

平成 22 年 5 月 28 日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005～2009

課題番号：17016015

研究課題名（和文） エピジェネティクスの制御をめざした新しいレトロウイルスベクターの開発

研究課題名（英文） Development of new types of retrovirus vectors that modulate epigenetical regulation.

研究代表者

伊庭 英夫 (IBA HIDEO)

東京大学・医科学研究所・教授

研究者番号：60111449

研究成果の概要（和文）：本研究では shRNA、miRNA 及び特定の miRNA を阻害する新規デコイ RNA (TuDRNA) をそれぞれ効率良く発現するユニットをデザインし、これを搭載したベクターを作製、改良しながら、ヒトの主要なクロマチン構造変換因子である SWI/SNF 複合体に注目して癌のエピジェネティクスに関する解析を行なった。その結果 SWI/SNF 複合体の触媒サブユニットの 1 つである Brm の発現を欠失したヒト癌細胞株では、外から MLV や HIV を基盤としたベクターを導入してもウイルス遺伝子の発現は長時間持続せず、stochastic な gene silencing がおきることが判明し、Brm 型 SWI/SNF 複合体がレトロウイルスの安定発現を維持するのに必須であることが示された。また Brm の発現欠失は、これらの細胞株の癌の悪性度を増加させていて Brm の癌抑制遺伝子としての機能が明確となった。これらの細胞株のゲノム中には、正常な Brm 遺伝子は存在し、しかも活発に転写を受けていて、post-transcriptional な抑制による制御であることがわかった。この抑制機構として、Brm mRNA を標的とする miRNA が関与するという作業仮説を立てて実験を行ない、実際に miR-199a が、Brm を標的としていることを証明した。さらに多くのがん細胞株において、Brm の発現欠失細胞株では例外なしに miR-199a の発現が高く、反対に Brm の発現がある細胞株はすべて miR-199a の発現が低かった。我々はさらに miR-199a とその標的である Brm が転写制御因子 Egr1 を介して double-negative feedback 制御を形成していることを実証した。また同様の double-negative feedback 制御が、各種の細胞株で miR-21 とその標的の NFIB でも成立することを実証した。

また、ヒト Requiem タンパク質が NFκB ファミリー内の RelB/p52 と SWI/SNF クロマチン構造変換因子の特異的なリンカーとして機能することを明らかにした。そして REQ 遺伝子に対する short hairpin RNA を高発現するレトロウイルスベクターを RelB の恒常的亢進が見られる細胞株へと導入して REQ タンパク質の発現量を抑制すると、平板培養における増殖速度に影響を与えることなしに非足場依存性増殖を効率良く抑制することから、REQ が有力な癌の治療標的となることが示された。

研究成果の概要（英文）：In this project, we have designed, prepared and improved several retrovirus/lentivirus vectors that carry efficient transcriptional units for the expression of short hairpin (sh) RNA, miRNA, and the newly developed RNA decoy molecule that inhibits specific miRNA (TuD RNA). Using these vector systems, we have studied cancer epigenetics by concentrating on SWI/SNF chromatin remodeling complex.

We have noticed that in human tumor cell lines that are deficient in Brm expression, expression of MLV and HIV vectors that were exogenously transduced into them are rapidly silenced stochastically. We finally demonstrated that Brm-type SWI/SNF complex is essential for the stable expression of retro/lentivirus.

Brm is further shown to have antioncogenic potential because exogenous introduction of Brm reduces oncogenic potential of cell lines deficient in Brm expression. In all these cell lines examined, the functional Brm gene is present and is actively transcribed; Brm expression was suppressed at the post-transcriptional level. We hypothesized that Brm is targeted by certain miRNAs and screened several miRNA candidates and finally have shown that miR-199a target Brm mRNA. Interestingly, all the cancer cell lines deficient in Brm have high levels of miR-199a, whereas in Brm expressing cells, miR-199a was marginally expressed.

We further show these distinct expression patterns are resulted from double-negative

feedback regulation formed between Brm and miR-199a-5p/-3p via a transcription factor Egr1. We additionally have shown that miR-21 and its target NFIB, a negative transcriptional regulator, also forms a robust feedback regulation in cancer cell lines.

We have also shown human requiem protein functions as an adaptor protein that links SWI/SNF complex and RelB/p52. We further showed that introduction of shRNA against *REQ* strongly suppresses anchorage-independent growth, but does not affect growth in monolayer culture at all in tumor cell lines such as Panc-1, in which non-canonical NFκB pathway is constitutively activated.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	9,000,000	0	9,000,000
2006年度	9,300,000	0	9,300,000
2007年度	9,300,000	0	9,300,000
2008年度	9,300,000	0	9,300,000
2009年度	9,300,000	0	9,300,000
総計	46,200,000	0	46,200,000

研究分野：

科研費の分科・細目：

キーワード：Brm、NFκB、SWI/SNFクロマチン構造変換因子、miRNA、レトロウイルスベクター、RelB、requiem、足場非依存的な増殖

1. 研究開始当初の背景

2005年当時、エピジェネティクスと癌の研究は主にDNAメチル化を中心に研究が進んでいたが、クロマチン構造変換因子と癌の関係については、多くが未知であった。またレトロウイルスベクターが受けるgene silencingにDNAメチル化以外の機構があることが示唆されつつも、その実体は不明であった。

2. 研究の目的

近年コーディング遺伝子の発現制御の乱れや各種のmicroRNAの発現異常がエピジェネティカルに生じている根拠が多くの人癌で示されるようになった。本研究では、このようなエピジェネティカルな異常が生じる分子機構の解明を進め、その成果を集約してこれらの癌を征圧する次世代型の遺伝子治療用レトロウイルスベクターを開発することを目的としている。

3. 研究の方法

各種ヒト癌細胞株に対して、VSV-Gシュードタイプレトロ／レンチウイルスベクターを導入して解析した。短鎖RNAの産生の為には、RNA polymerase IIIプロモーターの発現ユニットをLTR上に搭載したベクターを開発し、これを利用した。

4. 研究成果

本研究では、short hairpin (sh)RNA, miRNA及び新規に開発した特定のmiRNAを阻害するデ

コイRNA (TuDRNA)をそれぞれ効率良く発現するユニットを搭載したベクターを設計、改良しながら、ヒトの主要なクロマチン構造変換因子SWI/SNF複合体に注目して解析を行ない、以下の1)-6)の成果を得た。

1) SWI/SNF複合体の触媒サブユニットの1つであるBrmの発現を欠失した細胞では、外からMLVやHIVを基盤としたベクターを導入してもウイルス遺伝子の発現は長時間持続せず、stochasticなgene silencingがおきることが判明し、Brm型SWI/SNF複合体がレトロウイルスの安定発現を維持するのに必須であることが示された。MLVのLTR上にあるYY1結合部位を介して、SWI/SNF複合体 (trithorax複合体)と競合してgene silencingを誘導するPolycomb複合体の一つPRC2が動員される可能性がある。そこでこのYY1部位を破壊したベクターを作製したところ、Brm発現欠失細胞内でも発現が持続されるベクターが作製できた。

2) Brmの発現欠失は、いくつかの上皮癌細胞株で見られたが、調べた7種の株すべてで、これらのゲノム中に機能的なBrm遺伝子は存在ししかも活発に転写を受けてはいるが、post-transcriptionalな制御により発現抑制を受けていることがわかった。

3) Brmの発現欠失は、これらの細胞株の悪性度を増加していることから、Brmが癌抑制遺伝子として機能していることが示された。

4) Brmのpost-transcriptional suppressionの機構として、Brm mRNAを標的とするmiRNAが特定の宿主細胞内に内在的に存在してBrmの初

期転写産物を不安定化しているという作業仮説を立て実験を行なった。実際に miR-199a の発現レトロウイルスベクター、または新規に開発した miR-199a の活性を特異的に阻害するデコイ RNA(TuD-miR199a)発現ユニットを搭載したレトロウイルスベクターを利用して miR-199a が, Brm を標的としていることを証明した。さらに多くのがん細胞株において、Brm の発現欠失細胞株では例外なしに miR-199a の発現が高く、反対に Brm の発現がある細胞株はすべて miR-199a の発現が低かった。我々はさらに miR-199a 遺伝子のプロモーターを解析して、転写因子 Egr1 がこうした癌細胞株の主たる正の制御因子であること、また Egr1 遺伝子の転写が Brm-型 SWI/SNF 因子により強く抑制されることを示した。これらの結果を総合して miR-199a とその標的である Brm が転写制御因子 Egr1 を介して double-negative feedback 制御を形成していることがわかった。実際に Brm を発現するがん細胞株では、Egr1 と miR-199a の発現量が極めて低く、一方 Brm 発現欠失がん細胞株では、Egr1 と miR-199a の発現レベルが高いことがわかり、上皮癌細胞由来細胞株が、この feedback 機構により、大きく 2 群に分けられることが示された。

5) 多くのがん細胞で発現が亢進していることが報告されている miRNA の 1 つ miR-21 に注目してその生合成系を解析した。そのプロモーター解析から、プロモーター上には AP-1, U.1, C/EBP α , NFIB の結合配列をもつエンハンサー配列が点在し、このうち AP-1, U.1 が TPA(PMA)刺激による miR-21 遺伝子の発現誘導に必須であることが示された。AP-1 と PU.1 並びにこれらによって動員されるクロマチン構造変換因子 SWI/SNF 複合体により、一般に内在性 AP-1 活性が高いことが知られるヒト癌細胞で miR-21 の発現が上昇されているものと考えられる。また、miR-21 の標的遺伝子の一つとして NFIB を同定した。NFIB は miR-21 遺伝子の基底レベルのプロモーター活性を抑制していることから miR-21 による NFIB 遺伝子の発現抑制は miR-21 の安定発現に重要な働きをなして、double-negative feedback 系路が形成されるものと考えられる。

6) ヒト Requiem タンパク質が NF κ B ファミリー内の RelB/p52 と SWI/SNF クロマチン構造変換因子の特異的なリンカーとして機能することを明らかにした。そして REQ 遺伝子に対する shRNA を高発現するレトロウイルスベクターを導入して REQ タンパク質の発現量を抑制すると、RelB の恒常的亢進が見られる細胞株において、平板培養における増殖速度に影響を与えないことなしに非足場依存性増殖を効率良く抑制することから、REQ が有力な癌の治療標的となることが示された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 17 件)

1. Tando T, Ishizaka A, Watanabe H, Ito T, Iida S,

Haraguchi T, Mizutani T, Izumi T, Isobe T, Akiyama T, Inoue J, Iba H. Requiem protein links RelB/p52 and the Brm-type SWI/SNF complex in a non-canonical NF κ B pathway. *J Biol. Chem.* 査読有 in press

2. Mizutani T, Ishizaka A, Tomizawa M, Okazaki T, Yamamichi N, Kawana-Tachikawa A, Iwamoto A, Iba H. Loss of the Brm-type SWI/SNF chromatin remodeling complex is a strong barrier to the Tat-independent transcriptional elongation of HIV-1 transcripts. *J of Virol.* 査読有 83:11569-11580, 2009

3. Yamamichi N, Shimomura R, Inada K, Sakurai K, Haraguchi T, Ozaki Y, Fujita S, Mizutani T, Furukawa C, Fujishiro M, Ichinose M, Shioyama K, Tsutsumi Y, Omata M, Iba H. LNA in situ hybridization analysis of miR-21 expression during colorectal cancer development. *Clin. Cancer Res.* 査読有 15:4009-4016, 2009

4. Yamamichi N, Inada K, Furukawa C, Sakurai K, Tando T, Ishizaka A, Haraguchi T, Mizutani T, Fujishiro M, Shimomura R, Oka M, Ichinose M, Tsutsumi Y, Omata M, Iba H. Cdx2 and the Brm-type SWI/SNF complex cooperatively regulate villin expression in gastrointestinal cells. *Exp. Cell Res.* 査読有 315:1779-1789, 2009

5. Haraguchi T, Ozaki Y, Iba H. Vectors expressing efficient RNA decoys achieve the long-term suppression of specific microRNA activity in mammalian cells. *Nucleic Acids Res.* 37: e43 (2009)

6. Fujita S, Ito T, Mizutani T, Minoguchi S, Yamamichi N, Sakurai K, Iba H. *Mir-21* gene expression triggered by AP-1 is sustained through a double negative feedback mechanism. *J. Mol. Biol.* 378:492-504 (2008)

7. Minoguchi S, Iba H. Instability of retroviral DNA methylation in embryonic stem cells. *Stem Cells*, 26:1166-1173 (2008)

8. Kayama H, Ramirez-Carrozzi VR, Yamamoto M, Mizutani T, Kuwata H, Iba H, Matsumoto M, Honda K, Smale ST, Takeda K. Class-specific regulation of pro-inflammatory genes by MYD88 pathways and I κ B ζ . *J. Biol. Chem.*, 283:12468-12477 (2008)

9. Ito T, Watanabe H, Yamamichi N, Kondo S, Tando T, Haraguchi T, Mizutani T, Sakurai K, Fujita S, Izumi T, Isobe T, Iba H. Brm transactivates the telomerase reverse transcriptase (*TERT*) gene and modulates the splicing patterns of its transcripts in concert with p54^{mtb}. *Biochemical J.*, 411:201-209 (2008)

10. Fujita S, Iba H. Putative promoter regions of miRNA genes involved in evolutionarily conserved regulatory systems among vertebrates. *Bioinformatics*, 24: 303-308 (2008)

11. Haraguchi T, Mizutani T, Yamamichi N, Ito T, Minoguchi S, Iba H. SiRNAs do not induce RNA-dependent transcriptional silencing of retrovirus in human cells. *FEBS Letter*, 581:4949-4954 (2007)

12. Yamamichi N, Inada K, Ichinose M, Yamamichi-Nishina M, Mizutani T, Watanabe H, Shioyama K, Okazaki T, Fujishiro M, Yahagi N, 13. Haraguchi T, Fujita S, Tsutsumi Y, Omata M, Iba H. Frequent loss of Brm expression in gastric cancer correlates with histological features and differentiation state. *Cancer Research*, 67:10727-10735 (2007)

14. Hasegawa N, Kawaguchi H, Hirachi A, Takeda K, Mizuno N, Nishimura M, Koike C, Tsuji K, Iba, H. Kato Y, Kurihara, H. Behavior of transplanted bone marrow derived mesenchymal stem cells in periodontal defects. *J. Periodontol.*, 77:1003-7 (2006)
15. Wakabayashi Y, Kobayashi M, Akashi-Takamura S, Tanimura N, Konno K, Takahashi K, Ishii T, Mizutani T. Iba, H. Kouro T, Takaki S, Takatsu K., Oda, Y., Ishihama, Y., Saitoh, S -I., Miyake, K. A protein associated with Toll-like Receptor 4 (PRAT4A) regulates cell surface expression of TLR4. *J. Immunol.*, 177:1772-1779 (2006)
16. Watanabe H, Mizutani T. Haraguchi T. Yamamichi N. Minoguchi S. Yamamichi-Nishina M, Mori N, Kameda T, Sugiyama T, Iba H. SWI/SNF complex is essential for NRSF-mediated suppression of neuronal genes in human nonsmall cell lung carcinoma cell lines. *Oncogene* 25:470-479 (2006)
17. Yamamichi N. Yamamichi-Nishina M, Mizutani T. Watanabe H, Minoguchi S. Kobayashi N, Kimura S, Ito T, Yahagi N, Ichinose M, Omata M, Iba, H. The *Brm* gene suppressed at the post-transcriptional level in various human cell lines is inducible by transient HDAC inhibitor treatment, which exhibits anti-oncogenic potential. *Oncogene* 24:5471-5481 (2005)

[学会発表] (計 39 件)

1. 丹藤利夫、石坂彩、原口健、水谷壮利、秋山泰身、井上純一郎、伊庭英夫: Requiem functions in a non-canonical NFκB pathway as a linker protein between Rel/p52 and the SWI/SNF complex 第32回日本分子生物学会年会 横浜2009年12月9日
2. 原口健、伊庭英夫: 特定のmicroRNAを高効率で阻害するDecoy RNAの設計(Design of efficient RNA decoys that inhibit specific microRNA activity in mammalian cells.) 第32回日本分子生物学会年会 横浜 2009年12月9日
3. Ogata, A., Ueno, Y., Furukawa, C., Sakurai, K., Iba, H., Kitamura, Y., and Kitade, Y. Synthesis of 5'-capped sirna for suppression of off-target effects and its capability to achieve protein expression Joint Symposium of 5th Annual Meeting of Oligonucleotide Therapeutics Society and the 19th Antisense Symposium 福岡 2009年11月3日
4. Iba, H. Gene regulatory networks formed between miR-21 and its targets during the course of carcinogenesis 第8回日中がんワークショップ 大阪 2009年10月5日
5. Ishizaka, A., Mizutani, T., Tomizawa, M., Kawana-Tachikawa, A., Iwamoto, A., and Iba, H. The Brm-type SWI/SNF chromatin remodeling complex plays an important role in transcriptional elongation of HIV-1 in the absence of Tat. The 9th Awaji International Forum on Infection and Immunity 淡路島 2009年9月8日
6. 伊庭英夫: レトロウイルスと宿主細胞間の相互作用のエピジェネティクスーニワトリレトロウイルス研究の魅力とその展開 第57回日本ウイルス学会学術集会 東京, 2009年10月26日 (口演)
7. 水谷壮利: HIV-1 Tat 非依存的な発現における

- SWI/SNF 複合体の作用点の解析 第 57 回日本ウイルス学会学術集会 東京, 2009 年 10 月 26 日 (口演)
8. 浅井理沙、丹藤利夫、伊庭英夫、神田輝、高田賢蔵、上間匡、川口寧: EB ウイルス感染を制御する宿主転写因子の同定 第 57 回日本ウイルス学会学術集会 東京, 2009 年 10 月 26 日 (ポスター)
9. 山道信毅、稲田健一、一瀬雅夫、藤城光弘、小俣政男、伊庭英夫: クロマチン構造変換因子 SWI/SNF 複合体の胃癌における発現異常: 触媒サブユニット Brm の発現欠失、組織型・分化マーカーとの関係 消化器病学会 京都, 2009 年 10 月 14 日 (口演)
10. 原口健、伊庭英夫: 特定の microRNA を長期間、高効率で阻害する Decoy RNA 発現ベクター 第 68 回日本癌学会学術総会 横浜 2009 年 10 月 1~3 日
11. 伊庭英夫: microRNA の異常発現と発がん 第 41 回ケムバイオシンポジウム 次世代医療: microRNA と cancer stem cells 東京工業大学 大岡山キャンパス 2009 年 3 月 5 日 (口演)
12. 藤田修二、山道信毅、原口健、尾崎由佳、伊庭英夫: miR-21 と標的遺伝子の発現制御ネットワーク解析 (Analysis of regulatory network involving human *miR-21* gene and its target genes.) 第 31 回日本分子生物学会年会 第 81 回日本生化学会大会 合同大会 神戸, 2008 年 12 月 9 日~12 日 (ポスター)
13. 古川千尋、山道信毅、丹藤利夫、石坂彩、櫻井浩平、原口健、稲田健一、下村龍一、伊庭英夫: ヒト villin 遺伝子の転写制御機構の解析 第 31 回日本分子生物学会年会 第 81 回日本生化学会大会 合同大会 神戸, 2008 年 12 月 9 日~12 日 (ポスター)
14. 伊庭英夫、藤田修二、山道信毅、櫻井浩平、水谷壮利: miRNA が形成する制御ネットワークとがん 第 67 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2008 年 10 月 28 日~30 日 (シンポジウム)
15. 石坂彩、水谷壮利、山道信毅、原口健、富沢麻利子、岩本愛吉、伊庭英夫: HIV-1 の Tat 非依存的な発現を維持する SWI/SNF 複合体の作用機序の解析 第 5 回日本ウイルス学会学術集会 岡山, 2008 年 10 月 26 日~28 日 (口演)
16. Mizutani T. Ishizaka A, Tomizawa M, Yamamichi N. Tando T, Iwamoto A, Iba H. Brm, A Catalytic Subunit of the SWI/SNF Complex is Required for Tat-Independent Stable Expression of HIV-1 1st China-Japan Joint Workshop on New-Generation Vaccines for Infectious Diseases, 北京, 2008 年 5 月 22 日 (口演)
17. 岡崎拓矢、山道信毅、水谷壮利、石坂彩、古川千尋、伊庭英夫: レトロウイルス遺伝子発現の不安定性の解析 第 30 回日本分子生物学会年会 第 80 回日本生化学会大会 合同大会, 横浜, 2007 年 12 月 11 日~12 月 15 日 (口演)
18. Fujita S, Ito T, Mizutani T. Minoguchi S. Yamamichi N. Sakurai K, Iba H. AP-1 triggers the sustained transcription of miR-21 through an evolutionarily conserved feedback mechanism The 11th German-Japanese Cancer Workshop, 京都, 2007 年 11 月 30 日 (口演)
19. Yamamichi N. Inada K, Iba H. Frequent Loss of Brm Expression in Gastric Cancer Correlates with

Histological Features and Differentiation State 第 14 回 The East Asian Joint Symposium (EAJS14): Expanding Scientific Extending Therapeutic Horizons, 東京, 2007 年 11 月 13 日 (口演)

20. 水谷壮利, 石坂彩, 山道信毅, 原口健, 伊庭英夫: HIV-1 の Tat 非依存的な発現における SWI/SNF 複合体の機能解析 第 55 回日本ウイルス学会学術集会, 札幌, 2007 年 10 月 21 日~10 月 23 日 (ポスター)

21. 山道信毅, 下村龍一, 水谷壮利, 稲田健一, 藤田修二, 櫻井浩平, 一瀬雅夫, 堤寛, 小俣政男, 伊庭英夫: High expression of miR-21 was detected in colorectal carcinoma but not in adenoma by LNA-based in situ hybridization 第 66 回日本癌学会総会, 横浜, 2007 年 10 月 5 日 (ポスター)

22. Mizutani T, Ishizaka A, Yamamichi N, Okazaki T, Iba H. Brm, a catalytic subunit of the SWI/SNF complex is required for Tat-independent stable expression of HIV-1 第 7 回淡路島感染・免疫フォーラム, 兵庫, 2007 年 9 月 1 日~9 月 5 日 (ポスター)

23. Fujita S, Ito T, Mizutani T, Minoguchi S, Yamamichi N, Iba H. AP-1 triggered transcription of miR-21 through an evolutionally conserved mechanism Systems Biology: Global Regulation of Gene Expression 2007 March-April (New York, USA) (ポスター)

24. 箕口滋, 伊庭英夫: The Novel Role of Dnmt3L in Maintenance of DNA Methylation-Dependent Retroviral Gene Silencing 理化学研究所発生再生科学総合研究センター CDB Symposium 2007, 神戸, 2007 年 3 月 (ポスター)

25. 箕口滋: 幹細胞における DNA メチル化の動態制御機構 熊本大学発生医学研究センター 21 世紀 COE リエゾンラボ研究会, 熊本, 2007 年 2 月 (口演)

26. Iba, H. SWI/SNF chromatin remodeling complex and cancer The 10th Korea-Japan Cancer Research Workshop, 2006, December (Tokyo, Japan) (口演)

27. 伊藤太二, 渡部博貴, 山道信毅, 近藤俊輔, 板垣千春, 丹藤利夫, 水谷壮利, 原口健, 櫻井浩平, 藤田修二, 泉友則, 磯辺俊明, 伊庭英夫: SWI/SNF 複合体の触媒サブユニット Brm は TERT 遺伝子の転写と選択的スプライシングに関与する 日本分子生物学会 2006 フォーラム (分子生物学の未来) (名古屋) 2006 年 12 月 6 日~12 月 8 日 (口演)

28. 水谷壮利, 石坂彩, 山道信毅, 岡崎拓矢, 伊庭英夫: クロマチン構造変換因子 SWI/SNF 複合体の HIV-1 発現維持機構の機能解析 日本分子生物学会 2006 フォーラム, 名古屋, 2006 年 12 月 (口演)

29. 原口健, 水谷壮利, 伊庭英夫: レトロウイルスプロモーターサイレンシングにおける RNAi 機構の役割の検証 第 54 回日本ウイルス学会学術集会, 名古屋, 2006 年 11 月 19 日~21 日 (口演)

30. 伊庭英夫, 藤田修二, 伊藤太二, 水谷壮利: 多くのヒト癌で高レベルに発現する mir-21 遺伝子のプロモーター解析と mir-21 の標的遺伝子の同定 第 65 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2006 年 9 月 28 日~30 日 (口演)

31. 山道信毅, 稲田健一, 渡部博貴, 山道 (仁科) 光恵, 水谷壮利, 矢作直久, 一瀬雅夫, 堤寛, 小

俣政男, 伊庭英夫: 胃癌におけるクロマチン構造変換因子 SWI/SNF 複合体の触媒サブユニット Brm 欠失: 癌化における Brm 欠失の役割 第 65 回日本癌学会学術総会横浜, 2006 年 9 月 28 日~30 日 (口演)

32. Fujita S, Ito T, Yamamichi-Nishina M, Iba H. Structure of human miR-21 promoter that is driven by AP-1 Computational prediction of promoter regions of vertebrate miRNAs: 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, 2006, June (Kyoto, Japan) (ポスター)

33. 箕口滋, 渡部博貴, 水谷壮利, 伊庭英夫: ES 細胞に感染したレトロウイルスに見られる DNA メチル化に依存した可逆的ジーンサイレンシング 第 28 回日本分子生物学会年会, 福岡, 2005 年 12 月 7 日~10 日 (ポスター)

34. 伊藤太二, 渡部博貴, 山道信毅, 近藤俊輔, 板垣千春, 丹藤利夫, 水谷壮利, 原口健, 藤田修二, 泉友則, 磯辺俊明, 伊庭英夫: p54nrb と SWI/SNF 複合体の相互作用とその生化学的意義 第 28 回日本分子生物学会年会, 福岡, 2005 年 12 月 7 日~12 月 10 日 (ポスター)

35. 伊庭英夫, 山道信毅, 水谷壮利, 原口健: レトロウイルスの発現維持に必須な宿主因子 Brm の特異な生合成過程 第 53 回日本ウイルス学会学術集会, 横浜, 2005 年 11 月 22 日 (口演)

36. 箕口滋, 渡部博貴, 水谷壮利, 伊庭英夫: Reversible switching of MSCV Proviral Expression Reflects Dynamics of DNA Methylation in Embryonic Stem Cells 文部科学省特定領域研究「幹細胞の可塑性と未分化性維持機構」国際シンポジウム, 京都, 2005 年 11 月 (ポスター)

37. 山道信毅, 水谷壮利, 渡部博貴, 伊藤太二, 矢作直久, 一瀬雅夫, 小俣政男, 伊庭英夫: ヒト癌細胞株で転写後抑制を受けている SWI/SNF 複合体の触媒サブユニット Brm は, HDAC 阻害剤により発現誘導され抗癌活性を示す 第 64 回日本癌学会学術総会, 札幌, 2005 年 9 月 14 日~16 日 (口演)

38. 渡部博貴, 水谷壮利, 山道信毅, 伊庭英夫: Brm と BRG1 の発現を共に欠失するヒト非小細胞肺癌細胞株における神経特異的遺伝子群の発現誘導とその機構 第 64 回日本癌学会学術総会, 札幌, 2005 年 9 月 14 日~16 日 (口演)

39. Yamamichi N, Mizutani T, Yamamichi-Nishina M, Haraguchi T, Kameda T, Iba H. Unique expression mechanisms of Brm protein, a key regulatory host factor for continuous retroviral expression., 第 5 回あわじしま感染症・免疫フォーラム, 兵庫, 2005 年 9 月

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/div-host-parasite/Version1.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊庭 英夫 (IBA HIDEO)
東京大学・医科学研究所・教授
研究者番号：60111449

(2) 研究分担者

原口 健 (HARAGUCHI TAKESHI)
東京大学・医科学研究所・助教
研究者番号：10549455
水谷 壮利 (MIZUTANI TAKETOSHI)
東京大学・医科学研究所・助教
研究者番号：00376617
箕口 滋 (MINOGUCHI SHIGERU)
東京大学・医科学研究所・助教
研究者番号：60322757
山道 信毅 (YAMAMICHI NOBUTAKE)
東京大学・医学部附属病院・非常勤医員
研究者番号：30463897
伊藤 太二 (ITO TAIJI)
東京大学・医科学研究所・助手
研究者番号：60343109

(3) 連携研究者 なし