細　胞　機　能　制　御　学　部　門

Department of Molecular and Cellular Biology

分子医科学分野

Division of Cell Biology

教　授：中山　敬一
Professor：Keiichi Nakayama, M.D., Ph.D.

分子医科学分野（旧分子発現制御学分野）では，細胞の基本的性質である細胞周期と細胞死を制御する分子メカニズムを，遺伝学的・生化学的・細胞生物学的・発生工学的手法を用いて研究を進めている．つまり細胞周期や細胞死の制御に関わっていると推測される分子の遺伝子を単離同定し，最終的にはその遺伝子を破壊したマウス（ノックアウトマウス）を人工的に作製し，その異常を調べることによって，その分子の生理的役割を個体レベルで明らかにしようというものである．同時に最新のプロテオミクス技術を駆使して，これらの変異マウスにおけるタンパク質の異常を網羅的に解析している．つまり遺伝学と生化学の両面から生物現象に迫るという手法を用いて，細胞の分化段階特異的な細胞周期と細胞死の制御因子の量的制御機構を，選択的タンパク質分解の視点から取り組んでいる．またこれらの異常がどのように発癌に関与するかという分子メカニズムの解明から，がんに対する根本的治療法の確立を目指している．

分子医科学分野は，中山敬一教授（主幹教授），松本有樹修准教授，片山雄太助教の教員を中心に，学振特別研究員（RPD）1 名，学術研究員 2 名，大学院生 17 名（博士課程 15 名，修士課程 2 名），テクニカルスタッフ 5 名，共同研究員 2 名の体制で研究を進めている（2020 年 3 月 31 日現在）．

人事異動について，2019 年 4 月より弓本佳苗学術研究員を学振特別研究員（RPD）に採用した．また 2019 年 4 月より須賀原修（九州大学医学部医学科・卒），古賀大介（佐賀大学医学部小児科学）が大学院博士課程に入学した．

次いで退職者として，2019 年 9 月末にテクニカルスタッフの中山明日香が退職した．2019 年 10 月末に押川清孝，高見知代学術研究員が新潟大学教育研究院医歯学系（それぞれ准教授，特任助手）として転出した（引き続き共同研究員として所属）．また 2019 年 3 月末に大学院生博士課程の川村敦生（金沢大学医学部へ転出）と山内悠平（京都大学理学部へ転出）修士課程の白石大智と立石千瑳が卒業した．

Ａ．がん代謝におけるグルタミン由来窒素利用の変化の研究

生体内で生じたがん細胞は様々な生体内環境に対して適応することで生き残り，より悪性度の高いがん細胞へと進化する．がん細胞において好気的解糖（ワールブルグ効果）などのグルコース代謝におけるネットワーク構造変化（＝代謝リモデリング）が生じていることは古くから知られており，特に高酸素下条件における乳酸産生の増

加はワールブルグ効果として約 90 年前に発見された．このように環境適応によるがん代謝リモデリングはがんの生存戦略に貢献していると信じられている．われわれはがんの悪性進展過程における代謝リモデリングを明らかにする目的で，c-Myc トランスフォームヒト線維芽細胞を試験管内で悪性誘導したがん悪性進展モデルを構築し，われわれが独自に開発した次世代プロテオミクス技術である iMPAQT 法を用いて全代謝酵素の網羅的定量解析を実施した．その結果，がんの悪性化においてグルタミンの窒素原子を核酸前駆体に転移させる PPAT を始めとする核酸合成経路の代謝酵素群の発現上昇が見られた．逆に，グルタミンから窒素原子を取り除き，残りを TCA 回路に補充する GLS1 の発現低下が確認された．この PPAT/GLS1 比の増加は大腸がんや胃がんなどの腸管系由来腫瘍を除くほとんど全てのがんで認められた．次に，安定同位体標識グルタミンをがん細胞に取り込ませ，メタボローム解析を行ったところ，悪性進展に伴いグルタミンの核酸合成経路への利用が亢進していることが明らかとなった．さらに，PPAT を過剰発現させたヒトがん細胞株はヌードマウスにおける腫瘍形成能を亢進させ，一方で GLS1 の過剰発現は腫瘍形成能を抑制した．更に，公共データベースより得られたがん患者のトランスクリプトームデータを基にヒトがんのハザード比を統合解析した結果,GLS1 と比較し PPAT が予後に強く影響する因子であることが判明した．近年，GLS1 はがんの予後に影響する因子として報告されており，その阻害薬が治験段階にあるが，われわれの結果は GLS1 阻害薬はがん治療には効果がない（むしろ逆の作用がある）可能性を示唆する．以上の結果より，グルタミンが積極的に核酸合成に利用される代謝運命が，がんの悪性進展に必須の代謝機構であることが明らかとなった．

Ｂ．人工知能を利用した乳がんの予後規定因子の研究

先進国の主要な死因はがんであり，特に乳がんは女性で最も罹患率が高いがんである（8 人に 1 人の女性が生涯で乳がんに罹患すると言われている）．がんの病期を正確に判断することは予後の推定や治療方針の決定に不可欠である．今までにいくつかの乳がん患者に対する予後予測分子スコアが開発されているが，それらは全生存率（OS）を予測することができず，またエストロゲン受容体やリンパ節転移の状態などの条件が合う限られたサブタイプにしか適用できない．われわれは公開データを統合してメタ解析を行い，9000 人規模の乳がん患者について網羅的に OS 予測に使える遺伝子を同定した．さらに機械学習とニューラルネットワークを組み合わせ，23 個の遺伝子からなる予後予測スコア（mPS）を開発した．この mPS システムは，ほとんど全ての乳がんサブセットに適用でき，従来の臨床ステージ分類よりも優れている．この mPS と臨床病期を組み合わせると，さらに精度の高い予測が可能になることが明らかとなった．さらにわれわれのスコアが化学療法の要否の決定にも使えることがわかった．この大規模解析と人工知能を組み合わせたアプローチは，乳がん患者の適切な治療選択を容易にするだけでなく，この疾患の複雑な性質について新たな知見を与えてくれる．

業績目録

原著論文

1. Muto, Y., Moroishi, T., Ichihara, K., Nishiyama, M., Shimizu, H., Eguchi, H., Moriya, K., Koike, K., Mimori, K., Mori, M., Katayama, Y., Nakayama, K. I. (2019, Apr).
   Disruption of FBXL5-mediated cellular iron homeostasis promotes liver carcinogenesis.
   J. Exp. Med., 216, 950-965.
2. Sugiyama, S., Yumimoto, K., Inoue, I., Nakayama, K. I. (2019, May).
   SCF^{Fbxw7} ubiquitylates KLF7 for degradation in a manner dependent on GSK-3-mediated phosphorylation.
   Genes Cells, 24, 354-365.
3. Shimizu, H., Nakayama, K. I. (2019, Aug).
   A 23 gene-based molecular prognostic score precisely predicts overall survival of breast cancer patients.
   EBioMedicine, 46, 150-159.
4. Honda, H., Matsumoto, M., Shijo, M., Hamasaki, H., Sadashima, S., Suzuki, S. O., Aishima, S., Kai, K., Nakayama, K. I., Sasagasako, N., Iwaki, T. (2019, Oct).
   Frequent detection of pituitary-derived PrPres in human prion diseases.
   J. Neuropathol. Exp. Neurol., 78, 922-929.
5. Takii, R., Fujimoto, M., Matsumoto, M., Srivastava, P., Katiyar, A., Nakayama, K. I., Nakai, A. (2019, Dec).
   The pericentromeric protein shugoshin 2 cooperates with HSF1 in heat shock response and RNA Pol II recruitment.
   EMBO J., 38, e102566.
6. Matsuhisa, K., Saito, A., Cai, L., Kaneko, M., Okamoto, T., Sakaue, F., Asada, R., Urano, F., Yanagida, K., Okochi, M., Kudo, Y., Matsumoto, M., Nakayama, K. I., Imaizumi, K. (2020, Jan).
   Production of BBF2H7-derived small peptide fragments via endoplasmic reticulum stress-dependent regulated intramembrane proteolysis.
   FASEB J., 34, 865-880.
7. Laukoter, S., Beattie, R., Pauler, F. M., Amberg, N., Nakayama, K. I., Hippenmeyer, S. (2020, Jan).
   Imprinted Cdkn1c genomic locus cell-autonomously promotes cell survival in cerebral cortex development.
   Nat. Commun., 11, 195.
8. Takahashi, H., Ranjan, A., Chen, S., Suzuki, H., Shibata, M., Hirose, T., Hirose, H., Sasaki, K., Abe, R., Chen, K., He, Y., Zhang, Y., Takigawa, I., Tsukiyama, T., Watanabe, M., Fujii, S., Iida,

M., Yamamoto, J., Yamaguchi, Y., Suzuki, Y., Matsumoto, M., Nakayama, K. I., Washburn, M. P., Saraf, A., Florens, L., Sato, S., Tomomori-Sato, C., Conaway, R. C., Conaway, J. W., Hatakeyama, S. (2020, Feb).
The role of Mediator and Little Elongation Complex in transcription termination.
Nat. Commun., 11, 1063.

9. Kodama, M., Oshikawa, K., Shimizu, H., Yoshioka, S., Takahashi, M., Izumi, Y., Bamba, T., Tateishi, C., Tomonaga, T., Matsumoto, M., Nakayama, K. I. (2020, Mar).
A shift in glutamine nitrogen metabolism contributes to the malignant progression of cancer.
Nat Commun., 11, 1320. doi: 1310.1038/s41467-41020-15136-41469.

10. Oshikawa, K., Matsumoto, M., Kodama, M., Shimizu, H., Nakayama, K. I. (2020, Mar).
A fail-safe system to prevent oncogenesis by senescence is targeted by SV40 small T antigen.
Oncogene, 39, 2170-2186.

11. Masuda, T., Noda, M., Kogawa, T., Kitagawa, D., Hayashi, N., Jomori, T., Nakanishi, Y., Nakayama, K. I., Ohno, S., Mimori, K. (2020, Mar).
Phase I dose-escalation trial to repurpose propagermanium, an oral CCL2 inhibitor, in patients with breast cancer.
Cancer Sci., 111, 924-931.

12. Wakabayashi, Y., Tamura, Y., Kouzaki, K., Kikuchi, N., Hiranuma, K., Menuki, K., Tajima, T., Yamanaka, Y., Sakai, A., Nakayama, K. I., Kawamoto, T., Kitagawa, K., Nakazato, K. (2020, Apr).
Acetaldehyde dehydrogenase 2 deficiency increases mitochondrial ROS emission and induces mitochondrial protease Omi/HtrA2 in skeletal muscle.
Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol., 318, R677-R690.

13. Kawamura, A., Katayama, Y., Nishiyama, M., Shoji, H., Tokuoka, K., Ueta, Y., Miyata, M., Isa, T., Miyakawa, T., Hayashi-Takagi, A., Nakayama, K. I. (2020).
Oligodendrocyte dysfunction due to Chd8 mutation gives rise to behavioral deficits in mice.
Hum. Mol. Genet., in press.

14. Kito, Y., Matsumoto, M., Hatano, A., Takami, T., Oshikawa, K., Matsumoto, A., Nakayama, K. I. (2020).
Cell cycle-dependent localization of the proteasome to chromatin.
Sci. Rep., in press.

15. Nakagawa, T., Hattori, S., Nobuta, R., Kimura, R., Nakagawa, M., Matsumoto, M., Nagasawa, Y., Funayama, R., Miyakawa, T., Inada, T., Osumi, N., Nakayama, K. I., Nakayama, K. (2020).
The autism-related protein SETD5 controls neural cell proliferation through epigenetic regulation of rDNA expression.
iScience, in press.

総説

1. Yumimoto, K., Sugiyama, S., Mimori, K., Nakayama, K. I. (2019, Jul).
   Potentials of C-C motif chemokine 2-C-C chemokine receptor type 2 blockers including propagermanium as anticancer agents.
   Cancer Sci., 110, 2090-2099.
2. Nakagawa, T., Nakayama, K., Nakayama, K. I. (2020).
   Knockout Mouse Models Provide Insight into the Biological Functions of CRL1 Components.
   Adv. Exp. Med. Biol., 1217, 147-171.
3. Masuda, T., Tsuruda, Y., Matsumoto, Y., Uchida, H., Nakayama, K. I., Mimori, K. (2020, Jan).
   Drug repositioning in cancer: The current situation in Japan.
   Cancer Sci., 19, 14318.
4. Yumimoto, K., Nakayama, K. I. (2020, Feb).
   Recent insight into the role of FBXW7 as a tumor suppressor.
   Semin. Cancer Biol., 27, 017.
5. Hui, K., Katayama, Y., Nakayama, K. I., Nomura, J., Sakurai, T. (2020, Mar).
   Characterizing vulnerable brain areas and circuits in mouse models of autism: Towards understanding pathogenesis and new therapeutic approaches.
   Neurosci. Biobehav. Rev., 110:77-91.
6. Shimizu, H., Nakayama, K. I. (2020).
   Artificial intelligence in oncology.
   Cancer Sci., in press.

学会発表

1. 中山敬一．(2019, 8/1).
   がん代謝における窒素利用シフト：第二のワールブルグ効果の発見．（招待講演）
   第 7 回がんと代謝研究会，仙台.
2. Nakayama, K. I. (2019, 9/16).
   Next-generation proteomics unveils a global landscape of cancer metabolism: Discovery of the "second" Warburg effect. (Invited Speaker)
   RIKEN-Max Planck Joint Research Center for Systems Chemical Biology 7th Symposium, Kreuth, Germany.
3. 中山敬一．(2019, 9/27).
   近未来のがん研究：オミクスと人工知能によるデータドリブン科学の時代．（パネルディスカッション）
   第 78 回日本癌学会学術総会，京都.
4. 中山敬一．(2019, 9/28).

次世代プロテオミクスが拓くがん研究の新時代：第二のワールブルグ効果の発見.（モーニングレクチャー）
第 78 回日本癌学会学術総会，京都.

5. Nakayama, K. I., Kodama, M., Matsumoto, M. (2019, 11/19).
A metabolic shift in nitrogen flux from glutamine contributes to malignant progression of cancer: Discovery of the SECOND Warburg effect.
Cell Symposia: Hallmarks of Cancer, Seattle, WA.

6. Oka, T., Higa, T., Nakayama, K. I. (2019, 11/19).
p57 identifies quiescent cancer stem cells in intestinal tumor: Towards development of an eradicative strategy to cancer treatment.
Cell Symposia: Hallmarks of Cancer, Seattle, WA.

7. Sugiyama, S., Yumimoto, K., Nakayama, K. I. (2019, 11/19).
Formation of a lymphocyte-independent anti-metastatic environment in the lung.
Cell Symposia: Hallmarks of Cancer, Seattle, WA.

8. 中山敬一．(2019, 11/22).
次世代プロテオミクスが拓く医学生物学の新地平：90 年来のがんの謎を解く.（特別講演）
Hepato-Diabetology Conference，東京.

9. 仁田暁大，武藤義治，片山雄太，松本有樹修，西山正章，中山敬一．(2019, 12/3).
自閉症関連遺伝子 CHD8 は造血幹細胞の分化に寄与する.
第 42 回日本分子生物学会年会，福岡.

10. 片山雄太，川村敦生，中山敬一．(2019, 12/3).
CHD8 変異マウスを用いた自閉症発症メカニズムの解明.（ワークショップ）
第 42 回日本分子生物学会年会，福岡.

11. 澤田高志，清水秀幸，山内悠平，中山敬一．(2019, 12/3).
腫瘍進展を抑制し予後に関わるマイクロ RNA miR-139 の同定.
第 42 回日本分子生物学会年会，福岡.

12. 松崎芙美子，宇田新介，山内幸代，松本雅記，曽我朋義，前原一満，大川恭行，中山敬一，黒田真也，久保田浩行．(2019, 12/3).
時系列トランスオミクス解析.（ワークショップ）
第 42 回日本分子生物学会年会，福岡.

13. 小玉学，押川清孝，清水秀幸，吉岡進，高橋政友，和泉自泰，馬場健史，朝長毅，松本雅記，中山敬一．(2019, 12/3).
核酸合成経路へのグルタミン代謝シフトはヒトがんの悪性化を可能とする.
第 42 回日本分子生物学会年会，福岡.

14. 和田玲緒名，弓本佳苗，中山敬一．(2019, 12/4).
がん細胞由来の液性因子はマウス胎仔線維芽細胞からの G-CSF 産生を上昇させる.

第 42 回日本分子生物学会年会，福岡.

15. 比嘉綱己，沖田康孝，松本有樹修，中山省悟，武石昭一郎，中津海洋一，中山敬一．(2019, 12/4).
p57 陽性細胞の追跡により明らかとなった消化管上皮の非職業的幹細胞.
第 42 回日本分子生物学会年会，福岡.

16. 木藤有紀，松本雅記，幡野敦，押川清孝，松本有樹修，中山敬一．(2019, 12/4).
プロテアソームは細胞周期依存的にクロマチンに結合する．（ワークショップ）
第 42 回日本分子生物学会年会，福岡.

17. 松本有樹修，見世慎太朗，仁田暁大，中山敬一．(2019, 12/4).
Long non-coding RNA の解析から明らかとなったポリペプチドワールド．（ワークショップ）
第 42 回日本分子生物学会年会，福岡.

18. 塚本康寛，古寺哲幸，福間剛士，中山敬一，西山正章．(2019, 12/4).
クロマチンリモデリング因子 CHD8 の動態追跡による自閉症の発症メカニズムの解明.
第 42 回日本分子生物学会年会，福岡.

19. 山内悠平，仁田暁大，西山正章，武藤義治，清水秀幸，中津海洋一，中山敬一．(2019, 12/4).
Skp2 は胎盤幹細胞の細胞周期を制御する.
第 42 回日本分子生物学会年会，福岡.

20. 清水秀幸，中山敬一．(2019, 12/4).
機械学習の医療および生命科学への活用．（シンポジウム）
第 42 回日本分子生物学会年会，福岡.

21. 弓本佳苗，中山敬一．(2019, 12/4).
がん細胞が抗 PD-1/PD-L1 免疫治療を免れるための分子経路の探索.
第 42 回日本分子生物学会年会，福岡.

22. 中山敬一．(2019, 12/5).
次世代プロテオミクスによって明らかとなったがん代謝ダイナミクス：第二のワールブルグ効果の発見．（シンポジウム）
第 42 回日本分子生物学会年会，福岡.

23. 藤沼駿，中津海洋一，中山敬一．(2019, 12/5).
mTORC1 下流の転写因子 FOXK1 は脂肪肝炎の病態を制御する．（ワークショップ）
第 42 回日本分子生物学会年会，福岡.

24. 中津海洋一，白根道子，中山敬一．(2019, 12/5).
PP2AB56 は核内転写因子 FOXK1 の mTORC1 依存的脱リン酸化に寄与する.
第 42 回日本分子生物学会年会，福岡.

25. 岡毅寛，比嘉綱己，沖田康孝，中山敬一．(2019, 12/5).
p57 は正常腸管・腸管腫瘍において静止状態幹細胞を特定する.

第 42 回日本分子生物学会年会，福岡.

26. 見世慎太朗，松本有樹修，市原知哉，清水秀幸，高橋政友，和泉自泰，馬場健史，宮田治彦，嶋田圭祐，伊川正人，中山敬一．(2019, 12/5).
精子特異的な2つの新規ポリペプチドはVDACの機能と精子ミトコンドリアの形態形成を制御する．（ワークショップ）
第 42 回日本分子生物学会年会，福岡.

27. 立石千瑳，松本雅記，中山敬一．(2019, 12/6).
転写因子 c-Myc と相互作用するタンパク質の効果的な同定法の開発.
第 42 回日本分子生物学会年会，福岡.

28. 高橋秀尚，Ranjan, A.，鈴木秀文，阿部竜太，廣瀬智威，佐々木和教，山口雄輝，中山敬一，Conaway, J.，Conaway, R.，畠山鎮次．(2019, 12/6).
メディエーター複合体による転写終結制御機構の解明．（ワークショップ）
第 42 回日本分子生物学会年会，福岡.

29. 唐栄浩，松本有樹修，中山敬一．(2019, 12/6).
脳特異的に発現する新規ポリペプチドによる HDAC3 複合体と社会的行動の調節.
第 42 回日本分子生物学会年会，福岡.

30. 白石大智，片山雄太，西山正章，真柳浩太，神田大輔，浦聖恵，鯨井智也，胡桃坂仁志，中山敬一．(2019, 12/6).
クロマチンリモデリング因子 CHD8 の機能異常による ASD 発症の分子基盤の解明.
第 42 回日本分子生物学会年会，福岡.

31. 川村敦生，片山雄太，西山正章，昌子浩孝，阿部欣史，関布美子，高田則雄，田中謙二，徳岡広太，植田禎史，宮田麻理子，伊佐正，岡野栄之，宮川剛，林朗子，中山敬一．(2019, 12/6).
クロマチンリモデリング因子CHD8の変異によるオリゴデンドロサイト機能異常と自閉症発症への関与.
第 42 回日本分子生物学会年会，福岡.

32. 中山敬一．(2020, 2/7).
次世代プロテオミクスが拓く医学生物学の新地平：90 年来のがんの謎を解く．（特別講演）
第 13 回つくばがん研究会，つくば市.

33. 中山敬一．(2020, 2/13).
次世代プロテオミクスが拓く医学生物学の新地平：90 年来のがんの謎を解く．（招待講演）
「マルチオミックスによる遺伝子発現制御の先端的共同研究拠点」シンポジウム，横浜市.

34. 中山敬一．(2020, 2/20).
次世代プロテオミクスが拓くライフサイエンスの新地平：ヒトタンパク質の完全定量技術（IMPAQT 法）の実践とその応用．（招待講演）
第 7 回九州大学日本橋サテライトセミナー，東京都.

器官発生再生学分野
Division of Organogenesis and Regeneration

教　授：鈴木　淳史
Professor：Atsushi Suzuki, Ph.D.

器官発生再生学分野では，哺乳動物の「発生」や「再生」と「疾患」について，幹細胞の性状理解と機能制御を中心に研究を展開している．特に，代謝や解毒の中枢器官である肝臓の発生メカニズムや損傷後の再生メカニズム，幹細胞の機能破綻による疾患の発症メカニズムの解明に向け，遺伝子，細胞，組織，器官，個体レベルの実験を通じて多角的に研究を行っている．そして，得られる知見から「肝臓」という器官を統合的に理解し，肝疾患に対する革新的な治療法の開発へとつなげていく．

2019 年度においては，鈴木淳史（教授），川又理樹（助教），堀澤健一（助教），三浦静（特任助教），鵜殿美弥子（学術研究員），合谷孟（大学院医学系学府・博士），稲田浩気（同・博士），河野雄紀（同・博士），後藤那奈子（同・博士），村山僚（同・博士），従野雅義（同・博士），青木美帆（同・博士），井上和也（同・博士），木村亮太（同・修士），中山貴博（同・修士），池田奈美佳（同・修士），伊藤万佑（同・修士），海江田千晶（テクニカルスタッフ），本田結城（同）の総勢 19 名で研究を開始した．その後，2019 年 5 月 16 日より太齊真理子（テクニカルスタッフ）が，また同年 6 月 17 日より，小野真優美（テクニカルスタッフ）と鈴木陵雅（医学部生命科学科・学部生）が研究に参加した．木村亮太と中山貴博は，2020 年 3 月に修士号を取得した．合谷孟は，2020 年 4 月 1 日より九州大学病院・肝臓・膵臓・胆道内科の助教に就任することが内定した．小野真優美は，2020 年 3 月 31 日をもって退職した．

Ａ．ダイレクトリプログラミングによる肝細胞の直接誘導

肝細胞は多くの転写因子の働きによって胎生期に肝前駆細胞から分化するのが普通だが，まれに，障害を受けた膵臓の外分泌細胞や骨髄などに含まれる間葉系幹細胞から肝細胞が分化することがある．また，骨髄移植後に血液細胞が肝細胞と融合し，肝細胞として肝臓組織を構築することもある．これらの事象は，肝細胞以外の細胞を肝細胞に変化させる因子の存在を示唆しており，ある環境下ではそれらの因子が活性化して肝細胞以外の細胞を肝細胞に変化させていると考えられる．したがって，もし，このような肝細胞の運命決定因子を同定することができれば，それらを使って皮膚の線維芽細胞を直接肝細胞へ変化させることが可能になるかもしれない．そこで我々は，肝細胞の運命決定を担う特定因子を同定し，マウスの線維芽細胞から肝細胞を直接作り出すことを試みた．その結果，線維芽細胞に Hnf4α と Foxa（Foxa1，Foxa2，Foxa3 のいずれかひとつ）という肝細胞分化に関連した 2 種類の転写因子を導入することで，

線維芽細胞を肝細胞の性質をもった細胞（iHep 細胞）へと直接変化させることに成功し，肝細胞の運命決定因子を同定した（Sekiya and Suzuki, *Nature*, 2011）．作製した iHep 細胞は肝細胞の形態的特徴や遺伝子・タンパク質発現を有し，肝細胞特有の機能をもったまま培養下での増殖や維持，凍結保存が可能であった．また，iHep 細胞は肝細胞と同様に中性脂肪の合成や蓄積と分泌が可能であり，既知の脂肪酸合成阻害薬にも反応することができた（Miura and Suzuki, *Front. Cell Dev. Biol.*, 2014）．さらに，肝機能不全で死に至る高チロシン血症モデルマウスの肝臓へ iHep 細胞を移植すると，肝細胞として障害を受けた肝臓組織を機能的に再構築し，マウスの致死率を大幅に減少させることが可能であった．本法では，わずか 2 種類の転写因子を線維芽細胞に発現させるだけで，人工多能性幹細胞（iPS 細胞）を経由することなく，直接，線維芽細胞から短時間で肝細胞を作製可能なことから，移植医療や創薬研究，バイオ人工肝臓の開発などへの応用が期待される（Miura and Suzuki, *Inflamm. Regen.*, 2014; Suzuki, *Inflamm. Regen.*, 2014; Horisawa and Suzuki, *Innovative Medicine: Basic Research and Development*, Springer Japan, 2015; Kawamata and Suzuki *J. Biochem.*, 2017; Horisawa and Suzuki, *Proc. Jpn. Acad. Ser. B*, in press）．

上述したように，iHep 細胞は医療・創薬への応用が強く期待される細胞だが，その機能レベルが生体の肝細胞よりも低いことが問題であった．そこで次に，iHep 細胞をより高機能な肝細胞へと成熟させるために研究を進めた．その結果，細胞凝集塊形成による Hippo シグナルの活性化，並びに Hnf1α を筆頭とする肝細胞分化関連転写因子の活性化が，iHep 細胞の成熟化を強く促進することを見出した（Yamamoto et al., *Cell Rep.*, 2018）．また，iHep 細胞の発展的研究として，肝細胞へのダイレクトリプログラミング技術をがん治療に応用できないかと考え，これまでの研究で重要性が明らかになった肝細胞分化誘導因子セット（HNF4A, FOXA3, HNF1A）をヒトの肝がん細胞に導入した．その結果，肝がん細胞の長期的な増殖阻害やがん形質の消失，並びに肝細胞分化マーカーの発現上昇が認められた（Takashima et al., *Cancer Sci.*, 2018）．このことから，ダイレクトリプログラミング技術を利用した肝がん細胞の肝細胞化が，肝がんの治療や制御に有効であることが示唆された．

B．ダイレクトリプログラミングによる腸前駆細胞の直接誘導

食物の消化や吸収を担う小腸や大腸は，胎児期の腸管を形成する腸前駆細胞が成体型の腸幹細胞へと成長することによって形成される．これら胎児性の腸前駆細胞や成体型の腸幹細胞は，三次元培養下において生体内の腸上皮組織を模倣した三次元組織構造体（オルガノイド）を形成する．腸上皮オルガノイドは，生体外で腸上皮組織を維持・培養できることから，基礎研究だけでなく，移植医療や創薬研究での利用も期待されている．しかしながら，材料となる腸組織を生体から生きたまま取り出すこと

は患者への負担が大きく，また，多能性幹細胞から分化誘導する場合には複雑な方法が必要になるため，腸上皮オルガノイドを医療や創薬に応用するためには，腸上皮オルガノイドの新たな供給源の確保が望まれる．そこで我々は，細胞の運命を人為的に変化させる「ダイレクトリプログラミング」の手法を用いて，胎児性の腸前駆細胞や成体型の腸幹細胞，並びにそれらが作る腸上皮オルガノイドを別の細胞から作製できないかと考えた．上述した iHep 細胞の作製法を基盤として研究を進めた結果，マウスの皮膚やヒトの血管の細胞に 4 つの転写因子（Hnf4α，Foxa3，Gata6，Cdx2）を導入することで，これらの細胞を直接，腸前駆細胞（iFIP 細胞）へ変化させることに成功した（Miura and Suzuki，*Cell Stem Cell*，2017）．作製した iFIP 細胞は，三次元培養下で腸上皮オルガノイドを形成して増殖し，成体型の腸幹細胞（iIS 細胞）が作る腸上皮オルガノイドへと成長した．得られた iIS 細胞は，腸上皮組織を構成するすべての細胞へ分化する能力（多分化能）と長期間自己と同じ細胞を作り続ける能力（自己複製能）を有していた．また，誘導した iFIP 細胞や iIS 細胞が作る腸上皮オルガノイドを大腸炎モデルマウスに移植すると，長期間，腸上皮組織を再構築することが可能であった．ダイレクトリプログラミングの手法によって作製される iFIP 細胞や iIS 細胞を用いることで，既存の方法に対し，より簡便かつ効率的に腸上皮オルガノイドを取得できることから，今後，作製した腸上皮オルガノイドを用いた腸疾患の病態解析や再生医療，創薬研究への展開が期待される（Miura and Suzuki，*Develop. Growth Differ.*，2018）．

C．新しい肝発がんモデルの発見とメカニズムの解明

アポロドーロスが著わしたギリシャ神話にも登場するように，肝臓は我々哺乳類で唯一の「再生する器官」であり，その再生の様子は小さい頃に見たトカゲ尾の再生を彷彿とさせるエレガントでダイナミックなものである．一般的な肝再生は，幹細胞や前駆細胞の増殖を伴わない成熟肝細胞の増殖再活性化による代償性肥大であるが，そのメカニズムには未だ謎の部分が多い．そこで我々は，肝細胞の増殖再活性化や再生終了時の増殖停止など，肝再生を司る重要なステップを制御する分子メカニズムを明らかにすべく研究を行っている．これまでの研究では，細胞の運動や分化，増殖，生存などにおいて重要な機能を有する転写因子のひとつである Snail に着目し，肝再生における Snail の役割について解析を行った．その結果，肝再生シグナルに応じて誘導される Glycogen synthase kinase（GSK）-3β依存的な Snail の分解が，肝細胞の増殖活性化のトリガーになっていることを見出した（Sekiya and Suzuki，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*，2011）．そこで次に，肝細胞で Snail が過剰に発現しつづけると肝臓にどのような影響が生じるのかを明らかにするため，任意の時間で肝臓や肝細胞特異的に Snail を過剰発現できるマウスを作製した．その結果，当該マウスは著しい脂肪

肝と肝肥大を呈し，100%の確率で肝がんを発症して死に至ることが判明した．また，そのメカニズムの解析を行った結果，Snail は肝細胞間の密着結合（タイトジャンクション）を構成する Cldn3 や occludin などの遺伝子発現を抑制するとともに，胆汁酸合成に関わる酵素の遺伝子発現も抑制することで，肝細胞間のタイトジャンクションによって形成される毛細胆管構造を破壊し，異常な胆汁酸の血中放出を促すことが判明した．その結果，当該マウスは黄疸を呈し，胆汁酸による肝障害が続くことで脂肪肝や肝がんを発症すると考えられた（Miura and Suzuki, *Am. J. Pathol.*, in press）．このように，我々は，肝再生の研究を行いながら肝疾患の発症機序にも着目することで，肝再生不全から生じる脂肪肝や肝がんの発症に関する研究を進めている（Tan et al., *Gastroenterology*, 2019）．

D．全能性幹細胞と始原生殖細胞を区別できるレポーターマウスの作製

胚性幹細胞（ES 細胞）や iPS 細胞といった全能性幹細胞と精子や卵子のもとになる始原生殖細胞は，ともにそれらの共通マーカー遺伝子として *Nanog* を発現している．我々は，*Nanog* 遺伝子の発現制御領域の一部を用いて，*Nanog* を発現する細胞を赤色蛍光色素で標識できるトランスジェニックマウスを作製した．その結果，予想通り，ES 細胞や iPS 細胞は赤色蛍光色素によって標識された．しかしその一方で，同様に *Nanog* を発現している始原生殖細胞は赤色蛍光色素で標識されなかった．興味深いことに，始原生殖細胞を特殊な培養下で培養することによって生じる胚性生殖幹細胞（EG 細胞）は赤色蛍光色素によって標識された（Terada et al., *Genesis*, 2019）．EG 細胞は ES 細胞に類似した性質を有することから，この予想外の結果は，当該マウスが全能性幹細胞による *Nanog* の発現をモニターできる一方で，生殖細胞にしか分化できない始原生殖細胞による *Nanog* の発現はモニターできないことを示すものであった．以上の結果は，トランスジェニックマウスの作製に用いた *Nanog* 遺伝子発現制御領域の制御様式が全能性幹細胞と始原生殖細胞では異なることを示唆しており，今後のメカニズム解明が待たれる状況にある．また，当該マウスを用いることで，赤色蛍光色素の発現を指標として全能性幹細胞とそれ以外の細胞を分離できることから，真に全能性を有する細胞がもつ特性やその制御機構の解明にアプローチすることが可能になると考えられる．

業績目録

原著論文

1. Ishiuchi, T., Ohishi, H., Sato, T., Kamimura, S., Yorino, M., Abe, S., Suzuki, A., Wakayama, T.,

Suyama, M., Sasaki, H. (2019, May).
Zfp281 shapes the transcriptome of trophoblast stem cells and is essential for placental development.
Cell Rep 27, 1742–1754.

2. Terada, M., Kawamata, M., Kimura, R., Sekiya, S., Nagamatsu, G., Hayashi, K., Horisawa, K., Suzuki, A. (2019, Nov).
Generation of *Nanog* reporter mice that distinguish pluripotent stem cells from unipotent primordial germ cells.
Genesis 57, e23334.

3. Tan, J.L., Li, F., Yeo, J.Z., Yong, K.J., Bassal, M.A., Ng, G.H., Lee, M.Y., Leong, C.Y., Tan, H.K., Wu, C.S., Liu, B.H., Chan, T.H., Tan, Z.H., Chan, Y.S., Wang, S., Lim, Z.H., Toh, T.B., Hooi, L., Low, K.N., Ma, S., Kong, N.R., Stein, A.J., Wu, Y., Thangavelu, M.T., Suzuki, A., Periyasamy, G., Asara, J.M., Dan, Y.Y., Bonney, G.K., Chow, E.K., Lu, G.D., Ng, H.H., Kanagasundaram, Y., Ng, S.B., Tam, W.L., Tenen, D.G., Chai, L. (2019, Dec).
New high-throughput screen identifies compounds that reduce viability specifically in liver cancer cells that express high levels of SALL4 by inhibiting oxidative phosphorylation.
Gastroenterology 157, 1615–1629.

4. Miura, S., Suzuki, A. (2020).
Induction of steatohepatitis and liver tumorigenesis by enforced Snail expression in hepatocytes.
Am J Pathol, in press.

受賞

1. 三浦静．(2019, 10/19).
令和元年度 九州大学若手女性研究者・女子大学院生優秀研究者賞（九州大学女性優秀研究者賞（伊藤早苗賞））：若手女性研究者部門最優秀賞.

学会発表等

1. Suzuki, A. (2019, 5/13).
Direct reprogramming to hepatic and intestinal lineages. (Invited Speaker)
International Symposium: Principles of pluripotent stem cells underlying plant vitality, Sendai, Japan.

2. 堀澤健一，三浦静，鈴木淳史．(2019, 6/20).
部分肝切除後の肝再生に伴う代謝変動のメタボローム解析.（ポスター発表）
新学術領域研究「クロマチン潜在能」第1回クロマチン潜在能ワークショップ，愛知.

3. 従野雅義，堀澤健一，鈴木淳史．(2019, 6/21).
肝細胞へのダイレクトリプログラミングを阻害する転写因子の同定.（ポスター発表）
新学術領域研究「クロマチン潜在能」第1回クロマチン潜在能ワークショップ，愛知.

4. 鈴木淳史．(2019, 6/22).
肝再生の制御機構と肝再生不全に基づく疾患の発症機構の解明.（一般口演，選抜なし）
新学術領域研究「クロマチン潜在能」第2回領域会議，愛知.
5. 堀澤健一，三浦静，鈴木淳史．(2019, 6/27).
肝再生に伴う脂質代謝変動のリピドーム解析.（ポスター発表）
新学術領域研究「細胞ダイバース」第4回公開シンポジウム，神戸.
6. Suzuki, A. (2019, 9/30).
Generation of induced intestinal stem and progenitor cells by direct lineage reprogramming. (Invited Speaker)
The Copenhagen Bioscience Conference on Intestinal Organoids - from stem cells to metabolism and microbiome interactions, Copenhagen, Denmark.
7. 稲田浩気，鈴木淳史．(2019, 10/13).
ダイレクトリプログラミングによるヒト肝前駆細胞の作製.（ポスター発表）
PHILOSOPHY，東京.
8. 鈴木淳史．(2019, 11/25).
ダイレクトリプログラミングによる機能性肝細胞の作出と肝再生医療.（招待講演）
第31回JBICバイオ関連基盤技術研究会「肝疾患（NAFLD/NASH）と肝再生医療」，東京.
9. 鵜殿美弥子，堀澤健一，村山僚，鈴木淳史．(2019, 12/3).
由来の異なる組織由来iHep細胞における遺伝子発現の比較解析.（ポスター発表）
第42回日本分子生物学会年会，福岡.
10. 川又理樹，木村亮太，鈴木淳史．(2019, 12/5).
CRISPR-Cas9の活性調節によるアレル選択的ゲノム編集法の開発.（ポスター発表）
第42回日本分子生物学会年会，福岡.
11. 鈴木淳史．(2019, 12/6).
転写因子が引き起こすエピジェネティックリモデリングと細胞運命転換.（招待講演）
第42回日本分子生物学会年会ワークショップ「遺伝子の発現されやすさはどのように決まるのか？〜クロマチンが規定する遺伝子発現制御能力〜」，福岡.
12. 鈴木淳史．(2020, 1/29).
人工肝細胞の作製と機能的成熟誘導.（招待講演）
新学術領域研究「細胞ダイバース」第5回公開シンポジウム，東京.
13. 従野雅義，堀澤健一，鈴木淳史．(2020, 1/29).
iHep細胞へのダイレクトリプログラミングを阻害する転写因子の同定とその解析.（ポスター発表）
新学術領域研究「細胞ダイバース」第5回公開シンポジウム，東京.
14. Horisawa, K., Miura, S., Izumi, Y., Bamba, T., Suzuki, A. (2020, 2/6).

Trans-omic analysis for metabolic remodeling during liver regeneration. (Short Talks by Young Scientists)
The 29th Hot Spring Harbor International Symposium “Cutting Edge of Technical Innovations in Trans-Omics”, Fukuoka, Japan.

15. 従野雅義，堀澤健一，鈴木淳史．(2020, 2/12).
肝細胞への直接運命転換における解析.（一般口演，選抜あり）
新学術領域研究「細胞ダイバース」第3回若手ワークショップ，静岡.

16. 堀澤健一，三浦静，和泉自泰，馬場健史，鈴木淳史．(2020, 2/13).
Trans-omic analysis for metabolic remodeling during liver regeneration.（一般口演，選抜あり）
新学術領域研究「細胞ダイバース」第3回若手ワークショップ，静岡.

炎症制御学分野

Division of Inflammation and Proteostasis

教　授：池田　史代

Professor：Fumiyo Ikeda, Ph.D., D.D.S.

当分野では，炎症の制御機構を理解する目的で研究を進めている．そのために，翻訳後修飾であるユビキチン化に依存する細胞内シグナル，および細胞恒常性を保つ上で必須のオートファジーが，それぞれどのように関与しているかという点に注目している．

新規分野である当分野には，平成 31 年（2019 年）4 月，池田がクロスアポイントメントにて，初の女性教授として赴任した．また，12 月に池田が前研究所（IMBA，ウィーン）から異動するまでに，准教授の柳谷，助教の奥村が参入した．12 月には，池田とともに，技術補佐員の大熊が着任した（3 月よりテクニカルスタッフ）．

平成 31 年度は，池田が科研費（帰国発展支援）を獲得し，さらに「創造性に富み優れた研究能力を有する若手研究者」が対象となっている学術振興会賞を受賞した．また，柳谷が科研費 C，武田科学振興財団ライフサイエンス研究助成金，第一三共生命科学研究振興財団研究助成金，成人病の病因・病態の解明に関する研究助成金 （日本応用酵素協会），九州大学わかばチャレンジの研究助成金を獲得して研究を行った．これらの研究費により，新規分野の立ち上げに必要な実験機器等も購入した．平成 31 年度の主な研究成果を以下に述べる．それ以外にも，Winkelhofer ラボ（ドイツ）との共同研究（Meschede et.al.，Science Signaling）や，Dagdas ラボ（オーストリア）との共同研究（Stephani et.al.，BioRxiv）が成果として挙げられる．

Ａ．非定型である直鎖型ユビキチン鎖を生成するユビキチンリガーゼ複合体の活性制御機構の解明

当分野の主な研究テーマである「ユビキチンによる炎症制御のプロジェクト」としては，直鎖型ユビキチン鎖を制御するユビキチンリガーゼ複合体 LUBAC の構成因子についての研究成果があがっている．これまでに，LUBAC が炎症を制御していることを明らかにしてきたが，LUBAC 自身がどのように制御されているのかは，まだよくわかっていない．本プロジェクトでは，博士課程の学生 Fennell が中心となり，LUBAC 構成因子のうち酵素活性中心をもつ HOIP 自身のユビキチン化が炎症反応制御において重要であることを明らかにした．生化学的，細胞学的手法，および CRISPR によるゲノム編集法を用いて作製した HOIP 点変異ノックインマウスなどを駆使して，HOIP がユビキチン化される複数のサイトの中でも，RBR というサイト特異的なユビキチン化が炎症制御に重要であることを明らかにした．この研究成果は，Fennell がコールドスプリング

ハーバー (Ubiquitin, Autophagy & Disease, 2019)にて口頭発表，The 6th VBC Ubiquitin & Friends Symposium (Vienna, Austria)でポスター発表を行った．また，池田がThe 6th VBC Ubiquitin & Friends Symposiumにおいて，この研究成果を含む内容で招待講演を行った．これらの成果は投稿済み（in revision）であり，おおむねよいコメントを審査員から得ている（pre-printはBioRxivに掲載,Fennell et. al.).

B．予測されたユビキチンリガーゼ部位と直鎖型ユビキチン鎖の特異的認識部位を持つ HOIL-1L 分子による炎症制御機構の解明

LUBAC の構成因子である HOIL-1L には予測されたリガーゼ部位 RBR が存在するが，直鎖型ユビキチン鎖生成においては酵素活性中心を持たない．よって，HOIL-1L は，アダプター的に機能するサブユニットだと考えられており，RBR の機能はほとんどわかっていない．また，HOIL-1L には直鎖型のユビキチン鎖を特異的に認識する部位 NZF が存在し，炎症反応細胞内シグナルに重要であることが知られる．しかしながら，その詳しい生物学的効果や制御機構はよくわかっていない．以上の知見をふまえて，われわれはHOIL-1L の NZF や RBR の各部位の生化学的機構を解析してきた.驚いたことに，それぞれの部位の機能不全型変異体をもちいて解析すると，各部位が炎症や細胞死の制御に対して，逆の機能を持っていることが明らかになってきた（投稿準備中）．HOIL-1L は，ヒト自己免疫疾患患者における遺伝子変異も見つかっており，その炎症や免疫反応の制御機構を明らかにすることは重要であると考えられる．我々は，CRISPR 法を用いて確立したノックインマウスを利用して，HOIL-1L による炎症制御機構の解明を目指している．この研究成果の一部は，博士課程の Gomez-Diaz がポスター発表している（The 6th VBC Ubiquitin & Friends Symposium, Vienna, Austria, および Cyotkine conference: Vienna, Austria).

C．抗アポトーシス分子 XIAP のオートファジー制御における役割とその制御機構の解明

ユビキチンリガーゼであり，抗アポトーシス分子である XIAP は，クローン病などの自己免疫疾患において遺伝子変異が見つかっており，ヒトにおける免疫，炎症制御に役割を果たすことが示唆されている．われわれは，以前行ったオートファジー誘導因子を同定するためのスクリーニング（Ebner et al, 2018 Nat Commun）によって，XIAP を同定したこと，またその既知の機能が，炎症や細胞死といったわれわれの研究の着眼点と重なったことから，XIAP がどのようにオートファジーを制御しているのか，その分子学的制御機構を明らかにすることを目的で研究を進めている．現在，生化学的解析により確認した酵素活性抑制型の XIAP 変異体を発現するノックインマウスを作製し，より詳細な XIAP の酵素活性によるオートファジー制御機構の解明を目指して引

き続き研究を進めている．オートファジーと細胞死のユビキチンによる制御についての概念とこれまでの知見は，総説でも述べている（Gómez-Díazand Ikeda,2019）．
また，研究成果の一部は BioRxiv に preprint を掲載している．また，池田が EMBO workshop，Autophagy，および EMBO workshop Proteostasis において招待講演を行っている．

D．オルガネラ量の恒常性を司るシステムの理解

細胞内でオルガネラがダメージを受けると，オートファジーによって分解されることが知られている．一方で，オルガネラの基礎量は動物種に関わらず，細胞種によって決まっている．これは，細胞種によって決まったオルガネラ量を恒常的に保存する機構が備わっていることを示唆しているが，その全貌は理解されていない．そこで我々は，これまでに発表されているオートファジーのシステムを改良し，オルガネラ量恒常性を研究するための細胞株を構築した．これらのツールを用いて行った解析により，興味深い知見を得ている（投稿準備中）．これらの知見をもとに，オルガネラ量恒常性を司る作動原理の解明を目指している．

業績目録

原著論文

1. Meschede J, Šadić M, Furthmann N, Miedema T, Sehr DA, Müller-Rischart AK, Bader V, Berlemann LA, Pilsl A, Schlierf A, Barkovits K, Kachholz B, Rittinger K, Ikeda F, Marcus K, Schaefer L, Tatzelt J, Winklhofer KF. (2020, Feb).
   The parkin-coregulated gene product PACRG promotes TNF signaling by stabilizing LUBAC.
   Sci Signal. 13(617), eaav1256.

総説

1. Gómez-Díaz C, Ikeda F. (2019, Sep).
   Roles of ubiquitin in autophagy and cell death.
   Semin Cell Dev Biol. 93, 125-135.

学会発表

1. Lilian Fennell, Fumiyo Ikeda. (2019, 4/23-27). 口頭発表
   Ubiquitination of the in-between-RING (IBR) domain of HOIP regulates immune signaling and cell death.

Ubiquitin, Autophagy & Disease, CSHL, USA.

2. Carlos Gómez-Díaz, Katrin Schodl, Fumiyo Ikeda. (2019, 5/20-21). ポスター発表
The linear ubiquitin binding ability of HOIL-1L regulates immune signaling cascades.
The 6th VBC Ubiquitin & Friends Symposium, Vienna, Austria.
3. Lilian Fennell, Fumiyo Ikeda. (2019, 5/20-21). ポスター発表
Ubiquitination of the In-Between-RING (IBR) domain of HOIP regulates immune signaling and cell death.
The 6th VBC Ubiquitin & Friends Symposium, Vienna, Austria.
4. Fumiyo Ikeda .(2019, 5/20-21). 招待講演
Ubiquitination of the E3 ligase HOIP regulates immune signaling and cell death.
The 6th VBC Ubiquitin & Friends Symposium, Vienna, Austria.
5. 大古殿美加，曽川愛守榮，柳谷耕太，木俣行雄，河野憲二．(2019, 6/24-26). ポスター発表
XBP1u 翻訳休止におけるリボソームタンパク質 uL4 の関与.
第 71 回日本細胞生物学会　第 19 回日本蛋白質科学会年会　合同年次大会，神戸.
6. Fumiyo Ikeda. (2019, 8/26-30). 招待講演
The anti-apoptosis ubiquitin enzymes IAPs in the regulation of autophagy.
EMBO workshop, Autophagy: From molecular principles to human diseases., Crieff, Scotland, United Kingdom.
7. Carlos Gómez-Díaz, Katrin Schodl, Luiza Descz, Anoop Kavirayani, Fumiyo Ikeda. (2019, 10/20-23). ポスター発表
The linear ubiquitin chain binding domain NZF of HOIL-1L regulates immune signaling cascades.
Cyotkine conference: Vienna, Austria.
8. Fumiyo Ikeda. (2019, 11/15-19). 招待講演
The anti-apoptosis ubiquitin enzymes IAPs in the regulation of autophagy.
EMBO workshop Proteostasis., Ericeira, Portugal.
9. 大古殿美加，曽川愛守榮，柳谷耕太，木俣行雄，河野憲二．(2019, 12/3-6). ポスター発表
XBP1u 翻訳休止におけるリボソームタンパク質 uL4 の関与.
第 42 回日本分子生物学会年会，福岡.
10. 奥村文彦，奥村晶子，中務邦雄，嘉村巧．(2019, 12/3-6). ポスター発表
HIF-2alpha によるフォン・ヒッペル・リンドウ病抑制因子 B-Myb の安定化.
第 42 回日本分子生物学会年会，福岡.