

2021年3月19日

細胞内シグナル研究に魅せられて 貝淵弘三 名古屋大学大学院医学系研究科



地中海のイフ島からマルセイユを望む(2005年5月)

略歴



- 1974年4月入学 ～ 1980年3月卒業 神戸大学医学部
- 1980年4月入学 ～ 1984年3月 神戸大学大学院医学研究科（西塚泰美教授）
- 1984年4月～1985年9月 神戸大学医学部・助手（生化学講座）
- 1985年10月～1987年11月 DNAX分子生物学研究所・ポスドク（新井賢一部長）
- 1987年12月～1994年3月 神戸大学医学部・助教・講師・助教授
- 1994年4月～2000年3月 奈良先端科学技術大学院大学・教授（細胞内情報学）
- 2000年4月～2021年3月 名古屋大学大学院医学系研究科・教授（神経情報薬理学）
- 2019年4月～ 藤田医科大学総合医科学研究所・所長

恩師(西塚泰美先生)

何を世界に発信したのか

1970年代、細胞内のシグナル伝達系で最も良く知られており、かつ重要だったのは、アデニル酸シクラーゼ-サイクリックAMP(cAMP)-PKA系であった。



プロテインキナーゼC (PKC)の発見とジアシルグリセロール(DG)による活性化の発見



新しいシグナル伝達系の発見

昭和61年1月 朝日賞受賞

昭和61年6月 日本学士院賞受賞

昭和63年6月 スローン賞 (米国癌研究賞) 受賞

昭和63年11月 文化勲章受章

平成元年9月 ラスカー賞 (米国医学生理学賞) 受賞

平成4年11月 京都賞 (基礎科学部門) 受賞

平成7年3月 ウォルフ賞 (イスラエル国家賞・医学) 受賞



(1932-2004)

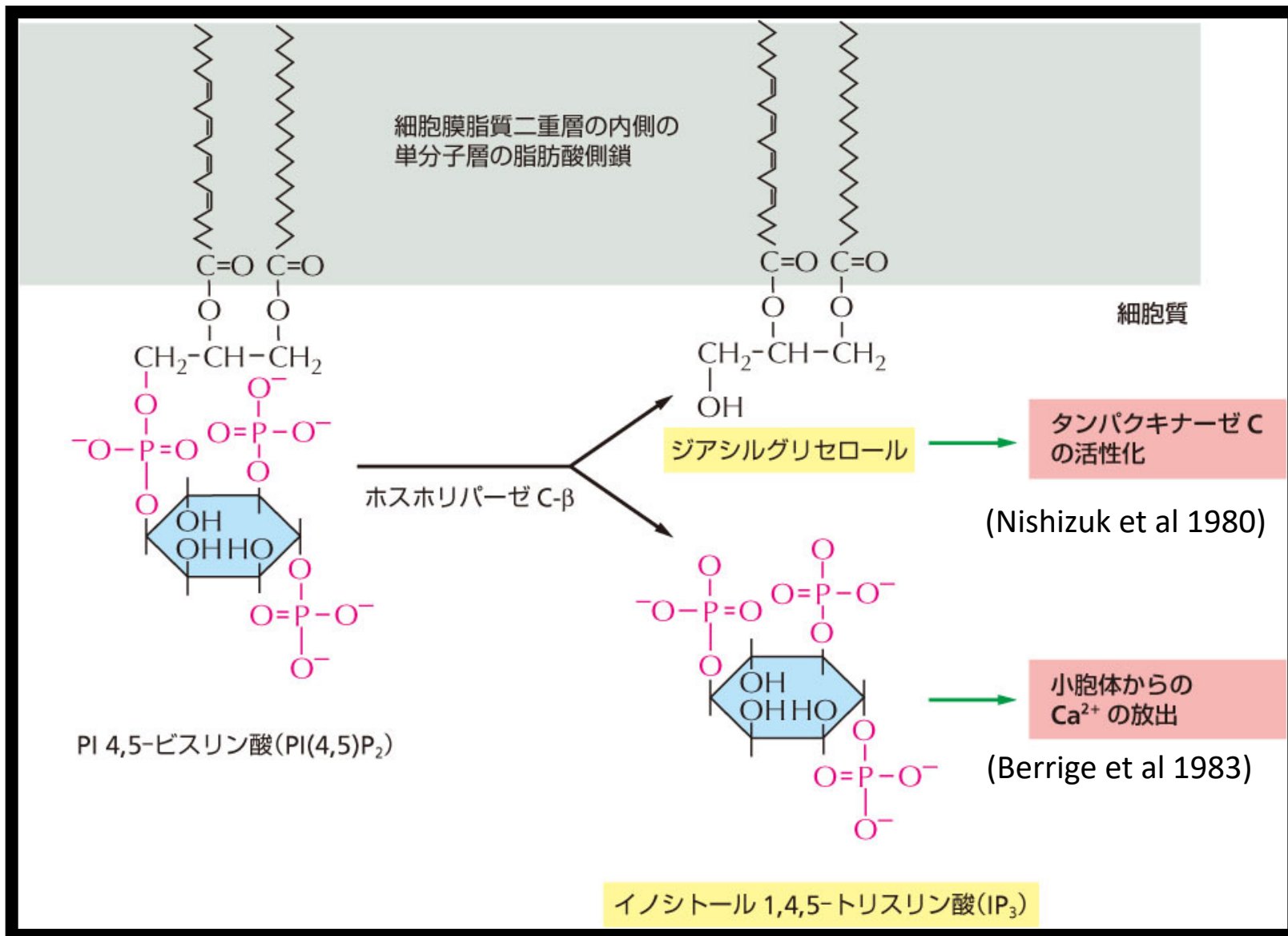


Fig15-38

PKC発見に至る経緯

Ca依存性のプロテアーゼ(カルパイン)により限定分解を受けるプロ酵素を

発見 Studies on a cyclic nucleotide-independent protein kinase and its proenzyme in mammalian tissues. II. Proenzyme and its activation by calcium-dependent protease from rat brain. Inoue, M et al : **J Biol Chem** : **252** : **7610-6** : **1977** 被引用数**481**

プロ酵素と思われたこの酵素が、カルパインでなくても膜脂質によって活性化されることを発見 Calcium-dependent activation of a multifunctional protein kinase by membrane phospholipids. Takai, Y et al. **J Biol Chem** : **254** : **3692-5** : **1979** 被引用数**1053**

この酵素がリン脂質の存在下にDGによって活性化されることを発見 PKCと命名 Activation of calcium and phospholipid-dependent protein kinase by diacylglycerol, its possible relation to phosphatidylinositol turnover. Kishimoto, A et al **J Biol Chem** : **255** : **2273-6** : **1980** 被引用数**1238**

PKCが発ガンプロモーターのホルボールエステルによって直接活性化されることを発見 Direct activation of calcium-activated, phospholipid-dependent protein kinase by tumor-promoting phorbol esters. Castagna, M et al. **J Biol Chem** : **257** : **7847-51** : **1982** 被引用数**4616**

膜透過性の合成 DG を用いて PKC が細胞レベルで活性化されることを証明 Synergistic functions of protein phosphorylation and calcium mobilization in platelet activation. Kaibuchi, K et al. **J Biol Chem** : **258** : **6701-4** : **1983** 被引用数**727**

ホルボールエステル(TPA)は直接PKCを活性化した

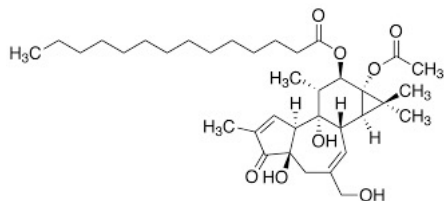
THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY
Vol. 257, No. 13, Issue of July 10, pp. 7847-7851, 1982
Printed in U.S.A.

Direct Activation of Calcium-activated, Phospholipid-dependent Protein Kinase by Tumor-promoting Phorbol Esters*

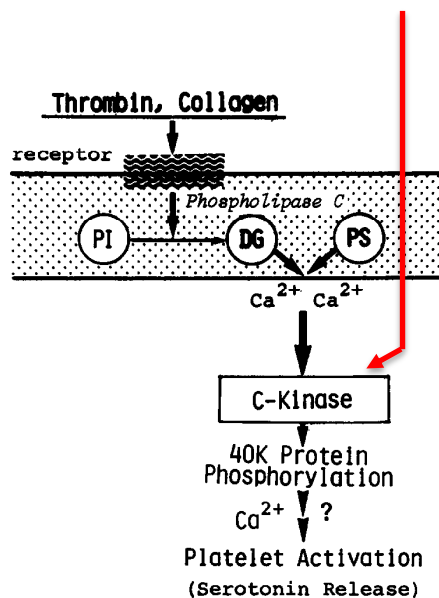
(Received for publication, December 15, 1981)

Monique Castagna†, Yoshimi Takai, Kozo Kaibuchi, Kimihiko Sano, Ushio Kikkawa, and Yasutomi Nishizuka§

From the Department of Biochemistry, Kobe University School of Medicine, Kobe 650 and the Department of Cell Biology, National Institute for Basic Biology, Okazaki 444, Japan



12-O-テトラデカノイルホルボール 13-アセタート (12-O-Tetradecanoylphorbol 13-acetate: TPA)



TPAはPKCを直接活性化する

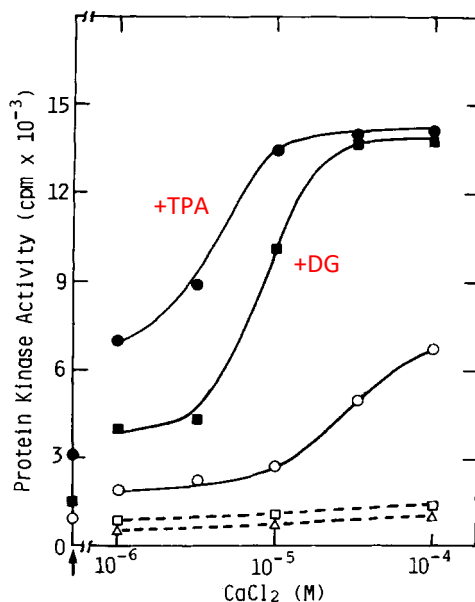


FIG. 1. Activation of protein kinase C by TPA and unsaturated diacylglycerol at various concentrations of CaCl₂. Protein

TPAは植物由来のジテルペンで強力な発がんプロモーターであることが知られていたが作用機構は全く不明だった。

血小板をTPAで刺激するとPKCの基質がリン酸化される

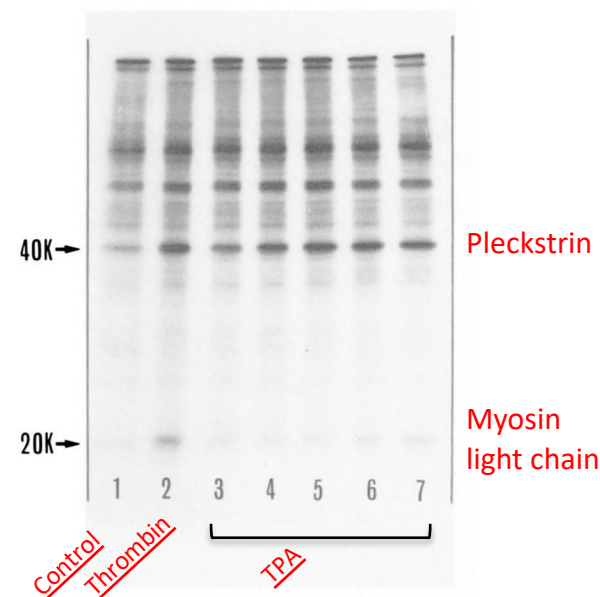


FIG. 3. Autoradiograph of TPA-induced platelet protein phosphorylation. The platelets, which were labeled with ³²P_i, were

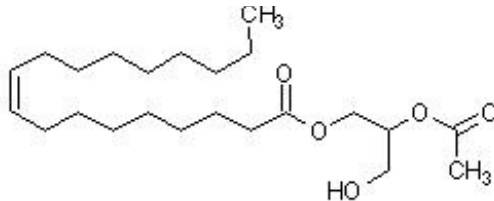
現在ではPKCの下流のシグナルを活性化させるための試薬としてもよく用いられている。

OAGは細胞膜を透過してPKCを活性化した

Synergistic Functions of Protein Phosphorylation and Calcium Mobilization in Platelet Activation*

(Received for publication, February 28, 1983)

Kozo Kaibuchi,† Yoshimi Takai,
Makoto Sawamura, Masahiko Hoshijima,
Takashi Fujikura,§ and Yasutomi Nishizuka



1-Oleoyl-2-acetyl-glycerol (OAG)
Cell-permeable PKC activator

OAGはPKCを直接活性化する

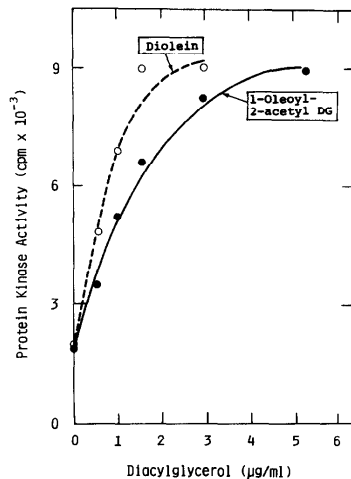


Figure 3. Activation of C-kinase by synthetic diacylglycerol in vitro. A homogenous preparation of C-kinase was assayed at 4×10^{-6} M CaCl_2 in the presence of various amounts of either dioleoin or 1-oleoyl-2-acetyl-glycerol and a fixed amount of phospholipid. Other detailed conditions were similar to those specified earlier (11). 1-Oleoyl-2-acetyl DG, 1-oleoyl-2-acetyl-glycerol.

THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY
Vol. 258, No. 11, Issue of June 10, pp. 6701-6704, 1983
Printed in U.S.A.

OAGは血小板に取り込まれてリン酸化される

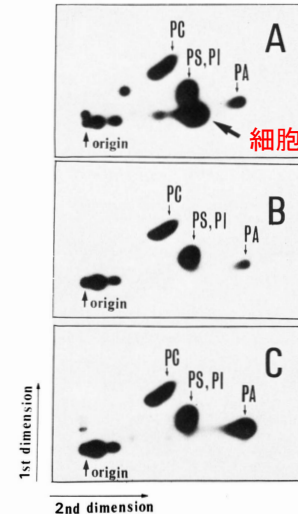
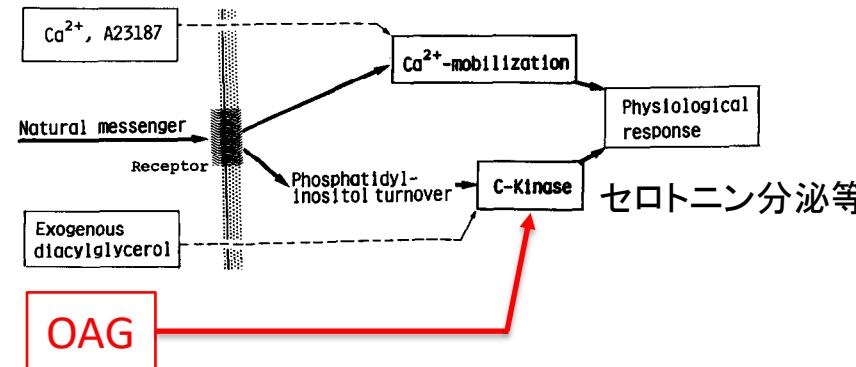


FIG. 2. Autoradiograph of two-dimensional thin layer chromatograph of ^{32}P -labeled phospholipids of platelets. The platelets prelabeled with ^{32}P were stimulated at 37°C for 3 min by 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ of OAG or 0.2 unit/ml of thrombin as indicated. The final concentration of dimethylsulfoxide was 0.1%. Thin layer chromatograph and autoradiograph were made as described under "Experimental Procedures." The spot shown by an arrow indicates 1-oleoyl-2-acetyl-glycerol-3-phosphoric acid. PC, PS, PI, and PA indicate phosphatidylcholine, phosphatidylserine, phosphatidylinositol, and phosphatidic acid, respectively. A, with OAG; B, control; C, with thrombin.



(Kaibuchi et al., Cell Calcium 1982; Kaibuchi et al. J Biol Chem 1983)

THE ROLE OF PROTEIN KINASE-C IN CELL-SURFACE SIGNAL TRANSDUCTION AND TUMOR PROMOTION

694

REVIEW ARTICLE

NATURE VOL. 308 19 APRIL 1984

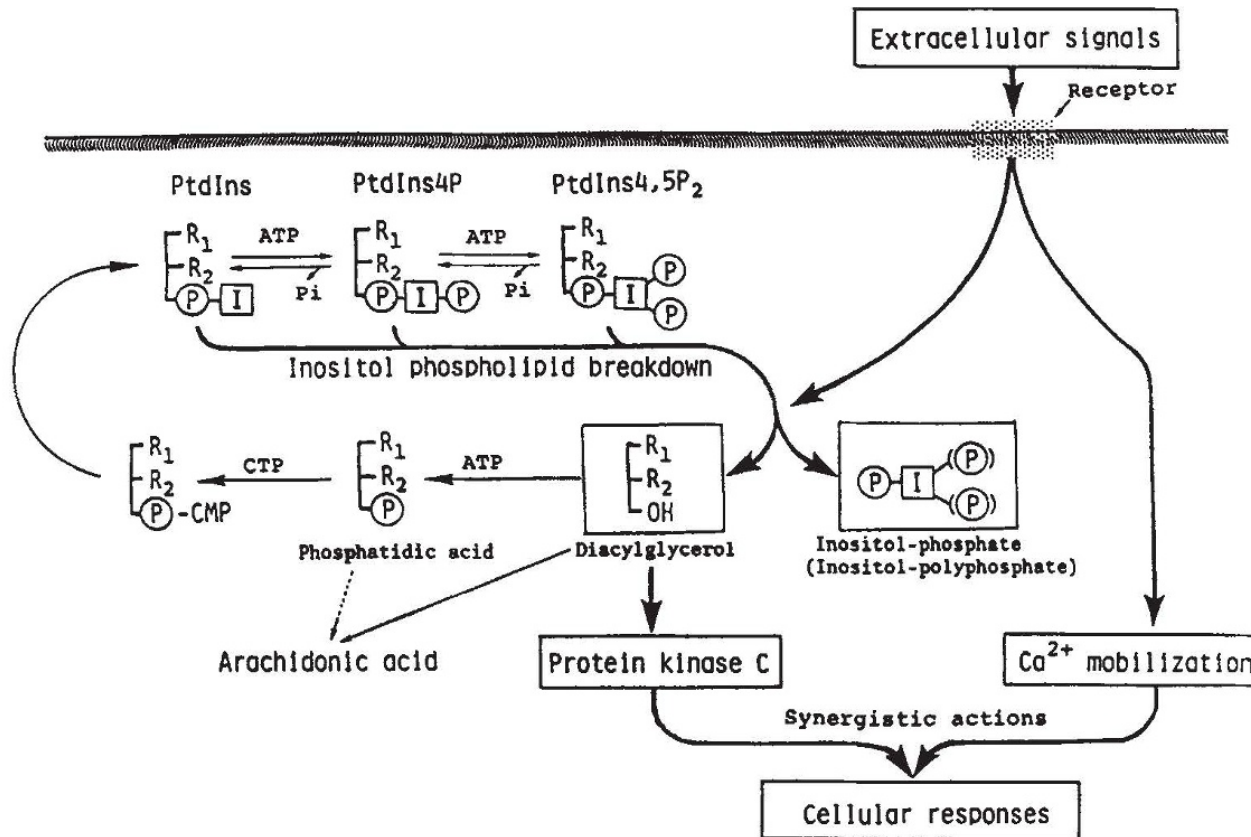



Fig. 1 Inositol phospholipid turnover and signal transduction. PtdIns, phosphatidylinositol; PtdIns4P, phosphatidylinositol-4-phosphate; PtdIns4,5P₂, phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate; R₁ and R₂, fatty acyl groups; I, inositol; and P, phosphoryl group.

西塚先生の言葉

百メートルを十秒で走る人に勝つには、どうすればいいか。との問いに、

西塚先生の答えは

「十秒前に走りだせばいい。」

『ほかの人が目を付ける前に
研究をスタートさせ、百倍汗をかける』

「教科書に残る仕事をめざせ」
「点ではなく線になる仕事」



(1981年春長島温泉にて)

細胞増殖制御におけるPKCの役割は？



PKCは Ca^{2+} と相乗的に作用して末梢リンパ球の増殖を促進する

Protein Kinase C and Calcium Ion in Mitogenic Response of Macrophage-depleted Human Peripheral Lymphocytes*

(Received for publication, September 17, 1984)

Kozo Kaibuchi†, Yoshimi Takai, and
Yasutomi Nishizuka

From the Department of Biochemistry, Kobe University
School of Medicine, Kobe 650, and the Department of Cell
Biology, National Institute for Basic Biology, Okazaki 444,
Japan

被引用数 238

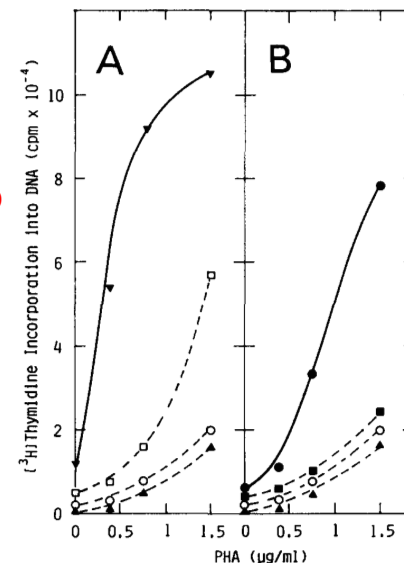


FIG. 4. Synergistic effects of A23187 and TPA or OAG on PHA-induced DNA synthesis in macrophage-depleted peripheral lymphocytes. Macrophage-depleted peripheral lymphocytes

PKCは線維芽細胞で癌遺伝子c-mycの発現に関与する

THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY
© 1986 by The American Society of Biological Chemists, Inc.

Vol. 261, No. 3, Issue of January 25, pp. 1187-1192, 1986
Printed in U.S.A.

Possible Involvement of Protein Kinase C and Calcium Ion in Growth Factor-induced Expression of c-myc Oncogene in Swiss 3T3 Fibroblasts*

(Received for publication, June 19, 1985)

Kozo Kaibuchi, Terutaka Tsuda, Akira Kikuchi, Tetsuji Tanimoto, Takayuki Yamashita, and
Yoshimi Takai†

From the Department of Biochemistry, Kobe University School of Medicine, Kobe 650, Japan

被引用数 262

細胞膜(受容体)から核(遺伝子発現)にどのようなメカニズムでシグナルが伝わるの

略歴

1974年4月入学 ～ 1980年3月卒業 神戸大学医学部

1980年4月入学 ～ 1984年3月 神戸大学大学院医学研究科（西塚泰美教授）

1984年4月～1985年9月 神戸大学医学部・助手（生化学講座）

1985年10月～1987年11月 DNAX分子生物学研究所・ポスドク（新井賢一部長）

1987年12月～1994年3月 神戸大学医学部・助教・講師・助教授

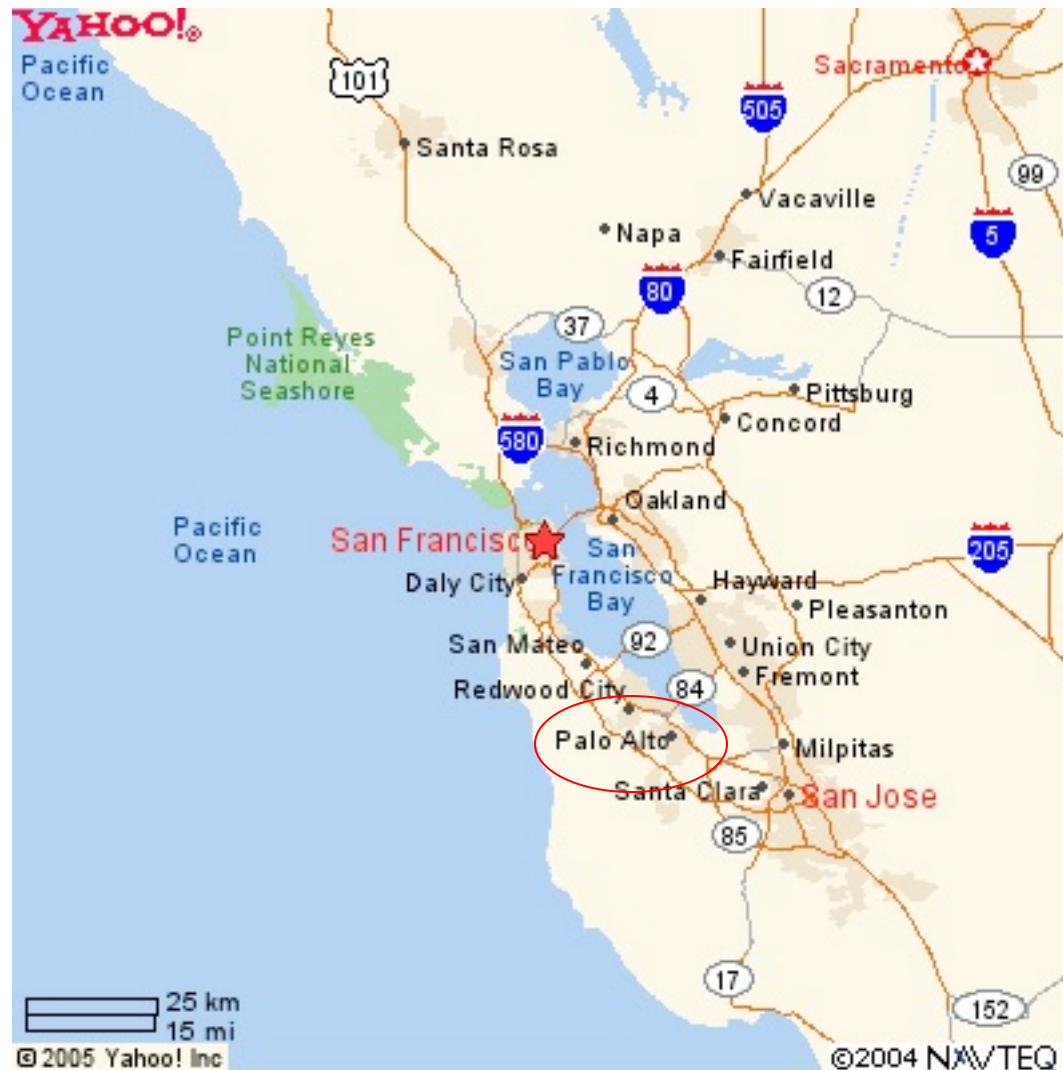
1994年4月～2000年3月 奈良先端科学技術大学院大学・教授（細胞内情報学）

2000年4月～2021年3月 名古屋大学大学院医学系研究科・教授（神経情報薬理学）

2019年4月～ 藤田医科大学総合医科学研究所・所長

日本は分子生物学の黎明期。本場のアメリカ西海岸で最先端の技術を学びたい。
新井賢一先生的情熱に心動かされるも、Harold Varmus (c-srcを発見し
後のノーベル賞受賞者)の誘いを断ったのが気がかり。

1985年 アメリカ カリフォルニア州パロアルト市 分子生物学を学ぶ



パロアルト市周辺 スタンフォード大学/DNAX 分子生物学研究所界限

著作権の都合により画像を削除しました。

スタンフォード大学



DNAXと新井賢一部長（当時）



1981年コーンバーグやポール・バーグによって設立されたバイオベンチャー型研究所。数々のサイトカインの発見により、80年代に免疫研究のメッカのひとつになる。



(1942-2018)

1967年 東京大学医学部卒
74-76年 東大医科研助手
77-80年 スタンフォード大学
81-90年 DNAX分子生物部部長
91年-03年 東大医科研教授
04年- 東京都臨床研所長

Let's begin immediately!

DNAX時代の研究(1985-87年)

- C-キナーゼの変異体を多数作成して恒常活性型を得て、C-キナーゼが*c-fos*などの遺伝子発現に参与することを証明———遺伝子操作技術の修得
- 酵母を用いて、癌遺伝子Rasの生理機能を解析———Rasを含む癌遺伝子の機能が分からなかった時代。分子遺伝学に触れる
- 研究室間の障壁のないオープンな雰囲気を知る
- 自由にdiscussion する楽しさを知る



PKCのジアシルグリセロール結合部位の欠失変異体は恒常活性型キナーゼになりc-fos-CATを活性化できる

THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY
© 1989 by The American Society for Biochemistry and Molecular Biology, Inc.

Vol. 264, No. 23, Issue of August 15, pp. 13489-13496, 1989
Printed in U.S.A.

Molecular Genetic Analysis of the Regulatory and Catalytic Domains of Protein Kinase C*

(Received for publication, November 11, 1988)

Kozo Kaibuchi†, Yasuo Fukumoto, Naohisa Oku, and Yoshimi Takai

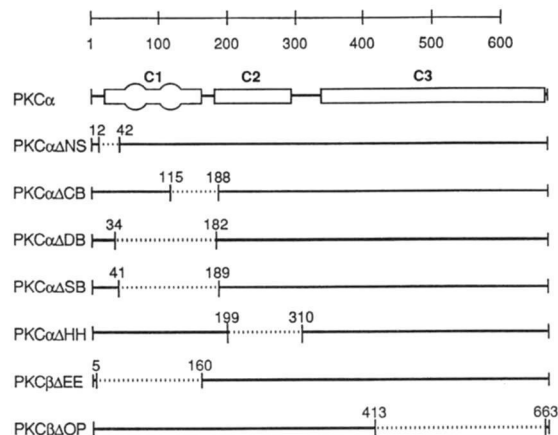
From the Department of Biochemistry, Kobe University School of Medicine, Kobe 650, Japan

Ken-ichi Arai and Masa-aki Muramatsu

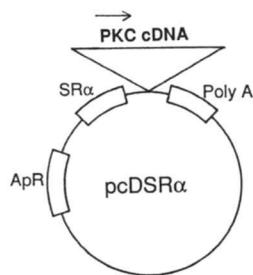
From the Department of Molecular Biology, DNAX Research Institute of Molecular and Cellular Biology, Palo Alto, California 94304

PKCの様々な欠失変異体を作製

A



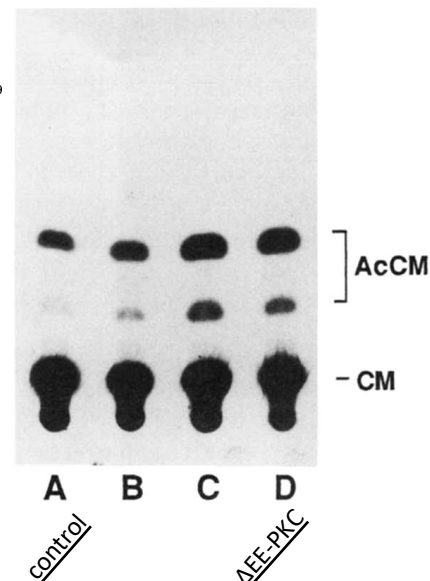
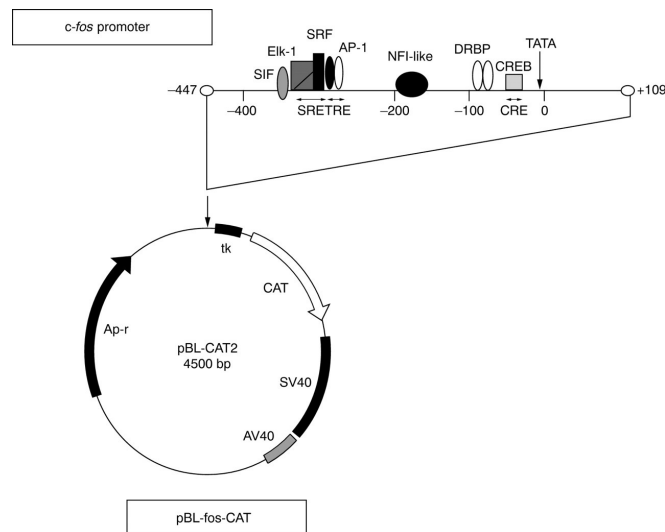
B



PKCのDG結合部位の欠失
体は恒常活性型キナーゼ
る

PKC constructs	Protein kinase activity eluted with: 90 mM NaCl		Prot elut
	PS + Ca ²⁺ + TPA	EGTA	
			cpm
pcDSRα	29,200	530	1
SRαPKCα	268,760	1,150	2
SRαPKCβ	278,730	1,350	2
SRαPKAC	29,360	450	2
SRαPKCαΔNS	28,730	480	2
SRαPKCαΔCB	29,650	510	4
SRαPKCαΔDB	29,370	490	6
SRαPKCαΔSB	30,020	500	41,910
SRαPKCαΔHH	28,740	480	119,250
SRαPKCβΔEE	29,240	440	40,870
SRαPKCβΔOP	29,650	570	15,700

恒常活性型Cキナーゼはc-fos-CATを活性化す
る



略歴

1974年4月入学 ～ 1980年3月卒業 神戸大学医学部

1980年4月入学 ～ 1984年3月 神戸大学大学院医学研究科（西塚泰美教授）

1984年4月～1985年9月 神戸大学医学部・助手（生化学講座）

1985年10月～1987年11月 DNAX分子生物学研究所・ポスドク（新井賢一部長）

1987年12月～1994年3月 神戸大学医学部・助教・講師・助教授

1994年4月～2000年3月 奈良先端科学技術大学院大学・教授（細胞内情報学）

2000年4月～2021年3月 名古屋大学大学院医学系研究科・教授（神経情報薬理学）

2019年4月～ 藤田医科大学総合医科学研究所・所長

神戸大学時代の研究 (高井研究室、1988-93年)

- 細胞増殖因子から遺伝子発現へのシグナル——細胞膜から核へのシグナル伝達機構。Rasの作用機構の解明
- 低分子量GTP結合タンパク質の機能解析



(Fred Wittinghofer 博士を迎えて)

おそらく一生で
一番働いた



低分子量GTP結合タンパク質ファミリー



細胞増殖因子はどのようなメカニズムで*c-myc*, *c-fos*などの遺伝子発現を誘導するのか？



活性型のRaf-キナーゼは*c-fos*遺伝子のプロモーターを活性化する

Activation of the serum response element and 12-*O*-Tetradecanoylphorbol-13-acetate response element by the activated *c-raf*-1 protein in a manner independent of protein kinase C. **Kaibuchi, K.**, Fukumoto, Y., Oku, N., Hori, Y., Yamamoto, T., Toyoshima, K., and Takai, Y. *J. Biol. Chem.*, 264, 20855-20858 (1989) 被引用数 75

活性型のRasは*c-fos*遺伝子のプロモーターを活性化する

Activation of the *c-fos* serum-response element by the activated *c-Ha-ras* protein in a manner independent of protein kinase C and cAMP-dependent protein kinase. Fukumoto, Y., **Kaibuchi, K.**, Oku, N., Hori, Y., and Takai, Y. *J. Biol. Chem.*, 265, 774-780 (1990) 被引用数 64

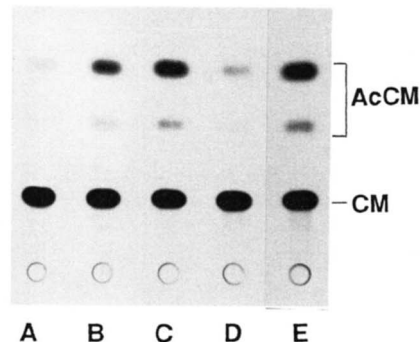
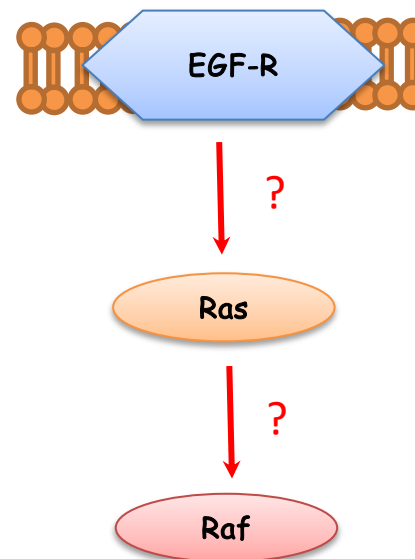


FIG. 1. Activation of *c-fos*CAT by cotransfection with the activated *c-raf*-1 cDNA to NIH/3T3 cells. *c-fos*CAT and pTKGH were cotransfected with pCOMlu or pCORAF to NIH/3T3 cells as indicated. TPA or Bt₂cAMP was added to the cells transfected with *c-fos*CAT and pTKGH alone 8 h before the harvest of the cells as indicated. CAT activity and growth hormone level were then assayed. A, control; B, stimulated with 2 mM Bt₂cAMP; C, stimulated with 100 nM TPA; D, with pCOMlu; E, with pCORAF. CM and AcCM represent chloramphenicol and its acetylated forms, respectively.



RasはRafを活性化して
遺伝子発現を制御するのではと思いつく

Rafを免疫沈降して
Rasが共沈降するかどうか調べることを提案

諸般の事情で断念する

世界に先駆けてRasのターゲットを取ることを目指した

RasがERK (MAPK)を活性化する系を開発して、Rasのターゲット (REKS)を同定した。

Proc. Natl. Acad. Sci. USA
Vol. 90, pp. 975-979, February 1993
Biochemistry

A protein factor for *ras* p21-dependent activation of mitogen-activated protein (MAP) kinase through MAP kinase kinase

(extracellular signal-regulated kinase/mitogen-activated protein kinase kinase/*Xenopus* oocytes)

TAKAHITO ITOH*, KOZO KAIBUCHI*, TADAYUKI MASUDA*, TAKESHI YAMAMOTO*, YOSHIHARU MATSUURA†, AKIO MAEDA*, KAZUYA SHIMIZU*, AND YOSHIMI TAKAI*‡

*Department of Biochemistry, Kobe University School of Medicine, Kobe 650, Japan; and †Department of Veterinary Science, National Institute of Health, Tokyo 208, Japan

被引用数 69

1000匹以上のカエルの卵からRasのターゲットを精製した。

THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY
© 1995 by The American Society for Biochemistry and Molecular Biology, Inc.

Vol. 270, No. 6, Issue of February 10, pp. 2460-2465, 1995
Printed in U.S.A.

Purification and Characterization of REKS from *Xenopus* Eggs

IDENTIFICATION OF REKS AS A Ras-DEPENDENT MITOGEN-ACTIVATED PROTEIN KINASE KINASE*

(Received for publication, October 4, 1994, and in revised form, November 8, 1994)

Shinya Kuroda§¶, Kazuya Shimizu§¶, Bunpei Yamamori§¶, Shuji Matsuda§¶, Katsunori Imazumi§¶, Kozo Kaibuchi§¶**, and Yoshimi Takai§¶‡‡

被引用数 20

REKSはB-Rafのalternative splice formだった



黒田君

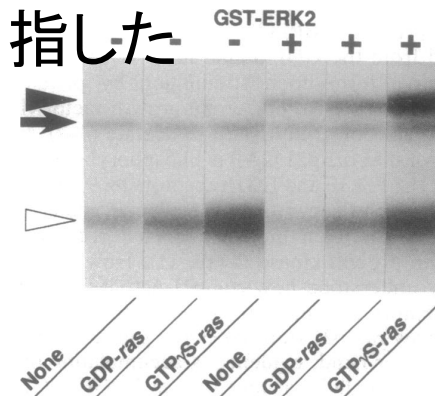


FIG. 1. Ki-ras p21-dependent activation of *Xenopus* MAP kinase and GST-ERK2 in the presence of the cytosol fraction of *Xenopus* oocytes. The cytosol fraction (200 μ g of protein) of immature oocytes was incubated for 10 min at 30°C with the GDP-bound or GTP[γ S]-bound form of Ki-ras p21 in the presence or absence of GST-ERK2 (500 ng of protein). The MAP kinase activity was detected by the in-gel kinase assay. Open and solid arrowheads indicate positions of *Xenopus* MAP kinase and GST-ERK2, respectively. Solid arrow indicates position of unidentified protein kinase with a M_r of \approx 60,000. Results are representative of three independent experiments.

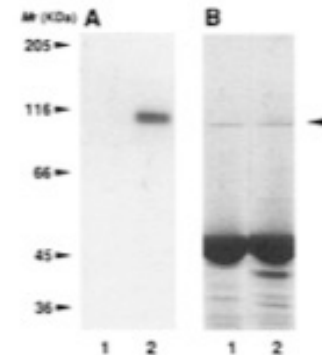


FIG. 4. Phosphorylation of affinity-purified REKS. The eluate fraction of the GTP- γ S-GST-Ha-Ras-coupled glutathione-agarose column chromatography or of the GDP-GST-Ha-Ras-coupled glutathione-agarose column chromatography was incubated with 10 μ M [γ - 32 P]ATP (50,000 cpm/pmol) for 30 min at 30°C, and the reaction was stopped by the addition of Laemmli's sample buffer. The sample was then subjected to SDS-PAGE (10% polyacrylamide gel) followed by autoradiography. A, autoradiography; B, silver staining. Lane 1, the eluate fraction of the GDP-GST-Ha-Ras-coupled glutathione-agarose column chromatography; lane 2, the eluate fraction of the GTP- γ S-GST-Ha-Ras-coupled glutathione-agarose column chromatography (affinity purified REKS). An arrowhead indicates the 98-kDa protein. The protein markers used were the same as those shown in the legend to Fig. 3 except that myosin ($M_r = 205,000$) was used. The results shown are representative of three independent experiments.

細胞増殖因子はRas/Raf/MAPKK/MAPK経路で*c-myc*, *c-fos*などの遺伝子発現を誘導する

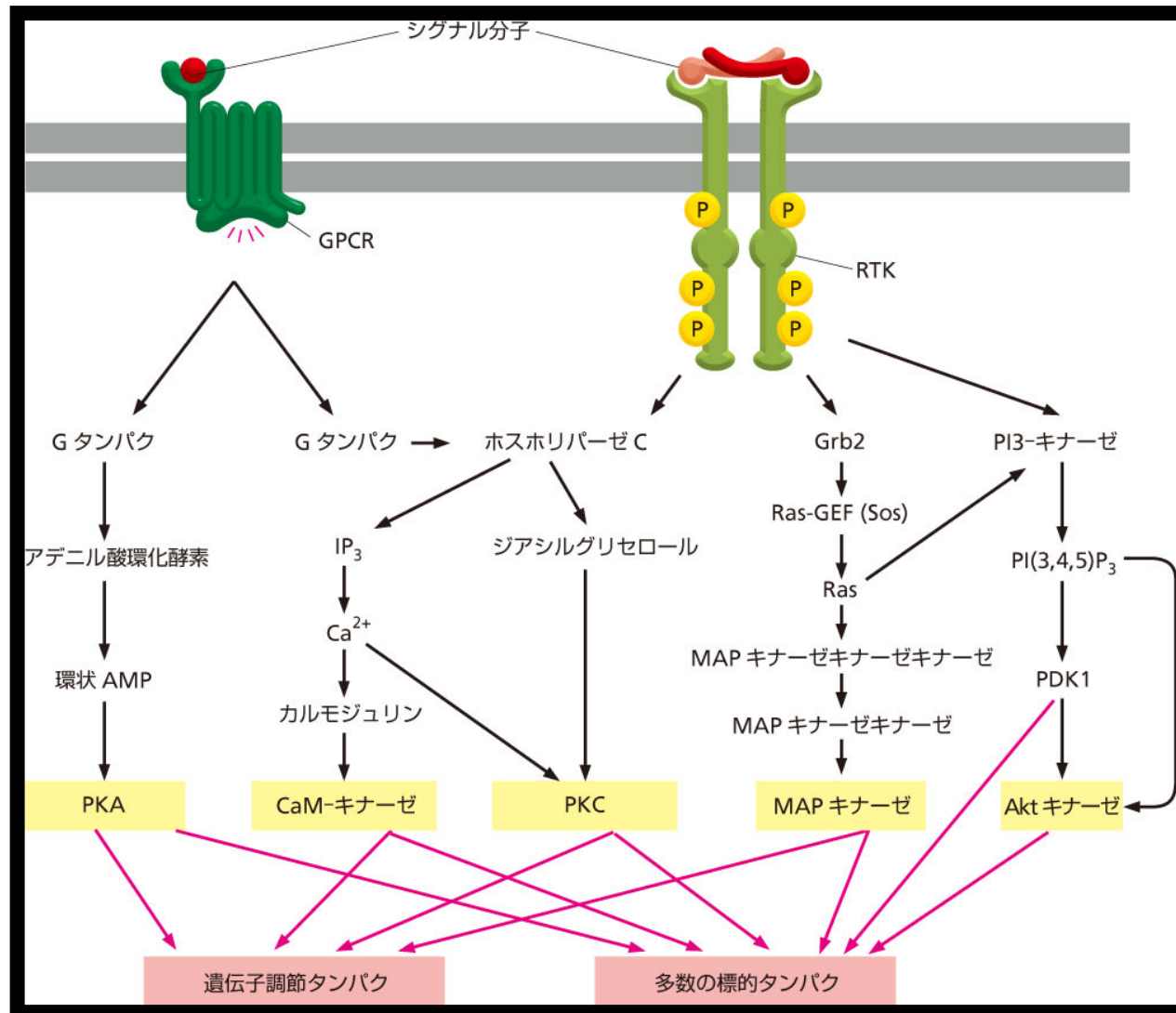


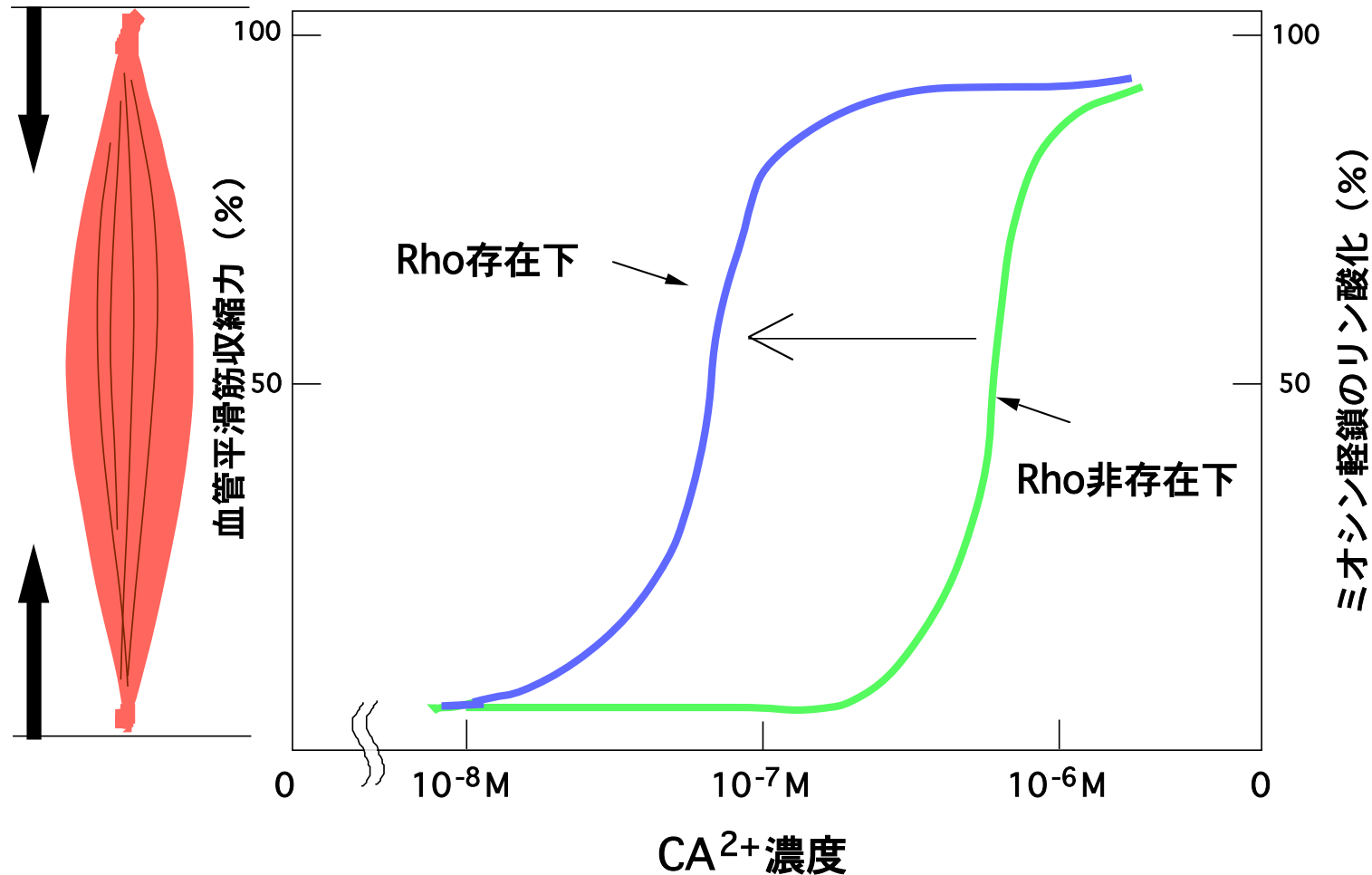
Fig15-66

Complexes of Ras-GTP with Raf-1 and mitogen-activated protein kinase kinase. Moodie SA., et al, Science 260, 1658-1661 (1993) 被引用数 896

神戸大学時代の研究 (高井研究室、1988-93年)

- 細胞増殖因子から遺伝子発現へのシグナル——膜から核へのシグナル伝達機構。
Rasの作用機構の解明
- 低分子量GTP結合タンパク質(Rap1, Rab, **Rho**)の機能解析

低分子量GTP結合蛋白質Rhoは平滑筋収縮の「Ca²⁺感受性」を増大させる



Molecular cloning and characterization of a novel type of regulatory protein (GDI) for the *rho* proteins, *ras* p21-like small GTP-binding proteins. Fukumoto, Y., et al, ***Oncogene***, 5, 1321-1328 (1990) 被引用数 230

Involvement of Rho p21 in the GTP-enhanced calcium-ion sensitivity of smooth muscle contraction

Hirata K, et al J Biol Chem 267, 8719-22, 1992 (May) 被引用数 399

Rho familyは細胞骨格と接着を制御する

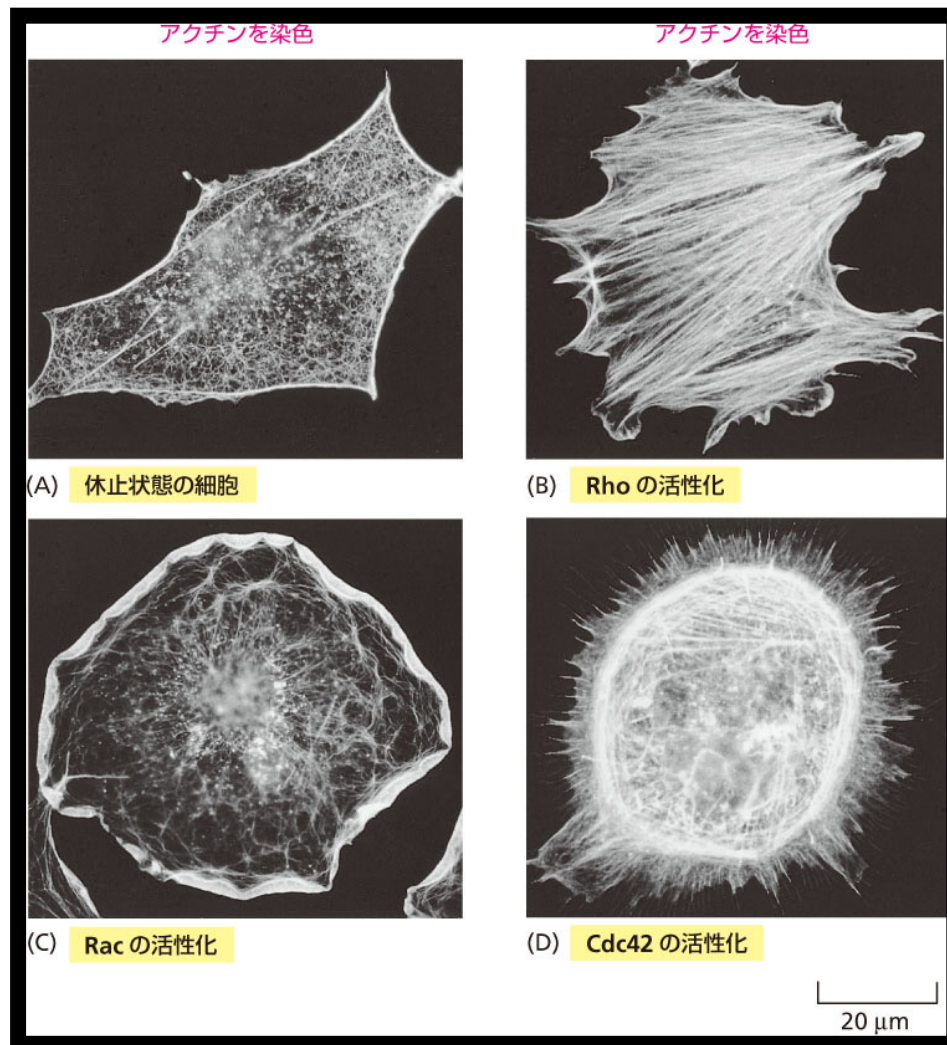


Fig16-97



Alan Hall
(1962-2015)

The small GTP-binding protein Rho regulates the assembly of focal adhesions and actin stress fibers in response to growth factors

Ridley A, Hall A, Cell 70,389-399, 1992 (August) 被引用数 2994 (細胞の生物学) Newton Press

略歴

1974年4月入学 ～ 1980年3月卒業 神戸大学医学部

1980年4月入学 ～ 1984年3月 神戸大学大学院医学研究科（西塚泰美教授）

1984年4月～1985年9月 神戸大学医学部・助手（生化学講座）

1985年10月～1987年11月 DNAX分子生物学研究所・ポスドク（新井賢一部長）

1987年12月～1994年3月 神戸大学医学部・助教・講師・助教授

1994年4月～2000年3月 奈良先端科学技術大学院大学・教授（細胞内情報学）

2000年4月～2021年3月 名古屋大学大学院医学系研究科・教授（神経情報薬理学）

2019年4月 医科大学総合医科学研究所・所長



希望と不安を胸に新天地（新設の大学院大学）へ

奈良先端科学技術大学院大学時代の研究(1994-2000年)

- 低分子量GTP結合タンパク質の機能解析
- Rhoファミリーによる細胞骨格・接着の制御機構

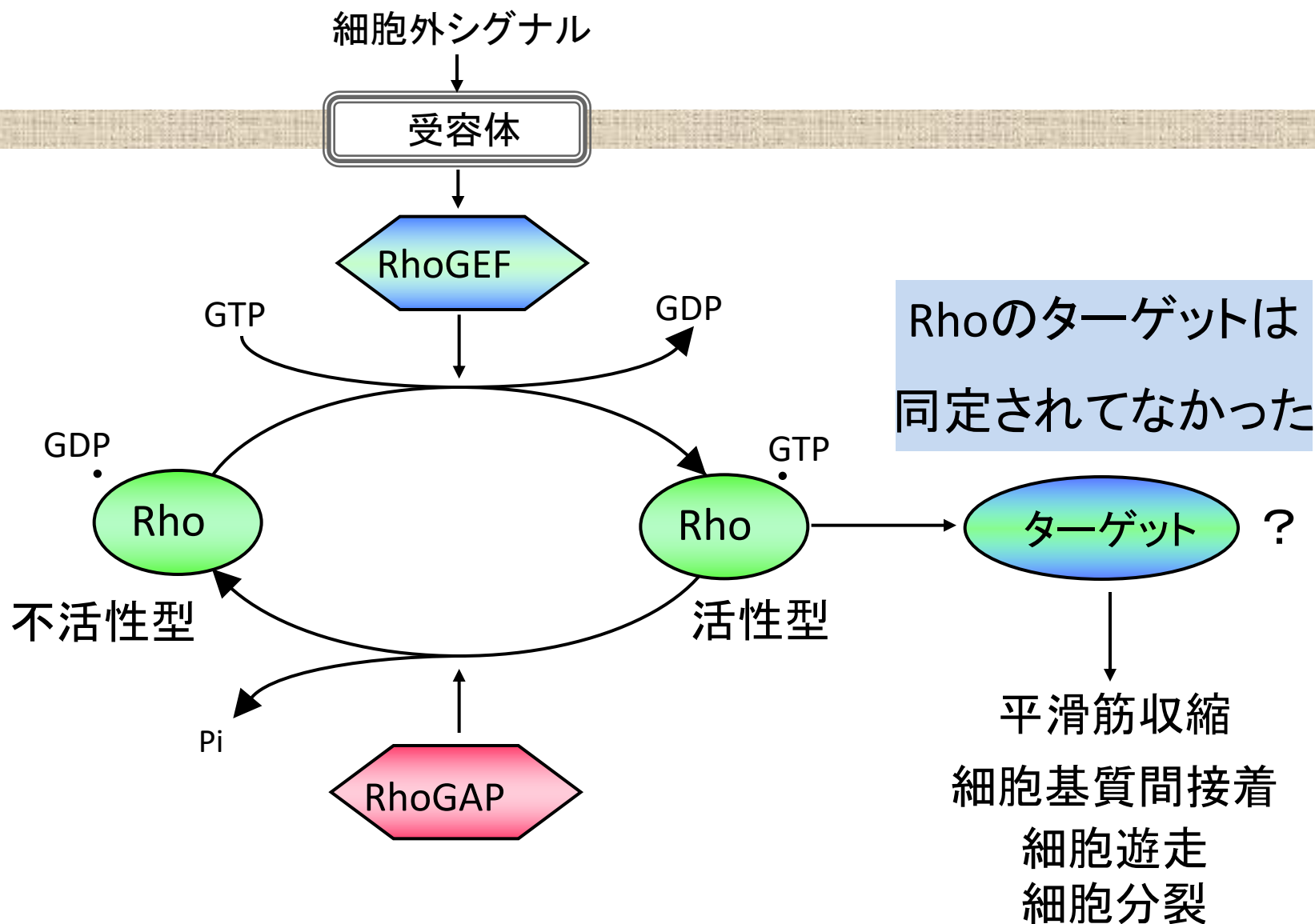


1995年3月



1995年12月

Rho を介するシグナル伝達機構



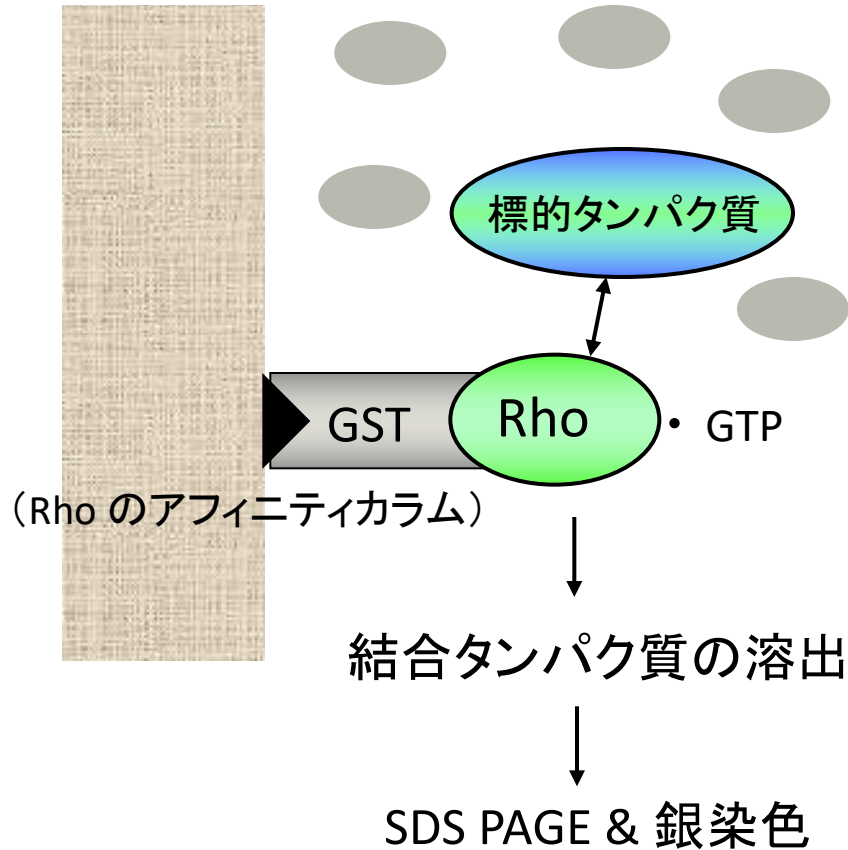
(Hirata et al. J Biol Chem 1992; Ridley et al. Cell 1992)



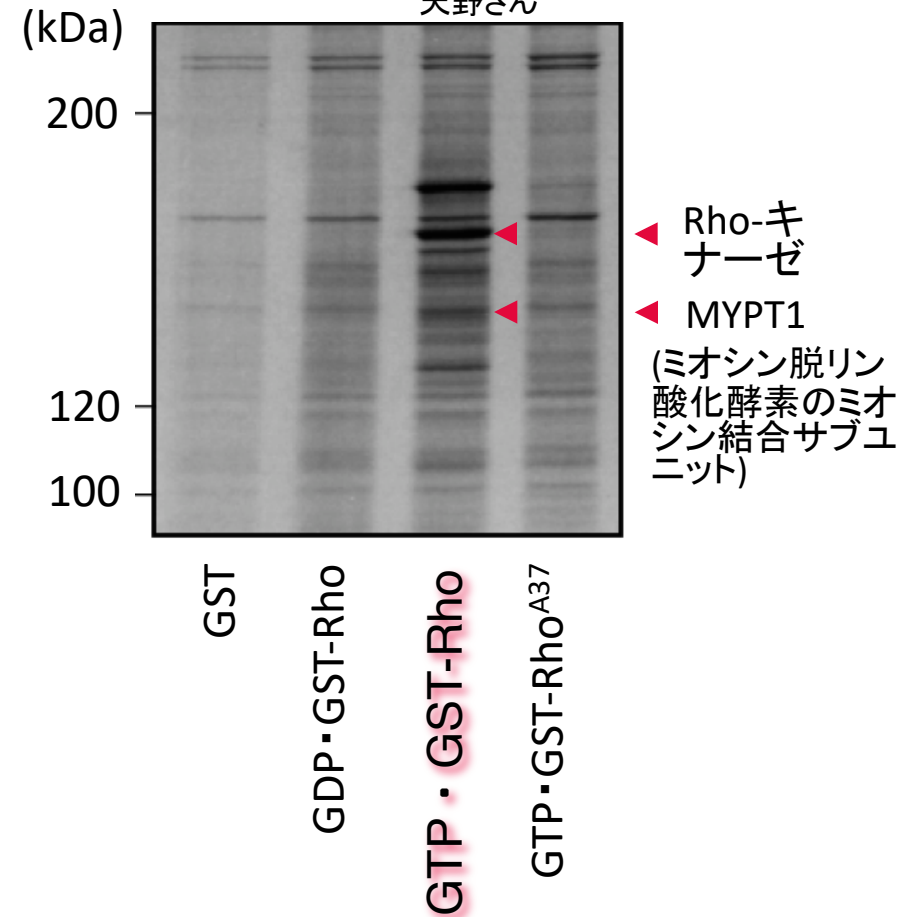
中福さん

Rho の標的タンパク質の同定

牛脳の抽出液



天野さん



(Amano et al. Science 1996; Matsui et al. EMBO J 1996; Kimura et al. Science 1996)

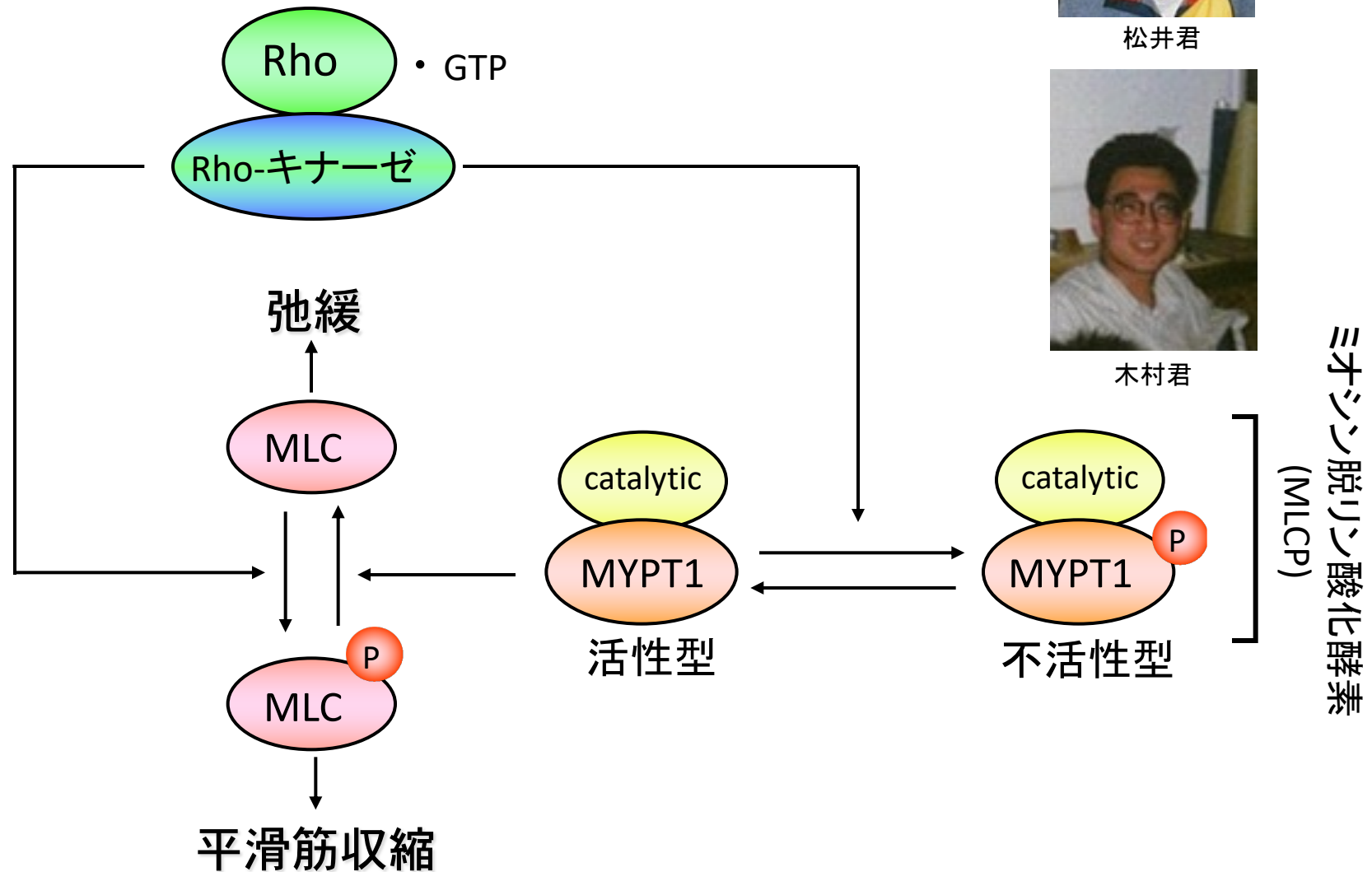
Rho/Rho-キナーゼ 経路によるミオシン軽鎖 (MLC) のリン酸化制御機構



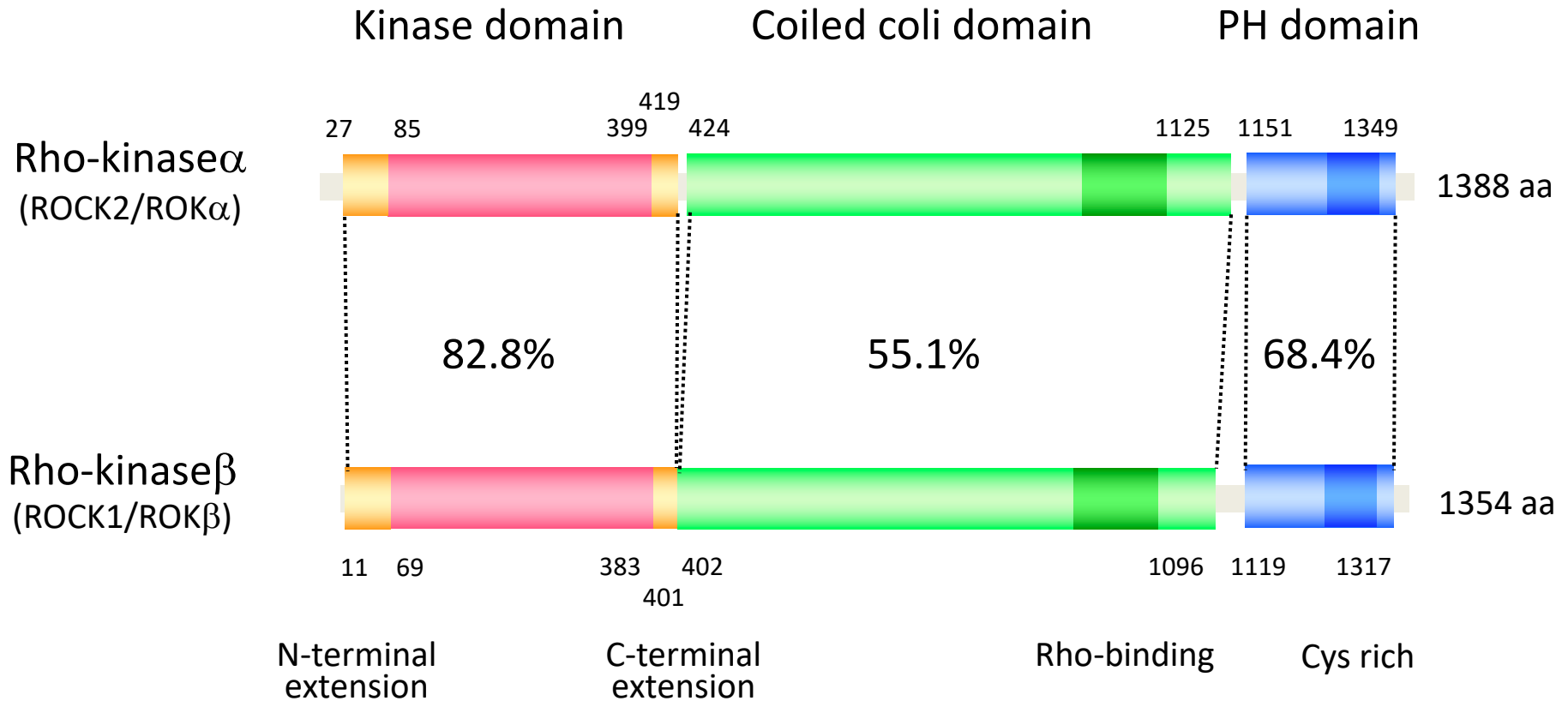
松井君



木村君

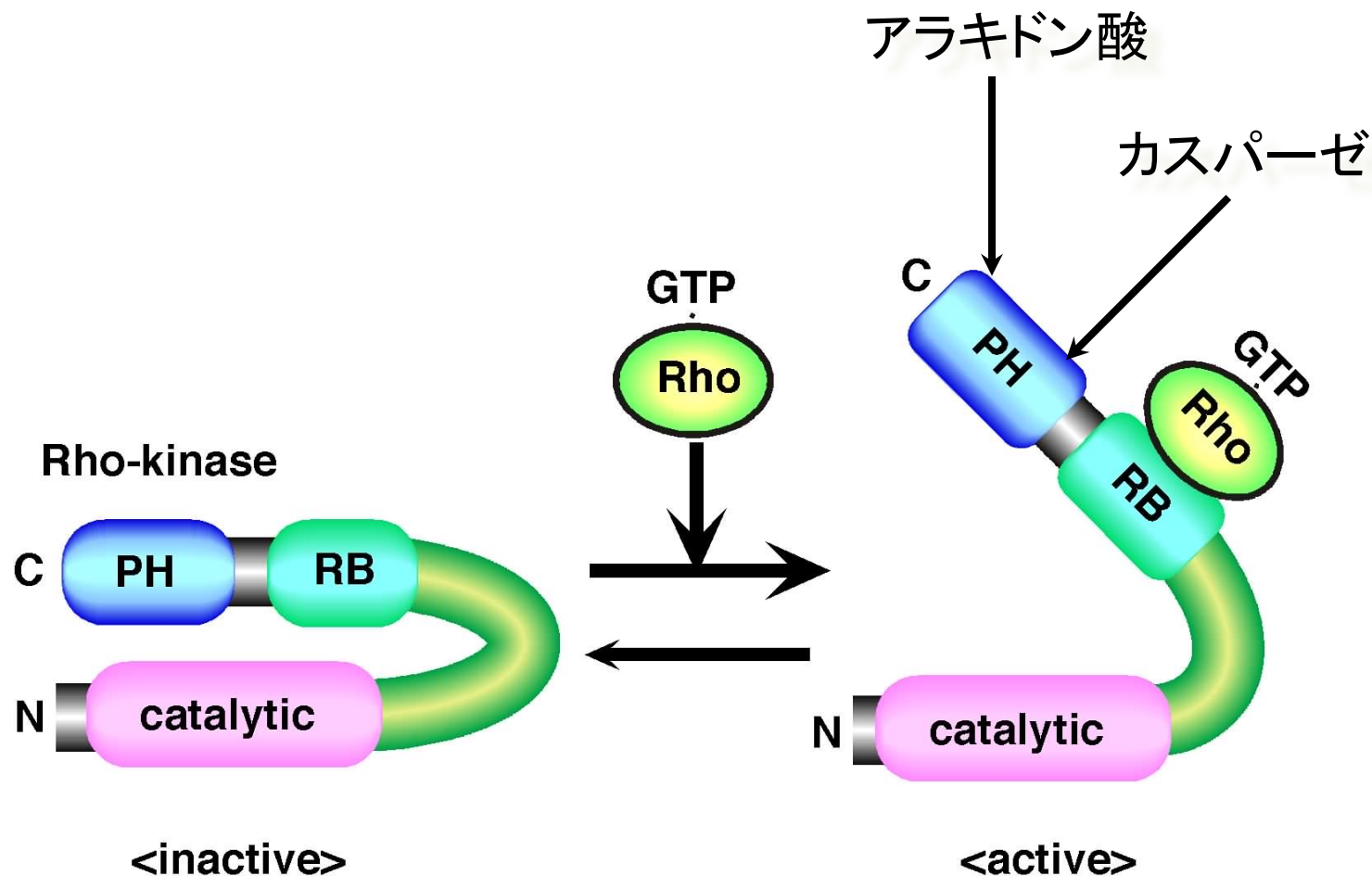


Rho-キナーゼ/ROCK/ROKの一次構造



(Amano et al. Cytoskeleton 2010)

Rho-キナーゼの活性化機構



(Amano et al. J Biol Chem 1999; Feng et al. J Biol Chem 1999)



深田優子さん



河野君

Rho/Rho-キナーゼ のシグナル伝達経路



中村さん



金児さん

細胞外シグナル

受容体

G_{12/13}

G_q

PLC

RhoGEF

Rho

Rho-キナーゼ

Ca⁺⁺/CaM

(ミオシン軽鎖キナーゼ)

MLCK

MLC

MLC^P
(ミオシン軽鎖)

MLCP^P

不活性型

MLCP

活性型

(Kaibuchi et al. Annu Rev Biochem 1999)

平滑筋収縮
細胞遊走
細胞接着
細胞極性
細胞分裂
軸索退縮

(ミオシン脱リン酸化酵素)

Rho/Rho-kinaseはミオシンのリン酸化を調節して細胞の収縮性と接着を制御する

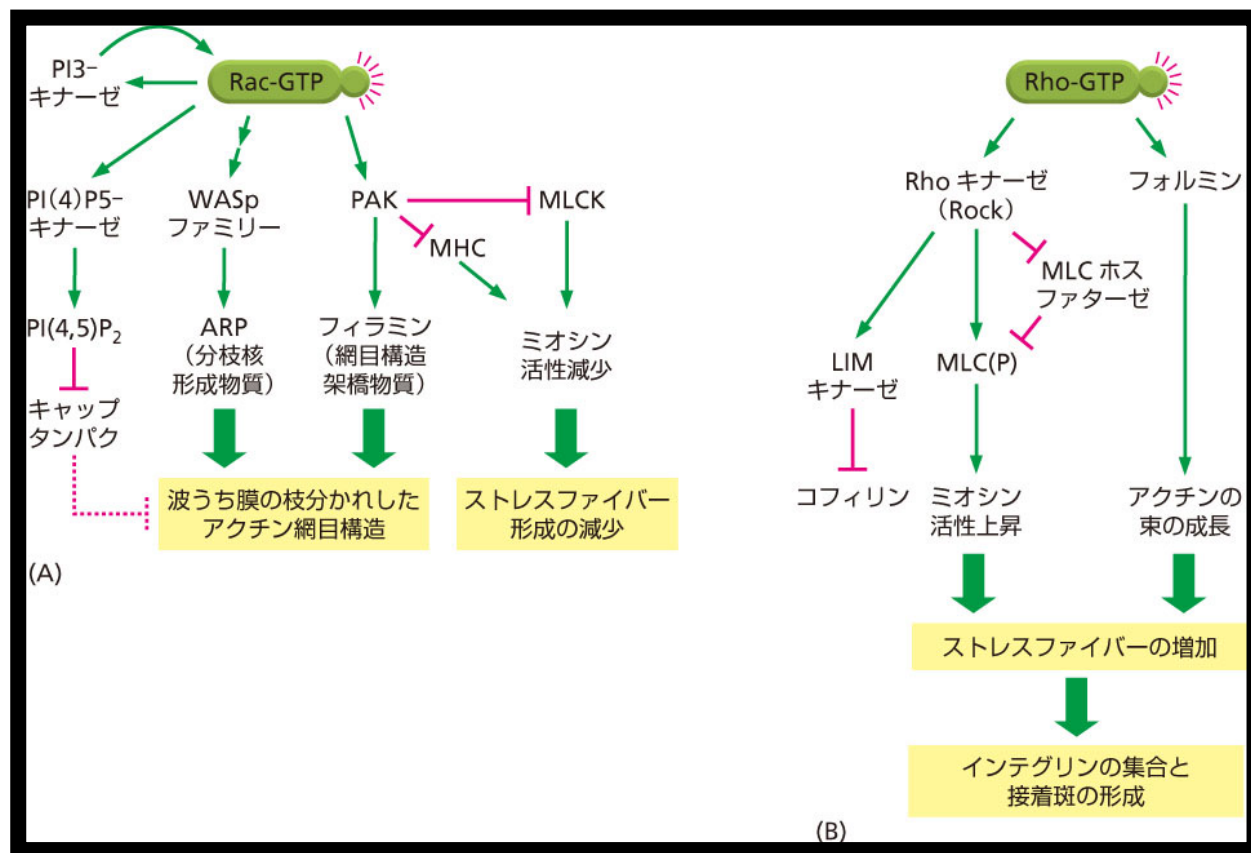


Fig16-98



奈良でAlan Hallと

Regulation of myosin phosphatase by Rho and Rho-associated kinase (Rho-kinase). Kimura K., et al, *Science*, 273, 245-258 (1996) 被引用数 2241

Phosphorylation and activation of myosin by Rho-associated kinase (Rho-kinase). Amano M, et al, *J Biol Chem*, 271, 20246-20249 (1996) 被引用数 1531

Formation of actin stress fibers and focal adhesions enhanced by Rho-kinase. Amano M, et al, *Science*, 275, 1308-1311 (1997) 被引用数 901

Regulation of the cytoskeleton and cell adhesion by the Rho family GTPases in mammalian cells. Kaibuchi K, et al, *Annu Rev Biochem*, 68, 459-486 (1999) 被引用数 845

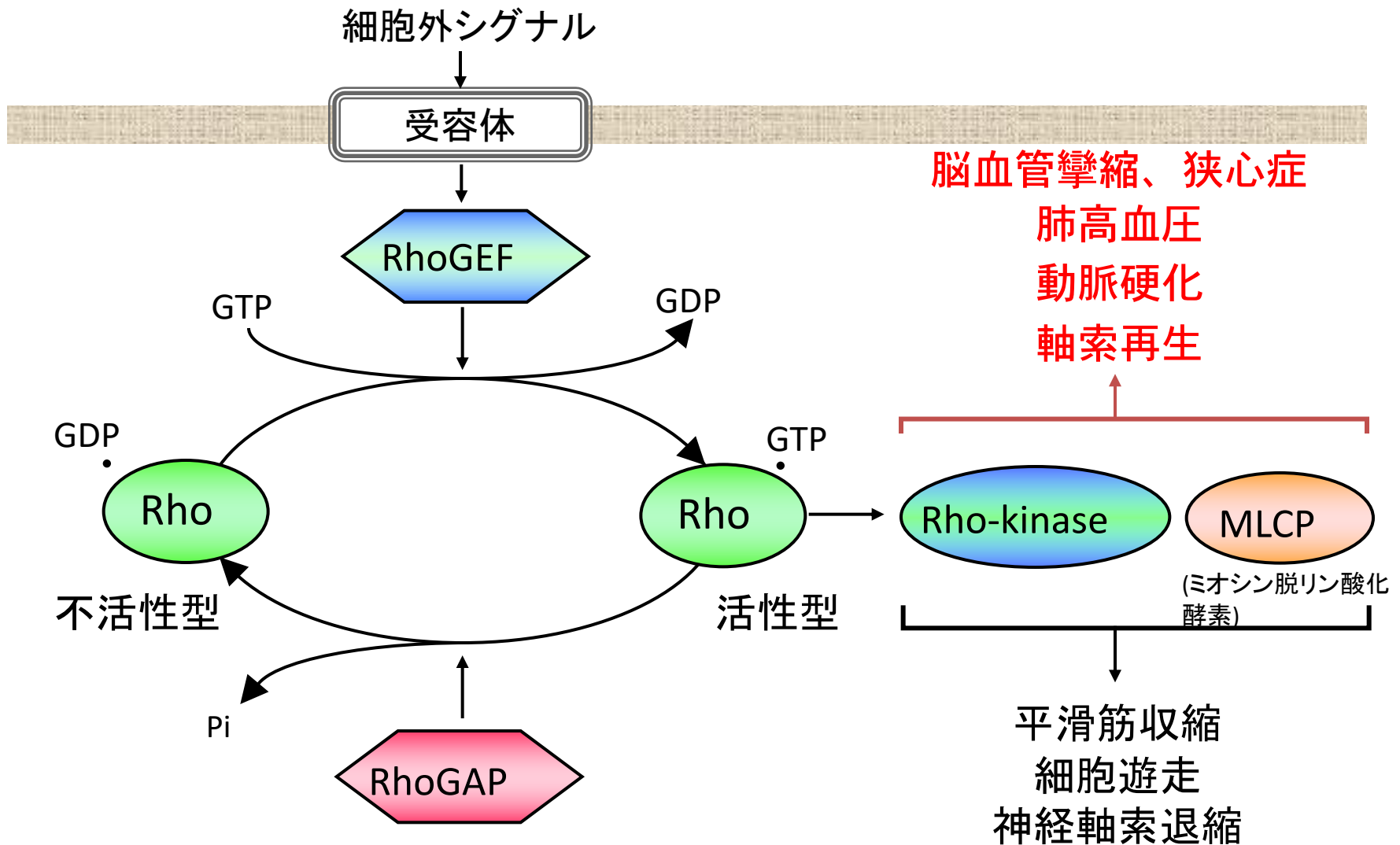
名古屋大学での研究(2000-2021年)

- Rhoファミリーと血管疾患
- Rhoファミリーによる細胞極性の制御機
- 神経細胞の極性制御機構
- 精神疾患の病態解明
- 新規のリン酸化プロテオミクス法の開発
- リン酸化プロテオミクス法を用いた情動行動の制御機構の



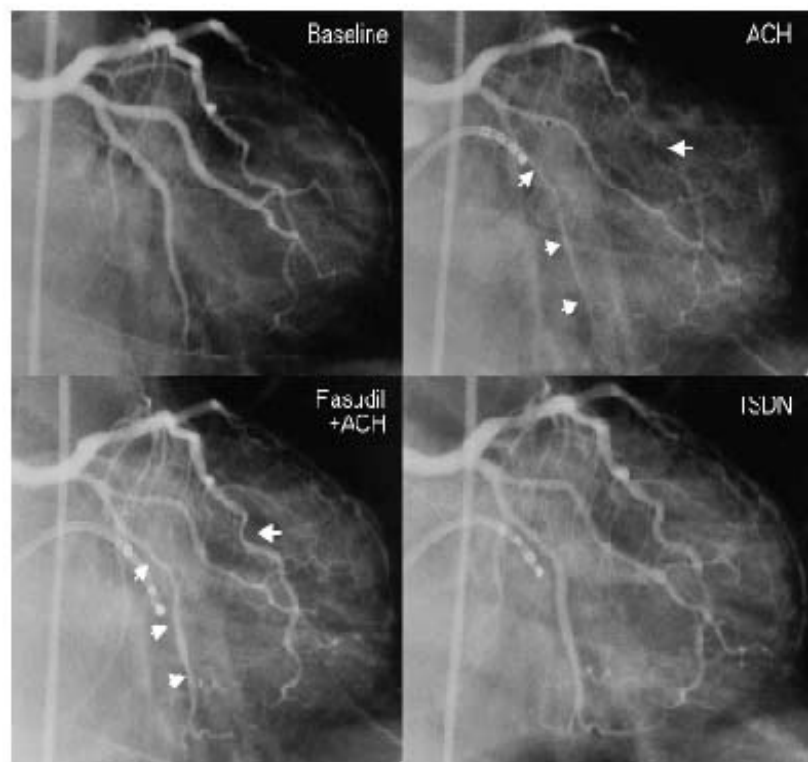
2001年3月

Rho/Rho-キナーゼの生理機能と病態への関与



Rho-キナーゼは血管の異常収縮（攣縮）に深く関与している

Fasudilによるヒト冠動脈攣縮の抑制



1. 脳血管攣縮の治療薬として開発された**Fasudil**は**Rho-キナーゼ**の阻害薬である。
2. **Fasudil**は、動物モデル（ブタ）およびヒトにおける冠動脈攣縮を特異的に抑制する。
3. 冠動脈攣縮部位では、**Rho-キナーゼ**の発現や活性が亢進している。
4. 同部位では、**Rho-キナーゼ**依存性に、ミオシン脱リン酸化酵素が強く抑制されている。
5. **Rho-キナーゼ**阻害薬は、高血圧ラットの血圧を正常化する。



天野さん

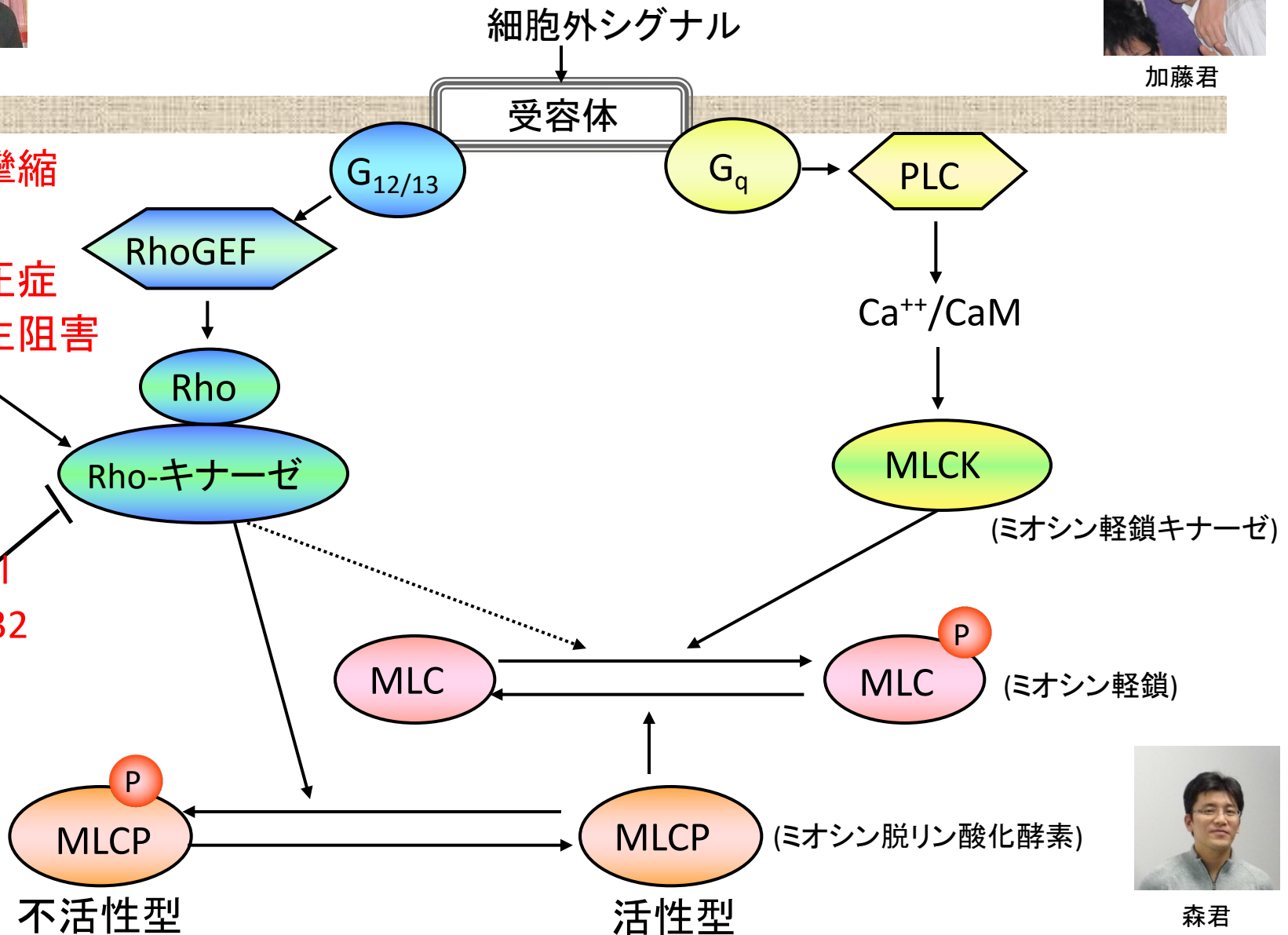


加藤君

Rho/Rho-キナーゼ のシグナル伝達経路と病態

脳血管攣縮
狭心症
肺高血圧症
軸索再生障害
喘息

Fasudil
Y-27632



竹藤君



森君

Rho-キナーゼ阻害薬の幅広い臨床応用の可能性

- 動物モデルで確認
- ヒトでも確認

血管平滑筋の過収縮性疾患

- ● 脳血管攣縮
- ● 冠動脈攣縮
- ● 高血圧症
- ● 肺高血圧症
- ● 突然死

動脈硬化性疾患

- ● 狭心症
- 心筋梗塞
- 再狭窄
- 脳卒中
- 高血圧性血管病
- ● 心不全
- 移植臓器の動脈硬化
- 静脈グラフト病
- 閉塞性動脈硬化症

Rho-キナーゼ阻害薬

平滑筋の過収縮性疾患

- 気管支喘息
- 緑内障

その他の疾患

- 骨粗鬆症
- 勃起不全症
- 糸球体腎炎

名古屋大学での研究(2000-2021年)

- Rhoファミリーと血管疾患
- Rhoファミリーによる細胞極性の制御機構
- 神経
- 精神
- 新規
- リン脂質の制御



動の

Rhoファミリーによる細胞間接着の制御機構

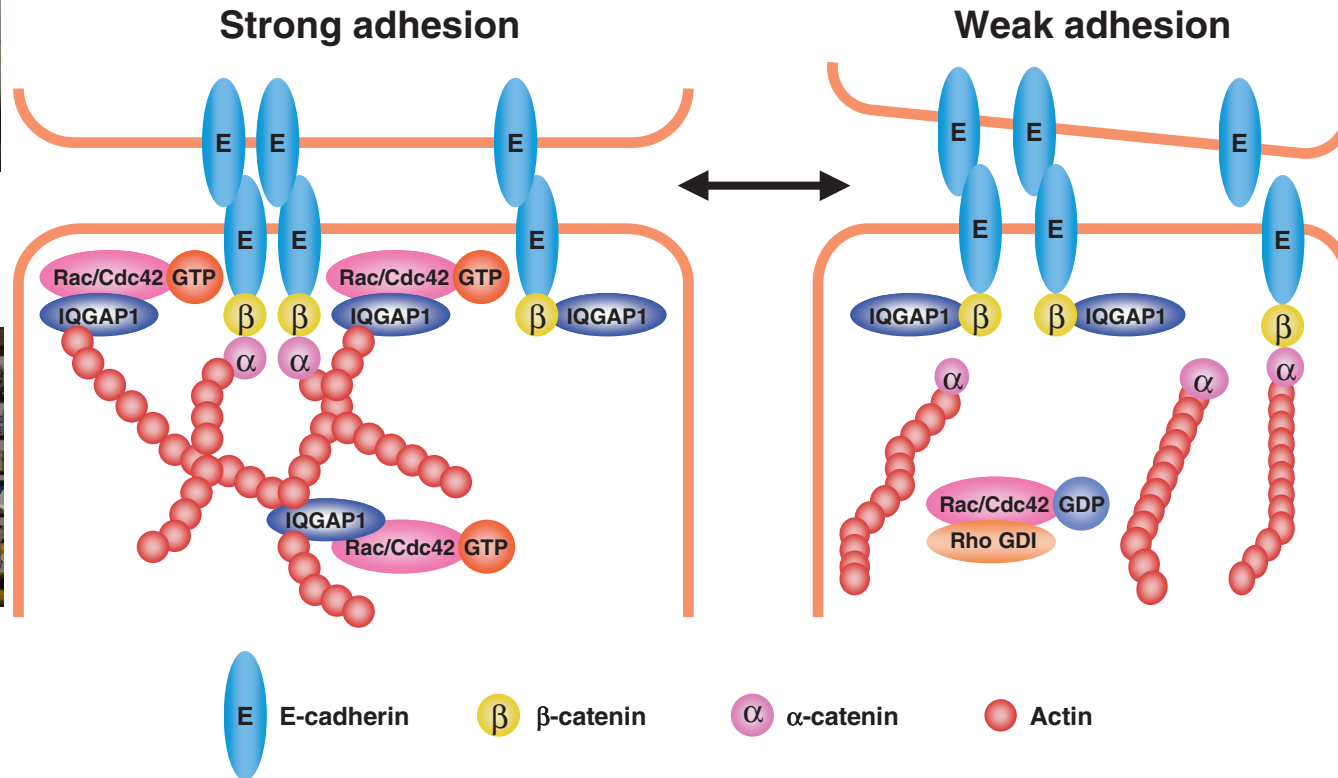


Fig. 2. Role of IQGAP1 in the regulation of E-cadherin-mediated cell-cell adhesion. When the amount of activated Rac1 increases, Rac1 interacts with IQGAP1, thereby crosslinking actin filaments. Under these conditions, IQGAP1 does not bind to β -catenin and cannot dissociate α -catenin from the cadherin-catenin complex, leading to strong adhesion. By contrast, when the amounts of inactivated Rac1 increases, IQGAP1 is freed from Rac1 and interacts with β -catenin to dissociate α -catenin from the cadherin-catenin complex. This results in weak adhesion.

Kuroda et al., J Biol Chem (1996) 被引用数 251, Kuroda et al., Science (1998) 被引用数 397, Fukata et al., J Biol Chem (1999) 被引用数 164, Nakagawa et al., J Cell Sci (2001) 被引用数 225, Fukata et al., Nat Rev (2001) 被引用数 327, Noritake et al., Mol Biol Cell (2004) 被引用数 107

(Noritake et al., J Cell Sci 2005)

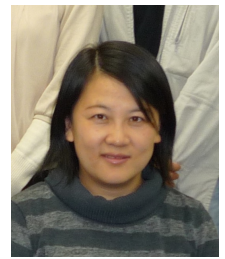
2003年3月
深田正紀君

2003年7月
ニューハンプシャー
にて則竹君

2001年11月
ベルリンにて
中川君

2013年11月
佐藤君

Rhoファミリーによる細胞の極性化・遊走の制御機



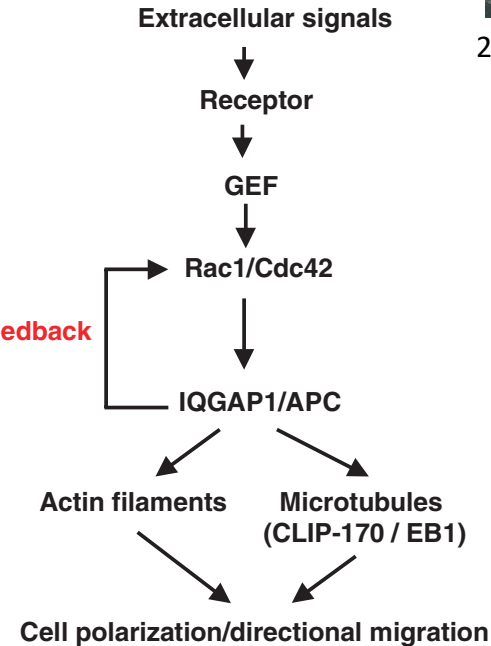
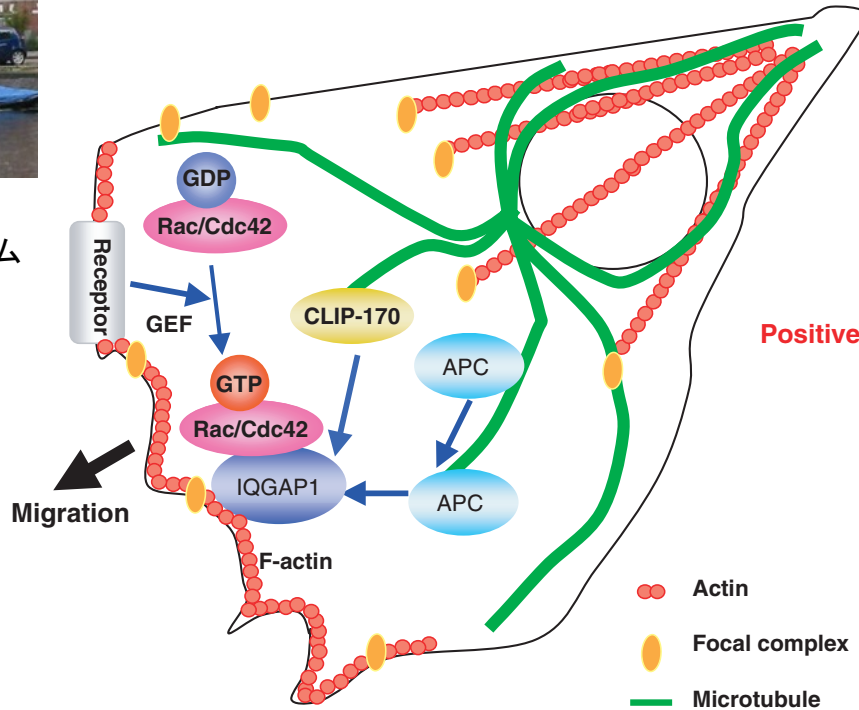
2010年11月 王さん



2013年6月
デンバーにて
松澤君



松井君



2005年8月
アムステルダム
にて渡辺君



2006年
キーストン
にて中山君

Fig. 4. Role of the IQGAP1-APC complex in cell polarization and migration. Directional cell migration is usually initiated in response to extracellular cues. Extracellular signals, including growth factors and chemokines, activate Rac1 and Cdc42 through their receptors and certain GEFs at leading edges. Activated Rac1 and Cdc42 induce the polymerization of actin filaments through their effectors. Activated Rac1 and Cdc42 also mark spots where IQGAP1 crosslinks actin filaments. There, APC is recruited through IQGAP1 to actin filaments. IQGAP1 captures the plus-ends of microtubules through CLIP-170. APC then directly and/or indirectly stabilizes microtubules, which are necessary for stable actin meshwork at leading edges.

Fukata et al. J Biol Chem (1997) 被引用数 152, Kobayashi et al. J Biol Chem (1998) 被引用数 164, Fukata et al., Cell (2002) 被引用数 443, Watanabe et al., Dev Cell (2004) 被引用数 348, Nishimura Dev Cell (2007) 被引用数 246, Nakayama Dev Cell (2008) 被引用数 110, Watanabe et al., J Cell Sci (2009) 被引用数 88, Wang et al J Cell Biol (2012) 被引用数 44

(Noritake et al., J Cell Sci 2005)

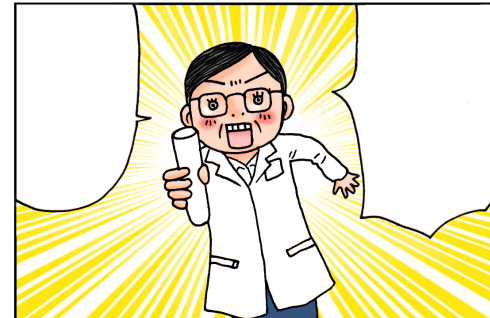
**Gordon Research Conferences
Magdalen College, Oxford, England
Mechanisms of Cell Signaling
August 23-28, 2009
Chair: Dr. Christopher J. Marshall**



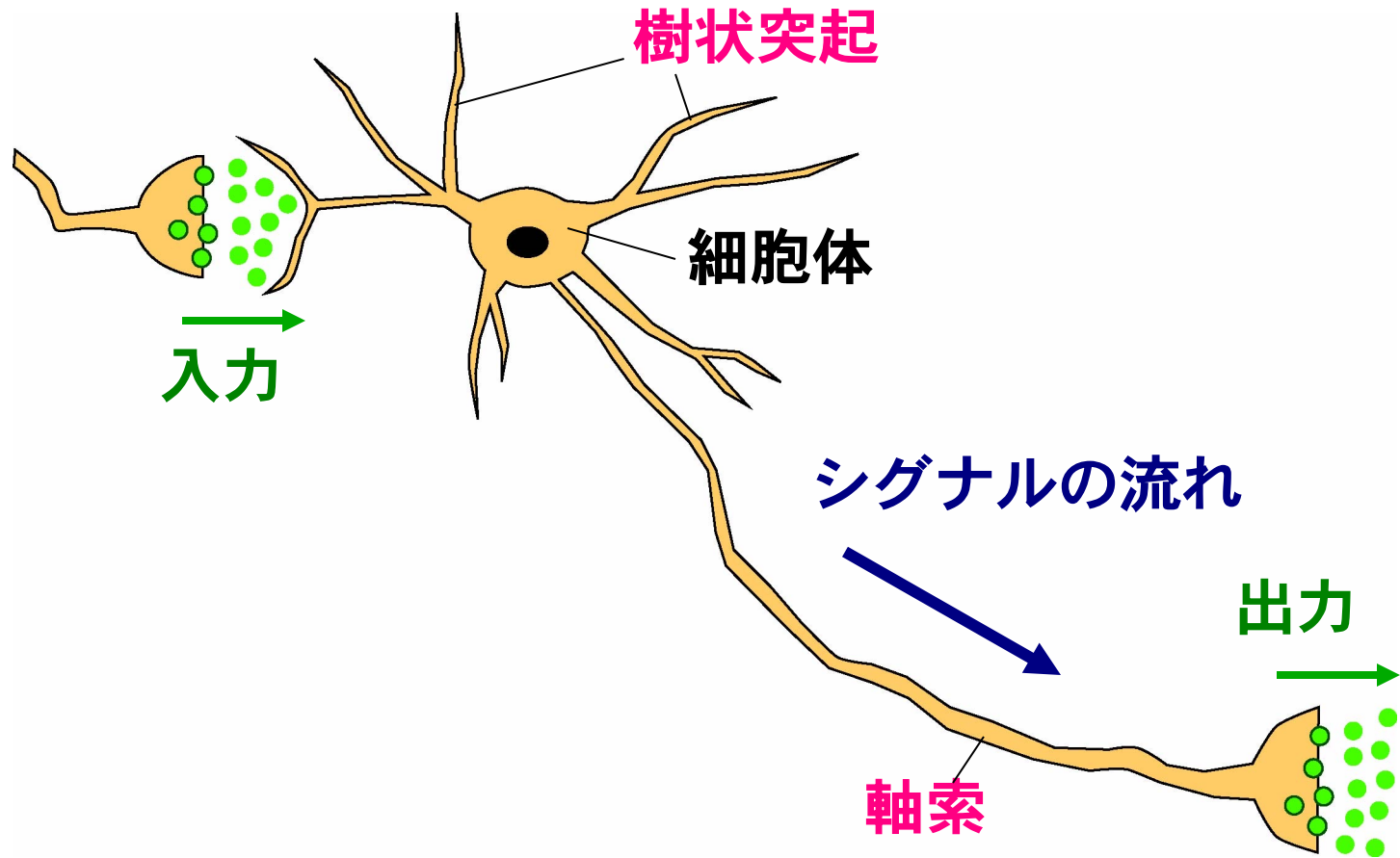
名古屋大学での研究(2000-2021年)

- Rhoファミリーと血管疾患
- Rhoファミリーによる細胞極性の制御機構
- **神経細胞の極性制御機構**
- 精神疾患の病態解明
- 新規のリン酸化プロテオミクス法の開発
- リン酸化プロテオミクス法を用いた情動行動の制御機構の解明

それは偶然見つかった



神経細胞が機能を発揮するためには極性化する必要がある



軸索と樹状突起の運命決定について

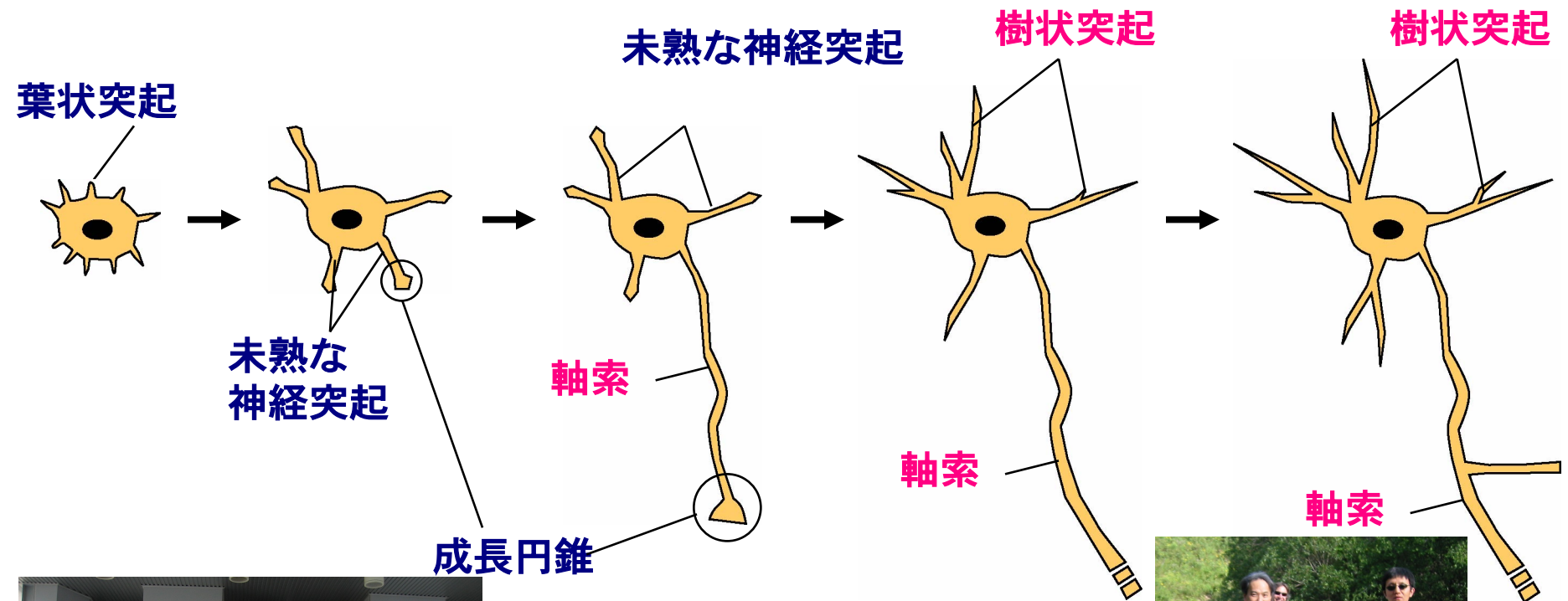
Stage 1

Stage 2

Stage 3

Stage 4

Stage 5



Banker先生、2006年

[Dotti et al., J Neurosci., 1988]



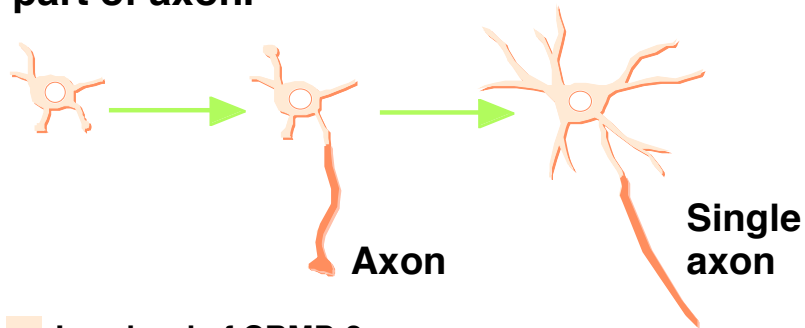
コルドバにて2004年4月

CRMP-2による神経細胞の極性制御機構

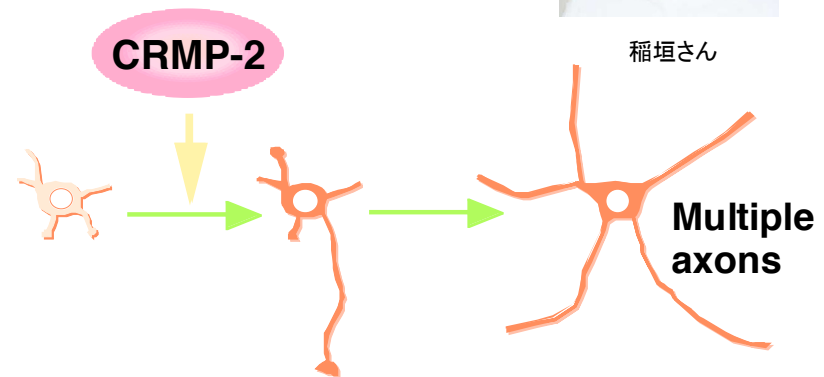


稲垣さん

1) CRMP-2 is accumulated in the distal part of axon.

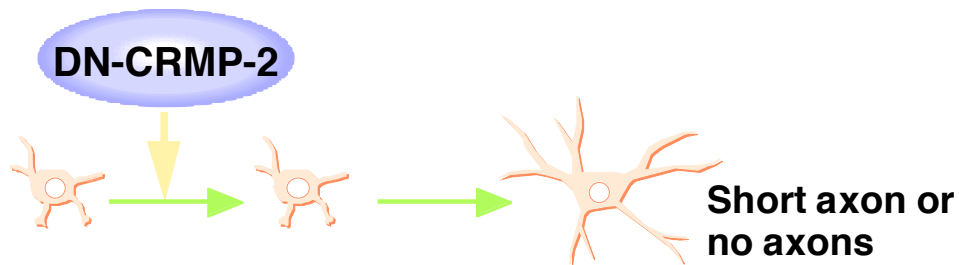


2) CRMP-2 overexpression

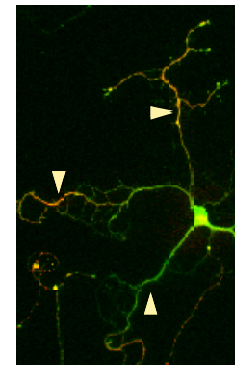


Low level of CRMP-2
High level of CRMP-2

3) Dominant negative form of CRMP-2



CRMP-2 -induced multiple axons



CRMP-2 induces axons in cultured hippocampal neurons. Inagaki N et al, Nature Neurosci (2001) 被引用数 424, Fukata et al., Nat Cell Biol (2003) 被引用数 560, Nishimura et al., Nat Cell Biol, (2005) 被引用数 272, Yoshimura et al. Cell (2005) 被引用数 663, Arimura et al., Dev Cell (2009) 被引用数 126, Namba et al., Neuron (2014) 被引用数 80, Takano et al., Nat Commun (2017) 被引用数 26,

1 March 2001

Dear Dr Kaibuchi,

I do apologize for the delay in contacting you about your manuscript "CRMP-2 an axon including molecule in cultured hippocampal neurons" which was due to the difficulty we had in obtaining reports from our referees. It has now been seen by the first original referee and a further extra referee (since the second original referee was unavailable for re-review) whose comments are attached, and in the light of their advice I am sorry to say we are unable to offer to publish it in Nature.

You will see that, while they find your work interesting, the first referee continues to raise substantive concerns which cast doubt on the strength of the novel conclusions that can be drawn at this stage. -----

Dr Andrea Kauffmann-Zeh

Senior Editor of Nature

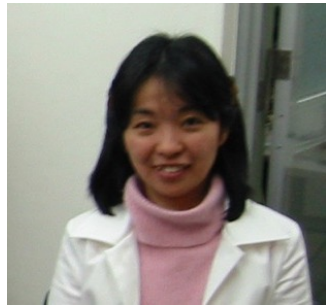
PS. Should you decide to submit your paper to **Nature Neuroscience**, however, we shall be happy to release our referees' reports to its editors in order to expedite the review process.

その後、Nat Neurosciにacceptされる。結果的に他に先行して仕事ができ良かったかもしれない。



奈良にて
Mu-ming Poo

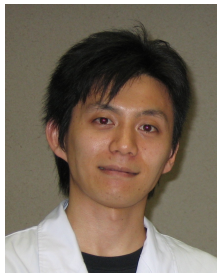
神経細胞の極性制御シグナル



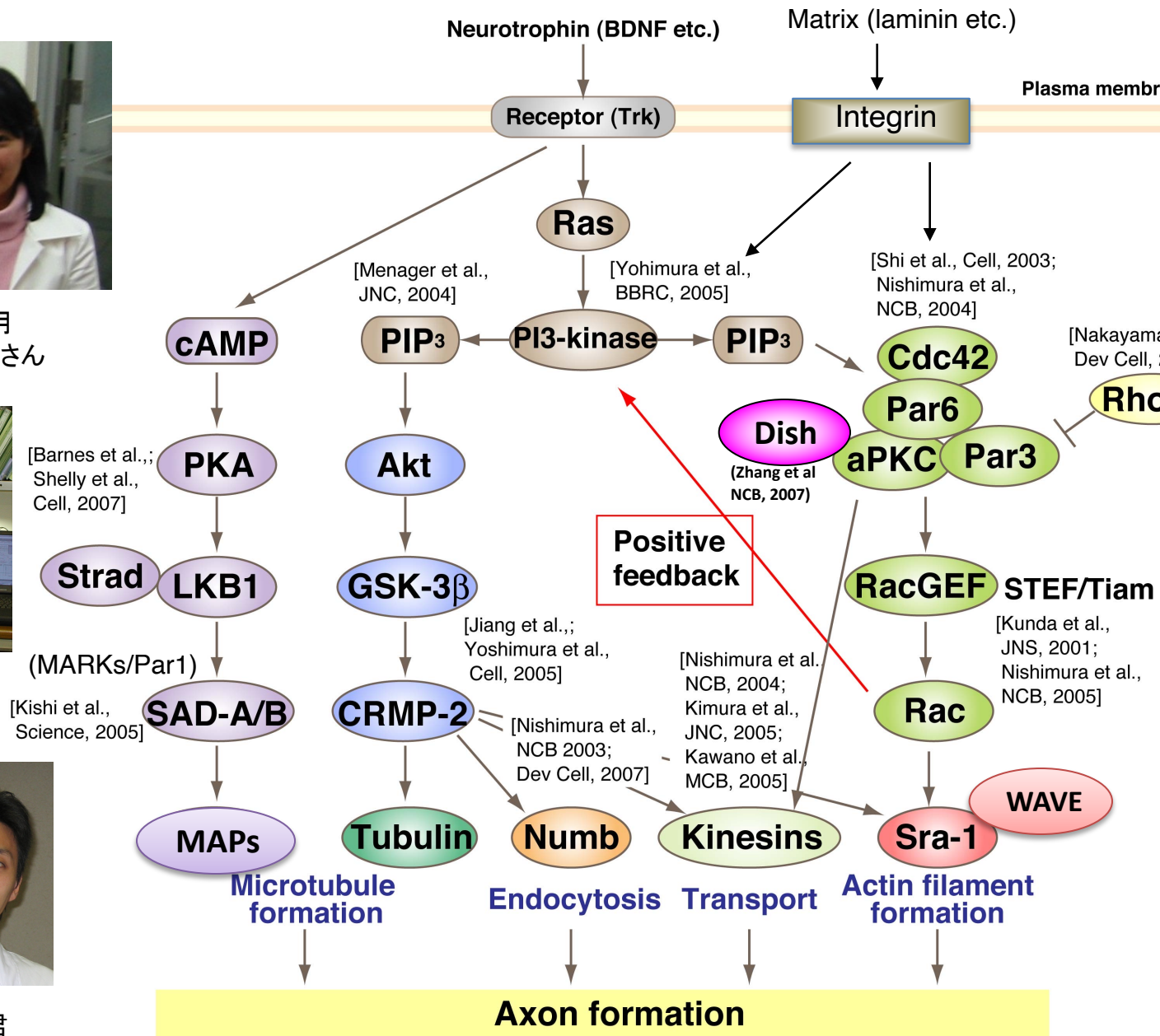
2003年3月
深田優子さん



木村君



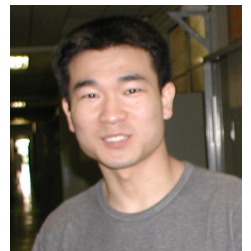
吉村君



有村さん



2005年8月
マルセーユにて
セリーヌ



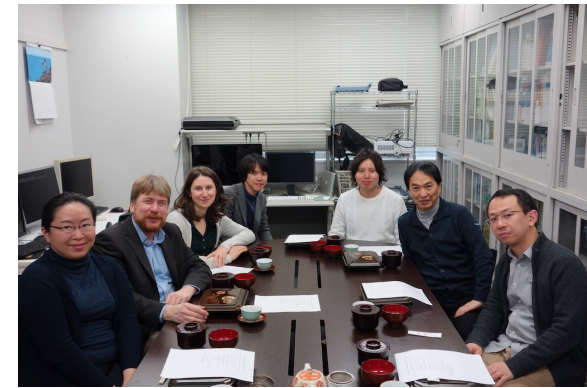
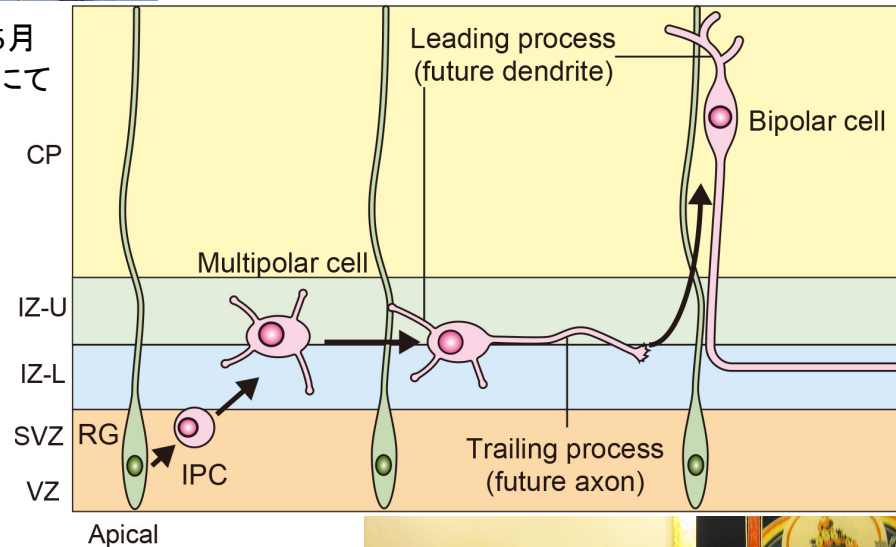
西村君

In Vivoにおける神経細胞の極性形成機構

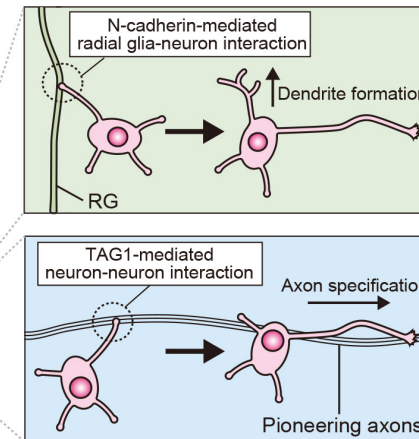


Developing cortex

(2011年5月
クレタ島にて
難波君)



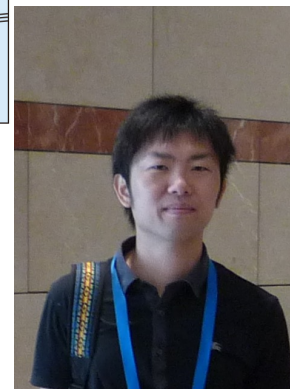
(Frank Bradke, 2017年1月)



(Chundi Xu)



2009年3月
上海の中国科学院
神経研究所にて
(所長はMu-ming Poo)



(2011年8月
アテネにて
中牟田君)

Neuronal Polarity: Positive and Negative Feedback Signals

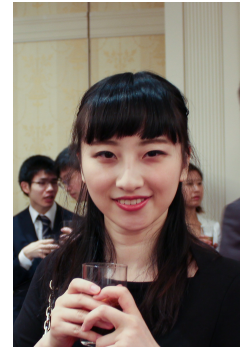
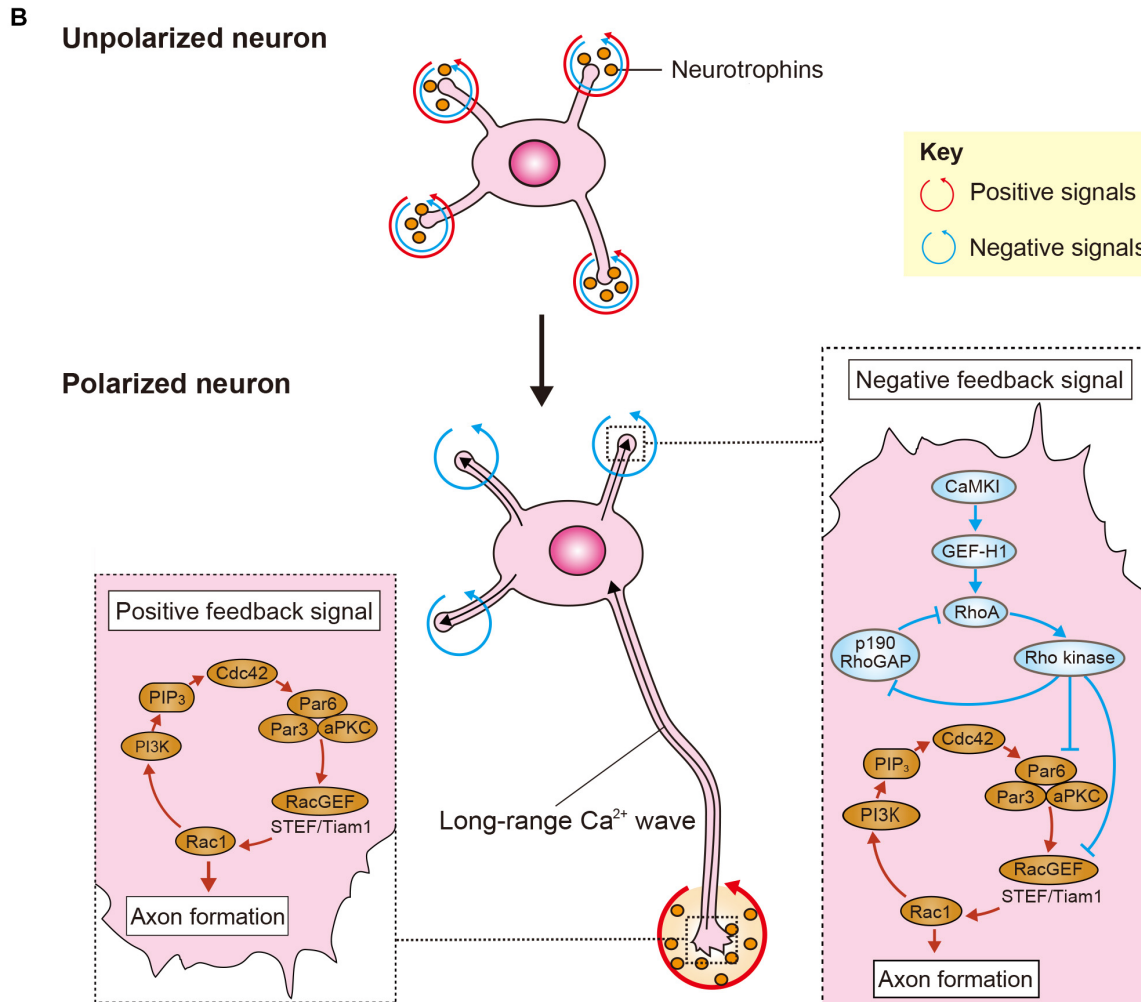
Tetsuya Takano^{1,2}, Yasuhiro Funahashi¹ and Kozo Kaibuchi^{1*}



2011年4月
サンチアゴにて
船橋君



2015年3月
プエルトバラス(チリ)
にて高野君



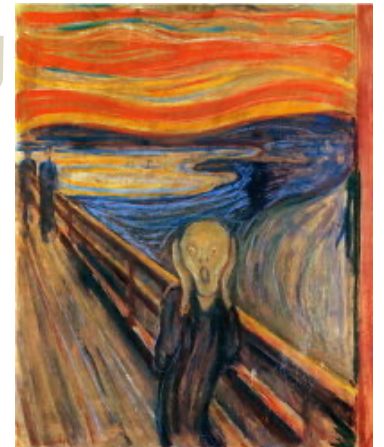
呉さん

(Nishimura et al., Nat Cell Biol 2005; Funahashi et al., J Neurosci 2013; Takano et al., Nat Commun 2017)

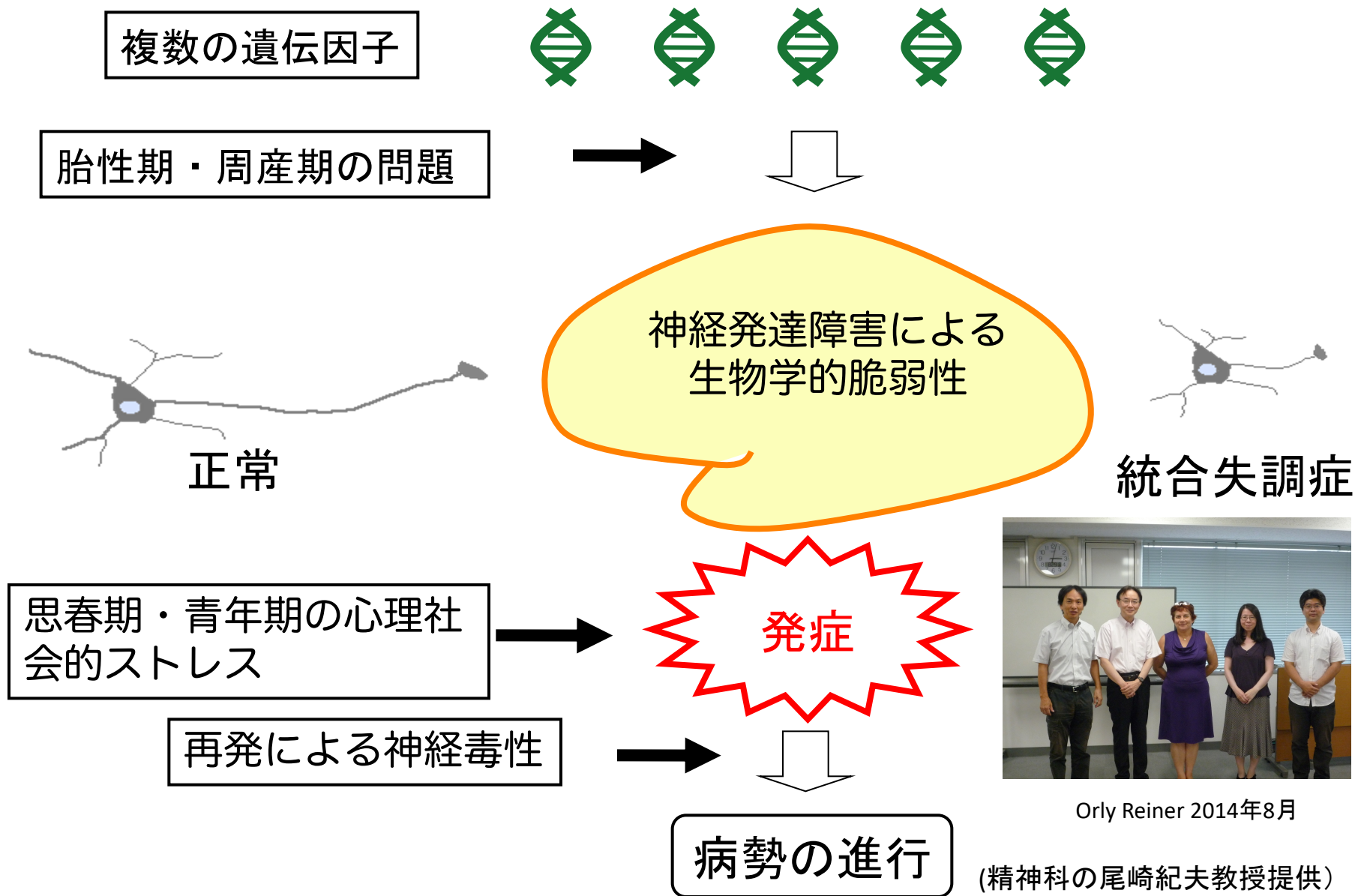
名古屋大学での研究(2000-2021年)

- Rhoファミリーと血管疾患
- Rhoファミリーによる細胞極性の制御機構
- 神経細胞の極性制御機構
- **精神疾患の病態解明**
- 新規のリン酸化プロテオミクス法の開発
- リン酸化プロテオミクス法を用いた情動制御機構の解明

薬理学の講義で中枢神経系と精神医学を教えるうちに何か貢献出来ないかと考えた



神経発達障害仮説に基づく統合失調症の病態モデル



統合失調症の発症脆弱性因子



田谷君



森君



2015年4月
エルサレム
にて坪井君

遺伝子	染色体	統合失調症との関係	
		関連解析	連鎖解析
RGS4	1q21-22	+++	+++
DISC1	1q42	+++	++
Dysbindin	6p22	+++++	++++
Chimaerin-2	7p15	+	+
Neuregulin-1	8p12-21	+++++	++++
mGluR3	7q21-22	+++	+
G72	13q32-34	+++	++
Akt1	14q22-32	+	+
COMT	22q11	++++	++++



匹田君



篠田君

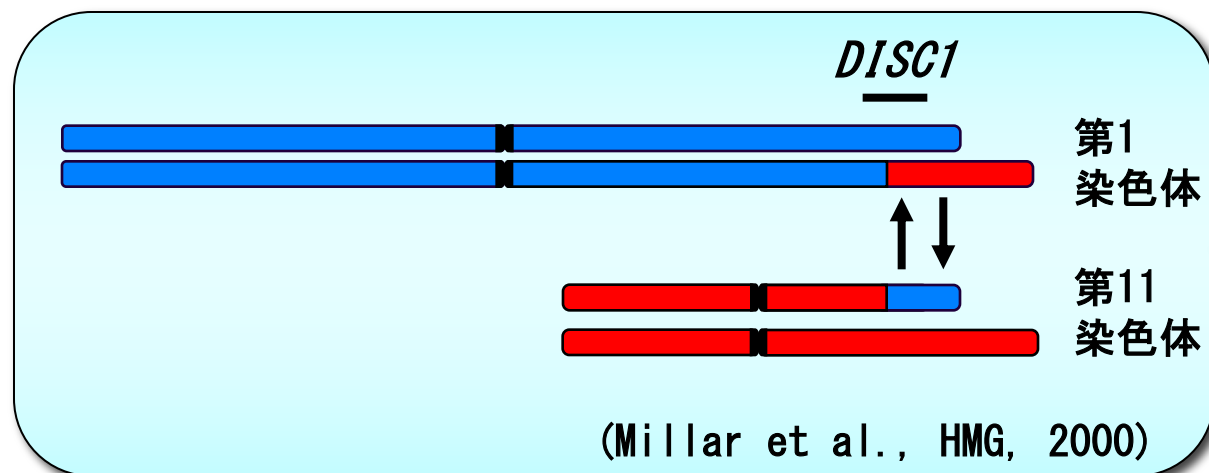


2007年11月
ニューオリンズ
にて黒田君

modified from [Harrison and Weinberger, Mol. Psychiatry, 2005]

家族集積性統合失調症の原因遺伝子DISC1

(1) スコットランドの統合失調症多発家系での相互転座



Rare Variation

DISC1
蛋白質の
発現低下

(2) 相互転座により統合失調症が多発する

	carrier (hetero)	non-carrier
精神疾患	18/29	0/38

統合失調症: 7
双極性障害: 1
難治性大うつ病: 10

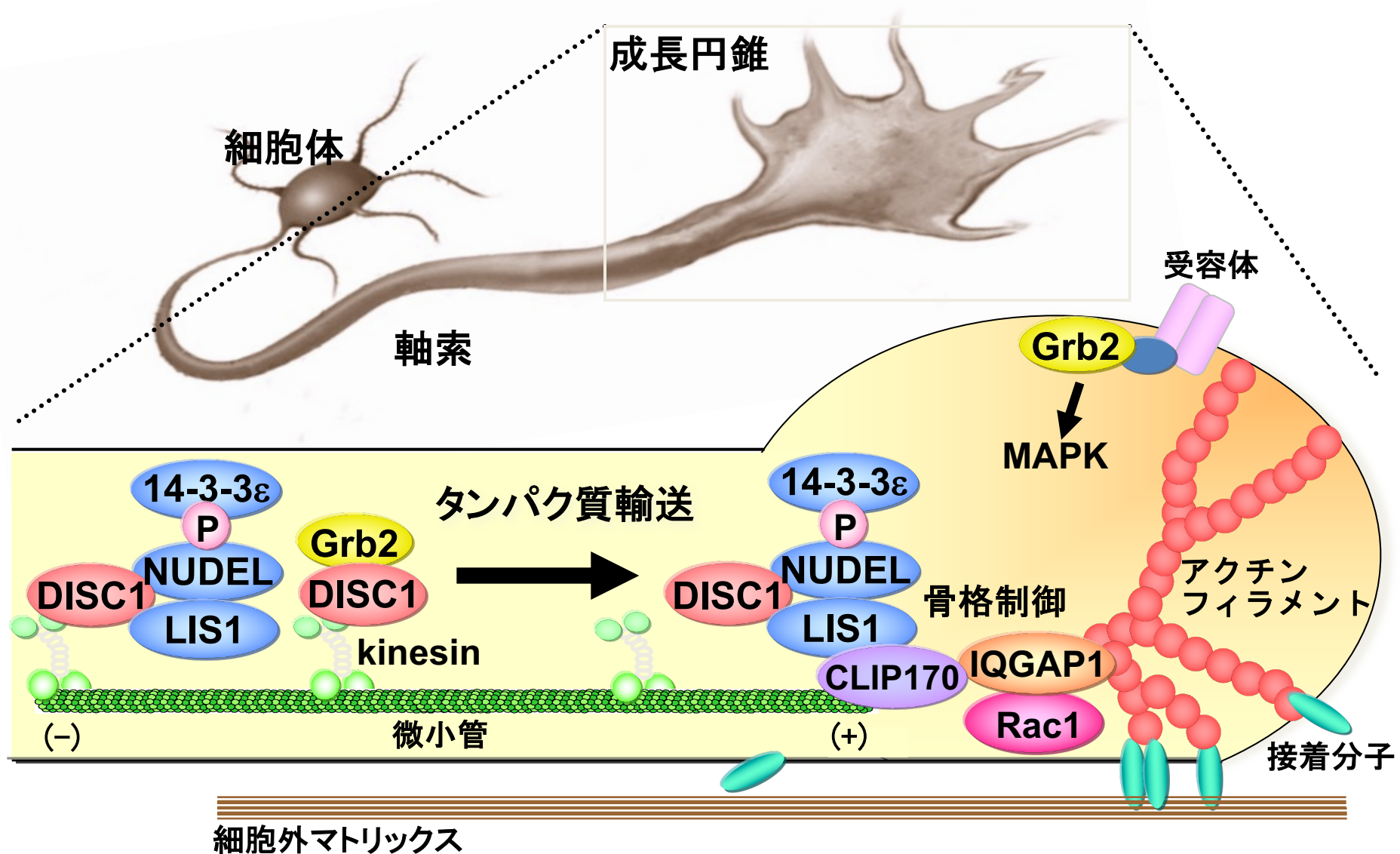
(Blackwood et al. AJHG, 2001)



2010年8月エジンバラ
DISC1 meeting

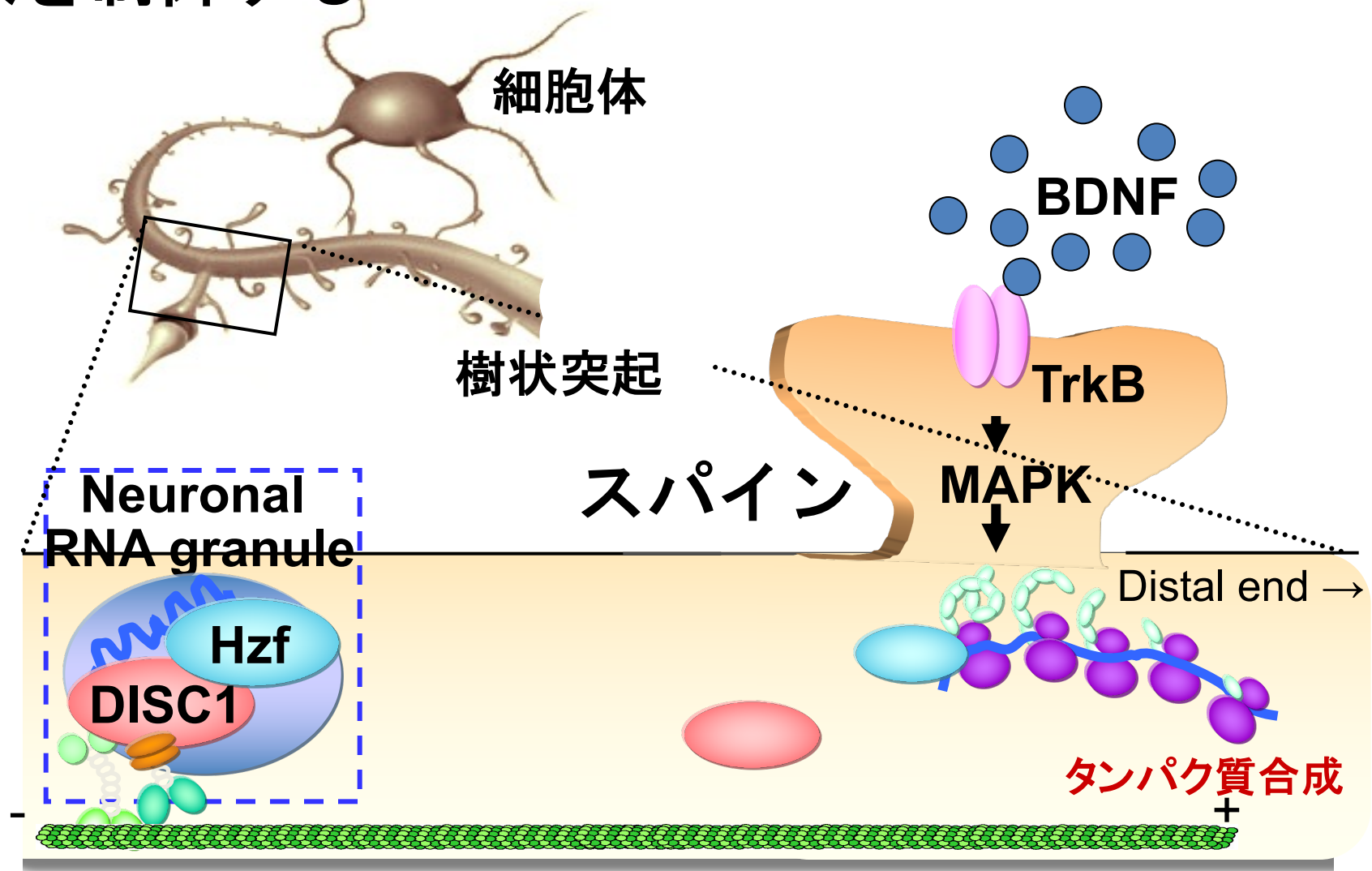
DISC1の機能: 神経細胞の遊走、シナプス形成、軸索内輸送

DISC1による軸索伸長機構：DISC1はキネシンモーターとNUDEL/LIS1/14-3-3 ϵ 複合体を繋ぐ積み荷受容体として働く



(Taya et al., J Neurosci 2007; Shinoda et al., J Neurosci 2007; Enomoto et al., Neuron 2009)

DISC1はIP3-R mRNAなどのmRNA輸送と翻訳を制御する



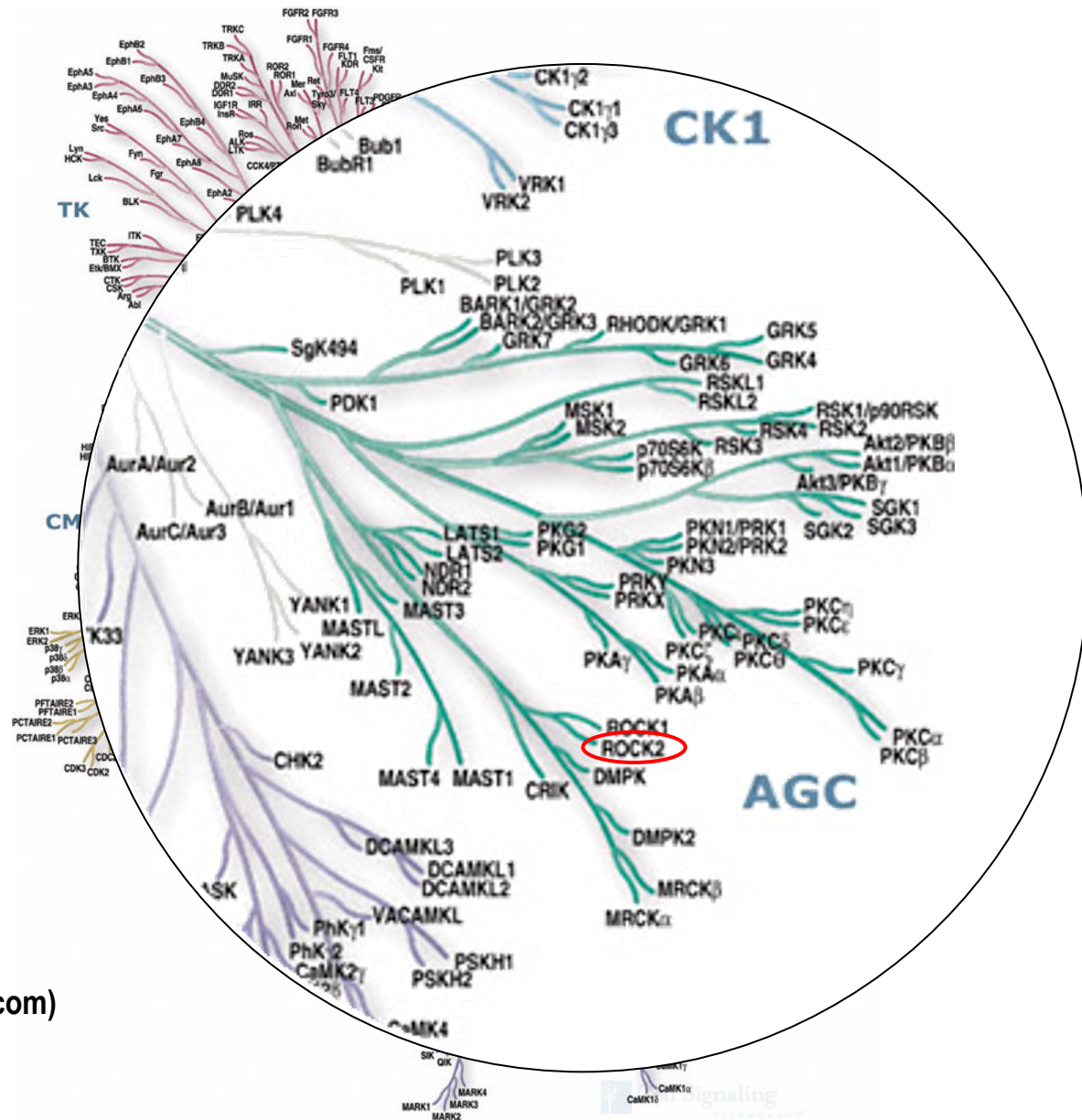
名古屋大学での研究(2000-2021年)

- Rhoファミリーと血管疾患
- Rhoファミリーによる細胞極性の制御機構
- 神経細胞の極性制御機構
- 精神疾患の病態解明
- 新規のリン酸化プロテオミクス法の開発



2014年7月
国際薬理学会連合
での講演後ケープタウン
の喜望峰にて

約500種類のプロテインキナーゼが存在する



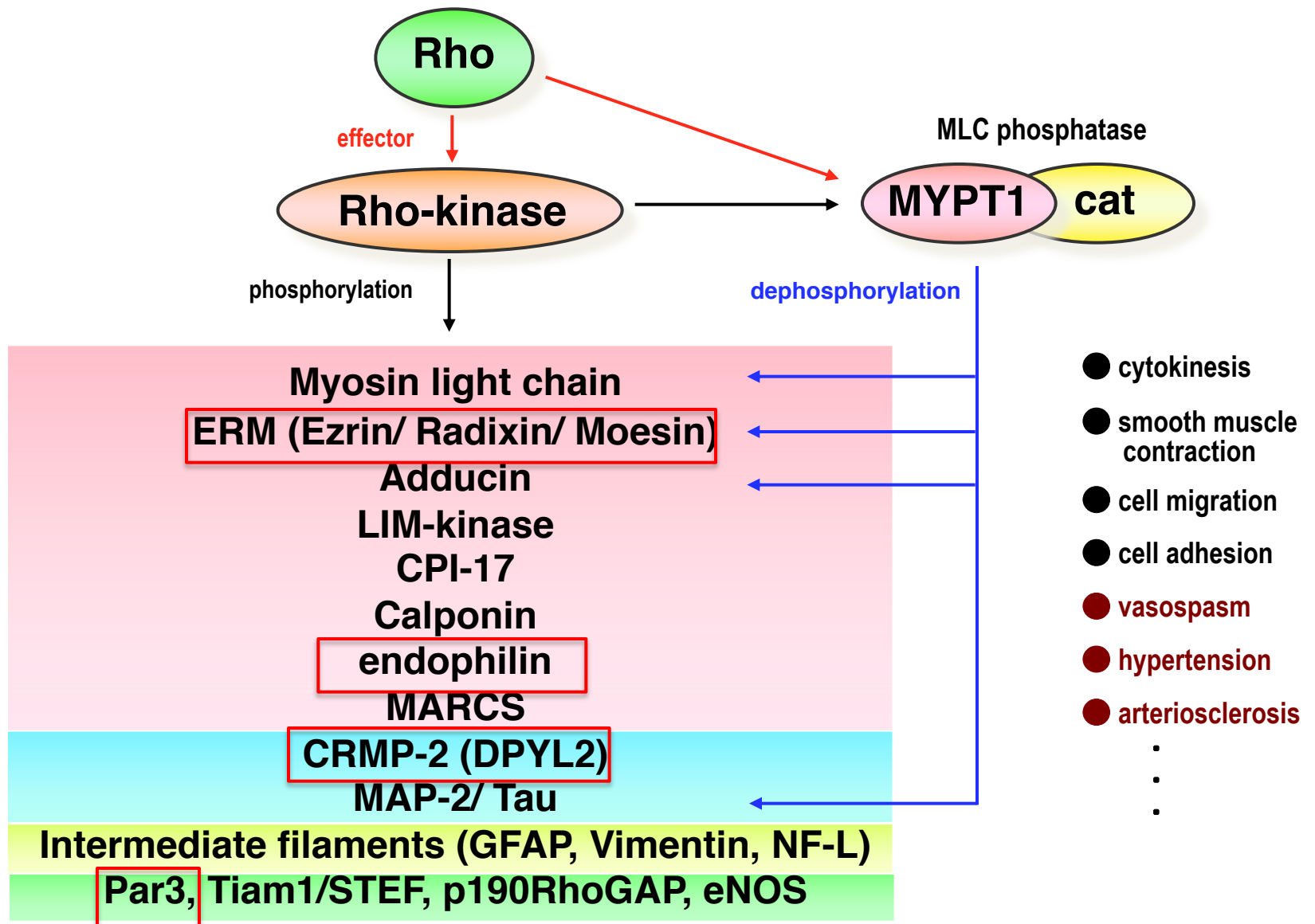
(<http://www.cellsignal.com>)

プロテインキナーゼの基質蛋白質の多くは未だ 同定されていない

- 人の遺伝子は約25000(蛋白質もほぼ同数)。
- そのうち少なくとも約80%の蛋白質がリン酸化されているらしい。
- 1つの蛋白質あたり平均10カ所のリン酸化サイトが存在する。
- 約500種類のプロテインキナーゼが存在する。
- $25000 \times 0.8 \times 10 \div 500 = 400$ 1種類のプロテインキナーゼあたり平均400種類の基質蛋白質が存在するはず。
- 1959年のホスホリラーゼキナーゼの発見以来、効率的な基質蛋白質の同定法の確立は研究者の悲願。

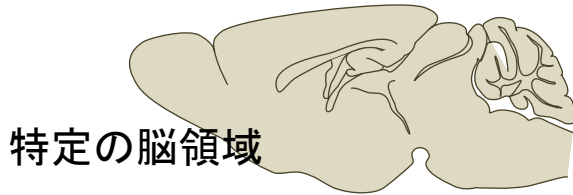
基質蛋白質の網羅的な同定法の確立に向けて

生化学的な手法で同定したRho-キナーゼの基質

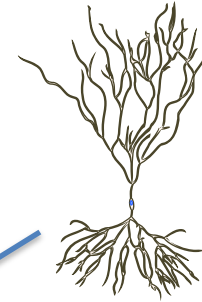


(Amano et al., Cytoskeleton 2010)

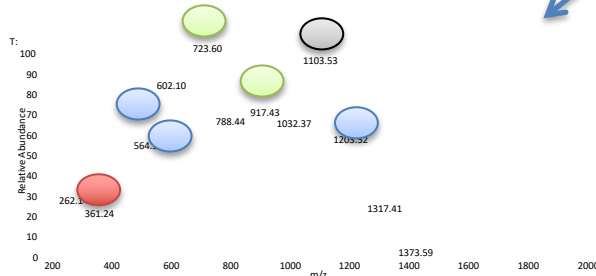
新規のリン酸化プロテオミクス法の開発



タンパク質抽出



西岡 君



ショットガンリン酸化プロテオミクス

特定のリン酸化酵素
の基質を同定できない

ビーズ

GST

基質タン
パク質

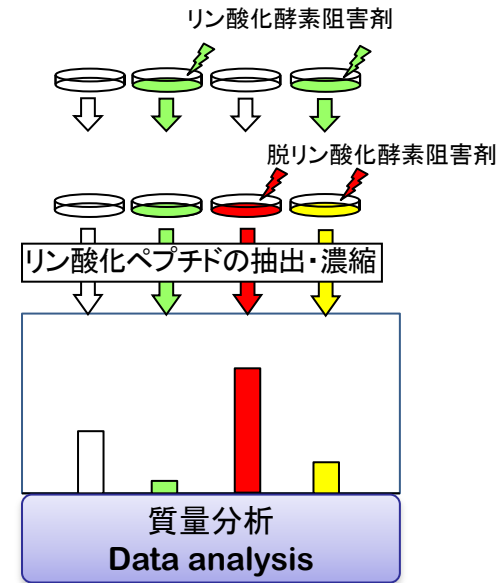
リン酸
化酵素

P

リン酸化反応

Kinase-interacting substrate
screening (KISS) 法
(Amano et al., J Cell Biol 2015)

Phosphatase Inhibitor and Kinase
Inhibitor Substrate Screening
(PIKISS) 法
(Nishioka et al., Cell Struct Func 2012)



特定のリン酸化酵素の基質を同定できる

Kinase-interacting substrate screening (KISS) 法



2008年7月
バーモント
にて天野さん

tissue or
cell lysate

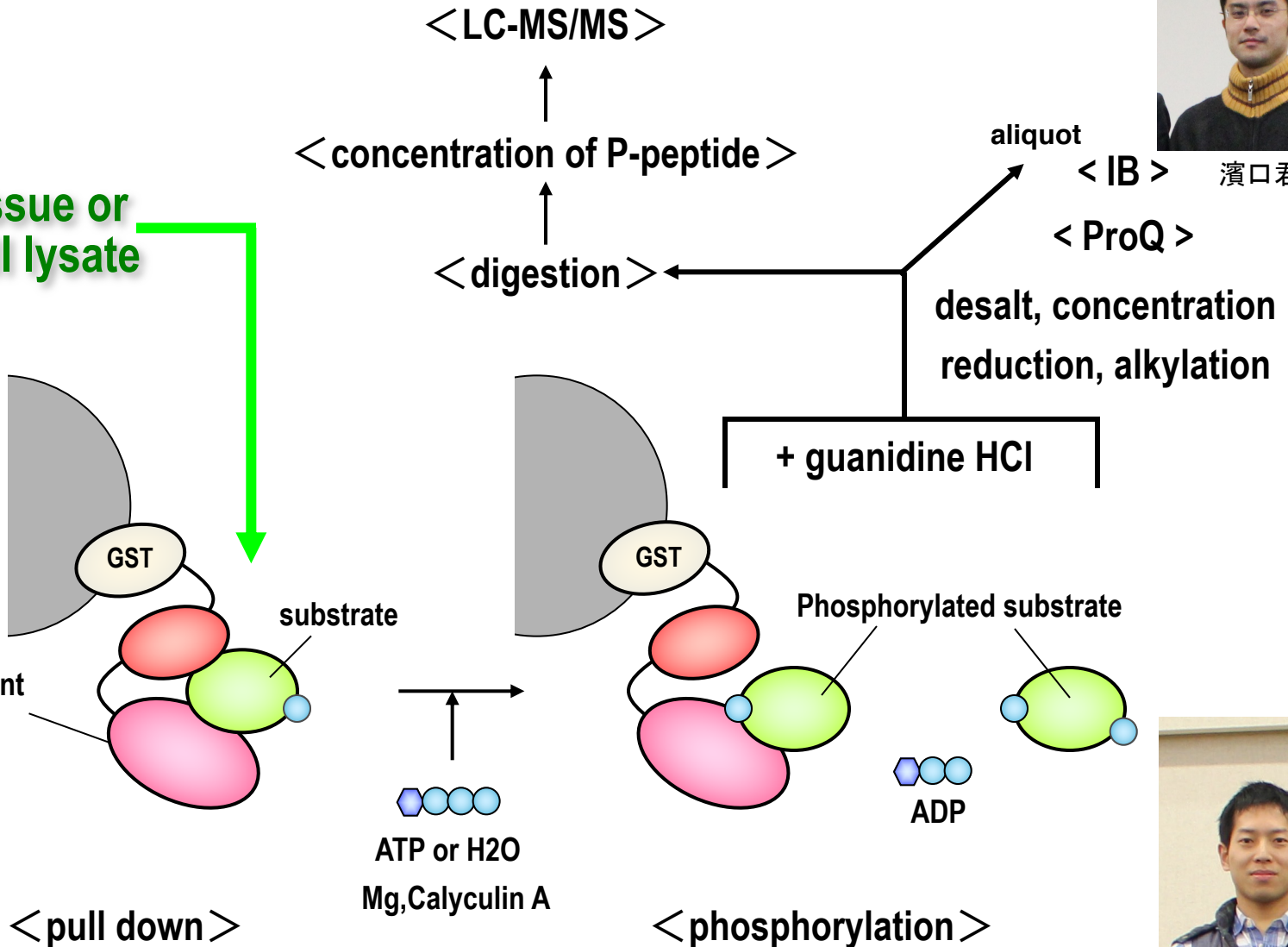


濱口君

Catalytic fragment
of kinase



Shohag



(Amano et al., J Cell Biol 2015; Amano et al., J Biochem 2019)



由良君

Identification of phosphorylated peptides from Rho-kinase-interacting proteins

Bait: Rho-kinase-cat
Target: Rat brain lysate



XXXX phosphopeptides
132 proteins
from two independent analyses

14-3-3B	CRMP4	GNRHR	MIDN	PITM3/NIR1	STRN4
α -adducin	CRMP5	GOLGA3	MLC/MYL9	PP1H/PPM1H	Synapsin 1
Aak1	CTTNBP2	GRLF1/p190A RhoGAP	MMP27	Ppfia3/LIPA3	TCPD/Cct4
AKAP2	Culin-4A/Cul4a	GSK3A	MTA70/METTTL3	PPP2R5D	TCPH
ALS2/Alsin	DCUN1D1	H1f0 (H1 histone)	Myosin XVI	PTPRZ	TNR/Tenascin-R
AMPD2	DEPDC5/KIAA0645	HLTF	Myosin XVIIIa	RAN	TOM34
Amphyphysin	DIP2B/KIAA1463	HNRNP α	MYPT1	Rap1GAP	TWF2/PTK9I
AP180	DIP2C	Hsp90 α / β	MYPT2	Rap1GAP2	Ubr5
ApoE	Dlg2/MPP2	HSPA4L	NadK	RapGEF2	UH1BL/UH1BL
ARFGAP1	EF1 α	INPP4a	Nars	RASL12	Vps33a
ATS19/ADAMTS19	EIF4B	Itih4	ND5	RGD1305481/C10orf78	WDR13
β -adducin	EPB4.1L3	KKCC1/CaMKK1	NMT1	RGD1565712	WIPI3/WDR45I
BORG4/CDC42EP4	EPB49	Klrc3	nNOS	SCRIB/KIAA0147	Zwint
CAMKV	EVL	Lanc12	OSBL5	SDC10	
Cdc37	F262/pfkfb2	LASP1	OTUD6B	Spectrin β /SPTBN1	
Cdc73	FAK2/PTK2B	MAP2	P53/TP53	SPF30/Smndc1	
CRADD	Fam40a/b	MAP2K4	Pctk1/CDK16	SRGP2/SRGAP3	
CRMP1	FGFR1OP2	MAPK7	PDGFR β	Stk24	
CRMP2	Filamin a	MARCKS	PGM2L	Stk32C	
CRMP3	GAPDH	MBS85/PP12C	PITM1/NIR2	Striatin	

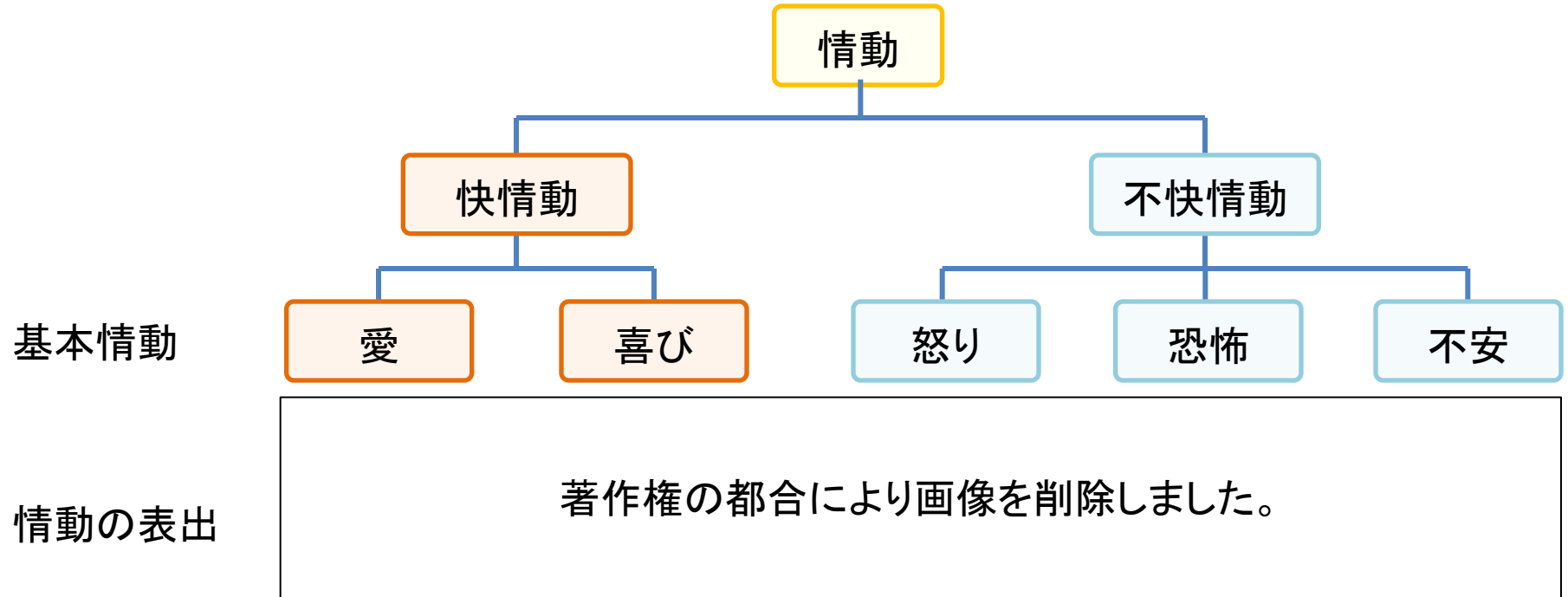
(Amano et al., J Cell Biol 2015)

名古屋大学での研究(2000-2021年)

- Rhoファミリーと血管疾患
- Rhoファミリーによる細胞極性の制御機構
- 神経細胞の極性制御機構
- 精神疾患の病態解明
- 新規のリン酸化プロテオミクス法の開発
- リン酸化プロテオミクス法を用いた情動行動の制御機構の解明



喜びや恐怖というような感情(情動)は、ドーパミンなどのモノアミン系神経伝達物質によって制御されている。



ドーパミン ノルアドレナリン セロトニン などのモノアミン系神経伝達物質が情動を制御する。

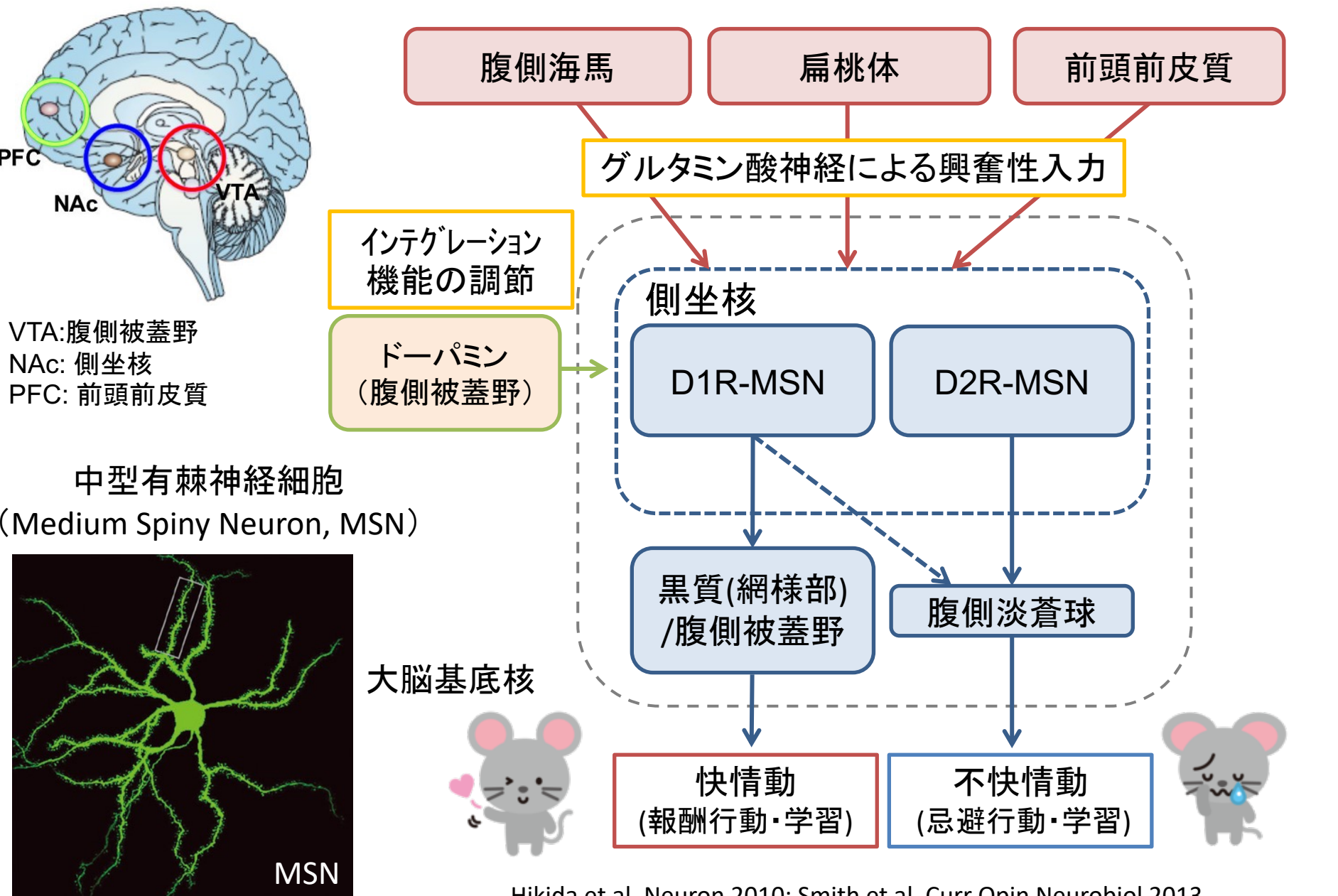
情動の障害を伴う精神・神経疾患

統合失調症(幻覚・妄想、不安、意欲減退) PTSD(恐怖記憶のフラッシュバック、心理的苦痛・回避行動)

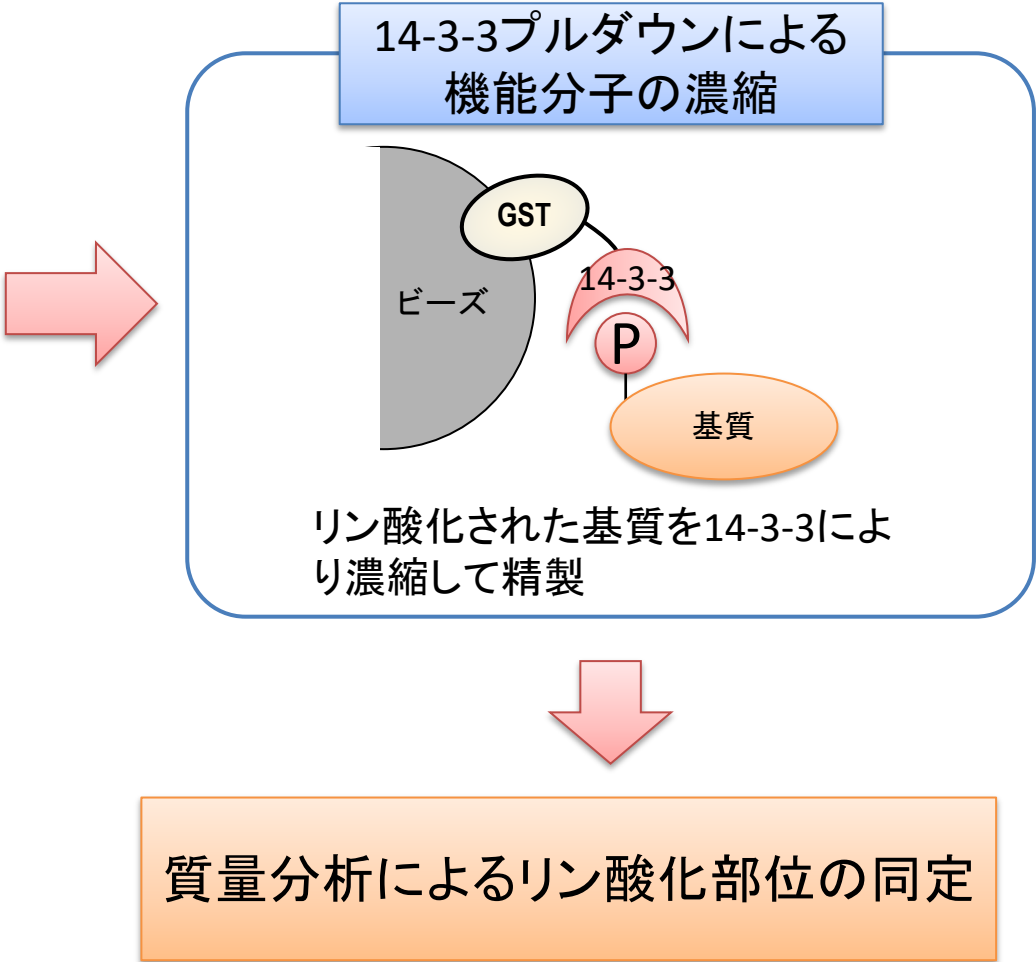
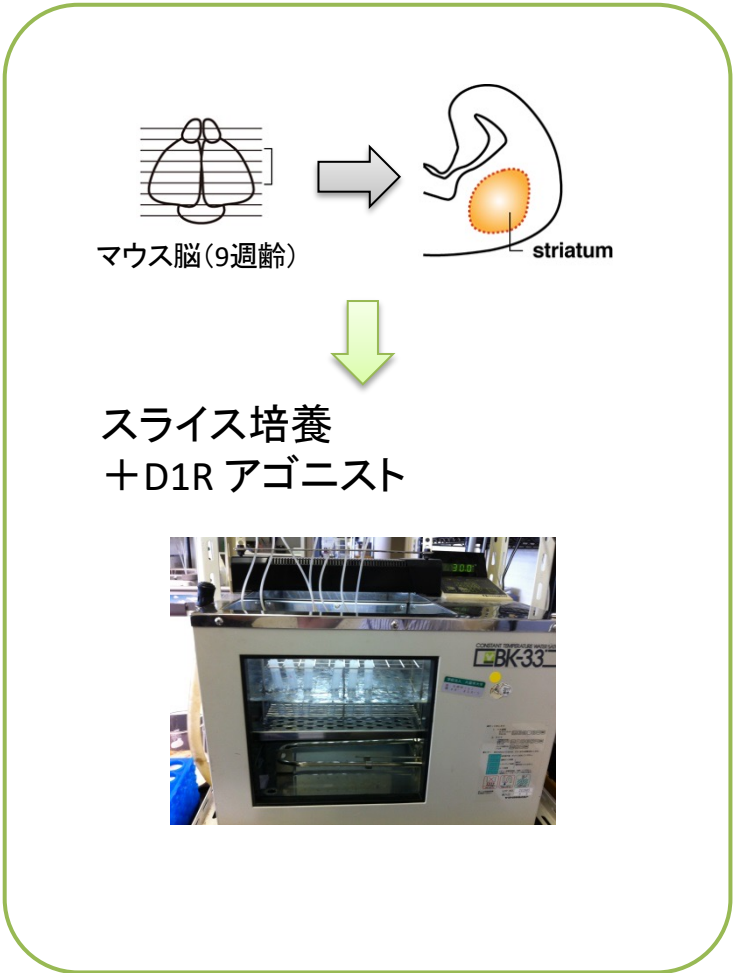
うつ病(抑うつ気分、快感喪失、不安、焦燥) 薬物依存症(多幸感)

パーキンソン病(感情鈍麻、快感喪失、不安)

快・不快などの情動行動とその学習・記憶に関する神経回路



マウス脳線条体スライス培養におけるD1R下流で 惹起されるリン酸化シグナルの包括的解析



D1R 刺激によってリン酸化が亢進する基質

D1R stimulation

PKA substrates

Ion Channels: CACNA1B, CACNA1E, KCNQ2, **NR2B**
Small G regulators: ARHGAP21, ARHGAP23, **ARHGEF2**, **RAP1GAP**, **RASGRP2**
Kinases: Abl2, CAMKK1, **PCTK1 (CDK16)**, **DCLK1**, MARK1
Synaptic proteins: Bassoon, Piccolo, SHANK3, Synaptopodin
Others: CASKIN-1, EPB49, Epsin2,

MAPK substrates

Ion Channels: **KCNQ2**, HCN2, HCN3, CHRNA4
Small G regulators: **ARHGEF2 (RhoGEF)**, RAP1GAP
Kinase: BRSK2, MAST1, ULK1
Transcription factors: **CRTC1**, CRTC3

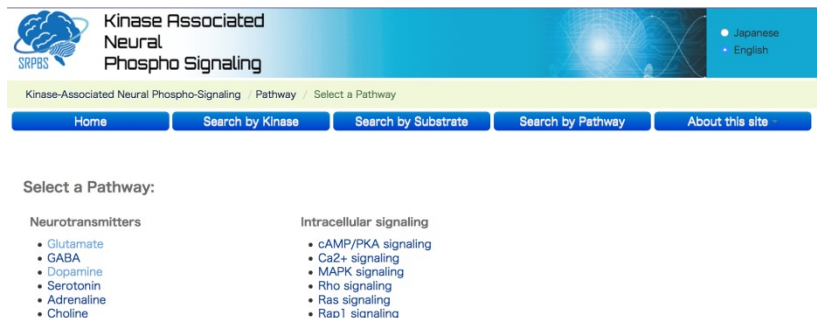
Substrates of other kinases

Cytoskeletons: **Cofilin-1**, Intersectin-2, Numb-like

111 proteins

KANPHOS

(Kinase-Associated Neural Phospho-Signaling)



目的

リン酸化プロテオミクスで同定した各種リン酸化酵素の基質情報を世界に発信

関連するパスウェイ・機能・発現・疾患をワンストップ検索

精神疾患の発症脆弱性遺伝子を関連づけて実装

要求仕様

酵素名から基質一覧を検索

基質名から酵素一覧を検索

パスウェイ図から酵素を選択

→ その基質一覧を検索

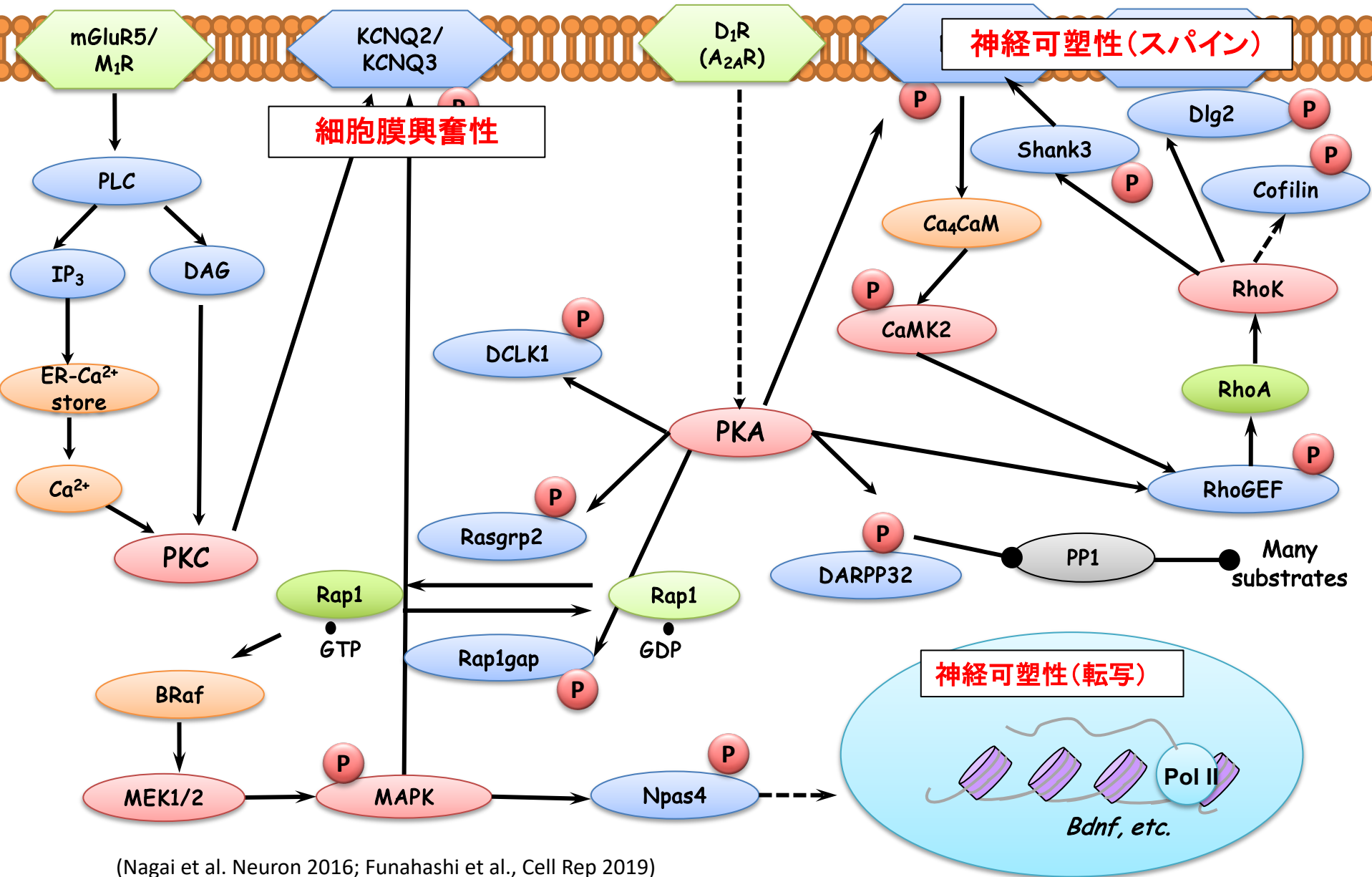
関連機能・発現・疾患情報を提供している外部DBとの紐付け

登録データの概要

Kinaseの種類		サイト数 ※基質数
KISS (rodent)	PKA, MAPK1, PKCe, CaMK1a, CaMK1d, CaMK2a, CaMK4, Rho-kinase, DCLK1, CDK5, PAK7, AKT, LYN, FYN, GSK3B	3399
KISS (nematode)	CaMK1, CaMK4, PKA, MAPK1, PKCe, Rho-kinase	788
ProtoArray (human)	PKA, MAPK1, CaMK2a, PKCa, CDK5, AKT, LYN, Rho-kinase	※1725
PIKISS	PKA, MAPK, PKC, Rho-kinase	1725
D1R agonist	D1R pathway phosphorylation	162
D2R agonist	D2R pathway phosphorylation	86
Known	PKA, MAPK, CaMK1, CaMK2, CaMK4, ROCK, PKCa, PKCe, Cdk5, GSK3b, Lyn, AMPK, MARK1, LKB1, AurA, AurB	3933

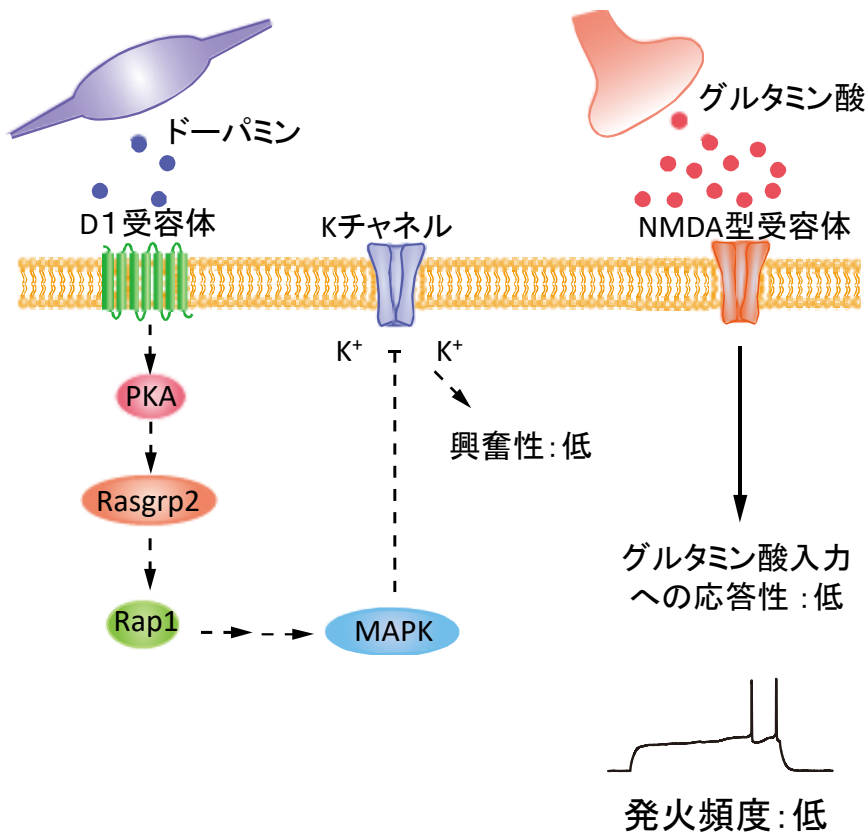
(Nagai et al. Trends Pharmacol Sci 2016)

リン酸化プロテオミクス解析とKANPHOSから得られた側坐核MSNの細胞内リン酸化シグナル伝達経路



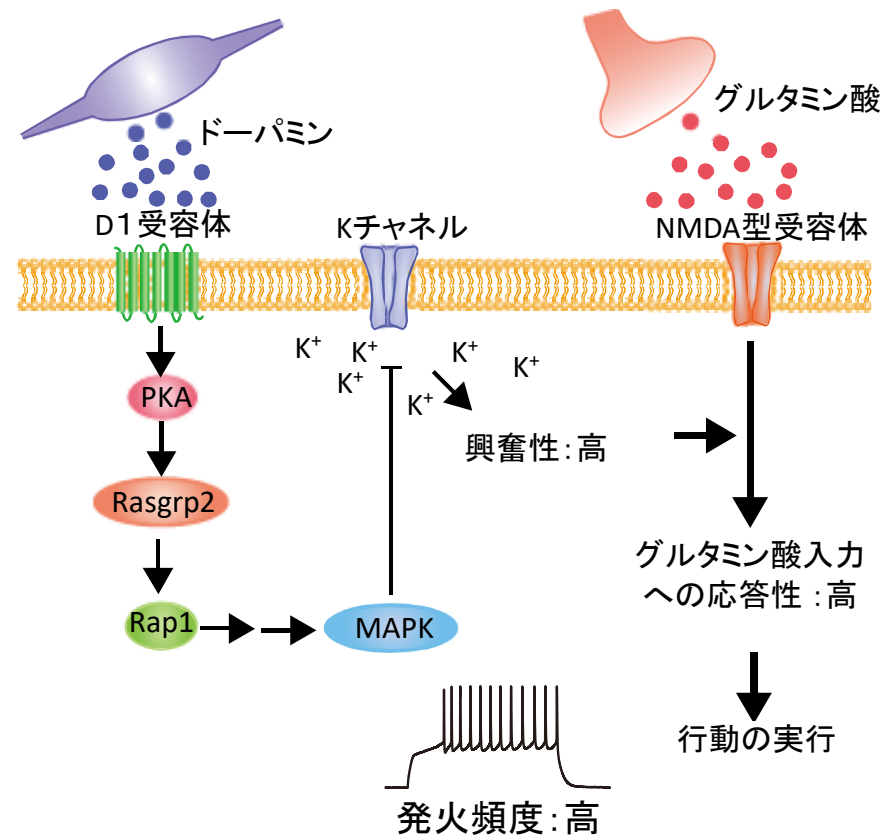
ドーパミンがグルタミン酸神経伝達への応答性を高める作用機構

ドーパミン濃度: 低(通常)



ドーパミン濃度: 高

(Nagai et al. Neuron 2016)



ドーパミンは、D1R、Rap1、MAPKを介してKチャンネルを抑制し、側坐核MSNの膜興奮性を高める。その結果、グルタミン酸入力への応答性が高まり、行動の実行が促進されると考えられる。

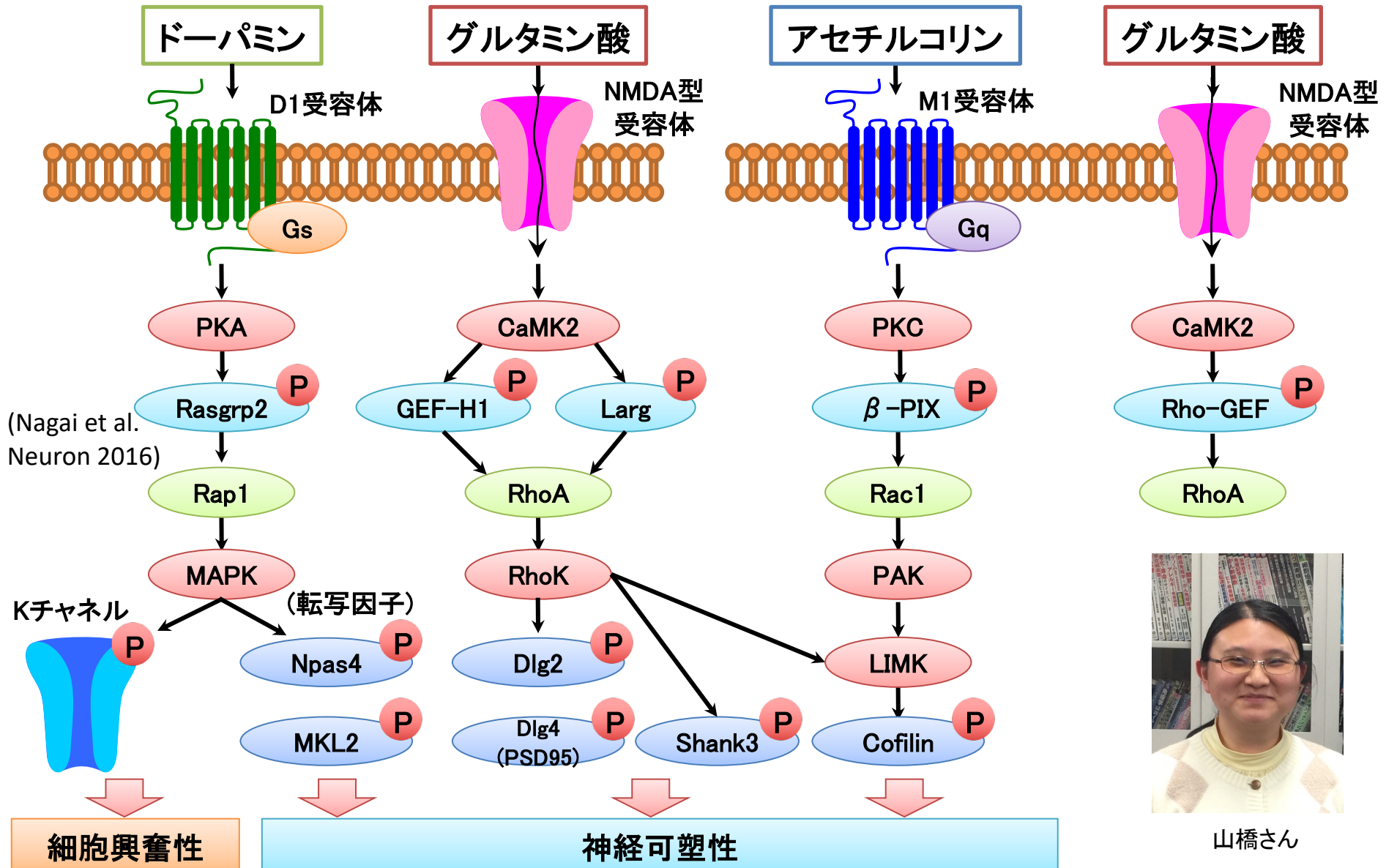


ドーパミンは応答性の低い神経細胞を応答性の高い状態に遷移させ、神経回路を作動しやすくする。

ニューロモジューレーターとのシグナル伝達機構

報酬行動

忌避行動



山橋さん

名古屋大学での共同研究者

精神医学

尾崎 紀夫

医療薬学

山田 清文

永井 拓(現藤田医科大)

野田 幸裕(現名城大)

鍋島 俊隆

神経内科学

祖父江 元(現愛知医科大)

細胞生物学

宮田 卓樹

機能組織学

木山 博資

細胞生理学

久場 博司

腫瘍病理学

榎本 篤

高橋 雅英(現藤田医科大)

循環器内科学

室原 豊明

血管外科学

古森 公浩

糖尿病・内分泌内科学

梶村 益久(現藤田医科大)

理学研究科

松本邦弘

森 郁恵

未来材料・システム研究所

臼倉 治郎

情報学研究科

太田 元規

名古屋大学での共同研究者

バイオイメージング研究室

水口 幾久代、牛田 かおり、板倉 広治、

依藤 絵里、古川 麻友美

分子構造解析研究室

瀧 健太郎

細胞機能解析研究室

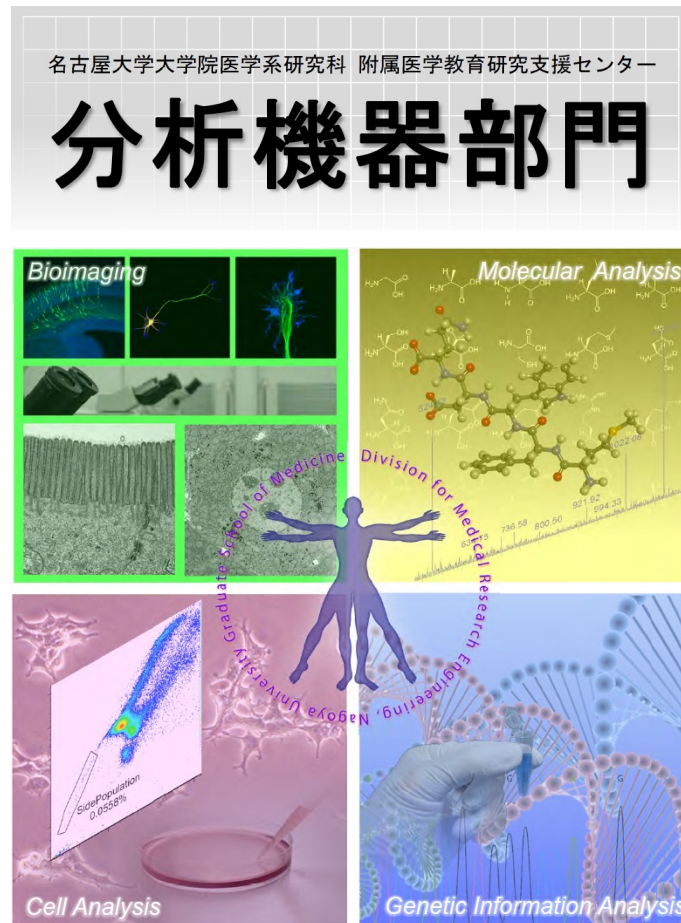
田中 稔

遺伝情報解析研究室

伊藤 康友、丸井 萌子

分析機器部門事務

小笠原 志津枝



名古屋大学での同僚と大学院生

西岡 朋生

山橋 幸恵

張 心健

Rijwan Uddin Ahammad

Md. Imrul Hasan Chowdhury

高野 哲也

掛布 真愛

秋田 弘樹

加藤 勝洋

川地 史高

藤野 泰孝

有村 奈利子

森 和孝

中山 雅敬

服部 敦志

原田 匠

永井 久美子

Celine Menager

深田 正紀

渡辺 博康

三島 紀子

原 顕子

坪井 大輔

呉 夢雅

周 昕竹

由良 義充

徐 春娣

渡辺 崇

Wei Shan

桑田 亮

藤末 慎

勝見 章

飯塚 美智郎

小林 香織

西村 隆史

門田 裕志

Nagesh M

木村 俊秀

深田 優子

山鹿 真幸

小澤 祥

黒田 啓介

林 祐新

呉 敏華

Md.Omar Faruk

Shohag Md. Hasanuzzaman

松澤 健司

松井 利憲

森 大輔

横井 敬子

王 淑傑

瀧 健太郎

吉村 武

西岡 陽介

島田 明子

則竹 淳

中村 奈央

佐藤 和正

泉 七衣

中川 誠人

白水 崇

児玉 明子

船橋 靖広

王 緩緩

北村 亮太

Emran Hossen

中内 さくら

濱口 知成

難波 隆志

佐藤 和秀

伊藤 教道

原田 英典

匹田 貴夫

津村 勇多

黒田 摂子

川端 紗枝子

河野 洋治

藤井 佳代

山口 知也

前田 彰男

金澤 容子

田口 美貴

天野 睦紀

許 伊凡

小澤 慶

Anthony Ariza

辻村 啓太

中牟田 信一

Sharmin Aktar

飯塚 幸彦

朝来 淳子

舟橋 祐介

田谷 真一郎

竹藤 幹人

篠田 友靖

杉本 昌之

後藤 孝明

金児 貴子



秘書の石井さん



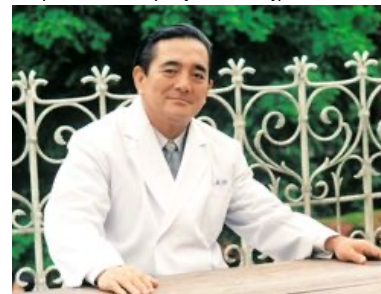
(2018年12月26日)

藤田医科大学 総合医科学研究所

<https://academy.fujita-hu.ac.jp/about/history/idea.html> 2021.5.11

独創一理

Our creativity for the people
私たちの創造力を人々のために



藤田学園創設者 藤田啓介 総長

存在しないのは「独創性」ではない。独創的な発想を見抜く目であり、その芽を育てる土壌である（西塚泰美先生）



Medical Science

藤田医科大学 総合医科学研究所は、
基礎及び臨床医学並びにパラメディカルな領域を
有機的に統合し、国際水準の医学とその関連領域の
研究を推進することを目的としています。

<http://www.fujita-hu.ac.jp/ICMS/> 2021.5.11

ご清聴ありがとうございました。お世話になりました。これからもよろしくお願いします。