

令和元年6月13日現在

機関番号：17104

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K21226

研究課題名(和文) Grb14のインスリンシグナル抑制を制御するリン酸化状態の解明と関連因子の探索

研究課題名(英文) Phosphorylation of Grb14 involved in the complex forming with insulin receptor

研究代表者

平 順一 (Taira, Junichi)

九州工業大学・大学院情報工学研究院・助教

研究者番号：20549612

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究で対象としたgrowth factor receptor-binding protein 14(Grb14)はインスリン受容体に結合し、下流のシグナルを抑制することが知られている。研究代表者は過去、リン酸化酵素であるGSK-3が、Grb14とインスリン受容体の複合体形成に影響を与えることを示唆する結果を得た。本研究ではGrb14内部でGSK-3によるリン酸化を受けるセリン残基、の機能をより詳細に検討した。また、当該リン酸化セリンの脱リン酸化を担うホスファターゼの探索も併せて行なった。さらに、計算化学によりGrb14とインスリン受容体の複合体形成を阻害する低分子量薬剤の探索を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Grb14はインスリン受容体の内因性阻害因子であり、近年ではII型糖尿病の素因であるインスリン抵抗性との関連も指摘されている。したがって、インスリンシグナリングにおけるGrb14のふるまいとインスリン受容体との結合の調節機構の解明は、今後、深刻な問題となることが確実視されているII型糖尿病の理解について、基礎的知見を提供すると期待される。また、本研究ではGrb14によるインスリン受容体への結合を抑制する機能を持った小分子薬剤の探索を行った。同定された候補化合物は、Grb14が関連するインスリン抵抗性を改善する薬剤骨格を提供する可能性が期待される。

研究成果の概要(英文)：The physical interaction of the Grb14 and the insulin receptor (IR) represses insulin signaling. Our previous reports have suggested that phosphorylation of serine residues in Grb14 by GSK-3 repressed Grb14-IR complex formation. Herein, we investigated details of the Grb14 phosphorylation by GSK-3. The phosphatase, which participates in removal of the phosphate groups on Grb14, was also discovered in the present study. Furthermore, small compounds capable of inhibiting Grb14-IR complex formation have been screened by the in silico drug screening.

研究分野：生化学

キーワード：Grb14 インスリン受容体 GSK-3 PP1

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) アダプタータンパク質である growth factor receptor-binding protein 14 (Grb14) は約 20 年前にクローニングされ、程なくして、インスリン受容体の活性化を抑制する機能が明らかとされた。Grb14 はインスリンの刺激が入力されると細胞質側よりインスリン受容体のβサブユニットへとリクルートされ、IRS-1 下流の活性化を抑制してインスリンシグナリング全体を負に制御することが分子～細胞レベルの研究を中心に明らかとされている。

(2) 動物レベルでは、肥満モデルマウスや II 型糖尿病モデルラットの肝臓・骨格筋で Grb14 の発現量の亢進が認められる一方、*grb14*^{-/-} mice ではインスリン感受性が亢進することが報告されている。2010 年代以降は GWAS により *grb14* が南アジア地域での II 型糖尿病の原因遺伝子の一つとして報告されたことをはじめ、種々のメタボリックシンドロームの原因遺伝子の一つとして複数の文献で指摘され、代謝疾患に関わる原因遺伝子の一つとして再定義されている。

(3) クローニングから約 20 年を経た現在も、Grb14 が属する Grb7 ファミリーのタンパク質 (Grb7/10/14) の機能や構造に関してはいまだに未解明な部分も多い。インスリン受容体への Grb14 のリクルート機構はいまだ解明されておらず、そのため本研究ではインスリン刺激がどのようなパスを経て Grb14 のリクルートを惹起し、インスリン受容体の活性化を抑制するのか？という点について検討を行った。

2. 研究の目的

(1) Grb14 はインスリンの刺激に応答し、BPS ドメインと呼ばれる領域を介してインスリン受容体の細胞内ドメインと直接的に相互作用し、受容体の活性化を抑制する。研究代表者は過去、Grb14 の BPS ドメイン内部のセリン残基クラスター中の複数のセリン残基が、glycogen synthase kinase 3 (GSK-3) によってリン酸化され、インスリン受容体との複合体形成が抑制されることを示唆する結果を得た。GSK-3 はインスリンシグナル下流でグリコーゲン合成の調節を担う主要な酵素であることから、Grb14 はインスリン刺激の入力に対応してリン酸化状態が変化し、インスリン受容体との複合体形成が変化すると考えられた。本研究ではまず、GSK-3 による Grb14 の BPS ドメインのリン酸化がインスリン受容体との複合体形成に与える影響をより深く理解するための検討を行った。

(2) 上記、GSK-3 により付加されるリン酸基を脱リン酸化するホスファターゼは、Grb14 とインスリン受容体の複合体形成の調節において GSK-3 とは逆の機能を示すと考えられた。生体内における GSK-3 の主要な働きの一つとして、GSK-3 はグリコーゲン合成酵素をリン酸化することでその活性を抑制している。このリン酸化はプロテインホスファターゼ 1 (PP1) によって脱リン酸化を受ける。Grb14 もこれと同様の機構で調節を受けると考えられたことも併せ、PP1 を含めた上記の脱リン酸化に関わるホスファターゼの探索を行った。

(3) 研究背景に記述したように、Grb14 は近年、代謝調節、特にインスリン抵抗性に関わる遺伝子産物として認識されつつある。Grb14 のインスリン受容体へのリクルートの薬理的コントロールは、Grb14 が関わるインスリン受容体の抑制を解消できることが期待されるため、インスリン受容体と Grb14 の部分的な共結晶構造を基にした *in silico* での薬剤探索と検証を計画・実施した。

3. 研究の方法

(1) GSK-3 による Grb14 の BPS ドメインのリン酸化がインスリン受容体との複合体形成に与える影響をタンパク質～細胞レベルを中心とした実験により評価した。具体的には、細胞内での Grb14 とインスリン受容体の相互作用は、共免疫沈降実験により評価した。また、組換えタンパク質を用いた表面プラズモン共鳴により、タンパク質間のアフィニティーを定量的に解析した。GSK-3 による Grb14 の BPS ドメインのリン酸化は、合成ペプチドを用いた *in vitro* キナーゼアッセイを中心におこなった。BPS ドメインのリン酸化がインスリン受容体との相互作用に与える影響は、上記の共免疫沈降実験や酵母ツーハイブリッドの実験系において、リン酸化ミミックとしてセリンをグルタミン酸にて置換し検討した。

(2) GSK-3 により Grb14 に付加されるリン酸化を脱リン酸化するホスファターゼの探索は、各ホスファターゼの選択的阻害剤の存在下、細胞ライセートとリン酸化ペプチドを用いた *in vitro* ホスファターゼアッセイにより行った。その後、その後、細胞レベルでの影響を共免疫沈降実験などで評価した。

(3) 化合物スクリーニングは、タンパク質の基質ポケットに対する化合物の結合自由エネルギーをもとにしたドッキングシミュレーションによる、多数の化合物ライブラリ中より高効率でのスクリーニング (DOCK プログラム) を行い、上位 3000 種類の候補化合物を選抜した後、遺伝的アルゴリズムを用いた単一配座によるドッキングシミュレーション (GOLD プログラム) により 100 種の化合物に選抜した。さらにおよび上位化合物のフレキシビリティを考慮し、Low

mode MD を用いて作成した複数配座に対するドッキングシミュレーションを行うことで予測精度の向上をはかり、最終的に選抜された 20 種類の化合物に対し、生物活性を細胞レベルで検討した。この検討は、共免疫沈降実験により細胞内での IRβ と Grb14 複合体形成に対する薬剤の影響評価に加え、インスリン受容体の直下で機能する IRS-1 の活性化状態をリン酸化抗体を用いたウエスタンブロットにて評価した。

4. 研究成果

(1) 平成 28 年度は BPS ドメイン内部の GSK-3 の基質モチーフとなる全てのセリン残基について、GSK-3 によるリン酸化の検討と、当該リン酸化がインスリン受容体との複合体形成に与える影響について検討を行った。*In vitro* キナーゼアッセイおよび共免疫沈降により、Grb14 の BPS ドメイン内部の 2 箇所に GSK-3 の基質となりうる領域を確認した。変異体を用いた詳細な共免疫沈降実験 (図 1A) および酵母ツーハイブリッド実験 (図 1B) を行ったところ、ヒト Grb14 の Ser³⁵⁸、Ser³⁶²、Ser³⁶⁶ が GSK-3 によるリン酸化を受けると、インスリン受容体との複合体形成が抑制されることを示唆する結果を得た。また、大腸菌で発現させた組換えタンパク質を用いた表面プラズモン共鳴による相互作用解析を併せて行った (図 1C)。ここで得られた結果は学会誌へ投稿し、平成 29 年度にパブリッシュされた。

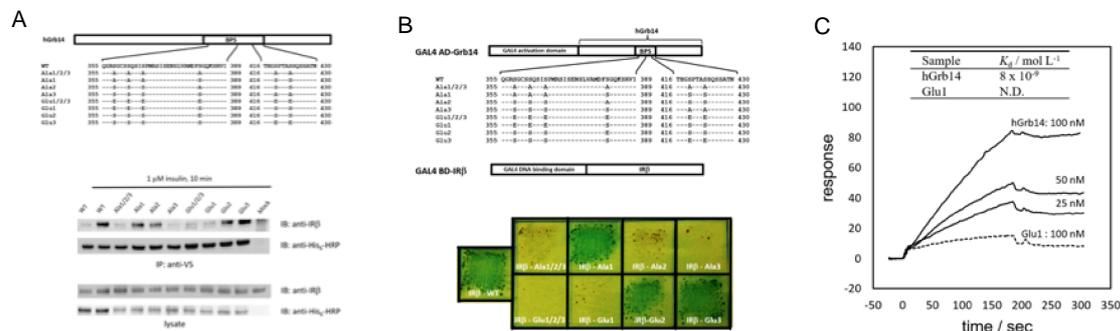


図 1. GSK-3 によるヒト Grb14 のリン酸化とインスリン受容体との複合体形成への影響。A. 共免疫沈降実験の結果。B. 酵母ツーハイブリッドによる実験の結果。C. 表面プラズモン共鳴による実験の結果。

(2) 平成 29 年度は、Grb14 のインスリンシグナリング調節に関わる脱リン酸化因子の探索をおこなった (この検討は平成 30 年度まで継続)。リン酸化ペプチド、およびホスファターゼ阻害剤等を用いた検討から、GSK-3 により付加されることが示唆されたヒト Grb14 の Ser³⁵⁸、Ser³⁶² 上のリン酸基は、PP1 によって脱リン酸化を受けることを示唆する結果に加え (図 2) インスリン受容体との複合体形成を亢進することを示す結果を得た。この結果は令和元年 5 月時点で、学会誌に投稿中である。

(3) 平成 29 年度は上記の検討に加え、「Grb14 に結合する新規タンパク質の酵母ツーハイブリッドによる探索」を併せて行った。ヒト normalized cDNA ライブラリおよびヒト肝臓 cDNA ライブラリ中より、酵母ツーハイブリッド法にて Grb14 の結合パートナータンパク質の探索を行ったが、ポジティブと思われたクローンのほぼ全てが機能不明または偽陽性クローンであった。

(4) 平成 30 年度は Grb14 のインスリン受容体へのリクルートの薬理的コントロールに関する検討を行った。計画段階では、既存の GSK-3 阻害剤の利用を予定していたが、同一機関内に *in silico* でのタンパク質-化合物構造に基づく薬剤探索を行う技術を持つ研究者が在籍していた為、Grb14 とインスリン受容体の相互作用を阻害する新規薬剤を 10 万以上の化合物中よりスクリーニングし、上位 20 化合物に関して実験的な評価を行った。その結果、2 種類の化合物に期待された活性が認められた。令和元年 5 月時点では、活性が認められた化合物について、再現性の確認をはじめ、種々の検証を行っている。

name	sequences
hGrb14 (353-375)	PYQGRSGCSSQSI ³⁵⁸ SPMRSISENS-amide
PS358	PYQGR ³⁵⁸ SGCSSQSI ³⁵⁸ SPMRSISENS-amide
PS362	PYQGRSGC ³⁶² PSQSI ³⁶² SPMRSISENS-amide
PS366	PYQGRSGCSSQSI ³⁶⁶ SPMRSISENS-amide

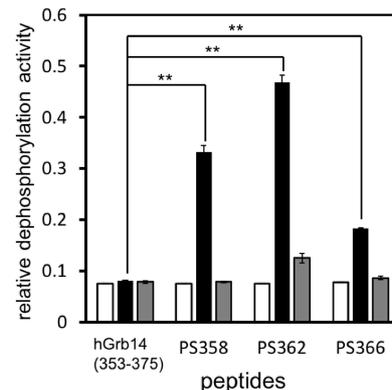


図 2. ヒト Grb14 由来リン酸化ペプチド (上の表) に対する PP1 (黒いカラム) のおよび PP2A (灰色のカラム) の脱リン酸化活性。PP1 による Ser³⁵⁸、Ser³⁶² の脱リン酸化が示唆された。

5 . 主な発表論文等
〔雑誌論文〕(計 12 件)

- Y. Oishi, Y. Takami, J. Taira, H. Kodama, S. Osada, Can peptide deformylase produce methionine aminopeptidase inhibitors from their formylated precursors? *Peptide Science* 2017, 2018, 106-107. 査読有り
- J. Taira, O. Nakashima, H. Komatsu, H. Sakamoto, Development of rat heme oxygenase-1 based gene encoded heme probe for intercellular heme detection. *Peptide Science* 2017, 2018, 156-157. 査読有り
- J. Taira, K. Morita, S. Kawashima, T. Umei, H. Baba, T. Maruoka, H. Komatsu, H. Sakamoto, J. C. Sacchettini, S. Aoki, Identification of a novel class of small compounds with anti-tuberculosis activity by in silico structure-based drug screening. *J. Antibiot.* **70**, 2017, 1057-1064. 査読有り
DOI: 10.1038/ja.2017.106
- J. Taira, T. Ito, H. Nakatani, T. Umei, H. Baba, S. Kawashima, T. Maruoka, H. Komatsu, H. Sakamoto, S. Aoki, *In silico* structure-based drug screening of novel antimycobacterial pharmacophores by DOCK-GOLD tandem screening. *Int. J. Mycobacteriol.* **6**, 2017, 142-148. 査読有り
DOI: 10.4103/ijmy.ijmy_24_17.
- J. Taira, K. Inatomi, H. Komatsu, H. Sakamoto, Phosphorylation of serine residues in Grb14 BPS domain involves in the complex forming of Grb14 with insulin receptor. *Peptide Science* 2016, 2017, 175-176. 査読有り
- T. Yoshimura, Y. Nakashima, J. Taira, H. Komatsu, N. Tanioka, H. Shimizu, H. Morimatsu, H. Sakamoto, Effect of surfactants on quantification of heme in biological samples using heme sensor based on fluorescently labeled heme oxygenase-1. *Peptide Science* 2016, 2017, 177-178. 査読有り
- O. Nakashima, J. Taira, H. Komatsu, S. Sueda, H. Sakamoto, Development of fluorescence protein fused heme oxygenase-1 as intracellular free heme detection probe. *Peptide Science* 2016, 2017, 181-182. 査読有り
- J. Taira, Y. Kida, K. Inatomi, H. Komatsu, Y. Higashimoto, H. Sakamoto, Phosphorylation of clustered serine residues in the N-terminus of BPS domain negatively regulates formation of the complex between human Grb14 and insulin receptor. *J. Biochemistry*, **162**, 2017, 113-122. 査読有り
DOI: 10.1093/jb/mvx007
- T. Iyoda, Y. Nagamine, Y. Nakane, Y. Tokita, S. Akari, K. Otsuka, M. Fujita, K. Itagaki, Y. Takizawa, H. Orita, T. Owaki, J. Taira, R. Hayashi, H. Kodama, F. Fukai, Coadministration of the FNIII14 peptide synergistically augments the anti-cancer activity of chemotherapeutic drugs by activating pro-apoptotic Bim. *PLoS One* **11**, 2016, e0162525. 査読有り
DOI: 10.1371/journal.pone.0162525
- Y. Ishibashi, T. Matsui, J. Taira, Y. Higashimoto, S. Yamagishi, Protective role of PEDF-derived synthetic peptide against experimental diabetic nephropathy. *Horm. Metab. Res.* **48**, 2016, 613-619. 査読有り
DOI: 10.3892/ol.2015.3568
- H. Osako, J. Taira, Y. Higashimoto, H. Kodama, S. Osada, Peptide deformylase processable triazole-containing formyl peptide mimetics. *Peptide Science* 2015, 2016, 159-162. 査読有り
- J. Taira, S. Wada, Y. Fukushima, S. Sueda, H. Komatsu, Y. Higashimoto, H. Sakamoto, Surface plasmon resonance study on the interaction between the N-terminal region of heme oxygenase-2 and NADPH-cytochrome P450 reductase. *Peptide Science* 2015, 2016, 157-158. 査読有り

〔学会発表〕(計 40 件)

1. Keisuke Yoshida, Junichi Taira, Hideyuki Komatsu, Hiroshi Sakamoto, Identification of Protein Phosphatase Involved in Dephosphorylation of Phosphoserines in Human Grb14 BPS Domain, 10th International Peptide Symposium (第 55 回ペプチド討論会), 平成 30 年
2. 池永康幸, 祁答院 涉, 田下美沙貴, 平 順一, 小松英幸, 坂本 寛, 細胞内における一過的遺伝子導入に起因する蛍光消光型ヘムプロローブの発現量変動とその改善, 第 25 回日本生化学会九州支部鹿児島大会, 平成 30 年

3. 武本美沙希, 平 順一, 坂本 寛, カベオリン-1 スキャフォールドドメインによるヘムオキシゲナーゼ-2 酵素活性の競合的阻害, 第 42 回タンパク質の構造と機能に関する九州シンポジウム, 平成 30 年
4. 吉田圭佑, 平 順一, 小松英幸, 坂本 寛, Grb14 BPS ドメインのセリン残基クラスターの脱リン酸化に関するホスファターゼの探索, 第 42 回タンパク質の構造と機能に関する九州シンポジウム, 平成 30 年
5. 井之上実希, 松田和也, 平 順一, 小松英幸, 杉島正一, 坂本 寛, ヘムオキシゲナーゼ1 とシトクロム P450 還元酵素の相互作用を利用した分子内 FRET ヘムセンサーの開発, 第 42 回タンパク質の構造と機能に関する九州シンポジウム, 平成 30 年
6. 長濱和樹, 中島音海, 平 順一, 小松英幸, 坂本 寛, ヘムオキシゲナーゼ-1 を基盤としたヘムバイオプローブのヘム親和性の改変, 第 42 回タンパク質の構造と機能に関する九州シンポジウム, 平成 30 年
7. 杉島正一, 佐藤秀明, 和田 啓, 平 順一, 坂本 寛, 山本 健, CPR - HO 人工融合タンパク質の結晶構造, 日本結晶学会 2018 年度年会及び総会, 平成 30 年
8. Hiroshi Sakamoto, Junichi Taira, Masakazu Sugishima, Structure and Mechanism of Heme-Degrading Enzyme and its Application for Detecting Heme, The 17th Akabori Conference (German-Japanese Symposium on Peptide Science), 平成 30 年
9. 松田和也, 井之上実希, 平 順一, 小松英幸, 杉島正一, 坂本 寛, ヘム分解関連酵素間の特異的相互作用を基盤とする分子内 FRET ヘムプローブの開発, 平成 29 年度日本生化学会九州支部例会, 平成 30 年
10. 平 順一, 武本美沙希, 上岡歩美, 東元祐一郎, 坂本 寛, ヘムオキシゲナーゼ-2 に対するカベオリン-1 由来ペプチドのヘミン競合的な結合と酵素活性阻害, 平成 29 年度日本生化学会九州支部例会, 平成 30 年
11. 平 順一, 相良達哉, 杉島正一, 坂本 寛, 構造変化を伴う NADPH-シトクロム P450 還元酵素とヘムオキシゲナーゼ-1 の複合体形成の沈降平衡法による解析, 平成 29 年度日本生化学会九州支部例会, 平成 30 年
12. 立川拓真, 大石友佳理, 高見悠里, 平 順一, 兒玉浩明, 長田聰史, N-ホルミル化された MCB2813 誘導体のペプチドデホルミラーゼ基質としての評価, 第 55 回化学関連支部合同九州大会, 平成 30 年
13. 吉村崇志, 中島幸徳, 平 順一, 小松 英幸, 谷岡野人, 清水裕子, 森松博史, 坂本 寛, ヘム定量において非特異的に吸着したヘムの遊離処理法の検討, 2017 年度 生命科学系学会合同年次大会, 平成 29 年
14. 中島音海, 平 順一, 松田祥子, 小松英幸, 坂本 寛, 細胞内の遊離ヘムの定量に向けたタンパク質性バイオプローブの開発, 2017 年度 生命科学系学会合同年次大会, 平成 29 年
15. 平 順一, 吉田圭佑, 稲富孝平, 小松英幸, 坂本 寛, GSK-3 は Grb14 の BPS ドメインのリン酸化を介してインスリン受容体と Grb14 の複合体形成に関与する, 2017 年度 生命科学系学会合同年次大会, 平成 29 年
16. Yukari Oishi, Yuri Takami, Junichi Taira, Hiroaki Kodama, Satoshi Osada, Can Peptide Deformylase Produces Methionine, Aminopeptidase Inhibitors from Their Formylated-Precursors?, 第 54 回ペプチド討論会, 平成 29 年
17. 平 順一, 中島音海, 小松英幸, 坂本 寛, Development of Rat Heme Oxygenase-1 Based Gene Encoded Heme Probe for Intracellular Heme Detection, 第 54 回ペプチド討論会, 平成 29 年
18. 平 順一, 中島音海, 小松英幸, 坂本 寛, HO-1 と EGFP 融合タンパク質の細胞内遊離ヘムプローブとしての機能評価, 第 41 回タンパク質の構造と機能に関する九州シンポジウム, 平成 29 年 8 月
19. 康 鉉宇, 平 順一, 小松英幸, 坂本 寛, ヘム分解関連酵素群の相互作用を応用した ELISA 法によるヘム検出法の検討, 第 54 回化学関連支部合同九州大会, 平成 29 年
20. 松田和也, 平 順一, 小松英幸, 坂本 寛, ヘム分解関連酵素間の複合体形成由来の分子内 FRET を利用したヘムプローブの開発, 第 54 回化学関連支部合同九州大会, 平成 29 年
21. 池永康幸, 平 順一, 小松英幸, 坂本 寛, 高ヘム親和性血漿タンパク質ヘモペキシンを用いたヘムセンサーの開発, 第 54 回化学関連支部合同九州大会, 平成 29 年
22. 松本 準, 平 順一, 小松英幸, 坂本 寛, Heme oxygenase-1 を基盤としたヘムセンサーによる生体サンプル中のヘムの精密定量及び既存の高感度検出法との比較, 第 54 回化学関連支部合同九州大会, 平成 29 年
23. 吉田圭佑, 平 順一, 小松英幸, 坂本 寛, Grb14 BPS ドメイン内部の Ser 残基のリン酸化はインスリン受容体との複合体形成に影響を与える, 第 54 回化学関連支部合同九州大会, 平成 29 年

24. 松田和也, 中島音海, 松田祥子, 平 順一, 小松英幸, 坂本 寛, 細胞内ヘム定量に向けた蛍光蛋白質とラットヘムオキシゲナーゼ-1 の融合蛋白質の機能評価, 平成 29 年度日本生化学会九州支部例会, 平成 29 年 5 月
25. 相良達哉, 平 順一, 杉島正一, 小松英幸, 坂本 寛, 沈降平衡法による heme oxygenase-1 と NADPH-cytochrome P450 reductase の相互作用解析, 平成 29 年度日本生化学会九州支部例会, 宮日会館・宮崎大学清武キャンパス, 宮崎市, 平成 29 年 5 月
26. 吉田圭佑, 平 順一, 小松英幸, 坂本 寛, CK2 と GSK-3 による共役的な Grb14 BPS ドメインのリン酸化は Grb14-インスリン受容体の複合体形成に影響を与えるか, 平成 29 年度日本生化学会九州支部例会, 平成 29 年
27. 吉村崇志, 中島幸徳, 平 順一, 小松英幸, 谷岡野人, 清水裕子, 森松 博, 坂本 寛, ラット肝ミクロソーム中のヘム定量における非特異的ヘム吸着とその遊離処理の検討, 第 23 回日本生物工学会九州支部飯塚大会, 平成 28 年
28. 中島音海, 平 順一, 小松英幸, 末田慎二, 坂本 寛, 細胞内ヘム動態の検出に向けた新規バイオプローブの開発, 第 23 回日本生物工学会九州支部飯塚大会, 平成 28 年
29. 中島音海, 平 順一, 小松英幸, 末田慎二, 坂本 寛, Development of Fluorescence Protein Fused Heme Oxygenase-1 as Intracellular Free Heme Detection Probe, 第 53 回ペプチド討論会, 平成 28 年
30. 吉村崇志, 中島幸徳, 平 順一, 小松英幸, 谷岡野人, 清水裕子, 森松 博, 坂本 寛, Effect of Surfactants on Quantification of Heme in Biological Samples Using Heme Sensor Based on Fluorescently Labeled Heme Oxygenase-1, 第 53 回ペプチド討論会, 平成 28 年
31. 平 順一, 稲富孝平, 小松英幸, 坂本 寛, Phosphorylation of Serine Residues in Grb14 BPS Domain Involves in the Complex Forming of Grb14 with Insulin Receptor, 第 53 回ペプチド討論会, 平成 28 年
32. 平 順一, 東元祐一郎, 小松英幸, 坂本 寛, GSK-3 によるインスリンシグナル抑制因子 Grb14 の BPS ドメインのリン酸化はインスリン受容体との複合体形成に影響する, 第 40 回タンパク質の構造と機能に関する九州シンポジウム, 平成 28 年
33. 中島音海, 平 順一, 小松英幸, 末田慎二, 坂本 寛, 細胞内遊離ヘム検出における蛍光蛋白質融合型 heme oxygenase-1 の評価, 第 53 回化学関連支部合同九州大会, 平成 28 年
34. 相良達哉, 平 順一, 杉島正一, 小松英幸, 坂本寛, ヘムオキシゲナーゼ-1 とシトクロム P450 還元酵素の相互作用の超遠心解析, 第 53 回化学関連支部合同九州大会, 平成 28 年
35. 吉村崇志, 中島幸徳, 平 順一, 小松英幸, 末田慎二, 谷岡野人, 清水裕子, 森松博史, 坂本寛, ヘム特異的センサーを利用した生体サンプル中の非特異的に吸着したヘムの定量, 第 53 回化学関連支部合同九州大会, 平成 28 年
36. 児玉美瑛, 平 順一, 児玉浩明, 長田聰史, Peptide deformylase に認識されるトリアゾール含有擬ペプチド性基質の探索, 第 53 回化学関連支部合同九州大会, 平成 28 年
37. 古川 旺, 平 順一, 児玉浩明, 長田聰史, トリアゾール含有 peptide deformylase 阻害剤の合成と評価, 第 53 回化学関連支部合同九州大会, 平成 28 年
38. 杉島正一, 平 順一, 佐藤秀明, 野口正人, 山本 健, 坂本 寛, NADPH- シトクロム P450 還元酵素からヘムオキシゲナーゼへの電子移動反応の生化学的検討 (Biochemical analysis for the electron transfer reaction from NADPH-cytochrome P450 reductase to heme oxygenase), 第 16 回日本蛋白質学会年会, 福岡市, 平成 28 年
39. 中島音海, 平 順一, 小松英幸, 末田慎二, 坂本 寛, 蛍光蛋白質融合型 heme oxygenase-1 の発現・精製とヘムセンサーとしての応用に向けた検討, 平成 28 年度日本生化学会九州支部例会, 平成 28 年
40. 吉村崇志, 中島幸徳, 平 順一, 小松英幸, 末田慎二, 谷岡野人, 清水裕子, 森松博史, 坂本寛, 生体サンプル中のヘム定量における非特異結合型ヘム遊離処理の検討, 平成 28 年度日本生化学会九州支部例会, 平成 28 年

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。