

機関番号：33916

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008年～2010年

課題番号：20390055

研究課題名（和文） APC蛋白質のC末端特異的な新規機能の探索

研究課題名（英文） Novel C-terminus-specific functions of the APC protein

研究代表者

千田 隆夫 (SENDA TAKAO)

藤田保健衛生大学・医学部・教授

研究者番号：10187875

研究成果の概要（和文）：

癌抑制タンパク質として発見された APC (Adenomatous polyposis coli) の β カテニン結合部位以外の領域の機能を探索した。網羅的行動解析によって、APC の C 末端が欠損したマウス (APC1638T) は統合失調症様行動異常を示した。APC1638T マウスでは、海馬錐体ニューロンのスパインの形態異常があり、シナプス伝達機能に障害があった。また、脳内モノアミンの合成と分布に異常が認められた。シナプス機能の障害とモノアミン分布の異常が、APC1638T マウスの行動異常の原因である可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

APC (adenomatous polyposis coli) was originally identified as a tumor suppressor protein. In the present study, we investigated functions of the APC regions except for the β catenin-binding domain. Systemic behavior tests revealed schizophrenia-like behavior disorders of APC1638T mice which lack the C-terminus of APC. APC1638T mice showed morphological abnormalities of the hippocampal pyramidal neuron spines and conduction defects of the synapses. Also, distributions of monoamines in the APC1638T mouse brain altered. These disorders of APC1638T mice may cause their schizophrenia-like behavior.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	8,800,000	2,640,000	11,440,000
2009年度	3,600,000	1,080,000	4,680,000
2010年度	2,900,000	870,000	3,770,000
年度			
年度			
総計	15,300,000	4,590,000	19,890,000

研究分野：発生学

科研費の分科・細目：基礎医学 解剖学一般（含組織学・発生学）

キーワード：APC、PSD-95、脳形成、細胞分化、遺伝子改変マウス、行動解析

1. 研究開始当初の背景

Adenomatous polyposis coli (*Apc*) 遺伝子は、家族性腺腫性ポリポシス症 (FAP) の原因遺伝子として発見された。その後、非遺伝性も含めて大部分の大腸癌の発生初期に変異を起こしていることがわかり、大腸癌抑制遺伝子として知られるようになった。大腸癌以外では一部の肝癌、膵臓癌、胃癌、甲状腺癌でも変異が見つかっている。一方、*Apc* 遺

伝子の発現が高い脳では、*Apc* の変異と脳腫瘍の関連性は証明されておらず、FAP 患者で脳腫瘍が発生しやすいという事実もない。

Apc 遺伝子は 2,843 個のアミノ酸からなる APC 蛋白質をコードする。APC 蛋白質は細胞増殖シグナルを伝える Wnt シグナル系を負に制御することで、癌化を抑制する。大腸癌は、APC の変異によって Wnt シグナル系の構成因子である β -カテニンとの結合能を失い、Wnt

シグナルが異常に促進した結果、発生する。研究代表者の千田は、マウスの正常および変異 APC (APC^{Min}) 発現腸上皮細胞における APC と β -カテニンの分布・局在を明らかにした (Miyashiro et al., *Oncogene* 11, 89-96, 1995; Senda et al., *BBRC* 223, 329-334, 1996)。その後、 β -カテニン以外に APC に結合する蛋白質が次々に同定され、それらの結合タンパク質との相互作用を通じて、APC 蛋白質が細胞の増殖、分化、接着、極性形成、遊走等に関与することが明らかになってきた。千田を含む研究グループは、APC が DLG (Matsumine et al., *Science* 272, 1020-1023, 1996) と結合して細胞増殖の制御やシナプス伝達に関与していること、および Asef (Kawasaki et al., *Science* 289, 1194-1197, 2000) との結合を介して、上皮細胞の遊走に関与することを明らかにした。

Apc は当初、大腸癌抑制遺伝子として発見されたが、その発現は腸にとどまらず全身に及び、特に脳での発現が顕著である (Senda et al., *Neuroscience* 83, 857-866, 1998)。しかし上述のように、*Apc* 遺伝子の大腸癌以外の癌への関与は否定的である。一方、*Apc* ノックアウトマウスでは、ホモ (*Apc*^{-/-}) の胚は発生早期に死滅するので、*Apc* が個体の初期発生に極めて重要であることがわかるが、このマウスではその後の組織臓器発生を調べられない。また *Apc*^{Min/+} マウスのように、生まれて来るが、若年で大腸癌が発生して生体機能解析を妨げることもある。このように、APC 蛋白質は培養細胞レベルでは多くの機能が報告されているが、生体での機能解析は進んでいない。

私たちは、APC がシナプスに濃縮していることを見出し、それを契機に APC がシナプス足場蛋白質 PSD95 を介して、グルタミン酸受容体の 1 つである AMPA 受容体の後シナプス膜へのクラスタリングに重要であることを明らかにした (Shimomura et al., *Eur J Neurosci* 26, 903-912, 2007)。APC と PSD-95 の結合を阻止すると、AMPA 受容体のクラスタリングが阻害され、AMPA 依存性のシナプス伝達も阻害された。他の研究グループは APC とアセチルコリン受容体の集積との関係を指摘している。これらの研究結果と APC の脳での高度な発現量から考えて、個体の広範な脳機能に APC が関与している可能性が高い。

APC 蛋白質の C 末端には PSD-95、DLG、微小管、EB1 (微小管結合因子) 等が結合する。PSD-95 は神経特異的な足場蛋白質であるが、DLG は神経細胞と上皮細胞のいずれにも存在する足場蛋白質であり、多くの膜蛋白質の膜への局在化に重要である。実際、私たちが同時に進めている DLG ノックアウトマウスの解析では、消化器系、泌尿生殖器系、循環器系等で重篤な発生異常がみついている

(Iizuka-Kogo et al., *Development* 134, 1799-1807, 2007)。この DLG の働きにも APC との結合が重要な意味を持っていることが予想される。APC の C 末端に、微小管やその修飾因子である EB1 が結合することもユニークである。非上皮化状態の MDCK 細胞では、細胞突起先端部に APC と DLG が共存し、細胞遊走に先導的な役割をはたしているようだが、この共存は微小管脱重合によって消失する (Iizuka-Kogo et al., *Histochem Cell Biol* 123, 67-73, 2005)。一方ニューロンでは、その分化 (形態形成) 過程において、APC の分布・局在がダイナミックに変化することがわかっている (Shimomura et al., *Neurosci Lett* 375, 81-86, 2005)。さらに、APC には微小管束形成能があるが、この機能が PSD-95 によって促進されるという結果も私たちは得ている (Takamori et al., *Neurosci Lett* 403, 68-72, 2006)。このように、APC とその C 末端に結合する蛋白質との相互作用による数多くの興味深い現象がわかってきており、これらが個体においてどのような表現型として現れるかは、是非明らかにしたいところである。

2. 研究の目的

APC1638T ノックインマウスは、1639 アミノ酸以降の C 末端側が欠損した変異 APC 蛋白質を発現するマウスである (Smits et al., *Gene Dev* 13, 1309-1321, 1999)。このマウスは他の APC 変異マウスと違って、大腸癌を発生せずに天寿をまっとうする。それは APC1638T が β -catenin 結合ドメインを有しているからである。私たちはこのマウスを樹立者から譲り受け、繁殖維持させている。既にいくつかの興味深い所見を見つけているが (成長遅延、脳室拡大、シナプスの構造異常、消化管形態異常)、今後 3 年間で行動学的、形態学的、生化学的、生理学的に多角的な解析を行う。

私たちは既に培養ニューロンを用いて、APC の C 末端の未知の機能の一つを明らかにした。その際用いた APC の C 末端への結合を阻害するドミナントネガティブ分子 (APC2772-2843) を他の培養細胞に導入することによって、その培養細胞での APC の C 末端の機能を知ることができる。さらに、APC1638T マウス由来の各種初代培養細胞を用いることによって、欠損した APC の C 末端の機能を知ることができる。この 2 通りの方法により、培養細胞レベルで APC の C 末端特異的な機能を探索する。

現在数種類の抗 APC 抗体が市販されているが、それらを使用した結果 (特に免疫染色) には矛盾が多い。ポリクロカモノクロカ、抗体認識部位の違い、組織か培養細胞か、固定等条件等の違いもあるだろうが、それを勘案

しても説明しきれないほど論文間で多くの相違がある。本研究では、今後の研究を効率的に進め、かつ信頼性を高めるために、免疫染色に適した APC 抗体を作成する。

APC の新規結合蛋白質を探索する。Apc 遺伝子の発現は胎生期～生後若年期の中枢神経系で著しく高く、脳の発生・分化に Apc 遺伝子が関与していることを強く示唆する。この時期を中心に、APC の C 末端に結合する新規蛋白質を探索する。

3. 研究の方法

(1) APC1638T マウスの探索

体重測定 ホモマウスは野生型マウスに比べて、体重が少ないことが判明した。今後さらに測定を続ける。

行動学的解析 APC1638T マウスの脳精神機能異常を見つけ出すために、「網羅的行動テストバッテリー」を応用する。変異マウス、野生型マウスそれぞれ 40 匹を用いて、23 項目の行動テスト（摂食・飲水行動、知覚・運動機能、情動行動、学習・記憶、注意）を体系的、集中的に実施する。

形態学的解析 1. 中枢神経系（網膜を含む）、消化器系、呼吸器系、泌尿生殖器系の諸臓器を丹念に観察する。既に、ホモマウスは野生型マウスよりも腸管が短く、腸絨毛が長いという結果を得ているので、BrdU による解析、各種細胞マーカーによる染色や TUNEL 法で、消化器系を集中的に追究する。2. APC1638T マウスの脳にゴルジ銀染色を施し、樹状突起棘の形態を光学顕微鏡で観察する。3. シナプス膜における AMPA 受容体の局在をフリーズフラクチャー・免疫電顕法で解析する。

生化学的解析 免疫沈降法で脳での APC、PSD-95、DLG、AMPA 受容体の相互作用を検索し、二次元電気泳動によってシナプトゾーム・フラクシオンの構成蛋白質を調べる。

生理学的解析 カルシウム蛍光画像解析法による AMPA 受容体の応答解析（単離細胞、組織）とパッチクランプ法による AMPA 受容体の応答解析（単離細胞、組織）を実施する。

(2) 培養細胞における探索

① APC の C 末端への結合を阻害する dominant negative 分子を培養細胞に導入し、増殖、分裂、形態、接着、遊走への影響を調べる。

② APC1638T マウスから各種初代培養細胞を樹立する。

(3) APC の分子中央部から抗原性の高いアミノ酸配列を選定し、これに対するポリクローナル抗体作製する。

(4) 酵母 two-hybrid screening 法を用いて、APC の C 末端領域に結合する新規蛋白質を探索する。

4. 研究成果

(平成 21 年度)

(1) APC1638T マウスの行動学的解析を実施し、次の結果を得た。よく動く。筋力が低下している。不安を感じていない。オープンアームの先から落ちる。2匹がくっついていてもすぐ離れる。hyperactive なマウスは rotor rod の成績がいいのが普通だが、APC1638T は差がない。Prepulse inhibition が低下している。fear conditioning でもともととフリーズしない。Cured と 15 日後のいずれでもフリーズしない。tail suspension で差がない。空間学習能（海馬、前頭葉）が低下している。マウスには spontaneous alternating（自分のきた道と違う道を選ぶ）がある。以上の結果より APC1638T マウスでは、作業記憶に重要な海馬歯状回と大脳皮質前頭葉に異常がある可能性が高い。

(2) 培養細胞 (COS7 細胞、HeLa 細胞等) を用いた発現実験の結果、APC は MAP2C によって形成された微小管束の安定化を促進した。新生ニューロンの突起形成部位に局在する APC は、突起内の微小管束の安定化を促進することによって、突起形成を促進している可能性が考えられる。

(平成 22 年度)

(1) APC1638T マウスの異常を多角的に解析し、次の結果を得た。ゴルジ銀染色によって大脳皮質と海馬のニューロンの樹状突起棘の形態を観察したところ、APC1638T マウスの棘は野生型に比べて、数が少なく、個々の棘は小さく、短く、凹凸が少なかった。海馬の神経細胞の活動を神経興奮マーカーである c-Fos の発現により調べた。マウスに電気刺激を与えた後、脳の切片を作製し、c-Fos 抗体で蛍光免疫染色を行った。海馬の CA1, CA3, 歯状回における c-Fos 陽性細胞数を測定したところ、APC1638T マウスでは野生型と比べて、CA1 と歯状回における c-Fos 陽性細胞数が有意に少なかった。このことから、APC1638T マウスの海馬の CA1 と歯状回における神経細胞の活動は低下していると考えられる。電気生理学的手法によって、海馬ニューロンのシナプス機能を解析したところ、APC1638T マウスではシナプス促進 (PPF) がやや低下し、post tetanic potentiation (PTP) は明らかに低下していた。LTP の低下も認められた。この結果から、APC1638T マウスの海馬ニューロンは全体的に機能低下があり、マイルドではあるが、短期・長期可塑性の障害があると思われる。PTP の低下から、シナプス機能の異常がある可能性が高い。

(2) 次に、APC1638T マウスの成長遅延の原因を探る目的で、甲状腺の構造と機能を調べ、次の結果を得た。APC1638T マウスでは血

中甲状腺ホルモン値は正常であった。APC1638Tマウスでは甲状腺が小さかったが、甲状腺濾胞の径は大きかった。APC1638TマウスをTSHで刺激した際の血中T4の上昇は、野生型マウスよりも顕著であった。また、TSH刺激による甲状腺濾胞径の減少は、野生型よりも顕著であった。PC1638Tマウス甲状腺濾胞上皮細胞では、粗面小胞体の顕著な拡大が見られた。

(平成 23 年度)

APC1638Tマウスの統合失調症様行動異常の原因を探るために、APC1638Tマウスの脳内モノアミンの動態を追求した。

(1) 免疫組織化学法(ABC法)を用いて、APC1638Tマウスと野生型APCマウスの脳におけるカテコールアミン合成系の酵素[tyrosin hydroxylase (TH)およびGTP cyclohydrolase I (GCH)]とセロトニン(5-HT)の分布・局在を検索した。ドーパミンニューロンの主核(黒質、腹側被蓋野)でTH陽性細胞とGCH陽性細胞の減少と免疫活性低下が認められ、投射先(線条体、扁桃体)でTH陽性線維の減少と活性低下が見られた。ノルアドレナリンニューロンの主核(青斑核)でTH陽性細胞の免疫活性低下とGCH陽性細胞の減少が認められ、投射先(大脳皮質、海馬)でTH陽性線維の減少と活性低下が見られた。5-HTの免疫活性に関しては、主核、投射先共、野生型APCマウスとの間に差がなかった。

(2) APC1638Tマウスと野生型APCマウスの脳の各部位(中脳、橋・延髄、大脳皮質前頭葉、海馬、線条体)におけるモノアミン(ドーパミン、ノルアドレナリン、セロトニン)の含量を測定した。中脳では、ドーパミン、ノルアドレナリン、セロトニンが増加していた。橋・延髄では、ノルアドレナリン、セロトニンが増加していた。大脳皮質前頭葉では、ノルアドレナリン、セロトニンが減少していた。海馬では、ドーパミン、ノルアドレナリン、セロトニンが減少していた。線条体ではドーパミンが増加していた。

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 1 1 件)

- ① Onouchi T, Shimomura A, Takamori N, Senda T: Coloalization of APC and PSD-95 in the nerve fibers as well as in the post-synapse of matured neurons. *Med Mol Morphol* (査読有) (in press)

- ② Nomura R, Orii M, Senda T: Calretinin-2 is localized in the lumen of the endoplasmic reticulum but is not a Ca²⁺-binding protein. *Histochem Cell Biol* (査読有) (in press)
- ③ Yokoyama A, Nomura R, Kurosumi M, Shimomura A, Onouchi T, Iizuka-Kogo A, Smits R, Oda N, Fodde R, Itoh M, Senda T: The C-terminal domain of the adenomatous polyposis coli (Apc) protein is involved in thyroid morphogenesis and function. *Med Mol Morphol* (査読有) (in press)
- ④ Kusaka M, Katoh-Fukui Y, Ogawa H, Miyabayashi K, Baba T, Shima Y, Sugiyama N, Sugimoto Y, Okuno Y, Kodama R, Iizuka-Kogo A, Senda T, Sasaoka T, Kitamura K, Aizawa S, Morohashi K: Abnormal epithelial cell polarity and ectopic epidermal growth factor receptor (EGFR) expression induced in Emx2 KO embryonic gonads. *Endocrinology* (査読有) 151: 5893-5904 (2010)
- ⑤ Hasegawa Y, Iizuka-Kogo A, Akiyama T, Senda T: High expression of Pitx-2 in the ICAT deficient metamorphosis leads to developmental arrest. *Acta Histochem Cytochem* (査読有) 43: 51-59 (2010)
- ⑥ Itoh A, Iwase K, Jimbo S, Yamamoto H, Yamamoto N, Kokubo M, Senda T, Nakai A, Nagasaka A, Nagasaka T, Hibi Y, Seko T: Expression of vascular endothelial growth factor and presence of angiovascular cells in tissue from different thyroid disorders. *World J Surg* (査読有) 34: 242-248 (2010)
- ⑦ 向後晶子, 千田隆夫: 心臓流出路周辺の先天性異常発症を司る発生メカニズム 藤田学園医学会誌 (査読有) 34: 21-25 (2010)
- ⑧ Kimura T, Kaneko Y, Yamada S, Ishihara H, Senda T, Iwamatsu A, Niki I: The GDP-dependent Rab27a effector coronin3 controls endocytosis of secretory membrane in insulin-secreting cell lines. *J Cell Sci* (査読有) : 3092-3098 (2008)
- ⑨ Ono Y, Oda N, Ishihara S, Shimomura A, Hayakawa N, Suzuki A, Horiguchi A, Senda T, Miyakawa S, Itoh M: Insulinoma cell calcium-sensing receptor influences insulin secretion in a case with concurrent familial hypocalcemic hypercalcemia and malignant metastatic insulinoma. *Eur J Endocrinol* (査読有) 159 : 81-86 (2008)
- ⑩ 稲垣一道, 織田直久, 下村敦司, 千田隆夫, 伊藤光泰: 糖尿病に対する塩酸メトホルミン治療におけるアディポネクチン値の影響 藤田学園医学会誌 (査読有) 32: 19-23 (2008)
- ⑪ 下村敦司, 大熊真人, 向後晶子, 野村隆士, 宮地栄二, 千田隆夫: APCは後シナプスへの PSD-95 と AMPA 受容体のクラスタリン

グを促進する 藤田学園医学会誌(査読有) 32:1-5 (2008)

[学会発表] (計 35 件)

- ① Senda T, Yokoyama A, Oda N, Nomura R, Iizuka-Kogo A, Kurosumi M, Itoh M: The carboxy-terminal domain of APC is involved in thyroid hormone secretion. 第 88 回日本生理学会大会・第 116 回日本解剖学会総会・全国学術集合同大会、横浜、2011 年 The Journal of Physiological Science (Sup 1) S225 (紙上発表)
- ② Kogo A, Senda T: Dlg is required for cardiac outflow tract septation in mice. 第 88 回日本生理学会大会・第 116 回日本解剖学会総会・全国学術集合同大会、横浜、2011 年 The Journal of Physiological Science (Sup 1) S137 (紙上発表)
- ③ 野村隆士, 千田隆夫: ヒトコロナウイルス-229E レセプター分子(CD-13)の動態解析 日本解剖学会第 70 回中部支部学術集会、岐阜、2010 年 10 月 17 日
- ④ 千田隆夫, 尾之内高慶, 唐沢延幸, 一瀬千穂, 高雄啓三, 近藤一直, 宮川 剛: 統合失調症様行動異常を呈する APC1638T マウスの脳におけるモノアミンの動態 日本解剖学会第 70 回中部支部学術集会、岐阜、2010 年 10 月 16 日
- ⑤ 尾之内高慶, 酒井一由, 小林克典, 千田隆夫: 空間記憶障害が認められる APC1638T マウスの海馬 CA1 錐体細胞の構造と機能 日本解剖学会第 70 回中部支部学術集会、岐阜、2010 年 10 月 16 日
- ⑥ 千田隆夫, 尾之内高慶, 酒井一由, 高雄啓三, 宮川 剛: APC1638T マウスにみられる記憶障害と海馬ニューロンの形態異常 第 42 回臨床分子形態学会、三島、2010 年 9 月 24-25 日
- ⑦ 尾之内高慶, 高雄啓三, 宮川 剛, 千田隆夫: APC1638T マウスにみられる空間記憶障害 コ・メディカル形態機能学会第 9 回学術集会、新潟、2010 年 9 月 11 日
- ⑧ 千田隆夫, 野村隆士, 向後晶子, 尾之内高慶: 切片染色法の基礎から特異反応評価まで 第 34 回日本組織細胞化学講習会、甲府、2010 年 8 月 4 日
- ⑨ 唐沢延幸, 尾之内高慶, 竹内輝美, 長谷川洋子, 豊田慎一, 山田敬喜, 久保金弥, 千田隆夫: C 末端欠損 APC 発現マウス (APC1638T) のモノアミンニューロン免疫活性-経時変化 第 115 回日本解剖学会総会・全国学術集会、盛岡、2010 年 3 月 28 日
- ⑩ 千田隆夫, 下村敦司, 尾之内高慶, 野村隆士, 向後晶子, 酒井一由: APC 蛋白質の C 末端特異的な新規機能 第 115 回日本解剖学会総会・全国学術集会、盛岡、2010 年 3 月 28 日
- ⑪ 千田隆夫, 向後晶子: P0-Cre/CAG-EGFP トランスジェニックマウスを用いた心臓神経堤細胞の可視化と Dlg1 発現の解析 第 115 回日本解剖学会総会・全国学術集会、盛岡、2010 年 3 月 28 日
- ⑫ 尾之内高慶, 高雄啓三, 宮川 剛, 千田隆夫: APC1638T マウスにおける参照記憶と作業記憶の障害 第 115 回日本解剖学会総会・全国学術集会、盛岡、2010 年 3 月 28 日
- ⑬ 野村隆士, 折井みなみ, 千田隆夫: ヒトコロナウイルス-229E レセプター分子 (CD-13) の細胞膜滑走動態 第 115 回日本解剖学会総会・全国学術集会、盛岡、2010 年 3 月 28 日
- ⑭ 横山敦司, 吉野寧雄, 尾之内高慶, 向後晶子, 野村隆士, 織田直久, 千田隆夫, 伊藤光泰: C 末端欠損 APC 発現マウス甲状腺の組織形態学的解析 第 52 回日本甲状腺学会学術集会、名古屋、2009 年 11 月 3 日
- ⑮ 横山敦司, 織田直久, 尾之内高慶, 千田隆夫, 伊藤光泰: C 末端欠損 APC 発現マウス甲状腺の組織形態学的解析 日本解剖学会第 69 回中部支部学術講演会、浜松、2009 年 10 月 10 日
- ⑯ 唐沢延幸, 尾之内高慶, 竹内輝美, 長谷川洋子, 豊田慎一, 山田敬喜, 千田隆夫: C 末端欠損-APC (APC1638T) 発現マウスのモノアミンニューロン免疫活性-免疫組織化学的解析 日本解剖学会第 69 回中部支部学術講演会、浜松、2009 年 10 月 10 日
- ⑰ 尾之内高慶, 高雄啓三, 宮川 剛, 千田隆夫: APC1638T マウスの不安様行動の解析 日本解剖学会第 69 回中部支部学術講演会、浜松、2009 年 10 月 10 日
- ⑱ 千田隆夫, 下村敦司, 尾之内高慶, 野村隆士, 向後晶子, 酒井一由: APC 蛋白質の C 末端特異的な新規機能の探索 日本解剖学会第 69 回中部支部学術講演会、浜松、2009 年 10 月 10 日
- ⑲ 野村隆士, 千田隆夫: ヒトコロナウイルス-229E レセプター分子 (CD-13) のタイムラプス動態解析 日本解剖学会第 69 回中部支部学術講演会、浜松、2009 年 10 月 10 日
- ⑳ 向後晶子, 千田隆夫: P0-Cre/CAG-GFP トランスジェニックマウスを用いた心臓神経堤細胞の観察 日本解剖学会第 69 回中部支部学術講演会、浜松、2009 年 10 月 10 日
- ㉑ 向後晶子, 千田隆夫: 神経堤に由来する器官の形成における Dlg1 の機能 藤田学園医学会第 41 回総会、豊明、2009 年 10 月 1 日
- ㉒ 野村隆士, 千田隆夫: ヒトコロナウイルス-229E レセプター分子 (CD-13) の細胞膜上滑走動態 第 50 回日本組織細胞化学学会学術集会、大津、2009 年 9 月 26 日

- ②③尾之内高慶、高雄啓三、宮川 剛、千田隆夫：APC1638T マウスの行動学的解析-APCと不安の関連- コ・メディカル形態機能学会、京都、2009年9月12日
- ②④千田隆夫、尾之内高慶、高雄啓三、宮川剛：APC1638T マウスにみられる統合失調症様行動異常-網羅的行動テストバッテリーによる解析 第41回日本臨床分子形態学会学術集会、神戸、2009年9月4日
- ②⑤千田隆夫、野村隆士、向後晶子、尾之内高慶：免疫組織化学の原理と応用 第34回日本組織細胞化学会講習会、徳島、2009年7月29日
- ②⑥唐沢延幸、尾之内高慶、竹内輝美、長谷川洋子、豊田慎一、山田敬喜、千田隆夫：C末端欠損 APC (APC1638T) 発現マウスのモノアミンニューロンの局在と免疫活性-免疫組織化学的解析 日本解剖学会第114回総会・全国学術集会、岡山、2009年3月28日
- ②⑦向後晶子、千田隆夫：泌尿生殖管の形態形成における Dlg1 の機能の解析 日本解剖学会第114回総会・全国学術集会、岡山、2009年3月28日
- ②⑧千田隆夫、下村敦司、向後晶子、上条桂樹：APC は突起形成に関与する微小管束の安定化を促進する 日本解剖学会第114回全国学術集会、岡山、2009年3月28日
- ②⑨下村敦司、千田隆夫、高崎昭彦、林 宣宏：Wnt シグナル伝達系の転写因子 LEF-1 に結合する因子の同定 日本解剖学会第114回全国学術集会、岡山、2009年3月28日
- ③⑩下村敦司、高崎昭彦、林 宣宏、千田隆夫：Wnt シグナル伝達系の転写因子 LEF-1 に結合する因子の同定 日本解剖学会第68回中部支部学術集会、名古屋、2008年10月11日
- ③⑪千田隆夫、下村敦司、向後晶子、上条桂樹：APC は突起形成に関与する微小管束の安定化を促進する 日本解剖学会第68回中部支部学術集会、名古屋、2008年10月11日
- ③⑫千田隆夫：Wnt シグナル系におけるシグナル伝達と転写の調節 第49回日本組織細胞化学会学術集会、長崎、2008年10月5日
- ③⑬千田隆夫、向後晶子、秋山 徹：Dlg1 遺伝子ノックアウトマウスにおける骨形成の異常について 第40回日本臨床分子形態学会学術講演会、福岡、2008年10月3日
- ③⑭Karasawa N, Onozuka M, Takeuchi T, Iwasa M, Yamada K, Nagatsu I, Senda T : Localization of monoaminergic neurons in mice expressing C-terminus-deficient APC (APC1638T) -immunohistochemical analysis. 第31回日本神経科学学会大会、東京、2008年7月9日

- ③⑮向後晶子、秋山 徹、千田隆夫：器官形成における Dlg1 (Discs Large Homolog-1) の機能 第41回日本発生生物学会大会、徳島、2008年5月28日

[図書] (計3件)

- ①千田隆夫、野村隆士、向後晶子、尾之内高慶：切片染色法の基礎から特異反応評価まで 組織細胞化学 2010、日本組織細胞化学会、京都、15-28 (2010)
- ②千田隆夫、野村隆士、向後晶子、尾之内高慶：免疫組織化学の原理と応用 組織細胞化学 2009、日本組織細胞化学会、京都、1-18 (2009)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

千田 隆夫 (SENDA TAKAO)
藤田保健衛生大学・医学部・教授
研究者番号：10187875

(2) 研究分担者

野村 隆士 (NOMURA RYUJI)
藤田保健衛生大学・医学部・講師
研究者番号：20325161
下村 敦司 (SHIMOMURA ATSUSHI)
藤田保健衛生大学・医学部・講師
研究者番号：50340237
長谷川 義美 (HASEGAWA YOSHIMI)
藤田保健衛生大学・医学部・講師
研究者番号：40288494
向後 晶子 (KOGO AKIKO)
藤田保健衛生大学・医学部・助教
研究者番号：20340242
大熊 真人 (OHKUMA MAHITO)
藤田保健衛生大学・医学部・講師
研究者番号：50329710

(3) 連携研究者

宮川 剛 (MIYAKAWA TSUYOSHI)
藤田保健衛生大学・総合医科学研究所・教授
研究者番号：10301780
宮地 栄一 (MIYACHI EI-ICHI)
藤田保健衛生大学・医学部・教授
研究者番号：90129685

(4) 研究協力者

尾之内 高慶 (ONOUCHI TAKANORI)
藤田保健衛生大学大学院生