

ヒト難治性疾患治療を目指した分子基盤的研究

平成 18 年度～平成 22 年度私立大学学術研究高度化推進事業
「ハイテク」研究成果報告書

平成 23 年 5 月

学校法人名	東京薬科大学
大学名	東京薬科大学
研究組織名	ライフサイエンスフロンティア研究グループ
研究代表者	豊田 裕夫

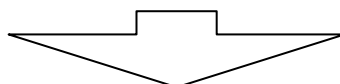
高橋 勇二	生命・教授	肺気道障害が誘導する肺神経内分泌細胞への分化促進機構解明	研究分担研究者 胎生肺上皮幹細胞を3次元培養系を用いて培養し、肺神経内分泌細胞への分化誘導因子の解析を行い、肺の難治性疾患発症の役割に関する基盤的データの構築
宮川 博義	生命・教授	シナプス伝達を介さないニューロン相互作用の脳機能障害における意義の解明	研究分担研究者 情報伝達機構モデルとしてシナプス伝達機構について解析し、GABA 作動性介在神経細胞およびグリア細胞の回路網の関与をあきらかにし、脳疾患発症に関する基盤的データの構築
(共同研究機関等)		該当なし	

<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
難治性疾患における薬物耐性発現機序とそれを標的とした薬物療法の基盤構築	薬・教授	岡 希太郎	研究分担研究者 薬物耐性の分子機構解析をおこない、個別化医療の基盤的データの構築

(変更の時期:平成 19 年4月1日 定年退職により研究分担者より削除)



新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
薬・準教授	薬・教授	平野 俊彦	研究分担研究者 薬物耐性の分子機構解析をおこない、個別化医療の基盤的データの構築

10 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

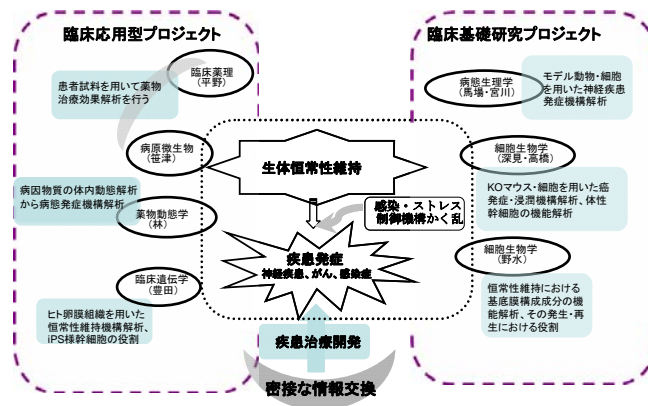
本プロジェクトは、がん、生活習慣病さらには感染症を含むヒト難治性疾患の発症には、多くの因子が複雑に関与しており、その発症を「細胞機能の恒常性維持の異常」と捉え、恒常性の維持・回復を目指し、細胞死・幹細胞再構築・細胞医療といった観点から、その克服を目指して、基礎および応用医科学的見地から病態解析を行い、新しい治療法の開発を目的としている。

本プロジェクトの特色は、細胞生物学、病態生理学、病原微生物学、薬物動態学、臨床遺伝学といった専門領域の異なる分野に属するメンバーにより構成されていること、本学の強味である、生命科学部(基礎科学)と薬学部(応用医科学)が共同で研究にあたること、さらには、連携大学院である、東京医科大学、杏林大学、さらには姉妹校であるカリフォルニア大学サンフランシスコ校(UCSF:全米中でもトップレベルの医学・薬学研究大学院大学)などとの共同でプロジェクトにあたることである。

このように、専門領域の異なる分野に属するメンバーによる共同研究を通して得られる結果は、難治性疾患の発症機構を多面的に解析でき、発症予防・予知に新しい知見を与えることが出来ると思われ、その意義は大であると考えられる。

(2) 研究組織

本プロジェクトの強味は、「特にグループ分けをせず、各プロジェクトリーダーの得意とする分野を活かして、細胞の恒常性維持機構の解析を通して難治性疾患発症機構解析を行う」ことにある。本プロジェクトに参加しているグループを大別すると患者由来の試料を用いて臨床応用を目指した**臨床応用型研究グループ**と、組織・細胞・動物モデルを用いて疾患発症機構解析を行う**臨床基礎研究グループ**に分けられる。各グループの研究概要・役割を図に示した。



(3) 研究施設・設備等

本研究プロジェクトは、各研究室において実施されるが、主な共同使用施設・機器として、

- ・東京薬科大学 バイオセーフティルーム(169m²;使用研究者数 34名;の常時稼動)
- ・Agilent DNA マイクロアレイスキャナーシステム(DNA マイクロアレイ・チップ情報解析)
- ・ISH 自動情報システム(組織中における遺伝子発現部位の同定・発現解析)
- ・FACS(フローサイトメトリー)
- ・共焦点蛍光顕微鏡

などがあり、プロジェクトに参加している研究者グループにより活発に利用されている。これらの施設はカードキーエントリーシステムを用いているため、24時間使用可能である。

(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。

1. 当初の目標と達成度

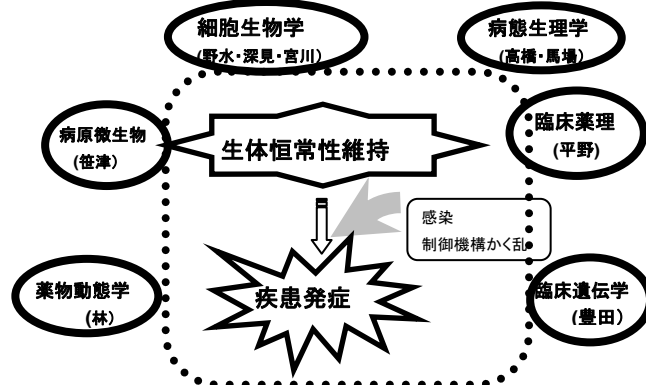
1). 研究体制の変遷

本申請プロジェクトはH13年から5年間にわたって行われた「ヒト組織を使用する医薬品開発研究」というプロジェクト名の下本学薬学研究科・生命科学部研究科がそれぞれの特性を活かし、共同で行ったプロジェクトの成果・問題点の解析を踏まえ、新しい研究体制のもと、ヒト難治性疾患の発症機構を基礎・応用科学の両側面から解析するものである。

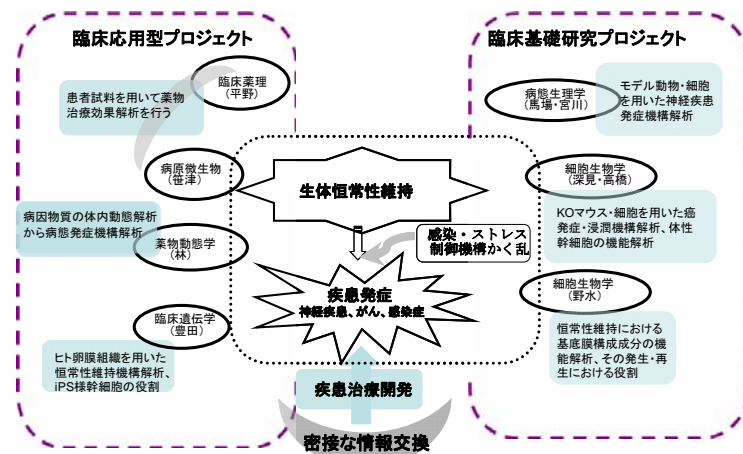
本プロジェクトは、細胞生物学、病態生理学、病原微生物学、薬物動態学、臨床遺伝学といった専門領域の異なる分野に属するメンバーが、がん、生活習慣病さらには感染症を含むヒト難治性疾患の克服を目指して、基礎および応用科学的見地から病態解析を行い新しい治療法の開発を目的としている。従って本プロジェクトの特色は、専門領域を越えた横学的、かつ、本学の強味である、生命科学部(基礎医学)と薬学部(応用医科学)の両学部が共同でプロジェクトにあたることである。

本プロジェクトは当初ここに示したように、細胞生物学、病態生理学、病原微生物学、薬物動態学、臨床薬理

学、臨床遺伝学などを専門とする本学薬学研究科・生命科学研究科教員が、それぞれの専門領域の強味を活かして、ヒト疾患動物モデル、ヒト由来組織・細胞などを用い、ヒト難治性疾患の発症機構解析を目指した。



しかしながら、平成20年度までの3年間におけるプロジェクトの伸展、メンバーがより精力的に研究を行う分野、さらには共同研究体制が築きあがってきたことから、下図に示したように、開始から3年目にプロジェクト体制を大きく二つに分けて、より緊密な連携を構築した。図に示したように、本プロジェクトに参加しているグループを大別すると患者由来の試料を用いて臨床応用を目指した**臨床応用型研究グループ**と、組織・細胞・動物モデルを用いて疾患発症機構解析を行う**臨床基礎研究グループ**に分けられる。



2). 当初の到達目標

当初本プロジェクトを遂行するにあたり、以下のようなグループ毎の到達目標をたてた。

- 野水らのグループは細胞接着に重要な役割を果たしているラミニン分子を中心に、タンパク質レベルにおける網羅的解析を行なうため、既知のサブユニットすべて(約2,000種類)の合成ペプチド(活性部位)を合成し細胞接着ペプチドの生物活性解析の基盤的データ構築にあたる
- 馬場・宮川らのグループは神経疾患の動物モデルを用いてその機能不全分子機構解析のための基盤的データ構築にあたる
- 深見・高橋らのグループは種々の KO マウス、3次元培養系を用いて、上皮系幹細胞の分化・増殖機能に関する基盤的データ構築にあたる
- 笹津・林・豊田らのグループは病原微生物による細胞・組織感染系を用いて標的細胞・組織における感染応答の分子機構(薬剤耐性遺伝子、薬物送達遺伝子、細胞死誘導関連遺伝子など)に関する基盤的データ構築、および感染物質の体内動態に関する基盤的データ構築にあたる
- 岡らのグループは免疫抑制剤応答性・抗腫瘍薬耐性に関して、耐性株細胞の樹立を通してその分子機構の基盤的データ構築にあたる

この当初目標を基に、まず前半3年間にわたる年度毎の本プロジェクトの当初目標・達成度をまとめ、最後に得られた成果、また、プロジェクト遂行における問題点などをまとめた。さらにこれらの問題点を精査し、プロジェクト達成にむけた後半2年間の成果をまとめた。

2. 年度毎の目標と達成度

2.1 平成 18 年度

1). 目標

各プロジェクトを研究内容を基に「脳神経機能解析グループ」「幹細胞機能解析グループ」「感染機構解析グループ」の3分野に分けてまとめた。

<脳神経機能解析グループ>馬場・宮川

- 動物脱髄モデル(*dmy* ラット)は幼弱で致死に至るがその責任遺伝子は不明であることから、遺伝子・遺伝子産物の同定を行う(馬場)
- 海馬グリア細胞におけるグルタミン酸トランスポーター活動抑制性神経細胞および主神経細胞の情報伝達機構解析を行なう(宮川)

<幹細胞機能解析グループ>深見・高橋・野水

- PLC δ 1KO マウスの皮膚上皮系幹細胞を野生型の皮膚に移植し、その分化挙動を追試する(深見)
- 胎生肺上皮幹細胞の肺神経内分泌細胞への分化誘導を常圧酸素下、コラーゲングルの3次元培養系で行ない分化指標遺伝子発現解析を行なう(高橋)
- 細胞接着分子ラミニンのサブユニットの網羅的人工的合成ペプチドを作成し、活性ペプチド部位の同定を独自に開発した細胞接着活性測定法を用いて行なう(野水)

<感染機構解析グループ>笹津・林・豊田・岡

- タンナーゼ産生菌の心内膜炎と大腸がんの関連性を見出したことから、下部消化器疾患患者の糞便よりタンナーゼ産生菌の分離、大腸がん発症との相関について解析を行なう(笹津)
- 感染症の原因物質の一つであるLPSの膜透過機構をラット結腸上皮細胞の粘膜側に存在する *mpr2* 遺伝子の役割、解毒排泄に関与する P-glycoprotein の(P-gp)活性との相関について解析を行なう(林)
- ヒト卵膜組織構成細胞(羊膜細胞、絨毛膜細胞)の微生物感染応答が異なることから、CMV、IV ウイルス感染系を用いてそれぞれの細胞における感染応答遺伝子プロファイリングを行なう(豊田)
- 臓器移植患者および自己免疫疾患患者由来 PBML の *in vitro* 増殖に対する各種免疫抑制薬の効果を細胞・遺伝子レベルで解析すると共に、ヒト白血病由来細胞の抗癌薬耐性株の樹立を開始する(岡/平野)

2). 達成度

3領域の達成度は以下のようにまとめることができる。

<脳神経機能解析グループ>

- 馬場らは、脱髄やミエリン維持のメカニズム解明による脱髄性疾患治療法の開発を目指し、未だ原因不明な中枢脱髄疾患モデルラットの脱髄メカニズムを解析するため、髄鞘形成に関与すると考えられるミエリンタンパク質の網羅的解析を行った。解析に陽イオン界面活性剤を使用した2次元電気泳動法が有効であることを明らかにした。また白質変性モデルラット *dmy* を用いた実験より、急激な脱髄が起こり始める生後5週以前の3-4週において既に白質に空胞化が認められることから、この時期が発症誘導初期である可能性を示唆した。
- 宮川らは、脳機能障害の根本的原因の解明および治療への応用を目的として、海馬アストロサイトをj用いて非シナプ的相互作用の主細胞のシナプス応答への影響を検討した結果、漏洩型Kチャンネルが樹状突起先端部に高密度に分布していること、海馬錐体細胞が、細胞外グルタミン酸受容体の活性化に依存すること、高頻度反復シナプス刺激条件下でも、グルタミン酸放出は枯渇しないこと、また、アストロサイトのトランスポーターが十分な取り込み能力を有すること、を明らかにした。ショウジョウバエ神経シナプスにおいて、シナプス後細胞のCaMKIIの活性に依存して、シナプス前終末の大きさとシナプス後細胞のグルタミン酸受容体の量が調節されていることを見出した。

<幹細胞機能解析グループ>

- 深見らは、多くのがんは上皮系組織由来であることが知られている。そこで極性のある上皮細胞に多く発現されているリン脂質代謝の要の酵素であるホスホリパーゼC(PLC) δ 1に着目し、そのKOマウスは上皮系幹細胞の分化異常に関連していることを明らかにした。KOマウスではPLC δ 1発現の減少が認められるヌードマウス同様、転写因子 *Foxn1* の変異が、ヘアセラチンの発現減少に関連していることを見出し、毛包の形成においては、*Foxn1*→PLC δ 1→*mHa3* というシグナルの流れが存在することを明らかにした。一方PLC δ 1KOマウス表皮では肥厚が観察されるが、PLC δ 1KOマウス皮膚では免疫性細胞数が増え、IL-1 β などのサイトカインの発現量が有意に増加していることを明らかにした。こうした事実はPLC δ 1の欠損が炎症反応を誘導し、PLC δ 1が皮膚での炎症惹起の制御に重要な役割を担っていることを示している。
- 高橋らは、正常ヒト胎児の肺上皮細胞から肺神経内分泌細胞への分化系を確立することを初年度の目標とし、最適培養条件を検討した。還元性顆粒の存在を指標として、主に、培養の基質として用いるコラーゲングルの組成、コラーゲングル培養の期間などの分化培養条件を検討した結果、Cellmatrix collagen type I-PとGelatinの混合基質が最適なこと、また、コラーゲン上での培養時間を5日間とし、その後、4日間の低酸素培養を行うことが必要であることを明らかにした。
- 野水らは、タンパク質工学技術を駆使して、恒常性維持における基底膜構成分子機能を解析し、発生・再生における組織特異的機能発現、機能特異的ペプチド合成などを通して細胞療法の可能性を、インテグリンに作用するペプチド(10種類)に注目し、これらをキトサン膜に結合させることによりペプチドマトリックスを作成し、細胞接着をはじめとする生物活性を測定することでおこなった。結合するインテグリンのタイプに依存して、作用が異なることを明らかにすると共に、目的の細胞あるいは組織や用途に合わせたペプチド-キトサン膜の作成が可能であることが示された。また、ペプチド-キトサン膜にヒト表皮細胞を接着させ、ヌードマウスへの移植実験を行ったところ、効率よくヒト表皮細胞がヌードマウスへの移植されることを見だし、発生・再生における組織特異的機能発現の可能性を示唆した。

<感染機構解析グループ>

- 笹津らは、欧米では、タンニンを分解するタンナーゼを産生する *St. bovis biotype I*(現在、*St. gallolyticus*)が大

腸がんとの関連性が報告されていることから、日本人大腸がん患者の糞便からのタンナーゼ産生菌の分離・同定を行った。その結果、タンナーゼ産生菌としては *Staphylococcus (S.) lugudunensis*、*St. gallolyticus*、*Lactobacillus (L.) plantarum* と *L. pentosus* の 4 種類が分離された。そのうち、*S. lugudunensis* のみが進行がん患者から有意に分離された。単離したタンナーゼ産生遺伝子 tanA が新規遺伝子であることも明らかにした。

- ・林らは、病態時におけるトランスポーターの発現変動は薬物の吸収動態・薬効・副作用の程度に影響を及ぼすと予想される。感染症病態時のトランスポーターの発現変動および機能変動を念頭におき、本年度は敗血症の原因物質である腸管由来の内毒素 LPS の結腸粘膜透過機構に着目した。透過には LPS の構造認識を介した Transcellular route を経由していること、この透過過程には LPS のシグナル伝達に必須の TLR4 および CD14 が関与していること、さらに感染症病態時には生体の恒常性を維持のため、異物排泄能が亢進すること、それには特に排泄型トランスポーターの *mdr-1* および *mrp2* のアップレギュレーションが関与していることを解明した。また、感染症の進行段階別のトランスポーターの発現および制御因子の同定も一部解明できた。
- ・豊田らは、卵膜組織とその組織構成細胞、すなわち平滑絨毛膜組織細胞 (Chorion細胞)と羊膜組織細胞 (Amnion細胞)の外來刺激(ウイルス感染応答、酸化的ストレスなど)応答の系を用いて、生体の恒常性維持における細胞の役割を分子レベルで解析することを目的としている。これら二種類の構成細胞のウイルス感染などに対する応答が異なることである。インフルエンザウイルス感染の場合、Chorion細胞にのみアポトーシス誘導が認められ、Amnion細胞には誘導が認められないこと、またサイトメガロウイルス感染の場合は、Chorion細胞ではウイルス増殖、引き続き細胞死が認められるが、Amnion細胞では、ウイルス感染は認められるものの、その増殖は認められず不顕性感染様の形態を示している。さらに興味あることは、卵膜細胞に多能性幹細胞を検出できたことで、何れの細胞においても、Oct4、Nanog遺伝子発現が認められ、Amnion細胞ではChorion細胞と比較して、Sox-2とRex-1遺伝子発現が高いことが明らかとなった。現在これらの幹細胞を用いて、脂肪細胞、肝細胞への分化誘導系の確立を試みている。
- ・岡・平野らは、免疫抑制薬の治療効果に及ぼす細菌感染に着目し、細菌由来スーパー抗原で刺激した自己免疫疾患患者の末梢血単核細胞 (PBMC) の免疫抑制薬感受性を検討した。スーパー抗原刺激したPBMCは、免疫抑制薬感受性が低下した。細菌感染が免疫抑制薬耐性を誘導する可能性を示した。またスーパー抗原刺激したPBMCはIL-2産生能が高いことが免疫抑制薬感受性低下の成因と考えられた。次に、P糖タンパク質を高発現するヒト白血病細胞株に対する各種天然化合物の効果を検討したところ、数種のフラボノイドに増殖抑制効果を認めた。この成果は、P糖タンパク質を高発現するヒト白血病に対し有効な治療法を開発する上で重要と考えられた。

2. 2. 平成19年度

1). 目標

<脳神経機能解析グループ>馬場・宮川

- ・前年に引き続き野生型と異なるタンパク質、遺伝子の解析、発生段階における発現パターン解析を行なう(馬場)
- ・海馬グリア細胞におけるキヌレン酸の興奮性シナプス終末におけるグルタミン酸放出制御機構の解析を行なう(宮川)

<幹細胞機能解析グループ>深見・高橋・野水

- ・PLC の基質であるリン脂質 PIP2 より PI3 キナーゼにより産生する PIP3 が癌化に重要な役割をはたすことから、上皮系組織幹細胞の分化過程におけるこれら分子の変換機構解析を行なう(深見)
- ・神経内分泌細胞への分化誘導に必要な細胞外基質成分を同定する(高橋)
- ・細胞接着ペプチドの細胞膜上レセプターの同定、細胞特異的活性を有するペプチドのレセプター同定を行う(野水)

<感染機構解析グループ>笹津・林・豊田・岡/平野

- ・タンナーゼ産生菌の分離を引き続き行なうとともに、複数のタンナーゼ産生菌の存在が予想されることから、遺伝子解析による産生菌の分離・同定を行う(笹津)
- ・トランスポートに関与する分子(*mrp2*, P-gp)に加えて Tight Junction (TJ)の発現・調節に及ぼす因子(サイトカインなど)の発現解析を行なう(林)
- ・CMV, IV 感染時の卵膜組織構成細胞を用いた遺伝子プロファイリングにより同定された遺伝子機能解析(制御タンパク質の同定、応答遺伝子導入など)を行なう(豊田)
- ・患者由来の PBML の各種免疫抑制剤感受性に及ぼすスーパー抗原の影響、抗癌剤耐性白血病細胞株における P-gp 発現機構の解析を行なう(平野)

2). 達成度

平成 19 年度の研究成果概要は以下のようにまとめることができる。

<脳神経機能解析グループ>

- ・馬場らは、難治性神経疾患として認知症には、ニューロン変性に起因するアルツハイマー病に加えて、脳梗塞などによる脳血管性認知症も知られており、その多くは白質変性を伴うものが多い。そこで、脱髄疾患モデルラット(dmy)を用いて、病態変化に伴うタンパク質の網羅的解析を行い病態変化に関連したタンパク質を同定した。この結果は脳神経疾患の病態発症予測が可能であることを示唆する興味ある結果といえる。
- ・宮川らは、海馬アストロサイトの系を用いて解析を行い、神経回路網におけるシナプス伝達を介さない相互作用

機構の解析を行い、シナプス間隙より漏洩したグルタミン酸により NMDA 受容体が活性化されることを明らかにした。統合失調症の発症機序にこの受容体の関与が注目されていることから、興味ある結果といえる。

<幹細胞機能解析グループ>

- ・**深見**らは、リン脂質代謝が、多くの上皮系組織由来のがん細胞や幹細胞の増殖・分化制御機構に関与していることから、ホスホリパーゼ(PLC)に着目して解析を行った。その結果乳がん細胞においては、浸潤突起部位に、また、毛皮 bulge に存在する幹細胞からヘアケラチンへの分化にも PLC が重要な役割を果たしていることを明らかにした。
- ・**高橋**らは、正常ヒト胎児の肺上皮細胞から肺神経内分泌細胞への分化誘導を低酸素条件下で行った。その結果、神経内分泌細胞への分化過程前期では、Notch シグナル経路の活性因子である、Ash1 発現増加、Hes1 発現減少、後期では両分子発現の増加することを明らかにした。
- ・**野水**らは、ラミニン由来の機能ペプチドを多糖類に固定し3次元での培養可能なペプチドマトリックスを作成し、再生医学・組織工学分野に応用することを目的として、ラミニン-1の 673 種類のペプチドをスクリーニングし、5 種類のペプチドがアミロイド様繊維構造をとり、細胞接着・神経突起伸長を促進することを見出した。

<感染機構解析グループ>

- ・**笹津**らは、ピロリ菌(*H. pylori*)は消化性潰瘍や慢性胃炎の原因となる病原性細菌である。クラリスロマイシン (CAM), アモキシシリン(AMPC)にプロトンポンプ阻害剤を組み合わせた 3 剤除菌療法が用いられる。特に日本で問題となっている CAM 耐性機構の解析を行い、23S rRNA の塩基置換による患者を同定した。
- ・**林**らは、敗血症のモデルとして腸管由来の内毒素 LPS の結腸粘膜透過機構を ABC トランスポーター遺伝子変動から解析した結果、感染病態初期で上昇、後期で減少と病態変化に伴った変化を明らかにした。
- ・**豊田**らは、ヒト卵膜組織の構成細胞は、ウイルス感染・酸化的ストレスなどの外来刺激に対し、平滑絨毛膜組織細胞では細胞死誘導がおこり、羊膜組織細胞では起こらず、この相違羊膜細胞ではストレスに対する寛容性が絨毛膜細胞より大であることを明らかにした。
- ・**平野**らは、薬物耐性機構を解明することで個別化医療を目指す平野グループは、免疫抑制薬治療効果に対して抵抗性を示す要因の一つである P 糖タンパク質に着目し、SLE 患者や重筋力無力症患者由来末梢血単核細胞(PBMNC)を用いて解析した。ステロイド治療耐性とP糖タンパク質機能亢進との相関性を明らかにし、さらに、当該タンパク質発現抑制にタンゲレチンなどのフラボノイドが有効であることを明らかにした。

2. 3. 平成20年度

1). 目標

<脳神経機能解析グループ>馬場・宮川

- ・脱髄に関与する遺伝子・タンパク質解析を引き続き行なうとともに、ラット脳より分離したオリゴデンドロサイトとニューロンの共培養を行い、髄鞘形成培養系の確立を目指す**(馬場)**
- ・海馬抑制性神経回路網の活動が海馬主神経細胞の樹状突起の電気的特性を制御しているという仮説の検証を膜電位感受性色素による高速イメージング法により解析する**(宮川)**

<幹細胞機能解析グループ>深見・高橋・野水

- ・PLC δ 1・PLC δ 3 ダブル KO マウスのトロフォブラストにおける増殖・アポトーシス制御不良(胎生致死にいたる)の分子機構解析を、他のグループが行なっている卵膜組織・細胞における細胞死誘導機構の結果を参考にしながら進める**(深見)**
- ・神経再分泌細胞への分化誘導に及ぼす細胞外基質と結合する細胞表面レセプターの解析を行なう**(高橋)**
- ・活性ペプチドの神経突起伸長やがん転移に及ぼす影響を本申請の他グループの結果を参考にしながら進める**(野水)**

<感染機構解析グループ>笹津・林・豊田・平野

- ・同定したタンナーゼ遺伝子あるいは酵素タンナーゼを用いた検査法の開発、開発した検査法の臨床応用の検討を行なう**(笹津)**
- ・感染症の初期、慢性期における LPS 体内動態に及ぼすサイトカイン分子発現、Th1/Th2 バランスの変化を指標に、進行段階別の変動を明らかにする**(林)**
- ・卵膜組織・細胞における感染応答遺伝子解析を引き続き行なうとともに、卵膜組織に存在する組織幹細胞培養を3次元培養系を用いて行なう**(豊田)**
- ・患者由来 PBML のサイトカイン発現プロファイル(Th1/Th2 バランスなど)に及ぼすスーパー抗原の影響、抗癌剤耐性発現におよぼす *mdr1* 遺伝子の影響を解析する**(平野)**

2). 達成度

平成18年度より開始された本プロジェクトも3年目を迎えたため、本年度目標も含めた各グループのこれまでの短期的目標の達成度の概要を以下に示す。

<脳神経機能解析グループ>

・**馬場・宮川**ら、このグループは神経疾患の動物モデルを用いてその機能不全の分子機構の基盤的データ構築にあたることを目標としてきた。その結果

⇒**馬場**らは、2次元電気泳動法によるプロテオミクス解析法を用いた、ミエリン形成関連タンパク質同定法を確立し、その方法を用いて、脱髄性疾患モデル(白質変性モデルラット *dmy*)について解析を行い、細胞質画分より16種のタンパク質を検出した。そのうち2種類が転写因子であることを同定し、今後の疾患発症の診断応用へ

の可能性を示唆した。

⇒宮川らは、海馬アストロサイトの系を用いて解析を行い、神経回路網におけるシナプス伝達を介さない相互作用機構の解析を行い、シナプス間隙より漏洩したグルタミン酸により NMDA 受容体が活性化されることを明らかにした。統合失調症の発症機序にこの受容体の関与が注目されていることから、興味ある結果といえる。さらに、ショウジョウバエモデルを用いて、シナプスにおけるグルタミン酸受容体の調節機構の解析を進めており、このモデルから行動の解析と神経回路との相関性に新しい知見を与えるものと考えられる。

<幹細胞機能解析グループ>

・深見・高橋らのグループは、種々の KO マウス、3次元培養系を用いて、上皮系幹細胞の分化・増殖機能に関する基盤的データ構築にあたることを目標としてきた。

⇒深見らは、ホスホリバーゼC(PLC) δ 1 遺伝子欠損(KO)マウスが皮膚上皮系幹細胞の分化異常により皮膚腫瘍を形成することに着目し解析を行った。その結果、KO マウスの皮膚では、正常マウスの皮膚に比してマクロファージ、T 細胞数が数倍多く存在すること、上皮系がん細胞由来の乳がん細胞においては、浸潤突起部位に PLC の基質である、ホスファチジルイノシトール二リン酸(PIP2)が多く局在し浸潤に重要役割を果たしていることを明らかにした。さらに PI3 キナーゼ阻害剤存在下においても浸潤突起形成が抑制されることから、PIP3 の関与することも明らかにした。また、毛皮 bulge に存在する幹細胞からヘアケラチンへの分化にも PLC が重要な役割を果たしていることを明らかにした。これらの結果は乳がん、消化器系がんなど上皮系由来がん発症機構解明に重要な知見を与えるものと考えられる。

⇒高橋らは、正常ヒト胎児の肺上皮細胞から肺神経内分泌細胞への分化誘導を正常ヒト胎児の肺上皮細胞より分離した上皮細胞 (HFBE)は培養条件により、肺胞上皮2型細胞、気道上皮に存在するクララ細胞、そして肺神経内分泌細胞という3種類の肺上皮細胞へ分化可能な幹細胞である。この細胞をコラーゲンゲル上で5日間培養後低酸素状態で培養すると、肺神経内分泌細胞へ分化誘導可能である。その結果、神経内分泌細胞への分化過程前期では、Notch シグナル経路の活性因子である、Ash1 発現増加、Hes1 発現減少、後期では両分子発現の増加することを明らかにした。喫煙などが発症原因と考えられている肺小細胞がん細胞と神経内分泌細胞と共通の形質を有していることから、ここで得られる結果はがん発症機構の解明に大いに寄与するものと考えられる。

・野水らは、細胞接着に重要な役割を果たしているラミニン分子を中心に、タンパク質レベルにおける網羅的解析を行なうため、既知のサブユニットすべて(約2,000種類)の合成ペプチド(活性部位)を合成し細胞接着ペプチドの生物活性解析の基盤的データ構築にあたる。

⇒今年度までに、ラミニン-1の673種類のペプチドを用いたスクリーニングを行い、同定した 60 種類の活性ペプチドの中で5種類がアミロイド様線維構造をとり、細胞接着や神経突起伸張促進に関与することを見出した。この結果はアミロイド形成と疾患との関連の解析に重要な知見を与えるものと考えられる。

<感染機構解析グループ>

・笹津・林・豊田らのグループは病原微生物による細胞・組織感染系を用いて標的細胞・組織における感染応答の分子機構(薬剤耐性遺伝子、薬物送達遺伝子、細胞死誘導関連遺伝子など)に関する基盤的データ構築、および感染物質の体内動態に関する基盤的データ構築にあたる

⇒笹津らは、ピロリ菌(*H. pylori*) は消化性潰瘍や慢性胃炎の原因となる病原性細菌である。除菌には、クラリスロマイシン(CAM)、アモキシシリン(AMPC)にプロトンポンプ阻害剤を組み合わせた 3 剤除菌療法が用いられる。特に日本では CAM 耐性ピロリ菌 が急速に増加しており、日本の分離株を用いて、23S rRNA の変異と CAM 耐性との関連を調査した結果、日本の *H. pylori* の CAM 耐性は 2142 位および 2143 位の変異によるものであり、近年報告されている新規の変異部位が寄与している可能性は低いことを明らかとした。一方、AMPC 耐性 *H. pylori* は分離頻度が少ないために耐性機構に関する報告は少ない。日本で分離された AMPC 耐性株を用いて検討した結果、AMPC 耐性には PBP1 の 562 位を含む複数の変異が関与していることを明らかにした。今後リボソーム遺伝子の詳細な解析から、耐性機構を明らかにすることが可能であり、より効果的な治療開発の可能性が示唆された。

⇒林らは、移植などの外科的手術時、免疫抑制剤の使用により感染症が惹起されることが危惧されている。その原因物質の一つと考えられているバクテリア由来の Lipopolysaccharide (LPS)は多臓器不全を介した敗血症を発症する。感染症初期段階において、回腸および肝臓での ABCトランスポーターおよび PXR の mRNA レベルでの低下が認められ、感染症進行に伴いこれらの発現量はコントロールレベルに収束することが示された。これに対して、末梢血リンパ球中の ABCトランスポーターおよび PXR mRNA 発現レベルは感染症初期において上昇し、感染症の進行により抑制されることが示された。よって ABCトランスポーターの発現は PXR により制御されている可能性が示された。特に ABCトランスポーターの中で、*mdr1a* および *mrp2* と PXR との関連性が強く示された。以上より、感染症病態時において、末梢血リンパ球中 PXR mRNA 発現量から回腸 ABCトランスポーター mRNA 発現変動および肝臓 *mrp2* mRNA 発現変動を予測できる可能性が示された。また、末梢血リンパ球中 PXR mRNA 発現量から回腸および肝臓 P-gp 機能および肝臓 *mrp2* 機能が予測できる可能性も示された。

⇒豊田らは、ヒト卵膜組織は、羊膜細胞と平滑絨毛膜細胞という機能・形態の異なる細胞から構成されており、外的刺激(ウイルス感染、酸化的ストレス)応答が両細胞では異なり、刺激を受けると、絨毛膜細胞では細胞死誘導が認められ、羊膜細胞では誘導が認められない。酸化的ストレス応答においては、遺伝子導入解析から iNOS 遺伝子発現が重要な役割を果たしている可能性が示唆された。また、卵膜組織構成細胞の外界刺激に対する異なる応答機構に、トランスポーター遺伝子(aquaporin)関与を示唆する結果を得ていることから、今後

は、外界刺激時における両細胞の遺伝子発現プロファイリング(サイトカイン遺伝子発現プロファイル、細胞死誘導関連遺伝子発現プロファイリング)の解析を通して、両細胞の恒常性維持機構を行う。また、卵膜構成細胞に幹細胞の存在を確認できたことから、これら幹細胞の外來刺激応答・分化能について検討を行う。

・平野らのグループは免疫抑制剤応答性・抗腫瘍薬耐性に関して、耐性株細胞の樹立を通してその分子機構の基盤的データ構築にあたる

⇒免疫抑制剤の治療効果に対して抵抗性を発現する原因の一つとして患者抹消血単核細胞(PBMNC)におけるトランスポーター遺伝子である P 糖タンパク質機能に着目し、SLE 患者や重症筋無力症患者を対象とした検討を行った。SLE では、P 糖タンパク質機能亢進とグルココルチコイド(GC)治療に抵抗性との相関を、また重症筋無力症では、長期間 GC 療法を行うと、患者 PBMC の P 糖タンパク質機能亢進を認め、GC 抵抗性を示す可能性が考えられた。一方、P 糖タンパク質を高発現するヒト白血病細胞株(MOLT4/DNR)に対する各種天然化合物の効果を検討したところ、フラボノイドのタンゲレチン、ノビレチン、バイカレイン、オーゴニンなどに、強い MOLT4/DNR 株細胞増殖抑制効果を認め、特にタンゲレチンとノビレチンは MOLT4/DNR 株細胞の P 糖タンパク質機能を抑制し、ダウノルビシン感受性を回復させた。またこれらのフラボノイドは細胞を G1 期で静止させることを示した。この成果は、P 糖タンパク質を高発現する抗がん剤耐性のヒト白血病に対して有効な治療法を開発する上で、極めて重要な知見を与えるものと考えられる。

2. 4. 平成21-22年度の目標と結果

平成20年度までの成果を基により緊密な研究協力体制を構築するために、患者由来の試料を用いて臨床応用を目指す“臨床応用型研究グループ(笹津・林・豊田・平野)”と組織・細胞、動物モデルを用いて疾患発症機構解析を行う“臨床基礎研究グループ(馬場・宮川・深見・高橋・野水)”に分けて研究を行った。

1). 目標

＜臨床応用型研究グループ＞笹津・林・豊田・平野

・胃がん発症に及ぼす *H. pylori* の相関を開発した非侵襲的解析法を用いて、関与遺伝子の網羅的解析を進め、発症因子の特定を行う(笹津)

・さらに感染時における薬物動態を LPS の腸管粘膜透過機構解析系を用いて、特に ABC トランスポーター遺伝子発現解析を中心に行ってきたので、今年度はこれらの結果を肝臓・腎臓におけるこれら遺伝子発現プロファイルとの相違を検討し、腸管における動態との相違を解析する(林)

・卵膜組織構成細胞の外界刺激(ストレス、ウイルス感染など)応答性が異なることを利用し、細胞死誘導機構の解析を分子レベルで明らかにした(豊田)

・重筋力無力症患者由来 PBMNC を用いた各種免疫抑制剤効果の検討、及び HL-60 細胞、及びメラノーマ細胞に及ぼす亜硝酸の増殖抑制効果の検討を行う。治療における薬物耐性発現機構をトランスポーター遺伝子変化を加味して解析し薬物応答の観点から、テーラーメイド療法をおこなうための基盤構築をおこなう(平野)

＜臨床基礎研究グループ＞馬場・宮川・深見・高橋・野水

・脱髄疾患モデルラットを用いて疾患関連遺伝子である *dmy* 近傍遺伝子発現プロファイリング、ミエリン画分に濃縮される構成タンパク質の解析、ミエリン形成期白質のミクログリアに発現するホスホリパーゼ D に属する PLD4 の機能解析を行う(馬場)

・シナプス伝達を介さない神経伝達機構にシナプス外 NMDA 受容体活性化が関与していることから、の解析をさらに進め、グリア細胞による神経細胞の活動調節機構解析を高速 Ca イメージング法などを用いて解析する。また、その調節機構解析を感覚受容器をモデル系に用い、活動細胞・細胞間のクロストーク機構異常による神経疾患の発症機構解析する(宮川)

・細胞のがん化におけるリン脂質代謝の関与をホスホリパーゼ C 遺伝子発現、特に PLCδ1 の機能を中心に KO マウスを用いて、さらには、乳がん細胞を用いて転移に関与する浸潤突起形成能に及ぼすリン脂質代謝の関与を検討する(深見)

・またヒト胎児由来肺上皮細胞由来幹細胞を用いて、肺神経内分泌細胞分化機構解析を行う。さらに喫煙による COPD 発症と分化との相関についても検討を行う(高橋)

・これまでに合成した約 400 種類のラミニン α2 鎖・α5 鎖を網羅する合成ペプチドを用いて、細胞接着関与ペプチド部位の同定解析を完成させ、その結合受容体についても解析を進める。さらに、ラミニン α2 鎖が関与している疾患(筋ジストロフィーなど)との関連についても引き続き解析を行う。これらを通して判明した細胞接着ペプチドをキトサンに固定化し多機能を有する機能性膜の創製を行う(野水)

2). 達成度

＜臨床応用型プロジェクト＞

・笹津らは、糞便中の遺伝子型解析を行うことで、CAM 耐性 *H. pylori* を高感度に検知し、CAM 感受性に基づいたテーラーメイド型除菌治療法の確立を可能とし、内視鏡を用いることなく患者の負担を軽減した、非侵襲的方法を確立したことは重要な知見と思われる。

・林らは、吸収・排泄に重要な役割を果たしている部位における体内動態予測をトランスポーター遺伝子の発現プロファイリングより可能にしたこと、さらには、末梢血リンパ球を用いても同様な予測が可能であることを始めて明らかにした。この成果は、個別化医療を目指す平野グループの研究におおいに役に立つ成果とおもわれる。

・豊田らは、正常卵膜組織構成細胞が外的刺激に対して細胞死誘導を含めて異なる応答を示すことを明らかに

したことから、細胞の恒常性維持機構解析の新しいモデル系を提唱した。さらには、構成細胞中に分化能を有し、iPS 細胞が発現している幹細胞マーカーを発現している幹細胞の存在を明らかにした。この結果は、基礎研究グループの幹細胞研究グループ(深見・高橋)、再生医療を目指す野水グループと密接な共同プロジェクトに発展する可能性がある。

- ・平野らは、臨床で応用可能な、治療効果の新規予測法を確立し、それを用いて、重筋力無力症においては、CD4⁺CD25⁺Treg 細胞の数・機能回復を指標とすることが、治療効果をあげる上で重要であることを示唆した。薬物排泄に重要な役割をしめす P-糖タンパク質の発現抑制にフラボノイド系分子が重要な役割を果たしていることを明らかにし、抗がん薬耐性患者に対する新しい治療法の開発を示唆した。これらの成果は、難治疾患のテーラーメイド型免疫抑制薬物療法の実践に有用であることを示した。フラボノイドの細胞増殖抑制に関する情報は、豊田グループのプロジェクトに有用な知見を与える。

<臨床基礎研究プロジェクト>

- ・馬場らは、ユニークな脱髄性疾患モデルラットを用いて、網羅的タンパク質発現プロファイリング、軸索形成に關与するミエリンタンパク質分画の詳細な検討から、疾患発症に關与すると思われるタンパク質の同定を初めて同定した。
- ・宮川らは、シナプス外 NMDA 受容体を通した Ca 流入を始めて明らかにし、NMDA 受容体の異常が原因と言われている統合失調症発症機構解明に大きく寄与した。このように、シナプス外に存在する NMDA 受容体の機能が局所神経回路網のシナプス応答の決定にどのように關与し、ひいてはその不全が統合失調症などの精神障害にどのように關与するかを検討することが今後の課題と思われる。そのための予備的研究として海馬神経回路網の多数のニューロンの活動を同時的に観察する手法を開発し、実用段階に達したことを特記すべきことである。
- ・深見らは、がん浸潤、創傷治癒、毛細胞増殖・分化に及ぼすリン脂質の役割を明らかにした。上皮系由来の乳がん細胞の転移能と相関する浸潤突起形成に PIP2 が必要であることを明らかにしたことから、がん細胞浸潤・転移におけるイノシトールリン脂質が分子標的となり得ることを示唆している。皮膚細胞、毛細胞中に存在する体性幹細胞の増殖・分化に及ぼすリン脂質 (PLC δ 1) の役割を明らかにしたことから、他の組織幹細胞における役割についても検討する予定である。
- ・高橋らは、肺神経内分泌細胞分化系を用いて、Notch シグナル系の關与、さらには肺小細胞がん発症機構解明に重要な知見を明らかにした。興味あることは、胎児肺気道上皮細胞が、神経内分泌細胞に分化することを明らかにし、その際 Ash1 発現が重要な役割を果たしていることを明らかにした。興味あることは、Ash1 変異が低換気症などと關連していることから、肺機能維持におよぼす神経内分泌細胞の病態における役割を明らかにする手がかりを与える成果と考えられる。
- ・野水らは、細胞接着に重要な役割を果たしているラミニン分子の活性部位を含む合成ペプチドを全て合成し活性部位をキトサン膜に接着することで、細胞機能の詳細な解析を可能にしたこと、さらには、再生医療への応用を示唆したことは重要な知見といえる。

3. 総括

1). プロジェクトの総括

【臨床応用型プロジェクトグループにより】

1. 患者由来糞便由来 DNA 試料を用いて、胃がん発症に關与する *H. pylori* の病原遺伝子解析を行い、高保菌率ではあるが、胃がん発症率の低いタイなどでは、日本とは異なり弱毒性であることを初めて明らかにし、*H. pylori* の胃がん発症への關与に重要な知見を与えた(笹津)。
2. 敗血症のモデルとして腸管由来の内毒素 LPS の結腸粘膜透過機構を末梢血リンパ球・回腸・肝臓における ABC トランスポーター遺伝子、PXR 遺伝子発現を中心に解析し感染初期と後期で異なり、病態変化に伴う発現変化を明らかにした(林)。
3. 重筋力無力症患者由来末梢血中の制御 T-細胞の機能と病態との相関などを明らかにし、最良の治療へ向けた個別化医療への基盤的成果をあげた(平野)。

【臨床基礎研究プロジェクトグループにより】

1. 神経細胞の異常と脱髄による疾患(馬場)、脳における非シナプス伝達と脳機能障害との相関(宮川)、がん浸潤におけるリン脂質の役割、リン脂質の体性幹細胞増殖におよぼす影響(深見)、肺がん発症における肺体性幹細胞の役割(高橋)、など細胞の恒常性維持機構の破綻と疾患発症に關する重要な基礎的データを得ることが出来た。
2. ラミニン分子の活性部位を含む網羅的ペプチド合成をおこない、合成ペプチドをキトサン膜に固定し、細胞の伸展を含む機能解析を行いペプチドの生物活性部位を明らかにした。この結果は、病態の解析・再生医療への応用などを考える上で重要な知見を与えた(野水)。

【両グループで共有できる成果】

1. ヒト卵膜組織構成細胞に存在する iPS 様幹細胞の存在を明らかにし、幹細胞の細胞死誘導に Oct4 遺伝子が重要な役割を果たしていることを明らかにした、さらに、卵膜組織構成細胞における亜硫酸のトランスポーター遺伝子発現が異なる結果は、幹細胞の機能を考える上で興味ある結果といえる(豊田)。これら基礎研究グループの幹細胞研究グループ(深見・高橋)、再生医療を目指す野水グループと密接な共同プロジェクトに発展する可能性がある。

2. 林・平野グループらが明らかにした、薬物透過、薬物耐性におけるトランスポーター遺伝子機能発現は、幹細胞を含めた細胞におけるこれら遺伝子発現機構解析につながる興味ある結果といえる。

2). 成果評価と社会への貢献

このように本プロジェクトにおいては、9研究室からなるグループを大きく臨床応用研究、臨床基礎研究に分けて、神経疾患・腫瘍細胞増殖・感染・幹細胞、といった観点から各グループの緊密な連携のもと情報交換を行い、「ヒト難治性疾患の発症機構解析」を行うことを目指している。プロジェクトメンバー(16名)の活動は活発で、疾患発症に関して、基礎的および臨床的観点から多くの興味ある結果を得ることができた。これらの成果は、英文論文142報・総説・著書53報、国際学会発表103報、国内学会発表228報に発表された。

特記すべきことは、本プロジェクトは本学薬学研究科における薬学研究・教育における長い伝統に加えて、基礎分子生物学研究において国内外から高い評価を受けている生命科学研究所が、ヒト難治性疾患の克服を目指して、ゲノム・タンパク・細胞・組織レベルでその発症機構を解析し、新しい医薬品開発を目指すものである。本プロジェクトがカバーする細胞生物学、病態生理学、病原微生物学、薬物動態学はこれまでも薬学で幅広く研究されてきたが、薬学・生命科学における、テーラーメイド医療、臨床薬理学、Pharmacogenomics、再生医療・細胞治療、臨床遺伝学といった分野の研究の歴史は比較的新しい。従って、本申請にあるように、これらの分野が密接な共同研究体制を保ちながら、遺伝子の変化、細胞間相互作用、体性幹細胞の増殖・分化などを考慮にいれ、薬物応答を解析し、テーラーメイド薬物医療を目指すプロジェクトは革新的と思われる。

ここで得られた成果は、将来臨床に反映され、病に悩む患者個々に対して、それぞれの遺伝子構造変化を加味した最適な薬物投与条件(標的組織・臓器への特異的送達システムの開発、薬物動態解析から最適な薬効条件設定)が設定でき、精度の高いモニタリングにより患者のQOLを守りながら、治療法を決定していくことが可能となる。難治性疾患の予防・治療を目指す本プロジェクトの社会に対する貢献度、および患者のQOL改善への寄与は大であると考えられる。

<優れた成果があがった点>

本プロジェクトの優れた研究成果は、ヒト由来組織・細胞、動物モデル、ショウジョウバエと研究対象が多岐にわたっていることであり、そこで得られた成果をグループ間で共有できることである。また、プロジェクトの成果を共有することで、共同研究の糸口がつかめたことも、重要な成果として挙げたい。特に薬物のトランスポーター、幹細胞の外的刺激応答・分化などの分野における今後の共同研究に期待したい。グループ間における論文の発表も行われ始めていることも、これらの可能性を支持するものである。したがって、これらの成果を基に、難治性疾患治療の新しい開発の糸口になると思われる。このことは特許申請などにも表われている。

<問題点>

研究統括者は、本プロジェクトメンバーと緊密なコミュニケーションを図り、プロジェクトの円滑な進捗に努めてきた結果、それなりの成果は認められるものの、各グループリーダーが一同に会してプロジェクトの成果を共有する機会は殆どなかった。そこで、平成21年度には、これまでに得られた成果を共有するために、大学院生の成果発表会を通して、ディスカッションを行ってきた。本プロジェクトの成果を広く学内・学外・社会に発信することを目的として、今年度中にシンポジウムを開催する予定である。

<評価体制>

本研究プロジェクトの進捗状況などについては、外部評価者として、東京医科歯科大学医学部総合研究科高瀬浩造教授、千葉大学理学部遠藤剛教授、共同研究審査委員会(委員長長坂学長)から評価を受けている。また、自己評価は学会・論文発表・外部資金獲得を通して、共同研究審査委員会から評価を受けている。

<研究期間終了後の展望>

本プロジェクトは「ヒト組織を使用する医薬品開発研究」(平成13年～17年)で得られた知見を基に難治性疾患治療を目指し、新しい研究グループを構築し“疾患発症”を“細胞恒常性維持機構の破綻”と捉え、ヒト難治性疾患治療を目指した分子基盤的研究をめざし、今年度までの成果にも表れているように、満足できる成果をあげたと思われる。

したがって、平成13年～平成17年の成果を基に本プロジェクトが発足したように、その成果を基に、今後は特に、難治性疾患の発症機構解析を以下の分野に焦点をあて、

- ・トランスポーター遺伝子と薬物応答
- ・幹細胞機能と外来応答、がんなどの疾患発症と幹細胞
- ・外来刺激に対する疾患細胞応答機構解析

などの分野から、新しいグループの基に継続していくことで、難治性疾患の治療へ向けて、本学のユニークな薬学部と生命科学部の高度な研究体制を維持していくことが必須と思われる。現在、このような点を踏まえて、プロジェクトグループの再編成を検討している。

<研究成果の副次的効果>

特許申請関連

- 特願 2006-186318
細胞特異的ペプチドを含む機能性リポソーム
新槇幸彦、根岸洋一、野水基義
出願日:平成 18 年 7 月 6 日
- 特願 2006-280300 (特許 4567508)
腫瘍細胞増殖抑制効果をもつビルベリー
配合食品およびその製造方法
豊田裕夫、大山邦男、砂本一也
公開日:平成 18 年 10 月 19 日
- 特願 2006-332355
肝細胞培養用ペプチド
吉川大和、高橋直哉、野水基義
出願日:平成 18 年 12 月 5 日
- 特願 2007-53532
マラリア治療剤
飛永精照、笹津備規、成井浩二
出願日:平成 19 年 3 月 2 日
- 特願 2008-13600
ペプチド製創傷治癒促進剤
岡本修、野水基義
出願日:平成 20 年 1 月 24 日

11 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) LPS 感染と腸管膜透過 (2) ラミニン由来ペプチド合成 (3) 上皮細胞由来幹細胞
 (4) ヒト卵膜組織・iPS 様幹細胞 (5) 脱髄性疾患治療 (6) シナプス伝導機構
 (7) テーラーメイド医療 (8) ピロリ菌感染と下部消化器疾患

12 研究発表の状況(研究論文等公表状況。印刷中も含む。)

(以下の各項目が網羅されていれば、枠にはこだわらなくてもよい。)

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> 11(4)記載の研究成果を公表年度ごとに、査読ありのみ表示

著者名	論文標題
【2011】	
1. Uchide N, Toyoda H : Antioxidant therapy as a potential approach to severe influenza-associated complications. <i>Molecules</i> 16: 2032-52	
2. Hiratsuka K, Momose A, Takagi N, Sasaki H, Yin SA, Fujita M, Ohtomo T, Tanonaka K, Toyoda H , Suzuki H, Kurosawa T, Yamada J (2011) Neuronal expression, cytosolic localization, and developmental regulation of the organic solute carrier partner 1 in the mouse brain. <i>Histochem Cell Biol</i> 135: 229-38	
3. Suzuki R, Tanaka M, Takahashi M, Hussain A, Yuan B, Toyoda H , Kuroda M: Anthocyanidines-enriched bilberry extracts inhibit 3T3-L1 adipocyte differentiation via the insulin pathway. <i>Nutr Metab</i> 8: 14-22.	
4. Momose A, Fujita M, Ohtomo T, Umemoto N, Tanonaka K, Toyoda H , Morikawa M, Yamada J: Regulated expression of acyl-CoA thioesterases in the differentiation of cultured rat brown adipocytes. <i>Biochem Biophys Res Commun</i> 404: 74-78	
5. Fujita M, Momose A, Ohtomo T, Nishimoto A, Tanonak K, Toyoda H , Morikawa M, Yamada J Upregulation of Fatty Acyl-CoA Thioesterases in the Heart and Skeletal Muscle of Rats Fed a High-Fat Diet. <i>Biol Pharm Bull</i> 34: 87-91	
6. Doi N, Tomita M, Hayashi.M : Absorption enhancement of acylcarnitine through changes in tight junction protein in Caco-2 Cell monolayers. <i>Drug Metab. Pharmacokinet.</i> , 26, 1-9	
7. Takizawa Y, Kishimoto H, Kitazato T, Tomita M, Hayashi M : Effects of nitric oxide on mucosal barrier dysfunction during early phase of intestinal ischemia/reperfusion. <i>Eur. J. Pharm. Sci.</i> , 42: 246-252	
8. Takizawa Y, Kishimoto H, Kitazato T, Tomita M, Hayashi M ; Effects of antioxidants on the ischemia/reperfusion injury in rat. <i>Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.</i> , 35: 89-95	
9. Takizawa Y, Kishimoto H, Kitazato T, Tomita M, Hayashi M ; Changes in the localization of ileal P-glycoprotein induced by intestinal ischemia/reperfusion. <i>Biol. Pharm. Bull.</i> , 34: 408-414	
10. Sugiyama K, Isogai K, Toyama A, Satoh H, Saito K, Nakagawa Y, Tasaki M, Takahashi K, T. Hirano T . Correlation between the pharmacological efficacy of cyclosporine and tacrolimus as evaluated by the lymphocyte immunosuppressant sensitivity test (LIST) and the MTT assay procedure in patients before and after renal transplantation. <i>Int J Clin Pharmacol Ther</i> 49: 145-152	

11. Yamaguchi, H., Yoshida, S., Muroi, E., Yoshida, N., Kawamura, M., Kouchi, Z., Nakamura, Y., Sakai, R., **Fukami, K**: Phosphoinositide 3-kinase signaling mediated by p110 α regulates invadopodia formation. *J. Cell Biol.* in press
12. Hirata M, Suzuk, S, Ishii R, Satow,R, Uchida T, Kitazumi T, Sasaki T, Kitamura T, Yamaguchi H, Nakamura Y, **Fukami K**: A genetic defect in phospholipase C \square 1 protects mice from obesity by regulating thermogenesis and adipogenesis. *Diabetes* in press
13. Kouchi Z, Fujiwara Y, Yamaguchi H, Nakamura Y, **Fukami K**: Phosphatidylinositol 5-phosphate 4-kinase type II beta is required for vitamin D receptor-dependent E-cadherin expression in SW480 cells. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* in press
14. Kouchi Z, Igarashi T, Shibayama N, Inanobe S, Sakurai K, Yamaguchi H, Fukuda T, Yanagi S, Nakamura Y, **Fukami K**: Phospholipase C \square 3 regulates RhoA/Rho kinase signaling and neurite outgrowth. *J. Biol. Chem.* 286: 8459-71
15. Sakurai K, Hirata M, Yamaguchi H, Nakamura Y, **Fukami K**: Phospholipase C \square 3 is a novel binding partner of Myosin VI and functions as anchoring of Myosin VI on plasma membrane. *Advan. Enzyme Regul.* 51: 171–181
16. Yamamoto K, Taketomi Y, Isogai Y, Miki Y, Sato H, Masuda S, Nishito Y, Morioka K, Ishimoto Y, Suzuki N, Yokota Y, Hanasaki K, Ishikawa Y, Ishii T, Kobayashi T, **Fukami, K**, Ikeda K, Nakanishi H, Taguchi R, Murakami M: Hair follicular expression and function of group X secreted phospholipase A2 in mouse skin. *J. Biol. Chem.* 286: 11616-31
17. Akiyama H, Shimizu Y, **Miyakawa H**, Inoue M: Extracellular DC electric fields induce nonuniform membrane polarization in rat hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Brain Research*, 1383: 22-35
18. Nishimoto M, **Miyakawa H**, Wada K, Furuta A: Activation of the VIP/VPAC2 system induces reactive astrocytosis associated with increased expression of glutamate transporters. *Brain Research*: 1383: 43-53
19. 鈴木力憲, 青西亨, 宮川博義, 森本高子: ショウジョウバエ視運動反応の実験的解析 II, *信学技報* 110 ; 331-336

【2010】

1. Kiguchi T, Yoshino Y, Yuan B, Yoshizawa S, Kitahara T, Akahane D, Gotoh M, Kaise T, **Toyoda H**, Ohyashiki K: Speciation of arsenic trioxide penetrates into cerebrospinal fluid in patients with acute promyelocytic leukemia. *Leuk. Res.* 34: 403-405
2. Ishii K, Tanaka S, Kagami K, Henmi K, **Toyoda H**, Kaise T, Hirano T: Effects of naturally occurring polymethoxyflavonoids on cell growth, P-glycoprotein function, cell cycle, and apoptosis of daunorubicin-resistant T lymphoblastoid leukemia cells. *Cancer Invest* 28: 220-229
3. Tomita M, Watanabe A, Fujinaga I, Yamakawa T, **Hayashi M**: Nonlinear intestinal absorption of methylprednisolone caused by absorptive and secretory transporters. *Int. J. Pharm.* 387: 1-6
4. Tomita M, Doi N, **Hayashi M**: Effects of acylcarnitines on efflux transporting system in Caco-2 cell monolayers. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, 35: 1-7
5. Tomita M, Kanbayashi A, Murata H, Tanaka A, Nakaike M, Hatanaka M, **Hayashi M**: Effect of lipopolysaccharide on P-glycoprotein-mediated intestinal and biliary excretion of rhodamine123 in rats. *Int. J. Pharm.*, 392: 35-41
6. Tomita M, Yamakawa T, Kawahata C, Watanabe A, Kobayashi C, Kanbayashi A, Ohkubo R, Ouchi S, **Hayashi M**: Regional difference of drug permeability in the rat intestine, determined using markers of the paracellular, transcellular and some transporter routes. *Organ Biol.* 17: 77-87
7. Doi N, Tomita M, **Hayashi M**: Absorption enhancement of acylcarnitine through changes in tight junction protein in Caco-2 Cell monolayers. *Drug Metab Pharmacokinet*, 26: 1-9
8. Takizawa Y, Kishimoto H, Kitazato T, Tomita M, **Hayashi M**: Effects of nitric oxide on mucosal barrier dysfunction during early phase of intestinal ischemia/reperfusion. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 42: 246-252
9. Takizawa Y, Kishimoto H, Kitazato T, Tomita M, **Hayashi M**: Effects of antioxidants on the ischemia/reperfusion injury in rat. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, 35: 89-95
10. Takizawa Y, Kishimoto H, Kitazato T, Tomita M, **Hayashi M**: Changes in the localization of ileal P-glycoprotein induced by intestinal ischemia/reperfusion. *Biol. Pharm. Bull*, 34: 408-414
11. Noguchi N, Goto K, Ro T, Narui K, Ko M, Nasu Y, Utsumi K, Takazawa K, Moriyasu F, **Sasatsu M**. Using the tannase gene to rapidly and simply identify *Staphylococcus lugdunensis*. *Diagn. Microbial. Infect. Dis.*, 66, 120-123

12. Taguchi H, Noguchi N, Nakaminami H, **Sasatsu M**. Panton-Valentine leucocidin-positive MRSA infection in inpatients at a tertiary care centre in Tokyo, Japan. *J. Hospital Infection*, 268-269, 76
13. 藤田和彦、田中直美、折原久美子、野口雅久、瀧澤 保、瀧澤茂樹. Staphylococcus aureus の耐性獲得に対する各種抗菌薬の比較検討. *臨床医薬* 26、483-487
14. Nakaminami H, Noguchi N, **Sasatsu M**. Fluoroquinolone Efflux by the Plasmid-Mediated Multidrug Efflux Pump QacB Variant, QacBIII, in Staphylococcus aureus. *Antimicrob. Agents Chemother.* 54, 4107-4111
15. Masuda M, Tanaka S, Nakajima K, Yamada N, Ido N, Ohtsuka T, Nishida M, **Hirano T**, Utsumi H: Clinical implication of the type 1/type 2 balance of helper T cells and P-glycoprotein function in peripheral T lymphocytes of myasthenia gravis patients. *Eur J Pharmacol* 627: 325-331
16. Masuda M, Matsumoto M, Tanaka S, Nakajima K, Yamada N, Ido N, Ohtsuka T, Nishida M, **Hirano T**, Utsumi H: Clinical implication of peripheral CD4(+)CD25(+) regulatory T cells and Th17 cells in myasthenia gravis patients. *J Neuroimmunol* 225:123-131
17. Maeda M, Ishii H, Tanaka S, Onda O, **Hirano T**: Suppressive efficacies of antimicrobial agents against human peripheral-blood mononuclear cells stimulated with T cell mitogen and bacterial superantigen. *Arzneim Forsch/Drug Res* 60: 760-768
18. Yamada Y, Hozumi K, Katagiri F, Kikkawa Y, **Nomizu M**: Biological Activity of Laminin Peptide-conjugated Alginate and Chitosan Matrices *Biopolymers.* 94: 711-720
19. Katagiri F, Takeyama K, Ohga Y, Hozumi K, Kikkawa Y, Nishi N, **Nomizu M**: Amino Acid Sequence Requirements of Laminin Beta1 Chain Peptide B133 (DISTKYFQMSLE) for Amyloid-like Fibril Formation, Syndecan Binding, and Neurite Outgrowth Promotion. *Biochemistry*, 49: 5909-5918
20. Katagiri F, Takeyama K, Ohga Y, Hozumi K, Kikkawa Y, Nishi N, **Nomizu M**: B133 (DSITKYFQMSLE), A Laminin Beta1-derived Peptide, Contains Distinct Core Sequences for Both Integrin Alpha2beta1-mediated Cell Adhesion and Amyloid-like Fibril Formation. *Arch. Biochem. Biophys.*, 500: 189-195
21. Hozumi K, Otagiri D, Yamada Y, Sasaki A, Fujimori C, Wakai Y, Uchida T, Katagiri F, Kikkawa Y, **Nomizu M**: Cell surface receptor-specific scaffold requirements for adhesion to laminin-derived peptide-chitosan membranes. *Biomaterials.* 31, 3237-43
22. Yoshikawa F, Banno Y, Otani Y, Yamaguchi Y, Nagakura-Takagi Y, Morita Y, Sato Y, Saruta C, Nishibe H, Sadakata T, Shinoda Y, Hayashi K, Mishima Y, **Baba H**, Furuichi, T: Phospholipase D Family Member 4, a Transmembrane Glycoprotein with no Phospholipase D activity, Expression in Spleen and Early Postnatal Microglia. *PLoS One.* 5: e13932
23. Kanemaru K, Nakahara M, Nakamura Y, Hashiguchi Y, Kouchi Z, Yamaguchi H, Oshima N, Kiyonari H, **Fukami, K**: Phospholipase C-eta2 is highly expressed in the habenula and retina. *Gene Expr. Patterns* 10: 119-126
24. Yamaguchi H, Yoshida S, Muroi E, Kawamura M, Kouchi Z, Nakamura Y, Sakai R, **Fukami, K**: Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate and PIP5-kinase Ia are required for invadopodia formation in human breast cancer cells. *Cancer Sci.* 101: 1632-38
25. Fujii M, Kanematsu T, Ishibashi H, **Fukami, K**, Takenawa T, Nakayama KI, Moss SJ, Nabekura J, Hirata M: Phospholipase C-related but catalytically inactive protein is required for insulin-induced cell surface expression of g-aminobutyric acid type A receptors. *J. Biol. Chem.* 285: 4837-46
26. Okada M, Taguchi K, Maekawa S, **Fukami K**, Yagisawa H: Calcium fluxes cause the nuclear shrinkage and translocation of phospholipase C- η 1 into the nucleus. *Neurosci. Lett.* 472: 188-93
27. Mizokami A, Tanaka T, Ishibashi H, Umebayashi H, **Fukami K**, Takenawa T, Nakayama IK, Yokoyama T, Nabekura J, Kanematsu T, Hirata M: GABAA receptor subunit alteration-dependent diazepam insensitivity in the cerebellum of phospholipase C-related inactive protein knockout mice. *J. Neurochemistry* 114: 302-10
28. Takeuchi S, Takahashi A, Motoi N, Yoshimoto S, Tajima T, Yamakoshi K, Hirao A, Yanagi S, **Fukami K**, Ishikawa Y, Sone S, Hara E, Ohtani N: Intrinsic cooperation between p16INK4a and p21Waf1/Cip1 in the onset of cellular senescence and tumor suppression *in vivo*. *Cancer Res.* 70: 9381-90
29. Yamazaki T, Ohmi A, Kurumaya H, Kato K, Abe T, Yamamoto H, Nakanishi N, Okuyama R, Umemura M, Kaise T, Watanabe R, Okawa Y, Takahashi S, **Takahashi Y**: Regulation of the human CHOP gene promoter by the stress response transcription factor ATF5 via the AARE1 site in human hepatoma HepG2 cells. *Life Sci.* 87: 294-301

30. Yoshimi T, Hashimoto F, Takahashi S, **Takahashi Y**. Suppression of embryonic lung branching morphogenesis by antisense oligonucleotides against HOM/C homeobox factors. *In Vitro Cell. Dev. Biol.* 46:664-672
31. 鈴木力憲, 青西亨, 宮川博義, 森本高子: ショウジョウバエ視運動反応の実験的解析, *信学技報* 110: 121-126
32. 高品栄光、森本高子、宮川博義、青西亨: ショウジョウバエ幼虫の走化性行動の統計的解析、*信学技報*, 110: 127-132
33. Nishimura Y, Yalgin C, Akimoto S, Doumanis J, Sasajima R, Nukina N, **Miyakawa H**, Moore A, Morimoto T: Selection of behaviors and segmental coordination during larval locomotion is disrupted by nuclear polyglutamine inclusions in a new *Drosophila* Huntington's disease-like model. *J. Neurogenetics* 24: 194-206
34. Nelson TM, LopezJimenez ND, Tessarollo L, **Inoue M**, Bachmanov AA, Sullivan SL: Taste Function in Mice with a Targeted Mutation of the Pkd113 Gene. *Chem. Senses* 35: 565-577
35. Monai H., Omori T., Okada M., Inoue M., Miyakawa H., Aonishi T. An analytic solution of the cable equation predicts frequency preference of a passive shunt-end cylindrical cable in response to extracellular oscillating electric fields. *Biophys. J.* 98: 524-533

【2009】

1. Yuan B., Ohyama K., Takeichi M., **Toyoda H**: Direct contribution of inducible nitric oxide synthase expression to apoptosis induction in primary smooth chorion trophoblast cells of human fetal membrane tissues. *Int J Biochem Cell Biol* 41:1062-9
2. Uchide N, Ohyama K, Bessho T, **Toyoda H**: Lactate dehydrogenase leakage as a marker for apoptotic cell degradation induced by influenza virus infection in human fetal membrane cells. *Intervirology* 52:164-73
3. Yoshino Y, Yuan B, Miyashita SI, Iriyama N, Horikoshi A, Shikino O, **Toyoda H**, Kaise T: Speciation of arsenic trioxide metabolites in blood cells and plasma of a patient with acute promyelocytic leukemia. *Anal Bioanal Chem* 393: 689-97
4. Tomita M, Doi N, **Hayashi, M**: Effects of lauroylcarnitine and palmitoylcarnitone on transport of ranitidine in human intestinal epithelial Caco-2 cell monolayers. *Organ Biology*, 15: 377-385
5. Tanuma M, Rimbara E, Noguchi N, Boonyaritichai S, Kuwabara K, Fukunaga Y, **Sasatsu M**: Analysis of clarithromycin resistance and CagA Status in *Helicobacter pylori* by use of feces from children in Thailand. *J. Clin. Microbiol.* 47, 4144-4145
6. Rimbara E, Tamura R, Numata M, Noguchi N, Kawai T, **Sasatsu, M**: Detection of clarithromycin-resistant and -susceptible *Helicobacter pylori* from culture isolates, gastric juice, and feces. *Helicobacter*, 14, 156-157
7. Masuda H, Tanaka S, Iwase Y, **Hirano T**, Utsumi H: P-glycoprotein function in peripheral-blood mononuclear cells of myasthenia gravis patients. *Int Immunopharmacol* 9:284-90
8. Kamogawa S, Kagami K, Maeda M, Arai K, Okubo Y, Tsuboi R, **Hirano T**: Suppressive efficacies of roxithromycin against human peripheral-blood mononuclear cells stimulated with *hemolytic streptococci* superantigen *Eur J Pharmacol* 602: 439-447
9. Henmi K, Hiwatashi Y, Hikita E, Toyama N, **Hirano T**: Methoxy- and Fluoro-chalcone derivatives arrest cell cycle progression and induce apoptosis in human melanoma cell A375. *Biol Pharm Bull* 32: 1109-1113
10. Ohga Y, Katagiri F, Takeyama K, Hozumi K, Kikkawa Y, Nishi N, **Nomizu M**: Design and activity of multifunctional fibrils using receptor-specific small peptides. *Biomaterials*, 30: 6731-6738
11. Masuda R, Mochizuki M, Hozumi K, Takeda A, Uchinuma E, Yamashina S, **Nomizu M**, Kadoya Y: A novel cell adhesive scaffold material for delivering keratinocytes reduces granulation tissue in dermal wounds. *Wound Repair Regen.*, 17: 127-135, 2009.
12. Hozumi K, Yamagata N, Otagiri D, Fujimori C, Kikkawa Y, Kadoya Y, **Nomizu, M**: Mixed Peptide-Chitosan Membranes Can Mimic Biological Activities of a Multifunctional Laminin a1 Chain LG4 Module. *Biomaterials*, 30: 1596-1603
13. Yamaguchi H, Shiraishi M, **Fukami K**, Tanabe A, Ikeda-Matsuo Y, Naito Y, Sasaki Y: MARCKS regulates lamellipodia formation induced by IGF-I via association with PIP₂ and beta-actin at membrane microdomains. *J. Cell. Physiol.* 220: 748-55

14. Yamaguchi H, Takeo Y, Yoshida S, Kouchi Z, Nakamura Y, **Fukami K**: Lipid rafts and caveolin-1 are required for invadopodia formation and extracellular matrix degradation by human breast cancer cells. *Cancer Res.* 69: 8594-8602
15. Matsuda M, Tsutsumi K, Kanematsu T, **Fukami K**, Terada Y, Takenawa T, Nakayama KI, Hirata M. Involvement of phospholipase C-related inactive protein in the reproductive system through the regulation of gonadotropin levels. *Biology of Reproduction.* 81, 681-689
16. Shimizu YI, Morita M, Ohmi A, Aoyagi S, Ebihara H, Tonaki D, Horino Y, Iijima M, Hirose H, Takahashi S, **Takahashi Y**: Fasting induced up-regulation of activating transcription factor 5 in mouse liver. *Life Sci.*, 84: 894-902
17. Shimizu YI, Sunaga E, Aoyagi S, Kanazawa K, Takahashi S, **Takahashi Y**, Nemoto T: Developmental delineation of metabolic-patterns of neonatal mice by using NMR-metabolic profiling on highly-diluted urine. *J. Toxicol. Sci.*, 34: 343-347
18. Aoyama S., Omori T., Aonishi T., Inoue M., Miyakawa H., Morphology dependence of the passive membrane potential response of a neuron for alternating extracellular electric field. *信学技報*, 109: no. 461, NC2009-103, pp. 89-94
19. Mounai H., Omori T., Okada M., Inoue M., Miyakawa H., Aonishi T. An analytical solution of the cable equation predicts the frequency preference of a passive non-uniform cylindrical cable in response to extracellular oscillating electrical fields. *BMC Neuroscience* 2009, 10(Suppl 1):P38

【2008】

1. Yuan B, Ohyama K, Bessho T, Uchide N, **Toyoda H** : Imbalance between ROS production and elimination results in apoptosis induction in primary smooth chorion trophoblast cells prepared from human fetal membrane tissues. *Life Sci.* 82: 623-30.
2. Uchide N, **Toyoda H**: Future target molecules for influenza treatment. *Mini Rev Med Chem.* 8: 491-5.
3. Tomita M, Takizawa Y, Kishimoto H, **Hayashi M**: Assessment of ileal epithelial P-glycoprotein dysfunction induced by ischemia/reperfusion using in vivo animal model. *Drug Metab Pharmacokinet*, 23: 356-63
4. Nakaminami H, Noguchi N, Ikeda M, Hasui M, Sato M, Yamamoto S, Yoshida T, Asano T, Senoue M, **Sasatsu M**: Molecular epidemiology and antimicrobial susceptibilities of 273 exfoliative toxin-encoding-gene-positive *Staphylococcus aureus* isolates from patients with impetigo in Japan. *J Med Microbiol.* 57: 1251-8.
5. Kawai T, Kawakami K, Kataoka M, Itoi T, Takei K, Moriyasu F, Takagi Y, Aoki T, Serizawa H, Rimbar E, Noguchi N, **Sasatsu M**: A study of the relationship between *Helicobacter pylori* microbial susceptibility, 13C-urea breath test values. *Hepatogastroenterology.* 55: 786-90.
6. Rimbara E, Noguchi N, Kawai T, **Sasatsu M**: Novel mutation in 23S rRNA that confers low-level resistance to clarithromycin in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother.* 52: 3465-6.
7. Saito A, Motomura N, Kakimi K, Narui K, Noguchi N, **Sasatsu M**, Kubo K, Koezuka Y, Takai D, Ueha S, Takamoto S: Vascular allografts are resistance to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* through indoleamine 2,3-dioxygenase in a murine model. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 136: 159-67.
8. Noguchi N, Yanagimoto K, Nakaminami H, Wakabayashi M, Iwai N, Wachi M, **Sasatsu M**: Anti-infectious effect of S-benzylisothiourea compound A22, which inhibits the actin-like protein, MreB, in *Shigella flexneri*. *Biol Pharm Bull.* 31: 1327-32.
9. Nakaminami H, Noguchi N, Nishijima S, Kurokawa I, **Sasatsu M**: Characterization of the pTZ2162 encoding multidrug efflux gene qacB from *Staphylococcus aureus*. *Plasmid*, 60: 108-17
10. Rimbara E, Noguchi N, Kawai T, **Sasatsu M**: Mutations in penicillin-binding proteins 1,2 and 3 are responsible for amoxicillin resistance in *Helicobacter pylori*. *J Antimicrob Chemother.* 61: 995-8.
11. Henmi K, Yoshida M, Yoshikawa N, Nakabayashi I, **Hirano T**. Relationship between plasma leptin or soluble cleaved leptin-receptor concentrations and glucocorticoid sensitivity of peripheral blood mononuclear cells in patients with nephrotic syndrome. *Int Immunopharmacol* 8: 1703-6
12. Tanaka S, Nakajima, K, **Hirano T**, Oka K, Saito T. Suppressive potencies of calcineurin inhibitors against the mitogen-induced blastogenesis of peripheral-blood mononuclear cells of myasthenia gravis patients. *J Pharm Pharmacol* 60: 1341-1346

13. Sugiyama K, Isogai K, Toyama A, Satoh H, Saito K, Nakagawa Y, Tasaki M, Takahashi K, Saito N, **Hirano T**. Pharmacodynamic parameters of immunosuppressive drugs are not correlated with age, duration of dialysis, percentage of lymphocytes or lymphocyte stimulation index in renal transplant recipients. *Biol Pharm Bull* 31: 2146-2149
14. Takeuchi H, Matsuno N, Senuma K, **Hirano T**, Yokoyama T, Taira S, Kihara Y, Kuzuoka K, Konno O, Jyojima Y, Mijiti A, Akashi I, Nakamura Y, Iwamoto H, Hama K, Iwahori T, Ashizawa T, Nagao T, Toraiishi T, Okiyama K, Oka K, Unezaki S: Evidence of different relationship among AUC, peak, and trough levels between cyclosporine and tacrolimus in renal transplant recipients by new pharmacokinetic parameter, Area under the trough level (AUTL)-Why cyclosporine is monitored by C2 level and tacrolimus by trough level- *Biol. Pharm. Bull*, 31: 90-94
15. Taira S, Katsuyama K, Konno O, Ashizawa T, Matsuno N, Nagao T, **Hirano T**: Influence of bacterial superantigen TSST-1 against the anti-proliferative efficacy of immunosuppressive drugs and interleukin 2 production in peripheral blood mononuclear cells of hemodialysis patients and healthy subjects. *Immunopharmacol. Immunotoxicol*, 30: 1-14
16. Henmi, K, Yoshida M, Yoshikawa N, **Hirano T**. P-glycoprotein functions in peripheral-blood CD4+ cells of patients with systemic lupus erythematosus. *Biol. Pharm. Bull*, 31: 873-878
17. 平野俊彦、松野直徒、池田寿昭、竹内裕紀、畝崎 榮、虎石竜典、奥山 清、明石貴雄、阿不都許庫尔 米吉 提、木原 優、今野 理、城島嘉磨、赤司 勲、平良眞一郎、浜 耕一郎、中村有紀、岩本 整、葦澤龍人、長尾 桓 敗血症患者末梢血単核細胞のマイトゲン応答性およびグルココルチコイド感受性 *Organ Biology*, 15: 49-55
18. Kikkawa Y, Sudo R, Kon J, Mizuguchi T, **Nomizu M**, Hirata K, Mitaka T: Laminin alpha 5 mediates ectopic adhesion of hepatocellular carcinoma through integrins and/or Lutheran/basal cell adhesion molecule. *Exp Cell Res*. 314: 2579-90.
19. Yamaguchi Y, Miyagi Y, **Baba H**: Two-Dimensional Electrophoresis with Cationic Detergents: A Powerful Tool for the Proteomic Analysis of Myelin Proteins. Part 1: Technical Aspects of Electrophoresis. *J Neurosci Res*, 86: 755-65
20. Yamaguchi Y, Miyagi Y, **Baba H**: Two-Dimensional Electrophoresis with Cationic Detergents: A Powerful Tool for the Proteomic Analysis of Myelin Proteins. Part 2: Analytical Aspects. *J Neurosci Res*, 86: 766-75
21. Yoshikawa F, Sato Y, Tohyama K, Akagi T, Hashikawa T, Nagakura-Takagi Y, Sekine Y, Morita N, **Baba H**, Suzuki Y, Sugano S, Sato A, Furuichi T: Opalin, a transmembrane sialoglycoprotein located in the central nervous system myelin paranodal loop membrane. *J Biol Chem*. 283: 20830-40.
22. Nakamura Y, Ichinohe M, Hirata M, Matsuura H, Fujiwara T, Igarashi T, Nakahara M, Yamaguchi H, Yasugi S, Takenawa T, **Fukami K**: Phospholipase C- δ 1 is an essential molecule downstream of Foxn1, the gene responsible for the nude mutation, in normal hair development. *FASEB J*. 22: 841-49
23. Hashimoto-dani Y, Ohno-Shosaku T, Maejima T, **Fukami K**, Kano M: Mechanisms of depolarization-induced endocannabinoid release: Pharmacological and genetic approach. *Neuropharmacology* 54: 58-67
24. Sakaue-Sawano, A., Kurokawa, H., Morimura, T., Hanyu, A., Hama, H., Osawa, H., Kashiwagi, S., **Fukami, K.**, Miyata, T., Miyoshi, H., Imamura, T., Ogawa, M., Masai, H. and Miyawaki, A. Visualizing spatiotemporal dynamics of multicellular cell-cycle progression. *Cell*, 132: 341-43
25. Yamashita M, Honda A, Ogura A, Kashiwabara S, **Fukami K**, Baba T: Reduced fertility of mouse epididymal sperm lacking Prss21/Tesp5 is rescued by sperm exposure to uterine microenvironment. *Genes Cells*. 10, 1001-13
26. Runkell F, Aubin I, Bussow, H, **Fukami, K**, Nakamura Y, Dominiquee Simon-Chazottes, Jean-Louis Guénet, Franz T: Alopecia and male infertility in oligotriche mutant mice are caused by a deletion on distal chromosome 9. *Mamm. Genome*. 19, 691-702
27. Watatani Y, Ichikawa K, Nakanishi N, Fujimoto M, Takeda H, Kimura N, Hirose H, Takahashi S, **Takahashi Y**: Stress-induced translation of ATF5 mRNA is regulated by the 5'-untranslated region. *J Biol Chem*, 283: 2543-53
28. Suzuki T, Kodama S, Hoshino C, Izumi T, **Miyakawa H**: A plateau potential mediated by the activation of extrasynaptic NMDA receptors in rat hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Eur J Neurosci*, 28: 521-34

[2007]

1. Uchide N, Ohyama K, Bessho T, **Toyoda H**: Effects of mitogen-activated protein kinase inhibitors on tumor necrosis factor-alpha gene expression and apoptosis induction in cultured human fetal membrane chorion cells infected with influenza virus. *Intervirology*. 50: 99-107.
2. **Hayashi M**, Tomita, M: Mechanistic Analysis for Drug Permeation through Intestinal Membrane. *Drug Metab. Pharmacokinet*, 22: 67-77
3. Rimbara E, Noguchi N, Kijima H, Yamaguchi T, Kawai T, **Sasatsu M**: Mutations in the 23S rRNA gene of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* from Japan. *Int J Antimicrob Agents*, 30:250-4
4. Rimbara E, Noguchi N, Kawai T, Sasatsu M: Correlation between substitutions in penicillin-binding protein 1 and amoxicillin resistance in *Helicobacter pylori*. *Microbiol Immunol*, 51: 939-44
5. Noguchi N, Rimbara E, Kato A, Tanaka A, Tokunaga K, Kawai T, Takahashi S, **Sasatsu M**: Detection of mixed clarithromycin-resistant and -susceptible *Helicobacter pylori* using nested PCR and direct sequencing of DNA extracted from faeces. *J Med Microbiol*, 56(Pt 9): 1174-80
6. Kawai T, Kawakami K, Mikinori K, Takei K, Itoi T, Moriyasu F, Takagi Y, Aoki T, Watanebe K, Matsumoto Y, Rimbara E, Noguchi N, **Sasatsu M**: Efficacy of low-dose proton pump inhibitor (PPI) in the eradication of *Helicobacter pylori* following combination PPI/AC therapy in Japan. *Hepatogastroenterology*, 54: 649-54
7. Fukushima H, **Hirano T**, Oka K: *Staphylococcus aureus* superantigens decreases FKBP51mRNA expression and cell response to suppressive efficacy of glucocorticoid in human peripheral blood mononuclear cells: Possible implication of MAPK pathways. *Eu. J Pharmacol*, 570: 222-28
8. Arai K, Uchiyama T, Okubo Y, Tsuboi R, Oka K, **Hirano T**: Comparative study of the effects of betamethasone butyrate propionate, vitamin D3 derivatives, and cyclosporine on human lymphocyte-proliferation stimulated with a hemolytic streptococci derived superantigen. *Eur J Pharmacol*, 571: 222-30
9. 杉山健太郎、外山 聡、佐藤 博、齋藤和英、中川由紀、高橋公太、平野俊彦 Ciclosporin Pharmacology-Clinical Forum 2006 アンケートの結果から—MTT法による免疫抑制薬の感受性試験普及のために 今日の移植 20: 545-48
10. Kasai K, Urushibata S, Hozumi K, Yokoyama F, Ichikawa N, Kadoya Y, Nishi N, Watanabe N, Yamada Y, **Nomizu M**: Identification of multiple amyloidogenic sequences in laminin-1. *Biochemistry*, 46: 3966-74
11. Kikkawa Y, Sasaki T, Nguyen MT, **Nomizu M**, Mitaka T, Miner JH: The LG1-3 tandem of laminin alpha5 harbors the binding sites of Lutheran/basal cell adhesion molecule and alpha3beta1/alpha6beta1 integrins. *J Biol Chem*, 282: 14853-60
12. Nakase I, Tadokoro A, Kawabata N, Takeuchi T, Katoh H, Hiramoto K, Negishi M, **Nomizu M**, Sugiura Y, Futaki S: Interaction of Arginine-Rich Peptides with Membrane-Associated Proteoglycans Is Crucial for Induction of Actin Organization and Macropinocytosis. *Biochemistry*, 46: 492-501
13. Mochizuki M, Philip D, Hozumi K, Suzuki N, Yamada, Y, Kleinman HK, **Nomizu, M**: Angiogenic activity of syndecan-binding laminin peptide AG73 (RKRLQVQLSIRT). *Arch Biochem Biophys*, 459: 249-55
14. Kato-Takagaki K, Suzuki N, Yokoyama F, Takaki S, Mochizuki M, Kikkawa Y, Ohishi S, Utani A, **Nomizu M**: Cyclic peptide analysis of the biologically active loop region in the laminin alpha 3 chain LG4 module *Biochemistry*, 46: 1952-60
15. Mochizuki M, Yamagata N, Philp D, Hozumi K, Watanabe T, Kikkawa Y, Kadoya Y, Kleinman HK, **Nomizu M**: Integrin-dependent cell behavior on ECM peptide-conjugated chitosan membranes. *Biopolymers*, 88: 122-30
16. Ichinohe M, Nakamura Y, Sai K, Nakahara M, Yamaguchi H, **Fukami K**: Lack of phospholipase C- δ 1 induces skin inflammation. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 356: 912-8
17. Mizokami A, Kanematsu T, Ishibashi H, Yamaguchi T, Tanida I, Takenaka K, Nakayama KI, **Fukami K**, Takenawa T, Kominami E, Moss S J, Yamamoto T, Nabekura J, Hirata M: Phospholipase C-related inactive protein is involved in trafficking of gamma2 subunit-containing GABA(A) receptors to the cell surface. *J. Neurosci.* 27: 1692-701
18. Suetsugu S, Banzai Y, **Fukami K**, Kataoka Y, Takai Y, Yoshida N, Takenawa T: Male-specific sterility caused by the loss of CR16. *Genes Cells*, 12: 721-33
19. Nishida T, Terashima M, **Fukami K**, Yamada Y: PIASy controls ubiquitination-dependent proteasomal degradation of Ets-1. *Biochem J*. 405: 481-8

20. Nishida T, Terashima M, **Fukami K**, Yamada Y: Repression of E1AF transcriptional activity by sumoylation and PIASy. *Biochem Biophys Res Commun.* 360: 226-32
21. Kurokawa, M, Yoon SY, Alfandari D, **Fukami K**, Sato K, Fissore RA: Proteolytic processing of phospholipase C ζ and [Ca²⁺]_i oscillations during mammalian fertilization. *Dev. Biol.* 312: 407-18
22. Imai T, Kasai K, Kurita J, **Fukami K**, Tashiro M, Shimotakahara S: Expression and characterization of a pleckstrin homology domain in phospholipase C, PLC- η 1. *Protein Expr. Purif.* 56: 247-52
23. Watatani Y, Kimura N, Tonaki D, Hirose H, Takahashi S, **Takahashi Y**: Amino acid limitation induces expression of ATF5 mRNA at post-transcriptional levels. *Life Sciences*, 80: 879-885
24. Manita S, Suzuki T, Inoue M, Kudo Y, **Miyakawa H**: Paired-pulse ratio of synaptically induced transporter currents at hippocampal CA1 synapses is not related to release probability. *Brain Research*, 1154: 71-79

[2006]

1. Yuan B, Ohyama K, Besso T, **Toyoda H**: Contribution of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 to apoptosis induction in smooth chorion trophoblast cells of human fetal membrane tissues: *Biochem Biophys Res Commun.* 341:822-7
2. Eto N, Tomita M, **Hayashi M**: NaPi-mediated transcellular permeation is the dominant route in intestinal inorganic phosphate absorption in rats. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 21: 217-221
3. Noguchi N, Ohashi T, Shiratori T, Narui K, Hagiwara T, Ko M, Watanabe K, Miyahara T, Taira S, Moriyasu F, **Sasatsu M**: Association of tannase-producing *Staphylococcus lugdunensis* with colon cancer and characterization of a novel tannase gene. *J Gastroenterol*, 42: 346-351
4. Noguchi N, Nakaminami H, Nishijima S, Kurokawa I, So H, **Sasatsu M**: Antimicrobial Agent of Susceptibilities and Antiseptic Resistance Gene Distribution among Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates from Patients with Impetigo and Staphylococcal Scalded Skin Syndrome. *J Clin Microbiol.* 44: 2119-25
5. **Hirano T**, Fukushima H, Sasaki Y, Yoshikawa N, Yoshida M, Oka K: Bacterial Superantigen TSST-1 attenuates suppressive efficacy of glucocorticoids and calcineurin inhibitors against blastogenesis of peripheral blood mononuclear cells from patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and nephrosis. *Int Immunopharmacol*, 6: 924-34
6. Sugiyama K, Arakawa K, Satoh H, Saito K, Takahashi K, Saito N, **Hirano T**: Correlation between pharmacological efficacy of cyclosporine A and tacrolimus evaluated by lymphocyte immunosuppressant-sensitivity test (LIST) with MTT assay procedure in renal transplantation. *J Immunoassay Immunochem*, 27: 195-205
7. Fukushima H, **Hirano T**, Shibayama N, Miwa K, Ito T, Saito M, Sumida H, Oyake S, Tsuboi R, Oka K: The role of immune response to *Staphylococcus aureus* superantigens and disease severity to the sensitivity to tacrolimus in atopic dermatitis. *Int. Arch. Allergy Immunol*, 141: 281-9
8. Mejiti A, Matsuno N, Iwahori T, Takeuchi H, Nagao T, Oka K, **Hirano T**: Increased sensitivities of peripheral-blood mononuclear cells to immunosuppressive drugs in cirrhosis patients awaiting liver transplantation. *Cell Transplantation*, 15: 885-91
9. Onda K, Nagashima M, Kawakubo Y, Inoue S, **Hirano T**, Oka K: Mitogen-activated protein kinase kinase 1/extracellular signal-regulated kinase (MEK-1/ERK) inhibitors sensitize reduced glucocorticoid response mediated by TNF α in human epidermal keratinocytes (HaCaT). *Biochem Biophys Res Commun*, 351: 266-72
10. Ikemoto S, Mochizuki M, Yamada M, Takeda A, Uchinuma E, Yamashina S, **Nomizu M**, Kadoya Y: Laminin peptide-conjugated chitosan membrane: a new system for cell delivery in wounded skin. *J Biomed Mater Res A*, 79: 716-22
35. Hozumi K, Suzuki N, Nielsen PK, **Nomizu M**, Yamada Y: Laminin alpha1 chain LG4 module promotes cell attachment through syndecans and cell spreading through integrin alpha2beta1. *J Biol Chem*, 281: 32929-40
11. Qin Q, Inatome R, Hotta A, Kojima M, Yamamura H, Hirai H, Yoshizawa T, Tanaka H, **Fukami K**, Yanagi S: A novel GTPase, CRAG, mediates PML-associated nuclear body formation and degradation of expanded polyglutamine protein. *J Cell Biol*, 172: 497-504
12. Nishida T, Terashima M, **Fukami K**: PIASy-mediated repression of the Ets-1 is independent of its sumoylation. *Biochem Biophys Res Commun*, 345: 1536-46

13. Kanematsu T, Yasunaga A, Mizoguchi Y, Kuratani A, Kittler J T, Jovanovic JN, Takenaka K, Nakayama KI, **Fukami K**, Takenawa T, Moss SJ, Nabekura J, Hirata M: Modulation of GABA(A) receptor phosphorylation and membrane trafficking by phospholipase C-related inactive protein/protein phosphatase 1 and 2A signaling complex underlying brain-derived neurotrophic factor-dependent regulation of GABAergic inhibition. *J Biol Chem.* 281: 22180-9
14. Akutagawa A, **Fukami K**, Banno Y, Takenawa T, Kannagi R, Yokoyama Y, Oda K, Nagino M, Nimura Y, Yoshida S, Tamiya-Koizumi K: Disruption of phospholipase Cdelta4 gene modulates the liver regeneration in cooperation with nuclear protein kinase C. *J. Biochem (Tokyo)* 140: 619-25
15. Omori T, Aonishi T, **Miyakawa H**, Inoue M, Okada M: Estimated distribution of specific membrane resistance in hippocampal CA1 pyramidal neuron. *Brain Res*, 1125: 199-208

総説・著書

【2011】

1. Yuan B, Ohyama K, Uchide N, Bessho T, Takeichi M, **Toyoda H**: Reactive oxygen species, In *Molecular and Cell Biology in Rupture of Human Fetal Membranes* (eds) Uchide N & Toyoda H, Research Signpost, T.C. 37/661 (2), Fort P.O., Trivandrum, Kerala, India, pp. 89-118
2. Uchide N, Ohyama K, Yuan B, Bessho T, Takeichi M, **Toyoda H**: Macrophage activation, In *Molecular and Cell Biology in Rupture of Human Fetal Membranes* (eds) Uchide N & Toyoda H, Research Signpost, T.C. 37/661 (2), Fort P.O., Trivandrum, Kerala, India, pp. 133-199
3. 笹津備規、野口雅久：新しい微生物学 第4版、大野尚仁、笹津備規 編 廣川書店
4. 笹津備規：日本薬学会編 薬学英语入門、東京化学同人
5. 野口雅久：多剤耐性菌の耐性獲得メカニズムと抗菌薬の戦い 特集 多剤耐性菌、Animus No.66

【2010】

1. Uchide N, **Toyoda H**: Current and Future Anti-influenza Virus Drugs. *The Open Antimicrobial Agents Journal.* 2: 34-48
2. Yuan B, Yoshino Y, Kiase T, **Toyoda H**: Application of arsenic trioxide therapy for patients with leukemia. (Ed) Sun Hongzhe, *In Biological Chemistry of Arsenic, Antimony and Bismuth*, John Wiley & Sons, New York, pp. 263-292
3. 富田幹雄、林 正弘：トランスポータの遺伝子多型、医薬品トキシコロジー改訂第4版、P50-P55 (南江堂)
4. 野口雅久：MRSA-基礎・臨床・対策-改訂版、河野 茂編 医薬ジャーナル社
5. 野口雅久：最新 薬の効き方、立川英一、田野中浩一編 愛智出版
6. Hozumi K, Kobayashi K, Katagiri F, Kikkawa Y, Kadoya Y, Nomizu M: Mixed Syndecan-and Integrin-Binding Peptides Accelerates Cell Adhesion Through the Synergetic Interactions. *Peptide Science 2009*, 93-96, The Japanese Peptide Society 2010
7. Takeyama K, Katagiri F, Ohga Y, Hozumi K, Kikkawa Y, Kadoya Y, Nomizu M: The laminin B133 peptide (DSITKYFQMSLE) recognizes syndecan and integrin. *Peptide Science 2009*, 55-58, The Japanese Peptide Society 2010.
8. Takeyama K, Nomizu M: Analysis of Amyloid-Like Fibril Forming Peptide A119 (LSNIDYILIKAS) and B160 (VILQSAADIAR) Derived from Laminin-111 Sequence. *Peptide Science 2010*, in press.

【2009】

1. Uchide N, **Toyoda H**: Virulence of influenza virus on human fetal membrane tissues. *In Infectious Pregnancy complications*, Nova Science Publishers Inc., New York, pp111-138
2. 富田幹雄、林 正弘：第2章 薬の運命、スタンダード薬学シリーズ、薬と疾病、P4-P20、東京化学同人、日本薬学会編
3. 富田幹雄、林 正弘：トランスポーターの遺伝子多型、医薬品トキシコロジー改訂第4版
4. 河合 隆、山本 圭、福澤麻里、山岸哲也、八木健二、福澤誠克、片岡幹統、川上浩平、柳沢京介、森安史典、林原絵美子、野口雅久、笹津備規：最も効率的な *Helicobacter pylori* 除菌法とは。 *Helicobacter Research* 13, 469-473 (2009)
5. **Noguchi N** : *Helicobacter*, Molecular Detection of Foodborne Pathogens, CRC Press, 181-200
6. 平野俊彦：免疫抑制療法と免疫療法 腎と透析 66:919-925

7. 保住建太郎、野水基義：基底膜。遺伝子医学 MOOK 別冊 ますます重要になる細胞周辺環境（細胞ニッチ）の最新科学技術, 201-205, 株式会社ディカルドゥ, 2009
8. **Fukami K**, Inanobe S, Kanemaru K, Nakamura Y: Phospholipase C is a key enzyme regulating intracellular calcium and modulating balance of phosphoinositides. *Progress in Lipid Research* (in press)
9. Nakamura Y, **Fukami K**: Roles of phospholipase C isozymes in organogenesis and embryonic development. *Physiology*. 24, 332-41

【2008】

1. Uchide N, **Toyoda H**: Future target molecules for influenza treatment. *Mini Rev Med Chem*. 8: 491-5.
2. 平野俊彦 腎移植における免疫抑制薬物療法 臨床検査, 52, 755-760
3. 平野俊彦 ミコフェノール酸の臨床薬物動態学と薬力学 薬理と臨床, 18, 317-324
4. Hozumi K, Yamagata N, Otagiri D, Kikkawa Y, Kadoya Y, **Nomizu M**: Peptide-chitosan membrane mimicking the dual-function of laminin α 1 chain LG4 module. In *Aimoto, S. and Ono, S. (Eds.): Peptide Science 2007*, The Japanese Peptide Society, Toyama, Japan, pp. 111-114
5. Koike Y, Hozumi K, Kikkawa Y, **Nomizu M**: Biologically active sequences in the globular domain of laminin gamma2 chain. In *Aimoto, S. and Ono, S. (Eds.): Peptide Science 2007*, The Japanese Peptide Society, Toyama, Japan, pp. 363-366
6. Hayashi T, Hozumi K, Kikkawa Y, **Nomizu M**: Identification of biologically active sites on the N-terminal domain of laminin alpha2chain. In *Aimoto, S. and Ono, S. (Eds.): Peptide Science 2007*, The Japanese Peptide Society, Toyama, Japan, pp. 367-370
7. Uchiyama Y, Suzuki N, Hozumi K, Kikkawa Y, **Nomizu M**: Identification of heparin binding sequences in the laminin α 5 chain LG4-5 module. In *Aimoto, S. and Ono, S. (Eds.): Peptide Science 2007*, The Japanese Peptide Society, Toyama, Japan, pp. 371-374
8. **Fukami, K.**, Ichinohe, M., Hirata, M., Nakamura, Y. Physiological functions of Phospholipase C delta-type. *Advan. Enzyme Regul.* 48, 261-73

【2007】

1. Uchide N, **Toyoda H**: Molecular pathogenesis of influenza virus infection: Apoptosis induction and macrophage activation In *Cellular Signaling and Apoptosis Research* (Ed) Demasi AR, pp91-128, Nova Science Publishers, Inc, NY
2. 笹津 備規, 野口 雅久 他: 第5版 薬科微生物学, 丸善株式会社
3. 平野俊彦: 腎疾患診療におけるセーフティーマネージメント 薬物療法: 免疫抑制薬 腎と透析, 63: 366-71
4. **Nomizu M**, Yamagata N, Mochizuki M, Kikkawa Y, Kadoya Y: Peptide-chitosan matrix: a new multifunctional biomaterial. In *Escher, E., Lubell. W.D., and Valle, S.D. (Eds.): Peptides for Youth*, American Peptide Society, 2007, in press.
5. Takaki S, Kato-Takagaki K, Suzuki N, Oishi S, Kikkawa Y, **Nomizu M**: Cyclic peptide analogs of laminin active sequences enhance the biological activity. In *Escher, E., Lubell. W.D., and Valle, S.D. (Eds.): Peptides for Youth*, American Peptide Society, 2007, *Adv Exp Med Biol*, 2009; 611: 297-8.
6. 平野俊彦 免疫抑制薬の pharmacokinetics と pharmacodynamics 今日の移植 19, 123-132 (2006).
7. 杉山健太郎、佐藤 博、平野俊彦 ミコフェノール酸モフェチルにおけるテーラーメイド医療の試み—pharmacokinetics と pharmacodynamics の観点から— 今日の移植 19, 233-237
8. 杉山健太郎、佐藤 博、平野俊彦: MTT 法による感受性試験を用いた新たな免疫抑制薬評価法確立の試み. 今日の移植, 19, 355-361
9. 平野俊彦: 免疫抑制薬における pharmacodynamics 移植, 41, 101-108 (2006).
10. 平野俊彦: リンパ球感受性に基づく免疫抑制薬のテーラーメイド医療 今日の移植, 19, 671-678
11. 平野俊彦: 他共著、医学大辞典(改訂 19 版), 南山堂
12. Hirano, T: Impact of cholesterol on cyclosporine pharmacodynamics. *Focus on Cholesterol Research*, Ed. by MA Kramer, Nova Science Publishers Inc., New York, pp. 49-73 (2006).
13. Hirano, T: Cellular pharmacodynamics of immunosuppressive drugs for individualized medicine (review). *Int. Immunopharmacol.*, 7, 3-22 (2007).

[2006]

1. Yamagata N, Mochizuki, M, Watanabe T, Yamada J, Kikkawa Y, Kadoya Y, Philp D, Kleinman HK, Nishi N, **Nomizu M**: Peptide-conjugated chitosan membranes: New biomedical materials as extracellular matrix mimetics. *In Wakamiya, T. (Ed.): Peptide Science 2005*, Protein Research Foundation, Osaka, Japan, pp. 325-328
2. Takaki S, Kato K, Yokoyama F, Suzuki N, Kikkawa Y, Yamada J, **Nomizu M**: Bioactivity of cyclic analogs of a syndecan-binding peptide derived from the human laminin $\alpha 3$ chain LG4 module. *In Wakamiya, T. (Ed.): Peptide Science 2005*, Protein Research Foundation, Osaka, Japan, pp. 329-332
3. Takaki S, Kato K, Yokoyama F, Suzuki N, Kikkawa Y, Oishi S, **Nomizu M**: Cyclic analogs derived from laminin enhanced biological activities. *In Ishida, H. and Mihara, H. (Eds.): Peptide Science 2006*, The Japanese Peptide Society, Osaka, Japan, pp. 171-172
4. **Nomizu, M.**, Mochizuki, M., Yamagata, N., Kikkawa, Y., and Kadoya, Y.: Cell Adhesive Peptide-conjugated chitosan membrane: a new system for cell delivery. *In Ishida, H. and Mihara, H. (Eds.): Peptide Science 2006*, The Japanese Peptide Society, Osaka, Japan, pp. 204
5. Yamagata N, Otagiri, D, Mochizuki M, Kikkawa Y, Yamada M, Kadoya Y, **Nomizu M**: Multifunctional peptide-chitosan membrane: new biomedical materials. *In Ishida, H. and Mihara, H. (Eds.): Peptide Science 2006*, The Japanese Peptide Society, Osaka, Japan, pp. 285-286
6. Takahashi, N., Matsuda, Y., Yokoyama, F., Suzuki, N., Kadoya, Y., Kikkawa, Y., **Nomizu, M.**: Effect of homologous loop regions in human laminin α chain LG4 domain on cell morphology and proliferation. *In Ishida, H. and Mihara, H. (Eds.): Peptide Science 2006*, The Japanese Peptide Society, Osaka, Japan, pp. 284-288
7. Suzuki A, Uchiyama Y, Yokoyama F, Suzuki N, Kikkawa Y, **Nomizu M**: Identification of biological active sites in the laminin $\alpha 5$ chain LG4-5 tandem. *In Ishida, H. and Mihara, H. (Eds.): Peptide Science 2006*, The Japanese Peptide Society, Osaka, Japan, pp. 289
8. Urushibata S, Hayashi T, Kasai S, Yamada M, Nishi N, **Nomizu, M**: Screening of amyloidogenic peptides in laminin-1. *In Ishida, H. and Mihara, H. (Eds.): Peptide Science 2006*, The Japanese Peptide Society, Osaka, Japan, pp. 363-364
9. 花田賢太郎、深見希代子: 生命科学の中央舞台に歩み入る膜脂質ダイナミズム。「脂質を動かす、脂質が動かす」実験医学(花田賢太郎、深見希代子編)(2006).
10. 佐々木雄彦、深見希代子: イノシトールリン脂質が動かす多彩な生命現象。「脂質を動かす、脂質が動かす」実験医学(花田賢太郎、深見希代子編)(2006).

学会発表
国際学会

[2010]

1. Yoshino Y, Yuan B, Okuzumi S, Takemae F, **Toyoda H**: Synergistic cytotoxic effects of delphinidin with arsenite on human leukemia cell lines. OzBio2010, 2010/9, Melbourne, Australia
2. Kon A, Sato M, **Toyoda H**: Effects of progesterone on cell growth of T cell leukemia cells. OzBio2010, 2010/9, Melbourne, Australia
3. Takizawa Y, Kitazato T, Ishizaka H, Kamiya N, Itoh Y, Tomita M, **Hayashi.M**: Effects of aminoguanidine on ischemia/reperfusion injury in rat small intestine. 70th International Congress of FIP, Aug. 2010, Lisbon, Portugal.
4. Tanaka S, Utsumi H, Masuda M, Morisaki Y, Onda K, Takeuchi H, Unezaki S, Akashi T, Ido N, Ohtsuka T, Nishida M, **Hirano H**: The expression of costimulatory molecules of peripheral lymphocytes in myasthenia gravis patients who treated with immunosuppressive drugs. FIP 2010, 2010/8, Lisbon, Portugal
5. Hozumi K, Yamagata N, Fujimori C, Katagiri F, Kikkawa Y, **Nomizu M**: Subtype Specific Integrin Crosstalk on Laminin Derived Integrin Binding Peptide-Chitosan Membranes. Gordon Research Conferences, 2010/06, Biddeford, ME, USA
6. Kikkawa Y, Miwa T, Tohara Y, **Nomizu M**: Molecular Dissection of Lutheran Binding to Laminin Alpha5 Using a Function-Blocking Antibody Symposium on basement membranes in tissue development and regeneration, 2010/07, Nashville, TN, USA

7. Takeyama T, **Nomizu M**: Analysis of Amyloid-Like Fibril Forming Peptide A119 (LSNIDYILIKAS) and B160 (VILQQAADIAR) Derived from Laminin-111 Sequence. 5th International Peptide Symposium, 2010/12, Kyoto.
8. Hozumi K, Fujimori C, Katagiri F, Kikkawa Y, **Nomizu M**: Integrin Crosstalk of Fibroblasts Peptides Conjugated on Chitosan Membrane. The American Society for Cell Biology: 50th Annual Meeting, 2010/12, Philadelphia, USA
9. Yamada Y, Katagiri F, Hozumi K, Kikkawa Y, **Nomizu M**: Development of Artificial Basement Membranes Using Peptide-Polysaccharide Complexes. The American Society for Cell Biology: 50th Annual Meeting, 2010/12, Philadelphia, USA
10. **Fukami K**: Physiological functions of phospholipase Cd1 in various tissues, Fifty First International Symposium on "Regulation of Enzyme Activity and Synthesis in Normal and Neoplastic Tissues", 2010/10, Bologna
11. Yamazaki T, Ohmi A, Kurumaya H, Kato K, Abe T, Okuyama R, Umemura M, Kaise T, Takahashi S, **Takahashi, Y**: Regulation of the human CHOP gene promoter by the stress response transcription factor ATF5 via the AARE1 site in human hepatoma HepG2 cells, OzBio2010, 2010/9, Melbourne. Australia

[2009]

1. Yoshino Y, Yuan B, Takeichi M, Kaise T, **Toyoda H**: Effects of arsenic on cell proliferation in normal cells from human fetal membranes. European Winter Conference on Plasma Spectrochemistry, 2009/2, Graz, Austria
2. Takagi A, Deguchi R, Yamada T, Noguchi N, Suzuki T, Matsushita M, Mine M, **Sasatsu M**: Effect of Pretreatment with *Lactobacillus gasseri* OLL2716 on clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* eradication. Digestive Diseases Week, 2009/6, Chicago, USA
3. Hozumi K, Yamagata N, Fujimori C, Katagiri F, Kikkawa Y, Kadoya Y, **Nomizu M**: Peptide-chitosan membranes can mimic the biological activities of laminin alpha1 LG4 module. 8th Pan Pacific Connective Tissue Societies Symposium, 2009/06, Hayama, Kanagawa
4. Kikkawa Y, Takahashi N, Matsuda T, Miwa T, Akizuki T, Kataoka T, Katagiri F, Hozumi K, **Nomizu M**: Primary culture of hepatocytes on A13 peptide derived from laminin alpha1 chain, 8th Pan Pacific Connective Tissue Societies Symposium, 2009/06, Hayama, Kanagawa
5. Hozumi K, Yamagata N, Fujimori C, Katagiri F, Kikkawa Y, Kadoya Y, **Nomizu M**: Peptide-chitosan membranes can mimic multi-functional proteins. Barcelona BioMed Conference, Peptide Engineering Meeting (PEM5), 2009/10, Barcelona, Spain.
6. Hozumi K, Yamagata N, Fujimori C, Katagiri F, Kikkawa Y, Kadoya Y, **Nomizu M**: Mixed peptide chitosan membranes are multifunctional and can mimic the activities of laminin alpha1 LG4 Protein. 3rd. Asian-Pacific International Peptide Symposium, 2009/10, Jeju Island, Korea.
7. Hozumi K, Sasaki A, Otagiri D, Katagiri F, Kikkawa Y, **Nomizu M**: Laminin active peptides conjugated on chitosan membrane as a cell adhesive matrix. The American Society for Cell Biology: 49th Annual Meeting, 2009/12, San Diego, USA
8. Fujimori C, Hozumi K, Katagiri F, Kikkawa Y, **Nomizu M**: Analysis of subtype specific integrin cross-talk using integrin binding peptide conjugated chitosan membranes. The American Society for Cell Biology: 49th Annual Meeting, 2009/12, San Diego, USA
9. Ohtani Y, Yamaguchi Y, Kitani H, Ikenaka K, Sato Y, Furuichi T, **Baba H**: Analysis of PLD4 in amoeboid Microglia. The 22nd Biennial Meeting of the ISN/APSJ Joint Meeting, 2009/8, Busan, Korea
10. Yamaguchi Y, Ishibashi T, Ishikawa S, **Baba H**: Expression of unconventional myosin 1D in CNS myelin Ninth Biennial Satellite Meeting of the ISN on Myelin Biology, 2009/8, Gyeongju, Korea
11. Ishii R, Hirata M, Suzuki M, Matsuoka S, Nakamura Y, Kouchi Z, Yamaguchi H, Sasaki T, Kitamura T, **Fukami K**: Physiological functions of phospholipase C d1 in adipose tissue development and obesity (part1), The 6th Japan-Korea Conference on cellular signaling for young scientists, 2009/11, Nagasaki
12. Shibayama N, Kouchi Z, Fukuda T, Igrashi T, Nakamura Y, Yamaguchi H, Yanagi S, **Fukami K**: Phospholipase Cd3 is involved in neurite outgrowth of cerebral cortical neurons and Neuro2A cells, The 6th Japan-Korea Conference on Cellular Signaling for Young Scientists, 2009/11, Nagasaki

13. Inanobe S, Nakamura Y, Ichinohe M, Hirata M, Kouchi Z, Yamaguchi H, **Fukami K**: Lack of phospholipase C delta1 accelerates skin wound healing, The 6th Japan-Korea Conference on Cellular Signaling for Young Scientists, 2009/11, Nagasaki
14. Sugiyama M, Sakaue-Sawano A, Iimura T, **Fukami K**, Kitaguchi T, Kawakami K, Okamoto H, Higashijima S, Miyawaki A: Illuminating Cell-Cycle Progression Inside Developing Zebrafish Embryo -A novel insight of early skeletogenesis, The 26th Naito Conference on Osteobiology, 2009/11, Awaji
15. Nakamura Y, Ichinohe M, Takahashi S, Inanobe S, Kanemaru K, **Fukami K**: Phospholipase C-delta1 Regulates Hair Keratin Expression And Hair Shaft Formation Downstream of Foxn1, The American Society for Cell Biology 49th Annual meeting, 2009/12, San Diego
16. Mounai H, Omori T, Okada M, Inoue M, **Miyakawa H**, Aonishi T: An analytical solution of the cable equation predicts frequency preference of a passive non-uniform cylindrical cable in response to extracellular oscillating electrical fields. Neuroscience 2009, 2009/10 Chicago, USA
17. Tsunoda T, Omori T, Okada M, **Miyakawa H**, Aonishi T: Statistical estimation of intracellular calcium ion concentration and influx from calcium imaging. Neuroscience 2009, 2009/10 Chicago, USA
18. Mounai H, Omori T, Okada M, Inoue M, **Miyakawa H**, Aonishi T: An analytical solution of the cable equation predicts the frequency preference of a passive non-uniform cylindrical cable in response to extracellular oscillating electrical fields. 18th Annual Computational Neuroscience Meeting Berlin, Germany, 2009/07

[2008]

1. Ohyama K, Matsunaga S, Suzuki M, Hirobe C, **Toyoda H**: Suppression of cytomegarovirus and influenza virus infection with polyphenols containing natural products. XIX International Congress of Virology, 2008/8, Istanbul, Turkey
2. Yuan B, Ohyama K, Takeichi M, **Toyoda H**: Direct contribution of inducible nitric oxide synthase expression to apoptosis induction in primary smooth chorion trophoblast cells of human fetal membrane tissue The 9th International Congress on Cell Biology & The 20th Annual Conference of the Korean Society for Molecular and Cellular Biology, 2008/10, Seoul, Korea
3. **Sasatsu M**, Rimbara E, Noguchi N, Kawai T: Mutations in penicillin-binding proteins 1, 2 and 3 in amoxicillin-resistant *Helicobacter pylori*. XXIst International Workshop on Helicobacter and related bacteria in chronic digestive inflammation and gastric cancer , 2008/9, Riga, Latvia
4. Rimbara E, Tanuma M, Noguchi N, Kuwabara K, Fukunaga Y, Boonyaritichakij S, **Sasatsu M**: Clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* detected from feces of children in Thailand. 11th Western Pacific Congress on Chemotherapy and Infectious Diseases, 2008/11, Taipei, Taiwan
5. Henmi K, Yoshida N, Yoshikawa N, **Hirano T**: P-Glycoprotein functions in peripheral-blood CD4+ cells of patients with systemic lupus erythematoses. 37th American College of Clinical Pharmacology Annual Meeting, 2008/9, Philadelphia, USA
6. Tanaka S, Nakajima K, Masuda M, Utsumi Y, **Hirano T**: Clinical relevance of P-glycoprotein function in lymphocytes to glucocorticoid resistance in myasthenia gravis patients. 37th American College of Clinical Pharmacology Annual Meeting, 2008/9, Philadelphia, USA
7. **Nomizu M**: Cell adhesive peptide as a powerful tool for cell- and tissue-engineering. The 12th Akabori Conference 2008, 2008/05, Kyoto
8. **Nomizu M**, Hozumi K, Kikkawa Y, Kadoya Y: Peptide-chitosan membranes promote diverse biological functions. Gordon Research Conferences, 2008/06, Biddeford, USA.
9. **Nomizu M**, Otagiri D, Fujimori C, Hozumi K, Kikkawa Y: Cell adhesive laminin peptides for tissue engineering. 30th European Peptide Symposium, 2008/08, Helsinki, Finland.
10. Yamada Y, Hozumi K, **Nomizu M**: Cell adhesive laminin-derived peptide-polysaccharide complexes 12th Korean Peptide-Protein Society Symposium 2008/11, Seoul, Korea
11. Matsuda Y, Takahashi N, **Nomizu M**, Kikkawa Y: Hepatocyte binding sequences in laminin alpha1 chain The American Society for Cell Biology: 48th Annual Meeting, 2008/12, San Francisco, USA.
12. Otagiri D, Fujimori C, Hozumi K, Kikkawa Y, **Nomizu M**: Cell adhesive peptides-conjugated chitosan membranes promote diverse biological activities. The American Society for Cell Biology: 48th Annual Meeting, 2008/12, San Francisco, USA.
13. **Fukami K**, Nakamura Y: Phospholipase C delta-type isozymes have individual physiological functions in mice. Pohang Conference on Cellular Signaling 2008/2, Pohang, Korea

14. Yamashita M, Honda A, Agura. A, Kashiwabara. S, **Fukami. K**, Baba.T: Mouse Sperm Lacking Serine Protease Prss21/Tesp5 Barely Undergo the Zona Pellucida-Induced Acrosome Reaction, but Do Fertilize the Egg. First World Congress on Reproductive Biology 2008/5, Hawaii
15. Ichinohe M., Nakamura, Y., Hirata, M., Yamaguchi, H., **Fukami, K**: Phospholipase C-delta1 is an essential molecule downstream of Foxn1, the gene responsible for nude mutation, in normal hair development. The 33rd FEBS Congress & 11th IUBMB Conference, 2008/7, Athens, Greece
16. Hirata M, Ichinohe M, Sakurai K, Nakamura Y, Kouchi Z, Yamaguchi H, **Fukami, K**: The effect of phospholipase C-delta 1 on differentiation of C3H10T1/2 mesenchymal cell line into adipocytes and chondrocytes, The 33rd FEBS Congress & 11th IUBMB Conference, 2008/6, Athens, Greece
17. Kodama S, Watanabe S, Suzuki T, Izumi T, Baba H, Inoue M, **Miyakawa H**: Intracellular Ca²⁺ elevation accompanying NMDA receptor-mediated plateau potential in hippocampal CA1 pyramidal neurons. Neuroscience2008(北米神経科学会) 2008/11 Washington, DC U.S.A.

【2007】

1. Miwa M. Goto Y, Nagira M, Tomita M, **Hayashi, M**: Gastrointestinal absorption of (1→3) β-glucan and its regional differences in rat. 3rd world Congress of the Board of Pharmaceutical Sciences of FIP PSWC 2007/PharmSciFair Exhibition, 2007/4, Amsterdam, The Netherlands
2. Nakaïke M, Tomita M, **Hayashi M**: Prediction of intestinal absorption and disposition by non-invasive method using peripheral blood lymphocyte. 4th World Conference on Drug Absorption, Transport and Delivery, 2007/6, Kanazawa, Japan
3. Mijiti A, Matsuno N, Iwahori T, Nagao T, **Hirano T**: Lymphocyte sensitivity to tacrolimus correlates with clinical outcome in living donor liver transplantation American Transplant Congress, 2007/05, San Francisco, USA
4. **Nomizu M**, Yamagata N, Mochizuki M, Kikkawa Y, Kadoya Y: Integrin type-dependent cell morphology on biologically active peptide-conjugated chitosan membrane. 20th American Peptide Society Symposium, 2007/06, Montreal, Canada.
5. Takaki S, Takagaki K, Suzuki N, Oishi S, Kikkawa Y, **Nomizu M**: Cyclic peptide analogs of laminin active sequences enhance the biological activity. 20th American Peptide Society Symposium, 2007/06, Montreal, Canada.
6. **Nomizu M**, Yamagata N, Mochizuki M, Kikkawa Y: Cell adhesive peptide-chitosan matrix: a New multifunctional biomaterial. The 6th Symposium on Frontiers in Protein Chemistry and Biotechnology (SFPCB '07), 2007/08, Changchun, China.
7. Kikkawa Y, Sasaki T, Nguyen MT, **Nomizu M**, Mitaka T, Miner JH: The LG1-3 tandem of laminin alpha5 harbors the binding sites of Lutheran/basal cell adhesion molecule and alpha3beta1/alpha6beta1 integrins. XIIIth International Symposium on Basement Membranes, 2007/09, Cologne, Germany.
8. **Nomizu M**, Yamagata N, Otagiri D, Hozumi K, Kikkawa Y: Cell adhesive peptide as a powerful tool for cell engineering. 4th International Peptide Symposium/7th Australian Peptide Conference, 2007/10 Cairns, Australia.
9. Yamagata N, Hozumi K, Kikkawa Y, **Nomizu M**: Peptide mosaic chitosan membranes promote diverse biological functions. 4th International Peptide Symposium/7th Australian Peptide Conference, 2007/10 Cairns, Australia.
10. Hozumi, K, Yamagata N, Otagiri D, Kikkawa Y, Yamada Y, **Nomizu M**: Dual-functional peptide-chitosan membrane mimicking the laminin a1 chain LG4 module. 7th PanPacific Connective Tissue Societies Symposium, 2007/10 Cairns, Australia.
11. **Nomizu M**, Yamagata N, Mochizuki M, Kikkawa Y: Cell adhesive peptide-chitosan membranes: a New multifunctional biomedical material. 11th Korean Peptide Symposium, 2007/11, Seoul, Korea.
12. Otagiri D, Yamagata N, Hozumi K, Kikkawa Y, **Nomizu M**: Preparation of functional peptide-chitosan membranes using various biologically active peptides. 11th Korean Peptide Symposium, 2007/11, Seoul, Korea.
13. Taguchi Y, Kasai S, Yamada M, Hozumi K, Kikkawa Y, **Nomizu M**: Amyloid-like fibril formation of laminin active peptides. 11th Korean Peptide Symposium, 2007/11, Seoul, Korea.
14. **Nomizu M**, Yamagata N, Kikkawa Y: Peptide-Chitosan Membranes Promote Diverse Biological Functions. The American Society for Cell Biology 47th Annual Meeting, 2007/12, Washington, DC, USA.

15. Urushibata S, Yoshimura T, Suzuki N, Hozumi K, Kikkawa Y, **Nomizu M**: Identification of α -dystroglycan binding sequences in the laminin $\alpha 2$ chain G domain. The American Society for Cell Biology 47th Annual Meeting, 2007/12, Washington,DC,USA.
16. Miyagi Y, Yamaguchi Y, **Baba H**: Analysis of myelin proteins using CTAB/SDS-PAGE. ISN and ANS, 21st Biennial Meeting, 2007/8, Cancun, Mexico
17. Yamaguchi Y, Miyagi Y, **Baba H**: Analysis of high molecular weight myelin proteins using 16-BAC/SDS-PAGE. ISN and ANS, 21st Biennial meeting, 2007/8, Cancun, Mexico
18. Yamaguchi H, **Fukami, K**: Molecular mechanisms of invadopodium formation: the roles of phosphoinositides and lipid microdomains. 5th Korea-Japan Conference on Cellular Signaling for Young Scientists, 2007/7, Gyeongju, South Korea
19. Ichinohe M, Hirata M, Takenawa T, Nakamura Y, **Fukami K**: Lack of phospholipase C-d1 induces skin inflammation, The 5th Japan-Korea Conference on Cellular Signaling for Young Scientists, 2007/7, Gyeongju, South Korea
20. Hirata M, Ichinohe M, Matsuura H, Nakamura Y, **Fukami K**: Functional analysis of Phospholipase Cd1 in normal coat development, The 5th Japan-Korea Conference on Cellular Signaling for Young Scientists, 2007/7, Gyeongju, South Korea
21. **Fukami K**, Ichinohe M, Matsuura H, Nakamura Y: Physiological roles of Phospholipase C δ 1 in regulation of epidermal homeostasis and formation of hair follicle. 48th International symposium on regulation activity and synthesis in normal and neoplastic tissues, 2007/9, Bologna, Italy
22. **Fukami K**, Nakamura Y: Phospholipase C delta-type isozymes have individual physiological functions in mice. Pohang Conference on Cellular Signaling 2008/2, Pohang, Korea
23. Suzuki T, Hoshino C, **Miyakawa H**: Synaptically induced plateau-like potential in hippocampal CA1 pyramidal neurons. Annual Meeting of Society for Neuroscience 2007/11 San Diego, USA.
24. Morimoto T, Sibuya K, Nobeche M, Honma K, **Miyakawa H**: Activity-dependent regulation of the glutamate receptor localization in Drosophila neuromuscular synapses. Neurobiology in Drosophila, 2007/10, Cold Spring Harbor, New York, USA

[2006]

1. Ohyama K, Takeda Y, Taniguchi Y, **Toyoda H**: Growth inhibition and apoptosis induction in human cancer cell lines with a hydrothermal extract from bilberry fruits and an effective ingredient anthocyanidin. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, 2006/6, Kyoto
2. **Nomizu M**, Yoshimura T, Suzuki N, Yokoyama F, Kikkawa Y: Characterization of α -dystroglycan binding sequence in the laminin $\alpha 2$ Chain LG4-5 module. 2006 Gordon Research Conferences, 2006/6, Barga, Italy
3. **Nomizu M**, Mochizuki M, Kadoya Y: Cell adhesive peptide-conjugated chitosan membrane : as a biomedical basement membrane for tissue engineering. 29th European Peptide Symposium, 2006/9, Gdansk, Poland
4. **Nomizu M**, Yamagata N, Watanabe T, Mochizuki M, Kikkawa Y: Cell Adhesive Peptides as a Powerful Tool for Biomedical Materials. 11th German-Japanese Ababori Conference, 2006/9, Kloster Banz, Germany
5. Nomizu M, Yoshimura T, Suzuki N, Yokoyama F, Urushibata S, Kikkawa Y: An α -Dystroglycan Binding Peptide Derived from the Laminin $\alpha 2$ Chain. The American Society for Cell Biology 46th Annual Meeting , 2006/12, San Diego, USA
6. **Nomizu, M.**, Mochizuki, M., Yamagata, N., Kikkawa, Y., and Kadoya, Y: Cell Adhesive Peptide-conjugated Chitosan Membrane: a New System for Cell Delivery. International Conference 43rd Japanese Peptide Symposium/4th Peptide Engineering Meeting, 2006/11, Yokohama, Japan
7. Urushibata S, Hayashi T, Kasai S, Yamada M, Nishi N, **Nomizu M**: Screening of Amyloidogenic Peptides in Laminin-1. International Conference 43rd Japanese Peptide Symposium/4th Peptide Engineering Meeting, 2006/11, Yokohama, Japan
8. Takaki S, Kato K, Yokoyama F, Suzuki N, Kikkawa Y, Oishi S, **Nomizu M.**: Cyclic Analogs Derived from Laminin Enhanced the Biological Activities. International Conference 43rd Japanese Peptide Symposium/4th Peptide Engineering Meeting, 2006/11, Yokohama, Japan
9. Yamagata, N., Otagiri, D., Mochizuki, M., Kikkawa, Y., Yamada, M., Kadoya, Y., **Nomizu, M.**: Multifunctional Peptide-Chitosan Membrane: New Biomedical Materials. International Conference 43rd Japanese Peptide Symposium/4th Peptide Engineering Meeting, 2006/11, Yokohama, Japan

10. Suzuki A, Uchiyama Y, Yokoyama F, Suzuki N, Kikkawa Y, **Nomizu M**: Identification of Biological Active Sites in the Laminin $\alpha 5$ Chain LG4-5 Module. International Conference 43rd Japanese Peptide Symposium/4th Peptide Engineering Meeting, 2006/11, Yokohama, Japan
11. Takahashi N, Matsuda Y, Yokoyama F, Suzuki N, Kadoya Y, Kikkawa Y, **Nomizu, M**: Effect of Homologous Loop Regions in the Human Laminin α Chain LG4 Modules on Cell Morphology and Proliferation International Conference 43rd Japanese Peptide Symposium/4th Peptide Engineering Meeting, 2006/11, Yokohama, Japan
12. Nakamura Y, Takenawa T, **Fukami K**: Physiological functions of phospholipase C-delta1 and -delta3. 20th IUBMB international Congress of Biochemistry and Molecular Biology, 2006/6, Kyoto
13. Okada M, Taguchi K, Maekawa S, **Fukami K**, Yagisawa H: Nuclear accumulation of phospholipase C- $\delta 1$ and its implication in cell death. 20th IUBMB international Congress of Biochemistry and Molecular Biology, 2006/6, Kyoto
14. Hirata M, Ichinohe M, Takenawa T, Nakamura Y, **Fukami K**: PLC $\delta 1$ involves in Foxn1-regulated mHa3 expression and normal hair shaft development in hair follicle. 20th IUBMB international Congress of Biochemistry and Molecular Biology, 2006/6, Kyoto
15. Nakahara M, Nakamura Y, **Fukami K**: A novel phospholipase C, PLCdelta2 is a neuron specific isozyme. 20th IUBMB international Congress of Biochemistry and Molecular Biology, 2006/6/21, Kyoto
16. **Fukami K**: Physiological functions of phospholipase C delta 1 and delta 3. FASEB Summer research conferences, 2006/7, Vermont, USA
17. Nakamura Y, Takenawa T, **Fukami K**: Phospholipase C-delta1 and -delta3 are required for normal development of placenta. The American Society for Cell Biology, 46th Annual Meeting, 2006/12, San Diego, USA
18. Shimizu Y, Morita M, Iwabuchi Y, Hirose H, Takahashi S, **Takahashi Y**: Responses of the alternate ATF5 transcripts of mice to LPS exposure, 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, 2006/6, Kyoto, Japan
19. Takahashi, S., Watatani, Y., Hirose, H., **Takahashi, Y**. Post-transcriptional regulation of stress responsive transcription factor ATF5. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, 2006/6, Kyoto, Japan
20. Yoshimi, T., Hashimoto, F., Takahashi, S., **Takahashi, Y**. 20th IUBMB International, Morphogenic factors involving peripheral differentiation of embryonic rat lung explant culture, Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, 2006/6, Kyoto, Japan
21. Omori T, Aonishi T, **Miyakawa H**, Inoue M, Okada M: Non-Uniform Passive Membrane Property in Dendrite Estimated by Fitting Multi-Compartment Model to Voltage Imaging Data. Computational and Systems Neuroscience, 2006/3, Salt Lake City. USA
22. Omori T, Aonishi T, **Miyakawa H**, Inoue M, Okada M: Steep decrease of membrane resistance in distal dendrite of hippocampal CA1 pyramidal neuron. Annual Meeting of Society for Neuroscience, 2006/10, Georgia, Atlanta, USA

国内学会

【2011】

1. 野崎忠輔, 菊地秀与, 吉野雄大, 袁 博, 武内 信, 高橋昌幸, 梨本正之, 大山邦男, 豊田裕夫: Oct4 遺伝子によるヒト卵膜組織由来細胞のアポトーシス制御. 第 10 回 日本再生医療学会総会, 2011 年 3 月、東京
2. Takagi A, Nakaminami H, Noguchi N, Deguchi R, Suzuki T, Matsushima M, Mine T, **Sasatsu M**: Effect of Pretreatment with *Lactobacillus gasseri* OLL2716 on First line *Helicobacter pylori* Eradication Therapy. 第 16 回日本ヘリコバクター学会学術集会, 2011 年 6 月、京都
3. 中南秀将, 野口雅久, **笹津備規**: プラスミド性の消毒薬排出ポンプ QacBIII は MRSA のキノロン耐性を促進する? 第 1 回 MRSA フォーラム, 2011 年 7 月、東京
4. 石澤真知子, 中南秀将, 野口雅久, 池田政身, **笹津備規**: 市中から分離した黄色ブドウ球菌の抗菌薬感受性および分子疫学的調査. 第 22 回微生物シンポジウム, 2011 年 9 月、大阪
5. 中瀬恵亮, 中南秀将, 野口雅久, 西嶋攝子, 黒川一郎, **笹津備規**: ニキビ患者より分離された *Propionibacterium acnes* の薬剤感受性と耐性機構の研究. 第 22 回微生物シンポジウム, 2011 年 9 月、大阪

6. 石澤真知子、中南秀将、野口雅久、池田政身、**笹津備規**：市中感染型 MRSA の動向. 第 54 回日本薬学会関東支部大会、2011 年 10 月、東京
7. 中南秀将、野口雅久、**笹津備規**：病院薬剤師の鼻腔から分離されたブドウ球菌の薬剤感受性. 第 57 回日本化学療法学会東日本支部総会、2011 年 10 月、東京
8. 保住建太郎、藤森能、片桐文彦、吉川大和、**野水基義**：異なるサブタイプのインテグリン間相互作用は細胞接着活性を減少させる. 第 13 回生命科学研究会シンポジウム、2011 年 1 月、仙台

【2010】

1. 野崎忠輔、西崎悠香、菊地秀与、吉野雄大、袁 博、武内 信、高橋昌幸、梨本正之、大山邦男、**豊田裕夫**：ヒト卵膜組織由来幹細胞の外的刺激に対する応答. 第 54 回 日本薬学会関東支部会、2010 年 10 月、東京
2. 今 麻実、**豊田裕夫**：プロゲステロンによる Jurkat 細胞増殖抑制機構解析. 日本薬学会関東支部会、2010 年 10 月、東京
3. Kon A, Sato M, **Toyoda H**: プロゲステロンの Jurkat に対する増殖抑制機構/Anti-proliferative effects of progesterone on Jurkat cells. BMB2010 第 33 回 日本分子生物学会年会、第 83 回 日本生化学会大会、2010 年 10 月、神戸
4. Yoshino Y, Yuan B, Okuzumi O, **Toyoda H**: Synergistic anti-proliferative effects of delphinidin with arsenic trioxide on HL-60 cells. 第 33 回 日本分子生物学会年会、第 83 回 日本生化学会大会、2010 年 10 月、神戸
5. 鈴木理英子、田中正視、高梨正勝、**豊田裕夫**、黒田雅彦：ビルベリー抽出液による脂肪分化阻害効果. 第 33 回 日本分子生物学会年会、第 83 回 日本生化学会大会、2010 年 10 月、神戸
6. 野崎忠輔、菊地秀与、吉野雄大、袁 博、武内信、高橋昌幸、梨本正之、大山邦男、**豊田裕夫**：ヒト卵膜組織由来幹細胞の外的刺激に対する応答. 第 33 回 日本分子生物学会年会、第 83 回 日本生化学会大会、2010 年 10 月、神戸
7. 畑中 恵、富田幹雄、甲斐友視、**林 正弘**：末梢血リンパ球を用いた Lipopolysaccharide 誘発感染症時における薬物体内動態を予測する非侵襲的システム. 日本薬学会第 130 年会、2010 年 3 月、岡山
8. 瀧沢裕輔、北里拓哉、石坂 遥、神谷尚美、富田幹雄、**林 正弘**：Sodium nitroprusside の tight junction に与える影響、日本薬剤学会第 25 回年会、2010 年 5 月、徳島
9. 北里拓哉、瀧沢裕輔、石坂 遥、神谷尚美、富田幹雄、**林 正弘**：Aminoguanidine による小腸虚血再灌流障害の抑制効果の検討、日本薬剤学会第 25 回年会、2010 年 5 月、徳島
10. 青木友美、平野恭兵、高畑和彦、富田幹雄、**林 正弘**：腸管上皮細胞再構築を基盤とした選択的細胞間隙透過性の調節・制御、日本薬剤学会第 25 回年会、2010 年 5 月、徳島
11. 土井信幸、富田幹雄、**林 正弘**：アシルカルニチンによる tight junction の制御、日本薬剤学会第 25 回年会、2010 年 5 月、徳島
12. 北里拓哉、瀧沢裕輔、富田幹雄、**林 正弘**：小腸虚血再灌流障害に対する aminoguanidine の影響、第 54 回日本薬学会関東支部大会、2010 年 10 月、東京
13. 青木友美、平野恭兵、高畑和彦、富田幹雄、**林 正弘**：Claudin family を介した腸管上皮細胞の再構築、第 54 回日本薬学会関東支部大会、2010 年 10 月、東京
14. 瀧沢裕輔、北里拓哉、伊藤保彦、石坂 遥、神谷尚美、富田幹雄、**林 正弘**：ラット小腸における Sodium nitroprusside の消化管粘膜への影響、第 25 回日本薬物動態学会、2010 年 10 月、大宮
15. 北里拓哉、瀧沢裕輔、伊藤保彦、神谷尚美、石坂 遥、富田幹雄、**林 正弘**：小腸虚血再灌流障害における aminoguanidine の影響、第 25 回日本薬物動態学会、2010 年 10 月、大宮
16. 土井信幸、富田幹雄、木村あおい、**林 正弘**：臨床応用を想定した吸収促進剤としてのアシルカルニチンの有用性と安全性、第 25 回日本薬物動態学会、2010 年 10 月、大宮
17. 青木友美、平野恭兵、高畑和彦、富田幹雄、**林 正弘**：Claudin family を介した腸管上皮細胞 remodeling、第 25 回日本薬物動態学会、2010 年 10 月、大宮
18. 中南秀将、野口雅久、西嶋攝子、**笹津備規**：ニキビ患者より分離された表皮ブドウ球菌の薬剤感受性. 第 58 回日本化学療法学会総会、2010 年 6 月、長崎、
19. **野口雅久**：第 14 回日本小児 *H. pylori* 研究会. CagA から見た Asian Paradox、2010 年 3 月、東京
20. 笹木 優、野口雅久、**笹津備規**：*Helicobacter pylori* の球状化における *mreB* の発現. 日本薬学会第 130 年会、2010 年 3 月、岡山

21. 高木美和, 増田眞之, 田中祥子, 森崎裕哉, 松本 萌, 田中千菜美, 井戸信博, 大塚敬男, 西田昌史, 伊藤 操, 明石貴雄, 内海裕也, **平野俊彦**: 重症筋無力症患者末梢リンパ球における共刺激分子発現に免疫抑制薬物療法が及ぼす影響. 第 83 回 東京医科大学・東京薬科大学・免疫アレルギー研究会, 2010 年 6 月, 東京
22. 松本 萌, 増田眞之, 田中千菜美, 山田奈緒, 中島佳奈子, 田中祥子, 井戸信博, 大塚敬男, 西田昌史, 伊藤 傑, 内海裕也, **平野俊彦**: 重症筋無力症患者における T 細胞異常と治療応答性との関連 日本薬学会第 130 年会 2010 年 3 月 岡山
23. 田中千菜美, 松本 萌, 増田眞之, 山田奈緒, 中島佳奈子, 田中祥子, 井戸信博, 大塚敬男, 西田昌史, 伊藤 傑, 内海裕也, **平野俊彦**: 重症筋無力症患者におけるカルシニューリン阻害剤による治療の有用性に関する検討 日本薬学会第 130 年会 2010 年 3 月 岡山
24. 山田雄二, **野水基義**: 細胞接着ペプチドの医薬応用〜再生医療に向けて〜. 第 130 回日本薬学会, 2010 年 3 月, 岡山
25. 片岡輝, 松田佑二, 高橋直哉, **野水基義**, 吉川大和: ラミニン $\beta 1$ および $\gamma 1$ 鎖由来の合成ペプチドを基質に用いたラット肝細胞の培養. 第 17 回肝細胞研究会, 2010 年 6 月, 秋田
26. 山田雄二, 片桐文彦, 保住建太郎, **野水基義**: 細胞接着ペプチドを用いた機能性三次元培養システム. 第 42 回日本結合組織学会学術大会・第 57 回マトリックス研究会大会 合同学術集会, 2010 年 8 月, 秋田
27. 佐々木彩乃, 小田切大, 山田雄二, 保住建太郎, 片桐文彦, 吉川大和, **野水基義**: ラミニン-111 活性ペプチドを付加したキトサン膜の生物活性. 第 42 回日本結合組織学会学術大会・第 57 回マトリックス研究会大会 合同学術集会, 2010 年 8 月, 秋田
28. 保住建太郎, 藤森能, 片桐文彦, 吉川大和, **野水基義**: 混合ペプチド-キトサン膜を用いた異なるインテグリン間相互作用の解析. 第 42 回日本結合組織学会学術大会・第 57 回マトリックス研究会大会 合同学術集会, 2010 年 8 月, 秋田
29. 佐々木彩乃, 小田切大, 山田雄二, 保住建太郎, 片桐文彦, 吉川大和, **野水基義**: ラミニン-111 活性ペプチドを付加した機能性キトサン膜の生物活性. 第 59 回高分子討論会, 2010 年 9 月, 札幌
30. 山田雄二, 片桐文彦, 保住建太郎, 吉川大和, **野水基義**: ペプチド-高分子複合体による人工基底膜の創製. 第 59 回高分子討論会, 2010 年 9 月, 札幌
31. 保住建太郎, 小田切大, 佐々木彩乃, 山田雄二, 藤森能, 片桐文彦, 吉川大和, **野水基義**: ペプチド-キトサン膜における細胞表面受容体の種類と足場特性の相関関係. 第 59 回高分子討論会, 2010 年 9 月, 札幌
32. 大谷嘉典, 山口宜秀, 木谷 裕, 佐藤友美, 古市貞一, **馬場広子**: 貪食細胞の貪食には PLD4 が関与する. 第 33 回日本神経科学大会, 第 53 回日本神経化学学会大会, 第 20 回日本神経回路学会大会, 合同大会, 2010 年, 9 月, 神戸市
33. 大谷嘉典, 山口宜秀, 木谷裕, 佐藤友美, 古市貞一, **馬場広子**: 貪食細胞の貪食には PLD4 が関与する. 第 54 回日本薬学会関東支部大会, 2010 年, 10 月, 東京都
34. **深見希代子**: リン脂質代謝を介した生理機能〜皮膚からのメッセージ〜, 東京大学先端科学技術研究センター特別セミナー, 2010/10, 東京
35. 中村由和, 金丸佳織, **深見希代子**: ケラチノサイトにおける PLC $\beta 1$ の欠損は全身性の顆粒球増加を引き起こす, 2010 Biochemistry and Molecular Biology (ワークショップ), 2010/12, 神戸
36. 水上 薫, 雑賀 絢, 長澤香幸, 梶原昌朗, 秋山五香, 梅村真理子, 高橋滋, **高橋勇二**: 軟体動物エストロゲン受容体様タンパク質の Non-genomic function の解析, 第 32 回日本分子生物学会年会, 2010/12, 神戸
37. 清水悠介, 須永絵理, **高橋勇二**, 根本 直: NMR-メタボリック・プロファイリングによるマウス新生仔尿の解析, 2010 年 ICGN マウス研究会, 2010/02, 茨木市
38. 青山悟, 大森敏明, 青西享, 井上雅司, **宮川博義**: 交流細胞外電場に対するニューロンの受動的膜電位応答の形態依存性. 電子情報通信学会 NC 研究会 2010/3 東京
39. 角田敬正, 大森敏明, **宮川博義**, 岡田真人, 青西 享: 粒子フィルタによる細胞内 Ca^{2+} 動態の推定〜実データへの応用〜. 電子情報通信学会 NC 研究会 2010/3 東京

【2009】

1. 松本江里子, 内手 昇, **豊田裕夫**: アポトーシスを介したインフルエンザウイルス感染のヒト肝臓がん HepG2 細胞に及ぼす細胞変性作用. 日本薬学会第 129 年会, 京都, 2009 年 3 月 京都
2. 吉野雄大, 袁 博, 武市 信, 貝瀬利一, 豊田裕夫: ヒト卵膜由来正常細胞に対する亜ヒ酸の影響 第 15 回ヒ素シンポジウム, 2009 年 11 月, 大阪

3. 吉野雄大、袁博、武市信、大山邦男、貝瀬利一、豊田裕夫：Effects of arsenic on normal cells from human fetal membranes. 第 32 回日本分子生物学会年会, 2009 年 12 月、横浜
4. 野崎忠輔、吉野雄大、袁 博、坂上正行、太田 力、蒲生 忍、武内 信、大山邦男、貝瀬利一、**豊田裕夫**：Response to oxidative stress in stem cells prepared from human fetal membrane. 第 32 回日本分子生物学会年会、2009 年 12 月、横浜
5. 坂上正行、新屋敷康、宮本麻美子、太田 力、**豊田裕夫**、蒲生 忍：Gene expression patterns of pluripotentstem cells originated from human amnion. 第 32 回日本分子生物学会年会、2009 年 12 月、横浜
6. 田畑真一、袁 博、**豊田裕夫**：Potent antiproliferative activity of pyrrolidine dithiocarbamate (PDTC) against small lung cancer cells. 第 32 回日本分子生物学会年会、2009 年 12 月、横浜
7. 畑中 恵、富田幹雄、中池万里子、**林 正弘**：薬物の体内動態を予測する非侵襲的システムの構築 日本薬学会第 24 年会、2009 年 5 月、静岡
8. 畑中 恵、富田幹雄、**林 正弘**：末梢血リンパ球を用いた薬物体内動態変動の予測 日本薬物動態学会第 24 回年会、2009 年 11 月、京都
9. 高木敦司、出口隆造、河合 隆、野口雅久、**笹津備規**：クラリスロマイシン耐性 *H. pylori* 除菌におけるテプレノンと *L. gasseri* OLL2726 併用の効果についての検討. 第 15 回日本ヘリコバクター学会、東京、2009 年 6 月
10. 野口雅久、中南秀将、浜田幸宏、矢後和夫、**笹津備規**：アカントアメーバに対する抗真菌薬の感受性測定. 第 57 回日本化学療法学会総会、東京 2009 年 6 月
11. 藤塚一行、明石貴雄、堺 智津子、**野口雅久**：入院患者に持参薬を使用することによる経済効果 第 163 回東京医科大学医学会総会 2009 年 6 月、東京
12. 山田尚広、林原絵美子、野口雅久、**笹津備規**：糞便中の *Helicobacter pylori* の Clarithromycin 感受性解析に基づくテラーメイド除菌療法. 日本薬学会第 129 年会、2009 年 3 月、京都
13. 笹木 優、野口雅久、**笹津備規**：蛍光顕微鏡を用いた牛乳中汚染細菌の迅速検出法の開発. 日本薬学会第 129 年会、2009 年 3 月、京都
14. **平野俊彦**：教育講演 免疫抑制剤のテラーメイド医療 1. 末梢血リンパ球の免疫抑制薬感受性に基づくテラーメイド医療. 第 25 回日本 TDM 学会・学術大会 2009 年 5 月、千葉
15. 谷口雅彦、竹内裕紀、畝崎 榮、奥山 清、明石貴雄、松野直徒、葦沢龍人、長尾 桓、**平野俊彦**：腎移植の薬物療法管理ステロイドを安全に減量する検査方法の開発. 日本薬学会 129 年会 2009 年 3 月、京都
16. 山田奈緒、中島佳奈子、田中祥子、増田眞之、井戸信博、大塚敬男、西田昌史、内海裕也、**平野俊彦**：重症筋無力症患者末梢 T 細胞における P 糖タンパク質機能および Th1/Th2 バランスに免疫抑制薬物療法が及ぼす影響. 日本薬学会 129 年会 2009 年 3 月、京都
17. 疋田絵梨、貝瀬利一、**平野俊彦**：ヒ素化合物の白血病細胞株およびヒト末梢血単核細胞に対する作用の検討. 日本薬学会 129 年会 2009 年 3 月、京都
18. 逸見佳代、**平野俊彦**：ヒトメラノーマ細胞 A375 においてメトキシ基およびフルオロ基を有するカルコン誘導体は細胞周期を停止させアポトーシスを誘導する. 日本薬学会 129 年会 2009 年 3 月、京都
19. 蔵品良祐、大屋敷純子、**平野俊彦**、大屋敷一馬：成人 T 細胞白血病細胞に対する heat shock protein 90 阻害剤の増殖抑制効果に関する検討. 日本薬学会 129 年会 2009 年 3 月、京都
20. 樋渡陽子、逸見佳代、貝瀬利一、**平野俊彦**：メラノーマ細胞におけるヒ素化合物の増殖および浸潤抑制作用の検討. 日本薬学会 129 年会 2009 年 3 月、京都
21. 片岡輝、松田佑二、高橋直哉、**野水基義**、吉川大和：ラミニン-111 由来の合成ペプチド A1 (RQVFQVAYII-IKA) を基質に用いたラット肝細胞の培養. 第 16 回肝細胞研究会, 2009 年 6 月、山形
22. 片岡輝、松田佑二、**野水基義**、吉川大和：ラミニン $\beta 1$ 鎖および $\gamma 1$ 鎖由来細胞接着ペプチドライブラリーを用いた肝細胞接着ペプチドの探索と肝細胞培養. 第 58 回高分子討論会, 2009 年 9 月、熊本
23. 佐々木彩乃、小田切大、山田雄二、保住建太郎、吉川大和、片桐文彦、**野水基義**：ラミニン活性ペプチドを付加した機能性キトサン膜の生物活性. 第 58 回高分子討論会, 2009 年 9 月、熊本
24. 保住建太郎、小林一樹、藤森能、片桐文彦、吉川大和、門谷裕一、**野水基義**：異なる細胞表面受容体間のシナジェティック効果を誘起する医用材料の開発. 第 58 回高分子討論会, 2009 年 9 月、熊本

25. 山田雄二、片桐文彦、保住建太郎、**野水基義**：細胞接着ペプチドを用いた機能性三次元培養システム。第 58 回高分子討論会, 2009 年 9 月, 熊本
26. 保住建太郎、小林一樹、片桐文彦、吉川大和、門谷裕一、**野水基義**：異なる細胞表面受容体に結合するペプチドを用いた受容体間相互作用の解析。第 46 回ペプチド討論会, 2009 年 11 月, 北九州
27. 高木雅晴、大賀有希子、竹山一基、片桐文彦、保住建太郎、吉川大和、**野水基義**：バイオマテリアルとしての細胞接着性ペプチド線維。第 46 回ペプチド討論会, 2009 年 11 月, 北九州
28. 山崎ちさと、門谷裕一、保住建太郎、小杉日登美、浅田真一、**野水基義**：小出隆規：受容体特異的な細胞接着を制御する人工コラーゲンの開発。第 46 回ペプチド討論会, 2009 年 11 月, 北九州
29. 大谷嘉典、山口宜秀、木谷裕、池中一裕、佐藤友美、古市貞一、**馬場広子**：アメボイドマイクログリアにおける PLD4 の解析。第 52 回日本神経化学会（伊香保）大会, 2009 年 6 月, 群馬
30. 太田百絵、豊田雅士、山崎-井上麻由、**深見希代子**：梅澤明弘. ヒト間葉系幹細胞の骨分化における糖脂質糖鎖の機能解析、第 3 回 GLIT(糖鎖産業技術フォーラム)、2009/5、東京
31. **深見希代子**：生命現象におけるリン脂質代謝の重要性、国立生育医療センターセミナー、2009/5、東京
32. 山口英樹、竹尾由希子、吉田周平、河内全、中村由和、**深見希代子**：浸潤突起形成における脂質ラフトとカベオリンの役割、第 61 回日本細胞生物学会（ワークショップ）、2009/6、名古屋
33. 柴山奈美、河内全、五十嵐隆公、中村由和、山口英樹、**深見希代子**：Phospholipase C α 3 は Neuro2a 細胞における神経突起伸長に關与する、第 61 回日本細胞生物学会大会、2009/6、名古屋
34. 平田真之、石井里佳、一戸学、中村由和、河内全、山口英樹、**深見希代子**：肥満におけるホスホリパーゼ Cdelta1 の生理機能解析、第 61 回日本細胞生物学会大会、2009/6、名古屋
35. 稲野邊俊一、中村由和、一戸学、平田真之、河内全、山口英樹、**深見希代子**：創傷治癒におけるホスホリパーゼ C α 1 の役割、第 51 回日本脂質生化学会、2009/7、名古屋
36. 河内 全、五十嵐隆公、柴山奈美、中原真道、中村由和、山口英樹、**深見希代子**：Neuro2a 細胞の神経突起伸長における PLC α 3 の機能解析、第 51 回日本脂質生化学会、2009/7、名古屋
37. 山口英樹、**深見希代子**：脂質ラフトとカベオリン-1 はヒト乳癌細胞による浸潤突起形成及び細胞外基質の分解に必要である、第 68 回日本癌学会学術総会、2009/10、横浜
38. 岡本奈緒子、安川麻美、毎田佳子、工富知子、**深見希代子**：William C. Hahn、増富健吉. hTERT と核小体 GTP 結合タンパク質 GNL3L/NS は腫瘍形成能を制御する、第 68 回日本癌学会学術総会、2009/10、横浜
39. **深見希代子**、平田真之、石井里佳、一戸学、中村由和：ホスホリパーゼ C δ 1 は様々な生理機能に關与する、第 82 回日本生化学会大会、2009/10、神戸
40. 中村由和、一戸学、平田真之、高橋佐織、**深見希代子**：ホスホリパーゼ C delta1 は Foxn1 下流に位置し毛の形成を制御している、第 82 回日本生化学会大会、2009/10、神戸
41. 河内 全、小堀真平、宮崎聡一郎、中村由和、山口英樹、**深見希代子**：大腸癌細胞における vitaminD レセプター依存的な E-cadherin の発現誘導に PIP kinase II β が關与する、第 82 回日本生化学会大会、2009/10、神戸
42. 金丸佳織、中村由和、河内 全、山口英樹、**深見希代子**：白血球の機能、分化におけるホスホリパーゼ δ 1 の機能解析、第 82 回日本生化学会大会、2009/10、神戸
43. 高橋佐織、一戸学、中村由和、平田真之、河内全、山口英樹、**深見希代子**：PLC δ 1 による毛包形態および毛の構成ケラチン発現の制御、第 82 回日本生化学会大会、2009/10、神戸
44. 石井里佳、平田真之、鈴木睦美、松岡翔一、中村由和、河内全、山口英樹、**深見希代子**：脂肪細胞形成におけるホスホリパーゼ C δ 1 の生理機能解析、第 82 回日本生化学会大会、2009/10、神戸
45. **深見希代子**：リン脂質代謝が創る生命のしくみ、群馬大学生体調節研究所グローバル COE 特別セミナー、2009/2、前橋
46. 岡本奈緒子、安川麻美、毎田佳子、工富知子、**深見希代子**、Hahn WC、増富健吉：The interaction of hTERT and nucleolar GTP-binding protein GNL3L and Nucleostemin regulates tumor initiating cell behavior、第 32 回日本分子生物学会年会 2009/12、横浜
47. 雑賀絢、水上 薫、村田将吾、長澤香幸、高橋 滋、**高橋勇二**：軟体動物中枢神経におけるエストロゲン受容体の発現とその機能解析、日本動物学会、日本動物学会第 81 回東京大会、2009/9
48. Fujii K, Chida Y, Umemura M, Yoshimi T, Takahashi S, **Takahashi Y**：Acceleration of pulmonary neuroendocrine cell (PNEC) differentiation by Shh signal inhibitor. 第 31 回日本分子生物学会年会、2009/12、横浜

49. Tsunoda T, Omori T, **Miyakawa H**, Okada M, Aonishi T : Estimation of intracellular calcium ion concentration and Ca influx by nonlinear state space modeling. 第 32 回日本神経科学学会大会 2009/9 名古屋
50. Aoyama S, Omori T, Aonishi T, Inoue M, **Miyakawa H** : Morphology dependence of the membrane potential response of a branched neuron for extracellular electric field : a modeling study. 第 32 回日本神経科学学会大会、2009/9 名古屋
51. Mounai H, Omori T, Okada M, Inoue M, **Miyakawa H**, Aonishi T : An analytical solution of the cable equation predicts frequency preference of a cylindrical cable in response to extracellular fields. 第 32 回日本神経科学大会、2009/9 名古屋

【2008】

1. 袁 博、大山邦男、武市 信、**豊田裕夫** : Inducible nitric oxide synthase 遺伝子導入により誘導される初代培養ヒト卵膜平滑絨毛膜細胞 (Chorion-cell) のアポトーシス. 医療薬学フォーラム 2008/第 16 回 クリニカルファーマシーシンポジウム、2008 年 7 月、東京
2. 白井あゆみ、高木雅晴、輪湖 碧、武市 信、**豊田裕夫** : ヒト卵膜組織由来初代培養細胞の幹細胞の特性解析および肝細胞への分化能の検討. BMB2008 (第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会 合同大会)、2008 年 12 月、神戸
3. 中池万里子、富田幹雄、畑中 恵、**林 正弘** : 末梢血リンパ球を用いた感染症病態時における薬物体内動態予測の可能性. 日本薬学会第 128 年会、2008 年 3 月、横浜
4. 畑中 恵、富田幹雄、中池万里子、**林 正弘** : Lipopolysaccharide 誘発感染症時における薬物体内動態に関する末梢血リンパ球に基づく予測. 医療薬学フォーラム 2008/第 16 回クリニカルファーマシーシンポジウム、2008/7、東京
5. 成井浩二、野口雅久、**笹津備規** : 環境分離緑膿菌の薬剤感受性. 第 81 回日本細菌学会総会、2008 年 3 月、京都
6. 林原絵美子、河合隆、野口雅久、**笹津備規** : H. pylori における PBP1, 2, 3 変異とアモキシシリン耐性との関連. 第 81 回日本細菌学会総会、2008 年 3 月、京都
7. 石田なつみ、野口雅久、中南秀将、**笹津備規** : 尋常性座瘡患者より分離した Propionibacterium acnes の薬剤感受性. 日本薬学会第 128 年会、2008 年 3 月、横浜
8. 田沼道也、林原絵美子、野口雅久、**笹津備規** : タイ小児の Helicobacter pylori 感染率と薬剤感受性の検討. 日本薬学会第 128 年会、2008 年 3 月、横浜
9. 林原絵美子、河合 隆、野口雅久、**笹津備規** : Helicobacter pylori の clarithromycin 低度耐性に関与する新規の変異部位について. 第 7 回微生物研究会 2008 年 6 月、東京
10. 桑原健太郎、桑原奈津子、福永慶隆、Surasak Boonyaritichakij、田沼道也、林原絵美子、野口雅久、**笹津備規** : タイ国チェンマイ小児の糞便を用いた H. pylori の CagA タイピング. 第 14 回日本ヘリコバクター学会、2008 年 6 月、神戸
11. 林原絵美子、田沼道也、野口雅久、桑原健太郎、福永慶隆、Surasak Boonyaritichakij、**笹津備規** : タイ小児の糞便を用いた Helicobacter pylori の検出および病原因子 CagA の解析. 第 20 回微生物シンポジウム、2008 年 9 月、岐阜
12. 藏品良祐、大屋敷純子、**平野俊彦**、大屋敷一馬 : Heat shock protein 90 阻害剤による成人 T 細胞性白血病細胞の増殖抑制機構に関する検討. 日本薬学会 128 年会 2008 年 3 月、横浜
13. 中島佳奈子、田中祥子、増田眞之、井戸信博、大塚敬男、西田昌史、内海裕也、**平野俊彦** : 重症筋無力症患者末梢血単核細胞における P 糖タンパク質機能および制御性 T 細胞が治療応答性に及ぼす影響. 日本薬学会 128 年会 2008 年 3 月、横浜
14. 天野慶文、田中祥子、中林巖、吉川憲子、明石真和、吉田雅治、高坂聡、奥山清、**平野俊彦** : SLE 患者末梢血単核細胞における P 糖蛋白質機能と病態との関連 日本薬学会 128 年会 2008 年 3 月、横浜
15. **野水基義** : 細胞接着分子から創薬へ. 8th IBB Seminar, 2008 年 1 月、東京
16. 三輪隆博、松田佑二、高橋直哉、**野水基義**、吉川大和 : ラミニン $\alpha 1$ 鎖由来の合成ペプチドを用いたラット肝細胞の培養. 第 40 回日本結合組織学会学術大会/第 55 回マトリックス研究会大会 合同学術大会、2008 年 5 月、東京
17. 保住建太郎、山縣夏美、小林一樹、小田切大、藤森能、吉川大和、**野水基義** : ペプチド-キトサン膜の創製 -マトリックス工学への応用. 第 22 回キチン・キトサンシンポジウム、2008 年 8 月、新潟
18. 藤森能、小田切大、保住建太郎、吉川大和、**野水基義** : 複数のペプチドを固定化した機能性キトサン膜. 第 57 回高分子討論会、2008 年 9 月、大阪

19. 佐々木彩乃、小田切大、藤森能、保住建太郎、吉川大和、**野水基義**：ラミニン由来活性ペプチドを付加した機能性キトサン膜の作製。第 57 回高分子討論会, 2008 年 9 月, 大阪
20. 原祐子、田口雄三、漆畑俊哉、**野水基義**、山田真路：アミロイド様線維形成ペプチドと DNA からなるバイオマトリックスの創製」。第 57 回高分子討論会, 2008 年 9 月, 大阪
21. Otagiri D, Fujimori C, Sasaki A, Wakai Y, Uchida T, Hozumi K, Kikkawa Y, **Nomizu M** : Peptide-chitosan matrices using laminin-111 peptides. 第 45 回ペプチド討論会, 2008 年 10 月, 東京
22. Yamada Y, Hozumi K, **Nomizu M** : Cell adherent material using synthetic peptides. 第 45 回ペプチド討論会, 2008 年 10 月, 東京
23. Akizuki T, Takahama Y, Matsuda Y, Miwa T, Hozumi K, **Nomizu M**, Kikkawa Y : Identification of laminin-111 peptides active for adhesion of hepatic sinusoidal endothelial cells. 第 45 回ペプチド討論会, 2008 年 10 月, 東京
24. Fujimori C, Otagiri D, Hozumi K, Kikkawa Y, **Nomizu M** : Effect of mixed peptide-chitosan membranes on cell adhesion. 第 45 回ペプチド討論会, 2008 年 10 月, 東京
25. 山口宜秀、宮城雄大、石川詩帆、**馬場広子**：ミエリン画分におけるミオシン 1D の解析。第 51 回日本神経化学学会大会、2008 年 9 月、富山
26. 大谷嘉典、山口宜秀、吉川文生、佐藤友美、古市貞一、**馬場広子**：生後初期マウス小脳における PLD4 発現の解析。第 51 回日本神経化学学会大会、2008 年 9 月、富山
27. 一戸 学、中村由和、山口英樹、**深見希代子**：Phospholipase Cd1 は Foxn1 下流で体毛形成に関与する。第 50 回日本脂質生化学会、2008/6、徳島
28. 河内 全、五十嵐隆公、中原真道、中村由和、山口英樹、**深見希代子**：PLCd3 は Neuro2a 細胞における神経突起伸長に関与する。第 50 回日本脂質生化学会 2008/6、徳島
29. 山口英樹、**深見希代子**：浸潤性乳癌細胞における浸潤突起形成の分子機構。第 60 回日本細胞生物学会、2008/7、横浜
30. 河内 全、五十嵐隆公、中村由和、山口英樹、**深見希代子**：Phospholipase Cd3 は Neuro2a 細胞における神経突起伸長に関与する。第 60 回日本細胞生物学会大会 2008/6、横浜
31. 櫻井和之、平田真之、中村由和、河内 全、山口英樹、**深見希代子**：Phospholipase Cd3 は myosinVi と結合し内耳有毛細胞において共発現する。第 60 回日本細胞生物学会、2008/6、横浜
32. 稲野邊俊一、一戸 学、中村由和、平田真之、河内 全、山口英樹、**深見希代子**：創傷治癒におけるホスホリパーゼ Cd1 の役割。第 60 回日本細胞生物学会、2008/6、横浜
33. 黒川 裕、阪上-沢野朝子、**深見希代子**、濱 裕、宮脇敦史：Fucci トランスジェニックマウスを用いた組織発生における細胞周期の解析。第 60 回日本細胞生物学会、2008/6、横浜
34. **深見希代子**：ホスホリパーゼ Cd1 を介した毛包形成と表皮恒常性維持のメカニズム。第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会(シンポジウムオーガナイザー、招待講演)、2008/12、神戸
35. 山口英樹、**深見希代子**：浸潤突起形成におけるイノシトールリン脂質の役割。第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会 (シンポジウム、招待講演)、2008/12、神戸
36. 河内 全、五十嵐隆公、中原真道、柴山奈美、中村由和、山口英樹、**深見希代子**：ホスホリパーゼ Cd3 は Neuro2a 細胞における神経突起伸長に関与する、第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会。2008/12、神戸
37. 一戸 学、中村由和、平田真之、山口英樹、**深見希代子**：Phospholipase C-delta1 は Foxn1 下流で体毛形成に関与する。第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会, 2008/12, 神戸
38. 平田真之、一戸 学、櫻井和之、中村由和、河内 全、山口英樹、**深見希代子**：C3H10T1/2 間葉系幹細胞の脂肪細胞分化における PLCdelta1 の関与、第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会。2008/12、神戸
39. 櫻井和之、平田真之、石井里佳、中村由和、河内 全、山口英樹、**深見希代子**：MyosinVI の膜輸送機能におけるホスホリパーゼ Cd3 の関与、第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会。2008/12、神戸
40. 稲野邊俊一、一戸 学、中村由和、平田真之、河内 全、山口英樹、**深見希代子**：創傷治癒における Phospholipase Cd1 の役割、第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会。2008/12、神戸
41. **高橋勇二**、地田義明、古堅裕、加藤由紀子、井口孝一、高橋 滋、コラーゲンゲル上での低酸素培養がヒトおよびハムスター胎児肺上皮細胞の神経内分泌細胞への分化を促進する第 55 回マトリックス研究会 2008/5、東京

42. 清水悠介、須永絵里、青柳 俊、中村明日香、広瀬秀徳、高橋滋、根本直、**高橋勇二**：新生仔マウス尿を対象とした微量試料へのNMR-メタボリック・プロファイリング法の応用の試み、第62回日本栄養・食糧学会大会 2008/5、埼玉
43. 清水悠介、高橋 滋、須永絵理、青柳 俊、金澤健治、**高橋勇二**、根本直：希釈試料によるNMRを利用した非標的メタボローム解析法、日本ヒトプロテオーム機構第6回大会、2008/9、大阪
44. 清水悠介、高橋 滋、須永絵理、青柳 俊、金澤健治、**高橋勇二**、根本 直：Non-target metabolic profiling with micro-volume samples by conventional solution NMR spectrometers、CBI学会年会 2008/10、東京
45. 清水悠介、高橋 滋、須永絵理、青柳 俊、金澤健治、**高橋勇二**、根本 直：マウス新生仔尿のNMR-メタボリック・プロファイリング解析、第47回NMR討論会、2008/11、つくば
46. 森本高子、野辺地真理、本間光史朗、**宮川博義**：シナプス後細胞内CaMKII活性化によるグルタミン酸受容体局在調節機構、第31回日本神経科学大会 2008/7 東京

【2007】

1. 大山邦男、松永茂弘、広部千恵子、**豊田裕夫**：Vitex-agnus-castus 果実から得られたエタノール抽出物の、サイトメガロウイルスおよびインフルエンザウイルスに対する感染抑制作用の検討。日本薬学会 127 年会、2007 年 3 月、富山
2. 袁 博、大山邦男、別所俊夫、内手 昇、**豊田裕夫**：ヒト卵膜由来初代培養細胞に対する inducible nitric oxide synthase 遺伝子の導入。日本薬学会 127 年会、2007 年 3 月、富山
3. 鈴木雅之、五来武郎、内手 昇、**豊田裕夫**：Cytomegalovirus 感染による二種の正常二倍体胎児肺繊維芽細胞の応答。ファーマ・バイオフィオーラム 2007、2007 年 12 月、大阪
4. 鈴木雅之、五来武郎、内手 昇、**豊田裕夫**：Cytomegalovirus 感染による二種の正常二倍体胎児肺繊維芽細胞の応答。日本薬学会 128 年会、2007 年 3 月、横浜
5. 竹田裕治、白井あゆみ、遠藤明香、別所俊夫、**豊田裕夫**：ヒト卵膜由来細胞に対する幹細胞の表現型の検討。第7回日本再生医療学会総会、2008年3月、名古屋
6. 中池万里子、富田幹雄、**林正弘**：腸管吸収性および体内動態を予測する非侵襲的システムの開発。日本薬剤学会第22年会、2007年5月、東京
7. 中池万里子、富田幹雄、**林正弘**。Prediction of intestinal drug absorption and hepatic disposition by non-invasive method using peripheral blood lymphocyte。第22回日本薬物動態学会、2007年10月、仙台
8. 工藤一郎、入江徹美、宮崎智、山元弘、中村明弘、市川厚、伊藤喬、伊藤智夫、増野匡彦、原博、**笹津備規**：薬学共用試験 CBT 第1回トライアル報告。第39回日本医学教育学会学会、2007年7月、盛岡
9. 林原 絵美子、田沼 道也、河合 隆、野口 雅久、**笹津 備規**：糞便を用いた *Helicobacter pylori* のテラーメイド除菌療法。第19回微生物シンポジウム、2007年9月、東京
10. 若林 萌、成井 浩二、野口 雅久、**笹津 備規**：トリプトファン代謝物による微生物の増殖抑制効果。第53回日本化学療法学会東日本支部総会、2007年10月、東京
11. 恩田 健二、長島 真洋、川久保 洋、井上 正太、**平野 俊彦**、岡 希太郎：表皮角化細胞において MEK/ERK 阻害剤は TNF α による低下したグルココルチコイド感受性を亢進する 第77回東京医科大学・東京薬科大学・免疫アレルギー研究会 2007年6月、東京
12. 中島佳奈子、田中祥子、齋藤豊和、若田宣雄、**平野俊彦**：重症筋無力症患者における末梢血単核細胞のカルシニューリン阻害剤感受性に関する検討第17回 日本医療薬学会年会、2007年9月、前橋
13. 田中祥子、**平野俊彦**、若田宣雄、齋藤豊和：重症筋無力症患者末梢血単核細胞におけるカルシニューリン阻害剤感受性およびP糖蛋白質機能と薬物応答性との関連 第28回日本臨床薬理学会年会 2007年11月、宇都宮
14. 荒井佳恵、大久保ゆかり、**平野俊彦**、坪井良治：溶血性連鎖球菌由来スーパー抗原 (SPEA) で刺激した乾癬患者末梢血単核細胞に対する活性型ビタミンD3の増殖抑制効果 第78回東京医科大学・東京薬科大学・免疫アレルギー研究会、2007年12月、東京
15. 田中祥子、齋藤豊和、若田宣雄、**平野俊彦**：重症筋無力症患者末梢血単核細胞におけるP糖蛋白質機能とカルシニューリン阻害剤応答性との関連 第1回 次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム 2007年12月、東京
16. **野水基義**：マトリックスタンパクの分子解剖と医薬応用。日本薬学会第128年会、2007年3月、横浜

17. 高木 崇、岡部晃一、谷口正和、大町賢吾、鮫島輝行、保住建太郎、吉川大和、**野水基義**: 痔疾用剤であるトリペノシドによる基底膜分子・ラミニンの発現誘導. 日本薬学会第 128 年会, 2007 年 3 月, 横浜
18. Urushibata S, Suzuki N, Hozumi K, Kikkawa Y, Yamada Y, **Nomizu M**: Identification of the sequence with a heparin and α -dystroglycan binding activity in the laminin α 2 chain LG4-5 module. 第 39 回日本結合組織学会学術大会, 2007 年 5 月, 東京
19. Hozumi K, Suzuki N, Nielsen PK, **Nomizu M**, Yamada Y: Laminin α 1 chain LG4 module promotes cell adhesion through syndecans and cell spreading through integrin α 2 β 1 distinct from laminin-1. 第 39 回日本結合組織学会学術大会, 2007 年 5 月, 東京
20. Kikkawa Y, Takahashi N, **Nomizu M**: Primary culture of hepatocytes on synthetic peptides derived from laminin-111. 第 39 回日本結合組織学会学術大会, 2007 年 5 月, 東京
21. Okamoto O, Fujiwara S, Takahashi N, Suzuki A, **Nomizu M**, Adachi E, Ebihara T, Hattori T: Analysis of interaction between extracellular matrix dermatopontin and collagen. 第 39 回日本結合組織学会学術大会, 2007 年 5 月, 東京
22. 松田佑二、高橋直哉、**野水基義**、吉川大和: ラミニン-111 由来の合成ペプチドを基質に用いたラット肝細胞の培養. 第 14 回肝細胞研究会, 2007 年 6 月, 鹿児島
23. **野水基義**: 日本-アメリカ-カナダ、どこで研究したい? 第 47 回 生命科学 夏の学校, 2007 年 8 月, 埼玉
24. 小田切大、山縣夏美、吉川大和、保住建太郎、吉川大和、**野水基義**: 細胞接着ペプチドを付加した機能性キトサン膜の作成と生物活性. 第 56 回高分子討論会, 2007 年 9 月, 名古屋
25. 保住建太郎、山縣夏美、小田切大、吉川大和、山田吉彦、**野水基義**: ラミニン LG4 モジュールをミミックした多機能性ペプチド-キトサン膜の創製. 第 56 回高分子討論会, 2007 年 9 月, 名古屋
26. 藤森 能、山縣夏美、小田切大、保住建太郎、吉川大和、**野水基義**: 2 種類のレセプターに作用するペプチド-キトサン膜. 第 56 回高分子討論会, 2007 年 9 月, 名古屋
27. 松田佑二、高橋直哉、**野水基義**、吉川大和: ラミニン-111 由来の合成ペプチドを培養基質に用いた肝細胞機能の制御. 第 10 回日本組織学会, 2007 年 11 月, 東京
28. Hozumi K, Yamagata N, Otagiri D, Kikkawa Y, Kadoya Y, **Nomizu M**: Peptide-chitosan membrane mimicking the dual-function of laminin α 1 chain LG4 module. 第 44 回ペプチド討論会, 2007 年 11 月, 富山
29. Uchiyama Y, Suzuki N, Hozumi K, Kikkawa Y, **Nomizu M**: Identification of heparin binding sequences in the laminin α 5 chain LG4-5 module. 第 44 回ペプチド討論会, 2007 年 11 月, 富山
30. Koike Y, Hozumi K, Kikkawa Y, **Nomizu M**: Biologically active sequences in the globular domain of laminin gamma2 chain. 第 44 回ペプチド討論会, 2007 年 11 月, 富山
31. Hayashi T, Hozumi K, Kikkawa Y, **Nomizu M**: Identification of biologically active sites on the N-terminal domain of laminin alpha2 chain. 第 44 回ペプチド討論会, 2007 年 11 月, 富山
32. Hozumi K, Yamagata N, Otagiri D, Kikkawa Y, Kadoya Y, **Nomizu M**: Peptide-chitosan membrane mimicking the dual-function of laminin α 1 chain LG4 module. 第 44 回ペプチド討論会, 2007 年 11 月, 富山
33. 吉川大和、佐々木隆子、Mai Tuyet Nguyen、**野水基義**、三高俊広、Miner JH: ラミニン α 5 鎖の LG1-3 における Lutheran/B-CAM と integrin α 3 β 1/ α 6 β 1 の結合. 第 30 回日本分子生物学会年会・第 80 回生化学会大会合同大会, 2007 年 12 月, 横浜
34. 宮城雄大、山口宜秀、**馬場広子**: Analysis of myelin proteins using CTAB/SDS-PAGE. 第 30 回 日本神経科学大会、第 50 回日本神経化学大会、第 17 回日本神経回路学会大会、合同大会, 2007/9, 横浜
35. 山口英樹、**深見希代子**: 浸潤突起形成の分子機構と癌浸潤転移における役割. 第 40 回日本発生物学会第 59 回日本細胞生物学会合同大会 (ミニシンポジウム、招待講演)、2007/5、福岡
36. 中原真道、橋口祥子、永田静香、山口英樹、**深見希代子**: 神経細胞におけるホスホリパーゼ Ch 2 の生理機能の解析. 第 49 回日本脂質生化学会、2007/6、札幌
37. 一戸 学、中村由和、**深見希代子**: PLCd1 の欠損は皮膚炎症を惹起する、第 49 回日本脂質生化学会、2007/6、札幌
38. 平田真之、中村 由和、**深見 希代子**: 毛形成におけるホスホリパーゼ Cd1 の生理機能の解析、第 49 回日本脂質生化学会、2007/6/6、札幌
39. 一戸 学、中村由和、佐井賢太郎、**深見希代子**: 皮膚炎症の惹起におけるホスホリパーゼ C-d1 の役割、第 77 回東京医科大学・東京薬科大学・免疫アレルギー研究会、2007/6、東京

40. 深見希代子：幹細胞分化異常がもたらす上皮系腫瘍形成におけるリン脂質代謝の関与、がん特定班会議、2007/6、東京
41. 深見希代子：神経機能における新規ホスホリパーゼ C と G タンパク質の相互作用、G タンパク質班会議、2007/7、東京
42. 深見希代子：ホスホリパーゼ C シグナリングと病態、第 69 回バイオサイエンス研究会、2007、神戸
43. 深見希代子：リン脂質が創る生命のしくみ、東京医科歯科大学セミナー、2007/10、東京
44. 深見希代子：「がん発生メカニズム」、東京医大がん専門薬剤師に対する研修、2007/10、東京
45. 深見希代子：「迷いながら、一生懸命」第 40 回日本薬剤師会学術総会シンポジウム、2007/10、神戸
46. 橋口祥子、中原真道、永田静香、山口英樹、深見希代子：神経細胞特異的に発現するホスホリパーゼ C(PLC) η 2 の結合タンパク質の解析、日本生化学会、分子生化学会合同、2007/12、横浜
47. 五十嵐隆公、中村由和、河内 全、山口英樹、深見希代子：ホスホリパーゼ C(PLC)d3 の神経突起伸長への関与、日本生化学会、分子生化学会合同、2007/12、横浜
48. 櫻井和之、平田真之、中村由和、河内 全、山口英樹、深見希代子：Phospholipase Cd3 は myosin IV と結合し内耳有毛細胞において共発現する 第 30 回日本分子生物学会年会・第 80 回日本生化学会大会 合同大会、2007/12、横浜
49. 地田 義明、古堅 裕、広瀬 秀徳、吉見 立也、高橋 滋、高橋 勇二：培養細胞系を用いた肺神経内分泌細胞の分化機構の解析。第 30 回日本分子生物学会年会、第 80 回日本生化学会大会合同大会 2007/12、横浜
50. Sasajima R, Miyakawa H, Morimoto-Tanifuji T: Classification of Bursting Segmental nerve Activity that Regulates Movement in Drosophila Larvae. 第 8 回ショウジョウバエ研究集会、2007/7、淡路島
51. 森本-谷藤高子、渋谷謙吾、宮川博義：ショウジョウバエ神経筋シナプスにおける活動依存的グルタミン酸受容体局在調節機構の解明 Neuro2007(第 30 回日本神経科学大会、第 50 回日本神経化学会大会、第 17 回日本神経回路学会大会)、2007/9 横浜
52. 太田桂輔、青西亨、渡部重夫、宮川博義、大森敏明、岡田真人：ベイズ統計に基づいた海馬 CA1 錐体細胞の摂動応答計測 Neuro2007、2007/9 横浜
53. 森本高子、笹島留衣子、宮川博義：ショウジョウバエ幼虫の運動を制御する神経回路の解析 第 45 回日本生物物理学会、2007/12 横浜

【2006】

1. 成井浩二、野口雅久、笹津備規：移植後組織グラフトによる微生物の増殖抑制効果 第 54 回日本化学療法学会総会、2006 年 5 月、東京
2. 佐藤 晃子、野口 雅久、中南 秀将、成井 浩二、笹津 備規：皮膚疾患由来黄色ブドウ球菌における薬剤感受性およびフルオロキノロン耐性の遺伝子学的解析。第 80 回日本細菌学会、2007 年 3 月、大阪
3. 成井浩二、野口雅久、笹津備規：移植後組織グラフトによる微生物の増殖抑制効果とメカニズムの解析。第 80 回日本細菌学会、2007 年 3 月、大阪
4. 柳本恵太、野口雅久、和地正明、笹川千尋、笹津備規：アクチン様タンパク質 MreB 阻害剤 A22 により誘起される球状体 *Shigella flexneri* の細胞侵入性低下機構の解明。第 80 回日本細菌学会、2007 年 3 月、大阪
5. 後藤蛍子、野口雅久、笹津備規、高麻理、那須豊、宮原健夫、平良悟、森安史典：タンナーゼ産生遺伝子を用いた *Staphylococcus lugdunensis* の PCR による検出。日本薬学会第 127 年会、2007 年 3 月、富山
6. 平野俊彦：リンパ球感受性に基づく免疫抑制薬のテーラーメイド医療 Ciclosporine Pharmacology-Clinical Forum 2006、2006 年 8 月、名古屋
7. 竹内裕紀、畝崎 栄、松野直徒、長尾 桓、虎石竜典、奥山 清、平野俊彦、岡 希太郎 腎および肝移植患者間の経口タクロリムスとシクロスポリンの体内動態の比較 第 42 回日本移植学会総会 2006 年 9 月、千葉
8. 福島悠代、平野俊彦、岡 希太郎 黄色ブドウ球菌由来スーパー抗原が免疫抑制薬感受性に及ぼす影響とその分子機序 第 27 回日本臨床薬理学、2006 年 11 月、東京

9. 竹内裕紀、松野直徒、勝山佳菜子、**平野俊彦**、平良眞一郎、木原 優、今野 理、城島喜麿、浜 耕一郎、長尾 桓、虎石竜典、奥山 清、岡 希太郎、瀬沼香代子、畝崎 栄 内因性コルチゾールおよび服用ステロイドのリンパ球感受性に基づくステロイド離脱の薬力学的検討 第 40 回日本移植学会総会 2007 年 2 月、石川
10. 勝山佳菜子、**平野俊彦**、竹内裕紀、岡 希太郎、今野 理、松野直徒、長尾 桓 慢性腎不全患者末梢血単核細胞の免疫抑制薬感受性に及ぼす黄色ブドウ球菌由来スーパー抗原の影響 日本薬学会 127 年会 2007 年 3 月、富山
11. 長島真洋、恩田健二、井上正太、谷口雅彦、中村星斗、**平野俊彦**、岡 希太郎 表皮角化細胞において MEK-1/ERK 阻害剤は TNF α により低下したグルココルチコイド感受性を亢進する 日本薬学会 127 年会 2007 年 3 月、富山
12. 田中祥子、瀬崎史穂、**平野俊彦**、岡 希太郎 末梢血単核細胞の CD4+CD25+T 細胞に溶血性連鎖球菌由来スーパー抗原および乾癬治療薬が及ぼす影響 日本薬学会 127 年会 2007 年 3 月、富山
13. Yamagata N., Mochizuki M., Philp D, Watanabe T, Kikkawa Y, Kadoya Y, Kleinman HK, **Nomizu M**: Peptide-Conjugated Chitosan Membranes : New Biomedical Materials. 第 38 回日本結合組織学会学術大会, 2006 年 5 月, 群馬
14. Takaki S, Kato K Yokoyama F, Suzuki N, Kikkawa Y, **Nomizu M**: Cyclic analogs of a biological active peptide from the human laminin α 3 chain LG4 module. 第 38 回日本結合組織学会学術大会, 2006 年 5 月, 群馬
15. Urushibata S, Kasai S, Motizuki M, Kikkawa Y, Kadoya Y, **Nomizu M**: Cell adhesive peptide fibrils for biomedical materials. 第 38 回日本結合組織学会学術大会, 2006 年 5 月, 群馬
16. **Nomizu M**, Yoshimura T, Suzuki N, Yokoyama F, Urushibata S, Kikkawa Y: An α -Dystroglycan Binding Sequence Derived from the Laminin α 2 Chain LG4-5 Module. Extracellular Glycomatrix in Health and Disease Symposium, 2006/6, 兵庫
17. **野水基義**: ペプチド合成屋の Cell Biology. 第 39 回若手ペプチド夏の勉強会, 2006/8, 群馬
18. **野水基義**、吉村大志、鈴木喜晴、横山史晴、漆畑俊哉、吉川大和: ラミニン α 2 鎖の α -ジストログリカン結合配列の同定. 糖鎖によるタンパク質と分子複合体の機能調節, 2006/8, 浜松
19. 漆畑俊哉、**野水基義**、葛西晋吾、西則雄、山田真路: ラミニン-1 分子内のアミロイド様繊維形成配列. 第 55 回高分子討論会, 2006/9, 富山
20. 小田切大、山縣夏美、渡辺直、望月麻友美、吉川大和、**野水基義**、門谷裕一: インテグリン特異的に作用するペプチド-キトサン膜の作成. 第 55 回高分子討論会, 2006/9, 富山
21. 山口宜秀, **馬場広子**: Analysis of high molecular weight myelin proteins using 16-BAC/SDS-PAGE. 第 28 回日本生物学的精神医学会, 第 36 回日本神経精神薬理学会, 第 49 回日本神経化学学会大会, 合同年会
22. 鈴木彩佳, 林明子, 山口宜秀, **馬場広子**: Hsp27 and 1-cys peroxiredoxin increase in paranodal mutant sulfatide-deficient mice. 第 28 回日本生物学的精神医学会, 第 36 回日本神経精神薬理学会, 第 49 回日本神経化学学会大会, 合同年会
23. **深見希代子**: イノシトールリン脂質代謝を介した脂肪細胞への分化メカニズムの解明 小野医学研究助成シンポジウム 2006/6/3、大阪
24. 中村由和、**深見希代子**: Phospholipase C delta タイプの生理機能. 第 48 回日本脂質生化学会 (シンポジウム、2006/6/8、東京
25. 中原真道、中村由和、**深見希代子**: ホスホリパーゼ Ceta 2 の生理機能の解明. 第 48 回日本脂質生化学会、2006/6/8、東京
26. **深見希代子**: 神経機能における新規ホスホリパーゼ C と G タンパク質の相互作用. G タンパク質班会議, 2006/9/6、札幌
27. **深見希代子**. イノシトールリン脂質代謝による細胞の増殖と分化制御機構の解明. 持田医学薬学振興財団学術賞授賞受賞講演、2006/10/20、東京
28. **深見希代子**: 皮膚と毛形成の分子メカニズム. 八王子公開セミナー、2006/12/26、東京
29. Ueda M, Suzuki T, **Miyakawa H**: Comparison of currents evoked by high-frequency repetitive synaptic inputs in hippocampal neuronal and astroglial cells. The 29th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, 2006/7, Kyoto.
30. Aonishi T, **Miyakawa H**, Inoue M, Okada M: Balancing Na and A currents controls dendritic integration. The 29th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, 2006/7, Kyoto.
31. Omori, T., Aonishi, T., **Miyakawa H**, Inoue, M. Okada, M: Steep decrease of specific membrane resistance in distal dendrite. The 29th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, 2006/7, Kyoto.

32. Shimizu Y, Miyakawa H, Inoue M: Frequency preference of apical dendrites in response to sinusoidal electric field. The 29th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, 2006/7, Kyoto.

<研究成果の公開状況>(上記以外)

特になし

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

<既に実施しているもの>

毎年度ごとの成果報告書はホームページに掲載している。その他、各グループの成果の一部は各研究室グループ毎に本学ホームページ上に公開されている。現在本学薬学部のホームページをより解りやすくするために再構築中で、昨年より新しいページがオープンした。そこに、本プロジェクトの内容・成果などが簡潔に紹介されている。

<これから実施する予定のもの>

今年度後半に、これまでの成果をまとめたシンポジウムを予定している。学内・学外の研究者・院生・学部生・一般人を対象に本プロジェクトの概要・成果・社会的意義について発表・討論を行う予定である。このシンポジウムは、今年度で終了する本プロジェクトの今後の展開についても広く意見を求める場でもある。

13 その他の研究成果等

「13 研究発表の状況」で記述した論文、学会発表等以外の研究成果、企業との連携実績があれば具体的に記入してください。また、上記、11(4)に記載した研究成果に対応するものには下線及び*を付してください。

※ 論文や学会発表等になじまない研究である場合は、本欄を充実させること

該当なし

14 「選定時」及び「中間評価時」に付された留意事項とそれへの対応

<「選定時」に付された留意事項>

留意事項が付されていない場合は「該当なし」と記載してください。

該当なし

<「選定時」に付された留意事項への対応>

付された留意事項に対し、どのような対応策を講じ、また、それにより、どのような成果があがったか等について、詳細に記載してください。

<「中間評価時」に付された留意事項への対応>

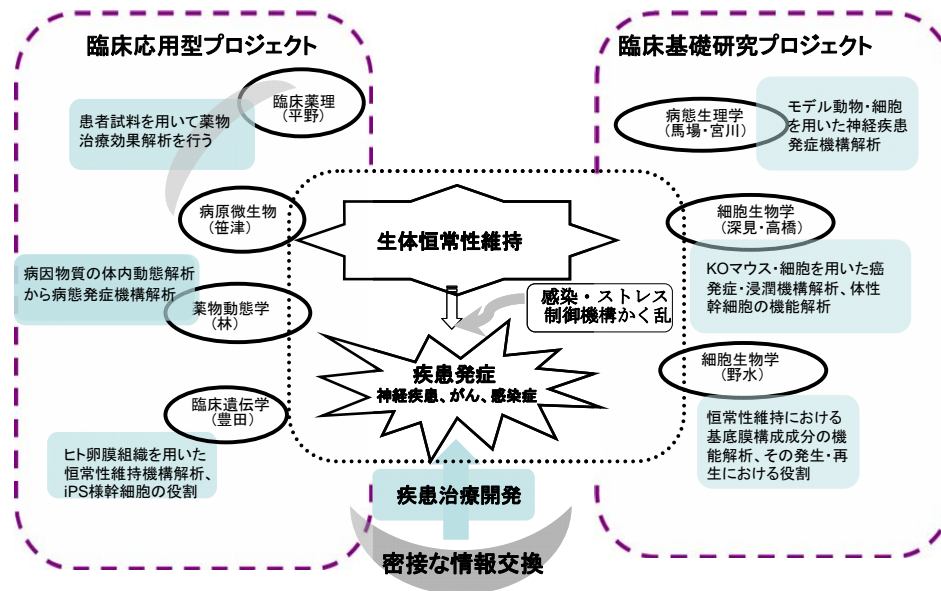
付された留意事項に対し、どのような対応策を講じ、また、それにより、どのような成果があがったか等について、詳細に記載してください。

1. 研究施設・設備等について:「H18年度およびH19年度に購入された研究設備の経費は法人負担であることを確認したい。

当該研究設備については、文部科学省・私立大学等研究設備整備費等補助金(事業経費の2/3相当)を受けそれぞれ整備している。当該設備は本プロジェクト研究のみならずその他の研究にも活用されることから、補助金申請時においては、いわゆるハイテク枠ではなく、一般枠として申請を行った。研究進捗状況報告書の「補助金額」欄に記載をしなかったのは、当該設備が補助金申請上ハイテク・リサーチ・センター整備事業枠により整備したものではなかったため、記載を見送った次第である。

2&3. 研究組織・成果総括(補足):

本プロジェクト構成に大きな変化は、グループ間のより密接な連携を図るため中間評価の結果を踏まえて、グループを下図に示すように二つのグループに分け、それぞれのグループを、**臨床応用型プロジェクトグループ** および **臨床基礎研究プロジェクトグループ** した。その理由として、3年間のそれぞれグループの成果が、“体内動態予測などを含めた新規治療効果予測法の開発、細胞恒常性破綻機構解析モデルの開発などを中心に研究を行う”グループと“疾患モデルを用いて疾患時における恒常性維持機構の破綻に関する新しい知見、および恒常性維持に重要な役割を持つ分子の活性部位を持つ合成ペプチドを用いた細胞機能の新規解析法の開発を行う”グループに大別できることから、各構成メンバーの成果を有効に共有・活用することが可能であると考えた。



1) **臨床応用型プロジェクト:**体内動態予測などを含めた新規治療効果予測法の開発、細胞恒常性破綻機構解析モデルの開発などを行った。具体的には以下のようなものである。

・平野グループ:

臨床で応用可能な、治療効果の新規予測法を確立を目指し、まず重症筋無力症(MG)に対する個別化免疫抑制薬物療法に向けて、薬物の治療効果に影響をおよぼす因子の探索を行った。その結果、これまでの MG 患者に対する薬物療法には、主に副腎皮質ステロイド(GC)薬が用いられている。しかしながら GC の薬効には個人差があり、長期間の投与にもかかわらず治療効果が不十分な患者や、再燃を繰り返し離脱が困難な患者も存在する。GC 療法に対して抵抗性を示す患者あるいは副作用により GC を使用できない患者に対しては、タクロリムス(FK506)やシクロスポリン(CsA)などのカルシニューリン阻害薬(CaNI)が用いられる。MG 患者に対して GC 療法を継続すると、末梢 T 細胞において薬物排出トランスポーターである P-gp 機能が亢進するとともに、Th1/Th2 バランスが Th1 側へとシフトして GC 耐性が誘導される可能性が示された。このように末梢 T 細胞における P-gp 機能は臨床における GC 耐性の予測因子の一つであり、ひいては P-gp 機能を指標としたテーラーメイド医療が可能になるものと思われた。また現在 GC 難治症例にのみ適応のある CaNI を治療に積極的に用いることによって、末梢 T 細胞の P-gp 機能が亢進している症例に対しても、GC の治療効果が十分に得られる可能性がある。一方で、CaNI は腎障害や肝障害などの重篤な副作用も懸念されるため、末梢 T 細胞の P-gp 機能を検査することが、CaNI が極めて効果的な MG 症例を選別するための有用な手段となろう。さらに MG 患者 PBMC の T 細胞あるいは B 細胞異常と薬物の治療効果との関連を検討した結果、MG 患者の末梢 T 細胞における CD4⁺CD25⁺ 制御性 T (Treg) 細胞による自己免疫寛容システムの異常を明らかとした。また MG 患者において BAFF を介する B 細胞の活性化が、自己抗体産生のみならずナイーブ T 細胞からの Treg 細胞への誘導にも影響を及ぼす可能性が示唆された。これらの詳細なメカニズムを明らかとすることによって、MG 患者 B 細胞を標的とした新規薬物療法の確立が可能となるものと思われる。

一方、ヒト乳癌組織が放出する免疫かく乱物質の研究においては、乳癌組織が IL-6 や IL-10 を高濃度に培地中に放出することを明らかとした。また乳癌組織培養上清が、ヒト末梢血リンパ球のT細胞マイトゲン応答性増殖を修飾することを示した。これらの結果から、乳癌組織によるサイトカイン異常を正して癌免疫を回復させるような抗悪性腫瘍薬や免疫系作用薬が、乳癌治療に有望と思われた。

・笹津グループ:

消化器系の難治性・慢性疾患において、微生物感染との関連性が指摘されている。そこで、細菌が関連する難治性・慢性疾患の治療法の開発を目的として、原因細菌とその病原因子の検出法の開発、さらに標的微生物の薬剤耐性の研究に着手した。初年度(平成18年度)と平成22年度では、大腸がん と細菌感染の関連性を研究した。タンニンを分解するタンナーゼを産生する *Staphylococcus lugdunensis* が進行がん患者の糞便から有意に分離されることを明らかにした。さらに、そのタンナーゼ産生遺伝子 *tanA* をクローニングした。平成22年度に、このタンナーゼ産生遺伝子 *tanA* を標的として、高感度 *tanA* 遺伝子検出 PCR 法を開発した。*tanA* は *S. lugdunensis* 特異的であるため、*S. lugdunensis* の迅速・高感度同定法としても有用である。さらに、除菌療法の開発を目的として分離した細菌について薬剤感受性を測定した。本研究の結果は大腸がんという難治性疾患においてタンナーゼ産生 *S. lugdunensis* 感染が大腸がんのリスク因子であることを示しただけでなく、その検出方法開発についても有用な情報を提供した。

平成19年度から21年度は、上部消化性潰瘍の原因菌であり、胃がんの危険因子とされている *Helicobacter pylori* について研究を行った。平成19年度は、除菌治療に使用される抗菌薬クラリスロマイシン(CAM)とアモキシシリン(AMPC)の耐性機構を解析し、CAM耐性を惹起する新たな23S rRNAの変異部位とAMPC耐性にはペニシリン結合タンパク質(PBP)の変異が関与することを明らかとした。一方、*H. pylori* 除菌療法の普及に伴い、CAM耐性株が増加し、治療を困難にしている。そこで、平成20年度には、糞便を用いたCAM耐性 *H. pylori* の高感度検出法を開発し、CAM感受性に基づいたテーラーメイド除菌治療を行ったところ高い除菌率を示した。この方法は、非侵襲的CAM耐性 *H. pylori* 検出方法として今後、臨床応用が期待できると考えられる。さらに、本法を応用して、平成21年度には、*H. pylori* による胃がんの病原因子である *cagA* 遺伝子の研究を行った。*H. pylori* の感染率が高いにもかかわらず胃がんが少ないタイでは、小児に感染している *H. pylori* の *cagA* の多くは弱毒性の欧米型 *cagA* であることを明らかとし、高病原性の東アジア型 *cagA* を保有する *H. pylori* が胃がんの発症に関与していることを示した。したがって、*H. pylori* の *cagA* タイプは胃癌の発症リスクを予想する重要な因子となると考えられる。本研究成果は、糞便中の遺伝子型遺伝子型解析を行うことで、テーラーメイド型除菌療法の確立を可能とし、内視鏡を用いることなく患者の負担を軽減した、非侵襲的薬剤予測法を確立し、難治性消化器疾患関連細菌の迅速・高感度検出を可能とし、除菌治療におけるより適正な治療に貢献出来ると考えられる。

・林グループ:

本研究では、ABC transporter 発現部位である回腸、肝臓および末梢血リンパ球に着目し、LPSを用いて作製した感染症初期段階および進行段階モデルラットにおいて、感染症段階別にABC transporter の発現および機能を検討した。また、感染症病態時において末梢血リンパ球の情報を用いて薬物体内動態を予測出来るか否かを検討し、以下のような結論を得た。

モデルラット作製には *E. coli*(O111:B4) 由来の内毒素 LPS 5mg/kg を用い、腹腔内へ単回投与することによりエンドトキシンショックが誘発され、これを感染症初期段階モデルとした。また、LPS 5mg/kg の3回もしくは5回腹腔内への連続投与によりLPSトレランスが誘導されるが、これを感染症進行段階モデルとした。

感染症初期段階において、末梢血リンパ球中 *mdr1a*, *mrp2*, *bcrp*, *PXR* 遺伝子発現量が上昇し、感染症進行により遺伝子発現上昇が抑制されることが示された。また、末梢血リンパ球中 *mdr1a*, *mrp2*, *bcrp* 遺伝子発現制御因子として、*PXR* の関与が示された。

感染症初期段階において、回腸 *mdr1a*, *mrp2*, *bcrp*, *PXR* 遺伝子発現量が低下し、感染症進行により遺伝子発現低下が抑制されることが示された。また、回腸 P-gp タンパク発現量は、感染症初期段階で低下し、感染症進行期によりタンパク発現低下が抑制された。しかし、*mrp2*, *bcrp* タンパク発現量は感染症により変動を示さなかった。さらに、回腸 P-gp 機能は、感染症初期段階において低下し、感染症

進行に伴い回復することが示された。以上より、回腸において感染症病態時における ABC transporter の発現および機能変動が、薬物療法時の副作用発現および薬剤耐性に影響を及ぼす可能性が示された。

感染症初期段階において、肝臓 *mdr1a*, *mrp2*, *bcrp*, *PXR* 遺伝子発現量が低下し、感染症進行により遺伝子発現低下が抑制されることが示された。また、肝臓 *P-gp*, *mrp2*, *bcrp* タンパク発現量は、感染症により変動を示さなかった。さらに、肝臓 *P-gp* 機能は、感染症初期段階において低下し、感染症進行に伴い回復することが示された。以上より、肝臓においても感染症病態時における ABC transporter の発現および機能変動が、薬物療法時の副作用発現および薬剤耐性に影響を及ぼす可能性が示された。

組織および臓器中の ABC transporter 遺伝子発現変動と *PXR* 遺伝子発現量が感染症病態段階で同様の傾向を示したことから、ABC transporter 遺伝子発現変動に、*PXR* が関与している可能性が示された。感染症病態時における末梢血リンパ球中 *PXR* 遺伝子発現変動と、回腸および肝臓 ABC transporter 遺伝子発現変動の相関を検討し、感染症病態時において、末梢血リンパ球中 *PXR* 遺伝子発現量より回腸および肝臓 ABC transporter 遺伝子発現変動を予測できる可能性が示された。また、末梢血リンパ球中 *PXR* 遺伝子発現量と回腸および肝臓 ABC transporter タンパク発現量、*P-gp* 機能変動を比較したところ、感染症病態時において末梢血リンパ球の情報から、これらの変動を正確に予測するには至らなかった。

本研究の結果より、感染症病態時の薬物療法において、病態進行度別に体内動態変動を考慮する必要性が示された。また、感染症病態時において、末梢血リンパ球における情報をもとに、回腸および肝臓の機能変動を予測するには、さらなる検討が必要であることが示された。今後は、末梢血リンパ球を用いた体内動態変動予測の精度を高めるため、回腸、肝臓以外の臓器の transporter 発現および機能変動や transporter の発現調節因子に関する検討する必要性がある。しかしながら、本研究により薬物療法の効果をトランスポーター遺伝子の発現プロファイリングより体内動態を解析することで、解析できる、薬物刺激作用部位における体内動態予測法の有用性を始めて明らかにした。

・豊田グループ:

本研究は、ヒトの妊娠維持・出産および微生物感染時における母体・胎児の防御機構に重要な役割を果たしている、卵膜組織の構成細胞である平滑絨毛膜組織細胞 (chorion 細胞、C-cell) と羊膜組織細胞 (amnion 細胞、A-cell) の外来刺激応答機構を解析することで、生体の恒常性維持における細胞の役割を分子レベルで解析することを目的としている。これらの細胞は、ウイルス感染応答、酸化ストレスなどの外来刺激に対して異なった応答を示すことを明らかにしてきた。

酸化ストレス応答の両細胞での相違は、遺伝子導入法を用いた結果 *iNOS* 遺伝子発現が C-cell における細胞死誘導に重要な役割を果たすことを明らかにした。また、この細胞死誘導が *p38MAPK* の活性化を介して起こることも明らかにし、酸化ストレスによる細胞死誘導は、生体内における ROS 産生系と消去系のバランスによって起こることも明らかにした。また、これらに関与する酵素活性を阻害すると、*hemeoxygenase-1* (*HO-1*) 遺伝子発現が A-cell にのみ認められた。これらの結果から、卵膜組織構成細胞の酸化ストレス応答の相違は、両細胞における、ストレス応答に対する寛容性の差である可能性が示唆された。

また、酸化ストレス以外にも、急性骨髄性白血病 (APL) 治療薬として注目をあびている亜ヒ酸に対しても、両細胞では応答性が異なることから、その差異機構について検討した。興味あることは、亜ヒ酸に対する応答性について、細胞内ヒ素濃度を、元素特異的な高精度かつ高感度分析が可能である、誘導結合プラズマ質量分析計 (ICP-MS) と、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を組み合わせて測定した。その結果 C-cell では A-cell に比して細胞内ヒ素量が高いことから、細胞死が誘導されたことを明らかにした。この細胞内濃度の差は、亜ヒ酸取り込み・排泄に関与するトランスポーター遺伝子 (*AQP9*, *mdr*) の関与を始めて明らかにした。

これら、外的刺激に対する応答への卵膜組織細胞中に存在する幹細胞の関与について検討した。卵膜組織の A-cell はほぼすべての細胞に分化する能力を有するエピブラストから発生することから、幹細胞の存在が指摘され始めているが、chorion 細胞 (C-cell) に関する研究は少ない。そこで 2 種類の組織構成細胞における幹細胞関連遺伝子発現をタンパク質発現も含めて解析を行った。その結果両細胞に幹細胞関連遺伝子 (*Nanog*, *Oct-4*, *Sox-2*, *Rex-1*, *Klf4*) 発現を認めたことから、卵膜組織構成細胞に *iPS* 様細胞の存在を明らかにした。重要な知見として、遺伝子ノックダウンも含めて *Oct-4* 遺伝子発現が、酸化ストレスを含めた外的刺激応答に重要な役割を果たしており、外的刺激応答抵抗性を示す A-cell は高い *Oct-4* 遺伝子発現を示すことを始めて明らかにした。

Oct-4 遺伝子は幹細胞の分化に重要な役割を果たしているのみならず、がん細胞の増殖能維持にも重要な役割を果たしていることが最近明らかになっている。したがって、この系は、他のグループの「細胞恒常性の破綻機構解析」に応用可能なモデルと思われる。

2) 臨床基礎研究プロジェクト:疾患モデルを用いて疾患時における恒常性維持機構の破綻に関する新しい知見、および恒常性維持に重要な活性部位を持つ合成ペプチドを用いた新規解析法の開発を行った。具体的には以下のようである。

・馬場グループ:

難治性神経疾患には中枢神経系と末梢神経系のどちらにおいても白質変性を伴うものが多く存在する。しかしながら、これらの疾患における白質変性の発症メカニズムについて今のところ十分な解明には至っていない。このような白質変性を伴う難治性神経疾患の治療には、脱髄メカニズムの解明とともに、ミエリン(髄鞘)維持・形成メカニズムの解明が不可欠である。本研究では、脱髄疾患モデル動物の解析やミエリンの形成・維持に関与すると考えられるタンパク質などの機能解析により、脱髄発症メカニズムの解明や脱髄性疾患治療法の開発を目指してきた。

本研究では、従来の等電点電気泳動による2次元電気泳動法(2-DE)では十分に解析することができなかった高疎水性の多回膜貫通型、高塩基性、高分子量のミエリン構成タンパク質の解析に陽イオン性界面活性剤を用いたユニークな2-DEが有用であることをはじめ明らかにした。この2-DEにより、白質変性におけるタンパク質の変化をこれまで以上に詳しく解析できると考えられる。また、この2-DEにより中枢ミエリン画分に濃縮されてくる分子として、新規に分子量110Kのミオシン1D(Myo1D)を見出した。Myo1Dはミエリン形成期以降のオリゴデンドロサイトに発現していることが明らかとなり、オリゴデンドロサイトのダイナミックな膜輸送、ミエリン膜の軸索への巻き付け、ミエリン膜分子の代謝・輸送による維持などに関与する有力な候補分子として考えられた。さらに新しいタイプのPLD(PLD4)が、ミエリン形成期である生後7日をピークに白質内に存在するアメボイドミクログリアにおいて高発現し、貪食作用に関わることが示された。アメボイドミクログリアはミエリン形成期の白質内でファゴサイトーシスを行うと共にサイトカインなど種々の液性因子を放出し損傷修復環境やミエリン形成環境を整えていると考えられている。このように今回の研究を通じて、Myo1DやPLD4などミエリン形成と関連する新しい分子が見出された。今後、PLD4コンディショナルノックアウトマウスなどを利用し、髄鞘の形成・維持や病態に関連するタンパク質を新しく開発したタンパク質解析法を用いて詳細に解析し、ミエリン再生過程への応用や脱髄の予防へとつなげていく予定である。

宮川グループ:

非シナプス性のニューロン間相互作用が脳機能の実現に重要な役割を担っているという観点から、神経回路網の動作原理を理解し、そのことにより統合失調症およびテンカン等の脳機能の本態の理解に貢献することが本研究の目的であった。当初は主として①細胞外に漏出したグルタミン酸、②細胞外電位、に着目して非シナプス的相互作用の研究を進めた。

アストロサイトに誘起される新規の内向き電流の解析から、錐体細胞の活動が細胞外Kイオン濃度の大きな変化をもたらしていること、その原因が錐体細胞に発生するNMDA受容体依存性のプラトー状電位による過興奮であることが明らかになった。その後、プラトー状電位に伴う細胞内Ca変動を解析し、プラトー状電位が大きなCa濃度上昇を伴うこと、その機序は電位依存性Caチャネルの活性化であることを明らかにした。統合失調症の原因がNMDA受容体の活性の減弱にあるとする仮説が提唱されている。プラトー状電位の発生に関与するNMDA受容体はNR2Dサブユニットを含みシナプス外に存在するものであることを示す結果を得ていることから、このタイプの受容体と統合失調症との関係の検討が必要だと考えられる。

細胞外電位を介した相互作用に関して、従来から電位感受性色素を用いた電位イメージングにより海馬錐体細胞の電場に刺激に対する振る舞いを解析していたが、実験結果の解釈として樹状突起先端部位の形態及び膜の性質に着目し、理論的解析を行った。その結果、樹状突起先端部の膜抵抗が他の部位よりも低いと仮定すれば実験結果が再現可能なこと、また、このことにより錐体細胞の電位応答が電場の周波数に依存する性質をもちうることを示した。記憶や認識において海馬θ領域脳波の役割が重要視されている。海馬皮質にθ領域脳波が発生する機序及びその意義に関し、樹状突起の膜特性が寄与している可能性を示した研究成果であり、記憶障害、認知障害等の病態の理解に貢献する

ものと考えている。

神経回路の活動原理を理解するには多ニューロンの活動を高速で同時的に解析する事が必要だとの認識から、海馬皮質及びショウジョウバエ微小脳においてそのための技術開発を進めてきた。その結果、海馬においては色素の Bolus loading 法により、ショウジョウバエでは遺伝子操作技術によって色素を発現させることにより、多ニューロンから Ca 変化を同時計測することが可能になった。今後、これらの方法を活用し、Ca 変動を指標として神経回路の活動を解析する計画である。

深見グループ:

(1) 増殖・分化モデル系である皮膚恒常性維持における PLC・1 の役割

PLC・1KO マウスは皮膚上皮系幹細胞の分化異常により、表皮での異常増殖、無毛、脂腺の拡大、皮膚炎症などの疾患を示すが、その発症機構は明らかでなかった。そこで第一に、PLC・1と炎症との関連性を検討し、PLC・1KO マウス皮膚では、マクロファージ、T 細胞などの免疫細胞の浸潤や、IL-1 \cdot 、IL-6 などの炎症性のサイトカインの発現が亢進し、この結果表皮の肥厚を誘導している事を明らかにした。

毛包形成のメカニズムとして、その表現型がヌードマウスに似ている点に着目し、ヌードマウスの皮膚で顕著な PLC・1 発現量の減少が確認されることなどから、ヌードマウス原因遺伝子 Foxn1 \rightarrow PLC・1 \rightarrow ヘアケラチン mHa3 というシグナルの流れが存在することを報告した。

(2) 脂肪細胞分化における PLC・1 の役割

PLC・1KO マウスが痩せ形であることから、3T3L1 脂肪前駆細胞や白色脂肪の幹細胞である SVF を用いて、PLC δ 1 が脂肪細胞の増殖と分化制御に深く関与していることを明らかにした。また PLC δ 1 が褐色脂肪の熱産生機能に重要な役割を担っていることを明らかにした。

(3) 上皮系がん細胞の浸潤突起形成にはリン脂質代謝が関与している

上皮系がん細胞である乳癌細胞での浸潤突起形成において、リン脂質の重要性を検討した。PIP2 が突起形成に重要であり、こうした浸潤突起形成には PIP2 を含む脂質 Raft の形成が必須であることを明らかにした。また PIP2 を基質として PI3 キナーゼによって産生される PIP3 が浸潤突起形成に不可欠であること、PI3 キナーゼのアイソザイムの1つである PI3 キナーゼ I \cdot が浸潤突起形成に必須な役割を果たすことを明らかにした。

更に大腸癌細胞を用いて E-カドヘリンの発現における PIP2 の役割を検討した。種々の PIP2 合成酵素アイソザイムの siRNA を行い、PIPKII \cdot の RNAi により、E-カドヘリンの発現が顕著に抑制されることを見出した。このことは PIPKII \cdot を介した PIP2 合成が大腸癌細胞での E-カドヘリンの発現制御に重要な役割を持つことを示している。以上のことは、癌細胞の機能に PIP2、PIP3 が不可欠であること、更に PIP2/PIP3 のバランスが浸潤突起形成や細胞接着・細胞極性形成に重要であることを示している。

このように、がん浸潤、創傷治癒、毛細胞増殖・分化に及ぼすリン脂質の役割を明らかにした。

高橋 グループ:

肺神経内分泌細胞は胎児中期に気道上皮に現れ、神経ペプチドなどを分泌し、気道の分枝や上皮細胞の増殖に重要な役割を果たしている。また、上皮細胞の修復時に細胞数が増え、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、突発性間質性肺炎との関連、されに肺小細胞癌(SCLC : small cell lung cancer)の起源細胞であることが示唆されている。そこで、ヒト胎児気道上皮から分離した肺組織幹細胞様を3次元培養系を用いて培養し、分化増殖機能に関する基盤的データ構築と、肺の代表的難治性疾患である慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 治療の医薬品開発の基盤的データの構築にあたることを目的に研究を進め以下の成果を得た。

(1) 神経内分泌細胞への分化培養系の確立: 正常ヒト胎児の肺上皮細胞から肺神経内分泌細胞への分化系を確立をめざし、その培養条件を検討した。Cellmatrix collagen type I-PとGelatinの混合基質を用いた3次元培養を行い、コラーゲン上での5日間の培養と、その後、4日間の低酸素培養を行うことが神経内分泌細胞への分化誘導に必要であることを明らかにした。

(2) 神経内分泌細胞分化への Notch および Shh シグナルの関与: 神経内分泌細胞の分化培養における Notch および Shh シグナルの構成因子の発現量を検討した。その結果、各因子は分化と共に低下すること、Notch および Shh シグナルが NEC 分化過程に関与し、分化過程初期の Hes1、Ash1 の発現を制御していることを明らかにした。

(3) 分化誘導因子 Ash1 の重要性: Ash1 タンパク質の発現を抑制すると、神経内分泌細胞への分化が

著しく遅延し、その重要性が示された。しかし、AAsh1 発現のみによって神経様細胞への完全な分化は観察されなかった。また、Ash1 タンパク質内の Polyalanine および Polyglutamine 配列に注目し、それらの欠失した変異 Ash1 タンパク質を細胞内に強制発現し、PolyAQ 配列が、細胞内分布に重要な働きを果たしていることを示した。

(4)コラーゲン生合成へのニコチンの影響:ニコチンは慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の主因と考えられている。そこで、神経内分泌細胞におけるニコチン型アセチルコリン受容体の発現を検討し、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 、 $\alpha 5$ 、 $\beta 2$ 、 $\beta 4$ サブユニットの発現を確認した。ニコチンを暴露し、 10^{-7} ~ 10^{-6} のニコチン暴露によりコラーゲン生合成活性の低下と Wnt- β -catenin 系の活性化を認めた。

以上、本研究課題は、肺神経内分泌細胞への *in vitro* 3次元分化培養系を確立した。また、この系を用いて、肺神経内分泌細胞への分化における Notch および Shh 系の重要性を示した。さらに、ニコチン暴露が肺神経内分泌細胞のコラーゲン生合成を抑制することを示した。これらの結果は、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 治療の医薬品開発の標的としての神経内分泌細胞の有効性を示唆しており、今後の研究の進展が期待される。

野水グループ:

個体の発生や再生などに深く関与している基底膜の主役的構成タンパク質であるラミニンは、15種類のアイソフォームが組織特異的あるいは発生時の各段階で特異的に発現し様々な役目を果たしているため、各々のアイソフォームには組織特異的に機能する部位の存在が示唆されている。本研究では、この巨大で多機能なラミニンを組換えタンパクと網羅的ペプチドスクリーニングによって個々の受容体に対応する機能ペプチドに分解し(分子解剖)、その機能ペプチドの生物活性を詳細に解析し、ラミニンの細胞特異的な機能部位の解明を行った。さらに応用として、機能ペプチドを人工の支持体に順次加えていくことにより、材料化を検討した。具体的には、ラミニン由来活性ペプチドを用いた応用研究に関する以下の課題を中心に研究を行ってきた。(1)ラミニン-1 の 673 由来種類活性ペプチドを高分子多糖に固定したペプチド-高分子多糖複合体の作製と評価、(2)自己集合能を持つペプチドの活性評価、(3)肝細胞機能維持活性をもつペプチドの活性評価。(1)では、様々なラミニン由来活性ペプチドを高分子多糖のキトサンやアルギン酸に固定したペプチド-高分子多糖膜複合体を用いて、ペプチド依存的な活性と高分子多糖依存的な活性を検証した。その結果、これらを任意に組み合わせることで細胞種特異的に複合体の生物活性が制御でき、再生医学や組織工学に応用可能な機能性複合体の調製が可能であることが示された。(2)では、自己集合能をもつラミニン由来活性ペプチドを5種類同定することができ、これらに複合的な機能を付与するし、その複合機能の解析を行った。その結果、活性ペプチドを不溶化したペプチドマトリックスが新規医用材料の開発に直結する有用なマテリアルであることが示された。(3)では、ラミニン由来活性ペプチドを基質として肝細胞を培養することで、肝細胞の機能を維持できることがわかった。この結果は、生体外培養では機能維持ができない肝細胞の培養を可能とし、人工肝臓を指向した再生医療への応用の可能性を示している。以上の結果は原著論文 16 報、総説 22 報、学会発表 92 回(国際学会含む)にて報告した。本研究で検討したラミニン由来活性ペプチドおよびその混合複合体は医用材料としての発展性を念頭においたものであり、新素材を用いた組織特異的医薬品創製に関する基盤研究として将来に向けての更なる発展が期待できる。

3) グループ間による成果の共有

臨床応用型プロジェクトグループにより:

1. 患者由来試料より、病態の進行・治療効果のモニタリングに関する重要な基礎的データを得ることが出来た。
2. トランスポーター遺伝子発現プロファイリングから薬物治療効果予測をめざしている林グループの成果は、平野・豊田グループのプロジェクト遂行に大いに役に立っている。
3. 平野グループのヒト乳がん細胞組織が放出する免疫かくらん物質と深見らの、乳がん組織細胞の浸潤突起形成との相関も今後検討する分野と思われる。
4. 豊田グループが明らかにした、ヒト卵膜組織構成細胞中に同定された iPS 様細胞の体細胞組織への分化能解析は、深見・高橋らのがん細胞への分化機構を調べる上で重要な知見を与える。

臨床基礎研究プロジェクトグループにより:

1. 神経細胞の異常、脳における非シナプス伝達、がん浸潤におけるリン脂質の役割、リン脂質の体性幹細胞増殖におよぼす影響、肺がん発症における肺体性幹細胞の役割、など細胞の恒常性維持機構の破綻と疾患発症に関する重要な基礎的データを得ることが出来た。
2. 野水グループの細胞接着に重要な役割を果たしている、ラミニン分子の活性部位を含む合成ペプチの網羅的合成は、本プロジェクトが目指す、「細胞の恒常性の破綻」と「疾患発症」を考える上で重要な知見を与える。
3. 豊田グループが同定したヒト卵膜組織構成細胞に存在する iPS 様幹細胞の存在は、これら基礎研究グループの幹細胞研究グループ、再生医療を目指す野水グループと密接な共同プロジェクトに発展する可能性がある。

4. 総括: 21-22 年度の成果を踏まえて

平成18年度より始まった本プロジェクトは、上記に示したように、患者試料を用いた病態予測、疾患発症機構解析に関して多くの重要な成果を挙げ学会誌・学会に発表し、その成果に関して「妥当」という評価を得ている。上記3)グループ間による成果の共有でも明らかなように着実にグループ間で共有可能なデータの蓄積が認められた。この結果は、今後これらの成果を基にして新しいグループ構成を行い、プロジェクト継続を行うことが示唆された。

特記すべきことは、本プロジェクトが始まった平成18年度から、薬学部は6年制に移行し、薬学部における研究・教育は大きな変革をとげ、教育に費やす時間は大きく増大した。本学薬学部は6年制教育を採択し、これまでの大学院生を交えた研究遂行は難しくなった。このような状況下でありながら、英文論文142報・総説・著書53報、国際学会発表103報、国内学会発表228報という本グループの成果は、おおいに評価されるべきと思われる。