

東京大学分子細胞生物学研究所 教授

加藤 茂明

「遺伝情報制御分子としてのステロイドレセプター」

1. 研究実施の概要

目的：

核内レセプターを有する脂溶性ステロイドホルモンは、各組織において特徴ある生理活性を示す。このような組織特異的な生理作用は核内レセプターの生体内局在のみでは説明できず、むしろレセプターの細胞種特異的な機能によると考えられるようになってきている。このような組織特異性は、核内レセプターと相互作用する核内共役因子群が担うものと、近年考えられるようになってきている。そこで、本課題では核内レセプターや転写共役因子群の転写機能を解析するとともに（加藤、萩原、垣塚グループ）、核抽出液からの生化学的精製により新規転写共役因子の同定をその複合体から行い、その性状解析を行った（加藤グループ）。さらに、これらの共役転写因子及び核内レセプター遺伝子群の改変、及び組織特異的欠損動物の作出を行った（加藤、垣塚グループ）。一方、折茂、井上グループは核内レセプターシグナル系全貌解明を目的に、レセプター標的遺伝子の同定及び性状を解析した。

加藤グループ

研究題目：核内レセプター及びその共役因子の性状の解析

研究実施の概要：

I) 核内レセプター転写調節領域の同定と転写共役因子群の機能解析

1) 女性ホルモンレセプター (ER α) の転写促進最小領域と共役因子との相互作用機能の解明

ER α を始めとしたステロイドホルモンレセプターは、レセプタータンパク N 末端及び C 末端の 2 カ所に転写促進領域 (AF-1、AF-2) が存在することが知られている。研究代表者らは、1995 年に成長因子によって活性化される MAP キナーゼが、ER α AF-1 をリン酸化することで、その機能を亢進することを見出し (S. Kato et al., *Science*, 270, 1491-1494, 1995)、膜レセプターからの細胞間情報伝達と核内レセプターを介する情報伝達がクロストークすることを見出した。そこで MAP キナーゼによるリン酸化と転写亢進の分子基盤を更に詳細に解析し、ER α AF-1 の必須最小配列を同定し、この配列には AF-2 に作用する既知転写共役因子 p300/CBP が作用することも見出した。しかしながら、いずれも AF-1 の特徴的な機能の説明に至らず、新規の転写共役因子の同定を試みた。その結果、MAP キナーゼによりリン酸化依存的に相互作用し AF-1 機能を亢進する特異的転写共役因子 p68、p72 の同定に成功した。

2) 新規核内レセプター転写共役因子複合体の同定

上記のアプローチからは単独因子として同定できるが、これら因子が如何なる機能複合体に含まれるかが不明であった。一方近年転写制御は、巨大複合体形成が必須であることが相次いで報告されている。そのため、ER α AF-2 を材料に、相互作用する核内転写共役因子複合体を精製同定した。さらに、既知転写共役因子複合体とともに TRRAP/GCN5 を含

む新規核内複合体を精製同定した。また、VDR と直接相互作用する新たな染色体構造調節因子複合体同定にも成功した。これら複合体は転写制御のみならず、細胞増殖制御にも深く関与する可能性が考えられた。

3) 核内レセプターシグナルとのクロストークの分子機構

1) の成果から、核内レセプターシグナルは、他の細胞内情報伝達とのクロストークによる制御の可能性が示された。そこで他のシグナルとのクロストークを検討した結果、ビタミン D レセプター (VDR)、TGF- β シグナル伝達と Smad3 を介し正に、PPAR γ は NF κ B シグナルと負に、ER α はダイオキシンレセプターシグナルと正負に制御されることを見出した。

II) 核内レセプター及び共役因子の生体内機能

1) 核内レセプターの生体内機能

VDR のノックアウトマウスの作出により、カルシウム代謝制御に加え骨形成や毛根細胞分化に VDR が必須であることを突き止めた。現在カルシウム代謝と細胞分化能との VDR 機能の差異を観察する目的で、Cre-loxP システムを用いた時期組織特異的 VDR KO マウス作出を試みており、floxed VDR マウスの作出に成功している。また、この Cre-loxP システムを応用することで、AR KO マウスラインを初めて確立した。雄 AR KO マウス (AR^{-Y}) の表現型は、雄性外性生殖器を欠くことのみならず、多くの変異が観察されたが、中でも雄特有の攻撃・性行動が欠落していることを見出した。そこで、現在各標的組織特異的遺伝子破壊動物の作成を行っているところである。

2) ショウジョバエを用いたレセプターの分子遺伝学的解析

レセプターの生体内機能の解析および共役因子の分子遺伝学的な検索を目的に、ヒト AR を恒常的に発現するハエラインを確立した。このラインを解析することで、AR の polyQ リピート異常延長変異による神経疾患である Kennedy 病の発症は、ホルモン依存的であることを証明した。

萩原グループ

研究題目：核内レセプター共役因子 CBP の生理機能の解明

研究実施の概要：

転写共役因子 CBP は核内レセプターや CREB など多くの転写調節因子と会合し、その HAT (histone acetyltransferase) 活性によりクロマチン構造を変化させ転写活性化に導くと考えられている。我々はこの、CBP/CREB 複合体形成過程を *in vitro* 及び *in vivo* で可視化し、CBP/CREB の活性化がどのように進行するのかを明らかにしようと試みた。CREB のリン酸化による構造変化は、1) リン酸化 CREB 特異抗体による免疫染色、2) 低角度回転蒸着法 (ローアングルロータリーシャドー法) による CREB/DNA 及び CREB/CBP 複合体の電顕観察、3) GFP 融合蛋白 ART による FRET を利用した細胞内 CREB リン酸化反応

のリアルタイムモニター、4) CRE-GFP 線虫による *in situ* レポーターアッセイの4種類のアプローチを試みた。それぞれの方法は一長一短があるが、これらの方法を組み合わせることにより、CBP/CREB 活性化過程を可視化し、その動的メカニズムの一端を解明することができた。このように本研究においてリン酸化による蛋白構造変化を捕捉する方法が確立したので、今後はヒストンアセチル化によるクロマチン構造変化や転写後の mRNA のプロセッシング過程などを可視化する方法を考案して行く予定である。

垣塚グループ

研究題目：核内レセプターの生体内高次機能の解析

研究実施の概要：

核内受容体は、ステロイドなどの脂溶性リガンドが結合後、coactivator と呼ばれる転写の補助因子が結合し、巨大な転写複合体形成を経て、転写を活性化させると考えられてきた。その中で、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体ガンマ (PPAR γ) と結合する coactivator としてクローニングされた PGC(PPAR gamma coactivator)-1 は、寒冷や空腹で発現誘導される点で他の coactivator と異なる特徴をもつ。さらに、単独発現で、複数の受容体を活性化する能力があることが判明した。この性質は、coactivator というより、「蛋白性リガンド」と考える方が理にかなっている。さらに我々は、PGC-1 類似タンパク質 (ERRL1 と命名) が存在すること、さらにこの分子は蛋白性リガンドとして ERR を活性化する性質をもっていることを見いだした。そこで、生体で蛋白性のリガンドを過剰発現させるトランスジェニックマウスを作成し、表現型を解析した。ERRL1 マウスは、運動選手のような表現型、すなわち、過食にも関わらず痩せを示し、また、高脂肪食による肥満や遺伝性肥満に抵抗性を示した。

折茂グループ

研究題目：エストロゲン応答遺伝子群のクローニング及び機能解析

研究実施の概要：

エストロゲンは、生体内で、広範な標的臓器において細胞分化、増殖、機能の調節に多彩な働きを与え、骨粗鬆症や乳癌をはじめとする各種疾患の原因や治療と密接に結びついている。エストロゲンの主な作用は、エストロゲンレセプター (ER) を介する標的遺伝子の直接の活性化と考えられるが、実際に転写レベルで応答する遺伝子は比較的少数しか知られていない。本研究において、新しい標的遺伝子を探索する目的で、ヒトゲノム上に存在する ER が結合する DNA 断片を単離した。その近傍に、複数の新規エストロゲン応答遺伝子を同定し、この方法をゲノム結合部位 (GBS) クローニング法と名付けた。子宮や乳腺、卵巣などに強く発現し、細胞増殖との関連が示唆される Efp、乳癌や卵巣癌細胞などで発現している EBAG9、脳においてエストロゲンの標的となっている NMDA レセプター-2D、細胞呼吸への関与が想定される COX7RP が得られ、その解析を行った。特に Efp

のノックアウトマウスは子宮におけるエストロゲン依存性増殖が損なわれていた。このように、エストロゲン下流応答遺伝子を複数同定し、その機能解析からエストロゲン作用の多様性を明らかにした。

井上グループ

研究題目：エストロゲンレセプターとその応答遺伝子の機能解析

研究実施の概要：

本研究においてエストロゲンの生体内における作用機構の解明を目指し、エストロゲンレセプターとその応答遺伝子を同定、機能解析を行なった。まず、2つのエストロゲンレセプター α と β の両者を抑制することによって得られたエストロゲン低応答性トランスジェニックラットの解析は、これらレセプターの骨代謝における重要性を明らかにした。さらにエストロゲン応答遺伝子EFPのノックアウトマウスは子宮においてエストロゲン低応答性を示した。さらに、ヒト乳癌細胞の解析とあわせEFPの機能は細胞周期進行のブレーキ役である14-3-3 σ に対するユビキチンリガーゼであることを解明し、エストロゲン依存性増殖機構の新たな分子機能を明らかにするとともに乳癌治療の新規分子標的を示し、創薬への応用が期待された。

2. 研究構想

研究開始時での目的・立案

核内レセプターはリガンド誘導性転写制御因子であり、そのリガンドの作用機構は転写制御にあるので、当初の目的はレセプターの転写制御機能の解析を中心に計画を立てた。また当時、ちょうど存在が確認され始めた転写共役因子についても、その因子の同定を試みることにした。具体的には、以下三つの柱に基づき、研究構想を立てた。

1) 核内レセプターの転写制御機能領域の同定及びその調節機構

核内レセプターにはレセプタータンパクN末端、C末端の二箇所存在するので、各々の転写制御領域のコア配列の同定及び機能的相互作用を解析する（加藤グループ）。

2) 核内レセプター転写共役因子の検索と同定

核内レセプターの転写制御に必須な共役因子の検索と同定を行う（加藤グループ）。同時に、既知共役因子のレセプターに対する作用を検討する（萩原グループ、垣塚グループ）。

3) 核内レセプターの生体内高次機能の解析

核内レセプターの生体内での機能をノックアウトマウス或いはトランスジェニックにて解析する（加藤グループ、垣塚グループ）。また、レセプターの標的遺伝子の同定及びその機能解析（折茂グループ、井上グループ）。

研究開始後の目標再設定

核内レセプター研究領域及びその周辺研究領域の進歩により当初の目標、研究構想から

大きく方向が発展した。具体的には、

1) 核内レセプター転写共役因子複合体の同定及び機能解析

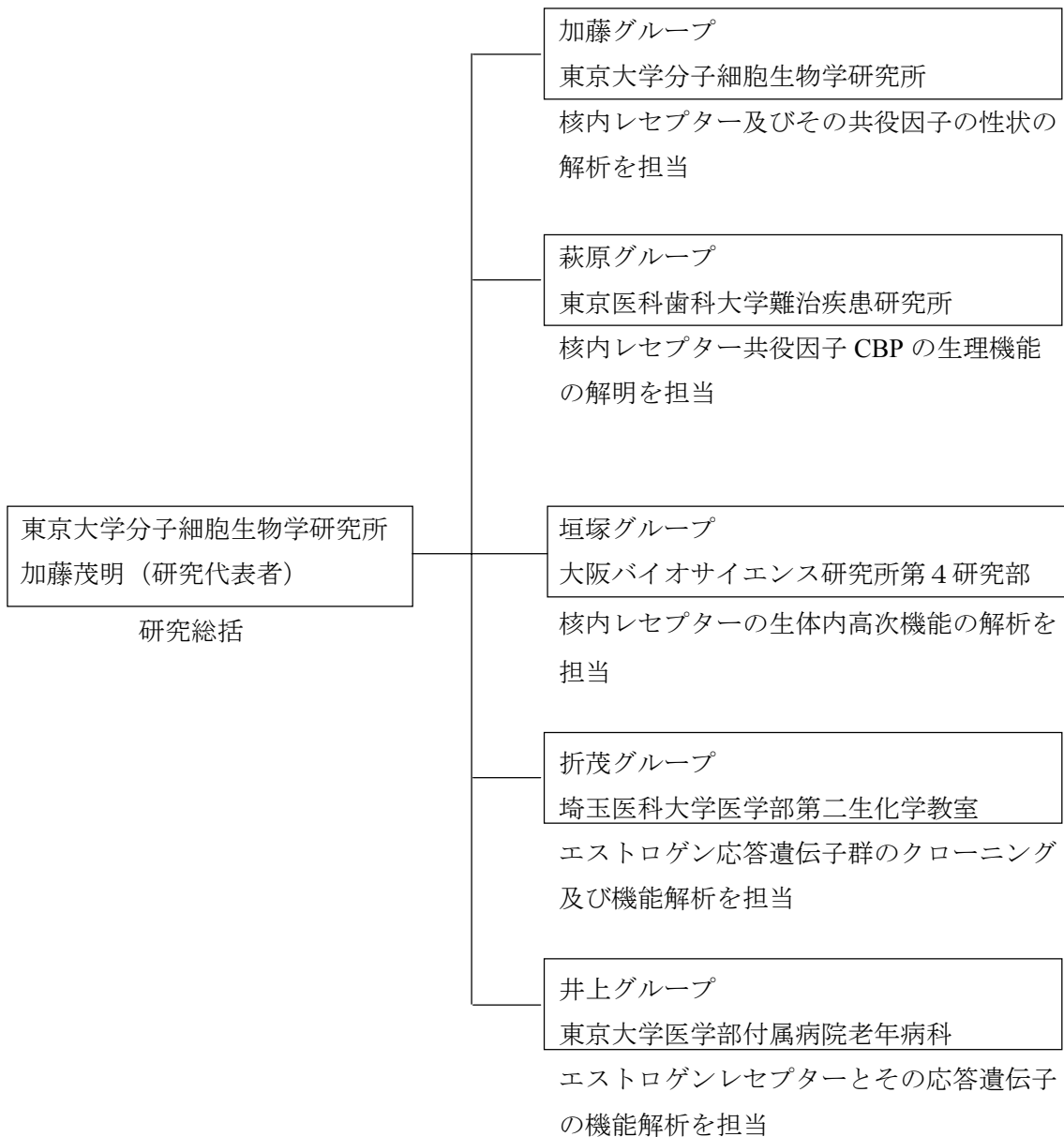
転写共役因子は当初、単独で存在すると考えられていたが、近年の研究の進歩により複合体を形成し作用することが徐々に明らかになっている。そこで、核内レセプターに相互作用する核内巨大複合体の同定を生化学的に行う。順次その機能解析を行うとともに、重要構成因子についてはノックアウトマウス等を用い、生体内高次機能を解析する。

2) 核内レセプターの組織特異的機能の解析

核内レセプターのノックアウトマウスでは、全身作用による変異か特定臓器での機能欠損かを区別することは不可能である。そこで、Cre-lox 法を用いた時期組織特異的遺伝子破壊法により、核内レセプター群及びその転写共役因子群の機能を解析する。

3. 研究実施体制

(1) 体制



4. 研究期間中の主な活動

- (1) ワークショップ・シンポジウム等
なし

5. 主な研究成果

(1) 論文発表 (海外 130 件)

9 年度

加藤グループ

1. Kitanaka, S., Takeyama, K., Murayama, A., Sato, T., Okumura, K., Nogami, M., Hasegawa, Y., Niimi, H., Yanagisawa, J., Tanaka, T., **Kato, S.**: Inactivating mutations in the 25-hydroxyvitamin D₃ 1 α -hydroxylase gene in patients with pseudovitamin D-deficient rickets. *N. Engl. J. Med.*, **338**, 653-661, 1998.
2. Watanabe, M., Yanagi, Y., Masuhiro, Y., Yano, T., Yoshikawa, H., Yanagisawa, J., **Kato, S.**: A putative tumor suppressor, TSG101, acts as a transcriptional suppressor through its coiled-coil domain. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **245**, 900-905, 1998.
3. **Kato, S.**, Kitamoto, T., Masuhiro, Y., Yanagisawa, J.: Molecular mechanism of a cross-talk between estrogen and growth-factor signaling pathways. *Oncology*, **55** (suppl 1), 5-10, 1998.
4. Maruyama, K., Endoh, H., Sasaki-Iwaoka, H., Kanou, H., Shimaya, E., Hashimoto, S., **Kato, S.**, Kawashima, H.: A novel isoform of rat estrogen receptor beta with 18 amino acid insertion in the ligand binding domain as a putative dominant negative regulator of estrogen action. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **246**, 142-147, 1998.

萩原グループ

1. Muro, Y., Ogawa, Y., Kato, Y., **Hagiwara, M.**: Autoantibody to thioredoxin reductase in an ovarian cancer patient. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **242**, 267-271, 1998.

垣塚グループ

1. **Kakizuka, A.**: Unravelling of physiological functions of retinoic acid using a dominant-negative retinoic acid receptor. *Leukemia*, **11** supplement, **3**, 378-379, 1997.
2. Saitou, M., Tanaka, T., **Kakizuka, A.**: Use of transgenic mice to eliminate retinoic acid receptor function in specific tissues. *In Methods in Enzymology*, **282**, 85-97, 1997.

折茂グループ

1. Ogawa, S., Inoue, S., Watanabe, T., Hiroi, H., **Orimo, A.**, Hosoi, T., Ouchi, Y., Muramatsu, M.: The complete primary structure of human estrogen receptor β (ER β) and its heterodimerization with ER α in vivo and in vitro. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **243**, 122-126, 1998.

10 年度

加藤グループ

1. Yanagisawa, J., Yanagi, Y., Masuhiro, Y., Suzawa, M., Toriyabe, T., Kashiwagi, K., Watanabe, M., Kawabata, M., Miyazono, K., **Kato, S.**: Convergence of TGF β and vitamin D signaling pathways on SMAD proteins acting as common transcriptional co-activators. *Science*, **283**, 1317-1321, 1999.
2. Yanagi, Y., Suzawa, M., Kawabata, M., Miyazono, K., Yanagisawa, J., **Kato, S.**: Positive and negative modulation of vitamin D receptor function by transforming growth factor- β signaling

- through Smad proteins. *J. Biol. Chem.*, **274**, 12971-12974, 1999.
3. Murayama, A., Takeyama, K., Kitanaka, S., Kodera, Y., Kawacushi, Y., Hosoya, T., **Kato, S.**: Positive and negative regulations of the renal 25-hydroxyvitamin D₃ 1 α -hydroxylase gene by parathyroid hormone, calcitonin, and 1 α , 25(OH)₂D₃ in intact animals. *Endocrinology*, **140**, 2224-2231, 1999.
 4. Kitanaka, S., Murayama, A., Sakaki, T., Inoue, K., Seino, Y., Fukumoto, S., Shima, M., Yukizane, S., Takayanagi, M., Niimi, H., Takeyama, K., **Kato, S.**: No enzyme activity of 25-hydroxyvitamin D₃ 1 α -hydroxylase gene product in pseudovitamin D-deficiency rickets including that with mild clinical manifestation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **84**, 4111-4117, 1999.
 5. **Kato, S.**, Takeyama, K., Kitanaka, S., Maruyama, A., Sekine, K., Yoshizawa, T.: *In vivo* function of VDR in gene expression-VDR knock-out mice. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **69**, 247-251, 1999.
 6. Sasaki-Iwaoka, H., Maruyama, K., Endoh, H., Komori, T., **Kato, S.**, Kawashima, H.: A trans-acting enhancer modulates estrogen-mediated transcription of reporter genes in osteoblasts. *J. Bone Miner. Res.*, **14**, 248-255, 1999.
 7. Suzawa, M., Takeuchi, Y., Fukumoto, S., **Kato, S.**, Ueno, Naoto, Miyazono, K., Matsumoto, T., Fujita, T.: Extracellular matrix-associated bone morphogenetic proteins are essential for differentiation of murine osteoblastic cells in vitro. *Endocrinology*, **140**, 2125-2133, 1999.
 8. Takeda, S., Yoshizawa, T., Nagai, Y., Yamato, H., Fukumoto, S., Sekine, K., **Kato, S.**, Matsumoto, T., Fujita, T.: Stimulation of osteoclast formation by 1,25-dihydroxyvitamin D requires its binding to vitamin D receptor (VDR) in osteoblastic cells: Studies using VDR knockout mice. *Endocrinology*, **140**, 1005-1008, 1999.
 9. Sakaki, T., Sawada, N., Takeyama, K., **Kato, S.**, Inouye, K.: Enzymatic properties of mouse 25-hydroxyvitamin D₃ 1 α -hydroxylase expressed in *Escherichia coli*. *Eur. J. Biochem.*, **259**, 731-738, 1999.
 10. Okuno, M., Sato, T., Kitamoto, T., Imai, S., Kawada, N., Suzuki, Y., Yoshimura, H., Moriwaki, H., Onuki, K., Masushige, S., Muto, Y., Friedman, S. L., **Kato, S.**, Kojima, S.: Increased 9,13-di-*cis*-retinoic acid in rat hepatic fibrosis: implication for a potential link between retinoid loss and TGF- β mediated fibrogenesis in vivo. *J. Hepatol.*, **30**, 1073-1080, 1999.
 11. **Kato, S.**, Sekine, K.: FGF-FGFR signaling in vertebrate organogenesis. *Cell. Mol. Biol.*, **45**, 631-638, 1999.
 12. **Kato, S.**: Function of estrogen receptor (ER) in gene expression. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, **29**, 321-322, 1999.
 13. **Kato, S.**: Genetic mutation in the human 25-hydroxyvitamin D₃ 1 α -hydroxylase gene causes vitamin D-dependent rickets type I. *Mol. Cell. Endocrinol.*, **156**, 7-12, 1999.
 14. Murayama, A., Takeyama, K., Kitanaka, S., Kodera, Y., Hosoya, T., **Kato, S.**: The promoter of the human 25-hydroxyvitamin D₃ 1 α -hydroxylase gene confers positive and negative responsiveness to PTH, calcitonin and 1 α , 25(OH)₂D₃. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **249**, 11-16, 1998.
 15. **Kato, S.**, Sekine, K., Matsumoto, T., Yoshizawa, T.: Molecular genetics of vitamin D receptor acting in bone. *J. Bone Miner. Metab.*, **16**, 65-71, 1998.
 16. **Kato, S.**, Yanagisawa, J., Murayama, A., Kitanaka, S., Takeyama, K.: The importance of

25-hydroxyvitamin D₃ 1 α -hydroxylase gene in vitamin D-dependent rickets. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, **7**, 377-383, 1998.

17. Fukumoto, S., Suzawa, M., Kikuchi, T., Matsumoto, T., **Kato, S.**, Fujita, T.: Cloning and characterization of kidney-specific promoter of human PTH/PTHrP receptor gene: Absence of mutation in patients with pseudohypoparathyroidism type Ib. *Mol. Cell. Endocrinol.*, **141**, 41-47, 1998.
18. Nishihara, A., Hanai, J., Okamoto, N., Yanagisawa, J., **Kato, S.**, Miyazono, K., Kawabata, M.: Role of p300, a transcriptional coactivator, in signalling of TGF- β . *Genes to Cells*, **3**, 613-623, 1998.

萩原グループ

1. Okamoto, Y., Onogi, H., Honda, R., Yasuda, H., Wakabayashi, T., Nimura, Y., **Hagiwara, M.**: cdc2 Kinase-mediated phosphorylation of splicing factor SF2/ASF. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **249**, 872-878, 1998.
2. Yoshida, K., Imaki, J., Okamoto, Y., Iwakabe, H., Fujisawa, H., Matsuda, A., Nakanishi, S., Matsuda, H., **Hagiwara, M.**: CREB-Induced transcriptional activation depends on mGluR6 in rod bipolar cells. *Mol. Brain Res.*, **57**, 241-247, 1998.
3. Kuroyanagi, N., Onogi, H., Wakabayashi, T., **Hagiwara, M.**: Novel SR-protein-specific kinase, SRPK2, disassembles nuclear speckles. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **242**, 357-364, 1998.

垣塚グループ

1. Ogasawara, Y., Hanazono, Y., Kodaira, H., Urabe, M., Mano, H., **Kakizuka, A.**, Kume, A., Ozawa, K.: Potential application of dominant negative retinoic acid receptor genes forex vivo expansion of hematopoietic stem cells. *Gene Ther. Mol. Biol.*, **3**, 293-300, 1999.
2. Segawa, T., Takebayashi, H., Kakehi, Y., Yoshida, O., Narumiya, S., **Kakizuka, A.**: Prostate-specific amplification of expanded polyglutamine expression: A novel approach for cancer gene therapy. *Cancer Res.*, **58**, 2282-2287, 1998.
3. Yamaguchi, M., Nakamoto, M., Honda, H., Nakagawa, T., Fujita, H., Nakamura, T., Hirai, H., Narumiya, S., **Kakizuka, A.**: Retardation of skeletal development and cervical abnormalities in transgenicmice expressing a dominant-negative retinoic acid receptor in chondrogenic cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **95**, 7491-7496, 1998.
4. Imaizumi, M., Suzuki, H., Yoshinari, M., Sato, A., Saito, T., Sugawara, A., Tsuchiya, S., Hatae, Y., Fujimoto, T., **Kakizuka, A.**, Konno, T., Iinuma, K.: Mutations in the E-domain of RAR alpha portion of the PML/RAR alpha chimericgene may confer clinical resistance to all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *Blood*, **92**, 374-382, 1998.
5. Kodaira, H., Kume, A., Ogasawara, Y., Urabe, M., Kitano, K., **Kakizuka, A.**, Ozawa, K.: Fas and Mutant estrogen receptor chimeric gene: A novel suicide vector for tamoxifen-inducible apoptosis. *Jpn. J. Cancer Res.*, **89**, 741-747, 1998.

折茂グループ

1. **Orimo, A.**, Inoue, S., Minowa, O., Tominaga, N., Tomioka, Y., Sato, M., Kuno, K., Hiroi, H.,

- Shimizu, Y., Suzuki, M., Noda, T., Muramatsu, M.: Underdeveloped uterus and reduced estrogen responsiveness in mice with disruption of the estrogen-responsive finger protein (efp) gene, which is a direct target of estrogen receptor α (ER α). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **96**, 12027-12032, 1999.
2. Inoue, S., Urano, T., Ogawa, S., Saito, T., **Orimo, A.**, Hoshoi, T., Ouchi, Y., Muramatsu, M.: Molecular cloning of rat efp: expression and regulation in primary osteoblasts. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **261**, 412-418, 1999.
 3. **Orimo, A.**, Inoue, S., Ikeda, K., Sato, M., Kato, A., Tominaga, N., Suzuki, M., Noda, T., Watanabe, M., Muramatsu, M.: Molecular cloning, localization and developmental expression of mouse brain finger protein (bfp); distribution of bfp mRNA partially coincides with the affected areas of Smith-Magenis Syndrome (SMS). *Genomics*, **54**, 59-69, 1998.
 4. Ogawa, S., Inoue, S., Watanabe, T., **Orimo, A.**, Hosoi, T., Ouchi, Y., Muramatsu, M.: Molecular cloning and characterization of human estrogen receptor betacx: a potential inhibitor of estrogen action in human. *Nucleic Acids Res.*, **26**, 3505-3512, 1998.
 5. Ogawa, S., Inoue, S., **Orimo, A.**, Hosoi, T., Ouchi, Y., Muramatsu, M.: Cross inhibition of both estrogen receptor alpha and beta pathways by each dominant negative mutant. *FEBS Lett.*, **423**, 129-132, 1998.
 6. Ikeda, K., Inoue, S., **Orimo, A.**, Tsutsumi, K., Muramatsu, M.: Promotor analysis of mouse estrogen-responsive finger protein (efp) gene: mouse efp promotor contains an E-box that is also conserved in human. *Gene*, **216**, 155-162, 1998.
 7. Ogawa, S., Goto, W., **Orimo, A.**, Hosoi, T., Ouchi, Y., Muramatsu, M., Inoue, S.: Molecular cloning of a novel RING finger-B box-coiled coil (RBCC) protein, terf, expressed in the testis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **251**, 515-519, 1998.

11 年度

加藤グループ

1. Kobayashi, Y., Kitamoto, T., Masuhiro, Y., Watanabe, M., Kase, T., Metzger, D., Yanagisawa, J., **Kato, S.**: p300 Mediates functional synergism between AF-1 and AF-2 of estrogen receptor α and β by interacting directly with the N-terminal A/B domains. *J. Biol. Chem.*, **275**, 15645-15651, 2000.
2. Fuse, H., Kitagawa, H., **Kato, S.**: Characterization of transactivational property and coactivator mediation of rat mineralocorticoid receptor AF-1. *Mol. Endocrinol.*, **14**, 889-899, 2000.
3. Yanagi, Y., Masuhiro, Y., Mori, M., Yanagisawa, J., **Kato, S.**: p300/CBP Acts as a coactivator of the cone-rod homeobox transcription factor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **269**, 410-414, 2000.
4. Tai, H., Kubota, N., **Kato, S.**: Involvement of nuclear receptor coactivator SRC-1 in estrogen-dependent cell growth of MCF-7 cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **267**, 311-316, 2000.
5. Kinuta, K., Tanaka, H., Moriwake, T., Aya, K., **Kato, S.**, Seino, Y.: Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads. *Endocrinology*, **141**, 1317-1324, 2000.
6. Haraguchi, R., Suzuki, K., Murakami, R., Sakai, M., Kamikawa, M., Kengaku, M., Sekine, K., Kawano, H., **Kato, S.**, Ueno, N., Yamada, G.: Molecular analysis of external genitalia

formation: the role of *fibroblast growth factor (Fgf)* genes during genital tubercle formation. *Development*, **127**, 2471-2479, 2000.

7. Endre, B., **Kato, S.**, DeLuca, H. F.: Metabolism of $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D₃ in vitamin D receptor-ablated mice in vivo. *Biochemistry*, **39**, 2123-2129, 2000.
8. Hasegawa, Y., Fujii, K., Yamada, M., Igarashi, U., Tachibana, K., Tanaka, T., Onigata, K., Nishi, Y., **Kato, S.**, Hasegawa, T.: Identification of novel human *GH-1* gene polymorphisms that are associated with growth hormone secretion and height. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **85**, 1290-1295, 2000.
9. Sekine, K., Ohuchi, H., Fujiwara, M., Yamasaki, M., Yoshizawa, T., Sato, T., Yagishita, N., Matsui, D., Koga, Y., Itoh, N., **Kato, S.**: FGF10 is essential for the limb and lung formation. *Nature Genetics*, **21**, 138-141, 1999.
10. Takeyama, K., Masuhiro, Y., Fuse, H., Endoh, H., Murayama, A., Kitanaka, S., Suzawa, M., Yanagisawa, J., **Kato, S.**: Selective interaction of vitamin D receptor with transcriptional coactivators by a vitamin D analog. *Mol. Cell. Biol.*, **19**, 1049-1055, 1999.
11. Endoh, H., Maruyama, K., Masuhiro, Y., Kobayashi, Y., Goto, M., Tai, H., Yanagisawa, J., Metzger, D., Hashimoto, S., **Kato, S.**: Purification and identification of p68 RNA helicase acting as a transcriptional coactivator specific for the activation function 1 of human estrogen receptor α . *Mol. Cell. Biol.*, **19**, 5363-5372, 1999.

萩原グループ

1. Usukura, J., Nishizawa, S., Shimomura, A., Kobayashi, K., Nagatsu, T., **Hagiwara, M.**: Direct imaging of phosphorylation dependent conformational change and DNA binding of CREB by electron microscopy. *Genes to Cells*, **5**, 515-522, 2000.
2. Nagai, Y., Miyazaki, M., Aoki, R., Zama, T., Inoue, S., Hirose, K., Iino, M., **Hagiwara, M.**: A fluorescent indicator for visualizing cAMP-induced phosphorylation in vivo. *Nat. Biotechnol.*, **18**, 313-316, 2000.
3. Sakaguchi, H., Wada, K., Maekawa, M., Watsuji, T., **Hagiwara, M.**: Song-induced phosphorylation of cAMP response element binding protein in the songbird brain. *J. Neuroscience*, **19**, 3973-3981, 1999.
4. Koizumi, J., Okamoto, Y., Onogi, H., Mayeda, A., Krainer, A., **Hagiwara, M.**: The subcellular localization of SF2/ASF is regulated by the direct interaction with SR protein kinases (SRPKs). *J. Biol. Chem.*, **274**, 11125-11131, 1999.

垣塚グループ

1. Sanchez, I., Xu, C.-J., Juo, P., **Kakizuka, A.**, Blenis, J., Yuan, J.: Caspase-8 is required for cell death induced by expanded polyglutamine repeats. *Neuron*, **22**, 623-633, 1999.
2. Yasuda, S., Inoue, K., Hirabayashi, M., Higashiyama, H., Yamamoto, Y., Fuyuhiko, H., Komure, O., Tanaka, F., Sobue, G., Tsuchiya, K., Hamada, K., Sasaki, H., Takeda, K., Ichijo, H., **Kakizuka, A.**: Triggering of neuronal cell death by accumulation of activated SEK1 on nuclear polyglutamine aggregations in PML bodies. *Genes to Cells*, **4**, 743-756, 1999.

折茂グループ

1. Kyo, S., Takakura, M., Kanaya, T., Zhuo, W., Fujimoto, K., Nishio, Y, **Orimo, A.**, Inoue, M.: Estrogen activates telomerase. *Cancer Res.*, **59**, 5917-5921, 1999.
2. **Orimo, A.**, Tominaga, N., Suzuki, M., Kawakami, T., Kuno, J., Sato, M., Minowa, O., Inoue, S., Kato, S., Noda, T., Muramatsu, M.: Successful germ-line transmission of chimeras generated by coculture aggregation with J1 ES cells and eight-cell embryos. *Anal. Biochem.*, **269**, 204-207, 1999.
3. Hiroi, H., Inoue, S., Watanabe, T., Goto, W., **Orimo, A.**, Momoeda, M., Tsutsumi, O., Taketani, Y., Muramatsu, M.: Differential immunolocalization of estrogen receptor alpha and beta in rat ovary an uterus. *J. Mol. Endocrinol.*, **22**, 37-44, 1999.
4. Watanabe, T., Inoue, S., Hiroi, H., **Orimo, A.**, Muramatsu, M.: NMDA receptor type 2D gene as target for estrogen receptor in the brain. *Mol. Brain Res.*, **63**, 375-379, 1999.

12 年度

加藤グループ

1. Watanabe, M., Yanagisawa, J., Kitagawa, H., Takeyama, K., Arai, Y., Suzawa, M., Kobayashi, Y., Ogawa, S., Yano, T., Yoshikawa, H., Masuhiro, Y., **Kato, S.**: A subfamily of RNA binding DEAD-box proteins acts as an estrogen receptor α coactivator through the N-terminal activation domain (AF-1) with an RNA coactivator, SRA. *EMBO J.*, **20**, 1341-1352, 2001.
2. Sasagawa, S., **Kato, S.**: A nuclear receptor screening method using a steroid receptor coactivator-1 fragment in a yeast two-hybrid system. *Anal. Biochem.*, **289**, 295-297, 2001.
3. **Kato, S.**: Estrogen receptor-mediated cross-talk with growth factor signaling pathways. *Breast Cancer*, **8**, 3-9, 2001.
4. Masuyama, R., Nakaya, Y., Tanaka, S., Tsurukami, H., Nakamura, T., Watanabe, S., Yoshizawa, T., **Kato, S.**, Suzuki, K.: Dietary phosphorus restriction reverses the impaired bone mineralization in vitamin D receptor knockout mice. *Endocrinology*, **142**, 494-497, 2001.
5. Koder, Y., Takeyama, K., Murayama, A., Suzawa, M., Masuhiro, Y., **Kato, S.**: Ligand-type specific interactions of peroxisome proliferator-activated receptor gamma with transcriptional coactivators. *J. Biol. Chem.*, **275**, 33201-33204, 2000.
6. Arai, Y., Kuriyama, R., Kayama, F., **Kato, S.**: A nuclear matrix-associated factor, SAF-B, interacts with specific isoforms of AUF1/hnRNP D. *Arch. Biochem. Biophys.*, **380**, 228-236, 2000.
7. **Kato, S.**, Masuhiro, Y., Watanabe, M., Kobayashi, Y., Takeyama, K., Endoh, H., Yanagisawa, J.: Molecular mechanism of a cross-talk between estrogen and growth factor signalling pathways. *Genes to Cells*, **5**, 593-601, 2000.
8. **Kato, S.**: The function of vitamin D receptor in vitamin D action. *J. Biochem.*, **127**, 717-722, 2000.
9. **Kato, S.**: Molecular mechanism of transcriptional control by nuclear vitamin receptors. *British J. Nutrition*, **84** (suppl. 2), 229-233, 2000.
10. **Kato, S.**, Kitanaka, S., Murayama, A., Takeyama, K.: Missense mutations in 25(OH)vitamin D₃ 1 α -hydroxylase gene causes vitamin D dependent type I rickets. *Clin. Pediatr. Endocrinol.*, **9** (suppl. 14), 1-5, 2000.

11. Li, M., Indra, A. K., Warot, X., Brocard, J., Messaddeq, N., **Kato, S.**, Metzger, D., Chambon, P.: Skin abnormalities generated by temporally-controlled RXR α mutations in adult mouse epidermis. *Nature*, **407**, 633-636, 2000.
12. Adachi, M., Takayanagi, R., Tomura, A., Imasaki, K., **Kato, S.**, Goto, K., Yanase, T., Ikuyama, S., Nawata, H.: Androgen-insensitivity syndrome as a possible coactivator disease. *N. Engl. J. Med.*, **343**, 856-862, 2000.
13. Suzuki, K., Yamanishi, K., Mori, O., Kamikawa, M., Andersen, B., **Kato, S.**, Toyoda, T., Yamada, G.: Defective terminal differentiation and hypoplasia of the epidermis in mice lacking the Fgf 10 gene. *FEBS Lett.*, **481**, 53-56, 2000.
14. Tajima, T., Kitagawa, H., Yokoya, S., Tachibana, K., Adachi, M., Nakae, J., Suwa, S., **Kato, S.**, Fujieda, K.: A novel missense mutation of mineralocorticoid receptor gene in one Japanese family with a renal form of pseudohypoaldosteronism type I. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **85**, 4690-4694, 2000.
15. Ohuchi, H., Hori, Y., Yamasaki, M., Harada, H., Sekine, K., **Kato, S.**, Itoh, N.: FGF10 acts as a major ligand for FGF receptor 2 IIIb in mouse multi-organ development. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **277**, 643-649, 2000.
16. Yamamoto, A., Hashimoto, Y., Kohri, K., Ogata, E., **Kato, S.**, Ikeda, K., Nakanishi, M.: Cyclin E as a coactivator of the androgen receptor. *J. Cell Biol.*, **150**, 873-879, 2000.

垣塚グループ

1. Yamamoto, Y., Hasegawa, H., Tanaka, K., **Kakizuka, A.**: Isolation of neuronal cells with high processing activity for the Machado-Joseph disease protein. *Cell Death & Differentiation*, **8**, 871-873, 2001.
2. **Kakizuka, A.**: Molecular mechanisms underlying neuronal cell death in polyglutamine diseases. *Neurochemical Res.*, **25**, 990-991, 2000.
3. Maeda, H., Segawa, T., Kamoto, T., Yoshida, H., **Kakizuka, A.**, Ogawa, O., Kakehi, Y.: Rapid detection of candidate metastatic foci in the orthotopic inoculation model of androgen-sensitive prostate cancer cells introduced with green fluorescent protein. *Prostate*, **45**, 335-340, 2000.
4. Yasuda, S., Hori, S., Maeda, H., Maeda, R., Gotoh, Y., Nishitoh, H., Ichijo, H., **Kakizuka, A.**: As2O3 treatment recruits Daxx and ASK1 to re-organized PML bodies and activates the SEK1-JNK cell death kinase cascade in APL cells. *Cell Death & Differentiation*, **8**, 871-873, 2000.
5. Kamei, Y., Fujitani, Y., Ohizumi, H., Kawada, T., Miyoshi, M., **Kakizuka, A.**: Activation of the adaptive thermogenesis program in PGC-1 transgenic mice. *J. Biol. Chem.*, 2000 (in revision).

井上グループ

1. Ogawa, S., Fujita, M., Ishii, Y., Tsurukami, H., Hirabayashi, M., Ikeda, K., Orimo, A., Hosoi, T., Ueda, S., Nakamura, T., Ouchi, Y., Muramatsu, M., **Inoue, S.**: Impaired estrogen sensitivity in bone by inhibiting both estrogen receptor alpha and beta pathways. *J. Biol. Chem.*, **275**, 21372-21379, 2000.
2. Ikeda, K., Sato, M., Tsutsumi, O., Tsuchiya, F., Tsuneizumi, M., Emi, M., Imoto, I., Inazawa, J., Muramatsu, M., **Inoue, S.**: Promoter analysis and chromosome mapping of human EBAG9 gene. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **273**, 654-660, 2000.

3. Orimo, A., Yamagishi, T., Tominaga, N., Yamauchi, Y., Hishinuma, T., Okada, K., Suzuki, M., Sato, M., Nogi, Y., Suzuki, H., **Inoue, S.**, Yoshimura, K., Shimizu, Y., Muramatsu, M.: Molecular cloning of testis-abundant finger Protein/Ring finger protein 23 (RNF23), a novel RING-B box-coiled coil -B30.2 protein on the class I region of the human MHC. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **276**, 45-51, 2000.
4. Orimo, A., Tominaga, N., Yoshimura, K., Yamauchi, Y., Nomura, M., Sato, M., Nogi, Y., Suzuki, M., Suzuki, H., Ikeda, K., **Inoue, S.**, Muramatsu, M.: Molecular cloning of ring finger protein 21 (RNF21) / interferon-responsive finger protein (ifp1), *Genomics* 69, which possesses two ring-B box-coiled coil domains in tandem. *Genomics*, **69**, 143-149, 2000.
5. **Inoue, S.**, Ogawa, S., Horie, K., Hoshino, S., Goto, W., Hosoi, T., Tsutsumi, O., Muramatsu, M., Ouchi, Y.: An estrogen receptor β Isoform that lacks exon 5 has dominant negative activity on both ER α and ER β . *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **279**, 814-819, 2000.
6. Nishihara, E., Nagayama, Y., **Inoue, S.**, Hiroi, H., Muramatsu, M., Yamashita, S., Koji, T.: Ontogenetic changes in the expression of estrogen receptor alpha and beta in rat pituitary gland detected by immunohistochemistry. *Endocrinology*, **141**, 615-620, 2000.
7. Ogawa, S., Hosoi, T., Shiraki, M., Emi, M., Muramatsu, M., Ouchi, Y., **Inoue, S.**: Association of estrogen receptor beta (ERbeta) gene polymorphism with bone mineral density. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **269**, 537-541, 2000.
8. Ikeda, K., Orimo, A., Higashi, Y., Muramatsu, M., **Inoue, S.**: Efp as a primary estrogen responsive gene in human breast cancer. *FEBS Lett.*, **472**, 9-13, 2000.
9. Ogawa, S., Saito, T., Matsuda, Y., Seki, N., Hayashi, A., Orimo, A., Hosoi, T., Ouchi, Y., Muramatsu, M., Hori, T., **Inoue, S.**: Chromosome mapping of RNF16 and Rnf16, human, mouse and rat genes for testis finger protein (terf), a member of the RING finger family. *Cytogenet. Cell Genet.*, **89**, 56-58, 2000.
10. Ogawa, S., Emi, M., Shiraki, M., Hosoi, T., Ouchi, Y., **Inoue, S.**: Association of estrogen receptor beta (ESR2) gene polymorphism with blood pressure. *J. Hum. Genet.*, **45**, 327-330, 2000.
11. Kuruto-Niwa, R., **Inoue, S.**, Ogawa, S., Muramatsu, M., Nozawa, R.: Effects of Tea catechins on the ERE-regulated estrogenic activity. *J. Agric. Food Chem.*, **48**, 6355-6361, 2000.

13 年度

加藤グループ

1. Yanagisawa, J., Kitagawa, H., Yanagida, M., Wada, O., Ogawa, S., Nakagomi, M., Oishi, H., Yamamoto, Y., Nagasawa, MacMahon, S. B., Cole, M. D., Tora, L., Takahashi, N., **Kato, S.**: Nuclear receptor function requires a TFTC-type histone acetyl transferase complex. *Mol. Cell*, **9**, 553-562, 2002.
2. Kitagawa, H., Yanagisawa, J., Fuse, H., Ogawa, S., Yogiashi, Y., Okuno, A., Nagasawa, H., Nakajima, T., Matsumoto, T., **Kato, S.**: Ligand selective potentiation of rat mineralocorticoid receptor activation function-1 (AF-1) by a CBP-containing HAT complex. *Mol. Cell. Biol.*, **22**, 3698-3706, 2002.
3. Matsui, D., Sakari, M., Sato, T., Murayama, A., Takada, I., Kim, M., Takeyama, K., **Kato, S.**: Transcriptional regulation of the mouse steroid 5 α -reductase type II gene by progesterone in brain. *Nucleic Acids Res.*, **30**, 1387-1393, 2002.

4. Nawata, H., Goto, K., Morinaga, H., Yanase, T., Yanagisawa, J., **Kato, S.**, Nomura, M., Okabe Taijiro, Takayanagi, R.: Molecular mechanisms underlying the action of environmental endocrine-disrupting chemicals. *Environmental Sciences*, **9**, 57-70, 2002.
5. Shimosawa, T., Shibagaki, Y., Ishibashi, K., Kitamura, K., Kangawa, K., **Kato, S.**, Ando, K., Fujita, T.: Adrenomedullin, an endogenous peptide, counteracts cardiovascular damage. *Circulation*, **105**, 106-111, 2002.
6. Mailleux, A. A., Spencer-Dene, B., Dillion, C., Ndiaye, D., Savona-Baron, C., Itoh, N., **Kato, S.**, Dichson, C., Thiery, J. P., Bellusci, S.: Role of FGF 10/FGFR2b signaling during mammary gland development in the mouse embryo. *Development*, **129**, 53-60, 2002.
7. Harada, H., Toyono, T., Toyoshima, K., Yamasaki, M., Itoh, N., **Kato, S.**, Sekine, K., Ohuchi, H.: FGF10 maintains stem cell compartment in developing mouse incisors. *Development*, **129**, 1533-1541, 2002.
8. Suzawa, M., Tamura, Y., Fukumoto, S., Miyazono, K., Fujita, T., **Kato, S.**, Takeuchi, Y.: Stimulation of smad1 transcriptional activity by ras-extracellular signal-regulated kinase pathway: A possible mechanism for collagen-dependent osteoblastic differentiation. *J. Bone Miner. Res.*, **17**, 240-248, 2002.
9. Lee, H.-S., Miyauchi, K., Nagata, Y., Fukuda, R., Sasagawa, S., Endoh, H., **Kato, S.**, Horiuchi, H., Takagi, M., Ohta, A.: Employment of the human estrogen receptor β ligand-binding domain and co-activator SRC1 nuclear receptor-binding domain for the construction of a yeast two-hybrid detection system for endocrine disrupters. *J. Biochem.*, **131**, 399-405, 2002.
10. Sakaue, H., Konishi, M., Ogawa, W., Asaki, T., Mori, T., Yamasaki, M., Takata, M., Ueno, H., **Kato, S.**, Kasuga, M., Itoh, N.: Requirement of fibroblast growth factor-10 in development of white adipose tissue. *Genes Dev.*, **16**, 908-912, 2002.
11. **Kato, S.**: Editorial: Vitamin D 1 α -hydroxylase knockout mice as a hereditary rickets animal model. *Endocrinology*, **142**, 2734-2735, 2001.
12. Yagishita, N., Yoshizawa, T., Yamamoto, Y., Sekine, K., Uematsu, Y., Murayama, H., Nagai, Y., Krezel, W., Chambon, P., Matsumoto, T., **Kato, S.**: Aberrant growth plate development in VDR/RXR γ double-null mutant mice. *Endocrinology*, **142**, 5332-5341, 2001.
13. Mezaki, Y., Yoshida, T., Yanagisawa, J., **Kato, S.**: N-terminal activation function is dominant in ligand-dependent transactivation of medaka estrogen receptor α in human cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **289**, 763-768, 2001.
14. Kitanaka, S., Takeyama, K., Murayama, A., **Kato, S.**: The molecular basis of vitamin D-dependent rickets type I. *Endocrine J.*, **48**, 427-432, 2001.
15. Yamamoto, Y., Wada, O., Suzawa, M., Yogiashi, Y., Yano, T., **Kato, S.**, Yanagisawa, J.: A tamoxifen responsive estrogen receptor alpha mutant D351Y shows reduced tamoxifen-dependent interaction with corepressor complexes. *J. Biol. Chem.*, **276**, 42684-42691, 2001.
16. Yahata, T., Shao, W., Endoh, H., Hur, J., Coser, K. R., Sun, H., Ueda, Y., **Kato, S.**, Isselbacher, K. J., Brown, M., Shioda, T.: Selective coactivation of estrogen-dependent transcription by CITED1 CBP/p300-binding protein. *Genes Dev.*, **15**, 2598-2612, 2001.
17. Inui, N., Murayama, A., Sasaki, S., Suda, T., Chida, K., **Kato, S.**, Nakamura, H.: Correlation between 25-hydroxyvitamin D3 1 α -hydroxylase gene expression in alveolar macrophages and the activity of sarcoidosis. *Am. J. Med.*, **110**, 687-693, 2001.

18. Bhushan, A., Itoh, N., **Kato, S.**, Theery, J. P., Czernichow, P., Bellusci, S., Scharfmann, R.: Fgf10 is essential for maintaining the proliferative capacity of epithelial progenitor cells during early pancreatic organogenesis. *Development*, **128**, 5109-5117, 2001.
19. Yamauchi, T., Waki, H., Kamon, J., Murakami, K., Motojima, K., komeda, K., miki, H., Kubota, N., Terauchi, Y., Tsuchida, A., Tsuboyama-Kasaoka, N., Yamauchi, N., Ide, T., Hori, W., **Kato, S.**, Fukuyama M., Akanuma, Y., Ezaki, O., Itai, A., Nagai, R., Kimura, S., Tobe, K., Kagechika, H., Shudo, K., Kadowaki, T.: Inhibition of RXR and PRAR γ ameliorates diet-induced obesity and type2 diabetes. *J. Clin. Invest.*, **108**, 1001-1013, 2001.
20. Sawada, N., Sasaki, T., Kitanaka, S., **Kato, S.**, Inouye, K.: Structure-function analysis of CYP27A1. Studies on mutants from patients with vitamin D-dependent rickets type I (VDDR-I) and cerebrotendinous xanthomatosis (CTX). *Eur. J. Biochem.*, **268**, 6607-6615, 2001.
21. Van Cromphaut, S. J., Dewerchin, M., Hoenderop, J. G. J., Stockmans, I., Van Herck, E., **Kato, S.**, Bindels, R. J. M., Collen, D., Carmeliet, P., Bouillon, R., Carmeliet, G.: Doudenal calcium absorption in vitmin D receptor-knockout mice: functional and molecular aspects. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**, 13324-13329, 2001.
22. Kallay, E., Pietschmann, P., Toyokuni, S., Bajna, E., Hahn, P., Mazzucco, K., Bieglmayer, C., **Kato, S.**, Cross, H. S.: Characterization of a vitamin D receptor knockout mouse as a model of colorectal hyperproliferation and DNA damage. *Carcinogenesis*, **22**, 1429-1435, 2001.

井上グループ

1. Okada, A., Ohta, Y., Buchanan, D. L., Sato, T., **Inoue, S.**, Hiroi, H., Muramatsu, M., Iguchi, T.: Changes in ontogenetic expression of estrogen receptor alpha and not of estrogen receptor beta in the female rat reproductive tract. *J. Mol. Endocrinol.*, **28**, 87-97, 2002.
2. Tsuchiya, F., Ikeda, K., Tsutsumi, O., Hiroi, H., Momoeda, M., Taketani, Y., Muramatsu, M., **Inoue, S.**: Molecular cloning and characterization of mouse EBAG9, homolog of a human cancer associated surface antigen: expression and regulation by estrogen. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **284**, 2-10, 2001.
3. Fujimura, T., Takahashi, S., Urano, T., Ogawa, S., Ouchi, Y., Kitamura, T., Muramatsu, M., **Inoue, S.**: Differential expression of estrogen receptor beta (ER beta) and its C-terminal truncated splice variant of ER beta cx as prognostic predictors in human prostatic cancer. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **289**, 692-699, 2001.
4. Orimo, A., Tomioka, Y., Shimizu, Y., Sato, M., Oigawa, S., Kamata, K., Nogi, Y., **Inoue, S.**, Takahashi, M., Hata, T., Muramatsu, M.: Cancer-associated myofibroblasts possess various factors to promote endometrial tumor progression. *Clin. Cancer Res.*, **7**, 3097-3105, 2001.

14 年度

加藤グループ

1. Suzawa, M., Takada, I., Yanagisawa, J., Ohtake, F., Ogawa, S., Yamauchi, T., Kadowaki, T., Takeuchi, Y., Shibuya, H., Gotoh, Y., Matsumoto, K., **Kato, S.**: Inhibition of adipogenesis by cytokines with suppression PPAR γ function through the TAK1/TAB1-NIK mediated cascade. *Nature Cell Biol.*, 2003 (in press).

2. Nakamichi, Y., Shukunami, C., Yamada, T., Aihara, K., Kawano, H., Sato, T., Nishizaki, Y., Yamamoto, Y., Shindo, M., Yoshimura, K., Kawaguchi, H., Hiraki, Y., **Kato, S.**: Chondromodulin-I (ChM-I) is a bone remodeling factor. *Mol. Cell. Biol.*, **23**, 636-644, 2003.
3. Sato, T., Matsumoto, T., Yamada, T., Watanabe, T., Kawano, H., **Kato, S.**: Late onset of obesity in male androgen receptor-deficient (ARKO) mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **300**, 167-171, 2003.
4. Takeyama, K., Ito, S., Yamamoto, A., Tanimoto, H., Furutani, T., Kanuka, H., Miura, M., Tabata, T., **Kato, S.**: Androgen-dependent neurodegeneration by polyglutamine-expanded human androgen receptor in drosophila. *Neuron*, **35**, 855-864, 2002.
5. **Kato, S.**: Androgen receptor structure and function from Knock-out Mouse *Clin. Pediatr Endocrinol.*, **11**, (Suppl. 18) 1-7, 2002.
6. **Kato, S.**, Yoshizawa, T., Kitanaka, S., Murayama, A., Takeyama, K.: Molecular genetics of vitamin D-dependent hereditary rickets. *Hormone Research*, **57**, 73-78, 2002.
7. Furutani, T., Watanabe, T., Tanimoto, K., Hashimoto, T., Koutoku, H., Kudoh, M., Shimizu, Y., **Kato, S.**, Shikama, H.: Stabilization of androgen receptor protein is induced by agonist, not by antagonists *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **294**, 779-784, 2002.

萩原グループ

1. Kimura, Y., Corcoran, E.E., Eto, K., Gengyo-Ando, K., Muramatsu, M.A., Kobayashi, R., Freedman, J.H., Mitani, S., **Hagiwara, M.**, Means, A.R., Tokumitsu, H.: A CaMK cascade activates CRE-mediated transcription in neurons of *Caenorhabditis elegans*. *EMBO Rep.*, **3**, 962-966, 2002.

井上グループ

1. Fujita, M., Ogawa, S., Fukuoka, H., Tsukui, T., Nemoto, N., Tsutsumi, O., Ouchi, Y., **Inoue, S.**: Differential expression of secreted frizzled related protein 4 (sFRP4) in decidual cells during pregnancy. *J. Mol. Endocrinol.*, **28**, 213-223, 2002.
2. Urano, T., Saito, T., Tsukui, T., Fujita, M., Hosoi, T., Muramatsu, M., **Inoue, S.**: Efp targets 14-3-3sigma for proteolysis and promotes breast tumour growth *Nature*, **417**, 871-875, 2002.

(2) 特許出願

なし

(3) 新聞報道等

①新聞報道

掲載紙：読売新聞

年月日：平成 11 年 1 月 14 日

表 題：FGF に重要な働き 東大教授ら解明 肺など分化のスイッチ

掲載紙：日本経済新聞

年月日：平成 14 年 3 月 18 日

表 題：乳がん促す物質 東大教授ら発見 有効な薬開発へ道

掲載紙：朝日新聞

年月日：平成 14 年 8 月 29 日

表 題：神経難病のケネディ病 東大と名大 米医学誌で発表

掲載紙：日経産業新聞

年月日：平成 14 年 9 月 25 日

表 題：球脊髄性筋萎縮症 発症にホルモン関与

②受賞（加藤茂明）

学会名：アメリカ骨代謝学会

受賞名：The Fuller Albright Award

年月日：平成 10 年 12 月 5 日

学会名：オーストリア骨代謝学会

受賞名：オーストリア骨代謝学会国際賞 2000

年月日：平成 12 年 12 月 1 日

(4) その他の特記事項

なし