

令和元年6月13日現在

機関番号：34310

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H03265

研究課題名(和文) プロテアソームの発現機構の解明とアンチエイジングへの応用

研究課題名(英文) Molecular analysis of the proteasome gene expression and its application to anti-aging.

研究代表者

小林 聡 (KOBAYASHI, AKIRA)

同志社大学・生命医科学部・教授

研究者番号：50292214

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：体を構成する細胞は様々な恒常性維持機構を発動することで、健康維持・アンチエイジングをもたらしている。その恒常性維持機構の1つとして、細胞内で発現しているタンパク質の品質管理があげられる。今回の研究では、転写因子NRF1が、タンパク質品質管理において重要な機能をもつプロテアソームの発現を制御するとともに、異なるタンパク質分解システムであるオートファジーも制御していることを発見した。またNRF1関連因子であるNRF3はPOMPと呼ばれるタンパク質を発現誘導することで、20Sプロテアソームを活性化し細胞の老化に関わるタンパク質を分解していることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細胞のタンパク質品質管理に関わるタンパク質分解酵素プロテアソームが、どのように発現するのか?というメカニズムについては、これまで長く不明であった。今回の研究の学術的な意義は、(1) NRF1と呼ばれるタンパク質が制御し、さらにオートファジーにも関与すること、そして(2) 関連因子NRF3も異なるタンパク質分解経路に関わることを発見したことにある。本研究成果の社会的意義は、この知見にもとづいてNRF1あるいはNRF3を活性化する方法を開発すれば、細胞の恒常性の維持によるアンチエイジング法につながる点にある。

研究成果の概要(英文)：Cells, which are small units of our body, has multiple regulatory systems to sustain its homeostasis. Protein homeostasis (i.e. proteostasis) is one of such regulatory mechanisms. We discovered that a transcription factor NRF1 (NFE2L1) regulates not only Proteasome that is a crucial proteolysis enzyme, but also Autophagy that is another protein degradation system. In addition, we found that NRF1-related transcription factor NRF3 (NFE2L3) regulates gene expression of POMP as protein chaperon, thereby activating 20S proteasome that degrades cellular proteins related to ageing.

研究分野：分子生物学

キーワード：タンパク質恒常性 アンチエイジング 老化 遺伝子発現 プロテアソーム

1. 研究開始当初の背景

老化の原因として、加齢に応じたタンパク質分解酵素プロテアソームの機能低下があげられる。プロテアソームが機能低下すると、細胞内に変性タンパク質が蓄積し、その機能が破綻する。したがってプロテアソーム活性あるいは発現を維持できれば老化予防(アンチエイジング)が可能になる。しかしながら、これまでプロテアソームの発現機構やその転写因子すら解明できていなかった。最近申請者らは、転写因子 Nrf1 がプロテアソームの誘導的発現を制御していることを見出し(Tsuchiya Y. (2011) Mol Cell Biol)、研究のきっかけを掴んだ。

2. 研究の目的

本研究では、(1)プロテアソームの構成的・誘導的発現機構と(2)細胞のアンチエイジングにつながる NRF1 によるタンパク質恒常性機構の全容解明を目的とする。

3. 研究の方法

(1) プロテアソームの構成的・誘導的発現

プロテアソーム遺伝子群の発現に関わる転写因子 NRF1 と NRF3 をヒト大腸がん細胞 HCT116 において RNA 干渉法によりノックダウンし、細胞のプロテアソーム遺伝子の構成的発現、つまり mRNA 発現をリアルタイム PCR で、プロテアソーム活性を ZsGreen プローブにより検出する。プロテアソーム遺伝子の誘導的発現に関しては、プロテアソーム阻害剤 MG132 処理することで、NRF1 ないし NRF3 による発現誘導を上記の方法により解析する。

(2) NRF1 によるタンパク質恒常性維持機構の全容解明

NRF1 によるタンパク質恒常性維持機構の全容を解明するために、NRF1 が発現制御する標的遺伝子をゲノムワイドに同定することを試みる。方法としては、NRF1 を認識する抗体を用いたクロマチン免疫沈降シークエンス(ChIP-seq)解析とマイクロアレイ解析によるデータをバイオインフォマティクス解析で統合する。これらの解析から抽出された NRF1 標的遺伝子候補をさらに吟味するために、NRF1 ノックダウンにより各標的遺伝子候補の発現への影響をリアルタイム PCR で検証する。機能解析については細胞ないし生化学的手法に吟味する。

4. 研究成果

(1) プロテアソームの構成的・誘導的発現機構の解明

① NRF1 と NRF3 はガン細胞においてプロテアソームの構成的発現を制御する

細胞内のユビキチン化タンパク質を分解する 26S プロテアソームは、33 遺伝子から構成されている。そしてプロテアソーム阻害時に NRF1 は、このほぼ全てのプロテアソーム遺伝子群を誘導することで、その活性低下を補完することを、海外の 2 つのグループと当研究室が明らかにしている(Steffan J. (2010) Mol Cell, Radhakrishnan SK. (2010) Mol Cell, Tsuchiya Y. (2011) Mol Cell Biol)。一方、NRF1 は 6 つの転写因子から構成される CNC ファミリーに属しており、その中で NRF1 は NRF3 とアミノ酸配列の相同性が高い。そこで NRF1 と NRF3 が協調的にプロテアソーム遺伝子発現を制御しているという仮説を立て、構成的なプロテアソーム発現における関与を解析した。

まず NRF1 あるいは NRF3 を単独に siRNA によりノックダウンさせたところ、プロテアソーム活性が減弱することを見出した。そこでさらに NRF1 と NRF3 を同時にノックダウンさせたところ、著しくプロテアソーム活性が低下することを発見した。この結果はヒト大腸がん由来 HCT116 細胞における構成的なプロテアソーム活性は、NRF1 と NRF3 が協調的に制御していることを強く示唆する。

② NRF3 による NRF1 タンパク質の翻訳抑制機構の発見

NRF1 と NRF3 によるプロテアソームの構成的発現機構の詳細を解析するために、まず NRF1 あるいは NRF3 ノックダウンによる各タンパク質の発現レベルについてウエスタンブロットで解析した。NRF1 ノックダウンでは HCT116 細胞の内在性 NRF3 タンパク質の発現レベルに影響はなかった。しかし大変興味深いことに、NRF3 ノックダウンによって NRF1 タンパク質の発現レベルが著しく増加することを見出した。

③ NRF3 は NRF1 タンパク質の翻訳を制御する

上記の知見は、NRF3 による NRF1 制御機構として以下の 3 つのメカニズムの存在を示唆している。すなわち NRF3 による (a) NRF1 の mRNA の安定性、(b) NRF1 タンパク質の安定性、そして (c) NRF1 タンパク質の翻訳である。これらの可能性について詳細に解析した。

まず (a) については、NRF3 ノックダウンにより NRF1 mRNA の発現レベルに変動がなかった。さらに (b) についても、NRF1 タンパク質の安定性をサイクロヘキシミド追跡実験で解析したところ、NRF3 ノックダウンによる変動は確認されなかった。以上の結果から、(a) と (b) の可能性は否定された。

最後に (c) の可能性の検討として、NRF1 タンパク質の翻訳状態もモニターするために、NRF1 mRNA 上のポリソームをグリセロール密度勾配遠心で解析した。その結果、NRF3 ノックダウンにより NRF1 mRNA のポリソーム画分の顕著な増加が見られた。一方、NRF1 以外の mRNA からの翻訳は亢進していないことも確認した。以上の結果は、NRF3 ノックダウンにより NRF1 タンパク質の翻訳が活性化していること、つまり NRF3 は未知な遺伝子を誘導することで NRF1 タンパク質の

翻訳を抑制していることを強く示唆する。

④ NRF3 は翻訳制御因子 CPEB3 を誘導することで NRF1 の翻訳を抑制する

上記解析から NRF3 標的遺伝子が NRF1 の翻訳を特異的に抑制していることを見出した。この NRF3 標的遺伝子を同定するために、マイクロアレイ解析を行った。NRF3 ノックダウンにより発現低下する遺伝子群の中で、翻訳に関わる因子を調べたところ、CPEB3 (cytoplasmic polyadenylation element-binding protein 3)を見出した。また CPEB3 遺伝子の制御領域には、NRF3 が結合する ARE 配列 (抗酸化物質応答配列) が種間で保存されていることを見出した。さらに CPEB3 が結合して翻訳を抑制する CPE 配列が NRF1 mRNA の 3' 非翻訳領域に存在することも見出した。以上の知見は、NRF3 が CPEB3 を発現誘導することで、NRF1 タンパク質の翻訳を抑制することを強く示唆した。この可能性について詳細に検討した。

まず NRF3 ノックダウンにより、CPEB3 の発現が低下することを確認した。また CPEB3 を siRNA でノックダウンすると、NRF1 タンパク質の発現レベルが増加した。さらに NRF1 mRNA の 3' 非翻訳領域に存在する CPE 配列に変異を導入すると、NRF1 タンパク質の発現が上昇することを確認した。

上記知見から、NRF1 と NRF3 はガン細胞におけるプロテアソームの構成的発現を制御していること、NRF3 は NRF1 の翻訳を抑制していることを見出した (投稿準備中)。これら制御機構の存在は、細胞におけるタンパク質恒常性維持に多く関わり、ひいては細胞のアンチエイジングをもたらししていると考えられる。

(2) NRF1 によるタンパク質恒常性維持機構の全容解明

① タンパク質恒常性に関わる NRF1 標的遺伝子のゲノムワイド解析

NRF1 にはプロテアソーム発現以外に、タンパク質恒常性維持につながる生理機能はないのだろうか? この問題を解決する目的で、NRF1 が発現制御する標的遺伝子をゲノムワイドに同定する ChIP-seq 解析とマイクロアレイ解析、そして各データを統合するバイオインフォマティクス解析を行った。

まず ChIP-seq 解析により、NRF1 がゲノム上に結合している領域として 4444 カ所を同定した。これら遺伝子座の多くは、これまでの我々の解析結果を支持するように、プロテアソーム遺伝子群であることがわかった。またマイクロアレイ解析で、NRF1 依存的な発現変動を示す遺伝子として 1344 遺伝子を見出した。この両者解析で共通する遺伝子は、272 遺伝子であった。この 272 遺伝子の生理機能をパスウェイ解析ソフト KEGG により解析した結果、細胞接着、細胞周期、アクチン重合制御に関わる遺伝子群とともに、オートファジー関連因子が濃縮されていることを見出した。オートファジーは、ユビキチン-プロテアソーム系とならんで、細胞のタンパク質恒常性維持に大きく関わるタンパク質分解システムである。したがって、このオートファジーに関わる NRF1 標的遺伝子候補群に、新たな NRF1 によるタンパク質恒常性機構につながるヒントが隠されている。そこで、この遺伝子群をつぶさに解析した結果、選択的オートファジーに関わる GABARAPL1 の同定に成功した。

② 新たな NRF1 標的候補遺伝子として発見された GABARAPL1 とは?

オートファジーはユビキチン-プロテアソーム系とならぶタンパク質分解系であり、細胞内のタンパク質恒常性の維持に関わる。研究当初、オートファジーは飢餓に対する細胞内タンパク質の自食作用と考えられてきたが、研究の発展とともに、ミトコンドリアなどのオルガネラをバルクで分解することなども解明されつつある。さらに大きな進展としては、非特異的なタンパク質分解だけではなく、タンパク質特異的な分解、つまり選択的オートファジーがあることがわかりつつある。この選択的オートファジーに関わるのが、ATG8 ファミリー因子群であり、GABARAPL1 はそのファミリーに属する因子である (Schaaf MN. (2016) FASEB J.). GABARAPL1 の生理機能に関しては、(A) オートファゴソームの隔離膜の伸長、(B) ミトコンドリアの分解するマイトファジー、(C) 肝臓においてグリコーゲンを分解するグリコファジーに関わることが報告されている。しかし、これら知見は十分な追試を経ておらず、確立されたものとは言い難い。

③ NRF1 は GABARAPL1 遺伝子の発現を誘導する

そこで NRF1 が実際 GABARAPL1 遺伝子を直接発現誘導しているか、解析を行った。まず GABARAPL1 遺伝子座に NRF1 が認識する ARE 配列 (抗酸化物質応答配列) が様々な動物種間で高く保存されていることを確認した。さらに NRF1 がこの ARE 配列に結合していることを、クロマチン免疫沈降実験で証明した。

NRF1 が GABARAPL1 遺伝子の発現を誘導することを確認するために、ヒト大腸がん由来 HCT116 細胞において RNA 干渉法を用いて NRF1 をノックダウンした。その結果、GABARAPL1 遺伝子の発現が顕著に低下することをリアルタイム PCR で同定した。以上の結果から、NRF1 は GABARAPL1 を誘導することで、選択的オートファジーを制御していることを強く示唆した。

以上の結果から、NRF1 は選択的オートファジーに関わる GABARAPL1 遺伝子の発現を制御していることを発見した。今後、重要なことは「NRF1 が GABARAPL1 を介したタンパク質恒常性維持しているか?」あるいは「GABARAPL1 によるマイトファジーに関わるのか?」という問題である。現在解析を行っているが、これら仮説はどちらも細胞老化に強く関与するため、本研究における中心的な目標である「新たなアンチエイジング法の確立に向けたタンパク質恒常性維持機構の全容解明」につながることを期待される。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 7 件)

- ① Sekine H, Okazaki K, Kato K, Alam MM, Shima H, Katsuoka F, Tsujita T, Suzuki N, **Kobayashi A**, Igarashi K, Yamamoto M, Motohashi H. (2018) O-GlcNAcylation Signal Mediates Proteasome Inhibitor Resistance in Cancer Cells by Stabilizing NRF1. *Mol Cell Biol.* 38, e00252-18. 査読有
- ② Chowdhury, AM. M. A., Katoh, H., Hatanaka, A., Iwanari, H., Nakamura, N., Hamakubo, T., Natsume, T., **Waku, T.**, **Kobayashi A.** (2017) Multiple regulatory mechanisms of the biological function of NRF3 (NFE2L3) control cancer cell proliferation. *Sci. Rep.* 7, 12494. 査読有
- ③ Ito Y. Tsukagoshi K, **Kobayashi A.** (2017) Denaturation of DNA in ternary mixed solution of water/hydrophilic/hydrophobic organic solvent. *J Anal Sci, Method Instrum.* 7, 40-46. 査読有
- ④ Yamagata K, and **Kobayashi A.** (2017) The cysteine-rich domain of TET2 binds preferentially to mono- and dimethylated histone H3K36. *J Biochem.* 161, 327-330. 査読有
- ⑤ Taniguchi, H., Okamuro, S., Kohji, M., **Waku, T.**, Kubo, K., Hatanaka, A., Sun, Y., A M Chowdhury, AM A., Fukamizu, A., **Kobayashi, A.** (2017) Possible roles of the transcription factor Nrf1 (NFE2L1) in neural homeostasis by regulating the gene expression of deubiquitinating enzymes. *Biochem Biophys Res Commun.* 484, 176-183. 査読有
- ⑥ Fukagai, K., **Waku, T.**, Chowdhury, AM., Kubo, K., Matsumoto, M., Kato, H., Natsume, T., Tsuruta, F., Chiba, T., Taniguchi, H., **Kobayashi, A.** (2016) USP15 stabilizes the transcription factor Nrf1 in the nucleus, promoting the proteasome gene expression. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016 478, 363-370. 査読有
- ⑦ **Waku, T.**, Nakajima, Y., Yokoyama, W., Nomura, N., Kako, K., **Kobayashi, A.**, Shimizu, T., Fukamizu, A. (2016) NML-mediated rRNA base methylation links ribosomal subunit formation to cell proliferation in a p53-dependent manner. *J Cell Sci.* 129, 2382-2893. 査読有

[学会発表] (計 32 件)

- ① 転写因子 NRF3 (NFE2L3) は 20S プロテアソームアッセムブリを亢進して腫瘍増大に寄与する. **和久 剛**、**村田 茂穂**、**小林 聡**. 第 41 回日本分子生物学会年会 パシフィコ横浜 2018 年 11 月 28 日-30 日 (ポスター)
- ② 転写因子 NFE2L3 (NRF3) は in vitro においてがん細胞の浸潤と遊走を促進する. **廣瀬 修平**、**谷 美里**、**和久 剛**、**小林 聡**. 第 41 回日本分子生物学会年会 パシフィコ横浜 2018 年 11 月 28 日-30 日 (ポスター)
- ③ 転写因子 NRF1 と NRF3 の翻訳制御を介した新たなプロテアソーム活性調節メカニズムの解明. **片山 寛之**、**平岡 都**、**和久 剛**、**小林 聡**. 第 41 回日本分子生物学会年会 パシフィコ横浜 2018 年 11 月 28 日-30 日 (ポスター)
- ④ 転写因子 NRF3 (NFE2L3) によるがん細胞の脂質代謝制御の可能性. **田村 奈都子**、**萩原 透**、**和久 剛**、**小林 聡**. 第 41 回日本分子生物学会年会 パシフィコ横浜 2018 年 11 月 28 日-30 日 (ポスター)
- ⑤ ストレス応答性転写因子 NRF3 の 20S プロテアソーム活性化による新たな発ガン機構. **小林 聡**、**和久 剛**. 第 13 回臨床ストレス応答学会大会 小樽 2018 年 10 月 26-27 日 (口頭発表)
- ⑥ プロテオスタシスの破綻による新たな腫瘍増大メカニズム. **和久 剛**、**小林 聡**. 第 77 回日本癌学会学術総会 大阪国際会議場 2018 年 9 月 27-29 日 (ポスター)
- ⑦ プロテオスタシスの破綻による新たな腫瘍増大メカニズム. **和久 剛**、**小林 聡**. 第 91 回日本生化学会大会 京都国際会議場 2018 年 9 月 24-26 日 (ポスター)
- ⑧ 大腸ガン細胞における NRF3 遺伝子の発現誘導メカニズムの解明. **青野 菜**、**和久 剛**、**筆宝 義隆**、**小林 聡**. 第 91 回日本生化学会大会 京都国際会議場 2018 年 9 月 24-26 日 (口頭発表、ポスター)
- ⑨ プロテアソーム制御因子の翻訳制御を介したタンパク質分解調節メカニズムの解明. **片山 寛之**、**和久 剛**、**小林 聡**. 第 91 回日本生化学会大会 京都国際会議場 2018 年 9 月 24-26 日 (口頭発表、ポスター)
- ⑩ 腫瘍増大に寄与するプロテオスタシス制御機構. **和久 剛**、**小林 聡**. 第 6 回がんと代謝研究会 奄美大島 2018 年 5 月 10-11 日 (ポスター)
- ⑪ トランスクリプトーム解析による転写因子 NRF1 のがん細胞における機能解明. **畠中 惇至**、**和久 剛**、**渡辺 亮**、**小林 聡**. 第 6 回がんと代謝研究会 奄美大島 2018 年 5 月 10-11 日 (ポスター)

- ⑫ 大腸がんの細胞増殖を制御する β -catenin-NRF3-20S プロテアソーム経路. 小林 聡、青野 菜、Chowdhury AM Masudul、畠中 惇至、筆宝義隆、和久 剛. 第 6 回がん代謝研究会 奄美大島 2018 年 5 月 10-11 日 (ポスター)
- ⑬ 構成的プロテアソーム活性の転写因子 NRF1 と NRF3 による協調的制御の可能性. 片山 寛之、鎌田 七海、和久 剛、小林 聡. ConBio2017 神戸ポートアイランド 2017 年 12 月 6-9 日 (ポスター). 転写因子 NRF3 (NFE2L3) は 20S プロテアソームの活性亢進を介して腫瘍増大に寄与する
- ⑭ 和久 剛、糀 美早紀、鎌田 七海、辰巳 千夏、畠中 惇至、小林 聡. ConBio2017 神戸ポートアイランド 2017 年 12 月 6-9 日 (ポスター)
- ⑮ 転写因子 NRF3 (NFE2L3) は TGF- β /SMAD シグナルを制御する. 廣瀬 修平、和久 剛、小林 聡. ConBio2017 神戸ポートアイランド 2017 年 12 月 6-9 日 (ポスター)
- ⑯ 転写因子 NRF3 (NFE2L3) を過剰発現するヒト肺がん細胞 H1299 を用いたマウス移植解析. 糀 美早紀、和久 剛、小林 聡. ConBio2017 神戸ポートアイランド 2017 年 12 月 6-9 日 (ポスター)
- ⑰ HIV-1 プロテアーゼ阻害剤による転写因子 NRF3 を標的とした新たな抗がん作用機構. 畠中 惇至. 第 57 回生命科学夏の学校、滋賀県高島市 白浜荘 2017 年 9 月 1-3 日
- ⑱ HIV-1 プロテアーゼ阻害剤による転写因子 NRF3 を標的とした新たな抗がん作用機構. 畠中 惇至、行武拓哉、糀 美早紀、和久 剛、小林 聡. 第 22 回日本病態プロテアーゼ学会学術集会、千里ライフセンター 2017 年 8 月 11-12 日
- ⑲ 転写因子 NRF3 は 20 プロテアソーム活性亢進を介してガン細胞の増殖を亢進する. 鎌田七海、糀 美早紀、和久 剛、小林 聡. 第 64 回 日本生化学会近畿支部会、大阪大学豊中キャンパス 2017 年 5 月 27 日
- ⑳ 遺伝子発現の変調によるガン進展メカニズム解明. 和久 剛. 第五回 四私大合同生命科学シンポジウム ”数理・情報による生命科学の新たな潮流” 関西学院 2017 年 3 月 7 日
- ㉑ トランスクリプトームデータを用いた相関解析によるガン関連遺伝子群の同定. 孫 宜蒙. 第五回 四私大合同生命科学シンポジウム ”数理・情報による生命科学の新たな潮流” 関西学院 2017 年 3 月 7 日
- ㉒ 転写因子 NRF3 はプロテアソーム発現亢進を介して p53 依存的なガン抑制シグナルを阻害する. 和久 剛、小林 聡. 転写研究会・新学術領域「転写サイクル」共催 冬の若手ワークショップ 2017. 一宮シーサイドオーツカ 2017 年 1 月 30 日-2 月 1 日
- ㉓ エピジェネティック制御因子 HCF-1 を介した転写因子 NRF1 のプロテアソーム発現機構の解析. 松本麻莉子、山形一行、北川大祐、谷口浩章、土谷佳樹、小林 聡. 第 39 回日本分子生物学会年会 横浜 2016 年 11 月 30 日-12 月 2 日 (ポスター)
- ㉔ 転写因子 NRF3 はガン細胞の 20S プロテアソーム発現を制御する. 鎌田七海、畠中 惇至、糀 美早紀、和久 剛、小林 聡. 第 39 回日本分子生物学会年会 横浜 2016 年 11 月 30 日-12 月 2 日 (ポスター)
- ㉕ 転写因子 NRF3 によるガン細胞におけるプロテアソーム発現機構. 田中裕也、○鎌田七海、和久 剛、小林 聡. 第 89 回日本生化学会大会 仙台 2016 年 9 月 25-27 日
- ㉖ 転写因子 NRF1 の活性化メカニズムにおけるシグナルペプチダーゼ SEC11A の機能解析. 畠中 惇至、和久 剛、谷口浩章、小林 聡. 第 89 回日本生化学会大会 仙台 2016 年 9 月 25-27 日
- ㉗ 転写因子 NRF3 は p53 依存的なガン細胞の増殖抑制を阻害する. 和久 剛、加藤裕紀、渡辺 秀教、岩成宏子、辰巳千夏、畠中惇至、浜窪隆雄、小林 聡. 第 89 回日本生化学会大会 仙台 2016 年 9 月 25-27 日
- ㉘ 転写因子 NRF1 の OGT-HCF-1 複合体を介した分解制御機構. 関根弘樹、加藤幸一郎、福田愛菜、鈴木教郎、岡崎慶斗、Md. Morshedul Alam、辻田忠志、小林 聡、山本雅之、本橋ほづみ. 第 89 回日本生化学会大会 仙台 2016 年 9 月 25-27 日
- ㉙ Cysteine rich domain of TET2 protein as a reader of histone H3 K36 mono and di methylation. Kazuyuki Yamagata, Hiroshi Kimura, Akira Kobayashi and Yang Shi. 第 89 回日本生化学会大会 仙台 2016 年 9 月 25-27 日
- ㉚ 白血病で高頻度に変異の起こる TET2 の CR ドメインはヒストン修飾を認識する. 山形一行、木村宏、小林 聡、Yang Shi. 平成 28 年度新学術領域研究「学術研究支援基盤形成【先端モデル動物支援プラットフォーム】若手支援技術講習会 蓼科 平成 28 年 9 月 14-17 日
- ㉛ 白血病で高頻度に変異の起こる TET2 の CR ドメインはヒストン修飾を認識する. 山形一行、木村宏、小林 聡、Yang Shi. 第 4 回がん代謝研究会 2016 年 7 月 7, 8 日 鹿児島
- ㉜ The HRD1-NRF3 axis regulates the proliferation of colon cancer cells by inducing the UHMK1 gene expression. AM Masudul Azad Chowdhury, Hiroki Kato, Tsuyoshi Waku, Akira Kobayashi, Targeting Cancer: 81st Cold Spring Harbor Symposium. Cold Spring harbor, Jun 1-6, 2016.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 4 件)

名称：細胞抽出装置、細胞抽出プログラム及び細胞抽出方法
発明者：廣安知之、和久 剛、日和悟、小林 聡、藤井光央、廣瀬修平
権利者：同志社大学
種類：
番号：特願 2017-236063
出願年：2017 年 12 月 8 日
国内外の別： 国内

名称：抗 HIV 治療薬を利用した抗がん剤
発明者：和久 剛、小林 聡、畠中惇至
権利者：同志社大学
種類：
番号：特願 2017-087470
出願年：2017 年 4 月 26 日
国内外の別： 国内

名称：抗がん剤
発明者：和久 剛、小林 聡、加藤裕紀、糀美早紀、渡辺秀教
権利者：同志社大学
種類：
番号：PCT/JP2017/010445
出願年：2017 年 3 月 15 日
国内外の別： 国外

名称：抗がん剤
発明者：和久 剛、小林 聡、加藤裕紀、渡辺秀教
権利者：同志社大学
種類：
番号：特願 2016-230449
出願年：2016 年 11 月 28 日
国内外の別： 国内

○取得状況（計 0 件）

[その他]

ホームページ等 <https://akobayas.wixsite.com/genetic-code-lab>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：和久 剛
ローマ字氏名： **Tsuyoshi Waku**
所属研究機関名：同志社大学
部局名：生命医科学部
職名：助教
研究者番号（8桁）：40613584

研究分担者氏名：依馬正次
ローマ字氏名： **Masatsugu Ema**
所属研究機関名：滋賀医科大学
部局名：動物生命科学研究センター
職名：教授
研究者番号（8桁）：60359578

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：該当なし
ローマ字氏名：

※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。