

つ弱いプロテアーゼ活性がいかにして細胞の増殖と生存維持に関わるかを、遺伝子発現調節のネットワークと絡めて解析している。

一方、ヒトTリンフォーマ由来細胞株Jurkatにおいては、caspase-10の発現抑制によって細胞増殖の停止が認められた。しかし、caspase-10タンパク質を発現させてもこの表現系は回復せず、マウスcaspase-8発現抑制誘導3日目以後と同じであった。caspase-10の場合、異なった5種類のshRNA配列の発現でも同じ表現系が認められたので、shRNAの非特異的な活性を観察しているのではないと考えられた。caspase-10 mRNA、特にタンパク質をコードしていないUTR領域が、RNAとしてT細胞の増殖に関与していると考えられるので、CAGEのデータを参考にして、様々な転写開始点から読まれるRNAの機能に関する解析を進めている。ヒトcaspase-10やマウスcaspase-8のmRNAが、RNAとして細胞の増殖や生存維持に関与する可能性を追求し、今までに知られていないmRNAの新たな機能を明らかにしていきたい。

【GNPとの関連・GNPへの貢献】

a) 転写・制御の解明に関連する研究成果

◎ 染色体凝縮異常によって生じる四倍体細胞における新規細胞死が引き起こされる時に、eEF1A1 mRNAの安定性低下と翻訳抑制の誘導されること、これが原因で細胞死が引き起こされることを明らかにした。

◎ TGF- β は Bimの転写誘導と活性化を誘導し、それによってアポトーシスが引き起こすが、通常TGF- β がアポトーシスを誘導せずに細胞増殖停止や分化誘導といった生理機能を発揮するのは、同時にSlugの発現を誘導し、このSlugがBimの転写誘導阻害等によってBimの発現量を低下させるというネットワークの存在を示した。

b) 縦軸研究（または横軸研究）への貢献に繋がる研究成果

横軸研究機関（株式会社日立製作所）による酵母ツーハイブリッド法（Y2H法）で、viral FLIP, c-FLIP, LEF1 (TCF), β -catenin, FLASHと相互作用するタンパク質の同定を行った。この結果は今後の研究の発展に重大な寄与をもたらすと期待される。また、理研を介して多数のcDNAクローンの提供を受けることができたが、このことは本研究を実施する上で非常に重要な意味を持ち、研究の発展に大きな寄与があった。

【当該研究に関して活用した研究データ・リソース】

研究リソースとしてのヒトESTクローンを全ての研究に活用している。合計で、500種類にも及ぶESTクローンを活用している。

また、ヒトcaspase-10とマウスcaspase-8の遺伝子は、c-FLIP遺伝子につながる5'側が共通であり、この領域に新たな転写開始点が存在しないか、既存のCAGEデータを基に解析を進めている。

【主な研究論文とその概要】

1. Kobayashi Y, and Yonehara S. 2008. Novel cell death by downregulation of eEF1A1 expression in tetraploids. *Cell Death Differ*, in press.

Summary: When duplicated sister chromatids are not properly compacted in mitosis, chromosomes are mis-segregated, inducing genetically unstable tetraploidy known to facilitate aneuploid malignancies. Here we show that tetraploid cells produced by impaired chromosomal condensation are eliminated by a novel type of cell death different from caspase-dependent apoptosis. The cell death was associated with downregulation of eukaryotic translation elongation factor 1 alpha 1 (eEF1A1/EF-1 α) expression in conjunction with accumulation of its mRNA in Processing bodies (P bodies). Importantly, expression of exogenous eEF1A1 was shown to inhibit the caspase-independent cell death, and similar cell death was observed after inducing the expression of short hairpin

RNA specific for eEF1A1. Furthermore, the number of spontaneously arising binucleated cells was indicated to increase several fold during one to two week-cultivation after initiation of exogenous eEF1A-expression. Taken together, the novel cell death machinery should help to eliminate abnormal tetraploid cells and inhibit tumorigenesis.

2. Okamoto K, Fujisawa J, Reth M, and Yonehara S. 2006. Human T-cell leukemia virus type I oncoprotein Tax inhibits Fas-mediated apoptosis by inducing cellular FLIP through activation of NF- κ B. *Genes Cells*, 11, 177-191.

Summary: In this study, we generated a new system to produce inducible expression of a lentiviral vector-encoded cDNA by using a conditional Cre-loxP-mediated inducible system.

3. Ohgushi M, Kuroki S, Fukamachi H, O'Reilly LA, Kuida K, Strasser A, and Yonehara S. 2005. Transforming growth factor β -dependent sequential activation of Smad, Bim, and caspase-9 mediates physiological apoptosis in gastric epithelial cells. *Mol Cell Biol*, 25, 10017-10028.

Summary: Transforming growth factor β (TGF- β) has been implicated in the maintenance of homeostasis in various organs, including the gastric epithelium. In this study, the molecular mechanism of TGF- β -induced apoptosis was analyzed in a human gastric epithelial cell line, SNU16. Expression of Smad7 and Bcl-XL, but not viral FLIP, was shown to prevent TGF- β -induced apoptosis, indicating an exclusive requirement of the activation of Smad signaling pathway and mitochondrial dysfunction followed by activation of caspase-9. In addition, treatment with TGF- β induced binding of Bim, a proapoptotic Bcl-2 homology domain 3 (BH3)-only protein, to Bcl-XL, which is dependent on the activation of Smad, and reduction in the expression of Bim by RNA interference decreased the sensitivity to TGF- β -induced apoptosis. Moreover, we found abnormalities in the gastric epithelium of both Bim and caspase-9 knockout mice; these abnormalities were associated with a defect of physiological apoptosis in gastric epithelial cells. These results indicate for the first time that TGF- β is involved in the physiological loss of gastric epithelial cells by activating apoptosis mediated by Smad, Bim, and caspase-9.

4. Nakagiri S, Murakami A, Takada S, Akiyama T, and Yonehara S. 2005. Viral FLIP enhances Wnt signaling downstream of stabilized β -catenin, leading to control of cell growth. *Mol Cell Biol*. 25, 9249-9258.

Summary: Death receptor-mediated apoptosis is potently inhibited by viral FLIP through reduced activation of procaspase 8. Here, we show that equine herpesvirus 2-encoded viral FLIP E8 enhances Wnt/ β -catenin signaling in a variety of cell lines. E8 was shown to strikingly augment Wnt3a signaling, as shown both in a luciferase assay for T-cell factor/ β -catenin and through induction of endogenous cyclin D1. The effect of E8 was independent of its direct binding activity with death effector domain (DED)-containing signaling molecules, including caspase 8 and FADD, in death receptor-mediated apoptosis. E8 enhanced Wnt signaling downstream of stabilized β -catenin, while a long form of cellular E8-mediated stimulation of Wnt signaling induced dramatic growth retardation in untransformed cell lines but not in transformed cell lines. Thus, viral FLIP E8 not only inhibits death receptor-mediated apoptosis but also enhances Wnt signaling pathways that are closely related to those of both ontogenesis and oncogenesis.

【特許出願数の実績】

これまでは出願していないが、本年中に一件出願する予定

ゲノムネットワークプロジェクトの
課題の報告

プログラム名	(1) ゲノム機能情報の解析 (2) ヒトゲノムネットワークプラットフォームの構築 (3) 次世代ゲノム解析技術の開発 (4) <u>個別生命機能の解析</u> (5) 動的ネットワーク解析技術開発			
課題の分類	(1) 中核機関 (2) 指定課題 (3) <u>公募課題</u>			
課題名 (和英併記)	自己-非自己識別に関わる免疫系遺伝子制御ネットワークの解明 (Investigation of Gene Regulatory Network in Immune System Related to Self/Non-self Recognition)			
代表研究者名 (所属機関・職名)	井上 純一郎 (国立大学法人東京大学・教授)			
年度別研究費 (千円)	18年度	19年度	20年度	合計
	45,000	39,110	35,000	119,110
	研究者名	所属機関・部局・職		専門分野
研究組織図	☆井上 純一郎	東京大学・医科学研究所・教授		分子生物学
	秋山 泰身	東京大学・医科学研究所・講師		免疫学
	☆ (代表研究者)			
	(分担研究者)			
【研究目的】				
<p>免疫細胞が自己抗原と細菌やウイルス等の非自己抗原とを区別する仕組みの解明は、免疫学の最重要課題の一つであり、その理解は、国民の約5%が罹患する自己免疫病を含む多く免疫異常の発症機構解明や治療法開発に必須であることから、精力的に研究されてきた。その結果、免疫細胞側に関する様々な事実が明らかになったが、免疫細胞が分化して自己-非自己認識能を獲得するために必要な微小環境を形成するストローマ細胞に関する研究は、最近になって展開し始めた。</p> <p>T細胞による自己-非自己識別は、胸腺上皮細胞により形成される微小環境の中でT細胞が分化する過程で獲得されるが、我々はこの胸腺微小環境の形成に、転写因子NFκBファミリーの機能的に異なる二つ複合体p50/RelAとp52/RelBの時間的に制御された活性化が必須であることを明らかにした。本課題では、両転写因子複合体を可視化することにより、その発現と活性化を上皮細胞分化の過程で時間的かつ空間的に解析する。さらに、横軸研究が産出するデータを活用して、両転写因子複合体のクロストークとそれにより制御される標的遺伝子の解明を進め、自己-非自己識別に関わる遺伝子制御ネットワークを明らかにする。以下の具体的な目的を提唱する。</p>				
目的1) 胸腺上皮細胞分化におけるp50/RelA及びp52/RelBの発現と活性化状態の時空間的解析				
目的2) 胸腺上皮細胞分化におけるp50/RelA及びp52/RelBの標的遺伝子の同定				
目的3) 胸腺上皮細胞分化におけるp50/RelA及びp52/RelBと相互作用する転写因子の同定				

【課題の概要】

1) RelA の N 末端に FLAG タグ、C 末端に赤色蛍光タンパク質 mRFP を融合させたキメラ転写因子 F-RelA-Red 及び RelB の N 末端に Myc タグ、C 末端に黄色蛍光タンパク質 Venus を融合させたキメラ転写因子 M-RelB-Yellow を発現するノックインマウスを作成する。作成したマウスを用いて、RelA と RelB の胸腺上皮細胞分化過程における時空間的な発現と活性化を把握し、上皮細胞分化の分子機構を推定するとともに、目的とする遺伝子制御ネットワークを解析するための対象となる細胞を同定する。

2) TRAF6-KO マウス、RelB-KO マウス、NIK 不活化マウス (aly マウス) の胎児胸腺上皮細胞から抽出した RNA を用いたマイクロアレイ解析、プロモーター解析、シグナル伝達解析等から標的遺伝子の同定しその遺伝子制御ネットワークを理解する。

3) RelA 及び RelB と複合体を形成するタンパク質を質量分析計を用いて同定するとともに RNAi 法により同定遺伝子をノックダウンさせ、胸腺上皮細胞の分化での役割を解析する。

4) これらの成果をもとに、胸腺微小環境形成に関わる遺伝子制御ネットワークを提唱する。

【平成20年8月末までの研究成果】

目的1：p50/RelA及びp52/RelBの発現と活性化状態の時空間的解析

異なった蛍光波長を有する蛍光タンパク質 mRFP あるいは Venus、および Myc, Flag タグをカルボキシ末端に結合させた RelA、RelB 融合タンパク質を、マウス個体内で発現させるため、各々に対応するノックインマウス作製ベクターを構築し、相同組み替えを起こしたヘテロ ES 細胞株を RelA で 13 株、RelB で 27 株単離した。さらにその ES 細胞株を胚盤胞期胚に注入して、キメラマウスを作成した。

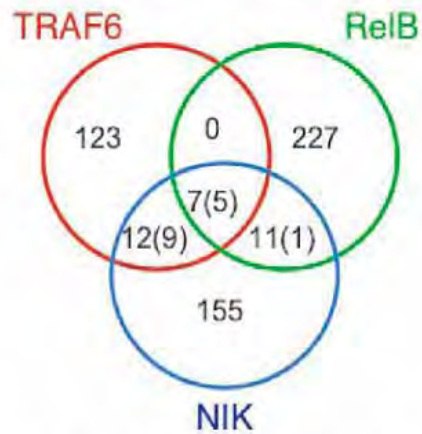


図1：マイクロアレイのベン図式

目的2：p50/RelA及びp52/RelBの標的遺伝子の同定

1) TRAF6, RelB 及び NIK により発現誘導される標的遺伝子を同定するため、TRAF6-KO マウス, RelB-KO マウス, NIK 不活化(aly/aly マウス)と対応する野生型(WT)マウスの胎生 13.5 日、15.5 日、17.5 日の胸腺上皮細胞から RNA を抽出し、Affymetrix-GeneChip Array を用いて発現解析を行った。45101 遺伝子の中で WT の方が KO または不活化型に比べて 2 倍以上発現が高い遺伝子を抽出し、各々の標的遺伝子の関係をベン図にして胎生 15.5 日の結果について図 1 に示した。胎生 15.5 日および 17.5 日

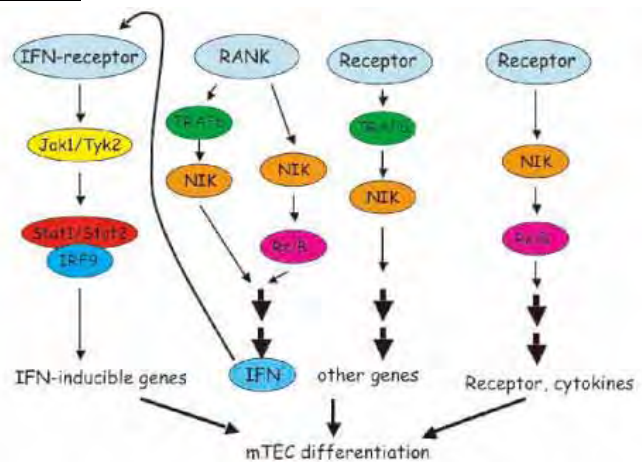


図2：マイクロアレイの結果に基づく胸腺髄質上皮細胞分化におけるシグナル及び転写ネットワーク

において、I 型及び II 型インターフェロン(IFN)誘導性の遺伝子群が TRAF6, NIK, RelB の複数に依存して発現することを発見した (図 1 の括弧内の数)。この結果は感染免疫応答に関与する IFN やその誘導遺伝子群が、胸腺の微小環境形成を介して免疫系の自己-非自己識別においても機能していることを示唆しており新規性の高い研究へ発展することが期待される。また、NF-κB 活性化が IFN の誘導を介して新たな転写因子 Stat1/Stat2/IRF9 活性化する事を示しており、新たな転写因子ネットワークが明らかとなった (図 2)。

2) TNF ファミリーである RANKL または CD40L で胎仔胸腺上皮細胞

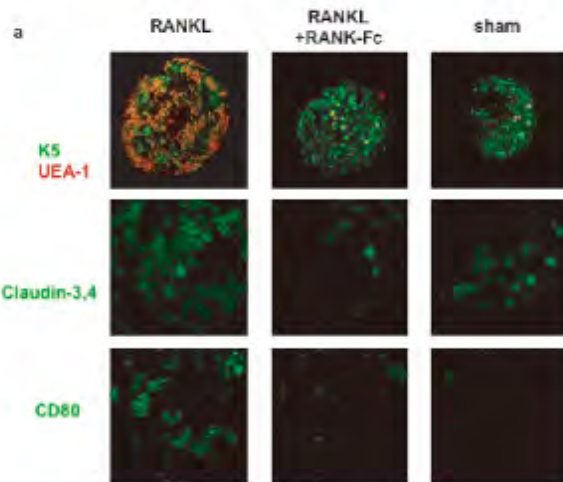


図3：RANKL 刺激による胸腺上皮細胞の in vitro に於ける分化誘導

を器官培養において刺激すると、胸腺髄質上皮細胞の分化が進行することが明らかとなった (図3)。この系において、RANKL依存性の胸腺上皮細胞の分化に伴いIFN β 及びIFN応答遺伝子が発現誘導する事も明らかとなった。そこで、次に *Rankl*^{+/+}, *Cd40*^{+/+} 及び *Rankl*^{-/-} *Cd40*^{-/-} マウスの胸腺を解析した (図4)。胎生14日から18日における *Rankl*^{+/+} 胸腺では、通常観察される UEA-1 ligand⁺ 成熟髄質上皮細胞がほとんど存在しないが、同時期の *Cd40*^{+/+} 胸腺には異常が観察されなかった。生後2週令の胸腺では、*Rankl*^{+/+}, *Cd40*^{+/+} とともに部分的な髄質上皮細胞の減少が見られたのに対して *Rankl*^{-/-} *Cd40*^{-/-} では髄質上皮細胞が激減していた。これらの結果と CD40L が誕生前後に発現誘導されることを合わせて考えると胎児期では、主に RANK シグナルが髄質上皮細胞の分化を誘導するのに対して、誕生後では CD40 シグナルと RANK シグナルが協調的に働き分化成熟を進行されることが明らかとなった (図5)。

3) マイクロアレイの結果から、TRAF6、NIK、RelB 単独もしくは組み合わせによって制御される遺伝子が分類される。このような制御機構を解明するため、プロモーターの構造を解析した。その結果、NIK/TRAF6/RelB 及び NIK/TRAF6 によって制御される遺伝子には転写因子 HSF-1、IRF、Yy-1 が結合する配列が存在するのに対して、NIK/RelB によって制御される遺伝子にはこれらの配列が存在しなかった。従って、NIK/TRAF6 に依存したシグナル伝達経路では転写因子 HSF-1、IRF、Yy-1 が関与する可能性が考えられるが、さらにデータ数を増やして解析をする必要がある。

4) 発現が NIK に依存するが RelB に依存しない遺伝子が多数得られたことから (図1)、NIK が関与するものの非古典的な NF κ B 活性化経路とは異なる新規の NF κ B 活性化経路の存在が強く示唆される。

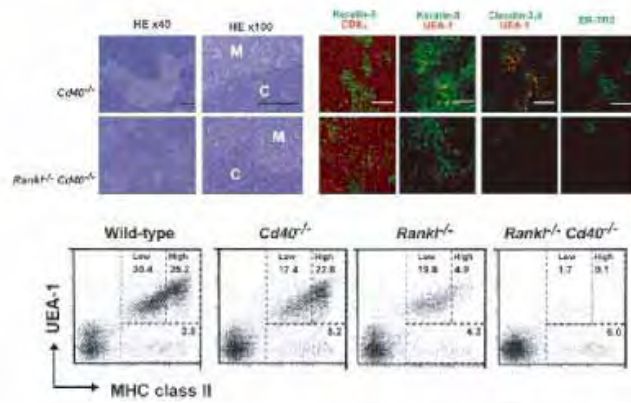


図4: *Rankl*^{-/-}, *Cd40*^{-/-}, *Rankl*^{-/-}*Cd40*^{-/-} マウスにおける胸腺の構造異常

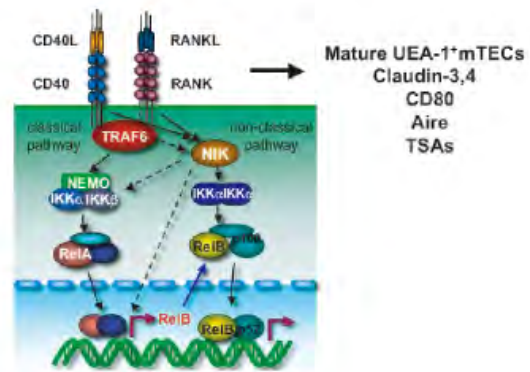
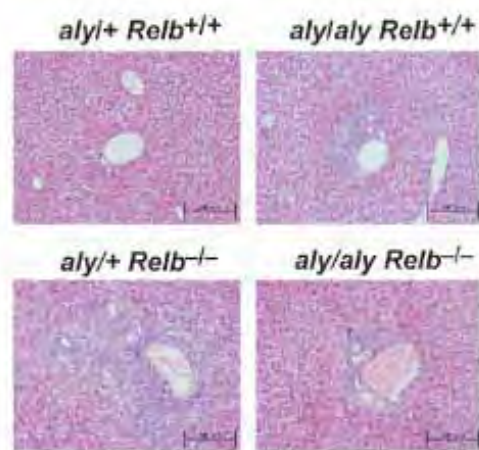


図5: 胸腺上皮細胞分化における RANK シグナルと CD40 シグナルの協調作用



Liver section of 4 week-old mice
Scale bar; 200 μ m

図6: 各種変異マウスの肝臓における炎症反応

alytaly、*Relb*^{-/-}、*alytaly* かつ *Relb*^{-/-} マウスの胸腺の構造を解析した。*alytaly* マウス及び *Relb*^{-/-} マウスでは、UEA-1 陽性細胞の欠如、Keratin5 陽性髄質上皮細胞の髄質への集積不全が観察されるが、*alytaly* かつ *Relb*^{-/-} マウスでも同程度で同様に異常が観察された。ところが、肝臓における炎症の程度は *Relb*^{-/-} マウスで最も激しいのに対して *alytaly* かつ *Relb*^{-/-} マウスや *alytaly* 単独変異マウスではその程度が同様に軽減していた (図 6)。この結果は、NIK で誘導される遺伝子の中に炎症を進行させる方向に働くものがあり、NIK の変異により炎症の進行が緩和されたと考えられた。

5) TRAF6, NIK, RelB に依存的に胎生 13.5 日、15.5 日及び 17.5 日に発現誘導される遺伝子の中から転写因子を抽出して、NF-κB 活性化関連因子とのネットワークを PPI データベースを用いて推定した。その内、胎生 15.5 日の TRAF6 及び RelB 依存性発現転写因子群に関しては、胸腺形成に関与する複数の転写因子を含むシグ

TRAF6-dependent PPI network after E15.5

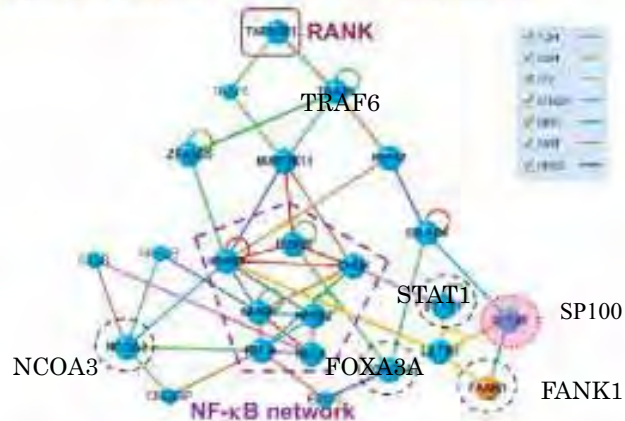


図 7 : 胎生 15.5 日胸腺上皮細胞における TRAF6 依存性シグナルネットワークモデル

RelB dependent PPI network after E15.5

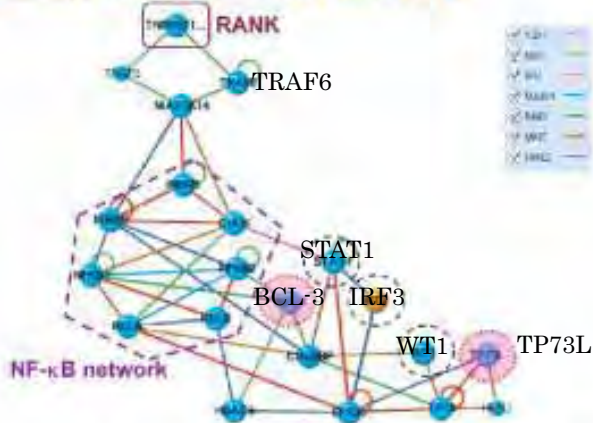


図 8 : 胎生 15.5 日胸腺上皮細胞における RelB 依存性シグナルネットワークモデル

ナルネットワークのモデルが提唱できた。TRAF6 依存的発現転写因子である NCOA3, FOXA3A, STAT1, FANK1, SP100 と NF-κB 活性化シグナル伝達経路とのネットワークを図 7 に示す。このネットワークでは胸腺上皮細胞分化に関わることを本プロジェクトにおいて我々が証明した受容体 RANK が含まれること、及び胸腺における抗原提示に必須な転写因子 Aire に構造上類似した転写因子である SP100 がその下流に位置することから、興味深い。また RelB 依存的発現転写因子である BCL-3, STAT1, IRF3, WT1, TP73L においても RANK 受容体を介する NF-κB 活性化経路とのネットワーク形成が想定された (図 8)。BCL-3 が、胸腺上皮細胞の機能的分化に必須であり、TP73L が胸腺上皮細胞の増殖に関与することが報告されていることから、非常に興味深い。

6) 胸腺微小環境形成に関わるシグナルネットワークを解明するために、TRAF6、NIK、RelB、胸腺での抗原提示に必須な転写因子 Aire 及びその類似タンパク質で TRAF6 依存的に発現誘導される Sp100 の結合タンパク質を In vitro virus (IVV)法によりスクリーニングした。胸腺での特異的な機能に関わる分子の同定を目指してライブラリー調製に胎児胸腺ストローマ細胞の RNA を用いた。2回の解析を通して Aire で 36、NIK で 36、RelB で 39、Sp100 で 18、TRAF6 で 43 の合計 172 の結合タンパク質候補を同定した。さらに動物細胞での結合の確認及び機能アッセイを実施している。

目的 3 : p50/RelA 及び p52/RelB と相互作用する転写因子の同定

1) タンパク質複合体を細胞から精製し、その構成因子を質量分析系で同定する実験の条件検討を行い、複合体解析系を確立した。

2) 同定された標的遺伝子産物及び相互作用タンパク質の機能評価のため、胸腺上皮細胞で遺伝子発現を RNAi 法で抑制し、胸腺形成への影響を解析する必要がある。まず、遺伝子導入を検討した。GFP 遺伝子を持つレンチウイルスを調整し、胸腺髄質上皮細胞株にウイルスを感染させた結果、約 40%の細胞に遺伝子導入されることが明らかとなった。次に、初代培養胸腺上皮細胞に遺伝子導入する条件検討を行った。FTOC (Fetal thymic organ culture)して血液細胞を除去したストローマ細胞をトリプシンで処理し、個々の細胞にばらしレンチウイルスを感染させた。細胞を再びピペットマンのチップの先を用いて細胞塊にすることにより RTOC (Reaggregate thymic organ culture)を 10 日間行った。その結果、GFP 陽性細胞の割合は、約 40%であった。今後ウイルスの濃縮等によりさらに感染効率を上昇させる他、実際に shRNA を発現するレンチウイルスを用いて感染実験を行う。次に胸腺の再構成系を確立した。胎児胸腺のストローマ細胞をトリプシンで処理し、個々の細胞に

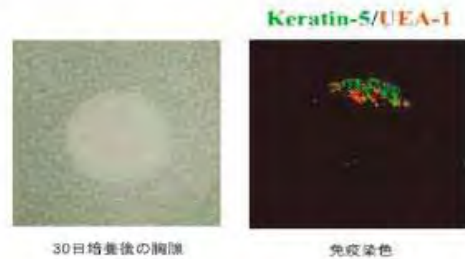


図 9 : 胸腺に in vitro 再構成

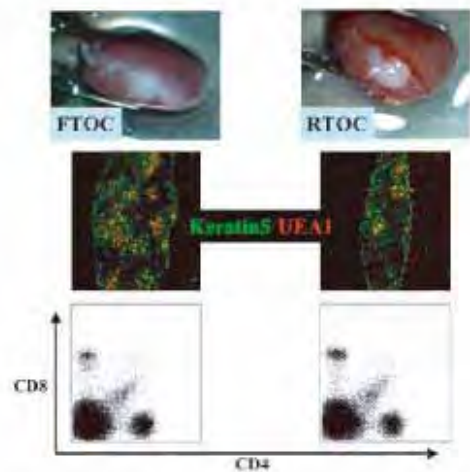


図 10 : 胸腺の in vivo 再構成

ばらす。将来的にはこの段階で遺伝子操作を行うが、その手法は 2) で別途検討中である。細胞を再びピペットマンのチップの先を用いて細胞塊にして 24 時間 RTOC を行う。この細胞塊をもとに胸腺の再構成を実施した。第一の方法はこの細胞塊をそのまま 30 日 in vitro で培養した。培養後の細胞塊では髄質上皮細胞の集積が観察され、in vitro で胸腺の再構成に成功した可能性がある (図 9)。また、第二の方法として RTOC を行った細胞塊をヌードマウスの腎臓皮下に移植した。コントロールとして移植の成立が明らかな FTOC 胸腺を移植した。6 週間には、移植した細胞塊が成長しかつ FTOC 胸腺と同様に髄質に構造が形成されていた。また CD4, CD8 のマーカーで解析する限り、細胞塊から形成された胸腺様構造体においても胸腺 T 細胞が正常に分化している事が明らかになった (図 10)。従って、in vitro 及び in vivo で胸腺再構成が成立したと考えられる。

【GNPとの関連・GNPへの貢献】

a) 転写・制御の解明に関連する研究成果

1) 胸腺上皮細胞分化において、転写因子NFκBを活性化するシグナル伝達経路として

RANK受容体→TRAF6、RANK受容体→NIK

CD40受容体→TRAF6、CD40受容体→NIK

の4経路があることが示唆された。

2) 1) に記したNFκB活性化シグナルによりI型及びII型インターフェロン(IFN)が発現誘導され、発現したIFNによりIFN受容体を介してStat1/Stat2/IRF7が転写複合体を形成し、さらにIFN誘導遺伝子の発現を誘導するという新たな転写因子ネットワークが明らかとなった。

b) 縦軸研究（または横軸研究）への貢献に繋がる研究成果

1) マイクロアレイを用いた発現プロファイルの作成のため、マウス胎仔約500個体から胸腺を摘出し、その各々を器官培養してからRNAを抽出した。免疫寛容成立に中心的な役割を果たす臓器の発生段階におけるRNAを用い、しかも分化に必須なシグナルを欠失した資料との比較において解析した今回データは、非常に価値が高く、胸腺上皮細胞分化機構の解明に大きく貢献すると考えられる。

2) 産出したマイクロアレイの結果を基にして、胸腺髄質上皮細胞分化におけるTRAF6及びRelBが関与する遺伝子制御ネットワークのモデルを提唱した。

3) 横軸研究・慶應義塾大学柳川グループとの共同研究として、胸腺髄質上皮細胞分化におけるシグナルネットワーク及び転写制御ネットワークを明らかにするためRelB, Aire, NIK, TRAF6, Sp100をベイトとしたIVV法による結合タンパク質の網羅的な解析を実施した。その結果2回の解析を通してAireで36、NIKで36、RelBで39、Sp100で18、TRAF6で43の合計172の結合タンパク質候補を同定した。

【当該研究に関して活用した研究データ・リソース】

1. ゲノムネットワークプラットフォーム PPI network

2. 理研 FANTOM sequence

3. National Center for Biotechnology Information Entrez

【主な研究論文とその概要】

<発表論文>

1. Akiyama T., Shimo Y., Yanai H., Qin J., Ohsima, D., Maruyama Y., Asaumi Y., Kitazawa J., Takayanagi H., Penninger JM., Matsumoto M., Nitta T., Takahama Y., and Inoue J. The TNF-family receptors RANK and CD40 cooperatively establish the thymic medullary microenvironment and self-tolerance. *Immunity* in press.

<概要>免疫寛容を担う胸腺髄質上皮細胞の分化成熟にTNF受容体ファミリーのRANKとCD40の協調作用による転写遺伝子NF-κB活性制御が必須であることを明らかにした。

<投稿予定論文>

2. RANKとCD40シグナルによりI型及びII型インターフェロン(IFN)が発現誘導されること及び発現したIFNによりIFN受容体を介してStat1/Stat2/IRF7が転写複合体を形成し、IFN誘導遺伝子の発現を誘導すること。

3. NIK不活化かつRelB-KOマウスの解析からNIKシグナルが炎症反応を促進するシグナルネットワークを活性化することを明らかにした。

【特許出願数の実績】

なし。

ゲノムネットワークプロジェクトの
課題の報告

プログラム名	(1) ゲノム機能情報の解析 (2) ヒトゲノムネットワークプラットフォームの構築 (3) 次世代ゲノム解析技術の開発 (4) <u>個別生命機能の解析</u> (5) 動的ネットワーク解析技術開発				
課題の分類	(1) 中核機関 (2) 指定課題 (3) <u>公募課題</u>				
課題名 (和英併記)	睡眠覚醒調節に関する遺伝子発現調節ネットワークの解明 (Investigation of Transcriptional Regulatory Network Related to Sleep/Wake Regulation)				
代表研究者名 (所属機関・職名)	裏出 良博 (財団法人大阪バイオサイエンス研究所・部長)				
年度別研究費 (千円)	18年度	19年度	20年度	合計	
	43,000	43,000	35,000	121,000	
研究組織図	研究者名	所属機関・部局・職		専門分野	
	代表機関	☆裏出 良博	(財) 大阪バイオサイエンス研究所・分子行動生物学部門・研究部長		生化学
		黄 志力	(財) 大阪バイオサイエンス研究所・分子行動生物学部門・研究副部長		薬理学
		有竹 浩介	(財) 大阪バイオサイエンス研究所・分子行動生物学部門・研究員		薬理学
		永田 奈々恵	(財) 大阪バイオサイエンス研究所・分子行動生物学部門・研究員		生化学
		星川 有美子	(財) 大阪バイオサイエンス研究所・分子行動生物学部門・研究員		生化学
		三田村 エリザベス	(財) 大阪バイオサイエンス研究所・分子行動生物学部門・研究員		生化学
		山本 利義	(財) 大阪バイオサイエンス研究所・分子行動生物学部門・研究員		生化学
		鎌内 慎也	(財) 大阪バイオサイエンス研究所・分子行動生物学部門・研究員		生化学
		柏木 香保里	(財) 大阪バイオサイエンス研究所・分子行動生物学部門・研究員		生化学
		林 正裕	(財) 大阪バイオサイエンス研究所・分子行動生物学部門・研究員		生化学
	鶴村 俊治	(財) 大阪バイオサイエンス研究所・分子行動生物学部門・研究員		生化学	
分担機関	☆ (代表研究者)				
	(分担研究者)				
【研究目的】					
睡眠時に特異的に発現レベルが変動する遺伝子を網羅的に探索し、睡眠覚醒を制御する遺伝子発現調節ネットワークを解析する。さらに、睡眠中に脳内で起きる脳機能の回復や記憶の選別と定着のメカニズムに関与する遺伝子発現変化を転写制御の観点から明らかにする。					