

令和 2 年 5 月 26 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2019

課題番号：15K07920

研究課題名(和文) SrcによるDNA損傷応答不活性化機構の解析と新規がん治療戦略への展開

研究課題名(英文) Src family kinase-driven inactivation of the DNA damage checkpoint and novel cancer therapeutics

研究代表者

福本 泰典 (Fukumoto, Yasunori)

千葉大学・大学院薬学研究院・講師

研究者番号：10447310

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：DNA損傷応答機構はがんの放射線治療・化学療法の治療効果に影響する重要な因子であるとされている。本研究において受容体型・非受容体型チロシンキナーゼがDNA損傷応答機構の不活性化を促進することが示された。またその分子機構の解析の中で、DNA損傷応答因子の一つであるRad17-RFC複合体と9-1-1複合体とのタンパク質-タンパク質相互作用の制御に關与する新規のアミノ酸配列モチーフ(KYxxLモチーフおよびiVERGE)を同定し、またiVERGEがタンパク質リン酸化酵素(CK2, CK1)によって制御されることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

DNA損傷応答機構の一つであるATR経路はがん化学療法の分子標的とされており幾つかのキナーゼ阻害剤について既に臨床試験が行われている。本研究においてRad17タンパク質の制御機構としてATR経路の制御に關わる新規の機構が明らかにされた。特にiVERGEにおいては特定のセリン残基のたった一つの水酸基の喪失がRad17タンパク質全体の機能不全につながる。これは非常に特異的な分子標的を見出したことを意味する。ATR経路を標的とするが、しかし従来のATP結合部位を標的とするキナーゼ阻害剤とは一線を画する、新規の作業機序をもつ分子標的薬の創出の基盤となる重要な成果が得られた。

研究成果の概要(英文)：The DNA damage response is an important determinant of effectiveness of cancer chemotherapy and radiotherapy. Here, we revealed that receptor and nonreceptor protein tyrosine kinases promote inactivation of DNA damage responses. Analysis of the molecular mechanisms identified novel amino acid sequence motifs, the KYxxL motif and iVERGE, that regulate interaction between DNA damage response proteins, the Rad17-RFC and 9-1-1 complexes. We also revealed regulation of the iVERGE by protein kinases (CK2 and CK1).

研究分野：分子生物学, 生化学, 細胞生物学

キーワード：DNA損傷応答 細胞周期 翻訳後修飾 Src ATR Rad17 9-1-1複合体

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

### DNA 損傷応答機構と発癌・制癌

ゲノム DNA は内的・外的要因によって絶えず損傷をうけており、遺伝情報の変異・欠失、細胞死、癌化、老化、遺伝病等が引き起こされる。そこで生物は、ゲノムを DNA 損傷から保護し遺伝情報を安定に保つために DNA 損傷応答機構を発達させてきた。DNA 損傷応答機構の破綻によって引き起こされる遺伝性疾患の解析から、DNA 損傷応答機構は発癌の抑制に重要であることが知られている (Nature 2004, **432**: 316)。その中で申請者らは DNA 損傷応答機構とユビキチン依存的タンパク質分解・DNA 過複製・ヒストンアセチル化修飾・ヘテロクロマチン構造制御との関連について報告してきた。一方で、がん細胞は DNA 損傷応答機構の活性異常によって、DNA 損傷を誘導する放射線治療および DNA 損傷誘導型抗癌剤による化学療法に対する耐性を獲得しており、DNA 損傷応答機構は癌の放射線治療・化学療法の治療効果に影響する重要な因子であるとされている。

### Src 型チロシンキナーゼと DNA 損傷応答機構

G2 期 DNA 損傷チェックポイントは、DNA 損傷や DNA 複製異常に応答して一時的に細胞周期の進行を G2 期において停止させ、染色体不分離、転座、欠失、染色体異数性などを防止する機構である。DNA 損傷の修復完了後にはチェックポイントリカバリー機構によって DNA 損傷チェックポイントが不活性化され、細胞周期の進行が再開されなければならない (Curr Opin Cell Biol 2007, **19**: 238)。研究開始当初の背景として、私たちは Src ファミリーキナーゼが G2 期 DNA 損傷チェックポイントリカバリーを制御することを見出し、またその分子機構として Src が ATR-Chk1 チェックポイント経路を制御することを見出していた (Fukumoto JBC 2014)。また、この分子機構として ATR-Chk1 経路に関わる Rad9-Hus1-Rad1 複合体が Src によって制御されること (Fukumoto et al., Biochem Biophys Res Commun, 2014a)、さらに Rad9-Hus1-Rad1 複合体を制御する Rad17 が Src によってリン酸化されることを見出していた。また、ATR 経路に加えて ATM-Chk2 経路も Src によって制御されることを見出していた (Fukumoto et al., Biochem Biophys Res Commun, 2014b)。

## 2. 研究の目的

G2 期 DNA 損傷チェックポイントリカバリーにおける Src ファミリーキナーゼの機能について得たこれまでの成果を進展させ『Src ファミリーキナーゼによる ATR-Chk1 経路制御の分子機構』を明らかにする。これまでの解析で DNA 損傷応答因子の Src による制御の中で、特に ATR-Chk1 経路を構成する Rad17 と 9-1-1 複合体との相互作用が Src による DNA 損傷応答経路の制御点であり、Rad17 または 9-1-1 複合体のシグナル伝達経路による制御が重要である可能性を示唆する結果を得ている (Fukumoto et al., Biochem Biophys Res Commun, 2014a)。Src による Rad17 の制御は特に重点的に解析を行う。

## 3. 研究の方法

### DNA 損傷応答後の細胞周期の再開

子宮頸癌由来 HeLa S3 細胞をチミジン処理によって G1/S 移行期に同調し、アドリアマイシンに曝露して DNA 損傷チェックポイントを活性化した。その後、チミジンを除いて細胞周期の進行を再開した。培地にノコダゾールを添加し分裂期に進行した細胞をトラップすることで、G2 期 DNA 損傷チェックポイントを不活性化して分裂期に進行した細胞数を計測した。細胞周期再開の機構を解析するために、チミジン除去後に各種の阻害剤を添加した (Fukumoto et al., J Biol Chem, 2014; Morii et al., Cell Biol Int, 2015)。DNA 複製チェックポイントの評価には、チミジンとヒドロキシウレアを使用した (Miura et al., Cell Biol Int, 2016)。

### Rad17 と 9-1-1 複合体との相互作用の解析

サル腎由来 COS-1 細胞に FLAG タグを付加した Rad17 タンパク質を一過性に過剰発現し、細胞内の可溶性フラクションを細胞抽出液として調製した。この細胞抽出液より flag-Rad17 タンパク質を免疫沈降し、主に内在性の Rad1 の共免疫沈降を検出することによって、Rad17 と 9-1-1 複合体との相互作用を検討した (Fukumoto et al., Biochem Biophys Res Commun, 2014)。キナーゼの関与を検討する際には細胞抽出液の調製前に細胞を阻害剤に曝露した。

### Rad17 の C 末尾部のリン酸化の解析

サル腎由来 COS-1 細胞に FLAG タグを付加した Rad17 タンパク質を一過性に過剰発現し、細胞内の可溶性フラクションを高塩濃度存在下において調製し、細胞抽出液とした。この細胞抽出液より flag-Rad17 タンパク質を免疫沈降し、抗セリンリン酸化抗体、抗スレオニンリン酸化抗体、抗チロシンリン酸化抗体を用いてリン酸化を検出した (Fukumoto et al., Biochem Biophys Res Commun, 2018; Fukumoto et al., Biochem Biophys Res Commun, 2019)。リン酸化部位の同定

には Rad17 の点変異体を用いた。

### 試験管内キナーゼアッセイ

キナーゼの発現プラスミドをタンパク質発現用バクテリア BL21 (DE3) に導入し、常法に従って組換えタンパク質を誘導発現した。発現プラスミドは AddGene などより入手した。細胞溶解液を調製したのちにポリヒスチジンタグを用いて組換えタンパク質を精製し、*in vitro* においてキナーゼアッセイに使用した。Rad17 の C 末尾部は FLAG タグ融合タンパク質としてバクテリアで発現し、キナーゼアッセイの基質として使用した (Fukumoto et al., Biochem Biophys Res Commun, 2019)。リン酸化反応は抗セリンリン酸化抗体、抗スレオニンリン酸化抗体を用いて検出した。

## 4. 研究成果

### (1) チロシンキナーゼのチェックポイントリカバリーへの関与の解析

#### イマチニブによる ATM/ATR 経路の不活性化の阻害

ゲノム DNA に損傷が生じると、DNA 損傷チェックポイント機構によって細胞周期の進行が停止し、DNA 損傷が修復される。損傷修復が完了した後は、チェックポイントが不活性化し細胞周期の進行が再開する。以前に私たちは Src が DNA 損傷後の細胞周期の再開 (チェックポイントリカバリー) を促進することを報告した (Fukumoto et al., J. Biol Chem, 2014)。本研究では受容体型チロシンキナーゼ、特に PDGFR/c-Kit ファミリーの阻害剤がチェックポイントリカバリーを阻害することを見出した。阻害剤の処理によって、アドリアマイシン処理後の細胞周期の再開が遅延し、さらに ATR-Chk1 経路の活性化が持続した。さらに ATM 経路との関連を示唆する結果が得られた。

以上の解析から受容体型チロシンキナーゼと DNA 損傷損傷応答後のチェックポイントリカバリーとの関連が示され、特にイマチニブが化学療法後のがん細胞の再増殖を阻害する可能性が示唆された。この成果をまとめた論文を “Imatinib inhibits inactivation of the ATM/ATR signaling pathway and recovery from Adriamycin/doxorubicin-induced DNA damage checkpoint arrest” として発表した (Morii et al., Cell Biol Int, 2015)。

#### Src による DNA 複製チェックポイントの制御

遺伝情報を担うゲノム DNA が正確に複製され娘細胞に伝達されるためには、DNA 複製の進行が DNA 複製チェックポイントによって精密に制御されることが重要である。DNA 複製ストレスが生じると DNA 複製チェックポイントによって DNA 複製反応が阻害されるが、私たちは Src が DNA 複製チェックポイントによる DNA 複製反応停止後の DNA 複製反応の再開を促進することを見出した。Src ファミリーのうち特に Lyn の阻害によって DNA 複製ストレス後の Chk1 の活性化が持続し、DNA 複製反応の再開が遅延した。同様に DNA 複製フォーク崩壊後の DNA 複製反応の再開も遅延した。以上の解析から Src は DNA 複製ストレスと DNA 複製チェックポイントのバランスを調整していると示唆された。

この成果をまとめた論文を “Src family kinases maintain the balance between replication stress and the replication checkpoint” として発表した (Miura et al., Cell Biol Int, 2016)。

### (2) チェックポイントタンパク質 Rad17 についての生化学的解析

#### 9-1-1 複合体との相互作用に関わる構造的モチーフ (Rad17 KYxxL motif) の同定

Src による ATR 経路不活性化機構の分子機構の解析を目的として、Rad17 のチロシンリン酸化による機能制御と ATR 経路の不活性化における役割について解析を行った。Rad17 についてリン酸化され得るチロシン残基について、リン酸化を模倣するグルタミン酸置換により点変異体 (Rad17-Y195E 変異体) を作成し、過剰発現が ATR 経路に影響するか検討した。作成した Rad17-Y195E 変異体は ATR によるリン酸化が亢進し、ATR 経路に影響する可能性が示唆された。また、Rad17 と 9-1-1 複合体とのタンパク質-タンパク質相互作用を中心に、この Rad17-Y195E 変異体の生化学的変化を解析した。Rad17-Y195E 変異体は 9-1-1 複合体との相互作用を欠いていた。また Y195 周辺のアミノ酸配列には生物種間で保存性があり、この保存されたアミノ酸残基の置換もやはり Rad17 と 9-1-1 複合体との相互作用を阻害した。この結果、Rad17 上における 9-1-1 複合体との相互作用に関わる新規のアミノ酸配列モチーフ (KYxxL motif) が同定された。

以上の解析から、相互作用に関わる新規アミノ酸配列モチーフが同定され、Rad17 と 9-1-1 複合体との相互作用についての生化学的機構の一端が明らかになった。今後の Src による Rad17 制御の解析の大きな助けとなることが期待される。この成果をまとめた論文を “The KYxxL motif in Rad17 protein is essential for the interaction with the 9-1-1 complex” として発表した (Fukumoto et al., Biochem Biophys Res Commun, 2017)。

### Rad17 の C 末端部による制御と iVERGE モチーフの同定

Rad17 タンパク質について、9-1-1 複合体との相互作用に関わる新規のドメインとして Rad17 の C 末端部を同定し解析した。C 末端部は真核生物の Rad17 を通じて保存されている約 12~14 アミノ酸の配列である。C 末端部の欠損により Rad17 と 9-1-1 複合体とのタンパク質-タンパク質相互作用が消失した。さらに、保存性の高いアミノ酸配列として新規のアミノ酸配列モチーフ iVERGE (IxxYxS in Vertebrates at the Edge of Rad17 with Glutamate/aspartate Extension) が C 末端部に存在することを見出した。iVERGE の点変異体 (Y665 および S667) によりやはり 9-1-1 複合体との相互作用が消失した。従って、Rad17 の C 末端部に存在する iVERGE が 9-1-1 複合体との結合に重要であり、ATR 経路に必須の機能を担う事が示された。さらに iVERGE のチロシン残基は Src 型チロシンキナーゼによってリン酸化修飾を受け、Src による DNA 損傷応答不活性化への関与が示唆された。

以上の解析より、Rad17 の C 末端部が ATR 経路の制御を行う分子スイッチである可能性が示唆され、さらに iVERGE の翻訳後修飾が制御に働いている可能性が示唆された。この成果をまとめた論文を “The polyanionic C-terminal tail of human Rad17 regulates interaction with the 9-1-1 complex” として発表した (Fukumoto et al., Biochem Biophys Res Commun, 2017)。

### Rad17 の C 末端部のリン酸化による制御 (CK2)

DNA 損傷応答に関わる Rad17 タンパク質について、リン酸化を介するシグナル伝達経路による制御について解析を行った。Rad17 タンパク質の C 末端部に存在する iVERGE がセリンリン酸化による翻訳後修飾を受けることを見出した。培養細胞に Rad17 タンパク質を過剰発現し免疫沈降により精製した結果、Rad17 タンパク質の恒常的セリンリン酸が検出された。このリン酸化は紫外線照射によって阻害されたため、これまでに報告のある Rad17 の ATM/ATR によるリン酸化とは異なる新規のリン酸化部位である可能性が示唆された。Rad17 タンパク質の変異体を用いて検討した結果、C 末端部の欠失変異体でリン酸化が消失した。さらに iVERGE のセリン残基 (S667) の変異によって C 末端部のリン酸化は消失し、C 末端部と iVERGE がリン酸化を受けることが示された。この Rad17-S667 リン酸化に関与するキナーゼを探索した。In vivo において CK2 (casein kinase 2) の阻害剤によって C 末端部のリン酸化は消失した。また、CK2 の組換えタンパク質により in vitro において iVERGE がリン酸化された。さらに CK2 の阻害剤によって Rad17 と 9-1-1 複合体との相互作用が阻害され、CK2 による Rad17 C 末端部のリン酸化が 9-1-1 複合体との相互作用に重要であると示唆された。

以上の解析から ATR 経路が Rad17 のリン酸化を介して CK2 によって制御されていることが見出された。シグナル伝達経路として、チロシンリン酸化シグナルとのクロストークが存在する可能性が期待される。この成果をまとめた論文を “The polyanionic C-terminal tail of human Rad17 regulates interaction with the 9-1-1 complex” として発表した (Fukumoto et al., Biochem Biophys Res Commun, 2017)。

### Rad17 の C 末端部のリン酸化による制御 (CK1)

Rad17 タンパク質の C 末端部に存在する iVERGE の機能をさらに明らかにすることを目的として、Rad17-S667 の近傍に位置するスレオニン残基 (T670) について解析した。T670 は哺乳類において保存されていた。培養細胞に Rad17 タンパク質を一過性に発現させ Rad17 のリン酸化について検討したところ、Rad17 のスレオニンリン酸化が検出され、このリン酸化は T670 の変異体では消失した。従って、T670 が細胞内で恒常的にリン酸化されていることが示された。T670 のリン酸化模倣変異体では Rad17 と 9-1-1 複合体との相互作用が促進された。9-1-1 複合体との相互作用において、T670 と S667 は機能的相関を示した。従って、T670 リン酸化が 9-1-1 複合体との相互作用に関与すると示唆された。次に、T670 リン酸化に関与するキナーゼを探索した。CK1 (casein kinase 1) の阻害剤によって T670 リン酸化が減少し、また CK1 は in vitro において iVERGE をリン酸化した。さらに in vitro において CK2 と CK1 はそれぞれのリン酸化を相互に促進した。

以上の解析から、CK2 と CK1 が相互促進的に Rad17 の C 末端部のリン酸化を行い、Rad17 と 9-1-1 複合体とのタンパク質-タンパク質相互作用を促進することが示され、Rad17 の C 末端部のリン酸化を介して複数のキナーゼが協調的に ATR 経路を制御する可能性が示唆された。この成果をまとめた論文は “Human Rad17 C-terminal tail is phosphorylated by concerted action of CK1  $\delta/\epsilon$  and CK2 to promote interaction with the 9-1-1 complex.” として発表した (Fukumoto et al, Biochem Biophys Res Commun 2019)。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Yasunori Fukumoto, Yuji Nakayama, Naoto Yamaguchi	4. 巻 517
2. 論文標題 Human Rad17 C-terminal tail is phosphorylated by concerted action of CK1d/ and CK2 to promote interaction with the 9-1-1 complex	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 310-316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.07.076">https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.07.076</a>	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yu-ki Tanaka, Yoshiaki Futami, Yasunori Fukumoto, Noriyuki Suzuki, Yasumitsu Ogra	4. 巻 1
2. 論文標題 Role of Metallothionein in Transcriptional Regulation by Metal-Responsive Element-Binding Transcription Factor 1	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BPB Reports	6. 最初と最後の頁 22-27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Fukumoto Yasunori, Takahashi Kazuaki, Suzuki Noriyuki, Ogra Yasumitsu, Nakayama Yuji, Yamaguchi Naoto	4. 巻 504
2. 論文標題 Casein kinase 2 promotes interaction between Rad17 and the 9-1-1 complex through constitutive phosphorylation of the C-terminal tail of human Rad17	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 380 ~ 386
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.06.038">https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.06.038</a>	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yasunori Fukumoto, Yuji Nakayama, Naoto Yamaguchi	4. 巻 490
2. 論文標題 The polyanionic C-terminal tail of human Rad17 regulates interaction with the 9-1-1 complex	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 1147-1153
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.bbrc.2017.06.159	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yasunori Fukumoto, Masayoshi Ikeuchi, Yuji Nakayama, Naoto Yamaguchi	4. 巻 477
2. 論文標題 The KYxxL motif in Rad17 protein is essential for the interaction with the 9-1-1 complex	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 982-987
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2016.07.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Masayoshi Ikeuchi, Yasunori Fukumoto, Takuya Honda, Takahisa Kuga, Youhei Saito, Naoto Yamaguchi, Yuji Nakayama	4. 巻 17
2. 論文標題 v-Src Causes Chromosome Bridges in a Caffeine-Sensitive Manner by Generating DNA Damage	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 871
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms17060871	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tomomi Natori, Masachika Fujiyoshi, Masashi Uchida, Natsuki Abe, Tatsuro Kanaki, Yasunori Fukumoto, Itsuko Ishii	4. 巻 53
2. 論文標題 Growth arrest of vascular smooth muscle cells in suspension culture using low-acyl gellan gum	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 In Vitro Cellular & Developmental Biology - Animal	6. 最初と最後の頁 191-198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11626-016-0098-x	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yasunori Fukumoto	4. 巻 5
2. 論文標題 Radiosensitization of cancer stem cells in glioblastoma by the simultaneous inhibition of parallel DNA damage response pathways	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Annals of Translational Medicine	6. 最初と最後の頁 S1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/atm.2017.03.39	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mariko Morii, Yasunori Fukumoto, Sho Kubota, Noritaka Yamaguchi, Yuji Nakayama, Naoto Yamaguchi	4. 巻 39
2. 論文標題 Imatinib inhibits inactivation of the ATM/ATR signaling pathway and recovery from adriamycin/doxorubicin-induced DNA damage checkpoint arrest	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Cell Biology International	6. 最初と最後の頁 923-932
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cbin.10460	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahito Miura, Yasunori Fukumoto, Mariko Morii, Takuya Honda, Noritaka Yamaguchi, Yuji Nakayama and Naoto Yamaguchi	4. 巻 40
2. 論文標題 Src family kinases maintain the balance between replication stress and the replication checkpoint	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Cell Biology International	6. 最初と最後の頁 16-26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cbin.10517	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 福本 泰典, 池内 正剛, 瞿 良, 星野 忠次, 中山 祐治, 山口 直人
2. 発表標題 D-boxと核内移行によるヒトRad17タンパク質のプロテアソーム依存的分解の制御
3. 学会等名 日本薬学会 第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田 大空, 福本 泰典, 田中 佑樹, 岡田 若葉, 松橋 研武, 渋谷 侑果, 鈴木 紀行, 小椋 康光
2. 発表標題 セレンの尿中排泄におけるメチル化の機構
3. 学会等名 第5回 日本セレン研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福本 泰典, 中山 祐治, 山口 直人
2. 発表標題 ヒトRad17タンパク質の酸性C末端テールにおけるCK1 / およびCK2依存的リン酸化による9-1-1複合体との相互作用の促進
3. 学会等名 第 41 回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 二見 叔亮, 福本 泰典, 鈴木 紀行, 小椋 康光
2. 発表標題 MREを介した転写制御におけるメタロチオネインの役割
3. 学会等名 メタルバイオサイエンス研究会2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田 大空, 福本 泰典, 鈴木 紀行, 小椋 康光
2. 発表標題 セレンのメチル化に関わる転移酵素の同定とその機能の解明
3. 学会等名 第 6 回メタロミクス研究フォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 兵永 裕介, 福本 泰典, 鈴木 紀行, 小椋 康光
2. 発表標題 神経細胞分化に与える銅の影響
3. 学会等名 第 6 回メタロミクス研究フォーラム
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 岡田 若葉, 福本 泰典, 山田 大空, 鈴木 紀行, 小椋 康光
2. 発表標題 セレンのメチル化代謝に関わる酵素系の機能解析
3. 学会等名 日本薬学会第 139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福本 泰典, 中山 祐治, 山口 直人
2. 発表標題 ヒト Rad17 タンパク質酸性 C 末端テールのカゼインキナーゼ 2 依存的リン酸化による 9-1-1 複合体との相互作用の促進
3. 学会等名 日本薬学会 第138年会 (金沢)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福本 泰典, 中山 祐治, 山口 直人
2. 発表標題 ヒトRad17タンパク質の酸性C末端テールによる9-1-1複合体との相互作用の制御
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会年会 (神戸)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福本 泰典, 池内 正剛, 中山 祐治, 山口 直人
2. 発表標題 Rad17と9-1-1複合体との相互作用はUV照射後のRad17リン酸化に対して阻害的に働く
3. 学会等名 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 (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 福本 泰典, 池内 正剛, 中山 祐治, 山口 直人
2. 発表標題 Rad17における9-1-1複合体との相互作用に関わるモチーフの同定と解析
3. 学会等名 日本薬学会 第136年会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	山口 直人  (Yamaguchi Naoto)  (00166620)	千葉大学・大学院薬学研究院・教授   (12501)	
研究分担者	中山 祐治  (Nakayama Yuji)  (10280918)	京都薬科大学・薬学部・教授   (34306)	
研究分担者	山口 憲孝  (Yamaguchi Noritaka)  (80399469)	千葉大学・大学院薬学研究院・准教授   (12501)	