教育研究業績書

2025年05月07日

所属： 食物栄養学科　　資格： 教授　　氏名： 土生　敏行

研究分野	研究内容のキーワード
血管の細胞生物学、生化学、細胞周期とストレス応答	血管形成維持、ストレス応答、細胞周期
学位	最終学歴
工学修士、医学博士	大阪大学大学院工学研究科　工学修士 大阪大学大学院医学研究科　医学博士

教育上の能力に関する事項

事項	年月日	概要
1 教育方法の実践例		
1.生化学実習の独自演習動画による対話式実験の試み	2020年4月現在	生化学実験演習の遠隔授業動画において実験手順を示しながら、理論の展開、実験手技の実演と演習動画の作成を行い、遠隔でありながら対話できるような授業を展開した。この結果、実験に興味を示す学生が多くなった。
2.生化学、分子栄養学遠隔授業の展開	2020年4月	遠隔授業のための講義動画を講義と同様の形にできるようにSNSを利用して展開した　個人的な対応と全体での対応を区別し、個々の学生へ配慮した。SNSの利用は、質問数の増加とわかっていない点の抽出につながっている。
3.生化学実習の独自実験の展開	2018年4月現在	生化学実験演習での学生にあった独自に作成した手順書作成をおこなっている。各年で新たな実習を追加しながら、多様な学生に応じた対応を試みた授業の展開と独自教材を作成している。この結果、学生が得意、不得意な実験が分かり、次年度への展開の参考になっている。
2 作成した教科書、教材		
1.生化学実験手順書	2022年3月	シラバス改定に伴う新規手順書作成
2.visual 栄養学テキストシリーズ　人体の構造と機能　生化学（中山出版）	2021年11月	栄養分野　生化学教科書　ホルモンの章　担当 pp.73-80 改訂版　執筆
3.Nブック　人体の構造と機能　生化学　建帛社	2021年4月	アミノ酸代謝、免疫　章を担当
4.分子栄養学　遠隔用動画15回分の作成	2021年3月	分子栄養学授業　遠隔用動画 全15回分の作成
5.生化学実験実習手順書	2019年4月	2年時、生化学実験実習の手順書を管理栄養士養成にあわせ作成した
6.visual 栄養学テキストシリーズ　生化学	2016年10月	生化学教科書　ホルモン章を担当
3 実務の経験を有する者についての特記事項		
4 その他		

職務上の実績に関する事項

事項	年月日	概要
1 資格、免許		
1.特別化学物質・四アルキル鉛等作業主任者	2008年8月1日	実習などでは多くの特定化学物や劇物などを取り扱う可能性があり、その取扱いに関する法令に基づいた指導が可能である。 （第001427号）
2.第一種放射線取扱主任者免許	2008年3月1日	放射性同位元素の管理業務に重要 （第28019239171号）
3.第一種衛生管理者免許	2007年7月1日	労働安全衛生法に関わる業務、事業所での所員の健康維持や公衆衛生上重要 （第24636号）
2 特許等		
1.哺乳動物細胞用ノックインベクター	2022年6月	公開番号2022090246 公報種別公開特許公報(A) 公開日2022-06-17 出願番号2020202510 出願日2020-12-07

職務上の実績に関する事項		
事項	年月日	概要
2 特許等		
2.疼痛遺伝子及びその用途	2016年5月30日	発明者：土生敏行、株式会社　特殊免疫研究所 遺伝子挿入したトランスジェニック動物作成に、グロノラクトンオキシダーゼ（Gulo）遺伝子座を利用した新規方法を開発した。 疼痛に関連する新規な原因遺伝子を同定し、該遺伝子又はその産物を利用して、新規機序に基づく疼痛抑制物質（鎮痛薬）をスクリーニングする手段を提供すること、並びに、SCN11Aと疼痛との関係を明らかにし、以て、疼痛に対する新規かつ有用な創薬ターゲットを提供すること。 【解決手段】若年期周期性四肢疼痛を発症する患者家系の連鎖解析及び全ゲノムエクソーム解析を行い、当該家系における家族性の疼痛の原因遺伝子がSCN11Aであり、該遺伝子における特定のアミノ酸残基のコード部位にミスセンス変異が疼痛を誘発することを見出し、これらの遺伝子変異を利用した疼痛抑制物質のスクリーニング系を構築した。
3 実務の経験を有する者についての特記事項		
1.入試センター　次長	2022年4月現在	入試センター　次長
2.入試問題作成委員	2021年4月2022年3月	入試問題作成委員　生物
3.入試センター　常任委員	2020年4月2022年3月	入試センター　常任委員
4.安全衛生委員会委員	2019年4月現在	武庫川女子大学安全衛生委員会業務
5.入試問題作成委員	2018年4月2019年3月	入試問題作成委員　化学
6.非常勤講師	2015年8月10日～現在	京都大学　医学研究科　社会環境科学科
4 その他		
1.高校内模擬授業	2019年10月24日	大阪府立枚方高等学校 栄養と体の関係に関する模擬授業を行った
2.高校内ガイダンス	2018年12月	明石市立明石西高校にてガイダンスを行った
3.高校内模擬授業	2018年11月	兵庫県立芦屋高校にて２年生対象に模擬授業を行った タイトル：臓器と栄養の関係
4.高校内模擬授業	2018年10月	大阪府立鳳高校にて２年生対象に模擬授業を行った
5.高校内模擬授業	2018年10月	京都府立南陽高校にて２年生対象に模擬授業を行った タイトル：臓器と栄養の関係
6.高校内模擬授業	2018年7月	プール女学院高校にて１、２年生対象に模擬授業を行った タイトル：臓器と栄養の関係
7.高校内模擬授業	2018年6月	国立京都教育大学付属高校にて１、２年生対象に模擬授業及びガイダンスを行った タイトル：臓器と栄養の関係、栄養学
8.高校内ガイダンス	2017年9月6日	兵庫県立宝塚西高校で高校内ガイダンスを行った
9.模擬授業	2017年6月23日	国立京都教育大学付属高校にて１、２年生対象に模擬授業を行った
10.模擬授業	2016年10月25日	兵庫県立夢野台高校　２年生に対して本学内にて模擬授業を行った タイトル：遺伝子から栄養を眺める
11.模擬授業	2016年7月12日	大阪府立香里丘高校にて食物・栄養に関する模擬授業を行った。 タイトル：遺伝子から栄養を眺める
12.高校内ガイダンス	2016年3月4日	和歌山県立日高高等学校にて１年生対象に分野説明を行った
13.高校内ガイダンス	2015年7月15日	大阪府立高槻北高等学校にて２年生対象に分野説明を行った

研究業績等に関する事項				
著書、学術論文等の名称	単著・共著書別	発行又は発表の年月	発行所、発表雑誌等又は学会等の名称	概要
1 著書				
1.The Role of Lysine	共	2022年12月	Advances in	Toshiyuki Habu & Kim Jiyeong

研究業績等に関する事項				
著書、学術論文等の名称	単著・共著書別	発行又は発表の年月	発行所、発表雑誌等又は学会等の名称	概要
1 著書				
63 linked Ubiquitination in Health and Disease		in production	Health and Disease. Volume 60 Chapter 4. 全36頁 Nova Science Publishers, Inc. ISBN: 979-8-88697-281-8	ユビキチンリガーゼによるLys63鎖型ユビキチン化反応に関して、最近のトピックも含めた総説である。 （査読有）corresponding author
2.RNF213 as a Susceptibility Gene for Moyamoya Disease has Multifunctional Roles in Biological Processes	共	2021年4月	Moyamoya Disease : Current Knowledge and Future Perspectives Editor:Satoshi Kuroda Springer	Hatasu Kobayashi, Kouji H. Harada, Toshiyuki Habu, Yasuhisa Nakamura, Jiyeong Kim, and Akio Koizumi ISBN 978-981-33-6403-5 In this chapter, we review the functional properties of RNF213, focusing particularly on its variants such as p. R4810K, and the RNF213-associated susceptibilities reported in some stress models. The low penetrance of RNF213 p. R4810K, however, implies that environmental factors play an essential role in MMD development in addition to genetic predisposition. We also introduce our ongoing research and intermediate results on the environmental factors involved in RNF213-mediated MMD development. （査読有）
2 学位論文				
1.Cell cycle-dependent expression of the mouse RAD51 gene in proliferating cells	共	1996年	Mol.Gen. Genet.	Akira Yamamoto, Takuyu Taki, Hirotaka Yagi, Toshiyuki Habu, Kayo Yoshida, Yasuyuki Yoshimura, Masami Nozaki, Kazuhiro Yamamoto & Aizou Matsushiro 相同性組換え修復反応において中心的な分子Rad51の体細胞における発現制御に関して世界で初めて報告した。 （査読有）
2.Chromosome mapping of the mouse homologue of DMC1, the yeast meiosis-specific homologous recombination gene.	共	1996年	Chromosome Res.	Yoichi Matsuda, Toshiyuki Habu, T. Hori, and Takashi Morita 上記論文で報告した遺伝子の染色体マッピングを行い、染色体地図上の位置を同定した。 （査読有）
3.The mouse and human homologs of DMC1, the yeast meiosis-specific homologous recombination gene, have a common unique form of exon-skipped transcript in meiosis.	共	1996年	Nucleic Acids Res.	Toshiyuki Habu, Takuyu Taki, Anthony West, Yoshitake Nishimune & Takashi Morita 遺伝的組換え現象は種の多様性を生み出し、種の維持に欠かすとこができない現象である。この現象は減数分裂時にのみに起き、精子形成や卵子形成における重要なステップである。この遺伝的組換え反応において中心的な分子をヒト及びマウスから世界で初めて遺伝子を同定した。それら遺伝子は他の生物種では見られない転写産物が発現していることも本研究により明らかにした。 （査読有）
3 学術論文				
1.Protocol for combining immunological procedures with cell cycle stage synchronization to detect cell-cycle-specific complexes	共	2023年3月	STAR Protocols 4(1) 102063-102063 DOI: 10.1016/j.xpro.2023.102063	Toshiyuki Habu* & Jiyeong Kim *Corresponding author We present a protocol combining co-immunoprecipitation (Co-IP) and immunofluorescence approaches with cell cycle stage synchronization to detect cell-cycle-specific complexes. We describe steps to synchronize cells at specific cell cycle stages using drugs. We then detail the preparation of cell extracts from synchronized cells and fractionation of the protein complexes with density centrifugation, followed by Co-IP with specific antibodies. Protein-protein interactions

研究業績等に関する事項				
著書、学術論文等の名称	単著・共著書別	発行又は発表の年月	発行所、発表雑誌等又は学会等の名称	概要
3 学術論文				
				are confirmed by localization using immunofluorescence imaging. This protocol is helpful for visualizing the dynamics of protein complex assembly.
2.Gulo gene locus, a new Gene Editing locus for mammalian cells	共	2022年4月19日	Biotechnology Journal 2022 Apr 13; e2100493. doi: 10.1002/biot.202100493.	Toshiyuki Habu, Tomoka Ishikawa, and Jiyeong Kim Transgene technology is valuable and helpful in many fields, including basic medical and biological research, biotechnology, and therapy. Recent advances in targeting technology accelerate the production of transgenic plants and animals and the application for gene therapy. To develop the technology, we examine the utility as the new safe harbor locus, l-gulono-γ-lactone oxidase (Gulo) locus in human and mice. We performed experiments in vitro and in vivo knockout and knockin mouse and cell lines to validate their applicability using these loci. The Gulo locus might be good candidates for safe harbor loci for transgenic research. （査読有）corresponding author
3.Suppression of RNF213, a susceptibility gene for moyamoya disease, inhibits endoplasmic reticulum stress through SEL1L upregulation	共	2022年4月6日	Biochemical and Biophysical Research Communications 2022 Apr 6;609: 62-68. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.04.007.	Sharif Ahmeda, Toshiyuki Habu, Jiyeong Kim, Hiroko Okuda, Shinji Oikawa, Mariko Murata, Akio Koizumi, Hatasu Kobayashi RNF213 depletion inhibits ER stress possibly through elevation of the SEL1L-HRD1 complex, thereby promoting ERAD in vitro and in vivo. （査読有）
4.Dynein intermediate chain 2c (DNCI2c) complex is essential for exiting Mad2-dependent spindle assembly checkpoint	共	2021年11月	Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research	Toshiyuki Habu & Jiyeong Kim 論文作成及び総括を担当 corresponding author The Mad2 protein plays a key role in the spindle assembly checkpoint (SAC) function. The SAC pathway delays mitotic progression into anaphase until all kinetochores attach to the spindle during mitosis. The formation of the Mad2-p31comet complex correlates with the completion of spindle attachment and the entry into anaphase during mitosis. Herein, we showed that dynein intermediate chain 2c (DNCI2c)—a subunit of dynein motor protein—forms an immunocomplex with p31comet during mitosis. DNCI2c-knockdown resulted in prolonged mitotic arrest in a Mad2-dependent manner. Furthermore, DNCI2c-knockdown-induced mitotic arrest was not rescued by p31comet overexpression. Together, these results indicate that the DNCI2c-p31comet complex plays an important role in exiting Mad2-dependent SAC. （査読有）corresponding author
5.Ubiquitination Enzymes	共	2021年10月	IntechOpen	Toshiyuki Habu & Jiyeong Kim Book title: Hydrolases DOI: 10.5772/intechopen.100408 Chapter title: Ubiquitination Enzymes Posttranslational protein modifications by mono- or polyubiquitination are involved in diverse cellular signaling pathways and tightly regulated to ensure proper function of cellular processes. Ubiquitin modification is mediated by three types of enzyme activity, mediated out by E1 ubiquitin-activating enzymes (UBA; also referred to as UAE or E1 enzymes; EC 6.2.1.45), E2 ubiquitin-conjugating enzymes (UBC; also termed E2 ubiquitin-carrier proteins or E2 enzymes; EC 2.3.2.23), and ubiquitin-protein ligases (E3 enzymes). To better understand the molecular mechanisms underlying ubiquitin modification, this review focuses on the structural interactions between ubiquitin modification

研究業績等に関する事項				
著書、学術論文等の名称	単著・共著書別	発行又は発表の年月	発行所、発表雑誌等又は学会等の名称	概要
3 学術論文				
				enzymes and their functions. （査読有）corresponding author
6.RNF213-Associated Ubiquitin Signaling with UBC13	共	2021年4月	Der Pharmacia Lettre, 13 (4): 01-02	Jiyeong Kim & Toshiyuki Habu Moyamoya disease (MMD) is a cerebrovascular disorder with unknown pathogenesis that features abnormal blood vessel formation with stenosis or an occlusion in the circle of Willis [1-4]. RNF213 is a susceptible gene for Moyamoya disease (MMD), which encodes a huge protein with AAA+ATPase (ATPase associated with various cellular activities) and RING domains [5]. The molecular mechanisms of MMD are mainly unknown. Elucidation of the RNF213 functions might lead to the understanding of MMD pathology. In this review, we discuss the current topics on RNF213 ubiquitination activity and the regulation and point out some of the questions that remain unanswered. （査読有）corresponding author
7.UBC13 is an RNF213 associated E2 Ubiquitin-conjugating enzyme, and Lysine 63-linked ubiquitination by the RNF213-UBC13 axis is responsible for angiogenic activity.	共	2021年4月	FASEB BioAdvances Volume3, Issue4, April (2021) 243-258 https://doi.org/10.1096/fba.2019-00092	Toshiyuki Habu & Kouji H. Harada Moyamoya disease (MMD) is a cryptogenic vascular disorder in the intracranial arteries. RING protein 213 (RNF213) is the susceptibility gene for MMD. We identified UBC13 (UBE2N) as an E2 ubiquitin‐conjugating enzyme for RNF213 E3 ubiquitin ligase by yeast two‐hybrid screening with a fragment containing RNF213 RING domain as bait, and the immunocomplex of RNF213‐UBC13 was detected in vivo. Analysis of the ubiquitin chain on RNF213 by monitoring autoubiquitination showed that RNF213 was autoubiquitinated in a K63 chain fashion, but not in a K48 chain fashion. This RNF213 ubiquitination was required for cell mobility and invasion activity for HUVEC cells in UBC13 knock‐down and ubiquitination‐dead RNF213 mutant expressing experiments. These findings demonstrated that RNF213 is a K63‐linked E3 ubiquitin ligase, and UBC13 is responsible for RNF213 dependent ubiquitination. （査読有）corresponding author
8.PLK1-CDK axis to target DNA checkpoint sensor protein RAD9 to tolerate genotoxic stress for promoting cell proliferation	共	2017年10月	eLife	Mika Gunji, Masae Ikura, Toshiyuki Habu, Shinji Ito, Takuo Kawamoto, Tsuyoshi Ikura, Kanji Furuya We show that DNA damage sensor protein RAD9, a subunit of DNA checkpoint activating complex 9-1-1, is phosphorylated on Thr.292 by a pro-mitotic kinase Cyclin-Dependent-Kinases (CDKs). The Thr.292 phosphorylation on RAD9 creates the binding site for Polo-Like-Kinase1 (PLK1) for local activation for further phosphorylation on Thr.313 of RAD9. Thr.313 phosphorylation suppresses the checkpoint activation to keep the high rate of DNA synthesis, when DNA replicative stress was introduced. Our results suggest that phosphorylation on Thr.292 of RAD9 by CDK initiates the PLK1-dependent negative regulation to antagonize DNA damage detection during DNA checkpoint response. These explain how replicating cells minimize DNA checkpoint signaling to overcome genotoxic stress.
9.RNF213 rare variants in Slovakian and Czech moyamoya disease patients	共	2016年10月	PLOS ONE	Hatasu Kobayashi, Miroslav Brozman, Kateina Kyselova, DaaViszlayova, Takaaki Morimoto, Martin Roubec, David koloudik, Andrea Petroviova , Dominik Juskani,Jozef Strauss , Marian Halaj, Peter Kurray , Marian Hranai, Koji Harada, Sumiko Inoue ,Toshiyuki Habu, Roman Herzig , Akio Koizumi The authors identified new RNF213 variants in Slovakian and Czech moyamoya families and performed functional experiments to verify their findings. （査読有）

研究業績等に関する事項				
著書、学術論文等の名称	単著・共著書別	発行又は発表の年月	発行所、発表雑誌等又は学会等の名称	概要
3 学術論文				
10.PTP1B controls non-mitochondrial oxygen consumption by regulating RNF213 to promote tumour survival during hypoxia	共	2016年6月20日	NATURE CELL BIOLOGY	Robert S. Banh, Caterina Iorio, Richard Marcotte, Yang Xu, Dan Cojocari, Anas Abdel Rahman, Judy Pawling, Wei Zhang, Ankit Sinha, Christopher M. Rose, Marta Isasa, Shuang Zhang, Ronald Wu, Carl Virtanen, Toshiaki Hitomi, Toshiyuki Habu, Sachdev S. Sidhu, Akio Koizumi, Sarah E. Wilkins, Thomas Kislinger, Steven P. Gygi, Christopher J. Schofield, James W. Dennis, Bradly G. Wouters and Benjamin G. Neel PTP1B controls non-mitochondrial oxygen consumption by regulating RNF213 to promote tumour survival during hypoxia. （査読有）
11.A new horizon of Moyamoya disease and associated health risks explored by RNF213	共	2015年12月10日	Environ Health Prev Med DOI 10.1007/s12199-015-0498-7	Hatasu Kobayashi, Harada H Harada, Toshiyuki Habu, Shohab Youssefian モヤモヤ病分子病態に関する最近の動向に関する総説 （査読有）
12.Biochemical and Functional Characterization of RNF213 (Mysterin) R4810K, a Susceptibility Mutation of Moyamoya Disease, in Angiogenesis In Vitro and In Vivo.	共	2015年6月	J Am Heart Assoc. 2015 Jun 30;4(7). online journal e00214	Hatasu Kobayashi, Yoshiko Matsuda, Hatasu, Hiroko Okuda, Hirotomo Shioi, Tetsuya Matsuda, Hirohiko Imai, Masakatsu Sone, Daisuke Taura, Harada H Harada, Toshiyuki Habu, Yasushi Takagi, Susumu Miyamoto, Akio Koizumi モヤモヤ病感受性因子RNF213の感受性多型R4810Kの血管形成及び生化学的特徴の解析を行った。これにより感受性多型R4810Kはその遺伝子構造中のAAA ATPaseの活性が低下した結果、血管形成能が低下していることを示し、創薬開発に期待がもたれた。 （査読有）
13.Chromatin Fractionation Assay in Fission Yeast	共	2014年6月	Bio-protocol online journal	Tatsuki Kunoh and Toshiyuki Habu 酵母総蛋白質のうち、クロマチン分画のみを精製度が高い状態で分画する方法を開発し報告した。 （査読有）
14.Pcf1, a large subunit of CAF-1, required for maintenance of checkpoint kinase Cds1 activity	共	2014年1月	Springer Plus 3, 30 online journal	Tatsuki Kunoh and Toshiyuki Habu DNA複製時の停止や外的因子によるDNA損傷は細胞の恒常性維持に重篤な影響を及ぼす。そのような状況を防ぎ修復する防御システムが細胞に備わっている。このシステムのメカニズムを分裂酵母を用いて解析し、DNAを取り巻くヒストンの化学修飾を調節することが防御システムを維持し、染色体の維持に重要であることを明らかにした。 （査読有） corresponding author
15.The p31comet inactivates the chemically induced Mad2- dependent spindle assembly checkpoint and leads to resistance to anti-mitotic drugs	共	2013年12月	Springer Plus 2, 562 online journal	Toshiyuki Habu, Tomohiro Matsumoto 染色体の維持は生物の恒常性維持に最も重要であり、その異常は多くの疾患を引き起すと考えられている。その維持機構の中心的な分子Mad2とその逆の働きをする分子p31cometの生体内でのバランスが染色体維持に重要であり、その不均衡は染色体不安定性を示すことを示した。またこの不均衡さは分裂期細胞を標的とした薬剤への感受性を左右しており、ガン細胞での耐性への寄与が示唆される結果を得た。 （査読有） corresponding author
16.The moyamoya disease susceptibility variant RNF213 R4810K induces Genomic instability by mitotic	共	2013年10月	Biochem. Biophys. Res. Commun 439(4): 419-426	Toshiaki Hitomi*, Toshiyuki Habu*, Kazuwa Nakao, Akio Koizumi 他16名 *equal contribution モヤモヤ病は脳内頚動脈の閉塞とそれに伴う毛細血管の異常形成を示す疾患である。我々は家族歴を持つモヤモヤ病患者から連鎖分析等の解析によりRNF213遺伝子多型が、モヤモヤ病のリスクを300倍上昇させることを報告した。さらなる解析により、RNF213多型は細胞分裂を抑制し、染色体の不安定性を引き起すことを突き止めた。このことはモヤモヤ病iPS細胞を使用した実験からも証明された。これ

研究業績等に関する事項				
著書、学術論文等の名称	単著・共著書別	発行又は発表の年月	発行所、発表雑誌等又は学会等の名称	概要
3 学術論文				
abnormality.				らのことよりモヤモヤ病は血管を形成する細胞の分裂異常により引き起こされる疾患であることを世界に先駆けて提唱した。 （査読有）
17.Downregulation of Securin by the variant RNF213 R4810K (rs112735431, G>A) reduces angiogenic activity of induced pluripotent stem cell-derived vascular endothelial cells from moyamoya patients.	共	2013年8月	Biochem. Biophys. Res. Commun 438(1): 13？19	Toshiaki Hitomi*, Toshiyuki Habu*, Kazuwa Nakao, Akio Koizumi A 他16名　*equal contribution モヤモヤ病感受性遺伝子RNF213多型が引き起こす変化を捉えるため、モヤモヤ病疾患iPS細胞を作成し発現解析を行うことで病態変化を調査した。その結果疾患iPS細胞では細胞分裂に関与する遺伝子群の発現低下が見られた。また分裂形態を調査したところ、期待通りに異常な分裂形態を示すことを明らかにした。発現低下する遺伝子群の中でSecurinと言われる遺伝子発現低下が血管形成能と大きく関わっていることを突き止めることに成功した。これによりこのSecurin遺伝子機能とRNF213機能の血管形成における関連性を示すことができた。 （査読有）
18.An E2 enzyme Ubc11 is required for ubiquitination of Slp1/Cdc20 and spindle checkpoint silencing in fission yeast.	共	2013年3月	Cell Cycle 12(6) :961-71	Yoasunori Horikoshi, Toshiyuki Habu, Tomohiro Matsumoto ユビキチン化を解したたんぱく質分解により多くの生命現象が制御されている。細胞分裂期の制御も同様でこの分解系により制御されている。本研究では分裂酵母を用いてタンパク質の分解の秩序の分子機構を明らかにした。 （査読有）
19.Ablation of Rnf213 retards progression of diabetes in the Akita mouse.	共	2013年3月	Biochem. Biophys. Res. Commun 432(3): 519-25	Kobayashi H, Yamazaki S, Takashima S, Liu W, Okuda H, Yan J, Fujii Y, Hitomi T, Harada KH,Habu T, Koizumi A モヤモヤ病感受性遺伝子RNF213のマウス相同遺伝子を欠失したマウスを作成した。期待通りモヤモヤ病様の血管形成異常は観察されなかった。更なる解析により糖尿病モデルマウスとの交配により、RNF213遺伝子欠損は糖尿病を軽減することを明らかにした関連性は明らかではないが、RNF213タンパク質とインシュリン制御に何らかの関連性を見出した。 （査読有）
20.A mutation of the fission yeast EBl overexpression comes negative regulation by phosphorylation and stabilizes microtubules.	共	2012年2月	Exp. Cell Res 318(3):262-75	Makoto Iimori, Kanako Ozaki, Yuji Chikashige, Toshiyuki Habu , Yasushi Hiraoka, Takahisa Maki, Ikuko Hayashi, Cikashi Obuse, Tomohiro Matsumoto 微小管は細胞の骨格の維持、また細胞分裂時の染色体維持に重要な構造タンパク質である。本研究では分裂酵母の微小管維持に関わるタンパク質に注目し、その機能制御を通して細胞分裂期の制御との関連性を解析した。 Iimori M, Ozaki K, Chikashige Y, Habu T, Hiraoka Y, Maki T, Hayashi I, Obuse C, Matsumoto T （査読有）
21.Genistein, abundant isoflavonoids in soybeans,prevents the formation of excess Radiation-induced centrosomes via p21 up-regulation.	共	2011年11月	Mutat Res.	Mikio Shimada, Akihiro Kato, Toshiyuki Habu, and Kenshi Komatsu 放射線は様々な生命現象に障害を与える。DNAへの損傷が注目されるが、細胞分裂などに重要な器官中心体維持にも大きな影響を与えることが知れれている。本研究では大豆に含まれるイソフラボノイドゲニステインがその抗酸化作用を示す食物の軽減することで放射線影響軽減に有用であることを示めした。 （査読有）
22.Expansion of Intronic GGCCTG Hexanucleotide Repeat in NOP56 Causes a Type of	共	2011年7月	Am. J. Hum. Genet.89(1):121-30	Kobayashi Hatasu, Abe Koji, Matsuura Tohru, Ikeda Yoshio, Hitomi Toshiaki, Akechi Yuji,Habu Toshiyuki , Yang Wangyang, Okuda Hiroko and Koizumi Akio 脊髄小脳変性症(SCA)は運動失調を主な症状とする神経疾患の総称である。我々は地域性を示すSCAの遺伝的解析等から、NOP56という遺

研究業績等に関する事項				
著書、学術論文等の名称	単著・共著書別	発行又は発表の年月	発行所、発表雑誌等又は学会等の名称	概要
3 学術論文				
Spinocerebellar Ataxia (SCA36) Accompanied by Motor Neuron Involvement				伝子領域にその連鎖を突き止めました。詳細にわたる解析によりこの遺伝子領域にある6塩基リピートの伸長が病因であることを明らかにした。さらにこれらのリピートの転写産物が主たる原因でるRNAリピート病であることを証明した。 （査読有）
23. Overlapping in short motif sequences for binding to human REV7 and MAD2 proteins.	共	2010年1月	Genes Cells.	Tomo Hanafusa, Toshiyuki Habu, Junya Tomida, Eiji Ohashi, Yoshiki Murakumo, Haruo Ohmori タンパク質間の結合はアミノ酸配列によって大きく左右される。しかしアミノ酸配列以上にタンパク質の構造が結合に大きな影響を与えるとこは考えやすい。MAD2とREV7は相同性が高いアミノ酸配列を有するが互いの結合因子との結合は起こらないことからその結合能を左右する配列を詳細にわたり同定し、構造と配列の結合における特性を明らかにした。 （査読有）
24. Inactivation of the Nijmegen Breakage Syndrome Gene Leads to Excess Centrosome Duplication via the ATR/BRCA1 Pathway.	共	2009年3月	Cancer Res.	Mikio Shimada, Ruri Sagae, Junya Kobayashi, Toshiyuki Habu and Kenshi Komatsu 放射線感受性や高発がん性を特徴とするヒト遺伝病である。その原因遺伝子NBS1はDNA修復に重要な因子である。本研究ではその遺伝子欠損は細胞小器官である中心体の異常複製に関わっし、この異常はDNA損傷応答と同様な経路であることていることを明らかにを明らかにした。 （査読有）
25. Involvement of fission yeast Clr6 -HDAC in regulation of the checkpoint kinase Cds1.	共	2008年6月	Nucleic Acids Res.	Tatsuki Kunoh, Toshiyuki Habu, Tomohiro Matsumoto DNA複製時の停止や外的因子によるDNA損傷は細胞の恒常性維持に重篤な影響を及ぼす。そのような状況を防ぎ修復する防御システムが細胞に備わっている。このシステムのメカニズムを分裂酵母を用いて解析し、DNAを取り巻くヒストンの化学修飾を調節することが防御システムを維持し、染色体の維持に重要であることを明らかにした。 （査読有）
26. The Mad2-binding Protein Cmt2 Antagonizes the Function of Mad2 in the spindle checkpoint.	共	2004年8月	EMBO J.	Guohong Xia, Xuelian Luo, Toshiyuki Habu, Josep Rizo, Tomohiro Matsumoto, Hongtao Yu 正確な染色体分配を制御するメカニズムをスピンドルチェックポイントという。この制御の中心分子の抑制因子を我々が同定した（文献16）。このMad2因子の構造的解析を行いMad2を構造的に変換させその機能を抑制していることを明らかにした。 （査読有）
27. p53 Protein interacts specifically with the meiosis-specific mammalian RecA-like protein DMC1 in meiosis.	共	2004年6月	Carcinogenesis	Toshiyuki Habu, Nobunao Wakabayashi, Kayo Yoshida, Kentaro Yomogida, Yoshitake Nishimune, Takashi Morita p53は多くのがんで変異を起こしているがん抑制遺伝子である。本研究では応募者が同定した減数分裂期特異的な相同組み換え酵素DMC1(学位論文1)とp53タンパク質が結合することを見出した。DMC1タンパク質はRad51タンパク質と機能的にもアミノ酸配列も類似しているが、DMC1のみがp53と結合することを明らかにした。この結果は減数分裂時の組み換え反応とp53による制御機構の接点の存在を示唆するものである。 （査読有）
28. Identification of a MAD2-Binding Protein, CMT2, and its Role in Mitosis.	共	2002年12月	EMBO J.	Toshiyuki Habu, Sang Moon Kim, Jasminder Weinstein, Tomohiro Matsumoto 正確な染色体分配を制御するメカニズムをスピンドルチェックポイントという。異常な分配が生じるのを未然に防いでいるが、一端正常な分配を行える状態になるとチェックポイントを解除し分裂を円滑に行う。スピンドルチェックポイント制御の中心分子はMad2で、この分子に結合する分子を同定し、その分子がチェックポイントを解除する因子であることを明らかにした。細胞周期制御には様々なチェックポイント制御が存在するがその解除因子はこの時点では同定されていなかった。本研究で解除因子存在を世界で初めて明らかにした。 （査読有）

研究業績等に関する事項				
著書、学術論文等の名称	単著・共著書別	発行又は発表の年月	発行所、発表雑誌等又は学会等の名称	概要
3 学術論文				
29. A novel cis-acting element regulates HES-1 gene expression in P19 embryonal carcinoma cells treated with retinoic acid.	共	2000年12月	J. Biochem.	Nobunao Wakabayashi, Ryoichiro Kageyama, Toshiyuki Habu, Toshihide Doi, Takashi Morita, Masami Nozaki, Masayuki Yamamoto, Yoshitake Nishimune 細胞の分化制御はその系譜を解析し明らかにする上で重要である。本研究では分化に伴って発現する遺伝子の発現を調節していると考えられているHES-1遺伝子の発現調節を分化誘導可能な細胞系譜により解析した。その結果、新たな未知なシス配列がその発現誘導に必須であることを明らかにした。 （査読有）
30. Identification and characterization of a haploid germ cell-specific nuclear protein kinase (Haspin) in Spermatid nuclei and its effects onsomatic cells.	共	1999年6月	J. Biol. Chem.	Hiromitsu Tanaka, Yasuhide Yoshimura, Masami Nozaki, Kentaro Yomogida, Junji Tsuchida, Yasuhiro Tosaka, Toshiyuki Habu, Tomoko Nakanishi, Masato Okada, Hiroshi Nojima, Yoshitake Nishimune 精子形成制御システム理解は不妊の改善をもたらす社会的にも重要な事象である。本研究では、精子形成段階の特異的な時期に発現する遺伝子を新規に同定し解析を行った。その一つHaspin遺伝子について解析し、精子形成における発現時期とその機能の解析を行った。 （査読有）
31. The association of ATR protein with mouse Meiotic chromosome cores.	共	1999年5月	Chromosoma	Yoichi Matsuda, Toshiyuki Habu, T. Hori, and Takashi Morita 減数分裂期の進行は相同的組み換えなど様々な事象を細胞周期制御によりコントロールされていると考えらている。その中でDNA損傷制御に関わっている分子ATRが減数分裂期で相同的組み換え反応時の染色体に局在していることを明らかにし、減数分裂期の細胞周期制御の新たな展開を切り開いた。 （査読有）
32. The Mouse RecA-like Gene, DMC1 is required for Homologous Synapsis during Meiosis .	共	1998年4月	Mol. Cell	Akira Yamamoto, Takuyu Taki, Hirotaka Yagi, Toshiyuki Habu, Kayo Yoshida, Yasuyuki Yoshimura, Masami Nozaki, Kazuhiro Yamamoto & Aizou Matsushiro 我々が同定した減数分裂期特異的相同的組換え酵素DMC1の欠損マウスを作成した。減数分裂期の組み換え反応に異常が起きることで、染色体の切断部位の修復を完了できないことから細胞周期進行の停止が観察された。これは細胞周期制御による組み換え反応の監視が行われている可能性を示唆する結果を報告した。 （査読有）
33. Regulation of the mouse histone H2A-X gene promoter by the transcription factor E2F and CCAAT binding protein.	共	1995年8月	J. Biol. Chem.	Hirotaka Yagi, Tomohisa Kato, Toshi Nagata, Toshiyuki Habu, Masami Nozaki, Aizou Matushiro, Yoshitake Nishimune, Takashi Morita ヒストンは染色体を維持する上で重要なタンパク質である。そのうちヒストンH2AXは本報告時では機能が不明なヒストンであった。この機能を明らかにするために発現制御の解析を行い、細胞周期の複製と共役して発現することを報告した。 （査読有）
その他				
1．学会ゲストスピーカー				
1. 新規Safe harbor locusとしてのGulo遺伝子座の利用	共	2022年8月2日	日本核酸医薬学会 第7回年会（東京）	土生敏行、金知永 新規Safe harbor locusとしてグロノラクトンオキシダーゼ遺伝子部位を利用し、その安全性を証明した＃１論文の発表
2. “Stress response controlled by differential binding of p31comet to p53”	共	2012年1月	The Sugahara menorial international symposium 京都	Toshiyuki Habu, Tsuyoshi Ikura, Tomohiro Matsumoto
3.「p31cometによる p53 転写活性化の制御」	共	2008年	日本放射線影響学会 第51 回大会 2008 年11 月 小倉	p53はがん抑制遺伝してあるが、その制御機構は多岐にわたり複雑である。この分子の個性を発揮させる分子としてp31cometが重要な因子であることを見出し、p31cometによるp53応答の制御に関する最新データを公表した

研究業績等に関する事項				
著書、学術論文等の名称	単著・共著書別	発行又は発表の年月	発行所、発表雑誌等又は学会等の名称	概要
１．学会ゲストスピーカー				
				土生敏行、松本智裕
２．学会発表				
1.小児四肢疼痛発作症の神経過興奮メカニズム 解明のためのNav1.8欠損マウスの作出	共	2021年3月8日	第91回日本衛生学会学術総会	奥田裕子，竹谷朱，小林果，土生敏行，原田浩二，ショハブ ユーセフィアン，小泉昭夫 小児四肢疼痛発作症の原因となるNav1.9 変異は疼痛神経過興奮を引き起こすが、 分子メカニズムは未解明 ・Nav1.9と協働して神経興奮に寄与する Nav1.8の役割を検討するモデルとなるNav1.8 欠損/Nav1.9変異型マウスの作製に成功
2.1. Rnf213抑制はオスAkitaマウスと異なりメスAkitaマウスの糖尿病を改善しない	共	2021年3月8日	第91回日本衛生学会学術総会	Sharif Ahmed，小林 果，奥田 裕子，原田 浩二，土生敏行，Shohab Youssefian，及川 伸二，村田 真理子，小泉 昭夫
3.もやもや病タンパク質 RNF213 の E3 ligase 活性の機能的評価	共	2018年3月22日	日本衛生学会総会 東京工科大学	武田 美都里、キム ミンソ、小林 果、原田 浩二、土生敏行、小泉昭夫、ユーセフィアン ショハブ もやもや病感受性遺伝子 RNF213 は、ATPase（AAA+）ドメインと E3 ligase ドメインを有する唯一のタンパク質である。しかし、この E3 ligase と AAA+ の関係はわかっていない。そこで本研究では、 RNF213 における E3 ligase の機能的特徴を明らかにし、ATPase 機能喪失変異（Δ AAA）が E3 ligase 活性に及ぼす影響を評価した。 【方法】RNF213 WT、D4013N/R4810K（もやもや病患者変異）、Δ AAA（AAA+ ドメインを欠失）を HEK293T 細胞に強制発現させ、このタンパク質を免疫沈降で回収した。回収した RNF213 と様々な E2 を用いてIn vitro ubiquitination assay を行い、Self-ubiquitination レベルによって活性を評価した。
4.アスコルビン酸合成酵素欠損マウス及び培養細胞によるアスコルビン酸の生理作用探索	共	2016年6月	日本栄養・食糧学会 第70回日本栄養・食糧学会大会（神戸）	アスコルビン酸合成酵素欠損マウス及び培養細胞を作成し、アスコルビン酸の新規生理作用に関して報告した。 土生敏行，本田浩章，長町安希子，河合秀彦
5.DNAチェックポイント因子Rad9の分解を促進するCdk-Plk1依存的機構	共	2015年12月1日	第38回日本分子生物学会年会	郡司 未佳、井倉 正枝、土生敏行、井倉 毅、古谷 寛治
6.In vitro and in vivo evidence on inhibition of angiogenesis by the Moyamoya susceptible gene and its mutation, RNF213 R4810K	共	2015年7月2日	4th International Moyamoya Meeting Berlin	Akio Koizumi, Hatasu Kobayashi, Yoshiko Matsuda, Toshiaki Hitomi, Hiroko Okuda, Hirotomo Shioi, Tetsuya Matsuda, Hirohiko Imai, Masakatsu Sone, Daisuke Taura, Kouji H. Harada, Yasushi Takagi, Susumu Miyamoto, Toshiyuki Habu
7.PTP1B regulates the Moyamoya disease-associated E3 ligase, RNF213 and cellular dioxygenase activity to allow breast tumor survival in hypoxia	共	2015年4月18日~22	AACR 106th Annual Meeting 2015; April 18-22, 2015; Philadelphia, PA	Deletion of Ptpnl, which encodes Protein-Tyrosine Phosphatase-1B (PTP1B), delays the onset of Her2/Neu-driven breast cancers in mice, but the underlying mechanism(s) remains controversial. Moreover, the role of PTP1B in HER2+ human breast cancer is unresolved. This novel PTP1B/RNF213 hypoxia-regulatory pathway is critical for the survival of breast cancer and possibly other malignant cells in the tumor microenvironment. Robert S. Banh, Caterina Iorio, Richard Marcottel, Yang Xu, Dan Cojocari, Anas Abdel Rahman, Judy Pawling, Ankit Sinha, Toshiaki Hitomi, Toshiyuki Habu, Akio Koizumi, Sarah Wilkins, Thomas Kislinger, Christopher J. Schofield, James W. Dennis, Bradly G. Wouters, and Benjamin G. Neell

研究業績等に関する事項				
著書、学術論文等の名称	単著・共著書別	発行又は発表の年月	発行所、発表雑誌等又は学会等の名称	概要
３．総説				
1.2. スピンドルチェックポイント：作用機序とDNA損傷応答に関わる研究の新展開	共	2003年	放射線生物研究 38(1), 63-72 （2003）	スピンドルチェックポイント機構に関しての最新の動向をDNA損傷応答の立場から総説した 土生敏行、松本智裕
2.“スピンドルチェックポイント制御のメカニズム.”	共	2003年	実験医学21　増刊 （2003）	スピンドルチェックポイント機構に関して酵母からヒトでの最新の動向を総説した 土生敏行、松本智裕
3.Recombination of chromosomes	共	1996年	蛋白質核酸酵素 41(別冊15) 2386-2392 (1996)	哺乳動物における相同的組換え反応機構に関しての最新の動向を解説した Morita T, Habu T, Yoshida K.
４．芸術（建築模型等含む）・スポーツ分野の業績				
５．報告発表・翻訳・編集・座談会・討論・発表等				
1.モヤモヤ病感受性因子の解析	単	2021年3月	武庫川女子大学バイオサイエンス研究所年報	本研究はモヤモヤ病感受性因子に関する新規研究結果を報告したものである
2.放射線影響・医科学研究拠点　成果報告書	単	2021年3月	広島大学原爆放射線医科学研究所共同利用・共同研究成果報告書	ビタミンCによる放射線防護に関する報告を行った。 著者　土生　敏行
3.糖尿病疾患におけるエピジェネティック現象	単	2020年3月	武庫川女子大学バイオサイエンス研究所年報	本研究は糖尿病モデルマウスを用いたエピジェネティック現象に関する新規研究結果を報告したものである
4.放射線影響・医科学研究拠点　成果報告書	単	2020年3月	広島大学原爆放射線医科学研究所共同利用・共同研究成果報告書	ビタミンCによる放射線防護に関する報告を行った。 著者　土生　敏行
5.アスコルビン酸の新規機能探索	単	2019年3月	武庫川女子大学バイオサイエンス研究所年報	本研究はアスコルビン酸合成に関わる酵素グロノラクトンオキシダーゼの新規機能探索に関する最新の報告を行った。
6.放射線影響・医科学研究拠点　成果報告書	単	2019年3月	広島大学原爆放射線医科学研究所共同利用・共同研究成果報告書	ビタミンCによる放射線防護に関する報告を行った。 著者　土生　敏行
7.アスコルビン酸の新規機能探索	単	2018年3月	武庫川女子大学バイオサイエンス研究所年報	本研究はアスコルビン酸合成に関わる酵素グロノラクトンオキシダーゼの新規機能探索に関する最新の報告を行った。
8.放射線影響・医科学研究拠点　成果報告書	単	2018年3月	広島大学原爆放射線医科学研究所共同利用・共同研究成果報告書	ビタミンCによる放射線防護に関する報告を行った。 著者　土生　敏行
9.アスコルビン酸代謝と糖代謝との関わり合い	単	2017年3月	武庫川女子大学バイオサイエンス研究所年報	本研究はアスコルビン酸合成に関わる酵素グロノラクトンオキシダーゼの機能と糖代謝の接点探索に関する最新の報告を行った。
10.放射線影響・医科学研究拠点　成果報告書	単	2017年3月	広島大学原爆放射線医科学研究所共同利用・共同研究成果報告書	ビタミンC及び葉酸の生体内機能と放射線影響に関する報告を行った。 著者　土生　敏行
11.2016年度　研究成果報告集	単	2017年3月	先端医薬研究財団	モヤモヤ病解析に関する最新の自己研究成果を報告した。PTTG1因子がモヤモヤ病に直接的に関わる重要な因子であることが示された。 著者　土生　敏行
12.”Moyamoya meets mitosis?”	単	2013年7月	京都大学生命科学シンポジウム　京都	モヤモヤ病解析の新たに発見した近年のデータについてまとめ発表した。 土生敏行
13.ヒト及び酵母におけるREV7とMAD2の結合モチーフ配列の部分	共	2009年9月	文部科学省特定研究領域「がん」5領域若手研究者ワー	遺伝子修復に関わるRev7たんぱく質の結合様式に関する発表 花房朋、村雲芳樹、冨田純也、土生敏行、原幸大、橋本博、大橋英治、大森治夫

研究業績等に関する事項				
著書、学術論文等の名称	単著・共著書別	発行又は発表の年月	発行所、発表雑誌等又は学会等の名称	概要
５．報告発表・翻訳・編集・座談会・討論・発表等				
的オーバーラッピング			クショップ　静岡	
６．研究費の取得状況				
1.基盤研究（Ｃ）研究分担者	共	2022年4月	令和４(2022)年度　基盤研究（Ｃ）2022-2023	新たな小胞体ストレス制御因子としてのRNF213が糖尿病に果たす役割の解明
2.新学術領域研究（研究領域提案型）	共	2020年4月~2022.3	平成２９年度　新学術領域（領域提案型）2020年4月～2022年3月 炎症細胞社会の中でのRNF213変異によるかく乱と血管閉塞性病変形成の解明	炎症細胞社会の中でのRNF213変異によるかく乱と血管閉塞性病変形成の解明
3.内閣府革新的研究推進プログラム ImPACT	共	2016年4月～2018	セレンディピターを用いた高精度血液検査技術の実証評価 2016～2018 内閣府革新的研究推進プログラム ImPACT	脳血管障害の発症と予後を左右する希少細胞の同定と治療への応用 研究代表者：　峰晴　陽平（京都大学） 研究分担者：　土生　敏行
4.日本医療研究開発機構研究費	共	2015年4月	厚生労働省　日本医療研究開発機構研究費　平成25～28年度	慢性の痛み解明研究事業 難治性の慢性の痛みを呈する疾患の病態解明・診断方法・治療法開発に関する研究（２７３５０１０１） 代表：小林　果 分担：土生敏行
5.平成27年度　基盤研究(C)研究分野	単	2015年2018年3月まで	細胞生物学　代表　土生敏行 2015～2018年	モヤモヤ病感受性因子RNF213が制御する脂質代謝とオートファジー制御の関連解析
6.先進医薬研究振興財団　循環器医学分野　一般研究助成	単	2014年12月	平成27年度　代表　土生敏行（武庫川女子）	モヤモヤ病主要下流因子PTTG1遺伝子破壊マウス作成によるモヤモヤ病モデルマウス構築と血管閉塞との関わり合いの解析
7.基盤研究(A)　研究分野　分担	共	2013年4月	疫学・予防医学 代表　小泉昭夫（京都大学）平成25～28年度	もやもや病の分子病態の解明とその成果に基づく予防・創薬事業
8.「環境研究総合推進費」　分担	共	2012年4月	代表　小泉昭夫（京都大学）平成24～25年度	福島原発近隣における里山生態系を含めた除染効果の評価と住民の中期曝露評価
9.科学研究費補助金 基盤研究(C)	単	2011年4月	平成23～25年度　代表　土生敏行	p53コドン72SNPによるp53活性化挙動変化の解析
10.原子力安全研究推進事業　分担	共	2010年4月	代表　松本智裕（京都大学）平成22～23年度	低線量域におけるp53の活性制御機構に関する研究
11.科学研究費補助金 特定領域研究　分担	共	2005年4月	代表　松本智裕（京都大学）平成17～19年度	ゲノム安定性を維持するスピンドルチェックポイントの分子機構
12.科学研究費補助金 基盤研究(B)　分担	共	2003年4月	代表　松本智裕（京都大学）平成15～17年度	スピンドルチェックポイントのシグナル伝達系
13.科学研究費補助金 萌芽研究　分担	共	2002年4月	代表　松本智裕（京都大学）平成14～15年度	有糸分裂期の放射線応答

学会及び社会における活動等	
年月日	事項
1.2015年4月～現在	富士フィルム和光純薬株式会社　との共同研究
2.2004年12月8日2044年12月11日	第27回日本分子生物学会年会　一般演題編成委員