

ある生物学者の40年ロマンス

山口政光
Masamitsu Yamaguchi

京都工芸繊維大学 応用生物学系
Faculty of Applied Biology,
Kyoto Institute of Technology

(2020年7月29日原稿受理 2020年10月6日採用決定)

1. はじめに

私は、これまで過去に自分が行った研究についてほとんど振り返ることがありませんでした。一生懸命に実験してデータを出して論文にまとめて学術雑誌に掲載されてしまうと、途端に次の研究(論文)に興味に移ってしまい、すでに論文になった研究への興味が失せてしまうのです。定年退職を前にして、今回初めて、過去に自分の出した論文に目を通してみると、過去の記憶が蘇り、最初はサウダージ(孤愁)のような感覚に捉われました。でも幾度か反芻してみると、研究生活をスタートしてから今日までは、サウダージというよりも、むしろ40年ロマンスであったように思います。本稿では、卒業研究に着手した頃から現在に至るまで、特に本学に赴任後の研究を中心に、私の40年ロマンスを振り返ってみます。

2. 1976~1978

カリフラワーDNAポリメラーゼ

卒業研究では、細胞学教室の深沢先生の指導のもとカリフラワーRNAポリメラーゼの酵素学的性質の研究を行いました(1)。翌年修士課程に進学後は、植物のDNAポリメラーゼをカリフラワーから単離して酵素学的性質を調べる研究に着手し、哺乳動物DNAポリメラーゼ α と β に相当するDNAポリメラーゼIとIIの同定に成功しました(2)。

3. 1979~1982

3.1. ニワトリ胚DNAポリメラーゼ

博士後期課程に進学後は、愛知県がんセンター研究所の松影昭夫先生の指導の下、ニワトリ胚DNAポリメラーゼ α , β , γ を系統的に分離精製し、それらに対する抗体を作製し、それらの酵素の細胞内動態を研究しました。今はDNAポリメラーゼの酵素学的研究が盛んに行われていますが、細胞の増殖や分化に伴う動態の研究がこれから重要になり、その解析ツールとして抗体が必要だと言うことでした。当時多くの研究者がヒト細胞や、子牛胸腺、マウス、ラットから精製した酵素をウサギに免疫して抗体作製を試みていましたが、上手くできず、生命維持に必須なDNAポリメラーゼは哺乳動物間では高度に保存されており、抗原性が低いのではないかと考えられていました。それなら少し異なる種である鳥類(ニワトリ胚)の酵素ならウサギに免疫して質の高い抗体ができるのではないかとする発想です。延べ5000個の受精卵からニワト

リ胚を集めて、マウスで行われていた系統的分離精製法を改良しつつ精製を進めました。当時はクロマトグラフィーの自動化は進んでおらず、まさに *struggle against laziness* の毎日でした。

私が最初に成功したのは、ニワトリ胚 DNA ポリメラーゼ β の精製でした。それまで報告されていた哺乳動物 DNA ポリメラーゼ β は分子量 4 万のシングルポリペプチドからなります。一方ニワトリ胚 DNA ポリメラーゼ β は分子量 2 万 7 千のシングルポリペプチドからなると報告されており、これが種による違いであるとされていました。ところが最終精製標品を SDS-PAGE にかけてみると、驚くべきことに分子量 4 万のシングルバンドが検出されたのです (3)。ペプチドマッピング法でラット DNA ポリメラーゼ β と比較すると、やはりよく似ていることがわかり、他の研究者の間違いを修正することになりました (3)。またこの酵素標品をウサギに免疫して、特異性の高いポリクローナル抗体の作製に成功し、細胞内動態の研究に利用しました (4)。

引き続き、ニワトリ胚 DNA ポリメラーゼ γ の高度精製にも成功し、分子量 4 万 7 千の 4 量体構造を提唱しました (5)。後にスタンフォードのグループが、生物種は異なりますが、130kDa と 45kDa の 2 量体構造を提唱し、今ではそれが広く受け入れられています。しかしながらこの部分精製標品を用いて、この DNA ポリメラーゼ γ がどの DNA ポリメラーゼよりも、高い連続合成能を持つことを証明し、*Nature* 誌に報告しました (6)。

3. 2. DNA ポリメラーゼ β cDNA クローニング

ニワトリ胚 DNA ポリメラーゼ α の精製は難航しましたが、最終的にはかなりの高純度標品が得られ (7)、これを用いて松影先生が中心となり、ハイブリドーマ法によるモノクローナル抗体の作製に成功しました (8)。これらの抗体を用いて、増殖細胞では核に存在する複製酵素 DNA ポリメラーゼ α が、増殖を停止し分化を始めると途端に消失し、一方 DNA 修復に関わる DNA ポリメラーゼ β は増殖停止後も核に存在し続けることがわかりました (4, 9)。では、これらの遺伝子の発現制御機構はどのようになっているのでしょうか？当時まだ誰も高等生物 DNA ポリメラーゼ遺伝子のクローニングに成功しておらず、1980 年代前半に cDNA クローニングができる研究室は、国内に数カ所しかありませんでした。そのうちの一つである京都大学理学部生物物理の志村令郎先生の研究室で共同研究させていただくことになりました。DNA ポリメラーゼ β mRNA を部分精製し、cDNA ライブラリーを作製し、cDNA クローニングを試みました (10)。しかしながら時間切れになり、成功までは至りませんでした。DNA ポリメラーゼ β cDNA クローニングは、後に松影先生が米国 NIH の Wilson 博士と共同で、ラットの発現型 λ 11cDNA ライブラリーを使って、ラットの DNA ポリメラーゼ β と強くクロスするニワトリ胚 DNA ポリメラーゼ β 抗体を用いた免疫スクリーニング法で成功させることとなります。私は 1983 年 3 月に博士の学位を取得してすぐに米国ハーバード大学の Mel DePamphilis 先生の研究室にポスドクとして留学しました。

4. 1983~1985

SV40DNA 複製

DePamphilis 研究室では、SV40DNA 複製やマウス初期胚の複製・転写の研究を進めていました。私は以下の実験を行いました。サル CV1 細胞から精製した DNA ポリメラーゼ α ・プライメース複合体を用いて、SV40DNA を鋳型として放射線標識した RNA プライマー・DNA (岡崎フラグメント) 合成を行い、その生成物をユニークな制限酵素で切断し、シーケンシングゲルに流します。同じ DNA 断片を Maxam-Gilbert 法でシーケンシングしたものを同じゲルに電気泳動して、RNA プライマーの合成開始部位を SV40 ゲノム上にマップしました。さらにゲルから各バンドを切り出して核酸を抽出後、T4 エキソヌクレアーゼ処理後再

びゲル電気泳動して RNA プライマーのサイズを決定し、さらに RNA 切断塩基特異性の異なる RNaseT1, RNasePhyM そして RNaseA で部分切断後ゲル電気泳動して、RNA プライマーの塩基配列を決定しました。この方法で 5,243 塩基対の SV40 全ゲノム上に 1 塩基の狂いも無く正確に RNA プライマーの合成開始部位と RNA から DNA に遷移する部位をマップしました (11, 12)。かなりの放射線を浴びながらこれらの細かい作業を行う私を見て、アメリカ人ポスドクたちは神風特攻隊のようだと評しました。一方、T 抗原産生細胞の粗抽出液を用いた *in vitro* DNA 複製系が確立でき、SV40DNA 複製開始領域を含む様々な DNA 断片をチャレンジさせて、複製開始因子の結合サイトをマップしました (13)。1985 年の 8 月に、愛知県がんセンター研究所生物学部に研究員として帰国し、そこで十数年間研究を続けることとなります。

5. 1986~2001

5.1. マウス DNA ポリメラーゼ β 遺伝子

帰国後、最初に手がけた研究はラットで cDNA がクローン化されていた DNA ポリメラーゼ β のゲノム遺伝子のクローニングでした。ラットとマウスのゲノム領域をクローン化して、全塩基配列を決定しました。すると驚いたことに、cDNA の塩基配列解析から推定されていた翻訳開始コドン ATG のさらに上流にもう一つ ATG が存在し、何とこれが下流の ATG と同じフレームだったのです (14)。またプライマー伸長法で転写開始点を正確にマップすると、それらは全て上流側の ATG のさらに上流にマップされたのです (14)。このことは上流側の ATG が真の翻訳開始コドンであることを強く示唆します。後に DNA ポリメラーゼ β の N 末端アミノ酸配列が決定されることにより、この上流側の ATG が真の翻訳開始コドンであることが確認されています。

このように、ここまでの研究を振り返ってみますと、他の研究者の間違いを正したり、逆に他の研究者に正されたりと、「行きつ戻りつしながらサイエンスは少しずつ前進して行く」ということが実感できます。もちろん天才たちは 10 年~20 年周期で大きなブレイクスルーを作るものですが、従って私は、若い駆け出しの研究者や大学院生が多少の間違いを犯しても、シニア研究者たちは寛容であってほしいと思います。誰かが後に訂正してあげれば良いのですから。

マウスの DNA ポリメラーゼ β 遺伝子を手にした私は、マウスの培養細胞を用いたレポーターアッセイを駆使して、マウス DNA ポリメラーゼ β 遺伝子プロモーターの上流にサイレンサー (転写抑制配列) が存在することを見出しました (15, 16)。さらにハーバード大学で学んできた DNA 複製解析法を使って、マウス細胞で複製するポリオーマウイルス DNA 複製をサイレンサーが阻害することを見つけました

(17)。しかしながら、したいに培養細胞を用いた研究がフィクションのように思えてきて、生物個体を使った *in vivo* の研究へと興味が移っていきました。1980 年代後半は、ちょうどショウジョウバエの分子遺伝学が花開いた時期であり、愛知県がんセンター研究所には優れたショウジョウバエ研究者・西田育巧先生がおられました。私はショウジョウバエの基本的なことについて西田先生に教えていただきながら、ショウジョウバエの DNA 複製関連遺伝子の機能解析と転写制御の研究を始めました。

5.2. ショウジョウバエ PCNA 遺伝子

手始めにショウジョウバエの DNA 複製酵素遺伝子のクローニングを行いました。この研究では、当時英国のマリー・キューリー研究所にいた Sue Cotterill 博士のグループと競合し、ある時は競争に勝ち、ある時は負けました。数年後 Sue と話し合い、競争はやめて共同研究をすることで合意しました。当時 Sue は生化学と分子生物学の手法が中心で、一方私は *in vivo* へと解析手法を転換しつつあることから、お互いに相補し合う共同研究が展開できました (18-23)。

最初に成功したのは、複製フォークでスライディングクランプとして働く PCNA の遺伝子クローニングです。PCNA 遺伝子領域の全塩基配列と転写開始点を決定してみると、プロモーターの上流域に、発生・分化のマスター制御因子として知られるホメオドメインタンパク質の結合コンセンサス配列が複数存在することがわかりました (24)。さらに、DNaseI フットプリント法でホメオドメインタンパク質が実際にこれらの部位に結合していることを証明しました (24)。分化と増殖の接点の発見として当時は注目され、NHK が取材に来たことを記憶しています。私はまた、様々に改変を加えた PCNA 遺伝子発現制御領域をレポーター遺伝子に連結して遺伝子導入ショウジョウバエを作製し、各発生過程で機能する転写制御エレメントを同定しました (25, 26)。マウス DNA ポリメラーゼ β 遺伝子について培養細胞を用いて行っていたことを、ショウジョウバエ個体を用いて *in vivo* で行えるようになったと言うことで個人的には満足できる実験をすることができました。

5.3. DRE と転写因子 DREF

他の複製酵素遺伝子のクローニングも進み、共同研究者の廣瀬さんが DNA ポリメラーゼ α 触媒サブユニット遺伝子 (27)、大学院生の高橋君が DNA ポリメラーゼ α 調節サブユニット遺伝子のクローニングに成功し (18)、PCNA 遺伝子も含めてこれらのプロモーター領域に 5'-TATCGATA という共通の転写制御配列 (DRE: DNA replication related element) が存在することがわかりました (28)。この DRE 配列に結合する転写因子 DREF の同定とその cDNA クローニングにも成功し (29)、DREF が多くの複製関連遺伝子、細胞周期制御因子 E2F の遺伝子プロモーターや DREF 遺伝子自身のプロモーターに存在する DRE に結合し、その転写を制御することが明らかになりました。これらの研究には澤渡君、そして、私が本学に赴任した後に奥平君と土屋君らが参加しました (30-32)。

5.4. PCNA 遺伝子を制御する転写因子群

並行して、林裕子さんの協力のもとに PCNA 遺伝子プロモーターエレメントをベイトにした酵母 One hybrid スクリーニングを実施して、PCNA 遺伝子を制御する多くの転写因子の同定に成功しました (33, 34)。この時に同定した転写因子のいくつかについては、2001 年に京都工芸繊維大学に赴任してからも継続し、私の最初の卒研生だった大槻さんは転写因子 RFX2 を、後に杉本さんが RFX3 を characterize しました (35, 36)。また一連の研究の副産物として生まれた転写因子 NF-Y に関しては吉岡君が中心になって発展させ (37, 38)、後に留学生の Ly さんもこの研究に加わり、その後平藪君、平塚君も参加して、その転写制御ネットワークを明らかにして大きな成果を出しました (39-41)。

6. 2002~2014

本学に教授として赴任してからは、私自身が自らデータを出して論文にまとめることはなくなりました。私はただ真っ白いキャンバスを用意し、そのキャンバス上に様々な絵を描いたのは、歴代の学生さんたちです。

6.1. DREF を中心とする遺伝子制御ネットワーク

DREF を中心とする遺伝子制御ネットワークの研究には多くの学生さんが携わりました。DREF は当初、DNA 複製関連遺伝子や細胞周期を駆動する遺伝子のみを制御すると考えていましたが、網羅的な遺伝学的スクリーニングと分子生物学と細胞生物学の技術を組み合わせると標的遺伝子を同定していくと、より幅広い遺伝子を制御することがわかってきました。吉田君のサポートを受けつつ、井田君らは翻訳開始因子の遺伝子 (42)、ベトナムからの留学生 Thao さんらはユビキチン化酵素の遺伝子を同定し (43)、DREF がタ

ンパク質の合成と分解を含む代謝も活発化することを見出しました。Thaoさんはまたプロトオンコジーン *dmyc* が DREF 遺伝子を正に制御することも見出しました (44)。一方 Tue 君、藤原君、堀井君、寺方さん、Iara さん、Nicole さんらの努力により、DREF は闇雲に増殖を促進するだけでなく、ブレーキとして働く癌抑制遺伝子 *p53* や Hippo 経路関連遺伝子も正に制御し、統制のとれた増殖を制御することがわかりました (45-47)。また井田君や中村さんの貢献で、DREF はクロマチン制御遺伝子も制御し (48, 49)、ゲノム上ではプロモーター領域だけでなくクロマチンドメイン境界領域にも結合するなど多機能性タンパク質であることもわかってきています (50)。

韓国からの留学生 Kwon さんや私が本学に来て最初の博士後期課程学生だった瀬戸君らの努力により、DREF 遺伝子自身の転写制御機構も明らかにしています (51, 52)。この DREF 遺伝子の転写制御機構は、河森君によるショウジョウバエ個体を用いた剛毛の発生過程での詳細な *in vivo* 研究へと続いていきました (53)。またこれらの研究過程で整備した各種抗体や遺伝子導入ショウジョウバエなどの研究ツールや研究技術を提供することで、韓国釜山大学の Yoo 先生 (54-59)、韓国建国大学の Lee 先生 (60)、パリ大学の Plessis 先生 (61)、メキシコ自治大学の Zurita 先生 (62, 63) らと共同研究し、数多くの論文を発表しました。このショウジョウバエ DREF の研究では常に世界をリードしていました (50)。

6.2. ショウジョウバエ DNA 複製関連遺伝子

ショウジョウバエ DNA 複製関連遺伝子については、須鎗君、奥村さん、松田さん、前田君、稲葉君、佐橋さん、吉野さん、多賀さん、Nicole さんら多くの学生が、DNA ポリメラーゼ α 遺伝子、DNA ポリメラーゼ ϵ 遺伝子や *MCM10* 遺伝子についての研究を進め、クロマチンリモデリング因子やエピジェネティック制御因子をコードする遺伝子との関連を見出しました (21-23, 64, 65)。これらのプロジェクトでは東京理科大学の坂口謙吾先生のグループや Sue Cotterill のグループとの共同研究も実施して成果をあげました (66)。昨年、FlyBase のキュレーターである Steven Marygold から声がかかり、Sue を含む世界中のショウジョウバエ DNA ポリメラーゼの研究者と一緒に、体系的に DNA ポリメラーゼ遺伝子をリネーミングし、それに関連した総説を雑誌 Fly に共同で publish しました (67)。これまでの私たちの長年の研究が一定の評価を得ていたからこそ私に声がかかったものだと思います。

6.3. 疾患モデルショウジョウバエ開発の開始

疾患モデルショウジョウバエの開発に関しては、以前より大阪大学の永井先生のグループとの共同研究でポリグルタミン病モデルの開発を進めていました (68, 69)。本学では橋本さんや永井さんを中心に β サルコグリカン (70, 71) やシントロフィン (72, 73) を標的とした筋ジストロフィーモデルの開発を行いました。一方最初は DREF の相互作用因子として同定した骨髄異形成骨髄性白血病因子のショウジョウバエホモログ *dMLF* の生体内機能解析については、ヒト *NPM-MLF1* 融合遺伝子の発見者である奈良先端大の加藤先生らとの共同研究やパリ大学の Anne Plessis らとの共同研究としても多方向に展開し、大野君、菅野さん、中尾さん、梁井君らの大きな貢献がありました (61, 74-77)。また癌や神経変性疾患に関わる Dock ファミリー遺伝子についての研究は、愛知県がんセンター時代からお世話になった日合弘先生との共同研究で始まり、江口君、森下君、小笹君、宮嶋君、吉岡君らの貢献により、複数のシグナル伝達経路と関わることを明らかにしています (78-81)。さらにこれも癌と関わる *Girdin* 遺伝子のショウジョウバエホモログについては、ヒト *Girdin* の発見者である名古屋大学高橋雅英先生らとの共同研究として実施し、タイからの留学生エッカチャイ君らが大きな貢献をして生体内機能を明らかにしました (82)。

6.4. ヒストンメチル化酵素 dG9a

2002年には、複製研究も転写研究もエピジェネティック制御因子によるクロマチン構造の制御機構の研究無くしては理解できないことから、ヒストンメチル化酵素 dG9a とヒストン脱メチル化酵素ドメインを持つショウジョウバエ *Jumonji* の研究を開始しました。dG9a の研究は哺乳動物 G9a の発見者であり、当時京大ウイルス研究所におられた眞貝洋一先生らとの共同研究としてスタートし、加藤容子さんが加藤雅紀くんの協力を得ながら、遺伝子導入系統や抗体などの研究ツールを整備し、最初に characterize しました (83, 84)。その後、牛島君が精子形成過程での動態を明らかにし (85)、嶋路君が初期胚 (86) での機能解析を行いました。哺乳動物の G9a が生存に必須で、生殖幹細胞で重要な働きをする遺伝子として注目されていたのに対して、dG9a は生存に必須でなく生殖系列や胚発生でもあまり重要な働きをしていないことがわかりました。哺乳動物に比してショウジョウバエではエピジェネティック制御は未発達なのではないかと考えられ、私も dG9a の研究はそろそろ潮時かなと思い始めていました。しかしながら博士後期課程の学生だった嶋路君はそれでも黙々と研究を続け、ある日私との議論で次の様な考えに至りました。「研究室で飼育されているショウジョウバエは最適な温度で維持され、常に餌が摂食でき、何不自由なく生育できるが、自然界に居るショウジョウバエは暑い日もあれば寒い日もあり、餌が手に入らない状態もある。本来エピジェネティック制御とは環境変化に応答して遺伝子発現を変化させる仕組みであるので、極端なストレス状態に置くと dG9a が必要になるのではないかと？だから dG9a 遺伝子は長い進化の過程で淘汰されなかったのではないかと？」この予想は的中し、生物にとって最も過酷な飢餓ストレス状態に置くと dG9a 突然変異系統はあっという間に死んだのです。嶋路君がその仕組みの詳細について明らかにするのにさほど時間はかからず、二つの論文にまとまりました (87, 88)。この研究には大阪大学の留学生だった An さんの GC-MS, LC-MS の解析データや神戸大学尾崎まみこ先生による行動解析についてのアドバイスが大きな貢献をしました。またこの仕組みは dG9a だけでなく、ヒストン脱アセチル化酵素遺伝子 *Rpd3* にも当てはまることを中島君らが明らかにしており (89)、エピジェネティック制御因子全般に一般化できるのでは無いかと考えています (90)。この一連の研究は胚性致死になるノックアウトマウスではできない研究であり、哺乳動物研究者に一泡吹かすことができました。

6.5. エピジェネティック制御因子 *Jumonji*

ショウジョウバエ *Jumonji* に関しては、最初は三菱生命研の竹内先生との共同研究として当時私の研究室のポスドクだった笹井君が研究を開始し (91)、木村君の研究を経て、その後井上喜博先生のアドバイスを受けながら、戸田さんと後藤さんが精子形成過程での動態を明らかにした後 (92)、ベトナムからの留学生 Suong さんが、韓国・Yoo 先生のグループと協力しつつ腸幹細胞の増殖・分化における役割について明らかにしました (93)。

6.6. 研究の転機

2014年には、私の研究の方向性について大きな転機が訪れます。私のスーパーバイザーであった松影先生は、よく私に次のように言っていました。「常に大局観を持って、数手先を読んで研究に当たれ。決して木を見て森を見ずになるな。」手先が器用で比較的実験がうまい私が、細かいところにこだわりすぎるくらいがあることを危惧し、特に自分の研究室を持った後は、それではいけないということを言いたかったのだと思います。

私は2010年から2014年までの5年間 iGEM (国際遺伝子改変マシーンコンテスト) という学部生の

会にスーパーバイザーとして参加し、本学 KIT-Kyoto チームにとっては最後の大会となる 2014 年に学部生を引率してマサチューセッツ工科大学に行きました。大会の後時間があつたので、MGH 癌センターに所属している私の古くからの知人である Nick Dyson 博士の研究室でセミナーをさせていただきました。Nick Dyson 博士は癌抑制遺伝子 *RB* の発見者の一人である有名な研究者です。そのセミナーで Nick は私の肩書きには全く触れず（研究者にとって肩書きは何の意味もありません）、私を以下のように紹介しました。「マサ（私の米国でのニックネーム）はショウジョウバエで *PCNA* 遺伝子を初めてクローニングした。またショウジョウバエの転写因子 *E2F2* の発見者でもある。マサは数年おきに我々のところでセミナーをしに来るが、毎回彼の話した遺伝子を 2~3 年後に私の研究室で研究することになる。*E2F2*、*BEAF32* そして *Jumonji* がそうだった。だから今からマサが話すことで、我々がこれから研究することがわかる。」これは私にとっては最高の褒め言葉であり、松影先生が望んでいた研究者に、ようやくなれたのだと実感できました。それと同時に困ったことに、やり切った感が出てしまいました。でもまだ定年まで 5 年余りもありました。私は頭をきり変えて、基礎研究は自分なりにやり尽くしたかも知れないので、残りの 5 年間はこれまでサイドワークとしてしか取り組んでこなかった疾患モデルショウジョウバエの研究に集中して取り組もうと考えました。

7. 2015~2020

この 5 年間私は主に以下の 3 つの疾患について、疾患モデルショウジョウバエを用いてチャレンジしました。また最近では京都府立医科大学笠井先生との共同研究で、清水君が新しいパーキンソン病モデルの作製に成功し、千代延先生、高井先生らとの共同研究で、吉田先生、山口瑞季さん、津田さんらが知的障害などの神経発達障害モデルの作製にも取り組んでいます。

7.1. ALS

筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者は運動神経の障害によって全身の筋肉が進行性に萎縮・麻痺して行き、人工呼吸器を装着しなければ発症から 2~5 年で死に至ります。現在その発症や進行を止める有効な治療法は開発されていません。私たちは ALS の原因遺伝子の一つである *FUS* という遺伝子に注目しました。*FUS* は RNA 認識ドメインを持ち、RNA のプロセッシングや輸送等広く RNA 代謝に関わると推測されています。私の研究室の島村さん、京都府立医科大学の東先生・徳田先生らと共同で *FUS* のショウジョウバエホモログである *Caz* をノックダウンしたショウジョウバエモデルを世界に先駆けて樹立しました (94)。神経特異的に *Caz* をノックダウンした成虫は運動能力の低下を示し、それに対応して神経筋接合部のシナプス長の短縮が観察されました。またこの神経筋接合部のシナプス形態異常を修飾する因子として、*ter94*（ヒト *VCP* のショウジョウバエホモログ）(95) や *EGFR* 経路遺伝子 (96)、さらに癌抑制遺伝子として知られる *Hippo* 遺伝子を同定しました (97)。また山本君はヒト *FUS* 遺伝子導入ショウジョウバエが示す表現型を白血病の転座関連融合タンパク質 *NPM-MLF1* が抑圧することを見出しました (98)。タイからの留学生 Parn さんは、イタリア人ポスドク・ルカと協力して、ユビキリンのショウジョウバエホモログ *dUbqn* を標的とした ALS モデルを作製し、タンパク質ホメオスタシスの破綻が ALS の病態を誘導・悪化させる仕組みを明らかにしました (99-101)。

7.2. CMT

シャルコー・マリー・トゥース病（CMT）は遺伝性の末梢神経疾患であり、運動神経と感覚神経の両方が障害されます。現在までに 70 種類以上の原因遺伝子が同定されていますが、有効な治療法は確立されていません。私たちは、CMT 原因遺伝子の一つである *Fig4* に注目して研究を進めました。*Fig4* は脂質シグ

ナル分子であるフォスホイノシチド代謝に関わる酵素です。ショウジョウバエにはこのFig4 のホモログとしてdFig4が存在しています。京谷さんは、神経特異的dFig4ノックダウンショウジョウバエで運動能力の低下と神経筋接合部のシナプス長の短縮、軸索投射異常、そして寿命の短縮等を観察しました(102)。このdFig4ノックダウンショウジョウバエはCMT患者の病態を良く反映するモデルとなりました。鹿児島大学高嶋先生らとの共同研究で、新しいCMT原因遺伝子COA7(103)、PDHB(104)、HADHB(105)を標的としたショウジョウバエCMTモデルを次々に作製しました。この研究には、奥主君、中村さん、留学生Dungさん、李さんらが参加しました。以前Binhさんや井田君が解析した癌に関連するSCO2遺伝子(106)がCMTの原因遺伝子であることも最近明らかになり、古和田君を中心に新しい切り口での研究が継続しています。また須田くんは、CMT原因遺伝子SLC25A46をターゲットしたモデルを作製し(107)、SLC25A46遺伝子がエピジェネティック制御因子Rpd3による制御を受けていることを明らかにしています(108)。この研究は本学情報工学課程の宝珍先生との共同研究であり、ビッグデータをショウジョウバエ個体の研究に落とし込む新しい試みでもありました(108)。

興味深いことに、それぞれ機能の異なるCMT原因遺伝子のショウジョウバエホモログをノックダウンするとほぼ同じ表現型を示します。このことは原因遺伝子の機能がそれぞれ異なっているにもかかわらず、それらの下流に存在する共通の遺伝子やシグナル経路を経由して最終的には同じ表現型を示すに至るものと推測されます(109)。そこで村岡さん、中村さん、島田さんらがdFig4ノックダウンショウジョウバエを用いた遺伝学的スクリーニングを行い、2種類の長鎖非コードRNAをコードする遺伝子突然変異が、dFig4ノックダウンが誘導する表現型を抑圧することを見つめました(110, 111)。長鎖非コードRNAのノックダウンに際しては、本学ショウジョウバエセンターの高野先生らのお世話になりました(111)。これは長鎖非コードRNAがCMTに関与する最初の例となり、Experimental Neurologyという学術雑誌の表紙でハイライトされました(110)。現在CMTの遺伝子診断はタンパク質をコードする遺伝子だけに注目したエキソーム解析が中心です。ショウジョウバエで得られたこれらの結果は、ゲノムの非コード領域の解析がCMTの理解に欠かせないことを意味しています。また京都府立医大の櫛村先生は、Hippo遺伝子がdFig4と遺伝学的相互作用することを発見し(112)、森井先生は他にも興味深い相互作用因子を同定して解析を進めています。これらの共通の遺伝子やそれらの関わる共通のシグナル経路は、個々のCMT原因遺伝子の遺伝子治療に変わる新しい治療法開発の鍵になると考えられます。

7.3. ASD

自閉症スペクトラム障害(ASD)のような複雑な神経発達障害研究へもショウジョウバエモデルを作製してチャレンジしました。上岡さんは、ASD原因候補遺伝子として同定されたトランスポーターABCA13遺伝子のショウジョウバエホモログdABCAを標的としたショウジョウバエモデルを作製しました。上岡さんは、尾崎まみこ先生のアドバイスを受けつつ、この系統が社会性の低下、活動量の増加、シナプス形態の変化などの表現型を示すことを明らかにしました(113, 114)。このASDモデル系統を用いた遺伝学的スクリーニングによりdABCAがHippoと遺伝学的相互作用することも明らかにしています(115)。このトランスポーターの研究は、ベトナムからの留学生Tho君が行っていたSolute carrierタンパク質OSCP1/NORIの研究系譜を継ぐものでもあります(116, 117)。

私はこれら疾患モデルショウジョウバエの研究で臨床医の方々と、共同研究をさせていただきました。鹿児島大学の若い臨床医の方々は、純朴で優秀な好青年たちです。京都府立医大の女性医師たちは、聡明で慈愛に満ちた方々です。彼女・彼らは心の底から「治療法のない難病患者を何とかして救いたい」と思っておられることが伝わってきます。このことが最も大切なことで、私にも私の研究室の学生たちにも研究への

大きなモチベーションを与えてくれました。

8. おわりに

「智を愛する学問」であるサイエンスは新しい概念の構築をめざして真理を探求します。様々な疾患モデル動物が開発され、それと並行して研究の細分化と深化が急速に進んだため、各モデル生物の意義も研究内容も理解しにくいものになりつつあります。また細分化と深化ゆえに、とかく「木を見て森を見ず」になりがちです。それゆえ研究者は社会との接点も含めて俯瞰的に自分の研究の可能性を見つめ直すことが要求されます。

バイオ系機器の進化はとても早いです。本学に赴任後、次第に最新機器の購入ができなくなるとともに老朽化が進みましたが、私は他の研究機関と共同研究することで困難な局面を何とか切り抜けてきました。その時に一番力になったのは歴代の学生たちです。彼ら・彼女らは、留学生や他大学の学生を暖かく受け入れ、互いに教え合いそして助け合います。この若者たちの助け合い教え合う精神こそが、私の研究室の研究レベルを支え続けてくれたのだと思います。

私は学部生相手の授業の終わりに、いつもペーパーシートを渡し、質問や感想を書いてもらっています。何年か前に以下のように書いた学生さんがいました。「生物の持つ形態は見ることができるけれども、機能やなぜそのような形態をとるようになるかは、がんばって可視化して、考えないとよく分からない。その舞台裏を覗くことは、どんな冒険にも劣らないものだと思う。私が今ここにいるのはなぜか？私には分からないので、これからも勉強したい。」私は、留学中も帰国後もボストンを訪ねる際に必ず訪れるボストン美術館に所蔵されているゴーギャンの大作「我々はどこから来たのか、我々は何者なのか、我々はどこへ行くのか」を思い浮かべました。65歳になった今も私自身この問いの答えを探し続けています。数年後授業の最後に、この絵画とともにこの学生さんのコメントを紹介しますと、ある学生さんは、次のようなコメントを私に書きました。「自分がこの大学に生物学を学びにきた時の気持ちを思い出しました。生き物が知りたくて入ったのに、最近だんだんわからなくなって、苦しんでいたのが、スライドが心にささりました。」若い学生さんたちの感受性は素晴らしいです。私の40年ロマンスを振り返ってみてもやはり、「子供のように曇りの無い純粋な眼で生物を見つめ、そして子供のように純粋な疑問を持ち続けること」が、生物学を続けていく上ではもっとも大切だったように思います。

9. 謝辞

最後に恩師松影先生をはじめとする多くの諸先生方、諸先輩、かつての同僚、共同研究者、歴代の学生さんたち、研究室の皆さん、管理能力が欠落している私をいつも助けてくださった大学職員の皆さんに心からの感謝を捧げます。

参考文献

1. Fukasawa, H., Miyata, T. and Yamaguchi, M. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 79, 618-624, 1977.
2. Yamaguchi, M., Chou, M.-Y., Matsumoto, H. and Fukasawa, H. *Jpn. J. Genetics* 54, 97-108, 1979.
3. Yamaguchi, M., Tanabe, K., Taguchi, Y. N., Nishizawa, M., Takahashi, T. and Matsukage, A. *J. Biol. Chem.* 255, 9942-9948, 1980.
4. Yamaguchi, M., Matsukage, A., Takahashi, T., and Takahashi, T. *J. Biol. Chem.* 257, 3932-3936, 1982.
5. Yamaguchi, M., Matsukage, A., and Takahashi, T. *J. Biol. Chem.* 255, 7002-7009, 1980.
6. Yamaguchi, M., Matsukage, A. and Takahashi, T. *Nature* 285, 45-47, 1980.
7. Yamaguchi, M., Tanabe, K., Takahashi, T. and Matsukage, A. *J. Biol. Chem.* 257, 4484-4489, 1982.
8. Matsukage, A., Yamaguchi, M., Tanabe, K., Nishizawa, M., Takahashi, T., Seto, M. and Takahashi, T. *Gann (Jpn. J. Cancer Res.)* 73, 850-853, 1982.
9. Matsukage, A., Yamamoto, S., Yamaguchi, M., Kusakabe, M. and Takahashi, T. *J. Cell. Physiol.* 117, 266-271, 1983.
10. Yamaguchi, M., Takahashi, T., Yasuda, K., Shimura, Y. and Matsukage, A. *Eur. J. Biochem.* 133, 277-282, 1983.
11. Yamaguchi, M., Hendrickson, E. A. and DePamphilis, M. L. *J. Biol. Chem.* 260, 6254-6263, 1985.
12. Yamaguchi, M., Hendrickson, E. A. and DePamphilis, M. L. *Mol. Cell. Biol.* 5, 1170-1183, 1985.
13. Yamaguchi, M. and DePamphilis, M. L. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83, 1646-1650, 1986.
14. Yamaguchi, M., Hirose, F., Hayashi, Y., Nishimoto, Y. and Matsukage, A. *Mol. Cell. Biol.* 7, 2012-2018, 1987.
15. Yamaguchi, M., Hayashi, Y. and Matsukage, A. *J. Biochem.* 79, 79-83, 1989.
16. Yamaguchi, M., Hayashi, Y., Ajiro, K. and Matsukage, A. *J. Cell. Physiol.* 141, 431-436, 1989.
17. Yamaguchi, M. and Matsukage, A. *J. Biol. Chem.* 264, 16887-16891, 1989.
18. Takahashi, Y., Yamaguchi, M., Hirose, F., Cotterill, S., Kobayashi, J., Miyajima, S. and Matsukage, A. *J. Biol. Chem.* 271: 14541-14547, 1996.
19. Crevel, G., Ivetic, A., Ohno, K., Yamaguchi, M. and Cotterill, S. *Nucleic Acids Res.* 29, 4834-4842, 2001.
20. Crevel, G., Hashimoto, R., Vass, S., Sherkow, J., Yamaguchi, M., Heck, M., Cotterill, S. *PLoS ONE* 2(9): e833, 2007.
21. Vo, N., Taga, A., Inaba, Y., Hideki, Y., Cotterill, S. and Yamaguchi, M. *PLoS ONE*, 9(3): e93450, 2014
22. Sahashi, R., Crevel G., Pasko, J., Suyari, O., Nagai, R., Saura, M. M., Yamaguchi, M. and Cotterill, S. *J. Cell Sci.* 127, 3066-3078, doi: 10.1242/jcs.144501. Epub 2014 May 7, 2014.
23. Vo, N., Suong, D. N. A., Yoshino, N., Yoshida, H., Cotterill, S. and Yamaguchi, M. *Nucleic Acids Res.* 45(3): 1233-1254, 2017.
24. Yamaguchi, M., Nishida, Y., Moriuchi, T. Hirose, F., Hui, C.-c., Suzuki, Y. and Matsukage, A. *Mol. Cell. Biol.* 10, 872-879, 1990.
25. Yamaguchi, M., Hayashi, Y., Nishimoto, Y., Hirose, F. and Matsukage, A. *J. Biol. Chem.* 270: 15808-15814, 1995.
26. Yamaguchi, M., Hirose, F. and Matsukage, A. *Genes to Cells* 1: 47-58, 1996.
27. Hirose, F., Yamaguchi, M., Nishida, Y., Masutani, M., Miyazawa, H., Hanaoka, F. and Matsukage, A. *Nucleic Acids Res.* 19, 4991-4998, 1991.
28. Hirose, F., Yamaguchi, M., Handa, H., Inomata, Y. and Matsukage, A. *J. Biol. Chem.* 268,2092-2099, 1993.
29. Hirose, F., Yamaguchi, M., Kuroda, K., Omori, A., Hachiya, T., Ikeda, M., Nishimoto, Y., and Matsukage, A. *J. Biol. Chem.* 271: 3930-3937, 1996.
30. Sawado, T., Hirose, F., Takahashi, Y., Sasaki, T., Shinomiya, T., Sakaguchi, K., Matsukage, A. and Yamaguchi, M. *J.*

- Biol. Chem. 273: 26042-26051, 1998.
31. Okudaira, K., Ohno, K., Yoshida, H., Asano, M., Hirose, F. and Yamaguchi, M. *Biochim. Biophys. Acta.* 1732, 23-30, 2005.
 32. Tsuchiya, A., Inoue, Y. H., Ida, H., Kawase, Y., Okudaira, K., Ohno, K., Yoshida, H. and Yamaguchi, M. *FEBS J.* 274, 1818-1832, 2007.
 33. Hayashi, Y., Hirose, F., Nishimoto, Y., Shiraki, M., Yamagishi, M., Matsukage, A. and Yamaguchi, M. *J. Biol. Chem.* 272: 22848-22858, 1997.
 34. Hayashi, Y., Yamagishi, M., Nishimoto, Y., Taguchi, O., Matsukage, A. and Yamaguchi, M. *J. Biol. Chem.* 274: 35080-35088, 1999.
 35. Otsuki, K., Hayashi, Y., Kato, M., Yoshida, H., and Yamaguchi, M. *Nucleic Acids Res.* 32: 5636-5648, 2004.
 36. Sugimoto, T., Ueda, T., Yoshida, H., Murakami, A. and Yamaguchi, M. *J. Carcinogene. Mutagene.*, 4, issue 1, 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.4172/2157-2518.1000137>
 37. Yoshioka, Y., Suyari, O., Yamada, M., Ohno, K., Hayashi, Y. and Yamaguchi, M. *genesis* 45, 21-31, 2007.
 38. Yoshioka, Y., Suyari, O. and Yamaguchi, M. *Genes to Cells*, 13, 117-130, 2008.
 39. Ly, L.L., Suyari, O., Yoshioka, Y., Tue, N.T., Yoshida, H. and Yamaguchi, M. *Gene*, 520 (2), 106-118, 2013.
 40. Yoshioka, Y., Ly, L. L. and Yamaguchi, M. *Biol. Open* 1, 19-29, 2012 (doi:10.1242/bio.2011013).
 41. Yamaguchi, M., Ali, Md. S., Yoshioka, Y., Ly, L. L. and Yoshida, H. *Biochim. Biophys. Acta-Gene Regulatory Mechanisms*, 1860, 630-635, 2017.
 42. Ida, H., Yoshida, H., Nakamura, K. and Yamaguchi, M. *Exp. Cell Res.* 313, 4208-4220, 2007.
 43. Thao, D. T. P., Ida, H., Yoshida, H. and Yamaguchi, M. *Exp. Cell Res.* 312, 3641-3650, 2006.
 44. Thao, D. T. P., Seto, H. and Yamaguchi, M. *Exp. Cell Res.* 314, 184-192, 2008.
 45. Tue, N. T., Thao, D. T. P. and Yamaguchi, M. *Oncogene* 29, 2060-2069, 2010.
 46. Fujiwara, S., Ida, H., Yoshioka, Y., Yoshida, H. and Yamaguchi, M. *Am. J. Cancer Res.* 2 (1) 36-44, 2012.
 47. Vo, N., Horii, T., Yanai, H., Yoshida, H. and Yamaguchi, M. *Sci. Rep.* 4, 7196, doi: 10.1038/srep07196. 2014.
 48. Nakamura, K., Ida, H. and Yamaguchi, M. *Nucleic Acids Res.* 36, 3905-3915, 2008.
 49. Ida, H., Suzusho, N., Suyari, O., Yoshida, H., Ohno, K., Hirose, F., Itoh, M. and Yamaguchi, M. *Nucleic Acids Res.* 37, 1423-1437, 2009.
 50. Tue, N. T., Yoshioka, Y., Mizoguchi, M., Yoshida, H., Zurita, M and Yamaguchi, M. *Biochim. Biophys. Acta-Gene Regulatory Mechanisms*, 1860, 705-712, 2017.
 51. Kwon, E., Seto, H., Hirose, F., Ohshima, N., Takahashi, Y., Nishida, Y. and Yamaguchi, M. *Gene* 309: 101-116, 2003.
 52. Seto, H., Hayashi, Y., Kwon, E., Taguchi, O. and Yamaguchi, M. *Genes to Cells* 11; 499-512, 2006.
 53. Kawamori, A., Shimaji, K. and Yamaguchi, M. *Cell Struct. Funct.*, 38, 169-181, 2013.
 54. Ryu, J.-R., Choi, T.-Y., Kwon, E.-J., Lee, W.-H., Nishida, Y., Hayashi, Y., Matsukage, A., Yamaguchi, M. and Yoo, M.-A. *Nucleic Acids Res.* 24: 794-799, 1997.
 55. Choi, T.-Y., Park, S. Y., Kang, H.-S., Cheong, J.-H., Kim, H.-D., Lee, B. L., Hirose, F., Yamaguchi, M. and Yoo, M.-A. *Biochem. J.* 378: 833-838, 2004.
 56. Choi, Y.-J., Choi, T.-Y., Yamaguchi, M., Matsukage, A., Kim, Y.-S., and Yoo, M.-A. *Nucleic Acids Res.* 32: 3734-3742, 2004.
 57. Kwon E., Hayashi, Y., Otsuki, K., Hirose, F., Nishida, Y., Yoo, M.-A. and Yamaguchi, M. *Biochim. Biophys. Acta.* 1679: 256-262, 2004.

58. Kim, Y. S., Shin, M. J., Yang, D. J., Yamaguchi, M., Park, S. Y. and Yoo, M. A. *Genes to Cells* 12, 569-579, 2007.
59. Park, J.-S., Kim, Y.-S., Kim, J.-G., Lee, S.-H., Park, S.-Y., Yamaguchi, M. and Yoo, M.-A. *Biochim. Biophys. Acta.* 1799, 510-519, 2010.
60. Kim, S., Kim, T., Jeong, Y., Choi, S., Yamaguchi, M. and Lee, I.-S. *Genes & Genomics*, 40 (5), 475-484, 2018.
61. Bras, S., Martin-Lannere, S., Gobert, V., Auge, B., Breig, O., Sanial, M., Yamaguchi, M., Haenlin, M., Plessis, A. and Waltzer, L. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 109 (13), 4986-4991, 2012.
62. Valadez-Graham, V., Yoshioka, Y., Velazquez, O., Kawamori, A., Vazquez, M., Neumann, A., Yamaguchi, M. and Zurita, M. *Nucleic Acids Res.* 40(4), 1460-1474, 2012.
63. Yoshioka, Y., Tue, N. T., Fujiwara, S., Matsuda, R., Valadez-Graham, V., Zurita, M. and Yamaguchi, M. *Genesis* 50 (8), 599-611, 2012.
64. Suyari, O., Ida, H., Yoshioka, Y., Kato, Y., Hashimoto, R. and Yamaguchi, M. *Exp. Cell Res.* 315, 1403-1414, 2009.
65. Sahashi, R., Matsuda, R., Suyari, O., Kawai, M., Yoshida, H., Cotterill, S. and Yamaguchi, M. *Am. J. Cancer Res.* 3(5), 478-489, 2013.
66. Oshige, M., Yoshida, H., Hirose, F., Takata, K., Inoue, Y. H., Aoyagi, N., Yamaguchi, M., Koizumi, O., Matsukage, A. and Sakaguchi, K. *Gene* 256: 93-100, 2000.
67. Marygold, S.J., Attrill, H., Speretta, E., Warner, K., Magrane, M., Orchard, S., Berloco, M., Cotterill, S., McVey, M., Rong, Y. and Yamaguchi, M. *Fly (Austin)* 1-13, 2020. DOI: 10.1080/19336934.2019.1710076
68. Nagai, Y., Fujikake, N., Ohno, K., Higashiyama, H., Popiel, H. A., Rahadian, J. and Yamaguchi, M., Strittmatter, W. J., Burke, J. R., and Toda, T. *Hum. Mol. Genet.* 12: 1253-1260, 2003.
69. Fujikake, N., Nagai, Y., Popiel, A., Okamoto, Y., Yamaguchi, M. and Toda, T. *J. Biol. Chem.* 283, 26188-26197, 2008.
70. Hashimoto, R. and Yamaguchi, M. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 348, 212-221, 2006.
71. Hashimoto, R. and Yamaguchi, M. *Cell Struct. Funct.* 31, 173-180, 2006.
72. Nagai, R., Hashimoto, R., Tanaka, Y., Taguchi, O., Sato, M., Matsukage, A. and Yamaguchi, M. *Exp. Cell Res.* 316, 272-285, 2010.
73. Nagai, R., Hashimoto, R. and Yamaguchi, M. *Exp. Cell Res.* 316, 2313-2321, 2010.
74. Ohno, K., Takahashi, Y., Hirose, F., Inoue, Y. H., Taguchi, O., Nishida, Y., Matsukage, A. and Yamaguchi, M. *Gene* 260: 133-143, 2000.
75. Sugano, W. and Yamaguchi, M. *Cell Struct. Funct.* 32, 163-169, 2007.
76. Sugano, W., Ohno, K., Yoneda-Kato, N., Kato, J. and Yamaguchi, M. *FEBS J.* 275, 588-600, 2008.
77. Yanai, H., Yoshioka, Y., Yoshida, H., Nakao, Y., Plessis, A. and Yamaguchi, M. *Oncogenesis* 3:e98. doi: 10.1038/oncsis.2014.13., 2014.
78. Eguchi, K., Yoshioka, Y., Yoshida, H., Morishita, K., Miyata, S., Hiai, H. and Yamaguchi, M. *Exp. Cell Res.*, 315 (14), 2179-2195, 2013.
79. Morishita, K., Ozasa, F., Eguchi, K., Yoshioka, Y., Yoshida, H., Hiai, H. and Yamaguchi, M. *Cell Struct. Funct.* 39, 113-124, 2014.
80. Morishita, K., Suong, D. N. A., Yoshida, H. and Yamaguchi M. *Exp. Cell Res.* 354 (2), 95-102, 2017.
81. Ozasa, F.*, Morishita, K.*, Suong, D. N. A., Miyata, S., Yoshida, H. and Yamaguchi, M. *Cell Struct. Funct.* 42, 117-129, 2017.
82. Puseenam A., Yoshioka Y., Nagai, R., Hashimoto R., Suyari, O., Itoh, M., Enomoto, A., Takahashi, M. and Yamaguchi, M. *Exp. Cell Res.* 315, 3370-3380, 2009.

83. Kato, Y., Kato, M., Tachibana, M., Shinkai, Y. and Yamaguchi, M. *Genes to Cells*, 13, 703-722, 2008.
84. Kato, Y., Ushijima, Y. and Yamaguchi, M. *Cell Struct. Funct.* 36, 121-129, 2011.
85. Ushijima Y., Inoue, Y. H., Konishi, T., Kitazawa, D., Yoshida, H., Shimaji, K., Kimura, H. and Yamaguchi, M. *Chromosome Res.* 20 (3), 319-331, 2012.
86. Shimaji K., Konishi, T., Tanaka, S., Yoshida, H., Kato, Y., Ohkawa, Y., Sato, T., Suyama, M., Kimura, H. and Yamaguchi, M. *Genes to Cells*, 20 (11), 902-914, doi: 10.1111/gtc.12281. 2015.
87. Thuy An, P. N.*, Shimaji, K.*, Tanaka, R., Yoshida, H., Kimura, H., Fukusaki, E. and Yamaguchi, M. *Sci. Rep.* 7(1):7343. doi: 10.1038/s41598-017-07566-1, 2017. *Equal contribution.
88. Shimaji, K., Tanaka, R., Maeda, T., Ozaki, M., Yoshida, H., Ohkawa, Y., Sato, T., Suyama, M. and Yamaguchi, M.: *Sci. Rep.* 7(1), 14763, doi: 10.1038/s41598-017-15344-2, 2017.
89. Nakajima, E., Shimaji, K., Umegawachi, T., Tomida, S., Yoshida, H., Yoshimoto, N., Izawa, S., Kimura, H., Yamaguchi, M. *PLoS One*, 11 (12), e0167554, doi: 10.1371/journal.pone.0167554., 2016.
90. Shimaji, K., Tomida, S. and Yamaguchi M. *Front. Biosci. (Landmark Ed)*. 24: 1071-1084, 2019.
91. Sasai, N., Kato, Y., Kimura, G., Takeuchi, T. and Yamaguchi, M. *FEBS J.* 274, 6139-6151, 2007.
92. Goto, M.*, Toda, N.*, Shimaji, K., Suong, D. N. A., Vo, N., Kimura, H., Yoshida, H., Inoue, Y. H. and Yamaguchi, M. *Spermatogenesis*, 6 (3), e1232023, doi: 10.1080/21565562.2016.1232023. 2016. *Equal contribution.
93. Suong, D. N. A., Shimaji, K., Pyo, J.-H., Park, J.-S., Yoshida, H., Yoo, M. and Yamaguchi, M. *Cellular Signalling* 42, 194-210, 2018.
94. Sasayama, H., Shimamura, M., Tokuda, T., Azuma, Y., Yoshida, T., Mizuno, T., Nakagawa, M., Fujikake, N., Nagai, Y. and Yamaguchi, M. *PLoS ONE* 7(6), e39483, 2012.
95. Azuma, Y., Tokuda, T., Shimamura M., Kyotani, A., Sasayama H., Yoshida, T., Mizuta, I., Mizuno, T., Nakagawa, M., Fujikake, N., Ueyama, M., Nagai, Y. and Yamaguchi, M. *Hum. Mol. Genet.* 23 (13), 3467-3480 (doi: 10.1093/hmg/ddu055.), 2014.
96. Shimamura, M., Kyotani, A., Azuma, Y., Yoshida, H., Nguyen, T. B., Mizuta, I., Yoshida, T., Mizuno, T., Nakagawa, M., Tokuda, T. and Yamaguchi, M. *Exp. Cell Res.*, 326, 36-45, 2014.
97. Azuma, Y., Tokuda, T., Kushimura, Y., Yamamoto, I., Mizuta, I., Mizuno, T., Nakagawa, M., Ueyama, M., Nagai, Y., Iwasaki, Y., Yoshida, M., Pan, D., Yoshida, H. and Yamaguchi, M. *Exp. Cell Res.* 371 (2) 311-321, 2018
98. Yamamoto, I., Azuma, Y., Kushimura, Y., Yoshida, H., Mizuta, I., Mizuno, T., Ueyama, M., Nagai, Y., Tokuda, T. and Yamaguchi, M. *Sci. Rep.* 8(1):11291. 2018. (doi: 10.1038/s41598-018-29716-9.)
99. Jantrapirom, S., Piccolo, L. L., Yoshida, H. and Yamaguchi M.: *Exp. Cell Res.*, 362(2): 461-471, 2018.
100. Jantrapirom, S., Lo Piccolo, L., Yoshida, H. and Yamaguchi, M. *Biochim. Biophys. Acta-Molecular Basis of Disease*, 1864 (9 Pt B): 3038-3049. 2018.
101. Jantrapirom, S., Lo Piccolo, L. and Yamaguchi M. *Int. J. Mol. Sci.* 20(8), 2019. pii: E1893. doi: 10.3390/ijms20081893.
102. Kyotani, A., Azuma, Y., Yamamoto, I., Yoshida, H., Mizuta, I., Mizuno, T., Nakagawa, M., Tokuda, T., and Yamaguchi, M. *Exp. Neurol.* 277, 86-95, 2016.
103. Higuchi, Y., Okunushi, R., Hara, T., Hashiguchi, A., Yuan, J., Yoshimura, A., Murayama, K., Ohtake, A., Ando, M., Hiramatsu, Y., Ishihara, S., Tanabe, H., Okamoto, Y., Matsuura, E., Ueda, T., Yoda, T., Yamashita, S., Yamada, K., Koide, T., Yaguchi, H., Mitsui, J., Ishiura, H., Yoshimura, J., Doi, K., Morishita, S., Sato, K., Nakagawa, M., Yamaguchi, M., Tsuji, S. and Takashima, H. *Brain*, 141 (6), 1622-1636, 2018.

104. Dung, V. M., Suong, D. N. A., Okamoto, Y., Hiramatsu, Y., Thao, D. T. P., Yoshida, H., Takashima, H., and Yamaguchi, M. *Exp. Cell Res.*, 366 (2), 92-102, 2018.
105. Li, J., Suda, K., Ueoka, I., Tanaka, R., Yoshida, H., Okada, Y., Okamoto, Y., Hiramatsu, Y., Takashima, H., Yamaguchi, M. *Exp. Cell Res.* 379: 150-158, 2019.
106. Nguyen, T. B., Ida, H., Shimamura, M., Kitazawa, D., Akao, S., Yoshida, H., Inoue, Y. H. and Yamaguchi, M. *American J. Cancer Res.*, 4 (4), 325-336, PMID: 25057436, eCollection, 2014.
107. Suda, K., Ueoka, I., Azuma, Y., Muraoka, Y., Yoshida, H. and Yamaguchi, M. *Brain Res.* 1689, 30-44, 2018.
108. Suda, K., Muraoka, Y., Ortega-Yáñez, A., Yoshida, H., Kizu, F., Hochin, T., Kimura, H. and Yamaguchi, M. *Exp. Cell Res.* 385(2): 111673, 2019.
109. Yamaguchi, M. and Takashima H. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1076, 97-117, 2018.
110. Muraoka, Y.*, Nakamura, A. *, Tanaka, R., Suda, K., Azuma, Y., Kushimura, Y., Lo Piccolo, L., Yoshida, H., Mizuta, I., Tokuda, T., Mizuno, T., Nakagawa, M. and Yamaguchi, M. *Exp. Neurol.* 310, 1-13, 2018. *Equal contribution.
111. Shimada S.*, Muraoka, Y.*, Ibaraki, K., Takano-Shimizu-Kouno, T., Yoshida, H. and Yamaguchi, M. *Exp. Cell Res.* 386 (1), 111711, 2020. *Equal contribution.
112. Kushimura, Y., Azuma, Y., Mizuta, I., Muraoka, Y., Kyotani, A., Yoshida, H., Tokuda, T., Mizuno, T., and Yamaguchi, M. *Neuroreport*, 29 (10), 856-862, 2018. (doi: 10.1097/WNR.0000000000001044.)
113. Ueoka, I., Kawashima, H., Konishi, A., Aoki, M., Tanaka, R., Yoshida, H., Maeda, T., Ozaki, M. and Yamaguchi, M. *Exp. Neurol.* 300, 51-59, 2018.
114. Ueoka I., Pham H.T.N., Matsumoto K. and Yamaguchi M. *Int. J. Mol. Sci.* 20 (17). Pii: E4071. doi: 10.3390/ijms20174071.
115. Ueoka, I., Takai, A., Yamaguchi, M., Chiyonobu, T., Yoshida, H., and Yamaguchi, M. *Exp. Cell Res.* 386 (2), 111733, 2020.
116. Huu, N. T., Yoshida, H., Umegawachi, T., Miyata, S. and Yamaguchi, M. *BMC Biochemistry*, doi: 10.1186/1471-2091-15-11, 2014.
117. Huu, N. T., Yoshida, H. and Yamaguchi M. *American J. Cancer Res.*, 5(5), 1718-1729, PMID: 26175940, 2015.