

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 18 日現在

機関番号：16301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2013

課題番号：23659186

研究課題名(和文) 常温遺伝子増幅によるメチル化シトシン *in situ* 検出法の開発研究課題名(英文) Development of a new *in situ* technique demonstrating methylated cytosine by isothermal DNA amplification method

研究代表者

北澤 荘平 (Kitazawa, Sohei)

愛媛大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：90186239

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,900,000円、(間接経費) 570,000円

研究成果の概要(和文)：染色体上で標的DNAと塩基特異的なメチル化シトシンに結合するICONプローブとを結合させ、強固な化学結合により固定化する。その後、このICONプローブをもとに染色体上でPCR反応を進展させ(いわゆるPRINS法)、標的核酸をこのDNA合性、進展過程でとりこませ、組織化学的に検出することにより、染色体や細胞、組織構築を保ったまま *in situ* で特異的な塩基配列のメチル化シトシンの有無を検出する方法の基礎的データを収集できた。マウス精巣や培養細胞を用いた系で条件設定を行い、単一遺伝子での塩基配列特異的なメチル化シトシンの検出ができるようになった。現在、安定した増幅方法について追加検討中である。

研究成果の概要(英文)：By making a ICON probe which specifically bound to methylated cytosine on chromosomal DNA in a sequence specific manner, a strong chemical cross-linking was made by osmium reaction. By so-called PRINS method, a DNA elongation reaction was established using bounded ICON probe on the specific chromosome. Modified nucleotides were incorporated during this elongation stem and visualized by a conventional histochemical techniques. By this easy, methylation status of specific chromosome or DNA sequence could be visualized. So far we gathered a lot of basic and fundamental data. We are now currently trying to visualize a single-copy gene during spermatogenesis in mouse testis, and updating our protocol for more stable and reliable one.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学 人体病理学

キーワード：DNA メチル化シトシン 組織細胞化学 遺伝子増幅 *in situ* hybridization

#### 1. 研究開始当初の背景

メチル化シトシンの検出は、1)同じ塩基配列を認識する制限酵素でメチル化感受性、非感受性の酵素を用いて、DNA の切断パターンをサザン法で比較する解析法と、2) sodium bisulfite 処理により塩基単位でメチル化シトシンを検出する sodium bisulfite mapping 解析の 2 法に大別される。現在用いられているその他のメチル化シトシン解析法は、この 2 法を一部改変したものである。一方、組織形態学的観点からメチル化シトシンを解析する試みもなされてきた。それらは、1)私どもが主として開発・改良したアガロースビーズ法 (Lab Invest 2000, J Bone Miner Res 2002, Cancer Science 2003, Oncogene 2005, Histochem cell Biol, 2006, Int J Cancer, 2009) により、顕微鏡下で組織切片より microdissection 法にて採取した微量検体から、直接、メチル化シトシンを検出する方法と、2) 組織切片上でメチル化感受性・非感受性制限酵素処理を行い、その切断部位をさらに末端標式することにより細胞、組織構築を保ったまま検出する方法である (T. Koji, Histochem Cell Biol, 2008)。前者の microdissection を用いる方法は、採取部位以外の情報が得られない上、解析に 20-30 個以上の細胞数が必要なため、単一細胞のメチル化検出は現時点では不可能である。一方、後者は、特定の塩基配列ではなく CCGG 部位のメチル化率を評価しているにすぎない。申請者等は、メチル化シトシンを研究対象とした分子生物学的研究に加え、病理組織標本を用いた in situ DNA-RNA 分子雑種法の改良を重ね (Histochem Cell Biol 1989, 1999, 2002, 2003, 2004, Acta Histochem Cytochem 1998, 2000, 2002)、転写早期の核内 mRNA を電子顕微鏡レベルで検出することにも成功した (J Structural Biol 2006)。本申請課題では、これらの方法論の開発経験にもとづいて、遺伝子の特定部位に存在するメチル化シトシンを、in situ で特異的に検出する、新たな病理形態学的診断法の開発を行うものである。

#### 2. 研究の目的

単一の受精卵に由来しながら、神経細胞から皮膚に至る多様な分化を制御しているエピジェネティクス制御機構は、iPS 細胞による再生医療、分子標的治療をはじめとするポストゲノム研究の最重要課題の一つである。メチル化シトシンは、エピジェネティクス制御機構の主体をなす DNA 修飾であり、細胞・組織分化や腫瘍発生・進展に重要である。本研究は、遺伝子の特定部位、特に調節遺伝子 promoter 領域に存在する CpG-island や、ゲノム刷り込み現象に關与する部位のメチル化シトシンを、細胞や組織の形態を保ったまま in situ で検出する組織化学的手法を世界に先駆けて開発することを目指したものである。特定塩基配列のメチル化シトシンを認識する ICON プローブと組織切片・染色体上

での常温 Loop-Mediated Isothermal DNA Amplification, LAMP 法との併用による新たな病理診断手法により、腫瘍をはじめとする種々の病態発生に關与するエピジェネティクス変化を最も早期に検出できる検査法の開発を当該研究の目標としている。

#### 3. 研究の方法

当該研究の前半期で、標的のメチル化シトシンに対してオスミウム錯体を形成し、標的 DNA との間にクロスリンク体を生成する ICON プローブを中心にメチル化部位特異的なプライマー作成と、組織切片・染色体上での常温 DNA 増幅法 (LAMP 法) の条件最適化を重点的に行い、後半期には単一遺伝子での検出と病理診断への応用研究を行う。

#### 4. 研究成果

「形態学に即したエピジェネティクス研究」は、申請者等が独自に開発した microdissection 検体のアガロースビーズ法を中心とした研究手法により開かれた研究分野であり、当該研究はそれを更に一步押し進めるものである。特に、顕微鏡的に認識される「特定の形態学的変化を示す病変部分」における遺伝子発現制御の解析を、細胞・組織構造を保ったまま行うことを目標としており、従来の組織化学的手法では解析不可能であった遺伝子発現調節、とくに非 CpG-island を含めた多様な DNA メチル化を中心としたエピジェネティクス制御機構を形態学的研究へと広く展開させ、さらに再生医学や悪性腫瘍に対する治療戦略に発展する可能性を持つ、分野横断的で、きわめて独創的な手技の開発を進めることが出来た。

#### 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 26 件)

Efficient genetic analysis of microdissected samples by agarose-bead method: Alterations of  $\beta$ -catenin gene in fundic gland polyp and heterotopic gastric mucosa of duodenum. Miku Nakagawa, Riko Kitazawa, Natsumi Kuwahara, Keisuke Yoshida, Ryuma Haraguchi, Sohei Kitazawa, Acta Histochem Cytochem, 46(1), 19-24, 2013. doi: 10.1267/ahc.12022. 査読有。

Cdx2 expression and its promoter methylation during metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence in Barrett's esophagus. Kenji Makita, Kitazawa Riko, Fujiishi Koto, Nakagawa Miku, Haraguchi Ryuma, Kitazawa Sohei, World Journal of Gastroenterology, 19(4):536-41, 2013. doi:10.3748/wjg.v19.i4.536. 査読有。

Anti-oxidative effect of vitamin D analog on incipient vascular lesion in non-obese type 2 diabetic rats. Kono k, Fujii H, Nakai K, Giti S, Kitazawa R, Kitazawa S,

Shinohara M, Hirata M, Fukagawa M, Nishi S, *Am J Nephrol*, 37(2):167-74, 2013. doi: 10.1159/000346808. 査読有.

Gastric adenocarcinoma arising in gastritis cystica profunda presenting with selective loss of KCNE2 expression. Natsumi Kuwahara, Riko Kitazawa, Koto Fujiishi, Yusa Nagai, Ryuma Haraguchi, Sohei Kitazawa, *World Journal of Gastroenterology*, 19(8):1314-1317, 2013. 査読有.

Pulmonary hypertension associated with diffuse deposition of pentosidine in pulmonary arterioles. Komoda Munenori, Riko Kitazawa, Kenji Makita, Keisuke Yoshida, Miyuki Takeji, Yoshiko Soga, Mie Kurata, Ryuma Haraguchi, Sohei Kitazawa, *Diabetes Research and Clinical Practice*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2013.01.019>, 2013. 査読有.

Genetic analysis of the role of Alx4 in the coordination of lower body and external genitalia formation. Daisuke Matsumaru, Ryuma Haraguchi, Anne M. Moon, Yoshihiko Satoh, Naomi Nakagata, Ken-ichi Yamamura, Naoki Takahashi, Sohei Kitazawa, Gen Yamada, *European Journal of Human Genetics*, advanced online, doi:10.1038/ejhg.2013.160. 査読有.

Vitamin D Activates the Nrf2-Keap1 Antioxidant Pathway and Ameliorates Nephropathy in Diabetic Rats Kentaro Nakai, Hideki Fujii, Keiji Kono, Shunsuke Goto, Riko Kitazawa, Sohei Kitazawa, Michinori Hirata, Masami Shinohara, Masafumi Fukagawa, and Shinichi Nishi. *American Journal of Hypertension*, advanced online, doi: 10.1093/ajh/hpt160. 査読有.

A p.D116G mutation in CREB1 leads to novel multiple malformation syndrome resembling CrebA knockout mouse. Kitazawa S, Kondo T, Mori K, Yokoyama N, Matsuo M, Kitazawa R, *Human Mutation*, 2012, 33(4):651-654. doi: 10.1002/humu.22027. 査読有.

CIZ/NMP4 is expressed in B16 melanoma and forms a positive feedback loop with RANKL to promote migration of the melanoma cells. Sakuma T, Nakamoto T, Hemmi H, Kitazawa S, Kitazawa R, Notomi T, Hayata T, Ezura Y, Amagasa T, Noda M. *J Cell Physiol*. 2012, 227(7):2807-2812. doi: 10.1002/jcp.24066. 査読有.

Interaction of Tmem119 and the bone morphogenetic protein pathway in the commitment of myoblastic into osteoblastic cells. Tanaka K, Katagiri T, Komori T, Kitazawa R, Sugimoto T, Seino S, Kaji H" *Bone*, 2012, 51(1):158-67. doi: 10.1016/j.bone.2012.04.017. 査読有.

Nonalcoholic fatty liver disease in adult hypopituitary patients with growth hormone deficiency and the impact of growth hormone replacement therapy. Hitoshi Nishizawa, Genzo Iguchi, Ayumi Murawaki, Hidenori Fukuoka, Yoshitake Hayashi, Hidesuke Kaji, Masaaki Yamamoto, Kentaro Suda, Michiko Takahashi, Yasushi Seo, Yoshihiko Yano, Riko Kitazawa, Sohei Kitazawa, Masafumi Koga, Yasuhiko Okimura, Kazuo Chihara, Yutaka Takahashi. *Eur J Endocrinol*, 2012, 167(1):67-74. doi: 10.1530/EJE-12-0252. 査読有.

Multiple-system atrophy in long-term professional painter: a case report. Yusa Nagai, Riko Kitazawa, Miku Nakagawa, Munenori Komoda, Takeshi Kondo, Ryuma Haraguchi and Sohei Kitazawa. *Case Reports in Pathology*, 2012, volume2012, ID613180, 5 pages. doi: 10.1155/2012/613180. 査読有.

GH-independent IGF-I action is essential to prevent the development of nonalcoholic steatohepatitis in a GH-deficient rat model. Hitoshi Nishizawa, Michiko Takahashi, Hidenori Fukuoka, Genzo Iguchi, Riko Kitazawa, Yutaka Takahashi, *BBRC*, 2012, 423(2):295-300. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.05.115. 査読有.

Scrotal cutaneous verruciform xanthoma with monocyte chemoattractant protein-1 immunohistochemical study: a case report. Chihiro Ito, Riko Kitazawa, Kenji Makita, Takafumi Watanabe, Akihiro Toda, Ryuma Haraguchi, Shinji Tanaka and Sohei Kitazawa, *Journal of Medical Case Reports*, 2012, 6(1):260. doi: 10.1186/1752-1947-6-260. 査読有.

The Hedgehog Signal Induced Modulation of Bone Morphogenetic Proteins Signaling: An Essential Signaling Relay for Urinary Tract Morphogenesis Ryuma Haraguchi, Daisuke Matsumaru, Naomi Nakagata, Shinichi Miyagawa, Kentaro Suzuki, Sohei Kitazawa, Gen Yamada, *PLoS One.*, 2012, 7(7):e42245. doi: 10.1371/journal.pone.0042245. 査読有.

『技術講座』(病理) 病理標本を用いた DNA シークエンスの方法と実際. 北澤 莊平, 近藤 武史, 中川 みく, 藤石 琴, 原口 竜摩, 北澤 理子. *検査と技術* 40 巻 1 号 24-29. 2012. 査読有.

Identification and analysis of function of a novel splicing variant of mouse receptor activator of NF- $\kappa$ B. Satomi Mukai, Riko Kitazawa, Junko Ishii, Takeshi Kondo, Akihiro Hakozaki, Keisuke Horiuchi, Ryuma Haraguchi, Kiyoshi Mori, Sohei Kitazawa, *Molecular and Cellular*

Biochemistry, 2011, 350 (1-2):29-38. doi: 10.1007/s11010-010-0679-z. 査読有.

Pyruvate dehydrogenase kinase 4 induces bone loss at unloading by promoting osteoclastogenesis. Wang Y, Liu W, Masuyama R, Fukuyama R, Ito M, Zhang Q, Komori H, Murakami T, Moriishi T, Miyazaki T, Kitazawa R, Yoshida CA, Kawai Y, Izumi S, Komori T. Bone, 2012, 50(1):409-419. doi: 10.1016/j.bone.2011.07.012. 査読有.

PGRN is a Key Adipokine Mediating High Fat Diet-Induced Insulin Resistance and Obesity through IL-6 in Adipose Tissue. Toshiya Matsubara, Ayako Mita, Kohtaro Minami, Tetsuya Hosooka, Sohei Kitazawa, Kenichi Takahashi, Yoshikazu Tamori, Norihide Yokoi, Makoto Watanabe, Ei-ichi Matsuo, Osamu Nishimura, Susumu Seino. Cell Metabolism, 2012, 15(1):38-50. doi: 10.1016/j.cmet.2011.12.002. 査読有.

Down-regulation of estrogen receptor- $\beta$  associates with transcriptional coregulator PATZ1 delocalization in human testicular seminomas. Francesco Esposito, Francesca Boscia, Renato Franco, Mara Tornincasa, Alfredo Fusco, Sohei Kitazawa, Leendert H. Looijenga, and Paolo Chieffi. J Pathol, 2011, 224(1):110-120. doi: 10.1002/path.2846. 査読有.

②① Parathyroid hormone-responsive Smad3-related factor, Tmem119, promotes osteoblast differentiation and interacts with the bone morphogenetic protein-Runx2 pathway. Itoko Hisa, Yoshifumi Inoue, Geoffrey N. Hendy, Lucie Canaff, Riko Kitazawa, Sohei Kitazawa, Toshihisa Komori, Toshitsugu Sugimoto, Susumu Seino, and Hiroshi Kaji, J Biol Chem, 2011, 286(11):9787-9796. doi: 10.1074/jbc.M110.179127. 査読有.

②② Epigenetic Alteration by DNA Promoter Hypermethylation of Genes Related to Transforming Growth Factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) Signaling in Cancer (review). Sann Sanda Khin, Riko Kitazawa, Takeshi Kondo, Yuka Idei, Masayo Fujimoto, Ryuma Haraguchi, Kiyoshi Mori, Sohei Kitazawa, Cancers, 3(1), 982-993, 2011. doi: 10.3390/cancers3010982. 査読有.

②③ Tcam-2 seminoma cell line exhibits characteristic fetal germ cell responses to TGF $\beta$  ligands and retinoic acid. Julia C. Young, Anjali Jaiprakash, Sridurga Mithrapabhu, Catherine Itman, Riko Kitazawa, Leendert H. J., Looijenga, Kate L. Loveland. Int J Androl, 2011, 34(4 Pt 2):e204-217. doi: 10.1111/j.1365-2605.2011.01170.x. 査読有.

②④ Carvedilol ameliorates low-turnover bone disease in non-obese type 2 diabetes Shunsuke Goto, Hideki Fujii, Keiji Kono, Kentaro Nakai, Yasuhiro Hamada, Hideyuki Yamato, Masami Shinohara, Riko Kitazawa, Sohei Kitazawa, Shinichi Nishi, and Masafumi Fukagawa. Am J Nephrol, 2011, 34(3): 281-290. doi: 10.1159/000330853. 査読有.

②⑤ Chemerin regulates  $\beta$ -cell function in mice. Michiko Takahashi, Yasuhiko Okimura, Genzo Iguchi, Hitoshi Nishizawa, Masaaki Yamamoto, Kentaro Suda, Riko Kitazawa, Wakako Fujimoto, Kenichi Takahashi, Fyodor N. Zolotaryov, Kyoung Su Hong, Hiroshi Kiyonari, Takaya Abe, Hidesuke Kaji, Sohei Kitazawa, Masato Kasuga, Kazuo Chihara & Yutaka Takahashi. Scientific Reports 1, Article number: 123 doi:10.1038/srep00123, 2011. doi: 10.1038/srep00123. 査読有.

②⑥ 病理と臨床 29 巻臨時増刊号「病理診断に役立つ分子生物学」第1部-4DNA シークエンス. 北澤荘平、森 清、近藤武史、北澤理子. 29 巻臨時増 Page16-20. 2011. 査読無.

〔学会発表〕(計30件)

Kameoka Yuri, Kitazawa Riko, Ariyasu Kanazu, Tachibana Ryosuke, Ryuma Haraguchi, Kitazawa Sohei: Reactivation of CDX2 without loss of promoter hypermethylation in gastric cancer as mark for gene silencing memory: 第72回日本癌学会学術総会 2013年10月21-23日(東京) 北澤荘平、原口竜摩、北澤理子: シンポジウム: エピジェネティック因子の組織細胞化学: DNAメチル化部位検出の形態学への展開: 第54回日本組織細胞化学会総会 2013年9月21-22日(東京)

原口竜摩、北澤理子、平田 務、北澤荘平: Genetic lineage Tracing法による Wnt/-カテニンシグナルに着目した子宮発生機序についての考察: 第54回日本組織細胞化学会総会 2013年9月21-22日(東京)

渡部貴文、北澤理子、伊藤千尋、桑原奈都美、原口竜摩、北澤荘平: 悪性リンパ腫における Bob.1 遺伝子発現不活化・再活性化の分子病理学的検討: 第54回日本組織細胞化学会総会 2013年9月21-22日(東京)

沖田将慶、北澤理子、二宮鴻介、菊澤理佳子、伊藤才季、原口竜摩、北澤荘平: Padlock probe と hyperbranching rolling circle amplification(H-RCA)法を用いた病理組織切片上での DNA1 塩基突然変異の検出: 第54回日本組織細胞化学会総会 2013年9月21-22日(東京)

二宮鴻介、北澤荘平、沖田将慶、菊澤理佳子、伊藤才季、原口竜摩、北澤理子: Padlock probe と hyperbranching rolling circle amplification(H-RCA)法を用いた病理組織

切片上での p16 遺伝子プロモータ領域メチル化検出法：第 54 回日本組織細胞化学会総会 2013 年 9 月 21-22 日（東京）

亀岡祐里、立花亮祐、有安奏、原口竜摩、北澤理子、北澤荘平：胃癌における CDX2 遺伝子のメチル化メモリー現象と MeCP2 の発現について：第 10 回日本病理学会カンファレンス 2013 年 8 月 17 日（神戸）

北澤理子、向井智美、永井由紗、近藤武史、原口竜摩、北澤荘平：破骨細胞分化因子受容体 RANK の新規変異体の解析：第 102 回日本病理学会 春季総会 2013 年 6 月 2-4 日（札幌）

原口竜摩、北澤理子、松丸大輔、山田源、北澤荘平：雄性生殖管-ウォルフ管-に着目した雌性生殖器の発生機序についての考察：第 102 回日本病理学会 春季総会 2013 年 6 月 2-4 日（札幌）

亀岡祐里、立花亮祐、有安奏、原口竜摩、北澤理子、北澤荘平：胃癌における CDX2 遺伝子のメチル化メモリー現象と MUC2 の発現について：第 102 回日本病理学会 春季総会 2013 年 6 月 2-4 日（札幌）

R. Haraguchi, R. Kitazawa, S. Kitazawa : Spatiotemporal Expression of Tbx18 During Endochondral Bone Formation : 2nd Joint Meeting of the International Bone and Mineral Society and the Japanese Society for Bone and Mineral Research, May 12, 2013, Kobe, Japan

R. Tachibana, R. Haraguchi, Y. Kameoka, K. Ariyasu, K. Mori, S. Kitazawa, R. Kitazawa : Topological Expression of Sfrp4 During Fetal Bone Formation : 2nd Joint Meeting of the International Bone and Mineral Society and the Japanese Society for Bone and Mineral Research, May 12, 2013, Kobe, Japan

R. Kitazawa, S. Mukai, Y. Nagai, R. Haraguchi, S. Kitazawa : Identification and Analysis of Function of a Novel Splicing Variant of Receptor Activator of NF- $\kappa$ B : 2nd Joint Meeting of the International Bone and Mineral Society and the Japanese Society for Bone and Mineral Research, May 12, 2013, Kobe, Japan

北澤荘平、近藤武史、森清、北澤理子：CREB1 変異による新規多発奇形症候群剖検例の分子病態解析：第 58 回日本病理学会 秋期特別総会 2012 年 11 月 22-23 日（名古屋）

R. Kitazawa, S. Mukai, J. Ishii, K. Mori, T. Kondo, R. Haraguchi, S. Kitazawa : Identification and Analysis of a Novel Splicing Variant of Mouse Receptor Activator of NF- $\kappa$ B : 34th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research : 2012, September 22-24, Minneapolis, Minnesota, USA

牧田憲二、北澤理子、仙波秀峰、中川みく、藤石琴、原口竜摩、北澤荘平：バレット食道の「化生 異形成 癌」進行過程におけ

る CDX2 発現とそのプロモータメチル化の関係：第 70 回日本癌学会総会 2012 年 9 月 17-19 日（札幌）

S. Kitazawa, R. Haraguchi, T. Watanabe, T. Kondo, R. Kitazawa : Symposium: Epigenetic parameters involved in cell differentiation and carcinogenesis : Detection of DNA Methylation in Pathology Sections : 14th International Congress of Histochemistry and Cytochemistry : 2012, August 8-10, Kyoto, Japan

R. Kitazawa, T. Kondo, R. Haraguchi, S. Kitazawa : Detection of RANKL mRNA in Osteolytic Bone Lesions : 14th International Congress of Histochemistry and Cytochemistry : 2012, August 8-10, Kyoto, Japan

R. Haraguchi, R. Kitazawa, G. Yamada, S. Kitazawa : Spatiotemporal expression of Tbx18 during endochondral bone formation : 14th International Congress of Histochemistry and Cytochemistry : 2012, August 8-10, Kyoto, Japan

北澤理子、向井智美、石井淳子、近藤武史、森清、原口竜摩、北澤荘平：破骨細胞分化因子 RANKL による受容体 RANK の発現制御機構：第 30 回日本骨代謝学会学術集会 2012 年 7 月 24-26 日（東京）

①原口竜摩、北澤理子、北澤荘平：骨形成過程における Tbx18 遺伝子の役割：第 30 回日本骨代謝学会学術集会 2012 年 7 月 24-26 日（東京）

②原口竜摩、北澤理子、北澤荘平：胎児期骨形成過程における Tbx18 遺伝子の役割：第 101 回日本病理学会 春期総会 2012 年 4 月 24-26 日（東京）

③北澤理子、向井智美、石井淳子、金藤聡美、近藤武史、森清、原口竜摩、北澤荘平：破骨細胞分化因子 RANKL による受容体 RANK 発現制御：第 101 回日本病理学会 春期総会 2012 年 4 月 24-26 日（東京）

④R. Kitazawa, S. Kinto, J. Ishii, T. Kondo, K. Mori, S. Kitazawa : Analysis of Regulatory Mechanism of Mouse RANK Gene Expression through AP-1 Response Element : 33rd Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research : 2011, September 27-29, San Diego, California, USA

⑤北澤荘平、森清、近藤武史、北澤理子：STZ 誘発糖尿病モデルラットにおける腎腫瘍発生初期におけるエピジェネティック変化の解析 (Epigenetic event in early phase of renal tumorigenesis in rat STZ-induced diabetes model) : 第 69 回日本癌学会総会 2011 年 9 月 23-25 日（大阪）

⑥原口竜摩、北澤理子、北澤荘平：骨形成/骨成熟過程における Tbx18 遺伝子の役割：第 52 回日本組織細胞化学会総会 2011 年 9 月 18-21 日（東京）

⑳金藤聡美、北澤理子、石井淳子、近藤武史、森 清、北澤莊平：AP-1 応答配列を介する RANK 遺伝子発現制御機構の解析：第 29 回日本骨代謝学会学術集会 2011 年 7 月 14-16 日（大阪）

㉑北澤理子、向井智美、石井淳子、金藤聡美、近藤武史、森 清、北澤莊平：破骨細胞分化因子 RANKL による受容体 RANK の発現制御機構：第 100 回日本病理学会総会 2011 年 4 月 15-17 日（横浜）

㉒金藤聡美、北澤理子、石井淳子、近藤武史、森 清、北澤莊平：AP-1 応答配列を介するマウス RANK 遺伝子発現制御機構の解析：第 100 回日本病理学会総会 2011 年 4 月 15-17 日（横浜）

㉓原口竜摩、松丸大輔、杉田敦郎、木藤克己、阿部康人、北澤理子、山田 源、北澤莊平：新規遺伝子改変マウスを用いた平滑筋組織の機能破綻に起因する腎尿路疾患についての解析：第 100 回日本病理学会総会 2011 年 4 月 15-17 日（横浜）

〔図書〕(計 2 件)

解明病理学 第二版（編著：青笹克之、分担著：北澤莊平），医歯薬出版，東京，p207-224. 2013.

Dr.レイの病理学講義 改訂第二版（編著：高橋 玲、著：北澤莊平），金芳堂，東京，p1-303. 2012.

〔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

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

北澤 莊平 (Kitazawa, Sohei)

愛媛大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：90186239

### (2) 研究分担者

北澤 理子 (Kitazawa, Riko)

愛媛大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：00273780

### (3) 連携研究者

なし