

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 23 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21310133

研究課題名（和文） 腫瘍由来変異と進化に基づく癌抑制タンパク質 p53 四量体安定性と機能不全閾値の解明

研究課題名（英文） Stability Change of Tetrameric Structure of Tumor Suppressor Protein p53 in Mutation and Evolution, and Threshold for Loss of Tumor Suppressor Activity in Terms of Disruption of the Tetrameric Structure.

研究代表者

坂口 和靖（SAKAGUCHI KAZUYASU）

北海道大学・大学院理学研究院・教授

研究者番号：00315053

研究成果の概要（和文）：癌抑制遺伝子 p53 の変異はヒト悪性腫瘍で最も多く認められる異常であり、p53 タンパク質の制御機構を理解することは細胞の癌化防御に関する研究にとって不可欠である。本研究において、悪性腫瘍由来の四量体形成ドメイン変異型 p53 の四量体形成と安定性解析により、細胞内の様々なイベントに関わる p53 の機能不全となる不安定化の閾値が極めて低いことを見い出した。さらに、Li-Fraumeni 症候群の原因となる p53 変異による p53 四量体化の形成不全を、回復させる薬剤の開発に成功した。また、四量体形成ドメインの安定性が、進化による生体環境の変化に応答して獲得されたことが示唆された。

研究成果の概要（英文）：The tumor suppressor p53 induces cell cycle arrest and apoptosis in response to genotoxic stress. About 50 % of human tumors have *TP53* gene mutations; most are missense ones that presumably lower p53's tumor suppressor activity. In this study, we explored the effects of known tumor-derived missense mutations on the stability and oligomeric structure of p53. The results suggested that threshold for loss of tumor suppressor activity in terms of the disruption of p53's tetrameric structure could be extremely low. We developed a calixarene derivative that could increase the tetrameric stability of the mutant R337H, which is found in Li-Fraumeni syndrome, a hereditary disorder characterized by familial clusters of early-onset multiple tumors. We also showed that the tetramer stability increased through the evolution of vertebrates: fish-amphibian-bird and mammals. The results suggested that the folding of the tetramerization domain would tightly control its functional expression.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	7,500,000	2,250,000	9,750,000
2010年度	3,200,000	960,000	4,160,000
2011年度	3,300,000	990,000	4,290,000
年度			
年度			
総計	14,000,000	4,200,000	18,200,000

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：生物分子科学・生物分子科学

キーワード：蛋白質、癌、シグナル伝達、系統進化、生体分子

1. 研究開始当初の背景

癌抑制遺伝子p53の変異は、ヒト悪性腫瘍で最も多く認められる異常であり、臨床材料における変異の種類や頻度から生物学的意義まで、広範囲の研究が行われてきている。p53タンパク質の制御機構を理解することは細胞の癌化防御に関する研究にとって不可欠である。ヒトp53は393アミノ酸残基よりなるリン酸化タンパク質であり、その癌抑制機能の発現のためには四量体の形成が必須である。

p53四量体形成ドメインはβ-ストランド(326-333位)、ターン(334位)、α-ヘリックス(335-356位)の単量体より成り、2つの単量体が逆平行β-シートの形成とα-ヘリックス間の相互作用によって二量化し、この二量体2つが4ヘリックスバンドルによって会合することで四量体は形成される(図1)。

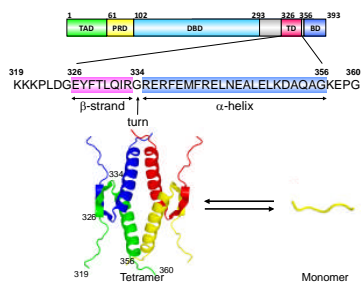


図1 p53四量体形成ドメイン

放射線、紫外線、発癌物質などのDNA損傷によるp53遺伝子のミスセンス変異が、タンパク質構造の不安定化あるいは崩壊を引き起こし、これらが細胞におけるp53タンパク質の癌抑制の関する機能不全につながり、細胞の癌化に至ることは容易に予想される。しかしながら、実際には構造変化の程度が機能に及ぼす影響は未知であり、「どの程度のタンパク質構造の不安定化が機能不全につながるか」、すなわち『タンパク質の構造不安定化と機能不全の間にある閾値』は、全く不明であった。

2. 研究の目的

『タンパク質の構造不安定化と機能不全の間にある閾値』は、タンパク質活性化の程度と細胞応答の間に存在する閾値の問題とも関連した極めて重要な課題であり、タンパク質の構造安定化やタンパク質相互作用を介する新しいタイプの各種薬剤評価の観点からも、完全な定量的解析による解明が切望されている。また、悪性腫瘍に含まれる変異による構造および機能への影響を解析することは、細胞癌化機構の理解および癌治療にお

いて極めて重要である。

本研究では、『癌抑制タンパク質p53の四量体形成ドメイン変異および進化的置換による四量体形成とそれに引き続く生物イベントを定量的に解析し、p53四量体安定性と機能不全との間の閾値問題を解明する』ことを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 四量体形成ドメインペプチドの合成と安定性評価

p53四量体形成ドメインペプチド(319-358)をFmoc固相合成法により化学合成し、多量体構造をゲルろ過、二次構造と四量体構造の熱安定性をCDスペクトルにより解析した。

(2) 生細胞中におけるp53転写活性の解析

p53四量体形成を生細胞内でモニターするためにBiFC法を用いた。黄色蛍光タンパク質Venusのフラグメント融合p53(VN-p53, VC-p53)をH1299細胞(p53^{-/-})へ導入した。当研究室で、すでに開発している赤色蛍光mCherryとp53応答性プロモーター(p53RE)を用いるレポーターアッセイ系に組み込み、p53を青色蛍光分子Alexa Fluor 350で抗体染色することで、p53の内在性レベルにおけるp53四量体形成と転写活性を生細胞内で同時にモニターした。

4. 研究成果

(1) 悪性腫瘍由来の四量体形成ドメイン変異型p53の四量体形成と安定性

ヒト悪性腫瘍において報告されている、四量体形成ドメイン31残基中に存在する49個のミスセンス変異が四量体構造に及ぼす影響を定量的に解析するため、Circular Dichroismを用いた変異型p53四量体形成ドメインペプチドの網羅的な熱安定性解析を実施した(図2)。

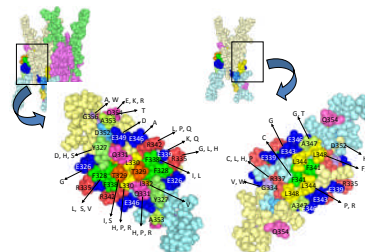


図2 悪性腫瘍由来の四量体形成ドメイン変異

その結果、変異による四量体構造の不安定化の効果は連続的に分布していることが示された。疎水性コアの変異により四量体構造が著しく不安定化する一方、側鎖が溶媒に接し

ている残基の変異が安定性に及ぼす不安定化効果は小さいことが示された (表1)。

表1 変異型四量体形成構造の安定性

No. mutants	T _m (°C)	ΔH TM (kcal/mol)	ΔAG ^{37°C} (kcal/mol)	K _d (nM)	No. mutants	T _m (°C)	ΔH TM (kcal/mol)	ΔAG ^{37°C} (kcal/mol)	K _d (nM)
0 WT	68.4 ± 0.3	166.0 ± 7.0		10.2	25 R337P	Monomer			
1 E324G	66.3 ± 0.2	134.0 ± 3.8	0.8	63.5	26 F338I	36.8 ± 0.5	93.0 ± 7.0	12.0	10400.0
2 Y327D	52.6 ± 0.1	111.8 ± 2.6	6.1	787.3	27 F338L	51.3 ± 0.1	103.3 ± 3.6	6.2	1140.0
3 Y327H	61.2 ± 0.3	135.7 ± 6.3	3.0	113.1	28 E339K	67.4 ± 0.2	134.9 ± 2.7	0.4	53.9
4 Y327S	56.4 ± 0.1	102.6 ± 2.1	4.1	647.2	29 E339Q	66.4 ± 0.1	141.1 ± 4.9	0.8	45.2
5 F328L	54.5 ± 0.3	94.1 ± 3.7	4.5		30 F341C	23.8 ± 0.3	66.4 ± 3.3	15.4	64400.0
6 F328S	39.9 ± 0.4	81.0 ± 4.9	9.5	6740.0	31 R342L	62.4 ± 0.4	137.3 ± 4.9	2.5	90.2
7 F328V	39.7 ± 0.2	115.8 ± 4.8	12.8	5860.0	32 R342P	Monomer			
8 T329I	73.2 ± 0.2	126.4 ± 2.7	-1.7	48.0	33 R342Q	62.1 ± 0.2	134.9 ± 4.1	2.6	102.4
9 T329S	60.5 ± 0.2	108.7 ± 2.3	2.7	347.2	34 E343G	57.9 ± 0.2	120.7 ± 4.0	4.1	302.3
10 L330H	27.2 ± 0.5	103.4 ± 7.4	18.8	72100.0	35 L344P	Monomer			
11 L330P	Monomer				36 L344R	39.0 ± 0.2	71.4 ± 2.8	9.0	7900.0
12 L330R	Monomer				37 E346A	64.6 ± 0.1	145.1 ± 3.4	1.7	47.7
13 Q331H	68.6 ± 0.2	149.6 ± 6.8	-0.1	22.6	38 A347G	55.3 ± 0.2	100.1 ± 4.7	4.4	793.4
14 Q331P	60.2 ± 0.2	133.9 ± 4.8	3.4	137.8	39 A347T	44.3 ± 0.4	62.2 ± 4.8	6.2	4967.5
15 Q331R	72.7 ± 0.3	156.9 ± 6.6	-1.9	9.0	40 L348F	55.0 ± 0.2	128.6 ± 4.6	5.7	347.3
16 E332V	67.9 ± 0.2	151.3 ± 4.3	0.2	22.6	41 L348S	32.6 ± 0.3	76.4 ± 4.6	12.3	18500.0
17 G334V	49.9 ± 0.2	128.5 ± 4.1	8.2	787.7	42 E349D	54.3 ± 0.2	82.6 ± 2.6	4.1	1450.0
18 G334W	53.2 ± 0.2	110.2 ± 2.5	5.8	777.2	43 D352H	60.6 ± 0.2	133.0 ± 4.3	3.3	138.1
19 R335G	46.4 ± 0.7	100.52 ± 6.5	8.2	2290.0	44 A353T	63.0 ± 0.3	128.5 ± 4.8	2.1	119.3
20 R335H	57.8 ± 0.2	118.5 ± 3.5	4.1	327.2	45 Q354E	59.3 ± 0.3	99.8 ± 4.1	2.9	539.6
21 R335L	64.1 ± 0.2	137.9 ± 3.0	1.8	70.0	46 Q354K	64.1 ± 0.2	113.9 ± 3.1	1.5	197.3
22 R337C	21.6 ± 0.7	92.02 ± 1.7	20.6	196000.0	47 Q354R	66.7 ± 0.2	117.2 ± 10.0	0.6	134.9
23 R337H	36.9 ± 0.2	104.03 ± 4.7	13.2	10200.0	48 G356A	70.3 ± 0.2	152.4 ± 4.7	4.9	15.6
24 R337L	37.6 ± 0.4	81.5 ± 4.6	10.6	9200.0	49 G356W	68.5 ± 0.2	145.0 ± 4.7	-0.1	28.6

さらに、得られた熱力学データを用いて p53 の核内濃度における四量体の割合を算出した結果、大きく不安定化している疎水性コアの変異体だけでなく、不安定化効果の比較的小さな変異体においても、細胞の核内濃度では四量体が著しく低下していることを明らかとした (図3)。

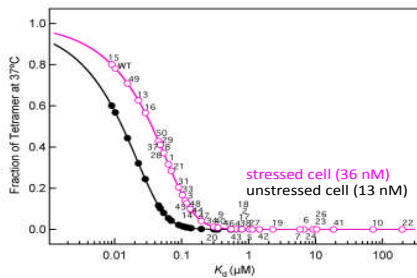


図3 各変異体の四量体形成量

p53 の四量体形成はDNA結合だけでなく、翻訳後修飾、タンパク質間相互作用にも影響を及ぼすことが知られている。加えて、翻訳後修飾により四量体形成、p53タンパク質の安定化、転写活性化能が促進されることが報告されている。このため、四量体形成ドメインの変異は四量体構造の不安定化を介して翻訳後修飾等をも低下させ、さらなる四量体構造の不安定化を引き起こすと考えられる。すなわち、p53の機能不全を引き起こす不安定化の閾値は非常に低いことが示唆された。遺伝毒性ストレスに応答した安定化や翻訳後修飾の効果も同様に増幅され、迅速に活性化することで癌抑制機能を発揮することを可能にしていると考えられる。

(2)カリックスアレーン誘導体による変異型 p53四量体構造安定化による機能修復

乳癌、白血病、肉腫など、様々な癌を早期に発症するLi-Fraumeni症候群は、TP53遺伝子

の変異により引き起こされる遺伝疾患である。四量体形成ドメイン中に存在する残基 Arg337位のHisへの変異はLi-Fraumeni症候群に見られる変異である。R337Hペプチドの四量体構造を安定化させるため、四量体構造表面のニカ所に存在する6個のGlu残基をターゲットとした新規化合物、imidazole-calix [6]areneをデザインし、合成した。CDを用いた解析から、このカリックスアレーン誘導体は、R337H変異を持つ四量体形成ドメインペプチドの四量体構造を顕著に安定化させることが判明した。さらに、細胞を用いたレポーターアッセイによるp53転写活性の解析から、カリックスアレーン誘導体によりR337H変異をもつp53タンパク質の転写活性を増加させることに成功した。

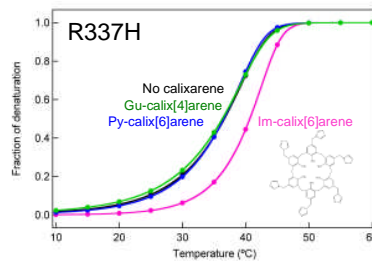


図4 カリックスアレーン誘導体による安定化

(3)p53四量体構造の安定性と転写活性の相関

p53は遺伝毒性ストレスにより安定化・活性化し、配列特異的なDNA結合によってさまざまな下流標的遺伝子の転写を制御することで細胞周期停止やアポトーシスを誘導する。p53四量体構造の安定性と転写活性との相関を明らかにするため、p53の内在性レベルにおけるp53四量体形成と転写活性を生細胞内で同時にモニターする系を開発した (図5)。この測定系において、p53四量体形成は黄色蛍光タンパク質Venusのフラグメント融合p53によるBiFC法により、また、p53応答性プロモーター (p53RE) に対する転写活性可能は赤色蛍光mCherryにより定量可能である。

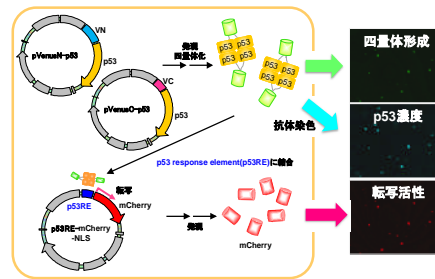


図5 四量体形成-転写活性アッセイ系

代表的な24種のp53四量体形成ドメイン変異体ベクターを作製し、p53内在性レベルにおける各変異体の四量体形成量と、四量体形成ドメインペプチドを用いた四量体構造安

定性とを比較した。その結果、各変異体の四量体形成量はその四量体構造の安定性に依存した。このことから、生体内p53の四量体形成は他のドメインによらず四量体形成ドメインのみに依存して四量体を形成することが示された。また、p53四量体形成-転写活性相関解析において四量体構造の安定性が活性と強く関連したことから、p53の癌抑制機能の維持には四量体構造の安定化が必須であることが示唆された。

(4)脊椎動物におけるp53の分子進化解析

生物種間でのp53タンパク質の四量体構造の安定性を比較するため、p53タンパク質の相同性解析を実施した。特徴的な配列を持つ魚類、両生類、鳥類、哺乳類のp53の四量体形成ドメインペプチドを合成し安定性を解析したところ、四量体構造は脊椎動物において進化に伴い(魚類-両生類-鳥類、哺乳類)安定性が向上していることが判明した。進化の過程において四量体形成ドメイン中の α -helixのC末端部位が伸長することによって四量体構造の安定性を獲得したことが示唆された。また、機能発現に必要な四量体形成に必要な濃度は各生物の体温で一定の値に収束し、四量体構造の安定性が生態環境の変化に依存して安定化したことが示唆された(図6)。

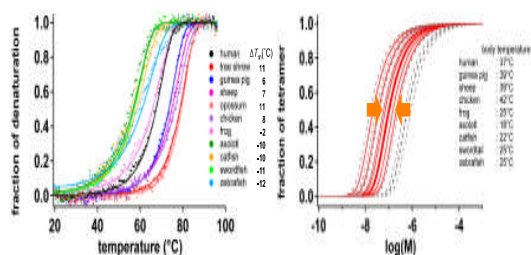


図6 各生物種の四量体構造の体温における安定性

p53の四量体構造の安定性を解析することは、機能発現およびその制御機構を理解する上で非常に重要である。本研究において、悪性腫瘍由来の四量体形成ドメイン変異型p53の四量体形成と安定性解析により、細胞内の様々なイベントに関わるp53の機能不全となる不安定化の閾値が極めて低いことを見出した。また、この知見を進展させ、遺伝的な変異によらない酸化ストレスによっても四量体構造が不安定化し、p53の不活化が起こりうることを示唆した。さらに、Li-Fraumeni症候群の原因となるp53変異によるp53四量体化の形成不全を回復させる薬剤の開発に成功した。

本研究の成果より、四量体形成をわずかに変化させることで、細胞内p53の機能を制御可能であることが示された。p53は遺伝毒性

ストレスに応答し、迅速に活性化して機能を発揮することで腫瘍形成を抑制する。さらに、細胞周期停止、アポトーシスを誘導した後、速やかに不活性化される。本研究により得られた結果より、p53は四量体形成のわずかな変化により活性を制御することで、外部からの刺激に迅速に応答することを可能にしていると考えられる。また、本研究においてp53タンパク質が進化の過程における四量体形成の安定性解析により、四量体形成ドメインの安定性が進化による生体環境の変化に応答して獲得されたことが示唆された。

本研究から導かれた多量体構造とその機能の相関および構造の安定性に制御される機能発現の機構は、p53のみならずその他の多様な多量体タンパク質に拡張されると考えられる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 24 件)

1. J. Wada, R. Kamada, Y. Chuman, T. Imagawa, and K. Sakaguchi, Inhibition of tumor suppressor protein p53-dependent transcription by a tetramerization domain peptide via hetero-oligomerization. *Bioorg Med Chem. Lett.*, 22, 2780-2783 (2012) 査読有, DOI: 10.1016/j.bmcl.2012.02.085
2. J. Wada, R. Kamada, Y. Chuman, T. Imagawa, and K. Sakaguchi, Repression of p53 transcriptional activity by inhibitory peptide via heterotetramerization. *Peptide Sci.*, 2011, 301-302 (2012) 査読有
3. T. Sakaguchi, R. Kamada, Y. Chuman, and K. Sakaguchi, Nanostructure formed by biomimetic peptide oligomerized via p53 tetramerization. *Peptide Sci.*, 2011, 345-346 (2012) 査読有
4. K. Uesugi, S. Ohshima, A. Tanaka, T. Imagawa, and K. Sakaguchi, Development of screening system for tumor suppressor p53 activators and inhibitors. *Peptide Sci.*, 2011, 345-346 (2012) 査読有
5. T. Nomura, R. Kamada, I. Ito, K. Sakamoto, Y. Chuman, K. Ishimori, Y. Shimohigashi, and K. Sakaguchi, Probing Phenylalanine Environments in Oligomeric Structures Phenylalanine with Pentafluorophenylalanine and Cyclohexylalanine. *Biopolymers*, 95, 410-419 (2011) 査読有, DOI: 10.1002/bip.21594

6. R. Kamada, T. Nomura, C.W. Anderson, and K. Sakaguchi, Cancer-associated p53 Tetramerization Domain Mutants Quantitative Analysis Reveals a Low Threshold for Tumor Suppressor Inactivation. *J. Biol. Chem.*, 286, 252-258 (2011) 査読有, DOI: 10.1074/jbc.M110.174698
 7. R. Kamada, T. Nomura, Y. Chuman, T. Imagawa, C.W. Anderson, and K. Sakaguchi, Low Threshold of Destabilization for Loss of Tumor Suppressor Activity of p53: A Quantitative Analysis of p53 Tetramerization Domain Mutants. *Peptide Sci.*, 2010, 149-150 (2011) 査読有
 8. T. Sakaguchi, R. Kamada, and K. Sakaguchi, Effect of Peptide Oligomerization Mediated by p53 Tetramerization Domain on Biomineralization Activity. *Peptide Sci.*, 2010, 269-270 (2011) 査読有
 9. J. Wada, R. Kamada, Y. Chuman, T. Imagawa, and K. Sakaguchi, Repression of p53 transcriptional activity by p53 tetramerization domain peptide containing PTD and NLS domain. *Peptide Sci.*, 2010, 95-96 (2011) 査読有
 10. R. Kamada and K. Sakaguchi, Tetramerization of tumor suppressor protein p53. *Seikagaku*, 82, 484-93 (2010) 査読有
 11. R. Kamada, S. Ohshima, Y. Chuman, T. Imagawa, and K. Sakaguchi, Inhibition of p53 by Introducing Tetramerization Domain Peptide Fused with Polyvalent Cationic Sequence into cells. *Peptide Sci.*, 2009, 319-320 (2010) 査読有
 12. T. Sakaguchi, R. Kamada, T. Nomura, Y. Chuman, T. Imagawa, and K. Sakaguchi, Biomineralization Activity of Multivalent minTBP-1 Peptide Mediated by p53 Tetramerization Domain. *Peptide Sci.*, 2009, 411-412 (2010) 査読有
 13. M. Muscolini, E. Montagni, S. Caristi, T. Nomura, R. Kamada, S. Di Agostino, M. Corazzaari, M. Piacentini, G. Blandino, A. Costanzo, K. Sakaguchi, and L. Tuosto, Characterization of a new cancer-associated mutant of p53 with a missense mutation (K351N) in the tetramerization domain. *Cell Cycle*, 8, 3396-405 (2009) 査読有
 14. R. Kamada, T. Terai, T. Nomura, Y. Chuman, T. Imagawa, and K. Sakaguchi, Effects of tumor-associated mutations in the p53 tetramerization domain on oligomerization state and transcriptional activity. *Adv Exp Med Biol.*, 611, 567-8 (2009) 査読有, DOI: 10.1007/978-0-387-73657-0_249
- [学会発表] (計 52 件)
1. J. Wada, et al., 癌抑制タンパク質 p53 転写活性に対するペプチド阻害剤. 日本化学会第 92 春季年会, 2012/3/25-28, 慶應義塾大学 (横浜市)
 2. T. Imagawa, et al., Monitoring system of endogenous p53-dependent transcriptional activity in living cells. 第 84 回日本生化学会大会, 2011/9/23-24, 国立京都国際会館 (京都市)
 3. K. Sakaguchi, Arrangement of Nanoparticle and Biomineralization through Peptide Self-assembly. 14th Asian Chemical Congress 2011, 2011/9/5-8, The Queen Sirikit National Convention Center, Bangkok, Thailand
 4. T. Imagawa, et al., 生細胞蛍光イメージングを利用した癌抑制タンパク質 p53 の機能解析. 第 48 回日本生化学会北海道支部例会, 2011/8/5, 札幌医科大学 (札幌市)
 5. J. Wada, et al., p53 四量体形成ペプチドによるヘテロオリゴマー形成を介した転写活性阻害. 第 48 回日本生化学会北海道支部例会, 2011/8/5, 札幌医科大学 (札幌市)
 6. J. Wada, et al., ヘテロオリゴマー形成を介した p53 転写活性阻害ペプチドの開発. 日本化学会北海道支部 2011 年 夏季研究発表会, 2011/7/23, 室蘭工業大学 (室蘭市)
 7. K. Sakaguchi, Methylation of p53 Tetramerization Domain Arginine Residues Destabilizes the Tetrameric Structure. 22nd American Peptide Symposium, 2011/6/25-30, Sheraton Hotel and Marina, San Diego, USA
 8. K. Sakaguchi, Abnormal nucleolar formation by overexpression of p53-inducible protein phosphatase PPM1D. 30th Annual Convention of Indian Association for Cancer Research, 2011/2/6-9, Indian Institute of Chemical Biology, CSIR, and Kolkata, India
 9. J. Wada, et al., ヘテロオリゴマー形成を介した p53 四量体形成ペプチドの細胞導入による p53 転写活性の抑制. 化学系学協会北海

道支部 2011 年 冬季研究発表会,
2011/2/1-2, 北海道大学(札幌市)

10. R. Kamada, et al., Low threshold of destabilization for loss of tumor suppressor activity of p53: A quantitative analysis of p53 tetramerization domain mutants. 5th International Peptide Symposium, 2010/12/4-9, Kyoto International Conference Center, Kyoto
11. T. Sakaguchi, et al., Effect of Peptide Oligomerization Mediated by p53 Tetramerization Domain on Biomineralization Activity. 5th International Peptide Symposium, 2010/12/4-9, Kyoto International Conference Center, Kyoto
12. J. Wada, et al., Repression of p53 transcriptional activity by p53 tetramerization domain peptide containing PTD and NLS domain. 5th International Peptide Symposium, 2010/12/4-9, Kyoto International Conference Center, Kyoto
13. K. Sakaguchi, Highly Effective Method for Functionalized Nanowire Formation by Mixing Multi Amyloid Peptides. 13th Akabori Conference, 2010/10/13-14, Breitenfelder Hof, Leipzig, Germany
14. R. Kamada, et al., Quantitative analysis reveals the low threshold of destabilization for dysfunction of tumor suppressor activity of p53. 18th International Meeting of Methods in Protein Structure Analysis conference, 2010/8/25-28, Norrlands nation, Uppsala, Sweden
15. R. Kamada, et al., Inhibition of p53 transcriptional activity by hetero-oligomerization with tetramerization domain peptide fused with protein transduction domain. 18th International Meeting of Methods in Protein Structure Analysis conference, 2010/8/25-28, Norrlands nation, Uppsala, Sweden
16. R. Kamada, et al., 癌抑制タンパク質 p53 の四量体形成ドメイン変異が四量体形成・転写活性に及ぼす影響. 第 47 回日本生化学会北海道支部例会, 2010/7/23, 北海道大学(札幌市)
17. R. Tsurusawa, et al., 癌抑制タンパク質 p53 四量体形成と転写活性の細胞内定量的解析法の構築. 第 47 回日本生化学会北海道

支部例会, 2010/7/23, 北海道大学(札幌市)

18. K. Sakaguchi, 分子情報生命科学: 自己組織化を基盤とする機能性分子創成と界面構造. 分子情報生命科学シンポジウム, 2009/12/21, 理化学研究所(和光市)
19. S. Ohshima, et al., 生体内タンパク質発現レベルでの癌抑制タンパク質 p53 細胞内転写活性解析. 第 82 回日本生化学会大会, 2009/11/21-24, 神戸国際会議場(神戸市)
20. R. Kamada, et al., ポリカチオン配列を融合した四量体形成ドメインペプチドの細胞内導入による p53 機能の阻害. 第 46 回ペプチド討論会, 2009/11/4-6, 北九州国際会議場(北九州市)
21. R. Kamada, et al., 変異型 p53 四量体構造のカリックスアレーン誘導体による安定化. 日本化学会北海道支部 2009 年夏季研究発表会, 2009/7/11, 苫小牧工業高等専門学校(苫小牧市)
22. R. Kamada, et al., Effects of tumor-associated mutations in tetramerization domain of p53 on tetrameric structure. VIII European Symposium of the Protein Society, 2009/6/14-18, Kongresshaus, Zurich, Switzerland

[その他]

ホームページ等

<http://wwwchem.sci.hokudai.ac.jp/~biochem/index.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

坂口 和靖 (SAKAGUCHI KAZUYASU)
北海道大学・大学院理学研究院・教授
研究者番号: 00315053

(2)研究分担者

今川 敏明 (TOSHIKI IMAGAWA)
北海道大学・大学院理学研究院・准教授
研究者番号: 20142177

中馬 吉郎 (CHUMAN YOSHIRO)
北海道大学・大学院理学研究院・助教
研究者番号: 40372263