

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 2 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590479

研究課題名(和文) 精巣特異的高発現を示すREV7の生殖細胞生存・増殖・分化における重要性の検討

研究課題名(英文) Significance of REV7 for germ cell maintenance and spermatogenesis

## 研究代表者

村雲 芳樹 (Murakumo, Yoshiki)

北里大学・医学部・教授

研究者番号：40324438

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、REV7の精巣での精子形成における重要性を明らかにするために、成体になってからRev7を欠失させる遺伝子改変マウスの作成を行った。当初の計画通りは進まなかったが、新たにRev7遺伝子改変マウスを購入し、現在目的のマウスを作成中である。また、REV7の精巣での役割を解明するために、REV7を高発現するRev7トランスジェニックマウスを利用して、精巣内でREV7が相互作用を示す蛋白の同定を行った。免疫沈降法にていくつかの候補となるバンドが認められたが、得られた蛋白量が少なく、質量分析を行うまでには至らなかった。さらに継続する予定である。

研究成果の概要(英文)：To make clear roles of REV7 in spermatogenesis in the testis, we tried to generate Rev7 conditional knockout mouse, in which Rev7 could be deleted in the adult period. Because we could not generate the mouse in our first plan, we purchased commercially-available gene targeted mouse and are now generating the Rev7 conditional knockout mouse. We performed another project to identify REV7-interacting proteins in the testis using Rev7 transgenic mouse testes. Although several candidate bands were detected in the immunoprecipitation analysis, we could not analyze them by mass spectrometry because of less amount of the proteins. We will continue the project in the future.

研究分野：実験病理学

キーワード：REV7 精子形成 DNA損傷 コンディショナルノックアウトマウス トランスジェニックマウス 精巣

## 1. 研究開始当初の背景

生殖細胞の発生・分化は様々な分子機構により制御されている。胎生初期に尿膜基部に最初の始原生殖細胞が形成され、胎生中期に始原生殖細胞が移動して生殖原器に達し、胎生後期に生殖原器内で雌雄に性分化する。そして生後の生殖巣にて性成熟するまで、それぞれの時期に様々な分子が働き、生殖細胞の正常な増殖をコントロールしている。

REV7 は様々な蛋白と相互作用することにより、DNA 修復、細胞周期調節、遺伝子転写、発癌に関与している蛋白である。代表者らは、ヒトの DNA 修復に関与する蛋白として REV7 を初めて同定した。その中で REV7 の発現が精巣にて著しく高いことを明らかにした。その後も代表者らは、DNA 修復システムにおける REV7 の重要性を明らかにしてきた。

代表者らは 2005 年から、REV7 の生体内での機能解析を目的として *Rev7* ノックアウトマウスの作製を行い、近年その樹立に成功した。そしてその表現型を解析したところ、ホモノックアウトマウスは出生時より体が小さく、オスの精巣が著しく小さいこと、組織学的に生殖細胞が出生時より完全に欠損していることが判明した。同様にメスの卵巣も著しく萎縮し、生殖細胞が全く認められなかった。そこで、胎児の生殖細胞の有無を解析したところ、E8.5 には尿膜基底部に始原生殖細胞が認められたが、胎生中期に生殖原器まで移動する過程でアポトーシスに陥り、生殖原器に到達する E13.5 には生殖細胞はすべて消失してしまうことが明らかになった。これらの結果より、REV7 は胎生期の生殖細胞増殖・分化の過程で非常に重要な働きをしていると考えられる。さらに、代表者らは免疫組織化学染色により、REV7 が出生後の精巣において精原細胞、精母細胞、精子細胞にて高発現していることを確認しており、出生後の精巣における精子形成過程でも同様に非常に重要な機能を担っていると考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究では、出生後の精巣内で精原細胞から精子に至る生殖細胞分化の過程において、REV7 がどのような重要な役目を担っているのかを解明することを目的として研究を行った。

## 3. 研究の方法

(1) *Rev7* ノックアウトマウスの表現型のレスキュー

*Rev7* ノックアウト (*Rev7*<sup>-/-</sup>) マウスは生殖細胞が雌雄共に完全に欠損する。その表現型をレスキューする目的で、CAG プロモーター下で FLAG タグを付加した REV7 を過剰発現するトランスジェニック (*LoxP-Rev7TG*) マウスを 4 系統作成した。その *Rev7* トランスジェニックは *LoxP* 配列で挟んであり、Cre リコンビナーゼで除去できるように構築してある。*Rev7* ヘテロノックアウト (*Rev7*<sup>+/-</sup>) マウスと

*LoxP-Rev7TG* マウスを交配させ、*Rev7*<sup>+/-</sup>/*LoxP-Rev7TG* マウスを作成した。さらに *Rev7*<sup>+/-</sup> マウスと交配させて、*Rev7*<sup>+/-</sup>/*LoxP-Rev7TG* マウスと *Rev7*<sup>+/-</sup>/*non-Rev7TG* マウスの作成を行った。

(2) 成体にて REV7 を欠損させたコンディショナルノックアウトマウスの樹立

生体になってから REV7 を欠損させたコンディショナルノックアウトマウスを樹立するために、*Rev7* 遺伝子座のエクソン 4 を *LoxP* 配列で挟み、イントロン 3 に *FRT* 配列にて挟んだ *neo* カセットを挿入してある遺伝子改変マウス (*Rev7ckO*<sup>+/-</sup>) を購入した。そして、CAG プロモーター下に FLP リコンビナーゼを発現するトランスジェニックマウスと交配させ、*neo* カセットを取り除いた *Rev7ckO*<sup>+/-</sup> マウスを作成した。

(3) *Rev7* トランスジェニックマウスのトランスジーン発現分布の解析と組織学的解析

*LoxP-Rev7TG* マウスで発現しているトランスジーン発現分布を調べるために、*LoxP-Rev7TG* マウスを解剖した上で各臓器から蛋白を抽出し、ウエスタンブロッティングにより REV7 蛋白の臓器発現分布を解析した。また、各臓器の HE 染色標本作製し、組織学的解析を行った。

(4) 生殖細胞内で REV7 が結合する蛋白の同定

REV7 発現が最も高い *LoxP-Rev7TG* マウスとコントロールマウスの精巣を摘出し、細胞抽出液を作成後、FLAG 抗体または REV7 抗体を用いて REV7 蛋白を免疫沈降した。同時に沈降してくる蛋白をアクリルアミドゲルを用いて電気泳動し、泳動後のゲルを銀染色、または亜鉛染色により染色し、REV7 蛋白に結合している蛋白の確認を行った。

## 4. 研究成果

(1) *Rev7* ノックアウトマウスの表現型のレスキュー

平成 24 年度前半は所属研究室が変更になったことに伴ってマウスの移動を行い、その後、すでに樹立している *Rev7* ヘテロノックアウト (KO) マウスと本研究のために作成した *Rev7* トランスジェニック (TG) マウスを交配させ、*Rev7KO* マウスの表現型を *Rev7* トランスジェニックによりレスキューした *Rev7KO/Rev7TG* マウスの樹立を目指した。*Rev7KO* マウスは現在胎生致死のため個体を得ることができない。*Rev7* トランスジェニックにてレスキューすることにより、生後の REV7 の機能解析に用いることができる。*Rev7TG* マウスは合計 4 系統樹立したが、そのうちの 1 系統は子供を産まず、系統を維持できなかった。残りの 3 系統を用いて *Rev7KO/Rev7TG* マウスを樹立することとし、*Rev7*<sup>+/-</sup> マウスとの交配を行った。その子供である *Rev7*<sup>+/-</sup>/*Rev7TG* マウスさらに *Rev7*<sup>+/-</sup> マウ

スと交配させ、3系統のRev7TGマウス共に約30匹の子供が生まれたが、3系統共にその中にRev7KO/Rev7TGマウスが含まれておらず、Rev7KOマウスの胎生致死をトランスジーン導入によりレスキューすることができなかつたと判断した。

(2) 成体にてREV7を欠損させたコンディショナルノックアウトマウスの樹立

Rev7KOマウスの胎生致死をRev7TGマウスとの交配によりレスキュー出来なかつたため、目的を達成するために遺伝子改変マウスを購入することに計画を変更した。Rev7遺伝子座のエクソン4をLoxP配列で挟み、イントロン3にFRT配列にて挟んだneoカセットを挿入してある遺伝子改変マウス(Rev7ck0<sup>+/+</sup>)を購入した。このマウスのneoカセットを除去し、タモキシフェン投与にてCreリコンビナーゼを発現する遺伝子を導入したマウスを作成し、成体になってからタモキシフェンを投与することによりRev7遺伝子座を除去することを計画した。これにより、精巣での精子形成におけるREV7の重要性を解析できると考えられる。購入したマウスをC57BL/6マウスと交配させ、子供のgenotypeを確認した後に、CAGプロモーター下にFLPリコンビナーゼを発現するトランスジェニックマウスと交配させた。そして、その子供に、neoカセットを取り除いたRev7ck0<sup>+/+</sup>マウスがいることを確認した。次に、タモキシフェン誘導Creリコンビナーゼを発現しているトランスジェニックマウスと交配させる予定である。

(3) Rev7トランスジェニックマウスのトランスジーン発現分布の解析と組織学的解析

3系統のトランスジェニックマウスについて、トランスジーン発現分布を解析した。それぞれのトランスジェニックマウスの各臓器から蛋白抽出液を作成し、抗FLAG抗体と抗REV7抗体を用いて、ウエスタンブロッティングにより各臓器のREV7発現を確認した。その結果、1系統のマウスでは、精巣、大腸、腎臓、脾臓、肺、心臓などでトランスジーン発現が確認された。しかし、残りの2系統ではRev7トランスジーン発現は蛋白レベルでは確認できなかった。発現が確認できたトランスジェニックマウスを18ヶ月時点で解剖し、組織学的に検討を行ったところ、肺、肝臓、精巣、卵巣に腫瘍発生が認められた。同腹の野生型マウスでは腫瘍は認められなかった。今後、さらにマウスの数を増やして、Rev7トランスジーン発現と腫瘍発生との関連を解析していく予定である。

(4) 生殖細胞内でREV7が結合する蛋白の同定

REV7は精巣の生殖細胞にて強く発現しているが、成体の生殖細胞内でのREV7の役割を解明するために、作成したRev7TGマウス

の精巣を用いて、REV7結合蛋白の同定を試みた。Rev7TGマウスの精巣の組織を抗FLAG抗体、抗REV7抗体で免疫染色し、Rev7トランスジーン由来の蛋白が生殖細胞に発現していることを確認した。そのRev7TGマウスとコントロールマウスの精巣から蛋白抽出液を作成し、REV7抗体と抗FLAG抗体を使用してREV7蛋白を免疫沈降し、共沈してくる蛋白を電気泳動にて確認した。Rev7TGマウスに認められ、コントロールマウスでは認められないバンドがいくつか確認できたが、バンドが薄く、再現性がうまく確認できなかった。免疫沈降の条件を検討して行ったが、精巣での新規結合蛋白を同定するには至らなかつた。

本研究では、精巣特異的高発現を示すREV7の生殖細胞における重要性を明らかにする目的で研究を行ったが、研究室の移動のために研究が遅れたことと、当初の計画通りに進まなかつたことから、予定より研究の進行が遅れたが、現在Rev7コンディショナルノックアウトマウスの作成が進んでいることから、今後、成体の精巣におけるREV7の重要性の解明を続けていく予定である。

## 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19件)

Nagashio R, Ueda J, Ryuge S, Nakashima H, Jiang SX, Kobayashi M, Yanagita K, Katono K, Satoh Y, Masuda N, Murakumo Y, Hachimura K, Sato Y. Diagnostic and prognostic significances of MUC5B and TTF-1 expressions in resected non-small cell lung cancer. *Sci Rep*. **5**:8649, 2015. 査読有  
doi: 10.1038/srep08649.

Zhang JM, Murakumo Y, Hagiwara S, Jiang P, Mii S, Kalyoncu E, Saito S, Suzuki C, Sakurai Y, Numata Y, Yamamoto T, Takahashi M. CD109 attenuates TGF- $\beta$ 1 signaling and enhances EGF signaling in SK-MG-1 human glioblastoma cells. *Biochem Biophys Res Commun*. **459**:252-8, 2015. 査読有.  
doi: 10.1016/j.bbrc.2015.02.093.

Miyachi H, Mii S, Enomoto A, Murakumo Y, Kato T, Asai N, Komori K, Takahashi M. Role of Girdin in intimal hyperplasia in vein grafts and efficacy of atelocollagen-mediated application of small interfering RNA for vein graft failure. *J Vasc Surg*. **60**:479-489, 2014. 査読有.  
doi: 10.1016/j.jvs.2013.06.080.

Weng L, Enomoto A, Miyoshi H, Takahashi K, Asai N, Morone N, Jiang P, An J, Kato T, Kuroda K, Watanabe T, Asai M, Ishida-Takagishi M, Murakumo Y, Nakashima H, Kaibuchi K, Takahashi M. Regulation of

cargo-selective endocytosis by dynamin 2 GTPase-activating protein girdin. *EMBO J*. **33**:2098-112, 2014. 査読有.  
doi: 10.15252/embj.201488289.

Yanagisawa N, Hana K, Nakada N, Ichinoe M, Koizumi W, Endou H, Okayasu I, Murakumo Y. High expression of L-type amino acid transporter 1 as a prognostic marker in bile duct adenocarcinomas. *Cancer Med*. **3**:1246-55, 2014. 査読有.  
doi: 10.1002/cam4.272.

Kato T, Enomoto A, Watanabe T, Haga H, Ishida S, Kondo Y, Furukawa K, Urano T, Mii S, Weng L, Ishida-Takagishi M, Asai M, Asai N, Kaibuchi K, Murakumo Y, Takahashi M. TRIM27/MRTF-B-Dependent Integrin  $\beta$ 1 Expression Defines Leading Cells in Cancer Cell Collectives. *Cell Rep* **7**:1156-67, 2014. 査読有.

doi: 10.1016/j.celrep.2014.03.068.

Niimi K, Murakumo Y, Watanabe N, Kato T, Mii S, Enomoto A, Asai M, Asai N, Yamamoto E, Kajiyama H, Shibata K, Kikkawa F, Takahashi M. Suppression of REV7 enhances cisplatin sensitivity in ovarian clear cell carcinoma cells. *Cancer Sci*. **105**:545-52, 2014. 査読有.

doi: 10.1111/cas.12390.

Sakakura H, Murakumo Y, Mii S, Hagiwara S, Kato T, Asai M, Hoshino A, Yamamoto N, Sobue S, Ichihara M, Ueda M, Takahashi M. Detection of a Soluble Form of CD109 in Serum of CD109 Transgenic and Tumor Xenografted Mice. *PLoS One*. **9**:e83385, 2014. 査読有.

doi: 10.1371/journal.pone.0083385.

Masuzawa M, Mikami T, Numata Y, Tokuyama W, Masuzawa M, Murakumo Y, Okayasu I, Katsuoka K. Association of D2-40 and MMP-1 expression with cyst formation in lung metastatic lesions of cutaneous angiosarcoma on the scalp: immunohistochemical analysis of 23 autopsy cases. *Hum Pathol*. **44**:2751-9, 2013. 査読有.

doi: 10.1016/j.humpath.2013.07.022.

Mikami T, Nemoto Y, Numata Y, Hana K, Nakada N, Ichinoe M, Murakumo Y, Okayasu I. Small gastrointestinal stromal tumor in the stomach: identification of precursor for clinical gastrointestinal stromal tumor using c-kit and  $\alpha$ -smooth muscle actin expression. *Hum Pathol*. **44**:2628-35, 2013. 査読有.

doi: 10.1016/j.humpath.2013.07.020. 査読有.

Watanabe N, Mii S, Asai N, Asai M, Niimi K, Ushida K, Kato T, Enomoto A, Ishii H, Takahashi M, Murakumo Y. The Rev7 Subunit of DNA Polymerase  $\zeta$  Is Essential for Primordial Germ Cell Maintenance in the Mouse. *J Biol Chem*. **288**:10459-71, 2013. 査読有.

doi: 10.1074/jbc.M112.421966.

村雲芳樹：新規 TGF- $\beta$ 1 シグナル抑制因子 CD109 同定、最近の知見、将来の展望。北里医学、43 巻 1 号、9-22、2013. 査読有。  
Horio M, Kato T, Mii S, Enomoto A, Asai M, Asai N, Murakumo Y, Shibata K, Kikkawa F, Takahashi M. Expression of RET finger protein predicts chemoresistance in epithelial ovarian cancer. *Cancer Med*. **1**:218-29, 2012. 査読有.  
doi: 10.1002/cam4.32.

Asai M, Asai N, Murata A, Yokota H, Ohmori K, Mii S, Enomoto A, Murakumo Y, Takahashi M. Similar phenotypes of Girdin germ-line and conditional knockout mice indicate a crucial role for Girdin in the nestin lineage. *Biochem Biophys Res Commun*. **426**:533-8, 2012. 査読有.

doi: 10.1016/j.bbrc.2012.08.122.

Mii S, Murakumo Y, Asai N, Jijiwa M, Hagiwara S, Kato T, Asai M, Enomoto A, Ushida K, Sobue S, Ichihara M, Takahashi M. Epidermal Hyperplasia and Appendage Abnormalities in Mice Lacking CD109. *Am J Pathol*. **181**:1180-9, 2012. 査読有.

doi: 10.1016/j.ajpath.2012.06.021.

Subramanian K, Mohideen SS, Suzumura A, Asai N, Murakumo Y, Takahashi M, Jin S, Zhang L, Huang Z, Ichihara S, Kitoh J, Ichihara G. Exposure to 1-bromopropane induces microglial changes and oxidative stress in the rat cerebellum. *Toxicology*. **302**:18-24, 2012. 査読有.

doi: 10.1016/j.tox.2012.07.006.

Ishida-Takagishi M, Enomoto A, Asai N, Ushida K, Watanabe T, Hashimoto T, Kato T, Weng L, Matsumoto S, Asai M, Murakumo Y, Kaibuchi K, Kikuchi A, Takahashi M. The Dishevelled-associating protein Daple controls the non-canonical Wnt/Rac pathway and cell motility. *Nat Commun*. **3**:859, 2012. 査読有.

doi: 10.1038/ncomms1861.

Ohara K, Enomoto A, Kato T, Hashimoto T, Isotani-Sakakibara M, Asai N, Ishida-Takagishi M, Weng L, Nakayama M, Watanabe T, Kato K, Kaibuchi K, Murakumo Y, Hirooka Y, Goto H, Takahashi M. Involvement of Girdin in the Determination of Cell Polarity during Cell Migration. *PLoS One*. **7**:e36681, 2012. 査読有.

doi: 10.1371/journal.pone.0036681.

Iwakoshi A, Murakumo Y, Kato T, Kitamura A, Mii S, Saito S, Yatabe Y, Takahashi M. RET finger protein expression is associated with prognosis in lung cancer with EGFR mutations. *Pathol Int*. **62**:324-30, 2012. 査読有.

doi: 10.1111/j.1440-1827.2012.02797.x.

[学会発表](計37件)

仲田典広、三上哲夫、一戸昌明、柳澤信之、岡安勲、村雲芳樹：潰瘍性大腸炎粘膜およ

び潰瘍性大腸炎関連癌における carbonic anhydrase 2 の発現の検討 . 第 73 回日本癌学会学術総会 . パシフィコ横浜 (横浜) 、平成 26 年 9 月 25-27 日

櫻井靖高、横井雅幸、塚本徹哉、小田司、魏民、山下孝之、鰐淵英機、立松正衛、村雲芳樹、花岡文雄 : 紫外線照射 DNA の損傷乗り越え複製において DNA ポリメラーゼイターとイオタが果たす生理的役割 . 第 73 回日本癌学会学術総会 . パシフィコ横浜 (横浜) 、平成 26 年 9 月 25-27 日

一戸昌明、柳澤信之、仲田典広、蔣世旭、梅沢敦子、村雲芳樹 : 食道扁平上皮癌における CD109 の発現の解析 . 第 73 回日本癌学会学術総会 . パシフィコ横浜 (横浜) 、平成 26 年 9 月 25-27 日

柳澤信之、佐藤威文、花樹代美、一戸昌明、仲田典広、遠藤仁、岡安勲、村雲芳樹 : がん型アミノ酸トランスポーターLAT1 発現による前立腺癌 PSA 監視療法選択適応の評価 . 第 73 回日本癌学会学術総会 . パシフィコ横浜 (横浜) 、平成 26 年 9 月 25-27 日

村雲芳樹、三井伸二、高橋雅英 : CD109 は神経膠芽腫細胞株において細胞依存的に TGF- $\beta$ 1、EGF シグナルを制御する . 第 73 回日本癌学会学術総会 . パシフィコ横浜 (横浜) 、平成 26 年 9 月 25-27 日

Murakumo Y, Watanabe N, Mii S, Asai N, Asai M, Niimi K, Kato T, Enomoto A, Ishii H, Takahashi M. REV7, an Accessory Subunit of DNA Polymerase  $\zeta$ , Is Essential for Primordial Germ Cell Survival in the Mouse. Zing Conferences: DNA polymerase conference. August 31-September 4, 2014, Cambridge, United Kingdom.

三井伸二、村雲芳樹、坂倉寛紀、浅井真人、浅井直也、市原正智、高橋雅英 : 遺伝子改変マウスを用いた癌関連タンパク質 CD109 の機能解析および新規腫瘍マーカーへの応用可能性 . 第 103 回日本病理学会総会、広島国際会議場 (広島) 、平成 26 年 4 月 24-26 日

高村永梨奈、沼田賀子、梅沢敦子、蔣世旭、村雲芳樹 : DNA 修復蛋白 REV7 の新規結合蛋白の同定 . 第 103 回日本病理学会総会、広島国際会議場 (広島) 、平成 26 年 4 月 24-26 日

一戸昌明、柳澤信之、仲田典広、蔣世旭、梅沢敦子、村雲芳樹 : 食道扁平上皮癌における CD109 発現の検討 . 第 103 回日本病理学会総会、広島国際会議場 (広島) 、平成 26 年 4 月 24-26 日

柳澤信之、佐藤威文、花樹代美、一戸昌明、仲田典広、遠藤仁、岡安勲、村雲芳樹 : がん型アミノ酸トランスポーターLAT1 発現による前立腺癌 PSA 監視療法選択歴応の評価 . 第 103 回日本病理学会総会、広島国際会議場 (広島) 、平成 26 年 4 月 24-26 日

仲田典広、三上哲夫、一戸昌明、柳澤信之、岡安勲、村雲芳樹 : 潰瘍性大腸炎粘膜およ

び潰瘍性大腸炎関連癌における Carbonic anhydrase 2 発現の検討 . 第 103 回日本病理学会総会、広島国際会議場 (広島) 、平成 26 年 4 月 24-26 日

村雲芳樹、三井伸二、高橋雅英 : CD109 は神経膠芽腫細胞株 SK-MG-1 にて TGF- $\beta$ 1 シグナル抑制的、EGF シグナル促進的に働く . 第 103 回日本病理学会総会、広島国際会議場 (広島) 、平成 26 年 4 月 24-26 日

蔣世旭、梅沢敦子、佐藤雄一、三上哲夫、桑尾定仁、早川和重、佐藤之俊、岡安勲、村雲芳樹 : 肺癌における変異方 EGFR を特異的に認識する抗体の感度・特異性の検討 . 第 103 回日本病理学会総会、広島国際会議場 (広島) 、平成 26 年 4 月 24-26 日

Murakumo Y, Watanabe N, Mii S, Asai M, Asai N, Niimi K, Kato T, Enomoto A, Takahashi M. DNA repair protein Rev7 Is required for Primordial Germ Cell Maintenance in the Mouse. 105rd Annual Meeting, American association for Cancer Research. April 5-9, 2014, San Diego, USA.

Murakumo Y, Watanabe N, Mii S, Asai N, Asai M, Niimi K, Kato T, Enomoto A, Ishii H, Takahashi M. REV7, an Accessory Subunit of DNA Polymerase  $\zeta$ , Is Required for Primordial Germ Cell Maintenance in the Mouse. International Symposium on Xeroderma Pigmentosum and Related Diseases. March 3-5, 2014, Kobe, Japan

柳澤信之、花樹代美、一戸昌明、仲田典広、三上哲夫、小泉和三郎、遠藤仁、岡安勲、村雲芳樹 : 胆管癌ではがんタイプアミノ酸トランスポーターLAT1 高発現例は予後不良である . 第 72 回日本癌学会学術総会 . パシフィコ横浜 (横浜) 、平成 25 年 10 月 3-5 日

坂倉寛紀、村雲芳樹、三井伸二、萩原純孝、山本憲幸、上田実、高橋雅英 : CD109 は培養細胞においてその培養上清中の Exosome 上に発現する . 第 72 回日本癌学会学術総会 . パシフィコ横浜 (横浜) 、平成 25 年 10 月 3-5 日

加藤琢也、榎本篤、浅井真人、浅井直也、村雲芳樹、高橋雅英 : がん細胞集団における Leading Cell を規定する分子機構の解明 . 第 72 回日本癌学会学術総会 . パシフィコ横浜 (横浜) 、平成 25 年 10 月 3-5 日

仲田典広、三上哲夫、花樹代美、一戸昌明、柳澤信之、吉田功、遠藤仁、岡安勲、村雲芳樹 : L 型アミノ酸トランスポーター1 (LAT1) のヒト組織での発現の特徴について . 第 72 回日本癌学会学術総会 . パシフィコ横浜 (横浜) 、平成 25 年 10 月 3-5 日

新美薫、村雲芳樹、吉川史隆、高橋雅英 : 卵巣明細胞腺癌において REV7 抑制によりシスプラチン感受性が増強する . 第 72 回日本癌学会学術総会 . パシフィコ横浜 (横浜) 、平成 25 年 10 月 3-5 日

②村雲芳樹、三井伸二、浅井直也、新美薫、

- 加藤琢也、榎本篤、高橋雅英：DNA 修復蛋白 Rev7 はマウス始原生殖細胞の維持のために必須である。第 72 回日本癌学会学術総会。パシフィコ横浜（横浜）、平成 25 年 10 月 3-5 日
- ②柳澤信之、花樹代美、仲田典広、一戸昌明、三上哲夫、小泉和郎、遠藤仁、岡安勲、村雲芳樹：胆管癌ではがんタイプアミノ酸トランスポーターLAT1 高発現例は予後が不良である。第 102 回日本病理学会総会。ロイトン札幌（札幌）、平成 25 年 6 月 6-8 日
- ③三上哲夫、林宏行、沼田賀子、蔣世旭、仲田典広、一戸昌明、岡安勲、村雲芳樹：潰瘍性大腸炎関連腫瘍では早期から CD44 の発現が低下している。第 102 回日本病理学会総会。ロイトン札幌（札幌）、平成 25 年 6 月 6-8 日
- ④加藤琢也、榎本篤、浅井直也、村雲芳樹、高橋雅英：移動する癌細胞集団内における多様性の確立機構。第 102 回日本病理学会総会。ロイトン札幌（札幌）、平成 25 年 6 月 6-8 日
- ⑤三井伸二、坂倉寛紀、村雲芳樹、市原正智、高橋雅英：癌関連タンパク質 CD109 の新規血清腫瘍マーカーとしての可能性の検討。第 102 回日本病理学会総会。ロイトン札幌（札幌）、平成 25 年 6 月 6-8 日
- ⑥一戸昌明、三上哲夫、仲田典広、東瑞智、花樹代美、梅沢敦子、遠藤仁、岡安勲、村雲芳樹：進行胃癌における術前化学療法の効果予知因子の探索：癌タイプアミノ酸トランスポーターの有用性。第 102 回日本病理学会総会。ロイトン札幌（札幌）、平成 25 年 6 月 6-8 日
- ⑦村雲芳樹、渡辺直樹、三井伸二、浅井直也、浅井真人、加藤琢也、榎本篤、高橋雅英：マウス生殖細胞の維持における Rev7 の重要性。第 102 回日本病理学会総会。ロイトン札幌（札幌）、平成 25 年 6 月 6-8 日
- ⑧ Mii S, Murakumo Y, Asai N, Asai M, Takahashi M. Epidermal hyperplasia and appendage abnormalities in mice lacking CD109, a negative regulator of TGF- $\beta$  signaling. Ninth AACR-Japanese Cancer Association Joint Conference. February 21-25, 2013. Maui, USA
- ⑨北村彩、村雲芳樹、横井豊治、高橋雅英：特発性上葉限局型肺線維症の 1 剖検例。第 58 回秋期特別総会。ウイック愛知（名古屋）平成 24 年 11 月 22~23 日
- ⑩坂倉寛紀、村雲芳樹、三井伸二、萩原純孝、山本憲幸、上田実、高橋雅英：TGF- $\beta$  関連タンパク質 CD109 の新規腫瘍マーカーへの応用。第 71 回日本癌学会学術総会。ロイトン札幌（札幌）、平成 24 年 9 月-21 日
- ⑪加藤琢也、榎本篤、浅井直也、村雲芳樹、高橋雅英：移動するがん細胞集団における integrin  $\beta$ 1 の発現制御機構。第 71 回日本癌学会学術総会。ロイトン札幌（札幌）、平

成 24 年 9 月-21 日

- ⑫三井伸二、村雲芳樹、浅井直也、高橋雅英：CD109 ノックアウト/LacZ ノックインマウスにおける皮膚表現型の解析。第 71 回日本癌学会学術総会。ロイトン札幌（札幌）、平成 24 年 9 月-21 日
- ⑬三井伸二、村雲芳樹、浅井直也、浅井真人、高橋雅英：CD109 ノックアウト/lacZ ノックインマウスにおける皮膚表現型の病理学的解析。第 101 回日本病理学会総会。京王プラザホテル（東京）、平成 24 年 4 月 26-28 日
- ⑭渡辺直樹、村雲芳樹、三井伸二、浅井真人、浅井直也、高橋雅英：Rev7 は胎生期の始原生殖細胞の維持に必須である。第 101 回日本病理学会総会。京王プラザホテル（東京）、平成 24 年 4 月 26-28 日
- ⑮岩越朱里、村雲芳樹、加藤琢也、北村彩、三井伸二、谷田部恭、高橋雅英：肺癌における RET finger protein 発現と予後に関する免疫組織学的検討。第 101 回日本病理学会総会。京王プラザホテル（東京）、平成 24 年 4 月 26-28 日
- ⑯ Mii S, Murakumo Y, Asai N, Asai M, Takahashi M. Deficiency of CD109, a negative regulator of TGF- $\beta$  signaling, leads epidermal hyperplasia and appendage abnormalities in mice. *103rd Annual Meeting, American association for Cancer Research*. March 31-April 4, 2012, Chicago, USA
- ⑰ Murakumo Y, Zhang JM, Takahashi M. Glycosylation-dependent effect of CD109 on TGF-beta1 and EGF signaling in human glioblastoma cells. *103rd Annual Meeting, American association for Cancer Research*. March 31-April 4, 2012, Chicago, USA.

〔図書〕(計 1 件)

豊国伸哉、高橋雅英、村雲芳樹、他：ロビンス 基礎病理学 原書 9 版。丸善出版、1021(814-902)、2014。

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等：なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

村雲 芳樹 (MURAKUMO YOSHIKI)

北里大学・医学部・教授

研究者番号：40324438

(2) 研究分担者：なし

(3) 連携研究者：なし