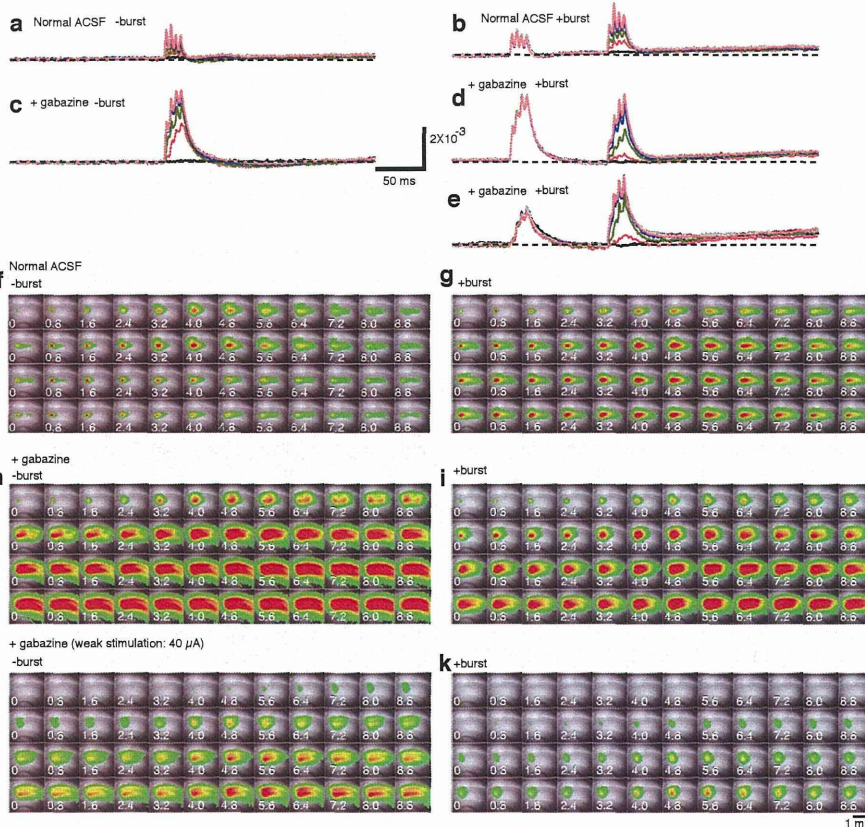


Paired Burst Stimulation Causes GABA_A Receptor-Dependent Spike Firing Facilitation in CA1 of Rat Hippocampal Slices

Takashi Tominaga* and Yoko Tominaga



光計測による神経回路解析の神経毒性評価への応用

計測できた遅発性神経毒性

1. バルプロ酸による興奮/抑制バランスの改変を示した
2. BPAによる神経の過興奮の閾値の変化を示した



指標としてわかりやすい(計測しやすい)活動はどれか？

E/I

抑制系の関与する短期可塑性

シータリズムなど特定の周期活動に依存した可塑性

脳の振動的活動

H27 厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

発生-発達期における低用量の化学物質暴露による成熟後の神経行動毒性の誘発メカニ
ズム解明と、その毒性学的評価系構築に資する研究
(H27-化学-一般-007)

分担研究課題：「国内外情報収集、OECD 対応、新規毒性マーカー探索に関する研究」

研究分担者 菅野 純

国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 毒性部 部長

研究要旨

情動認知行動異常を呈したマウスにエピゲノム異常が検出されていることから、それが分子レベルにおける基準値として設定できるかに関する OECD 対応、および国内外の情報を収集する。

加えて、情動認知行動異常の高精度なリスク評価の基礎となる、海馬の遺伝子発現プロファイルを、その高感受性期と考えられる胎生 11.5 日、14.5 日、および 17.5 日目の 3 時点について採取し、その継時的変化と諸形質との比較解析を実施する。

A. 研究目的

情動認知行動異常を呈したマウスにエピゲノム異常が検出されていることから、それが分子レベルにおける基準値として設定できるかに関する OECD 対応、および国内外の情報を収集する。

加えて、情動認知行動異常の高精度なリスク評価の基礎となる、海馬の遺伝子発現プロファイルを、その高感受性期と考えられる胎生 11.5 日、14.5 日、および 17.5 日目の 3 時点について採取し、その継時的変化と諸形質との比較解析を実施する。

B. 研究方法

B-1 情報収集：

OECD 内分泌かく乱化学物質の試験及び評価に関するアドバイザーグループ会合（2015 年 10 月 8～9 日、OECD 経済開発協力機構フランス・パリ）へ出席した（資料：

末尾に添付）。第 2 回マレーシア毒性学会（マレーシア、クアラルンプール、2015 年 10 月 29 日）において内分泌かく乱化学物質問題と子供の毒性についての招待講演、ECETOC ワークショップ「生殖毒性におけるエピジェネティクスの役割」（ベルギー、ブリュッセル、2015 年 11 月 12 日）においてシグナル毒性の概念とエピジェネティクスに関する招待講演、基礎生物学研究所における第 63 回カンファレンス（2015 年 12 月 1 日）においてシグナル毒性と内分泌かく乱化学物質問題についての招待講演を行った。また、第 37 回日本中毒学会学術集会（2015 年 7 月 17 日、和歌山）、第 42 回日本中毒学会学術年会（2015 年 7 月 1 日、金沢）にて、遅発性中枢毒性に関する発表を行った。

B-2 胎生期マウス海馬の遺伝子発現プロフ

ファイル解析：

情動認知行動異常の高精度なリスク評価の基礎となる、海馬の遺伝子発現プロファイルを、その高感受性期と考えられる胎生 11.5 日、14.5 日、および 17.5 日目の 3 時点について採取し、その継時的変化と諸形質との比較解析を実施する。

B-2-1. 胎児終脳の採取

妊娠 8 日齢の C57BL/7NcrSlc 雌マウス(日本 SLC)を購入し、胎生 11.5 日、14.5 日、17.5 日の胎児終脳を採取する。

B-2-2. 胎児の雌雄判別

雄胎児のみを解析に用いるために、Y 染色体配列の検出により雄性を判別する。その際に用いる PCR プライマーは下記である。

・Y-chromosome specific sequence

sense: 5' GAC TGG TGA CAA TTG TCT AG 3'

antisense: 5' TAA AAT GCC ACT CCT CTG TG 3'

B-2-3. 胎児終脳の遺伝子発現解析

胎生 11.5 日、14.5 日、17.5 日 3 時点の終脳の遺伝子発現解析を Percellome 法により実施する。

(倫理面への配慮)

動物実験の計画及び実施に際しては、科学的及び動物愛護的配慮を十分行い、所属の研究機関が定める動物実験に関する指針のある場合は、その指針を遵守している。

(国立医薬品食品衛生研究所は国立医薬品食品衛生研究所・動物実験委員会の制定になる国立医薬品食品衛生研究所・動物実験等の適正な実施に関する規程(平成 27 年 4 月版)及び国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子組換え実験安全管理規則の承認を受けて行った。

C. 研究結果

C-1 情報収集：

内分泌かく乱化学物質評価のための AOP

に関して、研究成果の報告及び提案を行うとともに、試験及び評価に関するテストガイドライン作成に向けて、参加各国及び関連研究機関を含む国際協調の下で最新の情報を交換し、今後の方針について討議を行った。各学会等において、情報収集と意見交換を行った。

C-2 胎生期マウス海馬の遺伝子発現プロファイル解析：

C-2-1. 胎児終脳の採取

妊娠 8 日齢の C57BL/7NcrSlc 雌マウス(日本 SLC)を購入し、胎生 11.5 日、14.5 日、17.5 日に胎児を順次摘出し、全ての胎児の実体顕微鏡下にて終脳を採取し、RNA レイター中に浸漬し保管した(2015 年 11 月 13 ~19 日)。

C-2-2. 胎児の雌雄判別

雄胎児のみを解析に用いるために、終脳の採取時に得た胎児の尾部によって、Geno Typing による雌雄判別を行った(2015 年 12 月 7~8 日)。胎児尾部を溶解し、Y 染色体配列の検出により雄性胎児を選抜した。その際に用いた PCR プライマーは下記である。

・Y-chromosome specific sequence

sense: 5' GAC TGG TGA CAA TTG TCT AG 3'

antisense: 5' TAA AAT GCC ACT CCT CTG TG 3'

C-2-3. 胎児終脳の遺伝子発現解析

胎生 11.5 日胎児 1 匹の終脳では、Percellome 法において必要な総 RNA 量に満たないため、4 胎児分の終脳をプールし 1 標本とした(2016 年 2 月 29 日)。胎生 14.5 日、17.5 日の終脳に関しては十分な組織量であるため、1 胎児 1 標本とした。以上を踏まえ、胎生 11.5 日、14.5 日、17.5 日 3 時点、各 3 標本により Percellome 法による遺伝子発現解析を年度内に実施する。

D. 考察

情報収集の結果、当研究班の成果は国内外においても評価される内容であること、研究の方向性について妥当性と新規性があることが確認された。

E. 結論

当研究班の研究計画、成果ともに一定の評価を得た。今後の海馬の解析が更なる強固な基礎を形成するものと期待された。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 書籍

なし

2) 雑誌

Ono R, Ishii M, Fujihara Y, Kitazawa M, Usami T, Kaneko-Ishino T, Kanno J, Ikawa M, Ishino F. (2015) Double strand break repair by capture of retrotransposon sequences and reverse-transcribed spliced mRNA sequences in mouse zygotes. *Sci Rep.*;5:12281

Ohtake F, Saeki Y, Sakamoto K, Ohtake K, Nishikawa H, Tsuchiya H, Ohta T, Tanaka K, Kanno J. (2015) Ubiquitin acetylation inhibits polyubiquitin chain elongation. *EMBO Rep.* :16(2):192-201

2. 学会発表

Jun Kanno, Percellome Project for Mechanistic Analysis of Chronic Toxicity by a New Concept of Repeated Dose Study (2016.3.16), Society of Toxicology 55th Annual Meeting, New Orleans, USA, poster

菅野 純、複合影響の考え方—マウンテン・オブ・ハピネスから「ホルミシス」まで—(2016.2.26)、化学物質の安全管理に関するシンポジウム—複数化学物質のリスク評価—、東京、シンポジウム

菅野 純、代替試験法の問題点と今後の方向性—毒性学的観点からの考察—(2015.12.12)、日本動物実験代替法学会第28回大会、横浜、特別講演

菅野 純、OECD EDTA-AG/EAGMST における AOP と、Toxicogenomic 応用の試み(2015.12.11)、環境ホルモン学会第18回研究発表会、栃木、シンポジウム

© Jun Kanno, Satoshi Kitajima and Kentaro Tanemura, The Concept of “Signal Toxicity” for the Planning of Research on Endocrine Disrupting Chemicals Issues (2015.12.1), The 63rd NIBB Conference “Environment to Bioresponse”, Okazaki, Symposium

Jun Kanno, Introduction of Percellome Project with special reference to the concept of “signal toxicity”, (2015.11.12) ECETOC Workshop “The Role of Epigenetics in Reproductive Toxicity”, Brussels, Oral

©Jun Kanno, The concept of “repeated exposure” and possible links to epigenetic regulations.—with repeated dose studies introducing baseline responses and transient responses with possible link to epigenetics, (2015.11.12) ECETOC Workshop “The Role of Epigenetics in Reproductive Toxicity”, Brussels, Oral

Jun Kanno, Percellome Toxicogenomics Project (2015.11.10), 9th Congress of Toxicology in Developing Countries (CTDC9), Natal, Brazil, Symposium

© Jun Kanno, Satoshi Kitajima, Kentaro Tanemura and Ken-ichi Aisaki, “Signal Toxicity” to study Endocrine Disruptors Issues and Children’s Toxicology, and to make molecular-based linkage with Classical Toxicology (2015.10.29), 2nd Malaysian Congress of Toxicology (MyCOT2015), Chulan Kuala Lumpur, Malaysia, Keynote

Jun Kanno, Satoshi Kitajima, Ken-ichi Aisaki, Percellome Toxicogenomics for Mechanistic Analysis Towards Chronic Toxicity by a Newly Designed Repeated Dose Study (2015.9.15), 51st Congress of the European Societies of Toxicology (EUROTOX2015), Porto, Portugal, poster

©菅野 純、シグナル毒性の概念の、内分泌かく乱化学物質問題や関連する「低用量、早期暴露-遅発影響」型の毒性の研究計画への導入について(2015.8.20)、環境省平成 27 年度化学物質の内分泌かく乱作用に関する公開セミナー (EXTEND2010)、東京、セミナー

菅野 純、種村健太郎、ヒトの急性中毒症状を動物実験で再現できるかー有機リン剤等曝露後の遅発性毒性の発現実験よりー(2015.7.17)、第 37 回日本中毒学会総会・学術集会、和歌山、シンポジウム

菅野 純、相崎健一、北嶋 聡、Percellome

Toxicogenomics における動的バイオマーカー (Dinamic Biomaker) のカタログ化とその毒性予測利用 (2015.7.1)、第 42 回日本毒性学会学術年会、金沢、シンポジウム

北嶋 聡、種村健太郎、古川佑介、小川幸男、高橋祐次、大西 誠、相磯成敏、相崎健一、菅野 純、シックハウス症候群レベルの極低濃度曝露の際の海馬における Percellome 法による吸入トキシコゲノミクスと遅発性中枢影響解析 (2015.6.30)、第 42 回日本毒性学会学術年会、金沢、口演

©北嶋 聡、種村健太郎、菅野 純、医療現場への還元に向けた Percellome Toxicogenomics による中枢神経毒性の動的バイオマーカー抽出研究 (2015.6.29)、第 42 回日本毒性学会学術年会、金沢、シンポジウム

Jun Kanno, Construction of “Dynamic Biomarkers” by Percellome Toxicology based on a new Concept of “Signal Toxicity”, The 7th International Congress of Asian Society of Toxicology (ASIATOX 2015) (2015.6.25) Jeju, Korea, 特別講演

Satoshi Kitajima, Ken-ichi Aisaki, Jun Kanno, Dynamic biomarkers translatable to clinical outcomes generated by Percellome Toxicogenomics, The 7th International Congress of Asian Society of Toxicology (ASIATOX 2015) (2015.6) Jeju, Korea, Oral

H. 知的財産所有権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業) 分担研究報告

発生-発達期における低用量の化学物質暴露による成熟後の神経行動毒性の誘発メカニズム解明と、その毒性学的評価系構築に資する研究

(H27-化学-一般-007)

分担研究課題:「国内外情報収集、OECD対応、新規毒性マーカー探索に関する研究」

研究分担者 菅野 純

厚労科研費 種村NTG_3R班会議@東京
フォーラム 2016_03_09 jk

1

研究目的

- 情動認知行動異常を呈したマウスにエピゲノム異常が検出されていることから、それが分子レベルにおける基準値として設定できるかに関するOECD対応、および国内外の情報を収集する。
- 情動認知行動異常の高精度なリスク評価の基礎となる、海馬の遺伝子発現プロファイルを、その高感受性期と考えられる胎生11.5日、14.5日、および17.5日目の3時点について採取し、その継時的変化と諸形質との比較解析を実施する。

厚労科研費 種村NTG_3R班会議@東京
フォーラム 2016_03_09 jk

2

情報収集

OECD内分泌かく乱化学物質の試験及び評価に関するアドバイザーグループ会合
(2015年10月8～9日、OECD経済開発協力機構フランス・パリ)

1. European Commission Joint Research Centre (JRC): 700化合物既存情報からのEDクライテリア。EASISデータベース作成。
2. European Chemicals Agency (ECHA) : ED Expert Group によるコンサルテーション活動。26物質について検討。
3. United States Endocrine Disrupter Screening Programme (EDSP): 52物質tier1、18物質tier2。基準変更予定なし。
4. 環境省: VMG-ecoで論議した幼若魚類試験、短期ミジンコスクリーニング試験。
5. 厚労省: 幼若期曝露－成熟期情動認知行動試験の紹介、網羅的分子解析によるAOP作成と新型反復毒性。

厚労科研費 種村NTG_3R班会議@東京
フォーラム 2016_03_09 jk

3

情報収集

OECD内分泌かく乱化学物質の試験及び評価に関するアドバイザーグループ会合
(2015年10月8～9日、OECD経済開発協力機構フランス・パリ)

6. Danish Environmental Protection Agency: QSAR予測データベース(600,000物質)。ER結合、ER転写、AR結合、PXR結合モデルを含む。
7. Public Health England: European consortium METICX: 代謝、エピジェネティクス、甲状腺、発がん。ECETOCワークショップ。試験法開発の優先順位付け。
8. European Food Safety Authority (EFSA) : トキシコキネティクスとトキシコダイナミクスモデル。10物質検討事例作成。
9. UN Environment Programme (UNEP) : 開発途上国の意識向上。

厚労科研費 種村NTG_3R班会議@東京
フォーラム 2016_03_09 jk

4

情報収集

OECD内分泌かく乱化学物質の試験及び評価に関するアドバイザーグループ会合
(2015年10月8~9日、OECD経済開発協力機構フランス・パリ)

AOPについて: AOP wiki にED関連のAOP。EDTA-AGとの連携強化

USA: ToxCastによる子宮肥大試験の代替。GD34の書き直し動議:
High throughput手法に特化した修正。ToxCastに関し、追試・バリ
デーションなくとも採用されるように変えたい。

⇒ This possibility did not gain much support from the meeting.

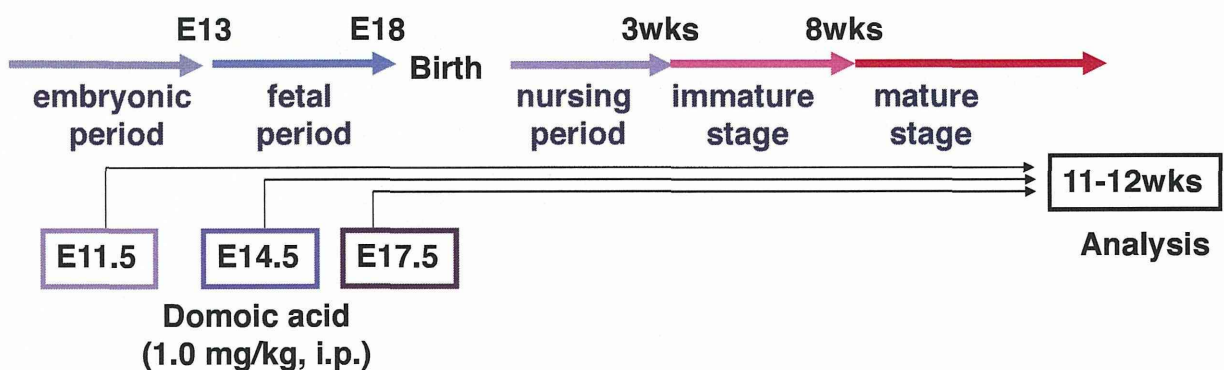
甲状腺: いくつかの提案あり。

厚労科研費 種村NTG_3R班会議@東京
フォーラム 2016_03_09 jk

5

情動認知行動異常の高精度なリスク評価の基礎となる、海馬の遺伝子発現プロファイルの解析

Delayed effects on brain function induced by prenatal exposure of domoic acid



厚労科研費 種村NTG_3R班会議@東京
フォーラム 2016_03_09 jk



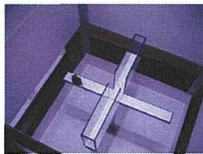
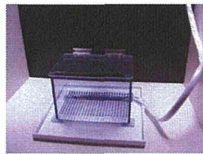
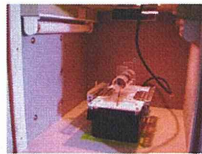
6

Intrauterine environment-genome interaction and Children's development (2): Brain structure impairment and behavioral disturbance induced in male mice offspring by a single intraperitoneal administration of domoic acid (DA) to their dams

Kentaro Tanemura, Katsuhide Igarashi, Toshiko-R Matsugami, Ken-ichi Aisaki,
 Satoshi Kitajima and Jun Kanno

*Division of Cellular & Molecular Toxicology, Biological Safety Research Center, National Institute of Health
 Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan*

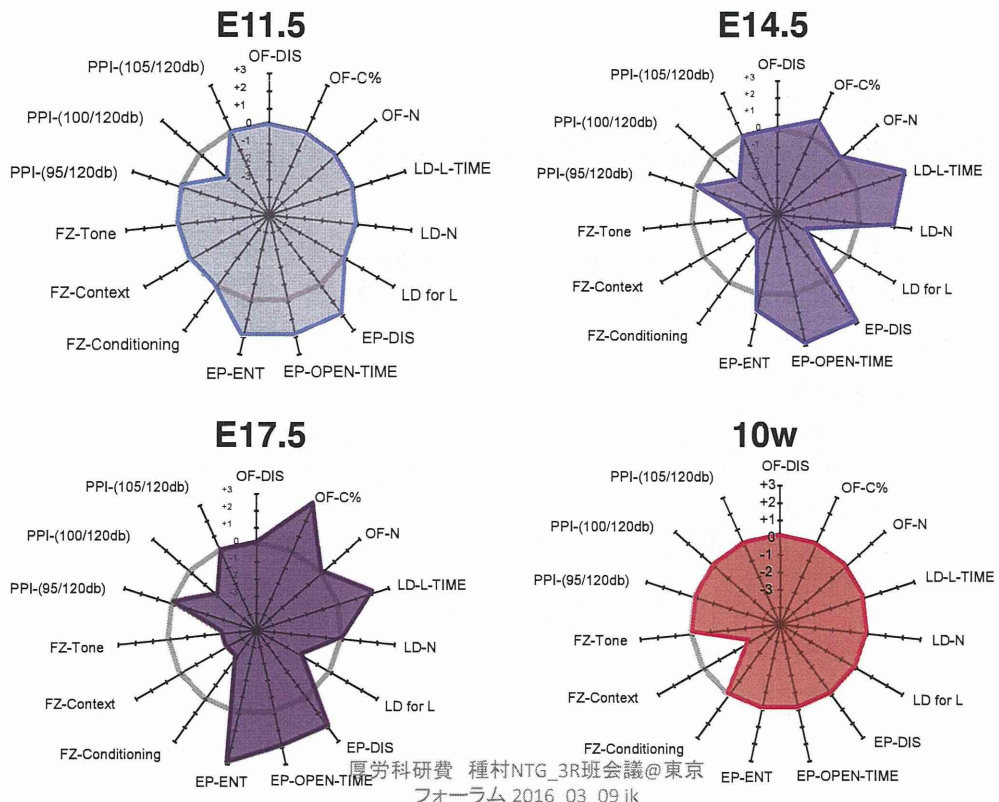
(Received February 17, 2009)

OF	LD	EP	FZ	PPI
				
オープンフィールド試験 10分	明暗往来試験 5分	高架式十字迷路試験 10分	恐怖条件付け試験 6分・3日間	プレパルス驚愕抑制試験 30分
検定項目 総移動量 中央部-滞在時間 移動回数	検定項目 明所滞在時間 明暗往来数 初移動時	検定項目 総移動量 アーム選択数 開放アーム-滞在時間	検定項目 学習度 (1日目) 場所-連想記憶 (2日目) 音-連想記憶 (3日目)	検定項目 プレパルス驚愕抑制度 (80-105db:120db)

厚労科研費 種村NTG_3R班会議@東京
 フォーラム 2016_03_09 jk

7

Summary of behavioral analysis



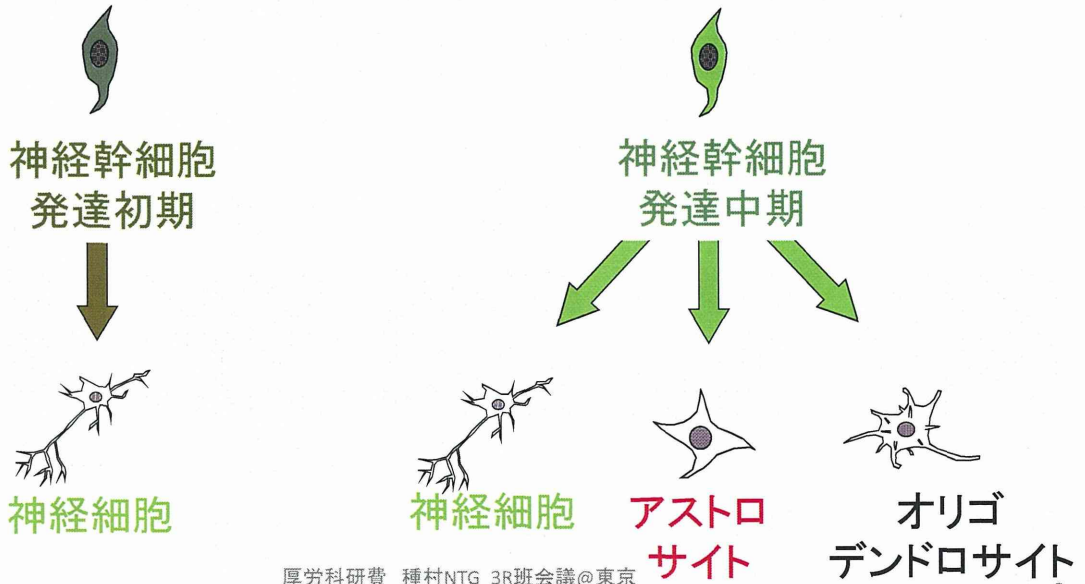
±1 : p<0.1
 ±2 : p<0.05
 ±3 : p<0.01

8

胎児神経幹細胞の特徴

Mouse E10.5

E14.5



厚労科研費 種村NTG_3R班会議@東京
 フォーラム 2016_03_09 jk

胎児神経幹細胞の特徴

Mouse E10.5

E14.5



厚労科研費 種村NTG_3R班会議@東京
 フォーラム 2016_03_09 jk

胎生期マウス海馬の遺伝子発現プロファイル解析

情動認知行動異常の高精度なリスク評価の基礎となる、海馬の遺伝子発現プロファイルを、その高感受性期と考えられる胎生11.5日、14.5日、および17.5日目の3時点について採取し、その継時的変化と諸形質との比較解析を実施する。

・方法

① 胎児終脳の採取

妊娠8日齢のC57BL/7NCrSlc雌マウス(日本SLC)を購入し、胎生11.5日、14.5日、17.5日の胎児終脳を實體顕微鏡下にて採取し、RNAレイター中に保存した。

② 胎児の雌雄判別

雄胎児のみを解析に用いるために、胎児尾部を用いてY染色体配列の検出により雄性を判別する。



Primer: Y-chromosome specific sequence

sense: 5' GAC TGG TGA CAA TTG TCT AG 3', antisense: 5' TAA AAT GCC ACT CCT CTG TG 3'

③ 胎児終脳の遺伝子発現解析

胎生11.5日胎児1匹の終脳では、Percellome法において必要な総RNA量に満たないため、4胎児分の終脳をプールし1標本とした(2016年2月29日)。

胎生14.5日、17.5日の終脳に関しては十分な組織量であるため、1胎児1標本とした。

以上、胎生11.5日、14.5日、17.5日3時点、各3標本によりPercellome法による遺伝子発現解析を年度内に実施する。

END

別添 5

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

別紙4

研究成果の刊行に関する一覧表

著書 なし

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Juliandi B, Tanemura K, Igarashi K, Tominaga T, Furukawa Y, Otsuka M, Moriyama N, Ikegami D, Abematsu M, Sanosaka T, Tsujimura K, Narita M, Kanno J, Nakashima K.	Reduced Adult Hippocampal Neurogenesis and Cognitive Impairments following Prenatal Treatment of the Antiepileptic Drug Valproic Acid.	Stem Cell Reports.	5(6)	996 -1009	2015
Yabusaki R, Iwano H, Tsushima S, Koike N, Ohtani N, Tanemura K, Inoue H, Yokota H.	Weak activity of UDP-glucuronosyltransferase toward Bisphenol analogs in mouse perinatal development.	J Vet Med Sci.	77(11)	1479 -1484	2015
Otaka K, Hiradate Y, Kobayashi N, Shirakata Y, Tanemura K.	Distribution of the sex chromosome during mouse spermatogenesis in testis tissue sections.	J Reprod Dev.	61(5)	375 -381	2015
Nakano K, Nishio M, Kobayashi N, Hiradate Y, Hoshino Y, Sato E, Tanemura K.	Comparison of the effects of BPA and BPAF on oocyte spindle assembly and polar body release in mice.	Zygote.	24 April	172 -180	2015

Ishikawa S, Hiraga K, Hiradate Y, Tanemura K.	The effects analysis of two neonicotinoid insecticides on in vitro maturation of porcine oocytes using hanging drop monoculture method.	J Vet Med Sci.	77(6)	725-728	2015
Ohtake J, Sakurai M, Hoshino Y, Tanemura K, Sato E.	Expression of focal adhesion kinase in mouse cumulus-oocyte complexes, and effect of phosphorylation at Tyr397 on cumulus expansion.	Mol Reprod Dev.	82(3)	218-231	2015
Aung KH, Kyi-Tha-Thu C, Sano K, Nakamura K, Tanoue A, Nohara K, Kakeyama M, Tohyama C, Tsukahara S, Maekawa F.	Prenatal Exposure to Arsenic Impairs Behavioral Flexibility and Cortical Structure in Mice.	Frontiers in Neuroscience	10	137	2016
Yamamoto N., Agata K., Nakashima K. & Imamura T.	Bidirectional promoters link cAMP signaling with irreversible differentiation through promoter-associated non-coding RNA (pancrRNA) expression in PC12 cells	Nucleic Acid Res			in press
Ito K., Sanosaka T., Igarashi K., Ideta-Otsuka M., Aizawa A., Uosaki Y., Noguchi A., Arakawa H., Nakashima K. & Takizawa T.	Identification of genes associated with the astrocyte-specific gene Gfap during astrocyte differentiation	Sci Rep	6	23903	2016

Murao N., Noguchi H. & Nakashima K.	Epigenetic regulation of neural stem cell property from embryo to adult	Neuroepigenetics	5	1-10	2016
Tsujimura K., Irie K., Nakashima H., Egashira Y., Fukao Y., Fujiwara M., Itoh M., Uesaka M., Imamura T., Nakahata Y., Yamashita Y., Abe T., Takamori S. & Nakashima K.	miR-199a Links MeCP2 with mTOR Signaling and Its Dysregulation Leads to Rett Syndrome Phenotypes	Cell Reports	12	1887-1901	2015
Nakamura A., Funaya H., Uezono N., Nakashima K., Ishida Y., Suzuki T., Wakana S. & Shibata T.	Low-cost three-dimensional gait analysis system for mice with an infrared depth sensor	Neurosci Res	100	55-62	2015
Noguchi H., Kimura A., Murao N., Matsuda T., Namihira M. & Nakashima K.	Expression of DNMT1 in neural stem/precursor cells is critical for survival of newly generated neurons in the adult hippocampus	Neurosci Res	95	1-11	2015
Andoh-Noda T., Akamatsu W., Miyake K., Matsumoto T., Yamaguchi R., Sanosaka T., Okada Y., Kobayashi T., Ohyama M., Nakashima K., Kurosawa H., Kubota T. & Okano H.	Differentiation of multipotent neural stem cells derived from Rett syndrome patients is biased toward the astrocytic lineage	Mol Brain	8	31	2015

Abdulhaleem M.F., Song X., Kawano R., Uezono N., Ito A., Ahmed G., Hossain M., Nakashima K., Tanaka H. & Ohta K.	Akhirin regulates the proliferation and differentiation of neural stem cells in intact and injured mouse spinal cord	Dev Neurobiol	75	494 -504	2015
Matsuda T., Murao N., Katano Y., Juliandi B., Kohyama J., Akira S., Kawai T. & Nakashima K.	TLR9 signalling in microglia attenuates seizure-induced aberrant neurogenesis in the adult hippocampus	Nat Commun	6	6514	2015
Hamazaki N., Uesaka M., Nakashima K., Agata K. & Imamura T.	Gene activation-associated long noncoding RNAs function in mouse preimplantation development	Developm ent	142	910 -920	2015
Tominaga T and Tominaga Y	Paired burst stimulation causes GABAA receptor-dependent spike firing facilitation in CA1 of rat hippocampal slices.	Front. Cell. Neurosci	10	9	2016
Ono R, Ishii M, Fujihara Y, Kitazawa M, Usami T, Kaneko-Ishino T, Kanno J, Ikawa M, Ishino F.	Double strand break repair by capture of retrotransposon sequences and reverse-transcribed spliced mRNA sequences in mouse zygotes.	Sci Rep.	5	12281	2016

Ohtake F, Saeki Y, Sakamoto K, Ohtake K, Nishikawa H, Tsuchiya H, Ohta T, Tanaka K, Kanno J.	Ubiquitin acetylation inhibits polyubiquitin chain elongation.	EMBO Rep.	16(2)	192 -201	2015
--	---	-----------	-------	-------------	------

別添 6

IV. 研究成果の刊行物・別刷