

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590072

研究課題名(和文) インテグリンスプライシングバリエントの機能を利用した新規抗体医薬の創出

研究課題名(英文) Development of novel antibody drugs for inhibition of autoimmune diseases, based on integrin splicing variant functions

研究代表者

今 重之(KON, Shigeyuki)

北海道大学・薬学研究科(研究院)・准教授

研究者番号：90344499

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)：我々はヒト 9インテグリンスプライシングバリエントSF 9を同定し、SF 9が 9インテグリンの機能調節に関わっていることを明らかにしている。SF 9結合分子の解析により 9インテグリン機能を抑制できる阻害剤を見出すことができた。その酵素阻害剤は種々の自己免疫疾患に対して抑制効果を示すことが明らかとなった。

マウス 4インテグリンスプライシングバリエント 4Bの同定にも成功した。4B自身は細胞接着能を有さないものの、野生型 4インテグリンと 4Bを共発現させた結果、野生型 4インテグリン機能を抑制できた。本結果から、4Bは 4インテグリンの内在性機能阻害因子であることが分かった。

研究成果の概要(英文)：We reported that SF 9, 9 integrin splicing variant, is a functional modulator of wild-type 9 integrin. We identified a inhibitor, which inhibits 9 integrin function, by exploring SF 9-binding molecules. The inhibitor protects mice from various autoimmune diseases.

We identified 4 integrin splicing variant, 4B. Although cells expressing 4B only have little binding to ligands of wild-type, cells co-expressing wild-type 4 integrin and 4B exhibits inhibition of wild-type 4 integrin-dependent cell adhesion. Thus, 4B is a endogenous inhibitory molecule for wild-type 4 integrin.

研究分野：医歯薬学

キーワード：インテグリン スプライシングバリエント 細胞接着 酵素阻害剤 自己免疫疾患

## 1. 研究開始当初の背景

接着を司る主要な細胞膜上受容体であるインテグリンは、欠損マウスや中和抗体を用いた解析から、癌や自己免疫疾患など様々な疾患発症・増悪に関与する。これまで多数のインテグリン阻害剤が難治性疾患に対する治療薬として開発が試みられてきたが、医薬としての発展には未だ成功していない。インテグリンが医薬分子標的であることは疑いようがないものの、未だ医薬とならないことは、現状のアプローチによる医薬開発は困難であるということを示唆している。

本研究で着目している  $\alpha 4$  インテグリンは、同じインテグリンファミリーに属し、がん転移や自己免疫疾患増悪へ密接に関与する分子である<sup>1,2</sup>。我々は、これまでの研究で  $\alpha 9$  インテグリンスプライシングバリエント SF 9 が、野生型  $\alpha 9$  インテグリンの機能調節に関わっていることを報告している<sup>3</sup>。一方で  $\alpha 9$  インテグリンと同じインテグリンファミリーに属する  $\alpha 4$  インテグリンのスプライシングバリエントの存在は見出されていない。

## 2. 研究の目的

(1)  $\alpha 4$  インテグリンのスプライシングバリエントを同定し機能を解明する。

(2) SF 9 による野生型  $\alpha 9$  インテグリン機能調節機構は明らかにしているが、その詳細な分子機構は不明である。そこで、SF 9 結合分子を同定することで、 $\alpha 9$  インテグリン機能制御機構を解明する。

(3) 得られた研究により、ユニークな機構を有するインテグリン阻害剤の開発の可能性を検討する。

## 3. 研究の方法

(1) 4B のクローニング:  $\alpha 4$  インテグリンスプライシングバリエントは 3' -race 法にて同定した。マウスメラノーマ細胞株 B16-BL6 細胞由来のトータル RNA からアンカー配列を含む oligo(dT) プライマーで cDNA を合成し nested PCR 法にて、 $\alpha 4$  インテグリンスプライシングバリエント 4B を得た。

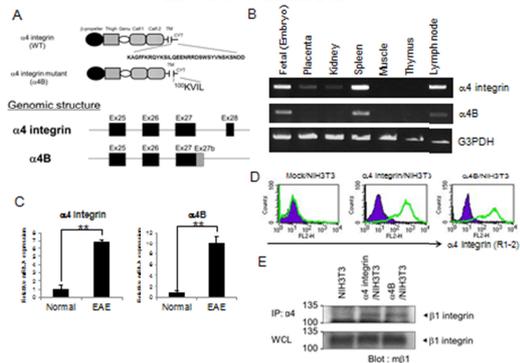
(2) 細胞接着試験: ELISA 用 96 well プレートにインテグリンリガンドを固相し  $\alpha 4$  で一晩静置した後、0.5% BSA を含む DMEM を用いて室温で 1 h ブロッキングを行った。ブロッキング液を除去後、 $2.5 \times 10^5$  cells/ml になるように 0.25% BSA を含む DMEM に調整した細胞を 200  $\mu$ l /well ずつ播種し、37、1 h インキュベーションした。各ウェルを PBS で洗浄し、リガンドと接着した細胞を染色液 (0.5% Crystal violet, 20% ethanol) で 30 min 固定・染色し、20% 酢酸で転溶させ、プレートリーダー (Bio-Rad) を用いて吸光度を測定 (Absorbance: 595 nm) することで定量化した。

## 4. 研究成果

### (1) $\alpha 4$ インテグリンのスプライシングバリエント 4B の同定と機能。

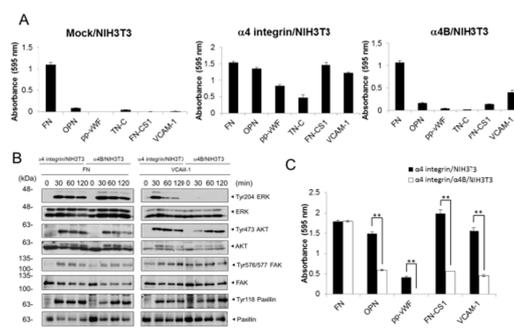
$\alpha 4$  インテグリンスプライシングバリエントの同定を試みた結果、野生型  $\alpha 4$  インテグリンとは細胞内が全く異なる 4B を同定することに成功した。4B は細胞内配列が KVIL の 4 アミノ酸であり、新規アミノ酸配列である VIL 配列はエクソン 27 のあとのイントロンと考えられていた領域由来であることが判明した (図 1A)。我々はこの領域をエクソン 27b と名付けた。マウス組織における野生型  $\alpha 4$  と 4B の発現を RT-PCR 法にて調べたところ、野生型  $\alpha 4$  と同じように免疫組織、具体的には脾臓やリンパ節などにおいて発現が認められることが分かった (図 1B)。また、4B は野生型  $\alpha 4$  と同様に多発性硬化症のマウスモデルである Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) 脊椎内で発現が亢進することが分かった (図 1C)。4B は  $\alpha 4$  と同様に細胞膜上に発現することをフローサイトメトリーにおいて確認し、 $\alpha 4$  インテグリンとヘテロダイマーを形成することが分かった (図 1D,E)。

図 1:  $\alpha 4$ B の構造と発現



4B の野生型  $\alpha 4$  のリガンドに対する細胞接着能を野生型  $\alpha 4$ 、あるいは 4B を過剰発現させた NIH3T3 細胞を用いて検討した。その結果、4B は、VCAM-1 と弱いながらも接着することが分かった (図 2A)。この実験においてファイブネクチン (FN) は、 $\alpha 4$  インテグリンのリガンドではなく、ほぼ全ての付着細胞に発現する RGD 配列を認識するインテグリンのリガンドであることから接着試験のポジティブコントロールとして使用した。4B は、VCAM-1 と結合することから、VCAM-1 を介して 4B はどのような細胞内シグナルが活性化されるかをインテグリン下流シグナル分子のリン酸化を指標に検討を行った結果、4B は Erk をリン酸化させないことが分かった (図 2B)。このことは、4B は野生型  $\alpha 4$  と異なる細胞内シグナル伝達機構を有していることを示唆する結果である。次に 4B の野生型  $\alpha 4$  に与える影響を解析するため、両者の共発現細胞株を樹立し細胞接着試験を行った。その結果、興味深いことに、 $\alpha 4$  を介する細胞接着が抑制されることが分かった (図 2C)。4B は野生型  $\alpha 4$  の内在性阻害分子であることを示唆する結果を得ることができた。

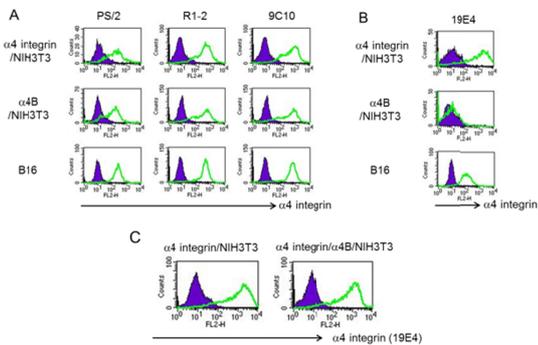
図 2:  $\alpha 4$ B の細胞接着能



4B による野生型  $\alpha 4$  の細胞接着能抑制機構として、4B が野生型  $\alpha 4$  の細胞膜への発現を抑制させている可能性があると考え、細胞膜上の野生型  $\alpha 4$  発現量の検討を試みた。そこで、製品として存在する 3 種の抗  $\alpha 4$  インテグリン抗体、PS/2、R1-2、9C10 を用いて野生型  $\alpha 4$  と 4B の反応性を検討した。その結果、3 種類全てのクローニングが 4B にも反応してしまい本検討には使用できないことが分かった (図 3A)。4B は  $\alpha 4$  と細胞外配列が全く同じであるが、リガンド結合能や細胞内シグナル伝達機構が異なることから、それぞれ独自の立体構造を形成しており、野生型特異的な抗体が存在するのではないかと考え、野生型  $\alpha 4$  発現細胞を抗原として、4B に反応しないハイブリドーマをスクリーニングすることで、野生型  $\alpha 4$  を特異的に認識するモノクローナル抗体作製を試みた。その結果、野生型  $\alpha 4$  を特異的に認識する抗体 (19E4) を作製することに成功した。19E4 を用いて 4B が野生型  $\alpha 4$  の細胞膜上の発現に影響を与えるのかを検討したところ、野生型  $\alpha 4$  発現に影響を与えないこと

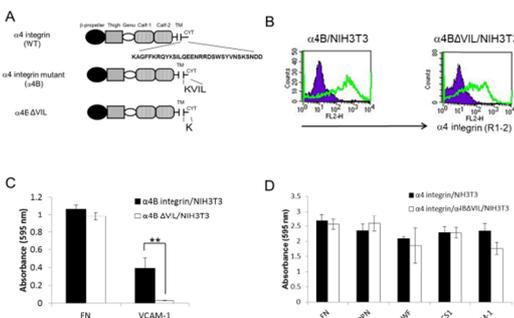
が分かった (図 3C)。

図3:野生型α4インテグリンに対する特異的抗体の作製



4B は、細胞内配列が KVIL であり、VIL 配列はイントロンと考えられていたエクソン 27b 由来であることから野生型 4 には存在しないユニークな配列である。そこで、4B 特異的に存在する VIL 配列が 4B 機能に影響するか検討するために、VIL 配列を欠損させた 4B VIL 変異体を作製した (図 4A)。4B VIL は細胞膜上に発現することをフローサイトメトリーで確認後 (図 4B)、VCAM-1 との接着能を検討したところ、4B VIL は VCAM-1 と細胞接着を示さないことが分かった (図 4C)。また、4B VIL と野生型 4 を共発現させた細胞を樹立し、図 2C と同様に細胞接着試験を行った。4B は野生型 4 を介する細胞接着を抑制する結果を得たが (図 2C)、4B VIL は 4 を介する細胞接着を抑制できないことが分かった (図 4D)。本結果は、4B の細胞内領域が野生型 4 機能に影響を与えることを示唆する結果である。

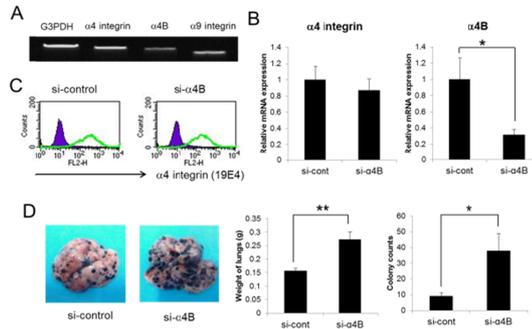
図4:α4B細胞内領域の機能



メラノーマ細胞 B16 細胞をマウス静脈内投与により生じる肺転移は、抗 4 抗体により肺転移が抑制されるという報告がある<sup>4</sup>。そこで、B16 細胞の肺転移における 4B の影響を検討した。4B が内在的に B16 細胞に発現していることを RT-PCR にて確認後 (図 5A)、4B に対する特異的 siRNA で 4B 発現をノックダウンさせた (図 5B)。

4B に対する siRNA は、野生型 4 の mRNA レベル、細胞膜上での発現には影響を与えないことを RT-PCR、フローサイトメトリー解析にて確認した (図 5B、C)。内在性 4B のがん転移に与える機能を in vivo で解析するため、4B をノックダウンさせた B16 細胞を C57BL/6 マウスの静脈内に投与し、21 日後の肺を摘出し、肺重量および転移数をカウントした。その結果、予想通り 4B をノックダウンさせた B16 細胞では、肺重量、および肺転移数が亢進することが分かった (図 5B)。すなわち、in vivo でも 4B は野生型 4 機能を抑制しているということが分かった。

図5:α4Bのがん転移に与える影響



## (2) SF 9 結合分子の同定と 9 インテグリン機能制御機構の解明。

9 インテグリンは、癌・炎症性疾患の増悪化に密接に関与し、医薬標的として注目されている分子である。申請者は 9 インテグリン特異的活性化に関与する新規分子として SF 9 を報告した。SF 9 は野生型 9 インテグリンの細胞外の一部からのみ構成されているが (図 6)、細胞膜上に発現する。SF 9 自身は、9 インテグリンのリガンドに対して接着活性を示さないが、野生型 9 インテグリンの細胞接着活性を特異的に亢進させることから、SF 9 は野生型 9 インテグリン特異的活性化分子であることが分かった。

SF 9 の野生型 9 インテグリン活性化機構をさらに解析するため、質量分析法 LC-MS/MS を利用して SF 9 結合分子を探索した結果、一つの酵素を同定した。その酵素に対する低分子阻害剤は既に開発されていることから、その低分子化合物の 9 インテグリン機能に与える影響を細胞接着試験により検討した。その結果、得られた酵素阻害剤は、9 インテグリン依存性細胞接着を濃度依存的に抑制できることが分かった (図 7)。

図6:SFα9の構造

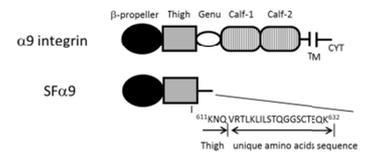
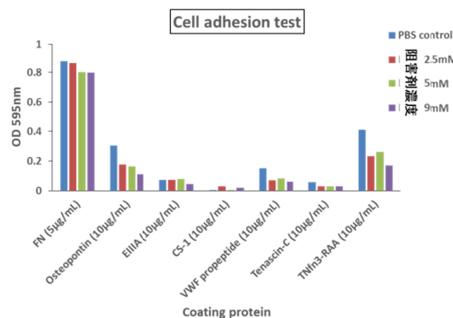


図7:得られた阻害剤によるα9インテグリン接着阻害効果



我々が作製したマウス 9 インテグリンに対する中和抗体を用いることで、関節リウマチマウスモデル CAIA (Collagen Antibody Induced Arthritis) や多発性硬化症モデル EAE の増悪化抑制効果が見られている<sup>1,5</sup>。そこで、得られた阻害剤を用いて CAIA、EAE の疾患増悪化抑制効果を検討した。得られた阻害剤のコントロールとして PBS を用いた。阻害剤投与により、リウマチ関節炎モデルに関しては、手脚の腫脹を顕著に抑えられることが分かった (図 8)。多発性硬化症モデル EAE に関しては、EAE の特徴である尾の麻痺や運動失調をメチマゾール投与によりほぼ完全に抑制することができた (図 9)。

図8: 得られた阻害剤によるリウマチ関節炎抑制効果

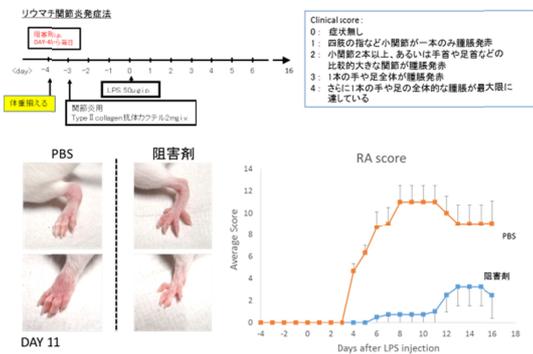
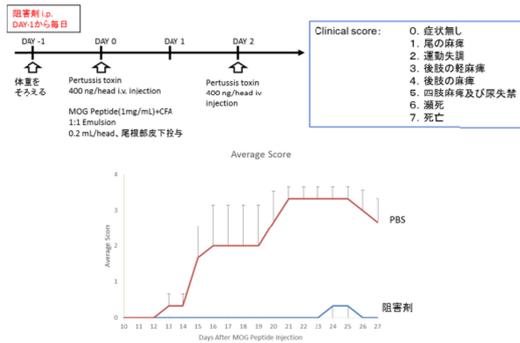


図9: 得られた阻害剤によるEAE抑制効果



**(3)本研究から得られた成果を用いたユニークな機構を有するインテグリン阻害剤への発展性**

4B研究の成果を用いたインテグリン阻害剤への発展性という点に関しては、4Bはマウスに存在する分子であることから、今後はヒトにおいても同様な4機能制御機構が存在するのかを明らかにすることで、発展性が得られると期待している。現在、ヒト4インテグリンサブライシングバリエーションの同定に着手し、結果が得られつつある状況である。

SF9結合分子の探索研究により、9インテグリン機能阻害能を有し、さらに自己免疫疾患抑制能を示す阻害剤を見出すことができた。当該阻害剤は、既にヒトに経口投与されている低分子医薬であることから、我々の結果から、将来、自己免疫疾患に対する経口投与薬として発展できる可能性がある。SF9は、9インテグリンを活性化型に構造変化させることで9インテグリン機能を亢進すると推察していることから、得られた阻害剤は、インテグリン自身を標的とするのではなく、インテグリン活性化に関与する分子を阻害することでインテグリン機能を間接的に阻害していると考えている。このようなインテグリン阻害剤はこれまで存在しなく、新規メカニズムを有するインテグリン阻害剤として発展できると期待できる。

**<参考文献>**

Kanayama, M. *et al.* Alpha9 integrin and its ligands constitute critical joint microenvironments for development of autoimmune arthritis. *J Immunol* **182**, 8015-8025 (2009).  
 Jackson, D. Y. Alpha 4 integrin antagonists. *Curr Pharm Des* **8**, 1229-1253 (2002).  
 Kon, S., Atakilit, A. & Sheppard, D. Short form of alpha9 promotes alpha9beta1 integrin-dependent cell adhesion by modulating the function of the full-length alpha9 subunit. *Exp Cell Res* **317**, 1774-1784, doi:10.1016/j.yexcr.2011.04.005 (2011).

Garmy-Susini, B. *et al.* Integrin alpha4beta1 signaling is required for lymphangiogenesis and tumor metastasis. *Cancer Res* **70**, 3042-3051, doi:10.1158/0008-5472.can-09-3761 (2010).  
 Ito, K. *et al.* Integrin alpha9 on lymphatic endothelial cells regulates lymphocyte egress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **111**, 3080-3085, doi:10.1073/pnas.1311022111 (2014).

**5. 主な発表論文等**

[雑誌論文] (計9件)

Kon S, Nakayama Y, Matsumoto N, Ito K, Kanayama M, Kimura C, Kouro H, Ashitomi D, Matsuda T, Uede T. A novel cryptic binding motif, LRSKRSFQVSDEQY, in the C-terminal fragment of MMP-3/7-cleaved osteopontin as a novel ligand for  $\alpha 9 \beta 1$  integrin is involved in the anti-type II collagen antibody-induced arthritis. *PLoS One*. 査読有、9: e116210, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0116210.  
 Kouro H, Kon S, Matsumoto N, Miyashita T, Kakuchi A, Ashitomi D, Saito K, Nakatsuru T, Togi S, Muromoto R, Matsuda T. The novel  $\alpha 4 \beta 7$  murine  $\alpha 4$  integrin splicing variant inhibits  $\alpha 4$ -dependent cell adhesion. *J Biol Chem*. 査読有、289:16389-16398, 2014. DOI: 10.1074/jbc.M114.553610.  
 Fujita N, Oritani K, Ichii M, Yokota T, Saitoh N, Okuzaki D, Sekine Y, Kon S, Muromoto R, Saitoh K, Yoshimura A, Matsuda T, Kanakura Y. Signal-transducing adaptor protein-2 regulates macrophage migration into inflammatory sites during dextran sodium sulfate induced colitis. *Eur J Immunol*. 査読有、44:1791-801, 2014. DOI: 10.1002/eji.201344239.  
 Sekine Y, Nishida K, Yamasaki S, Muromoto R, Kon S, Kashiwakura J, Saitoh K, Togi S, Yoshimura A, Oritani K, Matsuda T. Signal-Transducing Adaptor Protein-2 Controls the IgE-Mediated, Mast Cell-Mediated Anaphylactic Responses. *J Immunol*. 査読有、192:3488-95, 2014. DOI: 10.4049/jimmunol.1300886.  
 Ishizaki M, Muromoto R, Akimoto T, Sekine Y, Kon S, Diwan M, Maeda, H, Togi S, Shimoda K, Oritani K, Matsuda T. Tyk2 is a therapeutic target for psoriasis-like skin inflammation. *Int. Immunol*. 査読有、26:257-67, 2014. DOI: 10.1093/intimm/dxt062.  
 Asano T, Iwasaki N, Kon S, Kanayama M, Morimoto J, Minami A, Uede T.  $\alpha 9 \beta 1$  integrin acts as a critical intrinsic regulator of human rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 査読有、53:415-24, 2014. DOI: 10.1093/rheumatology/ket371.  
 Muromoto R, Nakajima M, Hirashima K, Hirao T, Kon S, Shimoda K, Oritani K, Matsuda T. Jun activation domain-binding protein 1 (JAB1) is required for the optimal response to interferons. *J Biol Chem*. 査読有、288:30969-79, 2013. DOI: 10.1074/jbc.M113.485847.  
 Togi S, Shiga K, Muromoto R, Kato M, Souma Y,

Sekine Y, Kon S, Oritani K, Matsuda T. Y14 positively regulates TNF- $\alpha$ -induced NF- $\kappa$ B transcriptional activity via interacting RIP1 and TRADD beyond an exon-junction complex protein. *J Immunol*. 査読有、191:1436-1444, 2013.  
DOI: 10.4049/jimmunol.1300501.

Sekine Y, Yamamoto C, Kakisaka M, Muromoto R, Kon S, Ashitomi D, Fujita N, Yoshimura A, Oritani K, Matsuda T. Signal-transducing adaptor protein-2 modulates Fas-mediated T cell apoptosis by interacting with Caspase-8. *J Immunol*. 査読有、188:6194-204, 2012.  
DOI: 10.4049/jimmunol.1103467.

[学会発表] (計44件)

1. 今重之, 紅露 ひとみ, 中鶴 拓也, 宮下 友恵, 松本 尚樹, 松田 正: 4 インテグリンサブタイプによるインテグリン機能調節機構の解明と創薬への発展. 日本薬学会第 135 年会 (神戸、兵庫医療大学) 2015 年 3 月 25 日-28 日
2. 中鶴 拓也, 松本 尚樹, 紅露 ひとみ, 松田 正, 今重之: 新規 9 インテグリンリガンド Lymphotactin の同定と機能解析. 日本薬学会第 135 年会 (神戸、兵庫医療大学) 2015 年 3 月 25 日-28 日
3. 小澤 清貴, 齋藤 浩大, 安次富 大, 関根 勇一, 室本 竜太, 今重之, 松田 正: T 細胞受容体シグナルにおける STAP-1 及び STAP-2 の役割. 日本薬学会第 135 年会 (神戸、兵庫医療大学) 2015 年 3 月 25 日-28 日
4. Naoki Matsumoto, Shigeyuki Kon, Tadashi Matsuda: Lymphotactin/XCL1 is a novel  $\alpha$ 9 integrin ligand. 第 43 回日本免疫学会 (京都、国立京都国際会館) 2014 年 12 月 10 日-12 日
5. Kodai Saitoh, Shigeyuki Kon, Yuichi Sekine, Ryuta Muromoto, Akihiko Yoshimura, Kenji Oritani, Tadashi Matsuda: Functional significance of signal transducing adaptor protein-2 in TCR-mediated signaling 第 43 回日本免疫学会 (京都、国立京都国際会館) 2014 年 12 月 10 日-12 日
6. Yosuke Hatano, Sumihito Togi, Ryuta Muromoto, Shigeyuki Kon, Kenji Oritani, Tadashi Matsuda: Caspase-dependent regulation of the protein level of Epstein-Barr virus-derived latent membrane protein 1. 第 43 回日本免疫学会 (京都、国立京都国際会館) 2014 年 12 月 10 日-12 日
7. 紅露ひとみ, 松本尚樹, 宮下友恵, 中鶴拓也, 今重之, 松田正: 新規 4 インテグリンバリエーションは 4 インテグリンの内在性機能阻害因子である. 第 51 回日本生化学会北海道支部例会 (札幌、北海道大学百年記念会館). 2014 年 7 月 18 日
8. 松本尚樹, 紅露ひとみ, 中鶴拓也, 宮下友恵, 今重之, 松田正: 新規 9 インテグリンリガンド Lymphotactin/XCL1 の同定と機能解析. 第 51 回日本生化学会北海道支部例会 (札幌、北海道大学百年記念会館). 2014 年 7 月 18 日
9. 波田野陽介, 碓澄仁, 室本竜太, 今重之, 松田正: Epstein-Barr ウイルス産物 LMP1 分解抑制機構の解析. 第 51 回日本生化学会北海道支部例会 (札幌、北海道大学百年記念会館) 2014 年 7 月 18 日
10. 齋藤浩大, 今重之, 関根勇一, 室本竜太, 吉村昭彦, 織谷健司, 松田正: STAP-2 による TCR シグナル伝達活性化機構の解析. 第 51 回日本生化学会北海道

- 支部例会 (札幌、北海道大学百年記念会館) 2014 年 7 月 18 日
11. 室本竜太, 中島麻衣子, 平島洗基, 平尾徹, 今重之, 下田和哉, 織谷健司, 松田正: NEDD8 化によるインターフェロン応答の調節. 第 79 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会 (札幌、北海道大学医学部学友会館「フラテ」) 2014 年 6 月 19 日
  12. 岩上昌史, 久保果央莉, 室本竜太, 今重之, 松田正: がん細胞増殖における STAP-2 の機能解析. 日本薬学会北海道支部第 141 回例会 (札幌、札幌コンベンションセンター), 2014 年 5 月 24 日
  13. 長島怜司, 碓澄仁, 坂内明日香, 室本竜太, 今重之, 松田正: 微量オゾンによる炎症関連転写因子群のクロストークの解明. 日本薬学会北海道支部第 141 回例会 (札幌、札幌コンベンションセンター), 2014 年 5 月 24 日
  14. 波田野陽介, 川西絵理, 碓澄仁, 池田収, 室本竜太, 今重之, 松田正: Epstein-Barr ウイルス産物 LMP1 分解機構の解析. 日本薬学会北海道支部第 141 回例会 (札幌、札幌コンベンションセンター), 2014 年 5 月 24 日
  15. 宮下友恵, 紅露ひとみ, 松本尚樹, 今重之, 松田正: 新規変異型 4 インテグリンの同定と機能解析. 日本薬学会北海道支部第 141 回例会 (札幌、札幌コンベンションセンター), 2014 年 5 月 24 日
  16. 中鶴拓也, 松本尚樹, 紅露ひとみ, 今重之, 松田正: Lymphotactin は新規 9 インテグリンリガンドである. 日本薬学会北海道支部第 141 回例会 (札幌、札幌コンベンションセンター), 2014 年 5 月 24 日
  17. 小澤清貴, 安次富大, 齋藤浩大, 池田収, 今重之, 松田正: T 細胞受容体シグナルにおける STAP-1 の役割. 日本薬学会北海道支部第 141 回例会 (札幌、札幌コンベンションセンター), 2014 年 5 月 24 日
  18. Matsuda T, Togi Kon S, Sekine Y, Muromoto R: Y14 positively regulates TNF- induced NF- B transcriptional activity via interacting RIP1 and TRADD beyond an exon junction complex protein. *Experimental Biology (San Diego, CA)*, , 2014 年 4 月 29 日
  19. Kon S: A novel secreted  $\alpha$ 4 integrin variant inhibits  $\alpha$ 4 and  $\alpha$ 9 integrin-dependent cell adhesion. Department of Matrix Medicine Closing Symposium (札幌、北海道大学医学部学友会館「フラテ」) 2014 年 2 月 7 日
  20. 安次富大, 今重之, 齋藤浩大, 関根勇一, 室本竜太, 織谷健司, 松田正: T 細胞活性化における STAP-2 の機能解析. 第 36 回分子生物学会年会 (神戸、神戸国際会議場) 2013 年 12 月 3 日-6 日
  21. 紅露ひとみ, 今重之, 松田正: 細胞内配列の異なる新規変異型 4 インテグリンは 4 インテグリン依存性細胞接着を抑制する. 第 36 回分子生物学会年会 (神戸、神戸国際会議場) 2013 年 12 月 3 日-6 日
  22. 久保果央莉, 岩上昌史, 室本竜太, 今重之, 関根勇一, 松田正: アダプター分子 STAP-2 による白血病細胞の増殖制御機構の解析. 第 36 回分子生物学会年会 (神戸、神戸国際会議場) 2013 年 12 月 3 日-6 日
  23. Iwakami M, Muromoto R, Sekine Y, Kon S, Oritani K, Matsuda T: STAP-2 cooperates with BCR-ABL to modify the expression of chemokine receptors. 第 42 回日本免疫学会学術集会 (千葉、幕張メッセ) 2013 年 12 月 11 日-13 日
  24. Kon S, Matsuda T: A novel secreted  $\alpha$ 4

- integrin variant inhibits alpha4 and alpha9 integrin-dependent cell adhesion. 第 42 回日本免疫学会学術集会(千葉、幕張メッセ) 2013 年 12 月 11 日-13 日
25. Matsumoto N, Kon S, Matsuda T: Identification of a novel alpha9 integrin ligand, lymphotactin. 第 42 回日本免疫学会学術集会(千葉、幕張メッセ) 2013 年 12 月 11 日-13 日
26. Kato M, Togi S, Muromoto R, Kon S, Matsuda T: Crosstalk between STAT3 and NF- $\kappa$ B in TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B signaling. 第 42 回日本免疫学会学術集会(千葉、幕張メッセ) 2013 年 12 月 11 日-13 日.
27. Togi S, Muromoto R, Kon S, Oritani K, Matsuda T: Y14 positively regulates TNF- $\alpha$  induced NF- $\kappa$ B transcriptional activity via interacting RIP1 and TRADD beyond an exon junction complex protein. 第 42 回日本免疫学会学術集会(千葉、幕張メッセ) 2013 年 12 月 11 日-13 日
28. Saitoh K, Kon S, Sekine Y, Muromoto R, Yoshimura A, Oritani K, Matsuda T: The role of signal transducing adaptor protein-2 (STAP-2) in T cell antigen receptor (TCR) signaling. 第 42 回日本免疫学会学術集会(千葉、幕張メッセ) 2013 年 12 月 11 日-13 日
29. 久保果央莉、岩上昌史、室本竜太、今重之、関根勇一、松田正: アダプター分子 STAP-2 による BCR-ABL チロシンキナーゼの制御機構. 第 133 回日本薬学会(横浜、パシフィコ横浜) 2013 年 3 月 27 日-30 日
30. 剛澄仁、志賀要、室本竜太、今重之、松田正: RNA 結合タンパク Y14 による TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B シグナル制御機構の解析. 第 133 回日本薬学会(横浜、パシフィコ横浜) 2013 年 3 月 27 日-30 日
31. 加藤聖弥、剛澄仁、室本竜太、今重之、松田正: TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B シグナル経路における STAT3 と NF- $\kappa$ B のクロストークの解析. 第 133 回日本薬学会(横浜、パシフィコ横浜) 2013 年 3 月 27 日-30 日
32. 紅露ひとみ、今重之、松田正: 細胞内配列の異なる新規変異型  $\alpha$ 4 インテグリンの機能解析. 第 133 回日本薬学会(横浜、パシフィコ横浜) 2013 年 3 月 27 日-30 日
33. 岩上昌史、久保果央莉、室本竜太、今重之、関根勇一、松田正: アダプタータンパク質 STAP-2 による BRK 活性化機構の解析. 第 133 回日本薬学会(横浜、パシフィコ横浜) 2013 年 3 月 27 日-30 日
34. 齋藤浩大、赤坂大地、関根勇一、室本竜太、今重之、松田正: T 細胞受容体シグナルにおけるアダプタータンパク質 STAP-2 の役割. 第 133 回日本薬学会(横浜、パシフィコ横浜) 2013 年 3 月 27 日-30 日
35. 安次富大、赤坂大地、角地彩花、関根勇一、室本竜太、今重之、松田正: アダプター分子 STAP-2 によるアポトーシス制御機構の解析. 第 133 回日本薬学会(横浜、パシフィコ横浜) 2013 年 3 月 27 日-30 日
36. Kon S, Akasaka D, Sekine Y, Muromoto R, Yoshimura A, Matsuda T: STAP-2 regulates T cell antigen receptor signaling. 第 35 回日本分子生物学会年会(福岡、福岡国際会議場) 2012 年 12 月 11 日-14 日
37. Akasaka D, Sekine Y, Muromoto R, Kon S, Yoshimura A, Oritani K, Matsuda T: STAP-2 regulates T cell antigen receptor signaling. 第 41 回日本免疫学会学術集会(神戸、神戸国際会議場) 2012 年 12 月 5 日-7 日
38. Togi S, Muromoto R, Kon S, Oritani K, Matsuda T: An RNA binding protein, Y14 regulates TNF- $\alpha$ -induced NF- $\kappa$ B activation and IL-6 expression. 第 41 回日本免疫学会学術集会(神戸、神戸国際会議場) 2012 年 12 月 5 日-7 日
39. Ishizaki M, Muromoto R, Kon S, Sekine Y, Oritani K, Matsuda T: Tyk2 has a critical role in psoriasis-like skin inflammation in mice. 第 41 回日本免疫学会学術集会(神戸、神戸国際会議場) 2012 年 12 月 5 日-7 日
40. 紅露ひとみ、今重之、松田正: 細胞内配列の異なる新規  $\alpha$ 4 インテグリン変異体の機能解析. 日本薬学会北海道支部第 139 回例会(札幌、札幌コンベンションセンター)、2012 年 12 月 8 日
41. 久保果央莉、室本竜太、今重之、関根勇一、松田正: アダプター分子 STAP-2 による白血病細胞の増殖制御機構の解析. 日本薬学会北海道支部第 139 回例会(札幌、札幌コンベンションセンター)、2012 年 12 月 8 日
42. 安次富大、赤坂大地、角地彩花、関根勇一、室本竜太、今重之、松田正: アダプター分子 STAP-2 によるアポトーシス制御機構の解析. 日本薬学会北海道支部第 139 回例会(札幌、札幌コンベンションセンター)、2012 年 12 月 8 日
43. Muromoto R, Togi S, Kon S, Oritani K, Matsuda T: An RNA binding protein Y14 is a regulator of TNF- $\alpha$ -induced NF- $\kappa$ B activation and IL-6 expression. International Endotoxin and Innate Immunity Society Meeting 2012 (IEIIS2012). (東京、学術総合センター) 2012 年 10 月 23 日-26 日
44. Kon S, Kouro H, Matsuda T: A novel murine  $\alpha$ 4 integrin splicing variant is a specific receptor for VCAM-1, 99<sup>th</sup> Annual Meeting The American Association of Immunologists (Boston, MA) 2012 年 5 月 4 日-8 日

[図書] (計2件)

1. 石崎雅之、室本竜太、今重之、織谷健司、松田正: 乾癬の発症と TYK2. 臨床免疫・アレルギー科、科学評論社、61(2):214-220, 2014
2. 松田正、今重之、室本竜太: 分子標的薬 - がんから他疾患までの治癒を目指して - JAK/STAT シグナル伝達経路を標的とした分子標的薬。日本臨牀、日本臨牀社、70 巻、増刊号 8、P45-51, 2012

[その他]

ホームページ等

[http://www.pharm.hokudai.ac.jp/lab\\_04.html](http://www.pharm.hokudai.ac.jp/lab_04.html)

4B研究成果のプレスリリース

[http://www.hokudai.ac.jp/news/140428\\_pr\\_pharm.pdf](http://www.hokudai.ac.jp/news/140428_pr_pharm.pdf)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

今重之 (KON, Shigeyuki)

北海道大学・大学院薬学研究院・准教授

研究者番号: 90344499