

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 3 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02643

研究課題名(和文) 精巣の精子幹細胞の維持・配偶子産生に関わる新たな分子メカニズムの解明

研究課題名(英文) Elucidation of novel molecular mechanisms for maintenance of spermatogonial stem cells and gametogenesis in the testis

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) 13,970,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、精巣での精子形成におけるREV7の重要性について検討した。その結果、REV7は精原幹細胞の自己複製にて重要な働きをしている可能性があることが明らかになった。また、REV7欠損により精子形成に関連する遺伝子発現の有意な変化が認められた。胚細胞腫瘍細胞株にてREV7の新規結合蛋白が多く同定され、REV7遺伝子発現を制御する転写因子の候補もいくつか同定できた。さらに、男性不妊症患者の精巣生検検体を用いた解析により、生殖細胞のREV7発現と精子成熟度との間の相関が示唆された。以上より、精子形成においてREV7は必須の蛋白であることが明らかになり、今後、その機序を解明する必要がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果により、生殖細胞維持・精子形成においてREV7が必須の蛋白であることが初めて明らかになったことから、精子形成過程をコントロールする新たな分子メカニズムを提唱することができる。それにより、生殖細胞研究に今までと異なった新しい視点を提案することができ、今後の生殖細胞研究の進展が期待できる。また、REV7の欠損が引き起こす病態を詳しく解析することにより、遺伝子発現異常による男性不妊症の発症機序の一端を解明できる可能性があり、将来的に精子形成不全、無精子症などの男性不妊症の原因解明、治療の開発に貢献することができる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：In the present study, we investigated the significance of REV7 in spermatogenesis. In consequence, we demonstrated a possibility that REV7 plays an important role in self-renewal of the spermatogonial stem cells. Induced deletion of REV7 in adult mice caused alterations of expression of genes involved in spermatogenesis in the testis. We identified various proteins interacting with REV7 using germ cell tumor cell lines, and we also found several candidates of transcription factors that control REV7 expression. In addition, using biopsy specimens of the testes in patients with male infertility, we immunohistochemically revealed that REV7 expression in the germ cells in seminiferous tubes was associated with severity of impairment in sperm maturation. These results indicate that REV7 is essential in adult spermatogenesis, and it is necessary to elucidate the functional mechanism of REV7 in spermatogenesis.

研究分野：実験病理学

キーワード：配偶子形成 精原幹細胞 REV7 コンディショナルノックアウトマウス 精巣

1. 研究開始当初の背景

精巣の生殖細胞は、個体の遺伝情報を次世代に伝える重要な役割を担っており、生涯に渡って配偶子産生を行っている。精子幹細胞である精原細胞は、配偶子産生を維持・継続するための自己複製と、精子形成のための増殖・分化の両機能を維持している。生殖細胞には、このような複雑な生命現象を継続するために特有の遺伝子発現機構が備わっており、それらの遺伝子の異常により精子の形成不全が誘発され、男性不妊の原因となっている。従って、生殖細胞の維持・分化に関わる遺伝子の同定とその作用機序の解明は、男性不妊の原因の解明に繋がり、将来の生殖医療の発展のために大変重要な課題である。

申請者は DNA 修復機構の研究の過程で、精巣にて特異的に高発現している新規蛋白 REV7 を同定した(Murakumo *et al*, J Biol Chem, 2000)。REV7 は、DNA 損傷トランス、組換え修復などの DNA 修復機構に大きく関わり、さらに細胞周期調節、遺伝子発現などに関与する蛋白である。申請者は、REV7 が精巣の生殖細胞において、未だ明らかになっていない重要な機能を有しているのではないかと疑問を解明することを目指して研究を行ってきた。Rev7 ノックアウト(KO)マウスを樹立し解析した結果、雌雄ともに生下時から生殖細胞が完全に欠損していること、胎生初期に始原生殖細胞がアポトーシスに陥り胎生中期までに完全に消失することが明らかになり、REV7 は始原生殖細胞の生存に必須の蛋白であることを報告した(Watanabe *et al*, J Biol Chem, 2013)。しかし、Rev7KO マウスは生下時から生殖細胞が欠損しているため、成体の精巣での生殖細胞生存・配偶子形成における REV7 の重要性を解析することは不可能である。そこで、今回申請者は、Rev7 を成体になってから KO できる Rev7-flox マウスを用いた研究を計画した。

申請者は、Rev7 遺伝子座の exon 4 を loxP 配列で挟んである Rev7-flox マウスを入手した。このマウスは、Cre-loxP システムにより Rev7 を時期特異的にノックアウトできる。Rev7-flox マウスを Ubc-Cre/ERT2 マウスと交配させて Rev7^{flox/flox}/Ubc-Cre/ERT2 マウスを作成した。予備実験にて成体になってから tamoxifen を投与して Rev7 を欠損させたところ、1ヶ月後には精巣は著しく萎縮し、精細管内の生殖細胞はほぼ完全に消失した。このことは、REV7 は精巣における生殖細胞生存・精子形成に必須の蛋白であることを示している。

2. 研究の目的

本研究の目的は、精巣での生殖細胞維持・精子形成における REV7 の重要性を明らかにすることである。その意義として、本研究の成果により、生殖細胞維持・精子形成における新たな分子メカニズムを提唱することができる。また、REV7 の機能不全が引き起こす病態の解明により、将来的に精子形成不全、無精子症などの男性不妊症の原因解明、治療の開発に貢献することができる。

3. 研究の方法

1) 生殖細胞における Rev7 発現細胞の同定

野生型マウスの精巣に対して *in situ* hybridization と免疫染色を行い、生殖細胞ダイナミクスにおいて Rev7 mRNA が産生されている細胞、REV7 蛋白が発現している細胞を決定する。

2) Tamoxifen 誘導性 Rev7 欠失による精巣の組織学的変化の解析

生後 8 週齢の Rev7^{flox/flox}/Ubc-Cre/ERT2、Rev7^{flox/+}/Ubc-Cre/ERT2、Rev7^{+/+}/Ubc-Cre/ERT2 マウスに tamoxifen を腹腔内投与し、成体になってから Rev7 を欠失させた Rev7^{-/-}、Rev7^{+/-}と Rev7^{+/+}マウスを作成する。tamoxifen 投与後継時的にマウスを解剖し、精巣の組織切片を作成して生殖細胞脱落の継時的変化を解析する。精巣の組織を用いた Western blotting と免疫組織化学染色により、REV7 蛋白発現の低下、欠損を確認する。さらに、精原細胞、精母細胞レベルのマーカーとなる各種抗体を用いた免疫染色により、精子形成過程のどのレベルで生殖細胞がアポトーシスに陥っているのか明らかにする。

3) Rev7 欠失による生殖細胞内での遺伝子発現の変化の解析

Rev7 欠失後の生殖細胞における遺伝子発現の変化を解析する。tamoxifen 投与後、生殖細胞に変化が現れる前の段階の精巣から RNA を抽出し、cDNA マイクロアレイ解析により遺伝子発現プロファイリングを行う。また、パラフィン切片からマイクロダイゼクションにより精原細胞・精母細胞を切り出して RNA を抽出、さらに精原細胞培養系を利用して tamoxifen 投与前後の細胞から RNA を抽出して、Rev7 欠損前後での遺伝子発現変化を cDNA マイクロアレイにより解析する。Rev7 欠損により早期に発現が変化する遺伝子について、生殖細胞における役割を解析し、REV7 の作用機序を明らかにする。

4) 生殖細胞における REV7 結合蛋白の同定

生殖細胞内での REV7 結合蛋白を同定する。野生型 C57BL/6 マウスの精巣から細胞抽出液を作製して、REV7 抗体を用いた免疫沈降を行う。また、野生型マウスの精原細胞培養系より同様に細胞抽出液を作成して REV7 抗体による免疫沈降を行う。REV7 と共沈してきた REV7 結合蛋白を質量分析にて網羅的に同定する。その中から、生殖細胞の生存に重要と思われる分子を見つけ、REV7 との共局在、結合の確認、同定された蛋白の機能への REV7 の関与などを解析し、生殖細胞での REV7 の機能を解明していく。

5) REV7 遺伝子プロモーター解析

ヒト REV7 は、精巣特異的に高発現し、また、腫瘍組織でも高発現している。このような臓器特異的、細胞特異的な REV7 発現の機序を解明するために、ルシフェラーゼアッセイによる *Rev7* 遺伝子プロモーター解析を行い、*Rev7* 発現をコントロールする転写因子を同定する。

6) *Rev7* 欠失によるエピゲノム制御への影響の解析

REV7 はエピゲノム制御への関与が示唆されているため、tamoxifen 投与後の精巣を用いて、生殖細胞の生存に関係するヒストンメチル化、アセチル化への影響を解析する。H3K4me2、H3K9me2、H3K27me3、H3K9Ac、H3K18Ac、H3K23Ac 等について、免疫染色と Western blotting により *Rev7* 欠失による影響を解析する。また、精原細胞培養系においても、tamoxifen 投与後のヒストン修飾を Western blotting により解析する。ヒストン修飾に変化が認められた場合、メチル化酵素、アセチル化酵素についても発現を解析する。

7) 外因性 *Rev7* 発現による生殖細胞死のレスキュー

すでに樹立済みである *CMV* プロモーター下に *Rev7* を発現させたトランスジェニックマウス (*CMV-Rev7TG*) と *Rev7^{flx/flx}/Ubc-Cre/ERT2* マウスを交配させて、*Rev7^{flx/flx}/Ubc-Cre/ERT2/CMV-Rev7TG* マウスを樹立する。その上で、*Rev7^{flx/flx}/Ubc-Cre/ERT2/CMV-Rev7TG* マウスに tamoxifen を投与し、内因性 *Rev7* を欠失させた時に起こる生殖細胞欠損が外因性 *Rev7* の発現によりレスキューされることを確認する。

8) 生殖細胞における REV7 高発現の影響の解析

CMV-Rev7TG マウスを用いて、老化による生殖細胞の脱落や機能低下に対する REV7 高発現の影響を解析する。また、老齢マウスでの精子形成と妊孕性への影響を解析する。

9) 精子形成不全患者の臨床検体における REV7 発現の検討

男性不妊症患者の精巣生検検体を用いて、REV7 蛋白発現を免疫組織化学染色にて解析する。REV7 発現の低下と精子形成不全の関係を統計的に解析する。

4. 研究成果

1) 生殖細胞における *Rev7* 発現細胞の同定

野生型マウス精巣における REV7 の発現分布を、抗 REV7 抗体と各種生殖細胞マーカーを用いた蛍光免疫染色により検討した。その結果、REV7 は精母細胞にて非常に高発現しており、精原細胞には弱い発現を示すことが確認された。精子細胞、精子では発現が低く、セルトリ細胞にはほとんど発現していないことが明らかになった。RNAscope (ACD 社) を用いた *in situ* hybridization 法によっても、同様の mRNA 発現パターンが確認された。

2) Tamoxifen 誘導性 *Rev7* 欠失による精巣の組織学的変化の解析

生後 8 週齢の *Rev7^{flx/flx}/Ubc-Cre/ERT2* マウスに tamoxifen を腹腔内投与し、成体になってから *Rev7* を欠失させたマウスを作成した。Tamoxifen 投与後の精巣の REV7 蛋白発現を western blotting にて確認した結果、REV7 蛋白発現は tamoxifen 投与開始後 3 日目より減少し始め、2 週間後にはわずかに検出できるのみであった。精細管の組織学的解析では、tamoxifen 投与開始後 7 日目では形態学的にほとんど変化は見られなかったが、14 日目には精原細胞のみがほぼ消失した状態となり、28 日目には精細管内の生殖細胞が大部分消失した。*Rev7^{flx/+}/Ubc-Cre/ERT2*、*Rev7^{+/+}/Ubc-Cre/ERT2* マウスでは tamoxifen 投与によりわずかに生殖細胞の脱落が認められるのみであった。以上より、REV7 はマウス精巣の生殖細胞の生存に必須の蛋白であることが明らかになった。

さらに、生殖細胞の脱落のメカニズムについての解析を行った。Tamoxifen 投与後 7 日目から精原細胞の減少が始まり、その後遅れて精母細胞の減少が始まった。生後 7 日目のアポトーシス細胞について TUNEL 染色にて検討したところ、tamoxifen 投与後もアポトーシス細胞の数に変化は認められなかった。以上より、REV7 の欠損により精原細胞がアポトーシスにより消失するのではなく、精原細胞の自己複製能が障害され、精原細胞が全て分化してしまうために生殖細胞の枯渇が起こるといった可能性が考えられた。

3) Rev7 欠失による生殖細胞内での遺伝子発現の変化の解析

Rev7 欠失による精原細胞レベルでの遺伝子発現変化を調べるために、予備実験として、野生型マウスの精巣の凍結切片からレーザーマイクロディセクションを用いて精原細胞のみを取り出し、RNA 抽出を行った。しかし、精原細胞の取り出し操作に時間がかかるため RNA が分解してしまうことが判明し、発現解析まで行うことができなかった。

そのため、RNA 抽出を摘出した精巣から行うことに変更して解析を行った。Rev7-flox マウスに tamoxifen を投与して Rev7 欠失を誘導後、精原細胞の減少開始前の 5 日目と開始時の 7 日目のマウス精巣を取り出し、tamoxifen 投与前の精巣とともに RNA 抽出を行った。それを用いて cDNA マイクロアレイを行い、研究分担者の市原により gene ontology 解析を行った。その結果、spermatogenesis に関連する遺伝子セットにおいて、Rev7 ノックアウト後の遺伝子発現が有意に減少するものが多く認められ、Rev7 ノックアウトにより生殖細胞分化の過程が抑制されていると考えられた。そのメカニズムについては今後の検討課題である。

4) 生殖細胞における REV7 結合蛋白の同定

生殖細胞における REV7 結合蛋白を同定するために、まずは生殖細胞の腫瘍である胚細胞腫瘍細胞株を用いて REV7 結合蛋白の同定を試みた。BioID 法により REV7 に結合する蛋白をビオチン化してプルダウンし、マススペクトロメトリーにより網羅的に同定した。その結果、新たな REV7 結合蛋白を多数同定したが、その中に生殖細胞の分化に重要な蛋白が含まれていることが判明し、免疫沈降により両者の結合の確認を行った。今後、両者の複合体形成の生物学的意義を解析する予定である。さらには、精巣の組織を用いて、結合の確認、局在の確認を行う予定である。

5) REV7 遺伝子プロモーター解析

生殖細胞にて特異的に高発現を示す REV7 の発現をコントロールするプロモーター領域の解析を行った。REV7 のプロモーター領域のゲノムを組み込んだベクターを用いて、ルシフェラーゼアッセイにより転写活性領域を解析したところ、2 カ所の転写活性化領域があることが明らかになった。その領域内の転写因子結合領域をバイオインフォマティクスにより解析し、そのうちの 1 カ所の転写因子結合領域に変異を導入したところ、ルシフェラーゼ活性が大きく低下することが確認できた。その領域に結合する可能性がある転写因子の候補として 4 個の分子を決定し、発現ベクターを作成した。今後、それぞれの蛋白を強制発現させたときの REV7 発現への影響をルシフェラーゼ解析と western blotting により明らかにする予定である。

6) Rev7 欠失によるエピゲノム制御への影響の解析

REV7 はエピゲノム制御への関与が示唆されているため、tamoxifen 投与後 3 日、5 日、7 日、9 日、11 日、14 日の精巣の病理標本と精巣からの蛋白抽出液を作成した。今後、免疫染色と western blotting により生殖細胞の生存に関係するヒストン修飾について解析する予定である。

7) 外因性 Rev7 発現による生殖細胞死のレスキュー

CAG プロモーターにより Rev7 を発現するトランスジェニックマウス(CMV-Rev7TG)を樹立したが、設計の手違いのため Rev7^{flox/flox}/Ubc-Cre/ERT2/CMV-Rev7TG マウスに tamoxifen を投与して解析することが不可能であることが判明したため、本実験は中止した。

8) 生殖細胞における REV7 高発現の影響の解析

マウス生殖細胞における REV7 高発現の影響を見るために、CAG プロモーターにより Rev7 を発現するトランスジェニックマウスを樹立した。そして、約 24 か月令の老齢マウスでの精子形成能を検討したが、検討した範囲では野生型マウスと REV7 高発現マウスとの間に精子形成能に有意な差は認められなかった。

9) 精子形成不全患者の臨床検体における REV7 発現の検討

ヒトの精子形成不全症患者の精巣生検検体を用いて、REV7 発現と男性不妊症との関連の解析を行うため、倫理委員会申請を行った。そして、精巣生検の組織切片を用いて、生殖細胞における REV7 発現と精子形成能との関連を免疫染色により検討した。その結果、精巣における精子形成能が低い程、生殖細胞における REV7 発現が低い傾向があることが明らかになった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Qi Ruixia, Dong Fengyun, Liu Qiang, Murakumo Yoshiki, Liu Ju	4. 巻 16
2. 論文標題 CD109 and squamous cell carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Translational Medicine	6. 最初と最後の頁 88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12967-018-1461-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Mii Shinji, Hoshino Akiyoshi, Enomoto Atsushi, Murakumo Yoshiki, Ito Masako, Yamaguchi Akira, Takahashi Masahide	4. 巻 23
2. 論文標題 CD109 deficiency induces osteopenia with an osteoporosis-like phenotype in vivo	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 590 ~ 598
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12593	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Mii Shinji, Enomoto Atsushi, Shiraki Yukihiro, Taki Tetsuro, Murakumo Yoshiki, Takahashi Masahide	4. 巻 69
2. 論文標題 CD109: a multifunctional GPI anchored protein with key roles in tumor progression and physiological homeostasis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 249 ~ 259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.12798	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nakada Norihiro, Mikami Tetuo, Horie Kayo, Nagashio Ryo, Sakurai Yasutaka, Sanoyama Itaru, Yoshida Tsutomu, Sada Miwa, Kobayashi Kiyonori, Sato Yuichi, Okayasu Isao, Murakumo Yoshiki	4. 巻 70
2. 論文標題 Expression of CA2 and CA9 carbonic anhydrases in ulcerative colitis and ulcerative colitis associated colorectal cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 523 ~ 532
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.12949	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sakurai Yasutaka, Ichinoe Masaaki, Yoshida Kazuki, Nakazato Yuka, Saito Shoji, Satoh Masashi, Nakada Norihiro, Sanoyama Itaru, Umezawa Atsuko, Numata Yoshiko, Shi-Xu Jiang, Ichihara Masatoshi, Takahashi Masahide, Murakumo Yoshiki	4. 巻 489
2. 論文標題 Inactivation of REV7 enhances chemosensitivity and overcomes acquired chemoresistance in testicular germ cell tumors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Letters	6. 最初と最後の頁 100 ~ 110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.canlet.2020.06.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ichinoe Masaaki, Mikami Tetuo, Yanagisawa Nobuyuki, Yoshida Tsutomu, Hana Kiyomi, Endou Hitoshi, Okayasu Isao, Sengoku Norihiko, Ogata Hideaki, Saegusa Makoto, Shibuya Kazutoshi, Murakumo Yoshiki	4. 巻 -
2. 論文標題 Prognostic values of L-type amino acid transporter 1 and CD98hc expression in breast cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Pathology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jclinpath-2020-206457	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Taki Tetsuro, Shiraki Yukihiro, Enomoto Atsushi, Weng Liang, Chen Chen, Asai Naoya, Murakumo Yoshiki, Yokoi Kohei, Takahashi Masahide, Mii Shinji	4. 巻 111
2. 論文標題 CD109 regulates in vivo tumor invasion in lung adenocarcinoma through TGF signaling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4616 ~ 4628
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14673	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sanoyama Itaru, Sakurai Yasutaka, Ichinoe Masaaki, Hoshino Akiyoshi, Kesen Yurika, Kato Takuya, Numata Yoshiko, Umezawa Atsuko, Jiang Shi Xu, Murakumo Yoshiki	4. 巻 71
2. 論文標題 Increased expression of REV7 in small cell lung carcinomas and its association with tumor cell survival and proliferation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 15 ~ 23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.13040	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計23件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 磯貝奈々子、櫻井靖高、加藤琢哉、一戸昌明、沼田賀子、梅沢敦子、村雲芳樹
2. 発表標題 生殖細胞維持および精子形成におけるDNA 損傷応答蛋白REV7 の重要性
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 磯貝 奈々子、櫻井 靖高、加藤 琢哉、梅沢 敦子、沼田 賀子、一戸 昌明、吉田 松生、村雲 芳樹
2. 発表標題 生殖細胞維持および精子形成におけるDNA損傷応答蛋白REV7の重要性
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 櫻井靖高、仲田典広、高橋雅英、村雲芳樹
2. 発表標題 REV7の発現抑制は抗癌剤抵抗性胚細胞腫瘍のシスプラチン感受性を増強する
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 櫻井靖高、仲田典広、高橋雅英、村雲芳樹
2. 発表標題 Suppression of REV7, the regulatory subunit of Polzeta, sensitizes drug-resistant germ cell tumors to chemotherapy
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村雲芳樹、櫻井靖高
2. 発表標題 Molecular mechanism of transcriptional regulation of REV7, which is involved in the DNA damage tolerance mechanism
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 眞山到、村雲芳樹、一戸昌明、梅沢敦子
2. 発表標題 肺小細胞癌におけるREV7 蛋白発現の臨床病理学的意義の検討
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 眞山 到、村雲 芳樹、一戸 昌明、櫻井 靖高
2. 発表標題 Significance of REV7 expression in biological characteristics of small cell lung carcinoma
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 星野 昭芳、一戸 昌明、櫻井 靖高、村雲 芳樹
2. 発表標題 REV7 expression is associated with disease progression of malignant melanoma
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 磯貝 奈々子、櫻井 靖高、加藤 琢哉、梅沢 敦子、沼田 賀子、一戸 昌明、吉田 松生、村雲 芳樹
2. 発表標題 生殖細胞維持および精子形成におけるDNA損傷応答蛋白REV7の重要性
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 櫻井 靖高、仲田 典広、一戸 昌明、蔣 世旭、高橋 雅英、村雲 芳樹
2. 発表標題 REV7不活化はシスプラチン抵抗性胚細胞腫瘍の抗癌剤感受性を増強する
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 星野 昭芳、一戸 昌明、櫻井 靖高、村雲 芳樹
2. 発表標題 REV7 expression is associated with disease progression of malignant melanoma
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 椎名 勇貴、櫻井 靖高、加藤 琢哉、一戸 昌明、村雲 芳樹
2. 発表標題 Identification of novel REV7 interacting proteins using the BioID method
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 眞山 到、一戸 昌明、櫻井 靖高、村雲 芳樹
2. 発表標題 Biological significance of REV7 expression in small cell lung carcinoma
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 豊國 伸哉 (監修, 翻訳), 高橋 雅英 (監修, 翻訳), 村雲芳樹、他	4. 発行年 2018年
2. 出版社 丸善出版	5. 総ページ数 1134
3. 書名 ロピンス基礎病理学 原書10版	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	櫻井 靖高 (Sakurai Yasutaka) (50733101)	北里大学・医学部・助教 (32607)	
研究分担者	一戸 昌明 (Ichinoe Masaaki) (80365163)	北里大学・医学部・講師 (32607)	
研究分担者	市原 正智 (Ichihara Masatoshi) (00314013)	中部大学・生命健康科学部・教授 (33910)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	吉田 松生 (Yoshida Shosei) (60294138)	基礎生物学研究所・生殖細胞研究部門・教授 (63904)	

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 協 力 者	磯貝 奈々子 (Isogai Nanako)		
研究 協 力 者	椎名 勇貴 (Shiina Yuki)		
研究 協 力 者	梅沢 敦子 (Umezawa Atsuko)		
研究 協 力 者	沼田 賀子 (Numata Yoshiko)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関