

平成 30 年 5 月 10 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K07922

研究課題名(和文) 核内チロシンリン酸化シグナリングを介する細胞増殖制御機構の解析

研究課題名(英文) Regulation of cell proliferation through tyrosine phosphorylation signaling in the nucleus

研究代表者

山口 直人 (Yamaguchi, Naoto)

千葉大学・大学院薬学研究院・教授

研究者番号：00166620

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：チロシンリン酸化シグナルの異常は、がん・自己免疫疾患・糖尿病・動脈硬化などの疾病の原因となっている。本研究では、SrcやAblチロシンキナーゼの新規基質の同定とそれらのリン酸化部位を特定した結果、核内転写制御因子等のチロシンリン酸化を介したクロマチンリモデリングの制御が行われることが分かった。核内におけるチロシンリン酸化シグナルは分岐経路も無いシグナル末端部に位置するので、副作用が少なく効果的な創薬標的を見出す第一歩となる。

研究成果の概要(英文)：Abnormal tyrosine phosphorylation signaling causes major diseases, such as carcinogenesis, autoimmune diseases, diabetes, arteriosclerosis. In this study, we identified novel substrates of Src or Abl tyrosine kinase and determined their tyrosine phosphorylation sites. Consequently, we revealed that tyrosine phosphorylation of some nuclear transcription regulatory factors is involved in control of chromatin remodeling. It would be the first step to find a drug target having an excellent effect and less adverse effects, because tyrosine phosphorylation signaling in the nucleus has no divergent pathways and is located far downstream of the signal transduction pathways.

研究分野：細胞生物学

キーワード：核内チロシンリン酸化 Abl Src 転写因子 転写制御因子 がん シグナル伝達 クロマチンリモデリング

### 1. 研究開始当初の背景

チロシンリン酸化反応は細胞増殖・分化・形態変化・運動・代謝機能などの細胞応答に関わり、チロシンリン酸化シグナルの異常はがん・動脈硬化・自己免疫疾患・糖尿病などの疾病の原因の一つになっている。

合計90種類の受容体型と非受容体型チロシンキナーゼによって、基質蛋白質のチロシンリン酸化が担われており、主に細胞膜受容体とその直下の細胞質で起こると考えられている。そして、約100種類のがん遺伝子のうち、半数はチロシンキナーゼで占められている。従って、現在、がんの治療薬として、様々なチロシンキナーゼに対してキナーゼ活性を特異的に阻害する分子標的薬(チロシンキナーゼ阻害薬)が多種類開発され、目覚ましい治療効果を上げている。

しかしながら、チロシンキナーゼ阻害薬は正常細胞のシグナル伝達経路も阻害するため、当初期待されていたことと反して、従来型の細胞傷害性抗がん剤とは異なる作用機序を持つチロシンキナーゼ阻害薬にも特有の重篤な副作用を有すること、更に、治療開始後から数年以内にチロシンキナーゼ阻害薬が効かなくなる薬剤耐性が起こること、などが明らかになってきており、がん治療を行う上で大きな問題となっている。

### 2. 研究の目的

Abl チロシンキナーゼは核移行シグナル配列を持つ唯一のチロシンキナーゼであり、DNA 障害に反応して細胞質から核内へと移行することが知られている。しかしながら、私達はこれ迄に、核移行シグナル配列を持たない Src 型チロシンキナーゼなども細胞質のみならず、核内にも存在することを見出し、Abl や Src など介する核内チロシンリン酸化シグナルが、ヒストン修飾→クロマチン構造変換→遺伝子発現調節→増殖・分化へと繋がることを明らかにしてきた。一般に、チロシンキナーゼは細胞膜直下において多くの細胞内蛋白質を同時にチロシンリン酸化して多方面に分岐したシグナルを伝達する。シグナル伝達経路の最上流に位置する細胞膜受容体とその直下のチロシンリン酸化シグナルとは異なり、核内チロシンリン酸化シグナルは分岐経路も無いシグナル末端部に位置している。

そこで本研究では、シグナル末端部の核内チロシンリン酸化経路を解析し、新規基質蛋白質の同定とチロシンリン酸化部位の特定を行なう。本研究による成果は副作用の少ない薬の創製につながるものと期待される。

### 3. 研究の方法

私達の核内チロシンリン酸化基質の探索研究から、核内チロシンリン酸化基質候補のデータベースを得ることに成功した。その中から、クロマチン結合・核スキャフォールド結合・DNA 損傷応答・ヒストン修飾などに関わる転写因子や転写制御因子などを選び、それら基質候補蛋白質の機能に対するチロシンリン酸化の役割を解明する。具体的には、

チロシンリン酸化部位を同定して、チロシンをフェニルアラニンに置換した非リン酸化変異体 (YF) とチロシンをグルタミン酸に置換した擬似的リン酸化変異体 (YE) を作製する。基質をチロシンリン酸化できるチロシンキナーゼの種類を特定する。基質蛋白質のノックダウンを行い、野生型基質、YF 変異体、YE 変異体のレスキュー (ノックダウン⇒レスキュー) により、増殖・分化等のシグナル伝達系の input と output を明らかにして、基質のチロシンリン酸化の役割を解析する。

### 4. 研究成果

(1) c-Abl がキナーゼ活性依存的に、ヒストン脱アセチル化を司る核内酵素 HDAC1 のプロテアソームによる分解を抑制し、HDAC1 の安定化に関わっていることを見出した。

(2) クロマチン/核マトリック結合蛋白質 A-kinase anchor protein 8 (AKAP8) は核内で Src や c-Abl により直接リン酸化されると、AKAP8 はクロマチン/核マトリックから解離して、クロマチンの構造変換を引き起こすことが分かった。

(3) c-Abl は、AP-1 転写因子ファミリー JunB の 173 番、182 番、188 番チロシン残基をリン酸化した。DNA 傷害時には、JunB はサイクリン依存性キナーゼ阻害因子 p21 のプロモーター領域に結合して p21 発現を抑制した。c-Abl による JunB のチロシンリン酸化は JunB の p21 のプロモーターへの結合を阻害し、p21 の発現を促進し、細胞周期の停止に関わることが判明した。

(4) DNA 修復蛋白質 Ku70 がチロシンリン酸化されることを見出したが、チロシンリン酸化は DNA 2 本鎖切断修復機能には関与しなかった。しかし、Src が Ku70 の 530 番目のチロシン残基をリン酸化すると、Ku70 のアセチル化が抑制されてアポトーシス抑制が亢進した。Ku70 のチロシンリン酸化は、DNA 傷害に対するアポトーシス感受性を低下させ、DNA 修復の時間を確保する事が示された。

(5) 転写因子 FoxA1 が c-Abl により C 末端のチロシン 429 番目と 464 番目がリン酸化されることを初めて見出し、チロシンリン酸化 FoxA1 がヒストン H3 への結合を促進しエストロゲンによる細胞増殖を誘導することが明らかとなり、パイオニア転写因子としての機能にチロシンリン酸化の重要性が示された。

(6) チロシンキナーゼ ALK は受容体型チロシンキナーゼだが、ある種のがんでは選択的スプライシングにより細胞質内キナーゼ領域のみが産生されて細胞質のみならず核内にも存在することが知られている。そこで、核内基質を調べたところ、選択的スプライシング型核局在性 ALK によって AKAP8 がチロシンリン酸化されると、AKAP8 はクロマチン/核マトリクスから遊離し、ヘテロクロマチン化を促進することが分かった。その結果、がん抑制遺伝子 RASSF1 (Ras association

domain-containing protein 1A)の発現を抑制してがん化に関わることが明らかになった。

(7) 核内 c-Abl の基質として転写コレギュレーター分子 SKI-interacting protein (SKIP)を見出した。SKIP は個体発生や組織再構築、創傷治癒、炎症・免疫、癌の浸潤・転移などに重要な役割を担う Transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) のシグナル伝達に関わることが知られている。すなわち、SKIP は Smad3 と直接結合し、転写因子 Smad3 の転写活性を上昇させて TGF- $\beta$  シグナルを活性化させる。核内 c-Abl によって SKIP の 292 番目のチロシン残基がリン酸化されると、SKIP と Smad3 との結合が強化され、TGF- $\beta$  による遺伝子発現の増強が起こることが明らかになった。

以上、本研究により、核内蛋白質のチロシンリン酸化は様々な転写制御制御などの核内イベントを介して細胞増殖に関わることが明らかになった。

#### 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、そのうち corresponding author の場合には \*を記す)

[雑誌論文](計 32 件)

(1) Chai K, Ning X, Nguyễn TTT, Zhong B, Morinaga T, Li Z, Shingyoji M, Tada Y, Tatsumi K, Shimada H, Hiroshima K, Yamaguchi N, and Tagawa M. Heat shock protein 90 inhibitors augment endogenous wild-type p53 expression but down-regulate the adenovirally-induced expression by inhibiting a proteasome activity. *Oncotarget*, in press, 2018. (査読有)

(2) Honda T, Morii M, Nakayama Y, Suzuki K, Yamaguchi N-t, and Yamaguchi N\*. v-Src-driven transformation is due to chromosome abnormalities but not Src-mediated growth signaling. *Sci. Rep.*, 8: 1063, 2018. (査読有) doi: 10.1038/s41598-018-19599-1

(3) Morio H, Sun Y, Harada M, Ide H, Shimozato O, Zhou X, Higashi K, Yuki R, Yamaguchi N, Hofbauer JP, Guttmann-Gruber C, Anzai N, Akita H, Chiba K, and Furihata T. Cancer-type OATP1B3 mRNA in extracellular vesicles as a promising candidate for a serum-based colorectal cancer biomarker. *Biol. Pharm. Bull.*, 41: 445-449, 2018. (査読有) doi: 10.1248/bpb.b17-00743

(4) Okamoto A, Morinaga T, Yamaguchi N-t, and Yamaguchi N\*. Golgi distribution of Lyn to caveolin- and giantin-positive cis-Golgi membranes and the caveolin-negative, TGN46-positive trans-Golgi network. *Biol. Pharm. Bull.*, 41: 142-146, 2018. (査読有) doi: 10.1248/bpb.b17-00681

(5) Qin Y, Sekine I, Fan M, Takiguchi Y, Tada T, Shingyoji M, Hanazono M, Yamaguchi N, and Tagawa M. Augmented expression of cardiac ankyrin repeat protein is induced by pemetrexed and a possible marker for the pemetrexed resistance in mesothelioma cells. *Cancer Cell*

*Int.*, 17: 120, 2017. (査読有) doi: 10.1186/s12935-017-0493-8

(6) Takakura Y, Yamaguchi N-t\*, Honda T, Morii M, Yuki R, Nakayama Y, and Yamaguchi N\*. The truncated isoform of the receptor tyrosine kinase ALK generated by alternative transcription initiation (ALK<sup>ATI</sup>) induces chromatin structural changes in the nucleus in a kinase activity-dependent manner. *Biol. Pharm. Bull.*, 40: 1968-1975, 2017. (査読有) doi: 10.1248/bpb.b17-00548

(7) Seira N, Yanagisawa N, Suganami A, Honda T, Wasai M, Regan JW, Fukushima K, Yamaguchi N, Tamura Y, Arai T, Murayama T, and Fujino H. Anti-cancer effects of MW-03, a novel indole compound, by inducing 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase and cellular growth inhibition in the LS174T human colon cancer cell line. *Biol. Pharm. Bull.*, 40: 1806-1812, 2017. (査読有) doi: 10.1248/bpb.b17-00458

(8) Anzai E, Hirata K, Shibazaki M, Yamada C, Morii M, Honda T, Yamaguchi N, and Yamaguchi N-t\*. FOXA1 induces E-cadherin expression at the protein level via suppression of Slug in epithelial breast cancer cells. *Biol. Pharm. Bull.*, 40: 1483-1489, 2017. (査読有) doi: 10.1248/bpb.b17-00307

(9) Fukumoto Y, Nakayama Y, and Yamaguchi N\*. The polyanionic C-terminal tail of human Rad17 regulates interaction with the 9-1-1 complex. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 490: 1147-1153, 2017. (査読有) doi: 10.1016/j.bbrc.2017.06.159

(10) Kuki K, Yamaguchi N-t\*, Iwasawa S, Takakura Y, Aoyama K, Yuki R, Nakayama Y, Kuga T, Hashimoto Y, Tomonaga T, and Yamaguchi N\*. Enhancement of TGF- $\beta$ -induced Smad3 activity by c-Abl-mediated tyrosine phosphorylation of its coactivator SKI-interacting protein (SKIP). *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 490: 1045-1051, 2017. (査読有) doi: 10.1016/j.bbrc.2017.06.163

(11) Nakayama Y, Soeda S, Ikeuchi M, Kakae K, and Yamaguchi N. Cytokinesis failure leading to chromosome instability in v-Src-induced oncogenesis. *Int. J. Mol. Sci.*, 18: 811, 2017. (査読有) Review. doi: 10.3390/ijms18040811

(12) Morinaga T, Yanase S, Okamoto A, Yamaguchi N-t, and Yamaguchi N\*. Recruitment of Lyn from endomembranes to the plasma membrane through calcium-dependent cell-cell interactions upon polarization of inducible Lyn-expressing MDCK cells. *Sci. Rep.*, 7: 493, 2017. (査読有) doi: 10.1038/s41598-017-00538-5

(13) Yamaguchi N-t\*, Nakayama Y, and Yamaguchi N. Down-regulation of Forkhead box protein A1 (FOXA1) leads to cancer-stem cell-like properties in tamoxifen-resistant breast cancer cells through induction of interleukin-6.

- J. Biol. Chem.*, 292: 8136-8148, 2017. (査読有) doi: 10.1074/jbc.M116.763276
- (14) Morii M, Kubota S, Honda T, Yuki R, Morinaga T, Kuga T, Tomonaga T, Yamaguchi N-t, and Yamaguchi N\*. Src acts as an effector for Ku70-dependent suppression of apoptosis through phosphorylation of Ku70 at Tyr-530. *J. Biol. Chem.*, 292: 1648-1665, 2017. (査読有) doi: 10.1074/jbc.M116.753202
- (15) Yamaguchi N-t\*, Shibazaki M, Yamada C, Anzai E, Morii M, Nakayama Y, Kuga T, Hashimoto Y, Tomonaga T, and Yamaguchi N\*. Tyrosine phosphorylation of the pioneer transcription factor FoxA1 promotes activation of estrogen signaling. *J. Cell. Biochem.*, 118: 1453-1461, 2017. (査読有) doi: 10.1002/jcb.25804
- (16) Kakae K, Ikeuchi M, Kuga T, Saito Y, Yamaguchi N, and Nakayama Y. v-Src-induced nuclear localization of YAP is involved in multipolar spindle formation in tetraploid cells. *Cell. Signal.*, 30: 19-29, 2017. (査読有) doi: 10.1016/j.cellsig.2016.11.014
- (17) Tragulpakseerojn J, Yamaguchi N, Pamonsinlapatham P, Wetwitayaklung P, Yoneyama T, Ishikawa N, Ishibashi M, and Apirakaramwong A. Anti-proliferative effect of *Moringa oleifera* Lam (Moringaceae) leaf extract on human colon cancer HCT116 cell line. *Trop. J. Pharm. Res.*, 16: 371-378, 2017. (査読有) doi: 10.4314/tjpr.v16i2.16
- (18) Honda T, Soeda S, Tsuda K, Yamaguchi C, Aoyama K, Morinaga T, Yuki R, Nakayama Y, Yamaguchi N-t, and Yamaguchi N\*. Protective role for lipid modifications of Src-family kinases against chromosome missegregation. *Sci. Rep.*, 6: 38751, 2016. (査読有) doi: 10.1038/srep38751
- (19) Fukumoto Y, Ikeuchi M, Nakayama Y, and Yamaguchi N\*. The KYxxL motif in Rad17 protein is essential for the interaction with the 9-1-1 complex. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 477: 982-987, 2016. (査読有) doi: 10.1016/j.bbrc.2016.07.014
- (20) Ikeuchi M, Fukumoto Y, Honda T, Kuga T, Saito Y, Yamaguchi N, and Nakayama Y. v-Src causes chromosome bridges in a caffeine-sensitive manner by generating DNA damage. *Int. J. Mol. Sci.*, 17: e871, 2016. (査読有) doi: 10.3390/ijms17060871
- (21) Iwamoto E, Ueta N, Matsui Y, Kamijo K, Kuga T, Saito Y, Yamaguchi N, and Nakayama Y. ERK plays a role in chromosome alignment and participates in M-phase progression. *J. Cell. Biochem.*, 117: 1340-1351, 2016. (査読有) doi: 10.1002/jcb.25424
- (22) Okamoto M, Nakayama Y, Kakihana A, Yuki R, Yamaguchi N-t, and Yamaguchi N\*. Fyn accelerates M phase progression by promoting the assembly of mitotic spindle microtubules. *J. Cell. Biochem.*, 117: 894-903, 2016. (査読有) doi: 10.1002/jcb.25373
- (23) Miura T, Fukumoto Y, Morii M, Honda T, Yamaguchi N-t, Nakayama Y, and Yamaguchi N\*. Src family kinases maintain the balance between replication stress and the replication checkpoint. *Cell Biol. Int.*, 40: 16-26, 2016. (査読有) doi: 10.1002/cbin.10517
- (24) Yamaguchi N-t\*, Yuki R, Kubota S, Aoyama K, Kuga T, Hashimoto Y, Tomonaga T, and Yamaguchi N\*. c-Abl-mediated tyrosine phosphorylation of JunB is required for Adriamycin-induced expression of p21. *Biochem. J.*, 471: 67-77, 2015. (査読有) doi: 10.1042/BJ20150372
- (25) Yamaguchi N-t\*, and Yamaguchi N. The seventh zinc finger motif of A20 is required for the suppression of TNF-alpha-induced apoptosis. *FEBS Lett.*, 589: 1369-1375, 2015. (査読有) doi: 10.1016/j.febslet.2015.04.022
- (26) Kubota S, Morii M, Yuki R, Yamaguchi N-t, Yamaguchi H, Aoyama K, Kuga T, Tomonaga T, and Yamaguchi N\*. Role for tyrosine phosphorylation of A-kinase anchoring protein 8 (AKAP8) in its dissociation from chromatin and the nuclear matrix. *J. Biol. Chem.*, 290: 10891-10904, 2015. (査読有) doi: 10.1074/jbc.M115.643882
- (27) Makiyama T, Nakamura H, Nagasaka N, Yamashita H, Honda T, Yamaguchi N, Nishida A, and Murayama T. Trafficking of acetyl-C16-ceramide-NBD with long-term stability and no cytotoxicity into the Golgi. *Traffic*, 16: 476-492, 2015. (査読有) doi: 10.1111/tra.12265
- (28) Takei Y, Okamoto S, Kawamura K, Jiang Y, Morinaga M, Shingyoji M, Sekine I, Kubo S, Tada Y, Tatsumi K, Shimada H, Hiroshima K, Yamaguchi N, and Tagawa M. Expression of p53 synergistically augments caspases-mediated apoptosis induced by replication-competent adenoviruses in pancreatic carcinoma cells. *Cancer Gene Therapy*, 22: 445-453, 2015. (査読有) doi:10.1038/cgt.2015.33
- (29) Ku C-C, Hasegawa H, Lin C-S, Tsai M-H, Wuputra K, Eckner R, Yamaguchi N\*, and Yokoyama KK. Control of the cell cycle and mitosis by phosphorylated activating transcription factor 2 and its homologue 7. *J. Nat. Sci.*, 1: e74, 2015. (査読有) Review. <http://www.jnsi.org/files/html/e74.htm>
- (30) Morii M, Fukumoto Y, Kubota S, Yamaguchi N-t, Nakayama Y, and Yamaguchi N\*. Imatinib inhibits inactivation of the ATM/ATR signaling pathway and recovery from Adriamycin/doxorubicin-induced DNA damage checkpoint arrest. *Cell Biol. Int.*, 39: 923-932, 2015. (査読有) doi: 10.1002/cbin.10460
- (31) Yuki R, Aoyama K, Kubota S, Yamaguchi N-t, Kubota S, Hasegawa H, Morii M, Huang X, Liu K, Williams R, Fukuda MN, and Yamaguchi N\*. Overexpression of Zinc-finger protein 777 (ZNF777) inhibits proliferation at low cell density through down-regulation of FAM129A.

*J. Cell. Biochem.*, 116: 954-968, 2015. (査読有)  
doi: 10.1002/jcb.25046

(32) Aoyama K, Yamaguchi N-t\*, Yuki R, Morii M, Kubota S, Hirata K, Abe K, Honda T, Kuga T, Hashimoto Y, Tomonaga T, and Yamaguchi N\*. c-Abl induces stabilization of histone deacetylase 1 (HDAC1) in a kinase activity-dependent manner. *Cell Biol. Int.*, 39: 446-456, 2015. (査読有) doi: 10.1002/cbin.10413

〔学会発表〕(計 36 件)

- (1) 高倉勇気, 山口憲孝, 本田拓也, 森井真理子, 幸 龍三郎, 山口直人. ALK<sup>ATI</sup> はキナーゼ活性依存的にクロマチン構造変換を誘導する. 第 138 回日本薬学会年会 (金沢, 2018.3)
- (2) 本田拓也, 森井真理子, 中山祐治, 鈴木 亘, 山口憲孝, 山口直人. がん遺伝子 v-Src はストカスティックな形質転換機構を引き起こす. 第 138 回日本薬学会年会 (金沢, 2018.3)
- (3) 山口憲孝, 山口直人. 乳癌細胞における TGF-beta 誘導性細胞死の抑制機構の解析. 第 138 回日本薬学会年会 (金沢, 2018.3)
- (4) Yamaguchi N-t, and Yamaguchi N. The molecular mechanisms underlying resistance to TGF-beta-induced apoptosis in breast cancer cells. The 2nd International Conference on Genomic Medicine 2018 (Houston, Texas, U.S.A., 2018.2)
- (5) 赤津亜希, 徳武友香, 中村怜央, 高倉勇気, 帯刀 隆, 安藤充岐, 山口憲孝, 山口直人. 核内 c-Abl によるチロシンリン酸化を介したクロマチン構造変換の解析. 2017 年度 生命科学系学会合同年次大会 (第 40 回日本分子生物学会年会, 第 90 回日本生化学会大会) (神戸, 2017.12)
- (6) 安藤充岐, 本田拓也, 高倉勇気, 鈴木 亘, 帯刀 隆, 赤津亜希, 山口憲孝, 山口直人. DNA 損傷応答に関わる転写因子の c-Abl によるチロシンリン酸化. 2017 年度 生命科学系学会合同年次大会 (第 40 回日本分子生物学会年会, 第 90 回日本生化学会大会) (神戸, 2017.12.6-12.9)
- (7) 岩澤脩斗, 高倉勇気, 岡田和之, 竹洞裕貴, 山口直人, 山口憲孝. TGF-beta 刺激下で発現が誘導される転写共役因子による上皮間葉転換の亢進. 2017 年度 生命科学系学会合同年次大会 (第 40 回日本分子生物学会年会, 第 90 回日本生化学会大会) (神戸, 2017.12)
- (8) 岡田和之, 高倉勇気, 岩澤脩斗, 竹洞裕貴, 本田拓也, 森井真理子, 山口直人, 山口憲孝. TEA domain transcription factor の転写共役因子の分子機能解析. 2017 年度 生命科学系学会合同年次大会 (第 40 回日本分子生物学会年会, 第 90 回日本生化学会大会) (神戸, 2017.12)
- (9) 竹洞裕貴, 岩澤脩斗, 高倉勇気, 岡田和之, 本田拓也, 森井真理子, 山口直人, 山口憲孝. 上皮間葉転換関連因子の細胞内代謝変化における役割. 2017 年度 生命科学系学会合同年次大会 (第 40 回日本分子生物学会年会, 第 90 回日本生化学会大会) (神戸, 2017.12)

(10) 帯刀 隆, 本田拓也, 森井真理子, 岩澤脩斗, 鈴木 亘, 山口憲孝, 山口直人. 核内 c-Abl による転写因子 NFYA のチロシンリン酸化の解析. 2017 年度 生命科学系学会合同年次大会 (第 40 回日本分子生物学会年会, 第 90 回日本生化学会大会) (神戸, 2017.12)

(11) 平田健介, 山田千愛, 安齋絵里菜, 柴崎美里, 本田拓也, 森井真理子, 山口直人, 山口憲孝. 乳がん細胞における TGF-beta シグナルの阻害機構の解析. 2017 年度 生命科学系学会合同年次大会 (第 40 回日本分子生物学会年会, 第 90 回日本生化学会大会) (神戸, 2017.12)

(12) 鈴木 亘, 本田拓也, 平田健介, 高倉勇気, 赤津亜希, 安藤充岐, 山口憲孝, 山口直人. オルガネラ膜に局在する c-Src による LC3 量の変化. 第 39 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム (金沢, 2017.10)

(13) 安藤充岐, 本田拓也, 高倉勇気, 鈴木 亘, 帯刀 隆, 赤津亜希, 山口憲孝, 山口直人. zinc finger 型転写因子のチロシンリン酸化による機能制御. 第 61 回日本薬学会関東支部大会 (東京, 2017.9)

(14) 高倉勇気, 山口憲孝, 本田拓也, 森井真理子, 幸 龍三郎, 山口直人. チロシンキナーゼ ALK<sup>ATI</sup> によるクロマチン構造変換. 第 61 回日本薬学会関東支部大会 (東京, 2017.9)

(15) 徳武友香, 赤津亜希, 中村怜央, 高倉勇気, 帯刀 隆, 安藤充岐, 山口憲孝, 山口直人. 核内 c-Abl によるチロシンリン酸化を介したヒストン修飾変化の観察. 第 61 回日本薬学会関東支部大会 (東京, 2017.9)

(16) 平田健介, 山田千愛, 安齋絵里菜, 柴崎美里, 本田拓也, 森井真理子, 山口直人, 山口憲孝. 乳がん細胞における TGF-beta シグナル伝達の阻害因子の解析. 平成 29 年度日本生化学会関東支部例会 (東京, 2017.6)

(17) 岡田和之, 岩澤脩斗, 竹洞裕貴, 本田拓也, 森井真理子, 山口直人, 山口憲孝. TEA domain transcription factor の転写共役因子の解析. 第 137 回日本薬学会年会 (仙台, 2017.3)

(18) 山口憲孝, 中山祐治, 山口直人. エストロゲン依存性乳癌細胞のタモキシフェン耐性獲得における NF-kB 経路の役割. 第 137 回日本薬学会年会 (仙台, 2017.3)

(19) Morinaga T, Yamaguchi N-t, Tagawa M, and Yamaguchi N. Cell adhesion changes the localization of Lyn tyrosine kinase. The 2016 Annual Meeting of American Society for Cell Biology (ASCB) (San Francisco, California, U.S.A., 2016.12)

(20) 安齋絵里菜, 山口憲孝, 山田千愛, 柴崎美里, 平田健介, 森井真理子, 山口直人. 乳がん細胞における FOXA1 の上皮間葉転換抑制機能. 第 39 回日本分子生物学会年会 (横浜, 2016.11)

(21) 山口憲孝, 中山祐治, 山口直人. エストロゲン依存性乳癌細胞のタモキシフェン耐性獲得機構の解析. 第 39 回日本分子生物学会年会 (横浜, 2016.11)

(22) 山田千愛, 山口憲孝, 柴崎美里, 安齋絵里菜, 山口直人. エストロゲンシグナルにおける FoxA1 のチロシンリン酸化を介した機能制御. 第 39 回日本分子生物学会年会 (横浜, 2016.11)

(23) 鈴木 亘, 本田拓也, 高倉勇氣, 赤津亜希, 安藤充岐, 山口憲孝, 山口直人. Src 型チロシンキナーゼによるオートファゴソーム膜タンパク質 LC3 の量的変動. 第 38 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム (名古屋, 2016.11)

(24) 幸 龍三郎, 帯刀 隆, 山口憲孝, 眞鍋一郎, 山口直人. TGF-beta シグナルにおける核内 c-Abl チロシンキナーゼの役割. 第 89 回日本生化学会大会 (仙台, 2016.9)

(25) 岡田和之, 九鬼和雅, 阿蘇拓也, 岩澤脩斗, 山口憲孝, 山口直人. TGF-beta における転写共役因子のチロシンリン酸化による制御解析. 第 60 回日本薬学会関東支部大会 (東京, 2016.9)

(26) 安齋絵里菜, 山口憲孝, 山田千愛, 柴崎美里, 平田健介, 森井真理子, 山口直人. 乳がん増殖因子 FOXA1 と上皮間葉転換の関連性. 第 15 回次世代を担う若手ファーマ・バイオフォーラム 2016 (大阪, 2016.9)

(27) 帯刀 隆, 本田拓也, 森井真理子, 岩澤脩斗, 鈴木 亘, 山口憲孝, 山口直人. 核内 c-Abl の新規チロシンリン酸化基質の解析. 第 15 回次世代を担う若手ファーマ・バイオフォーラム 2016 (大阪, 2016.9)

(28) Honda T, Suzuki K, Morii M, Soeda S, Abe K, Yamaguchi C, Kubota S, Aoyama K, Nakayama Y, Yamaguchi N-t, and Yamaguchi N. The effect of the oncogenic v-Src on cell cycle progression. The 7th EMBO meeting 2016 (Manheim, Germany, 2016.9)

(29) 高倉勇氣, 山口憲孝, 幸 龍三郎, 山口直人. ALK チロシンキナーゼの核局在の解析. 第 17 回 Pharmaco-Hematology シンポジウム (東京, 2016.9)

(30) 柴崎美里, 山口憲孝, 久保田 翔, 青山和正, 中條暖奈, 山口弘美, 山口直人. c-Abl は FOXA1 のチロシンリン酸化を介してエストロゲンシグナルを増強する. 第 136 回日本薬学会年会 (横浜, 2016.3)

(31) 中村怜央, 山口憲孝, 柴崎美里, 中條暖奈, 阿蘇拓也, 山口直人. c-Abl による bHLH 転写制御因子のチロシンリン酸化の役割. 第 136 回日本薬学会年会 (横浜, 2016.3)

(32) Morii M, Kubota S, Honda T, Aoyama K, Yuki R, Kometani S, Yamaguchi N-t, and Yamaguchi N. Search for a tyrosine-phosphorylated protein involved in Src-mediated antiapoptosis. The 2016 Gordon Research Seminar on DNA Damage, Mutation and Cancer (Ventura, California, U.S.A., 2016.3)

(33) Yamaguchi N-t, Shibasaki M, Yamada C, Anzai R, and Yamaguchi N. Involvement of tyrosine phosphorylation of the pioneer transcription factor FoxA1 in the estrogen signaling. The 2016 Keystone Symposia on

Molecular and Cellular Biology, Nuclear Receptors (Snowbird, Utah, U.S.A., 2016.1)

(34) 幸 龍三郎, 山口憲孝, 帯刀 隆, 青山和正, 久保田 翔, 山口直人. c-Abl によるチロシンリン酸化シグナルを介した TGF-beta シグナル調節機構の解析. BMB2015 (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) (神戸, 2015.12)

(35) 盛永敬郎, 多田裕司, 巽 浩一郎, 田川雅敏, 山口直人. 浮遊培養下ではコレステロールの内化が Lyn 活性化を誘導する. 第 74 回日本癌学会学術総会 (名古屋, 2015.10)

(36) 榎本杏子, 米谷詩織, 森井真理子, 平田健介, 佐藤里香, 阿蘇拓也, 山口憲孝, 山口直人. 紡錘体結合性タンパク質のチロシンリン酸化による局在制御の解析. 第 14 回次世代を担う若手ファーマ・バイオフォーラム 2015 (千葉, 2015.9)

〔図書〕(計 1 件)

(1) 山口直人 他, 日本応用酵素協会誌 No51, 2016、公益財団法人日本応用酵素協会、チロシンリン酸化酵素の細胞内局在と核内チロシンリン酸化基質の機能、2017、137. ISSN: 0913-3348. CODEN: NOKKEL.

〔産業財産権〕

取得状況 (計 2 件)

(1) 名称: 成長因子に誘発されるユークロマチン化(euchromatinization)に必要な、SRC-ファミリーチロシンキナーゼの核局在  
発明者: 山口直人  
権利者: 国立大学法人 千葉大学  
種類: 特許  
番号: 特許第 5733734 号  
取得年月日: 2015 年 4 月 24 日  
国内外の別: 国内

(2) 名称: Reagent kit having acidified polyethylenediamine for introducing nucleic acids into cells  
発明者: Naoto Yamaguchi, Yasunori Fukumoto  
権利者: National University Corporation Chiba University  
種類: US Patent  
番号: US 9, 249, 417 B2  
取得年月日: Feb 2, 2016  
国内外の別: 国外

〔その他〕

千葉大学薬学研究院ホームページ  
<http://www.p.chiba-u.jp/lab/maku/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山口直人 (YAMAGUCHI, Naoto)  
千葉大学・大学院薬学研究院・教授  
研究者番号: 00166620

(2) 研究分担者

山口憲孝 (YAMAGUCHI, Noritaka)  
千葉大学・大学院薬学研究院・准教授  
研究者番号: 80399469