生体情報統合技術開発チーム
Technology and Development Team for BioSignal Program

生体応答情報技術開発サブチーム

Subteam for BioSignal Integration

サブチームリーダー　土井　貴裕（医博）
Takahiro DOI, M.D., Ph.D.

生体は常に外界からの刺激に応答して生命の維持を行っているが、そこには複雑な情報伝達ネットワークが関与している。この外界からの刺激によって活性化される伝達経路のネットワーク機構を解析することは、様々な生体応答および各種リソース（実験モデル動物、実験モデル植物、細胞材料）の特性の解明に繋がる。これを目的として、遺伝子発現からタンパク質動態まで含めた特性プロファイリングのための大規模な網羅的解析システムを構築し、遺伝子から細胞、組織そして個体の各レベルにおいて活用し、個々のバイオリソースの極めて詳細なる情報を得て、付加価値の飛躍的向上を図ることを目標とする。さらに、主にマウスを用いることによって、生体維持機構を支えるサイトカインの生体内情報伝達系、そのネットワーク機構の解析を個体レベルにより行い、その異常が及ぼす生体応答への影響、がん化の機構、免疫不全状態の解明に寄与する。その結果として得られた情報を個体レベルにおいて再構築し、ヒト疾患モデルマウスとしてさらなるメカニズムの解明、治療技術の進歩に貢献するバイオリソースの開発を図る。我々は、生体内情報伝達系の機構解明のために、数多くの情報伝達因子の中でも主として腫瘍壊死因子と転写因子 NF-κB に焦点を当て解析を進めている。

事業内容

1. 発がん過程における情報伝達ネットワーク機構の解析
2. アポトーシスにおける情報伝達ネットワーク機構の解析
3. 免疫制御機構における情報伝達ネットワーク機構の解析
4. 発生過程における情報伝達ネットワーク機構の解析

職員とメンバー構成

サブチームリーダー	土井　貴裕（平成 14 年 1 月～）
開発研究員	三瀬　節子（平成 14 年 9 月～）
BRC 研究協力員	内山　典子（平成 14 年 5 月～平成 18 年 3 月）
	安田　優子（平成 16 年 4 月～ 11 月）
	市野　晃（平成 16 年 5 月～ 11 月）
	山中　理華（平成 16 年 12 月～平成 17 年 8 月）
	新倉　潤子（平成 16 年 12 月～平成 19 年 1 月）
	西尾　香織（平成 18 年 6 月～平成 20 年 2 月）
	福田　美幸（平成 19 年 8 月～平成 20 年 3 月）
	藤崎　太美子（平成 20 年 5 月～平成 20 年 9 月）
	田中　可恵子（平成 20 年 5 月～）
	坂田　ひろみ（平成 20 年 8 月～）
	小川　ちいみ（平成 20 年 9 月～）
秘書	桑原　和子（平成 17 年 8 月～平成 19 年 12 月）
	鈴木　かおり（平成 20 年 2 月～）
研修生	城崎　幸介（平成 19 年 5 月～ 12 月）

土井サブチームリーダー、三瀬、鈴木、田中、藤崎

年次計画と成果

転写因子 NF-κB について：

転写因子 NF-κB は、当初リンパ球の分化を制御する制御因子としてクローニングされた。その後の研究によって、生体応答の情報伝達系、中でも外界からの刺激、情報を核内に伝達する重要な因子であることが明らかになった。その関与する領域は、免疫に限らず発生・分化、増殖、細胞のがん化に至るまで広汎に渡っている（図 1）。NF-κB は、Rel homology domain を有する 5 つの遺伝子からなるファミリーを形成している（図 2）。生体内では、二量体を形成し、活性化された後、核内に移行して様々な遺伝子の転写活性を制御している。

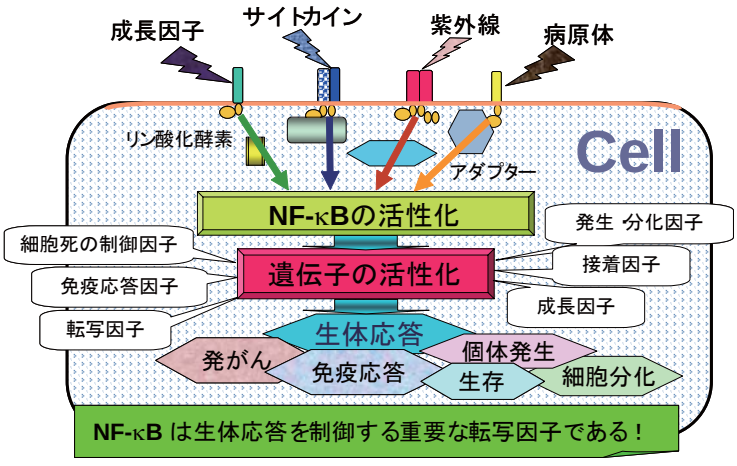


図 1　生体応答と転写因子 NF-κB
転写因子 NF-κB は、外界からの刺激に応じて活性化され、様々な遺伝子を活性化することによって生体応答を制御している。

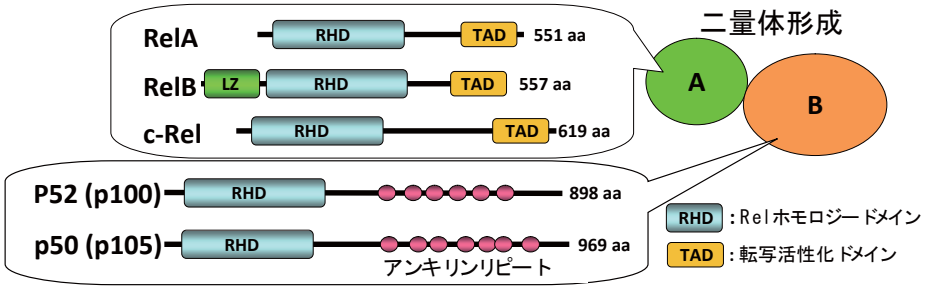


図 2　NF-κB ファミリー
転写因子 NF-κB は、Rel ホモロジードメインを持つ 5 つのメンバーからなるファミリーを形成している。

1. 発がん過程における情報伝達ネットワーク機構の解析

発がん過程においては、様々な因子が関与する複雑なネットワーク機構の存在が想定されている。我々は、発がんネットワーク機構における転写因子 NF-κB の関与を解明することを目的として解析を行っている。

(1) RNA 干渉法を用いた PTEN 遺伝子の機能解析

がん抑制遺伝子 PTEN は、がん発症に関与していることが示唆されているものの、PTEN 欠損マウスが胎生期のごく初期に致死となるために、その機能解析が困難であった。我々は、PTEN の発現を有効に抑制する RNA 干渉法を開発し、その発現をほとんど欠失した細胞を作出して解析を行った。この細胞は、接着能の喪失という表現型を呈した。解析の結果、FAK ならびにアクチンファイバーの減少といった細胞骨格系の異常が関与していることを見出し、PTEN が細胞骨格の制御機構において機能することが示唆された（図 3）。さらに、チップアレイを用いた網羅的遺伝子発現解析から、この現象が RNA 干渉法における非特異的な発現制御によるものではないことを検定した。

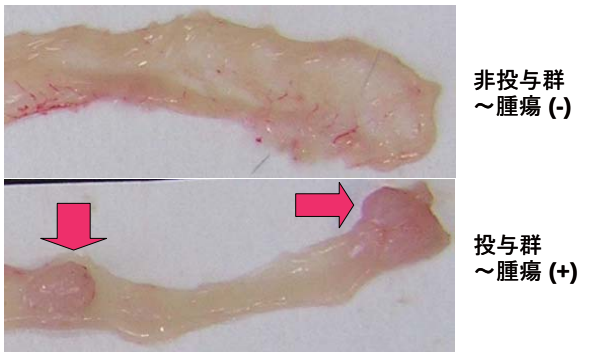
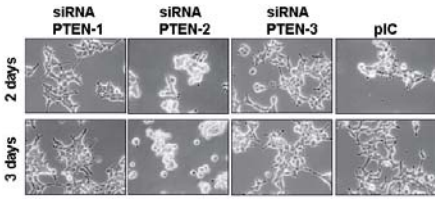
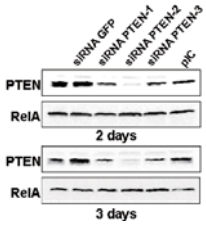


図 4　AOM と DSS で誘発した大腸のマクロ画像
Azaoxymethane(AOM) と Dextran Sulfate(DSS) を投与した大腸には、矢印に示すようながんが発生した。

A. PTEN siRNA 導入細胞の変化



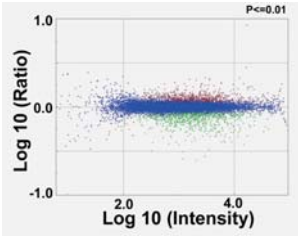
＊ siRNA による発現の変化



B. アレイによる遺伝子発現の解析

Accession	Gene name	Gene description	Fold Change
BC040851.1	PRKR	Eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 2	1.14
AF083033.1	PRKRA	Protein kinase interferon inducible double stranded RNA dependent (PRKR) activator	1.09
BC032602.1	MX1	Myxovirus influenza resistance 1	1.05
AF081567.1	PRKRIR	Protein kinase interferon-inducible double stranded RNA dependent inhibitor repressor	1
J04164.1	IFITM1	Interferon-induced transmembrane protein 1	−1.02
X02492.1	G1P3	Interferon alpha-inducible protein (clone IFI-6-16)	−1.01
X57351.1	IFITM2	Interferon-induced transmembrane protein 2	1
M17733.1	TMSB4X	Thymosin beta 4 (X chromosome)	−1.07
AF024714.1	AIM2	Absent in melanoma 2	−1.12
M24594.1	IFIT1	Interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 1	−1.04
BC021136.	IFI30	Interferon gamma-inducible protein 30 (gamma-interferon-inducible lysosomal thiol reductase)	1.12
BC035582.1	TRIM22	Tripartite motif-containing 22	−1.05
D45248.1	PSME2	Beta subunit of the PA28 proteasome activator	1.25
BC000352.1	PSME1	Proteasome activator alpha subunit (P28 alpha)	1.2
AF053070.1	NDUFV1	NADH dehydrogenase ubiquinone flavoprotein 1 (51 kDa)	−1.21
U05877.1	IFNGR2	Interferon gamma receptor 2	1.01
BC032639.1	IFIT2	Interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 2	−1.03
M91196.1	ICSBP1	Interferon consensus sequence binding protein 1	−1.05
BC047936.1	DNAJC3	DnaJ (Hsp40) homolog subfamily C member 3 (protein kinase inhibitor p58)	1.09

siRNA PTEN-2 vs. siRNA PTEN-3



C. PTEN Knockdown による細胞骨格の変化

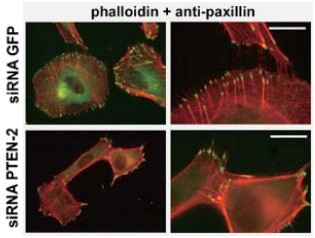


図 3　RNA 干渉法を用いた PTEN 遺伝子の機能解析
RNA 干渉法によって PTEN 遺伝子の発現を欠失させたところ、細胞の接着能の喪失という表現型を見出した。さらにこの現象が RNA 干渉法の非特異的な発現制御ではないことを併せて見出した。

(2) 実験的大腸がんモデルを用いたがんの発生過程における NF-κB の作用機序の解明

これまでに示されてきた数々の大腸がんモデルマウスの中で大腸に限局した発がんを示すモデルに注目し、転写因子 NF-κB 欠損マウスを用いて大腸がんの発生機構における転写因子 NF-κB の役割を解析する試みを行っている。Azaoxymethane(AOM) の腹腔投与と Dextran Sulfate(DSS) の飲水投与によって、10 週間の後に大腸がんの発生が見られると報告されている。我々は、C57BL/6 を用いて検定した結果、100% の発症を確認した（図 4）。これに基づき、TNF 欠損マウス、ならびに c-Rel 欠損マウスについて誘発実験を行った。その結果、野生型マウスに比較して TNF 欠損マウスでは発症率が低いこと、c-Rel 欠損マウスでは差がないこと、が明らかになった。今後は、他の NF-κB 欠損マウスを用いて大腸がんの誘発実験を行い、転写因子 NF-κB の作用機序の解明に向けて解析を進める予定である。

2. アポトーシスにおける情報伝達ネットワーク機構の解析

(1) 腫瘍壊死因子（TNF）による細胞死の機構

腫瘍を特異的に細胞死に至らしめる因子として同定された腫瘍壊死因子（TNF）は、生理的状態に置いては細胞死を引き起こすことはないことが示されてきた。我々は、以前に転写因子 NF-κB の個体レベルでの解析を行うために遺伝子欠損マウスを作出し、RelA 欠損マウスが胎生期に致死を起こすことを見いだした。さらに、次に作出した TNF/RelA 両欠損マウスが、胎生致死を回避して出生することを見出した。これらのことから我々は、転写因子 NF-κB が TNF によって引き起こされるアポトーシスに拮抗する作用を有していることを示した。

TNF による細胞死の機構を解明するために、最初に RelA 欠損線維芽細胞を用いて解析を行った。その結果、TNF による細胞死では Caspase-8 をイニシエーターとする Caspase 依存性の経路が活性化される一方、ミトコンドリアが関与する細胞死の機構は活性化されていないことを明らかにした。更に我々は、RelA によって活性化される抗アポトーシス遺伝子を同定することを目的として、チップアレイによる網羅的発現解析を行った。興味深いことに、代表的な抗アポトーシス遺伝子群である Bcl-2 ファミリーは検出されず、IAP（Inhibitor of Apoptosis Protein）遺伝子群は検出された。しかしながら、IAP 遺伝子群の導入によっても TNF による RelA 欠損細胞のアポトーシスは回避されなかった。このことは、RelA が決定的な抗アポトーシス遺伝子を直接転写活性化しているのではないことを示すものであった。その一方でタンパク質の発現解析から、Caspase-8 の活性化を阻害する因子である c-FLIP が RelA 欠損細胞では欠失していることを検出した。さらに、c-FLIP の強制発現によって RelA 欠損細胞のアポトーシスが回避されることから、RelA による抗アポトーシス機構では c-FLIP が重要な働きをしていること、さらに RelA が間接的に c-FLIP の発現制御に重要な役割を担っていることを明らかにした。現在、RelA と c-FLIP の発現の関連について詳細な解析を進めている。

線維芽細胞とは異なり、RelA 欠損リンパ球は TNF による細胞死は起こさない。この現象については、リンパ球では RelA の機能を同じ NF-κB ファミリーである c-Rel が代償していることが予想された。一方 RelA 欠損マクロファージは、TNF によってアポトーシスが引き起こされた。c-Rel 欠損マクロファージは TNF によって細胞死を起こさないことから、マクロファージの抗アポトーシス機構においては、RelA のみが重要な働きをしていることが明らかとなった。さらに我々は、その細胞死の機構が線維芽細胞と同様に Caspase-8 をイニシエーターとする Caspase 依存性の経路によることを明らかにした。

以上のことから、RelA は TNF による細胞死に拮抗する働きを担っていること、組織によっては c-Rel もその働きを担うことを見いだした。

(2) リポポリサッカライド（LPS）による細胞死の機構

マクロファージは通常 LPS によって活性化を受ける。ところが、RelA 欠損マクロファージはバクテリアの細胞壁成分である LPS によって細胞死が引き起こされた（図 5）。このアポトーシスの径路では、Caspase-8 を

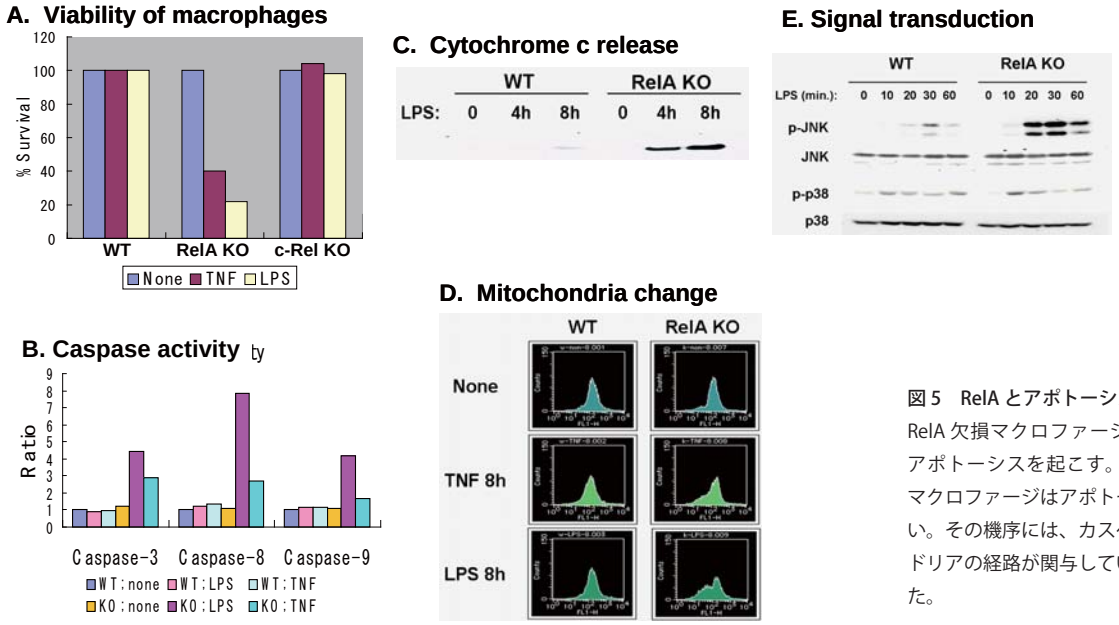


図 5　RelA とアポトーシス
RelA 欠損マクロファージは LPS によってアポトーシスを起こす。一方、c-Rel 欠損マクロファージはアポトーシスを起こさない。その機序には、カスペースとミトコンドリアの経路が関与していることを見出した。

初めとするCaspase群の活性化と、Cytochrome c releaseを初めとするミトコンドリアが関与するアポトーシス機構の活性化が起こっていることを検出した。さらに、TNF/RelA両欠損のマクロファージでも同様にLPSによって細胞死を起こすことから、この細胞死はLPSによって誘発されたTNFによるものではなく、LPSの直接的な効果であることを確認した。以上のことから、マクロファージにおいては、RelAがCaspase依存性・非依存性の両径経路において細胞死に拮抗するための重要な役割を果たしていること、LPSの受容体（Toll-like Receptor 4）からアポトーシスを活性化する経路があることが明らかとなった。現在、Toll-like Receptor 4からCaspase-8の活性化に至る経路の同定、ならびにミトコンドリアの活性化に至る経路の同定を進めている。なお、c-Rel欠損マクロファージはLPSによる細胞死は起こさないことから、RelAのみがLPSによる細胞死を制御する因子であることも明らかにした。また、RelA欠損線維芽細胞、RelA欠損リンパ球は共にLPSによる細胞死を起こさないことから、LPSによる細胞死はマクロファージに特異的な現象であり、かつ感染に対する免疫反応の第一段階においてLPSによって活性化されるべきマクロファージがLPSによって死滅することは、RelAの欠損が免疫機構に大きな影響を及ぼすことを示唆するものであった。

3. 免疫制御機構における情報伝達ネットワーク機構の解析

生体は、外界から侵入してくる病原体に対し、自然免疫ならびに獲得免疫の機構によってこれを排除する感染防御機構を営んでいる。特に、NF-κBおよびTNFは自然免疫機構において重要な働きをしていると推測されてきたものの、これまでに決定的な証明はなされていない。我々はこれに着目し、自然免疫機構においてNF-κBおよびTNFが果たす役割の解明を試みている。

（1）感染に対する生体防御機構における転写因子NF-κBの作用機序の解析

RelA欠損マウスは胎生期致死であるため、造血能およびリンパ球の機能を解析することを目的として、胎児肝を移植して骨髄の再構築を試みた。その結果、RelAを欠失した骨髄から成熟したリンパ球が出現したが、*in vitro*においては各種増殖刺激に対する反応性がやや低下していることを見いだした。次に我々は、RelA欠損リンパ球の感染防御機能を解析することを目的として、RelA欠損骨髄を再構築したマウス個体（Ly5.1）に*Leishmania major*を感染させた。その結果、感染部位の著明な腫脹を呈し死亡した。これは、感染によって誘発されるべきTH1型リンパ球を欠損するBalb/cと同様の症状であった。さらに、*in vitro*におけるリンパ球の解析から、RelA欠損リンパ球はTH1型リンパ球への誘導能が低下していること、感染防御に必須であるTNF、IL-12、IL-6、窒素酸化物（NO）の産生能ならびにFasの発現が著しく低下していることを見いだした（図6）。このことから、RelAが感染防御機構に大きな役割を果たしていることが示唆された。一方、c-Rel欠損マウスは、同様の実験においても重症化することはなかった。このことから、自然免疫機構においてはRelAが重要な働きをしていることが明らかとなった。

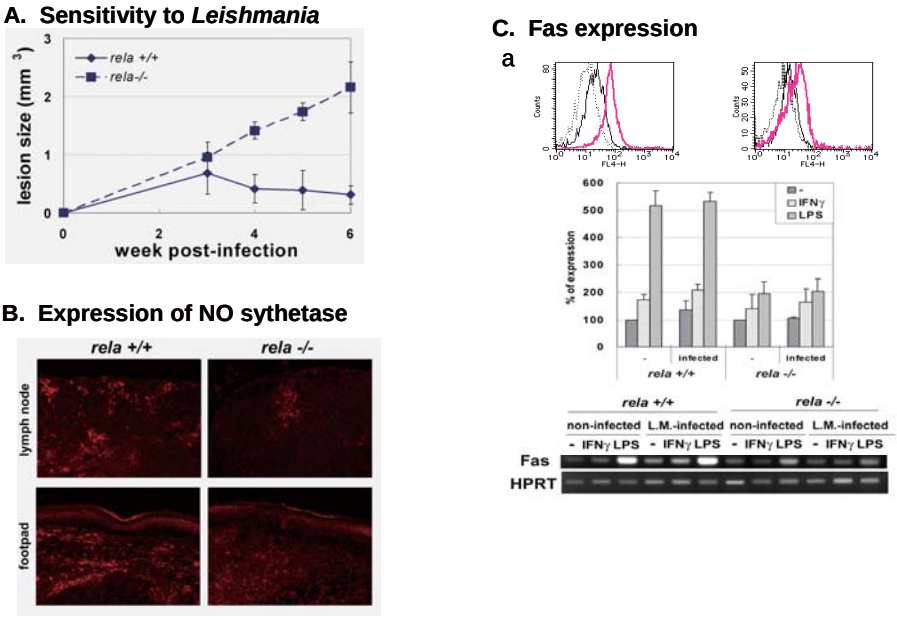


図6　リーシュマニア感染とNF-κB
RelA欠損マウスでは、マクロファージのバクテリア殺傷能が低下し、リーシュマニア感受性が亢進した。

(2) 転写因子 NF-κB 欠損による重症免疫不全マウスの解析

我々がこれまでに作出した RelA および c-Rel ならびに TNF を欠損する 2 系統のマウス（TNF-κB：TNF-/- RelA-/-、TAC-H：TNF-/- c-Rel-/- RelA+/-）は、通常の飼育室では生後数週間にて死亡する（図 7）。これらのマウスの死因を解析した結果、いずれも病原性の低い菌（*Pasteurella pneumotropica*、*Staphylococcus aureus*）によって重篤な感染症が引き起こされ、それによるショック死であることを見出した。このことは、これらのマウスが従来にない重症免疫不全マウスであることを示している。TNF-κB については、NO の産生能が著しく低下していること、TH1 型リンパ球が誘導されないことが判明した。一方 TAC-H は、好中球およびマクロファージの菌殺傷能の低下（Nitiric oxide ならびに Reactive oxygen の著しい産生能の低下；図 8）、自然免疫機構において重要な役割を果たしているサイトカイン（IL-6）の産生能の低下が見られた。さらに、TNF 欠損マウス、RelA 欠損骨髄の再構築マウス（TNF 産生能は有している）ならびに TNF+/+ c-Rel-/- RelA+/- のマウスは、TNF-κB や TAC-H のような免疫不全は呈しなかった。以上のことから、自然免疫機構において NF-κB が TNF と協調的に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

(3) サイトカイン産生における転写因子 NF-κB の役割の解析

転写因子 NF-κB のサイトカイン産生における役割を解明することを目的として、NF-κB 欠損マウスのマクロファージを用いてサイトカイン産生能の解析を行った。その結果、NF-κB 欠損マウスにおいて上記に記したように、IL-12 および IL-6 の著しい産生能の低下並びに各サイトカインの遺伝子発現の低下を見出した。さらに我々は、IL-23 遺伝子の著しい発現低下を見出した。我々は、IL-23 の p19 サブユニットに注目し、プロモーターを解析することを通して、その発現制御機構の解析を行った。レポーターアッセイの結果、IL-23 の p19 サブユニット遺伝子のプロモーター上には、NF-κB の結合部位が複数存在し、中でも -105 から -96 の部分がきわめて重要であることを同定した（図 8）。自己免疫性脳炎の発生に重要な役割を果たす IL-23 の産生が NF-κB 欠損マウスにおいて著しく低下していることから、転写

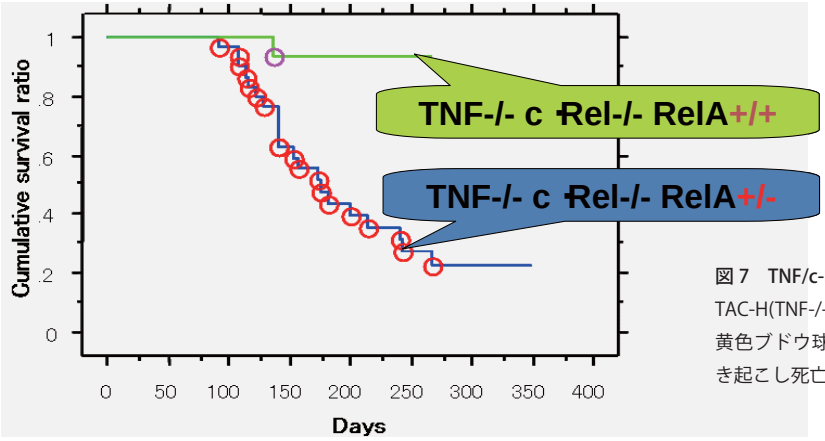


図 7　TNF/c-Rel/RelA 欠損マウスの生存率
TAC-H(TNF-/- c-Rel-/- RelA+/-) マウスは、黄色ブドウ球菌によって重篤な感染症を引き起こし死亡した。

Figure-1: Expression analysis

Figure-2: Reporter assay

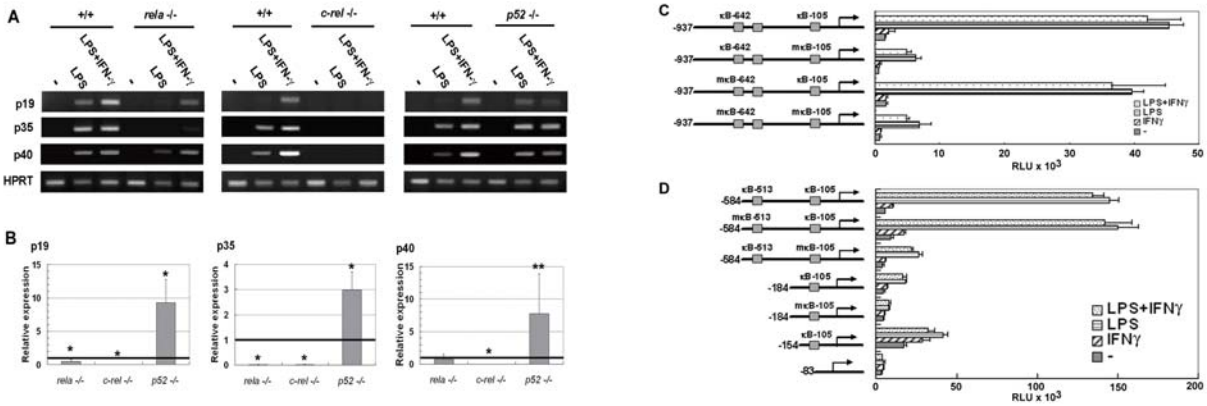


図 8　サイトカイン遺伝子の発現調節と NF-κB
各種サイトカインの発現解析の結果、RelA KO、c-Rel KO マクロファージでは、いずれも発現が低下していた。

因子 NF-κB が実験的自己免疫疾患の発症に重要な役割を果たしていることが示唆された。現在、NF-κB 欠損マウスを用いて実験的自己免疫性脳炎の誘発を試み、自己免疫疾患における NF-κB の役割の解明のための解析を個体レベルにおいて進めている。

(4) 炎症性疾患（潰瘍性大腸、Crohn 病）における転写因子 NF-κB の作用機序の解明

近年、潰瘍性大腸、Crohn 病の発症が増加してきている。その発生機序に転写因子 NF-κB が関与していることが示唆されているが明確な証拠は示されていない。我々は、転写因子 NF-κB 欠損マウスを用いて潰瘍性大腸、Crohn 病に酷似した疾患状態を誘発し、その病態を解析することによって、転写因子 NF-κB の関与を明らかにすることを目的に解析を進めている。疾患の誘発には、Dextran Sulfate を飲水投与し、病態観察ならびに関連組織での炎症関連遺伝子群の発現解析を行っている。我々は、C57BL/6 を用いて検定した結果、100% の発症を確認した。これに基づき、TNF 欠損マウス、ならびに c-Rel 欠損マウスについて誘発実験を行った。その結果、正常型マウスに比較して TNF 欠損マウスでは症状が軽減すること、c-Rel 欠損マウスでは重症化すること、が明らかになった（図 9）。今後は、他の NF-κB 欠損マウスを用いて大腸炎の誘発実験を行い、転写因子 NF-κB の作用機序の解明に向けて解析を進める予定である。

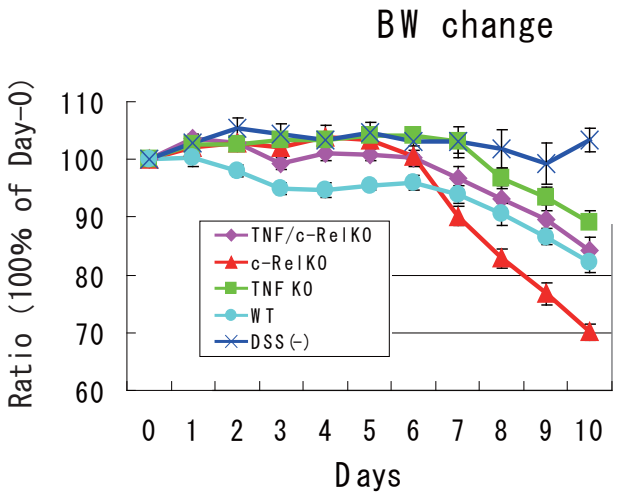


図 9　DSS 投与による大腸炎の誘発と病態の観察；発症
Dextran Sulfate(DSS) 投与によって遺伝子欠損マウスに大腸炎を誘発した。病態の変化を体重の変化によって解析した。

4. 発生過程における情報伝達ネットワーク機構の解析

(1) 発生過程における転写因子 NF-κB の役割の解析

発生過程における転写因子 NF-κB の役割を解明することを目的として、我々は NF-κB ファミリー遺伝子群の欠損マウスを用いて解析を進めてきた。ショウジョウバエにおいては、NF-κB ホモログの Dorsal は発生過程において背腹決定に重要な役割を果たす。ところがマウスにおいては、NF-κB を欠損しても（RelA あるいは c-Rel の一方の欠損マウスにおいて）、発生の異常は見られない。従って、c-Rel および RelA が互いに欠損を補填していることが推測された。このことを解明するために、我々は RelA および c-Rel の両因子を欠損させたマウスを作製した。このマウスは、TNF による胎生致死が見られた。胎生致死を回避するために作出した TNF/c-Rel/RelA の欠損マウスは、出生するものの生後まもなく死亡した。原因は、出生直後の肺胞の拡張が無いことによる呼吸不全であることが判明した（図 10）。これは、胎生期末期から新生児期における肺の発生異常を示すものであり、転写因子 NF-κB が発生に関与することを示す初めての発見である。TNF/c-Rel/RelA の欠損マウスでは、この時期の肺において肺胞拡張を担う 2 型肺胞上皮が存在するものの、この細胞が本来分泌する肺胞サーファクタントが産生されていないことを検出した。これまでの解析ではこの欠損マウスの他の組織に著明な異常が見られないことから、転写因子 NF-κB が肺の発生、特に周産期の肺形成に極めて重要な働きをしていることが明らかとなった。

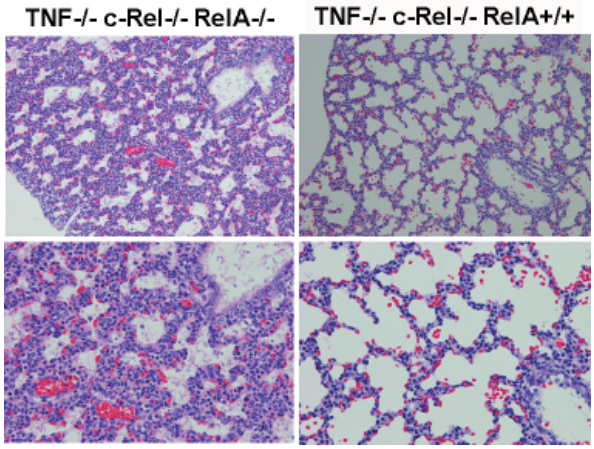


図 10　TNF/c-Rel/RelA 欠損マウス肺の組織像
TNF/c-Rel/RelA 欠損マウスの新生児は、肺の拡張不全によって死亡することが明らかとなった。

(2) リンパ球の発生過程における転写因子 NF-κB の役割の解析

NF-κB が本来リンパ球の発生段階において発現する遺伝子の制御因子としてクローニングされたことから、RelA および c-Rel がリンパ球の発生・分化に重要な役割を果たすと信じられてきた。RelA 欠損マウスは胎生期致死であるため、胎児肝を移植して骨髄の再構築を行った結果、RelA 欠損骨髄から成熟した血球、リンパ球が出現することを見いだしたことは先述の通りである（図 11）。c-Rel 欠損マウスでは、RelA 欠損マウスと同様に成熟した血球、リンパ球を有することは他の研究者によって示されている。このことは、RelA あるいは c-Rel の一方の欠損だけではリンパ球の発生に大きな影響がないことを示すものであった。そこで我々は、RelA および c-Rel を共に欠損するマウスを作製し、その骨髄再構築を試みた。その結果、RelA/c-Rel 二重欠損骨髄から成熟したリンパ球、血球系細胞が出現するものの、リンパ球の数は極めて少なく、顆粒球の過剰増殖が見られた。このことから、RelA および c-Rel はリンパ球系の発生には必須であることが明らかとなった。RelA/c-Rel 両欠損骨髄の解析から、IL-7 および IL-7 receptor の発現の著しい低下、さらに B リンパ球の発生に不可欠と考えられている Pax-5、EBF の著しい発現低下が見られ、このことがリンパ球の発生の阻害原因となっていることを検出した。以上のことから、c-Rel ならびに RelA が協調的に、リンパ球の発生初期に必須である IL-7、IL-7 receptor Pax-5 および EBF の発現に不可欠な働きをしていることが明らかとなった。

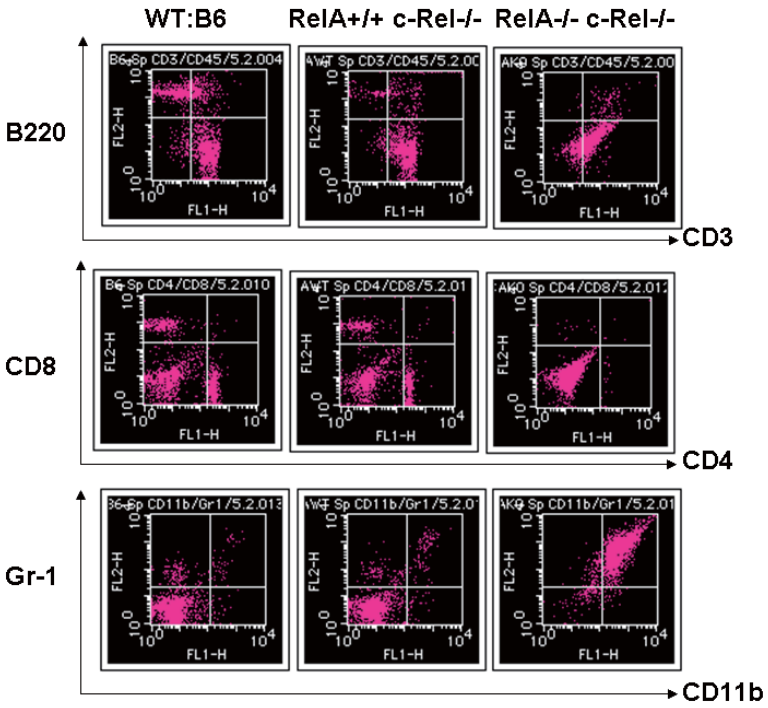


図 11　RelA/c-Rel 欠損マウスの解析
RelA/c-Rel を欠失した骨髄からは、リンパ球が発生しない。このことから、RelA および c-Rel は、リンパ球の発生に必須であり、その機能は、一方によりもう一方の欠損を代償できることが明らかとなった。

研究発表（誌上発表）

【原著論文】 * は査読制度がある論文誌

1. Mise-Omata S., Obata Y., Iwase S., Mise N., Doi T.: “Transient strong reduction of PTEN expression by specific RNAi induces loss of adhesion of the cells.” Biochem. Biophy. Res. Comm. 328, 1034-1042 (2005).*

2. Akashi-Takamura S., Doi H., Takahashi K., Tanimura N., Saitoh S., Adachi Y., Doi T., Shimozato T., Miyake K.: “Agonistic Antibody to Toll-like receptor 4/MD-2 Protects Mice from Acute Lethal Hepatitis Induced by Tumor Necrosis Factor.” J. Immnnol. 176, 4244-4251 (2006).*

3. Suzuki S., Singhirunnusorn P., Nakano H., Doi T., Saiki I., Sakurai H.: “Identification of TNF-alpha-responsive NF-κB p65-binding element in the distal promoter of the mouse serine protease inhibitor SerpinE2.” FEBS Lett. 580, 3257-3262 (2006).*

4. Piao J. H., Yoshida H., Yeh W. C., Doi T., Xin Xue, Yagita H., Okumura K., Nakano H.: “TRAF2-dependent canonical pathway is critical for the development of peyer’s patches.” J. Immunol. 178, 2272-2277 (2007).*

5. Kuroda E., Noguchi J., Doi T., Uematsu S., Akira S., Yamashita U.: “IL-3 is an important differentiation factor for the development of prostaglandin E2-producing macrophages between C57BL/6 and BALB/c mice.” European J. Immunol. 37: 2185-2195 (2007).*

6. Mise-Omata S, Kuroda E., Niikura J., Yamashita U., Obata Y., Doi T. S.: “A Proximal kB Site in the IL-23 p19 Promoter Is Responsible for RelA- and c-Rel-Dependent Transcription.” J. Immunol. 179: 6596 - 6603. (2007).*

【著書】

1. 土井 貴裕 , 清澤 秀孔：“ 治療を巡る最新の進歩 ― 新規機能性 RNA 分子による遺伝子発現プロファイリング；マイクロ RNA とナチュラルアンチセンス RNA”, 別冊 医学の歩み 消化器疾患 Ver.3-State of Arts：I 消化管（食道・胃・腸）, 245-251(2006).

2. 三瀬 節子 , 土井 貴裕：「老化・老年研究のための動物実験ガイドブック；自己免疫性疾患モデルマウス」, 日本基礎老化学会編 , 188-194 (2008).

研究発表（学会発表）

【国際会議】

1. Mise-Omata S., Kuroda E., Yamashita U., Obata Y., Doi TS.: “Regulation of interleukin-23 p19 gene expression by NF-κB.” 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, Kyoto, Jun. (2006).

2. Doi TS., Mise-Omata S., Hiraiwa N., Ike F., Yoshiki A., Kasai K., Obata Y.: “Transcription factor NF-κB is essential at neonatal stage.” 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, Kyoto, Jun. (2006).

3. Mise-Omata S., Kuroda E., Obata Y., Doi TS.: “NF-κB RelA subunit is required for NOS2 and Fas expression but not TH1 induction to acquire the the resistance *Lishmania major*.” Gene expression & signaling in the immune system, Cold Spring Harbor Laboratory, NY, April (2008).

【国内会議】

1. 土井 貴裕 , 清澤 秀孔 , 吉木 淳 , 平岩 典子 , 安部 一俊 , 大久保 和央 , 瀬野 龍一郎：“ マウスがん組織におけるアンチセンス RNA の発現解析 ”, 日本ＲＮＡ学会第 27 回年会 , 弘前 , 8 月 (2005).

2. 土井 貴裕：“ アンチセンス RNA による遺伝子発現調節機構の解析とがんの診断・治療に向けての応用 ”, 新しい RNA/RNP を見つける会 2005, 鶴岡 , 9 月 (2005).

3. 三瀬 節子 , 土井 貴裕：“NF-κB/RelA subunit plays a

critical role in macrophage apoptosis.” 第 35 回日本免疫学会総会・学術集会 , 横浜 , 12 月 (2005).

4. 三瀬 節子 , 黒田 悦史 , 新倉 潤子 , 内山 典子 , 山下 優毅 , 小幡 裕一 , 土井 貴裕: “NF-κB によるインターロイキン 23 (IL-23) p19 サブユニットの発現調節 ”, 第 28 回日本分子生物学会年会 , 福岡 , 12 月 (2005).

5. 土井 貴裕 , 三瀬 節子 , 笠井 謙次：“Transcription factor NF-κB plays a critical role on pulmonary function at neonatal stage.” 第 28 回日本分子生物学会年会 , 福岡 , 12 月 (2005).

6. 三瀬 節子 , 土井 貴裕：“ 転写 因子 NF-κB/RelA サブユニットはマクロファージのアポトーシスを制御している ”, 第 35 回日本免疫学会総会 , 横浜 , 12 月 (2005).

7. 土井 貴裕 , 三瀬 節子 , 池 郁夫：“TAC-H mice are extremely susceptible to Staphyloccocus aureus.” 第 35 回日本免疫学会総会 , 横浜 , 12 月 (2005).

8. 三瀬 節子 , 黒田 悦史 , 杉浦 勉 , 山下 優毅 , 小幡 裕一 , 土井 貴裕：“NF-κB RelA subunit is required for the expression of iNOS and Fas but not Th1 induction to acquire the resistance to Leishmania major.” 第 36 回日本免疫学会総会 , 大阪 , 12 月 (2006).

9. 土井 貴裕 , 三瀬 節子 , 小幡 裕一：“Characterization of lymphocytes lacking RelA and c-Rel.” 第 36 回日本免疫学会総会 , 大阪 , 12 月 (2006).

10. 土井 貴裕 , 三瀬 節子：“New characterization of mouse tumors with expression profiling of antisense RNA.” 第 66 回日本癌学会ワークショップ , 横浜 (2007).

11. 土井 貴裕 , 三瀬 節子：” 転写因子 NF-kB はリンパ球の発生に必須である ”, 第 30 回日本分子生物学会年会 , 横浜 (2007).

12. 土 井 貴 裕 , 三 瀬 節 子：”Enhanced intestinal inflammation induced by dextran sulfate sodium in NF-κB deficient mice.” 第 37 回日本免疫学会総会・学術集会 , 東京 (2007).

13. 三瀬 節子 , 土井 貴裕：“The expression of interleukin-23 p19 subunit is dependent on NF-κB c-Rel and RelA molecules.” 第 37 回日本免疫学会総会・学術集会 , 東京 (2007).