

辻本細胞生化学研究室

Cellular Biochemistry Laboratory

主任研究員 辻 本 雅 文
TSUJIMOTO, Masafumi

当研究室では特定の病態に関して、その発症に関与したり、治療に役立ちうるなどの興味深い生物活性を示す新規タンパク質を遺伝子工学的手法を駆使して探索、同定し、その構造と機能および作用機構を明らかにすることで、最終的には創薬研究に結びつくことを目指した研究を主に行っている。本年度は従来からの、(1) 多機能性サイトカインの作用機構の解明、(2) 胎盤性アミノペプチダーゼ、脱-N アセチル/N-硫酸転移酵素など、特別な環境下で作用することを特徴とする酵素およびスカベンジャー受容体など生理活性脂質の輸送や情報伝達に関与するタンパク質など生理的/病的に重要な機能を有する新規タンパク質の構造と機能、(3) 発生の初期過程において遺伝子の発現調節に関与する RNA 結合タンパク質の構造と機能に加え、新たに (4) 生体膜脂質の動態解析とその制御タンパク質をテーマとして取り上げることとした。

1. 多機能性サイトカインの作用機構 (小川, 三浦 *1, 辻本)

(1) アクチビン

アクチビンと TGF- β は、ともに TGF- β ファミリーに属する多機能因子であり、細胞内情報伝達分子を共有することから、多くの細胞に対して類似の作用を示すことが知られている。TGF- β が T 細胞の機能調節に働くことが知られる一方、アクチビンの免疫担当細胞における発現や機能に関する研究はほとんどなされていなかった。我々は、免疫担当細胞におけるアクチビンに着目し、アクチビンが CD4⁺T 細胞の活性化にともなって分泌されることを見いだした。近年、ユニークなサプレッサー T 細胞のポピュレーションとして、CD4⁺CD25⁺regulatory T 細胞が注目されている。通常 CD25 は、活性化した T 細胞において発現されるが、ナイーブな CD4⁺T 細胞の 5~10%程度が CD25 を発現しており、これらの細胞は TGF- β を産生し、免疫抑制に働くことが知られている。我々は、マウス CD4⁺T 細胞におけるアクチビンと TGF- β の発現と機能の違いについて検討した。CD4⁺CD25⁺regulatory T 細胞が高いレベルの TGF- β を産生することが確認された。CD4⁺CD25⁻T 細胞はアクチビンを産生するが、CD4⁺CD25⁺regulatory T 細胞は、活性化してもアクチビンを全く産生しないことが示された。また、TGF- β が CD4⁺CD25⁻T 細胞の増殖を濃度依存的に抑制するのに対し、アクチビンは T 細胞に対する増殖抑制作用を示さなかった。これらの結果から、CD4⁺T 細胞におけるアクチビンの発現と機能は TGF- β とは完全に異なり、両因子が免疫調節において明確な役割分担をしていることが示唆された。

(2) 破骨細胞分化因子 (RANKL)

破骨細胞の分化マーカーであるカテプシン K 遺伝子の RANKL による発現調節機構について検討した。カテプシン K 遺伝子のプロモーター領域を用いたルシフェラーゼアッセイの結果、遺伝子の発現は NFATc1, PU.1, MITF の各転写因子が相乗的に作用することで最大限の発現が誘導されることが明らかになった。このとき破骨細胞の分化に必須の p38MAP キナーゼが NFATc1 のリン酸化を促進

することで転写因子の機能を活性化することが明らかになり、p38MAP キナーゼの標的分子の 1 つが NFATc1 であることが分かった。

2. 新規有用タンパク質の同定とその構造と機能解析 (辻本, 安達, 相川 (順), 服部, 後藤 (芳) *1, 岩崎 *1, 秋山 *2, 丸山 (正) *2, 野村 *3, 相川 (京) *3, 丸山 (悦) *3, 西岡 *4, 巻出 *4, 柴田 *5)

我々は治療薬の開発に結びつく可能性があると考えられる新規標的タンパク質を同定し、その構造と機能の解析を行っている。本年度は我々自身によりクローニングされている以下のタンパク質に関しさらにその機能解析を進めた。

(1) P-LAP

胎盤性ロイシンアミノペプチダーゼ (P-LAP) /オキシトシナーゼは、妊娠の進行にともなって胎盤から血流中に遊離してくることを特徴とし、妊娠の維持に重要な役割を果たしていると考えられている酵素である。本酵素の胎盤からの遊離機構を解析するためセクレターゼ活性を有する各種 ADAM を CHO 細胞に発現させ P-LAP の遊離能を比較検討したところ ADAM9 および 12 に遊離活性が認められた。さらに胎盤のトロポブラストでの発現は ADAM9 に限られることを見いだした。従って本酵素の胎盤から妊婦血清への遊離には ADAM9 が関与するものと考えられた。

(2) A-LAP

脂肪細胞由来ロイシンアミノペプチダーゼ (A-LAP) は P-LAP と相同性を有するタンパク質として我々がクローン化した酵素である。細胞内における局在を検討した結果などから A-LAP は MHC クラス-I に提示される抗原ペプチドのプロセシング機能を持つことが明らかになっている。本年度は昨年度見いだした本酵素の結合タンパク質 AERA の機能をさらに検討した。その結果 AERA が A-LAP と小胞体で結合するとともに A-LAP の抗原ペプチドのプロセシング機能を修飾しうることが明らかとなった。

A-LAP には 33 種の遺伝子多型が知られているが、特定の変異と高血圧症の間に相関性があると報告されている。そこでその変異体 (Lys528Arg, Arg 型酵素) の組換え体を

調製しその酵素活性を測定したところ、普通体 (Lys 型酵素) と比較して人工基質およびアンジオテンシン II などの天然基質に対する活性が明らかに低下していた。したがって遺伝子多型解析からの予測が酵素活性のレベルでも確認できたものと考えられる。

(3) NDST

脱アセチル化反応に関与するアミノ酸残基を探索する目的で、ヒト N-deacetylase/N-sulfotransferase (NDST) 3 の部位特異的変異を行った。ヒト NDST3 の無変異型酵素を培養細胞で発現させると、細胞表面および細胞外マトリックスに脱アセチル化されたヘパラン硫酸が検出されたが、変異型酵素の中にはそのような物質が検出されないものがあり、活性に必須で変異部位のアミノ酸残基を同定した。

(4) SREC-I

SREC-I には神経細胞の突起進展作用がある。これまでに本作用の発現にはその細胞質ドメインに結合する脱リン酸化酵素が重要な役割を果たしていることが明らかになっている。今回その作用機構をさらに解析したところ細胞骨格タンパク質であるアドベリンとの結合が重要であることを見いだした。すなわちアドベリンの発現を siRNA 法により抑制すると突起進展が抑えられ、逆に両者を共発現させた神経細胞様細胞株では特別な刺激がなくとも突起の進展が認められた。従って SREC-I による細胞の形態変化には SREC-I と脱リン酸化酵素やアドベリンなど少なくとも 2 種類のタンパク質との相互作用が必要であることが明らかとなった。

(5) FEEL-1

マルチリガンドなスカベンジャー受容体 FEEL-1, FEEL-2 は発現クローニングに用いたアセチル LDL だけでなく、酸化 LDL, グラム陽性/陰性の細菌、動脈硬化の発症や糖尿病の進展に関与すると考えられているヒアルロン酸、および AGE (後期糖化反応生成物) をもリガンドとすることを明らかにしてきた。本年度はこの受容体と動脈硬化の発症や糖尿病さらに細菌感染との関わりを *in vitro* で検討した。マウス初代培養細胞を用いて、血管内皮細胞、特に肝臓の類洞血管内皮細胞や Kupffer 細胞での FEEL-1, FEEL-2 の受容体活性への寄与を検討した。ファイバー改変型アデノウイルスベクターを用いた shRNA の発現による RNAi により機能解析を行った。その結果、FEEL-1, FEEL-2 は類洞血管内皮細胞や Kupffer 細胞での酸化 LDL, グラム陽性/陰性の細菌、ヒアルロン酸、AGE の結合や取込みに寄与することが初めて明らかになった。

また FEEL-1, FEEL-2 ノックアウトマウスの作製を行いキメラマウスが得られた。現在ジャームライントランスミッションを検討している。

3. mRNA 代謝調節に関わる RNA 結合タンパク質の機能解析研究 (松本, 田中^{*5}, 後藤 (絹)^{*1})

Y ボックスタンパク質は多くの細胞内で mRNA に結合している主要なタンパク質で、mRNA の安定化や翻訳調節に関与すると考えられている。培養細胞レベルでの Y ボックスタンパク質の機能を明らかにするため、これまでにトリ DT40 細胞を用いて Y ボックスタンパク質 YB-1 の遺伝子破壊株を作成し、細胞増殖が遅くなることを明らかにした。さらに、細胞の培養温度を通常の 39.5°C から 33°C に下げ

ると、YB-1 遺伝子破壊株は増殖できなくなることが分かった。この遺伝子破壊株に FLAG タグ付きの YB-1 を発現させることで、これらの表現型を相補することができた。この FLAG-YB-1 を発現している細胞の抽出液から、抗 FLAG 抗体を用いた免疫沈降で YB-1 を含む複合体を調製し、この複合体に含まれる因子の同定を行った。さらに、免疫沈降物中に、RNA 非依存的に YB-1 と結合する酸性タンパク質 YBAP1 (Y-box protein-associated acidic protein) を同定した。次に、無細胞系を用いて YBAP1 の機能解析を行った。mRNA と YB-1 との複合体を形成させると無細胞翻訳系でのその mRNA の翻訳が抑制される。無細胞翻訳系で YB-1 によって翻訳が抑制されているところに YBAP1 を添加すると、翻訳の抑制が解除されることを見いだした。mRNA-YB-1 複合体と YBAP1 をインキュベートしてショ糖密度勾配遠心で分画すると、mRNA が含まれない画分に YB-1-YBAP1 複合体が見いだされることから、YBAP1 は、YB-1 を mRNA から引きはがすことによって mRNA の翻訳を回復させる、というメカニズムが明らかになった。

4. 生体膜脂質の動態とその制御タンパク質に関する研究 (山路-長谷川, 辻本)

生体膜は脂質二重層からなっているが、脂質成分は外層と内層とで非対称に分布していることが知られている。例えば細胞形質膜では中性リン脂質や糖脂質は外層に、アミノリン脂質は内層に多く分布しており、非対称分布することによってアポトーシス・血液凝固・細胞質分裂などさまざまな生理機能において重要な役割を果たしている。このような脂質配向性は、エネルギー依存的に脂質を膜間移行させるフリップ・フロップと呼ばれる現象によって制御されていると考えられているが、その分子機構はほとんど明らかになっていない。そこで、フリップ・フロップに異常をきたした培養細胞変異株を樹立し、性状解析・遺伝子同定を行うことにより、その詳細を明らかにしようと考えている。そこでまず、フリップ・フロップの定量的・定性的な評価系の確立と、変異株取得の準備に取り組んだ。

^{*1} 研修生, ^{*2} 協力研究員, ^{*3} 共同研究員, ^{*4} ジュニア・リサーチ・アソシエイト, ^{*5} 基礎科学特別研究員

The major aim of our laboratory is elucidation of the structure and function of novel proteins such as cytokines and enzymes which might be useful for the development of therapeutic or diagnostic reagents. In addition to the on going theses, we picked up new one termed "Dynamic Aspects of Membrane Lipids" in this year.

1. Cytokines

(1) Activin

Activins, members of the transforming growth factor- β (TGF- β) superfamily, are pluripotent growth and differentiation factors. In many biological systems, activins have overlapping biological activities with TGF- β partly due to the fact that activins and TGF- β s utilize the same proteins (Smad2 and/or Smad3) in signal transduction. The expression and function of activin in the immune system are not yet fully characterized, in contrast to the extensive knowledge of TGF- β 's functions. It inhibits the prolifera-

tion and differentiation into effector cells, and induces the apoptosis in T cells. We investigated the regulatory expression of activin A in CD4⁺ helper T cells. Our results revealed that activin A is produced by CD4⁺ T cells in response to their activation.

In recent years, CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells have emerged as a unique population of suppressor T cells that produce high levels of TGF- β that is involved in maintaining peripheral immune tolerance. We determined if activin A is produced in CD4⁺CD25⁺ T cells and acts as a suppressor of T cell functions. Activin expression was not detected in CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells even when they were stimulated with anti-CD3 and anti-CD28 mAbs, although TGF- β 1 was highly expressed. Addition of activin A, follistatin or anti-activin mAb to the culture barely affected the *in vitro* suppression of T cell proliferation by CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells. In contrast, TGF- β 1 but not activin A efficiently inhibited T-cell proliferation in a dose-dependent manner. Thus, the function of activin is distinct from that of TGF- β at least on the proliferation of CD4⁺ T cells.

(2) RANKL

RANKL-induced enhancement of cathepsin K gene expression was analyzed. The reporter gene analysis with sequential 5'-deletion constructs of cathepsin K gene promoter indicates that limited sets of transcription factors such as NFATc1, PU. 1, and MITF indeed enhance synergistically the gene expression when overexpressed in RAW264 cells. In addition, the activation of p38 MAP kinase is required for the maximum enhancement of the gene expression through phosphorylation of NFATc1. These results suggest that the RANKL-induced cathepsin K gene expression is cooperatively regulated by the combination of the transcription factors and p38 MAP kinase.

2. Novel proteins with therapeutic significance

(1) P-LAP

Placental leucine aminopeptidase (P-LAP), a type-II transmembrane protease responsible for oxytocin degradation during pregnancy, is converted to a soluble form through proteolytic cleavage. To determine the nature of the P-LAP secretase activity, several ADAM family of metallopeptidases were expressed in CHO cells. We found that overexpression of ADAM9 and ADAM12 increased P-LAP release in P-LAP-CHO transfectants. Immunohistochemical analysis in human placenta demonstrated strong expression of ADAM12 in syncytiotrophoblasts, while little expression of ADAM9 was detected throughout the placenta. These results suggest ADAM members, at least including ADAM12, are involved in P-LAP shedding in human placenta.

(2) A-LAP

The adipocyte-derived leucine aminopeptidase (A-LAP) is a final trimming enzyme of N-extended antigenic peptides presented to major histocompatibility complex (MHC) class I molecules in the endoplasmic reticulum (ER). Employing yeast two-hybrid system, we cloned a protein bound to the sequence and termed it associated-protein of ER-aminopeptidase (AERA). Elimination of AERA by RNA interference (RNAi) technique, surface expression of MHC class I molecules was enhanced. These results suggest that AERA binds to A-LAP in the ER-lumen, forms a protein complex and modulates antigen-presentation to MHC class I molecules.

(3) SERC-I

When SREC-I, which was cloned as a novel scavenger receptor expressed in endothelial cells was overexpressed

in murine fibroblastic L cells, neurite-like outgrowth was induced, indicating that the receptor can lead to changes in cell morphology. The SREC-I-mediated morphological change required the cytoplasmic domain of the protein, and we identified advillin, a member of the gelsolin/villin family of actin regulatory proteins, as a protein binding to this domain. Reduction of advillin expression in L cells by RNAi led to the absence of the described SREC-I-induced morphological changes. We also demonstrated that SREC-I and advillin were co-expressed and interacted with each other in dorsal root ganglion neurons during embryonic development and that overexpression of both SREC-I and advillin in cultured Neuro-2a cells induced long process formation. These results suggest that the interaction of SREC-I and advillin are involved in the development of dorsal root ganglion neurons by inducing the described morphological changes.

3. RNA binding proteins involved in post-transcriptional control

Eukaryotic Y-box proteins are nucleic acid binding proteins implicated in a wide range of gene regulatory mechanisms. The Y-box protein YB-1 is known to be a core component of messenger ribonucleoprotein particles (mRNPs) in the cytoplasm. We disrupted the YB-1 gene in chicken DT40 cells. By immunoprecipitation of the epitope-tagged YB-1 protein that complemented the slow growth phenotype of YB-1-depleted cells, we isolated YB-1-associated complexes, which likely represent general mRNPs in somatic cells. RNase treatment prior to the immunoprecipitation led to the identification of an acidic YB-1-associated protein, YBAP1. Specific association of YB-1 with YBAP1 resulted in release of YB-1 from the reconstituted YB-1-mRNA complexes, thereby reducing translational repression caused by YB-1 in the *in vitro* system. Our data suggest that YBAP1 induces remodeling of the YB-1-mRNA complexes.

4. Dynamic aspects of membrane lipids

The basic structure of biological membrane is the lipid bilayer and lipids in biological membrane are asymmetrically distributed across the bilayer. For example, the majority of neutral phospholipids and glycolipids are localized in the outer leaflet and aminophospholipids are in the inner leaflet of the plasma membrane. Asymmetrical organization of biological membrane plays an important role in various physiological phenomena including apoptosis, blood coagulation, and cytokinesis. It is thought that such asymmetry is regulated by flip-flop machinery that catalyzes transbilayer lipid movement in energy-dependent manner. However, little is known about the molecular mechanism of flip-flop. To elucidate the regulatory mechanism of asymmetrical lipid distribution in biological membrane, we will establish and characterize the mutant cell lines that have a defect in flip-flop activity. Initially, we built assay systems for quantitative and qualitative estimation of flip-flop, and prepared to make mutant cells.

Staff

Head

Dr. Masafumi TSUJIMOTO

Members

Dr. Hideki ADACHI
Dr. Jun-ichi AIKAWA
Dr. Ken MATSUMOTO
Dr. Kenji OGAWA
Dr. Akira HATTORI
Dr. Akiko YAMAJI-HASEGAWA
Dr. Norihito SHIBATA^{*1}
Dr. Kimio TANAKA^{*1}
Dr. Nobuko AKIYAMA^{*2}
Dr. Masato MARUYAMA^{*2}

^{*1}Special Postdoctoral Researcher

^{*2}Contract Researcher

Visiting Members

Dr. Kyoko AIKAWA (Fac. Sci., Ochanomizu Univ.)
Ms. Kumiko MAKIDE (Fac. Pharm., Univ. Tokyo)
Dr. Etsuko MARUYAMA
Ms. Sara NISHIOKA (Fac. Sci., Ochanomizu Univ.)
Dr. Yoshihiro NOMURA (Fac. Agric., Tokyo Univ. Agric. Technol.)

Trainees

Ms. Kinuyo GOTO (Fac. Sci., Tokyo Sci. Univ.)
Mr. Yoshikuni GOTO (Fac. Agric., Tokyo Univ. Agric. Technol.)
Ms. Masami IWASAKI (Fac. Sci., Ochanomizu Univ.)
Mr. Yutaro MIURA (Fac. Agric., Univ. Tokyo)

誌 上 発 表 Publications

[雑誌]

(原著論文) *印は査読制度がある論文

Ito N., Nomura S., Iwase A., Ito T., Kikkawa F., Tsujimoto M., Ishiura S., and Mizutani S.: “ADAMs, a disintegrin and metalloproteinases, mediate shedding of oxytocinase”, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **314**, 1008–1013 (2004). *

Tanaka K. J., Matsumoto K., Tsujimoto M., and Nishikata T.: “CiYB1 is a major component of storage mRNPs in ascidian oocytes: implications in translational regulation of localized mRNAs”, *Dev. Biol.* **272**, 217–230 (2004). *

Tamura Y., Osuga J., Adachi H., Tozawa R., Takanezawa Y., Ohashi K., Yahagi N., Sekiya M., Okazaki H., Tomita S., Iizuka Y., Koizumi H., Inaba T., Yagyu H., Kamada N., Suzuki H., Shimano H., Kadowaki T., Tsujimoto M., Arai H., Yamada N., and Ishibashi S.: “Scavenger receptor expressed by endothelial cells I (SREC-I) mediates the uptake of acetylated low density lipoproteins by macrophages stimulated with lipopolysaccharide”, *J. Biol. Chem.* **279**, 30938–30944 (2004). *

Shibata M., Ishii J., Koizumi H., Shibata N., Dohmae N.,

Takio K., Adachi H., Tsujimoto M., and Arai H.: “Type F scavenger receptor SREC-I interacts with advillin, a member of the gelsolin/villin family, and induces neurite-like outgrowth”, *J. Biol. Chem.* **279**, 40084–40090 (2004). *

Matsumoto M., Kogawa M., Wada S., Takayanagi H., Tsujimoto M., Katayama S., Hisatake K., and Nogi Y.: “Essential role of p38 mitogen-activated protein kinase in cathepsin K gene expression during osteoclastogenesis through association of NFATc1 and PU.1”, *J. Biol. Chem.* **279**, 45969–45979 (2004). *

Sakurai A., Yuasa K., Shoji Y., Himeno S., Tsujimoto M., Kunitomo M., Imura N., and Hara S.: “Overexpression of thioredoxin reductase 1 regulates NF- κ B activation”, *J. Cell. Physiol.* **198**, 22–30 (2004). *

Shibata D., Ando H., Iwase A., Nagasaka T., Hattori A., Tsujimoto M., and Mizutani S.: “Distribution of Adipocyte-derived leucine aminopeptidase (A-LAP)/ER-aminopeptidase (ERAP)-1 in human uterine endometrium”, *J. Histochem. Cytochem.* **52**, 1169–1175 (2004). *

Inoue T., Sugimoto A., Suzuki Y., Yamamoto M., Tsujimoto M., Inoue K., Aoki J., and Arai H.: “Type II platelet-activating factor-acetylhydrolase is essential for epithelial morphogenesis in *Caenorhabditis elegans*”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **101**, 13233–13238 (2004). *

Nakata M., Nomura S., Ikoma Y., Sumigama S., Shido F., Ito T., Okada M., Kikkawa F., Tsujimoto M., and Mizutani S.: “Insulin stimulates placental leucine aminopeptidase/oxytocinase/insulin-regulated membrane aminopeptidase expression in BeWo choriocarcinoma cells”, *Regulatory Peptides* **117**, 187–193 (2004). *

(総説)

Hattori A. and Tsujimoto M.: “Processing of antigenic peptides by aminopeptidases”, *Biol. Pharm. Bull.* **27**, 777–780 (2004).

[単行本・Proc.]

(総説)

辻本雅文, 服部明: “オキシトシナーゼサブファミリー酵素の構造と機能”, アミノペプチダーゼの基礎と臨床: リプロダクションから癌へ, 水谷栄彦 (編), メジカルセンス, 東京, pp. 204–213 (2004).

(その他)

Nomura S., Tsujimoto M., and Mizutani S.: “Cystinyl aminopeptidase, oxytocinase and insulin-regulated aminopeptidase”, *Handbook of Proteolytic Enzymes*, 2nd Edn., Elsevier Academic Press, London, pp. 307–311 (2004).

Adachi H.: “Dipeptidase AC (*Acinetobacter*)”, *Handbook of Proteolytic Enzymes*, 2nd Edn., Elsevier Academic Press, London, pp. 997–998 (2004).

口 頭 発 表 Oral Presentations

(国際会議等)

Matsumoto K. and Tsujimoto M.: “Cytoplasmic roles

- of the Y-box protein YB1 in DT40 cells”, 5th UK-Japan Cell Cycle Workshop: The Cell Cycle, Nara, Apr. (2004).
- Nishioka S., Ida M., Aikawa J., Tsujimoto M., and Aikawa K.: “Glycosaminoglycan- and phospholipid-binding properties and gene expression profiles of annexins in *Caenorhabditis elegans*”, Interlec 21: 21st Int. Lectin Meet., Hayama-machi, Kanagawa Pref., May (2004).
- Shibata N., Tsujimoto M., Jishage K., and Arai H.: “Supernatant protein factor (SPF), a cytosolic squalene epoxidase regulator”, Pharmaceutical Sciences World Congr. (PSWC2004): 2nd World Congr. of the Board of Pharmaceutical Sciences of the Int. Pharmaceutical Federation (FIP), Kyoto, May-June (2004).
- Yamaji T., Teranishi T., Mitsuki M., Takashima S., Tsujimoto M., and Hashimoto Y.: “Natural killer cell receptor, Siglec-7, binds to alpha2,8-disialo-expressing cells to transduce inhibitory signals”, 2004 Gordon Research Conf. on Glycolipid and Sphingolipid Biology, Hyogo, July (2004).
- Hattori A. and Tsujimoto M.: “ER retention mechanism of an antigen-trimming aminopeptidase, adipocyte-derived leucine aminopeptidase/endoplasmic reticulum aminopeptidase 1”, Gordon Research Conf. on Proteolytic Enzymes and Their Inhibitors, New London, USA, July (2004).
- Tanioka T., Hattori A., and Tsujimoto M.: “L-RAP is the second antigen-trimming ER-aminopeptidase regulated by IFN-gamma”, Gordon Research Conf. on Proteolytic Enzymes and Their Inhibitors, New London, USA, July (2004).
- Adachi H.: “Soluble forms of multiligand receptor, FEEL in human endothelial cells, and their putative role in bacterial infection”, 4th Awaji Int. Forum on Infection and Immunity, (Institute of Medical Science, University of Tokyo and others), Awaji, Aug.-Sept. (2004).
- Shibata N., Tsujimoto M., Jishage K., and Arai H.: “Supernatant protein factor (SPF), a cytosolic squalene epoxidase regulator”, 5th Int. Conf. on Lipid Binding Proteins, Zao, Sept. (2004).
- Chen Y., Du H., Olivo M., Yip G. W., Matsumoto K., Tsujimoto M., Tan P., and Bay B.: “Effect of hypericin-mediated photodynamic therapy on YB-1 protein expression in nasopharyngeal cancer *in vivo*”, Int. Biomedical Sci. Conf., (National University of Singapore), Kunming, China, Dec. (2004).
- Matsumoto K.: “The message is complex: Packaging of mRNA with the Y-box proteins”, Int. Biomedical Sci. Conf., (National University of Singapore), Kunming, China, Dec. (2004).
- Tsujimoto M.: “The oxytocinase subfamily of M1 aminopeptidases”, Int. Biomedical Sci. Conf., (National University of Singapore), Kunming, China, Dec. (2004).
- Tanaka K. J., Tsujimoto M., and Matsumoto K.: “Functional analysis of reconstituted FRGY2-mRNA complexes”, 1st Int. Workshop on Promotion of Xenopus Functional Genomics, (JSPS Core-to-Core Program), Okazaki, Jan. (2005).
- (国内会議)
- 安達栄樹, 辻本雅文: “血管内皮細胞の主要なスカベンジャー受容体 FEEL-1 と細菌感染との関連”, 日本薬学会第 124 年会, 大阪, 3 月 (2004).
- 小川健司: “免疫担当細胞におけるアクチビン発現の調節機構”, 第 137 回日本獣医学会学術集会, 藤沢, 4 月 (2004).
- 柴田識人, 辻本雅文, 寺社下浩一, 新井洋由: “スクアレニエポキシダーゼ活性促進因子 SPF (Supernatant Protein Factor) の生理機能解析”, 第 36 回日本動脈硬化学会総会, 福岡, 7 月 (2004).
- 後藤芳邦, 服部明, 野村義宏, 石井泰博, 辻本雅文: “点変異導入による脂肪細胞ロイシンアミノペプチダーゼの活性発現機構の解明”, 第 9 回病態と治療におけるプロテアーゼとインヒビター研究会, 名古屋, 7 月 (2004).
- 山地俊之, 高島晶, 三ツ木元章, 辻本雅文, 橋本康弘: “シグレック-7 の糖鎖認識とシグナリング”, 文部科学省科学研究費補助金特定領域研究「糖鎖によるタンパク質と分子複合体の機能調節 (グライコミクス)」第 2 回夏期シンポジウム, 木更津, 8 月 (2004).
- 小川健司, 舟場正幸, 辻本雅文: “マウス CD4⁺T 細胞における Activin と TGF- β の発現と機能”, 第 138 回日本獣医学会学術集会, 札幌, 9 月 (2004).
- 舟場正幸, 池田輝雄, 村上賢, 小川健司, 土田邦博, 杉野弘, 阿部又信: “組織特異的転写因子 MITF によるアクチビンシグナルの制御”, 第 138 回日本獣医学会学術集会, 札幌, 9 月 (2004).
- 後藤芳邦, 服部明, 野村義宏, 辻本雅文: “Mutagenic study of the residues essential for the aminopeptidase activity of adipocyte-derived leucine aminopeptidase”, 第 77 回日本生化学会大会, 横浜, 10 月 (2004).
- 柴田識人, 寺社下浩一, 辻本雅文, 新井洋由: “Biological function of SPF (Supernatant Protein Factor), a cytosolic squalene epoxidase regulator”, 第 77 回日本生化学会大会, 横浜, 10 月 (2004).
- 西本美知恵, 桜井貴子, 辻本雅文, 姫野誠一郎, 原俊太郎: “Transcriptional regulation of thioredoxin reductase 1 expression by cadomium in vascular endothelial cells”, 第 77 回日本生化学会大会, 横浜, 10 月 (2004).
- 井川智史, 高根沢康一, 柴田真美, 古泉博之, 石井淳子, 安達栄樹, 辻本雅文, 堂前直, 瀧尾擴士, 新井洋由: “Type F scavenger receptor SREC-I interacts with advillin, a member of the gelsolin/villin family, and induces neuritelike outgrowth in mouse fibroblastic L cells”, 第 77 回日本生化学会大会, 横浜, 10 月 (2004).
- 松本健, 辻本雅文: “An acidic protein relieves the translational repression mediated by the Y-box protein YB1”, 第 77 回日本生化学会大会, 横浜, 10 月 (2004).
- 服部明, 辻本雅文: “ER retention mechanism of an antigen-trimming aminopeptidase, adipocyte-derived leucine aminopeptidase/endoplasmic reticulum aminopeptidase I”, 第 77 回日本生化学会大会, 横浜, 10 月 (2004).
- 谷岡利裕, 服部明, 辻本雅文: “Transcriptional regulation of

- the human leukocyte-derived arginine aminopeptidase, an antigen-trimming enzyme in the ER”, 第 77 回日本生化学会大会, 横浜, 10 月 (2004).
- 安達栄樹, 辻本雅文: “マルチリガンド受容体 FEEL の可溶性受容体と糖尿病や感染症等の病態との関連”, 第 77 回日本生化学会大会, 横浜, 10 月 (2004).
- 村田武英, 金春元, 潘建治, 中出浩司, 鶴飼英世, 木村誠, 小川健司, 横山和尚: “Jun dimerization protein 2 に対する抗体の作製”, 第 27 回日本分子生物学会年会, 神戸, 12 月 (2004).
- 安達栄樹, 辻本雅文: “Soluble forms of multiligand receptor, FEEL in human endothelial cells, and their putative roles in diabetes-induced vasucular injury and bacterial infection”, 第 27 回日本分子生物学会年会, 神戸, 12 月 (2004).
- 舟場正幸, 池田輝雄, 村上賢, 小川健司, 西野佳以, 土田邦博, 杉野弘, 阿部又信: “マスト細胞における TGF- β シグナリング: Smad3 と p38 MAP キナーゼの関与”, 第 27 回日本分子生物学会年会, 神戸, 12 月 (2004).
- 松本健, 辻本雅文: “YB-1 に結合する蛋白質 YBAP1 の機能解析”, 日本薬学会第 125 年会, 東京, 3 月 (2005).
- 秋山伸子, 西川毅, 辻本雅文, 名取俊二: “昆虫由来抗菌物質 5-S-GAD の過酸化水素産生過程におけるラジカル形成の関与”, 日本薬学会第 125 年会, 東京, 3 月 (2005).
- 柴田識人, 寺社下浩一, 新井洋由, 辻本雅文: “新規コレステロール生合成促進因子 SPF の生理機能の解明”, 日本薬学会第 125 年会, 東京, 3 月 (2005).
- 服部明, 辻本雅文: “新規小胞体内腔可溶性タンパク質 AERA の生理的意義”, 日本薬学会第 125 年会, 東京, 3 月 (2005).
- 松本健: “動物の母性 mRNA の貯蔵と翻訳調節”, 第 139 回日本獣医学会学術集会, 和光, 3 月 (2005).
- 相川順一, 辻本雅文: “ヘパラン硫酸/ヘパリンの生合成に関わる脱 *N*-アセチル/*N*-硫酸転移酵素の構造と機能の解析”, 日本農芸化学会 2005 年度大会, 札幌, 3 月 (2005).