodiharjo FZ, Kakudo N, Kushida S, Suzuki K, Kusumoto K, Bone regeneration with BMP-2 and hydroxyapatite in critical-size calvarial defects in rats. *J Cranio-Maxillofac Surg* レフェリー有 40(3):287-291,2012.

(眼科学)

85. Shmueli RB1, Ohnaka M, Miki A, Pandey NB, Lima e Silva R, Koskimaki JE, Kim J, Popel AS, Campochiaro PA, Green JJ: Long-term suppression of ocular neovascularization by intraocular injection of biodegradable polymeric particles containing a serpin-derived peptide. *Biomaterials* レフェリー有 34(30):7544-51. 2013
86. Ohnaka M, Miki K, Gong YY, Stevens R, Iwase T, Hackett SF, Campochiaro PA: Long-term expression of glial cell line-derived neurotrophic factor slows, but does not stop retinal degeneration in a model of retinitis pigmentosa. *J Neurochem* レフェリー有 122(5):1047-53. 2012

(整形外科学)

- *87. Nakamura T, Kushida T, Okamoto N, Oe K, Ikeura A, Li M, Ikehara S, Iida H. Induction of autoimmune arthritis after direct injection of bone marrow cells from arthritis-prone SKG/Jcl mice into bone cavity of normal mice: Bulletins of the Pharmaceutical Society. *Biol Pharm Bull.* 37(11):1719-26, 2014.

(救急医学)

88. Nakano N, Nakai Y, Seo TB, Homma T, Yamada Y, Ohta M, Suzuki Y, Nakatani T, Fukushima M, Hayashibe M, Ide C, Effects of Bone Marrow Stromal Cell Transplantation through CSF on the Subacute and Chronic Spinal Cord Injury in Rats. *PLoS ONE* レフェリー有 8(9):2013年 e73494. doi:10.1371
89. Suzuki Y, Ishikawa N, Omae K, Hirai T, Ohnishi K, Nishida H, Tamura K, Nakano N, Nakatani T, Masanori Fukushima, and Chizuka Ide: Bone marrow-derived mononuclear cell transplantation in spinal cord injury patients by lumbar puncture. *Restor Neurol Neurosci.* レフェリー有 32:473-482,2014

(神経内科学)

- *90. Oki M, Kaneko S, Morise S, Takenouchi N, Hashizume H, Tsuge A, Nakamura M, Wate R, Kusaka H, Zonisamide ameliorates levodopa-induced dyskinesia and reduces expression of striatal genes in Parkinson model rats *Neurosci Res* レフェリー有(2017, in press)
91. Nakamura S, Wate R, Kaneko S, Ito H, Oki M, Tsuge A, Nagashima M, Asayama S, Fujita K, Nakamura M, Maruyama H, Kawakami H, Kusaka H. An autopsy case of sporadic amyotrophic lateral sclerosis associated with the I113T SOD1 mutation. *Neuropathology* レフェリー有 34(1):58-63 2014
92. Nakamura M, Kaneko S, Ito H, Jiang S, Fujita K, Wate R, Nakano S, Fujisawa JI, Kusaka H. Activation of Transforming Growth Factor- β /Smad Signaling Reduces Aggregate Formation of Mislocalized TAR DNA-Binding Protein-43. *Neurodegener.Dis.* レフェリー有 11(4):182-193 2013
93. Nakamura M, Kaneko S, Wate R, Asayama S, Nakamura Y, Fujita K, Ito H, Kusaka H. Regionally different immunoreactivity for Smurf2 and pSmad2/3 in TDP-43-positive inclusions of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathol Appl Neurobiol.* レフェリー有 39(2):144-156 2013
94. Neumann M, Valori CF, Ansorge O, Kretzschmar HA, Munoz DG, Kusaka H, Yokota O, Ishihara K, Ang LC, Bilbao JM, Mackenzie IR. Transportin 1 accumulates specifically with FET proteins but no other transportin cargos in FTLD-FUS and is absent in FUS inclusions in ALS with FUS mutations. *Acta neuropathol.* レフェリー有 124(5):705-716 2012

<図書>

1. Kazuichi Okazaki・Springer・IgG4-related disease・2017・128 頁
2. 伊藤誠二. 「痛覚のふしぎ 脳で感知する痛みのメカニズム」(講談社)全 224 頁, 2017.
3. 高橋寛二 加齢黄斑変性. 今日の治療指針2017年度版. 医学書院, 2017年 1449-1450ページ

法人番号	271015
プロジェクト番号	S1201038

4. エキスパートに学ぶパーキンソン病・パーキンソニズムQ&A 高橋良輔監修 大江田知子、金子鋭、齋木英資、澤本伸克、高橋牧郎、山門穂高 南山堂 (2017)、248 ページ
5. Suzuki ST & Hirano S, Chapter 1 Introduction. In "The Cadherin Superfamily - Key Regulators of Animal Development and Physiology" (Suzuki ST & Hirano S Eds.) , pp3-11. Springer, Tokyo 2016 (部分執筆)
6. Imai-Okano K & Hirano S, Chapter 11 Various atypical CADherins: T-cadherin, RET, Calsyntenin, and 7D-cadherin. In "The Cadherin Superfamily - Key Regulators of Animal Development and Physiology" pp277-311. (Suzuki ST & Hirano S Eds.) , Springer, Tokyo 2016 (部分執筆)
7. Hirano S, and Imai-Okano K, Chapter 15. Cadherin-related diseases. In "The Cadherin Superfamily - Key Regulators of Animal Development and Physiology" (Suzuki ST & Hirano S Eds.) , pp399-421. Springer, Tokyo 2016 (部分執筆)
8. 藪田精昭 造血幹細胞研究の変遷と展望—ヒト造血幹細胞の純化と階層制の解明—、白血病学(上)—最新の基礎・臨床研究—、日本臨床社、東京、pp7-14, 2016.
9. 藪田精昭 ヒト造血幹細胞の特性。造血器腫瘍アトラス改訂第 5 版、日本医事新報社、東京、pp18-31,2016.
10. 伊藤誠二. PACAPと神経障害性痛。「痛みのScience & Practice 第 8 巻 臨床に役立つ神経障害性痛の理解」, (文光堂)29-30 頁(全 285 頁), 2015.
11. Okuda-Ashitaka, E., Ito, S. Nocistatin: milestone of one decade of research. *Cur. Pharm. Des.* **21**, 868-884, 2015.
12. Katano T, and Ito S, Chapter 5: Multifunctional roles of nitric oxide (NO) in neurons studies on pediatric disorders. Oxidative stress in applied basic research and clinical practice. (Human Press, Springer) 494 頁, 2014.
13. Sonoda Y, Human CD34-negative hematopoietic stem cells. Book chapter in Ratajczak M, ed. "Adult Stem Cell Therapies : Alternatives to Plasticity". Humana Press, Springer, Berlin, pp.53-77, 2014.
14. 西田和彦, 伊藤誠二. 8章: 体性感覚の受容と伝達の分子機構. 「分子脳科学」DOJIN BIOSCIENCE SERIES三品昌美編, (化学同人)89-98 頁(全 312 頁), 2014.
15. 藪田精昭 骨髄内移植法。臍帯血移植の基礎と臨床、医学書院、東京、pp.220-226, 2014.
16. 高橋寛二 加齢黄斑変性. 今日の治療指針 2013 年度版. 医学書院. 2013 年 2064 ページ
17. Kakudo N, Kushida S, Ogura T, Suzuki K, Kusumoto K, Nova Science Publishers Tissue Engineering: Fundamentals, Techniques and Applications 2012. 5・89-96.
18. Tsubura A, Yoshizawa K, Kuro M, N-Methyl-N-nitrosourea animal models for retinitis pigmentosa, In: Animal Models for the Study of Human Disease. Conn PM Ed., Academic Press / Elsevier, Oxford, 2013, p.117-142.

<学会発表>

(薬理学)

1. Nakamura T, Latent TGFβ-binding protein 2 is essential for the stable structure of ciliary zonule microfibrils. XXII Biennial Meeting of the International Society for Eye Research. Tokyo. 2016. September.
2. 赤間智也、安形清彦、久保田智巳、中邨智之、福田道子, B. fragilis endo-beta-galactosidaseのクローニングとその酵素活性解析. 第 89 回日本生化学会大会. 仙台. 2016 年 9 月
3. 中邨智之, 弾性線維は再生できるか ~ 線維形成の分子機構 ~. 太陽紫外線防御研究委員会 第 24 回シンポジウム. 大阪. 2014 年 3 月
4. 藤川雄介、赤間智也、井上唯史、中邨智之, Mutant LTBP-2 proteins lack secretion ability and fibrillin-1 binding activity. 第 36 回 日本分子生物学会年会. 神戸. 2013 年 12 月
5. Nakamura T, TGFβ-independent role of LTBP2 in microfibril and elastic fiber assembly. Gordon Research Conference on Elastin and Elastic Fiber. Biddeford, U.S.A. 2013. July

(分子遺伝学部門)

6. Kondo N, Ueda Y, Kinashi T, High-affinity LFA-1/ICAM-1 binding triggers the reorganization of vesicular transport regulators to facilitate the maturation of immunological synapse. (1P-0317) The 39th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan 2016. 11.30-12.2 Yokohama
7. Ueda Y, Kondo N, Kinashi T, Rap1-deficiency caused defective lymph node homing of lymphocytes and thymocyte-selection.(3-E-W31-11-O/P) The 45th Annual Meeting of the

法人番号	271015
プロジェクト番号	S1201038

- Japanese Society for Immunology. 2016. 12.5-7 Okinawa
8. Kinashi T. Roles of Rap1 signaling in immune synapse formation and self-tolerance. The 6th Xiamen Winter Symposium, Xiamen China 2015 Dec.5-7,
 9. Ueda Y. Establishment of thymic organ culture system for regulatory T cell development, The 44th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology, Hokkaido, Nov. 20 2015
 10. Kondo N. Regulation of high-affinity LFA-1/ICAM-1 binding and immunological synapse formation, The 44th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology, Hokkaido Nov. 20 2015
 11. Kinashi T., Katakai T., Ueda Y., Kondo N., Regulation of lymphocyte migration and immunological synapse formation through Rap1 signaling. 九州大学生体防御医学研究所国際シンポジウム"Recent Advances in Immunology and Inflammation 2014" 11/7-11/8, Fukuoka
 12. Kinashi T., Ueda Y., Kondo N., Visualization of thymocyte trafficking and selection processes: the importance of Rap1 signaling and integrins, International Symposium on Multi-dimensional Fluorescence Live Imaging of Cellular Functions and Molecular Activities, Jan 26th - 28th 2015, Kyoto.
 13. Ueda Y., Kondo N., Kinashi T., Sema3E-Plexin signals regulate thymocyte migration by modulating Rap-1-dependent integrin activation, The 37th NAITO CONFERENCE ON Bioimaging-a paradigm shift for the life sciences (ポスター番号PS[I]-39) July 15-18, 2014, Niseko, Hokkaido, Japan
 14. Kondo N., Ueda Y., Kataka T., and Kinashi T., Single molecule measurement of ICAM-1/LFA-1 and the role of effector molecules on ICAM-1/LFA-1 regulation using total internal reflection microscopy, The 37th NAITO CONFERENCE ON Bioimaging-a paradigm shift for the life sciences (ポスター番号PS[I]-17) July 15-18, 2014, Niseko, Hokkaido, Japan
 15. Kondo N., Ueda Y., Kataka T., and Kinashi T., Administration of LFA-1 conformational changes at immune cell contact sites., The 4th Annual Meeting for Whole-Organism Science Society (口頭発表番号[28]), Sep 26-27, 2014, Toyonaka, Osaka, Japan
 16. Kinashi T., Kondo N., Single-Molecule Analysis of LFA-1/ICAM-1 Binding in Lymphocyte. Biophysical Society 58th Annual Meeting. the Moscone Center, San Francisco USA. 15th - 19th Feb, 2014.
 17. Kondo N., Ueda Y., Katakai T., Kinashi T., Live-imaging analysis of LFA-1/ICAM-1 and roles of Mst1 in immunological synapse formation using primary T lymphocytes 日本免疫学会総会第42回学術集会 幕張 12月11~13 2013
 18. Kinashi T., Katakai T., Ueda Y., Kondo N., Regulation of Lymphocyte "Stop and Go" via LFA-1 and ICAM-1: Lymphocyte Trafficking Analysis using Live Imaging Techniques 第51回日本生物物理学会シンポジウム 京都 10月29日 2013
 19. Kinashi T. Mst1 regulates integrin-dependent thymocyte trafficking and antigen recognition in the thymus. 第41回日本免疫学会学術集会 2012年12月5日-7日 神戸
 20. Ueda Y. Crucial roles of LFA-1 regulation in thymocyte trafficking and antigen recognition by Mst1. 第41回日本免疫学会学術集会 2012年12月5日-7日 神戸

(内科学第三)

21. Fukui T., Suzuki R., Kishimoto M., Takahashi Y., Miyamoto S., Uchida K., Nishio A., Okazaki K. Carcinogenic and stem cell-like phenotypes of Smad2/3 linker phosphorylation in a mouse model of colitis-associated colorectal cancer. APDW (Asian Pacific Digestive Week) 2015 Taipei International Convention Center, Taipei, Taiwan. 2015. 12
22. Uchida K., Fukui Y., Mitsuyama T., Miyoshi H., Ikeura T., Shimatani M., Fukui T., Matsushita M., Takaoka M., Nishio A., Okazaki K., The Pathophysiological Role of Toll-like Receptor Signaling in Type 1 Autoimmune Pancreatitis. Asian Pacific Digestive Week 2015. 12
23. Uchida K., Fukui Y., Yanagawa M., Mitsuyama T., Sumimoto K., Ikeura T., Sakaguchi Y., Shimatani M., Fukui T., Matsushita M., Takaoka M., Nishio A., Satoi S., Kwon AH., Okazaki K. The Role of Innate Immunity in the Pathogenesis of Type 1 Autoimmune Pancreatitis. 45th Anniversary Meeting of American Pancreatic Association and Japan Pancreatic Society. 2014.11
24. 福井寿朗 岸本真房 高橋悠 鈴木亮 宮本早知 谷村雄志 松本泰司 中島淳 坂尾将幸 内田一茂 西尾彰功 岡崎和一 腸炎関連大腸癌モデルマウスにおけるSmad2/3 蛋白リンカー一部リン酸化の発癌との関連性についての検討 第7回日本炎症性腸疾患学会 2016/7/8-9 (国立京都国

法人番号	271015
プロジェクト番号	S1201038

際会館)

(微生物学)

25. 藤澤順一 ATL-like phenotype in HTLV-1 infected humanized mouse model 25th International Conference on Antiviral Research, 札幌、2012.4.17.
26. 手塚健太、上野孝治、鄭真美、荀潤澤、田中正和、竹之内徳博、藤澤順一 IBMI-ヒト化マウスを用いたHTLV-1感染マウスモデル 第1回 ATLシンポジウム、東京、2012.8.25.
27. Tezuka K, Tei M, Ueno T, Xun R, Iha H, Fujisawa J, Inhibition of ATL development in humanized mouse model by AZT/INF treatment. 16th International Conference on Human Retroviruses: HTLV and Related Viruses, Montreal, Canada. 2013.6.27.
28. Fujisawa J, Lee SI, Yao J, Ren Y, Tanaka M, Tax peptide vaccine suppressed the leukemia in humanized mouse. 17th International Conference on Human Retroviruses: HTLV and Related Viruses, Trois Ilets, Martinique 2015.6.21
29. Joseph A, Ueno T, Ren Y, Yao J, Lee SI, Tanaka M, Fujisawa J, Both HBZ Protein and mRNA are Required for Leukemic Growth of HTLV-1-infected T-cells in Humanized Mouse Model. 18th International Conference on Human Retroviruses: HTLV and Related Viruses, Tokyo, 2017.3.10

(衛生学)

30. Sumide K, Matsuoka Y, Nakatsuka R, Kawamura H, Fujioka T, Asano H, Sonoda Y, Isolation of single human cord blood-derived CD34-negative hematopoietic stem cells (HSCs) residing at the apex of the human HSC hierarchy. The 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Diego, USA, December 4, 2016.
31. Matsuoka Y, Sumide K, Kawamura H, Nakatsuka R, Fujioka T, Sasaki Y, Sonoda Y, GPI-80 defines primitive human cord blood-derived CD34-positive and negative hematopoietic stem cells. The 57th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Orland, USA, December 6, 2015.
32. Sonoda Y, CD34-negative hematopoietic stem cells as a new entity and source of cell therapy. The 6th Meeting of Asian Cellular Therapy Organization, Gwang-ju, Korea, August 20, 2015. (Keynote Lecture)
33. Matsuoka Y, Sumide K, Takahashi M, Nakatsuka R, Fujioka T, Sasaki Y, Sonoda Y, Cord blood-derived CD34-negative hematopoietic stem cells (HSCs) are myeloid-biased HSCs residing at the apex of the human HSC hierarchy. The 12th Stem Cell Research Symposium, Fukuoka, May 30, 2014.
34. Takahashi M, Matsuoka Y, Sumide K, Nakatsuka R, Fujioka T, Kohno H, Sasaki Y, Matsui K, Asano H, Kaneko K, Sonoda Y, CD133 is a positive marker of human cord blood-derived CD34-negative hematopoietic stem cells. The 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Atlanta, USA, December 7, 2013.

(生体情報部門)

35. 逆井智貴、田中順子、松田達志、水野聖哉、濱田理人、高橋智、三輪佳宏 近赤外イメージングマウスを用いたリンパ球集積から見る炎症反応の可視化 第39回日本分子生物学会年会 横浜 2016.11.
36. Ohtani M, Fujii H, Ohara O, Koyasu S, Kubo M, Matsuda S, B-lineage specific loss of mTORC1 signal causes selective production of IgA against commensal bacteria. The 43th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology. Kyoto. 2014. 12.
37. Matsuda S, and Ohtani M, Role of the mTORC1 signaling pathway in thymocyte development. The 42th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology. Makuhari. 2013. 12.
38. Nagai S, Kurebayashi Y, Ikejiri A, Ohtani M, Baba Y, Hoshii T, Hirao A, Matsuda S., Koyasu S. PI3K-Akt-mTORC1-S6K axis controls Th17 differentiation. 第35回日本分子生物学会年会 福岡 2012.12.
39. Matsuda S, and Ohtani M, Role of the mTORC1 signaling pathway in T cell function. The 41th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology. Kobe. 2012. 12.

(医化学)

40. Ito S, Sasaki A, Unezaki S, Andoh T, Matsumura S, Katano T, Nishio N, Nakatsuka T,

法人番号	271015
プロジェクト番号	S1201038

Kuraishi Y and Minami T, Characterization of postherpetic neuralgia in mice with knock-in mutation of NMDA receptor. 14th World Congress on Pain, Milano, Italy, August 27-31, 2012.

41. Ito S, Lu J, Shimojo M, Katano T, Uchida H and Yao I, Proteomic approach of nitrated tyrosine residues of protein kinase G-I α . The 43rd annual meeting of the Society for Neuroscience, San Diego, U.S.A. November 9-13, 2013.
42. Ito S, Bifurcate roles of nitric oxide (NO) in neuropathic pain. The 44th NIPS International Symposium and The 5th Asian Pain Symposium, Okazaki, December 18-20, 2013.
43. Ito S, Nguyen H. T, Matsumura S and Katano T, Involvement of endothelin in peripheral nerve regeneration. The 44th annual meeting of the Society for Neuroscience, Washington D.C., November 15-19, 2014.
44. 伊藤誠二, 片野泰代, 松村伸治, 西田和彦, 成熟した疼痛研究の新しい展開 New departure of mature pain research. 日本ペインクリニック学会第 48 回大会, 教育講演, 新宿, 2014 年 7 月 25 日

(神経機能部門)

45. Kobayakawa R, Htr2a-Expressing Cells in the Central Amygdala Control the Hierarchy between Innate and Learned Fear. 17th International Symposium Olfaction and Taste (ISOT 2016), Yokohama, June 5-9, 2016.
46. 小早川高, 先天的と後天的な情動の統合処理メカニズム・第 9 回Symphony・東京・2016 年 9 月 18 日
47. 小早川高, 匂いが誘発する恐怖行動と生理応答・第 10 回メタボロームシンポジウム・鶴岡・2016 年 10 月 19 日
48. Kobayakawa K, Htr2a-expressing cells in the central amygdala control the hierarchy between innate and learned fear. Wiring and Functional Principles of Neural Circuit. San Diego, USA. Nov 17-18, 2016.
49. 山中智子, 扁桃体中心核セロトニン 2A 受容体による先天的と後天的な恐怖の階層性制御・第 94 回日本生理学会大会・浜松・2017 年 3 月 28~29 日

(病理学第一)

50. Ueno H. 「多色系譜追跡法による成体幹細胞の同定と解析」第 25 回日本形成外科学会. 2016. 9.
51. Ueno H. 「多色細胞系譜追跡法による幹細胞・発生研究」第 15 回日本再生医療学会総会. 大阪 2016. 3.
52. Ueno H. 「Identification of novel stem cells by the multicolor lineage tracing method」(多色細胞系譜追跡法による成体幹細胞の同定) BMB2015 (第 38 回分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会大会 合同大会) 神戸 2015. 12.
53. Ueno H. 「Forefront of tumor microenvironment network research」第 74 回日本癌学会学術総会. 名古屋 2015. 10.
54. Ueno H. 「新規成体幹細胞の同定とがん化における細胞動態解析」第 104 回日本病理学会総会. 名古屋 2015. 5.

(病理学第二)

55. 辻 貴司, 頼 彦長, 木村彩子, 佐々木朋, 木下勇一, 義澤克彦, 螺良愛郎. Growth inhibitory mechanisms of human chorionic gonadotropin on MNU-induced female rat mammary carcinoma. (日病会誌 101: 409, 2012) 第 101 回日本病理学会 東京 4 月, 2012.
56. 義澤克彦, 佐々木朋, 木村彩子, 三城弥範, 木下勇一, 上原範久, 辻 貴司, 守口 徹, 螺良愛郎. アラキドン酸の妊娠期・授乳期投与によるMNU誘発ラット乳癌発生への影響. (日病会誌 101: 409, 2012) 第 101 回日本病理学会 東京 4 月, 2012.
57. 義澤克彦, 上原範久, 榎本祐子, 木下勇一, 守口 徹, 浜崎智仁, 螺良愛郎. N-methyl-N-nitrosourea誘発ラット膵臓腺房過形成: その特徴とアラキドン酸投与によるプロモーション効果. (抄録集: 198, 2012) 第 154 回日本獣医学会 盛岡 9 月, 2012
58. 辻 貴司, 榎本祐子, 木村彩子, 木下勇一, 義澤克彦, 螺良愛郎. 妊娠に関連するホルモンによる乳癌治療の可能性: hCGによるヒト乳癌細胞株の増殖抑制効果. (日病会誌 102: 365, 2013) 第 102 回日本病理学会 札幌 6 月, 2013.
59. 木下勇一, 義澤克彦, 榎本祐子, 木村彩子, 上原範久, 辻 貴司, 河島 洋, 浜崎 景, 浜崎智仁, 螺良愛郎. KPL-1 ヒト乳癌細胞株移植ヌードマウスを用いたミド酸の抗腫瘍効果の検討. (日病会誌 102: 365, 2013) 第 102 回日本病理学会 札幌 6 月, 2013

法人番号	271015
プロジェクト番号	S1201038

60. 榎本祐子, 義澤克彦, 木村彩子, 木下勇一, 垾 貴司, 四方伸明, 螺良愛郎. MNU誘発ラット網膜色素変性症モデルに対するクルクミンの有用性. (日病会誌 102: 360, 2013) 第 102 回日本病理学会 札幌 6月, 2013.
61. 垾 貴司, 木下勇一, 榎本祐子, 義澤克彦, 螺良愛郎. 実験モデルを用いたヒト絨毛性ゴナドトロピンの乳癌治療効果に関する検討. (抄録集: 20, 2013) 第 22 回乳癌基礎研究会 津 7月, 2013.
62. 木下勇一, 義澤克彦, 榎本祐子, 垾 貴司, 螺良愛郎. ヒトKPL-1 乳癌細胞移植雌ヌードマウスに対するエイコサトリエン酸の腫瘍増殖抑制効果. (抄録集: 19, 2013) 第 22 回乳癌基礎研究会 津 7月, 2013.
63. 榎本祐子, 義澤克彦, 木下勇一, 垾 貴司, 吉川 豊, 茶山和敏, 螺良愛郎. 緑茶抽出物誘発のラット肝臓毒性の特徴. (要旨集: 86, 2014)第 30 回日本毒性病理学会 徳島 1月, 2014.
64. 木下勇一, 鈴木麻友香, 四方伸明, 垾 貴司, 螺良愛郎, 鷹巣晃昌. 胸水細胞診にて横紋筋肉腫成分を認めた子宮体部原発異所性癌肉腫の 1 例. (抄録集: 18-19, 2014) 第 39 回日本臨床細胞学会 大阪府支部学術集会 大阪 3月, 2014.
65. 義澤克彦, 榎本祐子, 木下勇一, 垾 貴司, 結城美智子, 吉川 豊, 茶山和敏, 螺良愛郎. 緑茶抽出物によるラット肝臓毒性. (日病会誌 103(1): 303, 2014) 第 103 回日本病理学会 広島 4月, 2014.
66. 木下勇一, 義澤克彦, 榎本祐子, 結城美智子, 垾 貴司, 螺良愛郎. KPL-1 ヒト乳癌細胞株に対するミド酸の腫瘍抑制効果. (抄録集: 21, 2014) 第 23 回乳癌基礎研究会 つくば 7月, 2014.

(モデル動物部門)

67. 小橋朱里、東里香、折杉卓哉、西村愛美、中川隆生、小笠原里奈、小木曾力、鷲津朱理、細井美彦、安齋政幸. マウスGV期卵子の体外成熟中における外因性L-カルニチンの影響. 第 39 回日本分子生物学会年会、横浜、2016年12月1日.
68. Ueda Y., Kondo N., Ozawa M., and Kinashi T., Visualization of Rap1 activation during thymocyte development within the thymic tissues by 2-photon microscopy, International Symposium on Multi-dimensional Fluorescence Live Imaging of Cellular Functions and Molecular Activities, Jan 26th –28th 2015, Kyoto.
69. Ueda Y, Kondo N, Ozawa M., Katakai T, and Kinashi T. SEMA3E/Plexin D1 axis controls thymocyte adhesion and polarization by modulating the Rap1 signaling pathway. 第 43 回免疫学会学術集会、京都、2014年12月10日~12日.
70. Ozawa M., Ueda Y, Lee SI, Katakai T and Kinashi T. Roles of Rap1 signaling in dendritic cells migration. 日本免疫学会学術集会、神戸、2012年12月5日~7日.
71. Ozawa M., Katakai T, Ueda Y, Lee SI and Kinashi T. Crucial roles of Mst1 for antigen recognition during T cell-APC interaction. 日本免疫学会学術集会、幕張、2013年12月11日~13日.

(解剖学第一)

72. 山田久夫 組織化学の進化とともに歩んだ35年を振り返って 第56回日本組織細胞化学会総会・学術集会 大阪・枚方市 2015年10月
73. 平原幸恵 モノクローナル抗体O4のエピトープに迫る 第56回日本組織細胞化学会総会・学術集会 大阪・枚方市 2015年10月
74. Mori T., Wakabayashi T., Hirahara Y., Takamori Y., Koike T., Yamada H. Chromatin remodeling in neurons in the caudate-putamen after excessive neuronal excitation. Society Neuroscience 43rd Annual Meeting, San Diego, CA-USA, 2013年11月
75. Koike T., Wakabayashi T., Mori T., Hirahara Y., Takamori Y., Yamada H. Identification of Sox2-positive cells in somato-sensory nervous system Society Neuroscience 43rd Annual Meeting, San Diego, CA-USA, 2013年11月
76. Kurebayashi S., Mori T., Wakabayashi T., Koike T., Yamada H. Ascending exercise increases neurogenesis in the dentate gyrus of adult mouse. Society Neuroscience 43rd Annual Meeting, San Diego, CA-USA, 2013年11月

(生理学第二)

77. 中村加枝 背側縫線核による報酬・嫌悪情報処理 第 89 回日本薬理学会 シンポジウム 招待講演 (横浜) 2016年3月
78. Ueda Y., Yasuda M. and Nakamura K., "サルの意思決定、自律神経反応および線条体尾状核の情報処理に嫌悪刺激の存在が与える影響" 第 39 回日本神経科学大会(横浜) 2016年7月
79. 安田 正治, 中村 加枝, 「感情が学習に与える影響についての生理学的解析」 第 39 回日本神経科

法人番号	271015
プロジェクト番号	S1201038

学大会(横浜) 2016年7月

80. Ueda Y, Yasuda M, Nakamura K, "Different population of primate caudate neurons is involved in decision making under different emotional context." Annual meeting of Society for neuroscience (San Diego, USA) Nov 2016

(生物学)

81. Vibulyaseck S, Sarpong G, Fujita H, Hirano S, Sugihara I. Early development of the longitudinal striped compartments in the prenatal mouse cerebellum studied with three-dimensional mapping of protocadherin 10 expression. 第39回日本神経科学大会 7月20-22日パシフィコ横浜P3-019 7月22日 2016
82. Sarpong G, Fujita H, Vibulyaseck S, Furuichi T, Hirano S, Sugihara I, Comparison of expression patterns of different marker molecules of the cerebellar longitudinal striped compartments in the mouse. 第39回日本神経科学大会 7月20-22日パシフィコ横浜 P3-153 7月22日 2016
83. Oishi K, Nakagawa N, Tachikawa K, Sasaki S, Aramaki M, Hirano S, Yamamoto N, Yoshimura Y, and Nakajima K (presenter: Nakajima K.), "Identity of neocortical layer 4 neurons is specified through correct positioning into the cerebral cortex" 21st Biennial Meeting of the International Society for Developmental Neuroscience (ISDN2016), Palais des Congrès d'Antibes Juan les Pins, Antibes-Juan les Pins, France, 2016 (poster)

(公衆衛生学)

84. 岡崎はるか, 神田靖士, 下埜敬紀, 王 澤蘊, 西山利正, 友田幸一, マウス下丘由来神経幹/前駆細胞の性格付けと分化誘導の検討, 第13回日本再生医療学会, 京都, 2014.3
85. 岡崎はるか, 神田靖士, 下埜敬紀, 王 澤蘊, 西山利正, 友田幸一, マウス下丘からの神経幹細胞の分離と発現遺伝子の解析, 第31回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会, 大阪, 2013. 8
86. Fukunaga K, Hosomi R, Arai H, Kanda S, Nishiyama T, Yoshida M Hemoglobin Reduce Serum and Liver Cholesterol Contents and Increase Fecal Fatty Acids, Cholesterol, and Bile Acids in Rats. 104th American Oil Chemists' Society Annual Meeting & Expo, p. 1, Canada 2013.4
87. Okazaki H, Kanda S, Suzuki H, Ooka H, Nishiyama T, Tomoda T, Characterization of adult mouse tissue specific stem/progenitor cells in inferior colliculus. 10th Annual Meeting International Society Stem Cell Research (ISSCR) 横浜 2012.06
88. 大隅泰則, 神田靖士, 大岡久司, 岡崎はるか, 西山利正, 友田幸一, 下丘における加齢にともなう GluN1 遺伝子の発現制御, 第35回日本分子生物学会年会, 福岡, 2012.12

(内科学第二)

89. 塩島一朗, 心臓インスリンシグナルによる心機能調節. (日本臨床分子医学会, 京都, 2012年4月14日)
90. Horitani K, Iwasaki M, Kishimoto H, Park H, Shiojima I. Combined metabolic spike induces premature aging of bone marrow stem cells and reduces the number of circulating endothelial progenitor cells. (第79回日本循環器学会, 大阪, 2015年4月)
91. Horitani K, Iwasaki M, Kishimoto H, Nakano M, Shiojima I. Repetitive postprandial glucose/triglyceride spikes activates p53 in bone marrow progenitor cells and induce premature aging of bone marrow. (American Diabetes Association, New Orleans-Louisiana, 2016年6月)
92. Horitani K, Iwasaki M, Kishimoto H, Wada K, Nakano M, Shiojima I. Repetitive postprandial glucose/triglyceride spikes activates p53 in bone marrow progenitor cells and induce premature aging of bone marrow. (19th International Vascular Biology Meeting, Boston MA, 2016年11月)

(形成外科学)

93. 日原正勝, 覚道奈津子, 森本尚樹, 原 朋也, 来方えん, 楠本健司 ヒト線維芽細胞成長因子 (bFGF) とゼラチンハイドロゲルシートを用いた皮弁生着延長効果の検討 第25回日本形成外科学会基礎学術集会 2016/09 大阪市
94. 覚道奈津子, 森本尚樹, 日原正勝, 小倉常敬, 原 朋也, 鈴木健司, 楠本健司 皮膚潰瘍に対する Magellan Autologous Platelet Separator Systemを用いた治療の経験 第58回日本形成外科学会総会・学術集会 2015/04 京都市

法人番号	271015
プロジェクト番号	S1201038

95. Kusumoto K, Morimoto N, Fukuda S, Kakudo N, Miyake Y, Prisilla V, Ogura T, Hara T. Principles of PRP and the PRP therapy The 12th Korea-Japan Congress of Plastic and Reconstructive Surgery Inchon, Korea 2014/05
96. 楠本健司, 福田 智, 三宅ヨシカズ, 覚道奈津子, 櫛田哲史, Notodihardjo Priscilla Valentin, 小倉常敬, 鈴木健司多血小板血漿 (PRP) 療法による創傷治療 第 22 回日本形成外科学会基礎学術集会 2013/11 新潟市
97. 原 朋也, 鈴木健司, 森本尚樹, 覚道奈津子, 櫛田哲史, Notodihardjo Priscilla Valentin, 小倉常敬, 楠本健司 若齢ラットと老齢ラットにおける腓腹筋内異所性骨誘導能の検討 第 21 回日本形成外科学会基礎学術集会 2012/10 福島県猪苗代町

(耳鼻咽喉科・頭頸部外科学)

98. 神田晃, Dan van Bui、河野由美子、宇都宮 啓太、坂田 喜子、松本洋平、小林良樹、岩井大、友田幸一. 新規遺伝子改変マウスと気道過敏性評価法を用いたアレルギー性疾患に対する創薬への挑戦. 新学術説明会 東京 2016.12
99. Kanda A, Kobayashi Y, Asako M, Iwai H. New therapeutic strategy for eosinophilic chronic rhinosinusitis (ECRS) with asthma, focusing on the new concept of “one airway, one disease”. International symposium on recent on advances of rhinosinusitis and nasal polyposis 2016(ISRNP 2016). Malaysia (Kuala Lumpur) 2016.11
100. 神田晃, 小林良樹、友田幸一. マウス上・下気道抵抗同時測定装置を用いた新薬の評価法. 新学術説明会 東京 2015.11
101. Kanda A, Kobayashi Y, Asako M, Tomoda K. Our approach to establish “airway medicine”. 16th World Congress of Rhinology. Brazil(Sao Paulo) 2015.05
102. 神田晃、小林良樹、朝子幹也、友田幸一. Nasal-bronchial reflexによる上気道と下気道の interactionと当教室における気道外来の取り組み. 第 66 回日本気管食道学会 高知 2014.11

(眼科学)

103. 大中誠之、三木明子、Formica R, Shmueli RB, Pandey NB, Hackett SF, Green JJ, 高橋寛二, Popel AS, Campochiaro PA, 血管新生阻害ベプチドナノ粒子被包化マイクロ粒子の網膜下/脈絡膜新生血管抑制効果: 第 117 回日本眼科学会総会 (東京、平成 25 年 4 月 4 日から 7 日)
104. Mori H, Yamada H, Takahashi K, Akama T, Nakamura T: Changes in immunostaining of five elastic fiber Component in Bruch’s membrane and laser-induced choroidal neovascularization. Association for Research in Vision and Ophthalmology 2016 Annual meeting, Seattle , USA, 2016/5/1~5
105. Nakagawa K, Yamada H, Takahashi K, Imaging of laser-induced choroidal neovascularization in mice using optical coherence tomography angiography. Association for Research in Vision and Ophthalmology 2017 Annual meetin, Baltimore , USA, 2017/5/1~5

(整形外科学)

106. 中村 知寿、串田 剛俊、他: 関節リウマチモデル SKG/Jcl マウスにおける骨髄移植を用いた関節炎発症原因の検討. 日本整形外科学会 2013 年

(救急医学)

107. Nakatani T, Suzuki Y, Saito F, Iwase M, Maeda Y, Tsuda M, Kuwagata Y, Fukushima M, Ide C, CLINICAL TRIALS FOR SPINAL INJURY TREATMENT WITH AUTOLOGOUS BONE MARROW CELLS ADMINISTERED INTO CEREBROSPINAL FLUID. 7th Asian Conference on Emergency Medicine, Tokyo, 2013 年 10 月
108. 齊藤福樹、津田雅庸、中谷壽男、鎌方安行、岩瀬正顕、鈴木義久、井出千束、福島雅典: 脊髄損傷に対する新しい治療法. 骨髄由来単核球を用いて. 久留米、2013 年 9 月
109. Nakatani T, Saito F, Suzuki Y, Fukushima M, Ide C, Intrathecal administration of bone marrow mononuclear cells for the treatment of spinal injury: A clinical trial. International Surgical Week 2013, Helsinki, Finland, 2013 年 8 月

(神経内科学)

110. Oki M, Kaneko S, Morise S, Nakamura M, Wate R, Takenouchi N, Kusaka H. Expression of mRNA for adenosine A2A receptor in rat model of levodopa-induced dyskinesia. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸、2016/5
111. 中村正孝、金子鋭、朝山真哉、三宅浩介、藤田賢吾、國枝武伸, Dennis Dickson, 日下博文、タウ

法人番号	271015
プロジェクト番号	S1201038

<p>オパチーにおける DNA 損傷修復蛋白 BRCA1 の異常蓄積 第 55 回日本神経学会学術大会 福岡 2014/5</p> <p>112. <u>中村正孝</u>, <u>金子鋭</u>, <u>藤田賢吾</u>, <u>和手麗香</u>, <u>中野智</u>, <u>藤澤順一</u>, <u>伊東秀文</u>, <u>日下博文</u> TGF-β/Smad シグナルによる TDP-43 凝集抑制効果の検討 第 54 回日本神経学会学術大会 東京 2013/5</p> <p>113. <u>日下博文</u> 運動ニューロン病の分子病態 日本内科学会関東支部主催 第 47 回生涯教育講演会 東京 2012/12</p> <p>114. <u>Nakamura M</u>, <u>Kaneko S</u>, Ito H, Fujisawa J, <u>Kusaka H</u>. Activation of Transforming Growth Factor-β/Smad Signaling Reduces Aggregate Formation of Mislocalized TAR DNA binding protein-43 64th AAN Annual Meeting, New Orleans, USA 2012/4</p> <p>(皮膚科学)</p> <p>115. <u>Miyake C</u>, <u>Yamazaki F</u>, <u>Inoue W</u>, Mizuno K, <u>Okamoto H</u>. Curcumin analoge GO-Y030 inhibits UV induced inflammation and carcinogenesis. International Investigative Dermatology 2013, Edinburgh, The United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland. 10, May, 2013.</p>

<研究成果の公開状況>(上記以外)

<p>シンポジウム・学会等の実施状況、インターネットでの公開状況等</p> <p><既に実施しているもの></p> <p>研究成果の国内外学会、オープンキャンパス、ホームページで紹介</p> <p><これから実施する予定のもの></p> <p>疾患モデル動物データベースの公開</p>

14 その他の研究成果等

<p>(出願中) 計7件</p> <p>1 出願番号 特願 2013-118652 発明者 上野博夫 発明の名称 食道上皮幹細胞の単離方法 出願人 関西医科大学 出願日 平成 25 年 6 月 5 日(2013. 6. 5)</p> <p>2 出願番号 特願 2013-118649 発明者 上野博夫 発明の名称 舌上皮幹細胞の単離方法 出願人 関西医科大学 出願日 平成 25 年 6 月 5 日(2013. 6. 5)</p> <p>3. 山下恵子, 黒崎靖夫, 春本誠, 島村京子, 海堀昌樹, 荒木吉朗, 権雅憲, <u>伊藤誠二</u> 「局所麻酔薬持続徐放性リポソーム製剤」特願 2012-208890 出願日:2012/9/21 PCT出願番号:PCT/JP2013/075323 出願日:2013/9/19 PCTの移行国:みなし全指定 出願中。国際公開済(公開番号 WO2014/046191)</p> <p>4. 発明の名称:間葉系幹細胞の分離方法 出願日:平成 25 年 8 月 20 日 出願番号:特願 2013-170480 発明者: <u>藺田精昭</u>, <u>松岡由和</u>, <u>中塚隆介</u>, <u>飯田寛和</u></p>

法人番号	271015
プロジェクト番号	S1201038

出願人:学校法人 関西医科大学

5. 発明の名称:ヒト造血幹細胞濃縮画分の製造方法

出願日:平成 26 年 4 月 24 日

出願番号:特願 2014-090292

発明者:藺田精昭、松岡由和、角出啓輔

出願人:学校法人 関西医科大学

6. 発明等の名称:生体組織又は細胞の保存方法

出願番号:特願 2014-164746

出願日:平成26年8月13日

発明者:楠本健司、畔 熱行、森本尚樹、覚道奈津子、原 朋也、大野三規

7. 名称:鼻腔抵抗の測定方法、鼻腔抵抗及び肺気道抵抗の測定方法、該方法の実施に用いる測定装置; 特許公開番号 2016-180703;発明代表者 神田晃

名称:「マウス細胞」;特願 2016-198365;発明代表者 神田晃

法人番号	271015
プロジェクト番号	S1201038

15 「選定時」及び「中間評価時」に付された留意事項及び対応

<「選定時」に付された留意事項>

類似の事業が多数あるため、本研究プロジェクトとしての独自性を明確にすべきである。

<「選定時」に付された留意事項への対応>

拠点形成にあたって、難治性疾患の治療予防研究に不可欠な疾患モデル動物を独自に開発し、病態解析から治療予防研究を一貫して行う体制づくりを明確にする。そのための遺伝子改変技術、胚操作を学内で行える基盤を整備するように努め、多面的アプローチによる疾患解析や in vivo 解析が行えるように技術・情報交換、共同研究による連携を促進する。コアとなる疾患モデル動物の樹立をもとに、病態部門、治療部門が連携して疾患解析を進展させ、血液・免疫、老化、癌、消化器、循環器、神経分野において治療戦略に結びつく本学独自の研究領域形成、次世代研究展開への基盤づくりを目指す。

<「中間評価時」に付された留意事項>

全体的に output が示されているが、outcome が欲しい。

<「中間評価時」に付された留意事項への対応>

学長リーダーシップによる学内研究・連携促進施策(学内助成、研究発表会等)を推進し、基礎・臨床の緊密な連携が図られた。その成果として細胞外マトリックス、感染・炎症、自己免疫、神経疼痛、嗅覚応答などの分野で新たな連携が育成され、優れた成果を出すことができた。

法人番号	271015
プロジェクト番号	S1201038

16 施設・装置・設備・研究費の支出状況(実績概要)

(千円)

年度・区分	支出額	内 訳						備考
		法人負担	私学助成	共同研究機関負担	受託研究等	寄付金	その他()	
平成24年度	施設	500,941	252,927	248,014	0	0	0	0
	装置	0	0	0	0	0	0	0
	設備	97,541	32,960	64,581	0	0	0	0
	研究費	62,562	32,626	29,936	0	0	0	0
平成25年度	施設	0	0	0	0	0	0	0
	装置	0	0	0	0	0	0	0
	設備	0	0	0	0	0	0	0
	研究費	65,210	35,386	29,824	0	0	0	0
平成26年度	施設	0	0	0	0	0	0	0
	装置	0	0	0	0	0	0	0
	設備	0	0	0	0	0	0	0
	研究費	64,591	34,591	30,000	0	0	0	0
平成27年度	施設	0			0	0	0	0
	装置	0			0	0	0	0
	設備	0			0	0	0	0
	研究費	74,807	40,435	34,372	0	0	0	0
平成28年度	施設	0			0	0	0	0
	装置	0			0	0	0	0
	設備	0			0	0	0	0
	研究費	110,706	66,303	44,403	0	0	0	0
総額	施設	500,941	252,927	248,014	0	0	0	0
	装置	0	0	0	0	0	0	0
	設備	97,541	32,960	64,581	0	0	0	0
	研究費	377,876	209,341	168,535	0	0	0	0
総計	976,358	495,228	481,130	0	0	0	0	

17 施設・装置・設備の整備状況(私学助成を受けたものはすべて記載してください。)

《施設》(私学助成を受けていないものも含め、使用している施設をすべて記載してください。)(千円)

施設名称	整備年度	研究施設面積	研究室等数	使用者数	事業経費	補助金額	補助主体
疾患モデル動物センター	24	1,358m ²	31	98	500,941	248,014	私学助成

※ 私学助成による補助事業として行った新增築により、整備前と比較して増加した面積

1358 m²

《装置・設備》(私学助成を受けていないものは、主なもののみを記載してください。)

(千円)

装置・設備の名称	整備年度	型番	台数	稼働時間数	事業経費	補助金額	補助主体
(研究装置)				h h h h h			
(研究設備)							
オートクレーブ	24	VSSRZ-R18W(両扉)	2	週6 日	64,398	42,932	私学助成
オートクレーブ	24	VSSRZ-R12W	1	週6 日			
ケージウォッシャー(洗浄機)	24	TY-2400DW	1	週3 日	15,668	10,000	私学助成
胚操作システム	24	ECRIPSE T1-U電動AMCセット	1	週3 h	17,474	11,649	私学助成
(情報処理関係設備)				h h h h h			

18 研究費の支出状況

(千円)

年度	平成 24 年度	積算内訳		
小科目	支出額	主な用途	金額	主な内容
教育研究経費支出				
消耗品費	34,747	実験消耗品	34,747	試薬・実験器具、実験動物、その他
光熱水費	0		0	
通信運搬費	121	運搬費	121	動物配送費
印刷製本費	51		51	
旅費交通費	566	国内・海外旅費	566	成果・調査旅費
報酬・委託料	8,878	業務委託費	8,878	外部委託検査料・校正料
会合費	109	参加費等	109	学会等参加費
雑費	318	施設利用料	318	施設利用料
修繕費	78	修繕費	78	修理費
計	44,868		44,868	
アルバイト関係支出				
人件費支出 (兼務職員)	0		0	
教育研究経費支出				
計	0			
設備関係支出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教育研究用機器備品	17,665			
図書	29			
計	17,694			
研究スタッフ関係支出				
リサーチ・アシスタント	0			
ポスト・ドクター	0			
研究支援推進経費	0			
計	0			

法人番号

271015

年 度	平成 25 年度		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳	
		主 な 使 途	金 額
教 育 研 究 経 費 支 出			
消 耗 品 費	37,764	実験消耗品	37,764
光 熱 水 費	4,507	光熱水費	4,507
通 信 運 搬 費	76	運搬費	76
印 刷 製 本 費	0		0
旅 費 交 通 費	916	国内・海外旅費	916
報 酬 ・ 委 託 料	10,945	業務委託費	10,945
会 合 費	56	参加費等	56
支 払 手 数 料	50	動物配送手数料	50
雑 費	478	施設利用料	478
修 繕 費	412	修繕費	412
計	55,204		55,204
ア ル バ イ ト 関 係 支 出			
人件費支出 (兼務職員)	1,038		
教育研究経費支出			
計	1,038		
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)			
教育研究用機器備品	8,951		
図 書	17		
計	8,968		
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント	0		
ポスト・ドクター	0		
研究支援推進経費	0		
計	0		

年 度	平成 26 年度		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳	
		主 な 使 途	金 額
教 育 研 究 経 費 支 出			
消 耗 品 費	43,683	実験消耗品	43,683
光 熱 水 費	5,391	光熱水費	5,391
通 信 運 搬 費	724	運搬費	724
印 刷 製 本 費	100	資料作成	100
旅 費 交 通 費	1,600	国内・海外旅費	1,600
報 酬 ・ 委 託 料	9,491	業務委託費	9,491
支 払 手 数 料	35	動物配送手数料	35
雑 費	1,130	英文投稿料	1,130
計	62,154		62,154
ア ル バ イ ト 関 係 支 出			
人件費支出 (兼務職員)	620		
教育研究経費支出			
計	620		
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)			
教育研究用機器備品	1,467		
図 書	350		
計	1,817		
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント			
ポスト・ドクター			
研究支援推進経費			
計	0		

年 度		平成 27 年度		法人番号	271015
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳			
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容	
教 育 研 究 経 費 支 出					
消 耗 品 費	35,417	実験消耗品	35,417	試薬・実験器具、実験動物、その他	
光 熱 水 費	4,474	光熱水費	4,474	光熱水費	
通 信 運 搬 費	78	運搬費	78	動物配送費	
印 刷 製 本 費	263	資料作成	263	資料作成	
旅 費 交 通 費	279	国内・海外旅費	279	成果・調査旅費	
報 酬 ・ 委 託 料	16,494	業務委託費	16,494	外部委託検査料・校正料	
支 払 手 数 料	56	動物配送手数料	56	動物配送手数料	
修 繕 費	304		304	機器修繕	
会 合 費	219		219	学会参加費等	
雑 費	244	英文投稿料	244	英文投稿料	
計	57,828		57,828		
ア ル バ イ ト 関 係 支 出					
人件費支出 (兼務職員)	9,090				
教育研究経費支出					
計	9,090				
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)					
教育研究用機器備品	7,788				
図 書	101				
計	7,889				
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出					
リサーチ・アシスタント					
ポスト・ドクター					
研究支援推進経費					
計	0				

年 度		平成 28 年度			
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳			
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容	
教 育 研 究 経 費 支 出					
消 耗 品 費	56,102	実験消耗品	56,102	試薬・実験器具、実験動物、その他	
光 熱 水 費	8,501	光熱水費	8,501	光熱水費	
通 信 運 搬 費	150	運搬費	150	動物配送費	
印 刷 製 本 費	86	資料作成	86	資料作成	
旅 費 交 通 費	1,031	国内・海外旅費	1,031	成果・調査旅費	
賃 借 料	756	賃借料	756	機器レンタル料	
報 酬 ・ 委 託 料	23,712	業務委託費	23,712	外部委託検査料・校正料	
修 繕 費	507	修繕費	507	機器修繕費	
会 合 費	254	参加費等	254	学会参加費	
支 払 手 数 料	186	動物配送手数料	186	動物配送手数料	
雑 費	1,186	英文投稿料	1,186	英文投稿料	
計	92,471		92,471		
ア ル バ イ ト 関 係 支 出					
人件費支出 (兼務職員)	14,427				
教育研究経費支出					
計	14,427				
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)					
教育研究用機器備品	3,745				
図 書	63				
計	3,808				
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出					
リサーチ・アシスタント					
ポスト・ドクター					
研究支援推進経費					
計	0				