

10.細胞化学部

部長 花田 賢太郎

概要

細胞化学部の設置目的は、「感染症その他の特定疾病に関する細胞化学的及び細胞生物学的研究に関することをつかさどる」ことであり、細菌、ウイルス、プリオン等の病原体による感染症の発症要因を主にその宿主細胞の面から解析する方向で研究に取り組んでいる。特に、病原体の感染において重要な役割を担っている生体膜に関連する研究には力を入れており、また、伝達性海綿状脳症（TSE）検査に関する調査・研究も行っている。主に生化学、細胞生物学および遺伝学的な手法を駆使して研究を推進している。本年度の研究・業務の概略を以下に記載する。

プリオン病研究においては、昨年度に引き続いて非定型 BSE（L-BSE）プリオンと定型 BSE（C-BSE）プリオンの感染性の違いをマウスおよびカニクイザルを用いた感染実験から比較検討し、両者の違いを明らかにした。また、プリオンタンパク質に存在する二か所の糖鎖付加部位間で一糖鎖型プリオンにおける付加部位優先性があるのか否かを決定する解析を始めた。

C型肝炎ウイルス（HCV）感染に関する細胞レベルでの研究においては、HCV感染に必須な細胞受容体の一つである Claudin-1 の細胞外ドメインに対する抗体をさまざまな試行錯誤を経て作製することに成功した。また、HCV産生を阻害する物質をコーヒー抽出成分から見出した。一方で、昨年度に見出したヒトパピローマウイルス（HPV）エピソーム検出法の改良を行った。さまざまな病原体感染と関連の深い宿主細胞膜脂質であるスフィンゴ脂質の研究についても、最近急速に注目を集めているオルガネラ膜接触部位の観点からの新たな進展があった。

当部では、哺乳動物培養細胞を用いた研究に遺伝生化学的手法を積極的に取り入れている。本年度は昨年度に引き続いて、人工ヌクレアーゼを利用したゲノム編集技術の導入と改良に取り組み、ヒト培養細胞のゲノム遺伝子を効率的に破壊する条件を見出し、核型染色体が疑似三倍体である HeLa 細胞において複数の目的遺伝子を破壊した変異細胞株を作製することに成功した。また、病原体の感受性に関わる宿主遺伝子を広範に見出す実験系

の開発を目指して、レンチウイルスベクター-shRNA ライブラリーを利用した発現抑制により志賀毒素耐性を与える遺伝子群の効率的同定システムを構築することにも成功しつつある。

TSE 行政検査の全国的な精度管理を行うために、試験標準品の調製と配送および試験結果の取りまとめと解析を行い、厚労本省へ報告した。また、所内外の委員会活動などにより医薬品の規制や品質管理・保証についてソフト面で貢献した。世界保健機構（WHO）を通じたワクチンの国際的な品質規制支援活動も行った。

業績

調査・研究

I. プリオン病に関する研究

(1) ヒト神経細胞株を用いた従来型ウシ海綿状脳症（C-BSE）および非定型 BSE（L-BSE）プリオンの研究

これまでに C-BSE とともに L-BSE プリオンがヒト培養神経芽腫細胞への感染性を有することを明らかにしており、ヒト・プリオン病モデルの樹立を目指す。これら感染細胞において、感染成立直後の異常型プリオン蛋白質（PrP^{Sc}）の糖鎖型は BSE 罹患ウシの脳組織に検出される C-ならびに L-BSE プリオンに類似していた。一方、継代を重ねた細胞では糖鎖型パターンが変化する兆候が観察された。しかし、詳細な検討には持続感染細胞株等のより安定した解析系の確立が必要であり、現在引き続き検討中である。[中村優子、萩原健一]

(2) L-BSE プリオンのヒトへの経口感染のリスク評価等を目的とした研究

L-BSE プリオンがヒトへ感染した例は見出されていないが、カニクイザルへの脳内接種実験の結果やヒト培養神経芽腫細胞を用いた研究から、L-BSE プリオンがヒトへ感染する可能性は否定できない。ヒトが経口的に L-BSE プリオンを摂取した場合の感染リスクの評価、ならびに経口感染したサルの子のプリオンの体内分布や病理・生化学的特徴を調べることを目的として、L-BSE プリオンを含むウシ脳乳剤をカニクイザル（2 頭）へ経口投与した。約 16 ヶ月経過し、神経症状等は未だ呈していない。

[萩原健一；柴田宏昭（医薬基盤研）；大藤圭子、小野文子（予防衛生協会）]

(3) カニクイザルへ伝播後の L-BSE プリオンに関する研究

カニクイザルや神経芽腫細胞を用いた研究からヒトが L-BSE プリオンに感染する可能性が考えられているが、ヒトへの感染・伝播後を想定したプリオンの病原性等については未だ研究が進んでいない。そこで、先の研究で得た C-BSE プリオンを伝播させたカニクイザル (=変異型クロイツフェルト・ヤコブ病のモデル) ならびに L-BSE プリオンを伝播させたカニクイザルについて、サル脳に蓄積したプリオンを近交系マウスへ接種し、病原性の特性などの比較解析を開始した。[萩原健一；佐藤由子（感染病理部）；小野文子（予防衛生協会）；柴田宏昭（医薬基盤研）]

(4) プリオン蛋白質 (PrP) の糖鎖修飾部位の解析

PrP は 2 ヶ所の糖鎖付加部位を有し、二糖鎖、一糖鎖および無糖鎖型の PrP^{Sc} が病変部に蓄積する。一糖鎖型は、「2 ヶ所の糖鎖付加部位のどちらか一方に糖鎖が付加した」と多くの文献に記されているが、どちらの部位にどのような割合で糖鎖が付加しているのかについて詳細な解析は無い。そこで、酵素消化によって断片化した PrP の電気泳動パターンから一糖鎖型 PrP^{Sc} の糖鎖付加部位を帰属する方法を新たに考案した。本年度は、糖鎖付加部位を人為的に改変したリコンビナント PrP を昆虫細胞で発現させ、この分析法が有効であることを示した。今後、PrP^{Sc} の分析へ適用する。[萩原健一]

II. C 型肝炎ウイルス (HCV) に関する研究

(1) Claudin-1 の細胞外ドメインに対するモノクローナル抗体の作製

これまでに Claudin-1 欠損肝細胞変異株の分離を通じて、C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染に Claudin-1 が必須の因子であることを遺伝学的に示してきた。このことから Claudin-1 が抗 HCV 創薬の標的になり得る可能性を考え、Claudin-1 の細胞外ドメインに対する抗体の作製を各種試みてきた。今回、DNA 免疫法、そして、樹立した Claudin-1 欠損肝細胞変異株をスクリーニング系に用いることで、4 種のマウス抗ヒト Claudin-1 モノクローナル抗体の樹立に成功した。[深澤征義、花田賢太郎；近藤昌夫、八木清仁（阪大薬）]

(2) C 型肝炎ウイルス感染におけるコリントランスポーターの重要性

これまでに培養細胞を用いた HCV 感染系において、培地中からコリンを欠乏させると、HCV 感染が有意に低下することを見いだしてきている。本メカニズムを解析するために、今回、各種コリントランスポーターの関与を検討した結果、CTL1 を介した細胞内へのコリンの取り込みが HCV 感染に重要であることが示された。[深澤征義、花田賢太郎；脇田隆字（ウイルス 2 部）；鈴木哲朗（浜松医大）]

(3) 高感染性 HCV-JFH1 亜株の性状解析

分離した高感染能を有する HCV-JFH1 株由来適応変異株 (K74T/I414T) の性状解析をさらに進めた。特にウイルスの侵入に関わる宿主因子について解析した結果、野生型ウイルスである JFH1 株では SRBI に依存性を示すのに対し、K74T あるいは I414T 単独変異ウイルスおよび K74T/I414T 変異ウイルスでは SRBI 依存性が見られなかった。以上の検討より、K74T、I414T 変異を有するウイルスでは、HCV 感染時に受容体依存性の制限が低下しており、そのことが感染能の上昇に一部寄与している可能性が考えられた。[深澤征義、白砂圭崇、花田賢太郎；村上裕子、深澤秀輔（生物活性物質部）；脇田隆字（ウイルス 2 部）；鈴木哲朗（浜松医大）]

(4) NS4B 蛋白質の細胞内分布の解析

HCV の RNA 複製に関する生体膜の生化学的特徴を明らかにするため、RNA 複製複合体形成の足場となる HCV の NS4B 蛋白質の細胞内分布を解析した。NS4B 蛋白質を恒常的に発現するヒト培養肝細胞を分画したところ、同蛋白質は粗ミトコンドリア画分に濃縮された。現在、さらに分画を進めている。[齊藤恭子、深澤征義、花田賢太郎]

(5) 液体クロマトグラフィー・質量分析法 (LC/MS) によるステロール定量系の確立

HCV 複製に関する生体膜等の脂質組成を明らかにするため、LC/MS による主要脂質定量系の確立を目指している。島津製作所の液体クロマトグラフと AB sciex 社の質量分析計 3200QTRAP を用い、主要ステロールを分離・同定する条件を見出した。[齊藤恭子、花田賢太郎]

(6) コーヒー抽出成分の HCV 産生における影響

大規模コホート研究から、コーヒー摂取群と非摂取群では有意にコーヒー摂取群のほうが肝がん発症率の低いことが報告されている。日本においては特に C 型肝炎がウイルス性肝炎の主因である。そこで、コーヒー抽出成分において HCV 産生に影響を与えるかどうかを培養細胞への HCV 感染実験系をもちいて検討し、HCV 産生を阻害するコーヒー抽出成分を見出した。[谷田以誠、深澤征義、花田賢太郎；脇田隆字（ウイルス 2 部）]

(7) HCV 粒子産生における mTOR キナーゼの関与

肝移植後の HCV 感染・増殖は潜在的に重要な問題であるので、C 型肝炎ウイルス増殖への免疫抑制剤の影響を検討した。免疫抑制剤であるラパマイシンは mTORC1 を阻害し、オートファジーを誘導する。培養細胞への HCV 感染実験系を用いて、ラパマイシンによる HCV 産生における効果について調べたところ、治療時の血中ドーズ濃度に相当する濃度のラパマイシンを添加すると、HCV 産生に顕著な影響が認められた。この効果は FK506 では全く認められなかった。[谷田以誠、深澤征義、花田賢太郎；脇田隆字（ウイルス 2 部）]

(8) HCV 感染培養細胞に適した発現ベクター系の検討

HCV 感染培養細胞においては、HCV 感染により細胞内での CMV プロモーターの活性が抑制される。そのため一過的発現には HCV 感染細胞では CMV プロモーターを用いた発現ベクターはあまり有効ではない。そこで、HCV 感染培養細胞に適した一過的発現系を検討し、HCV 感染培養細胞により適したプロモーターを見出した。[谷田以誠、深澤征義、花田賢太郎；脇田隆字（ウイルス 2 部）]

III. 感染症に関わる宿主細胞因子の遺伝学的研究

(1) レンチウイルス shRNA ライブラリーによる志賀毒素関連因子の探索

志賀毒素はスフィンゴ糖脂質 Gb3 を受容体として細胞内に侵入し、最終的に細胞死を引き起こす。本年度は新たに導入したレンチウイルス shRNA ライブラリーを用いて、発現抑制で志賀毒素に耐性を示す遺伝子の探索を行った。ライブラリーを HeLa 細胞に導入した後、志賀毒素に対し耐性を示す細胞群を回収した。ゲノム DNA に挿入されている配列を次世代シーケンサーで網羅的に解読したところ、最終的におよそ 90 の遺伝子を候補として絞ることが出来た。今後それぞれの遺伝子に対して、二次スクリーニングを行う予定である。[山地俊之、花田賢太郎；関塚剛史、竹内史比古、黒田誠（病原体ゲノム解析センター）]

(2) 培養細胞における遺伝子ノックアウト法の構築

近年人工ヌクレアーゼを利用したゲノム編集技術の開発により、様々な生物や細胞に対して標的遺伝子の改変が可能となった。本年度は人工ヌクレアーゼの 1 種 TALENs (Transcription Activator-Like Effector Nucleases) を導入し、モデルケースとして培養細胞におけるスフィンゴ脂質関連遺伝子群の遺伝子破壊を試みた。ゲノム編集の効率を増加させた結果、HeLa 細胞においても、セラミド輸送タンパク CERT をはじめ、種々の糖脂質関連

遺伝子を破壊することに成功した。今後感染症対策に有用な細胞株を樹立する際のテクノロジーとして、大きく貢献するものと考えている。[山地俊之、花田賢太郎]

IV. スフィンゴ脂質に関する研究

(1) CERT と VAP の相互作用の制御に関する研究

セラミド輸送蛋白質 CERT はセラミドを小胞体からゴルジ体へと輸送するタンパク質である。CERT は小胞体膜蛋白質である VAP と結合し、この相互作用によって小胞体膜中に存在するセラミドの認識効率を上げていると考えられている。当部では、CERT の特定の部位がリン酸化されると、CERT-VAP 間の結合が強化されることを明らかにしてきた。本年度は、この現象について、疑似的リン酸化によらない方法を用いて検証を行った。また、この部位に変異を入れた CERT は細胞内に斑点上の構造物を形成することが明らかになり、この構造物についての特性解析を行った。[熊谷圭悟、花田賢太郎]

(2) CERT と IncD の相互作用に関する研究

偏性細胞内寄生細菌 *Chlamydia trachomatis* の宿主細胞内増殖において、宿主細胞由来の CERT が重要な役割を果たしている。CERT は *C. trachomatis* 由来の IncD タンパク質の作用によって寄生胞へと局在化することが報告されているが、当部においても CERT と IncD の相互作用を免疫沈降実験によって確認した。脂質輸送と *C. trachomatis* の増殖との関連性に関する研究を更に推進するために、ウイルス 1 部の安藤室長の指導のもとに *C. trachomatis* を細胞に感染・増殖させたのち、これを保存する技術を導入した。[熊谷圭悟、花田賢太郎；安藤秀二（ウイルス 1 部）]

(3) スフィンゴミエリンと CERT との共進化に関する考察

ゲノミクスやメタボロミクスの発展により、スフィンゴ脂質の生物分布や代謝経路の解明がこの 10 年間に大きく進展したが、これらの知見を統合して生命進化の観点からスフィンゴ脂質を議論する試みはほとんどされていなかった。脂質進化に関する国際シンポジウムが理化学研究所で開催されたことを機会とし、スフィンゴミエリンの構造や代謝酵素および CERT が生物進化上に出現した時期を文献調査や遺伝子系統樹解析によって考察してスフィンゴミエリンと CERT との共進化を提唱した。[花田賢太郎]

V. オートファジーに関する研究

(1) ホスホリパーゼ C 関連タンパク質 PRIP とオートファジーの関与

ホスホリパーゼ C 関連タンパク質 PRIP がオートファジー関連タンパク質 LC3 および GABARAP と相互作用することを発見し、細胞内でも PRIP と LC3 は共局在した。PRIP ノックアウトマウス線維芽細胞においては、オートファゴソームのマーカである GFP-LC3 のドット形成が亢進していた。このことは PRIP がオートファゴソーム形成の抑制的制御因子であることを示唆している。

[谷田以誠；梅林久範、溝上颯子、松田美穂、竹内弘、平田雅人（九大）、原田佳枝、兼松隆（広大）]

(2) 神経細胞における GABARAP と LC3 の局在部位の違い

GABARAP は LC3 のホモログとしてオートファジーに関わっていると考えているが、その生理的機能についてはほとんど解明されていない。今回、GFP-GABARAP トランスジェニックマウスを作成したところ、飢餓誘導オートファジーにおいて GFP-LC3 がドット形成をするとの報告がある臓器（肝臓、心臓等）において、GFP-GABARAP は飢餓条件下でドット形成の亢進がほとんど認められなかった。このことは個体レベルにおいて GABARAP は飢餓誘導オートファジーに関与する可能性が低いことを示している。GABARAP は神経細胞の GABA 受容体と相互作用することから、神経細胞における細胞内局在を調べたところ、神経細胞内に LC3 が局在せず、GABARAP が優先的に蓄積している領域があることを発見した。[谷田以誠；小池正人、七尾友久、上野隆、木南英紀、内山安男（順天堂大）]

VI. 細胞外環境変化を感知し応答する細胞内情報伝達システムの研究

(1) がん制御因子 PICT1 による核小体ストレス感知機構の解明

癌抑制因子 p53 の活性化を制御する核小体タンパク質 PICT1 の核小体ストレスに応答した分解が、ユビキチン化非依存性プロテアソーム依存性に進行することを明らかにした。また PICT1 の C 末端約 100 アミノ酸からなる領域がこのストレス誘導性分解に必要なことを見いだした。[前濱朝彦、花田賢太郎；鈴木聡（九州大）]

VII. ヒトパピローマウイルスに関する研究

(1) PCR を用いた HPV16 エピソームの新規検出法の開発

前年度の研究で新たに開発した Long-Inverse PCR による HPV16 エピソームの検出法に関して、DNA exonuclease V による前処理等を組み合わせることによって、宿主細胞ゲノムにインテグレートした HPV16 ゲノムを分解し、

エピソーム DNA に対する選択性を向上させた改良法を開発した。[前濱朝彦、花田賢太郎；柗元巖（病原体ゲノム解析研究センター）]

レファレンス業務

I. 伝達性海綿状脳症（TSE）検査

(1) TSE スクリーニング検査に関する外部精度管理試験の実施

TSE スクリーニング検査を実施している国内の検査機関に対して、厚生労働省・医薬食品局食品安全部監視安全課からの依頼により、健常マウスおよびスクレーパー感染マウスの脳乳剤を標準検体とした精度管理試験を実施した（H24 年 8 月～H25 年 3 月。33 機関について実施）。統計解析した試験結果を監視安全課へ報告した。[萩原健一、中村優子、花田賢太郎；飛梅実、長谷川秀樹（感染病理部）]

(2) TSE 行政検査（ウエスタンブロット法による確認検査）業務の担当

検査プロトコルの確認、感度評価用の内部標準品および抗体等の試薬の品質の適正管理、検査手技の維持を目的として、BSE 陽性ウシの標準試料を用いて検査要項の方法に即して分析を行った（H24 年 10 月、H25 年 3 月）。検査手技レベルと検査試薬等が適正に管理されていることを確認し、データを厚生労働省・医薬食品局食品安全部監視安全課へ報告した。[萩原健一、中村優子]

品質管理に関する業務

I. 検定検査業務における内部監査の強化と効率化

平成 23 年 12 月に WHO が実施した我が国のワクチン規制当局に対する調査で、国家検定試験に対する内部監査を強化することが推奨された。また、平成 24 年（西暦 2012 年）3 月に日本が加盟申請した PIC/S 査察に対応するには、ワクチンだけでなく他の医薬の取去試験機能の強化も急務となった。検定検査業務に対する内部監査の強化と効率化という当所の要請にこたえるべく、検定検査業務評価委員会は、「室長や主任研究官も監査員となる内部監査員制度」を新たに設置するとともに、「検定検査業務自己点検表」や「内部監査に関する各種規定書・手順書」の大幅な改訂を行い、新制度での内部監査を実施した。細胞化学部長は本委員会の委員長としてこれら業務の中心的な役割を担った。[花田賢太郎：検定検査業務評価委員会、検定検査内部監査員、検定検査品質保証室、総務部業務管理課]

国際協力関係業務

I. WHO 関連業務

(1) WHO 西太平洋領域 (WPR) ワクチン規制強化のための領域連携

2012年5月31日から6月1日のあいだオーストラリア国キャンベラ市において開催されたWHO主催のWPRワクチン規制当局の領域連携について公式文書化する特別委員会の非公式会議 (Informal Meeting of the Taskforce for Formulating the Regional Alliance for NRAs in the Western Pacific) に厚労省本省の担当者とともに参加し、今後の方針を検討した。また、本件に関する所内対応にも参画した。[花田賢太郎]

(2) ワクチンの安定性評価について

2013年1月28日から2月2日のあいだタイ国バンコク市において開催されたWHO主催の生物製剤国際カンファレンス (International Conference on Biological Products: Advances in Vaccines and Biotherapeutic Products) およびワクチン安定性評価に関する第3回WHO実施ワークショップ (3rd WHO Implementation Workshop on Stability Evaluation of Vaccines) に参加し、討議に加わった。[花田賢太郎]

国際的ガイドラインの策定

I. WHO 関連文書の策定

WHO 主催の Informal Meeting of the Taskforce for Formulating the Regional Alliance for NRAs in the Western Pacific に参加し、会議初日の座長を務め、concept paper 原稿の大幅改訂を行った。[花田賢太郎]

研修業務

(1) 国立感染症研究所・医師卒後臨床研修プログラムの講師

‘プリオン病について’ 2012.10.22 [萩原健一]

‘クラミジア・トラコマチス 先進国におけるSTDの主要病原体’ 2012.10.22 [花田賢太郎]

(2) 新規者向け検定・検査教育講習会の講師

‘公的試験機関の品質マネジメントシステムについて’

2012.5.10 [花田賢太郎]

(3) 感染研・平成24年度第1回学友会 Brown Bag Meeting 講師

‘脂質学メッセンジャーとセラミド輸送タンパク質 CERT’ 2012.5.24 [花田賢太郎]

その他

(1) (独) 医薬品医療機器総合機構 平成24年度GLP評価委員会委員および医療機器GLP評価委員会委員 [花田賢太郎]

(2) 厚生労働省医薬食品局食品安全部 牛海綿状脳症の検査に係る専門家会議委員 [萩原健一]

(3) 機器管理運営委員会機器の管理と運用

戸山庁舎のMALDI-飛行時間型質量分析機 (AXIMA-QIT) の保守、運用を行った。今夏の節電対策要請時には、機器の稼働停止および再稼働による不測の故障を避けるために、必要とされる予防措置・点検を行った。また、消耗品の交換、機器のトラブルへの対処とともに、プロテオーム研究に必須なデータベース検索ソフトを管理した。機器およびソフトウェアは、所内研究者 (戸山・村山) が利用した。[萩原健一、桶本和男、花田賢太郎]

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

- 1) Hagiwara, K., Hara, H., Hanada, K.: Species-barrier phenomenon in prion transmissibility from a viewpoint of protein science. (Review) *J. Biochem.* 153, 139-145, 2013
- 2) Matsuura, Y., Ishikawa, Y., Somerville, R.A., Yokoyama, T., Hagiwara, K., Yamakawa, Y., Sata, T., Kitamoto, T., Mohri, S.: A rapid bioassay for classical and L-type bovine spongiform encephalopathies. *Open J. Vet. Med.* 3, 79-85, 2013
- 3) Gu, C., Banasavadi-Siddegowda, Y.K., Joshi, K., Nakamura, Y., Kurt, H., Gupta, S., Nakano, I.: Tumor-specific activation of the C-JUN/MELK pathway regulates glioma stem cell growth in a p53-dependent manner. *Stem Cells* 31, 870-881, 2013
- 4) Miyazaki, K., Sakuma, K., Kawamura, Y. I., Izawa, M., Ohmori, K., Mitsuki, M., Yamaji, T., Hashimoto, Y., Suzuki, A., Saito, Y., Dohi, T., Kannagi, R.: Colonic epithelial cells express specific ligands for mucosal macrophage immunosuppressive receptors siglec-7 and -9. *J. Immunol.* 188, 4690-4700, 2012
- 5) Sugiki, T., Takeuchi, K., Yamaji, T., Takano, T., Tokunaga, Y., Kumagai, K., Hanada, K., Takahashi, H., Shimada, I.: Structural basis for the Golgi association by the pleckstrin

homology domain of the ceramide trafficking protein (CERT). *J. Biol. Chem.* 287, 33706-33718, 2012

- 6) Hullin-Matsuda, F, Tomishige, N., Sakai, S., Ishitsuka, R., Ishii, K., Makino, A., Greimel, P., Abe, M., Laviad, E. L., Lagarde, M., Vidal, H., Saito, T., Osada, H., Hanada, K., Futerman, A. H., Kobayashi, T.: Limonoid compounds inhibit sphingomyelin biosynthesis by preventing CERT protein-dependent extraction of ceramides from the endoplasmic reticulum. *J. Biol. Chem.* 287, 24397-24411, 2012
- 7) Pratt, S., Wansadhipathi-Kannangara, N. K., Bruce, C. R., Mina, J. G., Shams-Eldin, H., Casas, J., Hanada, K., Schwarz, R. T., Sonda, S., Denny, P. W.: Sphingolipid synthesis and scavenging in the intracellular apicomplexan parasite, *Toxoplasma gondii*. *Mol. Biochem. Parasitol.* 187, 43-51, 2013
- 8) Murakami, Y., Fukasawa, M., Kaneko, Y., Suzuki, T., Wakita, T. and Fukazawa, H.: Selective estrogen receptor modulators inhibit hepatitis C virus infection at multiple steps of the virus lifecycle. *Microbes and Infection* 15, 45-55, 2013
- 9) Suzuki, A., Kogo, R., Kawahara, K., Sasaki, M., Nishio, M., Maehama, T., Sasaki, T., Mimori, K., Mori, M.: A new PICTURE of nucleolar stress. *Cancer Sci.* 103, 632-637, 2012
- 10) Umebayashi, H., Mizokami, A., Matsuda, M., Harada, K., Takeuchi, H., Tanida, I., Hirata, M., Kanematsu, T.: Phospholipase C-related catalytically inactive protein, a novel microtubule-associated protein 1 light chain 3-binding protein, negatively regulates autophagosome formation. *Biochem Biophys Res Commun.* 432, 268-274, 2013
- 11) Klionsky, D.J., Tanida, I. (1274人中 1082人目), *et al.*: Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy. *Autophagy* 8, 445-544, 2012

2. 和文発表

- 1) 中村優子, 萩原健一: BSE問題におけるリスク管理とその変遷、*ファルマシア*、49、48-51、2013
- 2) 西尾美希、河原康一、佐々木雅人、前濱朝彦、佐々木雄彦、三森功士、森正樹、鈴木聡: 核小体を起点とし p53 を制御する新規分子 PICT1 による細胞増殖制御機構、*実験医学増刊*、31、127-134、2013

II. 学会発表

1. 国際学会

- 1) Hanada, K.: Introductory remarks for the session of Sphingolipid Metabolism and Pathology, Gordon Research Conference on Glycolipid and Sphingolipid Biology, April, 2012.4.21-27, Rucca, Italy
- 2) Hanada, K.: A model of intracellular trafficking of the lipid ceramide, 2012 American Society of Photobiology, 2012.6.23-27, Montreal, Canada
- 3) Hanada, K., Sugiki, T., Takeuchi, K., Tokunaga, Y., Terasawa, H., Kumagai, K., Yamaji, T., Takahashi, H., Shimada, I.: Structural basis for the preferential recognition of phosphatidylinositol 4-monophosphate by the pleckstrin homology domain of the ceramide trafficking protein CERT, 2012 ASBMB Special Symposium, *Frontiers in Lipid Biology*, 2012.9.4-9, Banff, Canada
- 4) Hanada, K.: Co-evolution of SM and CERT: Diverse lipids may require co-evolution of enzymes and trafficking system, Riken Symposium, *Evolution of Lipids*, 2012.11.8-10, Saitama, Japan
- 5) Hanada, K.: Intracellular trafficking of ceramide by the ceramide trafficking protein CERT, Commemorative Symposium on the 20th Anniversary of the Mizutani Foundation for Glycoscience, *Glycoscience: Diversity and Integration*, 2012.11.26-27, Tokyo, Japan
- 6) Hanada, K.: Molecular architecture of CERT for inter-organelle transport of ceramide at the ER-Golgi membrane contact sites, *The 14th International Membrane Research Forum*, 2013.3.15-17, Kyoto, Japan
- 7) Hara, H., Okemoto-Nakamura, Y., Shinkai-Ouchi, F., Hanada, K., Yamakawa, Y., Hagiwara, K.: Mouse prion protein (PrP) segment 100 to 104 regulates conversion of PrP^C to PrP^{Sc} in prion-infected neuroblastoma cells, *Asian Pacific Prion Symposium 2012*, 2012.7.29-30, Yokohama, Japan
- 8) Ono, F., Shibata, H., Kurosawa, A., Yamakawa, Y., Tobiume, M., Sato, Y., Katano, H., Hagiwara, K., Saito, N., Komatuzaki, K., Emoto, Y., Hamano, M., Yasutomi, Y., Sata, T.: Assessment of memory disorder by using retrieval task test in classical and atypical (L-type) bovine spongiform encephalopathy (BSE) prions transmitted cynomolgus macaques, *Asian Pacific Prion Symposium 2012*, 2012.7.29-30, Yokohama, Japan

- 9) Fukasawa, M., Anai, R., Shirasago, Y., Saito, K., Murakami, Y., Fukazawa, H., Suzuki, T., Wakita, T., Chiba, J., Hanada, K.: Isolation and characterization of a mutant hepatitis C virus adapted to mouse CD81, The 19th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2012.10.5-9, Venice, Italy
- 10) Kukimoto, I., Maehama, T., Mori, S., Kusumoto-Matsuo, R., Kondo, K., Sekizuka, T., Kuroda, M.: A novel method to determine the full-genome sequence of human papillomavirus type 16 using full-circle PCR followed by deep sequencing, 28th International Papillomavirus Conference, 2012.11.30-12.6, San Juan, Puerto Rico
- 11) Maehama, T., Kawahara, K., Nishio, M., Suzuki, A.: Nucleolar stress induces ubiquitin-independent proteasomal degradation of PICT1, 10th International Conference on Protein Phosphatase, 2013.2.7-9, Tokyo, Japan
2. 国内学会
- 1) 花田賢太郎、チェリリン・エルウェル、ジョアン・エンゲル：クラミジア菌の宿主細胞内増殖にセラミド輸送タンパク質 CERT は重要である、第 54 回日本脂質生化学会大会、2012.6.7-8、福岡
- 2) 小川基彦、深澤征義、内山恒夫：つつが虫病リケッチア感染による細胞内脂肪滴の蓄積に関する研究、第 54 回脂質生化学会、2012.6.7-8、福岡
- 3) 花田賢太郎：セラミド輸送タンパク質 CERT の分子解析、セラミド研究会第 5 回学術集会、2012.10.11-12、東京
- 4) 終元巖、前濱朝彦、松尾理加、関塚剛史、黒田誠：次世代シーケンサーによる HPV16 ゲノム解析、第 60 回日本ウイルス学会学術集会、2012.11.13-15、大阪
- 5) 前濱朝彦：mTORC1 制御に関与する G タンパク質群の解析、第 84 回日本生化学会大会、2012.12.14-16、福岡
- 6) 熊谷圭悟、花田賢太郎：セラミド輸送タンパク質 CERT と小胞体膜タンパク質 VAP との相互作用制御、第 84 回日本生化学会大会、2012.12.14-16、福岡
- 7) 花田賢太郎、杉木俊彦、竹内恒、山地俊之、高野等覚、徳永祐二、熊谷圭吾、高橋栄夫、嶋田一夫：セラミド輸送タンパク質 CERT のプレクストリン相同ドメインによるホスファチジルイノシトール 4-リン酸認識の構造基盤、第 85 回日本生化学会大会、2012.12.14-16、福岡
- 8) 櫻井祐介、山地俊之、花田賢太郎、樺山一哉：糖脂質再構成細胞における膜流動性と成長因子受容体の関連、第 85 回日本生化学会大会、2012.12.14-16、福岡
- 9) 南部今日子、橋本登、伊藤静香、山地俊之、橋本康弘、古川圭子、古川鋼一：podocalyxin 上の O-glycan は癌の免疫逃避を促進する、第 85 回日本生化学会大会、2012.12.14-16、福岡
- 10) 花田賢太郎：哺乳動物細胞における膜脂質選別輸送、理化学研究所・基幹研究所・細胞システムコロキウムシリーズ III 膜から探る生命秩序、2013.1.25、埼玉
- 11) 白砂圭崇、齊藤恭子、村上裕子、深澤秀輔、鈴木哲朗、脇田隆宇、花田賢太郎、千葉丈、安部良、深澤征義：高感染能を有する HCV JFH-1 適応変異株の性状解析、第 60 回日本ウイルス学会学術集会、2012.11.13-15、大阪
- 12) 深澤征義：Claudin-1 を標的とした C 型肝炎ウイルス感染阻害、日本薬学会第 133 年会、2013.3.27-30、横浜
- 13) 白砂圭崇、齊藤恭子、村上裕子、深澤秀輔、鈴木哲朗、脇田隆宇、花田賢太郎、千葉丈、安部良、深澤征義：高感染能を有する 2a 型 C 型肝炎ウイルス JFH-1 由来変異株の性状解析、日本薬学会第 133 年会、2013.3.27-30、横浜
- 14) 長瀬翔太郎、山下真代、飯田愛未、渡利彰浩、近藤昌夫、深澤征義、八木清仁：Claudin を標的とした創薬基盤技術の開発第 1 報～claudin-1 特異的 binder の創製～、日本薬学会第 133 年会、2013.3.27-30、横浜
- 15) 平垣有史、李相儒、清水芳美、渡利彰浩、近藤昌夫、深澤征義、八木清仁：Claudin を標的とした創薬基盤技術の開発 第 2 報～claudin-4 特異的 binder の創製～、日本薬学会第 133 年会、2013.3.27-30、横浜
- 16) 清水芳美、近藤昌夫、渡利彰浩、深澤征義、八木清仁：タイトジャンクションによる薬物代謝活性制御の可能性 Effect of claudin on cytochrome P450 activity、日本薬学会第 133 年会、2013.3.27-30、横浜
- 17) 谷田以誠、深澤征義、脇田隆宇、花田賢太郎：Contribution of mTORC1 complex in the production of infectious HCV particles、第 35 回日本分子生物学会年会、2012.12.11-14、福岡