

分子細胞生物学研究室

Molecular Cell Science Laboratory

主任研究員 天 沼 宏
AMANUMA, Hiroshi

生命体の1つのあり方としてのウイルスは宿主個体、細胞との相互作用においてのみ生物学的存在が規定される研究対象である。当研究室においては、近年、急速に研究が進展した動物ウイルスである哺乳類レトロウイルスについて、その感染、増殖機構における未だ未解決な問題、このウイルス群による各種疾病の発症機構、さらに、より付加価値の高い遺伝子導入ベクターとしての開発に関する研究を行っている。また、多細胞生物の細胞の固有の機能（分裂、増殖、分化、アポトーシスなど）のメカニズム、その制御についての研究も行っている。これらレトロウイルス、細胞の研究の成果を総合して、様々な疾病の新たな治療法の進展への貢献を目指している。本年度においては、標的化レトロウイルスベクター、血液幹細胞の増殖分化、レチノイドの生理作用機構、多能性体性幹細胞などの研究を行った。

1. レトロウイルスの生物医学的研究

(1) 標的化レトロウイルスベクターの研究(天沼、久保^{*1}、藤田^{*2}、片根^{*3})

細胞特異的に遺伝子導入する標的化レトロウイルスベクターの作製を引続き行った。増殖因子、サイトカイン、ホルモンなどのペプチド性リガンドと、それに対する受容体との特異的相互作用を利用し、これらのリガンドをレトロウイルスの細胞への侵入を司るエンベロープタンパク質(Env)に組み込んでキメラタンパク質とし、これによりリガンドに対する受容体をレトロウイルスの細胞侵入のための受容体として機能させるという方法をとっている。リガンドに対する受容体が細胞特異的に発現すれば、その特異性を持つ遺伝子導入ベクターが得られる。リガンドとしてはケモカインの一種であるヒトストローマ由来因子-1(SDF-1 α)を用いた。遺伝子治療研究に頻りに用いられるマウス同種指向性レトロウイルス(MLV)、モロニー白血病ウイルス Env の本来の感染受容体認識領域(VRA)内においてリガンドとのキメラ Env タンパク質を作製した。SDF-1 α を VRA 内の Pro79 部位に挿入したキメラ Env はウイルス粒子に再構成され、このベクターは SDF-1 の受容体である CXCR4 経路での細胞侵入を起こした。このベクターは本来の感染受容体である mCAT1 経路での細胞侵入も起こし、CXCR4 経路での細胞侵入の効率は mCAT1 経路のその約 1/100 程度であった。Env の D84K 変異により mCAT1 経路での細胞侵入能をなくしたベクターも CXCR4 経路での遺伝子導入を起こした。また、ヒト乳がん細胞株に内在性 CXCR4 発現量依存的に遺伝子導入した。リガンドキメラ Env の方法により細胞侵入の受容体特異性の改変に明確に成功したのは本研究が初めてである。種々の膜タンパク質の中で MLV の細胞侵入の受容体として機能できるものは限られていると考えられ、上記の結果より受容体として機能するための膜タンパク質の必要条件として複数回膜貫通タンパク質であることが示唆された。

Env 改変による標的化ベクターは多くの場合、受容体に結合するもののウイルスエンベロープと細胞膜との膜融合が起こらない。レトロウイルスの細胞侵入に伴う膜融合の

機構を理解するために、膜融合能の特に高いラット XC 細胞の CAT1 cDNA を単離した。その結果、野生型ラット CAT1 に比べ 1 塩基の変異によりアスパラギン結合型糖鎖付加部位が消失していることが分かった。

(2) レトロウイルスプロウイルスゲノムの発現抑制の研究(小幡)

レトロウイルスのプロウイルスゲノムの発現は、個体中のほとんどの臓器の細胞で不活化されている。しかしレトロウイルス感染時に染色体に組み込まれた直後にはアクティブに転写され、ウイルスは活発に複製される。また一方レトロウイルスベクターを導入した細胞中でもベクターゲノムの発現は不活化されていく。この間に何が起こるのかを知るために生きたままの細胞の外からの転写の動態観察法の確立を目指している。

2. 細胞増殖分化、細胞周期の制御機構の分子細胞生物

学的解析(戸所、永田^{*4}、倉沢^{*5}、草野^{*1}、春田^{*5}、須賀田^{*1}、興梠^{*5}、小田^{*6}、橋本^{*6})

ヒトの骨髄中に存在する血液幹細胞は CD34(+)KDR(+) 細胞分画に存在が限定されることが報告されている。KDR のマウスホモログである Flk-1 の発現を調べたところ、長期の血液系再構成活性を示す Lin(-)c-Kit(+)Sca-1(+)CD34(low/-) 細胞分画、および Hoechst 33342(-) 細胞分画(side population)においては、その発現は低いか、もしくは検出できなかった。さらに、マウスの Flk-1(+)CD34(low/-) もしくは Flk-1(+)CD34(+) 細胞分画は長期の血液系再構成活性が見られなかった。Flk-1 欠損マウスを用いた知見と合せて考えると、マウスにおいては Flk-1 は胚における血液系幹細胞の増殖分化には必須だが、成熟マウスの骨髄における血液系幹細胞の機能には必須ではないことが示された。

3. レチノイドによる生理機能調節のメカニズム解明

(1) レチノイドによる血管形成の制御(小嶋、鈴木^{*1})

レチノイドが血管内皮細胞に働く転写因子 Sp1 の活性化を介して TGF- β やその受容体、活性化酵素(uPA)の転

写が促進され、活性型 TGF- β が生成する。ニワトリ胚漿尿膜血管形成モデルを用いた検討から、生じた TGF- β が血管前駆細胞に働くとき正常な血管細胞への分化を妨げるために正常な血管網形成が抑制されることが示唆された。今後マウス幹細胞をニワトリ胚漿尿膜に移植した際に形成されるマウス移植血管の形成に与える影響を調べていく予定である。

(2) トランスグルタミナーゼを介する新しい細胞死誘導の解析 (小嶋, 島田^{*7})

タンパク質の Gln-Lys 残基間にイソペプチド結合による架橋を形成する酵素、組織トランスグルタミナーゼは、Sp1 を架橋不活性化することによりカスパーゼ非依存性のアポトーシスを引き起こす。肝がん組織では核内レチノイド受容体 (RXR) が極度のリン酸化を受け、その転写活性が低下しており、RXR の機能を回復させる作用を持つ非環式レチノイドは、RXR の標的遺伝子であるトランスグルタミナーゼの生合成および核への移行を促進することによりトランスグルタミナーゼを介して肝がん細胞にアポトーシスを誘導することを見いだした。また、リン酸化された RXR はコピキチン化されにくくなることから分解を免れ、細胞内に蓄積することでドミナントネガティブ作用によりリン酸化されてない正常な RXR の働きまで阻害することも見いだした。

(3) 肝再生不全の分子機構解明と新規治療・予防法の開発 (小嶋, 秋田^{*6})

肝硬変の患者が続発した肝がんの摘出手術を受けた後にはしばしば内毒素が原因の肝再生不全に陥り死に至ることがある。その分子機構を内毒素投与マウス部分肝切除モデルを用いて解析したところ、内毒素により刺激を受けた Kupffer 細胞 (肝マクロファージ) から TNF- α が放出され、これが肝星細胞に働くときウロキナーゼ型プラスミノゲン活性化因子受容体 (uPAR) の生合成が亢進し、uPAR に結合する血漿カリクレインの細胞表面への結合が高まることによって血漿カリクレインによる TGF- β の活性化が肝星細胞表面で起こり、生じた TGF- β が周囲の肝細胞の増殖を抑えるという新しい TGF- β 活性化反応が起こっていることを見いだした。血漿カリクレインの中和抗体や低分子量合成プロテアーゼ阻害剤は動物モデルにおいて有意に肝再生不全を改善した。

4. 多能性体性幹細胞の研究 (渥美, 上野^{*6}, 杉山^{*7})

最近、成体由来する神経幹細胞が神経系のみならず多様な体細胞に分化するという報告が相次いでいる。他方、従来は造血幹細胞や間葉系幹細胞が存在すると考えられてきた骨髄の細胞が神経系を含めて極めて幅広い体細胞に分化するという報告もある。それらの現象は個々の体性幹細胞の背後に、より未熟な多能性体性幹細胞が存在する可能性を示唆している。

多能性体性幹細胞を同定するために、まず *in vitro* で神経幹細胞を神経系以外の細胞に分化させる系を開発した。14 日目の 129 マウス胎仔脳より樹立された神経幹細胞のクローン Br2/4 を中胚葉系へ分化誘導するために 10% 牛胎児血清、BMP-4、bFGF とアクチピンを加えて浮遊培養し、1 週間後よりラミニンコートしたディッシュに付着させて培養したところ、MS 細胞と呼ぶ中間的細胞を経て高頻度

に脂肪細胞に分化させることができた。脂肪細胞への分化はオイルレッド O による染色と脂肪細胞のマーカーである PPAR γ の発現で確認した。ES 細胞を *in vitro* で分化させた培養中より樹立された神経幹細胞 NS2 でも同様の方法で脂肪細胞への分化が効率よく誘導された。脂肪細胞への分化の中間体 MS 細胞は多能性体性幹細胞ではないかと期待される。通常、脂肪細胞は間葉系幹細胞に由来するといわれているが MS 細胞は上皮様の細胞であり、かつ基底膜特異的なタイプ 4 コラーゲンを発現しているなど間葉系幹細胞とは異なる性質を示す。また最近 MS 細胞のクローン MS3 が脂肪細胞と共に神経系細胞に分化することを見いだした。今後更に MS 細胞が多能性体性幹細胞であるか否か確かめるために脂肪細胞と神経系細胞以外への分化能を調べる予定である。

^{*1} 基礎科学特別研究員, ^{*2} 共同研究員, ^{*3} 研修生 (筑大大学院), ^{*4} 訪問研究員, ^{*5} 協力研究員, ^{*6} 研修生, ^{*7} 業務委託

Research Subjects and Members of Molecular Cell Science Laboratory

1. Biomedical Studies on Retroviruses
2. Studies on Regulatory Mechanisms of Cell Growth, Differentiation, and Cell Cycle
3. Mechanism of Regulation of Cellular Function by Retinoid
4. Characterization of Multipotent Somatic Stem Cells

Head

Dr. Hiroshi AMANUMA

Members

Dr. Kazuo TODOKORO
Dr. Masanori OBATA
Dr. Tadao ATSUMI
Dr. Soichi KOJIMA
Dr. Yoshinao KUBO^{*1}
Dr. Kenichi KUSANO^{*1}
Dr. Naoko SUGATA^{*1}
Dr. Yasuhiro SUZUKI^{*1}
Dr. Hirotaka HARUTA^{*2}
Dr. Junya KOROKI^{*2}
Dr. Yasuhiro KURASAWA^{*2}

^{*1} Special Postdoctoral Researcher

^{*2} Contract Researcher

Visiting Members

Dr. Rika FUJITA (Inst. Biol. Sci., Univ. Tsukuba)
Dr. Yuka NAGATA (Jpn. Sci. Technol. Corp.)
Ms. Jyun SHIMADA
Ms. Kayo SUGIYAMA

Trainees

Mr. Kuniharu AKITA (Grad. Sch. Med., Gifu Univ.)
Mr. Atsushi HASHIMOTO (Tokyo Col. Med.-Pharm.
Tech.)
Mr. Masumi KATANE (Inst. Biol. Sci., Univ. Tsukuba)
Mr. Mitsuteru KOBAYASHI (Biosyst. Studies, Univ.
Tsukuba)
Mr. Yuki MATOBA (Biol. Sci. Tech., Tokyo Univ. Sci.)
Mr. Masaaki ODA (Grad. Sch. Biostudies, Kyoto Univ.)
Mr. Masami UENO (Grad. Sch. Biol. Sci. Tech., Tokyo
Univ. Sci.)

誌 上 発 表 Publications

[雑 誌]

(原 著 論 文) * 印は査読制度がある論文誌

- Anzai H., Ikawa Y., and Atsumi T.: "Stem cell factor and interleukin-3 induce stepwise generation of erythroid precursor cells from a basic fibroblast growth factor-dependent hematopoietic stem cell line, A-6", *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **282**, 940-946 (2001). *
- Nagata Y., Oda M., Nakata H., Shozaki Y., Kozasa T., and Todokoro K.: "A novel regulator of G-protein signaling bearing GAP activity for G α i and G α q in megakaryocytes", *Blood* **97**, 3051-3060 (2001). *
- Matsushima-Nishiwaki R., Okuno M., Adachi S., Sano T., Akita K., Moriwaki H., Friedman S. L., and Kojima S.: "Phosphorylation of retinoid X receptor α at serine 260 impairs its metabolism and function in human hepatocellular carcinoma", *Cancer Res.* **61**, 7675-7682 (2001). *
- Fukagawa T., Mikami Y., Nishihashi A., Regnier V., Haraguchi T., Hiraoka Y., Sugata N., Todokoro K., Brown W., and Ikemura T.: "CENP-H, a constitutive centromere component, is required for centromere targeting of CENP-C in vertebrate cells", *EMBO J.* **20**, 4603-4617 (2001). *
- Haruta H., Nagata Y., and Todokoro K.: "Role of Flk-1 in mouse hematopoietic stem cells", *FEBS Lett.* **507**, 45-48 (2001). *
- Okuno M., Akita K., Moriwaki H., Kawada N., Ikeda K., Kaneda K., Suzuki Y., and Kojima S.: "Prevention of rat hepatic fibrosis by the protease inhibitor, camostat mesilate, via reduced generation of active TGF- β ", *Gastroenterol.* **120**, 1784-1800 (2001). *
- Okuno M., Kojima S., and Moriwaki H.: "Chemoprevention of hepatocellular carcinoma: Concept, progress and perspectives", *J. Gastroenterol. Hepatol.* **16**, 1329-1335 (2001). *
- Okuno M., Sano T., Matsushima-Nishiwaki R., Adachi S., Akita K., Okano Y., Kojima S., and Moriwaki H.: "Apoptosis induction by acyclic retinoid: a molecular basis of 'clonal deletion' therapy for hepatocellular carcinoma", *Jpn. J. Clin. Oncol.* **31**, 359-362 (2001). *
- Tana, Watarai S., Aida Y., Tajima S., Kakidani H., Onuma M., and Kodama H.: "Growth inhibition of cancer cells by co-transfection of diphtheria toxin A-chain gene plasmid with bovine leukemia virus-Tax expression vector", *Microbiol. Immunol.* **45**, 447-455 (2001). *
- Shimada J., Suzuki Y., Kim S., Wang P., Matsumura M., and Kojima S.: "Transactivation via RAR/RXR-Sp1 Interaction: Characterization of binding between Sp1 and GC box motif", *Mol. Endocrinol.* **15**, 1677-1692 (2001). *
- Yasuda J., Miyao T., Kamata M., Aida Y., and Iwakura Y.: "T cell apoptosis causes peripheral T cell depletion in mice transgenic for the HIV-1 *vpr* gene", *Virology* **285**, 181-192 (2001). *
- Oda M., Haruta H., Nagao M., and Nagata Y.: "Isolation and characterization of mouse homolog of the neutrophil activating peptide-2", *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **290**, 865-868 (2002). *
- Mizuno Y., Sotomaru Y., Katsuzawa Y., Kono T., Meguro M., Oshimura M., Kawai J., Tomaru Y., Kiyosawa H., Nikaido I., Amanuma H., Hayashizaki Y., and Okazaki Y.: "*Asb4*, *Ata3*, and *Dcn* are novel imprinted genes identified by high-throughput screening using RIKEN cDNA microarray", *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **290**, 1499-1505 (2002). *
- Adachi S., Okuno M., Matsushima-Nishiwaki R., Takano Y., Kojima S., Friedman S. L., Moriwaki H., and Okano Y.: "Phosphorylation of retinoid X receptor suppresses its ubiquitination in human hepatocellular carcinoma", *Hepatology* **35**, 332-340 (2002). *
- Tajima S. and Aida Y.: "Mutant tax protein from bovine leukemia virus with enhanced ability to activate the expression of *c-fos*", *J. Virol.* **76**, 2557-2562 (2002). *

(総 説)

- Okuno M., Kojima S., Akita K., Matsushima-Nishiwaki R., Adachi S., Sano T., Takano Y., Takai K., Obora A., Yasuda I., Siratori Y., Okano Y., Shimada J., Suzuki Y., Muto Y., and Moriwaki H.: "Retinoids in liver fibrosis and cancer", *Front. Biosci.* **7**, d204-218 (2002).
- 秋田國治, 奥野正隆, 足立政治, 佐野哲朗, 加藤則廣, 森脇久隆, 小嶋聡一: "肝星細胞の活性化とレチノイド", *最新医学* **55**, 1765-1770 (2000).
- 秋田國治, 奥野正隆, 森脇久隆, 小嶋聡一: "肝硬変に対する肝線維化制御", *医学と薬学* **45**, 721-728 (2001).
- 竹嶋伸之輔, 中井裕, 太田實, 間陽子: "ウシ主要組織適合抗原のタイプング法", *川渡農場報告*, No. 17, pp. 19-28 (2001).
- 間陽子: "ウシゲノム解析と抗病性 [1]", *農業および園芸* **76**, 1187-1193 (2001).
- 間陽子: "ウシゲノム解析と抗病性 [2]", *農業および園芸* **76**, 1289-1294 (2001).

(その他)

- 小嶋聡一, 奥野正隆: "ビタミン A と肝障害", *細胞* **34**, 104-107 (2002).

[単 行 本 ・ Proc.]

(原 著 論 文) * 印は査読制度がある論文誌

Okuno M., Moriwaki H., Matsushima-Nishiwaki R., Sano T., Adachi S., Akita K., and Kojima S.: "Retinoid-induced apoptosis in hepatocellular carcinoma: A molecular basis for "clonal deletion" therapy", Growth, Proliferation, and Apoptosis in Hepatocytes, edited by Okita K., Springer, Tokyo, pp. 33-39 (2002). *

(総説)

Okuno M., Akita K., Adachi S., Moriwaki H., and Kojima S.: "Protease inhibitors: Suppression of activation of hepatic stellate cells by inhibiting TGF β generation", Trends in Gastroenterology and Hepatology, edited by Asakura H., Aoyagi Y., and Nakazawa S., Springer, Hong Kong, pp. 361-363 (2001).

小嶋聡一: "レチノイン酸受容体", Vascular Biology ナビゲーター, 丸山征郎, 安藤謙二, 佐藤靖史 (編), メディカルレビュー社, 東京, pp. 294-295 (2001).

口頭発表 Oral Presentations

(国際会議等)

Katane M., Takao E., Kubo Y., and Amanuma H.: "Modification of the host range property of the ecotropic MLV vector by insertion of a peptide ligand into the VRA of envelope protein", Cold Spring Harbor Laboratory Meet. on Retroviruses, Cold Spring Harbor, USA, May (2001).

Kubo Y., Katane M., Takao E., and Amanuma H.: "Mutational analysis of the amino acid residues at the R peptide cleavage site of Moloney MLV envelope protein", Cold Spring Harbor Laboratory Meet. on Retroviruses, Cold Spring Harbor, USA, May (2001).

Suzuki Y., Shimada J., and Kojima S.: "Analyses of a role of retinoid in angiogenesis using chorioallantoic membrane system", 2nd Aso Int. Meet. (AIM), (The Chemo-Sero-Therapeutic Research Institute), Kumamoto, May (2001).

Shimada J., Suzuki Y., and Kojima S.: "Molecular basis for retinoid action in the vascular endothelial cells: Physical interaction between retinoic acid receptors and transcription factor Sp1", 2nd Aso Int. Meet. (AIM), (The Chemo-Sero-Therapeutic Research Institute), Kumamoto, May (2001).

Aida Y.: "Influence of host genetic differences on leukemogenesis induced by bovine leukemia virus", 10th Int. Conf. on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, Dublin, Ireland, June (2001).

Tajima S., Takahashi M., Okada K., and Aida Y.: "In vitro and in vivo analyses of infectious molecular clone of BLV encoding tax with elevated transactivation activity", 10th Int. Conf. on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, Dublin, Ireland, June (2001).

Okuno M., Akita K., Moriwaki H., Kawada N., Friedman S. L., and Kojima S.: "HSC activation and retinoid metabolism", Int. Conf. on New Strategies for the Treatment of Liver Cirrhosis, (The Japanese Society for Connective Tissue Research and The Japan Society of Hep-

atology), Tokyo, June (2001).

Akita K., Okuno M., Moriwaki H., Kawada N., and Kojima S.: "Prevention of rat hepatic fibrosis by the protease inhibitor via reduced generation of active TGF- β ", Int. Conf. on New Strategies for the Treatment of Liver Cirrhosis, (The Japanese Society for Connective Tissue Research and The Japan Society of Hepatology), Tokyo, June (2001).

Kojima S., Akita K., Kawada N., Ikeda K., Kaneda K., Suzuki Y., Moriwaki H., and Okuno M.: "Prevention of rat hepatic fibrosis by the protease inhibitor, camostat mesilate, via reduced generation of active TGF- β in hepatic stellate cells", 2nd Int. Conf. on Hepatic & Splanchnic Circulation in Health & Disease, Dunedin, New Zealand, Aug. (2001).

Kojima S., Akita K., Kawada N., Suzuki Y., Moriwaki H., and Okuno M.: "Prevention of rat hepatic fibrosis by suppression of plasmin-mediated latent TGF- β activation in the hepatic stellate cells", 8th Int. Workshop on Molecular and Cellular Biology of Plasminogen Activation, Moran, USA, Sept. (2001).

Aida Y. and Takeshima S.: "Influence of bovine MHC (BoLA) II DRB3 alleles on leukemogenesis induced by bovine leukemia virus", 13th Int. Workshop on Retroviral Pathogenesis, Lugano, Switzerland, Oct. (2001).

Yoshida-Noro C., Nagase H., Takabayashi S., Kitasaka Y., Yoshiki A., Taniguchi M., and Atsumi T.: "Gene expression profiling of ES cells and stem cells", Grant-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas: Int. Symp. on Development and Epigenetics of Mammalian Germ Cells and Pluripotent Stem Cells, (Institute for Frontier Medical Sciences and others), Kyoto, Nov. (2001).

Mizuno Y., Okazaki Y., Tomaru Y., Kiyosawa H., Sotomaru Y., Katsuzawa Y., Kohno T., Meguro M., Oshimura M., Amanuma H., Muramatsu M., and Hayashizaki Y.: "RIKEN mouse cDNA encyclopedia project: 4) Application of RIKEN cDNA microarray", Canada-UK-Japan Joint Symp. on Toward Post DNA-Sequencing Era, Yokohama, Feb. (2002).

(国内会議)

高橋雅彦, 田島茂, 岡田幸助, 小沼操, 間陽子: "BLV 感染 CD5 陰性 B 細胞特異的なアポトーシスの抑制", 第 131 回日本獣医学会学術集会, 東京, 4 月 (2001).

竹嶋伸之輔, 池上美絵, 山田恭子, 斉藤成也, 森田光夫, 中井裕, 間陽子: "ウシ主要組織適合抗原クラス II DRB3 遺伝子の多様性と進化", 第 131 回日本獣医学会学術集会, 東京, 4 月 (2001).

田島茂, 今内覚, 竹嶋伸之輔, 高橋雅彦, 渡来仁, 小沼操, 岡田幸助, 間陽子: "ウシ白血病ウイルス (BLV) Tax 変異体をコードする感染性分子クローン接種ヒツジにおけるウイルス動態の解析", 第 131 回日本獣医学会学術集会, 東京, 4 月 (2001).

伊善愛, 池田学, 御領政信, 沼宮内茂, 平田統一, 今内覚, 小沼操, 間陽子, 岡田幸助: "ウシ白血病ウイルス (BLV) 感染初期羊における CD4 陽性 T 細胞の BLV 抗原に対する反

- 応性”, 第 131 回日本獣医学会学術集会, 東京, 4 月 (2001).
 今内覚, 竹嶋伸之輔, 田島茂, 岡田幸助, 小沼操, 間陽子: “異なる MHC を有する BLV 感染羊の免疫応答”, 第 131 回日本獣医学会学術集会, 東京, 4 月 (2001).
 間陽子: “ウシゲノム解析と抗病性”, 平成 13 年度日本農学大会, 東京, 4 月 (2001).
 奥野正隆, 佐野哲朗, 小嶋聡一: “新規の機序を介したレチノイドによる肝発癌予防”, 第 87 回日本消化器病学会総会, 東京, 4 月 (2001).
 秋田國治, 奥野正隆, 森脇久隆, 河田則文, 小嶋聡一: “Lipopolysaccharide (LPS) による肝再生不全の分子機構: TNF- α 刺激により星細胞で誘導される plasma kallikrein (PLK) を介した新規 TGF- β 活性化機序”, 第 37 回日本肝臓学会総会, 横浜, 5 月 (2001).
 清水雅仁, 奥野正隆, 原明, 松野浩之, 松尾理, 小嶋聡一, 森秀樹, 森脇久隆: “uPA および PAI-1 ノックアウトマウスにおける Fas 誘導広範囲肝細胞死後の HGF 活性化および肝再生”, 第 37 回日本肝臓学会総会, 横浜, 5 月 (2001).
 西脇理英, 奥野正隆, 足立政治, 佐野哲朗, 秋田國治, 森脇久隆, 小嶋聡一: “レチノイド X レセプターのリン酸化による変異と肝癌細胞の増殖亢進”, 第 37 回日本肝臓学会総会, 横浜, 5 月 (2001).
 片根真澄, 高尾英子, 久保嘉直, 天沼宏: “Modification of the host range property of the ecotropic MLV vector by insertion of a peptide ligand into the VRA of envelope protein”, 第 7 回日本遺伝子治療学会総会, 東京, 7 月 (2001).
 久保嘉直, 天沼宏: “マウス白血病ウイルスエンベロープ蛋白質により誘導される細胞融合における蛋白質チロシンリン酸化の関与”, 第 60 回日本癌学会総会, 横浜, 9 月 (2001).
 東慶一, 高木道浩, 多治見圭一郎, 田島茂, 間陽子, 大橋和彦, 小沼操, 岡田幸助, 河野潤一, 清水晃: “ヒツジ CD40, Fas リガント遺伝子のクローニングと BLV 感染ヒツジにおける発現”, 第 132 回日本獣医学会学術集会, 盛岡, 10 月 (2001).
 久保嘉直, 片根真澄, 藤田利香, 天沼宏: “マウス白血病ウイルスエンベロープ蛋白質の細胞内領域の膜融合阻害に関与するアミノ酸残基の同定”, 第 74 回日本生化学会大会, 京都, 10-11 月 (2001).
 竹嶋伸之輔, 池上美絵, 森田光夫, 間陽子: “PCR-SBT による新規ウシ MHC (BoLA)-DRB3 遺伝子の検出”, 第 10 回日本組織適合性学会大会, 福岡, 11 月 (2001).
 竹嶋伸之輔, 池上美絵, 森田光夫, 斎藤成也, 猪子英俊, 間陽子: “ウシ MHC (BoLA)-DRB3 の遺伝子の多様性の解析”, 第 10 回日本組織適合性学会大会, 福岡, 11 月 (2001).
 今内覚, 長岡淑子, 小沼操, 間陽子: “ヒツジ MHC (OLA)-DRB1 の塩基配列の決定と多型解析”, 第 10 回日本組織適合性学会大会, 福岡, 11 月 (2001).
 今内覚, 竹嶋伸之輔, 田島茂, 岡田幸助, 小沼操, 間陽子: “異なる MHC を有する BLV 感染羊の免疫応答”, 第 10 回日本組織適合性学会大会, 福岡, 11 月 (2001).
 間陽子, 竹嶋伸之輔: “牛白血病ウイルスによる白血病発症の感受性を規定するウシ MHC クラス II 遺伝子”, 第 10 回日本組織適合性学会大会, 福岡, 11 月 (2001).
 蒲田政和, 間陽子: “Vpr の核移行に關与する核移行關連分子の解析”, 第 15 回日本エイズ学会学術集会・総会, 東京, 11 月 (2001).
 飯島沙幸, Tana N., 渡来仁, 三輪正直, 横田恭子, 間陽子: “アポトーシスを誘導する HIV vpr 発現ベクターの解析”, 第 15 回日本エイズ学会学術集会・総会, 東京, 11 月 (2001).
 鈴木康弘, 井上循, 吉木淳, 芦野洋美, 小嶋聡一: “レチノイドによるニワトリ漿尿膜の血管形成抑制に伴う組織構造の変化”, 第 9 回日本血管細胞生物学会, 福岡, 11 月 (2001).
 小嶋聡一: “組織線容因子による TGF- β 活性化を介する肝臓及び血管機能の制御”, 第 9 回日本血管細胞生物学会シンポジウム, 福岡, 11 月 (2001).
 足立政治, 奥野正隆, 西脇理英, 小嶋聡一, 森脇久隆, 岡野幸雄: “肝癌におけるレチノイド X レセプターのリン酸化による修飾とユビキチン化”, 日本レチノイド研究会第 12 回学術集会, 東京, 11 月 (2001).
 西脇理英, 奥野正隆, 足立政治, 佐野哲朗, 秋田國治, 島田純, 森脇久隆: “肝細胞癌における MAP kinase によるレチノイド X レセプターのリン酸化と代謝および機能の変異”, 日本レチノイド研究会第 12 回学術集会, 東京, 11 月 (2001).
 小嶋聡一, 奥野正隆, 佐野哲朗, 島田純, 秋田國治, 足立政治, 西脇理英, 森脇久隆: “非環式レチノイドによるトランスグルタミナーゼを介する肝癌細胞死の誘導”, 日本レチノイド研究会第 12 回学術集会, 東京, 11 月 (2001).
 久保嘉直, 小野岳史, 石本秋稔, 天沼宏: “XC 細胞の同種指向性マウス白血病ウイルス感染受容体における糖鎖付加部位の変異”, 第 49 回日本ウイルス学会学術集会・総会, 大阪, 11-12 月 (2001).
 今内覚, 竹嶋伸之輔, 田島茂, 小沼操, 間陽子: “BLV 発症抵抗性 MHC を有するヒツジにおける高い中和抗体の誘導能”, 第 49 回日本ウイルス学会総会, 大阪, 11-12 月 (2001).
 蒲田政和, 間陽子: “HIV-1 Vpr 蛋白核移行の分子機構”, 第 49 回日本ウイルス学会総会, 大阪, 11-12 月 (2001).
 飯島沙幸, Tana, 渡来仁, 三輪正直, 横田恭子, 間陽子: “HIV-1 vpr 遺伝子を用いたアポトーシス誘導ベクターの構築”, 第 49 回日本ウイルス学会総会, 大阪, 11-12 月 (2001).
 高橋雅彦, 田島茂, 今内覚, 小沼操, 間陽子: “ex vivo 培養における BLV 感染羊由来 CD5 陽性および陰性 B 細胞のアポトーシス抑制効果の解析”, 第 49 回日本ウイルス学会総会, 大阪, 11-12 月 (2001).
 田島茂, 高橋雅彦, 今内覚, 小沼操, 間陽子: “in vivo でのウイルス動態に対するウシ白血病ウイルス (BLV) 高活性型 Tax の効果について”, 第 49 回日本ウイルス学会総会, 大阪, 11-12 月 (2001).
 間陽子, 竹嶋伸之輔: “牛白血病ウイルスによる白血病発症とウシ MHC クラス II 遺伝子”, 第 49 回日本ウイルス学会総会, 大阪, 11-12 月 (2001).
 水野洋介, 岡崎康司, 外丸靖浩, 清澤秀孔, 外丸祐介, 勝沢由紀子, 河野友宏, 天沼宏, 村松正實, 林崎良英: “High-throughput genome wide search for mice imprinted genes using parthenogenote and androgenote with RIKEN full-length mouse cDNA microarray analysis”, 第 24 回日本

分子生物学会年会, 横浜, 12月(2001).
間陽子: “宿主因子との相互作用を介して発揮される HIV-1 Vpr の機能”, 文科省科研費特定領域研究 A 「エイズ制御のための基礎研究」公開シンポジウム, 京都, 1月(2002).
笛吹達史, 今内覚, 田島茂, 渡来仁, 大橋和彦, 間陽子, 小沼操: “BLV-Tax 発現 DNA ワクチンのウイルス増殖抑制効果”, 第 133 回日本獣医学会学術集会, 川崎, 3月(2002).
高橋雅彦, 田島茂, 岡田幸助, 尹善愛, 高木道浩, 小沼操, 間陽子: “BLV 感染羊由来 PBMC の ex vivo 培養における آپトオーシス関連因子の発現”, 第 133 回日本獣医学会学術集会, 川崎, 3月(2002).
竹嶋伸之輔, 松尾理子, 間陽子: “BoLA-DR 分子安定発現細胞の作出と性状解析”, 第 133 回日本獣医学会学術集会, 川崎, 3月(2002).

竹嶋伸之輔, 森田光夫, 斉藤成也, 猪子英俊, 間陽子: “ウシ MHC クラス II DR 抗原の進化”, 第 133 回日本獣医学会学術集会, 川崎, 3月(2002).
田島茂, 塚本雅子, 間陽子: “牛白血病ウイルス (BLV) 潜伏化とプロウイルスゲノム LTR 領域の CpG メチル化”, 第 133 回日本獣医学会学術集会, 川崎, 3月(2002).
間陽子, 竹嶋伸之輔: “地方病性牛白血病に抵抗性と感受性の BoLA-DRB3 アリルの進化”, 第 133 回日本獣医学会学術集会, 川崎, 3月(2002).
小嶋聡一, 秋田國治, 河田則文, 森脇久隆, 奥野正隆: “LPS 投与による肝再生不全の分子機構: TNF- α による血漿カクレイン依存 TGF- β 活性化の誘導”, 第 79 回日本生理学会大会シンポジウム, 広島, 3月(2002).