

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、病原体の感染とその生体防御の様々な局面において重要な役割を担っている宿主細胞膜の機能解明を当部の研究主軸にしている。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。本年度の研究・業務の概略を以下に記載する。

プリオン病に関する研究では、非定型ウシ海綿状脳症プリオン (L-BSE プリオン) は従来型 BSE プリオン (C-BSE プリオン) とは異なり近交系マウスへの伝播が困難であることを長期経過観察から明らかにした。一方、C-BSE プリオンはマウスへ伝播可能であり、3 代目伝播を経てマウス馴化株を感染研リソースとして得た。また、C-BSE プリオンをカニクイザルへ脳内接種したところ、ヒト変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) 患者脳と共通した異常型プリオン蛋白質 (PrP^{Sc}) の糖鎖型や花弁状沈着などが認められ、モデルとしての有用性が確認できた。さらに、神経細胞で内在性の正常型プリオン蛋白質 (PrP^C) が関わりと考えられる情報伝達系の解析や PrP^{Sc} とドミナントネガティブ効果を有する変異体プリオン蛋白質との相互作用の解析を行った。

オートファジーは飢餓に対応するための重要な細胞機能であり、真核細胞に普遍的に備わっていると考えられている。オートファジーは細胞内寄生細菌の排除に関わることもあれば、病原体によってはこの機能を利用するものもある。培養細胞を用いた C 型肝炎ウイルス (HCV) 増殖系において、オートファジーを誘導あるいは阻害する薬剤により HCV 増殖が著しく変化することを見出した。

病原体と宿主細胞脂質との関連を解明する研究も従来より継続している。HCV ライフサイクルの中で、少なくともウイルス蛋白質産生から RNA 複製に至るまでに、コレステロール (またはその代謝物) を必要とする過程があることを明らかにした。HCV-Core 蛋白質がホスファチジルイノシトール 3, 4-二リン酸 (PI-3, 4-P2) と結合す

ること、PI-3, 4-P2 産生酵素であるホスファチジルイノシトール 3-キナーゼの発現阻害が HCV の細胞内における増殖を抑制することを見出した。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。過剰発現により Gb3 の発現を低下させる分子として GRINA の C 末端断片 (GRINA-C) 及びそのホモログ (TMBIM ファミリー) を同定しており、その後の解析から、GRINA-C の過剰発現によりトランスゴルジネットワークマーカー (TGN46) 及び TGN 酵素である Gb3 合成酵素の分布が影響を受けることが明らかとなった。また、偏性寄生細菌 *Chlamydia trachomatis* の宿主細胞内増殖において、スフィンゴミエリンの前駆体であるセラミドを小胞体からゴルジ体へと非小胞機構によって輸送する分子 CERT が重要な役割をしていることを見出した。

伝達性海綿状脳症 (TSE) 行政検査に関わる品質管理試験や文献調査を行った。質量分析器を用いた蛋白質解析を通じて、他部との共同研究も積極的に進めている。

業績

調査・研究

I. プリオン病に関する研究

(1) C-BSE プリオンおよび L-BSE プリオンのマウスへの伝播

5 年間にわたり継続した C-BSE および L-BSE (感染研で摘発) プリオンの近交系マウス 3 系統への感染実験を完了した。L-BSE プリオンについては、長期の経過観察にもかかわらず伝播が確認できたマウスは無かった。一方、C-BSE プリオンはマウスへ伝播可能であり、3 代目伝播を経てマウス馴化株を感染研リソースとして得た。このように、両者は先に示された PrP^{Sc} 糖鎖型の相違だけでなく、その病原性も異なるという結論を得た。[萩原健一、山河芳夫、原英之、中村優子; 佐藤由子、佐多徹太郎 (感染病理部)]

(2) vCJD の霊長類モデルの研究

vCJD モデルの確立とそれを用いた病態解析、ヒトからヒトへの 2 次感染のリスク解析を目的として、C-BSE プ

リオンをカニクイザルへ脳内接種した。人道的エンドポイントにより安楽殺に処した個体の脳には、vCJD 患者脳と共通した PrP^{Sc} の糖鎖型や花弁状沈着などが認められ、モデルとしての有用性が確認できた。一方、畜産物を介するヒトへの感染モデルである経口投与群では、現在までに発症の兆候は認められていない。[山河芳夫、萩原健一；小野史子（予防衛生協会）；柴田宏昭、寺尾恵司（医薬基盤研）；黒澤明日香、佐藤由子、飛梅実、佐多徹太郎（感染病理部）]

(3) PrP^C の機能に関する研究

PrP^C の神経細胞における機能を明らかにするため、PrP^C ノックアウトマウスおよびジブチリル cAMP で分化を誘導したニューロblastoma N2a 細胞を用い解析を行った。まず、ノックアウトマウスおよび PrP^C をノックダウンした N2a 細胞で synapsin-I Ser⁵⁵³ のリン酸化が増加することが明らかとなった。さらに PrP^C ノックダウンによる Cdk5 および p35 の活性化も明らかになった。以上より、PrP^C が Cdk5 シグナル伝達系の上流に位置し、Cdk5/p35 の活性および synapsin-I のリン酸化を制御していることが示唆された。[中村優子、原英之、萩原健一]

(4) PrP^C→PrP^{Sc} 構造変換を調節する新規プリオン蛋白質ドメインの解析

マウス PrP^C の Lys¹⁰⁰、Ser¹⁰²、Lys¹⁰³、Pro¹⁰⁴ をアラニンに置換した変異体は、プリオン持続感染細胞 ScN2a に強制発現させても proteinase K 抵抗性の PrP^{Sc} に変換されなく、さらにドミナントネガティブ効果をも有していることはこれまでに報告した。今年度は、構造変換機構の解明を行ったところ、これらの変異体は PrP^{Sc} と共沈すること、この部位を認識する抗体には抗プリオン効果が認められることを明らかにした。[原英之、中村優子、萩原健一]

(5) PrP^{Sc} の糖鎖修飾部位の解析

PrP^C および PrP^{Sc} には推定される N 型糖鎖付加部位が 2 ヶ所あり、二糖鎖型、一糖鎖型および無糖鎖型が混在している。C-BSE において検出される PrP^{Sc} は二糖鎖型が多いが、L-BSE においては一糖鎖型が多いという特徴がある。この一糖鎖型において糖鎖修飾が 2 ヶ所の修飾部位のうちのいずれかに偏っているかは明らかにされていないが、病態と関連する可能性があり興味深い。本年度は、糖鎖修飾の程度を定量する方法を確立するため、モデル蛋白質を用いて糖鎖付加部位のアミノ酸を選択的に安定同位体標識し定量的に解析する系を構築した。[大

内史子、山河芳夫、萩原健一]

(6) プリオン感染の新規バイオマーカーの探索

プリオン (Obihiro I 株) 接種後 120 日目において、非接種マウスと比べて顕著に発現量が増加している蛋白質を 2 次元電気泳動により探索した。その結果、分子量約 50 kDa の複数の未知蛋白質のスポットを確認した。これらは、プリオン感染の新規マーカーの候補として期待できることから、質量分析法により同定を試みた。今回の解析では、約半数のスポットが GFAP と同定できた。残り半数はシグナルが弱く、GFAP の強いスポットに埋没していることなどが障害となり同定に至っていないが、現在、前処理の至適条件を検討中である。[原英之、大内史子、萩原健一、山河芳夫]

II. オートファジーに関わる研究

(1) C 型肝炎ウイルス (HCV) 粒子産生におけるオートファジーの関与

オートファジーを誘導する制御因子が HCV 産生に影響するかどうかを解析している。オートファジーを誘導あるいは阻害する薬剤による影響を見ているが、薬剤によって、著しく増殖が変化するものが見つかってきている。今後、将来的な応用研究へ向けた分子機序を解析していく。[谷田以誠、深澤征義、花田賢太郎；脇田隆字（ウイルス第二部）]

(2) カフェイン誘導性オートファジーによるアポトーシスの研究

カフェインにより、オートファジーを制御している経路の一つである PI3K/Akt/mTOR/S6K 経路が阻害され、それによりオートファジーが誘導され、その結果、アポトーシスがおこることを示した。[谷田以誠；斉木臣二、佐藤栄人、石川景、服部信孝（順天堂大）]

III. C 型肝炎ウイルス (HCV) に関わる研究

(1) HCV に非感染性の Huh7. 5. 1 細胞変異株の性状解析

HCV に感染できない宿主肝細胞変異株の分離・性状解析を昨年度に引き続き行った。タイトジャンクション分子の細胞内局在に異常が見られた変異株の 1 つについて詳細な性状解析を行ったところ MPDZ 分子の欠損が見られることが明らかとなった。siRNA 導入実験によっても MPDZ 発現抑制により HCV 感染が有意に低下することが示された。[深澤征義、白砂圭崇、花田賢太郎；脇田隆字（ウイルス第二部）；西島正弘（医薬品食品衛生研）；鈴木哲朗（浜松医大）]

(2) HCV 感染における創薬標的としての claudin 1 の

重要性

昨年度までの claudin 1 欠損宿主細胞株の研究等により、HCV 感染に claudin 1 が必須であることがわかった。claudin 1 細胞外第 1 ループドメインに対するウサギポリクローナル抗体を作成し HCV 感染に対する効果を検討した結果、感染が有意に低下することが明らかとなった。以上より HCV 感染に対する創薬標的として宿主の claudin 1 が候補となりうることが強く示唆された。[深澤征義、花田賢太郎；西島正弘(医薬品食品衛生研)；脇田隆字(ウイルス第二部)；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行った。野生株と適応変異株でウイルスゲノムを宿主細胞に人工的に導入した場合にはウイルス産生量に大きな差は見られなかったが、形成されたウイルスの感染能は適応変異株で 1000 倍ほど上昇していた。このことから適応変異株では少なくともウイルス侵入過程が亢進していることが考えられた。この結果は、HCV シュードウイルスを用いた解析でも支持された。[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(ウイルス第二部)；鈴木哲朗(浜松医大)]

(4) Squalene synthase を標的とした HCV 産生阻害

我々はこれまでに、コレステロール生合成に必須である squalene synthase (SQS) の阻害剤、YM-53601 が、培養細胞における HCV 産生を阻害することを見出している。ヒト肝がん由来 Huh7.5.1 細胞に HCV RNA をエレクトロポレーションで導入後、YM-53601 を添加したところ、RNA 複製に依存するウイルス蛋白質の産生が阻害された。従って、HCV ライフサイクルの中で、少なくともウイルス蛋白質産生から RNA 複製に至るまでに、コレステロール(またはその代謝物)を必要とする過程があると考えられた。また、別の SQS 阻害剤、zaragozic acid A について、培養細胞での HCV 産生に対する効果を見たところ、YM-53601 と同様の抗 HCV 効果があった。従って、SQS 阻害剤は抗 HCV 薬の候補になり得る可能性が考えられた。[齊藤恭子、花田賢太郎、深澤征義；鈴木哲朗、相崎英樹、脇田隆字(ウイルス第二部)；西島正弘(医薬品食品衛生研)]

(5) HCV NS4B 蛋白質結合蛋白質の解析

HCVのNS4B蛋白質は、ウイルスのRNA複製の場と考えられているmembranous webという膜構造を誘導する。我々は、NS4B蛋白質がmembranous webを誘導する機構についての手がかりを得るために、同蛋白質に結合する細胞因子の同定を目指している。HAタグ標識NS4B蛋白質発現細

胞を用いてin vivo クロスリンキングを行い、細胞ライセートを抗HA抗体で免疫沈降する方法によりNS4Bと相互作用する蛋白質の探索を行った。その結果、分子量約80 kDa、60 kDa、55 kDaの複合体を見出した。これらの複合体のうち、NS4B (27 kDa) のホモオリゴマーに相当しない分子量であるのは60 kDaの複合体であり、これにはNS4B結合蛋白質が含まれている可能性が考えられた。今後は60 kDa複合体の精製を行い、NS4B結合蛋白質の同定とHCV感染における機能の解析を目指す。[齊藤恭子、深澤征義、大内史子、花田賢太郎]

(6) HCV 産生における宿主 RNA 結合蛋白質の役割

我々は、HCV 感染時に脂肪滴に局在化する因子をプロテオミックに解析し、PABP や IGF2BP 等の幾つかの宿主由来の RNA 結合蛋白質が脂肪滴画分に移行することを明らかにした。免疫染色を行ったところ、これらの RNA 結合蛋白質は実際に HCV 感染に依存して脂肪滴に局在していた。これらの因子の発現量を RNAi によって減少させると、いくつかの因子に関しては HCV の増殖及び産生を促進したことから、HCV 感染に対して抑制的に作用していることが示唆された。[熊谷圭悟、深澤征義、花田賢太郎]

(7) HCV の増殖におけるイノシトールリン脂質の役割の解明

イノシトールリン脂質群は様々な細胞外刺激や細胞外環境の変化を細胞内へと伝達するシグナル分子として極めて重要な役割を担っている。今回我々は HCV-Core 蛋白質がホスファチジルイノシトール 3,4-ニリン酸 (PI-3,4-P2) と結合すること、PI-3,4-P2 産生酵素であるホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ (クラス 2) の発現阻害が HCV の細胞内における増殖を著しく抑制することを見だし、HCV の増殖に PI-3,4-P2 が必須因子であることを明らかにした。[前濱朝彦、深澤征義、花田賢太郎；伊達朋子、脇田隆字(ウイルス第二部)]

IV. スフィンゴ脂質代謝と病原体に関する研究

(1) 志賀毒素耐性遺伝子に関する研究

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。以前、過剰発現により Gb3 の発現を低下させる分子として、GRINA の C 末端断片 (GRINA-C) 及びそのホモログ (TMBIM ファミリー) を同定している。引き続きその作用機構について検討を行ったところ、GRINA-C の過剰発現によりトランスゴルジネットワークマーカー (TGN46) 及び TGN 酵素である Gb3 合成酵素の分布が影響を受けることが明らかとなった。以前に明らかにしたこととあわせ、一連の結果は糖転移酵素に関して、mRNA 量に依らない新たな発現制御機

構の可能性が示唆されるのと同時に、TMBIM ファミリーの新たな機能として細胞内輸送・分解に関与する可能性が示唆された。[山地俊之、花田賢太郎；西川喜代孝（同志社大）]

(2) 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 は小胞体(ER)の膜蛋白質である VAP と結合することにより、ER-Golgi 間のコンタクトサイトにおいて効率よくセラミドを輸送している。従って、CERT と VAP との相互作用を調節することによって、スフィンゴ脂質の合成量を制御できると考えられるが、両者の相互作用を調節するメカニズムが存在するかどうかは明らかになっていなかった。変異 CERT との共免疫沈殿実験を行い、昨年度に同定した CERT の新規のリン酸化サイトがリン酸化されると、CERT-VAP 間の相互作用が増強されることが明らかになった。このリン酸化を通じて、スフィンゴ脂質の合成量を制御している可能性がある。[熊谷圭悟、花田賢太郎]

(3) クラミジア増殖における宿主細胞 CERT の重要性

偏性寄生細菌 *Chlamydia trachomatis* の宿主細胞内増殖において、宿主細胞由来の脂質スフィンゴミエリン (SM) が重要だと考えられてきた。SM は小胞体で合成された後、Brefeldin A (BFA) で阻害を受ける小胞輸送系で他のオルガネラに運ばれることが知られているものの、感染細胞を BFA 処理しても *C. trachomatis* 増殖には影響がない。CERT は SM 前駆体セラミドを小胞体からゴルジ体へと非小胞機構によって輸送する分子である。今回、CERT が *C. trachomatis* 増殖に重要な役割をしていることを見出した。[花田賢太郎；Cherilyn A. Elwell, Joanne N. Engel (UCSF, USA)]

V. 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) mTOR 活性化制御機構の解明

細胞は外環境の変化、特に栄養素状態を感知して、変化に応答した細胞機能の調節を行っている。mTOR は細胞の栄養素感知において重要な役割を担うキナーゼであるが、その活性化制御機構には不明な点が多い。今回我々は遊離アミノ酸に応答した細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇および mTOR の活性化が細胞密度などの環境に影響されることを明らかにした。またこの Ca^{2+} 応答が Gq クラスの三量体型 GTP 結合蛋白質および TRP チャネルを介して起きていることを新たに見いだした。[前濱朝彦、花田賢太郎]

行政検査に関わる業務

(1) TSE 行政検査（ウエスタンブロット法による確認検査）の検査プロトコールの確認、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ウエスタンブロット分析を行った

(H21 年 10 月、H22 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本省へ報告した。[山河芳夫、萩原健一]

(2) TSE 行政検査の外部精度管理を目的とし、食肉衛生検査所で使用されている BSE 検査キット 3 点について、BSE 罹患ウシ検体に対する反応性およびスクレイピー感染マウスの脳乳剤に対する反応性をウシおよびマウスの標準試料を用いて調査し、そのデータを厚生労働省本省へ報告した。[萩原健一；佐多徹太郎（感染病理部）]

(3) 食肉の安全にかかる BSE 関連の文献調査

・諸外国における BSE に関するリスク評価、・BSE 疫学・発生动向とサーベイランス (passive and active)、・屠場摘発例のウシでの病原体の分布、・BSE の実験的伝播 (ウシ、マウス、サル) と実験的伝播例での病原体の分布、・BSE のヒトへの伝播例、・vCJD とヒト遺伝多型の問題、・その他 (BSE agent の株、非定型 BSE など) の文献を 2005-2010 年の過去 5 年間にわたり調査した。調査・要約リストを厚生労働省本省へ報告した。[萩原健一、中村優子、原英之、山河芳夫；飛梅実、黒澤明日香、佐多徹太郎（感染病理部）]

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‘プリオン病について’ 2010. 10. 25 [萩原健一]

その他

(1) 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 (Voyager-DE STR, AXIMA-QIT) の保守、運用を行った。また、消耗品の交換、機器のトラブルへの迅速な対処とともに、プロテオーム研究に必須なデータベース検索ソフトやハードウェアを管理した。主な利用者は、プロテオーム研究に携わる所内 (戸山・村山) の研究者であり、利用者には試料の前処理法、機器の操作法、ソフトウェアの使用法の説明・助言を行った。機器の使用時間 (データベース検索のための使用時間を除く) は、約 5 時間 (Voyager-DE STR) および約 57 時間 (AXIMA-QIT) であった。[大内史

子、萩原健一、花田賢太郎]

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

- 1) Shinkai-Ouchi, F., Yamakawa, Y., Hara, H., Tobiume, M., Nishijima, M., Hanada, K., Hagiwara, K.: Identification and structural analysis of C-terminally truncated collapsin response mediator protein-2 in a murine model of prion diseases. *Proteome Sci.* 8, 53, 2010
- 2) Sato, Y., Shimonohara, N., Hanaki, K., Goto, M., Yamakawa, Y., Horiuchi, M., Takahashi, H., Sata, T., Nakajima, N.: ImmunoAT method: An initial assessment for the detection of abnormal isoforms of prion protein in formalin-fixed and paraffin-embedded tissues. *J. Virol. Methods* 165, 261-267, 2010
- 3) Iwamaru, Y., Imamura, M., Matsuura, Y., Masujin, K., Shimizu, Y., Shu, Y., Kurachi, M., Kasai, K., Murayama, Y., Fukuda, S., Onoe, S., Hagiwara, K., Yamakawa, Y., Sata, T., Mohri, S., Okada, H., Yokoyama, T.: Accumulation of L-type bovine prions in peripheral nerve tissues. *Emerg. Infect. Dis.* 16, 1151-1154, 2010
- 4) Ono, F., Terao, K., Tase, N., Hiyaoka, A., Ohyama, A., Tezuka, Y., Wada, N., Kurosawa, A., Sato, Y., Tobiume, M., Hagiwara, K., Yamakawa, Y., Sata, T.: Experimental transmission of bovine spongiform encephalopathy (BSE) to cynomolgus macaques, a non-human primate. *Jpn. J. Infect. Dis.* 64, 50-54, 2011
- 5) Ono, F., Tase, N., Kurosawa, A., Hiyaoka, A., Ohyama, A., Tezuka, Y., Wada, N., Sato, Y., Tobiume, M., Hagiwara, K., Yamakawa, Y., Terao, K., Sata, T.: Atypical L-type bovine spongiform encephalopathy (L-BSE) transmission to cynomolgus macaques, a non-human primate. *Jpn. J. Infect. Dis.* 64, 81-84, 2011
- 6) Tanaka, M., Hara, H., Nishina, H., Hanada, K., Hagiwara, K., Maehama, T.: An improved method for cell-to-cell transmission of infectious prion. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 397, 505-508, 2010
- 7) Saiki, S., Sasazawa, Y., Imamichi, Y., Kawajiri, S., Fujimaki, T., Tanida, I., Kobayashi, H., Sato, F., Sato, S., Ishikawa, K., Imoto, M., Hattori N.: Caffeine induces apoptosis by enhancement of autophagy via PI3K/Akt/mTOR/p70S6K inhibition. *Autophagy* 7, 176-187,

2011

- 8) Tanida, I., Waguri, S.: Measurement of autophagy in cells and tissues. *Methods Mol. Biol.* 648, 193-214, 2010
- 9) Tanida, I.: Autophagy basics. *Microbiol Immunol.* 55, 1-11, 2011
- 10) Tanida, I.: Autophagosome Formation and Molecular Mechanism of Autophagy. *Antioxid. Redox. Signal.* 14, 2201-2214, 2011
- 11) Rivier, A.S., Castillon, G.A., Michon, L., Fukasawa, M., Romanova-Michaelides, M., Jaensch, N., Hanada, K., Watanabe, R.: Exit of GPI-anchored proteins from the ER differs in yeast and mammalian cells. *Traffic* 11, 1017-33, 2010
- 12) Yamaji, T., Nishikawa, K., Hanada, K.: Transmembrane BAX inhibitor motif containing (TMBIM) family proteins perturb a trans-Golgi network enzyme, Gb3 synthase, and reduce Gb3 biosynthesis. *J. Biol. Chem.* 285, 35505-35518, 2010
- 13) Sugiki, T., Takahashi, H., Nagasu, M., Hanada, K., Shimada, I.: Real-time assay method of lipid extraction activity. *Anal. Biochem.* 399, 162-167, 2010
- 14) Hanada, K.: Intracellular trafficking of ceramide by ceramide transfer protein. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B* 86, 426-437, 2010
- 15) Tuuf, J., Kjellberg, M.A., Molotkovsky, J.G., Hanada, K., Mattjus, P.: The intermembrane ceramide transport catalyzed by CERT is sensitive to the lipid environment. *Biochim. Biophys. Acta* 1808, 229-235, 2011

II. 学会発表

1. 国際学会

- 1) Okemoto-Nakamura, Y., De. Jesus, J., Yong, W. H., Chiocca, E. A., Kornblum, H. I., Nakano, I.: Characterization of maternal embryonic leucine zipper kinase in cancer stem/progenitor cells, AACR 101st Annual Meeting 2010, 2010.4.17-21, Washington DC, U.S.A.
- 2) Iwamaru, Y., Fukuda, S., Imamura, M., Matsuura Y., Masujin, K., Murayama, Y., Shimizu, Y., Kasai, K., Onoe, S., Hagiwara, K., Yamakawa, Y., Sata, T., Mohri, S., Okada, H., Yokoyama, T.: Atypical BSE, Asia-Oceania Symposium on Prion Diseases, 2010.7.24-25, Sapporo, Japan
- 3) Hara, H., Okemoto-Nakamura, Y., Shinkai-Ouchi, F., Yamakawa, Y., Hagiwara, K.: Novel PrP epitope modulating

conformational change from PrP^C to PrP^{Sc}, PRION 2010, 2010.9.8-11, Salzburg, Austria

4) Ono, F., Yamakawa, Y., Tobiume, M., Sato, Y., Katano, H., Hagiwara, K., Itagaki, I., Hiyaoka, A., Komatuzaki, K., Emoto, Y., Shibata, H., Murayama, Y., Terao, K., Yasutomi, Y., Sata, T.: Transmission of classical and atypical (L-type) bovine spongiform encephalopathy (BSE) prions to *Cynomolgus macaques*, PRION 2010, 2010.9.8-11, Salzburg, Austria

5) Tanida, I., Hanada, K.: Stability of luciferase activity during autophagy, 50th Annual Meeting of American Society of Cell Biology, 2010.12.11-17, Philadelphia, U.S.A.

6) Tanida, I.: Autophagic Mechanism and Production of HCV Particles, World Congress of Virus and Infection-2010, 2010.7.30-8.4, Busan, Korea

7) Tanida, I., Fukasawa, M., Ueno, T., Kominami, E., Wakita, T., Hanada, K.: Autophagy and mTor-signaling in production of infectious HCV-particles, Gordon Research Conferences "Autophagy in Stress, Development and Disease", 2010.4.25-30, Barga, Italy

8) Fukasawa, M., Hanada, K., Nishijima, M.: Isolation and characterization of a mammalian cell mutant defective in lipid droplet biogenesis, FASEB Summer Research Conference, Lipid Droplets: Metabolic Consequences of the Storage of Neutral Lipids, 2010.7.25-30, Steamboat, U.S.A.

9) Arnaud, N. M., Dabo, S. J., Mailard, P., Budkowska, A., Kalliampakou, K. I., Mavromara, P., Garcin, D., Hugon, J., Gatignol, A., Shinkai-Ouchi, F., Fukasawa, M., Akazawa, D., Wakita, T., Meurs, E. F.: Hepatitis C virus controls interferon production through PKR activation, 17th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2010.9.10-14, Yokohama, Japan

10) Saito, K., Suzuki, T., Aizaki, H., Hanada, K., Wakita, T., Nishijima, M., Fukasawa, M.: Inhibition of cellular squalene synthase impairs hepatitis C virus proliferation in cultured cells. 17th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2010.9.10-14, Yokohama, Japan

11) Shirasago, Y., Saito, K., Murakami, Y., Fukazawa, H., Suzuki, T., Wakita, T., Hanada, K., Chiba, J., Fukasawa, M.: Isolation of highly infectious hepatitis C virus with adaptive mutations in hepatic cell culture system, The 50th Annual Meeting of the American Society for Cell Biology, 2010.12.11-15, Philadelphia, U.S.A.

12) Yamaji, T., Nishikawa, K., and Hanada, K.:

Globotriaosylceramide (Gb3) is reduced by the expression of hydrophobic polypeptides including TMBIM family: Isolation of Shiga toxin-resistant genes. The 27th Naito Conference on Membrane Dynamics and Lipid Biology [I], 2010.7.1, Sapporo, Japan

13) Yamaji, T., Nishikawa, K., and Hanada, K.: Globotriaosylceramide (Gb3) is reduced by the expression of hydrophobic polypeptides including TMBIM family: Isolation of Shiga toxin-resistant genes. The 28th Naito Conference on Glycan Expression and Regulation [I], 2010.7.29, Kanagawa, Japan

14) Hanada, K.: CERT-dependent trafficking of ceramide, The 27th Naito Conference on Membrane Dynamics and Lipid Biology [I], 2010.6.29-7.2, Sapporo, Japan

15) Kudo, N., Kumagai, K., Matsubara, R., Kobayashi, S., Wakatsuki, S., Hanada, K., Kato, R.: Crystal structures of the CERT START domain in complex with lipid substrates and specific inhibitors provide insights into the molecular mechanisms of ceramide transfer, The 27th Naito Conference on Membrane Dynamics and Lipid Biology [I], 2010.6.29-7.2, Sapporo, Japan

2. 国内学会

1) 原英之、中村優子、大内史子、山河芳夫、萩原健一：PrP^C→PrP^{Sc}構造変換を調節する新規プリオンタンパク質ドメインの解析、第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会合同大会、2010.12.7-10、神戸

2) 齊藤恭子、鈴木哲朗、相崎英樹、花田賢太郎、脇田隆字、西島正弘、深澤征義：Squalene synthase阻害剤のC型肝炎ウイルス増殖阻害機構の解析、第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会合同大会、2010.12.7-10、神戸

3) 谷田以誠、花田賢太郎：オートファジー条件におけるプロテアソームの活性化、第83回日本生化学会大会第33回日本分子生物学会大会合同大会、2010.12.7-10、神戸

4) 白砂圭崇、齊藤恭子、村上裕子、深澤秀輔、鈴木哲朗、脇田隆字、花田賢太郎、西島正弘、深澤征義：感染増殖能が上昇したC型肝炎ウイルス変異株の分離と性状解析、第58回日本ウイルス学会学術集会、2010.11.7-9、徳島

5) 奈良清光、菅野真由美、三ツ木元章、山地俊之、山口芳樹、和栗聡、橋本康弘：Siglec-7を介したU937細胞の細胞死に必要な細胞外領域の同定、日本生化学会東北支部 第76回例会・シンポジウム、2010.5.8、福島

- 6) 奈良清光、三ツ木元章、榎本綾子、菅野真由美、山口芳樹、二川了次、城谷圭朗、山地俊之、山田茜、和栗聡：糖鎖受容体 Siglec-7 を解する細胞死の分子機構の解明、第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会合同大会、2010. 12. 10、神戸
- 7) 前濱朝彦：イノシトールリン脂質による C 型肝炎ウイルス複製過程の制御、第 9 回生命科学研究会、2010. 6. 25-26、つくば
- 8) 河原康一、佐々木雅人、西尾美希、古後龍之介、三森功士、濱田浩一、伊東文祥、佐々木雄彦、前濱朝彦、森正樹、鈴木聡：p53 の制御に関わる新規腫瘍関連遺伝子の同定、第 69 回日本癌学会学術総会、2010. 9. 22-24、大阪
- 9) 前濱朝彦：mTORC1 制御に関与する G タンパク質群の解析、第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会合同大会、2010. 12. 7-10、神戸