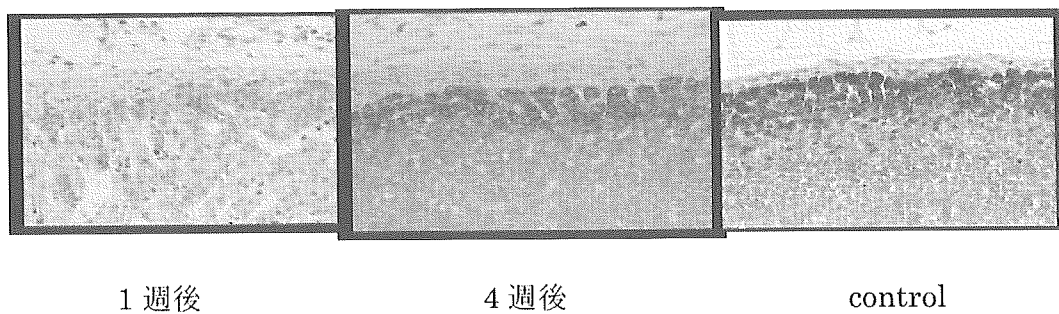


図 2

(A) VEGF の免疫染色



(B) Flk-1 免疫染色

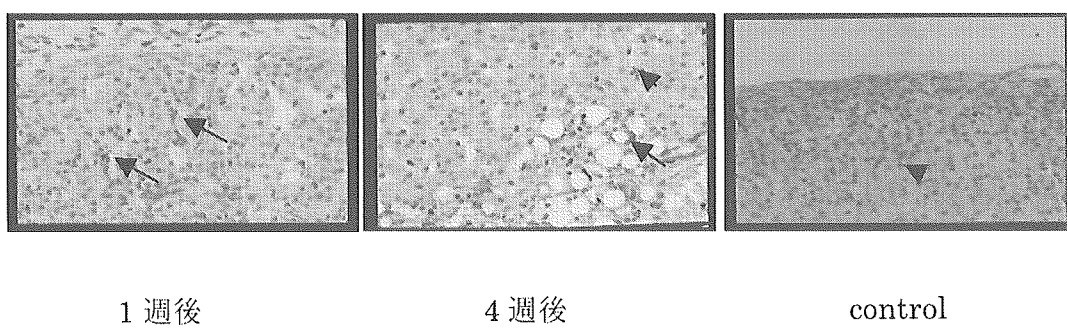
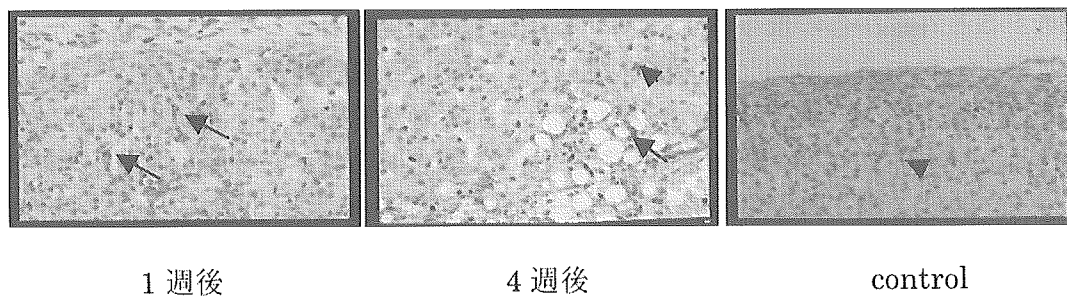


図 3 Flk-1 免疫染色



# 骨髄幹細胞からのステロイド産生細胞の作製に関する研究

宮本 薫

福井大学医学部分子生体情報学

## 【研究要旨】

副腎ステロイドホルモン産生異常の治療としては、主にホルモン補充療法が用いられている。一方ホルモン補充療法では、頻繁な補充が必要であることに加えて、様々な副作用があることから、これによって変わる治療法が求められている。私どもは、ホルモン補充療法に変わりうる再生治療法の開発を目指し、間葉系幹細胞を副腎ステロイド産生細胞に転換することを試みている。本研究では、様々な骨髄間葉系幹細胞からステロイドホルモン産生細胞の作製を行った。

### A. 研究目的

副腎ホルモン産生異常に関連した疾患の治療に、幹細胞を用いた再生医療の応用が期待されている。副腎皮質ホルモン産生異常の治療には、主にホルモン補充療法が用いられているが、より生理的なホルモン動態を考慮すると外部からの投与によるホルモン補充療法にかわる自律的な分泌調節が可能な再生医療の開発が望まれる。私どもはこういった観点に立って、幹細胞からフィードバック機能を備えた副腎皮質ホルモン産生細胞の作製を試みている。幹細胞としては全能性を持つ ES 細胞の利用も考えられるが、倫理的問題や技術的な困難さが伴うため現実的でない。私どもは ES 細胞に代わる幹細胞として骨髄由来の間葉系幹細胞に注目した。骨髄間葉系幹細胞は成体から比較的容易に採取できること、さらに ES 細胞ほどではないにしろ様々な細胞に分化しうることから再生医療への応用に適した幹細胞である。本研究の目的は、骨髄間葉系幹細胞を用いて、フィードバック機能を備えた副腎皮質ホルモン産生細胞を作り出し、副腎ステロイドホルモン産生異常症に対する再生医療への基礎的検討を行うこと

である。

### B. 研究方法

1. 全身性に緑色蛍光タンパク質 GFP を発現している green ラットから骨髄を採取し、プラスチックシャーレを用いて付着した細胞のみを培養し、緑色蛍光を発する間葉系幹細胞を採取した。これを同系の 3 週令幼若ラット精巣に移植した。移植数週間後に精巣を摘除して、移植細胞の生着の有無や性腺細胞への分化をコンフォーカル顕微鏡を用いて組織化学的に解析した。
2. マウス骨髄から単離・株化された間葉系幹細胞株 KUM9 (成育医療センター研究所・梅澤明弘先生から供与) を用いてプロモーターソーティング法により、*in vitro* で KUM9 細胞のステロイド産生細胞への分化能を検討した。生殖腺と副腎のステロイドホルモン産生細胞特異的な遺伝子発現を司る CYP11A1 プロモーターを GFP 遺伝子上流に組み込んだレポーターベクターを作製し KUM9 細胞にトランスフェクトした。出現してきた GFP 陽性の細胞をソーティングにより分離し、

P450scc 抗体による免疫染色を行った。さらに、さまざまなステロイドホルモン産生細胞のマーカー遺伝子の発現を RT-PCR により解析した。

3. マウス骨髄間葉系幹細胞株 KUM9 細胞に、転写因子でオーファン核内受容体遺伝子 Ad4BP/SF-1 をトランスフェクトし、SF-1 恒常発現細胞株を樹立した。この SF-1 恒常発現細胞株を dibutyl-cAMP 存在下に 7 日間培養し、分化誘導を行った。分化誘導の検証には、ステロイド産生細胞特異的な分子マーカーである P450scc をはじめとする特異的遺伝子群の発現を RT-PCR により解析した。また、これらのタンパク質としての発現を、それぞれの特異的抗体を用いてウエスタンブロットにより解析した。
4. ヒト骨髄間葉系幹細胞株に、同様に転写因子でオーファン核内受容体遺伝子 Ad4BP/SF-1 をトランスフェクトし、SF-1 恒常発現細胞株を樹立した。この SF-1 恒常発現細胞株を dibutyl-cAMP 存在下に 7 日間培養し、分化誘導を行った。分化誘導の検証には、ステロイド産生細胞特異的な分子マーカーである P450scc をはじめとする特異的遺伝子群の発現を RT-PCR により解析した。また、これらのタンパク質としての発現を、それぞれの特異的抗体を用いてウエスタンブロットにより解析した。

### C. 研究結果

1. 全身性に緑色蛍光タンパク質 GFP を発現する green ラットの骨髄間葉系幹細胞を同系の 3 週令幼若ラット精巣に移植し、3 週間後に精巣を摘出し移植細胞の生着および細胞分化を組織化学的に解析した。その結果、移植した幹細胞は精巣内で間質に生着し、ステロイドホルモン合成の律速酵素である P450scc を発現して
- いた。このことから、移植した幹細胞は精巣内で Leydig 様細胞に分化したことを示唆している。
2. マウス骨髄間葉系幹細胞株 KUM9 にヒト CYP11A1 遺伝子プロモーターを GFP 遺伝子上流に組み込んだレポーターを導入し、KUM9 細胞が自発的にステロイドホルモン産生細胞に分化しうるかどうかを検証した。その結果、極一部ではあったが、KUM9 細胞は自発的にステロイドホルモン産生細胞へと分化していた。GFP 陽性のこの細胞をソーティングにより分離し、P450scc 抗体により免疫染色を行ったところ、たんぱく質レベルでもこの細胞がステロイドホルモン合成酵素を発現していることが確認された。さらに、この細胞の遺伝子発現を RT-PCR で検証したところ、HSD3b1 や LHR といった Leydig 細胞特異的遺伝子の発現が確認された。このことから、in vivo と同様に間葉系幹細胞はステロイドホルモン産生細胞に分化しうるということが明らかとなった。さらに、この細胞では転写因子でオーファン核内受容体遺伝子 Ad4BP/SF-1 を発現していた。
3. マウス骨髄間葉系幹細胞株 KUM9 細胞に、転写因子でオーファン核内受容体遺伝子 Ad4BP/SF-1 をトランスフェクトし、SF-1 恒常発現細胞株を樹立した。この SF-1 恒常発現細胞株を dibutyl-cAMP 存在下に 7 日間培養したところ、全ての細胞が抗 P450scc 抗体で陽性となり、ステロイドホルモン産生細胞へと分化したことが確認された。さらに、様々なステロイドホルモン合成関連遺伝子群の発現を RT-PCR で確認したところ、LH 受容体遺伝子とともに性腺系ステロイドホルモン産生に必要な遺伝子群が発現していた。さらに、この細胞株の培養上澄中のステロイドホルモン量を ELISA で測

定したところ、主としてテストステロンなどのアンドロゲンが多く産生され、副腎皮質ホルモンの産生は確認できなかった。

4. ヒト骨髄間葉系幹細胞株に、同様に転写因子でオーファン核内受容体遺伝子 Ad4BP/SF-1 をトランスフェクトし、SF-1 恒常発現細胞株を樹立した。この SF-1 恒常発現細胞株を dibutyl-cAMP 存在下に 7 日間培養して分化誘導を行った。その結果、マウス骨髄間葉系幹細胞株の場合とは異なり、ヒト骨髄間葉系幹細胞株では、ACTH 受容体遺伝子を発現すると共に、主にコーチゾルを産生するステロイドホルモン産生細胞を作り出すことができた。

#### D. 考察

Green ラットを用いた移植実験から、骨髄間葉系幹細胞がステロイドホルモン産生細胞へと分化しうる可能性を示すことができた。しかし、in vivo での移植実験では幹細胞と局所のステロイドホルモン産生細胞とが細胞融合した可能性を否定できない。そこで、in vitro での分化誘導を試みた。マウス骨髄間葉系幹細胞株 KUM9 は、極わずかではあるが自発的にステロイドホルモン産生細胞に分化できることが確認された。そこでさらに効率的に分化誘導を行うため、KUM9 に転写因子でオーファン核内受容体遺伝子 Ad4BP/SF-1 の導入と cAMP による刺激を行ったところ、主にアンドロゲンを産生する細胞を作り出すことが出来た。一方、ヒト骨髄間葉系幹細胞株を用いて同様の処理を行うと、副腎皮質ホルモン、主にコーチゾルを産生する細胞へと分化した。これらの結果は、副腎ステロイドホルモン産生異常症に対する再生医療に向けての基礎的な知見を提供するものである。

#### E. 結論

本研究により、骨髄由来の間葉系幹細胞は in vivo ならびに in vitro でステロイドホルモン産生細胞に分化する能力を有していることが示された。この知見は、将来的な副腎ホルモン産生異常に関わる疾患への再生医療の可能性を示すものである。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

矢澤隆志、梅澤明弘、宮本 薫：骨髄由来間葉系幹細胞からステロイドホルモン産生細胞の作製。

日本生殖内分泌学会誌. 10, 21-24, 2005.

##### 2. 学会発表

1) Yazawa, T., Miyamoto, K. :

Differentiation of Steroidogenic cells such as Leydig or Adrenocortical Cells from Adult Stem Cells of bone marrow stroma. The Endocrine Society' s 87th Annual Meeting (San Diego, CA, USA) 2005. 6. Abstract 248, 2005.

2) 矢澤隆志、水谷哲也、山田一哉、川田広子、関口俊男、上坂美紀、梶谷宇、梅澤明弘、宮本 薫：骨髄由来の間葉系幹細胞からのステロイドホルモン産生細胞の作製。

第 78 回に本内分泌学会学術総会. 2005 年 7 月. 東京.

日本内分泌学会雑誌 81(1), 107, 2005.

3) 矢澤隆志、梅澤明弘、宮本 薫：骨髄由来間葉系幹細胞からステロイドホルモン産生細胞の作製。

日本生殖内分泌学会雑誌 10, 21-24, 2005.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許申請

特願 2004-058406 号

間葉系幹細胞をステロイド産生細胞  
に分化させる方法

国際出願 PCT/JP2005/002548

2005年2月18日

平成 17 年度研究報告会  
(平成 17 年 12 月 15 日 : 東京)  
プログラム

厚生労働省科学研究費補助金

(難治性疾患克服研究事業)

## 「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」班

平成17年度研究報告会

主任研究者 藤枝憲二

日 時：平成17年12月15日(木) 午前9時～午後4時20分

場 所：興和株式会社 東京支店 11階 大ホール

## 発表者の方へ

1 演題につき、発表時間 10 分、討論時間 5 分です。時間厳守での進行にご協力下さい。  
当日の発表形式はすべてコンピュータによる digital presentation のみとさせていただきます。

35mm スライドでの発表はできませんので、ご注意ください。

必ずご自分のコンピュータをご持参下さい。

PC プロジェクターとの接続はミニD-sub 15ピンのみですので、アダプターが必要な場合（特に Mac の場合）には必ずご自分でご用意下さい。

演者の方は発表前に接続を済ませ、順番になればすぐに発表に移れるよう、あらかじめのご準備をお願いいたします。

厚生労働省科学研究費補助金  
(難治性疾患克服研究事業)  
「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」班

事務局連絡先                      〒078-8510 旭川市緑が丘東 2 条 1 丁目 1-1  
旭川医科大学医学部小児科  
向井 徳男  
TEL : 0166-68-2481  
FAX : 0166-68-2489  
E-mail : mukai5p@asahikawa-med.ac.jp



## プログラム

---

### 開会の挨拶 (09:00 - 09:05)

主任研究者 藤枝憲二 (旭川医科大学小児科)

### A. 副腎の発生・分化、ステロイド合成 (09:05 - 10:35)

座長：諸橋 憲一郎 (基礎生物学研究所性差生物学研究部門)

#### 1. 副腎エンハンサーの解析

自然科学研究機構基礎生物学研究所性差生物学  
諸橋憲一郎

#### 2. 男性ホルモン受容体の機能と副腎形成

東京大学分子細胞生物学研究所核内情報  
加藤茂明

#### 3. ステロイド合成酵素の遺伝子発現を調節するキナーゼシグナル

大阪大学大学院生命機能研究科細胞ネットワーク  
竹森 洋、岡本光宏

#### 4. StAR 蛋白質のステロイドホルモン産生におけるステロイドスルファターゼ関与の可能性

北海道大学大学院医学研究科分子医科学  
菅原照夫

#### 5. 副腎における HDL 受容体 CLA-1 の転写調節機構

香川大学医学部内分泌・代謝内科  
村尾孝児、井町仁美、曹 聞銘、郁 暁、高原二郎、石田俊彦

#### 6. 内分泌攪乱物質アトラジンによる SF-1 依存性副腎性アロマトラーゼ転写活性化機構

1) 九州大学大学院医学研究院病態制御内科、2) 基礎生物学研究所性差生物学研究部門、  
3) 九州大学大学院医学研究院  
柳瀬敏彦<sup>1)</sup>、范 吳強<sup>1)</sup>、小松朋子<sup>2)</sup>、諸橋憲一郎<sup>2)</sup>、名和田新<sup>3)</sup>

## B. グルココルチコイド (10:35 - 11:35)

座長：田中 廣壽 (東京大学医科学研究所先端医療研究センター)

7. 胎生期を起点としたメタボリックシンドローム発症と 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase による組織特異的なグルココルチコイド代謝について  
～糖尿病合併妊娠モデルを中心に～  
浜松医科大学小児科  
藤澤康子、中川祐一、中西俊樹、大関武彦
8. ヒト骨芽細胞におけるグルココルチコイドによる Wnt シグナルの抑制機構  
九州大学大学院医学研究院老年医学  
大中佳三、河手久弥、高柳涼一
9. GR 発現量からみたグルココルチコイド抵抗性獲得機構の解析  
大阪大学大学院医学系研究科内分泌・代謝内科学  
大月道夫、森田真也、浅沼伸行、笠山宗正
10. 転写拮抗装置 HEXIM1 と GR  
東京大学医科学研究所先端医療研究センター免疫病態分野  
田中廣壽、清水宣明、吉川賢忠

## 挨拶 (11:35 - 11:45)

厚生労働省 健康局 疾病対策課

## 事務連絡 (11:45 - 11:55)

## 昼食 (11:55 - 13:00)

### C. アルドステロン (13:00 - 14:30)

座長：柴田 洋孝 (慶應義塾大学保健管理センター)

11. アルドステロン臓器障害の新たな機序の解明—microarray を用いた検討—  
東北大学大学院医学系研究科病理診断学  
笹野公伸、中村保宏、鈴木 貴
12. ラット肥大心筋における蛋白の発現とアルドステロンブロッカーの影響  
福井大学医学部第三内科  
范 春元、河合康幸、吉田正博、宮森 勇
13. 脳虚血におけるアルドステロンの意義とアドレノメジュリンの治療的効果  
—トランスジェニックマウスを用いた検討—  
京都大学大学院医学研究科内分泌代謝内科  
宮下和季、伊藤 裕、小山田尚史、曾根正勝、朴 貴典、澤田尚哉、田浦大輔、犬塚 恵、  
福永康智、田村尚久、中尾一和
14. 原発性アルドステロン症における副腎内レニン・アンジオテンシン系の病態生理学的役割  
金沢大学大学院医学系研究科血管分子遺伝学 第2内科  
武田仁勇、織田展成、朱傲 霜、米田 隆、白倉幹哉、高田裕之
15. 原発性アルドステロン症の有効な診断方法の検討：経口食塩負荷試験の有用性  
1) 慶應義塾大学保健管理センター、2) 同医学部内科、  
3) 同医学部中央臨床検査部内分泌  
柴田洋孝<sup>1),2)</sup>、村井彩乃<sup>2)</sup>、小林佐紀子<sup>2)</sup>、須田徳子<sup>2)</sup>、横田健一<sup>2)</sup>、本間桂子<sup>3)</sup>、  
太田敦美<sup>3)</sup>、林 晃一<sup>2)</sup>、齋藤郁夫<sup>1),2)</sup>、猿田享男<sup>2)</sup>
16. CT 画像陰性の原発性アルドステロン症に関する検討  
横浜労災病院内分泌・代謝内科  
斉藤 淳、西川哲男、平山 翠、松澤陽子、伊藤 譲、伊藤浩子

### D. 副腎腫瘍、DHEA (14:30 - 15:15)

座長：西川 哲男 (横浜労災病院内分泌・代謝内科)

17. Disabled-2 の副腎皮質における機能と副腎腺腫での発現  
岐阜大学大学院医学系研究科内分泌代謝病態学  
諏訪哲也、村松 学、宗 友厚

18. 副腎偶発腫瘍の全国調査 ―診断・治療指針の作成―  
東邦大学医学部内科学糖尿病・代謝・内分泌科  
一城貴政、山本奈津子、廣井直樹、上芝 元

19. DHEA の肝糖放出抑制作用  
横浜市立大学医学部分子内分泌・糖尿病内科  
青木一孝、寺内康夫

#### **E. 先天異常、移植・再生 (15:15 – 16:15)**

座長：柳瀬 敏彦 (九州大学大学院医学研究院病態制御内科)

20. P450 oxidoreductase (POR) 異常症  
旭川医科大学小児科  
向井徳男、藤枝憲二

21. 尿ステロイドプロファイルによる P450 oxidoreductase 異常症の生化学的診断  
1) 慶応義塾大学医学部小児科、2) 同大学病院中央臨床検査部内分泌  
本間桂子<sup>2)</sup>、長谷川奉延<sup>1)</sup>

22. 副腎皮膜移植による皮質再生の研究  
北海道大学大学院医学研究科小児科  
田島敏広

23. 骨髄間葉系幹細胞からのステロイド産生細胞の作製  
福井大学医学部分子生体情報学  
矢澤隆志、宮本 薫

#### **閉会の挨拶 (16:15 – 16:20)**

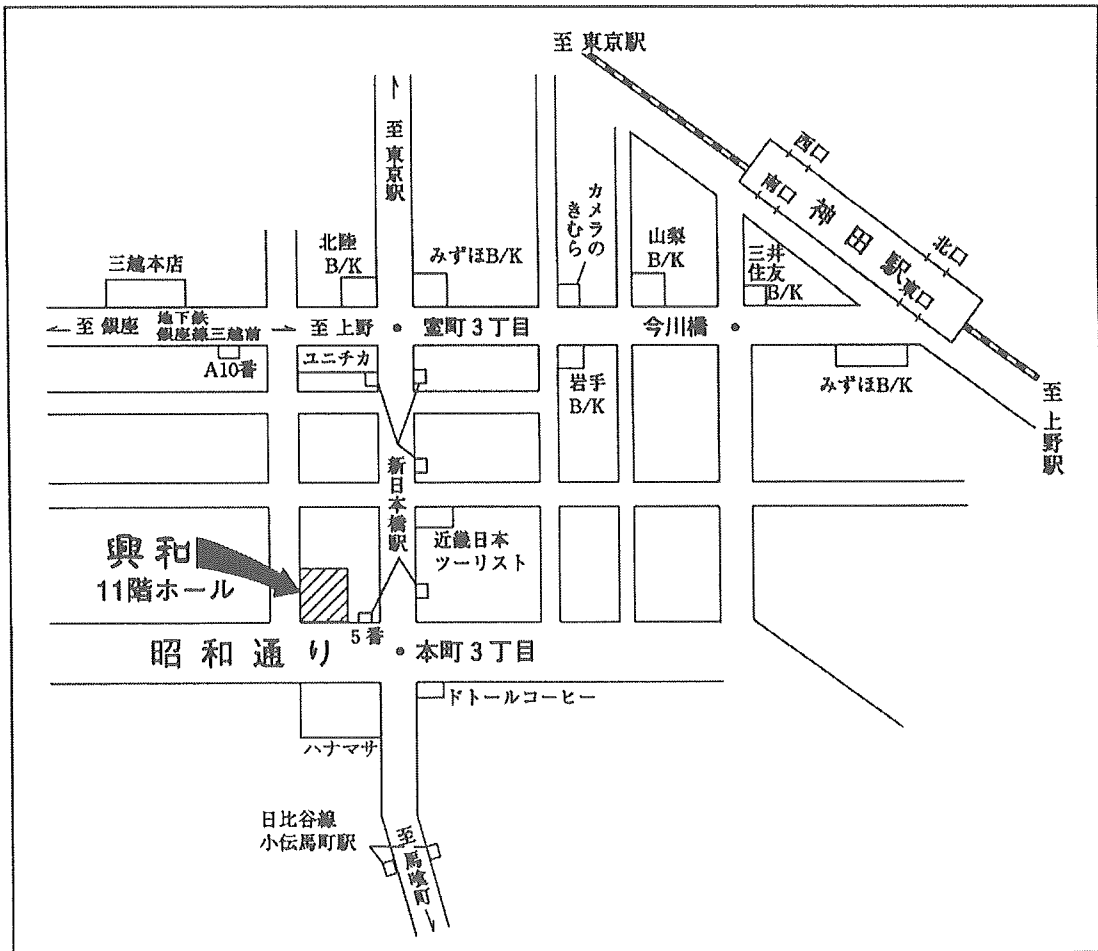
主任研究者 藤枝憲二 (旭川医科大学小児科)

# 会場案内図

興和株式会社 東京支店 11階 大ホール

東京都中央区日本橋本町3-4-14

TEL : 03-3279-7771



## 最寄りの駅

JR「神田」駅より徒歩約10分

JR「新日本橋」駅より徒歩約3分（出口5番）

地下鉄銀座線「三越前」駅より徒歩約3分（出口A10番）

地下鉄半蔵門線「三越前」駅より徒歩約10分

地下鉄日比谷線「小伝馬町」駅より徒歩約5分

## VI. 研究成果の刊行に関する一覧表

## IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

論文名	書名または誌名・巻・頁	刊行年	執筆者名
Molecular basis of adrenal insufficiency.	Pediatr Res. 57: 62R-69R	2005	Fujieda K, Tajima T
Two novel mutations in the thyroid peroxidase gene with goitrous hypothyroidism.	Endocr J. 52: 643-645	2005	Tajima T, Tsubaki J, Fujieda K
Hypomagnesemia in a patient with Barth syndrome.	J Pediatr Endocrinol Metab. 18: 52	2005	Tajima T, Satoh K, Okuhara K, Tsubaki J, Fujieda K
新生児スクリーニング対象疾患と最近の話題 先天性副腎過形成症	周産期医学、35(9): 1245-1248	2005	藤枝憲二、向井徳男
【内科疾患の診断基準 病型分類・重症度】 内分泌 副腎ステロイド合成酵素異常症の診断基準・病型分類・重症度	内科、95(6); 1835-1839	2005	藤枝憲二
先天性副腎皮質ステロイド合成異常症の分子基盤	医学のあゆみ、213(5); 401-407	2005	藤枝憲二、田島敏広、向井徳男
日本小児内分泌学会マススクリーニング委員会報告 新生児マススクリーニングで発見された先天性副腎過形成症(21-水酸化酵素欠損症)の治療指針(1999年改訂)の追加項目 経口維持療法における酢酸コルチゾンの使用について	日本小児科学会雑誌、109(3); 431-432	2005	楠田聡、立花克彦、税所純敬、横田一郎、五十嵐良雄、諏訪城三、藤枝憲二
先天性副腎過形成症	周産期医学、35:1245-1248	2005	藤枝憲二、向井徳男
偽性低アルドステロン症	内分泌・糖尿病科、21:603-609	2005	藤枝憲二、向井徳男
副腎ステロイド合成酵素異常症の診断基準・病型分類・重症度	内科95:1835-1839	2005	藤枝憲二
リポイド過形成症、成長曲線は語る	診断と治療社、pp184-187	2005	中江淳、伊藤善也、藤枝憲二
先天性副腎過形成症	先端医療シリーズ 34 小児科の新しい流れ、柳澤正義、衛藤義勝、五十嵐隆編集、先端医療技術研究所、pp51-56	2005	藤枝憲二、向井徳男、田島敏広
日本小児内分泌学会マススクリーニング委員会報告 新生児マススクリーニングで発見された先天性副腎過形成症(21-水酸化酵素欠損症)の治療指針(1999年改訂)の追加項目 経口維持療法における酢酸コルチゾンの使用について	日本小児科学会雑誌、109(3); 431-432	2005	楠田聡、立花克彦、税所純敬、横田一郎、五十嵐良雄、諏訪城三、藤枝憲二

論文名	書名または誌名・ 巻・頁	刊行年	執筆者名
Molecular identity and gene expression of aldosterone synthase cytochrome P450.	Biochem Biophys Res Commun. 338: 325-30	2005	Okamoto M, Nonaka Y, Takemori H, Doi J
Molecular identification of adrenal inner zone antigen as a heme-binding protein.	FEBS J. 2005 272: 5832-43	2005	Min L, Strushkevich NV, Harnastai IN, Iwamoto H, Gilep AA, Takemori H, Usanov SA, Nonaka Y, Hori H, Vinson GP, Okamoto M
Expression of the estrogen-inducible EGFP gene in aromatase-deficient mice reveals differential tissue-response to estrogenic compounds.	Mol. Cell. Endocrinol. 229, 119-126	2005	K. Toda, Y. Hayashi, T. Okada, <u>K.Morohashi</u> , and T. Saibara
Identification of the boundary for histone acetylation between nuclear receptor genes, Ad4BP/SF-1 and GCNF, aligned in tandem.	Biochem. Biophys. Res. Commun. 329, 554-562	2005	S. Ishihara and <u>K.Morohashi</u>
Mesonephric FGF signaling is associated with the development of sexually indifferent gonadal primordium in chick embryos.	Dev. Biol. 280, 150-161	2005	H. Yoshioka, Y. Ishimaru, N. Sugiyama, N. Tsunekawa, T. Noce, M. Kasahara, and <u>K.Morohashi</u>
Novel Isoform of Vinexin, Vinexin g Regulates Sox9 Gene Expression through activation of MAPK Cascade in Mouse Fetal Gonad	Genes Cells 10, 421-434	2005	M. Matsuyama, H. Mizusaki, A. Shimono, T. Mukai, K. Okumura, K. Abe, K. Shimada, and <u>K.Morohashi</u>
A steroidogenic cell line with differentiation potential from mouse granulosa cells, transfected with Ad4BP and SV40 large T antigen genes.	J. Endocrinol. 185, 187-195	2005	Kamei Y, Aoyama Y, Fujimoto T, Kenmotsu N, Kishi C, Koushi M, Sugano S, <u>Morohashi K</u> , Kamiyama R, Asakai R
Mouse Polycomb M33 is required for splenic vascular and adrenal gland formation through regulating Ad4BP/SF-1 expression.	Blood 106, 1612-1620	2005	Y. Katoh-Fukui, A. Owaki, Y. Sotoyama, M. Kusaka, Y. Shinohara, M. Maekawa, K. Toshimori, and <u>K.Morohashi</u>
VMH Specific Enhancer of Ad4BP/SF-1 Gene.	Mol Endocrinol 19, 2812-2823	2005	Y. Shima, M. Zubair, S. Ishihara, Y. Shinohara, S. Oka, S. Kimura, S. Suita, and <u>K.Morohashi</u>
Ah (dioxin) receptor as a key factor in the regulation of female reproduction.	Mol. Cell. Biol. 25, 10040-10051	2005	T. Baba, J. Mimura, N. Nakamura, N. Harada, M. Yamamoto, <u>K.Morohashi*</u> and Yoshiaki Fujii-Kuriyama*
Splicing potentiation by growth factor signals via estrogen receptor phosphorylation.	Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 102, 8126-8131	2005	Masuihiro, Y., Mezaki, Y., Sakari, M., Takeyama, K., Yoshida, T., Inoue, K., Yanagisawa, J., Hanazawa, S., O'Malley, B. W., <u>Kato, S</u>
Ligand-induced transrepression by VDR through association of WSTF with acetylated histones.	EMBO J. 24, 3881-3894	2005	Fujiki, R., Kim, M., Sasaki, Y., Yoshimura, K., Kitagawa, H., <u>Kato, S.</u>



論文名	書名または誌名・ 巻・頁	刊行年	執筆者名
Premature ovarian failure in androgen receptor-deficient mice.	Proc. Natl. Acad. Sci. USA	in press	Shiina, H., Matsumoto, T., Sato, T., Igarashi, K., Miyamoto, J., Takemasa, S., Sakari, M., Takada, I., Nakamura, T., Metzger, D., Chambon, P., Kanno, J., Yoshikawa, H., <u>Kato, S</u>
An hGCN5/TRRAP HAT complex coactivates BRCA1 transactivation function through histone modification.	J. Biol. Chem	in press	Oishi, H., Kitagawa, H., Wada, O., Takezawa, S., Tora, L., Kouzu-Fujita, M., Takada, I., Yano, T., Yanagisawa, J., <u>Kato, S</u>
Repressive domain of unliganded human estrogen receptor associates with Hsc70.	Genes to Cells, 10, 1095-1102	2005	Ogawa, S., Oishi, H., Mezaki, Y., Kouzu-Fujita, M., Matsuyama, R., Nakagomi, M., Mori, E., Murayama, E., Nagasawa, H., Kitagawa, H., Yanagisawa, J., <u>Kato, S</u>
Human expanded polyQ androgen receptor mutants in neurodegeneration as a novel ligand target.	J. Pharm. Experim. Therapeutics	in press	Furutani, T., Takeyama, K., Koutoku, H., Ito, S., Taniguchi N., Suzuki E., Kudoh, M., Shibasaki, M., Shikama, H., <u>Kato, S</u>
A role of androgen receptor protein in cell growth of an androgen-independent prostate cancer cell line.	Biosci. Biotechnol. Biochem. 69, 2236-2239	2005	Furutani, T., Takeyama, K., Koutoku, H., Ito, S., Taniguchi, N., Suzuki, E., Kudoh, M., Shibasaki, M., Shikama, H., <u>Kato, S</u>
TRRAP as a hepatic coactivator of LXR and FXR function.	Biochem. Biophys. Res. Commun. 327, 933-938	2005	Unno, A., Takada, I., Takezawa, S., Oishi, H., Baba, A., Shimizu, T., Tokita, A., Yanagisawa, J., <u>Kato, S</u>
Nuclear receptors as targets for drug development: crosstalk between peroxisome proliferator-activated receptor $\gamma$ and cytokines in bone marrow-derived mesenchymal stem cells.	J. Pharmacol. Sci., 97, 184-189	2005	Takada, I., Suzawa M., <u>Kato, S</u>
Chapter 17, Promoter targeting of vitamin D receptor through a chromatin remodeling complex.	Vitamin D, 2nd Edition, ed. by Feldman, D., Pike, JW., Glorieux, FH., Elsevier, Inc., San Diego, CA, pp. 305-312	2005	<u>Kato, S.</u> , Fujiki, R., Kitagawa, H
1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3 is a preventive factor in the metastasis of lung cancer.	Carcinogenesis, 26, 429-440	2005	Nakagawa, K., Kawaura, A., <u>Kato, S</u>

論文名	書名または誌名・ 巻・頁	刊行年	執筆者名
Intestinal and renal adaptation to a low Pi-diet of type II Na-Pi-cotransporters in VDR and 1 $\alpha$ -OHase deficient mice.	Am. J. Physiol. Cell Physiol., 288, C429-C434	2005	Capuano, P., Radanovic, T., Wagner, C. A., Bacic, D., <u>Kato, S.</u> , Uchiyama, Y., St-Arnoud, R., Murer, H., Biber, J
Vitamin D receptor ablation alters skin architecture and homeostasis of dendritic epidermal T cells.	Br. J. Dermatol., 152, 231-241	2005	Meindl, S., Rot, A., Hoetzenecker, W., <u>Kato, S.</u> , Cross, S., Elbe-Burger, A
The DNA mismatch repair gene hMSH2 is a potent coactivator or oestrogen receptor $\alpha$ .	Br. J. Cancer, 92, 2286-2291	2005	Wada-Hiraike, O., Yano, T., Nei, T., Matsumoto, Y., Nagasaka, K., Takizawa, S., Oishi, H., Arimoto, T., Nakagawa, S., Yasugi, T., <u>Kato, S.</u> , Taketani, Y
Androgen receptor null male mice develop late-onset obesity caused by decreased energy expenditure and lipolytic activity but show normal insulin sensitivity with high adiponectin secretion.	Diabetes, 54, 1000-1008	2005	Fan, W., Yanase, T., Nomura, M., Okabe, T., Goto, K., Sato, T., Kawano, H., <u>Kato, S.</u> , Nawata, H
Circulating FGF-23 is regulated by 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D3 and phosphorus in vivo.	J. Biol. Chem., 280, 2543-2549	2005	Saito, H., Maeda, A., Ohtomo, S., Hirata, M., Kusano, K., <u>Kato, S.</u> , Ogata, E., Segawa, H., Miyamoto, K., Fukushima N
Neuronal leucine-rich repeat protein 4 functions in hippocampus-dependent long-lasting memory.	Mol. Cell. Biol., 25, 4166-4175	2005	Bando, T., Sekine, K., Kobayashi, S., M. Watabe, A., Rump, A., Tanaka, M., Suda, Y., <u>Kato, S.</u> , Morikawa, Y., Manabe, T., Miyajima, A
22-Oxa-1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits metastasis and angiogenesis in lung cancer.	Carcinogenesis, 26, 1044-1054	2005	Nakagawa, K., Sasaki, Y., <u>Kato, S.</u> , Kubodera, N., Okano, T
Colon-specific regulation of vitamin D hydroxylases—a possible approach for tumor prevention.	Carcinogenesis	in press	Kallay, E., Bises, G., Bajna, E., Bieglmayer, C., Gerdenitsch, W., Steffan, I., <u>Kato, S.</u> , Armbrecht, H. J., Cross, H. S
Identification of amino acid residue of CYP27B1 responsible for binding of 25-hydroxyvitamin D3 whose mutation causes vitamin D-dependent rickets type I.	J. Biol. Chem	in press	Yamamoto, K., Uchida, E., Urushino, N., Sakaki, T., Kagawa, N., Sawada, N., Kamakura, M., <u>Kato, S.</u> , Inouye, K., Yamada, S
Impaired flow-dependent control of vascular tone and remodeling in P2X4-deficient mice.	Nature Medicine	in press	Yamamoto, K., Sokabe, T., Matsumoto, T., Yoshimura, K., Shibata, M., Ohura, N., Fukuda, T., Sato, T., Sekine, K., <u>Kato, S.</u> , Isshiki, M., Fujita, T., Masuda, H., Kobayashi, M., Kawamura, K., Kamiya, A., Ando, J

論文名	書名または誌名・ 巻・頁	刊行年	執筆者名
The orphan nuclear receptor NURR1 and NGFI-B modulate aromatase gene expression in ovarian granulose cells: A possible mechanism for repression of aromatase expression upon luteinizing hormone surge	Endocrinology 146(1): 237-46	2005	Wu Y, Ghosh S, Nishi Y, <u>Yanase T</u> , Nawata H, Hu Y
Ingested medium-chain fatty acids are directly utilized for the acyl modification of ghreln.	Endocrinology 146(5): 2255-64	2005	Nishi Y, Hosoda H, Mori K, Kaiya H, Sato T, Fukue Y, Fukushima N, <u>Yanase T</u> , Nawata H, Kangawa K, Kojima M
Activation of peroxisome proliferator activated receptor $\gamma$ and retinoid X receptor inhibits CYP19 transcription through NF- $\kappa$ B in ovarian granulosa cells.	Endocrinology 146(1): 85-92	2005	Fan W, <u>Yanase T</u> , Wei L, Nomura M, Okabe T, Goto K, Harada N, Nawata H
Androgen receptor null male mice develop late-onset obesity due to decreased energy expenditure and lipolytic activity but show normal insulin sensitivity with high adiponectin secretion.	Diabetes 54(4): 1000-1008	2005	Fan W, <u>Yanase T</u> , Nomura M, Okabe T, Goto K, Sato T, Kawano H, Kato S, Nawata H
Dehydroepiandrosterone negatively regulates the p38 mitogen-activated protein kinase pathway by a novel PTPN7 locus-derived transcript.	Biochim Biophys Acta (Gene Structure Exper) 1728(1-2): 84-94	2005	Ashida K, Goto K, Zhao Y, Okabe T, <u>Yanase T</u> , Takayanagi R, Nomura M, Nawata H
Subtle 17 $\alpha$ -hydroxylase/17,20-lyase deficiency with homozygous Y201N mutation in an infertile women.	J Clin Endocrinol Metab 90(5): 2508- 2511	2005	Taniyama M, Tanabe M, Saito H, Ban Y, Nawata H, <u>Yanase T</u>
Pivotal role of proxisome proliferators-activated receptor gamma (PPAR gamma) in regulation of erythroid progenitor cell proliferation and differentiation.	Experimental Hematology 33] 857-64	2005	Nagasawa E, Abe Y, Nishimura J, <u>Yanase T</u> , Nawata H, Muta K
Impaired nuclear translocation, nuclear matrix targeting, and intranuclear mobility of mutant androgen receptors carrying amino Acid substitutions in the deoxyribonucleic Acid-binding domain derived from androgen insensitivity syndrome patients.	J Clin Endocrinol Metab. 90:6162-9	2005	Kawate H, Wu Y, Ohnaka K, Tao RH, Nakamura K, Okabe T, <u>Yanase T</u> , Nawata H, Takayanagi R
Modulation of androgen receptor transactivation by FoxH1. A newly identified androgen receptor corepressor.	J Biol Chem. 280:36355-63	2005	Chen G, Nomura M, Morinaga H, Matsubara E, Okabe T, Goto K, <u>Yanase T</u> , Zheng H, Lu J, Nawata H
INHA promoter polymorphisms are associated with premature ovarian failure.	Mol Hum Reprod	in press	Harris SE, Chand AL, Winship IM, Gersak K, Nishi Y, <u>Yanase T</u> , Nawata H, Shelling A

論文名	書名または誌名・ 巻・頁	刊行年	執筆者名
Identification of the functional domains of ANT-1, a novel coactivator of the androgen receptor.	Biochem Biophys Res Commun. 341:192-201	2005	Fan S, Goto K, Chen G, Morinaga H, Nomura M, Okabe T, Nawata H, <u>Yanase T</u>
Roxithromycin specifically inhibits development of collagen induced arthritis and production of proinflammatory cytokines by human T cells and macrophages.	J Rheumatol. 32(9): 1765-1774	2005	Yasuyo Urasaki, Mamoru Nori, Satoshi Iwata, Takahiro Sasaki, Osamu Hosono, Hiroshi Kawasaki, <u>Hirotohi Tanaka</u> , Nam H Dang, Eiji Ikeda, Chikao Morimoto
Nuclear translocation of UDCA by the glucocorticoid receptor is required to reduce TGF-beta1-induced apoptosis in rat hepatocytes.	Hepatology. 42(4): 925-934	2005	Sola S, Amaral JD, Castro RE, Ramalho RM, Borralho PM, Kren BT, <u>Tanaka H</u> , Steer CJ, Rodrigues CM
CD26 Mediates Dissociation of Tollip and IRAK-1 from Caveolin-1 and Induces Upregulation of CD86 on Antigen-Presenting Cells.	Mol. Cell. Biol. 25(17): 7743-7757	2005	Kei Ohnuma, Tadanori Yamochi, Masahiko Uchiyama, Kunika Nishibashi, Satoshi Iwata, Osamu Hosono, Hiroshi Kawasaki, <u>Hirotohi Tanaka</u> , Nam H. Dang, and Chikao Morimoto
Synergistic enhancement of TRAIL- and tumor necrosis factor alpha-induced cell death by a phenoxazine derivative.	Mol Cancer Ther. 4(7): 1121-1127	2005	Kei-ichi Hara, Mayumi Okamoto, Toshihiko Aki, Hideo Yagita, <u>Hirotohi Tanaka</u> , Yoichi Mizukami, Hiroshi Nakamura, Akio Tomoda, Naotaka Hamasaki, Dongchon Kang
HEXIM1 forms a transcriptionally abortive complex with glucocorticoid receptor without involving 7SK RNA and positive transcription elongation factor b.	Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102: 8555-8560	2005	Noriaki Shimizu, Rika Ouchida, Noritada Yoshikawa, Tetsuya Hisada, Hajime Watanabe, Kensaku Okamoto, Masatoshi Kusuhara, Hiroshi Handa, Chikao Morimoto, and <u>Hirotohi Tanaka</u>
Nedd9 protein, a Cas-L homologue, is upregulated after transient global ischemia in rats: possible involvement of Nedd9 in the differentiation of neurons after ischemia.	Stroke 36(11): 2457-2462	2005	Sasaki T, Iwata S, Okano HJ, Urasaki Y, Hamada J, <u>Tanaka H</u> , Dang NH, Okano H, Morimoto C
HTLV-I Tax induces and associates with Crk-associated substrate lymphocyte type (Cas-L).	Oncogene. 24(7): 1262-1271	2005	Iwata S, Souta-Kuribara A, Yamakawa A, Sasaki T, Shimizu T, Hosono O, Kawasaki H, <u>Tanaka H</u> , Dang NH, Watanabe T, Arima N, Morimoto C
TCR Engagement Increases Hypoxia-Inducible Factor-1 Protein Synthesis via Rapamycin-Sensitive Pathway under Hypoxic Conditions in Human Peripheral T Cells.	J. Immunol. 174: 7592 - 7599	2005	Hiroshi Nakamura, Yuichi Makino, Kensaku Okamoto, Lorenz Poellinger, Kei Ohnuma, Chikao Morimoto, and <u>Hirotohi Tanaka</u>