

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 31 日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24510270

研究課題名(和文) TATAレスプロモーターにおける重複GGAA配列の生物学的意義の解明

研究課題名(英文) Biological significance of the duplicated GGAA-motifs in the human TATA-less gene promoters

研究代表者

内海 文彰 (Uchiumi, Fumiaki)

東京理科大学・薬学部・准教授

研究者番号：00256679

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、抗ウイルス因子をコードするOAS1遺伝子転写の分子メカニズムを明らかにし、ELF-1遺伝子の細胞内導入による白血病の治療の可能性を示唆した。さらに、癌抑制因子p53と細胞周期G1/S期の進行を制御するDNAヘリカーゼをコードするTP53とHELB遺伝子プロモーターに存在する重複GGAA配列のレスベラトロールに対する応答性を明らかにし、天然の化合物または転写因子導入による白血病やがんの治療の可能性を示唆した。ヒトミトコンドリア機能やDNA修復に関連する遺伝子のプロモーター領域のクローニングを行い、重複GGAA配列を含む各遺伝子プロモーターの抗腫瘍・抗老化薬物応答性の検討も開始した。

研究成果の概要(英文)：In this study, it was revealed that anti-viral factor encoding OAS1 gene is up-regulated by ELF-1, suggesting a new therapeutic method for leukemia introducing the transcription factor encoding gene(s) into cells. Moreover, it was shown that a natural compound resveratrol affects duplicated GGAA-motifs to activate promoter activities of the human TP53 and HELB genes, which encode tumor suppressor p53 and G1/S transition regulatory DNA helicase, respectively. The results suggest that natural product or introduction of specific genes into cells could be applied for cancer treatment up-regulating DNA-repair system at a transcriptional level. On the basis of these observations, we have started to investigate promoter regions of the human mitochondrial-function or DNA-repair associated genes analyzing their responses to various anti-tumor/anti-aging drugs.

研究分野：分子生物学

キーワード：転写制御 GGAA ISG OAS1 ELF-1 TP53 HELB ETS

1. 研究開始当初の背景

(1) *PARG* 及び *IGHMBP2* 遺伝子のプロモーター領域の解析

ポリ(ADP-リボース)分解酵素をコードする *PARG* 遺伝子と、転写、RNA エディティング、そして翻訳調節に関わる DNA 結合性タンパク質をコードする *IGHMBP2* 遺伝子それぞれのプロモーター領域を比較したところ、以下の共通点が判明した。コアプロモーター付近に、GGAA (TTCC) モチーフを持つ c-Ets/Elk1 結合配列が重複、または複数存在する。ミトコンドリアタンパク質をコードする遺伝子と head-head 結合してプロモーターを共有する。HL-60 を TPA 処理してマクロファージ様細胞へ分化誘導するとプロモーター活性が上昇する。EMSA 法と ChIP 法による分析結果から Ets ファミリーに属する PU.1 が結合する。

(2) 重複 GGAA 配列の生物学的重要性の発見を目指して

XPB や *RTEL* 遺伝子プロモーター領域中の重複 GGAA 配列が TPA による HL-60 のマクロファージ様細胞分化誘導の際正に応答する。重複 GGAA 配列は *Rb1*、*ATR*、*TERC* など細胞周期制御や DNA 修復関連遺伝子プロモーター中にも存在しており、「重複 GGAA 配列はヒト遺伝子プロモーター活性に必須で、特に DNA 複製や修復関連遺伝子の細胞分化に伴った発現調節に関係する」という仮説に至った。*PARG* や *IGHMBP2* 遺伝子プロモーター中の GGAA を含む 14-bp コンセンサス配列が転写開始点付近に重複して存在するヒト遺伝子をデータベースより検索したところ、DNA 修復因子以外に、サイトカインシグナル伝達、アポトーシス制御、ユビキチン化、グルコース代謝等に関わる遺伝子が候補として得られた。これらの 5'-上流領域には TATA ボックスの存在しない例が多い。一般に、TATA ボックスに TBP が結合し、TFIID 等が連鎖的に転写装置を構成した後、転写が開始されると考えられている。ところが、7~8割の遺伝子は TATA ボックス非依存的であるという報告もある。本研究は、重複 GGAA 配列による転写制御メカニズムを明らかにし、セントラルドグマの正確な理解を目指すことから始まった。

2. 研究の目的

(1) 重複 GGAA 配列が転写開始点近傍に含まれるヒト遺伝子 5'-上流領域約 500-bp の単離、塩基配列決定を行い、さらに Luc アッセイ等によりプロモーター機能解析を行う。それぞれの遺伝子由来の転写産物とタンパク質が特にサイトカイン刺激、細胞分化、増殖停止、あるいは細胞死誘導刺激に伴って量的

にどのように変動するかを RT-PCR 及びウエスタンブロット分析によって調べる。

(2) Luc アッセイやクロマチン免疫沈降法 (ChIP アッセイ)を行って重複 GGAA 配列のサイトカイン刺激、細胞分化、増殖停止あるいは細胞死誘導刺激に対する応答と結合タンパク質を明らかにする。また、重複 GGAA 配列に結合する転写因子について EMSA 法等で検出する。

(3) 重複 GGAA 配列を含む DNA 塩基配列をデザインし、プロモーター活性の最大となるものやサイトカイン刺激、細胞分化、細胞死あるいは増殖停止誘導刺激に応答性の高いものを人工的に合成する。

(4) 重複 GGAA 配列またはその周辺に結合する因子や RNA ポリメラーゼ II のレコンピナントタンパク質等を用いて *in vitro* 転写反応を行い、TATA 結合タンパク質を含まない真核細胞転写反応の再構成系を構築する。

(5) 重複 GGAA 配列結合因子の発現ベクターを細胞に導入し、増殖分化あるいは細胞死等をコントロールする方法を確立する。

3. 研究の方法

(1) 転写開始点付近に重複 GGAA 配列を持つ遺伝子の 5'-上流領域の単離

重複 GGAA 配列が 5'-上流領域に複数存在するヒト遺伝子 (cDNA) の 5'-上流約 500-bp 領域を含むゲノム DNA を HeLa 等の培養細胞由来ゲノム DNA を鋳型として PCR で増幅した。得られた PCR 産物を *KpnI/XhoI* 制限酵素にて処理し、pGL4.10[*luc2*]ベクターの Luc 遺伝子上流に組み込み、挿入 DNA 断片の塩基配列を確認した。得られた遺伝子 5'-上流 500-bp の塩基配列を TF-SEARCH 等の転写因子結合配列予測プログラムで解析し、重要な *cis*-エレメントを確認した。

(2) 細胞増殖、分化、細胞死に伴った転写調節機構の解明とその応用

種々の Luc レポータープラスミドを細胞に導入し、さらに以下 a~d の処理を行って Luc アッセイ、ChIP アッセイ、並びに EMSA 分析等を行った。また、各遺伝子プロモーター領域の重複 GGAA (TTCC)配列に欠失または点突然変異を導入し、同様の実験を行った。さらに、遺伝子転写産物とタンパク質の経時的な量的変動を定量的 RT-PCR 法とウエスタンブロット法によって検討した。

- HeLa-S3 細胞培地より血清あるいはグルコースを除去し、細胞増殖を抑制する。
- HeLa-S3 細胞培地にカロリー制限模倣薬として 2-デオキシグルコース (2DG) やレスベラトロール (Rsv) を添加する。

- c. HL-60 細胞を TPA 処理してマクロファージ様細胞へ分化誘導する。
- d. リンパ球系の細胞または HeLa-S3 細胞にサイトカイン刺激を与える。

(3) 重複 GGAA (TTCC)配列を含む機能的プロモーター配列のデザイン

GGAA(TTCC)配列付近の塩基配列が異なるオリゴヌクレオチドを作製して Luc レポータープラスミドを構築した。シークエンス解析後細胞に導入し、得られる Luc 活性が高い、あるいは細胞増殖停止、細胞分化、細胞死等の誘導刺激に対する高い応答性を備えた配列についての解析を開始した(継続中)。

(4) *in vitro* 転写系による重複 GGAA (TTCC)配列結合タンパク質の機能の解析

抗ウイルス因子をコードする *OAS1* 遺伝子発現制御に関わる重複 GGAA 配列に親和性の高い結合因子として ELF1 が同定された。この ELF1 レコンビナントタンパク質を用いて EMSA 解析や *in vitro* 転写実験を行い、転写活性に与える影響を検討した。

(5) 重複 GGAA (TTCC)配列結合タンパク質発現制御による細胞増殖分化、細胞死等の誘導

ELF1 発現ベクターや siRNA 等を細胞に導入し、種々の遺伝子発現、細胞増殖、サイトカイン応答性検討した(継続中)。

4. 研究成果

(1) DEAE-デキストランを用いた多検体トランスフェクション法の確立

テロメア制御、インターフェロン応答、DNA 修復、ミトコンドリア機能等に関連する種々のヒト遺伝子 5'-上流領域それぞれ約 500-bp をクローニングし、pGL4-luc[2.10]ベクターに組み込んだレポータープラスミドを構築した。そして、DEAE-デキストランを用いて複数レポータープラスミド DNA をヒト培養細胞に効率再現性共に良好に導入する安価で簡便な方法を確立した。

(2) 天然化合物によるヒト *SIRT1* 遺伝子プロモーター活性制御について

天然の化合物レスベラトロールや -ツヤプリシンを培地に添加すると HeLa S3 細胞内で *SIRT1* 遺伝子プロモーター活性が再現性良く増大する実験結果を報告した。

(3) ELF1 による *OAS1* プロモーター活性制御メカニズムの解明

抗ウイルス因子をコードする *OAS1* 遺伝子

5'-上流に ETS ファミリータンパク質の一つである ELF-1 が GGAA-モチーフを特異的に結合して正に制御することを実験的に示し、レコンビナント ELF-1 による *in vitro* 転写反応評価系も確立した。さらに、SP1 や Rb1 が ELF-1 と協調的に *OAS1* 遺伝子転写に関わることを示唆する結果も得られた。

(4) ヒト *TP53* 遺伝子発現制御機構の解析

生物寿命延長効果の期待されるレスベラトロールが HeLa S3 細胞に対し、*TP53* 遺伝子プロモーター活性、転写産物、p53 タンパク質全てを増大させる結果が得られた。そしてこの現象には、*TP53* 遺伝子プロモーター中の重複 GGAA モチーフと E2F エLEMENT の協調的作用が関与すると結論された。

(5) ヒト *HELB* 遺伝子発現制御機構の解析

細胞周期 G1 S 期進行の制御に関わる DNA ヘリカーゼをコードする *HELB* 遺伝子プロモーターにおいても重複 GGAA モチーフと GC-box の協調的作用がレスベラトロール応答性に深く関係することが示された。さらに、*HELB* 遺伝子転写産物とタンパク質が共に HeLa S3 細胞のレスベラトロール処理によって増加することも明らかとなった。

(6) 重複 GGAA(TTCC)モチーフ持つ人工プロモーターの構築

GGAA(TTCC)コア配列を持ついろいろな 2 本鎖オリゴヌクレオチドを合成し、それらを含む Luc レポータープラスミドを構築することに成功した。現在、多検体トランスフェクション法によりヒト培養細胞に導入し、プロモーターとしての機能や薬物応答性についての検討を進めている(継続中)。

(7) *E2F4* と *ZNF1* 遺伝子プロモーター領域の解析

HL-60 を TPA 処理にてマクロファージ様細胞へ分化誘導すると *E2F4* と *ZNF1* 遺伝子プロモーター活性の増大が観察される。予想通り重複 GGAA モチーフの果たす役割の重要性が認められた。現在結果をまとめ、学術雑誌に投稿する準備を開始した(継続中)。

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 11 件)

1. F. Uchiumi, J. Arakawa, K. Iwakoshi, S. Ishibashi, S. Tanuma. Characterization of the 5'-flanking region of the human DNA helicase B (*HELB*) gene and its response to

- trans*-Resveratrol, *Sci. Rep.*, **6**, 24510. (2016)
DOI:10.1038/srep24510
2. F. Uchiumi, K. Shoji, Y. Sasaki, M. Sasaki, Y. Sasaki, T. Oyama, K. Sugisawa, S. Tanuma. Characterization of the 5'-flanking region of the human *TP53* gene and its response to the natural compound, Resveratrol. *J. Biochem.*, **159**, 437-447. (2016) DOI:10.1093/jb/mvv126
 3. S. Larsen, S. Kawamoto, S. Tanuma, F. Uchiumi. The hematopoietic regulator, ELF-1, enhances the transcriptional response to Interferon- β of the *OAS1* anti-viral gene. *Sci. Rep.*, **5**, 17497. (2015)
DOI:10.1038/srep17497
 4. F. Uchiumi, M. Seki, Y. Furuichi. Helicases and human diseases. *Front. Genet.*, **6**, 39. (2015) DOI:10.3389/fgene.2015.00039
 5. F. Uchiumi, S. Larsen, S. Tanuma. Alteration in transcriptional state, as a first step in cancer development. *Pharm. Anal. Acta.*, **5**, e166. (2014)
DOI:10.4172/2153-2435.1000e166
 6. F. Uchiumi, M. Fujikawa, S. Miyazaki, S. Tanuma. Implication of bidirectional promoters containing duplicated GGAA motifs of mitochondrial function-associated genes. *AIMS Mol. Sci.* **1**, 1-26. (2013)
DOI:10.3934/molsci.2013.1.1
 7. F. Uchiumi, H. Tachibana, S. Larsen, S. Tanuma. Effect of lignin glycosides extracted from pine cones on the human *SIRT1* promoter. *Pharm. Anal. Acta.* **4**, 266. (2013)
DOI:10.4172/2153-2435.1000266
 8. F. Uchiumi, T. Watanabe, R. Ohta, H. Abe, S. Tanuma. *PARP1* gene expression is downregulated by knockdown of *PARG* gene. *Oncol. Rep.* **29**, 1683-1688. (2013)
DOI:10.3892/or.2013.2321
 9. F. Uchiumi, S. Tanuma. Anticipation of a novel gene therapy inspired by a concept of iPS cells. *Pharm. Anal. Acta.* **3**, 196. (2012)
DOI:10.4172/2153-2435.1000196
 10. F. Uchiumi, T. Oyama, K. Ozaki, M. Fukui, H. Ogawa, Y. Sasaki, H. Tachibana, C. Fukushima, M. Fujikawa, H. Abe, S. Larsen, S. Tanuma. A new protocol to discover novel anti-aging compounds. *Pharm. Anal. Acta.* **3**, 166. (2012)
DOI:10.4172/2153-2435.1000166
 11. F. Uchiumi, H. Tachibana, H. Abe, A. Yoshimori, T. Kamiya, M. Fujikawa, S. Larsen, A. Honma, S. Ebizuka, S. Tanuma. Effects of thujaplicins on the promoter activities of the human *SIRT1* and telomere maintenance factor encoding genes. *Pharm. Anal. Acta.* **3**, 159. (2012)
DOI:10.4172/2153-2435.1000159
 1. S. Larsen and F. Uchiumi, Transcriptional regulation of the anti-viral *OAS1* gene by the ETS-family protein, ELF-1. Keystone Symposium (Transcriptional Regulation), Santa Fe Community Convention Center, Santa Fe, NM, Feb. 4-9. 2014.
 2. T. Soh, Y. Oki, F. Uchiumi, and H. Kishimoto. Analysis of factors that induce memory T cells. Immunology 2013, American Association of Immunology Annual Meeting, Hawaii Convention Center, Honolulu, Hawaii, May. 3-7, 2013.
 3. F. Uchiumi, K. Ozaki, K. Sugisawa, and S. Tanuma, Effect of resveratrol on telomerase associated gene promoters. 17th World Congress on Advances in Oncology and 15th International Symposium on Molecular Medicine, Creta Maris Hohel, Crete, Greece. Oct. 11-13. 2012.
 4. 内海 文彰、瀧原 穰、星野 幸平、田沼 靖一「ヒトミトコンドリア機能関連遺伝子発現に対する NAD⁺-ポリ (ADP-リボース) 代謝制御化合物の効果」日本薬学会第 136 年会、2016 年 3 月 29 日、パシフィコ横浜
 5. 内海 文彰、田沼 靖一「重複 GGAA モチーフのがん関連遺伝子制御性 cis-エレメントとしての可能性」第 38 回日本分子生物学会年会、第 88 回日本生化学会大会合同大会、2015 年 12 月 3 日、神戸ポートアイランド
 6. 小路 昂一郎、小川 結、村山 枝里紗、内海 文彰「レスベラトロールによるヒト E2F4 遺伝子発現メカニズムの解析」第 38 回日本分子生物学会年会、第 88 回日本生化学会大会合同大会、2015 年 12 月 3 日、神戸ポートアイランド
 7. 石橋 彩香、内海 文彰「レスベラトロールのヒトインターフェロン応答性遺伝子プロモーターに対する効果」第 38 回日本分子生物学会年会、第 88 回日本生化学会大会合同大会、2015 年 12 月 2 日、神戸ポートアイランド
 8. 川本 翔太、Steven Larsen、内海 文彰「ELF1 のインターフェロン応答遺伝子 (ISG) プロモーター活性に対する効果」第 38 回日本分子生物学会年会、第 88 回日本生化学会大会合同大会、2015 年 12 月 2 日、神戸ポートアイランド
 9. Fumiaki Uchiumi、Sei-ichi Tanuma 「Effect of *trans*-resveratrol on the promoter activities of the human mitochondrial-function associated genes」第 74 回日本癌学会学術総会、2015 年 10 月 9 日、名古屋国際会議場
 10. 荒川 潤、内海 文彰「ヒト *HELB* 遺伝子プロモーターのレスベラトロールに対する応答性の解析」第 59 回薬学会関東支部大会、2015 年 9 月 12 日、日本大学薬学部 (船橋日大前)
 11. 阿久井 基弘、川本 翔太、内海 文彰「ヒト DNA 修復関連遺伝子プロモーターのインターフェロン応答性の解析」第 59 回薬学会関東支部大会、2015 年 9 月 12 日、日本大学薬学部 (船橋日大前)
 12. 瀧原 穰、内海 文彰「種々の化合物による

[学会発表] (計 56 件のうち 40 件)

- ヒトミトコンドリア機能関連遺伝子群プロモーター活性変動の解析」第 59 回薬学会関東支部大会、2015 年 9 月 12 日、日本大学薬学部（船橋日大前）
13. 篠崎 明日香、内海 文彰「レスベラトロールのヒトインターフェロン応答性遺伝子プロモーターに対する効果」第 59 回薬学会関東支部大会、2015 年 9 月 12 日、日本大学薬学部（船橋日大前）
 14. 内海 文彰、井上 賀央里、星野 幸平、田沼 靖一「ヒトミトコンドリア機能関連遺伝子群プロモーター活性測定による抗老化薬物の探索」第 38 回日本基礎老化学会大会、2015 年 6 月 14 日、パシフィコ横浜
 15. 内海 文彰、小路 昂一郎、田沼 靖一「レスベラトロールによるヒト *TP53* および *E2F4* 遺伝子発現制御」第 37 回日本分子生物学会年会、2014 年 11 月 26 日、パシフィコ横浜
 16. Steven Larsen、Fumiaki Uchiumi「Involvement of the ELF-1 hematopoietic transcription factor in cell cycle regulation」第 37 回日本分子生物学会年会、2014 年 11 月 26 日、パシフィコ横浜
 17. 小路 昂一郎、小川 結、田沼 靖一、内海 文彰「レスベラトロールによるヒト *TP53* および *E2F4* 遺伝子発現メカニズムの解析」第 87 回日本生化学会大会、2014 年 10 月 17 日、国立京都国際会館
 18. 星野 幸平、井上 賀央里、内海 文彰「ヒトミトコンドリア機能関連遺伝子群の 5'-上流領域のクローニングとプロモーター機能の解析」第 87 回日本生化学会大会、2014 年 10 月 17 日、国立京都国際会館
 19. 井上 賀央里、星野 幸平、内海 文彰「ヒトミトコンドリア機能関連遺伝子群プロモーター活性測定系の確立」第 58 回薬学会関東支部大会、2014 年 10 月 4 日、昭和薬科大学
 20. 大西 美栄、谷浦 正尚、飯嶋 努、Steven Larsen、内海 文彰「重複 GGAA 配列と GC ボックスを含む人工プロモーターの創成」第 58 回薬学会関東支部大会、2014 年 10 月 4 日、昭和薬科大学
 21. 小川 結、内海 文彰「ラパマイシンによるヒトテロメア関連遺伝子プロモーター活性の制御」第 58 回薬学会関東支部大会、2014 年 10 月 4 日、昭和薬科大学
 22. 川本 翔太、Steven Larsen、内海 文彰「ELF1 によるヒトインターフェロン応答遺伝子プロモーター活性の制御」第 58 回薬学会関東支部大会、2014 年 10 月 4 日、昭和薬科大学
 23. 内海 文彰、田沼 靖一「Characterization of the 5'-flanking regions of the human *TP53* and *E2F4* genes and their response to Resveratrol」第 73 回日本癌学会学術総会、2014 年 9 月 26 日、パシフィコ横浜
 24. Steven Larsen、Fumiaki Uchiumi「Effect of the ETS family transcription factor ELF-1 on growth of HeLa S3 cells」第 73 回日本癌学会学術総会、2014 年 9 月 26 日、パシフィコ横浜
 25. 内海 文彰、小路 昂一郎、田沼 靖一「Characterization of the 5'-flanking region of the human *TP53* gene and its response to Resveratrol」第 37 回日本基礎老化学会大会、2014 年 6 月 27 日、あいち健康プラザ
 26. 内海 文彰、阿部 英明、田沼 靖一「*PARP1* gene expression is down-regulated by knockdown of *PARG* gene」第 36 回日本分子生物学会年会、2013 年 12 月 5 日、神戸ポートピアホテル
 27. Steven Larsen、内海 文彰「ELF-1 mediated transcription of the Interferon-stimulated gene, *OAS1*」第 36 回日本分子生物学会年会、2013 年 12 月 3 日、神戸ポートピアホテル
 28. 中山 光子、村上 明一、西村 深雪、岸本 英博、内海 文彰、東 隆靚「ファージライブラリー法を用いた抗体進化能力の in vivo での解析」第 36 回日本分子生物学会年会、2013 年 12 月 5 日、神戸ポートピアホテル
 29. 青木 均、渡辺 未来、Steven Larsen、内海 文彰「ヒトインターフェロン応答性遺伝子群発現制御機構の解析」第 57 回薬学会関東支部大会、2013 年 10 月 26 日、帝京大学薬学部
 30. 小倉 佳子、内海 文彰「コハク酸代謝に関与する *SDHAF2* 遺伝子発現制御メカニズムの解析」第 57 回薬学会関東支部大会、2013 年 10 月 26 日、帝京大学薬学部
 31. 内海 文彰、田沼 靖一「重複 GGAA モチーフと GC ボックスを持つ TATA レスプロモーターの構築」第 72 回日本癌学会学術総会、2013 年 10 月 5 日、パシフィコ横浜
 32. Steven Larsen、Fumiaki Uchiumi「Identification of an ELF-1 responsive essential duplicated GGAA motif in the promoter of the human *OAS1* gene」第 72 回日本癌学会学術総会、2013 年 10 月 5 日、パシフィコ横浜
 33. 小路 昂一郎、田沼 靖一、内海 文彰「天然の化合物レスベラトロールによるヒト *TP53* の遺伝子発現制御メカニズムの解析」第 86 回日本生化学会大会、2013 年 9 月 13 日、パシフィコ横浜
 34. 渡辺 未来、飯嶋 努、青木 均、スティーブン ラーセン、内海 文彰「ヒトインターフェロン応答性遺伝子 (*ISG*) プロモーター領域の解析」第 86 回日本生化学会大会、2013 年 9 月 13 日、パシフィコ横浜
 35. 内海 文彰、尾崎 健佑、田沼 靖一「ビタミン E 誘導化合物によるテロメア関連遺伝子プロモーター活性と発現に対する効果」日本薬学会第 133 年会、2013 年 3 月 29 日、パシフィコ横浜
 36. 飯嶋 努、Steven LARSEN、内海 文彰「ヒトインターフェロン応答性遺伝子 (*ISG*) 5'-上流領域に存在する重複 GGAA 配列の *cis*-エレメント機能の解析」日本薬学会第 133 年会、2013 年 3 月 28 日、パシフィコ横浜
 37. 佐々木 優貴、杉澤 馨子、内海 文彰、田沼 靖一「ヒト *TP53* 遺伝子プロモーター領域のレスベラトロール応答性エレメントの解析」日本薬学会第 133 年会、2013 年 3 月 28

- 日、パシフィコ横浜
38. 谷浦 正尚、秋山 良介、Steven LARSEN、内海 文彰「重複 GGAA 及び GC-box 配列を含む人工プロモーター配列によるインターフェロン応答性の解析」日本薬学会第 133 年会、2013 年 3 月 28 日、パシフィコ横浜
39. 秋山 良介、谷浦 正尚、飯嶋 努、ラーセン スティーブン、田沼 靖一、内海 文彰「重複 GGAA 及び GC-box 配列を含む人工プロモーター配列の構築」第 85 回日本生化学会大会、2012 年 12 月 16 日、福岡マリンメッセ
40. Steven Larsen, Fumiaki Uchiumi, 「Characterization of regulatory sequences of human-interferon stimulated genes and their differential responses to IFNs」第 71 回日本癌学会学術総会、2012 年 9 月 20 日、ロイトン札幌

〔図書〕(計 8 件)

1. F. Uchiumi, S. Larsen, S. Tanuma. Chapter 1 “Possible roles of a duplicated GGAA motif as a driver *cis*-element for cancer-associated genes” in “Understand Cancer – Research and Treatment”, (ISBN 978-1-922227-386) (iConcept Ed.) pp. 1-25, iConcept Press Ltd., Hong Kong (2016)
2. F. Uchiumi, S. Larsen, S. Tanuma. Chapter 5 “Transcriptional regulation of the human genes that encode DNA repair- and mitochondrial function-associated proteins” in "Advances in DNA Repair", (ISBN 978-953-51-2209-8) (C. Chen Ed.) pp. 129-167, InTech-Open Access Publisher, Inc., Rijeka, Croatia (2015)
3. F. Uchiumi, S. Larsen, S. Tanuma. “Application of DEAE-dextran to an efficient gene transfer system” in “Dextran: Chemical Structure, Application and Potential Side Effects”, (ISBN 978-1-62948-960-5) (G. P. Figgs, Ed.) pp. 143-156, Nova Science Publishers, Inc., Hauppauge, NY (2014)
4. F. Uchiumi, S. Larsen, A. Masumi, S. Tanuma. Chapter 5 “The putative implications of duplicated GGAA-motifs located in the human interferon regulated genes (ISGs)” in “Genomics I-Humans, Animals and Plants”, (ISBN 978-1-922227-03-4) (iConcept Ed.) pp. 87-105. iConcept Press Ltd., Hong Kong (2013)
5. F. Uchiumi, S. Larsen, S. Tanuma. Chapter 12 “Biological systems that control transcription of DNA repair-and telomere maintenance-associated genes” in " New Research Directions in DNA Repair", (ISBN 978-953-51-1114-6) (C. Chen Ed.) pp. 309-325, InTech-Open Access Publisher, Inc., Rijeka, Croatia (2013)
6. 内海 文彰、大井 熙人、田沼 靖一「テクニカルノート：DEAE-デキストラン法による安価で再現性のよい遺伝子導入法」

生化学、86 巻 4 号、pp.532-537. 2014 年 8 月

7. 内海 文彰「第 4 章 生命科学の発展」東京理科大学出版センター編、東京理科大学坊ちゃん科学シリーズ 第 4 巻 生命科学がひらく未来、pp. 137-174. 東京書籍、2013 年 4 月 24 日
8. 内海 文彰「1-5 細胞の起源と進化」竹鼻 眞、高橋 悟、野尻 久雄 編集、新細胞生物学、pp. 15-19. 廣川書店、2013 年 3 月 20 日

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織
(1)研究代表者
内海 文彰 (UCHIUMI, Fumiaki)
東京理科大学・薬学部・生命創薬科学科・准教授

研究者番号：00256679

(2)研究分担者 なし
()

研究者番号：

(3)連携研究者 なし
()

研究者番号：

(4)研究協力者
田沼 靖一 (TANUMA, Sei-ichi)
東京理科大学・薬学部・薬学科・教授