

平成17年度

# 創薬等ヒューマンサイエンス研究

## 重点研究報告書

平成17年度

# 創薬等ヒューマンサイエンス研究

## 重点研究報告書

### 第1分野

先端的創薬技術の開発に関する研究

### 第2分野

創薬のための生体機能解析に関する研究

### 第3分野

医薬品等開発のためのレギュラトリーサイエンスに関する研究

### 第4分野

創薬に係る臨床研究ならびに稀少疾病治療薬等の開発に関する研究

### 第5分野

健康寿命延伸・予防診断・治療法の開発に関する研究

### 第6分野

医療材料および製剤設計技術の開発に関する研究

### 第7分野

ヒト組織を用いた薬物の有効性、安全性に関する研究

# 目 次

## 第 1 分野

### 課題番号

KH11001	バイオフィotonクスを利用した細胞組織障害を視る、測る、解析する技術の開発	川 西 徹 ……	1
KH11002	成長制御機構の解明と成長障害治療法の開発	緒 方 勤 ……	11
KH11003	創薬研究基盤としての新規発生工学技術の開発に関する研究(総合研究報告)	松田潤一郎 ……	13
KH11003	創薬研究基盤としての新規発生工学技術の開発に関する研究(平成17年度報告)	松田潤一郎 ……	17
KH12072	変異を克服した画期的抗ウイルス薬の開発	野 口 博 司 ……	25

## 第 2 分野

KH21004	動脈硬化症と血栓症にかかわるスフィンゴシン 1-リン酸 (S1P) 受容体 (S1P3) の拮抗薬の開発	望 月 直 樹 ……	31
KH21005	遺伝子改変動物を用いた病態関連因子の解明と創薬への応用に関する研究	田 上 昭 人 ……	35
KH21006	病態時の侵害情報伝達に関与するプリン受容体の機能解明	井 上 和 秀 ……	47
KH21007	蛋白立体構造異常を原因とするコンフォメーション病に対する病態解明と創薬探索システムの確立	桃 井 隆 ……	58
KH21008	高密度CGHアレイを用いた新規白血病・リンパ腫治療薬の標的分子の探索	小 川 誠 司 ……	66
KH21009	脂質代謝・機能の解明とその抗微生物薬開発への応用	花 田 賢 太 郎 ……	70
KH21010	繊維芽細胞の放出するmacrophage活性化因子とJAG 1 蛋白の関連と臓器繊維化の機序解明	香 坂 隆 夫 ……	77
KH21011	血管におけるレクチンを介する生体防御システムの解明と創薬への応用	若 宮 伸 隆 ……	86
KH21012	コネキシン遺伝子の癌抑制機能の網羅的解析；癌予防および治療への応用	矢 野 友 啓 ……	96
KH21013	免疫グロブリン大量静注療法的作用機序解明と新しい治療標的分子の探索	阿 部 淳 ……	102
KH21014	受精および初期胚発生における糖鎖の役割解析とその応用に関する研究	藤 本 純 一 郎 ……	108
KH21015	細胞内エネルギー代謝制御分子の機能発現機構の解明と新規治療薬への応用	江 崎 治 ……	113
KH21016	過食の病態関連因子の解明と抗過食薬の創薬探索に関する研究(総合研究報告)	野々垣勝則 ……	117
KH21016	過食の病態関連因子の解明と抗過食薬の創薬探索に関する研究(平成17年度報告)	野々垣勝則 ……	120

KH21017	慢性ストレス負荷によるうつ病様病態の発症分子機構の解明と創薬（総合研究報告）	田平 武 …… 124
KH21017	慢性ストレス負荷によるうつ病様病態の発症分子機構の解明と創薬（平成17年度報告）	田平 武 …… 129
KH21018	アルツハイマー病における新規創薬ターゲット検索のための、APP細胞内ドメインの機能解析	中山 耕造 …… 134
KH21019	創薬への応用を目標としたB細胞の分化・増殖・細胞死の制御機構解明に関する研究	上出 利光 …… 142
KH21021	エンドトキシン認識・刺激伝達機構の解明と医療への応用に関する研究	西島 正弘 …… 148
KH21022	ウイルスRNA結合ペプチドを用いたC型肝炎治療薬の開発	鈴木 哲朗 …… 152
KH21023	末梢血幹細胞の分化増殖機構の解明と創薬への応用に関する研究	葛西 正孝 …… 156
KH21101	DNAマイクロアレイによる多発性硬化症の迅速診断法の樹立に関する研究	佐藤 準一 …… 160
KH22073	機能性精神疾患のハイスループットSNPs解析と機能解析による創薬標的分子の解明	功刀 浩 …… 167
第3分野		
KH31024	超難溶性薬物の効率的製剤化に非晶質の特異性を活用する技術とその評価法の確立	吉岡 澄江 …… 175
KH31025	生薬及び漢方処方 of 科学的品質保証に関する研究	合田 幸広 …… 185
KH31026	食中毒細菌の新規迅速検査法の開発とその評価法に関する研究	工藤 由起子 …… 194
KH31027	ハイスループット・ヒト型遺伝毒性試験系の構築	能美 健彦 …… 200
KH31028	ヒト肝細胞で置換された肝臓を持つマウスの医薬品開発への利用ー非拘束マウスの胆汁採取分析技術の確立ー	吉里 勝利 …… 210
KH31029	高度分析評価技術を応用した医薬品製剤開発および製造工程管理手法の研究	檜山 行雄 …… 218
KH31030	患者個別化薬物治療のための遺伝子タイピング法及びメタボロミクスの手法の開発に関する研究	斎藤 嘉朗 …… 226
KH31031	細胞医療に用いられる細胞組織利用医薬品の品質・安全性評価技術の開発	山口 照英 …… 235
KH31032	医薬品等の有効性・安全性を保証するための分析・解析技術の評価と標準化に関する研究	林 讓 …… 243
KH31033	医薬品適正使用のためのヒト薬物動態評価法の開発と応用（総合研究報告）	頭金 正博 …… 252
KH31033	医薬品適正使用のためのヒト薬物動態評価法の開発と応用（平成17年度報告）	頭金 正博 …… 257
KH31034	プロテオミクス及び構造生物学的アプローチ等を用いたバイオ医薬品の特性解析・品質評価技術の開発	川崎 ナナ …… 261

KH31035	生物由来製品のウイルス安全性に関する基盤研究	内田恵理子 …… 271
KH31036	臨床薬理学的視点による薬効ゲノム情報活用のための基盤研究	東 純一 …… 281
KH32074	IT技術を用いた低コストかつ高品質な大規模臨床試験実施基盤の構築	永井洋士 …… 288
第4分野		
KH41037	抗フリーラジカル療法を目指した基盤研究と創薬への応用	綱脇祥子 …… 307
KH41038	ボツリヌス神経毒素有効成分を利用したジストニア・痙縮等の治療法の確立と筋萎縮性側索硬化症に対するdrug delivery systemの開発	梶 龍児 …… 315
KH42075	熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬の輸入・保管・治療体制の開発研究	名和行文 …… 319
第5分野		
KH51039	臍帯血移植患者へのドナーリンパ球輸注療法（DLI）の実用化	藤原成悦 …… 327
KH51040	アレルギーによる室内環境汚染の実態を評価する方法、および汚染の制御方法の開発に関する研究（総合研究報告）	安枝 浩 …… 336
KH51040	アレルギーによる室内環境汚染の実態を評価する方法、および汚染の制御方法の開発に関する研究（平成17年度報告）	安枝 浩 …… 342
KH51041	C型肝炎ウイルスの感染・複製系の確立とその応用による抗ウイルス療法の開発	脇田隆字 …… 349
KH51042	個体特性に着目した食品成分の骨粗鬆症に対する予防効果に関する研究	石見佳子 …… 359
KH51043	食品からの食中毒起因菌の高感度迅速検出法の開発とリスクマネージメントへの応用	山本茂貴 …… 367
KH51044	食品添加物等の新機能性に関する研究	広瀬雅雄 …… 372
KH51045	新規ミスマッチDNA特異的修飾試薬を用いた全ゲノムからの既知および未知の生活習慣病関連遺伝子のSNPs検出システムの開発	池田康行 …… 376
KH51046	気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）重症化機序の分子細胞システムとしての理解に基づく新たな制御方法の確立に関する研究	松本健治 …… 383
KH51047	呼吸器及び腸管粘膜免疫をターゲットとする新しいワクチンデリバリーの開発（総合研究報告）	竹森利忠 …… 387
KH51047	呼吸器及び腸管粘膜免疫をターゲットとする新しいワクチンデリバリーの開発（平成17年度報告）	竹森利忠 …… 395
KH51048	新しい粘膜アジュバントおよび粘膜ワクチンの開発に関する研究	長谷川秀樹 …… 401
KH51049	バイオテクノロジーによるワクチンの創製と改良技術の開発	松浦善治 …… 406

KH51050	可溶性ウイルス受容体等を利用した抗ウイルス剤の開発に関する研究	田口文広 …… 410
KH51051	ワクチン創生の新テクノロジーと新規ワクチンの開発	小島朝人 …… 418
KH51052	脂質輸送を制御する生活習慣病予防薬開発のための基礎的研究	最上知子 …… 422
KH51054	核酸封入ナノカプセルによるウイルス消毒薬、抗ウイルス薬の創薬に関する研究	武田直和 …… 428
KH51055	siRNA発現ライブラリーによる新興・再興感染症の原因ウイルスの複製に必須な遺伝子の検索および創薬への応用	森川 茂 …… 431
KH51056	プロテインチップ、DNAマイクロアレイ等の新しい技術を用いた診断法の有用性とその評価手法に関する研究（総合研究報告）	鈴木孝昌 …… 437
KH51056	プロテインチップ、DNAマイクロアレイ等の新しい技術を用いた診断法の有用性とその評価手法に関する研究（平成17年度報告）	鈴木孝昌 …… 442
KH51057	血管新生の制御による虚血系疾患治療薬の開発に関する基礎的研究	新見伸吾 …… 452
KH51058	天然抗酸化剤を利用した創薬化学	福原 潔 …… 459
KH51102	内因性幹細胞の動員、生着、心筋分化による重症心不全・再生療法の確立	長谷川浩二 …… 464
KH52076	インフルエンザ治療型単鎖抗体の開発に関する研究（総合研究報告）	浅沼秀樹 …… 466
KH52076	インフルエンザ治療型単鎖抗体の開発に関する研究（平成17年度報告）	浅沼秀樹 …… 471
第6分野		
KH61059	幹細胞等を用いた細胞組織医療機器の開発と評価技術の標準化	土屋利江 …… 479
KH61060	新しい修飾技術を用いた再生医療用生物由来素材の開発	岸田晶夫 …… 500
KH61061	霊長類ES細胞の無フィーダー、無血清培養を用いた新しい未分化維持増殖培養法と血液細胞分化制御系の開発	湯尾 明 …… 511
KH61062	疾患特異的T細胞吸着材の開発（総合研究報告）	澁谷統壽 …… 516
KH61062	疾患特異的T細胞吸着材の開発（平成17年度報告）	澁谷統壽 …… 524
第7分野		
KH71063	臓器移植患者の小腸及び肝組織を用いた遺伝子機能解析に基づくテラーメイド免疫抑制療法確立に関する研究	乾 賢一 …… 531
KH71064	ヒト細胞を供給源とした再生医療の早期実現化を目指す有効性、安全性の検証システムの確立	梅澤明弘 …… 540
KH71065	創薬、臨床検査開発のためのヒト組織の有用性に関する研究ーヒト組織バンクの効率的運用のためのネットワーク作りー（総合研究報告）	松浦成昭 …… 548

KH71065	創薬、臨床検査開発のためのヒト組織の有用性に関する研究ー ヒト組織バンクの効率的運用のためのネットワーク作りー（平 成17年度報告）	松浦成昭 …… 554
KH71066	創薬基盤としての公共的ヒト組織バンクを中心とした肝組織・ 細胞の研究利用システムの構築	絵野沢伸 …… 559
KH71067	EBMに基づく医薬品の安全性・有効性を確立するための大規模 臨床データに関する学術情報の解析、評価に関する研究（総合 研究報告）	森川馨 …… 569
KH71067	EBMに基づく医薬品の安全性・有効性を確立するための大規模 臨床データに関する学術情報の解析、評価に関する研究（平成 17年度報告）	森川馨 …… 575
KH71068	ヒト型遺伝毒性試験系の開発とそのバリデーション	本間正充 …… 591
KH71069	高機能保持ヒト肝細胞組込細胞チップとナノセンサーによる 新薬開発における薬物動態・毒性を評価する新規バイオセンサ ーの開発	永森静志 …… 601
KH71070	ケミカルゲノミクスによる難治固形癌に有効な主要抗癌剤の薬 効貢献分子の探索と発見された分子を標的とする次世代抗癌剤 の開発	西尾和人 …… 611
KH71071	外科手術摘出ヒト組織を用いたオーダーメイド医療の研究と遺 伝多型を考慮したヒト肝細胞の代謝研究への応用に関する研究	大野泰雄 …… 617
KH72077	ヒト胎盤組織を用いた薬物の胎児移行性及び胎児毒性の定量的 評価	澤田康文 …… 628
KH72078	ヒト組織提供医療機関としてのバンクシステム効率化と研究資 源高度化に関する研究（総合研究報告）	小林真一 …… 634
KH72078	ヒト組織提供医療機関としてのバンクシステム効率化と研究資 源高度化に関する研究（平成17年度報告）	小林真一 …… 640

## 第2分野

創薬のための生体機能解析に関する研究



## 受精および初期胚発生における糖鎖の役割解析とその 応用に関する研究

所 属 国立成育医療センター研究所

研究者 藤本純一郎

精子・卵の形成過程、受精ならびに初期発生における SSEA-4、CD9、硫酸化シアル酸含有新規糖蛋白フラジェラシリンならびにヒアルロン酸複合体の機能について多角的に解析した。SSEA-4 が糖蛋白糖鎖として存在すること、CD9 の機能関連 C 末端アミノ酸同定などの成果が得られた。

### 分担研究者

- (1) 名古屋大学生物機能開発利用研究センター 北島 健
- (2) 愛知医科大学・分子医科学研究所 木全弘治
- (3) 国立成育医療センター研究所 生殖医療研究部 宮戸健二
- (4) 独立行政法人農業生物資源研究所 ゲノム研究グループ 安江 博
- (5) 生化学工業株式会社中央研究所 前田 浩

### A. 研究目的

受精、初期胚発生ならびに器官形成過程における細胞表面糖鎖ならびにその関連分子が果たす役割を解析し、受精不全（不妊症）や不育症などの障害克服、幹細胞を用いた再生医療に応用可能な基盤情報を整備することを目的とする。細胞表面には多様な構造をもつ糖鎖が存在するが、精子や卵にはとりわけ大量の糖鎖が存在し受精に重要な役割を果たすことが示唆されてきた。また、マウス初期胚モデルである胎児性癌細胞（EC 細胞）株では成熟段階を示す指標として SSEA などの糖鎖構造が古くから使用されており、最近ではヒト胚性幹細胞（ES 細胞）の指標としても注目を集めている。近年、細胞表面糖脂質は各種の重要な機能分子とともに局所的に集簇し、いわゆるラフト構造を形成して刺激伝達のプラットフォームを

提供することが明らかになってきた。また、各種の糖転移酵素が次々と遺伝子クローニングされ、糖鎖を対象とした分子生物学的なアプローチも可能となりつつある。しかしながら、配偶子形成、受精、初期胚発生、着床等の生命現象における糖鎖の役割に関する研究は未だ不十分であり、ラフト等の新たな概念からのアプローチ、遺伝子工学的アプローチ、モデル細胞や動物を用いた解析が必要である。特に不妊症等の克服にはこれらの基礎研究が必須である。そこで本研究では、大量の精子が調整可能なブタを用いて精子におけるラフト構造の詳細解析と糖質関連遺伝子発現解析、受精における CD9 等のテトラスパニン分子の機能解析、不妊症患者におけるヒアルロン酸結合蛋白解析、EC 細胞や ES 細胞等の幹細胞における糖鎖の構造と機能解析、を行う。

### B. 研究方法

- 1) 初期胚モデルにおける SSEA-4 エピトープ解析  
F9 および NCR-G3 細胞をトリプシン・EDTA 処理により単離し、細胞浮遊液を調整した。Raft.2 抗体および蛍光標識抗マウス IgM 二次抗体を用いた間接蛍光抗体法を用いて染色し、フローサイトメトリーおよび共焦点レーザー顕微鏡により観察した。また、双方の細胞から、脂質を抽出し、Raft.2 の反応性を TLC-イムノプロットにより検討した。同様に、蛋白抽出液を調整し、Raft.2 の反応性を

イムノブロット解析により検討した。

## 2) 精子上の硫酸化シアル酸の解析

ウニ精子に存在する硫酸化シアル酸をもつ  $\alpha$ -2,9-結合ポリシアル酸に対する抗体を作成し、ブタ精子から調整したラフトとの反応性を生化学的に検討した。 $\alpha$ -2,9-結合ポリシアル酸を持つ蛋白については構造決定を行った。

## 3) 複合糖鎖の機能解析

血清ヒアルロン酸結合蛋白(SHAP)とヒアルロン酸(HA)の複合体、すなわち、SHAP-HA 複合体を欠損するマウスおよび正常マウスを使用し、卵巣の卵丘細胞における各種のマトリックス発現を抗体による免疫染色で解析した。また、卵丘細胞を分離しその mRNA を用いてヒアルロン酸合成酵素 3 種類(HAS1, HAS2, HAS3)の発現を解析した。

## 4) 受精膜融合の機序解明

CD9 の機能解析を行うため、各種の変異型 CD9cDNA の未受精卵への導入し解析した。また、EGFP 結合 CD9 の卵での発現系を作成し、受精における分子挙動観察を行った。

## 5) 精巣での発現遺伝子解析の効率化

ブタ味覚受容体遺伝子 (Taste receptor type 1 member 3, TAS1R3)、Peroxiredoxin 2 (Prdx2) および Neural cell adhesion molecule 1 (Ncam1) の 3 遺伝子について、センス発現遺伝子を検出するプローブのみならず、これらのアンチセンス発現を検出できる標識プローブを作成し、切片上での *in situ hybridization* を行った。

## C. 研究結果

### 1) 初期胚モデル細胞での SSEA-4 エピトープの発現様式

昨年度、EC 細胞や ES 細胞のマーカーである SSEA-4 エピトープが糖脂質のみならず糖蛋白としても存在することを示したが、本年度は SSEA-4 エピトープ保有蛋白がラミニン結合蛋白であり細胞表面膜の非ラフト分画に存在することを、二次元電気泳動、質量分析ならびに細胞成分の各種分画法により明らかにした。

### 2) 硫酸化シアル酸の機能

昨年度までに、ウニ精子で硫酸化シアル酸 (8-O-硫酸化 N-アセチルノイラミン酸) 含有新規糖鎖が特定の蛋白質に結合すること、その糖鎖構造が硫酸化シアル酸をもつ新規シアル酸重合体 ( $\alpha$ -2,9-結合ポリシアル酸) であることを報告したが、本年度はその蛋白の構造を決定しフラジェラシリンと命名した。また、抗  $\alpha$ -2,9-結合ポリシアル酸抗体を作成・応用し、受精過程で同糖鎖が精子の受精能や運動能に関与することを明らかにした。また、ブタ精子にも硫酸化シアル酸含有糖蛋白が存在することを世界に先駆け明らかにしたが、この構造は卵との接着部位である精子先端部には存在せず、むしろ、硫酸化ガラクトースが濃縮していた。

### 3) 複合糖質の機能

#### (1) マウスモデルを用いた機能解析

昨年度までに、SHAP-HA 複合体欠損マウスと正常マウスにおける卵丘組織でのマトリックス成分分布の比較で、卵丘細胞にはこれらが変わらず発現しているが、卵丘細胞間には SHAP-HA 複合体欠損マウスでマトリックス発現が見られないことを明らかにした。本年度、卵丘細胞における mRNA 発現を解析したところ、3 種類のヒアルロン酸合成酵素のうち、HAS1 の発現が SHAP-HA 複合体欠損マウスでは全く見られないことが判明した。なお、SHAP-HA 複合体欠損マウス卵の体外受精率は正常卵の 20-30% に低下しているが、顕微授精では何ら差異はないため、SHAP-HA 複合体は精子の卵表面への結合に何らかの役割を發揮する可能性が示唆された。

#### (2) SHAP-HA 複合体形成機構と不妊症

昨年度、SHAP-HA 複合体の ELISA 定量測定法の改良と不妊症患者 2 4 名の血清を解析した。本年度は新たな患者確保の可能性を追求した。

### 4) 受精膜融合の機序解明

受精膜融合に決定的な作用を持つ CD9 の機能に C 末端の 7 アミノ酸が重要であることを明らかにした。また、可視化 CD9 を導入したマウス卵を用いた受精過程の観察により哺乳動物の受精過

程での細胞膜相互作用を世界で初めて明らかにした。

#### 5) 精巣での発現遺伝子解析の効率化

ブタ精巣では、TAS1R3 はセンス遺伝子のみ発現していたが、Prdx2 および Ncam1 ではセンス遺伝子およびアンチセンス遺伝子の両者が局在を違えて発現していることが判明した。

### D. 考察

受精の機序解明は、不妊症対策という臨床的な課題への対応策提示のみならず、ES 細胞の樹立やクローン化技術による医療技術の開発にもつながる可能性を持つ。

本研究では、卵の成熟、精子の機能、受精過程そして ES/EC 細胞という初期発生プロセス前後の重要な場面を対象とし、糖鎖に着目しつつ機能分子の役割を明らかにする研究体制となっている。

本年度は昨年度の成果を発展させ、いくつかの興味深い成果を挙げることができた。SSEA-4 は初期胚発生や ES 細胞の同定に必須の糖鎖マーカーであったが、本研究で糖蛋白の糖鎖として細胞表面に表出していることが判明した。特に細胞外基質として重要と考えられているラミニンと結合する蛋白上に SSEA-4 が発現していることから機能解析を進めてゆく上で重要な手がかりである。卵および精子における糖鎖についても成果が挙げられ、ウニで明らかにした硫酸化シアル酸含有糖蛋白の存在がブタ精子でも見つかるなどの成果に結びついている。すでに、この糖鎖が結合する蛋白の構造解析も終了し、新規蛋白としてフラジェラシアリンと命名した。今後、この蛋白ならびに糖鎖の役割を解明する上で重要な成果である。

最近、遺伝子発現調節の多様性が明らかとなり、センス発現以外にアンチセンス発現が注目を集めている。本年度、ブタ精巣における 3 種類の遺伝子発現様式を解析し、各々異なったセンスおよびアンチセンス発現調節を受けていることが判明した。その生理的意義は未だ不明だが、卵や精子形成での役割が注目される。

受精機序は未知の部分が多く残されているもの

の、その鍵を握る分子として卵上の CD9 が注目されている。本年度、CD9 の機能に必須の C 末端アミノ酸を明らかにした。また、CD9 を可視化することで受精過程そのものを、特定分子の動きを観察することにより極めてダイナミックに捉えることが可能となった。今後、このシステムを使用して受精機序解明を進める。

ヒアルロン酸を含む複合体が受精に必須であることを明らかにしたが、本年度は、同複合体を欠損するマウスでは卵丘での各種細胞外マトリックスの分布が正常マウスと異なっていることを明らかにした。興味深いことに、複合体欠損マウスでは卵丘細胞におけるヒアルロン酸合成酵素のひとつが全く発現していないことが明らかになった。この現象の意味は現在不明であり今後の検討課題と考えている。

### E. 結論

- 1) 初期胚マーカー SSEA-4 エピトープがマウスおよびヒト EC 細胞では糖脂質のみならずラミニン結合蛋白上の糖鎖糖としても存在することを明らかにした。
- 2) 精子上の硫酸化シアル酸含有糖蛋白の構造を解明し、フラジェラシアリンと命名した。
- 3) 受精膜融合で決定的役割を果たす CD9 の C 末端アミノ酸配列を同定した。また、可視化 CD9 導入卵の作成に成功し、受精過程の動的観察が可能となった。
- 4) ヒアルロン酸含有複合体を欠損するマウスでは卵丘における各種マトリックス分布が正常マウスと異なっていることが判明した。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Katagiri YU, Kiyokawa N, Nakamura K, Takenouchi H, Taguchi T, Okita H, Umezawa A, Fujimoto J. Laminin binding protein, 34/67 laminin receptor, carries stage-specific embryonic antigen-4 epitope defined by monoclonal antibody Raft.2. *Biochem Biophys*

- Res Commun 332:1004-1011, 2005.
- 2) L. Zhuo, A. Salustri, F. Atsumi, M. Kawano, J. Wu, L. Shen, A. Ogura, H. Yasue, V. C. Hascall, K. Kimata. Role of serum-derived hyaluronan-associated protein in the construction of cumulus matrix and oocyte maturation. *Hyaluronan Structure, Metabolism, Biological Activities, Therapeutic Applications Volume II. Matrix Biology Institute*, 2005:731-735.
  - 3) H. Yabushita, T. Kishida, K. Fusano, K. Kanyama, L. Zhuo, N. Itano, K. Kimata, M. Noguchi. Role of hyaluronan and hyaluronan synthase in endometrial cancer. *Oncol Rep* 2005;13:1101-5.
  - 4) T. Kishida, H. Yabushita, L. Zhuo, N. Itano, K. Kimata, M. Noguchi. Hyaluronan (HA) and serum-derived hyaluronan associated protein (SHAP)-HA complex as markers of pre-eclampsia. *愛知医科大学医学会雑誌* 2005;33:7-9.
  - 5) 卓麗聖, 木全弘治. 第1編 糖鎖を科学する 第1章 糖鎖のしくみ 第3節プロテオグリカン 1 ヒアルロン酸の構造と機能. *糖鎖科学の新展開. NTS*, 2005:40-47.
  - 6) 板野直樹, 木全弘治. 3. 糖鎖遺伝子研究 1 糖転移酵素 1.19 ヒアルロン酸合成酵素. *未来を拓く糖鎖科学. 金芳堂*, 2005: 176-177.
  - 7) Nakamura Y, Yamamoto M, Oda E, Kanemura Y, Kodama E, Yamamoto A, Yamamoto H, Miyado K, Okano HJ, Fukagawa R, Higaki K, Yamasaki M, Okano H. A novel marker for purkinje cells, KIAA0864 protein. An analysis based on a monoclonal antibody HFB-16 in developing human cerebellum. *J Histochem Cytochem.* 53:423-30 (2005).
  - 8) Nakanishi T, Kubota H, Ishibashi N, Kumagai S, Watanabe H, Yamashita M, Kashiwabara S, Miyado K, and Tadashi Baba. Functional role of mouse poly(A) polymerase mGLD-2 During oocyte maturation. *Developmental Biology* 289: 115-26 (2006).
  - 9) 吳吉文, 卓麗聖, 木全弘治, 王緯. 卵母細胞複合体 CD44 和間 $\alpha$ 蛋白抑制剂的表達. *福建医科大学学报*. in press.
  - 10) L. Shen, L. Zhuo, A. Okumura, T. Ishikawa, M. Miyachi, Y. Owa, T. Ishizawa, N. Sugiura, Y. Nagata, T. Nonami, S. Kakumu, K. Kimata. The SHAP-hyaluronan complex in serum from patients with chronic liver diseases caused by hepatitis virus infection. *Hepatol Res* 2006:in press.
  - 11) Sachiko Kiuchi, Taketo Yamada, Nobutaka Kiyokawa, Toshiyuki Saito, Junichiro Fujimoto, and Hiroshi Yasue. Genomic structure of swine taste receptor family 1 member 3, TAS1R3, and its expression in tissues. *Cytogenetics and Genome Research*, in press.
- ## 2. 学会発表
- 1) 片桐洋子, 清河信敬, 唐巍然, 竹野内寿美, 田口智子, 大喜多肇, 藤本純一郎. 抗 sialylGb5 単クローン抗体 Raft.2 によって検出される EC 細胞上の SSEA-4 抗原. 第 94 回日本病理学会総会, 横浜, 4月14-16日, 2005.
  - 2) 片桐洋子, 北村紀子, 田口智子, 竹野内寿美, 大喜多肇, 藤本純一郎, 清河信敬. ラフト/マイクロドメインを認識する単クローン抗体 Raft.1 (ワークショップ) 第 91 回日本生化学会大会, 神戸, 10月19-22日, 2005.
  - 3) 薛蓮, 宮田真路, 佐藤ちひろ, 北島健: ブタ精子の受精能獲得におけるシアロエピトープの変化; 第 76 回日本動物学会年会; 筑波; 10月6-8日 (2005).
  - 4) 河合育子, 太田祐理, 白井智香子, 廣田未央, 小島千佳, 平尾佳美, 卓麗聖, 木全弘治, 米田雅彦. マウス組織におけるヒアルロン酸リッチマトリックス-SHAP-HA 複合体の局在-. 第 37 回日本結合組織学会学術大会. 富山, 2005.5.27.
  - 5) Miyado, K. Tetraspanin and gamete membrane fusion.. *Mammalian oogenesis and*

epigenetic modification, October 2005 (Chiba, Japan)

6) 宮戸健二 テトラスパニンによる膜融合の制御機構 第28回日本分子生物学会年会 ワークショップ、2005年12月 (福岡)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

無し

---

平成17年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究  
重点研究報告書

平成18年7月31日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号  
共同ビル（小伝馬町駅前）4F  
電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

---

印刷 株式会社 ソーラン社