

令和元年6月17日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H03293

研究課題名(和文) がん関連転写因子Runx1/CBF を標的とした活性制御薬物の研究

研究課題名(英文) Search for anti-leukemic drugs targeting the cancer-related transcription factor Runx1/CBFBeta

研究代表者

緒方 一博(Ogata, Kazuhiro)

横浜市立大学・医学研究科・教授

研究者番号：90260330

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,500,000円

研究成果の概要(和文)：がんの原因分子を標的とする薬剤を用いたがん分子標的治療は、様々ながんに対して延命効果を示している。しかし最も重要な原因分子の一種である転写因子の多くは、その対象となっていない。そこで我々は、急性白血病の発症・進展に関与する転写因子Runx1/CBF を対象とし、低分子阻害薬の開発を進めた。

本研究では、分子構造に基づきRunx1のDNA結合の制御部位に対して作用する化合物の探索を行い、複数種類の化合物がRunx1との結合を介してDNA結合を阻害することを確認した。さらにRunx1に変異を有する白血病細胞株において、これら化合物がRunx1の転写活性化能を抑制し、生存率を低下させることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

変異型の転写因子は、ドミナント・ネガティブな様式で転写制御異常を誘起し、細胞の分化異常やがん化の原因となり得る。そのため、変異分子を含んだ異常な複合体の形成要因となる分子間相互作用を標的とした阻害薬は有望な治療薬候補となる。我々は急性骨髄性白血病の発症に関わる主要な転写因子の一つであるRunx1のDNA結合活性における制御部位を分子構造解析と機能解析の結果から明らかにし、その領域を介してアロステリックな様式で作用し得るDNA結合阻害薬を複数見出した。今後、これら阻害薬の構造の最適化を目指す。これまでに転写因子を標的とした阻害薬の報告例は極めて少ないため、大きな波及効果を生むことを期待している。

研究成果の概要(英文)：The molecule targeted therapy has been shown to be effective against various cancers. One of the potential targets is a transcription factor because its mutation is known to be frequently involved in cancer development. However, few drugs targeting transcription factors have been available. We have aimed to develop anti-leukemic drugs targeting a transcription factor, Runx1. Runx1 is a master regulator of the blood cell development, and various mutations of Runx1 gene have frequently been found in acute myelogenous leukemia (AML) patients. We have searched for compounds that could destabilize the regulatory region of Runx1-DNA binding based on the molecular structure, and verified that some compounds have an ability to bind to Runx1 and inhibit DNA binding of Runx1. Furthermore, we have shown that these compounds could inhibit the transcriptional activation ability of Runx1 and decrease the cell-survival rate for the Kasumi-1 AML cells with the Runx1 mutation.

研究分野：生化学

キーワード：転写因子 転写制御 がん 創薬

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がんの原因分子を標的とする薬剤を用いた分子標的療法は、白血病や肺がん等の様々ながん治療にめざましい効果を上げている。しかしながら、分子標的療法の問題点として、顕著な効果が期待できるのは標的分子に異常が認められる症例に限られること、薬剤抵抗性が生じる可能性があること等が挙げられる。抗菌薬等でも同様の問題点が認められるが、作用点や作用機序の異なる薬剤を組み合わせることによって対処されており、がんに対する分子標的治療においても、異なる分子標的薬を併用するアプローチが効果的治療として考えられる。すなわち、がんの多くはシグナル分子と転写因子に複合変異を持っており、この場合それぞれの異常分子を標的とする分子標的薬の併用が重要であると考えられる。しかし、これまでの分子標的薬の多くはシグナル分子の一つであるリン酸化酵素の阻害薬に限られており、転写因子を標的とする薬剤開発の報告例は核内受容体を標的としたもの等わずかしかない。

転写因子の変異によるがん化のメカニズムとして、変異型転写因子がドミナント・ネガティブな様式で正常な別の転写因子とともに高次複合体をエンハンサー-DNA に形成することを発端として、遺伝子発現制御異常が生じることが推定される。従って、この異常な高次複合体の形成を回避する目的で、変異型転写因子の DNA 結合を阻害する薬剤が候補となるが、転写因子の DNA 結合活性が強いため(結合定数でリン酸化酵素と ATP との相互作用の 100-1000 倍程度)、拮抗阻害ではなくアロステリック阻害がアプローチの一つとして考えられる。我々の研究のモデル系である Runx1 は造血細胞の発生・分化を制御する転写因子であり、DNA 非結合性の転写因子 CBF とヘテロ二量体を形成して標的遺伝子エンハンサーに結合し、転写を制御する。CBF は Runx1 の DNA 結合を安定化する役割を担っており、Runx1 の機能において必須の因子である。Runx1 の分子変異は疾患と深く関わっており、例えば、急性骨髄性白血病でしばしば認められる t(8;21)転座では、転座によって生じた Runx1-ETO 融合タンパク質がドミナント・ネガティブな様式で正常な遺伝子発現を攪乱することによって引き起こされると考えられる。この Runx1-ETO 融合タンパク質をノックダウンすると増殖が抑制され、正常アレル産物である野生型 Runx1 を特異的にノックダウンするとアポトーシスが誘導されることが示され(Oren et al, 2013 Cell Rep)、Runx1 は白血病治療における標的分子として注目されている。

これまでの研究の準備状況としては、Runx1 等による転写制御機構の構造活性相関の解析を主眼に置き、モデル系として T 細胞抗原受容体 鎖遺伝子のエンハンサー上に形成されるエンハンソーム (Ets1-Runx1-CBF₂-DNA 四者複合体) の分子構造解析および各種変異体を用いた機能解析を行い、高次複合体の形成制御は転写因子の一部の限局した領域の安定性に依存することを明らかにした。具体的には DNA のリン酸骨格と転写因子の主鎖のアミド基との水素結合を中心とした狭い領域が多種転写因子複合体によってアロステリックに安定化されるかどうかによって制御されることが分かった (Shiina et al, 2015 J Mol Biol)。すなわち、この限局した領域は転写因子の DNA 結合における活性制御中心と考えられた。転写因子 Ets1 のリン酸化による DNA 結合阻害でも、リン酸化されたアミノ酸残基を含む領域が Ets1 の活性制御中心に作用することで DNA 結合を阻害することを計算科学により明らかにした (Kasahara et al, 2018 Nucleic Acids Res)。このように転写因子に共通して認められる活性制御中心に対して作用する化合物はアロステリックな様式で DNA 結合活性を阻害することが期待でき、効果的な転写因子の活性阻害薬候補になりうると考えられた。

2. 研究の目的

がん治療の新たな分子標的薬としての転写因子阻害薬の創出を目的として、転写因子の分子構造を基に活性制御中心を標的とした薬剤探索を目的とした。具体的には、急性骨髄性白血病において高頻度に分子変異が認められる転写因子 Runx1/CBF₂ を標的とし、Runx1/CBF₂ の DNA 結合をアロステリックな様式で阻害する化合物の探索を行い、得られた候補化合物と Runx1 との結合親和性の生化学解析や候補化合物による Runx1 の転写活性化能の阻害活性、および Runx1 の変異を有するがん細胞株に対する作用の評価等を行った。

3. 研究の方法

分子構造を基にした *in silico* スクリーニングを行う上で、効率化を目的として INTENDD 法(分子構造情報を基に 3D プリンターによって作製した分子模型を用いて、研究者の目により論理的にタンパク質上の化合物結合部位を決定する方法)を導入した。INTENDD 法を開発したインタープロテイン(株)との共同研究により、転写因子の活性制御中心を標的とした阻害薬の探索を試みた。まず、Runx1/CBF₂ ヘテロ二量体と DNA との複合体の 3D 分子模型を作製し、化合物が結合し得る分子ポケットの探索を行い、市販の低分子化合物ライブラリーから候補化合物を検索した。

化合物の活性評価として、候補化合物における Runx1 の DNA 結合阻害活性を指標としたスクリーニングを表面プラズモン共鳴 (SPR) 法により行った。さらに、Runx1 と候補化合物との結合親和性の測定をマイクロスケール熱泳動 (MST) 法を用いて行った。また、遺伝子転座によって生じる Runx1-ETO 融合タンパク質を発現する Kasumi-1 細胞等の白血病細胞を候補化合物の存在下で培養し、Runx1 による標的遺伝子のエンハンサー (GM-CSF エンハンサー) の活性化に対する化合物の影響のレポーター・ジーン・アッセイによる解析を行った。さらに、福島県立医科大

学血液内科学講座との共同研究により、化合物存在下での Kasumi-1 細胞株を含む数種類のがん細胞株の生存率を調べることで、化合物の抗がん活性を評価した。ここでは、MTT アッセイとよばれるミトコンドリアの呼吸活性を指標とした比色法により行った。さらに Runx1 の DNA 結合阻害活性をもつ候補化合物と Runx1 との相互作用を明らかにするため、Runx1 の DNA 結合ドメインの分子構造解析を行うとともに、Runx1 と候補化合物との共結晶化を試みた。

4. 研究成果

インタープロテイン (株) の協力のもと、INTENDD 法により、転写因子 Runx1 の DNA 結合における活性制御中心と想定され、かつ低分子化合物との特異的な結合が可能な領域を阻害薬の標的部位として選択した (図 1)。



図 1. 転写因子 CBF はアロステリックな様式で Runx1 の DNA 結合活性を強める

分子標的部位に焦点を絞った *in silico* スクリーニングの結果、Runx1 に対してアロステリックな様式で作用し得る DNA 結合阻害薬として、142 種類の候補化合物が得られた。SPR 法により測定した結果、そのうち 8 種類の化合物が Runx1 の DNA 結合を阻害した。Runx1 の DNA 結合阻害の強さを示す IC₅₀ は、5 種類の化合物で 10 μM 程度、3 種類の化合物では 1 μM 程度と計算された (図 2a, b)。

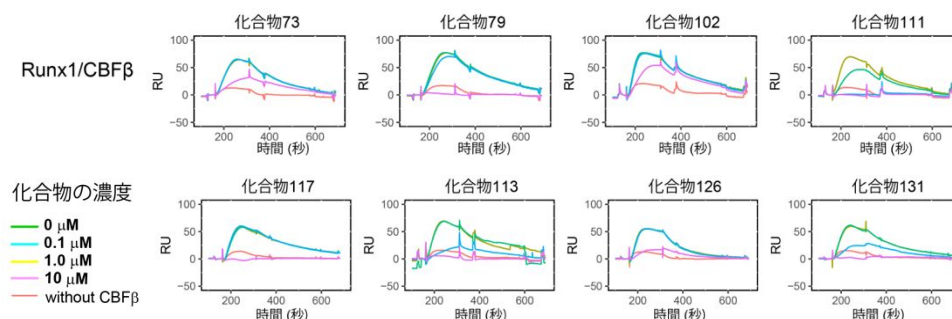


図 2a. Runx1/CBF と DNA との相互作用に対する候補化合物の作用についての SPR による評価

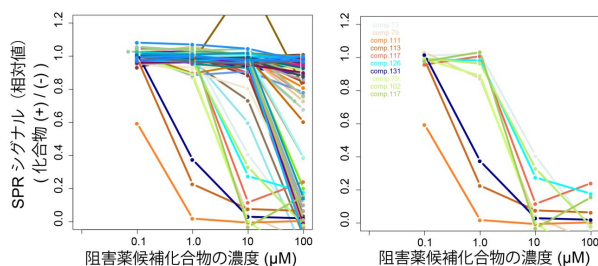


図 2b. Runx1/CBF の DNA 結合活性を指標とした候補化合物の SPR スクリーニング

MST を用いて低分子化合物と Runx1 との結合親和性を測定した結果、8 種類中 5 種類の化合物で解離定数が数十 nM ~ 数十 μM 程度と算出され、これらの化合物は Runx1 に対して強い親和性で相互作用することが示された (図 3)。これらの定量解析から、候補化合物の転写因子に対する結合の強さと DNA 結合の阻害の程度は明確な相関を示さないことが分かった。これは候補化合物がアロステリックな様式で作用していることを示唆するものである (図 4)。

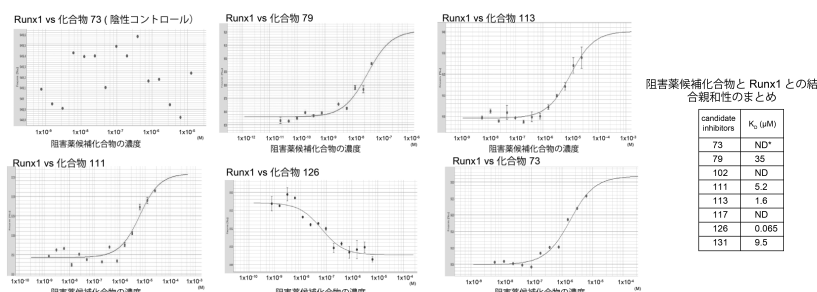


図 3. 候補化合物と Runx1 との結合親和性 (MST による定量評価)

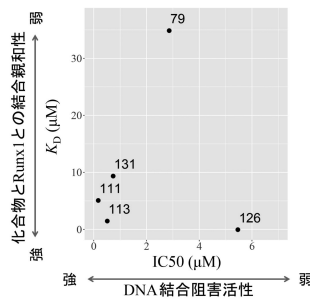


図 4. 候補化合物の Runx1-DNA 結合阻害活性と Runx1 結合親和性との関係

白血病細胞である Kasumi-1 細胞株における Runx1 による GM-CSF エンハンサーの活性化に対する化合物の作用をレポーター・ジーン・アッセイにより解析した結果、候補化合物の多くでレポーター遺伝子の転写を抑制した。また、候補化合物の存在下での Kasumi-1 細胞における細胞の生存率を MTT アッセイにより解析した結果、複数の化合物で細胞の生存率が、コントロール群に比べて有意に低下した。以上のように、INTENDD 法により探索した化合物についての *in vitro*, 及び *in vivo* の解析結果から、候補化合物が Runx1 の DNA 結合阻害活性、転写活性化阻害作用、および抗腫瘍作用を有することが考えられた。さらに、これら低分子化合物と Runx1 の相互作用の分子構造学的基盤を明らかにするため、Runx1-低分子化合物複合体の X 線結晶構造解析を試みたが、現時点では、低分子化合物を含む Runx1 複合体の結晶構造の解析には至っていない。複合体の結晶化が難航している原因の一つとして、結晶中で Runx1-低分子化合物複合体を不安定化する結晶パッキングが形成される可能性が考えられた。これまでに Runx1 単体の構造解析では 2 種類の結晶系 (空間群 C222, C222₁) を得ているが、これらとは異なる結晶パッキングをもつ結晶の調製を目的として、Maltose-binding protein (MBP)-Runx1 融合タンパク質単体の結晶構造解析も行った。今後、これらの結晶 (図 5) を用いて、低分子化合物の浸漬条件等の検討を行い、Runx1 と低分子化合物の相互作用を分子構造レベルで明らかにすることを目指している。さらに共同研究を行っているインタープロテイン(株)の協力のもと、Runx1-阻害薬複合体の分子構造に基づいて阻害化合物の構造をさらに最適化することを計画している。

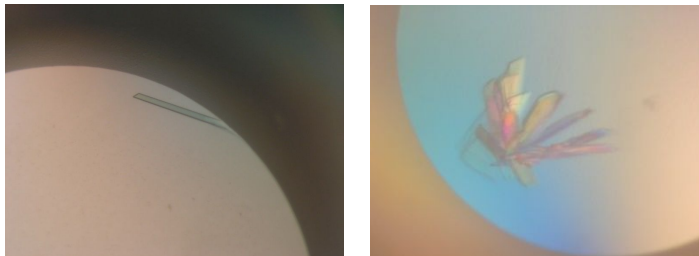


図 5. 候補化合物と Runx1 との共結晶化実験
Runx1 単体 (左)、MBP-Runx1 融合タンパク質 (右) の結晶を用いて、候補化合物の浸漬条件の検討を行う。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 27 件) 全て査読有

1. Uchiyama Y, Ogawa Y, et al. (15 名中 Shiina4 番目 Ogata13 番目): A novel GFI1B mutation at the first zinc finger domain causes congenital macrothrombocytopenia. *Br J Haematol*, 181(6): 843-847, 2018. doi: 10.1111/bjh.14710.
2. Miyake N, Ozasa S, et al. (12 名中 Shiina5 番目 Ogata11 番目): A novel missense mutation affecting the same amino acid as the recurrent PACS1 mutation in Schuurs-Hoeijmakers syndrome. *Clinical Genetics*, 93(4): 929-930, 2018. doi: 10.1111/cge.13105.
3. Kasahara K, Shiina M, Higo J, Ogata K, Nakamura H: Phosphorylation of an intrinsically disordered region of Ets1 shifts a multi-modal yields a specific interaction ensemble to among many multi-modal interactions an auto-inhibitory state. *Nucleic Acids Research*, 46(5): 2243-2251, 2018. doi: 10.1093/nar/gkx1297.
4. Iwama K, Iwata A, et al. (11 名中 Shiina3 番目 Ogata8 番目):: A novel mutation in SLC1A3 causes episodic ataxia. *J Hum Genet*, 63(2): 207-211, 2018. doi: 10.1038/s10038-017-0365-z.
5. Nakashima M, Kato M, et al. (19 名中 Shiina4 番目 Ogata17 番目): De novo Hotspot Variants in CYFIP2 Cause Early-Onset Epileptic Encephalopathy. *Ann Neurol*, 83(4): 794-806, 2018. doi: 10.1002/ana.25208.
6. Mizuguchi T, Nakashima M, et al. (22 名中 Shiina7 番目 Ogata12 番目):: Loss-of-function and gain-of-function mutations in PPP3CA cause two distinct disorders. *Hum Mol Genet*, 27(8): 1421-1433, 2018. doi: 10.1093/hmg/ddy052.
7. Suzuki T, Behnam M, et al. (15 名中 Shiina5 番目 Ogata12 番目): A homozygous NOP14 variant is likely to cause recurrent pregnancy loss. *J Hum Genet*, 63(4): 425-430, 2018. doi:

- 10.1038/s10038-018-0410-6.
8. Cho K, Yamada M, et al. (20 名中 Shiina16 番目 Ogata17 番目): Heterozygous Mutations in OAS1 Cause Infantile-Onset Pulmonary Alveolar Proteinosis with Hypogammaglobulinemia. *Am J Hum Genet*, 102(3): 480-486, 2018. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.01.019.
 9. Akita T, Aoto K, et al. (20 名中 Shiina4 番目 Ogata17 番目):: De novo variants in CAMK2A and CAMK2B cause neurodevelopmental disorders. *Ann Clin Transl Neurol*, 5(3): 280-296, 2018. doi: 10.1002/acn3.528.
 10. Fassio A, Esposito A, et al. (26 名中 Shiina22 番目 Ogata23 番目): De novo mutations of the ATP6V1A gene cause developmental encephalopathy with epilepsy. *Brain*, 141(6): 1703-1718, 2018. doi: 10.1093/brain/awy092.
 11. Uchiyama Y, Yanagisawa K, et al. (18 名中 Shiina4 番目 Ogata15 番目): A novel CYCS mutation in the α -helix of the CYCS C-terminal domain causes non-syndromic thrombocytopenia. *Clin Genet*, 94(6): 548-553, 2018. doi: 10.1111/cge.13423.
 12. Miyatake S, Schneeberger S, et al. (28 名中 Shiina6 番目 Ogata26 番目): Biallelic COLGALT1 variants are associated with cerebral small vessel disease. *Ann Neurol*, 84(6): 843-853, 2018. doi: 10.1002/ana.25367.
 13. Fujita A, Tsukaguchi H, et al. (16 名中 Shiina8 番目 Ogata13 番目): Homozygous splicing mutation in NUP133 causes Galloway-Mowat syndrome. *Ann Neurol*, 84(6): 814-828, 2018. doi: 10.1002/ana.25370.
 14. Tsuchida N, Hamada K, et al. (19 名中 Hamada2 番目 Shiina3 番目 Ogata17 番目): GRIN2D variants in three cases of developmental and epileptic encephalopathy. *Clin Genet*, 94(6): 538-547, 2018. doi: 10.1111/cge.13454.
 15. Nishio K, Belle R, et al. (10 名中 Sengoku5 番目): Thioether Macrocyclic Peptides Selected against TET1 Compact Catalytic Domain Inhibit TET1 Catalytic Activity. *Chembiochem*, 19(9): 979-985, 2018. doi: 10.1002/cbic.201800047.
 16. Sengoku T, Suzuki T, et al. (10 名中 Sengoku1 番目): Structural basis of protein arginine rhamnosylation by glycosyltransferase EarP. *Nat Chem Biol*, 14(4): 368-374, 2018. doi: 10.1038/s41589-018-0002-y.
 17. Miyatake S, Mitsunashi S, et al. (23 名中 Shiina12 番目 Ogata18 番目): Biallelic Mutations in MYPN, Encoding Myopalladin, Are Associated with Childhood-Onset, Slowly Progressive Nemaline Myopathy. *Am J Hum Genet*, 100(1): 169-178, 2017. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.11.017..
 18. Yamamoto T, Endo W, et al. (14 名中 Shiina9 番目 Ogata11 番目): The first report of Japanese patients with asparagine synthetase deficiency. *Brain Dev*, 39(3): 236-242, 2017. doi: 10.1016/j.braindev.2016.09.010.
 19. Mizuguchi T, Nakashima M, et al. (17 名中 Shiina12 番目 Ogata13 番目): PARS2 and NARS2 mutations in infantile-onset neurodegenerative disorder. *J Hum Genet*, 62(5): 525-529, 2017. doi: 10.1038/jhg.2016.163.
 20. Kasahara K, Shiina M, Fukuda I, Ogata K, Nakamura H: Molecular mechanisms of cooperative binding of transcription factors Runx1-CBF β -Ets1 on the TCR α gene enhancer. *PLoS One*, 12(2): e0172654, 2017. doi: 10.1371/journal.pone.0172654.
 21. Lardelli RM, Schaffer AE, et al. (59 名中 Shiina43 番目 Ogata44 番目): Biallelic Mutations in the 3' Exonuclease TOE1 Cause Pontocerebellar Hypoplasia and Uncover a Role in snRNA Processing. *Nat Genet*, 49(3): 457-464, 2017. doi:10.1038/ng.3762.
 22. Čulić V, Miyake N, et al. (9 名中 Shiina7 番目 Ogata8 番目): Distal arthrogryposis with variable clinical expression caused by TNNI2 mutation. *Hum Genome Var*. 3: 16035, 2016. eCollection Published online 2016 Oct 13. doi: 10.1038/hgv.2016.35.
 23. Miyake N, Fukai R, et al. (33 名中 Shiina9 番目 Ogata10 番目): Biallelic TBCD Mutations Cause Early-Onset Neurodegenerative Encephalopathy. *Am J Hum Genet*. 99(4): 950-961, 2016. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.08.005.
 24. Nakashima M, Kouga T, et al. (12 名中 Shiina4 番目 Ogata10 番目): De novo DNMT1 mutations in two cases of epileptic encephalopathy. *Epilepsia*. 57(1): e18-23, 2016 doi: 10.1111/epi.13257.
 25. Saitsu H, Fukai R, et al. (22 名中 Shiina20 番目 Ogata21 番目): Phenotypic spectrum of GNAO1 variants: epileptic encephalopathy to involuntary movements with severe developmental delay. *Eur J Hum Genet*. 24(1): 129-134. 2016, doi: 10.1038/ejhg.2015.92.
 26. Miyamoto T, Bando Y, et al. (11 名中 Shiina8 番目 Ogata9 番目): A PLK4 mutation causing azoospermia in a man with Sertoli cell-only syndrome. *Andrology*, 4(1): 75-81, 2016. doi: 10.1111/andr.12113.
 27. Fukai R, Saitsu H, et al. (16 名中 Shiina6 番目): De novo missense mutations in NALCN cause developmental and intellectual impairment with hypotonia. *J Hum Genet*, 61(5): 451-455, 2016. doi: 10.1038/jhg.2015.163.

[学会発表](計 16 件)

1. 仙石 徹...横山茂之(7 名中緒方 5 番目): メチル基を数える: ヒストン H4K20 のメチル化状

- 態を特異的に認識する抗体の構造. 第 91 回日本生化学会大会, 京都, 2018, 9.
2. Sengoku T & Ogata K (8 名中 Shiina2 番目 Hamada7 番目): Structural basis for the recognition of the antioxidant response element by the Nrf2-MafG heterodimer. 第 41 回日本分子生物学会年会, 横浜, 2018, 11.
 3. Shiina M, & Ogata K (11 名): Search for anti-leukemic drugs targeting the transcription factor Runx1 by INTENDD. The 137th Annual Meeting of the Pharmaceutical Society of Japan, 3rd International Symposium for Medicinal Sciences, 仙台, 2017, 3.
 4. 内山晃子...緒方一博(8名中椎名2番目浜田3番目): パートナー転写因子存在下における Ets1 のコンフォーメーション分布の変化と活性制御機構. 冬の若手ワークショップ2017, 千葉, 2017, 1.
 5. 椎名政昭...緒方一博(10名中浜田4番目): 転写因子Ets1の天然変性領域のリン酸化による DNA結合制御機構の速度論的解析. 冬の若手ワークショップ2017, 千葉, 2017, 1.
 6. 椎名政昭...緒方一博(8名中浜田3番目): 分子構造に基づく転写因子Nrf2の抗酸化剤応答配列認識機構の解析. 冬の若手ワークショップ2017, 千葉, 2017, 1.
 7. 内山晃子...緒方一博(8名中椎名2番目浜田3番目): パートナー転写因子存在下における Ets1 のコンフォーメーション分布の変化と活性制御機構. 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. 椎名政昭...緒方一博(8名中浜田4番目): 転写因子 Nrf2による酸化ストレス応答配列 (ARE) の認識機構の解析. 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.
 9. Ogata K, Shiina M, Kasahara K, Higo J, Hamada K, Nakamura H: Molecular mechanism for modulation of a multiple transcription factor complex formed on enhancer site up on phosphorylation. 5th International Conference and Exhibition on Metabolomics, Osaka, 2016, 5.
 10. Ogata K, Shiina M, Kasahara K, Higo J, Hamada K, Nakamura H: Molecular behavior of a higher-order complex of multiple transcription factors on enhancer site upon phosphorylation. 6th International Conference on Structural Biology, Structural Biology 2016, New Orleans, 2016, 8.
 11. 内山晃子...緒方一博(8名中椎名2番目浜田3番目): パートナー因子による Ets1 のコンフォーメーション分布の変化と活性制御の解析. 冬の若手ワークショップ 2016, 南都留郡山中湖村, 2016, 2.
 12. 椎名政昭...緒方一博(10名中浜田2番目): 転写因子 Ets1 の天然変性領域のリン酸化による DNA 結合制御機構の速度論的解析. 冬の若手ワークショップ 2016, 南都留郡山中湖村, 2016, 2.
 13. 鈴木香絵...緒方一博(8名中椎名2番目浜田3番目): 分子構造に基づく転写因子 Nuclear factor (erythroid-derived2)-like2 (Nrf2) の抗酸化剤応答配列認識機構の解析. 冬の若手ワークショップ 2016, 南都留郡山中湖村, 2016, 2.
 14. Shiina M: Molecular mechanisms for modulation of a multiple transcription factor complex formed on enhancer. 計算タンパク質科学研究会(CPS)2016年度勉強会, 函館, 2016, 9.
 15. 内山晃子...緒方一博(8名中椎名2番目浜田3番目): パートナー因子による Ets1 のコンフォーメーション分布の変化と活性制御機構の解析. 第 39 回日本分子生物学会年会, 横浜, 2016, 12.
 16. 椎名政昭...緒方一博(8名中浜田7番目): 転写因子 Ets1 の天然変性領域のリン酸化による DNA 結合制御機構の速度論的解析. 第 39 回日本分子生物学会年会, 横浜, 2016, 12.

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名: 濱田 恵輔
 ローマ字氏名: Hamada Keisuke
 所属研究機関名: 横浜市立大学
 部局名: 医学部
 職名: 助教
 研究者番号(8桁): 00344052

研究分担者氏名: 仙石 徹
 ローマ字氏名: Sengoku Toru
 所属研究機関名: 横浜市立大学
 部局名: 医学部
 職名: 講師
 研究者番号(8桁): 60576312

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。