

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月17日現在

機関番号：10101  
 研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2010～2012  
 課題番号：22590353  
 研究課題名（和文） プロテアソームの機能異常とその病理作用

研究課題名（英文） Proteasomal dysfunction and pathology

研究代表者

外丸 詩野（TOMARU UTANO）  
 北海道大学・大学院医学研究科・准教授  
 研究者番号：20360901

研究成果の概要（和文）：プロテアソームの機能異常は様々な病態に関連していることが推定されている。本研究ではプロテアソームの機能低下を示すモデルマウスを新規に作製し、プロテアソームの機能異常と病理作用に関する検討を行った。作製したマウスは体重減少や短寿命、背骨の彎曲等の老化の表現型を示し、同マウスに高脂肪食を負荷することで脂肪代謝の異常など、老化に関連した病態が誘導されることが明らかとなった。また、プロテアソームは免疫応答においても重要な役割を果たしているが、本マウスではT細胞の成熟分化の異常を認め、プロテアソームの機能異常が免疫系の疾患病態にも関わっている可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）： In this study, we established a transgenic ( $\beta 5t$ -Tg) mouse model with decreased proteasomal chymotrypsin-like activity.  $\beta 5t$ -Tg mice exhibited a shortened lifespan and age-related phenotypes. When  $\beta 5t$ -Tg mice were fed a high-fat diet, they developed more pronounced obesity and hepatic steatosis than wild-type mice. It has been known that proteasome plays an important role in the immune system, and  $\beta 5t$ -Tg mice show abnormal T cell maturation. Our results demonstrate that decreased proteasomal chymotrypsin-like activity affects longevity and aggravates age-related metabolic disorders such as obesity and hepatic steatosis, and may correlate to the pathogenesis of immune-related disorders.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・実験病理学

キーワード：プロテアソーム、老化、免疫、胸腺プロテアソーム、モデル動物

1. 研究開始当初の背景

プロテアソームはユビキチン化されたタンパク質を分解するための巨大なプロテアーゼ複合体であり、細胞周期や転写制御、シグナル伝達、ストレス応答、異常タンパク質の

分解、免疫応答等、生物の恒常性維持に重要な役割を果たしている。そのため、プロテアソームの機能異常は様々な病態に関連していることが推定されてきたが、遺伝子ノックアウトにより致死となることから生理機能

や病態関連性について個体レベルでの詳細な解析がこれまでは困難であった。

## 2. 研究の目的

本研究はプロテアソームの機能異常と病態形成のメカニズムを解明するために、酵素活性の弱い $\beta 5t$  サブユニットを全身発現させた遺伝子導入マウス ( $\beta 5t$ -Tg) の解析を行う。 $\beta 5t$ -Tg の解析により、プロテアソーム機能の低下と老化・老齢病態や免疫異常の病態関連性を明らかにする。

## 3. 研究の方法

### (1) マウス

$\beta 5t$ -Tg の作製には発現プロモーターpCAGGS (CMV-IE、chicken  $\beta$ -actin、rabbit  $\beta$ -globin) を用い、C57BL/6N (B6) をバックグラウンドとして、マウス $\beta 5t$  cDNA を全身発現するトランスジェニックマウスの作製をオリエンタル酵母 (株) に委託した。実験には雄性 $\beta 5t$ -Tg と雌性 B6 野生型 (wild type; WT) マウスを交配した F1 マウスを用いた。コントロールマウスは雄性 B6 WT マウスを三共ラボより購入した。高脂肪食投与実験では、6 週齢の雄性 $\beta 5t$ -Tg と WT を用い、高脂肪食 (HFD-60) あるいはコントロール食 (AIN-93G) (いずれもオリエンタル酵母) を 16 週間与えた。老齢 WT マウスへの高脂肪食投与には、76 週齢雄性 WT を用い、高脂肪食あるいはコントロール食を 16 週間投与した。

### (2) 組織学的解析

ホルマリン処理した組織から作製し、H&E 染色を行った。肝臓の脂肪染色には凍結組織を用い、oil red O 染色 (sigma) を行った。

### (3) ウェスタンブロット

組織は lysis buffer を加えて水中にて homogenize し、15000 rpm 10 分遠心後、上清をタンパク抽出液として調整した。タンパク抽出液に sample buffer を加えて 95°C、5 分ボイルし、サンプルを SDS-PAGE スクラブゲルにて 200V、約 60 分泳動後、ニトロセルロース膜に転写した。転写後は室温にて、ブロッキング、一次抗体の反応、二次抗体の反応をそれぞれ 1 時間ずつ行った。洗浄は各反応後 10 分、TBS-T にて 3 回行った。最後に基質を 5 分反応後、露光して写真撮影を実施した。一次抗体の希釈には Can Get Signal Immunoreaction Enhancer Solution 1 (TOYOBO)、ブロッキング溶液と二次抗体の希釈には 2% スキムミルク TBS-T を用いた。二次抗体には HRP-conjugated anti-rabbit IgG (Jackson ImmunoResearch) を用いた。プロテアソームサブユニットの検出にはウサギ抗血清を用い、 $\beta 5$ 、 $\beta 5i$ 、 $\beta 5t$ 、 $\alpha 6$  抗血清を使用した。その他の抗体として、RNaseL (Santa Cruz)、Bcl-xL (Sigma)、Ub (Enzo Life Science)、CIDE A、CIDE B、Fsp 27、perilipin

A、ADRP (以上、Abcam) を用いた。

### (4) ELISA、抗体アレイ

$\beta 5t$ -Tg と WT の骨格筋を lysis buffer を加えて水中にて homogenize し、15000 rpm 10 分遠心後、上清をタンパク抽出液として調整し、ELISA 法によってポリユビキチン化タンパク質を測定した (Cylex)。酸化タンパク質の指標となるカルボニル化タンパク質も ELISA 法にて測定した (BioCellCorp)。また、Panorama Ab Microarray XPRESS Profiler 725 (Sigma) を用い、網羅的タンパク質発現解析を行った。

### (5) プロテアソーム活性の測定

コラゲナーゼ処理によってマウス組織から分離培養した線維芽細胞と肝細胞を用いて、96 穴プレートに 1well あたり 10000 cells を分注し、triplicate にて Proteasome-Glo Cell-Based Assay (promega) を使用して解析を行った。データは各 well 中の生細胞数を CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay (Promega) にて算出し、補正した。

### (6) フローサイトメトリー

$\beta 5t$ -Tg および WT マウスより採血を行い、犠牲死後に脾臓、胸腺を摘出した。末梢血は溶血後に一次抗体を添加し、4°C で 30 分染色し、洗浄した後にフローサイトメトリーによる解析を行った。脾臓、胸腺はセルスクレーパーと 100  $\mu$  m のセルストレイナーを用いて細胞を分離し、PBS に浮遊させた。PBS 浮遊細胞を溶血後、一次抗体を添加し、4°C で 30 分染色し、洗浄した後にフローサイトメトリーによる解析を行った。フローサイトメトリーは FACS Calibur (BD Bioscience) を用い、Cell Quest software (BD Bioscience) でデータを解析した。抗体は以下のものを使用した。PE-conjugated anti-mouse CD4、FITC-conjugated anti-mouse CD8、PerCP-conjugated anti-mouse CD3、PE-Cy5-conjugated anti-mouse TCR  $\beta$ 、PerCP-Cy5.5-conjugated anti-mouse CD69 (いずれも BD Bioscience)。

### (7) 統計処理

Student t 検定にて統計処理を行った。

## 4. 研究成果

### (1) $\beta 5t$ -Tg における $\beta 5t$ の発現とプロテアソーム活性

作製した  $\beta 5t$ -Tg の全身臓器における  $\beta 5t$  の発現をウェスタンブロットにより検討した。WT では  $\beta 5t$  は胸腺にのみ検出されるが、 $\beta 5t$ -Tg では  $\beta 5t$  の発現は胸腺だけでなく全身臓器で確認された。また、 $\beta 5t$ -Tg ではキモトリプシン様活性が有意に減少していた。

(2)  $\beta 5t$ -Tg に認められる成長障害と短寿命  $\beta 5t$ -Tg の表現型について検討したところ、成長障害や短寿命が観察された (図)。12 週

までのβ5t-Tgに体重低下以外の目立った変化は認めないが、24週間後より背骨の屈曲が見られ(図)、筋の萎縮や皮下脂肪織の減少を認めた。これらの所見より、β5t-Tgでは老化に類似した表現型が誘導されている可能性が考えられた。

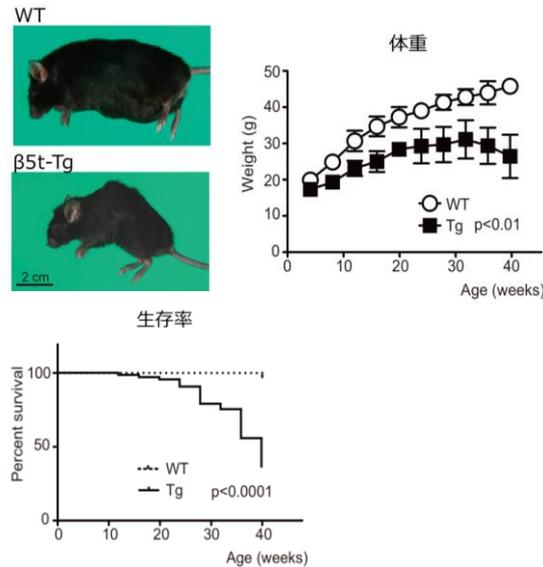


図 β5t-Tg に認められる成長障害と短寿命

### (3) β5t-Tg におけるユビキチン化タンパク質、酸化タンパク質の増加

WT および β5t-Tg の骨格筋からタンパク抽出液を調整し、組織中のポリユビキチン化タンパク質と酸化タンパク質量を ELISA 法により検討した。その結果、β5t-Tg ではポリユビキチン化タンパク質が WT に比して有意に増加していた。酸化タンパク質の指標として、カルボニル化タンパク質を測定した結果では、β5t-Tg で有意な増加を認めた。

### (4) 抗体アレイによるタンパク質発現解析

β5t-Tg の組織内で発現変化を示すタンパク質を同定するために、細胞周期やシグナル伝達、ストレス応答等に関連した 725 種のタンパク質に対する抗体を搭載した抗体アレイによる解析を行った。その結果、β5t-Tg では多種類のタンパク質が増加、あるいは減少していた。その中でも β5t-Tg で 2 倍以上増加あるいは減少していた RNase L、Bcl-xL について、ウエスタンブロットによる検討を行ったところ、抗体アレイ解析の結果を反映し、Tg に有意な発現変化を認めた。組織内に増加していた RNase L に関しては、RNase L 抗体で免疫沈降し、ウエスタンブロットでユビキチン抗体を反応させた結果、β5t-Tg で RNase L のユビキチン化が強く認められた。

### (5) β5t-Tg への高脂肪食負荷

6 週齢雄性の WT および β5t-Tg に高脂肪食を 16 週間投与した。その結果、β5t-Tg では高

脂肪食投与により WT に比べ有意な体重増加と血中コレステロール値の高値を示した。組織学的な解析を行った結果では、WT および β5t-Tg のいずれにも脂肪肝を認めたが、WT では小滴性の脂肪肝を認め、β5t-Tg では大滴性の脂肪肝が観察された。Oil red O 染色によって肝臓内の脂肪沈着量を検討した結果、Tg に有意な脂肪沈着の増加を認めた。

### (6) 脂肪滴関連タンパク質の変化

細胞内の脂肪代謝や脂肪蓄積には脂肪滴関連タンパク質である perilipin, adipose differentiation-related protein (ADRP)、cell-death-inducing DNA fragmentation-factor-45-like effector (CIDE) family proteins (CIDE A, CIDE B, Fsp27) 等の分子が関与している。WT および β5t-Tg の肝臓におけるこれらの分子の発現をウエスタンブロットで検討した結果、β5t-Tg で ADRP の増加が認められた。

### (7) β5t-Tg 末梢血、脾細胞の解析

β5t-Tg 末梢血の白血球数、リンパ球数、T 細胞分画について、フローサイトメトリーにより解析を行った。その結果、白血球数、リンパ球数に β5t-Tg と WT に有意な差は認めなかった。その一方で、T 細胞を CD4+ T 細胞と CD8+ T 細胞に分けて CD4/CD8 比を解析した結果では、β5t-Tg で有意に CD4/CD8 比が増加していた。脾細胞でも CD4/CD8 比が β5t-Tg で有意に増加していた。

### (8) β5t-Tg 胸腺細胞の解析

β5t-Tg 胸腺細胞の分画について、double negative (DN) 細胞、double positive (DP) 細胞、CD4+ SP 細胞、CD8+ SP 細胞に分けて解析した。その結果、β5t-Tg 胸腺細胞では DP 細胞が増加し、CD8+ SP 細胞が減少する傾向にあった。CD4/CD8 比を算出した結果では、末梢血や脾細胞と同様に β5t-Tg で有意な比の増加が認められた。β5t-Tg 胸腺細胞における TCRβ の発現を解析した結果、β5t-Tg 胸腺細胞では TCRβ 発現が低い CD8+ SP 細胞の割合が増加し、中等度～高発現を示す CD8+ SP 細胞が減少していることが明らかとなった。そのような TCRβ 発現の低下は CD8+ SP 細胞に特異的であり、DP 細胞や CD4+ SP 細胞では WT と同程度の発現が観察された。

### (9) 結果のまとめ

本モデルを用いた研究により、プロテアソームの機能低下は個体老化の重要な要因の 1 つになっていることが初めて明らかになった。加えて、同マウスに高脂肪食負荷などの環境要因ストレスを負荷することで老化に関連した病態が誘導されることを明らかにした。また、プロテアソームは免疫応答においても重要な役割を果たしているが、本マウスでは T 細胞の成熟分化の異常を認め、プロテアソームの機能異常が免疫系の疾患病態にも関わっている可能性が示唆された。

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 15 件)

- ① Fukaya, S., Matsui, Y., Tomaru, U., Kawakami, A., Sogo, S., Bohgaki, T., Atsumi, T., Koike, T., Kasahara, M. and Ishizu, A. Overexpression of TNF- $\alpha$ -converting enzyme in fibroblasts augments dermal fibrosis after inflammation. *Lab. Invest.* 93(1): 72-80, 2013. Doi: 10.1038/labinvest.2012.153. (査読有)
- ② Masuda, S., Iwasaki, S., Tomaru, U., Sato, J., Kawakami, A., Ichijo, K., Sogo, S., Baba, T., Katsumata, K., Kasahara, M. and Ishizu, A. Mechanism of Fc  $\gamma$  receptor-mediated trogocytosis-based false-positive results in flow cytometry. *PLoS ONE*, 7(12): e52918, 2012. Doi:10.1371/journal.pone.0052918 (査読有)
- ③ Nakazawa, D., Tomaru, U., Yamamoto, C., Jodo, S., Ishizu, A. Abundant neutrophil extracellular traps in thrombus of patient with microscopic polyangiitis. *Front Immunol*, 3: 333, 2012. Doi:10.3389/fimmu.2012.00333. (査読有)
- ④ Katsurada, T., Kobayashi, W., Tomaru, U., Baba, T., Furukawa, S., Ishizu, A., Takeda, K., Sakamoto, N., Asaka, M., Takeda, H. and Kasahara, M. Decrease of peripheral and intestinal NKG2A-positive T cells in patients with ulcerative colitis. *PLoS ONE* 7(9):e44113,2012.Doi:10.1371/journal.pone.0044113. (査読有)
- ⑤ Baba, T., Badr Mel, S., Tomaru, U., Ishizu, A., Mukaida, N. Novel process of intrathymic tumor-immune tolerance through CCR2-mediated recruitment of Sirp  $\alpha$  +dendritic cells :a murine model. *PLoS ONE*. 7(7): e41154, 2012. Doi:10.1371/journal.pone.0041154. (査読有)
- ⑥ Nakazawa, D., Tomaru, U., Suzuki, A., Hasegawa, R., Kobayashi, T., Nishio, S., Kasahara, M. and Ishizu, A. Abnormal conformation and impaired degradation of NETs induced by propylthiouracil: Implication of disordered NETs in MPO-ANCA-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 64(11): 3779-3787, 2012. Doi: 10.1002/art.34619. (査読有)
- ⑦ Tomaru, U., Yamada, Y., Ishizu, A., Kuroda, T., Matsuno, Y. and Kasahara, M. Proteasome subunit  $\beta 5t$  expression in cervical ectopic thymoma. *J. Clin. Pathol.* 65(9):858-859,2012. Doi:10.1136/jclinpath-2012-200820. (査読有)
- ⑧ Tomaru, U., Takahashi, S., Ishizu, A., Miyatake, Y., Gohda, A., Suzuki, S., Ono, A., Ohara, J., Baba, T., Murata, S., Tanaka, K. and Kasahara, M. Decreased proteasomal activity causes age-related phenotypes and promotes the development of metabolic abnormalities. *Am. J. Pathol.* 180(3): 963-972, 2012. Doi: 10.1016/j.ajpath.2011.11.012. (査読有)
- ⑨ Sutoh, Y., Kondo, M., Ohta, Y., Ota, T., Tomaru, U., Flajnik, MF., Kasahara, M. Comparative genomic analysis of the proteasome  $\beta 5t$  subunit gene: implications for the origin and evolution of thymoproteasomes. *Immunogenetics.* 64:49-58, 2011. (査読有)
- ⑩ Yamada, Y., Tomaru, U., Ishizu, A., Kiuchi, T., Marukawa, K., Matsuno, Y., Kasahara, M. Expression of proteasome subunit  $\beta 5t$  in thymic epithelial tumors. *Am J Surg Pathol.* 35:1296-1304, 2011 (査読有)
- ⑪ Watari, H., Michimata, R., Yasuda, M., Ishizu, A., Tomaru, U., Xiong, Y., Hassan, MK., Sakuragi, N. High prevalence of multiple human papillomavirus infection in Japanese patients with invasive uterine cervical cancer. *Pathobiology.* 78:220-226, 2011 (査読有)
- ⑫ Iwasaki, S., Masuda, S., Baba, T., Tomaru, U., Katsumata, K., Kasahara, M. and Ishizu, A. Plasma-dependent, antibody- and Fcy receptor-mediated translocation of CD8 molecules from T cells to monocytes. *Cytometry A.* 79:45-56, 2010 (査読有)
- ⑬ Takahashi, S., Kamiyama, T., Tomaru, U., Ishizu, A., Shida, T., Osaka, M., Sato, Y., Saji, Y., Ozaki, M., Todo, S. Frequency and pattern of expression of the stem cell marker CD133 have strong prognostic effect on the surgical outcome of colorectal cancer patients. *Oncol. Rep.* 24:1201-1212, 2010 (査読有)
- ⑭ Yamada, T., Yamada, T., Yamamura, MK., Katabami, K., Hayakawa, M., Tomaru, U., Shimada, S., Morikawa, M., Seki, T., Ariga, S., Ishikawa, K., Ikebe, T., Gando, S., Minakami, H. Invasive group A streptococcal infection in pregnancy. *J. Infect.* 60:417-424, 2010 (査読有)
- ⑮ Ishizu, A., Abe, A., Miyatake, Y., Baba, T., Iinuma, C., Tomaru, U., Yoshiki, T. Cyclic AMP response element-binding protein is implicated in IL-6 production from arthritic synovial cells. *Mod. Rheumatol.* 20:134-138,

2010 (査読有)

[学会発表] (計 34 件)

- ① Miyatake, Y., Tomaru, U., Hall, W. W. and Kasahara, M.: Contact with epithelial cells induces cancer stem cell-like properties in adult T-cell leukemia/lymphoma cells. 第 41 回日本免疫学会学術集会, 神戸国際展示場 (兵庫県), 2012.12.7
- ② Nakazawa, D., Tomaru, U., Nishio, S., Atsumi, T., Kasahara, M. and Ishizu, A.: Abnormal conformation and impaired degradation of neutrophil extracellular traps (NETs) induced by propylthiouracil (PTU): Implication of disordered NETs in MPO-ANCA-associated vasculitis (MPO-AAV). 第 41 回日本免疫学会学術集会, 神戸国際展示場 (兵庫県), 2012.12.7
- ③ Ohara, J., Tomaru, U., Ishizu, A., Konno, S., Suzuki, S., Murata, S., Tanaka, K. and Kasahara, M.: Skewed T cell development in mice with aberrant expression of thymoproteasome. 第 41 回日本免疫学会学術集会, 神戸国際会議場 (兵庫県), 2012.12.5
- ④ 外丸詩野: プロテアソームの機能異常とその病理作用. 第 92 回北海道医学大会病理分科会 (招待講演), 札幌医科大学 (札幌市), 2012.10.13
- ⑤ 山田洋介, 外丸詩野, 木内隆之, 石津明洋, 松野吉宏, 笠原正典: プロテアソーム機能の低下と COPD に対する病理作用. 第 101 回日本病理学会総会, 京王プラザホテル (東京都), 2012.4.28
- ⑥ 小野綾子, 外丸詩野, 石津明洋, 小原次郎, 紺野沙織, 笠原正典: プロテアソーム活性の低下が腫瘍微小環境に与える影響. 第 101 回日本病理学会総会, 京王プラザホテル (東京都), 2012.4.28
- ⑦ 宮武由甲子, 外丸詩野, Noreen Sheehy, 石津明洋, William W. Hall, 笠原正典: 成人 T 細胞白血病 (ATL) の病態における上皮細胞の役割の検討. 第 101 回日本病理学会総会, 京王プラザホテル (東京都), 2012.4.28
- ⑧ 小原次郎, 外丸詩野, 鈴木小百合, 紺野沙織, 村田茂穂, 田中啓二, 石津明洋, 笠原正典: 胸腺プロテアソームの発現異常が T 細胞分化に与える影響について. 第 101 回日本病理学会総会, 京王プラザホテル (東京都), 2012.4.28
- ⑨ 今本鉄平, 大塚紀幸, 山田洋介, 外丸詩野, 高階太一, 石津明洋, 笠原正典: 肺腺癌に伴うトルソー症候群により肺高血圧症を合併した一剖検例. 第 101 回日本病理学会総会, 京王プラザホテル (東京都), 2012.4.28
- ⑩ 松井由希, 深谷進司, 外丸詩野, 渥美達也, 笠原正典, 石津明洋: TNF $\alpha$  変換酵素 (TACE) の過剰発現が糖および脂質代謝へ及ぼす影響. 第 101 回日本病理学会総会, 京王プラザホテル (東京都), 2012.4.26
- ⑪ 山口まどか, 一條加奈, 飯沼千景, 脇雅, 川上 愛, 佐々木直美, 外丸詩野, 笠原正典, 石津明洋: 自己血管内皮細胞反応性血管炎惹起性 T 細胞の認識分子の同定. 第 40 回日本免疫学会学術集会, 幕張メッセ (千葉県), 2011.11.27-29
- ⑫ 外丸詩野, 山田洋介, 木内隆之, 丸川活司, 松野吉宏, 黒田 徹, 石津明洋, 笠原正典: プロテアソームサブユニット  $\beta$  5t の胸腺腫における発現. 第 57 回日本病理学会秋期特別総会, 日本教育会館 (東京都), 2011.11.17-18
- ⑬ 山田洋介, 大塚紀幸, 大平 洋, 辻野一三, 深谷進司, 外丸詩野, 石津明洋: Pulmonary veno-occlusive disease (PVOD) の一剖検例. 第 16 回血管病理研究会, 有馬温泉・古泉閣 (兵庫県), 2011.9.30-10.1
- ⑭ 石津明洋, 外丸詩野, 吉木 敬: 自己血管内皮細胞反応性 T 細胞による血管炎発症モデル. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 神戸ポートピアホテル (兵庫県), 2011.7.17-20
- ⑮ 脇 雅, 桜沢貴代, 飯沼千景, 山口まどか, 外丸詩野, 石津明洋: 自己血管内皮細胞反応性 T 細胞による血管炎発症モデル. 第 100 回日本病理学会総会, パシフィコ横浜 (神奈川県), 2011.4.28-30
- ⑯ 中沢大悟, 長谷川梨沙, 一條加奈, 西尾妙織, 外丸詩野, 石津明洋: プロピルチルウラシル (PTU) 投与による MPO-ANCA 関連血管炎のモデル開発と病態解析. 第 100 回日本病理学会総会, パシフィコ横浜 (神奈川県), 2011.4.28-30
- ⑰ 益田紗季子, 岩崎沙理, 佐藤樹里, 外丸詩野, 笠原正典, 石津明洋: Fcy 受容体を介した trogocytosis の意義と制御機構の解析. 第 100 回日本病理学会総会, パシフィコ横浜 (神奈川県), 2011.4.28-30
- ⑱ 山田洋介, 外丸詩野, 木内隆之, 高橋里実, 石津明洋, 松野吉宏, 笠原正典: プロテアソーム機能の低下と喫煙負荷がもたらす老化関連呼吸器系疾患の病態解明. 第 100 回日本病理学会総会, パシフィコ横浜 (神奈川県), 2011.4.28-30
- ⑲ 高橋里実, 外丸詩野, 合田 文, 小野綾子, 小原次郎, 宮武由甲子, 村田茂穂, 田中啓二, 石津明洋, 笠原正典: プロテアソームの機能異常による病理作用: 脂

- 質代謝や脂肪肝との関連性について. 第 100 回日本病理学会総会, パシフィコ横浜 (神奈川県), 2011.4.28-30
- ②⑩ 松井由希, 深谷進司, 外丸詩野, 渥美達也, 笠原正典, 石津明洋: TNF $\alpha$  変換酵素の過剰発現による炎症・線維化病態への影響. 第 100 回日本病理学会総会, パシフィコ横浜 (神奈川県), 2011.4.28-30
- ②⑪ 木内隆之, 高田明生, 池田 仁, 外丸詩野, 石津明洋: von Recklinghausen 病による動脈破裂の病理組織学的検討 (第二報). 第 100 回日本病理学会総会, パシフィコ横浜 (神奈川県), 2011.4.28-30
- ②⑫ 小原次郎, 外丸詩野, 鈴木小百合, 高橋里実, 宮武由甲子, 村田茂穂, 田中啓二, 石津明洋, 笠原正典: 胸腺プロテアソームの異所性発現による T 細胞分化の異常. 第 100 回日本病理学会総会, パシフィコ横浜 (神奈川県), 2011.4.28-30
- ②⑬ 山田洋介, 外丸詩野, 石津明洋, 黒田徹, 松野吉宏, 笠原正典: 胸腺上皮特異的マーカーを用いて確定診断に至った胸腺外胸腺腫の一例. 第 30 回日本胸腺研究会, 長崎大学 (長崎県), 2011.2.5
- ②⑭ 須藤洋一, 外丸詩野, 笠原正典: 胸腺プロテアソームの分子系統解析. 特に, ゼブラフィッシュ B5t について. 第 30 回日本胸腺研究会, 長崎大学 (長崎市), 2011.2.5
- ②⑮ 中沢大悟, 長谷川梨紗, 外丸詩野, 笠原正典, 石津明洋: プロピルチオウラシル (PTU) 投与による ANCA 関連血管炎のモデル開発と病態解析. 第 43 回北海道病理談話会, 北海道大学 (札幌市), 2010.10.23
- ②⑯ 益田紗季子, 岩崎沙里, 佐藤樹里, 馬場智久, 勝俣一晃, 外丸詩野, 笠原正典, 石津明洋: ヒト末梢血に検出される CD8 陽性単球・顆粒球の解析. 第 43 回北海道病理談話会, 北海道大学 (札幌市), 2010.10.23
- ②⑰ 高橋里実, 外丸詩野, 小野綾子, 合田 文, 鈴木小百合, 宮武由甲子, 小原次郎, 村田茂穂, 田中啓二, 石津明洋, 笠原正典: プロテアソームの機能異常による病理作用. 第 43 回北海道病理談話会, 北海道大学 (札幌市), 2010.10.23
- ②⑱ Iwasaki, S., Masuda, S., Baba, T., Katsumata, K., Tomaru, U., Kasahara, M. and Ishizu, A.: Serum-dependent, antibody and Fc $\gamma$  receptor-mediated translocation of CD8 molecules from T cells to monocytes. 14th International Congress of Immunology, 神戸ポートピアホテル (兵庫県), 2010.8.23-27
- ③① Tomaru, U., Suzuki, S., Ishizu, A., Takahashi, S., Ohara, J., Miyatake, Y., Murata, S., Tanaka, K. and Kasahara, M.: Skewed T cell development in mice with ectopic expression of thymoproteasome. 14th International Congress of Immunology, 神戸ポートピアホテル (兵庫県), 2010.8.23-27
- ③② 高橋里美, 外丸詩野, 鈴木小百合, 小野綾子, 宮武由甲子, 風巻 拓, 小原次郎, 村田茂穂, 田中啓二, 石津明洋, 笠原正典: プロテアソームの機能異常による病理作用. 第 99 回日本病理学会総会, 京王プラザホテル (東京都), 2010.4.27-29
- ③③ 鈴木小百合, 外丸詩野, 高橋里美, 小原次郎, 風巻 拓, 小野綾子, 宮武由甲子, 村田茂穂, 田中啓二, 石津明洋, 笠原正典: 胸腺プロテアソームの異所性発現による T 細胞分化の異常. 第 99 回日本病理学会総会, 京王プラザホテル (東京都), 2010.4.27-29
- ③④ 益田紗季子, 岩崎沙里, 馬場智久, 勝俣一晃, 外丸詩野, 笠原正典, 石津明洋: ヒト末梢血に検出される CD8 陽性単球・顆粒球の解析. 第 99 回日本病理学会総会, 京王プラザホテル (東京都), 2010.4.27-29
- ③⑤ 山田洋介, 外丸詩野, 木内隆之, 丸川活司, 笠原正典, 石津明洋, 松野吉宏: プロテアソームサブユニット  $\beta 5t$  の胸腺腫における発現. 第 99 回日本病理学会総会, 京王プラザホテル (東京都), 2010.4.27-29
- ③⑥ 深谷進司, 外丸詩野, 松井由希, 保田晋介, 堀田哲也, 片岡浩, 渥美達也, 小池隆夫, 笠原正典, 石津明洋: TNF $\alpha$  変換酵素 (TACE) トランスジェニックマウスの解析. 第 99 回日本病理学会総会, 京王プラザホテル (東京都), 2010.4.27-29

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.path1-hokudai.jp/path1/Welcome.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

外丸 詩野 (TOMARU UTANO)

北海道大学・大学院医学研究科・准教授  
研究者番号: 20360901

### (2) 研究分担者

石津 明洋 (ISHIZU AKIHIRO)

北海道大学・大学院保健科学研究院・教授  
研究者番号: 60321957