

平成22年2月4日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005～2009

課題番号：17081005

研究課題名（和文）G蛋白質・MAPキナーゼ系によるトランスポートソームの局在と活性制御

研究課題名（英文）Regulation of cellular localization and activation of the transpotsome by G proteins and MAP kinases

研究代表者

仁科 博史（NISHINA HIROSHI）

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授

研究者番号：60212122

研究成果の概要（和文）：生体膜を介する物質の輸送は細胞のホメオスタシスの基本であり、イオンチャネルやトランスポーターといった輸送体がその中心的な役割を担っている。また、これら細胞膜に存在する分子を裏打ちする複合体（トランスポートソーム）が、細胞増殖、細胞死、細胞極性など多様な細胞応答に関与することが知られている。我々は、トランスポートソームの下流に位置し、上記の細胞応答を担うシグナル伝達系の研究を行い、ストレス応答性SAPK/JNKシグナル伝達系と、2003年に発見されたばかりのHippoシグナル伝達系がクロストークし、細胞の生存と死、増殖さらに細胞極性を制御していることを見出した。

研究成果の概要（英文）：Ion channels and transporters play essential roles in cellular hemeostasis. “Transportsome”, which a complex of these molecules inside the cell membrane, is known to be involved in cell proliferation, death, and polarity. We found that stress-responsive SAPK/JNK and Hippo signaling pathways downstream of the transpotsome, regulate cellular survival and death, proliferation, and polarity.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	2,100,000	0	2,100,000
2006年度	10,200,000	0	10,200,000
2007年度	10,200,000	0	10,200,000
2008年度	7,800,000	0	7,800,000
2009年度	7,800,000	0	7,800,000
総計	38,100,000	0	38,100,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：生物系薬学

キーワード：発生生物学、細胞生物学

1. 研究開始当初の背景
生体膜を介する物質の輸送は細胞のホメオ

スタシスの基本であり、イオンチャネルやトランスポーターといった輸送担体の中

心的な役割を担っている。研究開始当初、生化学・分子生物学的研究の進展によって、輸送担体それ自身の同定と性状に関わる研究は大きく前進していたが、輸送担体の時間軸を含めた細胞内局在の変化や輸送活性の制御を担うシグナル伝達系は未解明な課題であった。また、これらシグナル伝達系が担う細胞応答制御が何であるかについても不明であった。

2. 研究の目的

これらの高次で複雑な機構を解析するためには、輸送担体の素子に加えて、それを支える生体膜脂質、さらに細胞骨格や足場蛋白質などの裏打ち系を含めた生体膜物質輸送装置の集積体である“トランスポートソーム”を対象とした研究が必要であった。それ故、細胞膜受容体やストレス刺激による細胞へのシグナル入力、こうしたトランスポートソームの局在変化と輸送活性を制御する機構について、分子から個体レベルに至る様々な実験系を用いて解明することを目的とした。

3. 研究の方法

トランスポートソームの局在制御機構および細胞応答制御を担うシグナル伝達機構の解明のため、分子生物学的手法と培養細胞を用いた実験を行った。また、個体レベルの生理的役割を明らかにするために、相同組換えによるノックアウトマウスの作出やモルフォリノアンチセンス RNA によるノックダウンゼブラフィッシュ、さらには変異メダカの作出を行った。それぞれのモデル生物の長所を利用した実験を追求した。

4. 研究成果

特定領域研究の前半では、1) 小胞輸送に関与する足場蛋白質 RIN ファミリー、2) 輸送体の局在制御に関与する低分子量 G 蛋白質 Rheb に関する研究成果が得られた。後半では、3) トランスポートソームに連結し細胞増殖・死・極性を制御する Hippo シグナル伝達系と JNK シグナル系の観点から、膜輸送複合体の細胞・組織・個体機能、病態における意義の解明を行い、膜輸送複合体に連結する Hippo シグナル伝達系の生理機能に関する知見が得られた。Hippo シグナル伝達系の標的分子 YAP に変異がある hirage 変異体の解析を行い、YAP が器官形成時の細胞増殖・細胞死・細胞極性の多段階で機能していることを見出した。さらにメダカを用いた肝疾患モデルの作出に成功した。この成果は各種新聞や NHK によって報道された。このように、我々の成果は国の内外で高く評価されている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 38 件)

Shigeomi Shimizu, Akimitsu Konishi, Yuya Nishida, Takeshi Mizuta, Hiroshi Nishina, Akitsugu Yamamoto, and Yoshihide Tsujimoto (2010) Involvement of JNK in the regulation of autophagic cell death. *Oncogene* in press

Takahiro Negishi, Yoko Nagai, Yoichi Asaoka, Mami Ohno, Misako Namae, Hiroshi Mitani, Takashi Sasaki, Nobuyoshi Shimizu, Shuji Terai, Isao Sakaida, Hisato Kondoh, Toshiaki Katada, Makoto Furutani-Seiki, and Hiroshi Nishina (2010) Retinoic acid signaling positively regulates liver specification by inducing wnt2bb gene expression in medaka. *Hepatology* in press,

Toshihiko Matsumoto, Shuji Terai, Toshiyuki Oishi, Shinya Kuwashiro, Koichi Fujisawa, Naoki Yamamoto, Yusuke Fujita, Yoshihiko Hamamoto, Makoto Furutani-Seiki, Hiroshi Nishina and Isao Sakaida (2010) Medaka as a Novel and Accurate Model for Human Nonalcoholic Steatohepatitis. *Disease Models & Mechanisms* in press

Yoshimi Uchida, Jun Hirayama, Hiroshi Nishina (2010) A common origin: signaling similarities in the regulation of the circadian clock and DNA damage responses. *Biol. Pharm. Bull.* in press

Shuhei Tanemura, Tokiwa Yamasaki, Toshiaki Katada and Hiroshi Nishina (2010) Utility and limitations of SP600125, an inhibitor of stress-responsive c-Jun N-terminal kinase. *Curr. Enzym. Inhib.* 6, 26-33.

Yoshifumi Matsumoto, Hiroki Oota, Yoichi Asaoka, Hiroshi Nishina, Koji Watanabe, Janusz M Bujnicki, Shoji Oda, Shoji Kawamura and Hiroshi Mitani (2009) Medaka: a promising model animal for comparative population genomics. *BMC Research Notes* 2, 88.

Norio Miyamura, Jun Hirayama, Kenji Sawanobori, Teruya Tamaru, Yoichi Asaoka, Reiko Honda, Takuro Yamamoto, Hatsume Uno, Ken Takamatsu, Hiroshi Nishina (2009) CLOCK:BMAL-independent circadian oscillation of zebrafish Cryptochromela gene. *Biol. Pharm. Bull.* 32, 1183-1187.

Jun Hirayama, Norio Miyamura, Yoshimi Uchida, Yoichi Asaoka, Raiko Honda, Kenji Sawanobori, Takeshi Todo, Takuro Yamamoto, Paolo Sassone-Corsi, and Hiroshi Nishina (2009) Common light signaling pathways controlling DNA repair and circadian clock entrainment. *Cell Cycle* 8, 2794-27801.

Shinya Ohata, Makiko Nawa, Takeshi Kasama, Tokiwa Yamasaki, Kenji Sawanobori, Shoji Hata, Takashi Nakamura, Yoichi Asaoka, Toshio Watanabe, Hitoshi Okamoto, Takahiko Hara, Shuji Terai, Isao Sakaida, Toshiaki Katada, and

Hiroshi Nishina (2009) Hematopoiesis-dependent expression of CD44 in murine hepatic progenitor cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 379, 817-823.

Shuhei Tanemura, Haruka Momose, Nao Shimizu, Daiju Kitagawa, Jungwon Seo, Tokiwa Yamasaki, Kentaro Nakagawa, Hiroaki Kajiho, Josef M. Penninger, Toshiaki Katada, and Hiroshi Nishina (2009) Blockage by SP600125 of Fcε Receptor-induced degranulation and cytokine gene expression in mast cells is mediated through inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase signaling pathway. *J. Biochem.* 145, 345-354. Cover of the issue. Ryota Saito, Tokiwa Yamasaki, Yoko Nagai, Jinzhan Wu, Hiroaki Kajiho, Tadashi Yokoi, Eiichiro Noda, Sachiko Nishina, Hitoshi Niwa, Noriyuki Azuma, Toshiaki Katada, and Hiroshi Nishina (2009) CrxOS Maintains Self-Renewal Capacity of Murine Embryonic Stem Cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 390, 1129-1135.

Nao Shimizu, Hajime Watanabe, Junko Kubota, Jinzhan Wu, Ryota Saito, Tadashi Yokoi, Takumi Era, Takeshi Iwatsubo, Takashi Watanabe, Sachiko Nishina, Noriyuki Azuma, Toshiaki Katada, and Hiroshi Nishina (2009) Pax6-5a Promotes Neuronal Differentiation of Murine Embryonic Stem Cells. *Biol. Pharm. Bull.* 32, 999-1003. Cover of the issue.

Takashi Nakamura and Hiroshi Nishina (2009) Liver development: lessons from knockout mice and mutant fish. *Hepatol. Res.* 39, 633-644.

Shinya Takahashi, Yasuhiro Araki, Yuriko Ohya, Takeshi Sakuno, Shin-ichi Hoshino, Kenji Kontani, Hiroshi Nishina, and Toshiaki Katada (2008) Upf1 potentially serves as a RING-related E3 ubiquitin ligase via its association with Upf3 in yeast. *RNA* 14, 1950-1958.

Tomohiko Maehama, Masahiko Tanaka, Hiroshi Nishina, Makoto Murakami, Yasunori Kanaho, and Kentaro Hanada (2008) RalA functions as an indispensable signal mediator for nutrient sensing system. *J. Biol. Chem.* 283, 35053-35059.

Shizue Ohsawa, Tomomi Watanabe, Toshiaki Katada, Hiroshi Nishina, Masayuki Miura (2008) Novel antibody to human BASP1 labels apoptotic cells post-caspase activation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 371, 639-643.

Yoshio Marumoto, Shuji Terai, Yohei Urata, Toshihiko Matsumoto, Yuko Mizunaga, Naoki Yamamoto, Haiyan Jin, Koichi Fujisawa, Tomoaki Murata, Koh Shinoda, Hiroshi Nishina, Isao Sakaida (2008). Continuous high expression of XBP1 and GRP78 is important for the survival of bone marrow cells in CCl4-treated cirrhotic liver. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 367, 546-552.

Wada T, Stepniak E, Hui L, Leibbrandt A, Katada T, Nishina H, Wagner EF, Penninger JM.

(2008) Antagonistic control of cell fates by JNK and p38-MAPK signaling. *Cell Death Differ.* 15, 89-93.

Seiji Ura, Hiroshi Nishina*, Yukiko Gotoh, and Toshiaki Katada (2007) Activation of the JNK pathway by MST1 is essential and sufficient for the induction of chromatin condensation during apoptosis. *Mol. Cell. Biol.* 27, 5514-5522.

(*Corresponding author)

Nakamura, T., Imai, Y., Matsumoto, T., Sato, S., Takeuchi, K., Igarashi, K., Harada, Y., Azuma, Y., Krust, A., Yamamoto, Y., Nishina, H., Takeda, S., Takayanagi, H., Metzger, D., Kanno, J., Takaoka, K., Martin, T.J., Chambon, P., Kato, S. (2007) Estrogen prevents bone loss via estrogen receptor alpha and induction of Fas ligand in osteoclasts. *Cell* 130, 811-823.

Tsuyoshi Ishikawa, Shuji Terai, Yohei Urata, Yoshio Marumoto, Koji Aoyama, Tomoaki Murata, Yuko Mizunaga, Naoki Yamamoto, Hiroshi Nishina, Koh Shinoda, Isao Sakaida (2007) Administration of. Administration of fibroblast growth factor 2 in combination with bone marrow transplantation synergistically improves carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice. *Cell Tissue Res.* 327, 463-470.

Shoji Hata, Misako Namae and Hiroshi Nishina (2007) Liver development and regeneration: from laboratory study to clinical therapy. *Develop. Growth Differ.* 49, 163-170. Cover of the issue.

Daiju Kitagawa, Hiroaki Kajiho, Takahiro Negishi, Seiji Ura, Tomomi Watanabe, Teiji Wada, Hidenori Ichijo, Toshiaki Katada, and Hiroshi Nishina (2006) Release of RASSF1C from the nucleus by DAXX degradation links DNA damage and SAPK/JNK activation. *EMBO J.* 25, 3286-3297.

Yuichiro Yokoyama, Shuji Terai, Tsuyoshi Ishikawa, Koji Aoyama, Yohei Urata, Yoshio Marumoto, Toshihiko Matsumoto, Hiroshi Nishina, Kazuyuki Nakamura, Kiwamu Okita, Isao Sakaida (2006) Proteomic analysis of serum marker proteins in recipient mice with liver cirrhosis after bone marrow cell transplantation. *Proteomics* 6, 2564-2570.

Tsuyoshi Ishikawa, Shuji Terai, Yohei Urata, Yoshio Marumoto, Koji Aoyama, Isao Sakaida, Tomoaki Murata, Hiroshi Nishina, Koh Shinoda, Shunji Uchimura, Yoshihiko Hamamoto, and Kiwamu Okita (2006) Fibroblast growth factor 2 facilitates the differentiation of transplanted bone marrow cells into hepatocytes. *Cell Tissue Res.* 323, 221-231.

Masataka Asagiri, Kojiro Sato, Takako Usami, Sae Ochi, Hiroshi Nishina, Hiroki Yoshida, Ikuo Morita, Erwin F. Wagner, Tak W. Mak, Edgar Serfling, and Hiroshi Takayanagi (2005) Autoamplification of NFATc1 determines its essential role in bone homeostasis. *J. Exp. Med.*

202, 1261-1269.

Taro Takami, Shuji Terai, Yuichiro Yokoyama, Haruko Tanimoto, Kunihiko Tajima, Koichi Uchida, Takahiro Yamasaki, Isao Sakaida, Hiroshi Nishina, Snorri S. Thorgeirsson and Kiwamu Okita (2005) Human homologue of Maid (HHM) is a useful marker protein in hepatocarcinogenesis. *Gastroenterology* 128, 1369-1380.

Saito K, Araki Y, Kontani K, Nishina H, Katada T. (2005) Novel role of the small GTPase Rheb: Its implication in endocytic pathway independent of the activation of mammalian target of rapamycin. *J. Biochem.* 137, 423-430.

Wada T, Nakashima T, Nishina H, Penninger JM (2005) RANK-RANKL signaling in osteoclastogenesis. *Trends Mol Med.* 12: 17-25.

Shuji Terai, Isao Sakaida, Hiroshi Nishina, and Kiwamu Okita (2005) Lesson from the GFP/CCI4 model - Translational Research Project: the development of cell therapy using autologous bone marrow cells in patients with liver cirrhosis. *J. Hepat. Panc. Surg.* 12, 203-207.

Sakaida I, Terai S, Nishina H, Okita K (2005) Development of cell therapy using autologous bone marrow cells for liver cirrhosis. *Med Mol Morphol.* 38, 197-202.

Saito, K., Kajihio, H., Araki, Y., Kurosu, H., Kontani, K., Nishina, H., and Katada, T. (2005) Purification and analysis of RIN family - novel Rab5 GEFs. *Methods Enzymol.* 403: 276-283.

中村貴、早坂孝宏、井上菜穂子、仁科博史、瀬藤光利：「メタボロームの分布可視化法について」メタボロミクスと最新分子マーカー研究・メタボロミクスの基盤技術、メディカル・ドゥ、遺伝子医学MOOK 16号 (2010) in press

寺井崇二、浦田洋平、丸本芳雄、石川剛、青山浩司、大森薫、山本直樹、坂井田功、仁科博史、奥本和夫、斎藤貴史、河田純男、沖田極：多施設臨床研究：肝硬変症に対する AMBI 療法の開発；再生医療 5：79-87 (2006)

北川大樹、堅田利明、仁科博史：新規核内複合体 Daxx-RASSF1C は DNA 損傷センサーとして機能してシグナルを核から細胞質へと伝達する；細胞工学 25：1178-1179 (2006)

仁科博史：1枚の写真館 肝臓に生じたブラックホール？；細胞工学 25 (2006)

浦誠司、仁科博史：MAP キナーゼとストレス応答；シグナル伝達 集中マスター、58-67, 119-121 羊土社 (2005)

和田悌司、中島友樹、仁科博史、Josef M Penninger：アダプター分子 Gab2 は骨密度を制御する；細胞工学 24：704-705 (2005)

[学会発表] (計 75 件)

仁科博史；細胞死調節因子 Daxx による分子時計制御 [第 9 回細胞死研究会；2010 年 1 月 / 京都]

Hiroshi Nishina: Physiological roles of Hippo signaling pathway using Medaka, *Oryzias Latipes*. [RASSF First International Symposium, Banff, Canada, February, 2009]

仁科博史；JNK 阻害剤 SP600125 の特異性について [第 9 回日本肝臓医生物学研究会；2009 年 1 月 / 山口]

仁科博史；モデル生物を用いた「細胞の生と死」を制御するシグナル伝達系の解析 [埼玉大学セミナー；2009 年 2 月 / 浦和]

仁科博史；小型魚類を用いた SAPK/JNK シグナル系の解析 [生理学研究所セミナー；2009 年 2 月 / 岡崎]

宮村憲央他；MAP キナーゼ系を介した DNA 損傷修復と概日リズムの制御 [日本薬学会第 129 年会；2009 年 3 月 / 京都]

長井陽子他；肝臓の左右逆位を示すメダカ変異体 *kendama* の解析 [日本薬学会第 129 年会；2009 年 3 月 / 京都]

中村貴、仁科博史；顕微質量分析装置を用いた再生肝の解析 [第 10 回日本肝臓医生物学研究会；2009 年 4 月 / 金沢]

中村貴、仁科博史；顕微質量分析装置を用いた再生肝の解析 [第 16 回肝細胞研究会；2009 年 6 月 / 山形]

高橋真也 堅田利明 仁科博史；NMD 制御因子 Upf1 はユビキチンリガーゼとして機能する [RNA 学会；2009 年 7 月 / 新潟]

濱弘太郎、中永景太、田中将之、浅岡 洋一、仁科博史、青木淳賢；リゾホスファチジン酸産生酵素オートタキシンの血管形成過程における役割 [第 15 回小型魚類研究会；2009 年 9 月 / 名古屋]

田中正彦、原英之、萩原健一、花田賢太郎、仁科博史、前濱朝彦「共培養系を用いた高効率な PrP^{Sc} 伝播実験系の確立」第 82 回日本生化学会大会、2009 年 10 月、神戸

仁科博史；胎仔肝増殖シグナルを担う SAPK/JNK 活性化機構の解析 [第 11 回日本肝臓医生物学研究会；2009 年 10 月 / 東京]

仁科博史；メダカ扁平胚 *hirame* 変異体の単離と解析 [理化学研究所 CDB；2009 年 10 月 / 神戸]

仁科博史 / 畑裕世話人シンポジウム；細胞死・細胞増殖制御を司る新しいシグナル伝達系 Hippo pathway

仁科博史、古谷-清木誠；扁平胚の表現型を

示す YAP メダカ変異体の単離と解析 [第 82 回日本生化学会大会; 2009 年 10 月/神戸]
櫻井京子、高橋真也他; P-body 形成の生理的意義とその分子機構の解析 [第 82 回日本生化学会大会; 2009 年 10 月/神戸]
蛭原有紗、高橋真也他; 紫外線照射時の JNK 活性化制御機構における RASSF7 の関与 [第 82 回日本生化学会大会; 2009 年 10 月/神戸]
田中正彦他; 共培養系を用いた高効率な PrP^{Sc} 伝搬実験系の確立 [第 82 回日本生化学会大会; 2009 年 10 月/神戸]
大野真見他; 初期胚形成不全メダカ *sakura* の解析 [第 8 回ファーマバイオフォーラム; 2009 年 11 月/名古屋]
内田好海他; 細胞死関連因子 DAXX による概日リズム制御機構の解明 [第 8 回ファーマバイオフォーラム; 2009 年 11 月/名古屋]
仁科博史; 小型魚類を用いた器官形成シグナルの解析 [東京大学薬学セミナー; 2009 年 11 月/東京]
Hiroshi Nishina; Mutations affecting liver development and function in Medaka, *Oryzias Latipes*. [The 54th NIBB Conference, Okazaki, Japan, February, 2008]
Takahiro Negishi and Hiroshi Nishina: Retinoic acid signaling positively regulates liver specification by inducing *wnt2bb* gene expression. [FASEB Summer Research Conferences, Snowmass, USA, August, 2008]
Shinya Takahashi, Toshiaki Katada, Hiroshi Nishina: Caf1 regulates translocation of ribonucleotide reductase by releasing nucleoplasmic Spd1-Suc22 assembly [RNA 2008 Thirteenth Annual Meeting of the RNA Society, Berlin, Germany, July 28th-August 3rd, 2008]
根岸崇大、仁科博史; 肝形成不全メダカの単離と解析 [第 6 回日本肝臓医生物学研究会; 2008 年 1 月/東京]
仁科博史; 細胞の生死および組織・器官の形成を制御する Hippo シグナル伝達系 [山口肝臓シンポジウム; 2008 年 3 月/宇部]
仁科博史; 小型魚類を用いた肝疾患モデルスクリーニング [日本製薬工業協会・創薬部会; 2008 年 6 月/東京]
仁科博史; マウスやメダカを用いた器官形成の研究 [東京工業大学; 2008 年 6 月/横浜]
仁科博史; 小型魚類を用いた組織や器官形成に関わるシグナル伝達系の解析 [千葉大学医学部発生生物学セミナー; 2008 年 9 月/千葉]
仁科博史; ヒト疾患を模倣するメダカ変異体の単離と薬剤スクリーニング系の開発 [JAXA

宇宙生物学研究室セミナー; 2008 年 9 月/東京]
仁科博史; 小型魚類を用いたシグナル伝達系の解析 [Metabolic Research: Cutting Edge; 2008 年 9 月/東京]
仁科博史; 肝臓学の動向 [早稲田大学先進理工学部; 2008 年 10 月/東京]
長井陽子他; 肝臓位置異常メダカ変異体 *kendama* の解析 [ファーマバイオフォーラム 2008; 2008 年 11 月/東京]
宮村憲央他; DNA 修復と概日リズムを共通に制御する光シグナル伝達系 [ファーマバイオフォーラム 2008; 2008 年 11 月/東京]
仁科博史; 脊椎動物の初期胚形成制御における SAPK/JNK シグナル伝達系の役割 [BMB2008; 2008 年 12 月/神戸]
根岸崇大他; 肝臓形成異常メダカ変異体の単離と解析 [BMB2008; 2008 年 12 月/神戸]
高橋真也他; Upf 因子群による NMD (Nonsense-mediated mRNA decay) 経路の新規活性化機構 [BMB2008; 2008 年 12 月/神戸]
仁科博史; マウスやメダカを用いた肝形成および肝再生機構の解明 [日本肝臓医生物学研究会; 2007 年 1 月/秋田]
浅岡洋一他; 肝機能異常変異メダカを用いた脂質代謝・動態解析 [特定領域研究「生体膜トランスポートゾームの分子構築と生理機能」 第一回若手ワークショップ; 2007 年 1 月/静岡]
仁科博史; 肝形成および肝機能不全メダカの単離と解析 [日本再生医療学会; 2007 年 3 月/横浜]
仁科博史; 細胞内輸送を制御するシグナル伝達系の解明 [日本生理学大会; 2007 年 3 月/大阪]
仁科博史; 眼形成遺伝子 Pax6 アイソフォームの機能解析 [日本眼科学会総会; 2007 年 4 月/大阪]
仁科博史; マウス胎仔肝特異抗原 Liv8 の同定と機能解析 [肝細胞研究会; 2007 年 6 月/鹿児島]
仁科博史; 脊椎動物モデル生物を用いたストレスシグナルおよび肝形成機構の解明 [東京大学医科学研究所学友会セミナー; 2007 年 7 月/東京]
仁科博史; マウスやメダカを用いた肝形成機構の解明 [生命科学研究会; 2007 年 7 月/千葉]
浦誠司、仁科博史; プログラム細胞死実行プロセスにおける JNK の役割 [生命科学研究会; 2007 年 7 月/千葉]
仁科博史; ストレス応答性 SAPK/JNK 活性化と細胞の核内イベント [生理学研究所セミナ

一；2007年8月／岡崎]
仁科博史；細胞の生死および組織・器官の形成を制御する Hippo シグナル伝達系 [秋田大学医学部；2007年9月／秋田]
浅岡洋一他；ゼブラフィッシュ松果体に特異的に発現するエクソロドプシンの転写活性化機構 [小型魚類研究会；2007年9月／東京]
阿部美穂子他；扁平胚の表現型を示すメダカ変異体 *hirame* の解析 [小型魚類研究会；2007年9月／東京]
長井陽子他；肝臓の左右逆位を示すメダカ変異体 *kendama* の表現型解析 [小型魚類研究会；2007年9月／東京]
中村貴；女性ホルモンによる骨代謝制御メカニズム [分子代謝医学セミナー；2007年10月／東京]
仁科博史；メダカを用いた研究-その新規性また利点- [第1回産学官連携新産業創出研究会；2007年10月／宇部]
浦誠司他；アポトーシスにおける核凝集の初期プロセスには JNK の活性化が必要である [BMB2007；2007年12月／横浜]
仁科博史、飯野雄一；モデル生物を用いた生物学主催 [BMB2007；2007年12月／横浜]
Hiroshi Nishina；Mutations Affecting Liver Development and Function in Medaka, *Oryzias Latipes*. The 2nd International Symposium on Developmental Biology and Tissue Engineering, Tokyo, Japan, March 2006.
Daiju Kitagawa, Toshiaki Katada, Hiroshi Nishina；Release of RASSF1C from the nucleus by Daxx degradation links DNA damage and SAPK/JNK activation. [20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, Kyoto, Japan, June 2006]
Yoko Nagai, Tomomi Watanabe, Hiroshi Mitani, Toshiaki Katada, Hisato Kondoh, Makoto Furutani-Seiki, and Hiroshi Nishina；Liver and defective spleen formation by a novel medaka mutation *kendama* affecting liver laterality. [20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, Kyoto, Japan, June 2006]
Seiji Ura, Hiroshi Nishina, Yukiko Gotoh, Toshiaki Katada；JNK is Essential and Sufficient in MST1-induced Caspase-independent Nuclear Condensation. [20th IUBMB International Congress of

Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, Kyoto, Japan, June 2006]
Yoichi Asaoka, Hiroaki Mano, Daisuke Kojima, Yoshitaka Fukada；Pineal photoreceptor cell-specific gene regulation in the zebrafish. [20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, Kyoto, Japan, June 2006]
Ryota Saito, Hiroshi Nishina, and Toshiaki Katada；Identification and analysis of a homeobox gene, *CrxOS*, specifically expressed in murine embryonic stem cells. [20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, Kyoto, Japan, June 2006]
Hiroshi Nishina；Mutations affecting liver development and function in Medaka, *Oryzias Latipes*. [FASEB Summer Research Conferences, Snowmass, USA, July, 2006]
仁科博史；細胞死研究の新たな展開と関連する素過程 [平成18年度生理学研究所研究会；2006年10月／岡崎]
仁科博史；ストレス応答に介在するプロテインキナーゼカスケード [東京大学薬学部セミナー；2006年4月／東京]
仁科博史；マウスやメダカを用いた肝形成および肝再生機構の解明 [日本発生物学会；2006年5月／広島]
仁科博史；肝形成および肝機能変異メダカの単離と解析 [肝細胞研究会；2006年6月／旭川]
中村貴 他；エストロゲンの骨代謝調節メカニズム [日本骨代謝学会；2006年7月／東京]
浅岡洋一 他；ゼブラフィッシュ松果体の光受容細胞に特異的な遺伝子発現メカニズム [日本比較生理生化学会 第28回大会；2006年7月／浜松]
浅香聡 他；細胞外マトリクスとの相互作用の異常によりユニークな形態形成異常を示すメダカ変異体の解析 [日本分子生物学会 2006 フォーラム；2006年12月／名古屋]
Hiroshi Nishina；Mutations Affecting Liver Development and Function in Medaka, *Oryzias Latipes*. 4th Surugadai Symposium, Tokyo, Japan, September 2005.
Tomomi Watanabe, Hiroshi Mitani, Toshiaki Katada, Hisato Kondoh, Makoto Furutani-Seiki, and Hiroshi Nishina；Non-alcoholic fatty liver and defective spleen formation in a novel medaka mutant

kendama affecting liver laterality. [4th European Zebrafish Genetics and Development Meeting, Dresden, Germany, July, 2005.

S Asaka, T Sasaki, Y Osada, N Shimizu, H Himmelbauer, R Geisler, H Mitani, T Katada, H Nishina, H Kondoh, M Furutani-Seiki: Analysis of hirame mutation affecting migration and integration of organ progenitors. 4th European Zebrafish Genetics and Development Meeting, Dresden, Germany, July, 2005.

仁科 博史; 肝形成研究から肝再生医療へ [第 39 回 神戸バイオサイエンス研究会; 2005 年 2 月 / 神戸]

仁科 博史; マウスやメダカを用いた肝形成および肝機能の解明 [静岡大学シンポジウム; 2005 年 3 月 / 静岡]

和田 悌司; 細胞増殖、がん、老化～ストレスキナーゼのシーソーゲーム～ [東京大学薬学部セミナー; 2005 年 10 月 / 東京]

仁科 博史、梶保 博昭、堅田 利明; メンブ ラントラフィックに介在する新規 Rab5 ヌクレオチド交換因子の機能解析 [文部科学省特定領域研究「メンブ ラントラフィック-分子機構から高次機能への展開-」公開シンポジウム; 2005 年 11 月 / 草津]

渡辺 智美、仁科 博史; 小型魚類を用いた肝発生及び肝機能の解析 [第 18 回 肝再生研究会; 2005 年 12 月 / 東京]

仁科 博史; モデル生物を用いた肝発生と肝再生の解明 [第 1 回 山口大学イブニングセミナー・イン東京; 2005 年 12 月 / 東京]

[図書] (計 4 件)

仁科博史: シグナル伝達の分子機構: ベーシックマスター生化学 (2008) オーム社 (分担執筆)

仁科博史、堅田利明: MAP キナーゼ; 生物薬科学実験講座 (石橋貞彦、市川厚、堅田利明編) pp. 424-433 廣川書店 (2005)

仁科博史: 細胞を利用した治療; 医薬品の開発と生産、108-112 東京化学同人 (2005)

Hiroshi Nishina and Toshiaki Katada (2005) [book] The Biological Function of JNKs (MKK4/MKK7 Knockout Mice) in *The JNK Signaling Pathway* (Anning Lin, eds) pp41-49, Landes Bioscience, Texas.

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ:

<http://www.tmd.ac.jp/mri/dbio/index.html#>

プレスリリース

2009 年 12 月 4 日時事ドットコム、日本経済新聞、12 月 6 日朝日新聞、NHK ニュース

2010 年 2 月 4 日読売新聞

6. 研究組織

(1) 研究代表者

仁科 博史 (NISHINA HIROSHI)

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授
研究者番号: 60212122

(2) 研究分担者

中村 貴 (NAKAMURA TAKASHI)

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授
研究者番号: 80431948

浅岡 洋一 (ASAOKA YOICHI)

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・助教
研究者番号: 10436644

(3) 連携研究者

()

研究者番号: