

個 体 機 能 制 御 学 部 門

Department of Immunobiology and Neuroscience

免疫遺伝学分野

Division of Immunogenetics

教授：福井 宣規

Professor : Yoshinori Fukui, M.D., Ph.D

免疫系は「自己」と「非自己」を識別し、非自己成分（微生物、変異タンパク質）をすみやかに生体より排除し、その恒常性を維持するために構築されたシステムである。免疫系が真に生体にとって有益な監視システムとして機能するには、免疫系独自に進化した細胞高次機能の存在が不可欠である。例えば、外来異物やアポトーシス細胞の貪食、リンパ球やマクロファージの遊走、抗原認識といった細胞高次機能は免疫監視機構の根幹をなすものであり、それらはいずれも細胞骨格の再構築により巧妙に制御されている。私達はこれまでに免疫系特異的に発現する CDM ファミリー分子として DOCK2 を同定し、この分子がリンパ球や好中球の遊走や活性化において極めて重要な役割を演じることを明らかにした。本分野では、DOCK2 及びその関連分子を中心に、各種受容体刺激から細胞骨格再構築に至るシグナル伝達を解明し、免疫系の発生、分化、構築や機能発現における各シグナル伝達系の意義を明らかにすると共に、その理解に立脚して、自己免疫疾患、移植片拒絶など現代医学が抱える難治性疾患の新しい治療法、予防法を開発することを目標とし、研究を進めている。

今年度から、相原仁が学術研究員として、新たに研究室に参加した。

A. CDM ファミリー分子を介したシグナル伝達機構の解明とその機能解析

突然変異体を用いた遺伝学的解析より、*Caenorhabditis elegans*（線虫）において生殖巣の形成に重要な遠端細胞（distal tip cell）の移動に関与するいくつかの分子が同定されている。CED-5 もその1つであり、ヒトにおける DOCK180 および *Drosophila melanogaster*（ショウジョウバエ）における Myoblast City (MBC) と相同性を示すことより、これらの分子は現在その頭文字をとって CDM ファミリー分子とよばれている。これら分子はいずれも Rac の上流で機能することで細胞骨格の再構築に関与すると考えられており、細胞運動以外にも CED-5 はアポトーシス細胞の貪食、MBC は筋芽細胞の融合といった種々の細胞機能制御に関与することが知られている。私達は、マウス胸腺 cDNA ライブラリーよりこの CDM ファミリーに属する新しい遺伝子として *DOCK2* を単離し、ノックアウトマウスを作製することで、この分子が Rac 活性化を介してリンパ球の遊走および免疫シナプス形成を制御することを明らかにすると同時に (Nature 412:826-831, 2001; Immunity 19:119-129, 2003; Immunity 21: 429-441, 2004), その欠損によりアロ移植心臓の長期生着が可能になることを実証し (J. Exp. Med. 22:1121-1130, 2005), その低分子阻害剤として CPYPP を開発した (Chem. Biol. 19:488-497, 2012)。また、DOCK2 が好中球の遊走や活性酸素産生

において重要な役割を演じること実証すると共に (J. Cell Biol. 174:647-652, 2006; Science 324:384-387, 2009), アレルギー反応や形質細胞様樹状細胞による I 型インターフェロン産生の制御分子として機能することを明らかにした (Nature Immunol. 8:1067-1075, 2007; J. Exp. Med. 207:721-730, 2010). 哺乳類において, 全部で 11 種類の DOCK ファミリー分子が発現しているおり, これらはその構造や低分子量 G タンパク質に対する特異性から 4 群に分類される. 以上の知見をふまえ, 今年度は以下のような研究を行った.

a. DOCK1 とがん細胞の浸潤・転移・生存

Ras はヒトにおいて最初に同定されたがん遺伝子であり, その変異は, がん全体の 3 分の 1 に及ぶにも関わらず, いまだに有効な治療薬はない. 私達は, DOCK1 を発現できないように遺伝子操作したがん細胞では, Ras に変異があっても, 低栄養条件下での生存性および浸潤能が著しく低下することを見だし, DOCK1 の選択的阻害剤として TBOPP を開発した. TBOPP は, DOCK2 の機能を阻害することなく, DOCK1 に依存したがん細胞の浸潤やマクロピノサイトーシス, 低グルタミン環境下での生存応答をブロックした. さらに, TBOPP をマウスに投与すると, 変異 Ras を有するがん細胞の増殖および転移が抑制できることから, TBOPP は変異 Ras を有するがんを治療するための新たな創薬リードになると期待される. この知見を基に, 親和性や親水性の向上を目指した最適化 (165 個) を実施し, 生化学的および機能的スクリーニングを行った結果, TBOPP より薬効の優れた化合物を新たに開発することに成功した.

b. DOCK2 の抗体産生制御機構の解明

B 細胞の増殖や生存に, 低分子量 G タンパク質 Rac が重要な役割を担っていることが知られているが, その抗体産生における役割は不明である. これまで B 細胞受容体 (BCR) の下流で機能する Rac GEF (グアニンヌクレオチド交換因子) は Vav であると考えられてきたが, Rac 欠損マウスと Vav 欠損マウスの B 細胞の分化に関する表現型が必ずしも一致しないことから, BCR の下流で機能する別の Rac GEF の存在が示唆されてきた. 私達は, BCR 刺激に伴う Rac 活性化が, DOCK2 欠損 B 細胞でほぼ完全に消失することを見出した. DOCK2 を欠損した B 細胞では, 標的細胞上での spreading や BCR マイクロスラスター形成が障害されていた. 野生型の B 細胞を, IL-4 や IL-5 といったサイトカインの存在下で, 抗 IgM F(ab')₂ で刺激すると形質細胞への分化が誘導されるが, DOCK2 欠損 B 細胞では, この反応が著しく障害されていた. 同様の結果は, 抗原特異的 BCR を発現した DOCK2 欠損 B 細胞を, 野生型マウスに移入し, 抗原で刺激した場合にも観察された. さらに, B 細胞特異的に DOCK2 を欠損するコンディショナル KO マウスを作製したところ, 抗原特異的 IgG の産生が障害されていた. 以上より, DOCK2 が BCR の下流で機能する主要な Rac GEF であり, 免疫シナプ

ス形成を介して、形質細胞への分化を制御していることを実証した。

c. DOCK8 とアトピー性皮膚炎

アトピー性皮膚炎は国民の 7~15%が罹患している国民病であり、「痒み」に伴い生活の質が著しく損なわれることから、その対策は急務となっている。IL-31 は、アトピー性皮膚炎発症に重要な痒み物質で、主にヘルパーT 細胞から産生されるが、その産生制御機構は不明であった。私達は、DOCK8 を欠損した患者さんが重篤なアトピー性皮膚炎を発症することに着目し、このタンパク質の機能を解析した。その結果、DOCK8 が発現できないように遺伝子操作したマウスでは、IL-31 の産生が著しく亢進し、重篤な皮膚炎を自然発症することを見いだした。さらにそのメカニズムを詳細に解析したところ、DOCK8 の下流で EPAS1 が作動し、IL-31 産生を誘導していることを発見した。EPAS1 は ARNT という分子と協調して低酸素応答を制御することが知られているが、EPAS1 による IL-31 の産生誘導に ARNT は必要ではなく、別の SP1 という分子が関与していた。一方、EPAS1 は細胞質から核に移行して機能するが、DOCK8 は MST1 という分子を介して、EPAS1 の核への移行を抑制していることを突き止めた。このことから、DOCK8 の下流で EPAS1 が作動し、EPAS1 が IL-31 産生に重要な役割を演じることが明らかになった。そこで最後に、ヒトヘルパーT 細胞における EPAS1 の重要性につき検討を行った。アトピー性皮膚炎患者さんの血清では、健常者に比べて IL-31 の濃度が高値であり、患者さんのヘルパーT 細胞を刺激すると、大量の IL-31 が産生される。しかしながら、この IL-31 の産生は、EPAS1 の発現を抑制することで、著減した。以上より、EPAS1 およびそれに至る経路は、アトピー性皮膚炎の痒みを根元から断つための新たな創薬標的になることが期待される (Nature Commu. 8:13946, 2017)。この知見に基づき、本年度は IL-31 の産生を阻害する化合物のスクリーニングを実施し、ヒット化合物を得た。

B. Jmjd6 の生体機能とその動作原理の解明

Jmjd6 は広義の酸化還元反応を司るタンパク質である。近年、Jmjd6 がタンパク質のリジン水酸化酵素として機能することが報告されているが、Jmjd6 欠損マウスは生後直後に死んでしまうため、生体における機能は不明であった。私達は、Jmjd6 がないと Aire という免疫寛容を誘導する役割を持つタンパク質の発現が著しく抑制され、その結果自己免疫疾患が発症することを見いだした (Nature Commun. 6:8820, 2015)。そこで本年度は、コンディショナル KO マウスを作製し、Jmjd6 の生体機能の解析に着手した。

業績目録

原著論文

1. Tomino T, Tajiri H, Tatsuguchi T, Shirai T, Oisaki K, Matsunaga S, Sanematsu F, Sakata D, Yoshizumi T, Maehara Y, Kanai M, Côté JF, Fukui Y, Uruno T. 2018.
DOCK1 inhibition suppresses cancer cell invasion and macropinocytosis induced by self-activating Rac1P29S mutation.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 497:298-304.
2. Ushijima M, Uruno T, Nishikimi A, Sanematsu F, Kamikaseda Y, Kunimura K, Sakata D, Okada T, Fukui Y. 2018.
The Rac activator DOCK2 mediates plasma cell differentiation and IgG antibody production.
Front Immunol. 9:243.
3. Tajiri H, Uruno T, Shirai T, Takaya D, Matsunaga S, Setoyama D, Watanabe M, Kukimoto-Niino M, Oisaki K, Ushijima M, Sanematsu F, Honma T, Oki E, Shirasawa S, Maehara Y, Kang D, Côté JF, Yokoyama S, Kanai M, Fukui Y. 2017.
Targeting Ras-Driven cancer cell survival and invasion through selective inhibition of DOCK1.
Cell Rep. 19:969-980.
4. Peters LA, Perrigoue J, Mortha A, Iuga A, Song WM, Neiman EM, Llewelly SR, Di Narzo A, Kidd BA, Telesco SE, Zhao Y, Stojmirovic A, Sendeki J, Shammer K, Miotto R, Losic B, Shah H, Lee E, Wang M, Faith JJ, Kasarskis A, Brodmerkel C, Curran M, Das A, Friedman JR, Fukui Y, Humphrey MB, Iritani BM, Sibinga N, Tarrant TK, Argmann C, Hao K, Roussos P, Zhu J, Zhang B, Dobrin R, Mayer LF, Schadt EE. 2017.
A functional genomics predictive network model identifies regulators of inflammatory bowel disease.
Nature Genet. 49:1437-1449.
5. Yamazaki S, Tanaka Y, Araki H, Kohda A, Sanematsu F, Arasaki T, Duan X, Miura F, Katagiri T, Shindo R, Nakano H, Ito T, Fukui Y, Endo S, Sumimoto H. 2017.
The AP-1 transcription factor JunB is required for Th17 cell differentiation.
Sci. Rep. 7:17402.
6. Okumura F, Joo-Okumura A, Obara K, Petersen A, Nishikimi A, Fukui Y, Nakatsukasa K, Kamura T. 2017.
Ubiquitin ligase SPSB4 diminishes cell repulsive responses mediated by EphB2.
Mol. Biol. Cell. 28:3532-3541.
7. Ackerknecht M, Gollmer K, Germann P, Ficht X, Abe J, Fukui Y, Swoger J, Ripoll J, Sharpe J, Stein JV. 2017.
Antigen availability and DOCK2-driven motility govern CD4[±] T cell interactions with dendritic cells in

Vivo.

J. Immunol. 199:520-530.

8. Yanagihara T, Tomino T, Uruno T, Fukui Y. 2017.
Thymic epithelial cell-specific deletion of Jmjd6 reduces Aire protein expression and exacerbates disease development in a mouse model of autoimmune diabetes.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 491:1126.

学会発表

1. Uruno T (2017, 10/10).
Immune regulatory functions of DOCK family proteins in health and diseases.
Pfizer Science Day 2017 「自己免疫・炎症疾患とNASHの革新的な医療ニーズを探る」, 横浜.
2. Yamamura K, Fukui Y (2017, 12/12-12/14).
The transcription factor EPAS1 links DOCK8 deficiency to atopic skin inflammation via IL-31 induction.
第46回日本免疫学会学術集会, 仙台.

脳機能制御学分野

Division of Neurofunctional Genomics

教授：中別府 雄作

Professor : Yusaku Nakabeppu, D.V.M., D. Sc.

生物にとって、その遺伝情報を担うゲノム DNA を細胞から細胞へ、親から子へと正確に伝え維持することは最も基本的な生物学的機能であるが、ゲノム DNA やその前駆体であるヌクレオチドは、酸素呼吸の過程で必然的に発生する活性酸素や生体防御のために生体が能動的に産生する活性酸素によって酸化される危険に常に曝されている。活性酸素に曝された DNA やヌクレオチドは様々な酸化的化学修飾を受けるが、このような酸化損傷は修復、除去されないと突然変異を引き起こすことで細胞のがん化の原因となり、あるいは細胞死を引き起こすことでさまざまな変性疾患の原因となる。

本分野では、活性酸素による非増殖性細胞の障害として「脳・神経細胞死」に、また増殖性細胞の障害として「突然変異と発がん」、さらに「神経新生の異常」に注目して「活性酸素によるゲノム障害とその防御機構」の解明を目指している。神経細胞はその個体の生涯を通して生存し機能する必要があるが、分裂能を欠くため加齢に伴う活性酸素等による障害により変性脱落する運命にある。そのため成体においても神経幹細胞からの新たな神経細胞の供給など神経回路網を保持する機構が幾重にも用意されていると考えられる。成体脳における神経新生は脳虚血や神経興奮毒性などに伴い脳障害が引き起こされた際に著しく亢進する。さらに本分野では、脳における酸化ストレス応答遺伝子として前初期遺伝子群の *Jun*, *Fos* ファミリー遺伝子とその下流で発現が制御される遺伝子群に注目して、「成体脳における脳・神経細胞の運命決定機構」の制御機構の解明を進めている。

平成 29 年度の人事異動は次の通りであった。4 月に, Guianfranco Mazzei Coria, 水野裕理, 沖田絢子が博士課程に進学した。平成 30 年 3 月で、大学院生の春山直樹と古賀祐一郎が単位修得の上退学, 盛子敬と秋本頼子が特別研究員を終了し, 太田詠子が退職した。

A. アルツハイマー病患者およびマウスモデルの脳皮質における遺伝子発現の比較プロファイリングから明らかになったアミロイドーシスと神経炎症の関連

アミロイド β ($A\beta$) および神経原線維変化の蓄積を特徴とするアルツハイマー病 (AD) は、認知症の最も一般的なタイプである。酸化ストレスおよび炎症が、AD の発症および進行において重要な役割を果たすと考えられている。しかしながら、

酸化ストレスと炎症が A β 病理にどのように関与するかは依然として不明である。我々は、AD 患者の脳と *App*^{NL-G-F/NL-G-F} および 3xTg-AD-H マウスモデルを用いて遺伝子発現の種間比較プロファイリングを行った。*App*^{NL-G-F/NL-G-F} およびヒト AD 患者の大脳皮質において共通して発現が変化する遺伝子は、炎症反応または免疫疾患に関連するものであった。*App*^{NL-G-F/NL-G-F} マウスの大脳皮質では、これらの遺伝子群に含まれる AD 関連遺伝子 (*C4a/C4b*, *Cd74*, *Ctss*, *Gfap*, *Nfe2l2*, *Phyhd1*, *S100b*, *Tf*, *Tgfbr2*, および *Vim*) の発現が A β アミロイドーシスの進行およびグリオシスの悪化とともに増加した。一方、3xTg-AD-H およびヒト AD 皮質で共通に発現が変化する遺伝子群は神経疾患と関連するものであった。*App*^{NL-G-F/NL-G-F} マウスの大脳皮質では、ゲノムワイド関連研究によって AD の危険因子として、あるいは遅発性 AD における遺伝子制御ネットワークのノードとして同定されている遺伝子群 (*Abi3*, *ApoE*, *Bin2*, *Cd33*, *Ctsc*, *Dock2*, *Fcer1g*, *Frmd6*, *Hck*, *Inpp5D*, *Ly86*, *Plcg2*, *Trem2*, *Tyrobp*) の発現も変化していた。これらの結果は、大脳皮質 A β アミロイドーシスと神経炎症性応答との間に強い相関があることを示唆する。

B. 慢性の非定型抗精神病薬投与は、成体マウスの海馬における神経新生を増加させる

神経可塑性の変化が統合失調症の病態生理学に寄与することから、抗精神病薬が神経新生あるいは神経前駆細胞の増殖を改善することによって治療効果をもたらす可能性が示唆されている。

我々は、抗精神病薬の慢性投与が成体マウス海馬の神経発生に影響するかどうかを明らかにする目的で、マウスに浸透圧ミニポンプを介してオランザピン、クエチアピン、クロザピン、リスペリドン、アリピプラゾールまたはハロペリドールを 21 日間投与し、次いで 5-ブロモ-2'-デオキシウリジン (BrdU) を全身投与して分裂細胞を標識した。海馬の BrdU 陽性細胞をステレオロジーで定量したところ、アリピプラゾール、クエチアピン、クロザピン、およびオランザピンは、海馬の BrdU 陽性細胞の密度を有意に増加させた。興味深いことに他の抗精神病薬と異なり、ハロペリドールはわずかながらも BrdU 陽性細胞の密度を有意に減少させた。これらの結果は、抗精神病薬の慢性投与による神経新生の改善の差が、少なくとも部分的にその薬理的プロファイルを説明し得ることを示唆している。

本研究は、久留米大学医学部の山田英孝博士のグループとの共同研究の成果で、共同利用・共同研究拠点「多階層生体防御システム研究拠点」の支援を受けて行ったものである。

C. 2-オキソアデノシンは, 2-oxo-ATPの細胞内蓄積とATPの減少を介してp38 MAPK経路非依性の細胞障害を引き起こす

アデノシンの酸化体の1つである2-オキソアデノシン(2-oxo-Ado)は, 細胞障害性を有し, 増殖抑制や細胞死を引き起こすことから抗腫瘍薬としての可能性を持つ。しかしながら, 2-oxo-Adoがどのようにして細胞障害性を発揮するのかは良く分かっていない。我々は非腫瘍細胞としてマウス胎仔由来線維芽細胞株に対する効果を調べ, 2-oxo-Adoが細胞障害を引き起こす機序について検討した。我々は, 2-oxo-Adoによる細胞死は古典的なカスパーゼ依存性のアポトーシスで, アデノシンキナーゼ(ADK)とアデニレートキナーゼ2(AK2)によって触媒される2-oxo-Adoの細胞内で連続したリン酸化を必要とし, その結果として2-oxo-ATPの細胞内蓄積, RNA中の2-oxo-Adoの増加, ATPの枯渇を伴うことを見出した。また, 我々は酸化プリンヌクレオシド三リン酸の加水分解酵素の1つであるMTH1の過剰発現によって, 細胞内の2-oxo-ATP及びRNA中の2-oxo-Adoの蓄積抑制, さらにATPレベルの回復を伴って, 2-oxo-Adoによる細胞障害が阻止されることを示した。また, 我々は2-oxo-Adoはp38 MAPKを活性化することを見出した。しかしながら, Mkk3とMkk6のsiRNAs, またはSB203580以外の複数のp38 MAPK阻害剤による処理では, 2-oxo-Adoによる細胞障害は阻止されなかった。SB203580は細胞内での2-oxo-Adoから2-oxo-AMPへのリン酸化を抑制し, *in vitro*のADKアッセイにおいて直接ADKの活性を阻害したことから, SB203580の効果の一部はADK阻害によるものと考えられた。

D. *Mutyh*欠損マウスにおけるフェントン反応誘発性腎発癌は, ラットモデルよりも少ない染色体異常を示す

鉄過剰を含む酸化的ストレスは, 発癌に関連している。DNA中の主要な酸化修飾塩基である8-オキソグアニンのレベルは, *OGG1*, *MUTYH*および*MTH1*遺伝子によってコードされる3つの異なる酵素によって非常に低く維持される。生殖細胞系列における*MUTYH*の両対立遺伝子不活性化は, *MUTYH*関連ポリポーシスと呼ばれる家族性癌症候群を引き起こすことが知られている。

我々は, *Mutyh*欠損マウスを用いて, ニトリロトリ酢酸第二鉄(Fe-NTA)によって誘発される腎発癌について検討した。野生型C57BL/6マウスは一般に癌耐性であるが, *Mutyh*欠損マウスは, Fe-NTAの反復腹腔内投与により野生型の約4倍の頻度で腎細胞癌(RCC; 26.7%)を発症した。野生型と*Mutyh*欠損マウスともに, Fe-NTA投与に特徴的な悪性腎リンパ腫を発症した。Fe-NTA投与後の腎腫瘍フリーの生存率は野生型と*Mutyh*欠損マウス間でわずかに異なっていた($P = 0.157$)。マイクロアレイを用いた比較ゲノムハイブリダイゼーション解析から, RCCにおいて*p16INKA*の不活性化を伴わない染色体4番および12番におけるヘテロ接合性の喪

失を同定した。これらの結果は、メチル化分析によって確認されたが、遺伝子型間に有意差は示されなかった。リンパ腫では、ゲノム増幅が多い傾向が認められた。プロモーターのメチル化による *Dlk1* の不活性化は、両方の腫瘍の発癌に関与している可能性がある。マウスにおける Fe-NTA 誘発 RCC では、ラットよりも有意にゲノム異常が少なく、顕著な種差が認められた。

本研究は、名古屋大学医学部の豊國伸哉教授のグループとの共同研究で、共同利用・共同研究拠点「多階層生体防御システム研究拠点」の支援を受けて行ったものである。

E. 8-オキソグアニンDNAグリコシラーゼ (OGG1) 欠損は、筋肉における脂質代謝とミトコンドリア代謝の変化を併発する

内在性および外因性の活性酸素に起因する酸化ストレスは、核およびミトコンドリアDNAを含む細胞成分の損傷を引き起こす。酸化的DNA損傷は、DNAグリコシラーゼによって開始される塩基除去修復経路を介して主に修復される。8-オキソグアニンDNAグリコシラーゼ (OGG1) は、最も一般的に形成される酸化的DNA損傷である8-オキソグアニンをはじめとする酸化プリン塩基を認識し切断する。*Ogg1* 遺伝子を欠損したマウスは、高脂肪食誘導性肥満、脂肪肝、およびインスリン抵抗性を含むメタボリックシンドロームに特徴的な複数の症状を有する傾向がある。我々は、*Ogg1* 欠損マウスが骨格筋における脂質取込みおよびミトコンドリア分裂を制御する遺伝子発現の変化を伴い、筋肉における脂質沈着の増加など骨格筋病変を示すことを明らかにした。さらに、TCAサイクルおよび炭水化物および脂質代謝に関与する遺伝子の発現も *Ogg1* 欠損マウスの筋肉において有意に変化していた。*Ogg1* 欠損マウスにおけるこれらの組織変化は、グリップ強度およびトレッドミル耐性など筋肉機能の顕著な低下を伴っていた。

以上のデータは、骨格筋の機能維持においてOGG1が重要な役割を持つことを示している。

本研究は、Department of Nutritional Sciences, Rutgers Universityのグループとの共同研究の成果である。

F. ヒトがん組織における MTH1 の高発現と予後への影響の解析

酸化プリンヌクレオチド三リン酸分解酵素 MutT ホモログ 1 (MTH1) は、ヌクレオチドプール中の 8-oxo-dGTP を一リン酸とピロリン酸に分解し、ヌクレオチドプールを浄化する。これまでに、MTH1 が非小細胞肺癌 (NSCLC) 細胞株の腫瘍増殖と浸潤に関連していることが報告されている。しかし、NSCLC 患者における MTH1 の役割は未だ不明である。

NSCLC の手術を受けた 2 つの患者コホートを後向きに調査した。197 人の患者からなる 1 つのコホートにおいて、MTH1 の発現と臨床病理学的因子および予後との関連を分析した。41 人の患者からなる別のコホートでは、腫瘍における MTH1 の発現と血清の酸化ストレスレベル (diacron-reactive oxygen metabolites [d-ROMs] 試験で評価) と患者の抗酸化能 (biological antioxidant potential [BAP] 試験で評価) の関係を分析した。免疫組織化学を用いて合計 238 人の患者について、MTH1 タンパク質レベルを評価した。

第一コホートの 197 人の患者のうち、111 人 (56.3%) が高い MTH1 発現を示し、86 人 (43.7%) は低い MTH1 発現を示した。男性、喫煙習慣 (≥ 20 パック年)、扁平上皮癌、病理学的病期 ($\geq II$)、腫瘍径 ($\geq 30\text{mm}$)、リンパ節転移、胸膜浸潤、リンパ浸潤および血管浸潤は、MTH1 発現と高い相関を示した ($p < 0.05$)。MTH1 高発現群は MTH1 低発現群よりも有意に予後が悪かった (5 年生存率: 81.6% 対 92.3%, $p = 0.0011$; 5 年無病生存率: 55.0% 対 83.7%, $p = 0.0002$)。d-ROM および BAP 試験値は、MTH1 高発現群で有意に高かった ($p < 0.05$)。

この研究は、MTH1 タンパク質の発現が NSCLC の悪性度および患者の予後不良と密接に関連していることを示しており、MTH1 が NSCLC の新規治療標的となる可能性を示したものである。

本研究は、医学研究院 消化器・総合外科のグループとの共同研究の成果である。

G. 統合失調症における血清ガレクチン-3 レベルの上昇と炎症の関連

これまで、ガレクチン-3 は中枢神経系の炎症過程に関与しており、一方で神経炎症は統合失調症の病因に関与している可能性があることが報告されている。しかし、統合失調症と様々なガレクチンとの関連は不明であった。

本研究では、ガレクチン (μ -ガラクトシドに結合するレクチンタンパク質) と慢性統合失調症との関連を明らかにする目的で、統合失調症患者 36 名および健常対照群 36 名を解析した。統合失調症の症状は、Brief Psychiatry Rating Scale (BPRS) を用いて評価した。血清ガレクチン-1 およびガレクチン-3 のレベルを ELISA を用いて評価し、患者対象群間で比較した。BPRS スコアと各ガレクチンレベルとの間の相関解析を行った。

血清ガレクチン-3 のレベルは統合失調症患者では対照群より有意に高かった ($p = 0.009$, $d = 0.640$) が、血清ガレクチン-1 のレベルは、群間で有意差がなかった ($p = 0.513$)。血清ガレクチン-3 のレベルと総 BPRS スコアとの間に有意な相関は認められなかったが、血清ガレクチン-3 のレベルと BPRS の陽性症状スコアとの間に有意な正の相関が見られた ($\rho = 0.355$; $p = 0.033$)。さらに、血清ガレクチン-3 のレベルと BPRS の負の症状スコアとの間に有意な負の相関が確認された。

(rho = -0.387; p = 0.020) .

統合失調症患者において血清ガレクチン-3 のレベルが対照群と比較して高いことから、統合失調症における炎症の関与が示唆される。

本研究は、基幹教育院 学修・健康支援部門（梶谷 康介 准教授）との共同研究の成果である。

業績目録

原著論文

1. Hommyo R, Suzuki SO, Abolhassani N, Hamasaki H, Shijo M, Maeda N, Honda H, Nakabeppu Y, and Iwaki T. 2018.
Expression of CRYM in different rat organs during development and its decreased expression in degenerating pyramidal tracts in amyotrophic lateral sclerosis.
Neuropathol, in press (doi:10.1111/neup.12466).
2. Zhang XY, Yanagi Y, Sheng Z, Nagata K, Nakayama K, and Taguchi T. 2018.
Regeneration of diaphragm with bio-3D cellular patch.
Biomaterials 167: 1-14.
3. Izumi H, Shinoda Y, Saito T, Saido T, Sato K, Yabuki Y, Matsumoto Y, Kanemitsu Y, Tomioka Y, Abolhassani N, Nakabeppu Y, and Fukunaga K. 2018.
The disease-modifying drug candidate SAK3 improves cognitive impairment and inhibits amyloid beta deposition in *App* knock-in mice.
Neuroscience 377, 87-97.
4. Shijo M, Honda H, Suzuki SO, Hamasaki H, Hokama M, Abolhassani N, Nakabeppu Y, Ninomiya T, Kitazono T, Iwaki T. 2018.
Association of adipocyte enhancer-binding protein 1 with Alzheimer's disease pathology in human hippocampi.
Brain Pathol 28, 58-71.
5. Seifermann M, Ulges A, Bopp T, Melcea S, Schafer A, Oka S, Nakabeppu Y, Klungland A, Niehrs C, Epe B. 2017.
Role of the DNA repair glycosylase OGG1 in the activation of murine splenocytes.
DNA Repair 58, 13-20.
6. Castillo E, Leon J, Mazzei G, Abolhassani N, Haruyama N, Saito T, Saido T, Hokama M, Iwaki T, Ohara T, Ninomiya T, Kiyohara Y, Sakumi K, LaFerla FM, Nakabeppu Y. 2017.

- Comparative profiling of cortical gene expression in Alzheimer's disease patients and mouse models demonstrates a link between amyloidosis and neuroinflammation.
Sci Rep 7, 17762.
7. Li GH, Akatsuka S, Chew SH, Jiang L, Nishiyama T, Sakamoto A, Takahashi T, Futakuchi M, Suzuki H, Sakumi K, Nakabeppu Y, Toyokuni S. 2017.
Fenton reaction-induced renal carcinogenesis in Mutyh-deficient mice exhibits less chromosomal aberrations than the rat model.
Pathol Int 67, 564-574.
 8. Chikama K, Yamada H, Tsukamoto T, Kajitani K, Nakabeppu Y, Uchimura N. 2017.
Chronic atypical antipsychotics, but not haloperidol, increase neurogenesis in the hippocampus of adult mouse.
Brain Res 1676, 77-82.
 9. Asada S, Ohta E, Akimoto Y, Abolhassani N, Tsuchimoto D, Nakabeppu Y. 2017.
2-Oxoadenosine induces cytotoxicity through intracellular accumulation of 2-oxo-ATP and depletion of ATP but not via the p38 MAPK pathway.
Sci Rep 7, 6528.
 10. Vartanian V, Tumova J, Dobrzyn P, Dobrzyn A, Nakabeppu Y, Lloyd RS, Sampath H. 2017.
8-oxoguanine DNA glycosylase (OGG1) deficiency elicits coordinated changes in lipid and mitochondrial metabolism in muscle.
PLoS One 12, e0181687.
 11. Kajitani K, Yanagimoto K, Nakabeppu Y. 2017.
Serum galectin-3, but not galectin-1, levels are elevated in schizophrenia: implications for the role of inflammation.
Psychopharmacology 234, 2919-2927.
 12. Fujishita T, Okamoto T, Akamine T, Takamori S, Takada K, Katsura M, Toyokawa G, Shoji F, Shimokawa M, Oda Y, Nakabeppu Y, Maehara Y. 2017.
Association of MTH1 expression with the tumor malignant potential and poor prognosis in patients with resected lung cancer.
Lung Cancer 109, 52-57.
 13. Yoshii Y, Inoue T, Uemura Y, Iwasaki Y, Yada T, Nakabeppu Y, Noda M. 2017.
Complexity of Stomach-Brain Interaction Induced by Molecular Hydrogen in Parkinson's Disease Model Mice.
Neurochem Res 42, 2658-2665.

総説

1. Nakabeppu Y, Ohta E, Abolhassani N. 2017.
MTH1 as a nucleotide pool sanitizing enzyme: Friend or foe?
Free Radic Biol Med 107, 151-158.
2. 中別府雄作
活性酸素による核酸の酸化と老化関連疾患－発がんから神経変性まで－
実験医学 Vol.36, No.5, 161-170.

学会発表

1. Guianfranco Mazzei, Kunihiko Sakumi, Yusaku Nakabeppu (2017/12/14)
Impaired hippocampal neurogenesis in APP mouse model of Alzheimer disease
Third International meeting in Bioscience (Young Peruvian Scientist Network), Lima, Peru
2. Yusaku Nakabeppu, Sugako Oka, Julio Leon, Nona Abolhassani, Tomomi Ide, Dongchon Kang (2017, 12/6 - 12/9)
Protection of mitochondrial DNA from oxidative damage effectively blocks the mitochondria-mediated vicious cycle of Alzheimer's disease
Consortium of Biological Sciences 2017, Kobe
3. 本名 嶺治, 鈴木 諭, 濱崎 英臣, 本田 裕之, 北川 玲華, 司城 昌大, 前田 教寿, Nona Abolhassani, 中別府 雄作, 岩城 徹 (2017, 12/6 - 12/9)
ラット脳発生およびヒト筋萎縮性側索硬化症におけるCRYMの発現変化
2017年度生命科学系学会合同年次大会, 神戸
4. 作見 邦彦, 大野 みずき, 中別府 雄作 (2017, 12/6 - 12/9)
遺伝性疾患自然発症モデル動物としてのmutator mouse
2017年度生命科学系学会合同年次大会, 神戸
5. 續 輝久, 大野 みずき, 鷹野 典子, 田口 健一, 中別府 雄作, 中津 可道 (2017, 12/6 - 12/9)
DNA修復遺伝子欠損マウスを用いた酸化ストレス誘発発がんに関する研究
2017年度生命科学系学会合同年次大会, 神戸
6. 春山 直樹, 作見 邦彦, 加藤木 敦央, 土本 大介, 中別府 雄作 (2017, 12/6 - 12/9)
側坐核・カレハ島の新生GABAニューロンへの8-オキソグアニンの蓄積は加齢マウスの多動の原因となる
2017年度生命科学系学会合同年次大会, 神戸
7. Yusaku Nakabeppu, Naoki Haruyama, Guianfranco Mazzei, Ryouhei Ikegami, Nona Abolhassani (2017, 12/4 - 12/6)

Molecular Pathophysiology of Impaired Glucose Metabolism, Mitochondrial Dysfunction, and Oxidative DNA Damage in Alzheimer's Disease Brain

The 5th Annual World Congress of Geriatrics and Gerontology 2017, Fukuoka

8. Naoki Haruyama, Kunihiro Sakumi, Atsuhisa Katogi, Daisuke Tsuchimoto, Yusaku Nakabeppu (2017, 10/31 - 11/1)

Accumulation of 8-oxoguanine in the nuclei of newly-generated GABAergic neurons in the nucleus accumbens and islands of Calleja contributes to locomotor hyperactivity in aged mice

The 27th Hot Spring Harbor International Symposium, 福岡

9. 大野 みずき, 鷹野 典子, 佐々木 史子, 作見 邦彦, 中別府 雄作, 中津 可道, 續 輝久 (2017, 10/25 - 10/28)

遺伝性大腸がんモデルマウスにおける酸化ストレス誘発がんと体細胞突然変異の解析

日本放射線影響学会 第60回大会, 千葉

10. 藤井 敬之, 山崎 亮, 飯沼 今日子, 土本 大介, 齋藤 万有, 城戸 瑞穂, 前田 教寿, 相島 慎一, 中別府 雄作, 吉良 潤一 (2017, 10/6 - 10/7)

IgG2抗Plexin D1抗体は免疫介在性神経障害性疼痛の新規バイオマーカーである

第29回日本神経免疫学会学術集会札幌

11. 大野 みずき, 鷹野 典子, 高野 京子, 作見 邦彦, 中別府 雄作, 中津 可道, 續 輝久 (2017, 9/28 - 9/30)

Somatic mutation analysis of oxidative stress-induced colon cancer model

第76回日本癌学会学術総会, 横浜

12. 赤塚 慎也, 李 光華, 作見 邦彦, 中別府 雄作, 二口 充, 鈴木 拓, 豊國 伸哉 (2017, 9/28 - 9/30)

Ferric nitrilotriacetate induced renal tumorigenesis in MUTYH-deficient mice

第76回日本癌学会学術総会, 横浜

13. T. Fujii, R. Yamasaki, K. Inuma, D. Tsuchimoto, M. Kido, S. Aishima, Y. Nakabeppu, J.I. Kira (2017, 9/16 - 9/21)

Anti-plexin D1 autoantibody-associated neuropathic pain syndrome is responsive to immunotherapies

The XXIII World Congress of Neurology (WCN 2017), Kyoto

14. Naoki Haruyama, Atsuhisa Katogi, Kunihiro Sakumi, Daisuke Tsuchimoto, Yusaku Nakabeppu (2017, 7/7 - 7/10)

Nuclear accumulation of 8-oxoguanine in nucleus accumbens neurons contributes to age-related locomotor hyperactivity in Mth1/Ogg1-double knockout mice

九州大学教育改革シンポジウム2017, 福岡

15. 中別府 雄作 (2017, 7/1 - 7/2)
アルツハイマー病脳におけるインスリン産生・応答系の破綻とミトコンドリア機能障害
医療薬学フォーラム 2017/第25回クリニカルファーマシーシンポジウム, 鹿児島
16. 中別府 雄作 (2017, 6/14 - 6/16)
アルツハイマー病脳におけるミトコンドリア機能障害と炎症応答に起因する酸化ストレスの分子病態
第59回日本老年医学会学術集会, 名古屋
17. T. Fujii, R. Yamasaki, K. Inuma, D. Tsuchimoto, M. Kido, S. Aishima, Y. Nakabeppu, J.I. Kira (2017, 6/8 - 6/11)
Anti-plexin D1 autoantibody-associated neuropathic pain syndrome is responsive to immunotherapies
The 59th Annual Scientific Meeting of the American Headache Society, Boston, MA, USA.
18. Yusaku Nakabeppu (2017, 5/17 - 5/21)
Oxidative DNA damage and repair in Alzheimer's disease brain
6th US-Japan DNA Repair Meeting, Clark-Kerr Campus, Berkeley, CA, USA.